

Células sanguíneas, inmunidad y coagulación sanguínea

32. Eritrocitos, anemia y policitemia
33. Resistencia del organismo a la infección:
I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación
34. Resistencia del organismo a la infección:
II. Inmunidad y alergia. Inmunidad innata
35. Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de órganos y de tejidos
36. Hemostasia y coagulación sanguínea

Eritrocitos, anemia y policitemia



Con este capítulo comenzamos la exposición de las *células sanguíneas* y de las células del *sistema macrofágico* y del *sistema linfático*. Primero presentamos las funciones de los eritrocitos, que son las células

más abundantes de la sangre y que son necesarias para el transporte de oxígeno a los tejidos.

Eritrocitos (hematíes)

Una función importante de los eritrocitos, también conocidos como *hematíes*, es transportar *hemoglobina*, que a su vez transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. En algunos animales inferiores, la hemoglobina circula como una proteína libre en el plasma, no encerrada en los eritrocitos. Cuando está libre en el plasma del ser humano, alrededor del 3% se filtra por la membrana capilar hacia el espacio tisular o a través de la membrana glomerular del riñón hacia el filtrado glomerular cada vez que la sangre pasa por los capilares. Luego, la hemoglobina debe permanecer dentro de los eritrocitos para realizar con eficacia sus funciones en los seres humanos.

Los eritrocitos tienen otras funciones además del transporte de la hemoglobina. Por ejemplo, contienen una gran cantidad de *anhidrasa carbónica*, una enzima que cataliza la reacción reversible entre el dióxido de carbono (CO_2) y el agua para formar ácido carbónico (H_2CO_3), aumentando la velocidad de la reacción varios miles de veces. La rapidez de esta reacción posibilita que el agua de la sangre transporte enormes cantidades de CO_2 en forma de ion bicarbonato (HCO_3^-) desde los tejidos a los pulmones, donde se convierte en CO_2 y se expulsa a la atmósfera como un producto de desecho del organismo. La hemoglobina de las células es un excelente *amortiguador acidobásico* (igual que la mayoría de las proteínas), de manera que los eritrocitos son responsables de la mayor parte del poder amortiguador acidobásico de la sangre completa.

Forma y tamaño de los eritrocitos. Los eritrocitos normales, que se muestran en la figura 32-3, son discos bicóncavos que tienen un diámetro medio de unos $7,8 \mu\text{m}$

y un espesor de $2,5 \mu\text{m}$ en su punto más grueso y de $1 \mu\text{m}$ o menos en el centro. El volumen medio del eritrocito es de $90\text{-}95 \mu\text{m}^3$.

Las formas de los eritrocitos pueden cambiar mucho a medida que las células son exprimidas a través de los capilares. En realidad, el eritrocito es una «bolsa» que puede deformarse casi de cualquier forma. Además, debido a que la célula normal tiene un gran exceso de membrana para la cantidad de material que tiene dentro, la deformación no estira mucho la membrana y, en consecuencia, no rompe la célula, como les ocurriría a otras muchas.

Concentración de eritrocitos en la sangre. En los varones sanos, el número medio de eritrocitos por milímetro cúbico es de $5.200.000 (\pm 300.000)$; en las mujeres es de $4.700.000 (\pm 300.000)$. Las personas que viven en altitudes elevadas tienen más eritrocitos, como se comenta más adelante.

Cantidad de hemoglobina en las células. Los eritrocitos tienen la capacidad de concentrar la hemoglobina en el líquido celular hasta unos 34g por cada 100ml de células. La concentración no aumenta por encima de este valor porque este es el límite metabólico del mecanismo formador de la hemoglobina en la célula. Además, en las personas normales el porcentaje de hemoglobina es casi siempre cercano al máximo en cada célula. Pero cuando la formación de hemoglobina es deficiente, el porcentaje de hemoglobina en las células puede reducirse muy por debajo de este valor, y el volumen del eritrocito puede también reducirse por la menor cantidad de hemoglobina que llena la célula.

Cuando el hematocrito (el porcentaje de sangre que son células, normalmente del 40-45%) y la cantidad de hemoglobina en cada célula son normales, la sangre completa de los varones contiene una media de 15g de hemoglobina por 100ml de células; en las mujeres contiene una media de 14g por 100ml .

Como se expone en relación con el transporte sanguíneo del oxígeno en el capítulo 40, cada gramo de hemoglobina pura es capaz de combinarse con $1,34 \text{ml}$ de oxígeno. Luego, en un varón normal, puede transportarse un máximo de unos 20ml de oxígeno combinados con la hemoglobina por cada 100ml de sangre y, en una mujer normal, 19ml de oxígeno.

Producción de eritrocitos

Lugares del cuerpo en donde se producen eritrocitos. En las primeras semanas de la vida embrionaria, los eritrocitos nucleados se producen en el *saco vitelino*. Durante el segundo trimestre de gestación, el *hígado* es el principal órgano productor de eritrocitos, pero también se produce un número razonable en el *bazo* y en los *ganglios linfáticos*. Después, durante el último mes de gestación y tras el nacimiento, los eritrocitos se producen exclusivamente en la *médula ósea*.

Como se muestra en la figura 32-1, la médula ósea de casi todos los huesos produce eritrocitos hasta que una persona tiene 5 años de edad. Las médulas de los huesos largos, excepto las porciones proximales de los húmeros

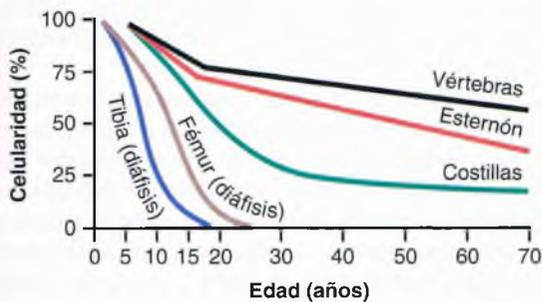


Figura 32-1 Intensidades relativas de producción de eritrocitos en la médula ósea de diferentes huesos en diferentes edades.

y las tibias, se hacen muy grasas y no producen más eritrocitos después de los 20 años. Más allá de esta edad, la mayoría de los eritrocitos continúa produciéndose en la médula de los huesos membranosos, como las vértebras, el esternón, las costillas y los ilíacos. Incluso en estos huesos, la médula ósea es menos productiva a medida que aumenta la edad.

Génesis de los eritrocitos

Células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales, inductores del crecimiento e inductores de la diferenciación. Las células sanguíneas comienzan sus vidas en la médula ósea a partir de un solo tipo de célula llamado *célula precursora hematopoyética pluripotencial*, de la cual derivan todas las células de la sangre. La figura 32-2 muestra las sucesivas divisiones de las células pluripotenciales para formar las diferentes células sanguíneas. A medida que se reproducen estas células, una pequeña parte de ellas permanece exactamente igual que las células pluripotenciales originales y se queda en la médula ósea para mantener el aporte, aunque su número disminuye con la edad. Pero la mayoría de las células reproducidas se diferencia hasta formar los otros tipos celulares mostrados en la figura 32-2. Las células en un estadio intermedio son muy parecidas a las células precursoras pluripotenciales, aunque ya estén comprometidas en una línea celular en particular y reciben el nombre de *células precursoras comprometidas*.

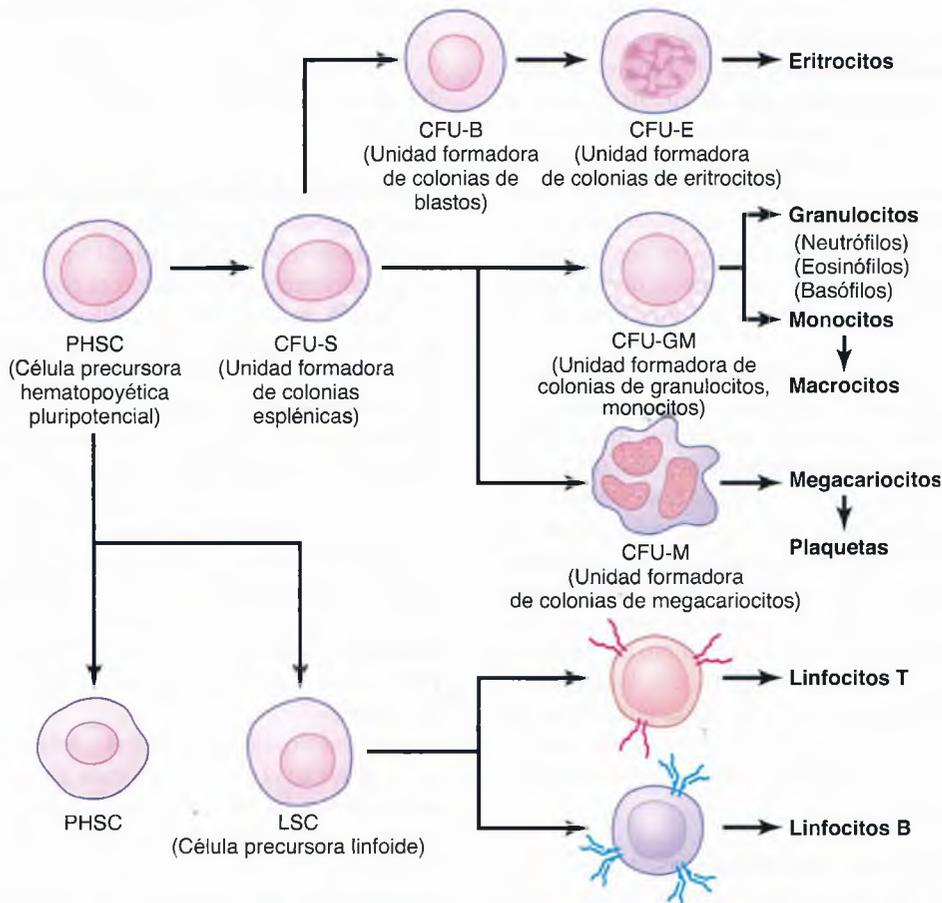


Figura 32-2 Formación de diferentes células sanguíneas a partir de la *célula precursora hematopoyética pluripotencial* (PHSC) en la médula ósea.

Las diferentes células precursoras comprometidas, cuando crecen en cultivos, producirán colonias de tipos especiales de células sanguíneas. Una célula precursora comprometida que produzca eritrocitos se llama *unidad formadora de colonias de eritrocitos*, y se usa la abreviatura CFU-E para designarla. Además, las unidades formadoras de colonias que forman granulocitos y monocitos tienen la designación CFU-GM y así sucesivamente.

El crecimiento y reproducción de las diferentes células precursoras están controlados por múltiples proteínas llamadas *inductores del crecimiento*. Se han descrito cuatro inductores principales del crecimiento, cada uno con características diferentes. Uno de ellos, la *interleucina 3*, favorece el crecimiento y reproducción de casi todos los tipos diferentes de células precursoras comprometidas, mientras que otros inducen el crecimiento sólo de tipos específicos.

Los inductores del crecimiento favorecen el crecimiento de las células, pero no su diferenciación. Esta es la función de otro grupo de proteínas llamadas *inductores de la diferenciación*. Cada una de ellas hace que un tipo de célula precursora comprometida se diferencie uno o más pasos hacia la célula sanguínea adulta final.

La formación de inductores del crecimiento y de inductores de la diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. Por ejemplo, en el caso de los eritrocitos (hematíes), la exposición de la sangre a poco oxígeno durante un período largo provoca el crecimiento, la diferenciación y la producción de un número mucho mayor de eritrocitos, como se expondrá más adelante en este capítulo. En el caso de algunos leucocitos, las infecciones provocan el crecimiento, diferenciación y formación final de tipos

específicos de leucocitos que son necesarios para combatir cada infección.

Estadios de diferenciación de los eritrocitos

La primera célula que puede identificarse como perteneciente a la serie eritrocítica es el *proeritroblasto*, que se muestra como punto inicial en la figura 32-3. Bajo el estímulo adecuado se forman grandes números de estas células a partir de las células precursoras CFU-E.

Una vez que se ha formado el proeritroblasto, se divide múltiples veces formando finalmente muchos eritrocitos maduros. Las células de primera generación se llaman *eritroblastos basófilos* porque se tiñen con colorantes básicos; la célula ha acumulado en este momento muy poca hemoglobina. En las generaciones siguientes, como se muestra en la figura 32-3, las células se llenan de hemoglobina hasta una concentración de alrededor del 34%, el núcleo se condensa hasta un tamaño pequeño y su resto final se absorbe o expulsa de la célula. Al mismo tiempo se reabsorbe el retículo endoplásmico. La célula en este estadio se llama *reticulocito* porque todavía contiene una pequeña cantidad de material basófilo, que corresponde a restos de aparato de Golgi, mitocondrias y algunos orgánulos citoplasmáticos. Durante el estadio de reticulocito, la célula pasa de la médula ósea a los capilares sanguíneos mediante *diapédesis* (se exprimen a través de los poros de la membrana capilar).

El material basófilo restante en el reticulocito desaparece normalmente en 1-2 días, y la célula es después un *eritrocito maduro*. Debido a la corta vida de los reticulocitos, su concentración entre los eritrocitos sanguíneos es normalmente algo menor del 1%.

GÉNESIS DE LOS ERITROCITOS

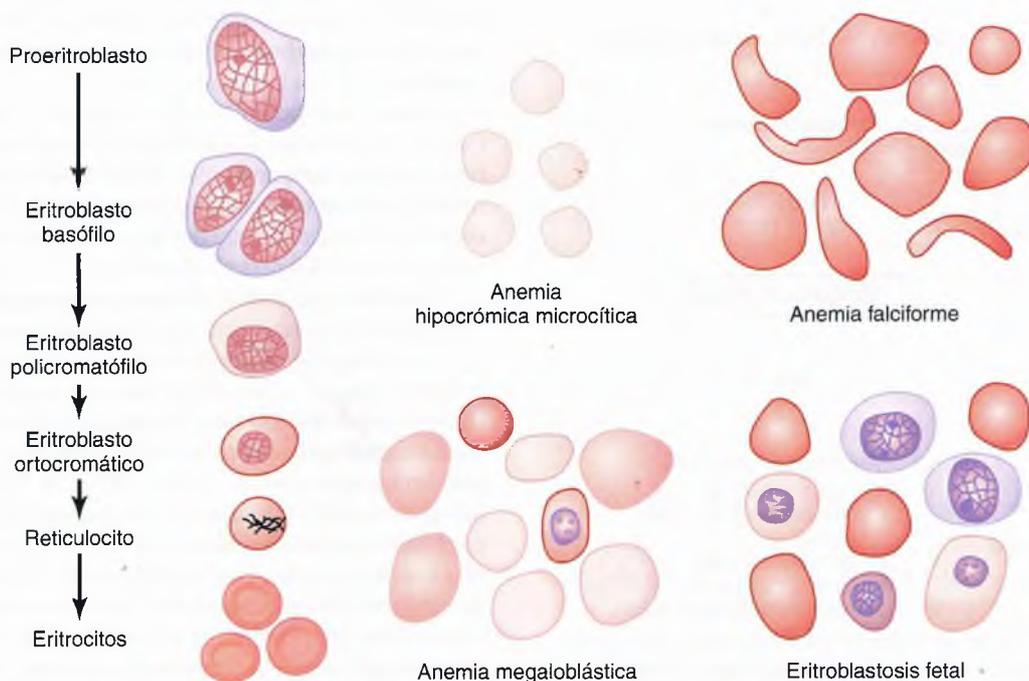


Figura 32-3 Génesis de eritrocitos normales y características de los eritrocitos en diferentes tipos de anemias.

Regulación de la producción de eritrocitos: función de la eritropoyetina

La masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio está regulada dentro de límites estrechos, de manera que: 1) siempre se dispone de un número adecuado de eritrocitos que transporten suficiente oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, aunque 2) las células no se hacen tan numerosas como para impedir el flujo sanguíneo. Este mecanismo de control se muestra en el diagrama de la figura 32-4 y es como sigue.

La oxigenación tisular es el regulador más importante de la producción de eritrocitos. Cualquier trastorno que reduzca la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos aumenta habitualmente la producción de eritrocitos. Por tanto, cuando una persona desarrolla una *anemia* extrema por una hemorragia o cualquier otro trastorno, la médula ósea comienza de inmediato a producir grandes cantidades de eritrocitos. Además, la destrucción de porciones importantes de la médula ósea por cualquier mecanismo, en especial por un tratamiento con rayos X, provoca una hiperplasia de la médula ósea que intenta suplir las demandas de eritrocitos del organismo.

En *altitudes muy altas*, donde la cantidad de oxígeno en el aire está muy reducida, se transporta una cantidad insuficiente de oxígeno a los tejidos, y la producción de eritrocitos se ve muy aumentada. En este caso, no es la concentración de eritrocitos en la sangre la que controla su producción, sino la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos en relación con la demanda tisular de oxígeno.

Varias enfermedades de la circulación que reducen el flujo sanguíneo tisular, y en particular las que impiden la absorción de oxígeno por la sangre a su paso por los pulmones, pueden aumentar la producción de eritrocitos. Esto se ve especialmente en la *insuficiencia cardíaca* prolongada y en muchas *enfermedades pulmonares*, porque la hipoxia tisular debida a estos trastornos aumenta la producción de eritrocitos, con

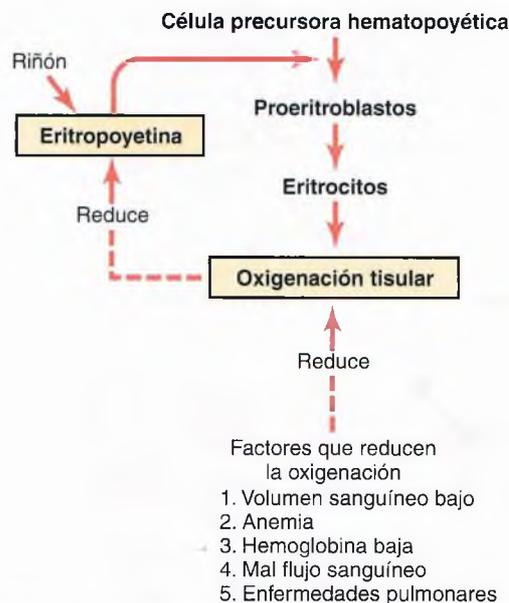


Figura 32-4 Función del mecanismo eritropoyético para aumentar la producción de eritrocitos cuando se reduce la oxigenación tisular.

un incremento resultante del hematocrito y habitualmente también del volumen sanguíneo.

La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos y su formación aumenta en respuesta a la hipoxia. El principal estímulo para la producción de eritrocitos en los estados de escasez de oxígeno es una hormona circulante llamada *eritropoyetina*, una glucoproteína con una masa molecular de 34.000. Si no hay eritropoyetina, la hipoxia tiene poco o ningún efecto estimulador sobre la producción de eritrocitos. Pero cuando el sistema de la eritropoyetina es funcional, la hipoxia aumenta mucho la producción de eritropoyetina, y esta potencia a su vez la formación de eritrocitos hasta que se alivie la hipoxia.

Participación de los riñones en la formación de eritropoyetina. Normalmente, alrededor del 90% de toda la eritropoyetina se forma en los riñones; el resto se forma sobre todo en el hígado. No se sabe exactamente dónde se forma la eritropoyetina en los riñones. Algunos estudios sugieren que la eritropoyetina es secretada principalmente por células intersticiales de tipo fibroblasto que rodean a los túbulos en la corteza y la médula exterior, donde tiene lugar buena parte del consumo de oxígeno en los riñones. Es probable que otras células, entre ellas las células epiteliales renales en sí, secreten también la eritropoyetina como respuesta a hipoxia.

La hipoxia del tejido renal conduce a niveles tisulares superiores de *factor 1 inducible por hipoxia* (HIF-1), que actúa como un factor de transcripción para un gran número de genes inducibles por hipoxia, entre ellos el gen de la eritropoyetina. HIF-1 se une a un *elemento de respuesta a hipoxia* que reside en el gen de la eritropoyetina, con lo que induce la transcripción de ARNm y, en última instancia, el aumento de la síntesis de eritropoyetina.

A veces, la hipoxia en otras partes del cuerpo, pero no en los riñones, estimula la secreción renal de eritropoyetina, lo que indica que pueda haber algún sensor extrarrenal que envíe una señal adicional a los riñones para producir esta hormona. En particular, la noradrenalina y la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan la producción de eritropoyetina.

Cuando se extirpan los dos riñones en una persona o cuando una nefropatía los destruye, la persona siempre se hace muy anémica porque el 10% de la eritropoyetina normal formada en otros tejidos (sobre todo en el hígado) sólo consigue formar entre una tercera parte y la mitad de los eritrocitos necesarios para el organismo.

Efecto de la eritropoyetina en la eritrogenia. Cuando a un animal o a una persona se le coloca en una atmósfera con poco oxígeno, comienza a formarse eritropoyetina en minutos a horas, y la producción máxima tiene lugar en menos de 24 h. Pero todavía no aparecen eritrocitos nuevos en la sangre circulante hasta unos 5 días después. A partir de este hecho, así como de otros estudios, se ha determinado que el efecto importante de la eritropoyetina es estimular la producción de proeritroblastos a partir de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Además, una vez que se forman los proeritroblastos, la eritropoyetina hace que estas células pasen con mayor rapidez de lo normal a través de los diferentes estadios eritroblásticos, lo que acelera la producción de nuevos eritrocitos. La producción rápida

de células continúa mientras la persona permanezca en una situación de escasez de oxígeno o hasta que se hayan producido suficientes eritrocitos para transportar cantidades adecuadas de oxígeno a los tejidos a pesar de la escasez de oxígeno; en este momento, la producción de eritropoyetina se reduce a un valor que mantendrá el número necesario de eritrocitos, pero no un exceso.

Si no hay eritropoyetina, se forman pocos eritrocitos en la médula ósea. En el otro extremo, cuando se forman grandes cantidades de eritropoyetina y hay abundante hierro y otros nutrientes necesarios, la producción de eritrocitos puede aumentar a quizás 10 o más veces con respecto a lo normal. Por tanto, el mecanismo de la eritropoyetina para controlar la producción de eritrocitos es muy potente.

Maduración de los eritrocitos: necesidad de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) y ácido fólico

Debido a la necesidad continua de reponer los eritrocitos, las células eritropoyéticas de la médula ósea se encuentran entre las células de todo el organismo que más rápidamente crecen y se reproducen. Luego, como sería de esperar, su maduración y producción están influidas mucho por el estado nutricional de la persona.

Especialmente importantes para la maduración final de los eritrocitos son dos vitaminas, la *vitamina B₁₂* y el *ácido fólico*. Ambas son esenciales para la síntesis de ADN, porque cada una de ellas es necesaria de forma diferente para la formación de trifosfato de timidina, uno de los bloques esenciales del ADN. Luego, la falta de vitamina B₁₂ o de ácido fólico da lugar a un ADN anormal o reducido y, en consecuencia, a que no se produzcan la maduración y división nuclear. Además, las células eritroblásticas de la médula ósea, además de no proliferar con rapidez, producen sobre todo eritrocitos mayores de lo normal llamados *macroцитos*, y la propia célula tiene una membrana frágil y es a menudo irregular, grande y oval en lugar del disco bicóncavo habitual. Estas células mal formadas, tras entrar en la circulación, son capaces de transportar oxígeno normalmente, pero su fragilidad les acorta la vida a la mitad o un tercio de lo normal. Luego se dice que la deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico provoca un *fallo en la maduración* en el proceso de la eritropoyesis.

Fallo en la maduración debido a una malabsorción de vitamina B₁₂ en el aparato digestivo: anemia perniciosa. Una causa común de fallo en la maduración de los eritrocitos es que no se absorbe vitamina B₁₂ en el aparato digestivo. Esto ocurre a menudo en la enfermedad *anemia perniciosa*, cuya anomalía básica es una *mucosa gástrica atrófica* que no produce secreciones gástricas normales. Las células parietales de las glándulas gástricas secretan una glucoproteína llamada *factor intrínseco*, que se combina con la vitamina B₁₂ presente en el alimento y hace posible su absorción por el intestino. Lo hace de la siguiente manera: 1) el factor intrínseco se une fuertemente a la vitamina B₁₂ y, en este estado de unión, esta está protegida de la digestión por las secreciones digestivas; 2) todavía en su estado de unión, el factor intrínseco se une a receptores específicos situados en las membranas del borde en cepillo de las células mucosas en el íleon, y 3) después, la vitamina B₁₂ es transportada al torrente sanguíneo durante las siguientes horas por el proceso

de la pinocitosis, que permite el paso del factor intrínseco y la vitamina juntos a través de la membrana. Luego la falta de factor intrínseco disminuye la disponibilidad de vitamina B₁₂ por su absorción deficiente.

Una vez que se ha absorbido la vitamina B₁₂ en el aparato digestivo, primero se almacena en grandes cantidades en el hígado y después se libera lentamente a medida que la médula ósea la necesita. La cantidad mínima de vitamina B₁₂ necesaria cada día para mantener la maduración normal de los eritrocitos es sólo de 1-3 µg, y el almacén normal en el hígado y otros tejidos del organismo es unas 1.000 veces esta cantidad. Luego suelen ser necesarios 3-4 años de absorción defectuosa de la vitamina B₁₂ para que se produzca una anemia por fallo en la maduración.

Fallo en la maduración causado por una deficiencia de ácido fólico (ácido pteroilglutámico). El ácido fólico es un constituyente normal de las verduras verdes, algunas frutas y las carnes (en especial del hígado). Sin embargo, se destruye con facilidad durante el cocinado. Además, las personas con anomalías en la absorción intestinal, como la enfermedad frecuente del intestino delgado llamada *esprúe*, tienen a menudo dificultades graves para absorber ácido fólico y vitamina B₁₂. Luego, en muchos casos de fallo en la maduración, la causa es una deficiencia en la absorción intestinal del ácido fólico y de la vitamina B₁₂.

Formación de hemoglobina

La síntesis de hemoglobina comienza en los proeritroblastos y continúa incluso en el estadio de reticulocito de los eritrocitos. Luego, cuando los reticulocitos dejan la médula ósea y pasan al torrente sanguíneo, continúan formando mínimas cantidades de hemoglobina durante otro día más o menos hasta que se convierten en un eritrocito maduro.

La figura 32-5 muestra los pasos químicos básicos en la formación de la hemoglobina. En primer lugar, la succinil CoA, formada en el ciclo metabólico de Krebs (como se explica en el capítulo 67), se une a la glicina para formar una molécula de pirrol. A su vez, cuatro pirroles se combinan para formar la protoporfirina IX, que a su vez se combina con hierro para formar la molécula de *hemo*. Finalmente, cada molécula de hemo se combina con una cadena polipeptídica larga, una *globina* sintetizada por los ribosomas, formando una subunidad de hemoglobina llamada *cadena de hemoglobina* (fig. 32-6). Cada cadena tiene una masa molecular de 16.000; cuatro de ellas se unen a su vez mediante enlaces débiles para formar la molécula de hemoglobina completa.

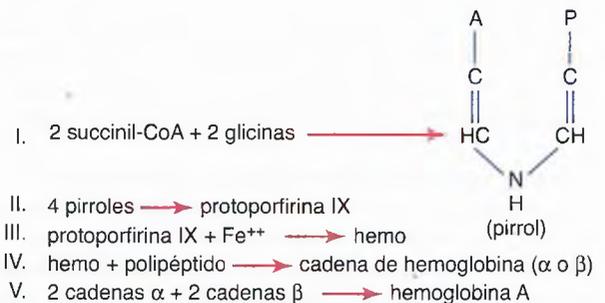


Figura 32-5 Formación de la hemoglobina.

© El VIH. Frotocopiar sin autorización es un delito.

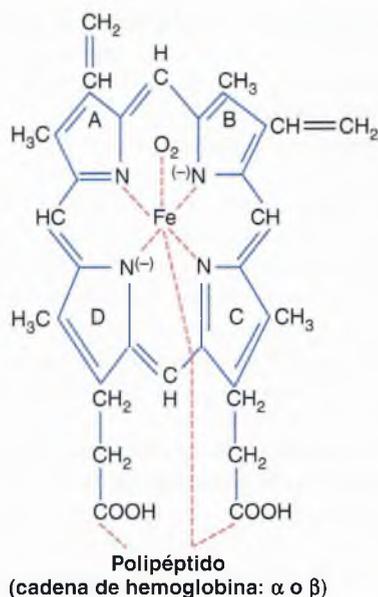


Figura 32-6 Estructura básica de la molécula de hemoglobina que muestra una de las cuatro cadenas hemo que se unen entre sí para formar la molécula de hemoglobina.

Hay varias variaciones ligeras en las diferentes subunidades de cadenas de hemoglobina, dependiendo de la composición en aminoácidos de la porción polipeptídica. Los diferentes tipos de cadenas se denominan *cadena alfa*, *cadena beta*, *cadena gamma* y *cadena delta*. La forma más común de hemoglobina en el ser humano adulto, la *hemoglobina A*, es una combinación de *dos cadenas alfa* y *dos cadenas beta*. La hemoglobina A tiene un peso molecular de 64.458.

Debido a que cada cadena de hemoglobina tiene un grupo protésico hemo que contiene un átomo de hierro, y debido a que hay cuatro cadenas de hemoglobina en cada molécula de hemoglobina, encontramos cuatro átomos de hierro en cada molécula de hemoglobina; cada uno de ellos se une mediante enlaces débiles a una molécula de oxígeno, lo que supone un total de cuatro moléculas de oxígeno (u ocho átomos de oxígeno) que puede transportar cada molécula de hemoglobina.

Los tipos de cadenas de hemoglobina en la molécula de hemoglobina determinan la afinidad de unión de la hemoglobina por el oxígeno. Las anomalías en las cadenas pueden alterar también las características físicas de la molécula de hemoglobina. Por ejemplo, en la *anemia falciforme*, el aminoácido *valina* sustituye al *ácido glutámico* en un punto de cada una de las dos cadenas beta. Cuando este tipo de hemoglobina se expone a cantidades bajas de oxígeno, forma cristales alargados dentro de los eritrocitos que alcanzan a veces 15 μm de longitud. Esto imposibilita prácticamente el paso de las células a través de muchos capilares pequeños y es probable que los extremos afilados de los cristales rompan las membranas celulares, lo que provoca la anemia falciforme.

Combinación de la hemoglobina con el oxígeno. La característica más importante de la molécula de hemoglobina es su capacidad para combinarse mediante enlaces débiles y reversibles con el oxígeno. Esta capacidad se comenta en el capítulo 40 en relación con la respiración porque la principal función de la hemoglobina en el organismo es combi-

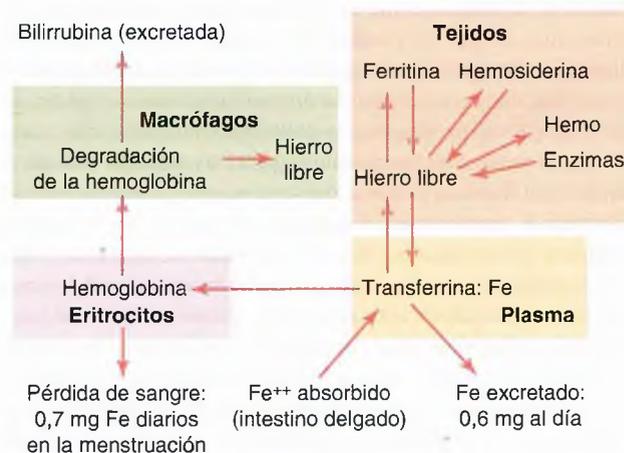
narse con el oxígeno en los pulmones y después liberar este oxígeno fácilmente en los capilares de los tejidos periféricos, donde la tensión gaseosa del oxígeno es mucho menor que en los pulmones.

El oxígeno *no se combina* con los dos enlaces positivos del hierro en la molécula de hemoglobina. En cambio, se une débilmente con uno de los también conocidos como enlaces de coordinación del átomo de hierro. Se trata de un enlace extremadamente débil, por lo que la combinación puede revertirse fácilmente. Además, el oxígeno no se convierte en oxígeno iónico sino que se transporta en forma de oxígeno molecular (compuesto de dos átomos de oxígeno) a los tejidos donde, debido a su combinación débil y fácilmente reversible, se libera a los líquidos tisulares en forma de oxígeno molecular en lugar de oxígeno iónico.

Metabolismo del hierro

Debido a que el hierro es importante para la formación no sólo de la hemoglobina sino también de otros elementos esenciales del organismo (p. ej., *mioglobina*, *citocromos*, *citocromo oxidasa*, *peroxidasa*, *catalasa*), es importante conocer los medios mediante los cuales el organismo utiliza el hierro. La cantidad total de hierro en el organismo es de una media de 4-5 g, y el 65% está en forma de hemoglobina. Alrededor del 4% está en forma de mioglobina, el 1% de diversos compuestos del hemo que favorecen la oxidación intracelular, el 0,1% combinado con la proteína transferrina en el plasma sanguíneo y el 15-30% se almacena para su uso posterior, sobre todo en el sistema reticuloendotelial y en las células del parénquima hepático, sobre todo en forma de ferritina.

Transporte y almacén del hierro. El transporte, almacén y metabolismo del hierro en el organismo se muestran en el diagrama de la figura 32-7 y pueden explicarse como sigue. Cuando el hierro se absorbe del intestino delgado, se combina inmediatamente en el plasma sanguíneo con una β -globulina, la *apotransferrina*, para formar *transferrina*, que después se transporta al plasma. El hierro se une débilmente a la transferrina y, en consecuencia, puede liberarse en cualquier célula tisular en cualquier punto del cuerpo. El exceso de hierro en la sangre se deposita especialmente en los hepatocitos y menos en las células reticuloendoteliales de la médula ósea.



En el citoplasma celular, el hierro se combina sobre todo con una proteína, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. La apoferritina tiene un peso molecular de unos 460.000 y cantidades variables de hierro pueden combinarse en grupos de radicales de hierro con esta gran molécula; luego, la ferritina puede contener sólo una pequeña cantidad de hierro o una gran cantidad. Este hierro almacenado en forma de ferritina se llama *hierro de depósito*.

Cantidades menores de hierro en la reserva están en una forma muy insoluble llamada *hemosiderina*. Esto es especialmente cierto cuando la cantidad total de hierro del organismo es mayor de la que puede acomodar la reserva de apoferritina. La hemosiderina se acumula en las células en forma de grandes cúmulos que pueden observarse con microscopía en forma de partículas grandes. Por el contrario, las partículas de ferritina son tan pequeñas y están tan dispersas que sólo se pueden ver en el citoplasma celular mediante microscopía electrónica.

Cuando la cantidad de hierro en el plasma se reduce mucho, parte del hierro de la reserva de la ferritina se libera fácilmente y se transporta en forma de transferrina en el plasma hasta las zonas del organismo donde se necesita. Una característica única de la molécula de transferrina es que se une fuertemente a receptores presentes en las membranas celulares de los eritroblastos en la médula ósea. Después, junto a su hierro unido, lo ingieren los eritroblastos mediante endocitosis. Allí la transferrina deja el hierro directamente en la mitocondria, donde se sintetiza el hemo. En las personas que no tienen cantidades adecuadas de transferrina en la sangre, la imposibilidad de transportar el hierro a los eritroblastos de esta forma puede provocar una *anemia hipocrómica grave* (es decir, eritrocitos que contienen mucha menos hemoglobina de lo normal).

Cuando los eritrocitos han acabado su ciclo vital de unos 120 días y son destruidos, la hemoglobina liberada de las células es ingerida por las células monocitofagocíticas. Allí se libera el hierro y se almacena sobre todo en la reserva de ferritina para usarla cuando sea necesario para la formación de hemoglobina nueva.

Pérdida diaria de hierro. Un varón excreta unos 0,6 mg de hierro al día, sobre todo en las heces. Se pierden cantidades adicionales de hierro cuando se produce una hemorragia. En una mujer, la pérdida menstrual adicional de sangre lleva las pérdidas a largo plazo de hierro a una media de 1,3 mg/día.

Absorción de hierro en el aparato digestivo

El hierro se absorbe en todo el intestino delgado, sobre todo mediante el siguiente mecanismo. El hígado secreta cantidades moderadas de *apotransferrina* en la bilis, que fluye a través de la vía biliar hasta el duodeno. Aquí la apotransferrina se une al hierro libre y también a ciertos compuestos que lo contienen, como la hemoglobina y la mioglobina de la carne, dos de las fuentes de hierro más importantes de la dieta. Esta combinación se llama *transferrina*. Esta es a su vez atraída a receptores presentes en las células epiteliales intestinales a los que se une. Después, la molécula de transferrina, que lleva su almacén de hierro, es absorbida mediante pinocito-

sis por las células epiteliales y después liberada a los capilares sanguíneos que hay debajo de estas células en forma de *transferrina plasmática*.

La absorción intestinal de hierro es muy lenta, con una intensidad máxima de sólo unos miligramos diarios. Esto significa que, incluso con tremendas cantidades de hierro en los alimentos, sólo se absorben proporciones pequeñas.

Regulación del hierro corporal total mediante la regulación de la absorción. Cuando el organismo está saturado de hierro de manera que casi toda la apoferritina de las zonas de almacén del hierro está ya combinada con el hierro, se reduce mucho la absorción de hierro en el intestino. Por el contrario, cuando los almacenes de hierro se han vaciado, la absorción puede acelerarse probablemente cinco o más veces sobre lo normal. De este modo, el hierro corporal total se regula sobre todo modificando la velocidad de absorción.

El ciclo vital de los eritrocitos es de unos 120 días

Cuando los eritrocitos salen de la médula ósea hacia el sistema circulatorio, suelen circular una media de 120 días antes de ser destruidos. Aunque los eritrocitos maduros no tienen núcleo, mitocondrias ni retículo endoplásmico, tienen enzimas citoplásmicas capaces de metabolizar la glucosa y formar pequeñas cantidades de ATP. Estas enzimas también: 1) mantienen la flexibilidad de la membrana celular; 2) mantienen el transporte de iones en la membrana; 3) mantienen el hierro de la hemoglobina en la forma ferrosa en lugar de en la férrica, y 4) impiden la oxidación de las proteínas en los eritrocitos. Incluso así, los sistemas metabólicos de los eritrocitos viejos son cada vez menos activos y más frágiles, probablemente porque sus procesos vitales se desgastan.

Una vez que la membrana del eritrocito se hace frágil, la célula se rompe durante el paso a través de algunos puntos rígidos de la circulación. Muchos de los eritrocitos se autodestruyen en el bazo, donde son exprimidos a través de la pulpa roja esplénica. Allí, los espacios entre las trabéculas estructurales de la pulpa roja, a través de los cuales debe pasar la mayoría de los eritrocitos, tienen sólo un diámetro de 3 μm , comparados con los 8 μm del eritrocito. Cuando se extirpa el bazo, el número de eritrocitos anormales viejos que circula en la sangre aumenta considerablemente.

Destrucción de la hemoglobina. Cuando los eritrocitos estallan y liberan su hemoglobina, esta es fagocitada casi de inmediato por los macrófagos en muchas partes del organismo, pero en especial en las células de Kupffer del hígado y en los macrófagos del bazo y de la médula ósea. Durante las siguientes horas o días, los macrófagos liberan el hierro de la hemoglobina y vuelve de nuevo a la sangre, para su transporte por medio de la transferrina a la médula ósea para la producción de eritrocitos nuevos o al hígado u otros tejidos para su almacén en forma de ferritina. La porción porfirina de la molécula de hemoglobina es convertida por los macrófagos, por medio de una serie de pasos, en el pigmento biliar *bilirrubina*, que se libera a la sangre y después se libera del organismo mediante secreción hepática a

la bilis; esto se expone en relación con la función hepática en el capítulo 70.

Anemias

Anemia significa deficiencia de hemoglobina en la sangre, lo que puede deberse a que hay muy pocos eritrocitos o muy poca hemoglobina en ellos. Algunos tipos de anemia y sus causas fisiológicas son las siguientes.

Anemia por pérdida de sangre. Tras una hemorragia rápida, el organismo sustituye la porción líquida del plasma en 1-3 días, pero esto deja una concentración baja de eritrocitos. Si no se produce una segunda hemorragia, la concentración de eritrocitos suele normalizarse en 3 a 6 semanas.

En las pérdidas continuas de sangre, una persona no puede con frecuencia absorber suficiente hierro de los intestinos como para formar hemoglobina tan rápidamente como la pierde. Entonces los eritrocitos se producen mucho más pequeños de lo normal y tienen muy poca hemoglobina dentro, lo que da lugar a una *anemia hipocrómica microcítica*, que se muestra en la figura 32-3.

Anemia aplásica. *Aplasia de la médula ósea* significa falta de función en la médula ósea. Por ejemplo, una persona expuesta a altas dosis de radiación o a quimioterapia para tratamiento del cáncer puede sufrir daños en las células madre de la médula ósea, seguido en unas semanas de anemia. Además, dosis elevadas de ciertos productos químicos tóxicos, como los insecticidas o el benceno de la gasolina, pueden provocar el mismo efecto. En trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso, el sistema inmunitario empieza a atacar a células sanas, como las células madre de la médula ósea, lo que puede conducir a anemia aplásica. En aproximadamente la mitad de los casos se desconoce la causa, en un trastorno que se denomina *anemia aplásica idiopática*.

Las personas con anemia aplásica grave suelen morir, salvo que reciban tratamiento con transfusiones sanguíneas, que pueden elevar temporalmente la cantidad de eritrocitos, o un trasplante de médula ósea.

Anemia megaloblástica. Basándonos en los comentarios previos sobre la vitamina B₁₂, el ácido fólico y el factor intrínseco de la mucosa gástrica, podemos comprender con facilidad que la pérdida de cualquiera de ellos puede reducir la reproducción de los eritroblastos en la médula ósea. Como resultado, los eritrocitos crecen demasiado grandes, con formas extrañas, y se denominan *megaloblastos*. De este modo, la atrofia de la mucosa gástrica, como ocurre en la *anemia perniciosa*, o la pérdida de todo el estómago, como ocurre tras una gastrectomía quirúrgica total, pueden llevar a una anemia megaloblástica. Además, los pacientes que tienen esprúe intestinal, donde se absorben mal el ácido fólico, la vitamina B₁₂ y otros compuestos vitamínicos B, sufren a menudo anemia megaloblástica. Debido a que en estos estados los eritroblastos no pueden proliferar tan rápidamente como para formar un número normal de eritrocitos, los eri-

trocitos que se forman tienen casi todos un tamaño excesivo, formas raras y membranas frágiles. Estas células se rompen con facilidad, dejando a la persona con un número inadecuado de eritrocitos.

Anemia hemolítica. Diferentes anomalías de los eritrocitos, muchas de las cuales son hereditarias, hacen frágiles a las células, de manera que se rompen fácilmente cuando atraviesan los capilares, en especial los del bazo. Aunque el número de eritrocitos formados sea normal, o incluso mucho mayor que el normal en algunas enfermedades hemolíticas, la vida del eritrocito frágil es tan corta que las células se destruyen más rápidamente de lo que se forman, y se produce una anemia grave.

En la *esferocitosis hereditaria*, los eritrocitos son muy pequeños y *esféricos* en lugar de discos bicóncavos. Estas células no pueden soportar las fuerzas de compresión porque no tienen la estructura de membrana normal flexible ni la forma de bolsa de los discos bicóncavos. Al pasar a través de la pulpa esplénica y otros lechos vasculares rígidos, se rompen con mayor facilidad ante una compresión incluso ligera.

En la *anemia falciforme*, que está presente en el 0,3-1% de los sujetos de África occidental y de raza negra estadounidenses, las células tienen un tipo anormal de hemoglobina llamada *hemoglobina S*, que contiene cadenas beta defectuosas en la molécula de hemoglobina, como se explicó antes en el capítulo. Cuando esta hemoglobina se expone a concentraciones bajas de oxígeno, precipita en cristales largos dentro de los eritrocitos. Estos cristales alargan la célula y le dan el aspecto de hoz en lugar de disco bicóncavo. La hemoglobina precipitada también lesiona la membrana celular, de manera que las células se hacen muy frágiles y se produce una anemia grave. Estos pacientes experimentan con frecuencia un círculo vicioso de acontecimientos llamado «crisis» falciforme, en la cual una tensión baja de oxígeno en los tejidos provoca la formación de la forma de hoz, lo que provoca la rotura de los eritrocitos y, a su vez, una reducción de la tensión de oxígeno y todavía una mayor formación de células en forma de hoz y destrucción celular. Una vez que empieza el proceso, progresa con rapidez y da lugar finalmente a una reducción intensa de los eritrocitos en unas horas y, en algunos casos, la muerte.

En la *eritroblastosis fetal*, los eritrocitos fetales que expresan el Rh son atacados por anticuerpos de la madre que no expresa el Rh. Estos anticuerpos hacen frágiles a las células que expresan el Rh, lo que provoca su rotura y hace que el niño nazca con una anemia grave. Esto se expone en el capítulo 35 en relación con el factor Rh de la sangre. La formación extremadamente rápida de eritrocitos nuevos para compensar las células destruidas en la eritroblastosis fetal da lugar a que se libere un gran número de *blastos* de eritrocitos desde la médula ósea a la sangre.

Efectos de la anemia sobre la función del sistema circulatorio

La viscosidad de la sangre, que se expuso en el capítulo 14, depende en gran medida de la concentración sanguínea de eritrocitos. En la anemia grave, la viscosidad sanguínea puede reducirse hasta 1,5 veces la del agua en lugar del valor normal de alrededor de 3. Esto reduce la resistencia al flujo

sanguíneo en los vasos sanguíneos periféricos, de manera que una cantidad mucho mayor de lo normal fluye a través de los tejidos y vuelve al corazón, lo que aumenta mucho el gasto cardíaco. Además, la hipoxia debida a un menor transporte de oxígeno por la sangre hace que los vasos sanguíneos de los tejidos periféricos se dilaten, lo que permite un mayor incremento del retorno de sangre al corazón y un aumento del gasto cardíaco a un nivel todavía mayor, a veces tres a cuatro veces con respecto a lo normal. Luego uno de los principales efectos de la anemia es el gran *aumento del gasto cardíaco*, así como el *aumento del trabajo de bombeo cardíaco*.

El aumento del gasto cardíaco en la anemia compensa en parte el menor efecto de transporte de oxígeno de la anemia, porque aunque cada unidad de sangre transporta sólo pequeñas cantidades de oxígeno, el flujo sanguíneo puede aumentar lo suficiente para llevar cantidades de oxígeno casi normales a los tejidos. Pero cuando una persona con anemia comienza a hacer ejercicio, el corazón no es capaz de bombear cantidades mucho mayores de sangre de las que está ya bombeando. En consecuencia, durante el ejercicio, lo que aumenta mucho las demandas tisulares de oxígeno, se produce una hipoxia tisular extrema, y puede aparecer una *insuficiencia cardíaca aguda*.

Policitemia

Policitemia secundaria. Cuando el tejido se vuelve hipóxico porque hay poco oxígeno en el aire respirado, como en altitudes elevadas, o porque el oxígeno no llega a los tejidos, como en la insuficiencia cardíaca, los órganos hematopoyéticos producen automáticamente grandes cantidades de eritrocitos. Este trastorno se denomina *policitemia secundaria*, y el recuento de eritrocitos suele aumentar a 6-7 millones/mm³, alrededor de un 30% por encima de lo normal.

Un tipo común de policitemia secundaria, llamada *policitemia fisiológica*, aparece en nativos que viven a altitudes de 4.300-5.600 m, donde el oxígeno atmosférico es muy bajo. El recuento sanguíneo es generalmente de 6-7 millones/mm³; esto permite a estas personas realizar niveles razonablemente altos de trabajo en una atmósfera rarificada.

Policitemia vera (eritremia). Además de aquellas personas que tienen policitemia fisiológica, otras tienen un trastorno patológico conocido como *policitemia vera*, en el que el recuento de eritrocitos puede ser de 7-8 millones/mm³ y el hematocrito del 60-70% en lugar del 40-45% normal. La policitemia vera se debe a una aberración genética en las células hemocitoblásticas que producen eritrocitos. Los blastos no dejan de producir eritrocitos cuando ya hay demasiadas células presentes. Esto da lugar a una producción excesiva de eritrocitos de la misma forma que un tumor de mama produce en exceso un tipo específico de célula mamaria. Esto suele provocar también una producción excesiva de leucocitos y plaquetas.

En la policitemia vera no sólo aumenta el hematocrito, sino el volumen sanguíneo total, a veces al doble de lo nor-

mal. Por ello, todo el sistema vascular se ingurgita. Además, muchos capilares sanguíneos se taponan por la viscosidad de la sangre; esta viscosidad aumenta en la policitemia vera a veces desde 3 veces la viscosidad del agua, lo normal, a 10 veces.

Efecto de la policitemia sobre la función del aparato circulatorio

Debido a la mayor viscosidad de la sangre en la policitemia, la sangre fluye a través de los vasos sanguíneos periféricos lentamente. De acuerdo con los factores que regulan el retorno de sangre al corazón, como se comentó en el capítulo 20, el aumento de la viscosidad sanguínea *reduce* el retorno venoso al corazón. Por el contrario, el volumen sanguíneo aumenta mucho en la policitemia, lo que tiende a *aumentar* el retorno venoso. En realidad, el retorno venoso en la policitemia no es muy diferente del normal, porque estos dos factores se neutralizan más o menos entre sí.

La presión arterial también es normal en la mayoría de las personas con policitemia, aunque en alrededor de un tercio de ellos se eleva la presión arterial. Esto significa que los mecanismos reguladores de la presión arterial pueden compensar habitualmente la tendencia del aumento de la viscosidad sanguínea a incrementar la resistencia periférica y, por tanto, a aumentar la presión arterial. Pero más allá de ciertos límites, esta regulación fracasa y aparece la hipertensión.

El color de la piel depende en gran medida de la cantidad de sangre que hay en el plexo venoso subpapilar de la piel. En la policitemia vera la cantidad de sangre en este plexo está muy aumentada. Además, debido a que la sangre pasa lentamente a través de los capilares sanguíneos antes de entrar en el plexo venoso, se desoxigena una cantidad mayor de lo normal de hemoglobina. El color azul de toda esta hemoglobina desoxigenada enmascara el color rojo de la hemoglobina oxigenada. Por tanto, una persona con policitemia vera tiene habitualmente una complexión rubicunda con un tinte azulado (cianótico) en la piel.

Bibliografía

- Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? *Nat Rev Drug Discov* 3:152, 2004.
- Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults, *Am J Med* 121:943, 2008.
- Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease, *BMJ* 327:1151, 2003.
- de Montalembert M: Management of sickle cell disease, *BMJ* 337:a1397, 2008.
- Elliott S, Pham E, Macdougall IC: Erythropoietins: a common mechanism of action, *Exp Hematol* 36:1573, 2008.
- Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R977, 2004.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism, *Cell* 117:285, 2004.
- Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy, *JAMA* 300:2638, 2008.
- Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors, *Oncologist* 8(Suppl 1):15, 2003.
- Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney, *J Am Soc Nephrol* 14:2712, 2003.
- Metcalf D: Hematopoietic cytokines, *Blood* 111:485, 2008.

Nangaku M, Eckardt KU: Hypoxia and the HIF system in kidney disease, *J Mol Med* 85:1325, 2007.

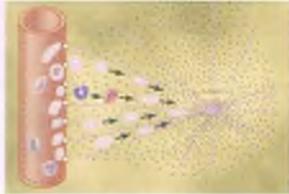
Percy MJ, Rumi E: Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocytosis, *Am J Hematol* 84:46, 2009.

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383, 2004.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia, *N Engl J Med* 27:358, 1362, 2008.

Resistencia del organismo a la infección:

I. Leucocitos, granulocitos, sistema monocitomacrofágico e inflamación



Nuestros organismos están expuestos continuamente a bacterias, virus, hongos y parásitos, todos los cuales están normalmente y en grados variables en la piel, la boca, las vías respiratorias, el aparato digestivo, las membranas oculares e incluso en la vía urinaria. Muchos de estos microorganismos infecciosos son capaces de causar anomalías fisiológicas e incluso la muerte si invaden los tejidos más profundos. Además estamos expuestos de forma intermitente a otras bacterias y virus muy infecciosos junto a los que están presentes normalmente, y estos pueden provocar enfermedades mortales agudas, como la neumonía, la infección estreptocócica y la fiebre tifoidea.

Nuestros organismos tienen un sistema especial para combatir los diferentes microorganismos infecciosos y sustancias tóxicas. Este sistema está compuesto de células blancas sanguíneas (leucocitos) y células tisulares derivadas de los leucocitos. Estas células trabajan juntas de dos formas para evitar la enfermedad: 1) destruyendo las bacterias o virus invasores mediante *fagocitosis*, y 2) formando *anticuerpos* y *linfocitos sensibilizados*, que, por separado o juntos, pueden destruir o inactivar al invasor. Este capítulo tiene que ver con el primero de estos métodos y el capítulo 34 con el segundo.

Leucocitos (células blancas sanguíneas)

Los leucocitos, también llamados *células blancas sanguíneas*, son las *unidades móviles* del sistema protector del organismo. Se forman en parte en la médula ósea (*granulocitos* y *monocitos*) y unos pocos *linfocitos* y en parte en el tejido linfático (*linfocitos* y *células plasmáticas*). Tras su formación, son transportados en la sangre a diferentes partes del organismo donde son necesarios.

El valor real de los leucocitos es que la mayoría de ellos se transportan específicamente a zonas de infección e inflamación intensas, lo que constituye una defensa rápida y potente frente a los microorganismos infecciosos. Como veremos más adelante, los granulocitos y los monocitos tienen una especial capacidad para «buscar y destruir» un invasor extraño.

Características generales de los leucocitos

Tipos de leucocitos. Normalmente hay seis tipos de leucocitos en la sangre. Son los *neutrófilos polimorfonucleares*, los *eosinófilos polimorfonucleares*, los *basófilos polimorfonucleares*, los *monocitos*, los *linfocitos* y, en ocasiones, las *células plasmáticas*. Además hay un gran número de *plaquetas*, que son fragmentos de otro tipo de célula similar a los leucocitos que se encuentra en la médula ósea, el *megacariocito*. Los primeros tres tipos de células, las células polimorfonucleares, tienen todas un aspecto granular, como se muestra en las células número 7, 10 y 12 de la figura 33-1, razón por la que se les llama *granulocitos* o, en la terminología clínica, «polis», por sus múltiples núcleos.

Los granulocitos y monocitos protegen el organismo frente a los microorganismos invasores sobre todo ingiriéndolos, es decir, mediante *fagocitosis*. Los linfocitos y las células plasmáticas actúan sobre todo en conexión con el sistema inmunitario; esto se expone en el capítulo 34. Finalmente, la función de las plaquetas es en concreto activar el mecanismo de coagulación de la sangre, que se expone en el capítulo 36.

Concentraciones de diferentes leucocitos en la sangre. El ser humano adulto tiene unos 7.000 leucocitos por *microlitro* de sangre (comparado con 5 millones de eritrocitos). Entre todos los leucocitos, los porcentajes normales de los diferentes tipos son aproximadamente los siguientes:

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

El número de plaquetas, que son sólo fragmentos celulares, en cada microlitro de sangre es normalmente de 300.000.

Génesis de los leucocitos

Las primeras fases de diferenciación de la célula precursora hematopoyética pluripotencial en los diferentes tipos de células precursoras comprometidas se muestran en la figura 32-2 del capítulo previo. Junto a aquellas células comprometidas

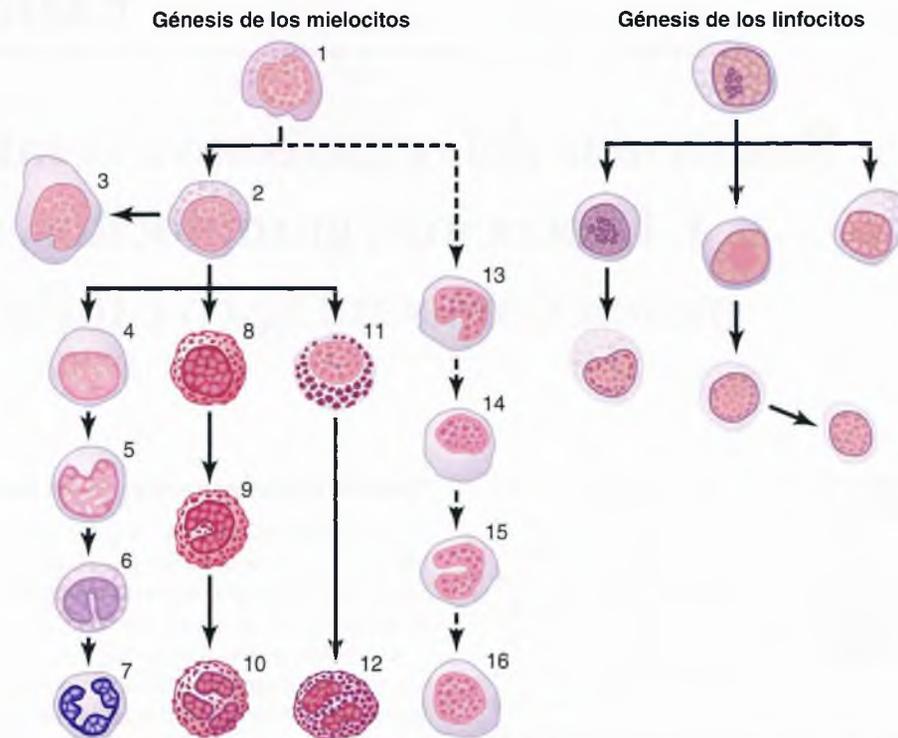


Figura 33-1 Génesis de los leucocitos. Las diferentes células de la serie mielocítica son: 1, el mieloblasto; 2, el promielocito; 3, el megacariocito; 4, el metamielocito neutrófilo; 5, el metamielocito neutrófilo joven; 6, el metamielocito neutrófilo «cayado»; 7, el neutrófilo polimorfonuclear; 8, el mielocito eosinófilo; 9, el metamielocito eosinófilo; 10, el eosinófilo polimorfonuclear; 11, el mielocito basófilo; 12, el basófilo polimorfonuclear; 13-16, estadios de formación del monocito.

en la formación de eritrocitos, se forman dos líneas principales de *leucocitos*, las líneas mielocítica y linfocítica. El lado izquierdo de la figura 33-1 muestra la *línea mielocítica*, que comienza con el *mieloblasto*; el lado derecho muestra la *línea linfocítica*, que comienza con el *linfoblasto*.

Los granulocitos y los monocitos se forman sólo en la médula ósea. Los linfocitos y las células plasmáticas se producen sobre todo en los diferentes órganos linfógenos, en especial los ganglios linfáticos, el bazo, el timo, las amígdalas y varias bolsas de tejido linfático en otras partes del cuerpo, como en la médula ósea y las también conocidas como placas de Peyer situadas por debajo del epitelio de la pared intestinal.

Los leucocitos formados en la médula ósea se almacenan dentro de la misma hasta que son necesarios en el sistema circulatorio. Después, cuando surge la necesidad, varios factores hacen que se liberen (estos factores se comentan más adelante). Se almacenan unas tres veces más leucocitos de los que circulan normalmente por toda la sangre. Esto representa aproximadamente el aporte de 6 días de estas células.

Los linfocitos se almacenan sobre todo en varios tejidos linfáticos, excepto un pequeño número que se transporta temporalmente en la sangre.

Como se muestra en la figura 33-1, los megacariocitos (célula 3) también se forman en la médula ósea; los pequeños fragmentos, conocidos como *plaquetas* (o *trombocitos*), pasan entonces a la sangre. Son muy importantes para iniciar la coagulación sanguínea.

Ciclo vital de los leucocitos

La vida de los granulocitos después de que salen de la médula ósea es normalmente de 4-8 h circulando en la sangre y otros 4-5 días en los tejidos donde son necesarios. Cuando hay una infección tisular grave, esta vida total se acorta a menudo a sólo unas horas porque los granulocitos acuden incluso con mayor rapidez a la zona infectada, realizan sus funciones y, en el proceso, se destruyen.

Los monocitos también tienen un tiempo de tránsito corto, de 10 a 20h en la sangre, antes de pasar a través de las membranas capilares hacia los tejidos. Una vez en los tejidos, aumentan hasta tamaños mucho mayores hasta convertirse en *macrófagos tisulares* y, en esta forma, pueden vivir meses a no ser que se destruyan mientras realizan las funciones fagocíticas. Estos macrófagos tisulares son la base del *sistema macrófago tisular*, que se expone con gran detalle más adelante, lo que proporciona una defensa continua contra la infección.

Los linfocitos entran en el sistema circulatorio continuamente junto al drenaje de la linfa procedente de los ganglios linfáticos y otros tejidos linfáticos. Tras unas horas, salen de nuevo de la sangre hacia los tejidos mediante diapédesis. Después vuelven a entrar de nuevo en la linfa y retornan a la sangre; y así hay una circulación continua de linfocitos por el organismo. Los linfocitos tienen una vida de semanas o meses; su duración depende de la necesidad del organismo de estas células.

Las plaquetas de la sangre se sustituyen cada 10 días; en otras palabras, se forman a diario unas 30.000 plaquetas por cada microlitro de sangre.

Los neutrófilos y los macrófagos defienden frente a la infección

Son sobre todo los neutrófilos y los macrófagos tisulares los que atacan y destruyen a las bacterias, los virus y otros factores lesivos. Los neutrófilos son células maduras que pueden atacar y destruir bacterias incluso en la sangre circulante. Por el contrario, los macrófagos tisulares comienzan la vida como monocitos sanguíneos, que son células inmaduras mientras están en la sangre y tienen poca capacidad de luchar contra los microorganismos infecciosos en ese momento. Pero una vez que entran en los tejidos, comienzan a aumentar de tamaño (a veces hasta 5 veces) hasta los 60-80 μm , un tamaño que casi puede verse a simple vista. Estas células se llaman ahora *macrófagos* y son muy capaces de combatir los microorganismos que están en los tejidos.

Los leucocitos entran en los espacios tisulares mediante diapédesis. Los neutrófilos y los monocitos pueden expresarse a través de los poros de los capilares sanguíneos por *diapédesis*. Es decir, aunque el poro sea mucho menor que la célula, una pequeña porción de la misma se desliza a través del poro; esta porción se constriñe momentáneamente al tamaño del poro, como se muestra en las figuras 33-2 y 33-6.

Los leucocitos se mueven a través de los espacios tisulares por movimiento ameboide. Los neutrófilos y los macrófagos pueden moverse a través de los tejidos por movimiento ameboide, que se describe en el capítulo 2. Algunas células se mueven a velocidades de hasta 40 $\mu\text{m}/\text{min}$, una distancia tan grande como su longitud cada minuto.

Los leucocitos son atraídos a las zonas de tejido inflamado mediante quimiotaxia. Muchas sustancias químicas diferentes en los tejidos hacen que los neutrófilos y los macrófagos se muevan hacia la fuente de las sustancias químicas. Este fenómeno, mostrado en la figura 33-2,

se conoce como *quimiotaxia*. Cuando un tejido se inflama, se forman al menos una docena de productos diferentes que pueden producir quimiotaxia hacia la zona inflamada. Entre ellas están: 1) algunas toxinas bacterianas o víricas; 2) productos degenerativos de los propios tejidos inflamados; 3) varios productos de reacción del «complejo del complemento» (comentado en el capítulo 34) activados en los tejidos inflamados, y 4) varios productos de reacción causados por la coagulación del plasma en la zona inflamada, así como otras sustancias.

Como se muestra en la figura 33-2, la quimiotaxia depende de un gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es mayor cerca de la fuente, que dirige el movimiento unidireccional de los leucocitos. La quimiotaxia es eficaz hasta a 100 μm del tejido inflamado. Luego, como casi ningún tejido está a más de 50 μm de un capilar, la señal quimiotáctica puede mover con facilidad hordas de leucocitos desde los capilares a la zona inflamada.

Fagocitosis

La función más importante de los neutrófilos y de los macrófagos es la *fagocitosis*, que significa ingestión celular de agente ofensivo. Los fagocitos deben seleccionar el material que fagocitan; de otro modo podrían ingerir células y estructuras normales del cuerpo. El que tenga lugar la fagocitosis depende en especial de tres intervenciones selectivas.

En primer lugar, la mayoría de las estructuras naturales en los tejidos tiene superficies lisas que se resisten a la fagocitosis. Pero si la superficie es rugosa, aumenta la probabilidad de fagocitosis.

En segundo lugar, la mayoría de las sustancias naturales del cuerpo tiene cubiertas proteicas protectoras que repelen a los fagocitos. En cambio, la mayoría de los tejidos muertos y partículas extrañas no tiene cubiertas protectoras, lo que las hace susceptibles a la fagocitosis.

En tercer lugar, el sistema inmunitario del cuerpo (descrito con detalle en el capítulo 34) produce *anticuerpos* frente a los microorganismos infecciosos como las bacterias. Los anticuerpos se adhieren entonces a las membranas bacterianas y por tanto hacen a las bacterias especialmente susceptibles a la fagocitosis. Para ello, la molécula de anticuerpo se combina también con el producto C3 de la *cascada del complemento*, que es una parte adicional del sistema inmunitario que se expone en el siguiente capítulo. Las moléculas de C3 se unen a su vez a receptores situados en la membrana del fagocito, lo que inicia la fagocitosis. Esta selección y proceso de fagocitosis se llama *opsonización*.

Fagocitosis por los neutrófilos. Los neutrófilos que entran en los tejidos son ya células maduras que pueden comenzar inmediatamente la fagocitosis. Al acercarse a una partícula que va a fagocitar, el neutrófilo se une en primer lugar a la partícula y después proyecta pseudópodos en todas las direcciones alrededor de la partícula. Los pseudópodos se encuentran entre sí en el lado opuesto y se fusionan. Esto crea una cámara cerrada que contiene la partícula fagocitada. Después la cámara se invagina hacia el interior de la cavidad citoplasmática y se separa de la membrana celular externa para formar una *vesícula fagocítica* (también conocida como

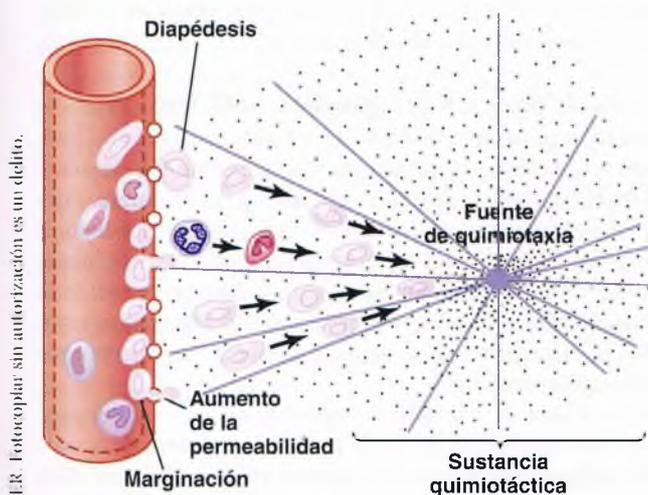


Figura 33-2 Movimiento de los neutrófilos por *diapédesis* a través de los poros capilares y por *quimiotaxia* hacia la zona de lesión tisular.

fagosoma), que flota libremente dentro del citoplasma. Un solo neutrófilo puede fagocitar habitualmente 3 a 20 bacterias antes de que el propio neutrófilo se inactive y muera.

Fagocitosis por los macrófagos. Los macrófagos son el producto final de los monocitos que entran en los tejidos desde la sangre. Cuando los activa el sistema inmunitario, como se describe en el capítulo 34, son fagocitos mucho más poderosos que los neutrófilos, capaces a menudo de fagocitar hasta 100 bacterias. También pueden engullir partículas mucho más grandes, incluso eritrocitos completos o, en ocasiones, parásitos completos del paludismo, mientras que los neutrófilos no son capaces de fagocitar partículas mucho mayores que las bacterias. Además, tras la digestión de las partículas, los macrófagos pueden extruir los productos residuales y a menudo sobreviven y funcionan durante muchos meses.

Una vez fagocitadas, la mayoría de las partículas son digeridas por enzimas intracelulares. Una vez que se ha fagocitado una partícula extraña, los lisosomas y otros gránulos citoplasmáticos del neutrófilo y del macrófago entran de inmediato en contacto con la vesícula fagocítica, y sus membranas se fusionan, con lo que se vierten muchas enzimas digestivas y sustancias bactericidas en la vesícula. De este modo, la vesícula fagocítica se convierte en una *vesícula digestiva*, y comienza de inmediato la digestión de la partícula fagocitada.

Los neutrófilos y los macrófagos contienen una abundancia de lisosomas llenos de *enzimas proteolíticas*, especialmente equipadas para digerir bacterias y otras proteínas extrañas. Los lisosomas de los macrófagos (pero no de los neutrófilos) también contienen grandes cantidades de *lipasas*, que digieren las membranas lipídicas gruesas que tienen algunas bacterias, como el bacilo de la tuberculosis.

Los neutrófilos y los macrófagos pueden matar bacterias. Además de la digestión de las bacterias ingeridas en los fagosomas, los neutrófilos y los macrófagos contienen *sustancias bactericidas* que matan a la mayoría de las bacterias incluso cuando las enzimas lisosómicas no las digieren. Esto es especialmente importante porque algunas bacterias tienen cubiertas protectoras u otros factores que evitan su destrucción por las enzimas digestivas. Gran parte del efecto microbicida se debe a varias *sustancias oxidantes* poderosas formadas por enzimas presentes en la membrana del fagosoma o por un orgánulo especial llamado *peroxisoma*. Entre estas sustancias oxidantes están grandes cantidades de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) e *iones hidroxilo* ($-OH$), todas ellas mortales para la mayoría de las bacterias, incluso en pequeñas cantidades. Además, una de las enzimas lisosómicas, la mieloperoxidasa, cataliza la reacción entre el H_2O_2 y los iones cloro para formar hipoclorito, que es muy bactericida.

Sin embargo, algunas bacterias, sobre todo el bacilo de la tuberculosis, tienen cubiertas que son resistentes a la digestión lisosómica y también secretan sustancias que resisten parcialmente los efectos microbicidas de los neutrófilos y los macrófagos. Estas bacterias son responsables de muchas enfermedades crónicas, por ejemplo de la tuberculosis.

Sistema monocitomacrofágico (sistema reticuloendotelial)

En los párrafos precedentes hemos descrito a los macrófagos como células móviles que son capaces de vagar por los tejidos. Pero después de entrar en los tejidos y convertirse en macrófagos, otra gran proporción de monocitos se une a los tejidos y permanece así meses o incluso años hasta que es requerida para realizar funciones protectoras locales específicas. Tienen las mismas capacidades que los macrófagos móviles de fagocitar grandes cantidades de bacterias, virus, tejidos necróticos u otras partículas extrañas en el tejido. Y, cuando se les estimula adecuadamente, pueden romper sus inserciones y convertirse de nuevo en macrófagos móviles que responden a la quimiotaxia y a todos los otros estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. De este modo, el organismo tiene un «sistema monocitomacrofágico» amplio en casi todos los tejidos.

La combinación total de monocitos, macrófagos móviles, macrófagos tisulares fijos y unas pocas células endoteliales especializadas en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos se denomina *sistema reticuloendotelial*. Pero todas o casi todas estas células se originan de las células precursoras monocíticas; luego, el sistema reticuloendotelial es casi sinónimo de sistema monocitomacrofágico. Debido a que el término *sistema reticuloendotelial* se conoce mucho mejor en la bibliografía médica que el término *sistema monocitomacrofágico*, debe recordarse como un sistema fagocítico generalizado localizado en todos los tejidos, en especial en aquellas zonas de tejido donde deben destruirse grandes cantidades de partículas, toxinas y otras sustancias indeseables.

Macrófagos tisulares en la piel y en los tejidos (histiocitos). Aunque la piel es prácticamente impermeable a los microorganismos infecciosos, esto no es cierto cuando la piel se rompe. Cuando la infección comienza en un tejido subcutáneo y surge la inflamación local, los macrófagos tisulares locales pueden dividirse en el mismo sitio y formar todavía más macrófagos. Entonces realizan las funciones habituales de atacar y destruir los microorganismos infecciosos, como se describió antes.

Macrófagos en los ganglios linfáticos. Prácticamente ninguna partícula que entre en los tejidos, como pueden ser por ejemplo las bacterias, puede pasar directamente a través de las membranas capilares hacia la sangre. Pero si no se destruyen las partículas que entran en los tejidos, entran en la linfa y fluyen hacia los ganglios linfáticos localizados de modo intermitente a lo largo del trayecto del flujo linfático. Las partículas extrañas quedan entonces atrapadas en estos ganglios en una red de senos recubiertos por *macrófagos tisulares*.

La figura 33-3 ilustra la organización general del ganglio linfático, de modo que la linfa entra a través de la cápsula del ganglio por los *linfáticos aferentes*, después fluye por los *senos medulares ganglionares* y sale por el *hilio* en los *linfáticos eferentes* que finalmente se vacían en la sangre venosa.

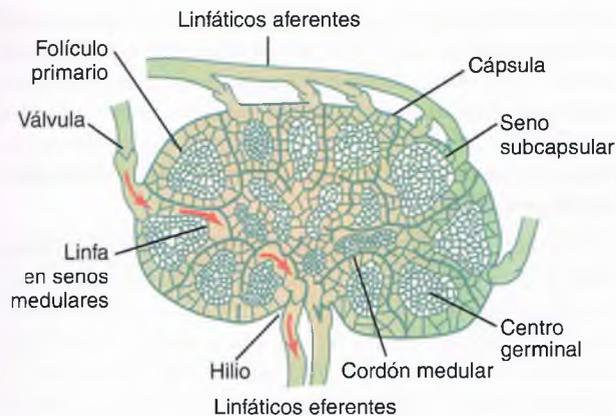


Figura 33-3 Diagrama funcional de un ganglio linfático. (Reproducido a partir de Ham AW: Histology, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1969.) (Modificado de Gartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.)

Un gran número de macrófagos recubren los senos linfáticos, y si entra cualquier partícula en los senos a través de la linfa, los macrófagos la fagocitan e impiden su diseminación general por todo el cuerpo.

Macrófagos alveolares en los pulmones. Otra vía por la que los microorganismos invasores entran con frecuencia en el cuerpo es a través de los pulmones. Hay un gran número de macrófagos tisulares formando parte integral de las paredes alveolares. Pueden fagocitar partículas que quedan atrapadas en los alvéolos. Si las partículas son digeribles, los macrófagos pueden digerirlas también y liberar los productos digeridos en la linfa. Si la partícula no es digerible, los macrófagos forman a menudo una cápsula de «células gigantes» alrededor de la partícula hasta el momento en que puedan disolverla lentamente, si es que este momento llega. Este tipo de cápsula se forma con frecuencia alrededor de los bacilos de la tuberculosis, las partículas de polvo de sílice e incluso las partículas de carbón.

Macrófagos (células de Kupffer) en los sinusoides hepáticos. Otra vía favorita por medio de la cual las bacterias invaden el cuerpo es el aparato digestivo. A través de la mucosa intestinal y hacia la sangre portal pasa constantemente un número alto de bacterias presentes en los alimentos ingeridos. Antes de que esta sangre entre en la circulación general, pasa a través de los sinusoides hepáticos, que están recubiertos de macrófagos tisulares llamados *células de Kupffer*, que se muestran en la figura 33-4. Estas células forman un sistema de filtración de partículas eficaz que hace que casi ninguna de las bacterias del aparato digestivo pase de la sangre portal a la circulación sistémica general. De hecho, las imágenes en movimiento de la fagocitosis por las células de Kupffer han demostrado que fagocitan una sola bacteria en menos de una centésima de segundo.

Macrófagos en el bazo y en la médula ósea. Si un microorganismo invasor consigue entrar en la circulación general, hay otras líneas de defensa del sistema macrófagico tisular, especialmente los macrófagos del bazo y de la médula

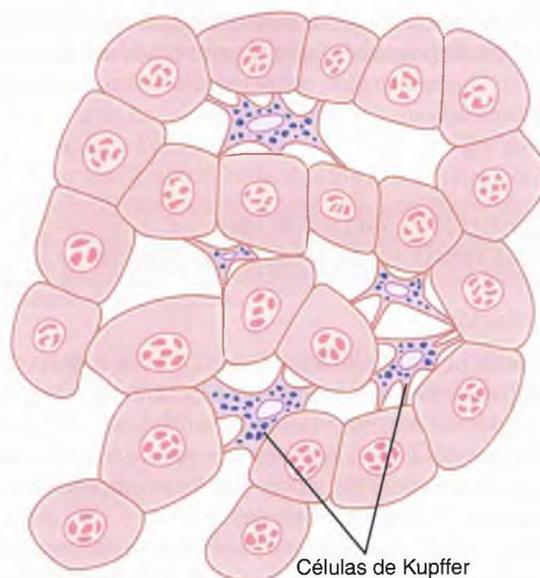


Figura 33-4 Células de Kupffer recubriendo los sinusoides hepáticos; se muestra la fagocitosis de partículas de tinta china en el citoplasma de las células de Kupffer. (Reproducido a partir de Copenhagen WM, et al: Bailey's Textbook of Histology, 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971.)

ósea. En estos dos tejidos, los macrófagos se quedan atrapados en la trama reticular y, cuando la partícula extraña entra en contacto con estos macrófagos, es fagocitada.

El bazo es similar a los ganglios linfáticos excepto porque pasa sangre en lugar de linfa a través de sus espacios tisulares. La figura 33-5 muestra un pequeño segmento periférico de tejido esplénico. Obsérvese que una pequeña arteria atraviesa la cápsula esplénica hacia la *pulpa esplénica* y termina en capilares pequeños. Estos capilares son muy porosos, y permiten que la sangre completa salga de los capilares hacia los *cordones de pulpa roja*. La sangre entonces es *exprimida* en la red trabecular de estos cordones y finalmente vuelve a la circulación a través de las paredes endoteliales de los *senos venosos*. Las trabéculas de la pulpa roja están recubiertas de un número enorme de macrófagos, y los senos venosos también están recubiertos de macrófagos. Este peculiar paso de

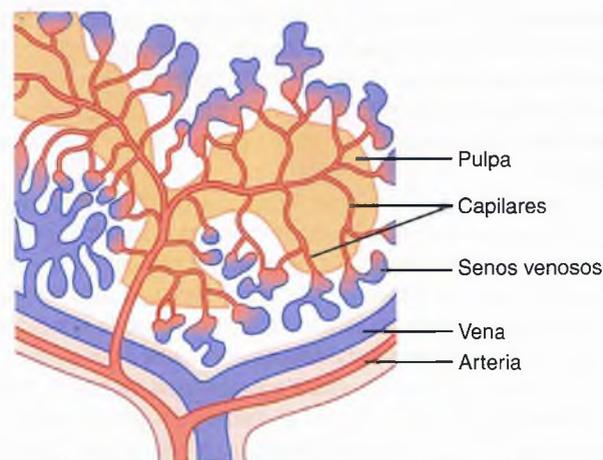


Figura 33-5 Estructuras funcionales del bazo. (Modificado de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

sangre a través de los cordones de la pulpa roja proporciona un medio excepcional de fagocitar restos indeseables presentes en la sangre, incluidos, sobre todo, los eritrocitos viejos y anormales.

Inflamación: participación de los neutrófilos y los macrófagos

Inflamación

Cuando se produce una lesión tisular, ya sea debida a bacterias, traumatismos, sustancias químicas, calor o cualquier otro fenómeno, los tejidos lesionados liberan múltiples sustancias que dan lugar a cambios secundarios espectaculares en los tejidos vecinos no lesionados. Este complejo de cambios tisulares se llama *inflamación*.

La inflamación se caracteriza por: 1) la vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, con el consiguiente exceso de flujo sanguíneo local; 2) el aumento de la permeabilidad de los capilares, lo que permite la fuga de grandes cantidades de líquido hacia los espacios intersticiales; 3) a menudo la coagulación del líquido en los espacios intersticiales por un aumento en las cantidades de fibrinógeno y otras proteínas que salen de los capilares; 4) la migración de un gran número de granulocitos y monocitos al tejido, y 5) la tumefacción de las células tisulares. Algunos de los muchos productos tisulares que provocan estas reacciones son la *histamina*, la *bradicinina*, la *serotonina*, las *prostaglandinas*, varios *productos de reacción diferentes del sistema del complemento* (descritos en el capítulo 34), los *productos de reacción del sistema de coagulación de la sangre* y múltiples sustancias llamadas *linfocinas*, que liberan los linfocitos T sensibilizados (parte del sistema inmunitario; también comentado en el capítulo 34). Varias de estas sustancias activan con fuerza el sistema macrofágico y en pocas horas los macrófagos comienzan a devorar los tejidos destruidos. Pero, a veces, los macrófagos también lesionan las células tisulares que están todavía vivas.

Efecto «tabicador» de la inflamación. Uno de los primeros resultados de la inflamación es «aislar» la zona lesionada del resto de los tejidos. Los espacios tisulares y los linfáticos de la zona inflamada se bloquean con coágulos de fibrinógeno de manera que durante algún tiempo apenas fluye líquido a través de los espacios. Este proceso de tabicación retrasa la diseminación de bacterias y productos tóxicos.

La intensidad del proceso inflamatorio suele ser proporcional al grado de lesión tisular. Por ejemplo, cuando los *estafilococos* invaden los tejidos, liberan toxinas celulares muy tóxicas. Como resultado de ello se produce una inflamación rápidamente (de hecho mucho más rápido que la velocidad con la que los propios estafilococos se multiplican y propagan). Luego la infección estafilocócica local se tabica muy rápidamente, lo que evita su diseminación por el cuerpo. Los estreptococos, por el contrario, no producen este tipo de destrucción tisular local intensa. Por eso el proceso de tabicación se desarrolla lentamente a lo largo de varias horas, mientras muchos estreptococos se reproducen y migran.

Como consecuencia los estreptococos tienen a menudo una tendencia mucho mayor que los estafilococos a provocar la muerte, aunque los estafilococos sean mucho más destructivos para los tejidos.

Respuestas del macrófago y el neutrófilo durante la inflamación

El macrófago tisular es la primera línea de defensa contra la infección. A los pocos minutos de comenzar la inflamación, los macrófagos ya presentes en los tejidos, ya sean histiocitos en los tejidos subcutáneos, macrófagos alveolares en los pulmones, microglia en el encéfalo u otros, comienzan de inmediato sus acciones fagocíticas. Cuando se activan por los productos de la infección y de la inflamación, el primer efecto es el aumento de tamaño rápido de cada una de estas células. Después, muchos de los macrófagos previamente sésiles pierden sus inserciones y se hacen móviles, formando la primera línea de defensa frente a la infección durante la primera hora o más. El número de estos macrófagos movilizados no es a menudo grande, pero puede salvar la vida.

La invasión por neutrófilos de la zona inflamada es una segunda línea de defensa. Alrededor de la primera hora siguiente a la infección, un gran número de neutrófilos comienza a invadir la zona inflamada desde la sangre. Esto se debe a citocinas inflamatorias (p. ej., TNF, IL-1) y otros productos bioquímicos producidos por tejidos inflamados que inician las siguientes reacciones:

1. Provocan una mayor expresión de *moléculas de adhesión*, como *selectinas* y *molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1)* en la superficie de las células endoteliales en los capilares y las vénulas. Estas moléculas de adhesión, que reaccionan con moléculas de *integrina* complementarias en los neutrófilos, hacen que estos se peguen a las paredes de los capilares y las vénulas de la zona inflamada. Este efecto se denomina *marginación* y se muestra en la figura 33-2 y, con más detalle, en la figura 33-6.
2. Hacen también que las uniones intercelulares entre las células endoteliales de los capilares y las vénulas pequeñas se aflojen, lo que deja aberturas suficientemente grandes para que los neutrófilos avancen por *diapédesis* directamente desde la sangre hacia los espacios tisulares.
3. Provocan la *quimiotaxia* de los neutrófilos hacia los tejidos lesionados, como se explicó antes.

De este modo, varias horas después de que comience la lesión tisular, la zona está bien suplida de neutrófilos. Debido a que los neutrófilos sanguíneos ya son células maduras, ya están preparados para comenzar de inmediato sus funciones de limpieza matando bacterias y eliminando materiales extraños.

Aumento rápido del número de neutrófilos en la sangre: «neutrofilia». También a los pocos minutos de empezar una inflamación aguda e intensa, el número de neutrófilos en la sangre aumenta a veces cuatro a cinco veces: desde una cifra normal de 4.000-5.000 a 15.000-25.000 neutrófilos por microlitro. A esto se le llama *neutrofilia*, que significa

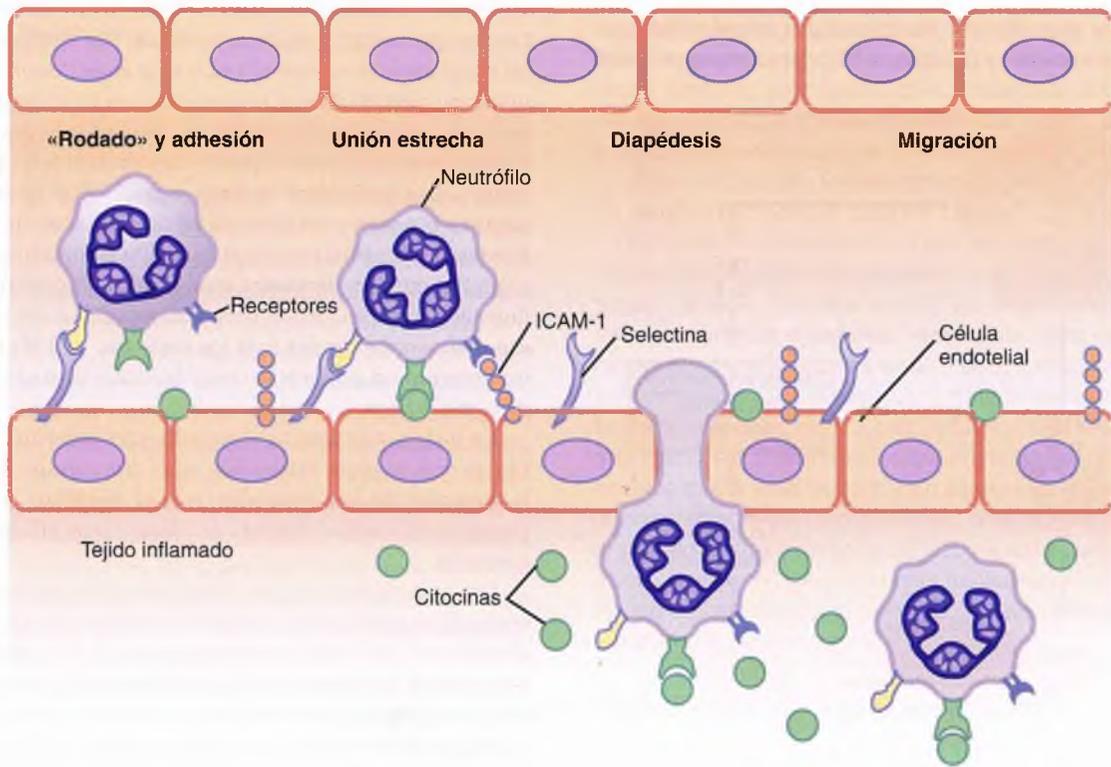
aumento del número de neutrófilos en la sangre. La neutrofilia se debe a los productos de la inflamación que entran en el torrente sanguíneo, llegan a la médula ósea y allí actúan sobre los neutrófilos almacenados para movilizarlos hacia la sangre circulante. Esto deja incluso más neutrófilos disponibles para la zona tisular inflamada.

La segunda invasión de macrófagos del tejido inflamado es una tercera línea de defensa. Junto a la invasión de los neutrófilos, los monocitos procedentes de la sangre entran en el tejido inflamado y aumentan de tamaño hasta convertirse en macrófagos. Pero el número de monocitos en la sangre circulante es bajo; además, la reserva de monocitos en la médula ósea es mucho menor que la de neutrófilos. Luego el aumento de macrófagos en la zona del tejido inflamado es mucho más lento que el de los neutrófilos y necesita varios días para ser eficaz. Además, incluso después de invadir el tejido inflamado, los monocitos todavía son células inmaduras que necesitan 8 h o más para adquirir tamaños mucho mayores y desarrollar cantidades tremendas de lisosomas; sólo entonces adquieren la capacidad plena de los *macrófagos tisulares* para la fagocitosis. Después de varios días o semanas, los macrófagos dominan finalmente

las células fagocitarias de la zona inflamada por la mayor producción en la médula ósea de nuevos monocitos, como se explica más adelante.

Como ya se ha señalado, los macrófagos pueden fagocitar muchas más bacterias (unas cinco veces más) y partículas mucho más grandes, incluidos los propios neutrófilos y grandes cantidades de tejido necrótico, que los neutrófilos. Además, los macrófagos desempeñan una función importante en el inicio del desarrollo de los anticuerpos, como comentamos en el capítulo 34.

La mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea es una cuarta línea de defensa. La cuarta línea de defensa es una mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula. Esto se debe a la estimulación de las células precursoras de granulocitos y monocitos en la médula. Pero transcurren 3-4 días antes de que los granulocitos y monocitos recién formados alcancen la fase de dejar la médula ósea. Si el estímulo procedente del tejido inflamado continúa, la médula ósea puede continuar produciendo estas células en cantidades tremendas durante meses e incluso años, a veces 20-50 veces con respecto a lo normal.



© EL SEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 33-6 Migración de neutrófilos de la sangre al tejido inflamado. Las citocinas y otros productos bioquímicos del tejido inflamado provocan un aumento de la expresión de selectinas y molécula de adhesión molecular 1 (ICAM-1) en la superficie de las células endoteliales. Estas moléculas de adhesión se unen a moléculas/receptores complementarios en los neutrófilos, lo que hace que se adhieran a la pared del capilar o la vénula. Después, el neutrófilo migra a través de la pared del vaso por diapédesis hacia el lugar de la lesión tisular.

Control por retroalimentación de las respuestas del macrófago y del neutrófilo

Aunque se han implicado más de dos docenas de factores en el control de la respuesta del macrófago a la inflamación, se cree que cinco de ellos desempeñan funciones dominantes. Estos se muestran en la figura 33-7 y son: 1) el *factor de necrosis tumoral* (TNF), 2) la *interleucina 1* (IL-1), 3) el *factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos* (GM-CSF), 4) el *factor estimulador de colonias de granulocitos* (G-CSF) y 5) el *factor estimulador de colonias de monocitos* (M-CSF). Estos factores los forman los macrófagos activados en los tejidos inflamados y en menores cantidades las células tisulares inflamadas.

Las causas de esta mayor producción de granulocitos y monocitos en la médula ósea son sobre todo los tres factores estimulantes de colonias, uno de las cuales, GM-CSF, estimula la producción de granulocitos y monocitos; los otros dos, G-CSF y M-CSF, estimulan la producción de granulocitos y monocitos, respectivamente. Esta combinación de TNE, IL-1 y factores estimuladores de colonias constituye un mecanismo de retroalimentación poderoso que comienza con la inflamación tisular y conduce a la formación de un gran número de leucocitos defensivos que ayudan a eliminar la causa de la inflamación.

Formación del pus

Cuando los neutrófilos y los macrófagos engullen un gran número de bacterias y tejido necrótico, prácticamente todos

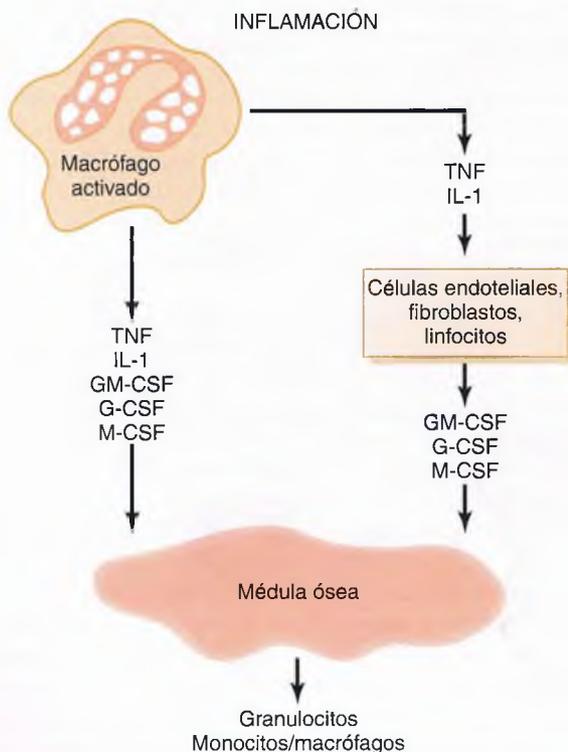


Figura 33-7 Control de la producción de granulocitos y monocitos-macrófagos en la médula ósea en respuesta a múltiples factores de crecimiento liberados por los macrófagos activados en un tejido inflamado. G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL-1, interleucina-1; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos; TNF, factor de necrosis tumoral.

los neutrófilos y muchos, si no la mayoría, de los macrófagos fallecen finalmente. Después de varios días, se excava a menudo una cavidad en los tejidos inflamados. La cavidad contiene porciones variables de tejido necrótico, neutrófilos muertos, macrófagos muertos y líquido tisular. Esta mezcla se llama habitualmente *pus*. Cuando la infección se ha suprimido, las células muertas y el tejido necrótico del pus se autolisan gradualmente a lo largo de un periodo de días, y los productos finales son finalmente absorbidos por los tejidos vecinos y por la linfa hasta que la mayor parte de los signos de lesión tisular desaparecen.

Eosinófilos

Los eosinófilos constituyen normalmente alrededor del 2% de todos los leucocitos del cuerpo. Los eosinófilos son fagocitos débiles y muestran quimiotaxia, pero, comparados con los neutrófilos, es dudoso que los eosinófilos tengan importancia en la defensa frente a los tipos habituales de infección.

Sin embargo, los eosinófilos se producen a menudo en un gran número en personas con infecciones parasitarias, y emigran en gran número hacia los tejidos parasitados. Aunque la mayoría de los parásitos son demasiado grandes para ser fagocitados por los eosinófilos o cualquier otra célula fagocítica, los eosinófilos atacan a los parásitos por medio de moléculas de superficie especiales y liberan sustancias que matan a muchos parásitos. Por ejemplo, una de las infecciones más generalizadas es la *esquistosomiasis*, una infección parasitaria que se encuentra en hasta un tercio de la población en algunos países en desarrollo en Asia, África y Sudamérica; el parásito puede invadir cualquier parte del cuerpo. Los eosinófilos se unen a las formas juveniles del parásito y matan a muchos de ellos. Lo hacen de diversas formas: 1) liberando enzimas hidrolíticas presentes en sus gránulos, que son lisosomas modificados; 2) probablemente liberando también formas muy reactivas del oxígeno que son especialmente mortales para los parásitos, y 3) liberando de los gránulos un polipéptido muy larvicida llamado *proteína principal básica*.

En unas pocas zonas del mundo, otra enfermedad parasitaria que produce eosinofilia es la *triquinosis*. Se debe a la invasión de los músculos por el parásito *Trichinella* («gusano del cerdo») después de comer carne infestada poco cocinada.

Los eosinófilos también tienen una especial tendencia a acumularse en los tejidos en que se producen reacciones alérgicas, como los tejidos peribronquiales de los pulmones en las personas con asma y en la piel después de las reacciones alérgicas cutáneas. Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que muchos mastocitos y basófilos participan en las reacciones alérgicas, como se comenta en el siguiente párrafo. Los mastocitos y los basófilos liberan un *factor quimiotáctico de eosinófilos* que provoca la migración de los eosinófilos hacia el tejido con una inflamación alérgica. Se cree que los eosinófilos detoxifican algunas de las sustancias inductoras de la inflamación liberadas por los mastocitos y los basófilos y probablemente también fagociten y destruyan complejos antígeno-anticuerpo, evitando así una diseminación excesiva del proceso inflamatorio local.

Basófilos

Los basófilos que están en la sangre circulante son similares a los *mastocitos* tisulares grandes localizados inmediatamente por fuera de muchos de los capilares del cuerpo. Los mastocitos y los basófilos liberan *heparina* a la sangre, una sustancia que puede impedir la coagulación de la sangre.

Los mastocitos y los basófilos también liberan *histamina*, así como pequeñas cantidades de *bradiginina* y *serotonina*. De hecho, son sobre todo los mastocitos de los tejidos inflamados los que liberan estas sustancias durante la inflamación.

Los mastocitos y los basófilos desempeñan una función destacada en algunos tipos de reacciones alérgicas porque el tipo de anticuerpo que provoca las reacciones alérgicas, la inmunoglobulina E (IgE), tiene una tendencia especial a unirse a los mastocitos y los basófilos. Después, cuando el antígeno específico del anticuerpo IgE específico reacciona después con el anticuerpo, la unión resultante del antígeno al anticuerpo hace que el basófilo o el mastocito se rompan y liberen cantidades elevadas de *histamina*, *bradiginina*, *serotonina*, *heparina*, *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia* y *varias enzimas lisosómicas*. Estas desencadenan reacciones vasculares locales y tisulares que a su vez provocan muchas, si no la mayoría, de las manifestaciones alérgicas. Estas reacciones se comentan con mayor detalle en el capítulo 34.

Leucopenia

En ocasiones aparece un trastorno clínico conocido como *leucopenia* en el que la médula ósea produce muy pocos leucocitos, dejando el cuerpo desprotegido frente a muchas bacterias y otros microorganismos que invaden los tejidos.

El cuerpo humano vive normalmente en simbiosis con muchas bacterias, porque todas las mucosas del cuerpo están expuestas constantemente a un gran número de bacterias. La boca contiene casi siempre varias espiroquetas, bacterias neumocócicas y estreptocócicas, y las mismas bacterias están presentes en menor grado en todo el aparato respiratorio. La porción distal del aparato digestivo está especialmente cargada de bacilos colónicos. Además, siempre podemos encontrar bacterias en las superficies de los ojos, la uretra y la vagina. Cualquier reducción en el número de leucocitos permite inmediatamente la invasión de los tejidos adyacentes por bacterias que ya estaban presentes.

En los 2 días siguientes a que la médula ósea deja de producir leucocitos, pueden aparecer úlceras en la boca y en el colon, o la persona puede presentar alguna forma de infección respiratoria grave. Las bacterias de las úlceras invaden rápidamente los tejidos vecinos y la sangre. Sin tratamiento, la muerte surge a menudo menos de una semana después de que comience una leucopenia aguda total.

Es probable que la irradiación corporal con rayos X o gamma, o la exposición a fármacos o sustancias químicas que contienen núcleos benceno o antraceno, produzca una aplasia en la médula ósea. De hecho, algunos fármacos comunes, como cloranfenicol (un antibiótico), tiouracilo (usado para

tratar la tirotoxicosis) e incluso diversos hipnóticos de tipo barbitúrico, provocan en casos raros leucopenia, estableciendo toda la secuencia infecciosa de este mal.

Tras una lesión moderada por irradiación de la médula ósea, algunas células precursoras, los mieloblastos y los hemocitoblastos pueden permanecer sin destruirse en la médula y son capaces de regenerar la médula ósea siempre que se disponga de tiempo suficiente. Un paciente tratado adecuadamente con transfusiones, más antibióticos y otros fármacos para protegerse de la infección, suele desarrollar suficiente médula ósea en semanas a meses para normalizar las concentraciones de células sanguíneas.

Leucemias

La producción descontrolada de leucocitos puede deberse a mutaciones cancerosas de una célula mielógena o linfógena. Esto causa la *leucemia*, que suele caracterizarse por un número mucho mayor de leucocitos anormales en la sangre circulante.

Tipos de leucemia. Las leucemias se dividen en dos tipos generales: *leucemias linfocíticas* y *leucemias mieloides*. Las leucemias linfocíticas se deben a la producción cancerosa de células linfoides, que habitualmente comienzan en un ganglio linfático u otro tejido linfático y se extienden a otras zonas del cuerpo. El segundo tipo de leucemia, la leucemia mielóide, comienza con la producción cancerosa de células mielógenas jóvenes en la médula ósea y después se extiende por todo el cuerpo de manera que los leucocitos se producen en muchos tejidos extramedulares, en especial en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado.

En la leucemia mielóide, el proceso canceroso produce células parcialmente diferenciadas, lo que da lugar a lo que podría llamarse *leucemia neutrófila*, *leucemia eosinofílica*, *leucemia basófila* o *leucemia monocítica*. Pero es más frecuente que las células leucémicas tengan formas raras, estén indiferenciadas y no se parezcan a ningún leucocito normal. Lo habitual es que cuanto más indiferenciada sea la célula, más *aguda* sea la leucemia, lo que suele provocar la muerte en unos meses si no se trata. Con algunas de las células más diferenciadas, el proceso puede ser *crónico*, a veces con un desarrollo lento a lo largo de 10 a 20 años. Las células leucémicas, en especial las células muy indiferenciadas, no suelen ser tan funcionales como para proteger normalmente frente a la infección.

Efectos de la leucemia sobre el cuerpo

El primer efecto de la leucemia es un crecimiento metastásico de las células leucémicas en zonas normales del cuerpo. Las células leucémicas de la médula ósea pueden reproducirse tanto que invaden el hueso vecino, lo que produce dolor y, finalmente, una tendencia a la fractura ósea.

Casi todas las leucemias se diseminan finalmente al bazo, los ganglios linfáticos, el hígado y otras regiones vasculares, sin importar que el origen de la leucemia sea la médula ósea o los ganglios linfáticos. Los efectos comunes de la leucemia son la aparición de infecciones, la anemia grave y una tendencia

hemorrágica causada por una trombocitopenia (falta de plaquetas). Estos efectos se deben sobre todo al desplazamiento de la médula ósea y las células linfáticas normales por las células leucémicas no funcionales.

Un efecto importante de la leucemia en el cuerpo es finalmente el uso excesivo de los sustratos metabólicos por las células cancerosas en crecimiento. Los tejidos leucémicos reproducen células nuevas tan rápidamente que se crean demandas tremendas sobre las reservas corporales de alimentos, aminoácidos específicos y vitaminas. En consecuencia, la energía del paciente se agota con rapidez y la utilización excesiva de aminoácidos por las células leucémicas provoca un deterioro especialmente rápido en los tejidos proteicos normales del cuerpo. Por tanto, mientras los tejidos leucémicos crecen, otros tejidos se debilitan. Cuando el agotamiento metabólico continúa un tiempo suficiente, por sí solo puede causar la muerte.

Bibliografía

Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease, *Circ Res* 86:1190, 2000.

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.

Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic, *Nat Immunol* 9:970, 2008.

Ferrajoli A, O'Brien SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia, *Semin Oncol* 31(Suppl 4):60, 2004.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, et al: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:366, 2007.

Johnson LA, Jackson DG: Cell traffic and the lymphatic endothelium, *Ann N Y Acad Sci* 1131:119, 2008.

Kinchen JM, Ravichandran KS: Phagosome maturation: going through the acid test, *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:781, 2008.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003.

Kvietys PR, Sandig M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? *News Physiol Sci* 16:15, 2001.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 24:454, 428, 2008.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev* 84:579, 2004.

Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 350:1535, 2004.

Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA: Macrophage diversity in renal injury and repair, *J Clin Invest* 118:3522, 2008.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking, *Nat Immunol* 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology, *J Clin Invest* 118:3564, 2008.

Viola A, Luster AD: Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:171, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines, *Physiol Rev* 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business, *Science* 304:1123, 2004.

Resistencia del organismo a la infección: II. Inmunidad y alergia. Inmunidad innata



El cuerpo humano tiene la capacidad de resistir casi todos los tipos de microorganismos y toxinas que tienden a lesionar los tejidos y órganos. Esta capacidad se llama *inmunidad*. Gran parte de ella es *inmunidad*

adquirida que no aparece hasta que el cuerpo es atacado por primera vez por una bacteria, un virus o una toxina, y a menudo precisa semanas o meses para desarrollarse. Una parte adicional de la inmunidad se debe a procesos generales en lugar de a procesos dirigidos a microorganismos específicos. A esta se le llama *inmunidad innata*. Comprende lo siguiente:

1. Fagocitosis de bacterias y otros invasores por los leucocitos y las células del sistema macrofágico tisular, como se describió en el capítulo 33.
2. Destrucción de microorganismos ingeridos por las secreciones ácidas del estómago y las enzimas digestivas.
3. Resistencia de la piel a la invasión por microorganismos.
4. Presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos que se unen a microorganismos o toxinas extraños y los destruyen. Algunos de estos compuestos son: 1) la *lisozima*, un polisacárido mucolítico que ataca a las bacterias y las disuelve; 2) *polipéptidos básicos*, que reaccionan con ciertos tipos de bacterias grampositivas y las inactivan; 3) el *complejo del complemento* que se describe después, un sistema de unas 20 proteínas que puede activarse por diversas vías para destruir las bacterias, y 4) los *linfocitos asesinos naturales* que pueden reconocer y destruir células extrañas, células tumorales e incluso algunas células infectadas.

Esta inmunidad innata hace al cuerpo humano resistente a enfermedades como algunas infecciones víricas paralizantes de los animales, el cólera del cerdo, la peste bovina y el moquillo, una enfermedad vírica que mata a un gran porcentaje de los perros infectados. Por el contrario, muchos animales inferiores son resistentes o incluso inmunes a muchas enfermedades humanas, como la poliomielitis, la parotiditis, el cólera humano, el sarampión y la sífilis, que son muy lesivas o incluso mortales para los seres humanos.

Inmunidad adquirida (adaptativa)

Además de la inmunidad general, el cuerpo humano tiene la capacidad de desarrollar una inmunidad específica extremadamente potente frente a microorganismos invasores individuales como bacterias, virus y toxinas mortales, e incluso a sustancias extrañas procedentes de otros animales. A esta se la denomina *inmunidad adquirida o adaptativa*. La inmunidad adquirida se debe a un sistema inmunitario especial que forma anticuerpos, linfocitos activados o ambos que atacan y destruyen los microorganismos invasores específicos o las toxinas. Este capítulo trata de este mecanismo de inmunidad adquirida y de algunas de sus reacciones asociadas.

La inmunidad adquirida puede conferir a menudo una protección extrema. Por ejemplo, podemos estar protegidos frente a dosis de ciertas toxinas, como la toxina botulínica paralizante o el toxoide tetanizante del tétanos, 100.000 veces mayores de las que serían mortales sin inmunidad. Esta es la razón por la que el proceso terapéutico conocido como *vacunación* es tan importante para proteger a los seres humanos frente a la enfermedad y frente a toxinas, como se explica en este capítulo.

Tipos básicos de inmunidad adquirida: humoral y mediada por células

En el cuerpo hay dos tipos básicos pero muy aliados de inmunidad. En uno de ellos el cuerpo produce anticuerpos circulantes, que son moléculas de globulinas presentes en el plasma sanguíneo capaces de atacar al microorganismo invasor. Este tipo de inmunidad se llama *inmunidad humoral* o *inmunidad del linfocito B* (porque los linfocitos B producen los anticuerpos). El segundo tipo de inmunidad adquirida se consigue mediante la formación de un gran número de *linfocitos T* activados que se habilitan especialmente en los ganglios linfáticos para destruir el microorganismo extraño. Este tipo de inmunidad se llama *inmunidad celular* o *inmunidad del linfocito T* (porque los linfocitos activados son linfocitos T). Veremos poco a poco que tanto los anticuerpos como los linfocitos activados se forman en los tejidos linfáticos del cuerpo. Comentemos la iniciación del proceso inmunitario por los *antígenos*.

Los dos tipos de inmunidad adquirida los inician los antígenos

Debido a que la inmunidad adquirida no aparece hasta después de la invasión por un microorganismo o una toxina extraña, está claro que el cuerpo debe disponer de algún mecanismo para reconocer la invasión. Cada toxina o cada tipo de microorganismo contienen siempre uno o más compuestos químicos que son diferentes de todos los otros compuestos. Se trata en general de proteínas o grandes polisacáridos, y son ellos los que inician la inmunidad adquirida. Estas sustancias se llaman *antígenos* (generan anticuerpos).

Para que una sustancia sea antigénica debe tener habitualmente una masa molecular grande, de al menos 8.000. Además, el proceso de la antigenicidad suele depender de grupos moleculares repetidos de forma regular, llamados *epítomos*, en la superficie de la molécula grande. Esto explica por qué las proteínas y los polisacáridos grandes son casi siempre antigénicos, porque ambos tienen estas características esteoquímicas.

Los linfocitos son los responsables de la inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida es producto de los linfocitos. En las personas que carecen de linfocitos por una enfermedad genética o cuyos linfocitos han sido destruidos por la radiación o sustancias químicas, no puede desarrollarse ningún tipo de inmunidad adquirida. Y días después del nacimiento, este tipo de persona fallece de infecciones bacterianas fulminantes a no ser que se empleen medidas terapéuticas heroicas. Luego está claro que los linfocitos son esenciales para la supervivencia del ser humano.

Los linfocitos se localizan más extensamente en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en tejidos linfáticos especiales como el bazo, la submucosa del aparato digestivo, el timo y la médula ósea. El tejido linfático se distribuye de una forma ventajosa en el cuerpo para interceptar a los microorganismos invasores o toxinas antes de que se propaguen de forma generalizada.

En la mayoría de los casos, el microorganismo invasor entra en primer lugar en los líquidos tisulares y después es transportado a los vasos linfáticos hasta el ganglio linfático u otro tejido linfático. Por ejemplo, el tejido linfático de las paredes digestivas se expone inmediatamente a antígenos que invaden desde el intestino. El tejido linfático de la garganta y de la faringe (las amígdalas y las adenoides) está bien localizado para interceptar los antígenos que entran a través de la vía respiratoria superior. El tejido linfático que hay en los ganglios linfáticos está expuesto a los antígenos que invaden los tejidos periféricos del cuerpo. Y, finalmente, el tejido linfático del bazo, el timo y la médula ósea interviene de manera específica en la interceptación de sustancias antigénicas que han conseguido alcanzar la sangre circulante.

Dos tipos de linfocitos favorecen la inmunidad «celular» o la inmunidad «humoral»: los linfocitos T y B. Aunque la mayoría de los linfocitos en el tejido linfático normal tiene un aspecto similar cuando se les estudia

con el microscopio, estas células se dividen en dos poblaciones importantes. Una de las poblaciones, los linfocitos T, es responsable de formar los linfocitos activados que proporcionan la inmunidad «celular», y la otra población, los linfocitos B, es responsable de formar anticuerpos que proporcionan la inmunidad «humoral».

Los dos tipos de linfocitos derivan originalmente en el embrión de las *células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales* que forman *células progenitoras linfoides comunes* como uno de sus descendientes más importantes cuando se diferencian. Casi todos los linfocitos que se forman acaban finalmente en el tejido linfático, pero antes de ello se diferencian aún más o se «preprocesan» de las siguientes formas.

Las células progenitoras linfoides comunes destinadas finalmente a formar linfocitos T activados migran primero al timo y son preprocesados, y por ello reciben el nombre de *linfocitos «T»* para designar la función del timo. Son responsables de la inmunidad celular.

La otra población de linfocitos (los linfocitos B destinados a formar anticuerpos) es preprocesada en el hígado durante la mitad de la vida fetal y en la médula ósea al final de la vida fetal y tras el nacimiento. Esta población de células se descubrió por primera vez en las aves, que tienen un órgano de preprocesamiento especial llamado *bolsa de Fabricio*. Por esta razón, estos linfocitos se llaman *linfocitos «B»*, para designar a la bolsa, y son responsables de la inmunidad humoral. La figura 34-1 muestra los dos sistemas linfocitarios para la formación, respectivamente, de: 1) los linfocitos T activados y 2) los anticuerpos.

Preprocesamiento de los linfocitos T y B

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originan de las *células precursoras comprometidas en la línea linfocitaria* del embrión, estas células progenitoras son incapaces por sí mismas de formar directamente linfocitos T activados ni anticuerpos. Antes de poder hacerlo deben diferenciarse más en zonas de procesamiento adecuadas como sigue.

El timo preprocesa los linfocitos T. Los linfocitos T, tras originarse en la médula ósea, migran primero al timo. Aquí se dividen rápidamente y al mismo tiempo forman una diversidad extrema de capacidad de reacción frente a antígenos específicos diversos. Es decir, que un linfocito tímico desarrolla una especificidad específica frente a un antígeno. Después, el siguiente linfocito desarrolla una especificidad frente a otro antígeno. Esto continúa hasta que hay miles de tipos diferentes de linfocitos tímicos con reactividades específicas frente a muchos miles de antígenos diferentes. Estos tipos diferentes de linfocitos T preprocesados dejan ahora el timo y se diseminan a través de la sangre por todo el cuerpo para alojarse por todo el tejido linfático.

El timo se asegura de que los linfocitos T que abandonan el timo no reaccionen frente a proteínas u otros antígenos que estén presentes en los tejidos propios; de otro modo los linfocitos T serían mortales para la propia persona en unos días. El timo selecciona qué linfocitos T se liberarán primero mezclándolos con casi todos los «autoantígenos» de los tejidos propios del cuerpo. Si un linfocito T reacciona, es destruido y fagocitado en lugar de liberado. Esto le sucede hasta

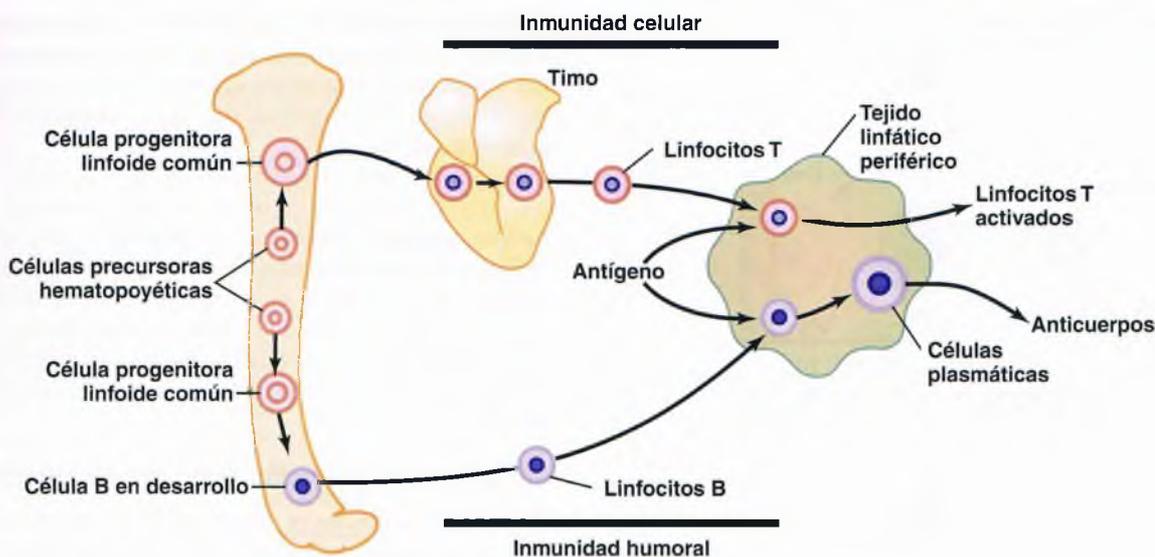


Figura 34-1 Formación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados en un ganglio linfático en respuesta a antígenos. Esta figura también muestra el origen de los linfocitos del timo (T) y la bolsa (B), que son responsables, respectivamente, de los procesos inmunitarios celulares y humorales.

al 90% de las células. Luego las únicas células liberadas finalmente son las que no reaccionan con antígenos propios: sólo reaccionan frente a antígenos de una fuente externa, como una bacteria, una toxina o incluso un órgano trasplantado de otra persona.

La mayor parte del preprocesamiento de los linfocitos T en el timo tiene lugar poco antes del nacimiento de un niño y durante unos meses después. Más allá de este período, la extirpación del timo reduce (pero no elimina) el sistema inmunitario del linfocito T. Pero la extirpación del timo varios meses antes del nacimiento puede impedir el desarrollo de toda la inmunidad celular. Debido a que este tipo de inmunidad es la principal responsable del rechazo de órganos trasplantados, como los corazones y los riñones, podemos trasplantar órganos con una probabilidad mucho menor de rechazo si se extirpa el timo de un animal un tiempo razonable antes de su nacimiento.

El hígado y la médula ósea preprocesan los linfocitos B. Se saben muchos menos detalles sobre el preprocesamiento de los linfocitos B que de los T. Se sabe que en el ser humano los linfocitos B se preprocesan en el hígado durante la etapa intermedia de la vida fetal y en la médula ósea durante la última etapa de la vida fetal y tras el nacimiento.

Los linfocitos B son diferentes de los linfocitos T en dos aspectos: primero, en lugar de que toda la célula desarrolle la reactividad frente al antígeno, como ocurre en los linfocitos T, los linfocitos B secretan activamente *anticuerpos* que son las sustancias reactivas. Estas sustancias son proteínas grandes capaces de combinarse con la sustancia antigénica y de destruirla, lo que se explica en otro lugar de este capítulo y en el capítulo 33. En segundo lugar, los linfocitos B tienen una diversidad incluso mayor que los linfocitos T, con lo que forman muchos millones de tipos de anticuerpos con diferentes reactividades específicas. Tras el preprocesamiento, los linfocitos B, como los linfocitos T, migran al tejido linfático

de todo el cuerpo, donde se alojan cerca, pero ligeramente separados, de las zonas de los linfocitos T.

Los linfocitos T y los anticuerpos del linfocito B reaccionan de forma muy específica con antígenos específicos: función de los clones de linfocitos

Cuando antígenos específicos entran en contacto con linfocitos B y T en el tejido linfático, ciertos linfocitos T se activan para formar linfocitos T activados y ciertos linfocitos B se activan para formar anticuerpos. Los linfocitos T activados y los anticuerpos reaccionan a su vez de manera muy específica frente a los tipos particulares de antígenos que inician su desarrollo. El mecanismo de esta especificidad es el siguiente.

En el tejido linfático se almacenan millones de tipos específicos de linfocitos. En el tejido linfático se han almacenado millones de diferentes tipos de linfocitos B preformados y de linfocitos T preformados que son capaces de formar tipos muy específicos de anticuerpos o de linfocitos T, como se explicó antes. Cada uno de estos linfocitos preformados es capaz de formar un solo tipo de anticuerpo o de linfocito T con un solo tipo de especificidad. Y sólo el tipo específico de antígeno con el que puede reaccionar puede activarlo. Una vez que se activa el linfocito específico por su antígeno, se reproduce salvajemente, formando un número enorme de linfocitos duplicados (fig. 34-2). Si es un linfocito B, su progenie secretará finalmente un tipo específico de anticuerpo que después circula por todo el cuerpo. Si es un linfocito T, su progenie son linfocitos T sensibilizados específicos que se liberan a la linfa y después llegan a la sangre y circulan por todos los líquidos corporales para volver de nuevo a la linfa, circulando a veces alrededor de este circuito durante meses o años.

© EL SIVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

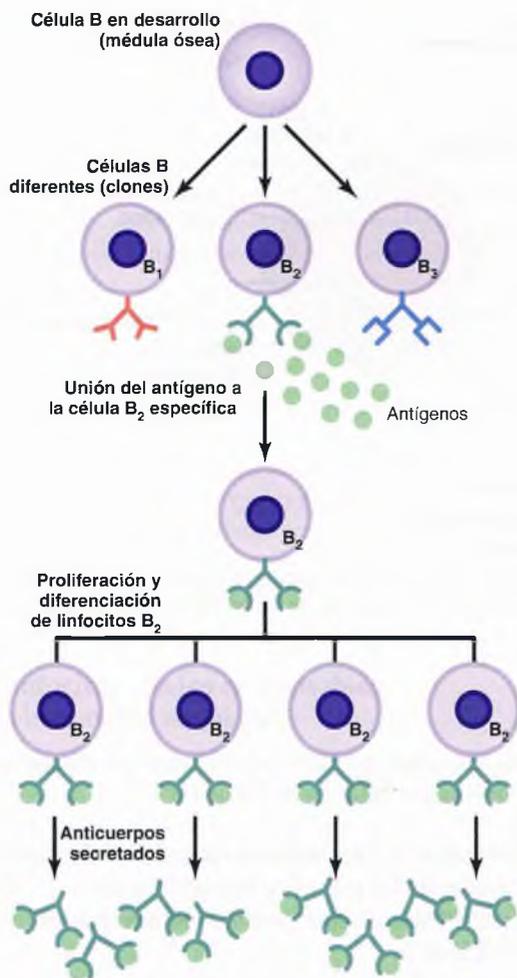


Figura 34-2 Un antígeno activa sólo los linfocitos que tienen receptores de superficie celular que son complementarios y reconocen un antígeno específico. Existen millones de clones diferentes de linfocitos (mostrados como B1, B2 y B3). Cuando el clon del linfocito (en este ejemplo, B2) es activado por su antígeno, se reproduce para formar un gran número de linfocitos duplicados, que secretan anticuerpos.

Todos los linfocitos diferenciados que son capaces de formar un anticuerpo o linfocito T de una especificidad se llaman un *clon de linfocitos*. Es decir, los linfocitos de cada clon son iguales y derivan originalmente de uno o unos pocos linfocitos con su tipo de especificidad.

Origen de los muchos clones de linfocitos

Sólo varios cientos a algunos miles de genes codifican millones de tipos diferentes de anticuerpos y de linfocitos T. Al principio era un misterio cómo era posible que tan pocos genes codificaran los millones de especificidades diferentes de moléculas de anticuerpo o de linfocitos T que puede producir el tejido linfático, en especial cuando pensamos que suele ser necesario un solo gen para la formación de cada tipo diferente de proteína. Este misterio se ha resuelto ahora.

Todo el gen que forma cada tipo de linfocito T o B nunca está presente en las células precursoras originales a partir de las cuales se forman las células inmunitarias funcionales. En cambio, hay sólo «segmentos de genes» (en reali-

dad, cientos de tales segmentos), pero no genes enteros. Durante el preprocesamiento de los respectivos linfocitos T y B, estos segmentos genéticos se mezclan entre sí en combinaciones aleatorias, con lo que finalmente forman genes completos.

Como hay varios cientos de tipos de segmentos genéticos, así como millones de combinaciones diferentes en que pueden disponerse en cada célula, podemos comprender los millones de tipos diferentes de genes que pueden aparecer. Por cada linfocito T y B funcional que se forma finalmente, la estructura genética codifica sólo una especificidad antigénica. Estos linfocitos maduros se convierten en linfocitos T y B muy específicos que se diseminan y pueblan el tejido linfático.

Mecanismo de activación de un clon de linfocitos

Cada clon de linfocitos es reactivo a sólo un tipo de antígeno (o a varios antígenos similares que tienen casi exactamente las mismas características estereoquímicas). La razón de esto es la siguiente. En el caso de los linfocitos B, cada uno tiene en la superficie de su membrana unas 100.000 moléculas de anticuerpo que reaccionarán con una especificidad muy alta con un solo tipo de antígeno. Luego, cuando se presenta el antígeno adecuado, se une de inmediato al anticuerpo que está en la membrana celular; esto provoca un proceso de activación que describiremos con más detalle más adelante. En el caso de los linfocitos T, moléculas similares a los anticuerpos llamadas *proteínas receptoras de superficie* (o *marcadores del linfocito T*), están en la superficie de la membrana del linfocito T, y son también muy específicos de un antígeno activador específico. Por tanto, un antígeno estimula sólo aquellas células que tengan receptores complementarios para el antígeno y ya estén comprometidas para responder a él.

Función de los macrófagos en el proceso de activación. Junto a los linfocitos que hay en el tejido linfático hay literalmente millones de macrófagos. Estos recubren los sinusoides de los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfáticos, y están situados junto a muchos de los linfocitos del tejido linfático. La mayoría de los microorganismos invasores son en primer lugar fagocitados y digeridos en parte por los macrófagos, y los productos antigénicos se liberan al citosol del macrófago. Después, los macrófagos pasan estos antígenos por contacto célula a célula directamente a los linfocitos, lo que activa clones linfocitarios específicos. Además, los macrófagos secretan una sustancia activadora especial, denominada *interleucina 1*, que favorece un mayor crecimiento y reproducción de los linfocitos específicos.

Función de los linfocitos T en la activación de los linfocitos B. La mayoría de los antígenos activa a los linfocitos T y B al mismo tiempo. Algunos de los linfocitos T que se forman, llamados *linfocitos colaboradores*, secretan sustancias específicas (llamadas en conjunto *linfocinas*) que activan a los linfocitos B específicos. De hecho, sin la ayuda de estos linfocitos T colaboradores, la cantidad de anticuerpos formada por los linfocitos B suele ser pequeña. Comentaremos esta relación cooperativa entre los linfocitos T y los linfocitos B tras describir los mecanismos del sistema del linfocito T de la inmunidad.

Atributos específicos del sistema del linfocito B: la inmunidad humoral y los anticuerpos

Formación de anticuerpos por las células plasmáticas. Antes de la exposición a un antígeno específico, los clones de linfocitos B permanecen latentes en el tejido linfático. Al entrar el antígeno extraño, los macrófagos del tejido linfático fagocitan el antígeno y lo presentan a los linfocitos B adyacentes. Además se presenta al mismo tiempo el antígeno a los linfocitos T y se forman linfocitos T colaboradores. Estos linfocitos colaboradores también participan en la activación extrema de los linfocitos B, como comentaremos con mayor detalle más adelante.

Aquellos linfocitos B específicos frente al antígeno aumentarán de tamaño inmediatamente y adquirirán el aspecto de *linfoblastos*. Algunos linfoblastos se diferencian hasta formar plasmoblastos, que son los precursores de las células plasmáticas. En los *plasmoblastos*, el citoplasma se expande y prolifera mucho el retículo endoplásmico. Los plasmoblastos comienzan entonces a dividirse a una velocidad de una vez cada 10h aproximadamente durante unas nueve divisiones, lo que en 4 días produce una población de unas 500 células por cada plasmoblasto original. Cada célula plasmática madura produce entonces anticuerpos gammaglobulínicos a una velocidad de unas 2.000 moléculas por segundo. Después los anticuerpos se secretan hacia la linfa y luego a la sangre circulante. Este proceso continúa varios días o semanas hasta que las células plasmáticas se agotan o mueren.

Formación de linfocitos de «memoria»: diferencia entre respuesta primaria y respuesta secundaria. Algunos linfoblastos formados por la activación de un clon de linfocitos B no forman células plasmáticas sino un número moderado de linfocitos B nuevos similares a los del clon original. En otras palabras, la población de linfocitos B del clon activado de forma específica aumenta mucho, y se añaden los nuevos linfocitos B a los linfocitos originales del mismo clon. También circulan a través del cuerpo para poblar todo el tejido linfático; pero desde un punto de vista inmunológico permanecen durmientes hasta que una nueva cantidad del mismo antígeno los activa. Estos linfocitos se llaman *linfocitos de memoria*. La exposición posterior al mismo antígeno dará lugar a una respuesta de anticuerpos mucho más potente y rápida esta segunda vez, porque hay muchos más linfocitos de memoria que linfocitos B originales del clon específico.

La figura 34-3 muestra las diferencias entre la respuesta primaria para formar anticuerpos que aparece ante la primera exposición a un antígeno específico y la respuesta secundaria que se produce después de la segunda exposición al mismo antígeno. Obsérvese la semana de retraso en la aparición de la respuesta primaria, su débil potencia y su corta vida. Por el contrario, la respuesta secundaria comienza rápidamente después de la exposición al antígeno (a menudo en horas), es mucho más potente y forma anticuerpos durante muchos meses en lugar de sólo unas semanas. La mayor potencia y duración de la respuesta secundaria explica por qué puede conseguirse la inmunización inyectando múltiples dosis de antígeno con períodos de semanas o meses entre las inyecciones.

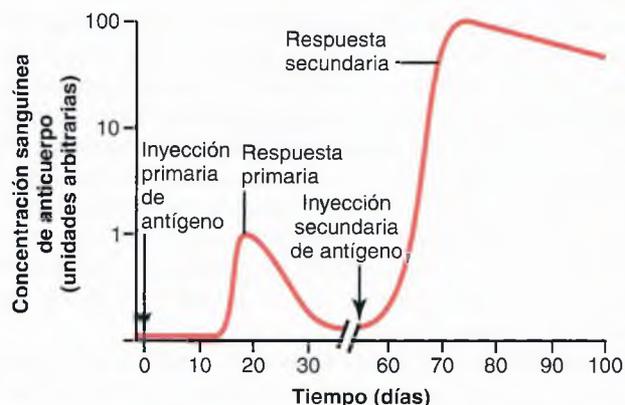


Figura 34-3 Evolución temporal de la respuesta de anticuerpos en la sangre circulante frente a la inyección primaria de un antígeno y a la inyección secundaria varias semanas después.

Naturaleza de los anticuerpos

Los anticuerpos son gammaglobulinas llamadas *inmunoglobulinas* (abreviadas *Ig*) y tienen pesos moleculares entre 160.000 y 970.000. Suelen constituir alrededor del 20% de todas las proteínas plasmáticas.

Todas las inmunoglobulinas están compuestas de combinaciones de *cadena de polipéptidos pesadas y ligeras*. La mayoría es una combinación de dos cadenas ligeras y dos pesadas, como se muestra en la figura 34-4. Pero algunas de las inmunoglobulinas tienen combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras, lo que origina inmunoglobulinas con un peso molecular alto. Sin embargo, en todas las inmunoglobulinas cada cadena pesada lleva paralela una cadena ligera en uno de sus extremos, lo que forma parejas de cadenas pesadas y ligeras, y siempre hay al menos 2 y como mucho 10 de estas parejas en cada molécula de inmunoglobulina.

La figura 34-4 muestra con un círculo un extremo de cada cadena ligera y pesada llamado *porción variable*; el resto de cada cadena se llama *porción constante*. La porción variable

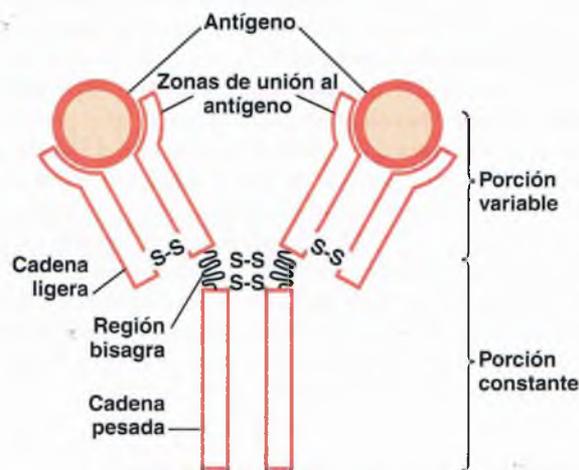


Figura 34-4 Estructura de un anticuerpo IgG típico, que muestra que está compuesto de dos cadenas polipeptídicas pesadas y dos cadenas polipeptídicas ligeras. El antígeno se une a dos zonas diferentes en las porciones variables de las cadenas.

es diferente en cada anticuerpo, y es esta porción la que se une específicamente a un tipo de antígeno en particular. La porción constante del anticuerpo determina otras propiedades del anticuerpo, lo que determina factores como la capacidad de difusión del anticuerpo en los tejidos, la adherencia del anticuerpo a estructuras específicas dentro de los tejidos, la unión al complejo del complemento, la facilidad con la que los anticuerpos atraviesan las membranas y otras propiedades biológicas del anticuerpo. Una combinación de enlaces no covalentes y covalentes (disulfuro) mantiene unidas las cadenas ligeras y pesadas.

Especificidad de los anticuerpos. Cada anticuerpo es específico frente a un antígeno en particular; esto se debe a su organización estructural especial de los aminoácidos en las porciones variables de las cadenas pesadas y ligeras. La organización de aminoácidos tiene una forma estérica diferente para cada especificidad antigénica, de manera que cuando un antígeno entra en contacto con ella, múltiples grupos protésicos del antígeno se ajustan como una imagen en espejo a los del anticuerpo, lo que permite una unión rápida y fuerte entre el anticuerpo y el antígeno. Cuando el anticuerpo es muy específico hay múltiples zonas de unión que hacen que la unión entre el anticuerpo y el antígeno sea muy fuerte a través de: 1) enlaces hidrófobos, 2) enlaces hidrógeno, 3) atracciones iónicas, y 4) fuerzas de van der Waals. También obedece a la ley de acción de masas de la termodinámica.

$$K_a = \frac{\text{Concentración de antígeno-anticuerpo unidos}}{\text{Concentración de anticuerpo} \times \text{Concentración de antígeno}}$$

K_a se denomina *constante de afinidad* y es una medida de la fuerza con la que el anticuerpo se une al antígeno.

Obsérvese en especial en la figura 34-4 que hay dos zonas variables en el anticuerpo ilustrado para la unión de los antígenos, lo que hace a este tipo de anticuerpo bivalente. Una pequeña proporción de los anticuerpos, que constan de combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras, tiene hasta 10 zonas de unión.

Clase de anticuerpos. Hay cinco clases generales de anticuerpos, llamados respectivamente *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* e *IgE*. *Ig* se refiere a inmunoglobulina y las otras cinco letras designan las clases respectivas.

Para nuestra breve exposición tienen una importancia especial dos de estas clases de anticuerpos: la *IgG*, que es un anticuerpo bivalente que constituye alrededor del 75% de los anticuerpos de una persona normal, y la *IgE*, que constituye sólo un pequeño porcentaje de anticuerpos, pero participa especialmente en la alergia. La clase *IgM* es también interesante porque una gran parte de los anticuerpos formados durante la respuesta primaria son de este tipo. Estos anticuerpos tienen 10 zonas de unión, lo que les hace muy eficaces en la protección del cuerpo frente a invasores, aunque no haya muchos anticuerpos *IgM*.

Mecanismos de acción de los anticuerpos

Los anticuerpos actúan directamente protegiendo al cuerpo frente a los microorganismos invasores mediante: 1) el ataque directo del invasor, y 2) la activación del «sistema del

complemento» que después tiene múltiples medios por sí mismo para destruir al invasor.

Acción directa de los anticuerpos sobre los microorganismos invasores. La figura 34-5 muestra anticuerpos (designados por las barras rojas en forma de Y) que reaccionan con antígenos (designados por los objetos sombreados). Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y las múltiples zonas de unión antigénica que hay en la mayoría de los microorganismos invasores, los anticuerpos pueden inactivar al microorganismo invasor en una de las siguientes formas:

1. **Aglutinación**, en la que múltiples partículas grandes con antígenos en sus superficies, como las bacterias o los hematíes, se unen en un grupo
2. **Precipitación**, en la que el complejo molecular del antígeno soluble (como el toxoide tetánico) y el anticuerpo permanecen en un tamaño tan grande que se hacen insolubles y precipitan.
3. **Neutralización**, en la que los anticuerpos cubren los lugares tóxicos de la sustancia antigénica.
4. **Lisis**, en la que algunos anticuerpos potentes son capaces en ocasiones de atacar directamente las membranas de las células y romperlas.

Estas acciones directas de los anticuerpos atacando al invasor antigénico son a menudo lo suficientemente fuertes como para desempeñar una función importante en la protección del cuerpo frente al invasor. La mayor parte de la protección se debe a los efectos *amplificadores* del sistema del complemento que se describe a continuación.

Sistema del complemento para la acción del anticuerpo

«Complemento» es un término global que describe un sistema de unas 20 proteínas, muchas de las cuales son precursoras enzimáticas. Los principales actores en este sistema son 11 proteínas denominadas C1 a C9, B y D mostradas en la figura 34-6. Todas ellas están presentes normalmente entre las proteínas plasmáticas del cuerpo así como entre las proteínas que salen de los capilares hacia los espacios tisulares. Los precursores enzimáticos están normalmente inactivos, pero pueden activarse sobre todo mediante la conocida como *vía clásica*.

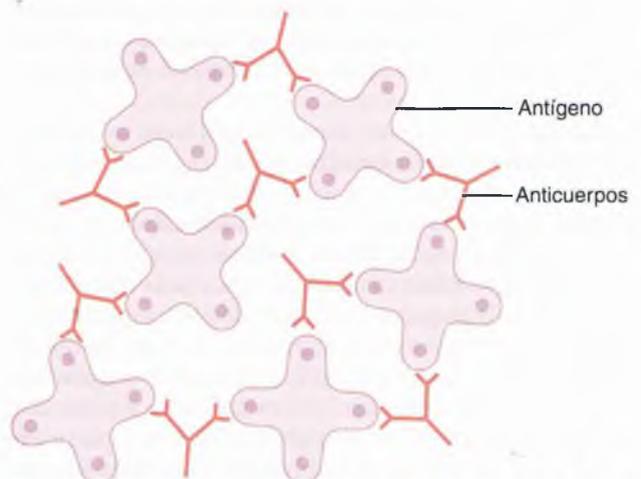


Figura 34-5 Unión de moléculas de antígeno entre sí por anticuerpos bivalentes.

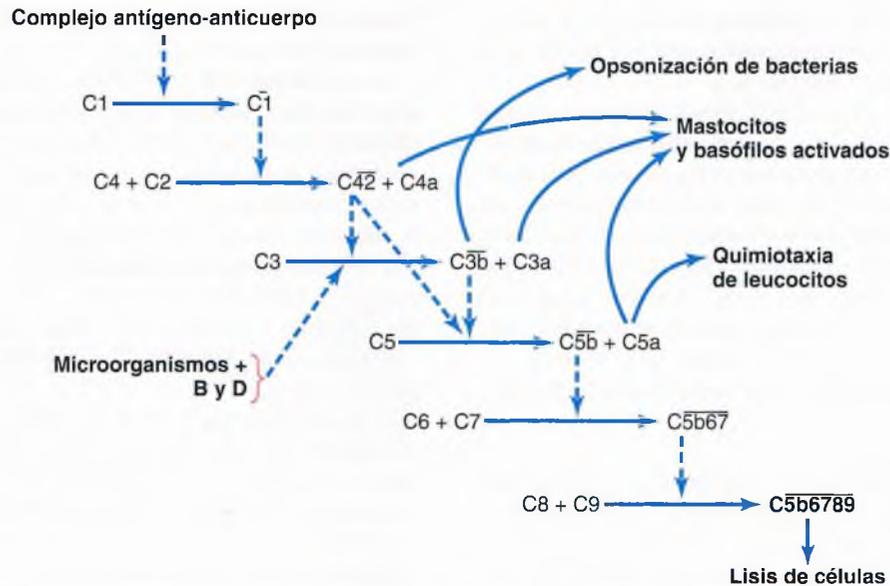


Figura 34-6 Cascada de reacciones durante la activación de la vía clásica del complemento. (Modificado de Alexander JW, Good RA: Fundamental of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977.)

Vía clásica. La vía clásica la inicia una reacción antígeno-anticuerpo. Es decir, cuando un anticuerpo se une a un antígeno, una zona reactiva específica de la porción «constante» del anticuerpo queda descubierta, o «activada», y se une directamente a la molécula C1 del sistema del complemento, lo que establece una «cascada» de reacciones secuenciales, que se muestra en la figura 34-6, que comienza con la activación de la proenzima C1. Las enzimas C1 que se forman activan entonces sucesivamente cantidades crecientes de enzimas en los últimos estadios de este sistema, de manera que desde el principio se produce una reacción extremadamente «amplificada». Se forman múltiples productos finales, como se muestra a la derecha de la figura, y varios de ellos causan importantes efectos que ayudan a evitar la lesión de los tejidos tisulares causada por el microorganismo o toxina invasoras. Entre sus efectos más importantes están:

1. **Opsonización y fagocitosis.** Uno de los productos de la cascada del complemento, C3b, activa con fuerza la fagocitosis de los neutrófilos y los macrófagos, haciendo que estas células engullan las bacterias a las que se han unido los complejos antígeno-anticuerpo. Este proceso se llama *opsonización*. A menudo potencia el número de bacterias que puede destruirse varios cientos de veces.
2. **Lisis.** Uno de los productos más importantes de la cascada del complemento es el *complejo lítico*, que es una combinación de múltiples factores del complemento y se llama C5b6789. Tiene un efecto directo de rotura de las membranas celulares de las bacterias y otros microorganismos invasores.
3. **Aglutinación.** Los productos del complemento también cambian las superficies de los microorganismos invasores, haciendo que se adhieran entre sí, lo que favorece la aglutinación.
4. **Neutralización de los virus.** Las enzimas del complemento y otros productos del complemento pueden atacar estructuras de algunos virus y hacerles perder la virulencia.

5. **Quimiotaxia.** El fragmento C5a inicia la quimiotaxia de los neutrófilos y de los macrófagos haciendo que un gran número de estos fagocitos migre hacia la zona del tejido adyacente al antígeno.
6. **Activación de mastocitos y basófilos.** Los fragmentos C3a, C4a y C5a activan a los mastocitos y a los basófilos haciéndoles liberar histamina, heparina y otras sustancias a los líquidos locales. Estas sustancias aumentan a su vez el flujo sanguíneo local, aumentando la fuga de líquido y proteínas plasmáticas al tejido, y otras reacciones tisulares locales que ayudan a inactivar o inmovilizar el antígeno. Los mismos factores intervienen de forma importante en la inflamación (que se expuso en el capítulo 33) y en la alergia, como comentaremos después.
7. **Efectos inflamatorios.** Además de los efectos inflamatorios debidos a la activación de los mastocitos y los basófilos, otros productos del complemento contribuyen a la inflamación local. Estos productos provocan que: 1) el flujo sanguíneo ya aumentado se incremente todavía más; 2) aumente la fuga capilar de proteínas, y 3) las proteínas del líquido intersticial se coagulen en los espacios tisulares, lo que impide el movimiento del microorganismo invasor a través de los tejidos.

Atributos especiales del sistema del linfocito T: los linfocitos T activados y la inmunidad celular

Liberación de linfocitos T activados en el tejido linfático y formación de linfocitos de memoria. Al exponerse al antígeno adecuado, como por la presentación por los macrófagos adyacentes, los linfocitos T de un clon específico proliferan y liberan grandes cantidades de linfocitos T específicos activados de una forma paralela a la liberación de linfocitos B activados. La principal diferencia es que, en lugar de liberar anticuerpos, se forman y liberan linfocitos T completos a la linfa. Estos pasan después a la circulación y se distribuyen por todo el cuerpo, atravesando las paredes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

capilares hacia los espacios tisulares, de nuevo a la linfa y después a la sangre, circulando una y otra vez por todo el cuerpo, a veces durante meses o años.

Además, se forman *linfocitos T de memoria* de la misma forma que linfocitos B de memoria en el sistema de anticuerpos. Es decir, que cuando se activa un clon de linfocitos T por un antígeno, muchos de los linfocitos recién formados se conservan en el tejido linfático para convertirse en linfocitos T adicionales de ese clon específico; de hecho, estos linfocitos de memoria se propagan por el tejido linfático de todo el cuerpo. Luego, ante una posterior exposición al mismo antígeno en cualquier lugar del cuerpo, la liberación de linfocitos T activados es mucho más rápida y potente que durante la primera exposición.

Células presentadoras de antígeno, proteínas del MHC y receptores para el antígeno de los linfocitos T. Las respuestas de los linfocitos T son muy específicas de su antígeno, como las respuestas de anticuerpos de los linfocitos B, y son al menos tan importantes como los anticuerpos en la defensa frente a la infección. De hecho, las respuestas inmunitarias adquiridas suelen precisar la cooperación de los linfocitos T para comenzar el proceso, y los linfocitos T desempeñan una función importante en la ayuda real para eliminar a los microorganismos patógenos invasores.

Aunque los linfocitos B reconocen antígenos intactos, los linfocitos T responden a los antígenos sólo cuando están unidos a moléculas específicas llamadas *proteínas del MHC* situadas en la superficie de las *células presentadoras de antígeno* de los tejidos linfáticos (fig. 34-7). Los tres tipos principales de células presentadoras de antígenos son los *macrófagos*, los *linfocitos B* y las *células dendríticas*. Las células dendríticas, las células presentadoras de antígeno más potentes, están en todo el cuerpo y su única función es presentar antígenos a los linfocitos T. La interacción de las proteínas de adhesión celular es crítica para permitir que los

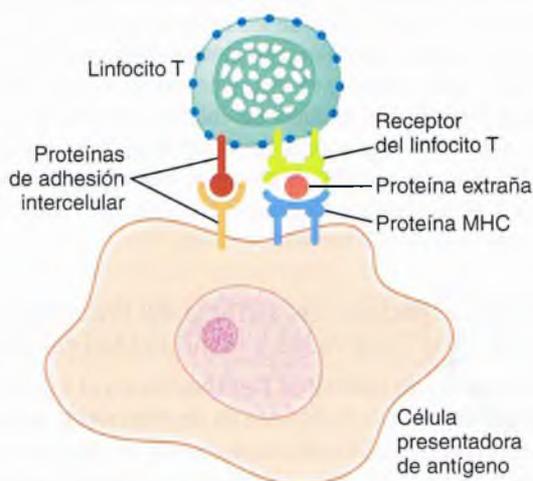


Figura 34-7 La activación de los linfocitos T exige la interacción de los receptores del linfocito T con un antígeno (proteína extraña) que es transportado a la superficie de la célula presentadora de antígeno mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las proteínas de adhesión intercelular capacitan al linfocito T para unirse a la célula presentadora de antígeno lo suficiente para que se active.

linfocitos T se unen a las células presentadoras de antígeno lo suficiente para que se activen.

Las proteínas del MHC están codificadas por un gran grupo de genes llamado *complejo principal de histocompatibilidad (MHC)*. Las proteínas del MHC ligan fragmentos peptídicos de proteínas antigénicas que se degradan dentro de las células presentadoras de antígeno y los transportan a la superficie celular. Hay dos tipos de proteínas del MHC: 1) *proteínas del MHC I*, que presentan antígenos a los *linfocitos T citotóxicos*, y 2) *proteínas del MHC II*, que presentan antígenos a los *linfocitos T colaboradores*. Las funciones específicas de los linfocitos T colaboradores y citotóxicos se comentan después.

Los antígenos que hay en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen a *receptores moleculares* presentes en las superficies de los linfocitos T de la misma forma que se unen a los anticuerpos plasmáticos. Estos receptores están compuestos de varias unidades similares a la porción variable del anticuerpo humoral, pero su tallo está firmemente unido a la membrana celular del linfocito T. Hay hasta 100.000 receptores en una sola célula.

Varios tipos de linfocitos T y sus diferentes funciones

Está claro que hay múltiples tipos de linfocitos T. Se clasifican en tres grupos principales: 1) *linfocitos T colaboradores*, 2) *linfocitos T citotóxicos* y 3) *linfocitos T supresores*. Cada uno tiene funciones diferentes.

Linfocitos T colaboradores: su función en la regulación global de la inmunidad

Los linfocitos T colaboradores son con diferencia los linfocitos T más numerosos, habitualmente más de tres cuartas partes de ellos. Como su nombre implica, colaboran en las funciones del sistema inmunitario, y lo hacen de diversas formas. De hecho, sirven de principal regulador de casi todas las funciones inmunitarias, como se muestra en la figura 34-8. Lo hacen formando una serie de medidores proteicos, llamados *linfocinas*, que actúan sobre otras células del sistema inmunitario, así como las células de la médula ósea. Entre las linfocinas importantes secretadas por los linfocitos T cooperadores están las siguientes:

- Interleucina 2
- Interleucina 3
- Interleucina 4
- Interleucina 5
- Interleucina 6
- Factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos
- Interferón γ

Funciones reguladoras específicas de las linfocinas. Sin la presencia de las linfocinas de los linfocitos T colaboradores, el resto del sistema inmunitario está casi paralizado. De hecho, son los linfocitos T colaboradores los que se inactivan o destruyen por el *virus del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)*, que deja al cuerpo casi completamente desprotegido frente a las enfermedades

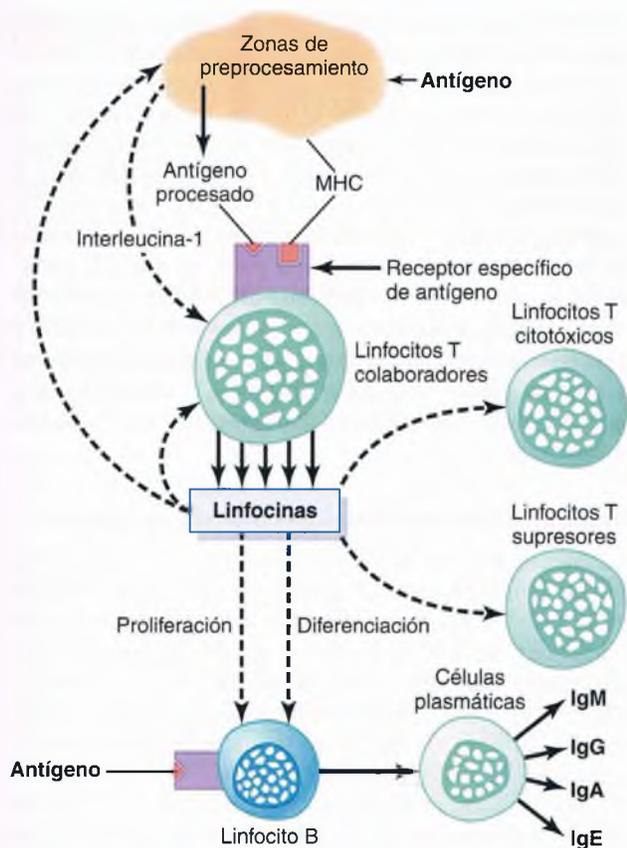


Figura 34-8 Regulación del sistema inmunitario, con énfasis en la función central de los linfocitos T colaboradores. MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

infecciosas, lo que conduce a los ahora bien conocidos efectos mortales del SIDA. Algunas de las funciones reguladoras específicas son las siguientes.

Estimulación del crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T supresores. Sin los linfocitos T colaboradores, los clones productores de linfocitos T citotóxicos y linfocitos T supresores se activan sólo ligeramente con la mayoría de los antígenos. La linfocina *interleucina-2* tienen un efecto estimulador especialmente fuerte del crecimiento y la proliferación de los linfocitos T citotóxicos y supresores. Además, otras linfocinas tienen efectos menos potentes.

Estimulación del crecimiento y diferenciación del linfocito B para formar células plasmáticas y anticuerpos. Las acciones directas del antígeno que dan lugar al crecimiento, proliferación de los linfocitos B y a la formación de células plasmáticas y la secreción de anticuerpos son también ligeras sin la «cooperación» de los linfocitos T colaboradores. Casi todas las interleucinas participan en la respuesta del linfocito B, pero especialmente las interleucinas 4, 5 y 6. De hecho, estas tres interleucinas tienen potentes efectos sobre los linfocitos B y se les ha llamado *factores estimuladores del linfocito B* o *factores de crecimiento del linfocito B*.

Activación del sistema macrófago. Las linfocinas también influyen en los macrófagos. En primer lugar, reducen o detienen la migración de los macrófagos después de verse atraídos por las sustancias quimiotácticas en la zona inflamada de tejido, lo que da lugar a una gran acumulación

de macrófagos. En segundo lugar, activan a los macrófagos para hacer más eficiente la fagocitosis, lo que les permite atacar y destruir un número cada vez mayor de bacterias invasoras y de otros causantes de la destrucción tisular.

Efecto estimulador de retroalimentación sobre los propios linfocitos T colaboradores. Algunas linfocinas, en especial la interleucina-2, tienen un efecto de retroalimentación positivo sobre los propios linfocitos T colaboradores. Este actúa como un amplificador al aumentar más la respuesta del linfocito colaborador, así como toda la respuesta inmunitaria al antígeno invasor.

Los linfocitos T citotóxicos son células «asesinas»

El linfocito T citotóxico es una célula de ataque directo que es capaz de matar microorganismos y, a veces, las células propias. Por esta razón, estas células se llaman *linfocitos citolíticos*. Las proteínas receptoras que hay en la superficie de estos linfocitos citotóxicos les hace unirse fuertemente a aquellos microorganismos o células que contienen el antígeno específico adecuado. Entonces lisan a la célula atacada de la forma que se muestra en la figura 34-9. Tras la unión, el linfocito T citotóxico secreta proteínas perforadoras, llamadas *perforinas*, que agujerean literalmente la membrana de la célula atacada. Después, el líquido entra rápidamente en la célula desde el espacio intersticial. Además, el linfocito T citotóxico libera directamente sustancias citotóxicas en la célula atacada. Casi de inmediato, la célula atacada se hincha y poco después suele disolverse.

Es especialmente importante el hecho de que los linfocitos T citotóxicos pueden apartarse de las células víctima después de hacer los agujeros y liberar sustancias citotóxicas y desplazarse para matar más células. De hecho, algunos de estos linfocitos persisten en los tejidos durante meses.

Algunos linfocitos T citotóxicos son especialmente mortales para las células tisulares que han sido invadidas por virus porque muchas partículas víricas se quedan atrapadas en las membranas de las células tisulares y atraen a los linfocitos T en respuesta a la antigenicidad vírica. Los linfocitos T

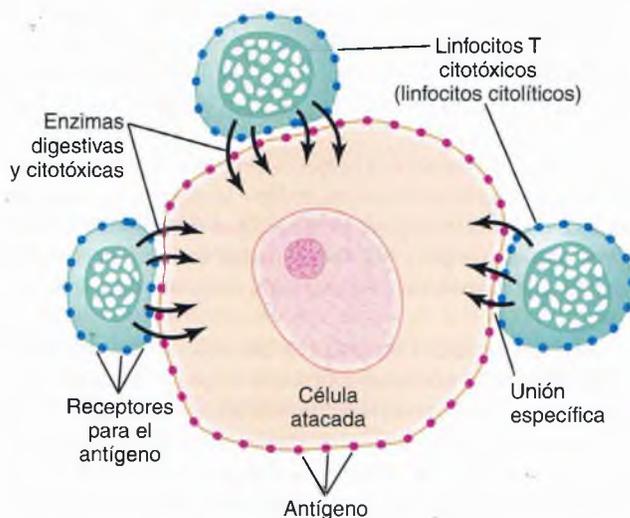


Figura 34-9 Destrucción directa de una célula invasora por linfocitos sensibilizados (linfocitos T citotóxicos).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

citotóxicos también desempeñan una función importante en la destrucción de células cancerosas, células cardíacas trasplantadas u otros tipos de células que son extrañas para el cuerpo.

Linfocitos T supresores

Se sabe mucho menos sobre los linfocitos T supresores que sobre otros, pero son capaces de suprimir las funciones de los linfocitos T citotóxicos y colaboradores. Se cree que estas funciones supresoras sirven al propósito de evitar que los linfocitos T citotóxicos provoquen reacciones inmunitarias excesivas que podrían dañar los tejidos del propio cuerpo. Por ello, los linfocitos T supresores se clasifican, junto a los linfocitos T colaboradores, dentro de los *linfocitos T reguladores*. Es probable que el sistema del linfocito T supresor intervenga de forma importante en la limitación de la capacidad del sistema inmunitario de atacar los tejidos propios, lo que se llama *tolerancia inmunitaria*, como expondremos en la siguiente sección.

Tolerancia del sistema de la inmunidad adquirida frente a los tejidos propios: función del preprocesamiento en el timo y en la médula ósea

Si una persona se hace inmune frente a sus propios tejidos, el proceso de la inmunidad adquirida destruiría el propio cuerpo. El mecanismo inmunitario reconoce «normalmente» los tejidos propios como diferentes de las bacterias o los virus, y el sistema inmunitario de la persona forma pocos anticuerpos o linfocitos T activados frente a antígenos propios.

La mayor parte de la tolerancia se debe a una selección clonal durante el preprocesamiento. Se cree que la mayor parte de la tolerancia se construye durante el preprocesamiento de los linfocitos T en el timo y de los linfocitos B en la médula ósea. La razón de esta idea es que inyectar un antígeno potente en el feto mientras los linfocitos están siendo preprocesados en estas dos zonas impide el desarrollo de clones de linfocitos en el tejido linfático específicos frente al antígeno inyectado. Los experimentos han demostrado que los linfocitos inmaduros específicos en el timo, cuando se exponen a un antígeno potente, se hacen linfoblásticos, proliferan considerablemente y después se combinan con el antígeno estimulador, un efecto que se considera destruye los propios linfocitos por acción de las células epiteliales tímicas antes de que puedan emigrar y colonizar todo el tejido linfático.

Se cree que durante el preprocesamiento de los linfocitos en el timo y en la médula ósea, todos o la mayoría de aquellos clones de linfocitos que son específicos frente a los tejidos propios del cuerpo y pueden dañarlos son autodestruidos debido a la exposición continua a los antígenos corporales.

El fracaso del mecanismo de tolerancia produce **enfermedades autoinmunitarias**. Algunas personas pierden su tolerancia inmunitaria frente a los tejidos propios. Esto ocurre más a medida que la persona envejece. Suele pasar tras la destrucción de algunos tejidos propios, lo que libera cantidades considerables de «autoantígenos» que circulan por el cuerpo y probablemente provocan una inmunidad adquirida en forma de linfocitos T activados o anticuerpos.

Varias enfermedades específicas debidas a la autoinmunidad son: 1) la *fiebre reumática*, en la que el cuerpo se inmuniza frente a los tejidos de las articulaciones y del corazón, especialmente de las válvulas cardíacas, tras exponerse a un tipo específico de toxina estreptocócica que tiene un epítipo en su estructura molecular similar a la estructura de algunos tejidos propios del cuerpo; 2) un tipo de *glomerulonefritis* en la que la persona se inmuniza frente a las membranas basales de los glomérulos; 3) la *miastenia grave*, en la que la inmunidad se crea frente a las proteínas del receptor de la acetilcolina de la unión neuromuscular, lo que provoca parálisis, y 4) el *lupus eritematoso*, en que la persona se inmuniza frente a muchos tejidos corporales diferentes al mismo tiempo, una enfermedad que causa un daño extenso y a menudo una muerte rápida.

Inmunización mediante inyección de antígenos

La *inmunización* se ha usado durante mucho tiempo para producir una inmunidad adquirida frente a enfermedades específicas. Se puede inmunizar a una persona inyectando microorganismos muertos que ya no son capaces de provocar enfermedad, pero todavía tienen algunos de sus antígenos químicos. Este tipo de inmunización se usa para proteger frente a la fiebre tifoidea, la tos ferina, la difteria y muchos otros tipos de enfermedades bacterianas.

La inmunidad puede alcanzarse frente a toxinas que han sido tratadas con sustancias químicas de tal manera que se destruye su naturaleza tóxica, aunque los antígenos que provocan la inmunidad permanezcan intactos. Este método se utiliza para inmunizar o vacunar frente al tétanos, el botulismo y otras enfermedades tóxicas similares.

Y, finalmente, se puede inmunizar a una persona con microorganismos vivos «atenuados». Es decir, estos microorganismos han crecido en medios de cultivo especiales o han pasado a través de una serie de animales hasta que han mutado lo suficiente para que no provoquen ninguna enfermedad, aunque todavía portan antígenos específicos necesarios para la inmunización. Este método se usa para proteger frente a la varicela, la fiebre amarilla, la poliomielitis, el sarampión y muchas otras enfermedades víricas.

Inmunidad pasiva

Hasta ahora todo lo que se ha expuesto de la inmunidad adquirida es la *inmunidad activa*. Es decir, el cuerpo de la persona produce anticuerpos o linfocitos T activados en respuesta a la invasión del cuerpo por un antígeno extraño. Pero puede conseguirse una inmunidad temporal en una persona sin inyectar ningún antígeno. Esto se realiza infundiendo anticuerpos, linfocitos T activados o ambos obtenidos de la sangre de otra persona o animal a los que se han inmunizado activamente frente al antígeno.

Los anticuerpos duran en el receptor 2-3 semanas, y durante ese tiempo la persona está protegida frente a la enfermedad invasora. Los linfocitos T activados duran varias semanas si se transfunden a otra persona, pero sólo unas horas a varios días si proceden de animales. Estas transfusiones de anticuerpos o de linfocitos T confieren una inmunidad llamada *inmunidad pasiva*.

Alergia e hipersensibilidad

Un efecto adverso indeseable de la inmunidad es el desarrollo, en ciertas condiciones, de alergia u otros tipos de hipersensibilidad inmunitaria. Hay varios tipos de alergia y otras hipersensibilidades, algunas de las cuales aparecen sólo en personas con una tendencia alérgica específica.

Alergia causada por linfocitos T activados: alergia retardada

La alergia retardada se debe a linfocitos T activados y no a anticuerpos. En el caso de la hiedra venenosa, la toxina no produce en sí misma lesiones tisulares. Pero ante una exposición repetida, da lugar a la formación de linfocitos T colaboradores y citotóxicos activados. Después, tras la exposición posterior a la toxina de la hiedra venenosa, en un día más o menos los linfocitos T activados se difunden desde la sangre circulante en un gran número hacia la piel para responder a la toxina. Y, al mismo tiempo, estos linfocitos T desencadenan un tipo celular de reacción inmunitaria. Al recordar que este tipo de inmunidad puede causar la liberación de muchas sustancias tóxicas de los linfocitos T activados, así como una invasión extensa de los tejidos por los macrófagos junto a sus efectos posteriores, podemos entender bien que el resultado final de algunas reacciones alérgicas retardadas pueda ser una lesión tisular grave. La lesión ocurre normalmente en la zona de tejido donde está presente el antígeno instigador, como en la piel en el caso de la hiedra venenosa o en los pulmones para provocar un edema pulmonar o una crisis asmática en el caso de los antígenos aerotransportados.

La alergia en la persona «alérgica» que tiene un exceso de anticuerpos IgE

Algunas personas tienen una tendencia «alérgica». Su alergia se llama *alergia atópica* porque se debe a una respuesta inhabitual del sistema inmunitario. La tendencia alérgica se transmite a través de los genes de los padres al niño y se caracteriza por la presencia de grandes cantidades de anticuerpos IgE en la sangre. Estos anticuerpos se llaman *reaginas* o *anticuerpos sensibilizantes* para distinguirlos de los anticuerpos IgG más comunes. Cuando un *alérgeno* (definido como un antígeno que reacciona específicamente con un tipo específico de anticuerpos reagínico IgE) entra en la sangre, tiene lugar una reacción alérgeno-reagina, y se produce una reacción alérgica consiguiente.

Una característica especial de los anticuerpos IgE (las reaginas) es una fuerte tendencia a unirse a los mastocitos y los basófilos. De hecho, un solo basófilo o mastocito puede unirse hasta a medio millón de moléculas de IgE. Luego, cuando un antígeno (un alérgeno) que tiene muchas zonas de unión se une a varios anticuerpos IgE ya unidos a un mastocito o basófilo, se produce un cambio inmediato en la membrana del mastocito o del basófilo, quizás por un efecto físico de las moléculas de anticuerpo que retuercen la membrana celular. Muchos de los mastocitos y basófilos se rompen; otros liberan sustancias especiales inmediatamente o poco después, como *histamina*, *proteasas*, *sustan-*

cia de reacción lenta de la anafilaxia (que es una mezcla de leucotrienos tóxicos), *sustancia quimiotáctica del eosinófilo*, *sustancia quimiotáctica del neutrófilo*, *heparina* y *factores activadores de las plaquetas*. Estas sustancias provocan efectos como la dilatación de los vasos sanguíneos locales; la atracción de los eosinófilos y los neutrófilos a los lugares reactivos; el aumento de la permeabilidad de los capilares con pérdida de líquido hacia los tejidos, y la contracción de las células musculares lisas locales. Luego pueden tener lugar varias respuestas tisulares diferentes dependiendo del tipo de tejido en el que se produzca la reacción alérgeno-reagina. Entre los diferentes tipos de reacciones alérgicas causadas de esta manera están las siguientes.

Anafilaxia. Cuando se inyecta directamente un alérgeno específico en la circulación, el alérgeno puede reaccionar con los basófilos de la sangre y con los mastocitos de los tejidos localizados inmediatamente fuera de los vasos sanguíneos pequeños si los basófilos y los mastocitos se han sensibilizado por la unión de reaginas IgE. Luego se produce una reacción alérgica generalizada en todo el sistema vascular y en los tejidos asociados. A esto se le denomina *anafilaxia*. Se libera histamina a la circulación, lo que produce una vasodilatación generalizada, así como un aumento de la permeabilidad de los capilares con la pérdida acentuada resultante de plasma de la circulación. Algunas personas que experimentan esta reacción fallecen de shock circulatorio en pocos minutos a no ser que se les trate con adrenalina para oponerse a los efectos de la histamina.

Los basófilos y mastocitos activados también liberan una mezcla de leucotrienos llamada *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*. Estos leucotrienos pueden producir un espasmo del músculo liso en los bronquiólos, ocasionando una crisis de tipo asmático que a veces da lugar a la muerte por asfixia.

Urticaria. La urticaria se debe a un antígeno que entra en zonas específicas de la piel y produce reacciones anafilactoides localizadas. La histamina liberada produce a nivel local: 1) vasodilatación que induce un *enrojecimiento* inmediato, y 2) un aumento de la permeabilidad local de los capilares que da lugar a la tumefacción local de zonas circunscritas en unos minutos más. Las diversas tumefacciones suelen llamarse *habones*. La administración de fármacos antihistamínicos a una persona antes de la exposición evita los habones.

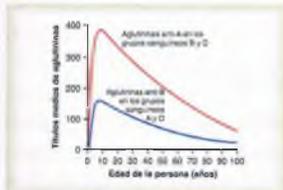
Fiebre del heno. En la fiebre del heno, la reacción alérgeno-reagina tiene lugar en la nariz. La histamina liberada en respuesta a la reacción produce una vasodilatación intranasal local, con el consiguiente aumento de la presión capilar, así como de la permeabilidad capilar. Estos efectos dan lugar a la salida de líquido a las cavidades nasal y los tejidos profundos asociados de la nariz, y los recubrimientos nasales se tumefactan y se hacen secretores. De nuevo aquí, el uso de fármacos antihistamínicos puede impedir esta reacción de tumefacción. Pero otros productos de la reacción alérgeno-reagina pueden producir todavía irritación en la nariz, provocando el típico síndrome de estornudos.

Asma. El asma aparece a menudo en el tipo «alérgico» de persona. En ella, la reacción alérgeno-reagina tiene lugar en los bronquiolos de los pulmones. Se cree que aquí un producto importante liberado por los mastocitos es la *sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*, que provoca un espasmo del músculo liso bronquiolar. En consecuencia, la persona tiene dificultad para respirar hasta que se han eliminado los productos de la reacción alérgica. La administración de medicación antihistamínica tiene menos efecto sobre la evolución del asma, porque la histamina no parece ser el principal factor que provoca la reacción asmática.

Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al.: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Anderson GP: Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease, *Lancet* 372:1107, 2008.
- Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system, *J Clin Invest* 118:413, 2008.
- Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens. *Science* 304:242, 2004.
- Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA: The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 9:57, 2009.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 350:2068, 2004.
- Fanta CH: Asthma, *N Engl J Med* 360:1002, 2009.
- Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ et al.: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way, *Nat Med* 10:475, 2004.
- Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M et al: Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis, *Nat Rev Immunol* 4:387, 2004.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences, *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.
- Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function, *Nat Immunol* 5:133, 2004.
- Mackay IR: Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: a little acorn to a large oak, *Immunol Cell Biol* 86:67, 2008.
- Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response, *Nature* 449:819, 2007.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM. et al: Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 45:1069, 2008.
- Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus, *Nat Rev Immunol* 3:859, 2003.
- Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 358:929, 2008.
- Vivier E, Anfossi N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future, *Nat Rev Immunol* 4:190, 2004.
- Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells, *Nat Rev Immunol* 8:95, 2008.

Grupos sanguíneos; transfusión; trasplante de órganos y de tejidos



La antigenicidad provoca reacciones inmunitarias en la sangre

Cuando se intentaba por primera vez realizar una transfusión de sangre de una persona a otra, ocurría a menudo la aglutinación inmediata o tardía y la hemólisis de los eritrocitos de la sangre, lo que daba como resultado reacciones transfusionales típicas que llevan frecuentemente a la muerte. Pronto se descubrió que la sangre de personas diferentes tiene antígenos y propiedades inmunitarias diferentes, por lo que los anticuerpos del plasma de un tipo de sangre reaccionarán con los antígenos que hay en las superficies de los eritrocitos de otro tipo sanguíneo. Si se toman las precauciones adecuadas, se puede determinar con antelación si los anticuerpos y los antígenos presentes en el donante y en el receptor de la sangre provocarán una reacción transfusional.

Multiplicidad de antígenos en las células sanguíneas. Se han encontrado en las superficies de las membranas celulares de las células sanguíneas humanas al menos 30 antígenos comunes y cientos de otros antígenos raros, cada uno de los cuales puede provocar reacciones antígeno-anticuerpo. La mayoría de los antígenos son débiles y por tanto tienen importancia principalmente para estudiar la herencia de los genes con el fin de establecer el parentesco.

Es mucho más probable que dos tipos particulares de antígenos provoquen las reacciones transfusionales sanguíneas. Estos son el sistema *O-A-B* de antígenos y el sistema *Rh*.

Grupos sanguíneos O-A-B

Antígenos A y B: aglutinógenos

Dos antígenos (tipo A y tipo B) aparecen en las superficies de los eritrocitos en una gran proporción de los seres humanos. Son estos antígenos (llamados también *aglutinógenos* porque aglutinan a menudo los eritrocitos) los que causan la mayoría de las reacciones transfusionales sanguíneas. Debido a la forma en que se heredan estos aglutinógenos, es posible que las personas no tengan ninguno de ellos en sus células, tengan uno o tengan ambos a la vez.

Tipos principales de sangre O-A-B. En las transfusiones sanguíneas de una persona a otra, la sangre de los donantes y de los receptores se clasifica generalmente en cuatro tipos principales de sangre O-A-B, como se muestra en la tabla 35-1, dependiendo de la presencia o falta de dos aglutinógenos, los aglutinógenos A y B. Cuando no están presentes ni el aglutinógeno A ni el B, la sangre es del *tipo O*. Cuando sólo está presente el aglutinógeno A, la sangre es del *tipo A*. Cuando sólo está presente el tipo del aglutinógeno B, la sangre es del *tipo B*. Cuando están presentes los aglutinógenos A y B, la sangre es del *tipo AB*.

Determinación genética de los aglutinógenos. Dos genes, uno de cada dos cromosomas pareados, determinan el tipo sanguíneo O-A-B. Estos genes pueden ser cualquiera de los tres tipos, pero sólo un tipo en cada uno de los dos cromosomas: tipo O, tipo A o tipo B. El gen del tipo O es no funcional o casi, de manera que da lugar a un aglutinógeno del tipo O no significativo en las células. Por el contrario, los genes de los tipos A y B dan lugar a aglutinógenos fuertes en las células.

Las seis combinaciones posibles de genes, como se muestra en la tabla 35-1, son OO, OA, OB, AA, BB y AB. Estas combinaciones de genes se conocen como *genotipos*, y cada persona tiene uno de los seis genotipos.

Se puede observar en la tabla 35-1 que una persona con el genotipo OO no produce aglutinógenos y, por tanto, su tipo sanguíneo es O. Una persona con el genotipo OA o AA produce aglutinógenos del tipo A y, por tanto, su tipo sanguíneo es A. Los genotipos OB y BB dan el tipo sanguíneo B, y el genotipo AB da el tipo sanguíneo AB.

Frecuencia relativa de los diferentes tipos sanguíneos. La prevalencia de los diferentes tipos sanguíneos entre un grupo de personas estudiadas fue aproximadamente:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Es obvio a partir de estos porcentajes que los genes O y A aparecen con frecuencia, y que el gen B es infrecuente.

Tabla 35-1 Tipos sanguíneos con sus genotipos y sus aglutinógenos y aglutininas

Genotipos	Tipos sanguíneos	Aglutinógenos	Aglutininas
OO	O	—	Anti-A y anti-B
OA o AA	A	A	Anti-B
OB o BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A y B	—

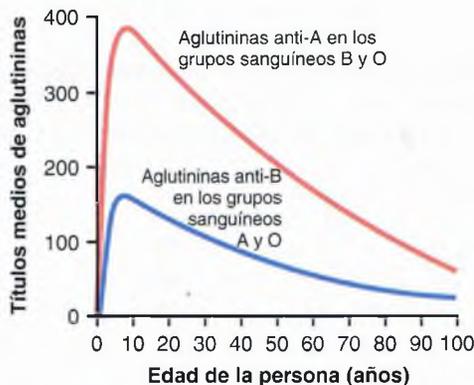
Aglutininas

Cuando el aglutinógeno del tipo A *no está presente* en los eritrocitos de una persona, aparecen en el plasma anticuerpos conocidos como *aglutininas anti-A*. Además, cuando el aglutinógeno de tipo B *no está presente* en los eritrocitos, aparecen en el plasma los anticuerpos conocidos como *aglutininas anti-B*.

Así, refiriéndonos de nuevo a la tabla 35-1, hay que señalar que el grupo sanguíneo O, aunque no contiene aglutinógenos, contiene las *aglutininas anti-A* y *anti-B*; el grupo sanguíneo A contiene los aglutinógenos del tipo A y las *aglutininas anti-B*; el grupo sanguíneo B contiene los aglutinógenos del tipo B y las *aglutininas anti-A*. Finalmente, el grupo sanguíneo AB contiene los aglutinógenos A y B, pero ninguna aglutinina.

Título de aglutininas a diferentes edades. Inmediatamente después del nacimiento, la cantidad de aglutininas en el plasma es casi nula. De 2 a 8 meses después del nacimiento, el niño empieza a producir aglutininas anti-A cuando el aglutinógeno del tipo A no está presente en las células, y aglutininas anti-B cuando los aglutinógenos del tipo B no están en las células. La figura 35-1 muestra los títulos cambiantes de las aglutininas anti-A y anti-B en diferentes edades. La concentración máxima se alcanza normalmente a los 8 a 10 años de edad, y declina de manera gradual a lo largo de los años restantes de vida.

Origen de las aglutininas en el plasma. Las aglutininas son gammaglobulinas, como los otros anticuerpos, y las producen las mismas células de la médula ósea y los ganglios linfáticos que producen los anticuerpos frente a otros antígenos.


Figura 35-1 Títulos medios de aglutininas anti-A y anti-B en el plasma de personas con diferentes tipos sanguíneos.

nos. La mayoría de ellos son moléculas de inmunoglobulina IgM e IgG.

Pero ¿por qué se producen estas aglutininas en personas que no tienen los aglutinógenos respectivos en sus eritrocitos? La respuesta a esto es que cantidades pequeñas de antígenos de los tipos A y B entran en el cuerpo a través de la comida, las bacterias y otras formas, y estas sustancias inician el desarrollo de estas aglutininas anti-A y anti-B.

Por ejemplo, una inyección del antígeno del grupo A en un receptor que no tiene un tipo sanguíneo A causa una respuesta inmunitaria típica con la formación de mayores cantidades que antes de aglutininas anti-A. Además, los recién nacidos tienen pocas aglutininas, si alguna, lo que demuestra que la formación de aglutininas tiene lugar la mayoría de las veces después del nacimiento.

Proceso de aglutinación en las reacciones transfusionales

Cuando se emparejan mal las sangres y se mezclan aglutininas plasmáticas anti-A y anti-B con los eritrocitos que contienen aglutinógenos A o B, respectivamente, los eritrocitos se aglutinan como resultado de su unión a los eritrocitos. Debido a que las aglutininas tienen dos sitios de unión (tipo IgG) o 10 sitios de unión (tipo IgM), una aglutinina simple puede unirse a dos o más eritrocitos al mismo tiempo juntándolos. Esto hace que las células se agrupen, lo que es el proceso de «aglutinación». Luego estas agrupaciones taponan los vasos sanguíneos pequeños por todo el sistema circulatorio. Durante las horas o días siguientes, la deformación física de las células o el ataque de los leucocitos fagocíticos destruye las membranas de las células aglutinadas, lo que libera hemoglobina al plasma y recibe el nombre de «*hemólisis*» de los eritrocitos.

En algunas reacciones transfusionales se produce una *hemólisis aguda*. Algunas veces, cuando la sangre del receptor y del donante es incompatible, se produce de manera inmediata la hemólisis de los eritrocitos en la sangre circulante. En este caso, los anticuerpos lisan los eritrocitos mediante la activación del sistema del complemento, lo que libera enzimas proteolíticas (el *complejo lítico*) que rompen las membranas celulares, como se describió en el capítulo 34. La hemólisis intravascular *inmediata* es mucho menos frecuente que la aglutinación seguida de una hemólisis *retardada*, porque no sólo tiene que haber una concentración alta de anticuerpos para que tenga lugar la lisis, sino que también se necesita un tipo de anticuerpo diferente, principalmente los anticuerpos IgM; estos anticuerpos se llaman *hemolisinas*.

Tipificación de la sangre

Antes de transfundir a una persona, es necesario determinar el tipo sanguíneo del donante de la sangre para que las sangres se emparejen de manera apropiada. Esto se denomina *tipificación de la sangre y emparejamiento de la sangre*, y se realiza de la siguiente forma: primero se separan los eritrocitos del plasma y se diluyen con una solución salina. Después se mezcla una parte con la aglutinina anti-A y otra con la aglutinina anti-B. Tras varios minutos, se observan las mezclas

Tabla 35-2 Tipificación sanguínea con la aglutinación de las células de diferentes tipos sanguíneos con aglutininas anti-A y anti-B en los sueros

Tipos de eritrocitos	Sueros	
	Anti-A	Anti-B
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

con un microscopio. Si los eritrocitos se han agrupado (esto es «aglutinado») se sabe que el resultado ha sido una reacción antígeno-anticuerpo.

La tabla 35-2 lista la presencia (+) o falta (-) de aglutinación con cada uno de los cuatro tipos de sangre. Los eritrocitos del tipo O no tienen aglutinógenos y por tanto no reaccionan ni con la aglutinina anti-A ni con la anti-B. La sangre del tipo A tiene aglutinógenos A y por tanto se aglutina con las aglutininas anti-A. La sangre del tipo B tiene aglutinógenos B y se aglutina con las aglutininas anti-B. La sangre del tipo AB tiene aglutinógenos A y B y se aglutina con los dos tipos de aglutinina.

Tipos sanguíneos Rh

Junto al sistema del tipo sanguíneo O-A-B, el sistema del tipo sanguíneo Rh también es importante cuando se hace una transfusión de sangre. La principal diferencia entre el sistema O-A-B y el sistema Rh es la siguiente: en el sistema O-A-B, las aglutininas responsables de producir las reacciones transfusionales aparecen de manera espontánea, mientras que en el sistema Rh, las aglutininas casi nunca aparecen de forma espontánea. Así, primero hay que exponer a la persona de forma muy intensa a un antígeno Rh, por ejemplo a través de una transfusión de sangre que contenga el antígeno Rh, antes de que las aglutininas causen una reacción transfusional significativa.

Antígenos Rh: personas «Rh positivas» y «Rh negativas». Existen seis tipos frecuentes de antígenos Rh, cada uno llamado *factor Rh*. Estos tipos se designan C, D, E, c, d y e. Una persona que tiene un antígeno C no tiene el antígeno c, pero una persona que carece del antígeno C siempre tiene el antígeno c. Lo mismo puede aplicarse también a los antígenos D-d y E-e. Además, debido a la manera en que se heredan estos factores, cada persona tiene uno de estos tres pares de antígenos.

El antígeno del tipo D es muy prevalente en la población y es considerablemente más antigénico que los otros antígenos Rh. Cualquiera que tenga este tipo de antígeno se dice que es *Rh positivo*, si una persona no tiene un antígeno del tipo D se dice que es *Rh negativa*. Pero hay que señalar que incluso en las personas Rh negativas, algunos de los otros antígenos Rh pueden causar reacciones transfusionales, aunque las reacciones sean generalmente mucho más leves.

Aproximadamente el 85% de las personas de raza blanca es Rh positiva y el 15%, Rh negativa. En los estadounidenses de raza negra, el porcentaje de Rh positivos es aproximadamente 95, mientras que en los africanos de raza negra es prácticamente 100%.

Respuesta inmunitaria al Rh

Formación de aglutininas anti-Rh. Cuando se inyectan eritrocitos que contienen el factor Rh a una persona cuya sangre no contiene el factor Rh (es decir, en una persona Rh negativa) aparecen las aglutininas anti-Rh lentamente, y se alcanza una concentración máxima de aglutininas 2-4 meses después. Esta respuesta inmunitaria alcanza un grado de extensión mayor en unas personas que en otras. Con múltiples exposiciones al factor Rh, una persona Rh negativa finalmente llega a «sensibilizarse» con más fuerza al factor Rh.

Características de las reacciones transfusionales Rh.

Si una persona Rh negativa no se ha expuesto nunca antes a la sangre Rh positiva, la transfusión de sangre Rh positiva en esta persona probablemente no provocará una reacción inmediata. Pero pueden aparecer anticuerpos anti-Rh en cantidades suficientes durante las siguientes 2 a 4 semanas como para aglutinar las células transfundidas que aún están circulando por la sangre. Estas células son después hemolizadas mediante el sistema macrofágico tisular. Así se produce una reacción transfusional *retardada*, aunque sea generalmente leve. En transfusiones posteriores de sangre Rh positiva a la misma persona, que ya está inmunizada frente al factor Rh, la reacción transfusional aumenta más y puede ser inmediata y tan grave como una reacción transfusional causada por un mal emparejamiento de la sangre respecto a los tipos A o B.

Eritroblastosis fetal («enfermedad hemolítica del recién nacido»)

La eritroblastosis fetal es una enfermedad del feto y de los niños recién nacidos caracterizada por la aglutinación y la fagocitosis de los eritrocitos del feto. En la mayoría de los casos de eritroblastosis fetal, la madre es Rh negativa y el padre Rh positivo. El bebé hereda el antígeno Rh positivo del padre y la madre produce aglutininas anti-Rh por la exposición al antígeno Rh del feto. Después, las aglutininas de la madre se difunden a través de la placenta hasta el feto y aglutinan los eritrocitos.

Incidencia de la enfermedad. Una madre Rh negativa que tiene su primer hijo Rh positivo no suele producir aglutininas anti-Rh suficientes para provocar ningún daño. Pero alrededor del 3% de los segundos bebés Rh positivos muestran algunos signos de eritroblastosis fetal; aproximadamente el 10% de los terceros bebés presenta la enfermedad; y la incidencia aumenta progresivamente con los siguientes embarazos.

Efecto de los anticuerpos de la madre en el feto.

Después de la formación en la madre, los anticuerpos anti-Rh se difunden lentamente a través de la membrana de la placenta hasta la sangre del feto. Entonces aglutinan la sangre del feto. Los eritrocitos aglutinados se hemolizan después y liberan hemoglobina a la sangre. Entonces los macrófagos

del feto convierten la hemoglobina en bilirrubina, lo que hace que la piel del niño se ponga amarilla (ictericia). Los anticuerpos pueden atacar y dañar además otras células del organismo.

Cuadro clínico de la eritroblastosis. El recién nacido con eritroblastosis e icterico es generalmente anémico cuando nace, y las aglutininas anti-Rh de la madre circulan casi siempre por la sangre del niño durante 1 a 2 meses después del nacimiento, destruyendo más y más eritrocitos.

Los tejidos hematopoyéticos de los niños intentan reemplazar a los eritrocitos hemolizados. El hígado y el bazo aumentan mucho de tamaño y producen eritrocitos de la misma manera que lo hacen normalmente durante la mitad de la gestación. Debido a la producción rápida de eritrocitos, pasan muchas formas jóvenes de eritrocitos, entre ellos algunas *formas blásticas nucleadas*, de la médula ósea del niño al aparato circulatorio, y la presencia de estos eritrocitos blásticos nucleados son el motivo de que la enfermedad se llame *eritroblastosis fetal*.

Aunque la anemia grave de la eritroblastosis fetal suele provocar la muerte, muchos niños que sobreviven a la anemia presentan un deterioro mental permanente o una lesión de las áreas motoras del encéfalo debido a la precipitación de bilirrubina en las células neuronales, lo que destruye muchas de ellas, una enfermedad llamada *querníctero*.

Tratamiento de los recién nacidos con eritroblastosis. Un tratamiento de la eritroblastosis fetal es reemplazar la sangre del recién nacido con sangre Rh negativa. Se infunden aproximadamente 400 ml de sangre Rh negativa durante un período de 1,5 h o más mientras se elimina la sangre Rh positiva del recién nacido. Este procedimiento se puede repetir varias veces durante las primeras semanas de vida, sobre todo para bajar la concentración de bilirrubina y por tanto evitar el querníctero. En el momento en que las células Rh negativas transfundidas son reemplazadas por las propias células Rh positivas del niño, un proceso que requiere 6 semanas o más, las aglutininas anti-Rh procedentes de la madre se habrán destruido.

Prevención de la eritroblastosis fetal. El antígeno D del sistema del grupo sanguíneo Rh es el principal culpable de la inmunización de una madre Rh negativa a un feto Rh positivo. En la década de los setenta se logró una reducción espectacular en la incidencia de eritroblastosis fetal con el desarrollo de la *globina inmunoglobulina Rh, un anticuerpo anti-D* que se administraba a las mujeres embarazadas desde las 28 a 30 semanas de gestación. El anticuerpo anti-D se administraba además a las mujeres Rh negativas que tenían niños Rh positivos para evitar la sensibilización de las madres al antígeno D. Esto reduce ampliamente el riesgo de producir grandes cantidades de anticuerpos D durante el segundo embarazo.

El mecanismo mediante el cual la globina inmunoglobulina Rh evita la sensibilización del antígeno D no se conoce completamente, pero un efecto del anticuerpo anti-D es que inhibe la producción del antígeno inductor del anticuerpo linfocito B en la madre embarazada. El anticuerpo anti-D administrado también se une a los sitios antígenicos D de los eritrocitos fetales Rh positivos que pueden atravesar la placenta y entrar en la circulación de la madre embarazada, interfiriendo así con la respuesta inmunitaria al antígeno D.

Reacciones transfusionales resultantes del emparejamiento erróneo de tipos sanguíneos

Si la sangre donante de un tipo sanguíneo se transfunde a un receptor que tiene otro tipo sanguíneo, es probable que ocurra una reacción transfusional en la que se aglutinen los eritrocitos de la *sangre donante*. Es raro que la sangre transfundida aglutine las *células receptoras* por la siguiente razón: la porción de plasma de la sangre donada se diluye inmediatamente por todo el plasma del receptor, lo que reduce la concentración de las aglutininas administradas hasta un valor demasiado bajo como para causar la aglutinación. Por el contrario, la cantidad pequeña de sangre administrada no diluye de forma significativa las aglutininas del plasma receptor. Por tanto, las aglutininas receptoras pueden aglutinar aún las células mal emparejadas del donante.

Como se explicó antes, todas las reacciones transfusionales provocan finalmente una hemólisis inmediata debida a las hemolisinas o una hemólisis que es el resultado de una fagocitosis de las células aglutinadas. La hemoglobina liberada por los eritrocitos se convierte después por medio de los fagocitos en bilirrubina y luego es excretada en la bilis por el hígado, como se expone en el capítulo 70. La concentración de bilirrubina en los líquidos corporales aumenta a menudo lo suficiente como para causar *ictericia*, es decir, los tejidos internos y la piel de las personas *se colorean con un pigmento biliar amarillo*. Pero si la función del hígado es normal, el pigmento biliar se excretará en el intestino por medio de la bilis hepática, por lo que la ictericia no aparece generalmente en una persona adulta a menos que se hemolice más de 400 ml de sangre en menos de un día.

Insuficiencia renal aguda tras las reacciones transfusionales. Uno de los efectos más mortales de las reacciones transfusionales es la *insuficiencia renal*, que puede empezar en pocos minutos u horas y continuar hasta que la persona muere con insuficiencia renal.

La insuficiencia renal parece ser el resultado de tres causas: primero, la reacción antígeno-anticuerpo de la reacción transfusional libera sustancias tóxicas de la sangre hemolizada que provocan una poderosa vasoconstricción renal. Segundo, la pérdida de eritrocitos circulantes en el receptor, junto a la producción de sustancias tóxicas de las células hemolizadas y de la reacción inmunitaria, produce a menudo un shock circulatorio. La presión arterial disminuye rápidamente y se reducen el flujo sanguíneo renal y la diuresis. Tercero, si la cantidad total de hemoglobina libre liberada en la sangre circulante es mayor que la cantidad que se une a la «*haptoglobina*» (una proteína del plasma que se une a pequeñas cantidades de hemoglobina), gran parte del exceso pasa a través de las membranas glomerulares hacia los túbulos renales. Si la cantidad es todavía pequeña, puede reabsorberse a través del epitelio tubular a la sangre y no provocará daño; si es grande sólo se reabsorbe un pequeño porcentaje. El agua continúa reabsorbiéndose, lo que hace que la concentración tubular de hemoglobina aumente tanto que precipita y bloquea muchos de los túbulos renales. Así, la vasoconstricción renal, el shock circulatorio y el bloqueo tubular renal provocan juntos una insuficiencia renal aguda. Si la insuficiencia es completa y no llega a

resolverse, el paciente muere en una semana a 12 días, como se explicó en el capítulo 31, a menos que sea tratado con un riñón artificial.

Trasplante de tejidos y órganos

La mayoría de los antígenos diferentes de los eritrocitos que provocan reacciones transfusionales se presenta ampliamente en otras células del cuerpo y cada tejido corporal tiene su complemento adicional propio de antígenos. En consecuencia, cualquiera de las células extrañas trasplantadas en el cuerpo de un receptor puede producir reacciones inmunitarias. En otras palabras, la mayoría de receptores son tan capaces de resistir la invasión de células tisulares extrañas como de resistir la invasión de bacterias o eritrocitos extraños.

Autoinjertos, isoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos. Un trasplante de un tejido o de un órgano completo de una parte del mismo animal a otro se llama *autoinjerto*; de un gemelo idéntico a otro se llama *isoinjerto*; de un ser humano a otro o de un animal a otro animal de la misma especie, un *aloinjerto*; y de un animal inferior a un ser humano o de un animal de una especie a otro de otra especie, un *xenoinjerto*.

Trasplante de tejidos celulares. En el caso de los *autoinjertos* e *isoinjertos*, las células del trasplante contienen prácticamente los mismos tipos de antígenos que los tejidos del receptor y continuarán viviendo de forma normal e indefinida si se les proporciona un aporte de sangre adecuado.

En el otro extremo, en el caso de los *xenoinjertos*, ocurren casi siempre reacciones inmunitarias, que provocan la muerte de las células del injerto de 1 día a 5 semanas después del trasplante a menos que se emplee un tratamiento específico para evitar las reacciones inmunitarias.

Algunos órganos y tejidos celulares diferentes que se han trasplantado como aloinjertos, de manera experimental o con objetivos terapéuticos, de una persona a otra son la piel, el riñón, el corazón, el hígado, tejido glandular, la médula ósea y el pulmón. Con un «emparejamiento» adecuado de los tejidos entre personas, la mayoría de los aloinjertos de riñón ha resultado eficaz durante un mínimo de 5 a 15 años, y el aloinjerto de hígado y los trasplantes de corazón de 1 a 15 años.

Intentos de superar las reacciones inmunitarias en los tejidos trasplantados

Debido a la importancia extrema de trasplantar ciertos tejidos y órganos, se han hecho intentos serios de evitar las reacciones antígeno-anticuerpo asociadas a los trasplantes. Los siguientes procedimientos específicos han obtenido distintos grados de éxito clínico o experimental.

Tipificación tisular: el complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA) de antígenos

Los antígenos más importantes que causan el rechazo de los injertos constituyen un complejo llamado *antígenos HLA*. Seis de estos antígenos se presentan en las membranas celulares

tisulares de todas las personas, pero hay unos 150 antígenos HLA diferentes para elegir. Por tanto, esto representa más de un billón de combinaciones posibles. Luego es prácticamente imposible que dos personas, excepto en el caso de los gemelos idénticos, tengan los mismos seis antígenos HLA. El desarrollo de una inmunidad significativa contra cualquiera de estos antígenos puede provocar el rechazo del injerto.

Los antígenos HLA aparecen en los leucocitos y en las células tisulares. Por tanto, la tipificación tisular de estos antígenos se hace en las membranas de linfocitos que se han separado de la sangre de una persona. Los linfocitos se mezclan con antiseros apropiados y complemento; después de la incubación se estudian las células para ver si hay daños en la membrana, generalmente estudiando la captación transmembrana en las células linfocíticas de un pigmento especial.

Algunos de los antígenos HLA no son muy antigénicos, y por esta razón un emparejamiento preciso de algunos antígenos entre donante y receptor no siempre es esencial para permitir la aceptación del aloinjerto. Por tanto, obteniendo el mejor emparejamiento posible entre el donante y el receptor, el injerto es menos peligroso. El mejor resultado se ha obtenido con el emparejamiento de tipos de tejidos entre hermanos y entre padres e hijos. El emparejamiento entre gemelos idénticos es exacto, por lo que los trasplantes entre gemelos idénticos casi nunca se rechazan por reacciones inmunitarias.

Prevención del rechazo de los injertos mediante la supresión del sistema inmunitario

Si se suprimiera completamente el sistema inmunitario, puede que no se rechazara el injerto. De hecho, en el caso ocasional de una persona que muestra una depresión grave del sistema inmunitario, los injertos pueden tener éxito sin usar un tratamiento significativo que evite el rechazo. Pero en una persona normal, incluso con la mejor tipificación tisular posible, los aloinjertos rara vez resisten el rechazo durante más de unos días o semanas sin emplear un tratamiento específico que suprima el sistema inmunitario. Es más, debido a que los linfocitos T son la principal porción del sistema inmunitario importante para matar células injertadas, su supresión es mucho más importante que la supresión de los anticuerpos plasmáticos. Algunas sustancias terapéuticas que se han usado con este propósito son las siguientes:

1. *Hormonas glucocorticoides aisladas de las glándulas de la corteza suprarrenal (o fármacos con actividad glucocorticoide)*, que suprimen el crecimiento de todo el tejido linfático y, por tanto, disminuyen la formación de anticuerpos y de linfocitos T.
2. *Varios fármacos que tienen un efecto tóxico sobre el sistema linfático* y, por tanto, bloquean la formación de anticuerpos y de linfocitos T, de manera especial el fármaco *azatioprina*.
3. *Ciclosporina*, que tiene un efecto inhibitor específico sobre la formación de los linfocitos T colaboradores y, por tanto, es especialmente eficaz para bloquear la reacción de rechazo del linfocito T. Se ha probado que es uno de los fármacos más valiosos de todos porque no deprime otras partes del sistema inmunitario.

El uso de estas sustancias deja a menudo desprotegida a la persona ante las enfermedades infecciosas; por tanto, las infecciones bacterianas y víricas se vuelven a veces muy cruentas. Además, la incidencia de cáncer es varias veces mayor en una persona inmunodeprimida, probablemente porque el sistema inmunitario es importante a la hora de destruir muchas células cancerígenas tempranas antes de que empiecen a proliferar.

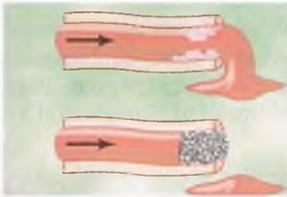
El trasplante de los tejidos vivos en los seres humanos ha tenido un éxito importante principalmente por el desarrollo de fármacos que suprimen las respuestas del sistema inmunitario. Con la introducción de agentes inmunodepresores mejorados, el trasplante de órganos con éxito se ha hecho mucho más común. El enfoque actual del tratamiento inmunodepresor intenta encontrar un equilibrio entre tasas aceptables de rechazo y moderación de los efectos adversos de los fármacos inmunodepresores.

Bibliografía

Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review, *Blood* 95:375, 2000.
An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane, *Br J Haematol* 141:367, 2008.

Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis, *Transfusion* 43:1661, 2003.
Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells, *Curr Opin Hematol* 15:625, 2008.
Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides, *Nat Rev Immunol* 7:52, 2007.
Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. *Blood Rev* 13:36, 1999.
Hunt SA, Haddad F: The changing face of heart transplantation, *J Am Coll Cardiol* 52:587, 2008.
Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions, *Transplantation* 77:940, 2004.
Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABOuniversal blood supply, *Br J Haematol* 140:3, 2008.
Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1937, 2008.
Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes, *News Physiol Sci* 16:38, 2001.
Stronck DF, Rebull P: Platelet transfusions, *Lancet* 370:427, 2007.
Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L1129, 2004.
Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex, *Semin Hematol* 44:42, 2007.
Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles, *Curr Opin Hematol* 15:618, 2008.

Hemostasia y coagulación sanguínea



Acontecimientos en la hemostasia

El término *hemostasia* significa prevención de la pérdida de sangre. Siempre que se corta o se rompe un vaso, se llega a la

hemostasia por varios mecanismos: 1) el espasmo vascular; 2) la formación de un tapón de plaquetas; 3) la formación de un coágulo sanguíneo como resultado de la coagulación sanguínea, y 4) la proliferación final de tejido fibroso en el coágulo sanguíneo para cerrar el agujero en el vaso de manera permanente.

Espasmo vascular

Inmediatamente después de que se haya cortado o roto un vaso sanguíneo, el estímulo del traumatismo de la pared del vaso hace que el músculo liso de la pared se contraiga; esto reduce instantáneamente el flujo de sangre del vaso roto. La contracción es el resultado de: 1) un espasmo miógeno local; 2) los factores autacoides locales procedentes de los tejidos traumatizados y de las plaquetas sanguíneas, y 3) los reflejos nerviosos. Los reflejos nerviosos se inician a partir de impulsos nerviosos de dolor u otros impulsos sensoriales que se originan en los vasos con traumatismos o en tejidos cercanos. Pero probablemente se produce aún una mayor vasoconstricción por la *contracción miógena* local de los vasos sanguíneos iniciada por el daño directo de la pared vascular. Y, en los vasos más pequeños, las plaquetas son las responsables de la mayor parte de la vasoconstricción, porque liberan una sustancia vasoconstrictora, el *tromboxano A₂*.

Cuanto más gravemente se ha traumatizado un vaso, mayor es el grado de espasmo vascular. El espasmo puede durar muchos minutos o incluso horas, y durante este tiempo pueden tener lugar los procesos del taponamiento plaquetario y de la coagulación sanguínea.

Formación del tapón plaquetario

Si el corte en el vaso sanguíneo es muy pequeño (de hecho aparecen muchos agujeros vasculares muy pequeños por todo el cuerpo al día) suele sellarse con un *tapón plaquetario*, en vez de con un coágulo sanguíneo. Para comprender esto,

es importante que primero expongamos la naturaleza de las propias plaquetas.

Características físicas y químicas de las plaquetas

Las plaquetas (también llamadas *trombocitos*) son discos diminutos de 1 a 4 μm de diámetro. Se forman en la médula ósea a partir de los *megacariocitos*, que son células extremadamente grandes de la serie hematopoyética de la médula ósea; los megacariocitos se fragmentan en plaquetas diminutas en la médula ósea o nada más entrar en la sangre, especialmente cuando constriñen los capilares. La concentración normal de las plaquetas en la sangre está entre 150.000 y 300.000 por μl .

Las plaquetas tienen muchas de las características funcionales de las células completas, aunque no tienen núcleos ni pueden reproducirse. En su citoplasma hay factores activos del tipo: 1) *moléculas de actina y de miosina*, que son proteínas contráctiles similares a las que se encuentran en las células musculares, y además hay otra proteína contráctil, la *tromboastenina*, que puede contraer las plaquetas; 2) restos de *retículo endoplásmico* y de *aparato de Golgi* que sintetizan varias enzimas y especialmente almacenan cantidades grandes de iones calcio; 3) las mitocondrias y los sistemas enzimáticos que tienen la capacidad de formar *trifosfato de adenosina* (ATP) y *difosfato de adenosina* (ADP); 4) sistemas enzimáticos que sintetizan *prostaglandinas*, que son hormonas locales que causan muchas reacciones vasculares y en otros tejidos locales; 5) una importante proteína llamada *factor estabilizador de fibrina*, que expondremos más tarde en relación con la coagulación sanguínea, y 6) un *factor de crecimiento* que hace que las células endoteliales vasculares, las células musculares vasculares lisas y los fibroblastos se multipliquen y crezcan, lo que provoca el crecimiento celular que finalmente ayuda a reparar las paredes vasculares dañadas.

La membrana celular de las plaquetas también es importante. En su superficie hay una capa de *glucoproteínas* que evita su adherencia al endotelio normal y provoca sin embargo la adherencia a las zonas *dañadas* de la pared vascular, especialmente a las células endoteliales lesionadas e incluso más al colágeno expuesto en la profundidad de la pared vascular. Además, la membrana de las plaquetas contiene cantidades grandes de *fosfolípidos* que activan múltiples fases en el proceso de coagulación de la sangre, como expondremos después.

Por tanto, la plaqueta es una estructura activa. Tiene una semivida en la sangre de 8 a 12 días, por lo que después de varias semanas acaba su proceso funcional. Después se eliminan de la circulación principalmente por el sistema de los macrófagos tisulares. Más de la mitad de las plaquetas las eliminan los macrófagos del bazo, donde la sangre atraviesa un enrejado de trabéculas densas.

Mecanismos del tapón plaquetario

La reparación con plaquetas de las brechas vasculares se basa en varias funciones importantes de las propias plaquetas. Cuando entran en contacto con la superficie vascular dañada, especialmente con las fibras de colágeno de la pared vascular, las plaquetas cambian inmediatamente sus características de manera drástica. Empiezan a hincharse; adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos radiantes que sobresalen de sus superficies; sus proteínas contráctiles se contraen fuertemente y liberan los múltiples factores activos de sus gránulos; se vuelven tan pegajosos que se adhieren al colágeno en el tejido y a una proteína llamada *factor de von Willebrand* que se filtra en el tejido traumatizado desde el plasma; segrega cantidades grandes de ADP, y sus enzimas forman el *tromboxano A₂*. El ADP y el tromboxano actúan sucesivamente en las plaquetas cercanas para activarlas también, y la adhesividad de estas plaquetas adicionales hace que se adhieran a las plaquetas activadas originalmente.

Por tanto, en el lugar de cualquier desgarro del vaso, la pared vascular dañada activa sucesivamente un mayor número de plaquetas que atraen hacia ellas cada vez más plaquetas adicionales, formando así un *tapón plaquetario*. Al principio es un tapón bastante laxo, pero bloquea generalmente la pérdida de sangre si la brecha vascular es pequeña. Después, durante el proceso subsiguiente de coagulación sanguínea, se forman *hebras de fibrina*. Estas se unen firmemente a las plaquetas, construyendo así un tapón inflexible.

Importancia del mecanismo plaquetario para cerrar los agujeros vasculares. El mecanismo de taponamiento plaquetario es extremadamente importante para cerrar las roturas diminutas en los vasos sanguíneos muy pequeños que ocurren centenares de veces diariamente. De hecho, múltiples agujeros pequeños en las propias células endoteliales se cierran con frecuencia mediante plaquetas que se funden en realidad con las células endoteliales para formar membranas celulares endoteliales adicionales. Una persona que tenga pocas plaquetas sanguíneas presentará cada día literalmente mil zonas hemorrágicas pequeñas bajo la piel y a través de los tejidos internos, pero esto no ocurre en la mayoría de las personas.

Coagulación sanguínea en el vaso roto

El tercer mecanismo de la hemostasia es la formación del coágulo sanguíneo. El coágulo empieza a aparecer en 15 a 20 s si el traumatismo de la pared vascular ha sido grave y en 1 a 2 min si el traumatismo ha sido menor. Las sustancias activadoras de la pared vascular traumatizada, de las plaquetas y de las proteínas sanguíneas que se adhieren a la pared vascular traumatizada inician el proceso de la coagulación. Los fenómenos físicos de este proceso se muestran en la figura 36-1 y la tabla 36-1 recoge los factores de la coagulación más importantes.

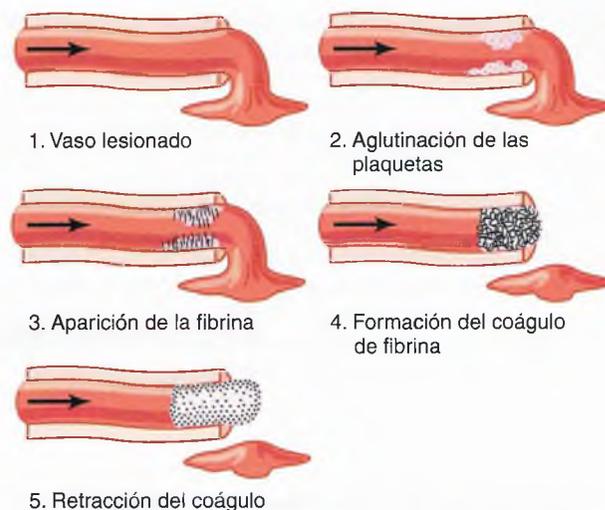


Figura 36-1 Proceso de coagulación en un vaso sanguíneo traumatizado. (Modificado de Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Por cortesía de Charles C Thomas, Publisher, Ltd., Springfield, IL.)

En los 3-6 min siguientes a la rotura de un vaso, si la brecha no es muy grande, toda la brecha o el extremo roto del vaso se rellenan con un coágulo. Entre 20 min y 1 h después, el coágulo se retrae; esto cierra el vaso todavía más. Las plaquetas también desempeñan una función importante en esta retracción del coágulo, como se expondrá más adelante.

Tabla 36-1 Factores de coagulación en la sangre y sus sinónimos

Factor de coagulación	Sinónimos
Fibrinógeno	Factor I
Protrombina	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastina tisular
Calcio	Factor IV
Factor V	Proacelerina: factor lábil; Ac-globulina (Ac-G)
Factor VII	Acelerador de la conversión de la protrombina sérica (SPCA); proconvertina; factor estable
Factor VIII	Factor antihemofílico (AHF); globulina antihemofílica (AHG); factor antihemofílico A
Factor IX	Componente tromboplastínico del plasma (PTC); factor de Christmas; factor antihemofílico B
Factor X	Factor de Stuart; factor de Stuart-Prower
Factor XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA); factor antihemofílico C
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Precalicreína	Factor de Fletcher
Cininógeno de masa molecular alta	Factor de Fitzgerald; CAPM (cininógeno de alto peso molecular)
Plaquetas	

Organización fibrosa o disolución del coágulo sanguíneo

Una vez que se ha formado el coágulo sanguíneo, puede suceder una de estas dos cosas: 1) pueden invadirlo los *fibroblastos*, que después formarán tejido conjuntivo por todo el coágulo, o 2) puede disolverse. La evolución habitual de un coágulo que se forma en un agujero pequeño de una pared vascular es la invasión de los fibroblastos, empezando pocas horas después de que se formara el coágulo (lo que promueve al menos parcialmente el *factor de crecimiento* que segregaron las plaquetas). Esto continúa hasta la organización completa del coágulo en tejido fibroso en aproximadamente 1 a 2 semanas.

A la inversa, cuando pasa sangre a los tejidos y aparecen coágulos allí donde no eran necesarios, se activan sustancias especiales que hay dentro del coágulo. Estas funcionan como enzimas que disuelven el coágulo, como se expondrá más adelante.

Mecanismo de la coagulación de la sangre

Teoría básica. En la sangre y en los tejidos se han encontrado más de 50 sustancias importantes que causan o afectan a la coagulación sanguínea: unas que estimulan la coagulación, llamadas *procoagulantes*, y otras que inhiben la coagulación, llamadas *anticoagulantes*. El que la sangre se coagule o no depende del equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. En el torrente sanguíneo predominan generalmente los anticoagulantes, por lo que la sangre no se coagula mientras está en circulación en los vasos sanguíneos. Pero cuando se rompe un vaso, se «activan» los procoagulantes de la zona del tejido dañado y anulan a los anticoagulantes, y así aparece el coágulo.

Mecanismo general. El taponamiento tiene lugar en tres etapas esenciales: 1) en respuesta a la rotura del vaso o una lesión de la propia sangre, tiene lugar una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre que afecta a más de una docena de factores de la coagulación sanguínea. El resultado neto es la formación de un complejo de sustancias activadas llamadas en grupo *activador de la protrombina*; 2) el activador de la protrombina cataliza la conversión de *protrombina* en *trombina*, y 3) la trombina actúa como una enzima para convertir el *fibrinógeno* en *fibras de fibrina* que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo.

Primero expondremos el mecanismo mediante el cual se forma el propio coágulo sanguíneo, empezando con la conversión de la protrombina en trombina; después regresaremos a las fases iniciales del proceso de coagulación mediante el cual se formó el activador de la protrombina.

Conversión de la protrombina en trombina

Primero se forma el activador de la protrombina como resultado de la rotura de un vaso sanguíneo o de su lesión por sustancias especiales presentes en la sangre. Segundo, el activador de la protrombina, en presencia de cantidades suficientes de Ca^{2+} iónico, convierte la protrombina en trombina

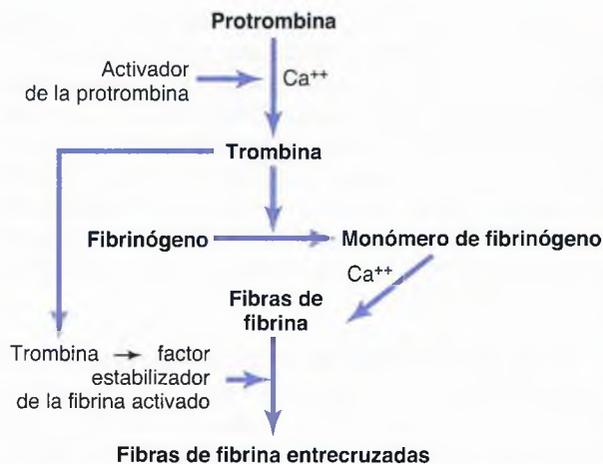


Figura 36-2 Esquema de la conversión de la protrombina en trombina y de la polimerización del fibrinógeno para formar las fibras de fibrina.

(fig. 36-2). Tercero, la trombina polimeriza las moléculas de fibrinógeno en fibras de fibrina en otros 10 a 15 s. Así, el factor limitador de la velocidad de la coagulación sanguínea es generalmente la formación del activador de la protrombina y no las reacciones subsiguientes a partir de este punto, porque estas etapas finales ocurren normalmente con rapidez para formar el propio coágulo.

Las plaquetas desempeñan también una función importante en la conversión de la protrombina en trombina, porque gran parte de la protrombina se une a los receptores de la protrombina en las plaquetas que ya se han unido al tejido dañado.

Protrombina y trombina. La protrombina es una proteína del plasma, una α_2 -globulina, con un peso molecular de 68.700. En el plasma normal se presenta en una concentración de aproximadamente 15 mg/dl. Es una proteína inestable que puede desdoblarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la *trombina*, que tiene un peso molecular de 33.700, casi exactamente la mitad que la protrombina.

La protrombina se forma continuamente en el hígado, y el cuerpo la usa constantemente para la coagulación sanguínea. Si el hígado no produce protrombina, su concentración en el plasma disminuye demasiado en uno o varios días para mantener una coagulación normal de la sangre.

El hígado necesita la *vitamina K* para la activación normal de la protrombina, así como para la formación de otros factores de la coagulación. Por tanto, la existencia de una hepatopatía o la falta de vitamina K que impiden la formación normal de protrombina puede reducir su concentración y ocasionar una tendencia al sangrado.

Conversión del fibrinógeno en fibrina: formación del coágulo

Fibrinógeno. El fibrinógeno es una proteína de peso molecular alto (PM = 340.000) que está en el plasma en cantidades de 100 a 700 mg/dl. El fibrinógeno se forma en el hígado, y una enfermedad del hígado puede disminuir la concentración del fibrinógeno circulante, como hace en la concentración de protrombina, explicada antes.

© 11-591 VII R. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Debido a su gran tamaño molecular, se filtra normalmente poco fibrinógeno desde los vasos sanguíneos a los líquidos intersticiales, y dado que el fibrinógeno es uno de los factores esenciales en el proceso de coagulación, los líquidos intersticiales normalmente no se coagulan. Pero cuando la permeabilidad de los capilares aumenta de forma patológica, el fibrinógeno se filtra entonces a los líquidos tisulares en cantidades suficientes para permitir la coagulación de estos líquidos de la misma forma que pueden coagular el plasma y la sangre completa.

Acción de la trombina sobre el fibrinógeno para formar la fibrina. La trombina es una *enzima* proteica con pocas capacidades proteolíticas. Actúa sobre el fibrinógeno para eliminar cuatro péptidos de peso molecular bajo de cada molécula de fibrinógeno, formando una molécula de *monómero de fibrina* que tiene la capacidad automática de polimerizarse con otras moléculas de monómero de fibrina para formar las fibras de fibrina. Por tanto, algunas moléculas de monómero de fibrina se polimerizan en segundos en *fibras de fibrina grandes* que constituyen el *retículo* del coágulo sanguíneo.

En los primeros estadios de la polimerización, las moléculas de monómero de fibrina se mantienen juntas mediante enlaces de hidrógeno no covalentes débiles, y las fibras recién formadas no se entrecruzan entre sí; por tanto, el coágulo resultante es débil y además puede romperse con facilidad. Pero ocurre otro proceso durante los minutos siguientes que refuerza mucho el retículo de fibrina. Esto tiene que ver con una sustancia llamada *factor estabilizador de la fibrina* que se presenta en cantidades pequeñas en las globulinas de plasma normal pero que además liberan las plaquetas atrapadas en el coágulo. Antes de que el factor estabilizador de la fibrina pueda tener un efecto en las fibras de fibrina, debe activarse por sí mismo. La misma trombina que forma fibrina también activa al factor estabilizador de la fibrina. Entonces esta sustancia activada opera como una enzima para crear *enlaces covalentes* entre más y más moléculas de monómero de fibrina, así como múltiples entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes, de modo que contribuye enormemente a la fuerza tridimensional de la malla de fibrina.

Coágulo sanguíneo. El coágulo se compone de una red de fibras de fibrina que va en todas direcciones atrapando células sanguíneas, plaquetas y plasma. Las fibras de fibrina se adhieren además a las superficies dañadas de los vasos sanguíneos; por tanto, el coágulo sanguíneo se hace adherente a cualquier brecha vascular y de ese modo impide pérdidas de sangre mayores.

Retracción del coágulo: suero. Unos minutos después de que se haya formado el coágulo, empieza a contraerse y por lo general exprime la mayor parte del líquido del coágulo en 20 a 60 min. El líquido exprimido se llama *suero* porque se han eliminado todo el fibrinógeno y la mayoría de los demás factores de la coagulación; de esta manera se diferencia el suero del plasma. El suero no puede coagular porque le faltan estos factores.

Las plaquetas son necesarias para que el coágulo se retraiga. Por tanto, si el coágulo no se retrae es que el número

de plaquetas en la sangre circulante puede ser bajo. Las microfotografías electrónicas de las plaquetas en los coágulos sanguíneos demuestran que pueden llegar a unirse a las fibras de fibrina de tal manera que en realidad unen fibras diferentes entre sí. Es más, las plaquetas atrapadas en el coágulo continúan liberando sustancias procoagulantes; una de las más importantes es el *factor estabilizador de la fibrina*, que causa más y más entrecruzamientos entre las fibras de fibrina adyacentes. Además, las propias plaquetas contribuyen directamente a la contracción del coágulo activando las moléculas de miosina, actina y tromboastenina de las plaquetas, que son todas ellas proteínas contráctiles de las plaquetas que contraen fuertemente las espículas plaquetarias unidas a la fibrina. Esto ayuda además a comprimir la red de fibrina en una masa más pequeña. La contracción la activa y la acelera la trombina, así como los iones calcio liberados de las reservas de calcio de la mitocondria, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi de las plaquetas.

A medida que se retrae el coágulo, los bordes de los vasos sanguíneos rotos se juntan, lo que contribuye aún más a la hemostasia.

Retroalimentación positiva de la formación del coágulo

Una vez que ha empezado a desarrollarse el coágulo sanguíneo, se extiende generalmente en pocos minutos a la sangre circundante. Es decir, el propio coágulo inicia una retroalimentación positiva para promover más la coagulación. Una de las causas más importantes de esto es el hecho de que la acción proteolítica de la trombina le permite actuar sobre otros muchos factores de coagulación sanguínea además del fibrinógeno. Por ejemplo, la trombina tiene un efecto proteolítico directo en la misma protrombina, que tiende a convertirla en más trombina y actúa sobre algunos factores de la coagulación sanguínea responsables de la formación del activador de la protrombina. (Estos efectos, expuestos en los párrafos siguientes, son la aceleración de las acciones de los factores VIII, IX, X, XI y XII y la agregación de las plaquetas). Una vez que se ha formado una cantidad crítica de trombina, se crea una retroalimentación positiva que provoca aún más coagulación sanguínea y se forma más y más trombina; así, continúa creciendo el coágulo sanguíneo hasta que deja de perderse sangre.

Inicio de la coagulación: formación del activador de la protrombina

Ahora que hemos expuesto el propio proceso de coagulación, debemos dirigirnos a mecanismos más complejos que inician en primer lugar la coagulación. Estos mecanismos entran en juego mediante: 1) un traumatismo en la pared vascular y los tejidos adyacentes; 2) un traumatismo de la sangre, o 3) un contacto de la sangre con las células endoteliales dañadas o con el colágeno y otros elementos del tejido situados fuera del vaso sanguíneo. En cada caso, esto conduce a la formación del *activador de la protrombina*, que después convierte la protrombina en trombina y favorece todas las fases siguientes de la coagulación.

Se considera que el activador de la protrombina se forma generalmente de dos maneras, aunque en realidad las dos

maneras interactúan constantemente entre sí: 1) mediante la *vía extrínseca* que empieza con el traumatismo de la pared vascular y de los tejidos circundantes, y 2) mediante la *vía intrínseca* que empieza en la propia sangre.

En ambas vías, una serie de proteínas plasmáticas diferentes, llamadas *factores de la coagulación sanguínea*, desempeñan la función principal. La mayoría de estas proteínas son formas *inactivas* de enzimas proteolíticas. Cuando se convierten en formas activas, sus acciones enzimáticas causan las sucesivas reacciones en cascada del proceso de la coagulación.

La mayoría de los factores de coagulación, que se presentan en la tabla 36-1, se designan por números romanos. Para indicar la forma activa del factor, se añade una letra «a» pequeña después del número romano, del tipo factor VIIIa, para indicar el estadio activado del factor VIII.

Vía extrínseca de inicio de la coagulación

La vía extrínseca para iniciar la formación del activador de la protrombina empieza con un traumatismo de la pared vascular o de los tejidos extravasculares que entran en contacto con la sangre. Esto nos guía por los siguientes pasos, como se muestra en la figura 36-3:

1. *Liberación del factor tisular.* El tejido traumatizado libera un complejo de varios factores llamado *factor tisular* o *tromboplastina tisular*. Este factor se compone por lo general de *fosfolípidos* procedentes de las membranas del tejido más un *complejo lipoproteico* que funciona principalmente como una *enzima proteolítica*.
2. *Activación del factor X: participación del factor VII y del factor tisular.* Este complejo lipoproteico del factor tisular forma complejos con el factor VII y, en presencia de los iones calcio, ejerce una acción enzimática sobre el factor X para formar el *factor X activado (Xa)*.

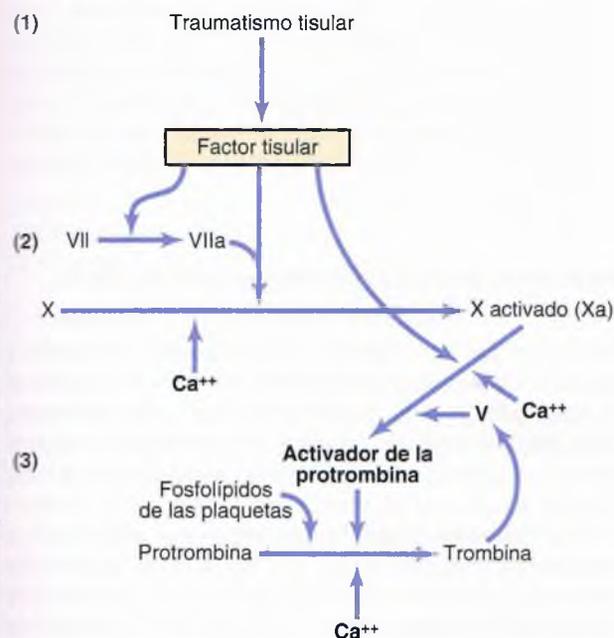


Figura 36-3 Vía extrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.

3. *Efecto de Xa sobre la formación del activador de la protrombina: participación del factor V.* El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares que son parte de los factores tisulares o con fosfolípidos adicionales liberados por las plaquetas y también con el factor V para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*. En unos pocos segundos, en presencia de iones calcio (Ca⁺⁺), esto divide la protrombina para formar la trombina, y tiene lugar el proceso de coagulación como se explicó antes. Al principio, el factor V presente en el complejo activador de la protrombina está inactivo, pero una vez que empieza la coagulación y empieza a formarse la trombina, la acción proteolítica de la trombina activa al factor V. Este se vuelve entonces un acelerador fuerte adicional de la activación de la protrombina. Así, en el complejo activador de la protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que escinde la protrombina para formar la trombina; el factor V activado acelera mucho esta actividad de proteasa, y los fosfolípidos de la plaqueta actúan como un vehículo que acelera más el proceso. Hay que destacar especialmente el efecto de *retroalimentación positiva* de la trombina, que actúa mediante el factor V para acelerar todo el proceso una vez que empieza.

Vía intrínseca de inicio de la coagulación

El segundo mecanismo para iniciar la formación del activador de la protrombina, y por tanto para iniciar la coagulación, empieza con el traumatismo de la sangre o la exposición de la sangre al colágeno a partir de una pared vascular sanguínea traumatizada. Después el proceso continúa con la serie de reacciones en cascada que se muestra en la figura 36-4.

1. *El traumatismo sanguíneo produce 1) la activación del factor XII y 2) la liberación de los fosfolípidos plaquetarios.* El traumatismo sanguíneo o la exposición de la sangre al colágeno de la pared vascular altera dos factores de la coagulación importantes en la sangre: el factor XII y las plaquetas. Cuando se altera el factor XII, por entrar en contacto con el colágeno o con una superficie humedecible como un cristal, adquiere una configuración molecular nueva que lo convierte en una enzima proteolítica llamada «factor XII activado». Simultáneamente, el trauma sanguíneo daña también las plaquetas debido a la adherencia al colágeno o a una superficie humedecible (o por otro tipo de trastorno), y esto libera los fosfolípidos plaquetarios que contienen la lipoproteína llamada *factor plaquetario 3*, que también participa en las siguientes reacciones de la coagulación.
2. *Activación del factor XI.* El factor XII activado actúa sobre el factor XI activándolo, lo que constituye el segundo paso de la vía intrínseca. Esta reacción requiere también *cinínógeno de APM (alto peso molecular)* y se acelera con *precalicreína*.
3. *Activación del factor IX mediante el factor XI activado.* El factor XI activado actúa después sobre el factor IX para activarlo.
4. *Activación del factor X: función del factor VIII.* El factor IX activado actuando junto al factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor 3 de las plaquetas traumatizadas

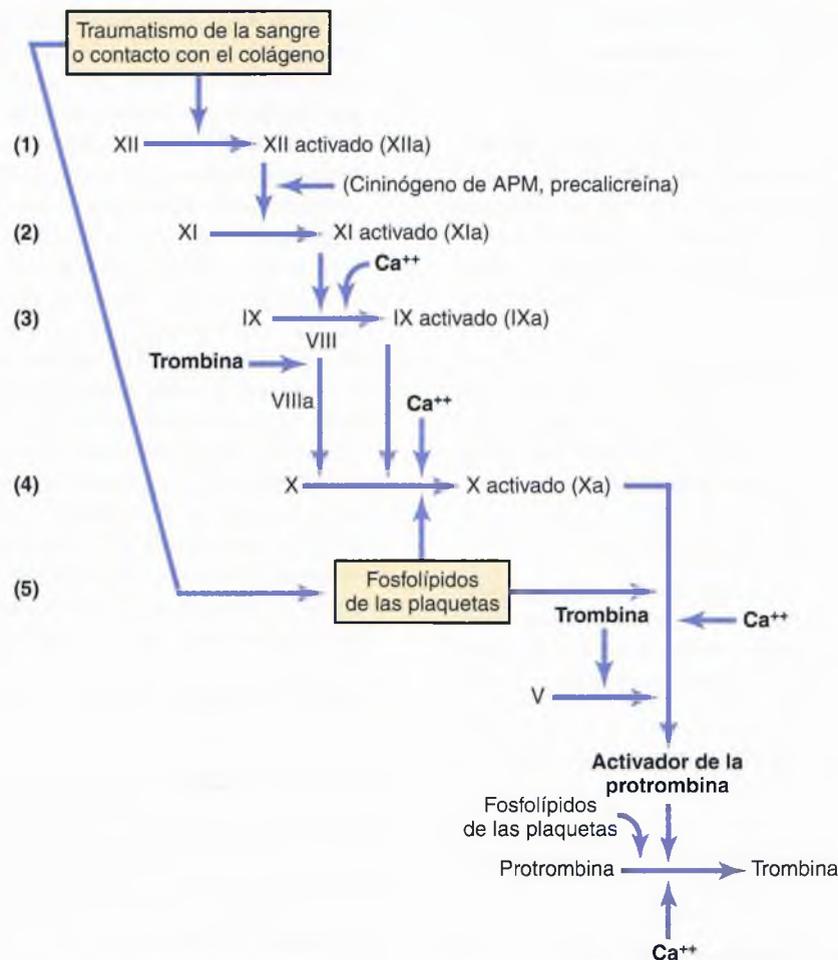


Figura 36-4 Vía intrínseca para la iniciación de la coagulación sanguínea.

activa al factor X. Está claro que cuando el factor VIII o las plaquetas escasean, este paso es deficiente. El factor VIII es el que falta en una persona que tiene la *hemofilia* clásica, y por esta razón se llama *factor antihemofílico*. Las plaquetas son el factor de coagulación que falta en la enfermedad hemorrágica llamada *trombocitopenia*.

5. **Acción del factor X activado para formar el activador de la protrombina: función del factor V.** Este paso en la vía intrínseca es el mismo que el último paso en la vía extrínseca. Es decir, el factor X activado se combina con el factor V y la plaqueta o los fosfolípidos del tejido para formar el complejo llamado *activador de la protrombina*. El activador de la protrombina inicia a su vez en algunos segundos la división de la protrombina para formar la trombina, poniendo de ese modo en funcionamiento el proceso final de la coagulación, como se describió antes.

Función de los iones calcio en las vías intrínseca y extrínseca

Excepto en los dos primeros pasos de la vía intrínseca, se necesitan los iones calcio para la promoción o aceleración de todas las reacciones de la coagulación sanguínea. Por tanto, si no hay iones calcio, no se produce la coagulación sanguínea por ninguna vía.

En un organismo vivo, la concentración de iones calcio rara vez se reduce lo suficiente como para afectar significativamente a la cinética de la coagulación sanguínea. Pero, cuando se extrae sangre a una persona, puede evitarse su coagulación reduciendo la concentración de iones calcio por debajo de un nivel umbral de coagulación, o mediante la desionización del calcio haciéndole reaccionar con sustancias como el *ion citrato* o precipitando el calcio con sustancias como el *ion oxalato*.

Interacción entre las vías extrínseca y intrínseca: resumen del inicio de la coagulación sanguínea

Está claro por los esquemas de los sistemas intrínseco y extrínseco que, después de la rotura de los vasos sanguíneos, la coagulación se produce a través de las dos vías de manera simultánea. El factor tisular inicia la vía extrínseca, mientras que el contacto del factor XII y de las plaquetas con el colágeno de la pared vascular inicia la vía intrínseca.

Una diferencia especialmente importante entre las vías extrínseca e intrínseca es que *la vía extrínseca* puede ser de naturaleza explosiva; una vez iniciada, su velocidad hasta la formación del coágulo está limitada sólo por la cantidad de factor tisular liberado por los tejidos traumatizados y por la cantidad de factores X, VII y V presentes en la sangre. En un

traumatismo tisular grave, la coagulación puede tener lugar en un mínimo de 15 s. La vía intrínseca es mucho más lenta en su proceder, y necesita generalmente de 1 a 6 min para llevar a cabo la coagulación.

Prevención de la coagulación sanguínea en el sistema vascular normal: anticoagulantes intravasculares

Factores de la superficie endotelial. Probablemente los factores más importantes para evitar la coagulación en el sistema vascular normal son: 1) la *lisura* de la superficie celular endotelial, que evita la activación por contacto del sistema de coagulación intrínseco; 2) una capa de *glucocáliz* en el endotelio (el glucocáliz es un mucopolisacárido adsorbido en las superficies de las células endoteliales), que repele los factores de coagulación y las plaquetas y así impide la activación de la coagulación, y 3) una proteína unida a la membrana endotelial, la *trombomodulina*, que se une a la trombina. No sólo la unión de la trombina a la trombomodulina retrasa el proceso de coagulación al retirar la trombina, sino que el complejo trombomodulina-trombina activa además una proteína plasmática, la *proteína C*, que actúa como un anticoagulante al *inactivar* a los factores V y VIII activados.

Cuando se daña la pared endotelial, se pierden su lisura y su capa de glucocáliz-trombomodulina, lo que activa al factor XII y a las plaquetas, y desencadena así la vía intrínseca de la coagulación. Si el factor XII y las plaquetas entran en contacto con el colágeno subendotelial, la activación es incluso más poderosa.

Acción antitrombótica de la fibrina y la antitrombina III. Entre los *anticoagulantes* más importantes en la propia sangre están aquellos que eliminan la trombina de la sangre. Los más poderosos son: 1) las *fibras de fibrina* que se forman durante el proceso de coagulación, y 2) una α -globulina llamada *antitrombina III* o *cofactor antitrombina-heparina*.

Mientras se forma un coágulo, aproximadamente el 85-90% de la trombina formada a partir de la protrombina es adsorbida por las fibras de fibrina a medida que aparecen. Esto ayuda a evitar la diseminación de la protrombina por el resto de la sangre y, por tanto, la extensión excesiva del coágulo.

La trombina que no se adsorbe a las fibras de fibrina se combina enseguida con la antitrombina III, que bloquea aún más el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno y después inactiva también a la propia trombina durante los siguientes 12 a 20 min.

Heparina. La heparina es otro poderoso anticoagulante, pero su concentración en la sangre es normalmente baja, por lo que sólo en condiciones fisiológicas especiales tiene efectos anticoagulantes significativos. Sin embargo, la heparina se usa ampliamente como sustancia farmacológica en la práctica médica en concentraciones más altas para evitar la coagulación intravascular.

La molécula de heparina es un polisacárido conjugado con carga muy negativa. Por sí misma tiene pocas o ninguna propiedades anticoagulantes, pero cuando se combina con la antitrombina III, la eficacia de la antitrombina III para eliminar la trombina aumenta de cien veces a mil veces y así actúa como un anticoagulante. Por tanto, en presencia de un exceso

de heparina, la eliminación de la trombina libre de la sangre circulante mediante la antitrombina III es casi instantánea.

El complejo de la heparina y de la antitrombina III elimina muchos otros factores de la coagulación activados además de la trombina, aumentando aún más la eficacia de la anticoagulación. Los otros son los factores XII, XI, X y IX activados.

La heparina la producen muchas células diferentes del cuerpo, pero se forman cantidades especialmente grandes en los *mastocitos* basófilos localizados del tejido conjuntivo pericapilar de todo el cuerpo. Estas células segregan continuamente cantidades pequeñas de heparina que difunden al sistema circulatorio. Además los *basófilos* de la sangre, que son casi idénticos desde el punto de vista funcional a los mastocitos, liberan cantidades pequeñas de heparina en el plasma.

Los mastocitos son abundantes en el tejido que circunda los capilares de los pulmones y el hígado. Es fácil comprender por qué podrían ser necesarias cantidades grandes de heparina en estas zonas ya que los capilares de los pulmones y del hígado reciben muchos coágulos embólicos formados en la sangre venosa que fluye lentamente; la formación de suficiente heparina impide el mayor crecimiento de los coágulos.

Lisis de los coágulos sanguíneos: plasmina

Las proteínas del plasma tienen una euglobulina llamada *plasminógeno* (o *profibrinolisisina*) que, cuando se activa, se convierte en una sustancia llamada *plasmina* (o *fibrinolisisina*). La plasmina es una enzima proteolítica que se parece a la tripsina, la enzima digestiva proteolítica más importante de la secreción pancreática. La plasmina digiere las fibras de fibrina y otras proteínas coagulantes como el fibrinógeno, el factor V, el factor VIII, la protrombina y el factor XII. Por tanto, cuando se forma plasmina puede lisar un coágulo y destruir muchos de los factores de la coagulación, lo que a veces hace que la sangre sea menos coagulable.

Activación del plasminógeno para formar plasmina, después lisis de los coágulos. Cuando se forma un coágulo, se atrapa una gran cantidad de plasminógeno en todo el coágulo junto a otras proteínas del plasma. Este no llegará a ser plasmina ni a lisar el coágulo hasta que se haya activado. Los tejidos dañados y el endotelio vascular liberan muy lentamente un activador poderoso llamado *activador del plasminógeno tisular* (t-PA) que unos pocos días más tarde, después de que el coágulo haya detenido la hemorragia, convierte finalmente el plasminógeno en plasmina, que elimina sucesivamente el coágulo de sangre innecesario que queda. De hecho, muchos vasos sanguíneos pequeños cuyo flujo sanguíneo ha sido bloqueado por coágulos se reabren por este mecanismo. Así, una función especialmente importante del sistema de la plasmina es eliminar los coágulos diminutos de millones de vasos periféricos finos que finalmente se cerrarían si no hubiera manera de limpiarlos.

Enfermedades que causan hemorragia excesiva en los seres humanos

La hemorragia excesiva puede deberse a una deficiencia de uno de los muchos factores de la coagulación sanguínea. Aquí se exponen tres tipos particulares de tendencias hemorrágicas

que se han estudiado con mayor extensión: la hemorragia causada por: 1) la deficiencia de vitamina K, 2) la hemofilia, y 3) la trombocitopenia (deficiencia de plaquetas).

Disminución de la protrombina, el factor VII, el factor IX y el factor X causadas por deficiencia de vitamina K

Con pocas excepciones, casi todos los factores de la coagulación sanguínea se forman en el hígado. Por tanto, las enfermedades del hígado como la *hepatitis*, la *cirrosis* y la *atrofia amarilla aguda* pueden deprimir a veces el sistema de coagulación tanto que el paciente presente una tendencia grave a la hemorragia.

Otra causa de la menor formación de factores de coagulación en el hígado es la deficiencia de la vitamina K. La vitamina K es un factor esencial para la carboxilasa hepática que añade un grupo carboxilo a residuos de ácido glutámico en cinco importantes factores de la coagulación: *la protrombina, el factor VII, el factor IX, el factor X y la proteína C*. Al añadir el grupo carboxilo a los residuos de ácido glutámico en los factores de coagulación inmaduros, la vitamina K se oxida y se inactiva. Otra enzima, el *complejo epóxido reductasa vitamina K 1 (VKOR c1)* reduce la vitamina K de nuevo a su forma activa.

Sin vitamina K activa, la insuficiencia consiguiente de estos factores de la coagulación en la sangre puede provocar tendencias hemorrágicas graves.

La vitamina K la sintetizan continuamente en el intestino bacterias, por lo que la deficiencia de vitamina K casi nunca ocurre en una persona normal como resultado de la falta de vitamina K en la dieta (excepto en los recién nacidos antes de que se establezca su flora bacteriana intestinal). Pero en las enfermedades digestivas, la deficiencia de vitamina K ocurre a menudo como resultado de una mala absorción de las grasas en el tubo digestivo. La razón es que la vitamina K es liposoluble y se absorbe normalmente en la sangre junto con las grasas.

Una de las causas más prevalentes de la deficiencia de vitamina K es que el hígado no secreta bilis al tubo digestivo (lo que se debe a una obstrucción de los conductos biliares o a una hepatopatía). La falta de bilis impide la digestión adecuada de la grasa y su absorción y, por tanto, también reduce la absorción de vitamina K. Luego las enfermedades del hígado disminuyen a menudo la producción de protrombina y de otros factores de coagulación debido a la malabsorción de vitamina K y a la alteración de las células hepáticas. Por esto se inyecta vitamina K a todos los pacientes con hepatopatía o con obstrucción biliar antes de realizar cualquier intervención quirúrgica. Normalmente, si se da vitamina K a pacientes deficientes 4 a 8 h antes de la operación y las células parenquimatosas del hígado tienen al menos la mitad de su función normal, se producirán los factores de coagulación suficientes para impedir la hemorragia excesiva durante la intervención.

Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica que ocurre casi exclusivamente en varones. En el 85% de los casos está causada por una *anomalía o deficiencia del factor VIII*; este tipo de hemofilia se llama *hemofilia A* o *hemofilia clásica*.

Aproximadamente 1 de cada 10.000 varones en EE. UU. tiene hemofilia clásica. En el 15% de los pacientes con hemofilia, la tendencia hemorrágica está provocada por una deficiencia del factor IX. Ambos factores se heredan mediante el cromosoma femenino. Por tanto, casi nunca encontraremos una mujer que tenga hemofilia porque al final uno de los dos cromosomas X tendrá los genes apropiados. Si uno de sus dos cromosomas X es deficiente, será una *portadora de la hemofilia*, y transmitirá la enfermedad a la mitad de su descendencia masculina y el estado de portadora a la mitad de su descendencia femenina.

El rasgo hemorrágico de la hemofilia puede tener varios grados de intensidad, dependiendo del carácter de la deficiencia genética. La hemorragia no suele ocurrir hasta después de un traumatismo, pero, en algunos pacientes, el traumatismo necesario para provocar una hemorragia intensa y prolongada puede ser tan leve que casi no se note. Por ejemplo, la hemorragia puede durar a menudo días después de la extracción de un diente.

El factor VIII tiene dos componentes activos, un componente grande con un peso molecular de millones y un componente más pequeño con un peso molecular de aproximadamente 230.000. El componente más pequeño es más importante en la vía intrínseca de la coagulación y la deficiencia de esta parte del factor VIII causa la hemofilia clásica. Otra enfermedad hemorrágica con algunas características diferentes, llamada *enfermedad de von Willebrand*, se debe a la pérdida del componente mayor.

Cuando una persona con hemofilia clásica experimenta una hemorragia prolongada grave, casi el único tratamiento que es realmente eficaz es una inyección de factor VIII purificado. El coste del factor VIII es alto, porque sólo puede obtenerse de la sangre humana y sólo en cantidades extremadamente pequeñas. No obstante, el aumento de la producción y el uso de factor VIII recombinante harán disponible este tratamiento para más pacientes con hemofilia clásica.

Trombocitopenia

Trombocitopenia significa presencia de cantidades muy bajas de plaquetas en el sistema circulatorio. Las personas con trombocitopenia tienen una tendencia a sangrar, como los hemofílicos, pero la hemorragia se produce generalmente por muchas vénulas pequeñas o capilares, en lugar de por vasos grandes como en la hemofilia. Como resultado aparecen hemorragias puntiformes pequeñas por todos los tejidos del cuerpo. La piel de estas personas manifiesta manchas purpúricas muy pequeñas, que dan a la enfermedad el nombre de *púrpura trombocitopénica*. Como se señaló antes, las plaquetas son especialmente importantes para reparar las brechas diminutas en los capilares y en otros vasos pequeños.

Normalmente la hemorragia no aparece hasta que el número de plaquetas en la sangre se reduce hasta 50.000/ μ l, en lugar de los 150.000 a 300.000 normales. Los valores tan bajos como 10.000/ μ l son con frecuencia mortales.

Incluso sin hacer un recuento de plaquetas específico en la sangre, algunas veces se puede sospechar la existencia de trombocitopenia si la sangre de la persona no se retrae porque, como se señaló antes, la retracción del coágulo depende normalmente de la liberación de múltiples factores de coagulación

a partir del gran número de plaquetas atrapadas en la red de fibrina del coágulo.

La mayoría de personas con trombocitopenia tiene la enfermedad conocida como *trombocitopenia idiopática*, que significa trombocitopenia de origen desconocido. En la mayoría de estas personas se ha descubierto que, por razones desconocidas, se han formado anticuerpos específicos que reaccionan contra las propias plaquetas destruyéndolas. Puede aliviarse la hemorragia durante 1 a 4 días en un paciente con trombocitopenia administrando *transfusiones de sangre completa fresca* que contienen grandes cantidades de plaquetas. Además, *la esplenectomía* es útil a menudo, logrando algunas veces una cura casi completa porque el bazo elimina normalmente grandes cantidades de plaquetas de la sangre.

Enfermedades tromboembólicas en el ser humano

Trombos y émbolos. Un coágulo anormal que aparece en un vaso sanguíneo se llama *trombo*. Una vez que el coágulo ha aparecido, es probable que el flujo continuo de sangre que pasa por el coágulo lo desprenda y haga que el coágulo fluya con la sangre; este tipo de coágulos que fluyen libremente se conocen como *émbolos*. Además, los émbolos que se originan en las arterias grandes o en el lado izquierdo del corazón pueden fluir hacia la periferia y taponar arterias o arteriolas en el cerebro, los riñones o cualquier otro lugar. Los émbolos que se originan en el sistema venoso o en la parte derecha del corazón van generalmente a los vasos pulmonares, donde pueden causar una embolia arterial pulmonar.

Causas de las enfermedades tromboembólicas.

Las causas de las enfermedades tromboembólicas en el ser humano son generalmente dobles: 1) cualquier *superficie endotelial rugosa* (como la causada por la arteriosclerosis, una infección o un traumatismo) es probable que inicie el proceso de coagulación, y 2) la sangre coagula a menudo *cuando fluye muy lentamente* a través de los vasos sanguíneos, donde se forman siempre pequeñas cantidades de trombina y otros procoagulantes.

Uso del t-PA en el tratamiento de coágulos intravasculares.

Disponemos de t-PA obtenido mediante ingeniería genética (activador del plasminógeno tisular). Cuando se administra directamente en una zona trombosada a través de un catéter, transforma el plasminógeno en plasmina, que sucesivamente puede disolver algunos coágulos intravasculares. Por ejemplo, si se usa en la primera hora más o menos de la oclusión trombótica de una arteria coronaria, se evita que el corazón sufra un daño grave.

Trombosis venosa femoral y embolia pulmonar masiva

Debido a que casi siempre se produce la coagulación cuando el flujo sanguíneo se bloquea durante varias horas en cualquier vaso del organismo, la inmovilidad de los pacientes que están en cama más la práctica de colocar las rodillas sobre

almohadas causa a menudo una coagulación intravascular debido a la estasis sanguínea en una o más venas de las piernas durante horas. Después el coágulo crece, principalmente en la dirección de la sangre venosa que se mueve lentamente, algunas veces ocupando toda la longitud de las venas de la pierna y llegando en ocasiones incluso por encima de la vena íliaca común y de la vena cava inferior. Después, aproximadamente 1 de cada 10 veces, gran parte del coágulo se desprende de su unión a la pared vascular y fluye libremente por la sangre venosa por el lado derecho del corazón y las arterias pulmonares hasta causar un bloqueo masivo de las arterias pulmonares, lo que se llama *embolia pulmonar masiva*. Si el coágulo es lo suficientemente grande como para ocluir las dos arterias pulmonares al mismo tiempo se produce la muerte inmediata. Si se bloquea sólo una arteria pulmonar, puede que no se provoque la muerte, o la embolia puede conducir a la muerte unas horas después o varios días más tarde debido al mayor crecimiento del coágulo dentro de los vasos pulmonares. Pero, de nuevo, el tratamiento con t-PA puede salvar la vida.

Coagulación intravascular diseminada

De vez en cuando el mecanismo de la coagulación se activa en zonas amplias de la circulación y provoca la enfermedad llamada *coagulación intravascular diseminada*. Esto se debe a menudo a la presencia de grandes cantidades de tejido traumatizado o agonizante en el organismo que libera grandes cantidades del factor tisular a la sangre. Con frecuencia los coágulos son pequeños pero numerosos y taponan una gran parte de los vasos sanguíneos periféricos pequeños. Esto ocurre especialmente en pacientes con septicemia generalizada, en los que las bacterias circulantes o las toxinas bacterianas (especialmente las *endotoxinas*) activan los mecanismos de la coagulación. El taponamiento de los vasos periféricos pequeños disminuye mucho el transporte de oxígeno y otros nutrientes a los tejidos, una situación que lleva al shock circulatorio o lo exacerba. Es en parte por esta razón que el *shock septicémico* resulta mortal en el 85% o más de los pacientes.

Un efecto peculiar de la coagulación intravascular diseminada es que el paciente empieza con frecuencia a sangrar. La razón que explica esto es que algunos factores de coagulación se agotan por la coagulación generalizada, de manera que quedan pocos procoagulantes como para permitir la hemostasia normal de la sangre que queda.

Anticoagulantes para uso clínico

En algunas enfermedades tromboembólicas es deseable retrasar el proceso de la coagulación. Para este propósito se han obtenido varios anticoagulantes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son *la heparina* y *las cumarinas*.

Heparina como un anticoagulante intravenoso

La heparina comercializada se extrae a partir de varios tejidos de animales diferentes y se prepara de una forma casi pura. La inyección de cantidades relativamente pequeñas, aproximadamente de 0,5 a 1 mg/kg del peso corporal, incrementa el

tiempo de coagulación sanguínea del normal que es aproximadamente de 6 min a 30 o más min. Además, este cambio en el tiempo de coagulación ocurre de manera instantánea, impidiendo así inmediatamente o retrasando más el desarrollo de una enfermedad tromboembólica.

La acción de la heparina dura aproximadamente de 1,5 a 4 h. La heparina inyectada destruye una enzima de la sangre conocida como *heparinasa*.

Cumarinas como anticoagulantes

Cuando se administra una cumarina, como por ejemplo *warfarina*, a un paciente, las cantidades plasmáticas de protrombina activa y de los factores VII, IX y X, todos formados por el hígado, empiezan a reducirse. La warfarina provoca este efecto al inhibir la enzima *complejo epóxido reductasa vitamina K 1 (VKOR c1)*. Según se comenta anteriormente, esta enzima convierte la forma oxidada e inactiva de vitamina K en su forma reducida activa. Al inhibir VKOR c1, la warfarina reduce la forma activa disponible de vitamina K en los tejidos. Cuando esto sucede, los factores de coagulación dejan de estar carboxilados y son sustituidos por factores inactivos. Aunque siguen produciéndose, los factores de coagulación poseen una actividad coagulante altamente reducida.

Después de la administración de una dosis eficaz de warfarina, disminuye la actividad coagulante de la sangre a aproximadamente el 50% de lo normal al cabo de 12 h y aproximadamente al 20% de lo normal al cabo de 24 h. En otras palabras, no se bloquea inmediatamente el proceso de la coagulación, sino que debe esperar al consumo natural de la protrombina activa y de los otros factores de la coagulación ya presentes en el plasma. La coagulación suele normalizarse 1 a 3 días después de suspender el tratamiento con cumarinas.

Prevención de la coagulación sanguínea fuera del cuerpo

Aunque la sangre extraída del organismo y puesta en un tubo de ensayo se coagula normalmente en unos 6 min, la sangre recogida en *contenedores de silicona* no suele coagularse hasta en 1 h o más. La razón de este retraso es que la preparación de las superficies de los contenedores con la silicona evita la activación por contacto de las plaquetas y del factor XII, los dos factores principales que inician el mecanismo intrínseco de la coagulación. Por el contrario, los contenedores de cristal que no han sido tratados permiten la activación por contacto de las plaquetas y del factor XII, con la aparición rápida de los coágulos.

Puede usarse *heparina* para impedir la coagulación de la sangre fuera del organismo y también dentro del mismo. Heparina se usa especialmente en los procedimientos quirúrgicos en los cuales la sangre debe pasar a través de la máquina pulmón-corazón o del riñón artificial y después volver a la persona.

Además pueden usarse varias sustancias que *disminuyen la concentración de iones calcio* en la sangre para impedir la coagulación sanguínea fuera del organismo. Por ejemplo, un compuesto de *oxalato* soluble mezclado en cantidades muy pequeñas con una muestra de sangre provoca la precipitación del oxalato cálcico del plasma, lo que disminuye tanto la concentración de calcio iónico que bloquea la coagulación sanguínea.

Una sustancia que desioniza el calcio de la sangre impedirá la coagulación. El *ion citrato* cargado negativamente es especialmente valioso para esta función, mezclado con la sangre generalmente en forma de *citrato de sodio, amonio o potasio*. El ion citrato se combina con el calcio de la sangre y da lugar a compuesto de calcio no ionizado, y la falta del calcio *iónico* evita la coagulación. Los anticoagulantes con citrato tienen una ventaja importante sobre los anticoagulantes con oxalato porque el oxalato es tóxico para el cuerpo, mientras que se pueden inyectar por vía intravenosa cantidades moderadas de citrato. Después de la inyección, el ion citrato se elimina de la sangre en pocos minutos a través del hígado y se polimeriza con la glucosa o se metaboliza directamente en energía. Por tanto, pueden transfundirse a un receptor en unos minutos 500 ml de sangre que se han hecho incoagulables con citrato sin consecuencias nefastas. Pero si el hígado está dañado o se dan cantidades grandes de sangre o plasma con citrato demasiado rápido (en fracciones de minuto), puede que el ion citrato no se elimine lo suficientemente rápido y, en estas condiciones, deprime mucho más la concentración de iones calcio en la sangre, lo que dará como resultado una muerte con tetania y convulsiones.

Pruebas de coagulación sanguínea

Tiempo de hemorragia

Cuando se usa un bisturí afilado para perforar la punta de un dedo o el lóbulo de la oreja, la hemorragia dura normalmente de 1 a 6 min. El tiempo depende en gran medida de la profundidad y del grado de la hiperemia en el dedo o en el lóbulo de la oreja en el momento de la prueba. La falta de alguno de los diversos factores de coagulación puede prolongar el tiempo de hemorragia, pero la falta de plaquetas lo prolonga de modo especial.

Tiempo de coagulación

Se han concebido muchos métodos para determinar los tiempos de coagulación sanguínea. El que se ha usado de manera más amplia es recoger la sangre en un tubo de ensayo limpiado con sustancias químicas puro y luego inclinar el tubo hacia atrás y hacia delante aproximadamente cada 30 s hasta que la sangre se haya coagulado. Con este método, el tiempo de coagulación normal es de 6 a 10 min. Se han ideado técnicas que usan múltiples tubos de ensayo para determinar el tiempo de coagulación de forma más precisa.

Lamentablemente, el tiempo de coagulación varía mucho dependiendo del método usado para medirlo, y por ello no se usa ya en muchas clínicas. Por el contrario, se miden los factores de la coagulación directamente usando técnicas químicas avanzadas.

Tiempo de protrombina y cociente internacional normalizado

El tiempo de protrombina da una indicación de la concentración de protrombina en la sangre. La figura 36-5 muestra la relación entre la concentración de protrombina y el tiempo de protrombina. El método para determinar el tiempo de protrombina es el siguiente.

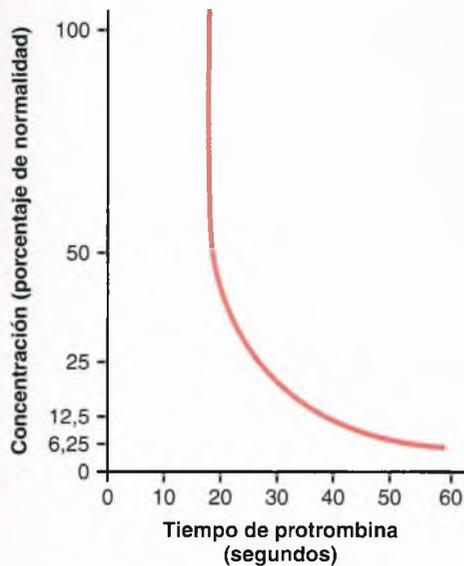


Figura 36-5 Relación entre la concentración de protrombina en la sangre y el «tiempo de protrombina».

Se añade oxalato de inmediato a sangre extraída del paciente hasta que no quede protrombina que pueda convertirse en trombina. Luego se mezcla un gran exceso de iones calcio y de factor tisular con la sangre oxalata. El exceso de calcio anula el efecto del oxalato, y el factor tisular activa la reacción de la protrombina-trombina por medio de la vía intrínseca de la coagulación. El tiempo requerido para que tenga lugar la coagulación se conoce como *tiempo de protrombina*. La *brevedad de este tiempo* está determinada principalmente por la concentración de la protrombina. El tiempo de protrombina normal es aproximadamente de 12 s. En cada laboratorio se traza una curva que relaciona la concentración de protrombina con el tiempo de protrombina, como la que se muestra en la figura 36-5, con respecto al método usado para poder cuantificar la protrombina en la sangre.

Los resultados obtenidos para el tiempo de protrombina pueden variar considerablemente incluso en un mismo individuo si existen diferencias en la actividad del factor tisular y en el sistema analítico utilizado para realizar la prueba. El factor tisular se aísla de tejidos humanos, como tejido placentario, y distintos lotes pueden presentar una actividad diferente. El *cociente internacional normalizado (INR)* fue ideado como un medio para normalizar las medidas del tiempo de protrombina. Para cada lote de factor tisular, el fabricante asigna un índice de sensibilidad internacional (ISI), que indica la actividad del factor tisular con una muestra normalizada. El ISI suele variar entre 1 y 2. El INR es la proporción entre el tiempo de protrombina de una persona y una muestra de control normal elevada a la potencia del ISI:

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TP}_{\text{prueba}}}{\text{TP}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}}$$

El intervalo normal para el INR en una persona sana está comprendido entre 0,9 y 1,3. Un INR elevado (p. ej., 4 o 5) indica un riesgo alto de hemorragia, mientras que un INR bajo (p. ej., 0,5) indica que existe la probabilidad de que se produzca un coágulo. Los pacientes sometidos a tratamiento con warfarina suelen tener un INR de 2 a 3.

Se han ideado pruebas similares a la del tiempo de protrombina y el INR para determinar las cantidades de otros factores de coagulación sanguínea. En cada una de estas pruebas se añaden a la vez el exceso de iones calcio y de todos los demás factores *además del que se va a estudiar* a la sangre oxalata. Después se determina el tiempo requerido para la coagulación de la misma manera que con el tiempo de protrombina. Si el factor que se está probando es deficiente, se prolonga el tiempo de coagulación. El propio tiempo puede usarse después para cuantificar la concentración del factor.

Bibliografía

- Andrews RK, Berndt MC: Platelet adhesion: a game of catch and release, *J Clin Invest* 118:3009, 2008.
- Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability, *J Clin Invest* 115:3385, 2005.
- Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008.
- Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation, *N Engl J Med* 359:938, 2008.
- Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507, 2007.
- Jennings LK: Role of platelets in atherothrombosis, *Am J Cardiol* 103 (3 Suppl):4A, 2009.
- Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, et al: Measurement of bleeding severity: a critical review, *Transfusion* 44:605, 2004.
- Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall, *N Engl J Med* 359:1261, 2008.
- Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:332, 2009.
- Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system, *J Thromb Haemost* 7:4, 2009.
- Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII, *J Clin Invest* 118:3006, 2008.
- Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JJ, et al: 2008 Platelet Colloquium Participants. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:449, 2009.
- Tapson VF: Acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 358:1037, 2008.
- Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *BMJ* 327:974, 2003.
- Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, *J Am Soc Nephrol* 14:1072, 2003.
- Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:388, 2003.
- VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias, *J Thromb Haemost* 1:1550, 2003.