

Libros de **Cátedra**

Fisiología humana

Un enfoque destinado a los profesionales
de la salud

Verónica Celeste De Giusti y Alejandra del Milagro Yeves
(coordinadoras)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

FISIOLOGÍA HUMANA

UN ENFOQUE DESTINADO A LOS PROFESIONALES
DE LA SALUD

Verónica Celeste De Giusti
Alejandra del Milagro Yeves
(coordinadoras)

Facultad de Ciencias Médicas



En primer lugar a los estudiantes y futuros profesionales de la Salud, quienes han sido el principal motor inspirador y fueron los que nos generaron la necesidad de escribir esta obra. En segundo agradecemos a la Facultad de Ciencias Médicas, que apoya el desarrollo de nuestras carreras de grado y a la Universidad Nacional de La Plata, que generó las condiciones para poder llevarlo a cabo. Por último, a la incesante y constante actividad científica, que permite mantener encendida la llama del conocimiento.

Agradecimientos

Un libro de texto es la culminación de una colaboración constante de todos los integrantes que los conforman y que se apropian del proyecto desde el inicio hasta el final.

Damos las gracias en primer lugar a todos los autores que participaron en la presente obra, que no sólo se dedicaron a sus respectivos capítulos, sino que colaboraron desde el inicio para poder concretar el proyecto de Cátedra. Especialmente a la *Dra. Alejandra Yeves* que se encargó de realizar la totalidad de las figuras del presente texto.

Agradecemos especialmente al *Dr. Héctor Herminio Del Zotto*, titular de la Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, quien nos cedió fotografías de preparados histológicos.

Índice

Introducción	9
--------------	---

PRIMERA PARTE

Desde las generalidades hasta el sistema gastrointestinal

Capítulo 1

La Fisiología humana: la importancia de su conocimiento para la práctica profesional	11
--	----

Verónica Celeste De Giusti y Alejandra del Milagro Yeves

Capítulo 2

Célula	17
--------	----

Ana Rocío Roldán Palomo y María Paz Zoroza

Capítulo 3

Medio Interno	48
---------------	----

Manuel Teijeiro

Capítulo 4

Electrofisiología general	71
---------------------------	----

Leandro Agustín Díaz Zegarra

Capítulo 5

Comunicación intercelular y transducción de señales	84
---	----

Juan Andrés Legardón y Emilia Valdez

Capítulo 6

Célula muscular y contracción muscular: músculo esquelético, esquelético y cardíaco	94
---	----

Lucas Gracia

Capítulo 7

Generalidades del sistema nervioso _____ 110

Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 8

La sangre _____ 127

Ignacio Aiello y Julieta Anabela Vico

Capítulo 9

Fisiología cardiovascular _____ 157

Alejandra del Milagro Yeves y Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 10

Sistema respiratorio _____ 210

Jorge Omar Vélez Rueda

Capítulo 11

Sistema renal _____ 238

Franco Surace y Daiana Tammone

Capítulo 12

Sistema digestivo _____ 252

Carla Belén Ballesteros, María de los Angeles Rose Cash Rasch,

Dahiana Gisell Paoletti y Eugenio Viviani Rossi

Capítulo 13

Metabolismo, regulación de la ingesta y tejido adiposo como órgano endócrino _____ 304

Juana Inés Garay

SEGUNDA PARTE

Desde el sistema endócrino hasta la integración de sistemas

Capítulo 14

Generalidades del sistema endócrino. Hipotálamo e hipófisis _____ 318

Juana Evangelina Rincón

Capítulo 15

Glándula tiroides _____ 334

Nicolás Agustín Jensen

Capítulo 16

Páncreas endócrino _____ 347

Jimena Fernández y Juana Evangelina Rincón

Capítulo 17

Glándula suprarrenal _____ 361

Jimena Fernández

Capítulo 18

Metabolismo fosfocálcico _____ 370

Carla Belén Ballesteros y Eric Emiliano Crocci

Capítulo 19

Fisiología del sistema sexual femenino _____ 386

Julieta Sala

Capítulo 20

Músculo como tejido endócrino _____ 403

Eugenio Viviani Rossi

Capítulo 21

Fisiología del embarazo, parto y lactancia _____ 407

Julieta Anabela Vico

Capítulo 22

Regulación del equilibrio hidrosalino y ácido-base _____ 428

Eric Emiliano Crocci y Julieta Anabela Vico

Capítulo 23

Regulación de la temperatura corporal _____ 455

Dahiana Gisell Paoletti

Capítulo 24

Fisiología del ejercicio _____ 464

Alejandra del Milagro Yeves y Iván Eduardo Rubio

Capítulo 25

Crecimiento y desarrollo _____ 482

María Paz Zoroza y Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 26

Sistema endocannabinoide _____ 492

Federico Mucci y Lucas Gracia

Capítulo 27

Sistema circadiano _____ 500

Ignacio Aiello

Los autores _____ 515

CAPÍTULO 8

La sangre

Ignacio Aiello y Julieta Anabela Vico

La sangre es un tipo de tejido conjuntivo especializado. Como todo tejido conjuntivo está formado por una matriz extracelular, en este caso una fase líquida denominada **plasma**, en el cual están suspendidas las células sanguíneas. Un adulto promedio de 70 kg tiene un volumen total de sangre de alrededor de 6 litros (concepto conocido como **volemia**), lo cual equivale al 7 – 8 % del peso corporal total.

La sangre cumple una amplia variedad de funciones, entre ellas:- transporte (llevando oxígeno y nutrientes hacia las células y removiendo productos de desecho metabólico y dióxido de carbono desde ellas),- distribución de hormonas y sustancias reguladoras desde su lugar de secreción hacia los órganos blanco o células diana;- transporte de células especializadas y componentes humorales del sistema inmunitario para la defensa del organismo ante agentes reconocidos como extraños; -regulación de la temperatura corporal; -amortiguación del pH a través de los sistemas buffer; y detención de hemorragias a partir del transporte de factores de coagulación y plaquetas.

Como podemos ver, la mayoría de las funciones del tejido sanguíneo están relacionadas con la capacidad de transporte de sustancias y, por lo tanto, y su circulación por el sistema cardiovascular. Es importante mencionar que para que exista flujo sanguíneo, es necesaria la actividad de la bomba cardíaca, la cual impulsa la sangre a través de los vasos sanguíneos permitiendo que llegue a todos los tejidos del organismo.

Componentes de la sangre

Comúnmente se dice que la sangre está compuesta por las células sanguíneas y un líquido extracelular llamado plasma. Sin embargo, las células sanguíneas suelen denominarse elementos formes, ya que no todas cumplen con la definición estricta de célula. Muchas de ellas, en su proceso de diferenciación en la médula ósea, pierden su núcleo y organelas siendo en realidad derivados de elementos celulares. Dentro de ellos incluimos a los siguientes, los cuales serán explicados en profundidad más adelante en este mismo capítulo:

- Eritrocitos o glóbulos rojos: son los elementos formes más abundantes de la sangre y cumplen con la función de transporte de gases desde y hacia las células.

- Leucocitos o glóbulos blancos: son células que participan en la respuesta inmunitaria. Podemos dividirlos en dos grandes grupos: - los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) llamados así por la presencia de gránulos en el citoplasma que contienen proteínas, y -los agranulocitos, que incluyen a los linfocitos y monocitos.

- Trombocitos o plaquetas: son pequeños fragmentos citoplasmáticos limitados por la membrana plasmática, anucleados, que se originan por gemación de los megacariocitos. Tienen una vida media de 10 días y participan en la hemostasia primaria. En este complejo proceso que se inicia en respuesta a la lesión de un vaso sanguíneo, se forma un tapón provisorio para detener la hemorragia (tapón plaquetario).

El plasma es el líquido extracelular que se encuentra confinado en el aparato cardiovascular. El agua es el principal componente del plasma, ya que representa el 90% de su volumen total, y en ella se encuentran disueltos una gran variedad de solutos, como proteínas plasmáticas, gases, electrolitos, sustancias nutritivas, hormonas y materiales de desecho.

Las proteínas plasmáticas tienen una concentración entre 7 – 8 gr/dL, e incluyen a la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. La albúmina es la proteína más abundante en el plasma (su concentración es de 3,5 gr/dL), se sintetiza en el hígado y es responsable de mantener el volumen correcto del plasma dentro de los vasos sanguíneos siendo la principal determinante de la presión coloidosmótica (*ver Capítulos 9 y 22*). También cumple funciones de transporte de sustancias, como hormonas (tiroxina), metabolitos, iones (calcio).

Las globulinas comprenden las inmunoglobulinas (gammaglobulinas) y las globulinas no inmunes. Las gammaglobulinas, son comúnmente conocidas como anticuerpos, que son secretados por los plasmocitos y participan de la respuesta inmunitaria humoral. Dentro de las globulinas no inmunes encontramos varias proteínas transportadoras como la transferrina, ceruloplasmina, los factores de coagulación y las lipoproteínas. La gran mayoría son secretadas por el hígado y además de sus funciones específicas, contribuyen también (junto a la albúmina) a mantener la presión osmótica dentro del aparato cardiovascular.

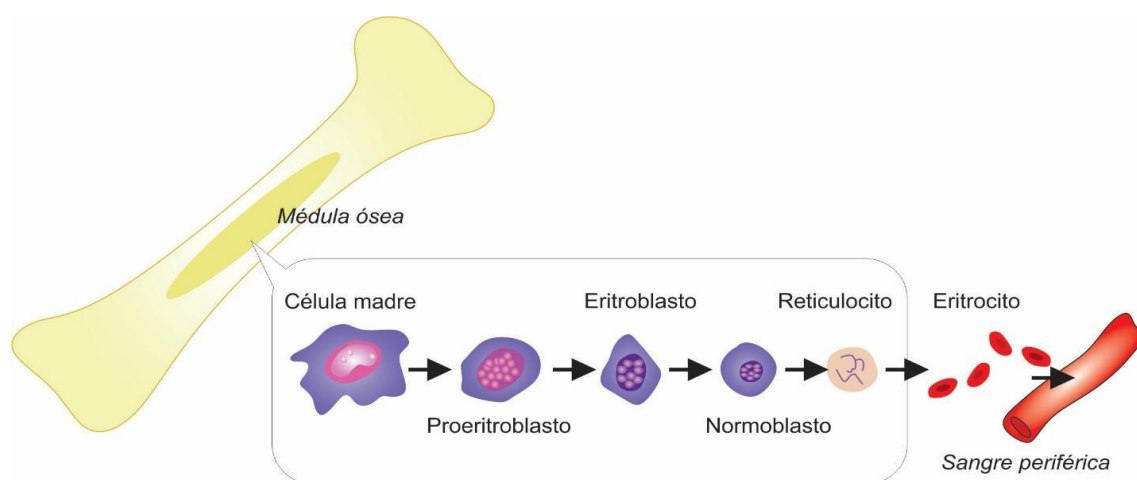
Por último, el fibrinógeno, es la proteína plasmática de mayor tamaño. Es sintetizada por el hígado y es el blanco final de la cascada de la coagulación. El fibrinógeno se transforma en fibrina, una proteína insoluble, que se polimeriza formando una especie de red que detiene la hemorragia ante una lesión de los vasos sanguíneos.

Serie roja

Los **eritrocitos** son los elementos formes más abundantes de la sangre. El recuento de estos es de aproximadamente 4,5 a 5 millones de glóbulos rojos/ mm³. Son los encargados de transportar el oxígeno hacia las células como también, aunque en menor medida, colaboran con el transporte de dióxido de carbono desde las células hacia los capilares pulmonares, donde se realiza el proceso de hematosis o intercambio gaseoso (*ver Capítulo 10*).

Los eritrocitos son el estadio más diferenciado de la serie roja. Sus células precursoras son los proeritroblastos, células de gran tamaño y nucleadas, que luego de pasar por distintos pasos de maduración van reduciendo su volumen y al llegar a la etapa de normoblastos pierden su núcleo, diferenciándose en reticulocitos. Estos últimos son el estadio previo al eritrocito maduro que sale a la circulación, pero a diferencia de éstos, tienen la capacidad de seguir sintetizando hemoglobina debido a la gran cantidad de ribosomas presentes en su interior. A este proceso de formación de glóbulos rojos se lo denomina **eritropoyesis**, ocurre en la médula ósea y es estimulado por la eritropoyetina, hormona sintetizada por la médula renal ante la disminución de la presión de oxígeno arterial (**Figura 8.1**).

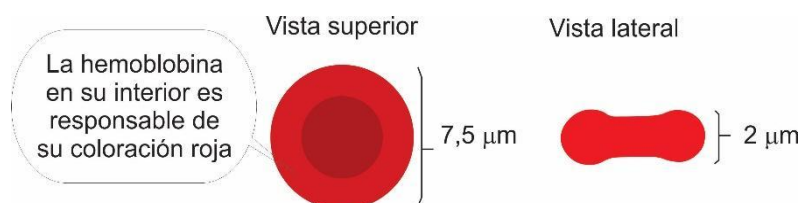
Figura 8.1. Proceso diferenciación de la serie roja o eritropoyesis



Nota. Observe los estadios de maduración de los eritrocitos en la médula ósea antes de salir a la circulación.

En este proceso de diferenciación los glóbulos rojos pierden su núcleo y organelas, acumulan grandes cantidades de hemoglobina y adquieren una forma característica de disco bicóncavo. Esto les permite circular fácilmente por los capilares y tener una mayor superficie de intercambio a pesar de su pequeño tamaño que es de 7 a 8 μm^3 (ver **Figura 8.2**). La vida media de estas células ronda los 120 días, luego son digeridas por los macrófagos del bazo reciclando alguno de sus componentes, proceso denominado eritosis o muerte programada de glóbulos rojos.

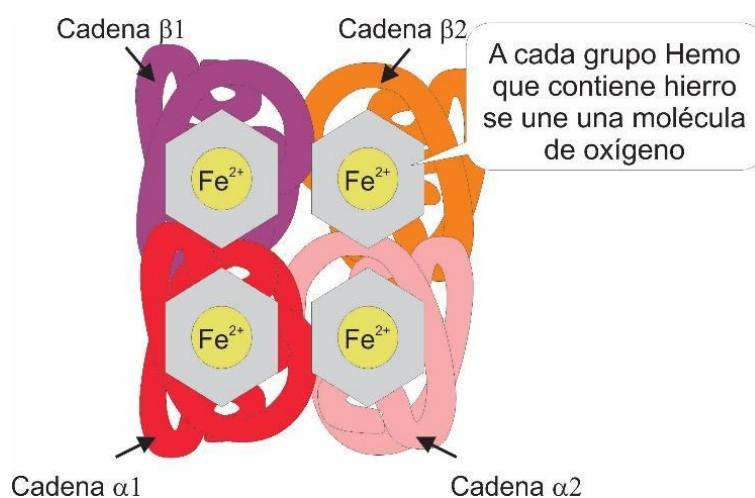
Figura 8.2. Morfología del eritrocito



Nota. Esquema de la vista superior y lateral de un glóbulo rojo. Note la forma bicóncava característica de la célula madura.

La función de transporte de oxígeno de los eritrocitos se debe a la presencia de una proteína denominada **hemoglobina**. En la **Figura 8.3** se muestra que la hemoglobina está compuesta por cuatro cadenas de globinas, cada una con un grupo hemo como estructura central. El grupo hemo es fundamental en la función de transporte del oxígeno, ya que posee un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) que une reversiblemente a esta molécula. La hemoglobina ocupa un 35% del volumen del eritrocito, y es la responsable del color rojo de dichas células y, por ende, de la sangre. La concentración normal de hemoglobina es de **12 a 16 gr/dL** para una mujer adulta y de **13 a 18 gr/dL** para un hombre adulto, parámetro que puede verse influenciado por varios factores como veremos más adelante.

Figura 8.3. Estructura básica de la hemoglobina



Nota. Se muestra la hemoglobina del adulto (HbA) formada por dos cadenas alfa (α) y dos cadenas beta (β). Cada cadena posee un grupo Hemo con un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) central, que une una molécula de oxígeno.

Ahora bien, hasta aquí hemos abordado la composición de la sangre y la función esencial que tienen los glóbulos rojos en el transporte del oxígeno necesario para el metabolismo aeróbico de las células del organismo. Conociendo estos conceptos, nos detendremos en el estudio de algunos parámetros de laboratorio que se evalúan de rutina en la práctica clínica, a fin de brindarles los conocimientos básicos que les permitirán, como estudiantes y futuros profesionales de la salud, interpretar de forma crítica un análisis de sangre.

Hemograma

El hemograma es un análisis de rutina en el cual se realiza una serie de determinaciones cuantitativas de las células sanguíneas de la sangre periférica. Incluye los siguientes parámetros:

- Glóbulos rojos: recuento de glóbulos rojos absoluto y relativo – hematocrito-, concentración de hemoglobina, constantes hematimétricas.
- Glóbulos blancos: recuento de glóbulos blancos y la respectiva fórmula leucocitaria.
- Plaquetas: recuento plaquetario.

A grandes rasgos nos brinda información básica acerca de la concentración de las tres líneas celulares, pero de mucho valor en la práctica asistencial. En la **tabla 8.1** encontrarán los valores normales de un hemograma.

Tabla 8.1. Parámetros normales hemograma

	Sexo femenino	Sexo masculino
Recuento de eritrocitos (células/mm ³)	4.000.000-5.000.000	4.500.000-5.800.000
Hematocrito (%)	36-46	42-52
Concentración de hemoglobina (g/dL)	12-15	13-17
Constantes hematimétricas:		
VCM (μm ³)		80-100
HCM (pg)		27-33
CHCM (%)		32-36
Recuento de leucocitos (células/mm ³)	4.000-11.000	
Fórmula leucocitaria:	Relativa (%)	Absoluta (células/mm ³)
Neutrófilos	50-70	3.000-8.500
Linfocitos	20-40	1.200-1.400
Monocitos	2-8	120-480
Eosinófilos	1-4	60-240
Basófilos	<1	<60
Recuento plaquetario (células/mm ³)	150.000-400.000	

Nota. Observe que los valores normales se expresaron como límite superior e inferior de un rango (separados por el guion), tomando cualquier valor del intervalo. VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

En esta sección nos detendremos específicamente en el análisis de la serie roja y la información que podemos obtener a partir de dichos resultados.

Recuento de glóbulos rojos

Cómo su nombre lo dice, nos indica la cantidad de glóbulos rojos por mm³ de sangre. Su valor es de aproximadamente 4,5 a 5 millones de eritrocitos/mm³. Estos valores se ven influenciados por algunos parámetros fisiológicos, por ejemplo: la composición corporal del individuo, la edad, el sexo o el embarazo; cómo también por variables ambientales, como la altura respecto al nivel del mar.

Si analizamos la composición corporal de un individuo, podemos inferir que a mayor proporción de masa magra (masa muscular), mayor será el requerimiento de oxígeno por dicho tejido

y, por lo tanto, se verá reflejado de manera directa con la masa de eritrocitos circulantes para optimizar la capacidad transporte de este. Dicho esto, es esperable encontrar valores más elevados de recuento globular en personas de sexo masculino respecto al sexo femenino, siendo el porcentaje de masa magra mayor para este sexo. Otro parámetro que influye en la diferencia de la concentración de eritrocitos entre hombres y mujeres son las variables hormonales, siendo que los andrógenos estimulan la eritropoyesis y los estrógenos la inhiben, sumado a la pérdida cíclica de sangre durante la menstruación.

En cuanto a la edad, al momento del nacimiento la concentración de eritrocitos es muy alta debido a la menor disponibilidad de oxígeno que tiene el feto durante la gestación. Luego del nacimiento esta concentración declina, y después de los 2 años de vida existe un aumento gradual del recuento globular hasta alcanzar los parámetros normales del adulto hacia la pubertad.

Otra variación fisiológica para destacar es la anemia relativa del embarazo, donde por un aumento del volumen plasmático mayor al aumento de la masa eritrocitaria, determina que la concentración de glóbulos rojos y hemoglobina sean bajos.

Por último, las poblaciones que viven en altura tienen una mayor concentración de glóbulos rojos respecto a quienes viven sobre el nivel del mar. Esto trata de una adaptación fisiológica, ya que a medida que ascendemos sobre el nivel del mar, la presión atmosférica es menor y consecuentemente, cae la presión parcial de oxígeno que llega a los alvéolos pulmonares (*ver Capítulo 10*). Como vimos al inicio del capítulo, la síntesis de eritropoyetina a nivel de la médula renal responde a la disminución de la oxigenación sanguínea, estimulando el proceso de eritropoyesis. De esta manera se compensa la hipoxia (disminución de la presión parcial de oxígeno en los tejidos) con una mayor capacidad de transporte de oxígeno. A este fenómeno se lo conoce como eritrocitosis o policitemia de las alturas.

Concentración de hemoglobina

Refiere a la cantidad de hemoglobina presente en 1 dL de sangre. Sus valores son: 13-17g/dL o 12-15 g/dL en varón o mujer adulta, respectivamente. Recordemos que es un parámetro fundamental ya que la hemoglobina es el constituyente principal del eritrocito, permitiendo el transporte de oxígeno.

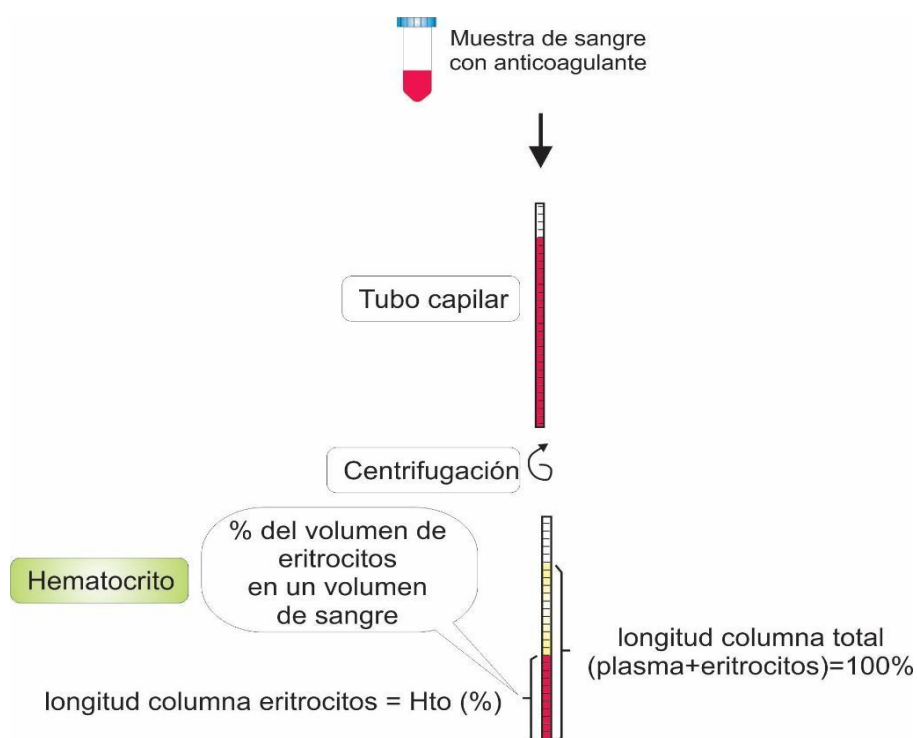
Sus variaciones fisiológicas se correlacionan con las variaciones del recuento globular.

Hematocrito

Los elementos formes pueden separarse del plasma mediante la técnica de centrifugación, en la cual, una muestra de sangre se coloca en un tubo y se somete a una fuerza centrífuga a alta velocidad. El fundamento de la separación de dichos componentes se debe a la diferencia de los pesos específicos. Es así como las células sanguíneas, que poseen un peso específico mayor, se depositan en el fondo del tubo. Siendo que la concentración de los eritrocitos es considerablemente mayor que el resto de los elementos celulares podemos observar una columna roja que corresponde a los hematíes, una película blanquecina por encima formada por

glóbulos blancos y plaquetas, y por encima un líquido color ámbar que se corresponde con el plasma. El volumen que ocupa esa columna de eritrocitos respecto al volumen total de sangre en el tubo es lo que llamamos hematocrito (**Figura 8.4**). Este se expresa como porcentaje, siendo sus valores normales de 36-46% en mujeres y 42-52 % en hombres. Es importante tener en cuenta que la altura de la columna de eritrocitos va a depender no solo de la cantidad de glóbulos rojos, sino también del volumen individual de cada uno de ellos. Si bien el hematocrito refleja la concentración de eritrocitos de manera relativa, siempre debemos complementar esta información con el recuento globular.

Figura 8.4. Hematocrito



Nota. En la imagen se observa un tubo capilar con sangre anticoagulada antes y después del proceso de centrifugación. En el tubo inferior podemos ver la columna total de sangre con sus elementos separados, por encima el plasma (en color ámbar) y por debajo los elementos celulares, principalmente eritrocitos (en color rojo). El volumen que ocupa la columna roja respecto al volumen total de plasma es el hematocrito (%).

Constantes hematimétricas

Las constantes o índices hematimétricos son cálculos que se utilizan para definir las **características individuales** de un eritrocito. Nos dan una noción del tamaño promedio de cada glóbulo rojo, como también su contenido de hemoglobina.

Los principales índices son:

- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)

Su principal valor radica en la utilidad de estos para clasificar los distintos tipos de anemia según las características morfológicas de los glóbulos rojos. A continuación, detallaremos cada uno:

Volumen corpuscular medio (VCM). Expresa el volumen promedio de los glóbulos rojos. Se calcula a partir de conocer el volumen total ocupado por dichos glóbulos rojos (*hematocrito*) y la cantidad de eritrocitos que se encuentran en ese volumen (*recuento globular*) aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hto (\%)} \times 10}{\text{millones de eritrocitos/mm}^3}$$

Los eritrocitos normales tienen un volumen aproximado de $87 \pm 5 \mu\text{m}^3$. Cuando se encuentran dentro de ese rango se los denomina **normocitos**. Si su volumen es mayor a $92 \mu\text{m}^3$ hablamos de **macroцитos**, y cuando es menor a $82 \mu\text{m}^3$ son **microцитos**.

Hemoglobina corpuscular media (HCM): expresa el peso promedio de la hemoglobina contenida en un eritrocito. Se calcula a partir de conocer la concentración de hemoglobina total y el recuento globular según la siguiente fórmula:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hb (gr/dL)} \times 10}{\text{millones de eritrocitos/mm}^3}$$

Su valor normal es de 29 ± 2 pg. Su valor se complementa con la CHCM.

Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): detalla la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito expresada como porcentaje. Puede calcularse a partir de conocer la concentración de hemoglobina total y el hematocrito aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hb (gr/dL)} \times 100}{\text{Hto (\%)}}$$

Su valor normal es de $34 \pm 2\%$, y a los eritrocitos cuya concentración de hemoglobina se encuentran dentro de este rango se los denomina **normocrómicos**. Valores menores a 32% indican que la concentración proporcional de hemoglobina de cada eritrocito es baja, reflejando eritrocitos **hipocrómicos**. Normalmente en su proceso de diferenciación los eritrocitos almacenan la mayor cantidad de moléculas de hemoglobina posible, por lo que resulta poco probable encontrar valores superiores a 36% , es decir que existan eritrocitos hiperocrómicos.

Eritrosedimentación

La eritrosedimentación (ERS) es una prueba de laboratorio en la cual se coloca una muestra de sangre anticoagulada en unas pipetas milimetradas, denominadas pipetas de

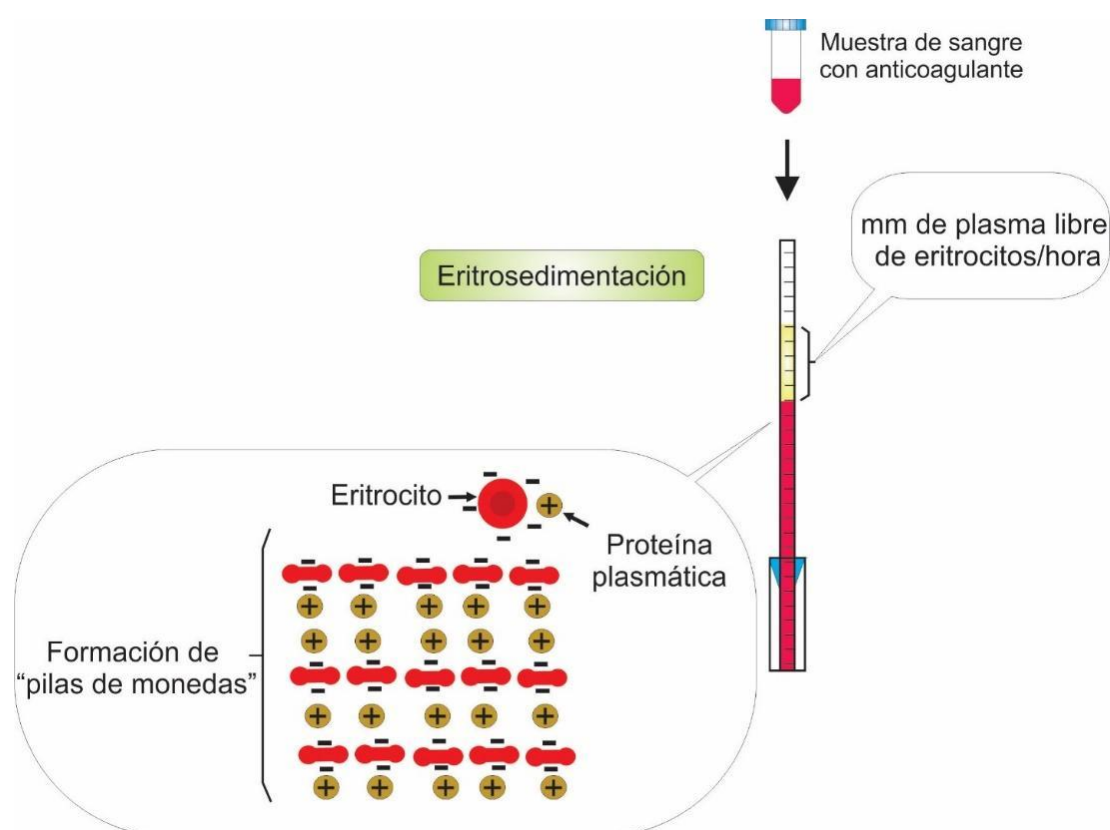
Westergreen, y, sin ninguna otra intervención, se deja en reposo por una hora. Pasado ese tiempo específico se puede observar que la columna de eritrocitos ha descendido dejando una pequeña cantidad de plasma “libre”, es decir, que los glóbulos rojos han sedimentado. La pipeta de Westergreen nos permite contabilizar la distancia en milímetros de plasma libre de eritrocitos en una hora, mejor dicho, la **velocidad de sedimentación globular**. Normalmente se espera contabilizar entre 0 a 20 mm, o bien, una eritrosedimentación de 0 a 20 mm/hr. En el caso de encontrar una velocidad de caída mayor hablamos de un aumento de los valores normales de eritrosedimentación.

La velocidad de sedimentación globular puede aumentar por múltiples causas, dentro de las más frecuentes encontramos infecciones, enfermedades inflamatorias, autoinmunes o procesos cancerígenos. Debido a que, el simple hecho de encontrar un valor alterado no nos permite precisar la causa particular, se dice que la eritrosedimentación es una prueba inespecífica. Sin embargo, la eritrosedimentación tiene gran valor clínico ya que suele utilizarse para el seguimiento de enfermedades inflamatorias en remisión, control de tratamientos, entre muchos otros usos.

A fin de comprender qué relación tiene esta prueba con los procesos anteriormente nombrados y la información que nos brinda, deberíamos preguntarnos ¿Por qué caen los eritrocitos?

Mencionamos previamente que las células sanguíneas tienen un mayor peso específico que el plasma, por lo cual inevitablemente sedimentan en el fondo del tubo. Para imaginarnos este fenómeno físico con un ejemplo más sencillo podemos pensar en qué sucede al introducir arena en un tarro con agua. Si agitamos esta mezcla vamos a homogeneizar estos compuestos, pero al dejarla en reposo, los granos de arena poco a poco van a decantar en el fondo del recipiente. En la eritrosedimentación sucede lo mismo, al extraer una muestra de sangre y dejarla en reposo por un tiempo en presencia de un anticoagulante, las células caerán. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, en la interacción de células y plasma, además del peso específico de cada componente, intervienen otros factores.

Las membranas de los eritrocitos poseen una proteína, glicoforina, cuyo segmento extracelular posee residuos de ácido salicílico que le confieren característicamente cargas eléctricas negativas. Esto ocasiona una repulsión entre estas células enlenteciendo la velocidad de caída de los glóbulos rojos. Por otro lado, algunas proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y las globulinas, poseen cargas predominantemente positivas. La interacción de estas proteínas presentes en el plasma con los glóbulos rojos neutraliza sus cargas negativas, permitiendo la formación de conglomerados llamados “pilas de monedas”. Como es esperable, los conglomerados tienen un peso específico aún mayor que los eritrocitos aislados, por lo cual caen con mayor velocidad (**Figura 8.5**).

Figura 8.5. Eritrosedimentación

Nota. Observe en la figura que la muestra de sangre se coloca en un tubo al cual se inserta la pipeta de Westergreen. Luego de una hora se registran los mm de plasma libre de eritrocitos, valor que representa el valor de la eritrosedimentación. A diferencia del hematocrito, en esta prueba no se centrifuga la sangre.

Es importante comprender el fundamento de esta técnica ya que la sedimentación de los hematíes depende de la relación existente entre la concentración de proteínas plasmáticas y el recuento globular, por lo que ante una velocidad de eritrosedimentación aumentada, sospechamos un aumento de la concentración de dichas proteínas, o bien, una disminución de la concentración de eritrocitos respecto de los componentes del plasma.

Ahora, ¿por qué la ERS aumenta en algunos procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos? Para responder esta pregunta debemos conocer que ante la activación de la cascada inflamatoria existe una respuesta hepática llamada "reacción de fase aguda" la cual consiste en un aumento de la síntesis de algunas proteínas, dentro de ellas el fibrinógeno, generando un aumento del cociente proteínas/glóbulos rojos y, por ende, un aumento en la velocidad de sedimentación globular.

Un caso particular se presenta en el embarazo donde los valores de eritrosedimentación normales se elevan hasta 45mm/h. Esto se debe a dos factores: -la existencia de una anemia relativa (aumento de la cantidad de plasma respecto al aumento de la masa globular), y -al aumento de la concentración de globulinas plasmáticas circulantes. Ambos procesos se combinan y determinan que la relación proteínas plasmáticas/recuento globular sea mayor, determinando una velocidad de caída eritrocitaria aumentada.

El estudiante puede encontrar un video explicativo en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128626> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Yeves.

Serie Blanca

El ser humano vive rodeado de microorganismos, muchos de los cuales pueden generar enfermedades. Sin embargo, a pesar de la exposición constante en la que nos encontramos, rara vez sobreviene alguna patología. ¿Cómo hace el cuerpo para defenderse? Cuando ocurre una infección, ¿cómo eliminamos al invasor y se repara el daño generado? ¿Por qué desarrollamos inmunidad a largo término para las diferentes enfermedades infecciosas que nos encontramos a lo largo de la vida?

La **inmunidad** comprende una serie de poblaciones celulares y moléculas efectoras que se encargan de defendernos de aquellos agentes infecciosos que pueden generar una enfermedad en el organismo. A lo largo de la siguiente sección explicaremos dichos mecanismos de defensa, las poblaciones celulares involucradas y los tejidos que comprenden el **sistema inmunológico** del cuerpo.

Funciones de la respuesta inmunitaria

Para proteger al individuo, el sistema inmune tiene que cumplir con cuatro funciones principales, llevadas a cabo por una o varias poblaciones celulares diferentes.

La primera de ellas es la de **reconocimiento inmunitario**. Es de vital importancia que el sistema inmunitario pueda detectar la presencia de una infección a tiempo. Para ello se ponen en juego diferentes poblaciones celulares encargadas del reconocimiento de patógenos que permiten detectarlos de forma temprana y evitar así una infección aguda. La segunda tarea implica contener la infección y eliminarla, poniendo en marcha un conjunto de **funciones efectoras inmunitarias** dentro de las cuales podemos encontrar desde proteínas circulantes en sangre como lo son las proteínas del complemento y los anticuerpos, hasta poblaciones de células con capacidades destructivas las cuales profundizaremos más adelante en este capítulo. Si bien el sistema inmunológico resulta eficiente en la eliminación de una infección, debe tener cuidado de no destruir tejido sano en el afán de eliminar la misma. Para ello es necesario una **regulación inmunitaria**, la cual es llevada a cabo por células del propio sistema inmunitario. El fracaso de esta regulación contribuye al desarrollo de enfermedades como la hipersensibilidad, la alergia y las enfermedades autoinmunes. Por último, debemos resaltar una función que es propia de una parte del sistema inmunitario, la cual se encarga de reconocer y **recordar** patógenos a los que nunca antes nos habíamos enfrentado y así facilitar una respuesta más inmediata si en un futuro nos volvemos a exponer a este mismo patógeno. Esta función la conocemos como **memoria inmunitaria** y es una forma del sistema inmunitario de hacerles fren-

te a todos aquellos patógenos que van surgiendo a partir de la evolución de estos, y es la base para entender el objetivo de la vacunación.

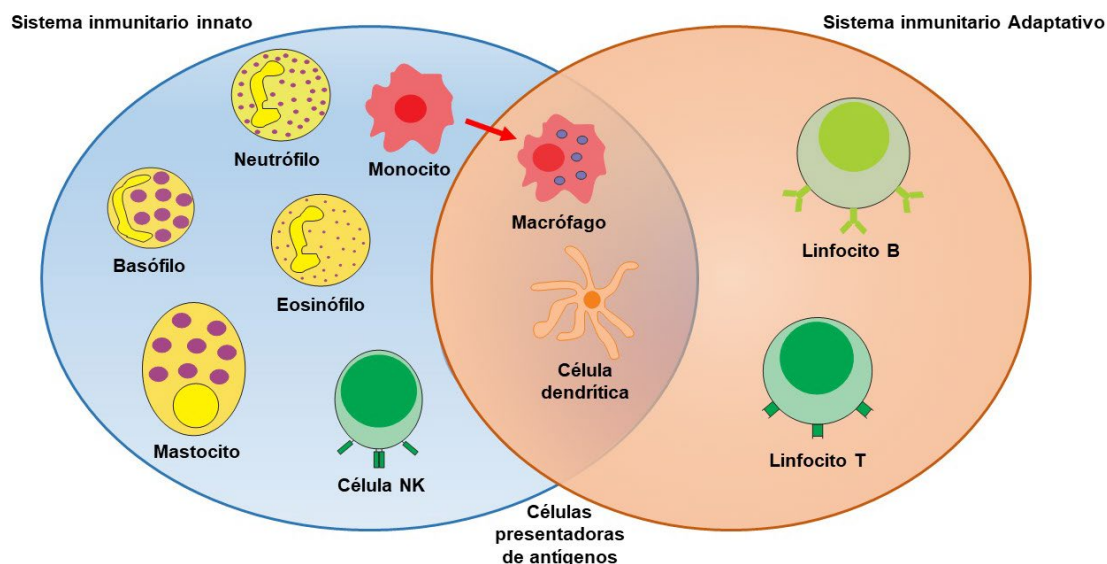
El sistema inmunitario se puede dividir en dos grandes grupos

Como mencionamos antes, la respuesta inmune consta de diferentes tareas las cuales son llevadas a cabo por una o más poblaciones celulares que nos permiten reconocer, eliminar y recordar diferentes agentes infecciosos que pueden invadir nuestro organismo. Dichas poblaciones podemos dividir las en dos grandes grupos: el **sistema inmunitario innato** y el **sistema inmunitario adaptativo** (Figura 8.6).

¿Tipos de inmunidad o tipos de defensa?

Si bien ambos términos parecen tener un mismo significado, podríamos hablar de sistemas de defensa, y así abarcar desde las defensas físicas (como la barrera de la piel y las mucosas) y químicas (como el pH ácido del estómago o la vagina), pasando por las defensas celulares y la activación de señales (como el sistema de complemento), hasta llegar a la complejidad de la capacidad de especificidad tipo “llave-cerradura” de la unión antígeno-anticuerpo y la memoria, propias de la inmunidad adaptativa.

Figura 8.6. Las células que comprenden al sistema inmunitario se pueden dividir sistema inmunitario adaptativo y sistema inmunitario innato



Nota. Dentro de las poblaciones que comprenden al sistema inmunitario podemos hacer una división dependiente del tipo de reconocimiento y las funciones efectoras que pueden abarcar. El sistema inmunitario innato comprende a las células circulantes en sangre que son capaces de generar una respuesta rápida contra un amplio grupo de microorganismos. El sistema inmunitario adaptativo en cambio entra en juego cuando el patógeno que genera la infección de alguna forma logra evadir al sistema inmunitario innato y necesitamos una nueva forma de reconocimiento para poder eliminarlo completamente.

Los sistemas de defensa de la respuesta inmunitaria **innata** son eficaces para combatir un amplio espectro de patógenos de forma rápida y está comprendida principalmente por las células mieloides circulantes en sangre como los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos, los basófilos, las células citolíticas naturales (células NK) y las células dendríticas (**Figura 8.6**). Los **neutrófilos** son las células más numerosas y de mayor relevancia dentro de la respuesta inmunitaria innata ya que actúan de las primeras en llegar al tejido infectado y comenzar con la respuesta inflamatoria. Los **monocitos** son células inactivas que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo y en presencia de una infección se extravasan al tejido comprometido y se activan como **macrófagos**, comenzando la respuesta inflamatoria junto con los neutrófilos. Las células citolíticas naturales o Células *Natural Killer* (NK), son células que se activan en presencia de virus o microorganismos intracelulares. Las células NK poseen gránulos con diversas enzimas citolíticas que le permiten eliminar células de una forma eficaz. De los **basófilos** y los **eosinófilos** aún no se conoce a la perfección su función, pero se encuentran involucrados principalmente en la respuesta inmunitaria frente a microorganismos multicelulares como los parásitos, y contienen grandes vesículas cargadas con diversas enzimas y proteínas tóxicas que se liberan cuando estas células se activan. Así como pueden eliminar parásitos pueden generar daños en los tejidos debido a que se encuentran involucradas en la activación de los **mastocitos**, los cuales participan en la protección de las superficies internas del cuerpo y son capaces de liberar grandes cantidades de histamina, generando las reacciones de hipersensibilidad y las alérgicas, generando una respuesta inflamatoria aun en ausencia de un patógeno. Más adelante, entenderemos por qué estas células están implicadas en los procesos alérgicos. Las células dendríticas funcionan como un nexo entre el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo ya que son las encargadas de recolectar los antígenos generados en el sitio de infección, concepto que profundizaremos más adelante en esta sección, transportarlos hacia los ganglios para presentarlos y así activar las células del sistema inmunitario adaptativo.

¿Inespecífico o poco específico?

Muchas veces escuchamos que la inmunidad innata es inespecífica, pero ¿es realmente así? ¿No se necesita especificidad para reconocer lo propio de lo extraño?

Quizás el término más apropiado sea “poco específica”, y especialmente cuando se la compara con la inmunidad adaptativa.

Este tipo de inmunidad posee la capacidad de reconocer inmediatamente una serie de **patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP)** que se encuentran presentes en muchos microorganismos, pero no así en las células propias del cuerpo. Estos receptores se conocen como receptores de **reconocimiento de patrones (PRR)** y reconocen estructuras propias de la pared celular bacteriana de las gramnegativas y grampositivas, células del organismo en apoptosis o dañadas y en senescencia, así como también aquellos patrones que nos permiten agrupar diferentes familias de microorganismos. De esta forma, el sistema inmunitario innato tiene una forma rápida y eficaz de reconocer y diferenciar entre lo propio (el organismo) y lo extraño (patógenos invasores) y generar una respuesta contra estos últimos.

En cambio, el sistema inmune **adaptativo**, que se superpone en cierto punto con la respuesta innata, ocurre luego de varios días de haber sido expuestos con el patógeno y está compuesto principalmente por los linfocitos T y B (**Figura 8.6**) los cuales tienen la capacidad de distinguir y eliminar con mayor eficiencia al patógeno en particular y enfocar la respuesta inmunitaria de forma más energética contra él. Pero ¿Cómo logramos una respuesta frente a algo que no conocemos exactamente? A través de lo que denominamos **antígenos**. Un antígeno, es cualquier sustancia que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer y contra la cual puede generar una respuesta. Estos antígenos son generalmente peque-

¿Sabías qué?

Las bacterias también cuentan con un sistema inmunitario adaptativo. Aunque suene descabellado, a principios de los años 90 un grupo de investigadores de la Universidad de Alicante descubrió una bacteria que era capaz de guardar porciones de ADN de virus que la habían atacado para poder detectarlo y destruirlo en caso nuevos ataques de virus similares. A estas secuencias de ADN las denominaron CRISPR (del inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) y se encuentran asociadas a una familia de proteínas llamadas CAS9, que tienen una función similar a unas “tijeras moleculares”, lo que le permite al sistema eliminar de manera específica el ADN de aquellos virus que la habían atacado en el pasado. Este sistema es una versión primitiva de sistema inmunitario adaptativo de los mamíferos, donde en lugar de antígenos el reconocimiento se da a partir de secuencias de ADN conocidas por la bacteria. En 2012, las científicas Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier adaptaron este sistema en el laboratorio y demostraron que se podía utilizar como herramienta para la modificación y delección de genes en el tratamiento de enfermedades congénitas, descubrimiento que les valió el premio Nobel en Química en el año 2020.

ñas porciones de proteínas, glucoproteínas o polisacáridos de agentes patógenos, pero también se pueden generar antígenos a partir de metales como el níquel, o incluso a fármacos como la penicilina y otras toxinas presentes en la naturaleza. En general, para que los linfocitos T y B sean capaces de reconocer a estos antígenos necesitan de la cooperación de un conjunto de células denominadas **células presentadoras de antígenos (CPA)**. Este grupo de células, entre las cuales encontramos a las células dendríticas y los macrófagos, como dijimos previamente, funcionan como un nexo entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Su función es la de **presentación de antígenos**, es decir, acercarlos a los linfocitos el antígeno para que ellos puedan luego fortalecer el tipo de respuesta y que la misma sea antígeno-específica. Al hacer el reconocimiento y la respuesta antígeno específica, la respuesta inmunitaria adaptativa permite al cuerpo vencer a aquellos patógenos que no fueron reconocidos por los PRR de células de la inmunidad innata o los mecanismos que efectuó esta última no fueron suficientes para terminar con la infección. Este tipo de inmunidad adaptativa resulta de vital importancia ya que le permite “recordar” aquellos patógenos que escaparon a la inmunidad

innata y generar una memoria para que la respuesta sea inmediata en caso de volvernos a encontrar con dicho patógeno.

Las células del sistema inmunitario se encuentran distribuidas a lo largo de todo el organismo, pero poseen una maduración sitio específica

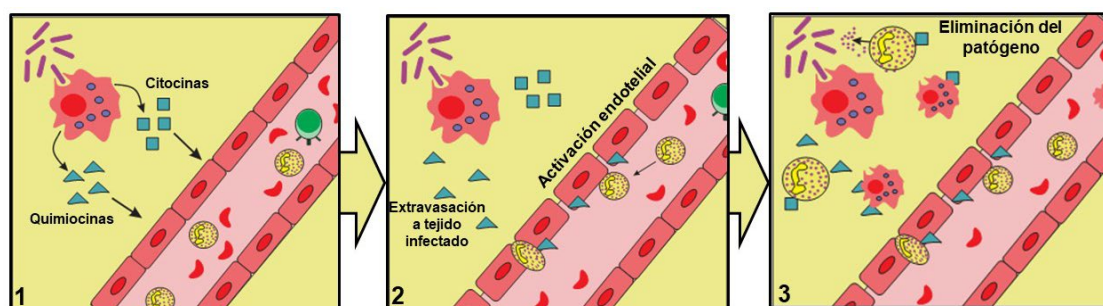
Tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa dependen de las actividades de los **leucocitos**. Dichas células se originan en la **médula ósea** y la mayoría se desarrollan y maduran ahí, y migran al resto de los tejidos periféricos para protegerlos, o simplemente circular por el torrente sanguíneo y por el sistema linfático, un sistema de vasos especializado encargado de drenar líquido extracelular y células libres desde los tejidos.

Así como fue explicado previamente en este capítulo, al igual que los eritrocitos, los leucocitos derivan de las **células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales** de la médula ósea. Dichas células a su vez dan lugar a las células primordiales que tienen un potencial de desarrollo más limitado, pero de las cuales derivan las dos categorías principales de leucocitos: la línea **linfoide** y la línea **mieloide**. Un progenitor linfoide común da lugar a la línea linfoide de leucocitos, comprendida por los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos B y T. Por otra parte, un progenitor mieloide común da lugar a la línea mieloide, la cual comprende aquellas células circulantes en sangre, tales como los eritrocitos y los megacariocitos (de los cuales se desprenden las plaquetas), así como también el resto de los leucocitos como los monocitos, las células dendríticas, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos.

Los linfocitos circulan en la sangre y la linfa, acumulándose en grandes números en los **tejidos u órganos linfoides**, que son básicamente agregados de linfocitos dentro de una red de células no linfoides. Los órganos linfoides se dividen en **órganos linfoides primarios** y **órganos linfoides secundarios**. Los órganos linfoides primarios son aquellos donde se lleva a cabo la generación y maduración de linfocitos, tales como la **médula ósea** y el **timo**, un órgano que se encuentra en la parte alta del tórax, por encima del corazón, mientras que los órganos linfoides secundarios son aquellos donde podemos encontrar linfocitos que, si bien ya fueron generados, aún no fueron expuestos a algún patógeno, y los llamados linfocitos “vírgenes”. Estos son los **ganglios linfáticos**, el **bazo** y los **tejidos linfoides de las mucosas** del intestino, de las vías respiratorias y las vías urogenitales. Los linfocitos B y T se originan en la médula ósea pero solamente los B terminan el proceso madurativo ahí. Los linfocitos T inmaduros migran hacia el timo, del cual se origina su nombre, y terminan su proceso madurativo y dicho órgano. Una vez finalizada su maduración, ambos tipos de linfocitos entran al torrente sanguíneo como linfocitos vírgenes maduros. Circulan a través de los tejidos linfoides secundarios hasta encontrarse con su antígeno correspondiente. Pero ¿Qué es un antígeno? ¿Cómo se generan? Para explicar esto primero debemos entender cómo funciona la respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmunitario innato.

La mayoría de los patógenos invasores activan al sistema inmunitario innato y generan una respuesta inflamatoria

Si bien la piel y los epitelios mucosos no son considerados parte del sistema inmunitario, cabe destacar que son la principal barrera física y química del organismo. Para que un patógeno colonice y genere una infección, debe primero romper con esta barrera o encontrar alguna herida en la misma para poder ingresar al organismo. Aquellos microorganismos que logran vencer esta barrera se van a encontrar con macrófagos residentes en este tejido y van a ser los primeros en generar una respuesta inmunitaria inmediata. Cuando los PRR presentes en la membrana plasmática de los macrófagos se unan a alguno de los PAMP descritos el macrófago va a proceder a endocitar al patógeno y unirle unas vesículas en su interior que contienen especies reactivas del oxígeno (ROS), las cuales son tóxicas para la mayoría de los microorganismos, y una batería de enzimas llamadas granzimas y perforinas que le permiten degradar por completo al patógeno en cuestión. Hay que tener en cuenta que en un proceso de infección los tiempos apremian, ya que los microorganismos poseen tiempos de división celular mucho menores que las células de un mamífero. Con lo cual, este mecanismo por parte del macrófago significa solamente la primera batalla contra el invasor. Es por ello que, paralelamente a la fagocitosis del patógeno, el macrófago ya activo pone en juego dos mecanismos diferentes para la eliminación del patógeno: Por un lado toma los antígenos generados a partir de la fagocitosis del patógeno y los presenta en su membrana plasmática para activar la inmunidad adaptativa, así como también comienza a secretar una serie de proteínas denominadas **citocinas** y **quimiocinas**. Las citocinas son proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario que afectan directamente a la conducta de células cercanas que posean receptores apropiados para las mismas. Las quimiocinas en cambio tienen una función quimioattractante, es decir, que actúan como una señal química que permite atraer principalmente células del sistema inmune que posean receptores de esta quimiocina, como los neutrófilos y los monocitos circulantes en sangre, los cuales al entrar al tejido se activan y se transforman en los que conocemos como macrófagos. Ahora ¿Cómo se enteran estas células de que hay una infección? Como se observa en la **Figura 8.7**, tanto las citocinas como las quimiocinas activan el tejido endotelial vascular, engrosando la pared del vaso sanguíneo y permitiendo que aquellos leucocitos que estén circulando por la sangre se desplacen lentamente por la superficie vascular y favoreciendo así la infiltración de estas células desde la sangre hacia el tejido infectado.

Figura 8.7. La infección desencadena una respuesta inflamatoria

Nota. 1) Cuando el macrófago se encuentra con un patógeno invasor, comienza a liberar citocinas y quimiocinas para “alertar” al resto de las células del sistema inmunitario de que efectivamente hay una infección. 2) Estas proteínas generan cambios en las paredes del endotelio vascular que permiten la extravasación de todos aquellos leucocitos con receptores para dichas proteínas que se encuentren circulando por la zona desde la sangre, tales como los monocitos y los neutrófilos, hacia el tejido infectado. 3) Una vez en el tejido infectado, los neutrófilos provenientes del torrente sanguíneo se activan debido a las citocinas presentes en el tejido y comienzan a liberar enzimas y sustancias químicas que contienen en sus gránulos internos y de esta forma permiten la eliminación del patógeno

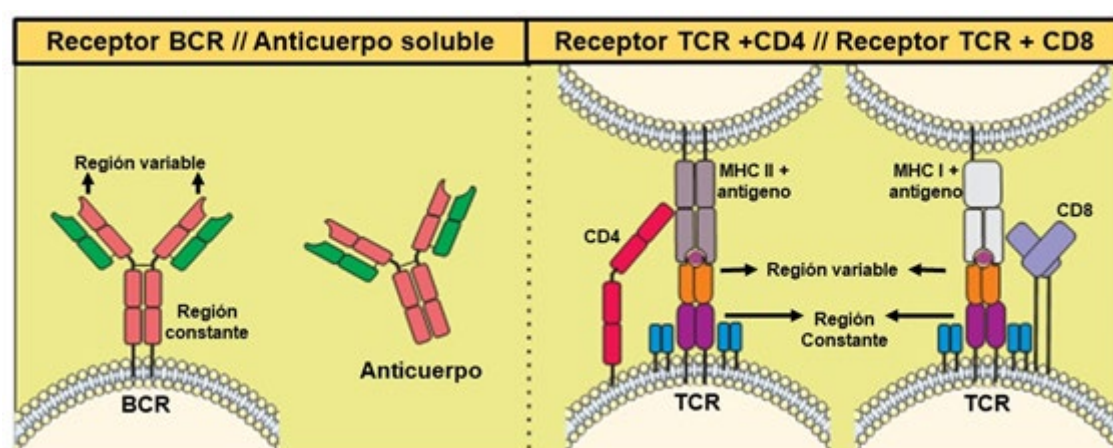
Este mecanismo marca el comienzo de un proceso llamado **inflamación**. La inflamación de un tejido infectado genera un conjunto de efectos que resultan beneficiosos para combatir la infección. Por un lado, se reclutan células de la inmunidad innata para eliminar al patógeno de una forma directa, mientras que además se incrementa el flujo de microorganismos y CPA hacia los tejidos linfoides cercanos, donde activan a los linfocitos e inician la respuesta inmunitaria adaptativa.

¿Se acuerdan qué cuando vimos eritrosedimentación explicamos que ante un proceso inflamatorio el hígado aumentaba la síntesis de proteínas, y eso aumentaba la velocidad de eritrosedimentación? Si la inflamación local es muy fuerte y la fagocitosis de bacterias no es suficiente se puede desencadenar lo que se conoce como una inflamación de tipo aguda, la cual involucra un conjunto de proteínas que se producen en el hígado llamadas **proteínas de complemento**. Estas proteínas se liberan al torrente sanguíneo y tienen como función principal generar poros en la pared celular de los microorganismos (pero no sobre las células propias del organismo), facilitando así su degradación por parte de los macrófagos y los neutrófilos.

A simple vista, podemos reconocer un sitio de inflamación, debido a que se caracteriza por cumplir con cuatro características: **calor, dolor, rubor e hinchazón**. Todas ellas se deben al efecto que tienen las citocinas y las células del sistema inmunitario sobre el sitio de infección. La dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos en el sitio de infección llevan al aumento del flujo sanguíneo local y a la acumulación de líquido en el tejido, explicando el incremento de la temperatura, el enrojecimiento y la hinchazón. Las citocinas inflamatorias son las encargadas de modificar el endotelio vascular para que los leucocitos circulantes puedan detectar el sitio de infección e infiltrarse en el tejido. Las más importantes son las interleucinas 1 β (IL-1 β) y 6 (IL-6), y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α , por sus siglas en inglés: *Tumor Necrosis Factor*).

El sistema inmunitario adaptativo posee un complejo sistema de reconocimiento de antígenos

Si bien existe una clara diferencia entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo, cabe destacar que no se trata de sistemas independientes. En la mayoría de los casos, ambos sistemas inmunitarios actúan en conjunto para elaborar una respuesta más eficiente y compleja. Dentro del sistema inmunitario adaptativo existen dos familias de linfocitos, los **linfocitos B** y los **linfocitos T**, cada una con funciones diferentes y con receptores de antígenos específicos. Cuando un antígeno se une a un receptor de linfocito B (receptores BCR), el linfocito comienza a proliferar y diferenciarse en una célula plasmática, las cuales se van a encargar de producir unas proteínas conocidas como **inmunoglobulinas (Ig)** o **anticuerpos**. Como se puede observar en la **Figura 8.8**, estas proteínas son la forma secretada del receptor BCR de los linfocitos B y tienen la capacidad de reconocimiento antígeno específico, debido a que se encuentran compuestos por dos regiones principales: una región **variable** que es la que se encarga de unirse de manera específica a una variedad seleccionada de antígenos, y una región **constante** que emprende las funciones efectoras y le permite ser reconocido por las diferentes células del sistema inmunitario innato del organismo. Esta última tiene cinco formas principales o isotipos, cada una de las cuales se especializa en activar diferentes mecanismos efectores: **Inmunoglobulina M (IgM)**, **Inmunoglobulina D (IgD)**, **Inmunoglobulina A (IgA)**, **Inmunoglobulina E (IgE)** e **Inmunoglobulina G (IgG)**. Las más abundantes en el organismo son las IgG, las cuales se encuentran distribuidas por todo el organismo, mientras que el resto tienen una localización más tejido-específica. Las IgA por ejemplo se van a encontrar principalmente en las mucosas y secreciones como la leche materna, mientras que las IgM dentro de los órganos linfoides secundarios. La IgE se asocia principalmente a procesos alérgicos y parasitarios. Esto se debe a que los mastocitos tienen en su membrana receptores de alta afinidad para la porción constante de dicha Inmunoglobulina (Receptor *FcεRI*). Así, cuando los Linfocitos B liberan IgE, esta se une a la membrana de los mastocitos, activándolos, y generando la respuesta alérgica. También es importante recordar que la IgG es la única capaz de atravesar la barrera placentaria, otorgándole defensas al bebé (de aquellas infecciones que haya atravesado la madre y contra la cuales haya generado anticuerpos). Como vimos anteriormente en el mismo capítulo, el pasaje de la IgG por la barrera placentaria está implicado en la *eritroblastosis fetal* por incompatibilidad Rh.

Figura 8.8. Estructura de los receptores BCR (y anticuerpos) y TCR

Nota. Los linfocitos B poseen receptores BCR, conformados por dos cadenas, una pesada (rosa) y una ligera (verde), que reconocen el antígeno de una forma específica, señal que le permite continuar con la proliferación y desarrollarse en una célula plasmática, la cual va a comenzar a secretar una forma soluble de su receptor llamada anticuerpos. Los linfocitos T en cambio, poseen un receptor TCR el cual se encuentra anclado a membrana y puede estar flanqueado por dos proteínas de superficie diferentes, CD4 y CD8, las cuales poseen especificidad por los MHC II y MHC I, respectivamente, y determinan la funcionalidad del receptor y del linfocito en cuestión.

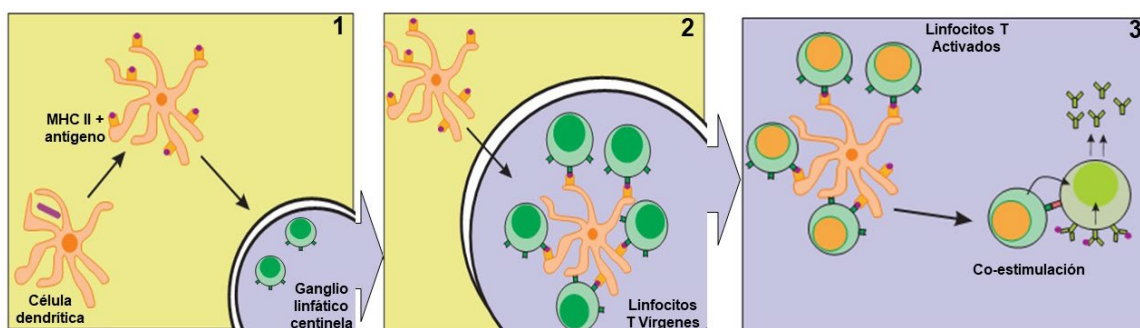
El receptor de antígeno de las células T o receptor de células T (TCR), posee una relación estrecha con las inmunoglobulinas, pero es muy diferente en su estructura y en sus propiedades de reconocimiento. Una vez que un T es activado por el reconocimiento de un antígeno, este prolifera y se diferencia a uno de sus varios tipos de linfocitos T efectores funcionales. Si bien la variedad de linfocitos es bastante amplia, podemos agruparlos en dos grandes clases: Linfocitos citotóxicos y linfocitos cooperadores. Los **linfocitos citotóxicos (LT CD8+)**, poseen una proteína denominada CD8 flanqueando a su TCR y se encargan de eliminar células infectadas por virus u otros microorganismos intracelulares. Los **linfocitos cooperadores (LT CD4+)** en cambio, poseen a la proteína CD4 flanqueando a su TCR y se encargan de proporcionar señales esenciales que permiten la activación de células B estimuladas por antígeno para que se diferencien y comiencen a producir anticuerpos, así como también pueden producir señales para favorecer la proliferación de ciertos tipos de células inmunitarias o incluso la activación de macrófagos para matar agentes patógenos fagocitados de forma más eficiente. Es decir, como anticipa su nombre, los linfocitos citotóxicos eliminan a la célula que presenta el antígeno, mientras que los linfocitos cooperadores ayudan a la activación de otras células inmunitarias. Cabe destacar que dentro de la familia de los linfocitos CD4 se encuentran los **linfocitos reguladores (LT reg)**, los cuales tienen la capacidad de suprimir la actividad de otros linfocitos y ayudan a controlar las respuestas inmunitarias.

Cabe aclarar que los linfocitos T no son capaces de secretar una forma soluble de su receptor, sino que el TCR permanece todo el tiempo anclado a su membrana. Para que dichos receptores puedan reconocer un antígeno, necesitan este último se encuentre unido a un tipo particular de proteína de superficie celular. Estas son las glucoproteínas de membrana conocidas como **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**, las cuales poseen dos formas diferentes: las **MHC clase I** y las **MHC clase II**. Los MHC de clase I se encuentran presentes en todas las células nucleadas del organismo y solamente puede ser reconocido por los Linfocitos T citotóxicos. De esta forma,

cualquier célula del organismo que se encuentre invadida por algún virus intracelular, puede presentar una porción del mismo sobre su MHC I y “avisarle” a los linfocitos T citotóxicos de que se encuentran infectadas (unión entre CMHI y CD8), para que esta última las elimine antes de que la infección prospere e invada a otras células. Los MHC de clase II en cambio, solo se encuentran presentes en la membrana de las CPA, como las células dendríticas y los macrófagos, y pueden ser reconocidos únicamente por los linfocitos T CD4+, los cuales luego activarán a los linfocitos B y que estos comiencen a producir anticuerpos para combatir la infección.

Como vimos al inicio del capítulo, existen varias clases de antígenos dependiendo de la naturaleza de los mismos, los cuales podemos dividirlos en dos grandes grupos dependiendo de su capacidad de generar memoria inmunológica o no: Los **antígenos T independientes** y los **antígenos T dependientes**. Los antígenos T independientes son poco comunes y son capaces de activar a los linfocitos B para producir anticuerpos sin la ayuda de los linfocitos T y no son capaces de generar memoria inmunológica. Los antígenos T dependientes son los que requieren si o si de la participación de un linfocito T para la activación de anticuerpos y son capaces de generar memoria inmunológica. Durante una respuesta inflamatoria, las células presentadoras de antígenos que se encontraban presentes en el sitio de infección, van a migrar hacia los ganglios linfáticos cercanos donde van a presentar sus antígenos tanto a los linfocitos B como a los linfocitos T. Los linfocitos T CD4 o cooperadores, una vez que se encontraron con un antígeno van a co-estimular a los linfocitos B para que comiencen a producir anticuerpos contra el patógeno en cuestión (**Figura 8.9**).

Figura 8.9. Activación de los linfocitos T a partir de una célula presentadora de antígenos.



Nota. 1) Las células dendríticas fagocitan al patógeno y comienzan a generar antígenos, los cuales presentan en su membrana a partir de un MHC clase II. 2) Luego, migran hacia el ganglio centinela más cercano donde va a ser reconocido por los linfocitos T CD4 cooperadores vírgenes. 3) Dichos linfocitos T CD4 cooperadores, al reconocer el antígeno, se van a activar y co-estimular los linfocitos B para que comiencen a secretar anticuerpos contra el antígeno en cuestión.

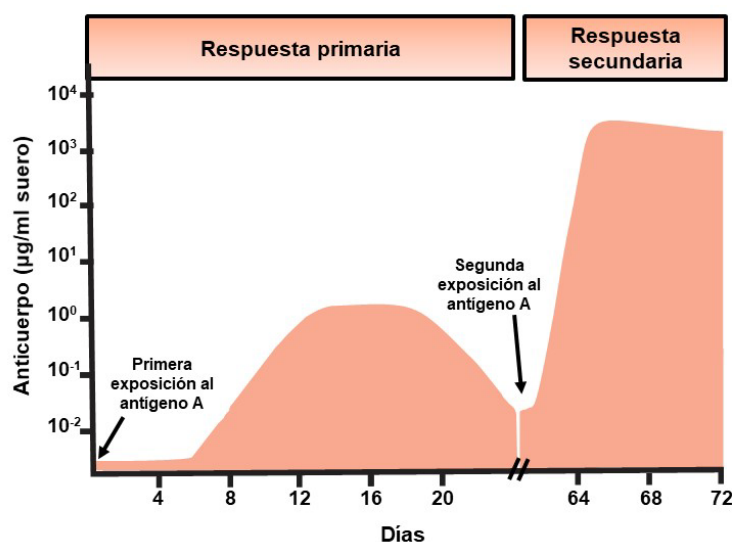
La primera respuesta adaptativa a un agente patógeno ocurre varios días después de que empieza la infección, y el sistema inmunitario la ha detectado. Casi todos los linfocitos generados para combatirla mueren una vez eliminada la infección, pero un grupo de linfocitos T y B específicos para ese antígeno se diferencian a **células de memoria** las cuales van a residir en los ganglios en pequeñas poblaciones y van a permitir una respuesta inmediata si el organismo se vuelve a exponer al patógeno que acaba de eliminar. La memoria inmunitaria es clara cuando se compara la respuesta de anticuerpos de un individuo a una primera exposición con el antígeno (Inmunización primaria), con la respuesta que desencadena el mismo organismo

cuando se vuelve a encontrar con el mismo antígeno (Inmunización secundaria). Como se observa en la **Figura 8.10**, en un primer encuentro con el antígeno A, no vamos a encontrar anticuerpos específicos en suero contra el mismo hasta 4 a 7 días después del momento del primer encuentro contra el mismo. En cambio, en un segundo encuentro con el antígeno A, la respuesta es más rápida y fuerte debido a que ya contamos con células de memoria que van a producir anticuerpos contra el antígeno A. Además, el isotipo de inmunoglobulina cambia, en la respuesta primaria predomina la IgM, mientras que en la respuesta secundaria predomina la IgG. Otra diferencia, es que mientras en la respuesta primaria, la IgM tiene su pico a los 12-15 días post infección y luego cae, la IgG perdura en el tiempo. Conocer esto es de fundamental importancia para cuando se evalúa clínicamente un proceso infeccioso. Muchas veces se pide lo que se conoce como “par serológico”, que es justamente la IgM inicial y a los 15 días, para corroborar si se produjo el pico debido a la presencia de una infección. Por otro lado, si yo quiero conocer si una persona ha desarrollado una respuesta inmune por una infección pasada o por una vacunación, medimos la IgG. La IgG positiva me habla de la presencia de defensa contra un antígeno dado.

¿Sabías qué?

Durante el embarazo se realizan trimestralmente pruebas serológicas buscando IgM e IgG contra diferentes agentes infecciosos que pueden causar alteraciones del curso normal del embarazo. Por ejemplo, si una mujer embarazada tiene IgG positiva contra el parásito de la toxoplasmosis, se quedará tranquila porque le pasará sus defensas al bebé (¡la IgG atraviesa la barrera placentaria!). Por otro lado, si la IgM da positiva, significa que está cursando la enfermedad.

Figura 8.10. Respuesta primaria y respuesta secundaria frente a un antígeno

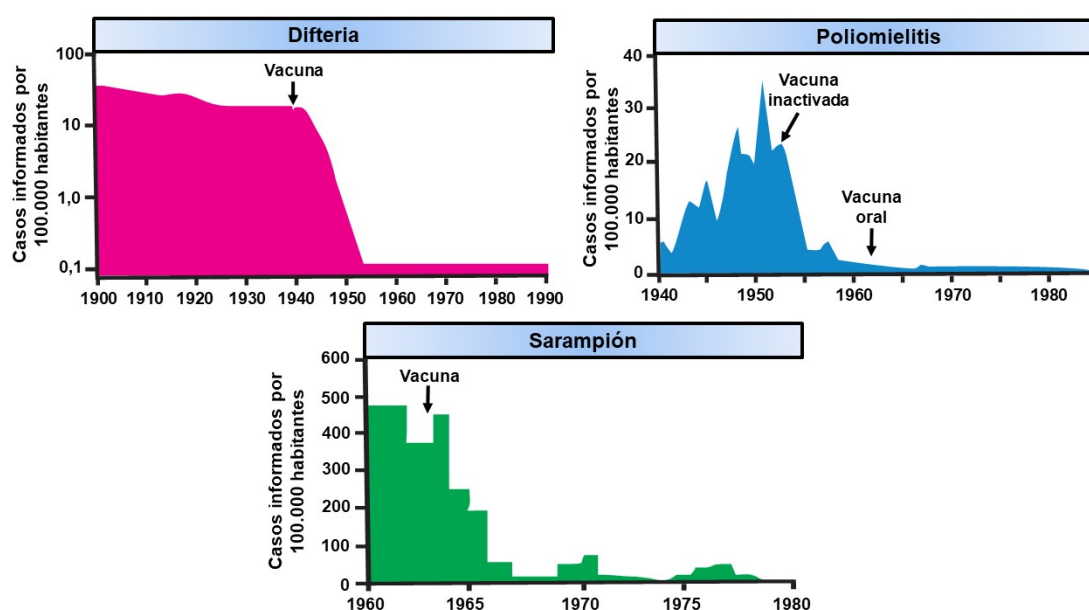


Nota. En una primera exposición con el antígeno A, el sistema inmunitario comienza a generar anticuerpos contra el mismo los cuales comienzan a detectarse en sangre luego de 4 a 7 días de iniciada la infección contra la infección (Respuesta primaria). Una vez eliminada la infección, unos pocos linfocitos T y B de memoria residen en los ganglios linfáticos y permiten que frente a una nueva exposición contra el antígeno A, la generación y detección de anticuerpos en sangre sea mucho más rápida que durante la primera exposición (Respuesta secundaria).

Las vacunas permiten activar al sistema inmunitario adaptativo y generar una respuesta secundaria rápida y eficaz

Uno de los objetivos principales de la inmunología moderna del siglo XVII en adelante, fue y sigue siendo el poder disminuir la letalidad de las enfermedades infecciosas a partir de diferentes estrategias que nos permitan hacerle frente de una forma rápida y eficaz. Las dos contribuciones más importantes a la salud pública de los últimos 100 años fueron la mejora de las condiciones sanitarias y la vacunación, las cuales en conjunto lograron reducir abruptamente los decesos por enfermedades infecciosas. La **vacuna** es un término acuñado por *Edward Jenner*, padre de la inmunología moderna, quien descubrió la forma de estimular la respuesta inmunológica adaptativa de un organismo para prevenir una futura infección con el virus causante de la viruela (*Variola Virus*). La viruela se caracterizaba por generar erupciones en la piel en forma de pústulas y significó la muerte de millones de personas a lo largo del siglo XVIII. *Edward Jenner* observó que las mujeres que ordeñaban vacas eran generalmente inmunes a la viruela y postuló que el contacto durante el ordeño con el pus de las ampollas de las vacas (conteniendo el virus de la viruela bovina) las protegía de la viruela humana. Así fue como el 14 de mayo de 1796, probó esta hipótesis raspando el pus de las ampollas de viruela en las manos de *Sarah Nelmes*, una lechera infectada con la viruela vacuna, y lo inoculó en un niño de ocho años, confiriéndole inmunidad contra la viruela humana, siendo uno de los primeros casos descritos de vacunación en la historia de la humanidad. Si volvemos a la sección anterior, lo que hizo Edward Jenner fue generar una **respuesta primaria** sin la necesidad de presentarle el patógeno al sistema inmunitario adaptativo para que, en caso de que el niño se encuentre con el virus de la viruela humano, este ya pueda ser reconocido por el sistema inmunitario y desencadene una **respuesta secundaria** mucho más rápida que evite la infección. En pocas palabras, logramos una memoria inmunológica antígeno específica contra un patógeno en particular sin la necesidad de transitar una enfermedad.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que a mayor propagación del patógeno infeccioso, mayores serán las probabilidades de que se generen mutaciones en su ADN y surjan lo que conocemos como variantes nuevas del mismo patógeno. Dichas mutaciones pueden generar que el antígeno contra el cual generamos anticuerpos se modifique, que el patógeno ya no sea reconocido por nuestras células de memoria y de esta forma pueda evadir la inmunidad que generamos a través de la vacunación. ¿Cómo podemos evitar esto? Un fenómeno importante para destacar es el de la **inmunidad en rebaño** o **inmunidad poblacional**. Cuando una gran parte de la población se encuentra vacunada contra un patógeno en particular, la propagación de este disminuye considerablemente y se genera una inmunidad colectiva que protege también a aquellos que aún no fueron vacunados. Para evitar esto, es crucial que las campañas de vacunación sean rápidas y que alcancen a la mayor cantidad de personas posibles, para así disminuir su propagación y con ello las posibilidades de que el patógeno pueda generar variantes que escapen a la vacuna disminuyan considerablemente hasta alcanzar la erradicación de la enfermedad (**Figura 8.11**).

Figura 8.11. Campañas de vacunación exitosas

Nota. Cantidad de casos informados por 100.000 habitantes a lo largo de los años para la difteria (Rosa), la poliomielitis (Azul) y el sarampión (Verde). En cada caso, se puede observar como la cantidad de casos disminuye considerablemente luego de la vacunación masiva de habitantes, hasta el punto de su cuasi erradicación.

Con el correr de los años la inmunología moderna fue desarrollando diferentes estrategias de vacunación, todas basadas en el mismo principio: obtener inmunidad a largo plazo y evitar el desarrollo de la enfermedad para finalmente erradicar al patógeno en cuestión. Dichas estrategias fueron cambiando junto con la tecnología disponible para el desarrollo de las vacunas y hoy en día podemos hablar de tres métodos principales para el diseño de una vacuna. La diferencia radica en qué componentes le agregamos para que el sistema inmunitario adaptativo comience a generar anticuerpos contra el patógeno. Las mismas pueden ser utilizando virus o bacterias **íntegros**; utilizando solo los **fragmentos** del agente patógeno que inducen la respuesta del sistema inmunitario; o solamente el **material genético** que contiene las instrucciones para fabricar proteínas específicas y no todo el virus. Dentro de las vacunas que utilizan virus o bacterias íntegros, podemos encontrar tres tipos diferentes:

Vacunas inactivadas: Son aquellas en las cuales se aísla el virus o la bacteria patógenos y se inactivan o destruyen por medio de sustancias químicas. Esta estrategia es una de las más antiguas y de las más utilizadas ya que resulta una forma simple y directa de inmunización contra el patógeno en cuestión. La desventaja es que los tiempos de fabricación suelen ser largos y por lo general es necesario aplicar más de una dosis para alcanzar la inmunidad total.

Vacunas atenuadas: Son aquellas donde se utilizan los virus patógenos o alguno similar y se mantienen activos pero debilitados. Este tipo de vacunas (como la triple viral: sarampión-papera-rubeola (SPR) tienen una estrategia similar a las vacunas inactivadas y permite su producción en grandes cantidades.

Vacunas basadas en vectores víricos: Esta tecnología es una de las más novedosas y consiste en utilizar un virus inocuo o vectores víricos para transportar proteínas del agente pa-

tógeno de interés. La estrategia de esta tecnología radica en que el vector vírico introduce la proteína en células del organismo y estas lo fragmentan y presentan al sistema inmunitario adaptativo. La ventaja de este tipo de vacunas es que se pueden desarrollar rápidamente y son más seguras que aquellas que utilizan al patógeno atenuado.

Las vacunas donde se utiliza el material genético que contiene las instrucciones para fabricar proteínas específicas son de las modernas que se desarrollan en el mercado y consisten en utilizar moléculas de ADN y ARN con el fin de que estas fabriquen la proteína que deseamos que sea reconocida por el sistema inmunitario y contra la cual generamos una respuesta. Si bien estas vacunas no son muy comunes, el proceso de fabricación de estas es muy rápido y seguro. Durante la pandemia del COVID-19, se comenzaron a producir con mayor frecuencia y permitieron acortar los tiempos de producción y aprobación de las vacunas, y disminuir así la propagación del virus.

Por último, antes de finalizar el capítulo podríamos clasificar a la respuesta inmune en activa y pasiva (en función de que el organismo produzca o no los anticuerpos), y cada una de ellas en artificial y natural. En la respuesta inmune activa, el sistema inmunitario adaptativo se ve desafiado a generar anticuerpos contra un antígeno, siendo natural en el caso de habernos infectado con el patógeno o artificial si se debe a la aplicación de una vacuna. Mientras que en la inmunidad pasiva recibimos directamente los anticuerpos contra el patógeno y nuestro sistema inmunitario adaptativo no desarrolla una respuesta propia. La inmunidad pasiva natural se debe al pasaje de anticuerpos por la barrera placentaria y la lactancia, mientras que la respuesta inmune pasiva artificial se debe a la aplicación de sueros de organismos que ya hayan atravesado una infección con el patógeno y posean IgG plasmática contra el mismo (ya sean policlonales, es decir anticuerpos para más de un antígeno del mismo patógeno; o monoclonales, con anticuerpos específicos contra un antígeno del patógeno en particular).

¿Cuál es la diferencia entre aplicar una vacuna y un Suero?

Claramente la diferencia se encuentra en el tiempo en el que el individuo obtiene los anticuerpos. En las vacunas, el individuo los tiene que producir, por lo cual la función principal radica en estimular el sistema inmunitario adaptativo a generar sus propias defensas, lo cual puede llevar entre 4 a 7 días en generar una respuesta. En cambio, cuando se utilizan sueros de otros organismos, estamos aplicando directamente los anticuerpos contra el patógeno en cuestión, generando una respuesta mucho más rápida pero que no genera memoria inmunológica. Un ejemplo de esto último sería la inmunización contra el tétanos. En casos que una persona no tenga su esquema de vacunación al día y sufra una herida con material que pueda estar contaminado, se le aplicará el Suero para que tenga una defensa inmediata y se completará el esquema de vacunación.

El estudiante puede encontrar un video explicativo en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128627> realizado por el docente de la Cátedra de Fisiología *Eric Crocci*.

Grupos sanguíneos

A partir de las primeras transfusiones realizadas entre individuos se pudo observar que las membranas de las células sanguíneas tienen cientos de antígenos distintos que pueden desencadenar una reacción inmunitaria. La mayoría de estos tienen una antigenicidad débil, pero existen dos grupos de antígenos capaces de provocar distintas reacciones transfusionales con significancia clínica. Estos son el sistema **ABO** y el sistema **Rh**.

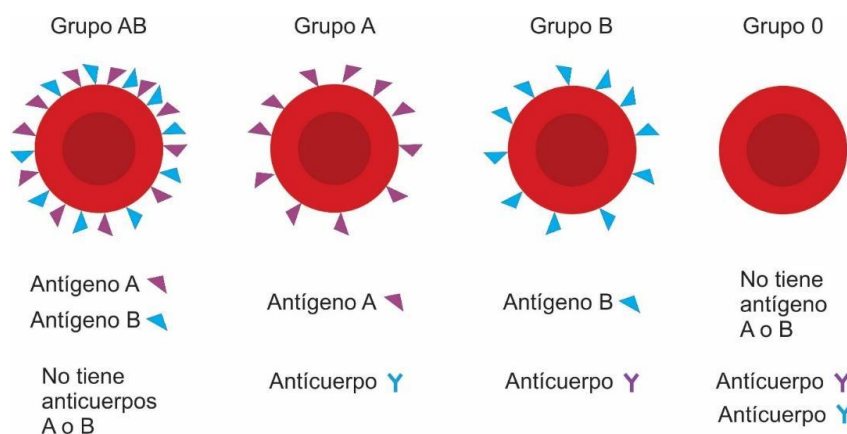
Sistema A-B-0

El grupo sanguíneo de un individuo está determinado por la presencia y/o ausencia de antígenos, denominados aglutinógenos, del sistema ABO en los glóbulos rojos. Estos son oligosacáridos (azúcares) unidos a proteínas o lípidos de las membranas de los eritrocitos, que tienen capacidad de inducir una reacción antígeno-anticuerpo de tipo aglutinante.

Es así como una persona del grupo sanguíneo A posee en la membrana de sus eritrocitos el antígeno tipo A, mientras que una persona del grupo sanguíneo B posee el antígeno tipo B. La presencia de ambos antígenos determina que sea del grupo sanguíneo AB, y la ausencia de ambos, del grupo 0.

Ahora bien, además de la presencia o ausencia de los antígenos A y/o B, cada grupo sanguíneo posee anticuerpos, del tipo aglutininas, “contra” el antígeno que no está presente en sus eritrocitos. Por lo que en el plasma sanguíneo de un individuo del grupo A se encuentran anticuerpos anti-B y en plasma de una persona del grupo B se encuentran anticuerpos anti-A. En el caso del grupo 0, como no posee ninguno de los antígenos, en el plasma se encuentran los dos tipos de aglutininas, anti-A y anti-B. Lo contrario sucede en el grupo AB que carece de las mismas. En la **Figura 8.12** pueden observar cada grupo sanguíneo con los antígenos eritrocitarios y anticuerpos plasmáticos correspondientes.

Figura 8.12. Sistema A-B-0



Nota. Esquema en el que se visualiza los antígenos presentes en la membrana de los glóbulos rojos (que determinan el grupo sanguíneo) y el anticuerpo circulante.

Se conoce que estos anticuerpos aparecen luego del nacimiento, y tienen un título máximo a los 8-10 años de vida. Como estudiamos en sistema inmune, para la síntesis de inmunoglobulinas se requiere la exposición previa al antígeno. Esto nos lleva a preguntarnos, ¿por qué existen anticuerpos en el plasma para antígenos que no están presentes en nuestro organismo? Esto sucede a través de la exposición previa a antígenos similares presentes en alimentos, bacterias o partículas de polen durante el desarrollo inmunitario del individuo.

Para concluir, si una persona de un grupo sanguíneo determinado recibe sangre o glóbulos rojos de otro grupo, se desencadena una respuesta inmunitaria que determinará aglutinación de los eritrocitos y destrucción intravascular de los mismos (hemólisis) con consecuencias clínicas muy graves (ver más adelante en anemias). Es por esto, que la transfusión de sangre o derivados requiere, además de la determinación del grupo y factor, de pruebas de compatibilidad entre el paciente receptor y el donante.

Factor Rh

Otra variable importante a tener en cuenta cuando hablamos de compatibilidad sanguínea es el factor Rh ("Reshus"). Hay muchos tipos de antígenos pertenecientes a este sistema, dentro de los cuales son más importantes los antígenos D, C, c, E y e. Para simplificar nos centraremos en el antígeno D ya que es el más prevalente en la población y el más inmunogénico.

La presencia o ausencia del antígeno D en la membrana de los glóbulos rojos determina que un individuo sea Rh positivo o Rh negativo. La gran diferencia que tiene con el sistema A-B-0 es que en el plasma de los individuos Rh negativos raramente se encuentran aglutininas anti-D de forma espontánea. Para que esto suceda la persona tuvo que haber estado expuesta a eritrocitos RhD positivos.

Conocer este factor es de gran interés clínico tanto para la terapia transfusional como para el control obstétrico de rutina, ya que son los responsables de la patogenia de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Es una afección en la cual se generan anticuerpos maternos contra antígenos de los eritrocitos fetales o del recién nacido. Ocurre ante incompatibilidad sanguínea, lo más frecuente, por incompatibilidad Rh.

El factor Rh tiene una herencia autosómica dominante, es decir, que la presencia del antígeno D en uno de los progenitores determina que se herede y se exprese en la descendencia. Es por esto, que ante un padre Rh positivo y una madre Rh negativa, el feto heredará el antígeno D produciendo una incompatibilidad materno fetal.

El riesgo existe ante la exposición de la madre Rh negativa a dichos antígenos durante el embarazo y/o parto generando una sensibilización con producción de anticuerpos. Estos son del tipo IgG, por lo que pueden atravesar la placenta, produciendo aglutinación y lisis de los

eritrocitos fetales. Generalmente la reacción hemolítica ocurre a partir de la segunda gestación, ya que, como hemos visto anteriormente las personas con factor Rh negativo no tienen espontáneamente anticuerpos anti- D, sino que los adquieren previa exposición al antígeno.

Hoy en día se previene la sensibilización materna administrando gammaglobulina anti-D a la semana 28 del embarazo de madres Rh negativas. De esta manera, a partir de la inmunización pasiva, se evita la respuesta inmunitaria adquirida de la madre (no se genera memoria inmunológica). La gammaglobulina anti-D debe administrarse en cada gestación previa al parto, como también en otras situaciones obstétricas donde puede existir el riesgo de contaminación de sangre, como por ejemplo el aborto y el embarazo ectópico.

Anexo: Anemias

Definimos anemia como la disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o la concentración de hemoglobina dentro de ellos, que resulta en un menor aporte de oxígeno a las células. En la práctica clínica se utiliza la concentración de hemoglobina para el diagnóstico de esta entidad. Es así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia cuando la concentración de hemoglobina es <13 gr/dL en hombres y <12 gr/dL en mujeres. En algunas situaciones, como el embarazo, existe un aumento del volumen plasmático que genera una anemia dilucional. Por lo que, en las gestantes, se define anemia con concentraciones de hemoglobina <11 gr/dL.

No podemos hablar de anemia como una patología en sí misma, si no que se trata de un síndrome clínico que puede tener múltiples causas etiológicas. Con “síndrome” nos referimos a un conjunto de signos y síntomas que se presentan juntos y son característicos de un cuadro patológico determinado. En este caso, las manifestaciones del síndrome anémico se producen como consecuencia de la hipoxia celular y de los distintos mecanismos compensadores que se ponen en marcha. Si bien algunos sistemas no los han estudiado aún, pensemos ¿qué mecanismos fisiológicos pueden activarse en pos de optimizar la llegada de oxígeno a todo el organismo?

En primer lugar, ante la disminución de la concentración de hemoglobina, esta disminuye su afinidad por el oxígeno aumentando la capacidad de cederlo a nivel de los tejidos, produciéndose una desviación a la derecha de la curva de saturación de hemoglobina (*ver Capítulo 10*). En segundo lugar, existe una redistribución del flujo sanguíneo priorizando la llegada de sangre a órganos tales como corazón y cerebro, y disminuyendo el flujo en otros, como piel y riñones. Por último, en situaciones de anemia grave, se produce aumento del bombeo cardíaco, esto es aumento del volumen minuto cardíaco a partir de la disminución de la poscarga (por menor viscosidad sanguínea y por ende menor resistencia periférica), y un aumento del inotropismo y de la frecuencia cardíaca (*ver Capítulo 9*).

Respecto al cuadro clínico la anemia se caracteriza por presentar palidez mucocutánea, astenia o fatiga generalizada, falta de concentración y memoria, tendencia al sueño, y en casos más severos, taquicardia con palpitaciones y disnea o sensación de falta de aire, entre otros.

En cuanto a la etiología existen numerosas causas que determinan una disminución de la masa eritrocitaria circulante. Para facilitar su comprensión y el estudio posterior, se las clasifica según la morfología eritrocitaria utilizando los índices hematimétricos. Es así como podemos ordenarlas en tres grandes grupos: anemias microcíticas hipocrómicas, anemias normocíticas normocrómicas y anemias macrocíticas.

A continuación, haremos una revisión simple de los distintos grupos de anemias y explicaremos brevemente las más frecuentes y/o relevantes en la práctica clínica.

Anemia microcítica hipocrómica

Este grupo de anemias se caracteriza por presentar eritrocitos pequeños y con poca hemoglobina. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM $<80 \mu\text{m}^3$, HCM $<27 \text{ pg}$, CHCM $<32\%$

Las causas de este tipo de anemias están relacionadas con alteraciones en la formación de hemoglobina, ya sea por carencia de hierro como en el caso de la anemia ferropénica, o alteraciones genéticas en las cadenas globinas como ocurre en la talasemia.

La *anemia ferropénica* se debe a una eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro disponible en el organismo. Esto puede ocurrir por una falta de aporte debido a una ingesta insuficiente, por mala absorción de este a nivel intestinal, por pérdidas aumentadas (sangrados crónicos genitales o digestivos) o aumento de los requerimientos de hierro.

Recuerden que el hierro es fundamental para la síntesis del grupo hemo, estructura central de las cadenas globina que forman la hemoglobina. Si las reservas de este elemento son bajas, la síntesis de hemoglobina se va a ver afectada ocasionando una disminución de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, los cuales serán de menor tamaño y con una menor cantidad de hemoglobina.

El déficit de hierro es la principal causa de anemia y su prevalencia es mayor en niños y mujeres con capacidad de gestar. Cerca del 25% de la población mundial posee deficiencia de hierro considerándose un problema de salud pública. Este porcentaje es mayor en países en vías de desarrollo y en regiones con un bajo nivel socioeconómico, donde la principal causa radica en la falta de ingesta de hierro por malnutrición que se evidencia en etapas con un mayor requerimiento de hierro (como ocurre en etapas de crecimiento y embarazo) y en el caso de las mujeres, con las pérdidas menstruales.

En Argentina, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), el 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de las mujeres con capacidad

de gestar tienen anemia. A partir de esto se han tomado algunas medidas de salud pública en pos de disminuir la prevalencia de anemia, como la fortificación de alimentos con hierro, garantizar la suplementación con sulfato ferroso de las mujeres embarazadas y niños menores de 5 años, o la ligadura tardía del cordón umbilical en el momento del nacimiento.

Anemia normocítica normocrómica

En este caso los eritrocitos son normales en cuanto a volumen y concentración de hemoglobina dentro de ellos, siendo el determinante de la anemia, la disminución de la cantidad de estos. Son “pocos pero buenos”. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM 80-100 μm^3 , HCM 27-31 pg, CHCM 32-36%

En este grupo podemos encontrar varios tipos de anemias con fisiopatologías muy diversas como:

- Anemia posterior a un episodio de hemorragia aguda, donde existe una pérdida importante de todos los componentes de la sangre incluyendo los eritrocitos;
- Anemias hemolíticas, en las que, por alteraciones genéticas que afectan la estructura de las membranas de los eritrocitos y/o hemoglobina o reacciones autoinmunitarias, se produce una ruptura intravascular de los hematíes. Un ejemplo es el que ocurre ante incompatibilidad sanguínea en transfusiones o la eritroblastosis fetal;
- Anemias de las enfermedades crónicas cuya disminución de la masa eritrocitaria se debe a la alteración en el metabolismo del hierro, afectando así la incorporación de este a los eritroblastos.

Anemia macrocítica

Estas anemias se caracterizan por tener glóbulos rojos con un mayor volumen, siendo el principal exponente de este grupo la anemia megaloblástica. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM $>100 \mu\text{m}^3$, HCM 27-31 pg, CHCM 32-36%

La *anemia megaloblástica* incluye a un grupo de anemias cuya alteración está en la síntesis de ADN en los eritroblastos por carencia de ácido fólico, vitamina B₁₂ o interferencia en el metabolismo de éstos.

Tanto el folato como la vitamina B₁₂ son fundamentales para la síntesis de timidina, nucleósido necesario para la síntesis de ADN. La carencia de estos microelementos genera una de-

tención de la maduración nuclear y alteración del proceso de división celular. Debido a que las células hematopoyéticas tienen una alta tasa de división celular, es lógico pensar que se verán más afectadas. En el caso de la serie roja la eritropoyesis va a ser ineficaz, principal mecanismo responsable de la anemia, con presencia de hematíes de gran tamaño en sangre periférica (su VCM suele ser de $120 \mu\text{m}^3$).

Las etiologías que pueden llevar al déficit de estos elementos son múltiples, pero se destacan las carencias nutricionales por falta de ingesta y la malabsorción de dichos nutrientes, como en el caso de la anemia perniciosa. Esta última se debe a un proceso autoinmune contra las células parietales de la mucosa gástrica que interfiere con la secreción de factor intrínseco, molécula fundamental para la absorción de vitamina B₁₂ como verán más adelante en el *Capítulo 12*.

Para concluir, este anexo les permitirá reconocer la importancia del estudio de la serie roja en la práctica clínica. El conocimiento sobre la clasificación morfológica y las causas más importantes de anemia les brindará herramientas como futuros profesionales de la salud, para saber qué estudios complementarios solicitar para el diagnóstico de una anemia, por qué se utilizan y qué información brindan. Sin embargo, es necesario recordar que el objetivo en esta instancia no es estudiar la patología en sí, sino cómo a partir de los conocimientos básicos de la fisiología podemos entender las consecuencias que genera la alteración de dichos procesos.

El estudiante puede encontrar videos explicativos sobre el tema en los siguientes links <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76097> <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76103> realizados por el docente de la Cátedra de Fisiología *Lucas Gracia*.

Referencias

- Argente, H y Alvarez, ME. (2021). *Semiología Médica*. Argentina: Panamericana.
- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Fainboim, L y Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología humana*. Argentina: Panamericana.
- Farreras, VP, Rozman, C. (2000). *Medicina Interna*. España: Harcourt.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Murphy, K, Travers, P y Walport, M. (2009). *Inmunobiología de Janeway*. España: McGraw-Hill.
- Kindt, TJ, Goldsby, RA y Osborne, BA. (2007). *Inmunología de Kuby*. España: McGraw-Hill.