

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR Y  
TISULAR  
BIOLOGÍA CELULAR E HISTOLOGÍA MÉDICA

**TEJIDO SANGUÍNEO Y HEMATOPOYESIS**

CÉSAR EDUARDO MONTALVO ARENAS M.V.; Ms. C. B.

**Asesoría técnica:**

Técnico Académico: Francisco Pasos Nájera.

Laboratorista: Ricardo Hernández Trujillo.

La sangre, llamada también tejido sanguíneo, es un tejido conjuntivo especializado. Aunque en sentido estricto no contribuye a unir físicamente un tejido con otro, si los relaciona a plenitud pues transporta una serie de sustancias de un conjunto de células a otro. Utilizando para tal fin una extensa e intrincada red de vasos que constituyen parte del aparato circulatorio sanguíneo.

A la sangre se le considera integrante del tejido conjuntivo porque tiene origen embriológico proveniente del *mesénquima*, tejido primitivo formado por células indiferenciadas y pluripotentes (células que dependiendo de su código genético específico y del microambiente que las rodea pueden originar células de morfología y funcionalidad distintas).

Del mesénquima también se forman los componentes celulares de los diversos tipos de tejido conjuntivo y, en el caso de la sangre las células mesenquimatosas originan en la **etapa embrionaria** (*islotes hematopoyéticos en el saco vitelino*) y **fetal** (*parénquima hepático*) los componentes celulares sanguíneos - **eritrocitos, leucocitos y plaquetas** - y en la **vida postnatal** del individuo, las células de la sangre se diferencian de una población celular que se renueva constantemente localizada en la médula de los huesos (*médula ósea o hematopoyética*).

*Una parte de los tipos celulares de la sangre (leucocitos), migran de los vasos sanguíneos hacia la matriz extracelular del tejido conjuntivo y allí ejercen sus funciones. Los eritrocitos y las plaquetas ejercen su acción en el interior de los vasos sanguíneos.*

La sangre es un tejido que se caracteriza por ser de consistencia líquida. Tiene un color **rojo brillante** en el interior de las arterias y color **rojo oscuro** cuando circula por las venas.

Tiene una consistencia densa y viscosa. Es 4 a 5 veces más viscosa que el agua. Tiene una densidad de 1040 a 1069 unidades. Posee un olor "sui generis". El sabor es ligeramente salado.

El volumen sanguíneo de un individuo se calcula en un 7% del peso corporal total. Por ejemplo una persona que pesa 80 kilos tiene un volumen de aproximadamente 5.5 litros de sangre.

Cuando la sangre se extrae de los vasos sanguíneos permanece un tiempo corto en estado líquido, posteriormente se coagula y adquiere una consistencia gelatinosa densa; el volumen se retrae (**coágulo**) y se libera un líquido denominado **suero sanguíneo**.

En cambio, si a la sangre recién extraída se le procesa para evitar la coagulación (adición de sustancias anticoagulantes como la heparina, citrato de sodio o de potasio, ácido etildiaminotetracético o EDTA) y se le deja en reposo entonces las células sedimentan y en la parte superior queda un líquido denominado **plasma**.

Cuando la sangre no coagulada se centrifuga en tubos especiales (tubos de **Wintrobe**) las células sedimentan más rápidamente en el fondo de los tubos.

De esta manera, se observa una columna que tiene tres estratos, uno superior, de color ambarino, constituido por el plasma; un estrato inferior de color rojo oscuro

**TEJIDO SANGUÍNEO - SANGRE**

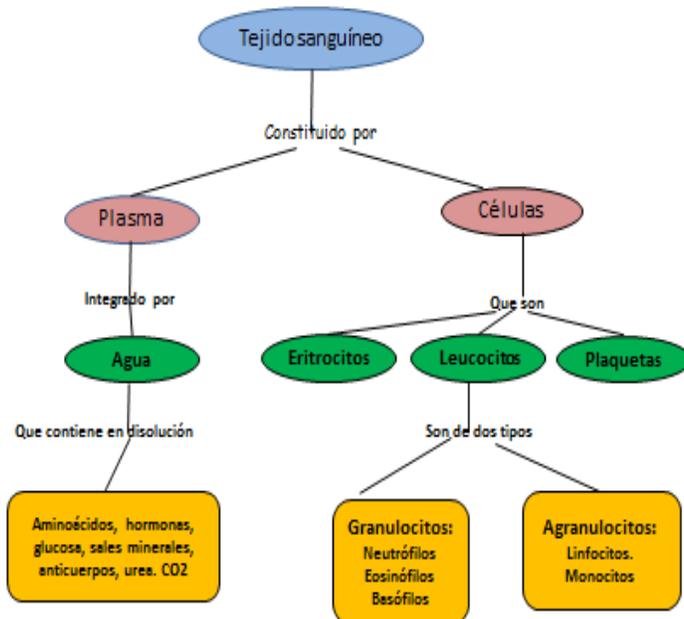


Figura sang.1. Componentes de la sangre.

de eritrocitos centrifugados y, en medio, una capa pequeña, blanquecina de 1 a 2 % del total, donde se encuentran los leucocitos y las plaquetas (Fig. sang. 2)

Las células centrifugadas ocupan el 43-45 % del volumen total (a esta determinación se le denomina **hematocrito**); el volumen restante corresponde al plasma.

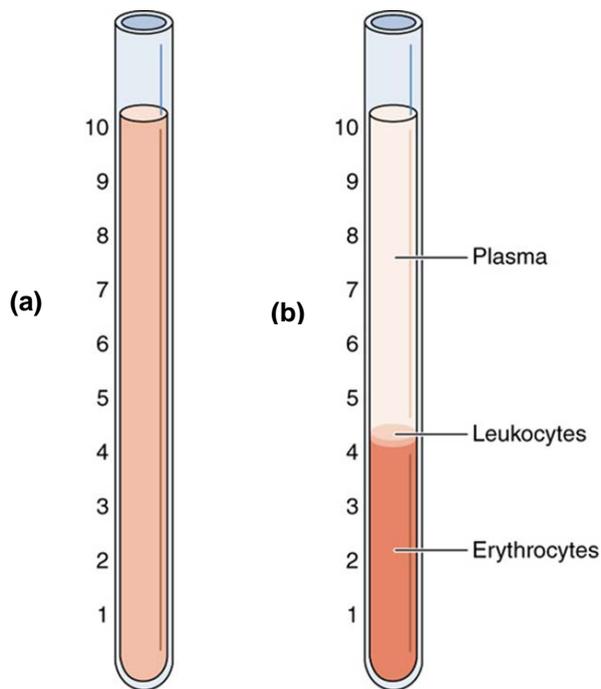


Figura Sang.2. Tubos de Wintrobe, conteniendo a) Sangre no coagulada y b) después que la muestra ha sido sometida a centrifugación: Determinación del hematocrito.

## COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre está compuesta por el plasma, sustancia intercelular líquida y un conjunto de células, suspendidas en el plasma.

### PLASMA SANGUÍNEO.

El plasma sanguíneo es el fluido extracelular de la sangre. Comprende el 55% del volumen total. Es de un color ambarino claro, con pH ligeramente alcalino (7.3 a 7.4). El plasma sanguíneo está constituido por sustancias inorgánicas y orgánicas.

#### 1. Sustancias inorgánicas:

b) **Agua**, la sangre contiene 90% de agua, concentración que se mantiene en equilibrio constante entre la ingestión (aparato digestivo) y la excreción (riñones, orina; piel, sudoración y

pulmones, vapor de agua exhalado). El agua interviene en la termorregulación del cuerpo.

c) **Sales minerales; o electrolitos** (sustancias que al ser puesta en solución, se disocian en cationes y aniones). Proviene de los alimentos ingeridos y del producto de las reacciones químicas que se efectúan en el organismo. Ejemplos: *cloruro de sodio y de potasio, bicarbonato, fosfatos y carbonatos de calcio y de magnesio, etc.*

2. **Sustancias orgánicas;** se consideran dentro de ellas a:

a) **Proteínas plasmáticas.** Son generalmente elaboradas y secretadas por las células hepáticas o algunas células de la sangre. Son de tres tipos: *fibrinógeno, seroalbúminas y seroglobulinas.*

Estas proteínas intervienen manteniendo la presión osmótica y oncótica del plasma, proporcionan la viscosidad de la sangre y participan en la regulación del equilibrio ácido básico de la misma; en la defensa inmunológica del organismo (globulinas) y en la coagulación sanguínea (fibrinógeno).

b) **Sustancias nutritivas.** El plasma sanguíneo contiene los productos finales del metabolismo de los alimentos: *aminoácidos, glucosa, ácidos grasos y glicerol (grasas neutras), vitaminas.*

c) **Gases.** El *oxígeno, el dióxido de carbono y el nitrógeno,* se encuentran disueltos en el plasma. El ácido carbónico proveniente de los tejidos llega a la sangre de manera constante y es transformado por los amortiguadores (bicarbonato, fosfato de sodio, proteínas, etc.) que lo neutralizan.

d) **Productos del metabolismo proteínico.** El *ácido úrico, la urea, la creatinina,* y otros componentes se transportan por el plasma sanguíneo para ser excretadas por los riñones y otros órganos de eliminación.

e) **Hormonas y anticuerpos.** Las *hormonas,* sustancias secretadas por las glándulas endocrinas, utilizan la sangre como un medio para ser transportadas y llegar rápidamente a los órganos "blanco", donde ejercerán su acción.

Los anticuerpos (seroglobulinas) son sustancias proteínicas elaboradas por un tipo de células de la sangre - *linfocitos B*, que al ser estimuladas por agentes extraños denominados *antígenos*, se diferencian en células *plasmáticas* que sintetizan y liberan *anticuerpos*.

*Los anticuerpos se oponen, neutralizan y destruyen a los agentes extraños que pueden ocasionar daño al organismo como por ejemplo, bacterias y virus.*

### CÉLULAS SANGUÍNEAS.

Las células de la sangre y estructuras similares a las células son: los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas.

**Eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos.** Estas células, al microscopio, se observan como discos bicóncavos. En los vertebrados mamíferos y en la especie humana carecen de núcleo (fig.1.2.). En otros animales vertebrados como peces, anfibios, reptiles y aves son células nucleadas.

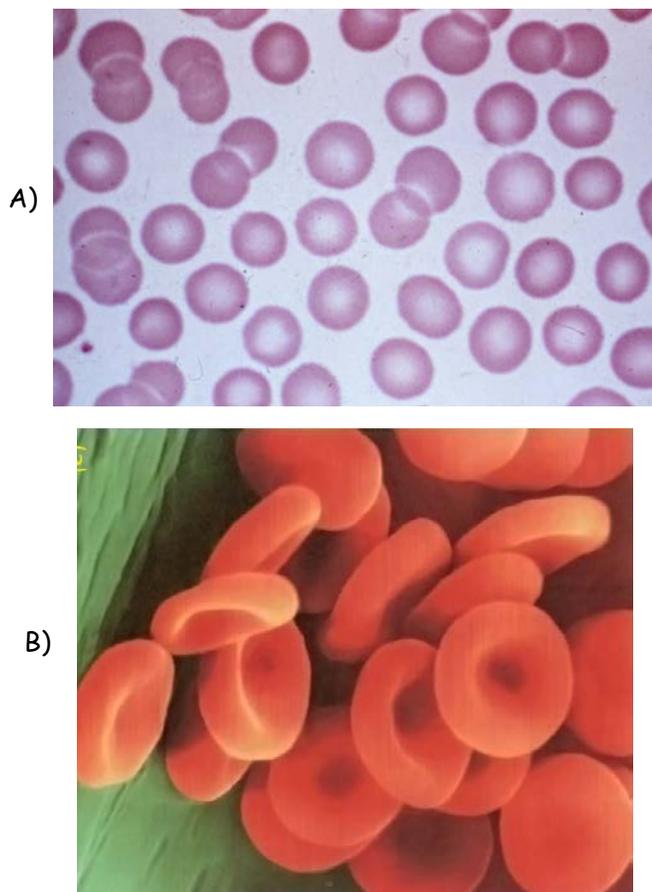


Figura Tej. sang. 3. Imágenes de eritrocitos vistos de frente y de perfil.

- A) Frotis de sangre, Tinción de Wright 1000x
- B) Microscopía electrónica de Barrido 2,100x

**En la especie humana miden 7.5 micrómetros de diámetro aproximadamente.**

No todos los eritrocitos tienen un diámetro de 7.5  $\mu\text{m}$  (*normocitos*); algunos suelen ser de menor tamaño (*microcitos*) y otros exceder el diámetro mencionado (*macrocitos*). En estos casos se dice que existe *anisocitosis* en los eritrocitos o variación en sus diámetros.

*En el varón, existen de 5 a 5.5 millones de eritrocitos por mililitro de sangre, y 4.5 millones en la mujer. El volumen que tienen los eritrocitos en la sangre es de 44 % aproximadamente.*

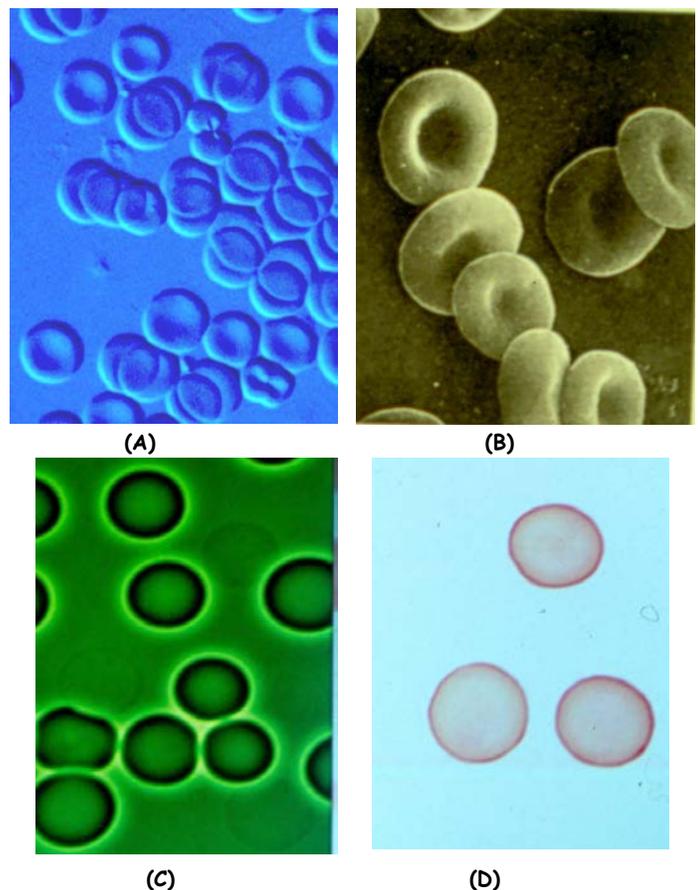


Figura tej. Sang. 4. Imágenes de eritrocitos humanos.

A) Microscopio de Nomarsky o interferencial diferencial utilizando un filtro azul. 1000x; B) Microscopía de barrido. 2,000x; C) Microscopía de contraste de fases 1000x; D) Frotis de sangre, teñido mediante inmunohistoquímica para demostrar la presencia de *espectrina*. 1,200x. A, C y D, Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga.

Los eritrocitos están constituidos por una membrana celular y un citoesqueleto formado por filamentos proteínicos de *espectrina* que se unen a la membrana a través de moléculas de *actina* y de *anquirina*. Estas permiten que la *espectrina* se una a dos proteínas

denominadas de **banda 4 (proteína extrínseca)** y de **banda 3 (proteína intrínseca transmembranal)** respectivamente (Fig. tej.sang. 5).

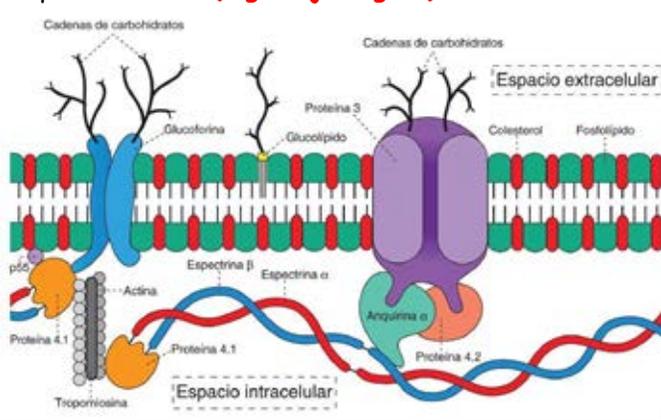


Figura Tej. Sang. 5. Esquema de los diversos componentes membranales de un eritrocito.

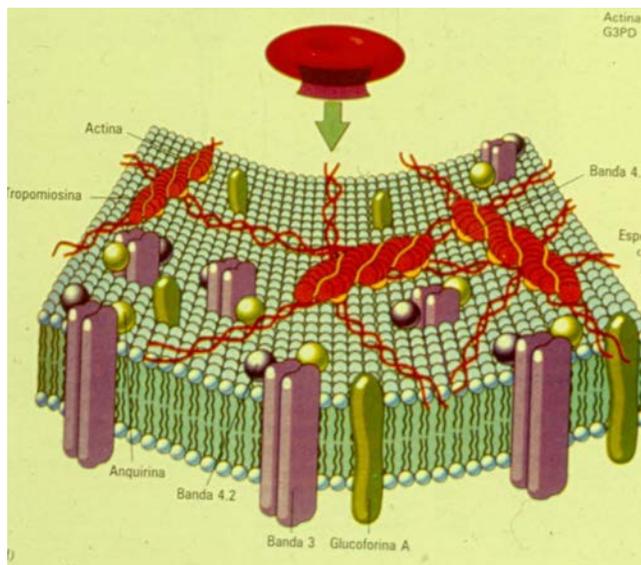


Figura Tej. Sang.6. Esquema de los diversos componentes membranales de un eritrocito.

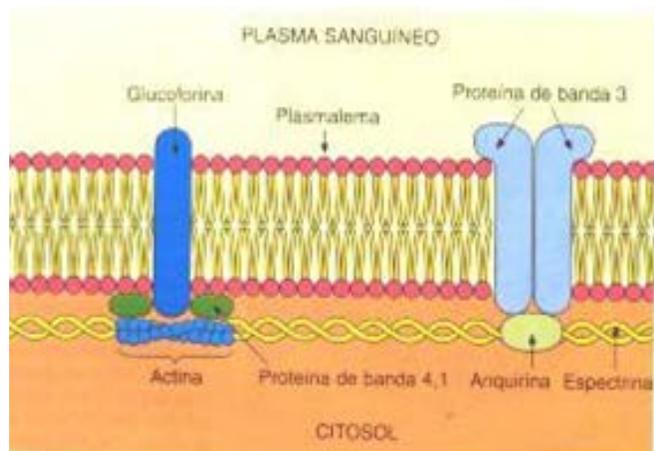


Figura Tej. Sang.6. Esquema de los diversos componentes membranales de un eritrocito.

Figura Tej. Sang.6. Esquema de los diversos componentes membranales de un eritrocito.

Esta estructura submembranal le permite a los eritrocitos modificar fácilmente su forma, pues cuando atraviesan la luz de capilares sanguíneos muy delgados, pueden deformarse y después recuperar fácilmente su forma original, **ver fig. tej. Sang. 6.**

Existe una enfermedad en la especie humana denominada **esferocitosis hereditaria** que se produce porque en el citoesqueleto la **anquirina no se une a la espectrina**, de tal manera que la membrana se deforma con facilidad, los eritrocitos pierden su forma discoidal bicóncava y se vuelven esféricos. Esto debilita la pared celular y ante variaciones osmóticas se produce **hemólisis**.

El eritrocito también posee agua, anhidrasas carbónicas y un pigmento proteínico denominado **hemoglobina**.

Los eritrocitos agrupados muestran un color rojo; en cambio, cuando están aislados, el color que exhiben es amarillento verdoso pálido.

A la disminución en el número normal de eritrocitos o en la proporción o cantidad de hemoglobina se le conoce con el nombre de **anemia**. El incremento en el número de eritrocitos por mm<sup>3</sup> de sangre se le conoce como **policitemia**. Suele presentarse en personas o animales que viven a muchos metros sobre el nivel del mar.

La forma y tamaño de los eritrocitos se modifica por la osmolaridad del medio que los rodea, **ver figura. Tej.Sang. 8.**

Si los eritrocitos se suspenden en una **solución hipotónica**, se hinchan, pierden su forma bicóncava y se hacen esféricos; la membrana celular se debilita y la hemoglobina se libera produciéndose un cuadro de **hemólisis**: Las células quedan llenas de la solución y se



transforman en corpúsculos transparentes denominados "eritrocitos fantasmas". Fig. Tej. sang. 7ª y 8.

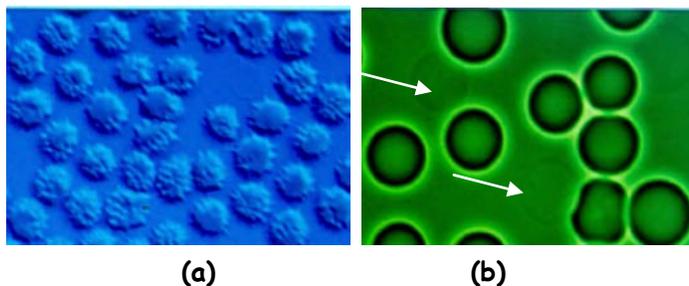


Figura Tej. Sang. 7. Fotomicrografías que muestran a) eritrocitos crenados y b) eritrocitos fantasmas, señalados por las flechas. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

En cambio si los eritrocitos se suspenden en una **solución hipertónica**, entonces pierden líquido y se arrugan; la superficie del eritrocito muestra, en este estado, entre 20 a 30 proyecciones cortas y cónicas, dándole un aspecto de eritrocito espinoso. A estos eritrocitos se les denomina "crenecitos" o "equinocitos". (Fig. Tej. Sang. 7a y 8).

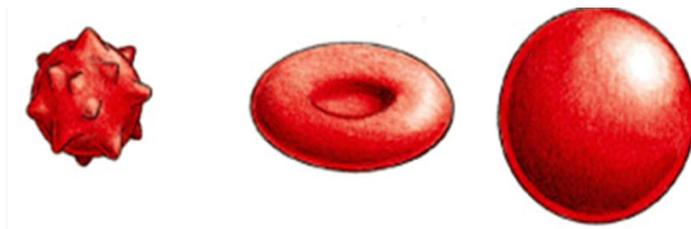


Figura Tej. Sang. 8. Esquemas exhibiendo las diversas formas que adoptan los eritrocitos de acuerdo a la osmolaridad del medio en que están suspendidos: en soluciones hipertónica, isotónica e hipotónica, respectivamente...

La forma de disco bicóncavo también puede alterarse; en este caso al cuadro se denomina **poiquilocitosis**. Los eritrocitos pueden exhibir formas de **medias lunas** o de una **hoz**.

La vida útil de los eritrocitos es de 100 a 120 días, después son destruidos por células especializadas que forman parte del parénquima del bazo (**hemocateresis**). Los eritrocitos se forman en la médula ósea, órgano hematopoyético situado en el interior del tejido óseo.

La **hemoglobina** es un pigmento constituido por una **proteína conjugada** de alto peso molecular y de un pigmento llamado **hematina** o grupo Hem que contiene hierro. Este pigmento está considerado un elemento químico esencial de la sangre.

La **hemoglobina** existe en los eritrocitos en una proporción del 33% y en una cantidad de 11 a 19 gramos por 100 mililitros de sangre. Es el pigmento respiratorio encargado de transportar oxígeno y bióxido de carbono.

La **hemoglobina** es una proteína que tiene un peso molecular de 68,000 daltons. Está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas  $\alpha$  idénticas y dos cadenas  $\beta$  idénticas y en la parte central del tetrámero se sitúa un grupo hem unido a las cuatro cadenas.

Cuando una gota de sangre se extiende sobre un portaobjetos, en la forma de una lámina sumamente delgada (frotis de sangre) y se colorea con colorantes neutros (constituidos por eosinato de azul de metileno), como por ejemplo **Wright**, **Giemsa**, **May Grönwald**, **Leischman**, etc., los eritrocitos se tiñen de color rosa intenso, por la acción de la eosina.

El porcentaje normal de hemoglobina en el interior de los eritrocitos permite que adquieran una coloración normal con la eosina (eritrocitos **normocrómicos**) pero si el porcentaje es menor, los eritrocitos se observan pálidos (**hipocrómicos**) y si existe un porcentaje mayor se muestran más coloreados (**hipercrómicos**).

De acuerdo a lo expuesto algunas anemias pueden ser:

- a. **Microcítica hipocrómica**, cuando existe deficiencia de ingestión de hierro en la dieta
- b. **Macroscítica normocrómica**, cuando el factor intrínseco que se secreta en el estómago, no se produce en cantidades adecuadas, impidiendo la absorción de la vitamina B.

## FUNCIÓN DE LOS ERITROCITOS

Los eritrocitos poseen varias funciones, pero la principal y más importante es la de transportar oxígeno de los pulmones a las células y tejidos.

En los alvéolos pulmonares, la hemoglobina capta el oxígeno transformándose en **oxihemoglobina**; en los tejidos (sustancia intersticial), libera este oxígeno y capta el bióxido de carbono que, en el interior de los eritrocitos y mediante la anhidrasa carbónica, cataliza la acción del agua con el bióxido de carbono, formándose ácido carbónico que se disocia rápidamente en iones hidrógeno y bicarbonato.

Una pequeña cantidad de bióxido de carbono se une a la hemoglobina y se transforma en

*carbamilhemoglobina*. Así son conducidos por la sangre a los pulmones, liberan el bióxido de carbono y el bicarbonato y vuelven a oxigenarse.

También colaboran en mantener el pH sanguíneo y la viscosidad de la sangre.

## ***Leucocitos o glóbulos blancos.***

Son células que cuando están suspendidas en el plasma sanguíneo, tienen forma esférica que suele modificarse a formas ameboides o pleomórficas cuando salen del torrente circulatorio y ejercen sus funciones en el tejido intersticial, o cuando se les coloca en láminas portaobjetos.

Los leucocitos son células, que a diferencia de los eritrocitos humanos, sí poseen núcleo y una serie de organelos citoplasmáticos.

Se les conoce también como glóbulos blancos porque carecen de pigmentos. Cuando están agrupados, exhiben un color blanquecino cremoso.

*El número de leucocitos que existen es de 5000 a 9000 células por mililitro de sangre.*

Existen **cinco** tipos de **leucocitos** que se pueden clasificar por dos criterios:

**a) forma del núcleo**

**b) presencia o ausencia de gránulos específicos.**

Los gránulos se diferencian porque se tiñen de diversos colores cuando, las células sanguíneas se extienden en una lámina portaobjetos (**frotis de sangre**) y se les aplica una coloración mixta o neutra, formada por colorantes ácidos y básicos, según el procedimiento de Romanovsky, por ejemplo, eosina (colorante ácido) y azul de metileno (colorante básico).

Por la forma del núcleo y la presencia o ausencia de gránulos los leucocitos se denominan:

1. **polimorfos nucleares o granulocitos**, tienen los núcleos lobulados y poseen, en el citoplasma, gránulos específicos que se tiñen selectivamente con un determinado color, ejemplo, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

2. **mononucleares o agranulocitos**, poseen núcleos esféricos o ligeramente escotados, sin lobulaciones; el citoplasma carece de granulaciones específicas, ejemplos: linfocitos y monocitos.

Los leucocitos se originan en la médula ósea, pero algunos de ellos como los linfocitos, adquieren su

capacidad funcional en el parénquima del bazo, del timo, ganglios linfáticos, amígdalas y folículos linfáticos situados en el aparato digestivo, respiratorio y urogenital.

El número de leucocitos puede aumentar en las enfermedades infecciosas agudas como la apendicitis, neumonía y abscesos, etc. Este incremento es un signo evidente de infección que ayuda al médico para diagnosticar alguna de esas enfermedades. Al aumento se le conoce con el nombre de **leucocitosis**.

Los leucocitos pueden disminuir en número en enfermedades crónicas como la tuberculosis y el cáncer, y a este estado se le conoce como **leucopenia**.

Los leucocitos tienen la capacidad de abandonar los capilares sanguíneos mediante movimientos ameboides (diapedesis) y así llegar a los tejidos donde ejercen su acción.

Los leucocitos, a diferencia de los eritrocitos, desarrollan sus funciones fuera del torrente circulatorio. Los leucocitos son atraídos a los tejidos mediante una serie de sustancias químicas (**quimiotaxis**) elaboradas por los agentes bacterianos o virales que producen infección o por sustancias liberadas por las células y tejidos afectados.

**La vida media de los leucocitos es de algunas horas hasta 9 a 10 días aproximadamente**

**La proporción porcentual de los diferentes leucocitos es:**

Neutrófilos.....	55 al 60%
Linfocitos.....	20 al 30%
Eosinófilos.....	1 al 3%
Basófilos.....	0 al 0.5 %
Monocitos.....	3 al 8%

## **Tipos de leucocitos:**

**a) Neutrófilos: granulocitos, Polimorfos nucleares.**

**Son las células más abundantes. En condiciones normales, existen en un porcentaje del 55% al 60% del total de leucocitos; es decir, que hay de 3000 a 6000 neutrófilos por mililitro de sangre. Los neutrófilos miden aproximadamente de 12 a 15 micrómetros de diámetro.**

En el citoplasma, los neutrófilos poseen gránulos específicos que se tiñen, de un color violeta, con una mezcla de colorantes ácidos (eosina) y básicos (azul de metileno) y gránulos inespecíficos o azurófilos. Sus núcleos son lobulados y pueden tener de 3 a 6 lóbulos; el número de los lóbulos depende de la edad de la célula (**fig. Tej. Sang. 9, 10 y 11**).

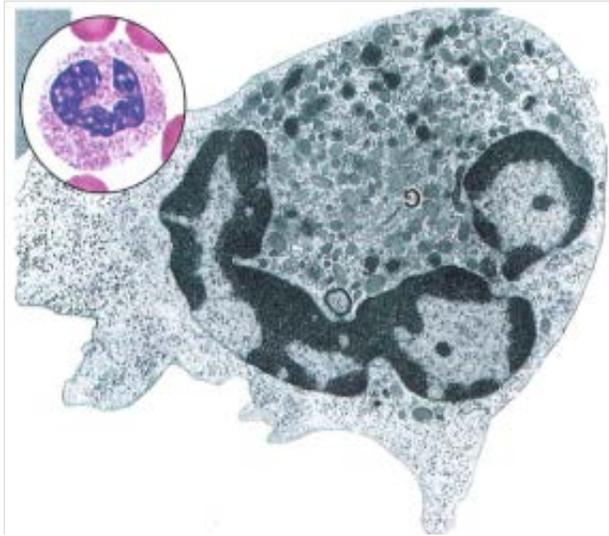


Figura Tej. Sang. 9. Fotomicrografías de un neutrófilo. a) microscopio fotónico, b) microscopio electrónico. Ross y Pawlina 5ª edición, 2007.

Los gránulos específicos representan a vesículas membranales que contienen en su interior sustancias como la *fosfatasa alcalina*, *fosfolipasa*, *fagocitina*, *colagenasa*, *lactoferrina*, *lisozima* que intervienen como sustancias bactericidas no enzimáticas; en cambio los gránulos azurófilos son lisosomas que en su interior contienen *mieloperoxidasa*, *fosfatasa ácida* y  *$\beta$ -glucoronidasa*, *elastasa* y *catepsina*, sustancias enzimáticas capaces de destruir bacterias.

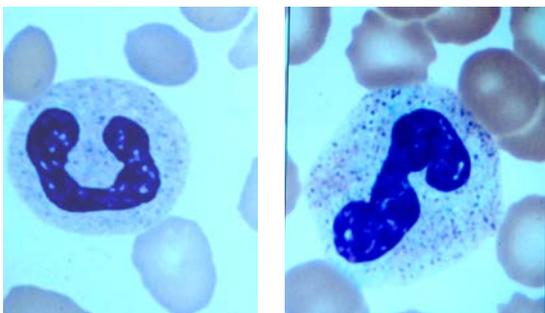


Figura Tej. sang.10. Fotomicrografía de neutrófilos abastonados. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

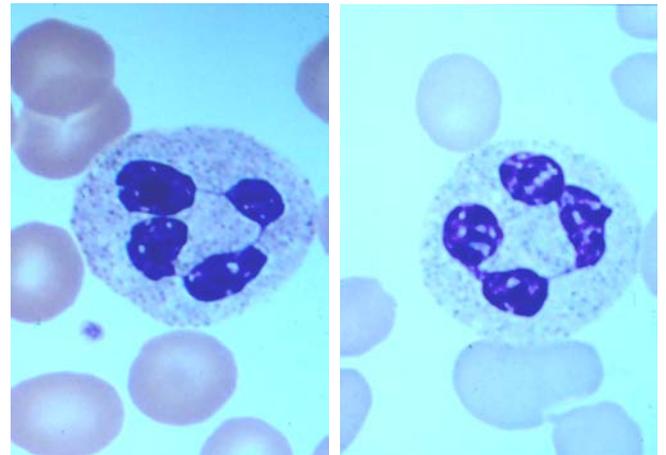
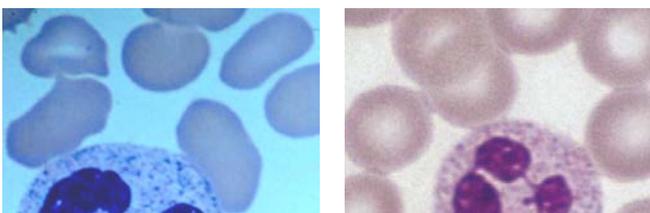


Fig. Tej. Sang. 11. Neutrófilos con tres o con cuatro lóbulos y un palillo de tambor (cromatina sexual). Sobotta y Welchs, Carrillo Farga.)

Los neutrófilos son los leucocitos que primero llegan a los lugares donde existe invasión bacteriana. En ese lugar se libera un mediador químico que es transportado a la médula ósea donde estimula la proliferación y maduración de neutrófilos. **Observar la figura tej. sang. 12** y analizar los diferentes movimientos y factores o sustancias que intervienen en el transporte de los neutrófilos de la luz del capilar sanguíneo al tejido extravascular.

De esta manera se incorporan a la sangre neutrófilos jóvenes que se reconocen porque poseen un núcleo alargado, en forma de salchicha, sin lobulaciones: neutrófilos de núcleo en *banda o abastonados* (**Fig.tej. sang. 10**).

En el lugar de la infección, los neutrófilos atraviesan las paredes de los capilares sanguíneos, atraídos por un factor quimiotáctico producido en la zona afectada, y llegan al líquido intersticial, emiten pseudópodos y fagocitan a la bacteria para destruirla mediante las sustancias que contienen en su interior los gránulos específicos e inespecíficos (**Fig. Sang. 13**).

Los neutrófilos sintetizan *leucotrienos*, sustancia que se origina a partir de los ácidos araquidónicos

contenidos en la membrana celular y que, al ser liberados, inician el proceso inflamatorio.

Si la infección es grave e intensa los neutrófilos suelen morir en grandes cantidades, el producto de esa degeneración y muerte de los neutrófilos es una sustancia densa y amarillenta denominado el *pus*.

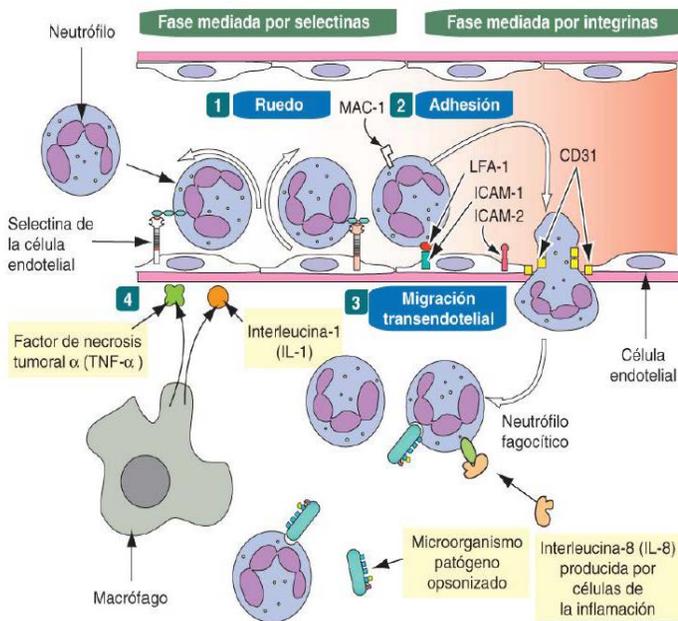


Figura Tej. Sang. 12. Esquema mostrando el transporte de neutrófilos a través del endotelio de un capilar y los diversos factores que intervienen en ese traslado. (Welchs y Sobotta)

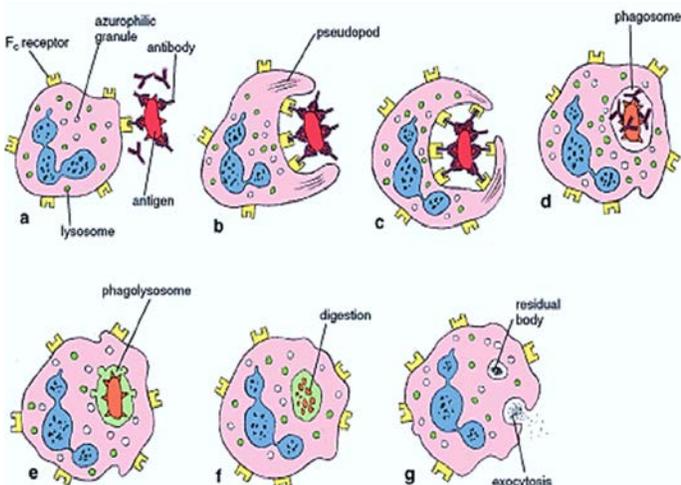


Figura Sang. 13. Representación esquemática de la fagocitosis por neutrófilos. Ross M. y Pawlina W. 2008

## Eosinófilos.

Existen en una proporción del 1% al 3-4% del número total de glóbulos blancos. Miden

aproximadamente entre 10 a 12 micrómetros de diámetro.

Sus núcleos son bilobulados, dos lóbulos unidos por un pequeño puente de cromatina (fig. Tej. sang. 14, 15 y 16). El citoplasma contiene gránulos específicos de un color rosa intenso (se tiñen con la eosina) y escasos gránulos azurófilos (lisosomas).

Los gránulos específicos contienen en su interior estructuras electrondensas en forma de cristales, denominados *internum*, rodeados por una sustancia transparente, el *externum*, ver figura tej. sang. 14. Los cristales están constituidos por una *proteína básica mayor* y una *proteína catiónica eosinofílica*, sustancias sumamente eficaces en la destrucción de parásitos y en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo, internalizados por los eosinófilos. También poseen *neurotoxina*.

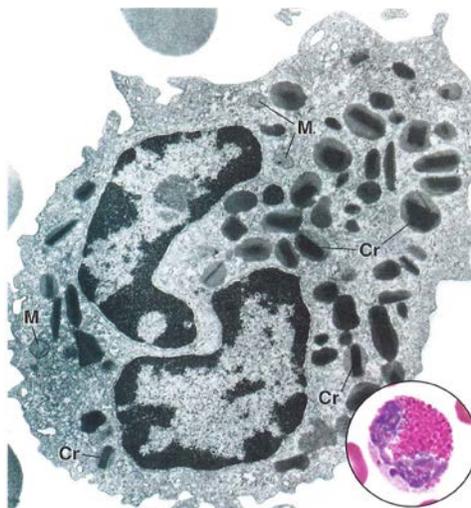


Figura Tej. sang. 14. Fotomicrografía de eosinófilos. a) microscopía fotónica y b) electrónica.

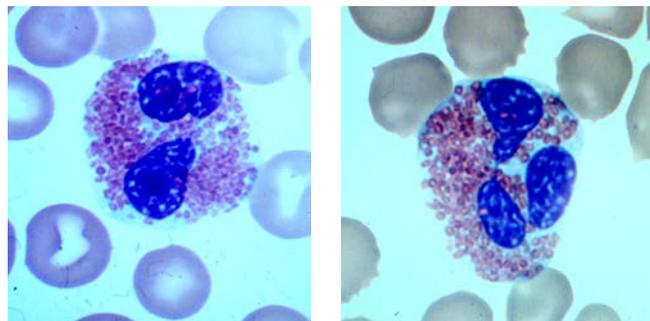


Figura Sang. 15. Fotomicrografía de eosinófilos. Tinción de Wright. 1000x Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

Así mismo, intervienen en la lucha contra las infecciones. Hacen su aparición en el lugar de la infección después de producirse la fase aguda al

generarse en el lugar, el *factor quimiotáctico de los eosinófilos, leucotrienos e histamina*

Se encargan de limpiar las células de bacterias y neutrófilos muertos y se cree que combaten los efectos de la histamina y otros mediadores de la inflamación.

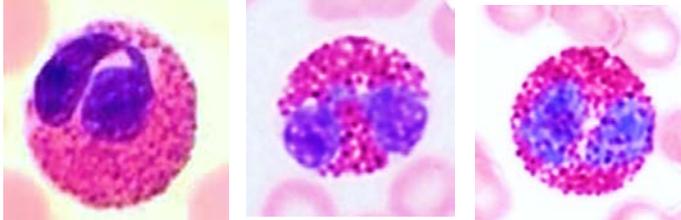


Figura tej. sang. 16. Fotomicrografías de eosinófilos mostrando los núcleos bilobulados o en forma de "alforja" y los gránulos específicos intensamente teñidos de color rosa intenso. Tinción de Wright. 1,000x

El número de eosinófilos se incrementa en los procesos en los cuales existe infestación parasitaria o reacciones alérgicas.

Son abundantes en la secreción nasal y en el esputo de personas que sufren de asma producida por reacciones alérgicas y disminuyen cuando en la sangre, se elevan las concentraciones de corticoesteroides.

## Basófilos:

*Son los leucocitos menos numerosos; constituyen el 0.5% al 1% del total de glóbulos blancos. Miden de 10 a 12 micrómetros de diámetro.*

El núcleo de los basófilos también es lobulado, puede ser trilobulado o tener la forma de una "S". Casi siempre el contorno del núcleo no se observa con facilidad porque se encuentra oculto parcialmente por la presencia de los gránulos específicos (fig. Tej. sang. 17 y 18) que se tiñen de un color azul oscuro (se tiñen con el azul de metileno). La intensidad de la basofilia de los gránulos específicos se debe a la concentración de abundantes moléculas de sulfato ligados a los G.A.Gs heparina y heparán sulfato.

La función de los basófilos es coincidente con las funciones de los mastocitos o células cebadas, esta similitud aún no está lo suficientemente aclarada. Se ha demostrado que los gránulos contienen *heparina*, que es un anticoagulante, e *histamina*, sustancia vasodilatadora, así como *factor quimiotáctico* de los eosinófilos y *peroxidasa*, por lo que se piensa que participan en las reacciones alérgicas, especialmente para atraer a los eosinófilos a las zonas de mayor

reacción antigénica. En el plasmalema tienen receptores para la inmunoglobulina E (Ig E).

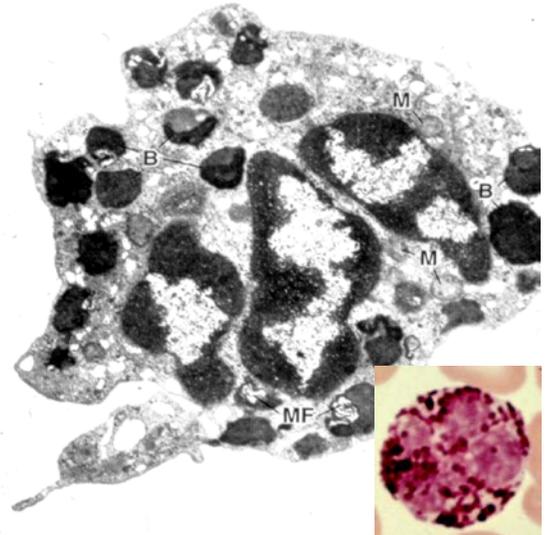


Figura Tej. sang. 17. Fotomicrografías de basófilos. Microscopía electrónica y fotónica.

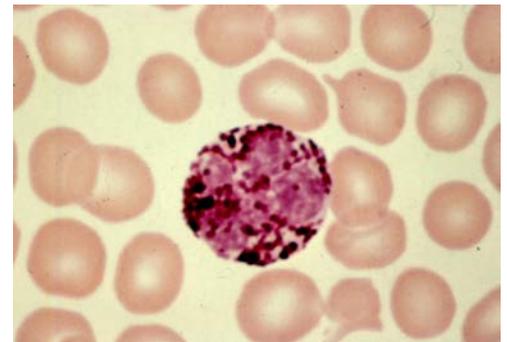
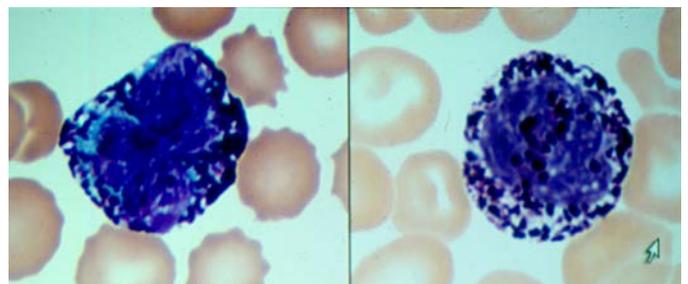


Figura sang. 18. Fotomicrografías de basófilos Tinción de Wright. 1000x. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

Las funciones de los basófilos son semejantes a las funciones de las células cebadas o mastocitos. Ambas células derivan de un tronco común localizado en la médula ósea. Los precursores de los mastocitos circulan en la sangre y se diferencian significativamente tanto en su forma (especialmente del núcleo) como en su función cuando la célula migra al tejido conjuntivo; **comparar las figuras 20 y 21.**

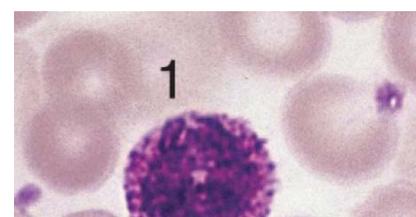


Figura tej. sang. 19. Fotomicrografía de un (1) basófilo y un (2) neutrófilo. Tinción de Wright. 1000x. Ross y Pawlina, 2006

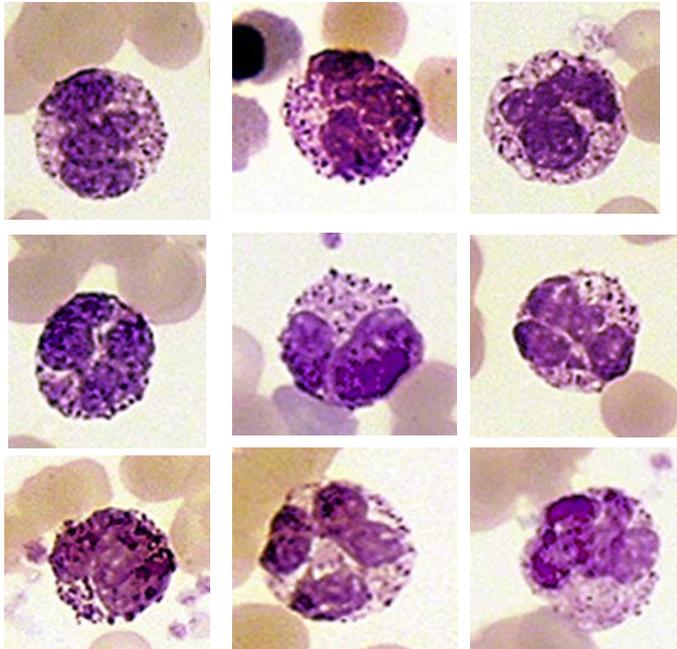


Figura tej. sang. 20. Fotomicrografías de basófilos. Se distinguen las variaciones existentes en la forma de los lóbulos de los núcleos y en la distribución y cantidad de gránulos específicos. Tinción de Wright, 1,000x.

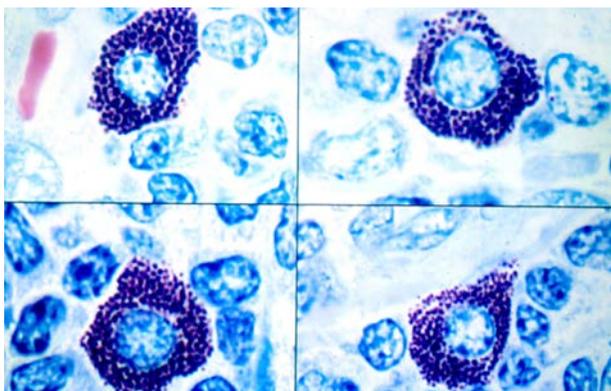


Figura tej. sang. 21. Fotomicrografías de mastocitos o células cebadas. Tinción azul de toluidina. Se exhibe la metacromasia de los gránulos. 1,200x. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

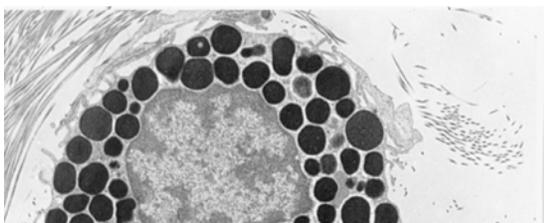


Figura Tej. Sang. 22. Imagen electrónica de célula cebada o mastocito. 5,000x

### d) Mononucleares o agranulocitos: Linfocitos.

Son células pequeñas, miden aproximadamente de 7 a 9 micrómetros de diámetro. Constituyen del 20% al 30% del total de los glóbulos blancos.

Poseen un núcleo voluminoso esférico que ocupa casi todo el citoplasma y, éste se sitúa alrededor del núcleo en forma de un anillo. El citoplasma exhibe una leve basofilia.

Algunos linfocitos presentan núcleos con una ligera escotadura en la cual el citoplasma posee escasos gránulos azurófilos (granulación inespecífica), **observar las imágenes 23, 24 y 25.**

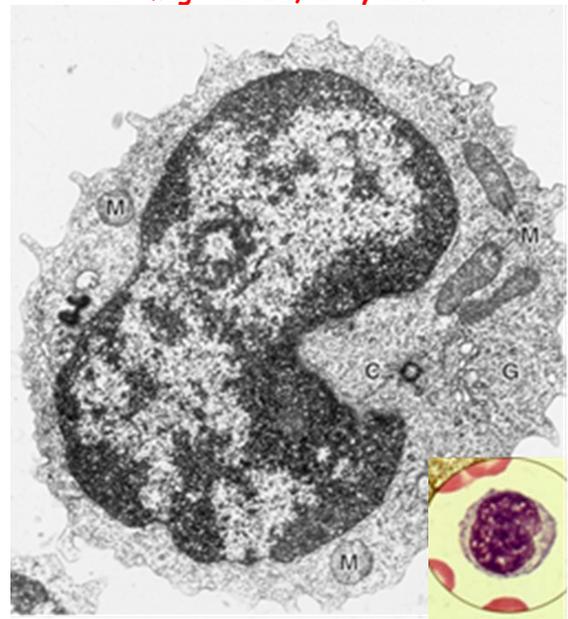


Figura sang. 23. Fotomicrografías de linfocitos. a) microscopía fotónica y b) electrónica. Ross y Pawlina, 2006



Figura Tej. Sang. 24. Fotomicrografías de linfocitos. Tinción de Wright. 1000x. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

*Existen tres tipos de linfocitos: B, T y células nulas o linfocitos NK.*

Los linfocitos tienen muy poco desarrollada la capacidad de fagocitosis, por lo que el papel que desempeñan en la defensa del organismo, se basa en gran parte, en la capacidad que tienen los linfocitos B en diferenciarse a *células plasmáticas*, estadios funcionales de los *linfocitos B*. o los linfocitos T<sub>k</sub> citotóxicos capaces de destruir células extrañas o afectadas por virus. Los linfocitos no son funcionales en el interior del torrente circulatorio. Adquieren capacidad inmunológica cuando, desde sus sitios de origen en mamíferos, se dirigen a la *médula ósea* o en aves, hacia la *bursa de Fabricio* para diferenciarse en *linfocitos B* y cuando se dirigen hacia la *corteza del timo* para transformarse en *linfocitos T*.

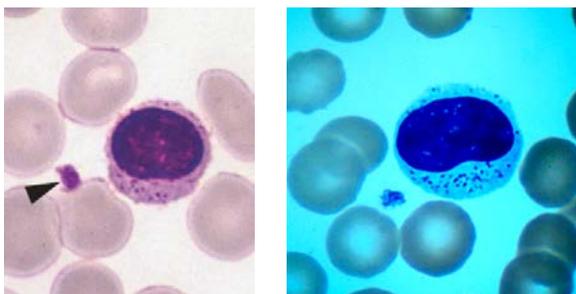
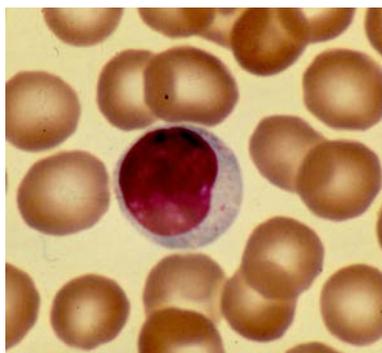


Figura Tej. sang. 25. Fotomicrografías de linfocitos. Tinción de Wright. 1000x. Observar en el citoplasma los gránulos azurófilos.

Posteriormente vuelven a la circulación sanguínea y, ante la presencia de un antígeno específico, tanto los

linfocitos B y T experimentan mitosis originando clonas de células similares, constituyendo dos poblaciones de células: las de *memoria* y las células *efectoras*.

Las células efectoras de *linfocitos B*, ante un estímulo antigénico se transforman en células *plasmáticas*, encargadas de sintetizar y secretar los anticuerpos (seroglobulinas).

Los anticuerpos son proteínas generadas por las células plasmáticas como una respuesta a la introducción, dentro del organismo, de agentes extraños (antígenos) que pueden ocasionar daño a células y tejidos, **ver fig. sang. 26**.

Los anticuerpos generados neutralizan y destruyen, como medio de defensa, a los agentes extraños.

**Los linfocitos B intervienen en la respuesta inmunológica humoral**

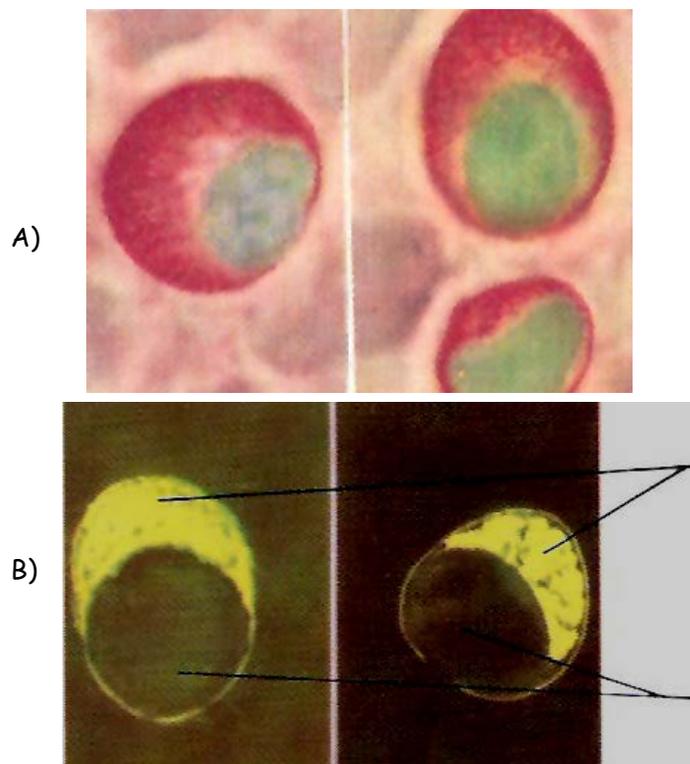


Figura Tej. Sang. 26. Fotomicrografías de células plasmáticas o plasmocitos. A) Plasmocitos teñidos mediante la técnica histoquímica de Verde de Metilo + Pironina para demostrar ácidos nucleicos. De color verde el ácido desoxirribonucleico (núcleo) y de color rojo el ácido ribonucleico (citoplasma). B) Células plasmáticas mostrando la presencia de la inmunoglobulina G, demostrada mediante reacción inmunohistoquímica fluorescente. Junqueira.

Las células efectoras de los *linfocitos T* constituyen una población de células linfáticas que desarrollan

varias funciones; una de ellas es intervenir destruyendo células y tejidos genéticamente distintos, cuando éstos son trasplantados de un individuo a otro, se les denomina linfocitos  $T_k$  o "**killers**" (asesinos o citotóxicos).

**Los linfocitos T intervienen en la respuesta inmunológica mediada por células.**

En otras circunstancias se diferencian en linfocitos  $T_h$  "**helpers**" (colaboradores), pues son los responsables de procesar los antígenos captados por el organismo y ponerlos en contacto con los linfocitos B o con los linfocitos  $T_k$  para que se elabore la respuesta inmunológica basándose en anticuerpos o de destrucción de las células extrañas. Los linfocitos colonizan epitelios y el tejido conjuntivo subyacente, corion o lámina propia (Fig. Tej. sang. 27). También se localizan y constituyen el parénquima de los órganos linfáticos.

**Una subpoblación de los linfocitos T cooperadores son los directamente afectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH).**

Otros linfocitos T se encargan de suprimir la respuesta inmune humoral o mediada por células, se denominan linfocitos **T supresores (Ts)**, mediante la síntesis y secreción de **linfocinas** un tipo de **citocinas** que producen reacciones específicas en otras células del sistema inmunológico.

*Los linfocitos B existen en un porcentaje del 15 % del total de linfocitos, en tanto que los linfocitos T existen en un 80% del total de células linfáticas.*

El otro 5% está integrado por el grupo de linfocitos denominados "**células nulas**".

Las **células nulas** son linfocitos denominados también como **células naturales asesinas** o células NK ("**natural killer**") porque pueden destruir células extrañas, cancerosas o alteradas por virus sin necesidad de la mediación de linfocitos cooperadores.



Figura Tej. Sang. 27. Fotomicrografía de una vellosidad intestinal mostrando el epitelio cilíndrico simple secretor y de absorción colonizado por células linfáticas. Se observan los núcleos teñidos intensamente de negro de los linfocitos infiltrados en la lámina propia y el epitelio intestinal.

## Monocitos.

*Son los leucocitos más grandes de la sangre: pueden medir de 15 a 22 micrómetros de diámetro. Existen en un porcentaje del 2% al 8%.*

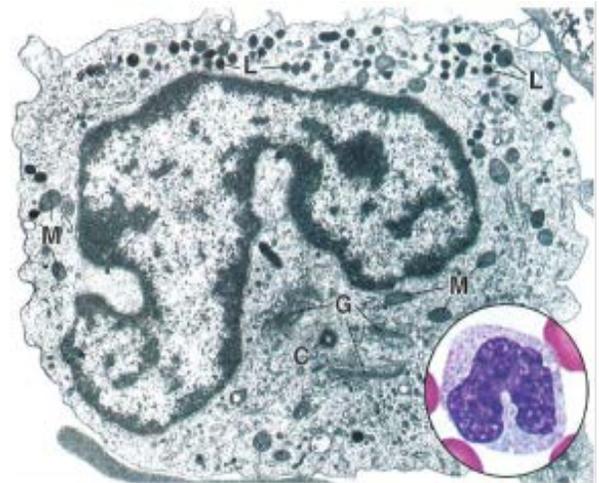


Figura Tej. sang. 28. Fotomicrografías de monocitos. Microscopía electrónica y fotónica. Ross y Pawlina, 2006.

El núcleo es voluminoso, de forma arriñonada y con ciertas escotaduras (fig. sang. 28, 29 y 30). Presentan abundante citoplasma que se tiñe de un color ligeramente gris azulado. Se suelen observar gránulos escasos azurófilos.

Cuando abandonan la circulación sanguínea, se transforman en los **macrófagos**, células que ejercen su acción en el tejido intersticial. Los monocitos incrementan su porcentaje sanguíneo en enfermedades crónicas como la tuberculosis.

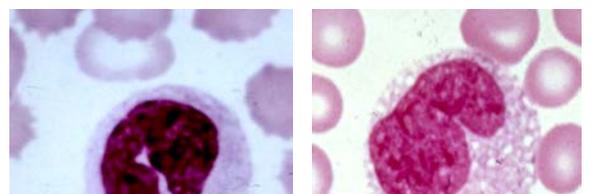


Figura tej. sang. 29. Fotomicrografías de monocitos. Tinción de Wright. 1000x. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga.

Los monocitos son células que desarrollan una gran capacidad de fagocitosis.

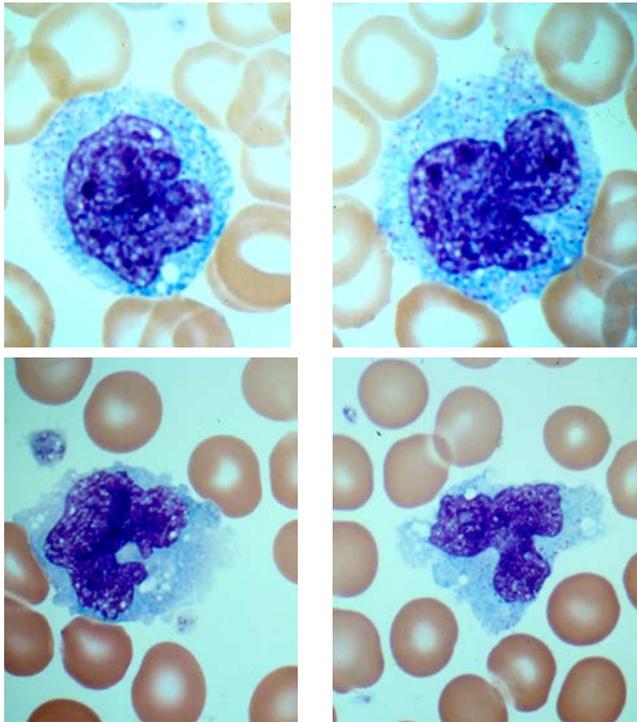


Figura Tej. sang. 30. Fotomicrografías de monocitos. Tinción de Wright. 1000x. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga.

Se ha demostrado que los macrófagos intervienen como células intermediarias en la defensa inmunológica del organismo, pues se encargan de fagocitar los antígenos y prepararlos para que después los linfocitos  $T_h$  los procesen y transfieran a los linfocitos B con la finalidad que se diferencien en células plasmáticas. Por esta razón se les conoce como *células presentadoras de antígenos*.

*Transformación de los monocitos en distintos tejidos en células fagocíticas y presentadoras de antígenos, en diversos tejidos.*

Dentro de las estirpes celulares que se generan por transformación de los monocitos en el tejido extravascular debemos citar a:

- *Macrófagos del tejido conjuntivo laxo y denso.*
- *células de Küpffer en los capilares sinusoides hepáticos.*
- *macrófagos del pulmón o "células de polvo".*
- *células dendríticas de los tejidos linfáticos.*
- *macrófagos del parénquima esplénico (bazo).*
- *células de Langerhans en los epitelios planos estratificados de la piel y otras superficies internas.*
- *Las células mesangiales del corpúsculo renal,*
- *Las células sinoviales A, de las articulaciones,*
- *La microglia en el tejido nervioso.*
- *Los osteoclastos (macrófagos fusionados) del tej. óseo*
- *Las células gigantes a cuerpo extraño.*

(Ver figuras tej. sang. 32, 33, 34, 35 y 36)

Tienen altamente desarrollada la capacidad de fagocitosis. Fagocitan y destruyen a las células muertas y a los eritrocitos viejos o seniles, en el parénquima del bazo.

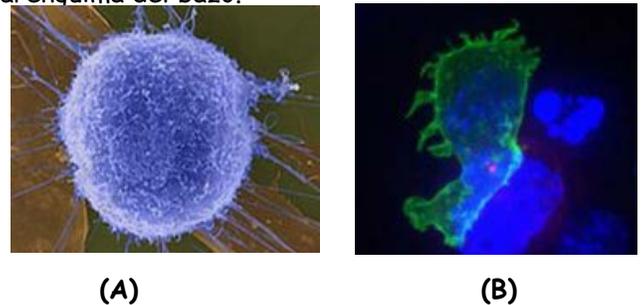


Figura Tej. sang. 31. A) Monocito exhibiendo forma esférica con una gran cantidad de filopodios membranales. B) Macrófago tisular en suspensión fagocitando una partícula.

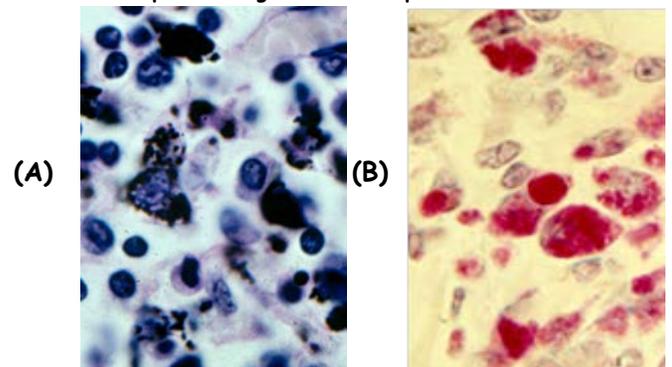


Fig. Tej. Sang. 32. Macrófagos fagocitando A) Partículas de carbón en el parénquima linfático, B) Un colorante vital (Carmín de litio) en el tejido subcutáneo. 400x.

(C)

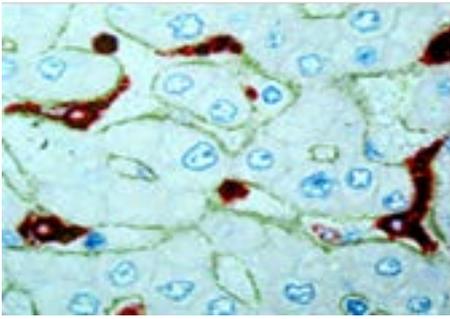


Fig. Tej. Sang. 33. C) Células de Kupffer mostrando gránulos (lisosomas) conteniendo esterasa inespecífica (tinción histoquímica). Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

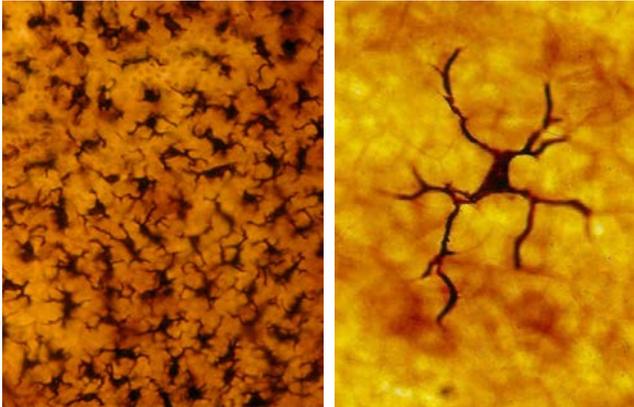


Figura Tej. sang. 34. Imágenes al microscopio fotónico de células de Langerhans (dendríticas) epidérmicas. Demostración histoquímica de la enzima ATPasa. 200x y 1000 x.

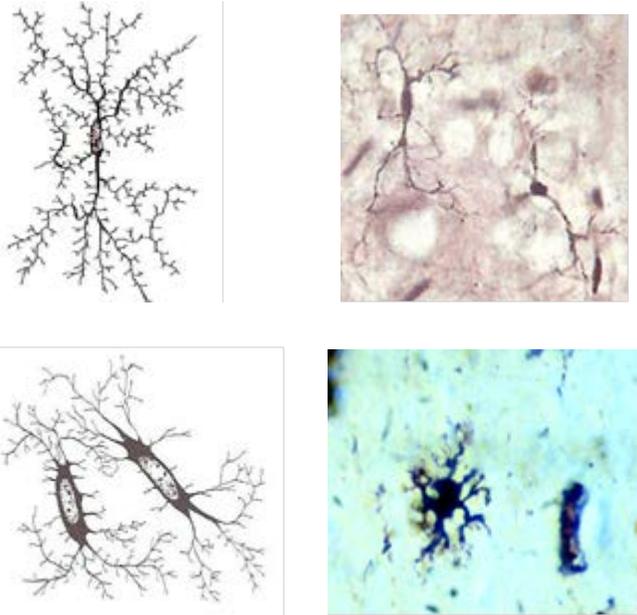
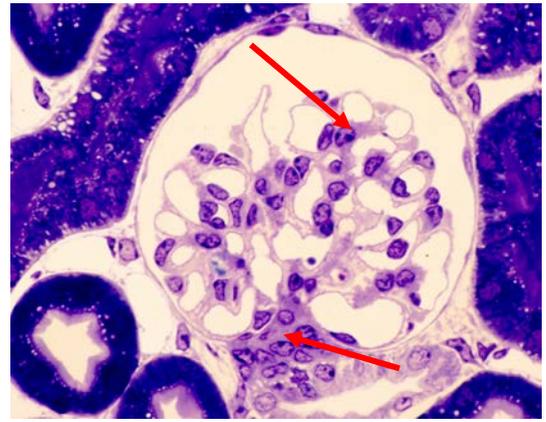


Fig. Tej. Sang. 35. Esquemas y fotomicrografías de microglías.

(a)



(b)

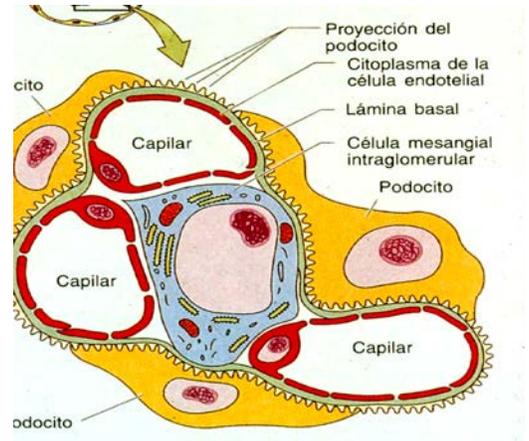
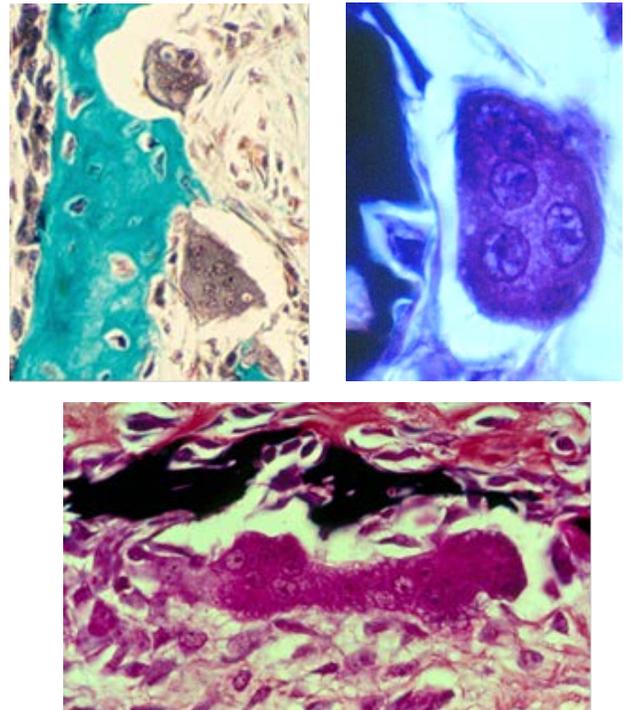


Fig. Tej. Sang. 36. a) Fotomicrografía de un corpúsculo renal; las flechas indican a las células mesangiales intra y extraglomerulares y b) Esquema de células mesangiales en el glomérulo renal.



iii Ver leyenda de las imágenes en la siguiente página!!!

Figura Tej. sang. 37. Fotomicrografías de osteoclastos.

- Tinción de Azul de toluidina 1,200x. Se identifican respectivamente: espículas óseas con basofilia intensa, un osteoblasto y el osteoclasto ocupando una laguna de Howship.
- Tricrómico de Shorr. 400x. Se muestra una espícula ósea de color verde, con osteoblastos en su superficie y osteocitos en la matriz ósea. Se visualizan dos lagunas de Howship con osteoclastos.
- Tinción de Hematoxilina Férrica+ Floxina + safranina. 400x. La espícula ósea se tiñe de color negro. La laguna de Howship alberga un osteoclasto sumamente grande con aproximadamente 15 núcleos en esa sección del tejido.

En ciertos casos, cuando el cuerpo extraño es de tamaño considerable, varios monocitos se fusionan y forman células gigantes multinucleadas, denominadas *células gigantes a cuerpo extraño*.

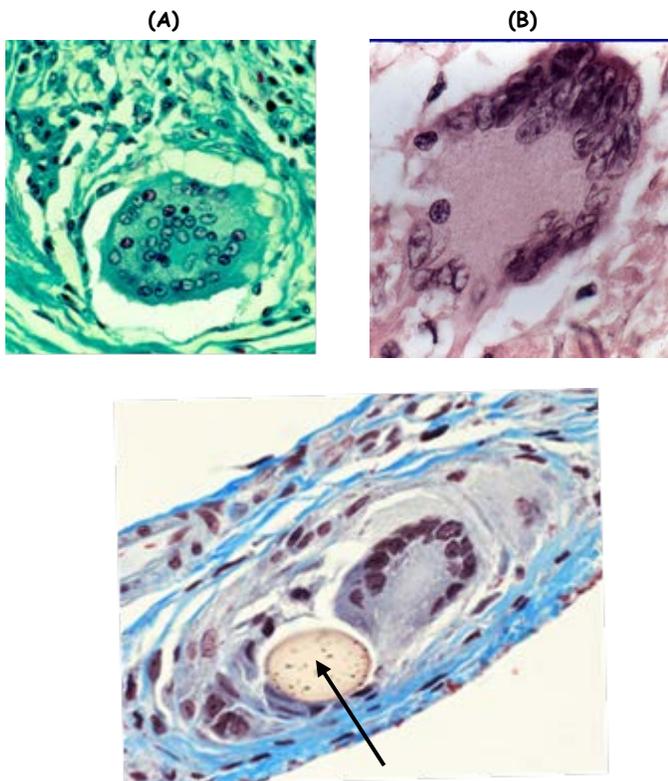


Figura Tej. sang. 38. Fotomicrografías de células gigantes a cuerpo extraño obtenidas de un granuloma de piel. A) Tinción tricrómico de Gomory. 600x y B) Hematoxilina - eosina. 800x. C. Granuloma pequeño o incipiente formado en el punto de sutura de un nervio seccionado. Tinción tricrómico de Masson, 600x. Se observa la célula multinucleada y una sección transversal del hilo de sutura (flecha)

## C) Las Plaquetas.

No se consideran células estrictamente hablando, pues son el producto del fraccionamiento de los *megacariocitos*, células que se desarrollan en la médula ósea, junto con los eritrocitos y leucocitos (fig. sang. 39).

Las plaquetas son pequeñas porciones del citoplasma de los megacariocitos que se fragmentan al atravesar los capilares sanguíneos de la médula hematopoyética.

*El número normal de plaquetas es de 250 000 a 500 000 por mililitro de sangre. Pueden medir de 1 a 3 micrómetros de diámetro y permanecen en la circulación sanguínea alrededor de cuatro días.*

En el frotis de sangre se les observa formando pequeños agregados celulares. Poseen una región periférica de un color azul claro, el *hialómero*, y una zona central de un color violeta oscuro, llamada *cromómero*.

El microscopio electrónico muestra, en posición submembranal, 10 a 15 microtúbulos dispuestos de manera paralela y concéntrica formando un anillo dentro del hialómero. A los microtúbulos se les asocian moléculas de actina y miosina y que en ciertas circunstancias pueden polimerizarse y constituir un sistema contráctil, **ver fig. Tej. Sang, 40 y 41.**

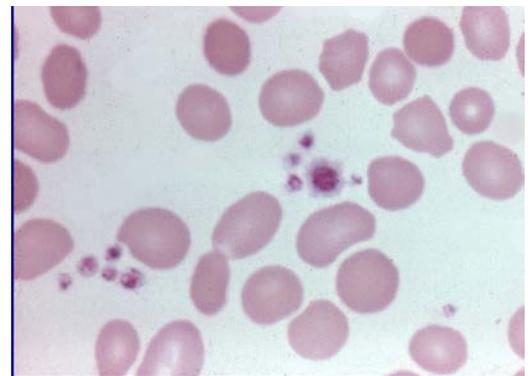


Figura Tej. Sang. 39. Fotomicrografía de un frotis de sangre coloreado con la tinción de Wright. 1000x. Se observan plaquetas de diferente diámetro. Se distinguen el cromómero y el hialómero.

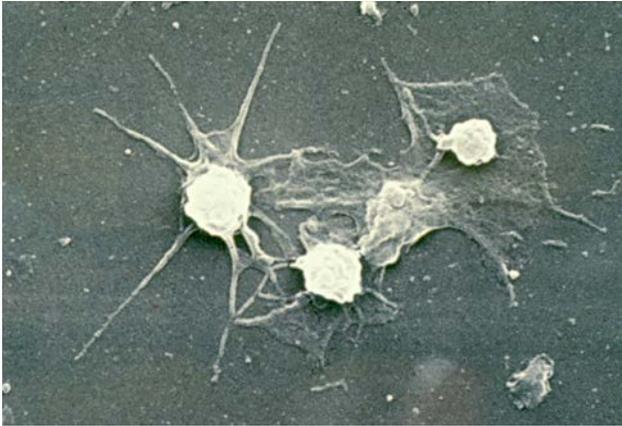


Figura Tej. sang. 40. Fotomicrografía electrónica de barrido de plaquetas aisladas. Se observa el cromómero como una agrupación de grumos densos y el hialómero semitransparente, emitiendo prolongaciones citoplasmáticas asteriformes.

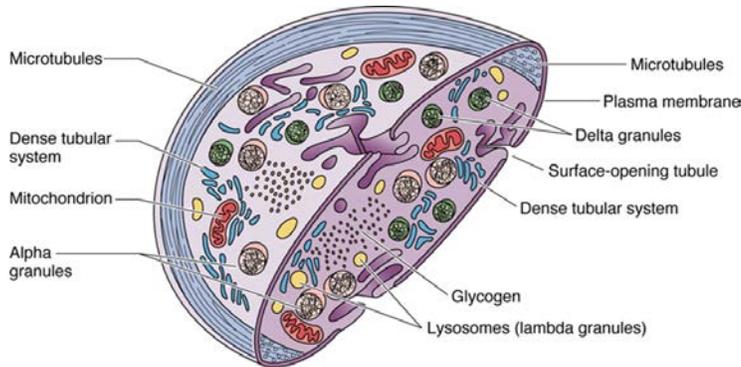


Figura Tej. sang. 41. Esquema y microfotografía de plaquetas. A) Representación esquemática mostrando todos los componentes citoplasmáticos y B) fotomicrografía electrónica de una sección transversal de una plaqueta. 6,000x.

En el hialómero existe, dos sistemas tubulares:

El **sistema de superficie de apertura o de conexión** y el **sistema tubular denso**, ver cuadro adjunto.

La zona del granulómero está ocupada por mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos: gránulos  $\alpha$ , gránulos  $\delta$  y gránulos  $\lambda$  (lisosomas).

Las plaquetas desempeñan un papel básico en la coagulación sanguínea.

En el cuadro que se observa se sintetizan las características y funciones de los componentes del hialómero y del cromómero de las plaquetas:

Estructura	Contenido	Función
Túbulos del sistema de superficie de apertura		Facilita la captación y liberación de moléculas en las plaquetas activas.
Sistema tubular denso		Secuestran iones de $Ca^{++}$ para impedir que las plaquetas se adhieran entre sí.
Gránulos $\alpha$	Fibrinógeno, factores del crecimiento derivados de plaquetas Tromboplastina plaquetaria, factores de coagulación.	Intervienen en la reparación vascular, la agregación plaquetaria y la coagulación de la sangre.
Gránulos $\delta$	Calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina	Facilitan la agregación y adhesión plaquetarias y la vasoconstricción.
gránulos $\lambda$ (lisosomas)	enzimas hidrolíticas	Las enzimas ayudan a la reabsorción del coágulo.

### GRUPOS SANGUÍNEOS

Ante una pérdida abundante de sangre - por un accidente traumático o por una intervención quirúrgica - se requiere inyectar una cantidad de este líquido tisular para completar el volumen normal del paciente; de esta manera sus funciones vitales continúan desarrollándose normalmente. La sangre que se emplea debe poseer ciertas características como el de pertenecer a un determinado grupo sanguíneo: "O" (universal), "A", "B" o "AB" y que además sea del grupo Rh (+) o Rh (-).

La sangre de cualquier ser humano pertenece a uno de los cuatro grupos antes mencionados.

La clasificación hecha en los cuatro grupos sanguíneos se basa en la presencia o ausencia de dos *antígenos* (*aglutinógenos*) "A" y "B" en los eritrocitos.

Como ya se ha mencionado anteriormente, se denominan *antígenos* a cualquier sustancia extraña que se introduzca al organismo.

El sistema inmunológico elabora sustancias llamadas *anticuerpos* que reaccionan frente al antígeno introducido, con la finalidad de neutralizarlo o

destruirlo, si aquellos tienen efectos nocivos para el cuerpo humano.

A los antígenos sanguíneos "A" y "B" conocidos también como *aglutinógenos* y a los anticuerpos (globulinas plasmáticas antiA y antiB) presentes en el plasma sanguíneo también se les conoce como *aglutininas*, reaccionan entre sí produciendo cuando se encuentran juntos, la aglutinación, acumulación o agregación de los eritrocitos.

Si la aglutinación de los eritrocitos se realiza en forma abundante y masiva, entonces éstos pueden formar tapones que cierran el paso de la sangre a través de los vasos sanguíneos más pequeños (arteriolas y capilares) ocasionando la falta de irrigación sanguínea a tejidos y órganos, produciendo, en casi todos los casos, la muerte del individuo.

Por ejemplo, si una persona tiene un grupo sanguíneo del tipo "A" (receptor) y se le inyecta sangre de un individuo del tipo "B" (donador); las aglutininas del plasma del individuo del tipo "B" aglutinarán a los eritrocitos de la persona que tiene el grupo sanguíneo "A" o viceversa. En estos casos,

**Lo recomendable es que a cada individuo se le inyecte la sangre que corresponda al grupo sanguíneo al que pertenece.**

En cambio, si la persona tiene el grupo sanguíneo "O", sus eritrocitos carecen de antígenos "A" y "B" por lo tanto, no podrán ser aglutinados por las *aglutininas*  $\alpha$  y  $\beta$  del receptor; a esta persona se le conoce con el nombre de "*donador universal*" es decir, puede donar su sangre a cualquier individuo que tenga grupos sanguíneos "A", "B", "AB" y "O".

La persona que tiene grupo sanguíneo "AB", denominado también "*receptor universal*", puede recibir sangre de los otros tres grupos sanguíneos, pues el plasma carece de aglutininas  $\alpha$  y  $\beta$  en consecuencia, no podrá aglutinar a los eritrocitos del donador.

**El factor Rh.-** Existe otro antígeno sanguíneo denominado Rh; debe su nombre porque fue descubierto, por Lansteiner en 1941, en la sangre de un tipo de monos de la India, los *macacos Rhesus*.

*En la población humana, existe en un 85% y a los individuos que lo poseen se les denomina Rh (+) y el 15% restante que no lo tiene se les conoce como Rh (-).*

Cuando una madre Rh (-) gesta un producto de padre Rh (+) y, durante el embarazo se produce por diversas circunstancias un leve contacto entre la sangre fetal y la sangre materna (pequeñas roturas de vasos coriónicos fetales), el sistema inmunológico materno desarrolla anticuerpos contra el factor Rh (+), por lo tanto en la sangre de la madre circularán estos anticuerpos. Si en una segunda gestación la madre vuelve a concebir un producto Rh (+) los eritrocitos del feto serán atacados por los anticuerpos anti Rh (+) y experimentarán destrucción (hemólisis), produciéndose lo que se conoce como **eritroblastosis fetal** que, en los casos de una gran existencia de los mismos puede ocasionar la muerte del recién nacido.

### **COAGULACIÓN SANGUÍNEA.**

El proceso de coagulación de la sangre es un medio de defensa del organismo para que la pérdida del líquido vital no se efectúe de manera continua e indefinida, sino que, en cierto momento, se forme el coágulo sanguíneo, una masa densa y semisólida que taponar u ocluye la luz de los vasos sanguíneos rotos o seccionados.

*El coágulo está constituido por la aglomeración de eritrocitos y leucocitos dentro de una trama tridimensional formada por una red densa de filamentos de **fibrina**, una proteína plasmática insoluble originada por un proceso bioquímico denominado coagulación de la sangre.*

El plasma sanguíneo contiene tres sustancias que intervienen de manera esencial en la coagulación: *protrombina*, *fibrinógeno* e iones  $Ca^{++}$ . En resumen, el proceso de coagulación consiste en el siguiente proceso: la protrombina y el  $Ca^{++}$  forman trombina, una proteína que convierte al fibrinógeno, en presencia de  $Ca^{++}$ , en filamentos insolubles de fibrina, que al disponerse en forma de una red tridimensional, atrapa en sus espacios a los eritrocitos y los leucocitos, originándose una masa densa de fibrina y células sanguíneas, denominada *coágulo*.

La coagulación de la sangre se desarrolla a través de una serie de mecanismos que se pueden agrupar en tres fases:

El plasma sanguíneo también contiene factores anticoagulantes como la *heparina* y la *antitrombina*, sustancias elaboradas por el hígado y que circulan en la sangre.

La heparina es sintetizada y secretada por las células *cebas* y los *basófilos* que intervienen en el proceso de coagulación sanguínea cuando por alguna razón se pierde la integridad del endotelio vascular y se produce el proceso de agregación de plaquetas que inicia los mecanismos de coagulación, al liberarse de las plaquetas la tromboquinasa (factor celular) que luego dará origen a tromboplastina.

## Reacción inflamatoria

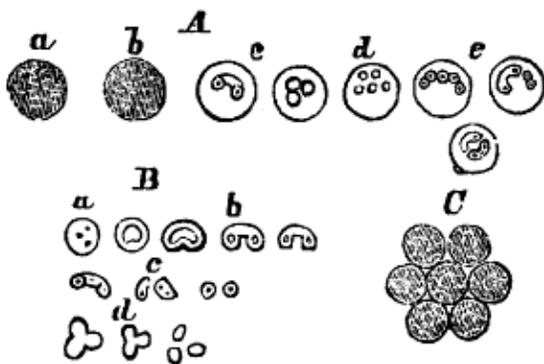
Ana Belén Noriega Jalil

Alumna de cuarto año de la carrera de Médico Cirujano  
Ayudante de profesor de la materia de Biología Celular e  
Histología Médica

La inflamación es un término general que se utiliza para describir la respuesta de los tejidos vascularizados a una lesión. Gracias a ella es posible transportar leucocitos y proteínas plasmáticas al sitio afectado, los cuales sirven para protegerlo de una posible infección o para reparar un daño. Finalmente, es necesaria para comenzar la regeneración del tejido.

Desde tiempos de los egipcios se utilizaba un término para describirla, el cual incluía un ideograma mudo con el significado de calor, que aludía al aumento local de temperatura. Los griegos la interpretaban en sí como un padecimiento producido por un exceso local de sangre, y de este hecho derivó la práctica de las sangrías. Aunque esta técnica terapéutica ha caído, finalmente, en desuso, el principio básico de un aumento en el flujo local sigue siendo válido. Fue Celso quien en el siglo primero de la era cristiana definió los signos apreciables en un foco de inflamación local aguda, *rubor et tumor cum calore et dolore* (rubor y tumor con calor y dolor).

El cirujano escocés John Hunter afirmó por primera vez a finales del siglo XVIII que la inflamación no era en sí una enfermedad, sino la consecuencia de una lesión traumática o infecciosa. Para mediados del siglo XIX ya era bien sabido que en el pus se encontraban los que entonces se conocían como corpúsculos de pus, que no eran otra cosa que los núcleos de los leucocitos polimorfonucleares, en cuyo estudio destacaron Dutrochet, Waller, Virchow y Cohnheim. Éste último estudiaba la circulación, como era la costumbre en su época, en mesenterio de rana. Entre sus observaciones, notó que en el tejido irritado las arteriolas se dilataban, el flujo sanguíneo aumentaba su velocidad y luego la disminuía, y finalmente los leucocitos salían de la circulación. Estas observaciones facilitaron la comprensión de la reacción inflamatoria, al atribuir el rubor y el calor al aumento de flujo, y la tumoración, a la extravasación de células y plasma.

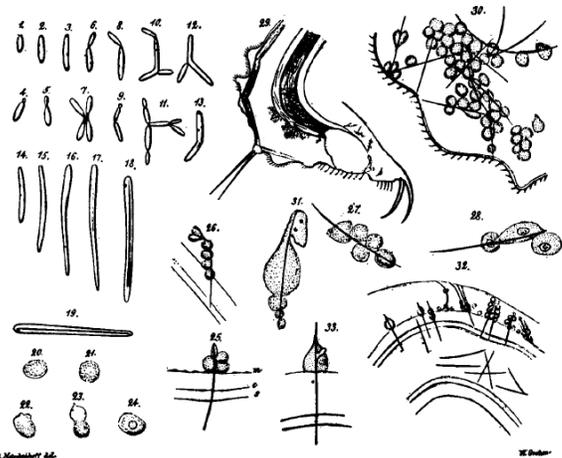


Corpúsculos de pus y comparación con granulocitos, de las observaciones de Rudolf Virchow.<sup>2</sup>



Exudado inflamatorio en peritoneo de rata. Muestra sin tinción.<sup>2</sup>

Otro gran avance se debió a las observaciones de Metchnikoff sobre la fagocitosis. Él notó primero que, al enterrarle una espina de rosa a una larva de estrella de mar, la espina aparecía al día siguiente cubierta de células móviles. Después estudió a la pulga de mar, y se dio cuenta de que podían ser infectadas por levaduras y morir. Sin embargo, si las levaduras eran atacadas por células móviles, la pulga de agua se salvaba. Metchnikoff infirió que el propósito de la inflamación era proporcionar células de defensa.



Observaciones de Metchnikoff sobre la defensa de las pulgas de mar (*Daphnia magna*) contra las levaduras (*Monospora bicuspidata*).<sup>1</sup> (valdría la pena saber a qué se refiere cada dibujito)

Se puede describir una reacción inflamatoria como un proceso que se da en tres etapas. La primera es la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad vascular. Estos dos fenómenos son suficientes para explicar el aumento local de la temperatura, la tumoración y el rubor. La segunda comprende la migración de leucocitos hacia la zona de la lesión. La tercera y última se refiere al inicio de la regeneración del tejido dañado.

Cabe destacar que éste es un proceso ordenado, en el que cada evento ocurre a su debida intensidad y en el momento adecuado. Esto se logra gracias a una señalización detallada, mediada por sustancias químicas, que indica a cada célula lo que debe de hacer. Los mensajes que codifican estas moléculas son redundantes, es decir, cada mensaje puede ser transmitido por más de un mensajero. Esto es fundamental para evitar omisiones. Es importante recordar que todas las funciones celulares son un posible blanco de modificaciones debidas a

señalización, que todas las moléculas señalizadoras tienen al menos un inhibidor y que éstas tienen vidas medias cortas. Estos puntos son importantes para una regulación más fina de la reacción y para que ésta no se propague por más tiempo del necesario.

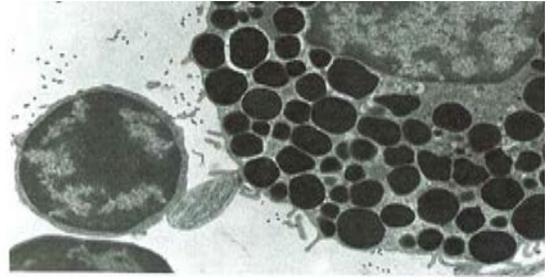
No hay que perder de vista que, aunque la reacción sea útil para combatir posibles infecciones, también es considerablemente corrosiva para el tejido normal, por lo que si se sale de control puede causar daño por sí misma. De esta manera hay moléculas de señalización preformadas para poder iniciar una reacción de defensa inmediatamente, y otra que se sintetizarán “*de novo*” ya que si todas estuvieran listas en todo momento, el riesgo de activación inoportuna de la reacción sería demasiado grande.

### **Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular**

La reacción comienza con un bombardeo de moléculas de señalización secretadas por las células cercanas a la lesión. Las células cebadas son las principales encargadas de esta tarea. Sus gránulos contienen una serie de mediadores que promueven la inflamación. La liberación del contenido de sus gránulos se conoce como degranulación. La heparina, la histamina y el factor quimiotáctico para eosinófilos son mediadores preformados. Otros, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés) deben ser sintetizados al momento. Se ha observado que células de cualquier tipo pueden secretar prostaglandinas, las cuales estimulan al endotelio y promueven la salida de los leucocitos del espacio vascular, fenómeno conocido como diapédesis. Los leucotrienos generan un aumento de la permeabilidad vascular y tienen una función quimiotáctica. Así mismo, las células necróticas liberan enzimas lisosomales las cuales, además de causar irritación, cumplen un papel que se tratará más adelante.



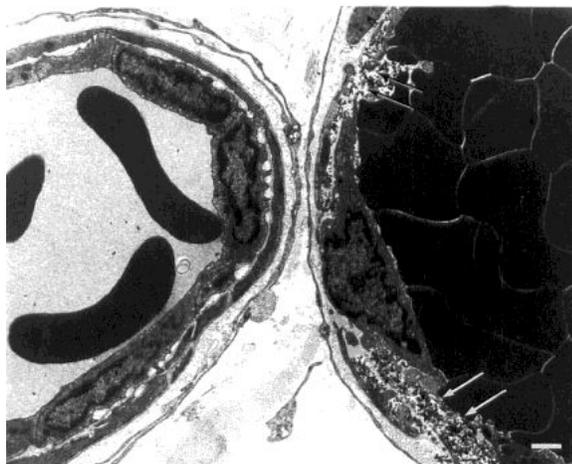
Fotomicrografía de un mastocito o célula cebada. Se aprecian sus gránulos metacromáticos. Los mastocitos se degranulan ante casi cualquier estímulo, por sutil que sea, por lo que en tejidos procesados es más frecuente encontrarlas de esa manera. Su degranulación no implica su muerte, y una célula cebada puede eventualmente volver a producir gránulos con su contenido.<sup>3</sup>



Célula cebada vista con microscopía electrónica de transmisión. Sus gránulos, abundantes, aparecen electrondensos.<sup>3</sup>

La histamina, es una molécula pequeña que proviene de la histidina, la cual tiene varios efectos inmediatos. Entre ellos la contracción de músculo liso, la dilatación arteriolar y el aumento de la permeabilidad vascular e incluso producir dolor, otra molécula secretada es el Factor Activador de Plaquetas (PAF por sus siglas en inglés) la cual como su nombre lo indica, activa las plaquetas, produciendo su agregación e iniciando la formación del coágulo.

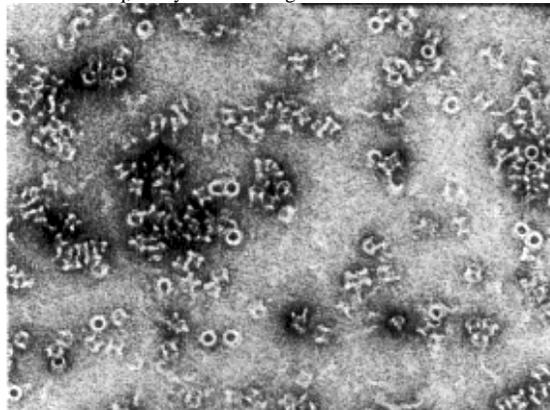
La dilatación arteriolar se traduce en un aumento en el flujo local, mientras que los cambios en la coagulación evitan que la cantidad cada vez mayor de sangre regrese a la circulación general a través del sistema venoso. Si a esto se agrega un aumento en la permeabilidad, el resultado será una extravasación importante de los elementos no celulares de la sangre. De entre ellos el que se encuentra en mayor abundancia es el agua. Un gran número de proteínas séricas también llegan de esta manera al intersticio. Tienen especial importancia las inmunoglobulinas y las moléculas del sistema de complemento. Ambas se adhieren a los cuerpos extraños para inactivarlos y para marcarlos para ser fagocitados. Esta función se conoce como opsonización. El complemento además construye poros sobre superficies extrañas lesionando la estabilidad de las mismas y desprendiendo varias moléculas conocidas como anafilotoxinas, que producen la degranulación de las células cebadas. Hay otras proteínas cuya función depende de proteasas, como la cascada de la coagulación. Por otro lado, el plasma contiene cininógeno, que es escindido para formar bradiquinina. Los efectos de esta última son similares a los de la histamina, además de servir como factor quimiotáctico para fagocitos. Las enzimas lisosomales no transmiten un mensaje, pero funcionan escindiendo y activando proteínas, como el cininógeno o las del sistema de complemento.



Arteriola (izquierda) y vénula (derecha) en tejido inflamado. El aumento de la permeabilidad ocasiona un incremento en la viscosidad de la sangre y una disminución del flujo. Se pueden observar los eritrocitos apelmazados dentro de la vénula, lo que ocasiona el enrojecimiento de la zona. La barra mide 1  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

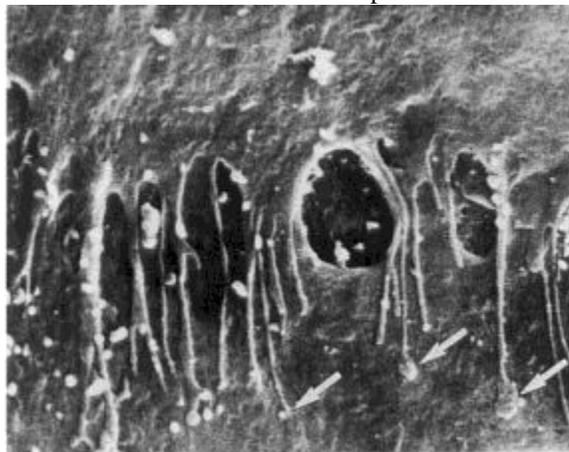


Partículas de opsonización del complemento, compuestas por proteínas denominadas C1q, C1r y C1s. Micrografía electrónica de transmisión.<sup>4</sup>

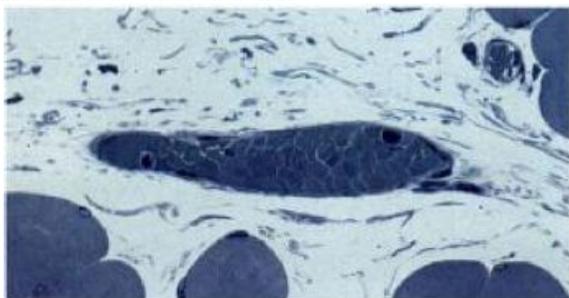


Micrografía electrónica de transmisión en la que se aprecian los poros producidos por el complemento sobre la superficie de células extrañas.<sup>2</sup> La acumulación de líquido en el espacio intersticial se conoce como edema, y es la causa de la tumefacción observada en la inflamación. Al aumento del flujo local de sangre corresponde el rubor y el aumento de la temperatura. Cabe destacar que la temperatura aumenta sólo hasta igualar la de la sangre. Por lo tanto, la inflamación sobre la piel aumenta la temperatura porque la piel está normalmente menos caliente que la sangre, pero si el foco de inflamación se encuentra en vísceras

internas no habrá aumento de temperatura porque el tejido se encuentra normalmente a esta temperatura.

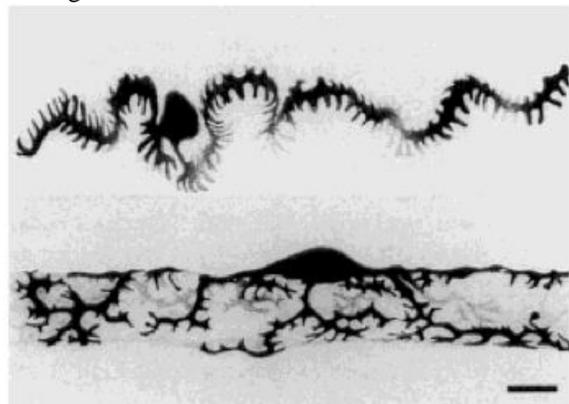


Pasado un minuto del daño que origina la inflamación, se observan espacios en la superficie endotelial. Por la morfología de los cuerpos celulares, que protruyen hacia la luz del vaso, y de los núcleos, que aparecen plegados, es posible inferir que los espacios se forman por la contracción de las células endoteliales.<sup>2</sup>

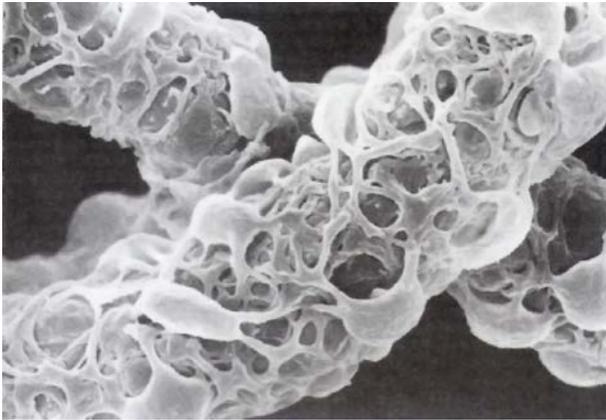


Vénula congestionada en tejido edematizado. Se puede observar el espacio entre los elementos tisulares producido por el líquido extravasado.<sup>2</sup>

Es importante resaltar que la dilatación arteriolar solo se observa en vasos sanos, ya que en ocasiones el proceso inflamatorio al activar la coagulación puede obstruir vasos en un intento por detener la propagación de algún antígeno potencialmente maligno o en caso de una hemorragia.



Los pericitos, que rodean los vasos más pequeños, parecen ser en parte responsables de la contracción vascular en respuesta a la ruptura de vasos. En la imagen superior se observa un pericito que rodea un capilar, mientras que en la inferior, el pericito rodea una vénula. La barra mide 5  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>



(A)



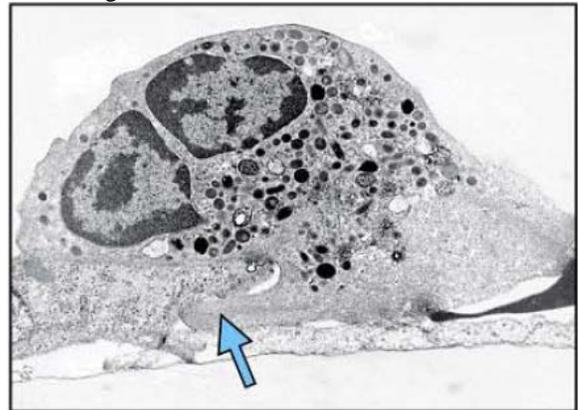
(B)

Fotomicrografías electrónicas de barrido y de transmisión respectivamente en la que se aprecia la estrecha relación que existe entre las células endoteliales y los pericitos. En la fotografía A se muestra la disposición especial que adoptan los pericitos alrededor de las células endoteliales de capilares. En la imagen B el núcleo de la parte superior izquierda corresponde a una célula endotelial, mientras que el de la derecha pertenece a un pericito. Se muestra la lámina basal (BL).

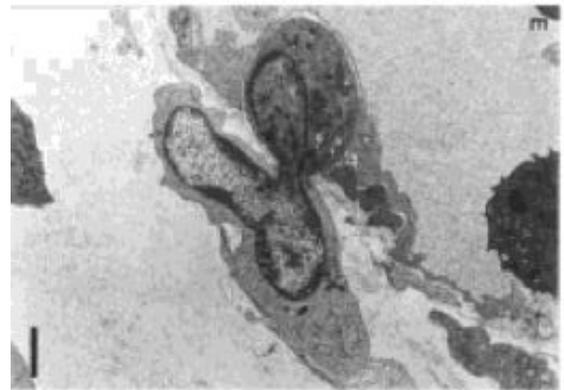
### Migración y acción de leucocitos

Considerando que en los sitios donde hay daño tisular es probable que exista una infección por algún patógeno, y que entre más progrese dicho infección será más difícil de controlar, es necesario tener presto un sistema de defensa en su contra. Nuestro sistema de defensa está conformado por varias estirpes celulares que provienen de precursores en la médula ósea y que llegan a los tejidos a través del torrente sanguíneo; en conjunto se conocen como leucocitos. Tienen una serie de funciones de protección, entre las que se encuentran la fagocitosis, la liberación de sustancias bactericidas y la perpetuación de la expresión de señales de la señalización para la continuación de la reacción. Es importante enfatizar que no todas las estirpes celulares aparecen en todas las reacciones inflamatorias, sino que cada una obedece a una señalización específica en tiempo y lugar, la cual se genera para cada una de las poblaciones.

La extravasación de los leucocitos comienza con la generación de moléculas de adhesión. Las células endoteliales, pueden ser activadas por múltiples moléculas, entre ellas la histamina, el endotelio una vez estimulado, expresa P-selectina y después E-selectina sobre su membrana apical. Estas moléculas se unen al sialil-Lewis de glucoproteínas de leucocitos, produciendo su marginación y el comienzo de un rodamiento a lo largo de las paredes del vaso. A continuación las células endoteliales expresan otras moléculas de adhesión como ICAM-1, el cual interactúa con el LFA-1 de los leucocitos, produciendo una adhesión más firme y el cese del rodamiento. Después, tanto los leucocitos como las células endoteliales en las regiones de unión intercelular comienzan a expresar CD-31, lo que permite que el primero se deslice entre las segundas. Una vez detenido en el endotelio, el leucocito debe atravesar la lámina basal del mismo, lo que consigue gracias a enzimas que le ayudan a digerirla.



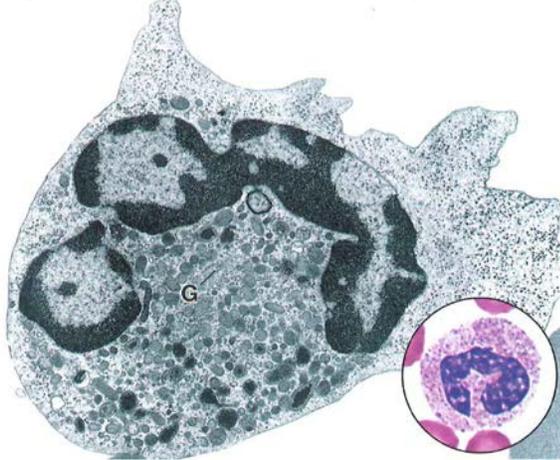
Gracias a las moléculas de adhesión, los leucocitos del torrente sanguíneo interactúan en proximidad con el endotelio, lo que permite su extravasación. Imagen de granulocito neutrófilo.<sup>4</sup>



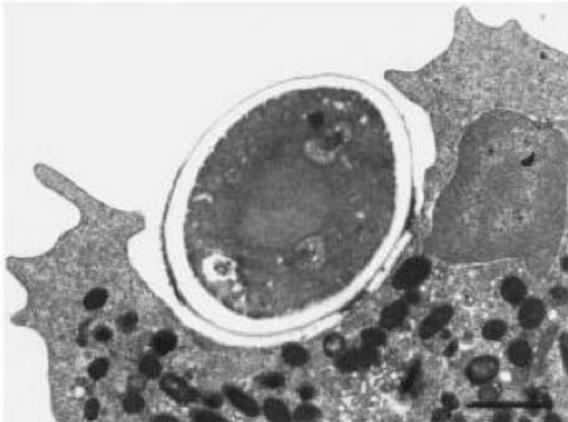
El espacio por el que los leucocitos atraviesan la barrera endotelial es estrecho, por lo que debe haber una reorganización del citoesqueleto para ajustarse a tal tamaño. Los filamentos de actina se repolimerizan para ayudar en esta función. Incluso el núcleo se deforma para poder pasar. En la imagen se observa la extravasación de un monocito. La barra mide 2  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre, y son la primera legión que acude al rescate del tejido dañado. Junto con los eosinófilos y los basófilos, se conocen como granulocitos por poseer gránulos específicos. Sus principales funciones son la fagocitosis y la secreción de enzimas bactericidas, las cuales son muy

corrosivas, tanto para los invasores como para el tejido propio. Además, son capaces de producir un estallido de la cadena respiratoria celular generando radicales libres que atacan los invasores. Al exudado inflamatorio rico en neutrófilos se le conoce como pus, cuyo alto contenido de mieloperoxidasa, que proviene de los gránulos primarios de los neutrófilos, le confiere un color verdoso. Los neutrófilos tienen una vida media corta, y pueden avanzar solo poca distancia en ambientes mal oxigenados.



Granulocito neutrófilo visto con microscopía electrónica de transmisión y con microscopía de iluminación simple. Es evidente la lobulación múltiple del núcleo, característica que sirve para identificarlos. Sus gránulos son especialmente notorios en la imagen de MET. Los gránulos específicos contienen, entre otros, lisozima, colagenasa, histaminasa, heparinasa, y fosfatasa alcalina.<sup>3</sup>

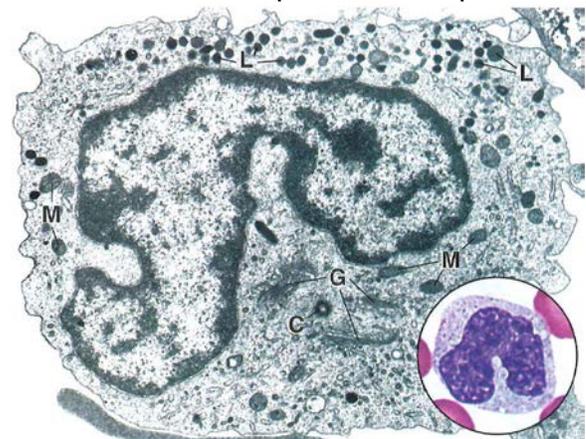


Durante la fagocitosis, vista con microscopía electrónica de transmisión, parecen aparecer pseudópodos que rodean el objeto que será fagocitado. Imagen de neutrófilo, la barra mide 1  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

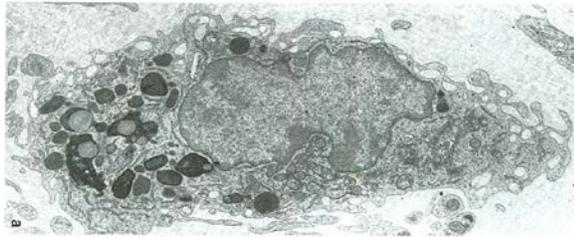


Sin embargo, vista en tercera dimensión con microscopía electrónica de barrido, se puede apreciar un anillo de citoplasma que se levanta rodeando al objeto por fagocitar. Imagen de neutrófilo, la barra mide 2  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

El siguiente tipo celular que entra en escena es el monocito, que al llegar al tejido conjuntivo se diferencia en macrófago, pudiendo reproducirse posteriormente. Cabe señalar que, por encontrarse habitualmente en el tejido conjuntivo, es frecuente que sean los macrófagos los primeros en enfrentarse a la lesión. Sus funciones son múltiples y variadas. Fagocitan casi cualquier cosa, secretan sustancias bactericidas, producen activación del estallido respiratorio, secretan citosinas y regulan la regeneración de tejidos, entre otras cosas. Pueden ser activados por una variedad de citocinas, volviéndose más agresivos. Tienen un papel importante tanto en la inflamación como en la inflamación crónica. Además, destacan por su capacidad para presentar antígenos, iniciando así la llamada respuesta inmune específica.



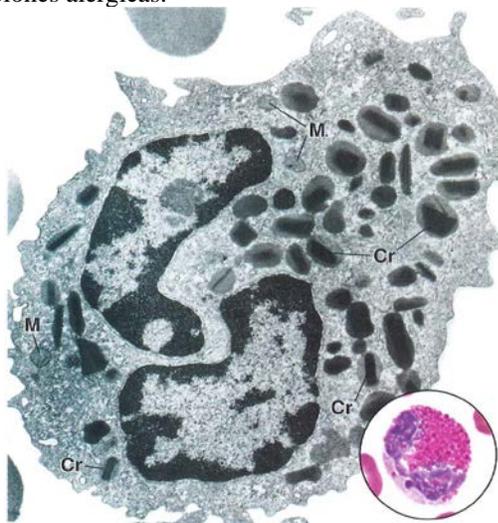
Monocito visto con microscopía electrónica de transmisión y con microscopía de iluminación simple. Se puede apreciar su núcleo indentado.<sup>3</sup>



Macrófago visto con microscopía electrónica de transmisión. Se aprecian en su citoplasma numerosas inclusiones, producto de su actividad fagocítica intensa.<sup>3</sup>

Posteriormente llegan los linfocitos. Estas células son las encargadas producir la respuesta específica, que destaca por reproducir mecanismos de respuesta eficaces contra un patógeno dado. Esto se logra al repetir las respuestas exitosas desarrolladas en el último contacto con el patógeno. Para ello reconoce una o varias moléculas de superficie o de secreción del patógeno, conocidas como antígenos. Al volver a encontrarse con el mismo antígeno desarrolla la misma respuesta, dirigiéndola contra el patógeno. A pesar de que tienen un origen común, existen varios tipos de linfocitos que se especializan en diferentes secciones de la respuesta. Por la complejidad su funcionamiento, se tratará en una sección aparte.

Los eosinófilos reciben su nombre por su afinidad por las tinturas ácidas. Sus gránulos específicos contienen, entre otras, proteína básica mayor (MBP) y proteína catiónica eosinofílica (ECP), que les confieren sus propiedades tintoriales. Estas células aparecen en dos tipos de reacciones principalmente. La primera y más importante para la supervivencia, es la defensa contra parásitos, específicamente helmintos, contra los que son bastante más efectivos que contra las bacterias. Los eosinófilos, a diferencia de otros leucocitos, se encuentran distribuidos con relativa amplitud en los tejidos, de donde se reconoce su segundo papel: son actores prominentes en las reacciones alérgicas.



Granulocito eosinófilo visto con microscopía electrónica de transmisión y con microscopía de iluminación simple. Se aprecia su núcleo bilobulado y sus gránulos específicos altamente afines por la eosina. La carga positiva de la MBP y de la ECP les confiere, además de afinidad por anilinas ácidas, la capacidad de adherirse a moléculas de carga negativa de importancia vital para otras células, lo que se cree es una estrategia de ataque contra parásitos helmintos.<sup>3</sup>

## Regeneración

Puesto que la inflamación es una reacción ante una lesión tisular, es lógico pensar que su fin último sea restaurar la zona al estado previo a la lesión. Los eventos que se observan tienen una predominancia temporal en orden de urgencia. Después de la hemostasia, lograda gracias a la coagulación y a la contracción de los vasos dañados, y después del proceso de defensa revisado anteriormente, tiene lugar la regeneración del tejido, que presenta dos objetivos primordiales: restituir la continuidad de los epitelios, de manera que se evite la pérdida de líquido y de electrolitos, se evite una nueva invasión y finalmente restituir el tejido perdido para recobrar la función.

Los tejidos que más fácilmente se reparan son aquellos en los que habitualmente se observa una reproducción celular, y los que más difícilmente se reparan, son aquellos en los que rara vez se observan mitosis. Es decir, los epitelios se regeneran con la mayor facilidad, mientras que el tejido nervioso se regenera con dificultad.

Al igual que las etapas anteriores, ésta también se rige por señales químicas. Dentro de estas moléculas de señalización se encuentran el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ) y la trombina. El primero es secretado, como su nombre lo dice, por las plaquetas, el segundo, por los macrófagos, y la tercera proviene de la cascada de la coagulación. Es decir que las principales moléculas quimiotácticas provienen de los mecanismos que proveen la hemostasia y la defensa contra microorganismos invasores. Otras moléculas de señalización importantes incluyen el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), producidos por macrófagos y por células epiteliales.

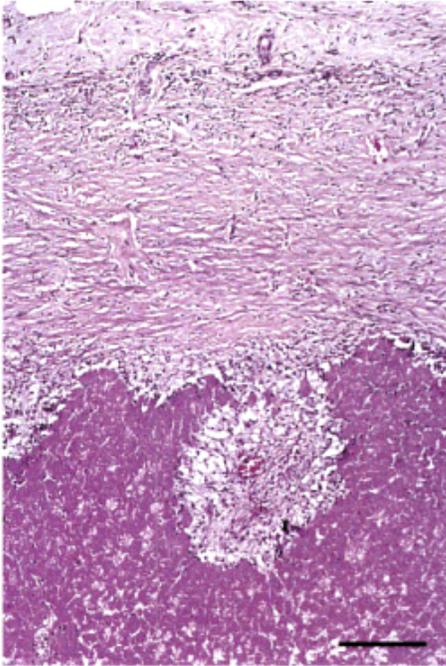
El curso de los eventos depende de las condiciones en las que esté el tejido lesionado. Los principales factores que hay que tomar en cuenta son la existencia de una herida abierta, la presencia de tejido necrótico y la invasión por microorganismos. Antes de regenerar el sitio de lesión es indispensable que estas situaciones sean resueltas.

La invasión por patógenos se aborda gracias a la reacción aguda estudiada arriba. El tejido necrótico debe ser eliminado antes de comenzar a restituir el tejido, pues es un excelente medio de cultivo para microorganismos. Los mecanismos para esto son paralelos a los que sirven para la eliminación de bacterias, es decir, células fagocíticas y enzimas proteolíticas, ambas contenidas en el pus. Desde la época de Hipócrates era bien sabido que la presencia de pus aceleraba el proceso de regeneración, tanto así que obtuvo el apelativo de pus honorable, y durante siglos se desarrollaron diversos métodos para provocar su formación, en la creencia errónea que éste en sí mismo era el responsable de la regeneración.

Después de pocos días del estímulo inflamatorio inicial se observa un predominio de macrófagos entre los leucocitos, que fagocitan los restos del exudado inflamatorio y de tejido muerto, y empieza a ser evidente también la migración de células epiteliales y de fibroblastos, guiados por el entramado de fibrina y fibronectina resultado del exudado. Estas células serán las

responsables de formar una cicatriz y de reponer el tejido dañado. Los fibroblastos, además de reproducirse, producen grandes cantidades de fibras de colágena, primero de tipo III y de tipo I, que formarán la mayor parte del tejido cicatricial. Los fibroblastos, además, se diferencian en miofibroblastos, que ayudan a contraer la lesión y a disminuir así el área crítica.

Por otro lado hay que considerar que las zonas afectadas pronto sufren de hipoxia, la cual, junto con las grandes concentraciones de ácido láctico que pronto se hacen patentes, estimulan la angiogénesis y la revascularización. Las células endoteliales se dividen y los capilares se extienden hacia las zonas desprovistas desde toda la periferia, para finalmente encontrarse y fusionarse. Es notable que nunca se fusionen con vasos linfáticos, los cuales también deben regenerarse.



Fotomicrografía en la que se observa el tejido de granulación, más claro, sobre el tejido necrótico, más oscuro. Se aprecian fibras distribuidas al azar. La barra mide 200  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

El tejido conjuntivo recién formado, en crecimiento y ricamente vascularizado se conoce como tejido de granulación. Poco a poco, éste desaparecerá para dar paso al tejido cicatricial. Las células se van volviendo cada vez más y más escasas y se pierde la vascularización, lo que produce un color pálido. El tejido está formado principalmente de fibras de colágena tipo I no paralelas, lo que disminuye considerablemente su resistencia a la tensión.

Todo este proceso fisiológico tiene por objeto mantener la homeostasis y como hemos visto tiene moléculas inductoras, reguladoras y mecanismos que ponen fin al proceso inflamatorio cuando el estímulo nocivo se ha podido controlar y el daño tisular se ha reparado, es entonces el fenómeno inflamatorio una función normal del organismo, porque debemos de considerar que es un mecanismo benéfico para la homeostasis y solo cuando el estímulo persiste o cuando la inflamación no es adecuadamente regulada es cuando resulta nociva.

# HEMATOPOYESIS

Las células de la sangre tienen origen mesenquimatoso.

Se originan mediante la diferenciación celular producida, durante la vida intrauterina y postnatal, en un conjunto de células mesodermales integrantes originalmente de:

- ❖ El saco vitelino.
- ❖ El hígado y el bazo.
- ❖ La médula ósea.

La hematopoyesis comprende dos fases: una hematopoyesis **intrauterina** y otra **postnatal**.

En la intrauterina intervienen los órganos antes mencionados en cambio en la etapa postnatal sólo la médula ósea produce células sanguíneas.

La hematopoyesis intrauterina se inicia fuera del cuerpo del embrión (periodo extraembrionario), aproximadamente a los 15 o 18 días después de la fecundación, en el mesodermo del saco vitelino y, en estrecho contacto con el endodermo, **ver figuras Henar. 1, 2 y 3.**

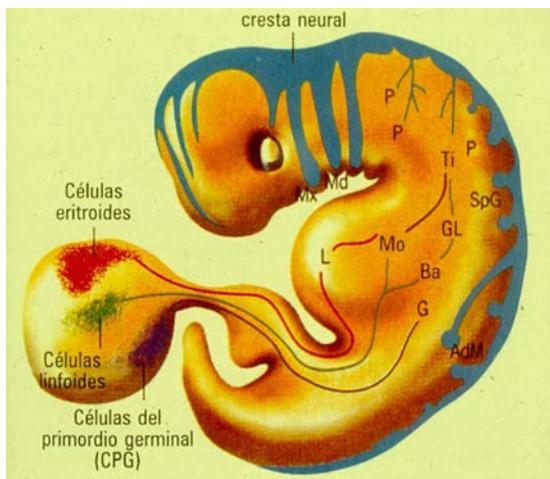


Figura Henar. 1. Representación esquemática de un embrión mostrando la migración de diversas estirpes celulares. En el saco vitelino, de color rojo la población celular originaria de eritrocitos.

En este periodo las células mesenquimatosas del saco vitelino se agrupan formando islotes sanguíneos, éstos crecen para organizarse en cordones celulares que, posteriormente, confluyen entre sí para organizar una red hematopoyética.

Las células de los islotes se caracterizan porque están unidas entre sí de manera laxa (**figura**

**hematie 2A**). En una etapa posterior las células de los islotes experimentan varias modificaciones:

Las externas se alargan y aplanan adoptando la forma de células endoteliales (**figura hematie. 2B**), en tanto que las centrales se separan entre ellas por la presencia de pequeños espacios llenos de líquido, plasma primitivo, liberado por las mismas células; se observa en el citoplasma de estas células una ligera basofilia que luego se transforma en acidofilia intensa (presencia inicial de polirribosomas y consecuente síntesis de hemoglobina fetal), **ver figura hematie. 2C.**

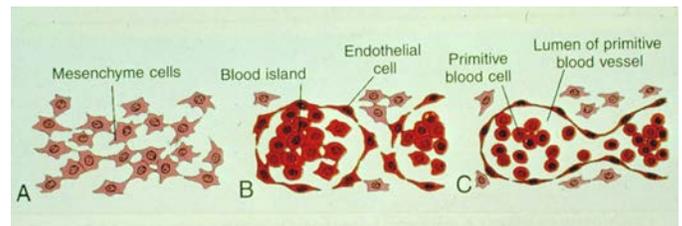


Figura hematie. 2. Representación esquemática de la transformación de los islotes hematopoyéticos vitelinos en vasos sanguíneos (células endoteliales) y eritrocitos primitivos.

Los núcleos de estas células son esféricos y de cromatina condensada. En esta etapa se denominan **melanoblastos** (eritroblastos primitivos o células madre hematopoyéticas) que, después al madurar, se transforman en **megalocitos** o eritrocitos primitivos. Son células que conservan los núcleos y miden entre 10 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro.

La eritropoyesis, en esta etapa es intravascular.

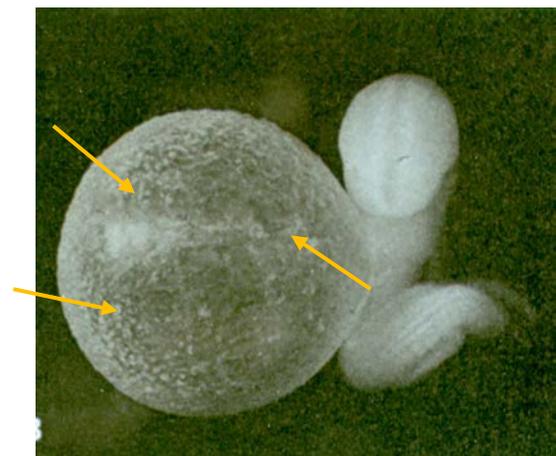
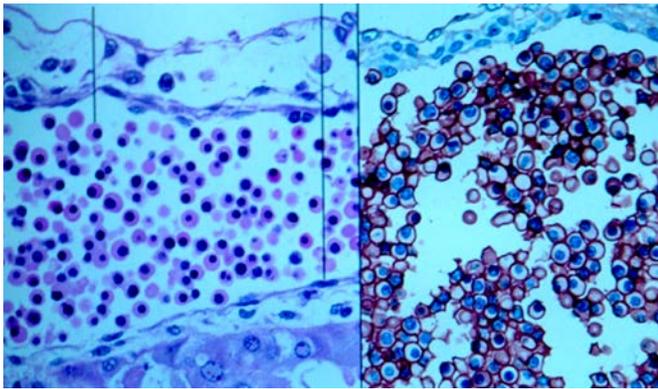


Figura Hemat 3. Fotografía de un embrión; 30 días de gestación aproximadamente mostrando el saco vitelino de ese periodo intrauterino. El saco vitelino exhibe una serie de acumulaciones celulares hematopoyéticas (flechas) en toda su circunferencia.



Figura Hemat 4. Fotografía de embrión en una etapa más avanzada del desarrollo mostrando órganos hematopoyéticos de ese periodo intrauterino. Etapa más avanzada del desarrollo 5 - 6 semanas, se muestran A) el saco vitelino, B) cordón umbilical y C) prominencia o protuberancia hepática.



(A)

(B)

Figura Hemat 5. Vasos sanguíneos del saco vitelino. A) Eritropoyesis intravascular se observan los megalecitos (eritrocitos grandes) nucleados en el interior de capilares vitelinos; Tinción Hematoxilina-Eosina B) Megalecitos exhibiendo la presencia de espectrina, demostrada mediante una técnica inmunohistoquímica. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga.

El desarrollo de los islotes sanguíneos es simultáneo al del corazón embrionario y al conjunto de vasos sanguíneos primitivos, por lo que al momento en que los megalecitos flotan en el plasma primitivo se inician las primeras contracciones del corazón y se terminan de conectarse entre sí los vasos sanguíneos extra e intraembrionarios, estableciéndose de esta manera la circulación sanguínea primitiva.

#### HEMATOPOYESIS INTRAEMBRIONARIA.

El periodo extraembrionario de la hematopoyesis dura aproximadamente 2 meses, un poco antes de cumplirse este lapso; de manera paulatina y progresiva, en otros lugares mesodermes del

embrión, se generan islotes hematopoyéticos (hematopoyesis intraembrionaria); así, aparecen en los esbozos del hígado, bazo y posteriormente en la médula ósea primitiva una serie de células mesodermes que se diferenciarán en células hematopoyéticas primitivas (**Fig. Hemat. 8**)

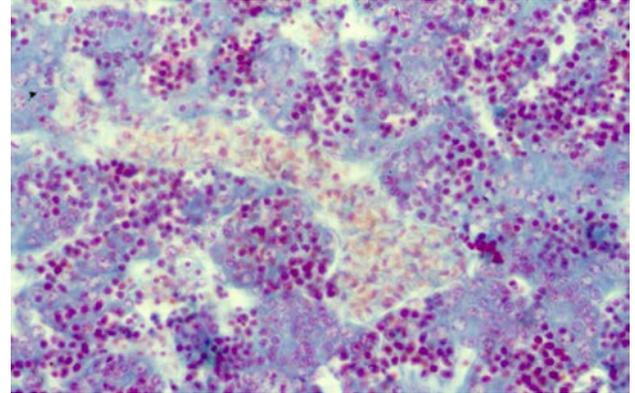


Figura Hemat. 6. Fotomicrografía de parénquima hepático embrionario. Se observan cordones de hepatocitos y un vaso sanguíneo. Las células exhiben núcleos voluminosos y un citoplasma verde-grisáceo. Los nidos eritropoyéticos muestran a las células agrupadas de manera compacta y con núcleos rojizos. Tinción de Shorr 100x

#### a) Periodo hepático - esplénico.

Al inicio de la sexta semana de gestación aparecen entre los cordones endodermes hepáticos una serie de acumulaciones celulares mesenquimatosas que rápidamente se diferencian en células hematopoyéticas (**fig. Hemat. 6**). Ellas se diferenciarán en células precursoras de los eritrocitos (eritroblastos), leucocitos (mieloblastos) y plaquetas (megacarioblastos).

En un inicio, los eritrocitos generados en el parénquima hepático son nucleados (con signos evidentes de síntesis de hemoglobina) pero posteriormente pierden los núcleos y se acentúa la acidofilia del citoplasma.

Los leucocitos aparecen en la circulación embrionaria después de la octava semana del desarrollo.

En el bazo aparecen las primeras evidencias de hematopoyesis al inicio del cuarto mes de la gestación, **ver figura Hemat. 8.**

Ambos procesos hematopoyéticos: hepático y esplénico persisten durante toda la vida intraembrionaria y finalizan una o dos semanas después del nacimiento.

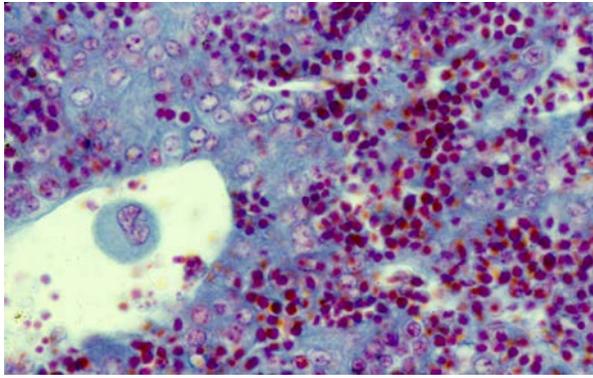


Figura Hemat. 7. Fotomicrografía de parénquima hepático Embrionario. Se observan los cordones hepáticos, los nidos hematopoyéticos y un vaso sanguíneo conteniendo en su interior un megacariocito.

Las células hematopoyéticas se producen en el exterior de los vasos sanguíneos; se incorporan a la circulación sanguínea atravesando el endotelio de los capilares sanguíneos embrionarios

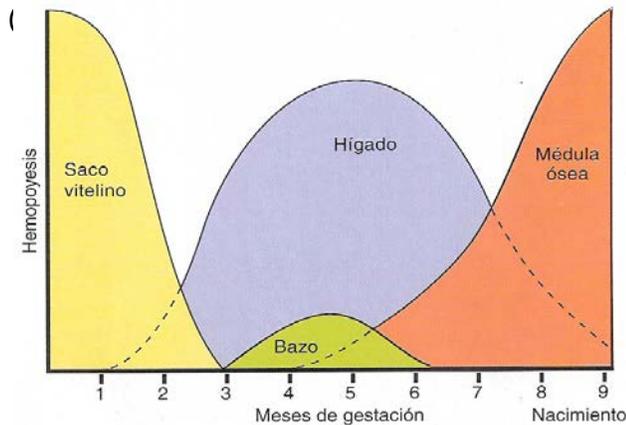
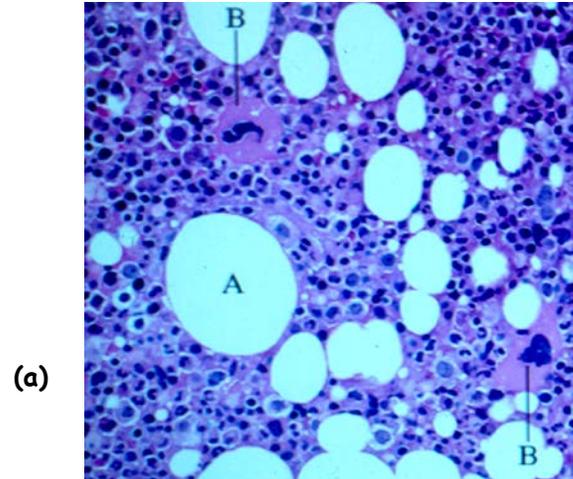


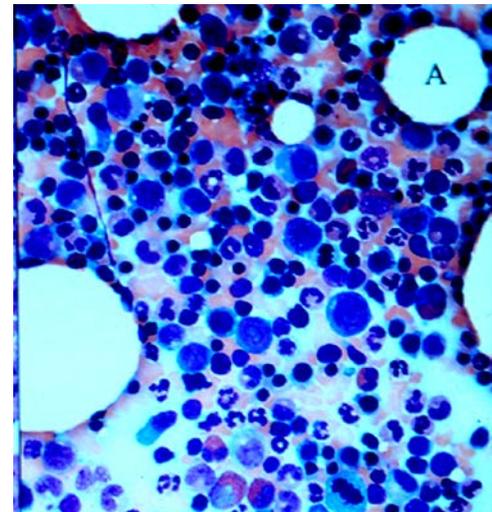
Figura hemat. 8. Muestra los periodos de hematopoyesis (eritropoyesis), los órganos donde se produce y la secuencia paulatina de duración cada uno de ellos tanto en la vida intrauterina como en la postnatal. Ross y Pawlina 2007.

b) **Periodo Mieloide.** Este periodo se inicia a partir del quinto mes de la gestación, una vez que los esbozos membranosos o cartilagosos de los huesos finalizan su proceso de osificación (Fig. Hemat. 8). En el interior de los huesos el tejido mesenquimatoso que no se osifica se diferencia en células hematopoyéticas, constituyendo la médula ósea.

En este periodo se diferencian todas las células blásticas que generarán los eritrocitos, los leucocitos granulocitos, los agranulocitos y las plaquetas, ver las figuras Hemat. 9 y 10.



(a)



(b)

Figura Hemat. 9. Improntas de médula ósea mostrando diversos tipos de células hematopoyéticas.

- a) Tinción con hematoxilina Eosina. 400x
- b) Tinción con el colorante de Wright. 600x Las células signadas con la letra A son almacenadoras de lípidos.

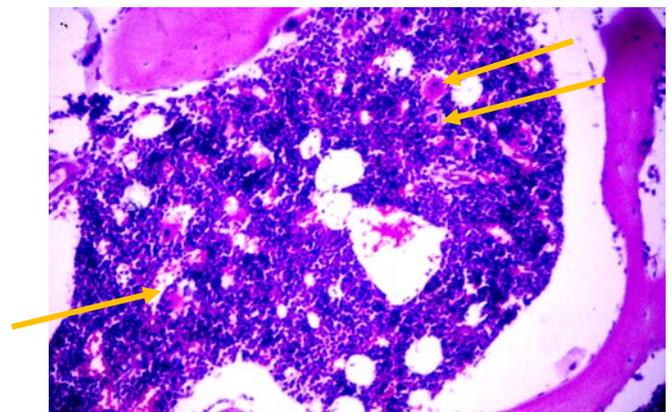


Figura Hemat.10. Sección de tejido óseo esponjoso. Tinción de H-E. 100x. Las espículas óseas se tiñen intensamente con la eosina. La médula hematopoyética muestra numerosos núcleos. Los megacariocitos exhiben un citoplasma acidófilo (flechas).

## BREVE HISTORIA DE LAS TEORÍAS QUE EXPLICAN LA HEMATOPOYESIS.

Durante los últimos años del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX se suscitó una polémica para explicar el origen de las células sanguíneas, especialmente referida al número de células antecesoras de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Los científicos se agruparon en tres corrientes que propugnaban las teorías relacionadas con origen de las células sanguíneas.

Finalmente se propusieron tres teorías:

- La teoría **monofilética** afirmaba que todas las células de la sangre se originaban de una sola célula madre mieloblastica.
- La teoría **dualista** sostenía que los eritrocitos tenían su propia célula antecesora y los leucocitos y plaquetas se generaban a partir de otra célula madre.
- La teoría **polifilética** consideraba que cada una de las células sanguíneas poseían, por separado, su propia célula blástica antecesora.

A finales de la década de los años cincuenta del siglo XX un grupo de investigadores, dirigidos por Till y McCulloch, realizó un trabajo experimental que por los resultados obtenidos, ratificó la teoría monofilética de la hematopoyesis.

Para tal fin utilizaron de camadas de ratones genéticamente idénticos. A un grupo de ellos se les irradió letalmente para destruirles las células de la médula ósea. Esta destrucción de células hematopoyéticas ocasionaría la muerte inminente de todos los ratones irradiados pues los eritrocitos y los leucocitos así como las plaquetas dejarían de producirse en un lapso corto.

A los ratones del otro grupo les extrajeron células de la médula ósea las cuales fueron irradiadas subletalmente con la finalidad de ocasionarles leves daños cromosómicos detectables en el cariotipo de estas células el cual se elaboró después de someterlas a mitosis mediante cultivo de tejidos.

Antes que los ratones irradiados murieran se les inyectó una suspensión de las células de la médula ósea de los otros ratones.

Después de un tiempo los ratones irradiados recuperaron la funcionalidad de la médula ósea y sobrevivieron. Cuando a estos ratones se les hizo la necropsia se constató que en el bazo se habían formado una serie de pequeños nódulos de color rojo grisáceo de tamaños que variaban entre 1 mm y 2 mm de diámetro. Los nódulos esplénicos están integrados por cantidades variables de células (colonias hematopoyéticas) que resultan de la proliferación y subsiguiente diferenciación de las células mieloides (clonas) trasplantadas de los ratones donadores. Con estas células se efectuaron dos tipos de experimentos:

1. A un grupo de ellas se les cultivó con la finalidad de realizar cariogramas y cariotipos. Al hacer el estudio de los cromosomas se comprobó que estas células provenían de las células de la médula ósea del ratón donador porque ciertos cromosomas mostraban alteraciones leves ocasionadas por la radiación subletal aplicada a las células de la médula ósea.
2. Con otras se efectuaron extendidos de células de cada uno de los nódulos esplénicos. Las preparaciones se colorearon con tinciones para células sanguíneas y al examinarlas al microscopio se observaron que algunos nódulos poseían células de varias estirpes hematopoyéticas. Por ejemplo, existían colonias que contenían todas las células de la serie hematopoyética. Otras poseían únicamente células de la estirpe linfocítica o de la serie eritrocítica o granulocítica. También se observaron colonias donde existían todas las células de la sangre con excepción de linfocitos o sus células antecesoras o colonias que contenían solamente la serie eritroblástica y la serie megacarioblástica. En otras colonias se visualizaron células de la serie granulocítica y monoblástica y también existían colonias que mostraban la serie hematopoyética específica de cada una de las siete distintas células de la sangre.

A todas las células blásticas que originaban una colonia se les denominaron Unidades Formadoras de Colonias (**UFC**) para añadirles posteriormente la denominación específica de cada una de las series hematopoyéticas.

Al existir colonias que poseían todas las células de la sangre y con el antecedente que estas colonias se formaban por proliferación y diferenciación de una célula transplantada se infirió que existiría, en la médula ósea, un tipo celular único del cual derivaban todas las células de la sangre. A esta célula única multipotencial se le denominó **célula madre o progenitora** de las células sanguíneas (**stem cell**), célula pluripotencial la cual origina células multipotenciales (unidades formadoras de colonias sanguíneas (UFC-S) o unidades formadoras de colonias linfáticas (UFC-Ly) y de estas se formarán colonias eritrocíticas y megacariocíticas (UFC er. meg.). Al final se diferenciarán células unipotenciales para cada tipo celular sanguíneo maduro (ver cuadro anexo).

Las características morfológicas microscópicas (fotónica y electrónica) de las células madres semejan a las de un linfocito pequeño. Un tipo de esta célula podía observarse en las colonias esplénicas en donde se visualizaron todas las estirpes celulares de la sangre.

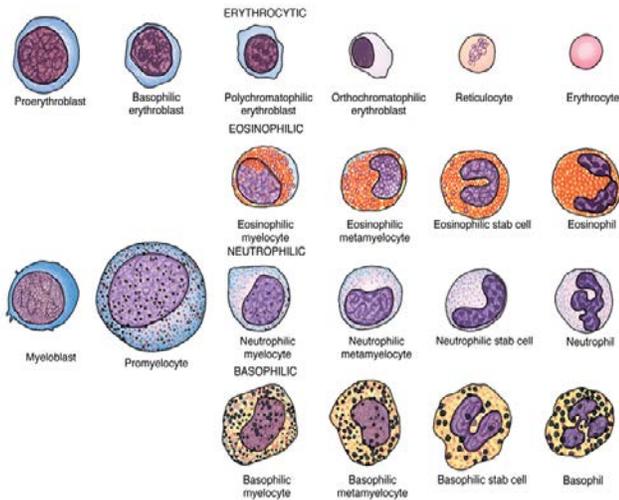


Figura Hemat. 11. Esquema explicativo de las diversas estirpes celulares de la hemocitopoyesis. Obsérvese las variaciones tintoriales de cada una de las células. No están representadas las secuencias de linfopoyesis y megacariopoyesis.

Los estudios morfológicos de las series hematopoyéticas tienen un sustento visible a partir de las UFC específicas para cada estirpe celular que conduce a la proliferación y diferenciación de cada una de ellas. Los estudios efectuados en frotis de médula ósea, teñidos con las coloraciones pancrómicas o panópticas (Wright, Giemsa, May Grünwald, etc), **ver la**

**figura hemat. 11.** La utilización de reacciones citoquímicas o inmunocitoquímicas y las imágenes obtenidas a través del microscopio electrónico han llegado a la conclusión que cada célula sanguínea madura tiene un antecesor fácilmente identificable a partir del cual, mediante proliferación y diferenciación celular, se reconocen procesos tales como:

### ERITROPOYESIS.

La eritropoyesis tiene como célula unipotencial inicial al proeritroblasto. Esta célula mediante mitosis y diferenciación origina la serie eritropoyética, **ver figuras 21 y 22.**

#### ❖ Proeritroblasto.

Es una célula de forma esférica, mide aproximadamente de 15 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro. Se caracteriza porque posee un citoplasma basófilo, de un color azul intenso. Al M.E., la basofilia está dada por la presencia de abundantes polirribosomas que ocupan una proporción mayoritaria del citoplasma especialmente en la periferia de la célula. El resto del citoplasma está ocupado por algunas mitocondrias, abundantes lisosomas y moléculas de ferritina.

El núcleo es esférico y voluminoso, exhibe un color azul rojizo oscuro con heterocromatina y eucromatina distribuida uniformemente. Posee 2 a 3 nucleolos.

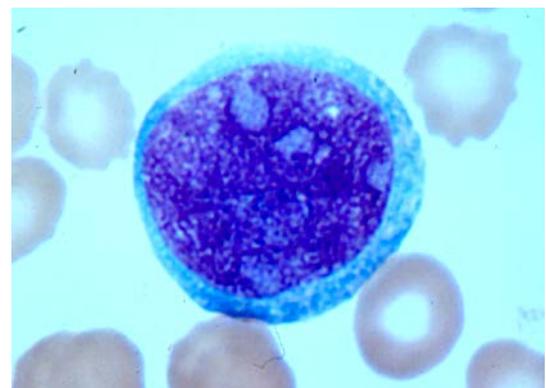


Figura Hematop. 12. Fotomicrografía de un proeritroblasto. Obsérvese la basofilia citoplasmática. Tinción de Wright, 1000x. (Carrillo Farga)

Es una célula que prolifera originando otros proeritroblastos. Cuando existe una disminución de eritrocitos en la sangre, células de las arteriolas aferentes del corpúsculo renal sintetizan y secretan **eritropoyetina**, factor

hormonal que estimula a las UFC eritrocíticas para que se diferencien en proeritroblastos y éstos mediante mitosis incrementan su población.

La diferenciación posterior del proeritroblasto originará al:

#### ❖ Eritroblasto basófilo.

Es una célula de menor tamaño que la anterior; mide entre 14 y 16  $\mu\text{m}$  de diámetro. El citoplasma es intensamente basófilo. El M.E. muestra un ligero incremento de los polirribosomas y de los gránulos de ferritina.

Algunos autores consideran que en el citoplasma de esta célula se inicia la síntesis de hemoglobina. Otros afirman que la síntesis de la hemoglobina se inicia en una estirpe celular posterior.

El núcleo posee un color azul rojizo con un nucleolo o a veces carece del mismo. Exhibe un predominio de heterocromatina (se observa en la forma de grumos burdos) sobre la eucromatina (figura hemat. 13).

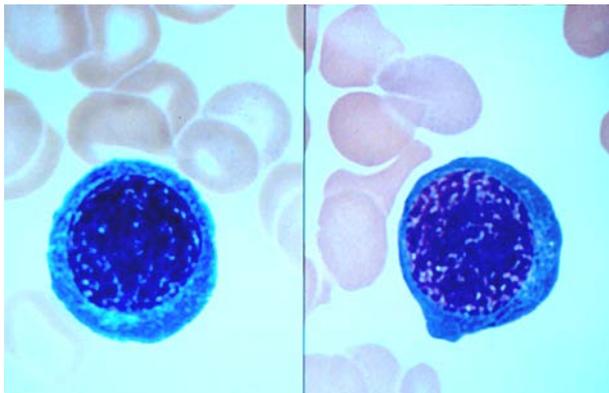


Figura Hemat. 13. Fotomicrografías de eritroblastos basófilos. Obsérvese el incremento de la basofilia citoplasmática. Tinción de Wright, 1000x. (Carrillo Farga)

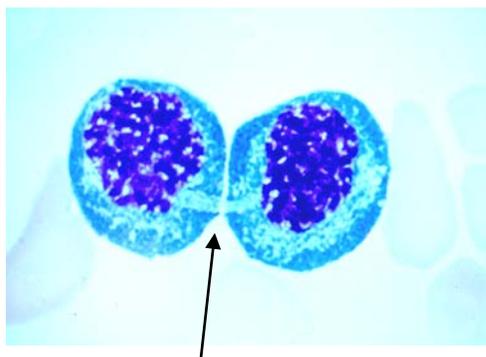


Figura Hemat. 14. Fotomicrografía de un eritroblasto basófilo en el proceso de división celular (citocinesis). Se distingue aún el puente de microtúbulos del huso mitótico. Tinción de Wright, 1000x. (Carrillo Farga)

Es una célula que también prolifera activamente (ver figura Hemat. 14). Por diferenciación se transforma en el:

#### ❖ Eritroblasto policromatófilo.

Esta célula mide de 12 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro, es más pequeña que la anterior. El citoplasma se tiñe de un color azul grisáceo con pequeñas zonas ligeramente anaranjadas o rosadas. Disminuye la cantidad de polirribosomas pero se incrementa la síntesis de hemoglobina.

El núcleo es esférico pero de menor tamaño y carece de nucleolos, la cromatina aparece densamente condensada y dispuesta en grandes grupos de disposición radial (fig. Hemat. 15).

Es una célula que se divide por mitosis. Cuando en ella se incrementa la acidofilia del citoplasma se transforma y diferencia en eritroblasto ortocromático o normoblasto.

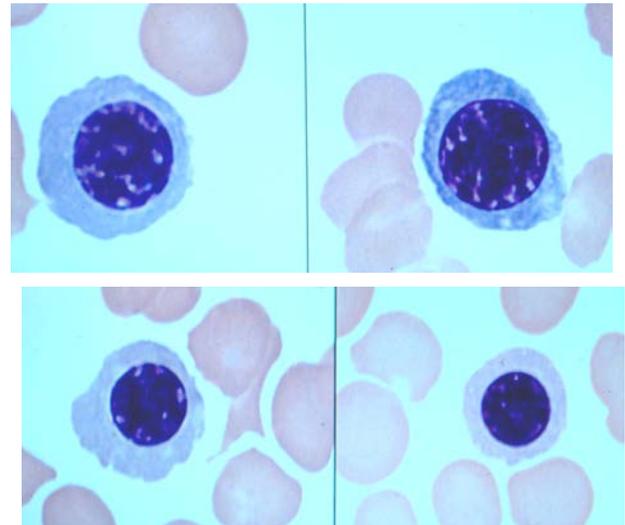


Figura Hemat. 15. Secuencia de fotomicrografías mostrando las modificaciones que se producen en un eritroblasto policromatófilo relacionadas con el núcleo (concentración de la cromatina) y en el citoplasma, la transformación de la basofilia en zonas de acidofilia. Tinción de Wright, 1000x. (Carrillo Farga)

#### ❖ Eritroblasto ortocromático, eritroblasto acidófilo o normoblasto.

Se caracteriza porque mide de 8 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro. Es una célula con un citoplasma de color rosa intenso (acidofilia citoplasmática) por una síntesis intensa de hemoglobina. Disminuye la cantidad de polirribosomas y se incrementa la presencia de moléculas de ferritina que, en ciertos casos, están rodeadas por una membrana constituyendo vesículas esféricas denominadas *siderosomas*.

El núcleo se reduce aún más de tamaño, muestra una cromatina totalmente condensada y adopta una posición excéntrica. Estas células, en la médula ósea, se ponen en estrecho contacto con macrófagos (células nodrizas) constituyendo nidos eritropoyéticos (fig. hemat.24). La cercanía con invaginaciones membranales de estos macrófagos facilita la actividad fagocítica de los mismos cuando los normoblastos expulsan el núcleo acompañado por una fina cubierta de membrana celular y escaso citoplasma, ver las figuras hemat. 16, 17 y 18. El núcleo expulsado es fagocitado por los macrófagos así como todas aquellas células eritropoyéticas que muestran algún defecto en su transformación. El normoblasto que expulsó el núcleo se transforma en reticulocito.

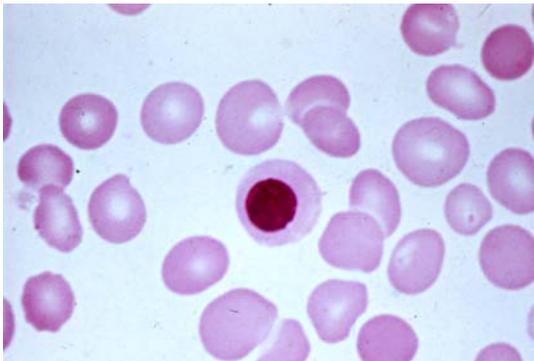


Figura Hemat. 16. Imagen microscópica de un normoblasto o eritroblasto acidófilo. Tinción de Wright, 1000x. (Carrillo Farga)

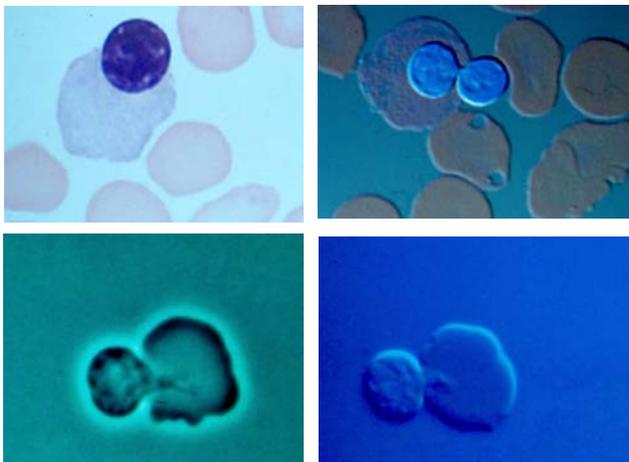


Figura Hemat. 17. Secuencia de imágenes para mostrar la expulsión del núcleo del eritroblasto acidófilo u ortocromático. Microscopía de campo claro, Tinción de Wright. Microscopía de contraste de fases y microscopía de Nomarsky. 1000x (Carrillo Farga).

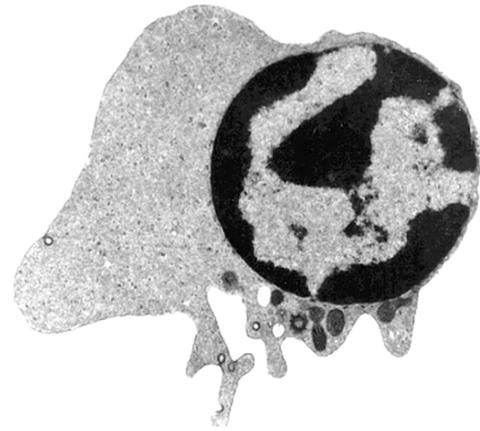


Figura Hemat. 18 Imagen electrónica de un Eritroblasto policromatófilo, normoblasto o eritroblasto acidófilo. Se observa el estadio previo a la expulsión del núcleo. Debajo del núcleo se visualizan escasos organelos. 10,000x. Ross y Pawlina 2012.

### ❖ Reticulocito.

Esta célula mide entre 8 a 9  $\mu\text{m}$  de diámetro. Carece de núcleo; en el citoplasma aún persisten ciertos organelos como mitocondrias y cantidades variables de polirribosomas.

La presencia de estos últimos se demuestra mediante la tinción con *azul brillante de cresil* (colorante vital) que tiñe de color azul oscuro los polirribosomas agrupados en forma de pequeños gránulos o filamentos (sustancia granulofilamentosa), como se observa en las figuras hemat.19a y 20, el citoplasma exhibe un color rosa como el de eritrocitos maduros.

Cuando a una suspensión de células sanguíneas se le añade una solución de *naranja de acridina* y se les observa mediante el microscopio de fluorescencia, los reticulocitos muestran gránulos y filamentos brillantes distribuidos uniformemente de un color rojizo anaranjado, fluorescencia positiva para ARN. Ver imagen Hemat.19b.

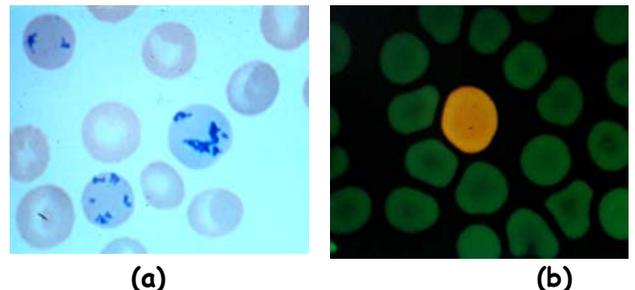


Figura Hemat.19. a) Imagen de Reticulocitos coloreados con azul brillante de cresil en los que se observa la sustancia granulofilamentosa. b) Reticulocito exhibiendo la presencia de ARN difuso de color anaranjado demostrado por la tinción del fluorocromo naranja de acridina.

Los reticulocitos existen en la sangre circulante de humanos en una proporción del 1 al 3% del total de eritrocitos. En roedores como la rata esta proporción es mayor, alcanza hasta un 7% aproximadamente.

La determinación o el recuento de reticulocitos en la sangre hacen evidente el trabajo de la médula ósea en su función de generar continuamente eritrocitos. Por ejemplo, si un individuo anémico (por disminución del número de eritrocitos), es sometido a un tratamiento médico para evitar el estado de anemia, el médico tratante confirmará la actividad aumentada de la médula ósea en la eritropoyesis cuando al efectuar el recuento de reticulocitos, el porcentaje de ellos se encuentre aumentado (un 5% a 7%, por ejemplo).

Los reticulocitos que circulan en la sangre periférica terminan de madurar en 24 a 48 horas. Una vez que en el reticulocito se metabolizan todos los polirribosomas, la célula se convierte en un **eritrocito** maduro.

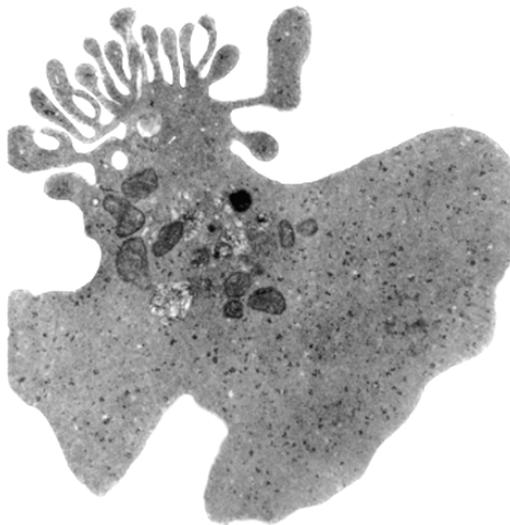


Figura Hemat. 20. Imagen electrónica de un reticulocito después de expulsar el núcleo. Se observa una serie de prolongaciones citoplasmáticas características de la célula que liberó el núcleo o algunos otros componentes. En el citoplasma permanecen restos de organelos (partículas de polirribosomas, mitocondrias, endosomas). Ross y Pawlina, 2012.

*Diariamente la médula ósea produce 25,000'000,000 de eritrocitos.*

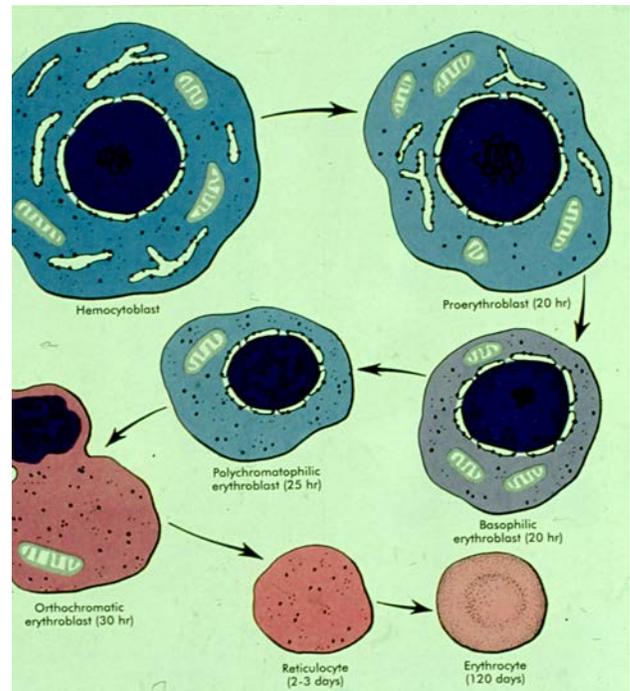


Figura Hemat. 21. Representación esquemática de las transformaciones morfológicas y tintoriales que ocurren en el Eritroblasto hasta que se transforma en un eritrocito.

### LEUCOPOYESIS.

Los leucocitos se originan también de la célula madre común para todas las células sanguíneas. Existen diferencias sustanciales en el origen posterior de cada una de ellas. Se ha mencionado que la célula madre primitiva, origina por división celular dos unidades formadoras de colonias: la **UFC-S** (unidad formadora de colonias sanguíneas). Algunos investigadores denominan también a esta célula, unidad formadora de colonias mieloide (UFC-M) pues genera todas las células de la sangre menos linfocitos y la **UFC-Ly** (unidad formadora de colonias linfáticas).

Hemos estudiado como se originan los eritrocitos a partir de una de las células hijas de la UFC-S, la denominada UFC E - Meg que, posteriormente originará por mitosis UFC monofiléticas (la eritroide UFC-E y la megacariocítica UFC-Meg).

Otra de las células hijas de la UFC-S es la unidad formadora de colonias granulocíticas (UFC-Gr) que, al dividirse origina una célula polifilética:



Figura Hemat. 22. Imágenes microscópicas de los diversos componentes de la serie eritropoyética.

el Mieloblasto, identificable morfológicamente en un extendido de médula ósea.

La otra célula hija derivada de las UFC-S es la unidad formadora de colonias monoblásticas (UFC-mon) que como célula única generará monocitos.

### GRANULOPOYESIS.

Los granulocitos derivan de una célula polifilética denominada

#### ❖ Mieloblasto.

Esta célula es forma redondeada, mide aproximadamente entre 12 a 15  $\mu\text{m}$  de diámetro. Se caracteriza porque presenta un núcleo esférico, con cromatina fina y laxa que se tiñe de un color azul rojizo, posee uno o dos nucleolos. El citoplasma exhibe basofilia azul claro con una serie de grumos coloreados de azul más intenso (fig. Hemat. 23). Se divide activamente y sus células hijas se diferencian para formar los promielocitos.

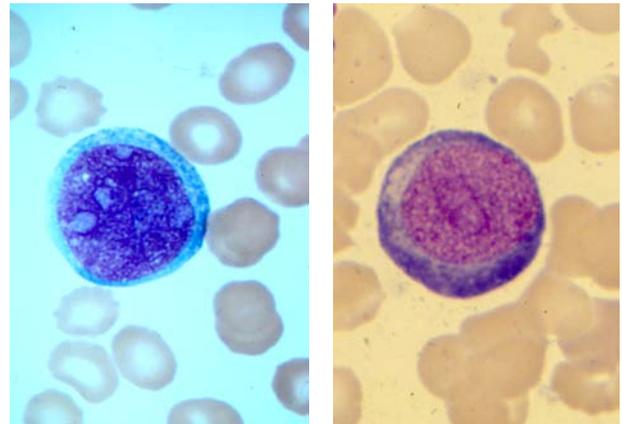


Figura Hemat. 23. Mieloblastos. Tinción de Wright. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

#### ❖ Promielocitos.

Son células ligeramente más grandes que las anteriores. Miden entre 16 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro. Poseen un núcleo redondeado u ovalado, con grumos de cromatina más gruesos que se colorean de azul rojizo. Muestran uno o dos nucleolos. El citoplasma es más abundante y exhibe un color azul claro con la presencia de gránulos inespecíficos llamados también azurófilos (de color violeta). Estos gránulos son la representación de lisosomas (Fig. 26) Los

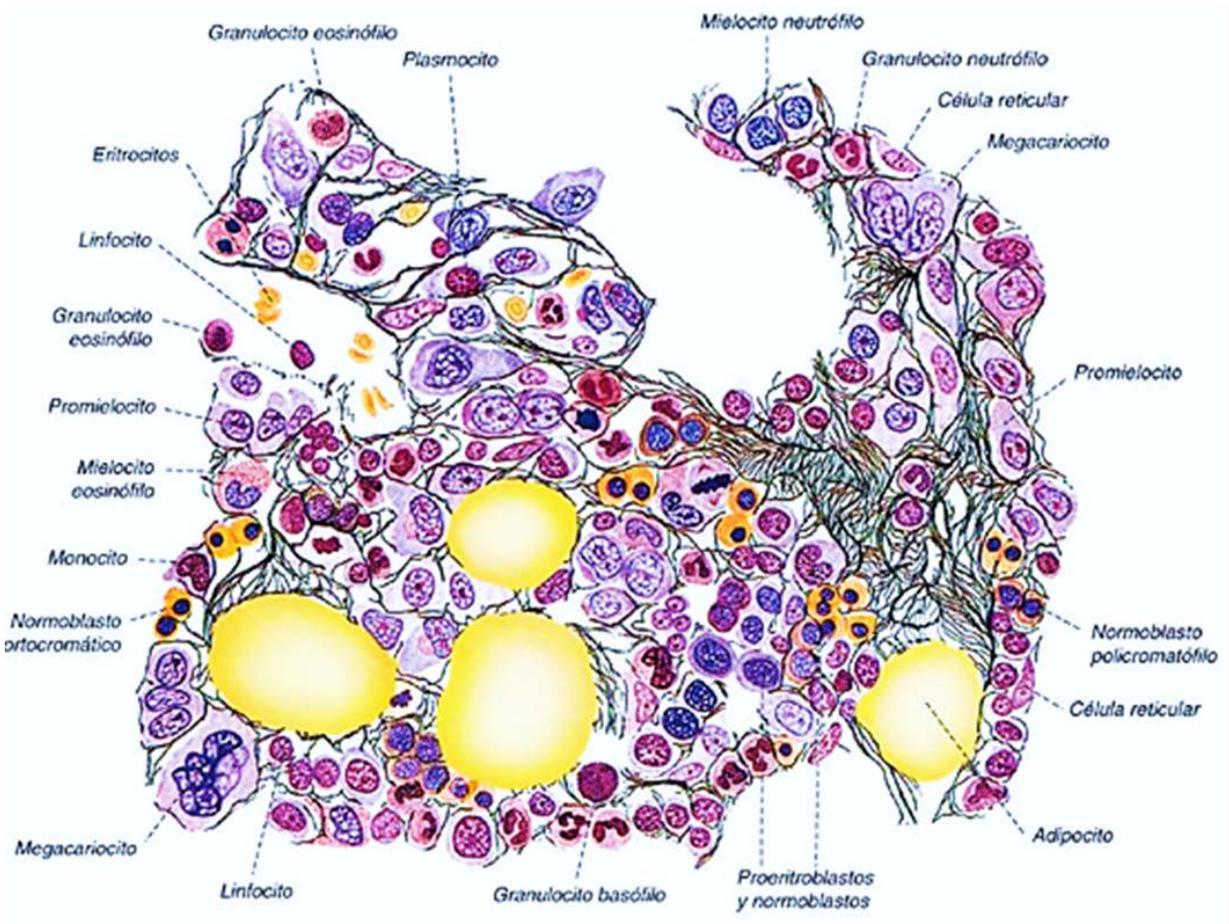


Figura Hemat. 24. Representación esquemática de los diversos componentes celulares y tisulares de la médula ósea hematopoyética. Maximow, Bloom and Fawcett.

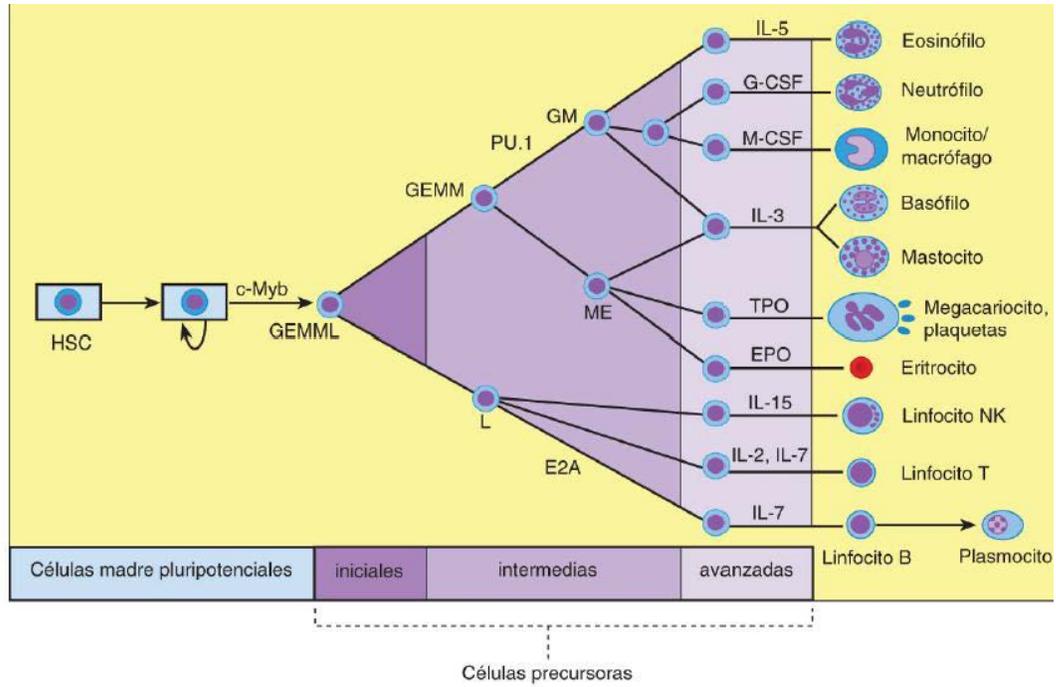


Figura Hemat. 25. Representación, mediante un dibujo de la estructura histológica de la médula ósea hemocitopoyética y de las células que lo constituyen. Figura de Gartner.

promielocitos, por mitosis y diferenciación, originan a los mielocitos

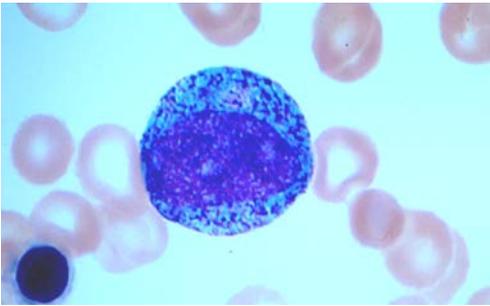


Figura Hemat. 26. Imagen de un promielocito, Obsérvese la gran cantidad de gránulos azurófilos. Carrillo Farga.

#### ❖ Mielocitos.

Son células que reducen su tamaño hasta alcanzar un diámetro que oscila entre 12 a 14  $\mu\text{m}$ . Poseen un núcleo excéntrico y con uno de sus bordes aplanados. La cromatina se condensa cada vez más y no siempre es posible observar algún nucleolo. El citoplasma muestra una ligera basofilia y contiene gránulos inespecíficos azurófilos así como los denominados gránulos específicos: neutrófilos, eosinófilos o acidófilos y basófilos; por lo tanto existen mielocitos neutrófilos, mielocitos eosinófilos y mielocitos basófilos. (Figuras En esta etapa es posible reconocer las células antecesoras monofiléticas de cada uno de los granulocitos. Estas células aún experimentan mitosis para generar los

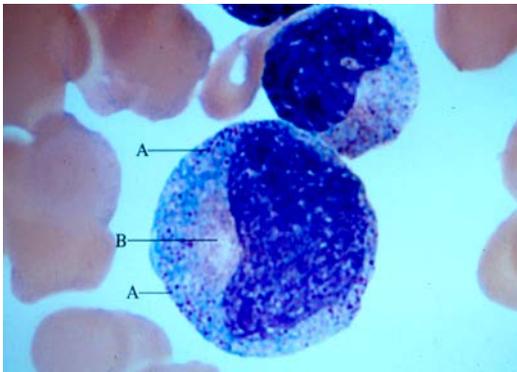


Figura Hemat. 27. Imagen microscópica de un mielocito. Se visualizan núcleos con cierta escotadura, imagen negativa del aparato de Golgi, gránulos inespecíficos y específicos. Carrillo Farga...

❖ **Metamielocitos.** También se les denomina juveniles.

Exhiben un tamaño similar a las células que los originan; miden entre 10 a 14  $\mu\text{m}$  de diámetro. El

núcleo modifica su forma; se hace ligeramente escotado adoptando la forma arriñonada; con la cromatina bastante condensada en grumos gruesos. A los metamielocitos que pertenecen a la serie neutrofilica, se les puede observar en un frotis de sangre periférica; y se reconocen como o neutrófilos o juveniles. **Ver Figs Hemat. 27, 28.** Es mucho más difícil observar estas formas en las series eosinófilica y basofílica, **(figuras Hemat. 30 y 31).**

El citoplasma de estas células es de un color azul pálido y contiene abundantes gránulos específicos y también gránulos azurófilos. Los metamielocitos ya no se dividen, continúan su diferenciación y maduración para convertirse en los neutrófilos abastados.

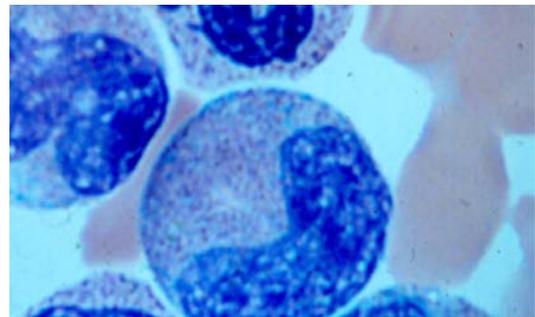


Figura Hemat. 28. Imagen microscópica de un metamielocito. Obsérvese la presencia de gránulos neutrófilos. Carrillo Farga.

#### ❖ Neutrófilos abastados, en cayado o células en banda.

Se les denominan así porque el núcleo se alarga y adopta la forma de una salchicha curva o en forma de herradura. El citoplasma es de un color azul pálido con abundantes granulaciones neutrofilas y azurófilas. Miden entre 10 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro. Estas células circulan en la sangre periférica; existen en mayor cantidad cuando el organismo se enfrenta a un proceso infeccioso agudo, **ver fig. Hemat. 29.** Cuando los neutrófilos abastados segmentan su núcleo en lóbulos que oscilan entre 2 a 6, es que han alcanzado su madurez morfológica y funcional. Cuando más lóbulos poseen, los neutrófilos tienen mayor tiempo circulando en torrente sanguíneo y por lo tanto entran a un proceso de envejecimiento celular. En esta etapa simplemente se les denomina **neutrófilos** o **neutrófilos segmentados.**

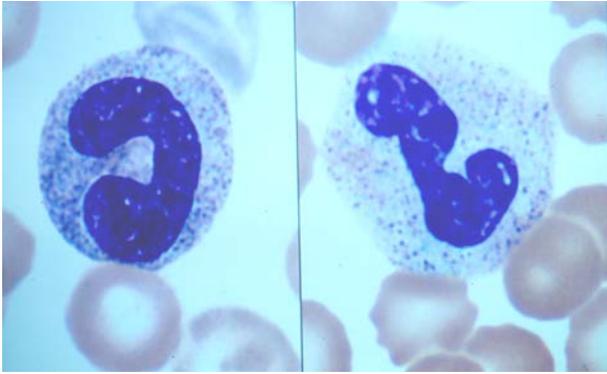


Figura Hemat.29. Imágenes microscópicas de abastados o neutrófilos en banda, Carrillo Farga. En el caso de la maduración morfológica y funcional de los **eosinófilos** y los **basófilos**, las dos últimas etapas descritas para los neutrófilos, son relativamente difíciles de observar. En improntas bien fijadas y coloreadas, sin embargo, se logran visualizar estas etapas de futuros eosinófilos y basófilos, **ver figuras Hemat. 30 y 31**. Es frecuente que, después de la etapa de metamielocitos, se observen en la sangre circulante ejemplares maduros de eosinófilos y basófilos.

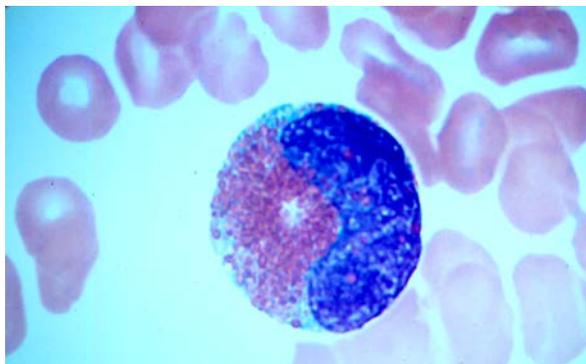
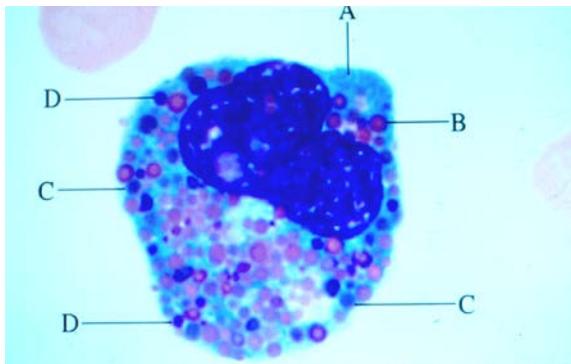


Figura Hemat. 30. Imágenes de células de la serie eosinofílica: se muestran un mielocito y un metamielocito. Carrillo Farga.

Hace algunos años se consideraba que los basófilos al abandonar la circulación sanguínea e

instalarse en el tejido conjuntivo se transformaban en células cebadas (mastocitos) Esta aseveración se basaba en que ambas células tenían características similares tintoriales y funcionales del contenido de sus gránulos. Actualmente, mediante la utilización de detectores de marcadores membranales (IL3) y de análisis del contenido de sus gránulos, se ha podido demostrar que las células cebadas derivan de células antecesoras diferentes a las que originan a los basófilos. Es decir no son células exactamente iguales en sus características morfológicas y funcionales (las células cebadas poseen núcleos esféricos) aunque deben derivar de la etapa de mielocito basófilo, el cual ante ciertos factores de maduración se transforman en mastocitos o células cebadas cuyos núcleo no se lobulan (**Fig. Hemat. 32**).

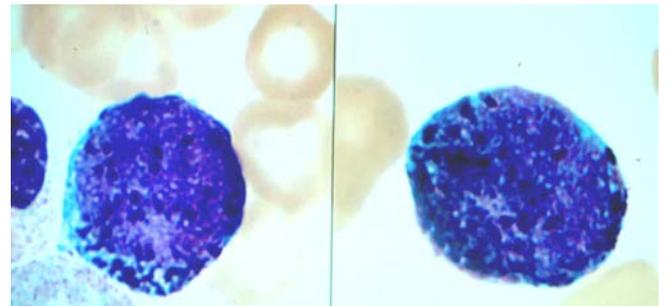


Figura Hemat.31. Imágenes de la serie basofílica, se observan un mielocito y un metamielocito. Carrillo Farga.

Ambas células comparten un ancestro común; estas células tienen receptores para la Ig E , en cambio se diferencian porque en los gránulos de los basófilos se pueden detectar mediante citoquímica la enzima peroxidasa que está ausente en las células cebadas pero éstas poseen gránulos que contienen fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina las cuales no existen en los basófilos.

*Cada día, la médula ósea de un adulto produce aproximadamente 800,000 neutrófilos, 170,000 eosinófilos y 60,000 basófilos.*

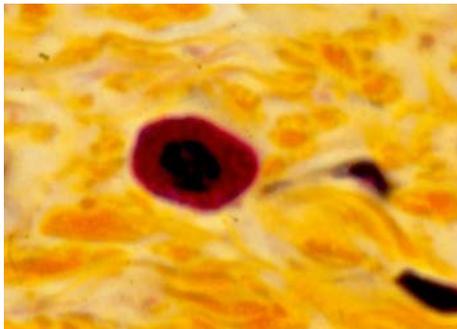
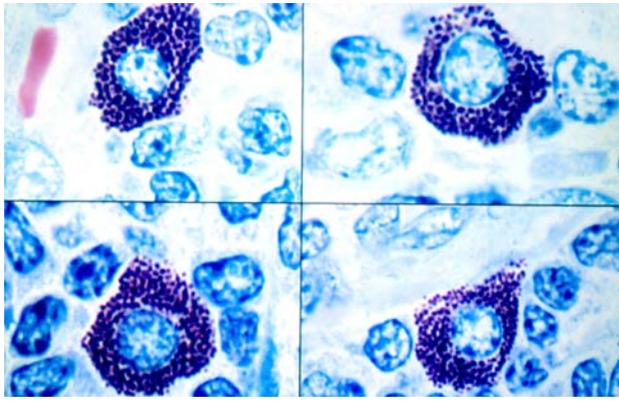


Figura Hemat. 32. Imágenes de Mastocitos o células cebadas. Tinción con azul de toluidina (Carrillo Farga) y el tricrómico de Hematoxilina, floxina y safranina (HPS), respectivamente. 1.000x

### MONOCITOPOYESIS.

La generación de monocitos pasa por dos etapas de proliferación y diferenciación celular. Las unidades formadoras de colonias monocíticas (UFC-M) se dividen y originan a los **monoblastos** (algunos autores les denominan **promonocitos**), células identificables morfológicamente en un extendido de sangre. (fig. Hemat. 33 y 34). Estas células se caracterizan porque miden entre 18 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro. Poseen un núcleo ligeramente excéntrico de forma arriñonada, y con cromatina fina y distribuida uniformemente. El citoplasma es de un color azul pálido con abundantes gránulos azurófilos. Los promonocitos crecen un poco más y se transforman en los:

#### ❖ **Monocitos maduros.**

Estos miden entre 18 a 24  $\mu\text{m}$  de diámetro. Los núcleos se hacen más escotados y la cromatina se dispone equitativamente en eucromatina y heterocromatina (fig. Hemat. 35 y 36). La basofilia del citoplasma se atenúa un poco y se incrementa el número de gránulos azurófilos. Los monocitos maduros abandonan los capilares

sanguíneos y se distribuyen en varios tejidos para transformarse en los diversos tipos de macrófagos que se han descrito en el capítulo correspondiente (fig. Hemat. 36 B y C).

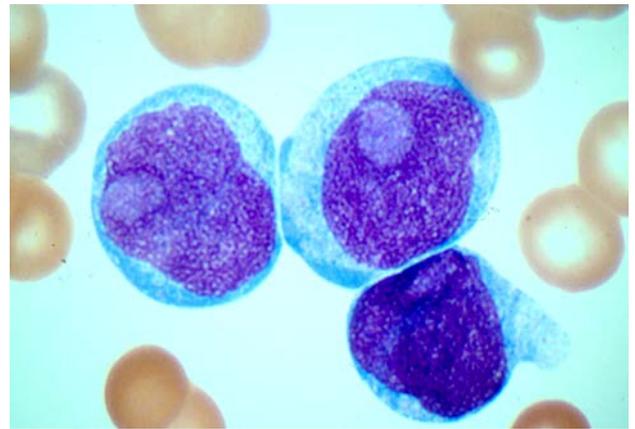


Figura Hemat 33. Imágenes microscópicas de Monoblastos. Tinción de Wright. 1,000x Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

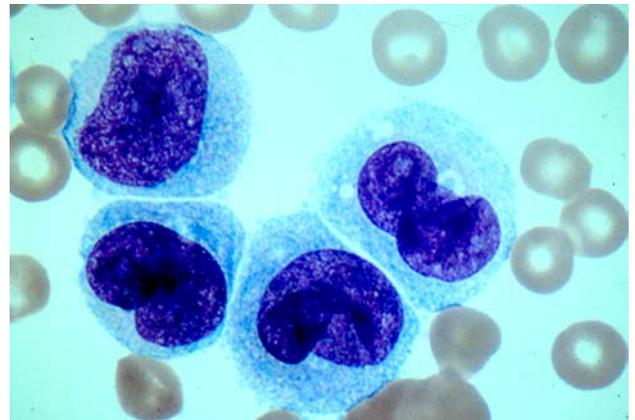


Figura Hemat. 34. Imágenes microscópicas de promonocitos. Tinción de Wright. 1,000x Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

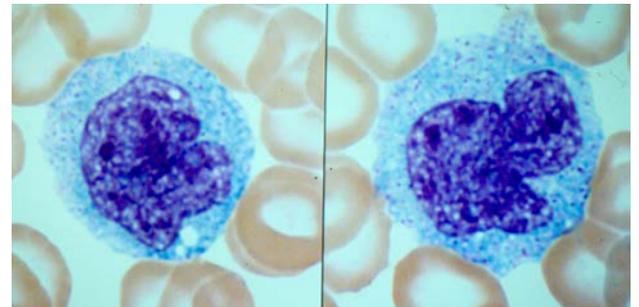
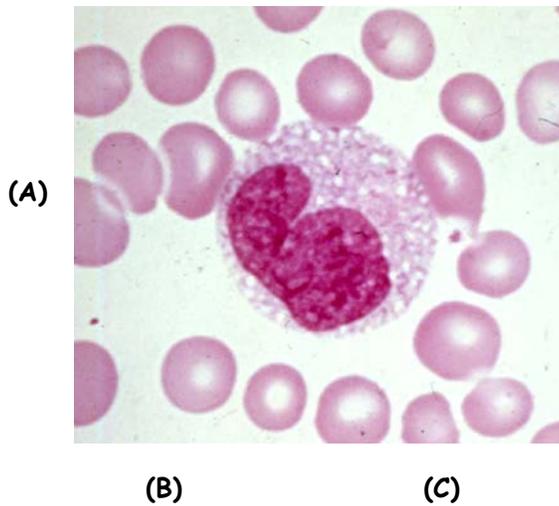
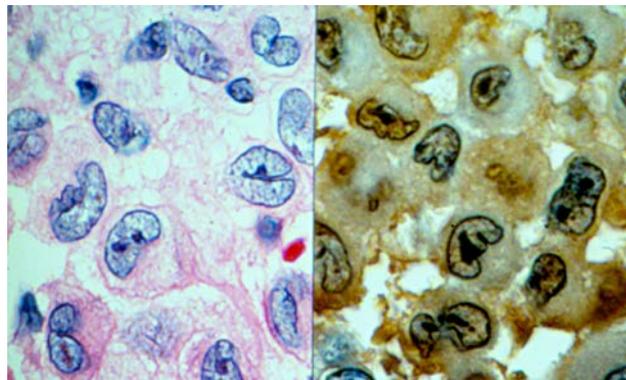


Figura Hemat. 35. Imágenes microscópicas de Monocitos. Tinción de Wright. 1,000x Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga



(A)



(B)

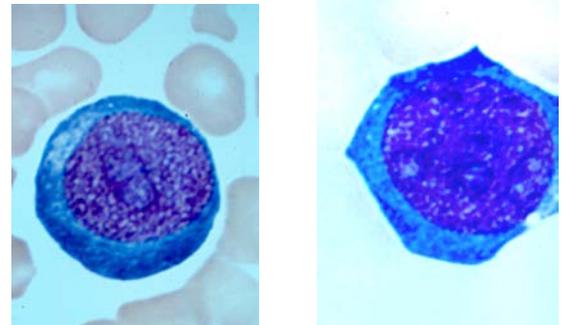
(C)

Figura Hemat. 36. Imágenes microscópicas de Monocitos. A) Tinción de Wright. 1,000x. Fotomicrografías de macrófagos. B) tinción de Hematoxilina - Eosina 600x. C) Tinción inmunohistoquímica para demostrar S-100. B) Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

*La médula ósea libera diariamente 1,000'000,000 monocitos*

### LINFOPOYESIS.

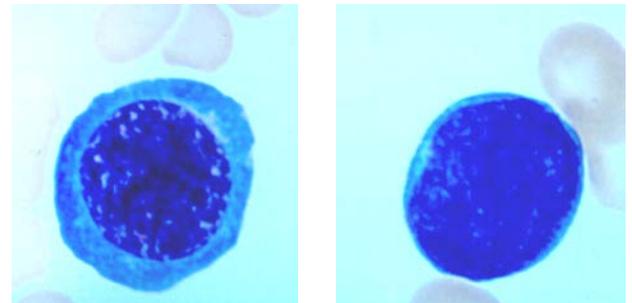
La célula madre pluripotencial origina la UFCL y ésta, mediante mitosis, genera dos células, Las unidades formadoras de colonias linfocíticas tipo B (UFC-LyB) y las del tipo T (UFC-LyT). Ambas células son unipotenciales, (Fig. Hemat. 37a y 37b) En estas condiciones abandonan la médula hematopoyética para incorporarse a la circulación sanguínea. Ninguna de estas células consideradas también como linfoblastos B o T (Fig. Hemat. 38) poseen capacidad de generar respuesta inmunológica. Para adquirirla deben trasladarse a ciertos órganos donde proliferan e iniciar procesos de expresión de marcadores membranales específicos.



( UFC-Ly B)

(UFC-Ly T)

Figura Hemat. 37. Fotomicrografías Unidades formadoras de colonias linfoblásticas. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga



Linfoblasto "B"

Linfoblasto "T"

Figura Hemat. 38. Fotomicrografías de linfoblastos "B" y "T". Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

Las células linfoblásticas tipo B migran, en las aves, a la bursa de Fabricio, pequeño divertículo situado en la pared dorsal de la cloaca donde después de proliferar y diferenciarse se vuelven inmunocompetentes para constituir la población de los linfocitos B. En los mamíferos los linfoblastos B retornan a la médula ósea, ámbito donde se vuelven inmunocompetentes.

Las células linfoblásticas tipo T proliferan y migran hacia la corteza del timo. En ese lugar continúan proliferando, maduran y se vuelven inmunocompetentes. En este lugar, muchas de ellas logran interactuar con antígenos propios del organismo y desconocer a las moléculas del complejo de histocompatibilidad, por lo tanto deben ser destruidas mediante apoptosis y luego ser fagocitadas por macrófagos. Los linfocitos T que no son destruidos migran hacia la médula del timo en la forma de linfocitos T ingenuos donde expresan marcadores de superficie específicos que los diferencian en la variedad de linfocitos T conocidos.

Los linfocitos B y T después de su diferenciación se trasladan a los diversos tejidos y órganos linfáticos allí proliferan para constituir familias o clonas de linfocitos específicos en ciertos lugares determinados. Los linfocitos "B" al ser retados antigénicamente se transforman en *plasmocitos o células plasmáticas*, ver fig. Hemat. 39, 40 y 41)

*Los linfocitos se producen en una cantidad aproximada de 75'000,000 diariamente.*

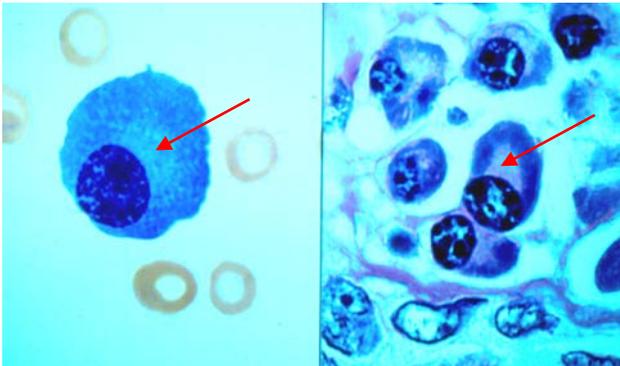


Figura Hemat. 39. Fotomicrografías de células plasmáticas A) En la circulación sanguínea y B) en el tejido conjuntivo. En estas fotomicrografías es notoria la zona de la imagen negativa del aparato de Golgi (flechas). Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

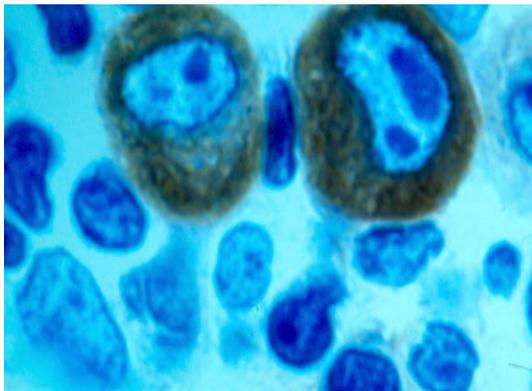


Figura 40. Imágenes de dos linfocitos "B" localizados en el centro germinativo de un folículo linfático exhibiendo la reacción positiva para IgG. Imagen obtenida por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

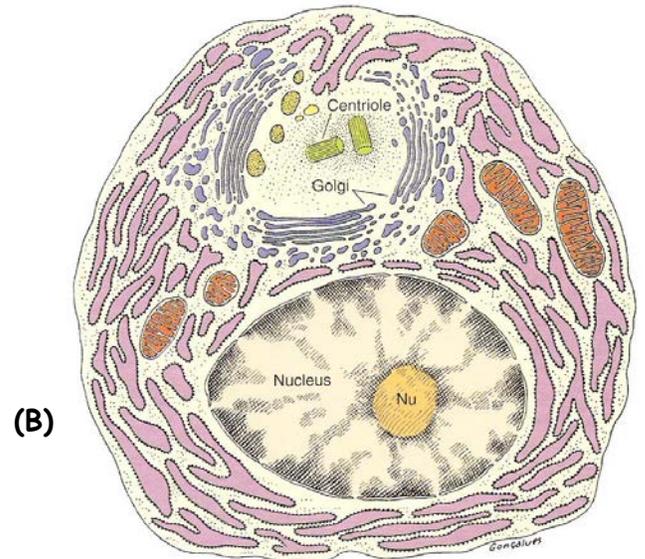
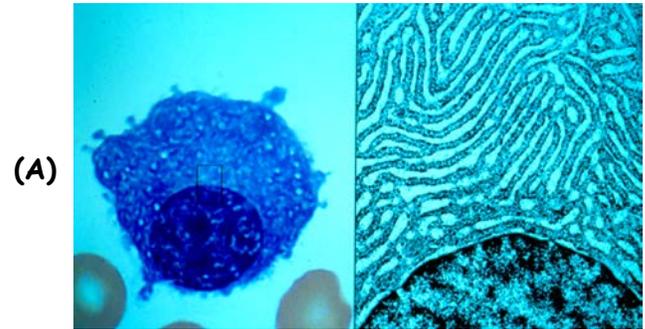


Figura Hemat. 41. A) Fotomicrografía e imagen electrónica de células plasmáticas. Se visualiza la intensa basofilia del citoplasma y la presencia de abundante R.E. rugoso en la imagen electrónica. B).El esquema muestra los diversos componentes citoplasmáticos de un plasmocito observados a través del M. E. de trasmisión.

### TROMBOCITOPOYESIS.

Las plaquetas o trombocitos se originan a partir de la célula unipotencial denominada unidad formadora de colonias megacariocíticas (UFC-Meg). Esta célula crece, multiplica su material nuclear pero no se divide (endomitosis). Alcanza un tamaño de 25 a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro y se transforma en el

#### ❖ **Megacarioblasto.**

Es una célula de contorno redondeado, núcleo multilobulado, con un contenido de material genético poliploide (8n aproximadamente). Con un citoplasma ligeramente acidófilo con zonas basófilas. La replicación del DNA sin la división del citoplasma se considera un requisito indispensable para la generación de las

plaquetas. Este efecto duplicador del material genético se debe a la influencia de un factor sanguíneo denominado trombopoyetina. La poliploidía del núcleo multilobulado propicia que se genere una gran cantidad de citoplasma con un contenido rico en granulaciones de diverso contenido (Figura Hemat. 42).

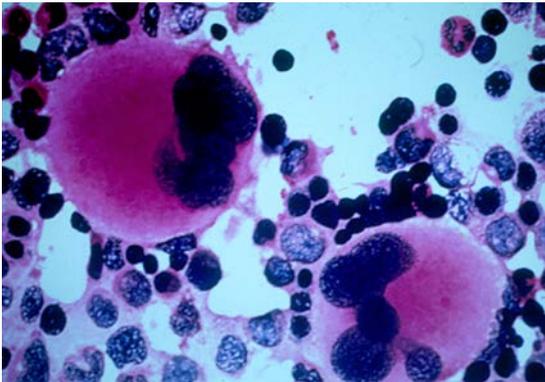
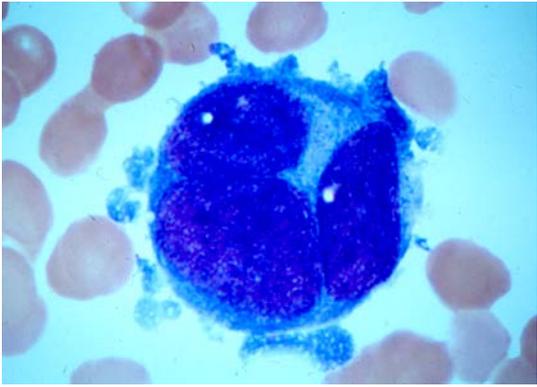


Figura Hemat. 42 Fotomicrografías de megacarioblastos diploides y tetraploides. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

#### ❖ *Megacariocito.*

Es la célula resultante del crecimiento del megacarioblasto... El megacariocito alcanza tamaños considerables cercanos a 60 a 80  $\mu\text{m}$  de diámetro.

Para la formación de las plaquetas en el citoplasma de esta célula, se forman una serie de membranas internas que se anastomosan entre sí y van seccionando porciones de citoplasma que están rodeadas por su propio contorno membranoso.

Las membranas internas anastomosadas se inician como pequeñas vesículas, aisladas en un principio pero luego van confluyendo hasta constituir cisternas que separan secciones de citoplasma, ver figs. Hemat. 43 y 45 y 46.

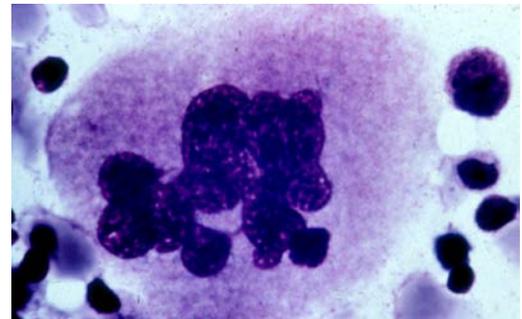
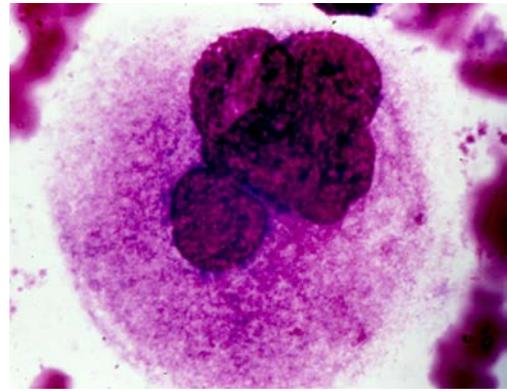


Figura Hemat. 43. Fotomicrografías de megacariocitos poliploides, exhibiendo la fragmentación del citoplasma iniciando la formación de plaquetas. Imágenes obtenidas por el Dr. Joaquín Carrillo Farga

Las vesículas y cisternas se fusionan con el plasmalema del megacariocito marcando pequeñas áreas de las futuras plaquetas. Éstas se separan cuando los bordes del megacariocito extienden pequeñas prolongaciones pseudopódicas que se insinúan entre las células endoteliales de los capilares sinusoidales de la médula ósea. Al forzar su entrada a la luz del capilar, cada porción del citoplasma, demarcado por los canales de sus contornos, se separa para constituir las plaquetas definitivas (figuras Hemat. 44, 45 y 46).

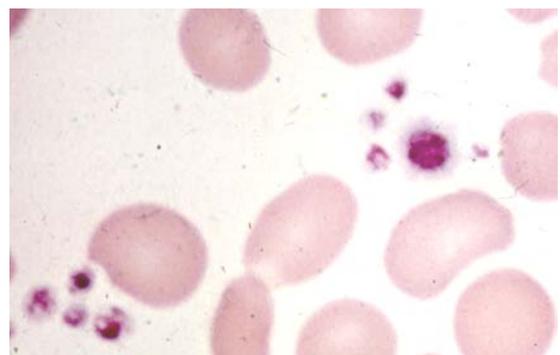


Figura Hemat. 44. Se observan plaquetas de diverso tamaño. Frotis de sangre teñido por el colorante de Wright. 1,000x

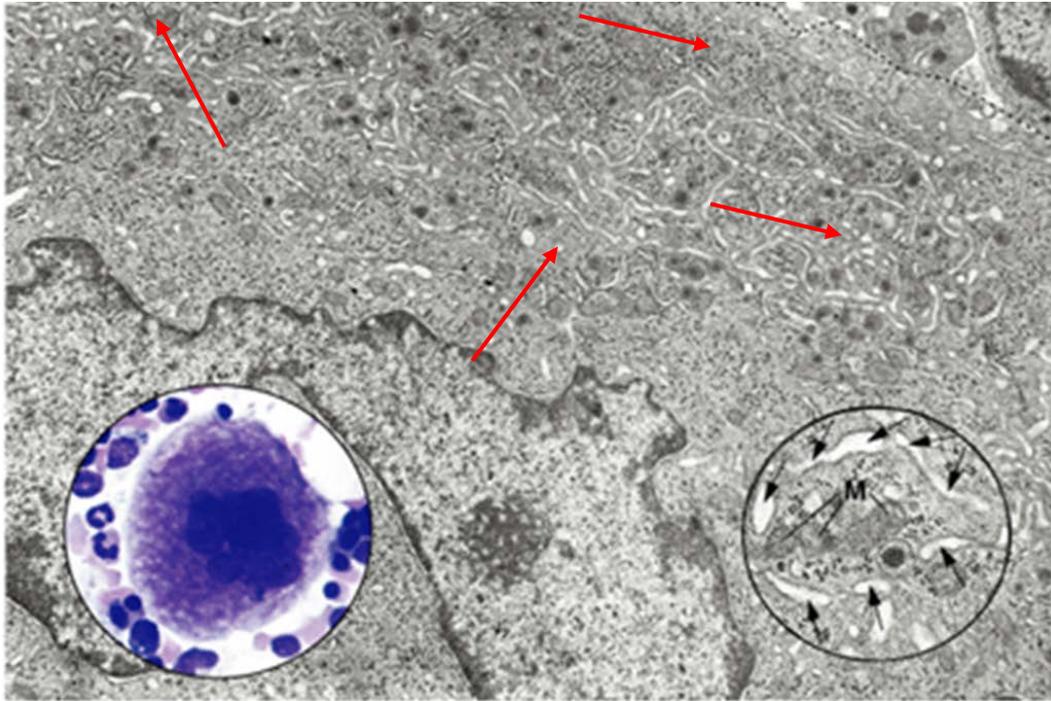


Figura Hemat. 45. Imágenes de megacariocitos. Con microscopía electrónica: Se observa el citoplasma mostrando los "canales" de segmentación futura de las plaquetas, 13,000x. En el inserto de la derecha, a mayor aumento, se exhibe una plaqueta señalada por flechas, 30,000x. En el inserto de la izquierda: un megacariocito teñido con Wright. 1,000x

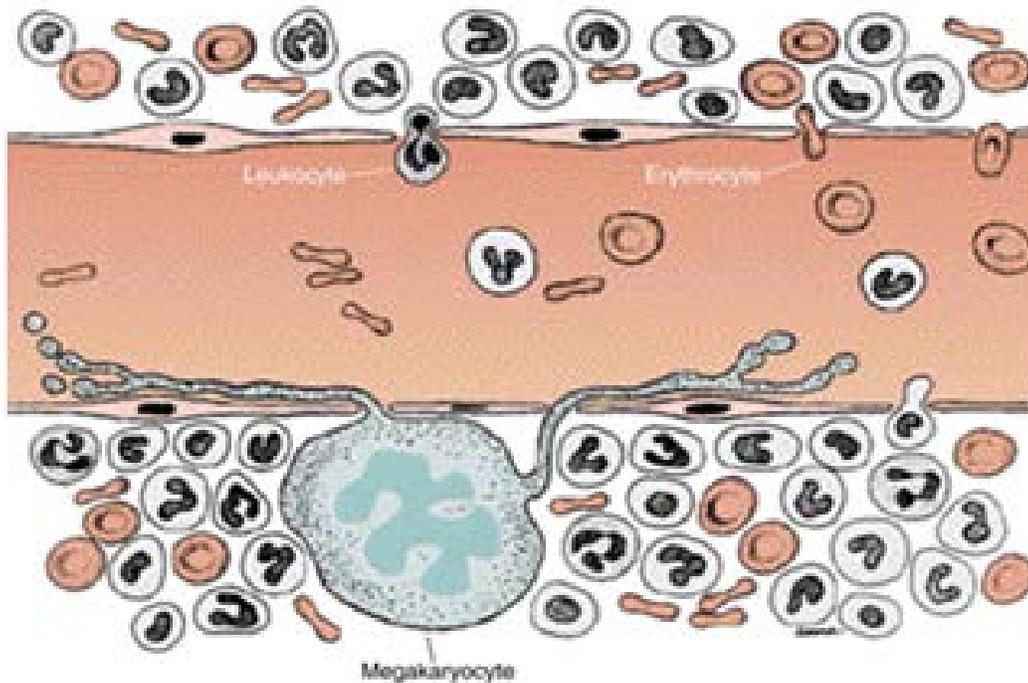
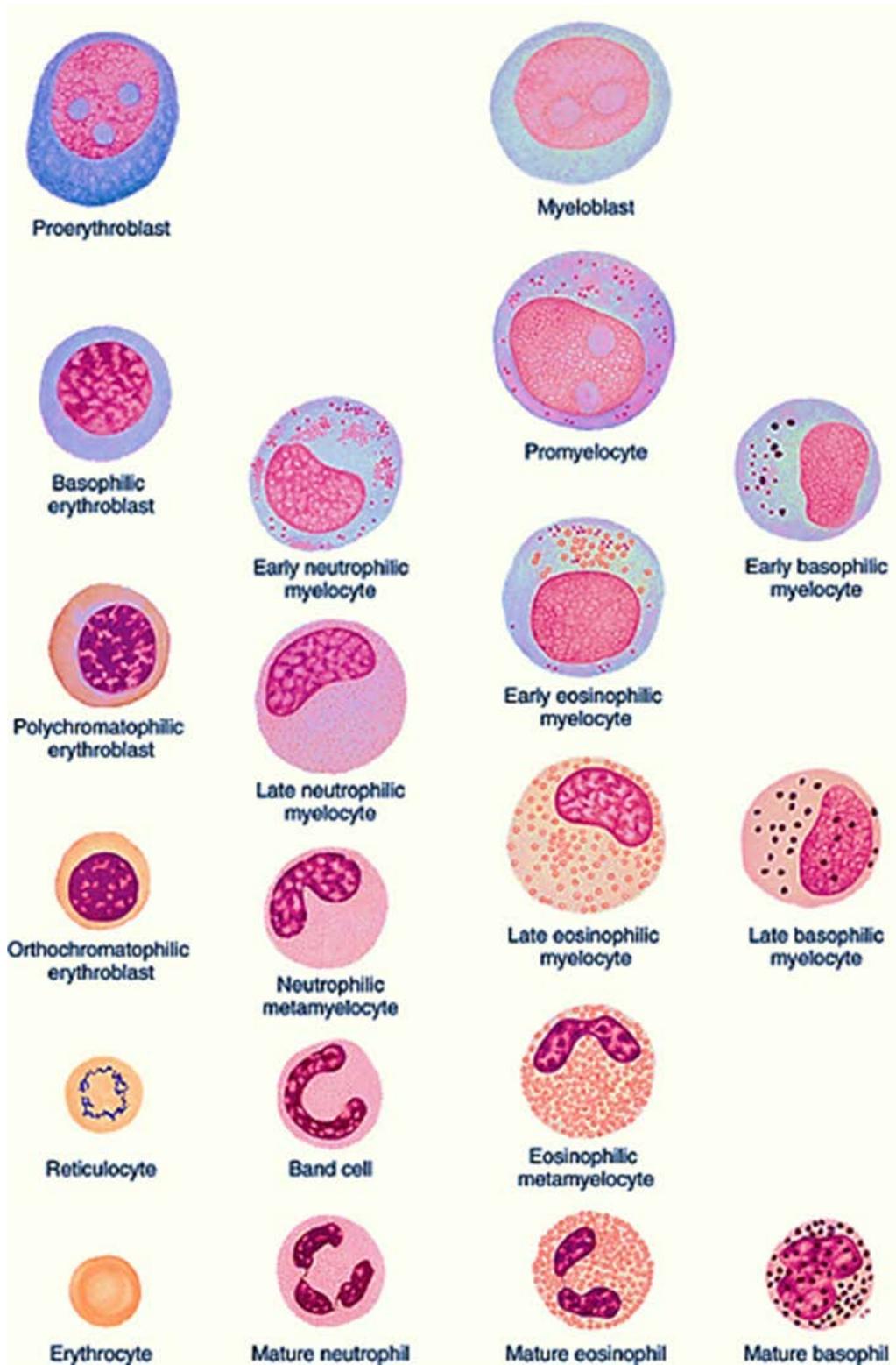
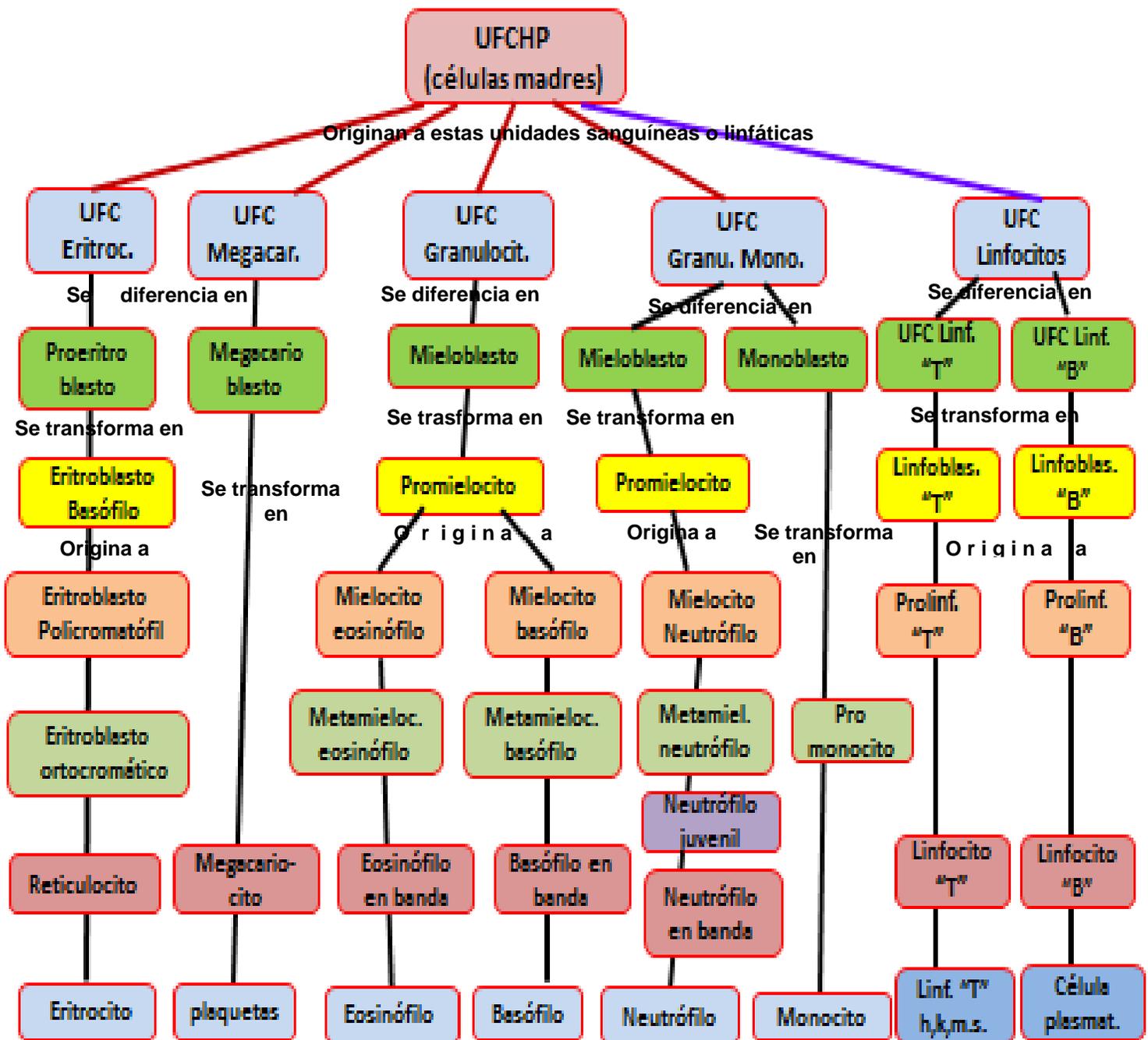


Figura Hemat.46. Representación esquemática del proceso mediante el cual un megacariocito incorpora a la circulación sanguínea porciones del citoplasma para constituirse en plaquetas. Junqueira y Carneiro, 2006.



Representación esquemática de los diversos componentes celulares que se forman durante la hematopoyesis sanguínea o mieloide (eritrocítica y granulocítica).



Mapa conceptual de las diversas series hematopoyéticas con sus correspondientes estadios celulares de proliferación y diferenciación hasta llegar a transformarse en células morfológica y funcionalmente maduras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**Carrillo Farga, J. & Amador Guerrero, María Teresa.**, Maduración de las células sanguíneas. Editorial Cybercell. 2007.

A disease of Daphnia caused by a yeast. A contribution to the theory of phagocytes as agents for attack on disease-causing organisms. **Elias Metschnikoff, 1884.**

**Majno, G. Joris, I.** *Cells, Tissues and Disease. Principles of general pathology.* 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press. 2004.

**Murphy, K. Travers, P. Walport, M.** *Inmunobiología de Janeway*, 7a ed. McGraw-Hill, 2009.

**Gartner LP y Hiat JL.** *Histología. Texto y atlas.* 3<sup>a</sup> edición. McGraw-Hill Interamericana. México. **2008**

**Geneser F.** *Histología.* 3<sup>a</sup> edición. Editorial Médica Panamericana, México. 2000

**Karp G.** *Biología Celular y Molecular.* 5<sup>a</sup> edición McGraw-Hill Interamericana. México. 2009.

**Roitt I., Brostoff J. y Male D.** *Immunology.* 3a edition Mosby. England. 1993.

**Ham, D.H. y Cormack D.** *Tratado de Histología.* 8<sup>a</sup> edición Editorial Interamericana 1983.

**Junqueira, L.C. and Carneiro, J.** *Basic Histology. Texto y Atlas.* 11a Edition. McGraw-Hill. 2005

**Sobotta, J. y Welsch, U.** *Histología.* 2<sup>a</sup> edición. Editorial medica panamericana. 2009.

**Von Herrath, E.** *Atlas de histología y anatomía microscópica humanas.* Editorial Científico-Médica. 1965.

**Boya-Vegue, J.** *Atlas de Histología y Organografía microscópica.* Editorial Médica Panamericana. 1996.

**Ross, M. H., Pawlina, W.** *Histología. Teoría y Atlas color con Biología Celular y Molecular.* 5<sup>a</sup> edición. Editorial Médica panamericana.2007.