



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HEMATOPOYESIS, PRESENTACIÓN EN TERCERA
DIMENSIÓN.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALMA DOLLY PÉREZ MARTÍNEZ

TUTORA: DRA. SANTA PONCE BRAVO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Díos por que me ha acompañado a lo largo de toda mi vida por escucharme y ayudarme ante mis gritos de auxilio, por darme salud y serenidad...

A mi madre: que me apoyó anímica, moral, material y económicamente durante todos estos años, por la aceptación incondicional y el apoyo mutuo que hemos conquistado. A Mírelle: por ayudarme siempre que lo necesito, A Jorge, Arantxa y Alberto: por ser y estar, por compartir el espacio y los momentos significativos conmigo. Y a toda mi familia gracias por aguantarme.

A todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona y presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todo las circunstancias posibles, también son parte de esta alegría, LOS RECUERDO. A todos los personajes que han dejado huella en mi vida que han sido fuente de alegría a lo largo de estos años por nuestros encuentros y reencuentros mágicos, por nuestra amistad.

A mis profesores que han compartido conmigo sus conocimientos y que me han enseñado que vale la pena superarse, especialmente a la Dra. SANTA Ponce por que digno ejemplo, por sus enseñanzas y por su apoyo en la realización de este trabajo No puede responder otra cosa que gracias y gracias.

A Abraham Mendoza porque hizo un trabajo excelente en las imágenes del presente trabajo y sin su ayuda no hubiera sido posibles gracias.

A la UNAM que me ha acogido durante estos años de mi vida, primero en la Prepa 5 después en la FOacultad de Odontología porque desde pise sus instalaciones "mi corazón azul y miel dorada es gracias"

Dedicado a:

A la memoria de padre

Mi mamá, Mírelle, Jorge Arantxa, Jaquelin. Alberto
Bety, Ximena, Liliana, Isela, Juan Carlos, Nelly, Viki
Penélope Edgar, David, Clau....



Índice

I. Introducción	1
II. Marco teórico	
Tejidos hematopoyético y linfoide	2
1. Hematopoyesis	2
1.1. Diferenciación hematopoyética	3
1.2 Células madre hematopoyéticas pluripotenciales	4
1.3 Células hematopoyéticas progenitoras	5
2. Factores de crecimiento hematopoyéticos	8
2.1 Factores de crecimiento multilínaje	10
2.1.1 Interleucina 3	10
2.1.2 Factor estimulante de colonias de granulocitos –macrófagos	11
2.1.3 Interleucina 1	11
2.1.4 Interleucina 6	13
2.1.5 Interleucina 11	12
2.1.6 Factor de la célula progenitora	14
2.2 Factores de crecimiento específicos	15
2.2.1 Factor estimulante de colonias de granulocitos (FCG)	15
2.2.2 Eritropoyetina	15
2.2.3 Factor estimulante de colonias de monocitos	16
2.2.4. Trombopoyetina	16
2.2.5. Interleucina 2	16
2.2.6 Interleucina 4	17
2.2.7 Interleucina 5	17
2.2.8 Interleucinas 7, 8 y 9	17
2.3 Correlaciones clínicas de los factores de crecimiento	18
3. Etapa de eritropoyesis	22
3.1 Proeritroblasto	24
3.2 Proeritroblasto basófilo	25



3.3. Eritroblasto policromatófilo	26
3.4. Eritroblasto ortocromatófilo	28
3.4.1 Extracción del núcleo	28
3.5. Reticulocito	29
4. Mielopoyesis	32
4.1. Etapa de granulocitopoyesis	33
4.2. Mieloblastos	33
4.2.1 Mielocito neutrófilos	35
4.2.2. Metamielocito neutrófilo	36
4.3. Mielocitos eosinófilos	38
4.3.1 Metamielocitos eosinófilos	39
4.4. Mielocito basófilos	40
4.5. Monopoyesis	42
5. Trombopoyesis	44
5.1 Megacarioblasto	44
5.2 Megacariocitos	45
6. Linfopoyesis	47
7. Mieloide	48
7.1 Médula ósea	48
7.1.1 Arquitectura de la médula ósea hematopoyética	50
7.1.2 Estroma	51
7.1.3 Macrófagos	53
7.1.4 Células reticulares	53
7.1. Sinusoide	53
7.2 Correlaciones clínicas	55
8. Células sanguíneas maduras	57



8.1 Eritrocitos	57
8.1.1 Hemoglobina	58
8.1.2 Correlaciones clínicas	59
8.2 Leucocitos	60
8.2.1 Granulares	61
8.2.1 Neutrófilos	61
8.2.1.2 Eosinófilos	63
8.2.1.3. Basófilos	64
8.2.2. Leucocitos no granulares	65
8.2.2.1 Linfocitos	65
8.2.2.1.1Linfocitos T	66
8.2.2.1.2 Linfocitos B	67
8.2.3 Células plasmáticas	69
8.3. Inmunoglobulinas	69
8.3.1 Inmunoglobulina G	70
8.3.2 Inmunoglobulina M	71
8.3.3 Inmunoglobulina A	72
8.3.4 Inmunoglobulina D	73
8.3.5 Inmunoglobulina E	74
8.4 Células asesinas ó natural killer	75
8.5. Monocitos	75
8.6. Células dendríticas.	76
8.7. Plaquetas	77
9 Linfoide	79
9.1 Órganos linfáticos	79
9.1.1. Timo	79
9.1.2. Ganglios linfáticos	80
9.1.3 Nódulos linfáticos	80
9.1.4 Bazo	81
9.1.5. Hígado fetal	82



III. Conclusiones.	83
IV Anexo imágenes en tercera dimensión	84
V. Bibliografía	90



ÍNDECE DE IMAGENES

1. Fig. 1. Proceso de diferenciación celular desde el óvulo fecundado has la formación de células especializadas. (Tomada de: scielo.sld.cu/img/revistas/hih/v20n3/f0201304.jpg).	2
2. Fig.2 Diferenciación de una célula madre totipotencial hasta células especializadas sanguíneas (Tomado de: http://usuarios.lycos.es/ieshipolitounanue/studies1.html)	4
3. Figura 3. Estructura básica de la IL-1 β (tomado de http://es.wikipedia.org/wiki/il-1).	13
4. Figura. 4. Estructura básica IL-2 (Tomado de: es.wikipedia.org/wiki/IL-2)	17
5. Figura 5. Proceso de maduración del eritrocito (tomado med.unne.edu.ar/.../citoquinas.htm)	23
6. Figura 6 Proeritoblasto (Tomado de www.telmeds.org/.../ontogenia_granulocitica.htm).	25
7. Figura 7 Proeritroblasto basófilo (Tomado de http://www.telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_roja/images_ontogenia/eritroblasto_basofilo9_small.jpg).	26
8. Figura 8 Algunas etapas de la maduración del eritrocito (Tomado de: aviama/ahema/serie_roja/ontogenia_eritroide.htm	27
9. Figura 9 Proeritroblasto ortocromatófilo imagen en 3D	29
10. Figura 10. Reticulocito (Tomado de	30



es.wikipedia.org/wiki/Reticulocito).

- | | | |
|---------------|--|----|
| 11.Figura 11 | Proceso de maduración del eritrocito (Tomado de:
http://usuarios.lycos.es/ieshipolitounanue/studies1.html) | 30 |
| 12.Figura 12 | Eritrocitos maduros en sangre periferica (Tomado de:
http://www.telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_roja/images_ontogenia/eritrocitos_normales2_small). | 31 |
| 13.Figura 13. | Proceso de diferenciación celular (Tomado de:
http://tomatetumedicina.files.wordpress.com/2007/12/hematopoyesis-verylow-res.jpg). | 32 |
| 14.Figura 14. | Grunulocitopoyesis (Tomado de Harmening. Clinical
hematology and fundametals of hemostasis)11 | 34 |
| | | 35 |
| 15.Figura 15 | Promielocito.(Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogeniagranulocitica .) | |
| 16.Figura 16 | Mielocito neutrófilo. (Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm): | 36 |
| 17.Figura 17 | Eritropoyesis 1. (Tomado de:
/www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/Erythroipoiesis/3e.htm). | 37 |
| 18.Figura18 | Etapas de diferenciación del neutrófilo. (Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica). | 38 |
| 19.FIGURA 19 | Mielocito eosinófilo. (Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica | 39 |



20.Figura 20 Metamielocito Eosinófilo. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica	40
21.Figura 21 Mielocito Básfilo. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)	41
22.Figura 22 Básfilo maduro (Tomado de: http://www3.unileon.es/personal/wwdbvmgg/practicasconsusfotos/ practicas1y2/fotosacomprimirpracticas1y2/basofilo2.jpg)	41
23.FIGURA 23. Monoblasto, promonocito, monocito. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)	42
24.Figura 24 Monocito. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica)	43
25.Figura 25. Trombopoyesis (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)	45
26.Figura 26 Megacariocito con plaquetas (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)	46
27.Figura 27. Células que se forman en la médula ósea hematopyética, (Tomado de: ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05503):	48
28.Figura 28 Principales partes del tejido óseo donde de lleva acabo la hematopoyesis. (Tomado de: biologia.uab.es/genetica/curso/EnsayosAlumnos/sara-	49



Peiro/Como%20se%20forman%20las%20celulas%20sanguineas. bm)	
29.Figura 29 Ilustración de las células de la médula ósea (Tomado de: "Anatomía de Gray, ymghealthinfo.org/content.asp?pageid ").	51
30.Figura 30 Corte histológico a nivel del estroma de la médula ósea (Tomado de: www.sanidadanimal.info/cursos/inmuno2/ca013.htm).	52
31.Fig. 31. Médula ósea hematopoyética con hipoplasia.(Tomado de: eusalud.uninet.edu/.../Sesiones/7.03/index3.htm)	56
32.Figura 32 Eritrocito Maduro imagen en tercera dimensión	58
33.Figura 33. Neutrófilo imagen en tercera dimensión	61
34.Figura 34 Esquema de la fagocitosis del neutrófilo. (Tomado de http://scielo.isciii.es/img/peri/v17n1/original1_fig1.jpg).	62
35.Figura 35 Basófilo Contiene gránulos específico azurofilos Imagen en 3D	65
36.Fig.36 Eosinófilo con gránulos específicos con un tono rosa intenso. Imagen 3D	65
37.Figura 37 Reacción inmunitaria mediada por células. (Tomado de: http://enfenix.webcindario.com/biologia/imagenbio/inmucel.gif).	67
38.Figura 38. Reacción inmunológica mediada por inmunoglobulinas 3D	68



39.Figura 39 Célula plasmática. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis).	69
40.Figura 40. Estructura básica de la IgG imagen en 3D	71
41.Figura 41. Estructura básica de la IgM imagen en 3D	72
42.Figura 42. Estructura básica de la IgA imagen en 3D	73
43.Figura 43. Estructura básica de la IgD imagen 3D	73
44.Figura 44. Estructura básica de la IgE imagen 3D	74
45.Figura 45 Esquema de elementos que participan en la reacción inmunitaria	76
46.Figura 46. Origen y subpoblación de células dendríticas (Tomado de: http://arthritis-research.com/content/figures/ar571-3.jpg)	77
47.Figura 47. Plaqueta imagen en tercera dimensión	78
48. Anexo 1 imágenes en tercera dimensión	84



I. INTRODUCCIÓN.

Las células de la sangre circulante tienen una corta vida y se renuevan constantemente por la proliferación mitótica de células localizadas en órganos hematopoyéticos. Las primeras células sanguíneas aparecen en el embrión muy precozmente en el mesodermo del saco vitelino, posteriormente tanto el hígado como el bazo funcionan como órganos hematopoyéticos temporalmente. En el segundo mes de gestación la clavícula comienza a osificarse y con ello se inicia la formación de médula ósea hematógena en su interior, a medida que avanza la osificación la médula ósea se vuelve cada vez más importante como órgano hematopoyético.

En la vida posnatal todas las células sanguíneas se generan a partir de la médula ósea roja

En el ser humano adulto se ha estimado que cada día se forman alrededor de 200,000 millones de eritrocitos y unos 10,000 millones de leucocitos.

Las células sanguíneas maduras tienen un tiempo de vida limitado y con excepción de los linfocitos, son incapaces de reproducirse por si mismas. El reemplazo de las células periféricas muertas es función de las células más primitivas de la médula ósea las cuales se caracterizan por su capacidad para diferenciarse entre las distintas células con funciones especializadas como de regenerarse a si mismas y mantener así el comportamiento de células madres.



II. MARCO TEÓRICO

TEJIDOS HEMATOPÓYETICO Y LINFOIDE.

1. HEMATOPOYESIS.

Definición. La hematopoyesis es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre, a partir de un precursor celular común, que es la célula madre hematopoyética (Fig. 1). La hematopoyesis es un proceso finamente regulado mediante el cual se generan todas las células de la sangre. Este se lleva a cabo en diferentes órganos a lo largo del desarrollo prenatal, iniciando en el saco vitelino y siguiendo en el hígado fetal, bazo fetal y médula ósea (MO). Este último es el órgano donde se desarrolla el 95% de la actividad hematopoyética en la etapa posnatal.¹

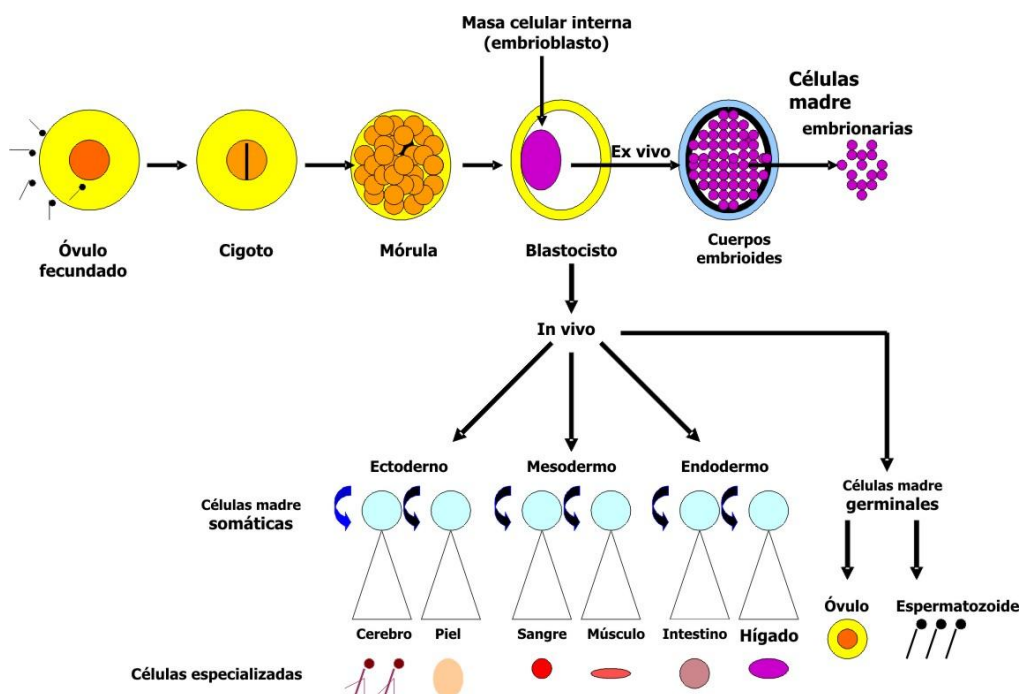


Fig. 1. Proceso de diferenciación celular desde el óvulo fecundado hasta la formación de células especializadas. (Tomada de: scielo.sld.cu/img/revistas/hih/v20n3/f0201304.jpg).



1.1. DIFERENCIACIÓN HEMATOPOYÉTICA.

Las células madres o células progenitoras originan células hijas que pueden seguir dos sentidos: unas permanecen como células progenitoras, manteniendo esta población y otras se diferencian en otros tipos celulares más específicos. La reserva de células se mantiene constante por el hecho de que las células que se diferencian son sustituidas por células hijas que permanecen en esta reserva.⁹

El volumen de células progenitoras comprende aproximadamente de 1 a 2×10^6 , a pesar de su número relativamente reducido estas son responsables de la producción de 10^{11} por día de manera continua, sin embargo solo aproximadamente el 5% de las células progenitoras se dividen, en un momento dado la mayoría de estas se encuentran en estadio G0.⁶

Para mantener el volumen de células progenitoras y al mismo tiempo seguir produciendo células para remplazar las células sanguíneas ya envejecidas, las células progenitoras deben ser capaces de mantener el equilibrio respecto a la autorecuperación y la diferenciación, esto puede lograrse de una o dos maneras.

- Una célula progenitora puede dividirse en dos células hijas, una de las cuales se va a diferenciar mientras que otra permanece en el compartimiento de células progenitoras
- De manera alterna por cada célula progenitora pluripotencial que produzca dos células hijas que se diferencian, existe otra célula pluripotencial que producirá dos células hijas que permanecerán en el compartimiento de células progenitoras.⁶

Cualquiera de estos dos procesos mantendrá un equilibrio entre el compartimiento de células madres pluripotenciales y la renovación de células sanguíneas envejecidas.

Las células hijas de las células madres hematopoyéticas mantienen la habilidad para generar células de todos los tipos hematopoyéticos, sin embargo en divisiones subsecuentes esta habilidad se restringe progresivamente a en cada vez menos células hijas hasta que al cabo del tiempo se restringe a solo un linaje celular. (Fig. 2).⁶

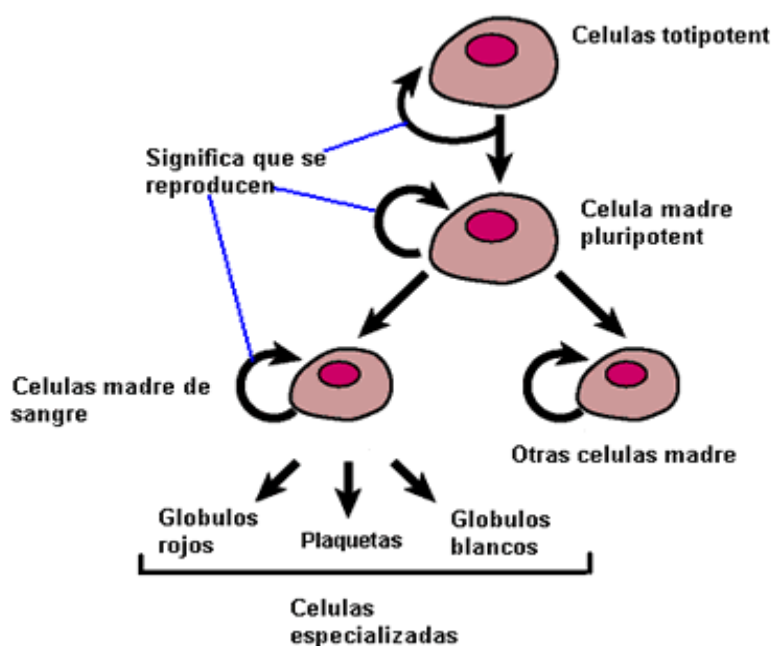


Fig.2 Diferenciación de una célula madre totipotencial hasta células especializadas sanguíneas (Tomada de: www.minusval2000.com/investigacion/archivosInvestigacion/celulas_madre/index).

1.2 CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS PLURIPOTENCIALES.

Las células pluripotenciales bajo la influencia de factores humorales, puede dar origen a los principales tipos de células sanguíneas. Esta célula pluripotencial es capaz de autorreproducirse, proliferar y diferenciarse en todos los tipos de células hematopoyéticas.

Se admite que todas las células de la sangre derivan de un único tipo celular la *célula madre hematopoyética pluripotencial*. Las células madre hematopoyéticas son células de la médula ósea capaces de producir



todos los tipos de células sanguíneas. De acuerdo con pruebas clínicas experimentales las células hematopoyéticas pueden dividirse en tres compartimientos celulares de acuerdo con su madurez:

1. células sanguíneas
2. células progenitoras asignadas a proliferar y desarrollarse en cualquier de los tipos celulares
3. células maduras con funciones especializadas que han perdido su capacidad de proliferar⁶

Se diferencian de uno u otro tipo de células primordiales comprometidas hacia un tipo de celular, son estas las que dan origen a los diversos tipos de células sanguíneas diferenciadas. Las células madre pluripotenciales dan origen a plaquetas, linfocitos, eritrocitos, así como a células cebadas, osteoclastos, células de Kupffer células dendríticas .etc.

Las células madre pluripotenciales CMHP constituyen aproximadamente el 0.1% de las células nucleadas de la médula ósea suelen ser amitóticas pero pueden experimentar explosiones de división celular y originar más CMHP o bien dos tipos de células madre multipotenciales. Las poblaciones de CMHM son: Unidades esplénicas formadoras de colonias UFC predecesoras de células mieloides, (eritrocitos, granulocitos, monolitos y plaquetas). Unidades formadoras de colonias de linfocitos. CFL predecesoras de LT y LB. ¹⁰

1.3 CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PROGENITORAS.

LA proliferación de de la células madres pluripotenciales origina células hijas con menor potencial, dichas células hijas pueden ser unipotenciales o bipotenciales que producen células precursoras denominadas blastos. (Esquema 1).⁹

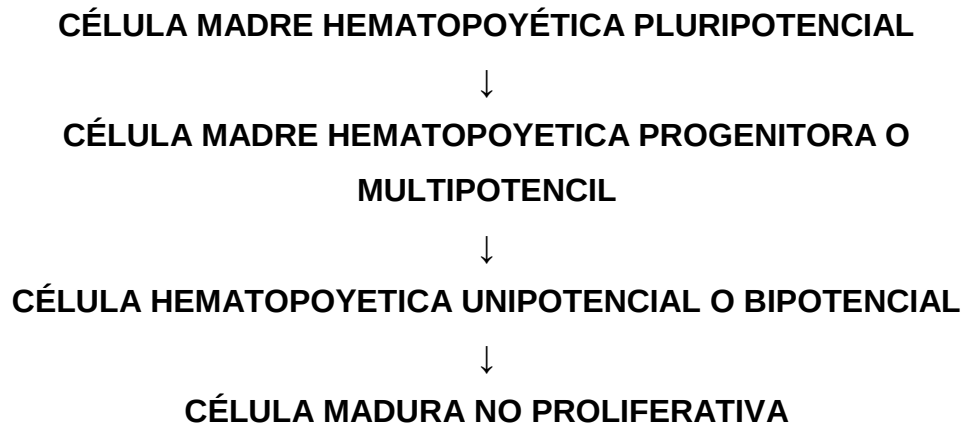


Cuando se dividen las células progenitoras estas pueden originar otras células progenitoras, así como otras células precursoras pero este solo producirá células sanguíneas maduras.

Las células progenitoras se parecen a los linfocitos pequeños, estas células progenitoras son unipotenciales, programadas para tomar una sola línea celular. Su división mitótica y su diferenciación se encuentra bajo control hematopoyético específico, tienen solo capacidad limitada para regenerarse por si sola. La frecuencia de mitosis aumenta mucho en las poblaciones de células progenitoras y precursoras que producen gran cantidad de células maduras 3×10^9 hematíes y $0,85 \times 10^9$ granulocitos/Kg en la médula ósea⁹

La hematopoyesis depende del microambiente adecuado proporcionado por las células del estroma de los órganos hematopoyéticos, cuando este ambiente es el adecuado; el desarrollo de la hematopoyesis depende de que influyen en la diferenciación y de la presencia de *factores del crecimiento estimulantes de colonias* FCS. En este proceso el potencial de diferenciación y la capacidad de autorenovación alcanzan su máximo a partir de donde la célula aumenta su actividad y funcionalidad⁹

Frecuentemente están presentes en el mismo factor de crecimiento la capacidad de estimular mitosis de promover la diferenciación y de acelerar las actividades funcionales de las células, pero estas tres propiedades pueden varias de intensidad considerando el factor de crecimiento a considerar.⁶



Esquema 1. Modelo hematopoyético jerárquico (Tomado de: Mackenzie Hematología clínica)



2. FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS.

La expansión y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas es crítica ya que conserva la concentración de varios tipos celulares de la médula ósea y posteriormente de la de la sangre periférica, la supervivencia, autorenovación, proliferación y diferenciación de dichas células se encuentra controlada por glucoproteínas específicas denominadas **factores de crecimiento hematopoyéticos**, los cuales participan en la producción celular sanguínea, a través de la supervisión de la apoptosis.⁶

Los factores de crecimiento pertenecen a un grupo de mediadores solubles denominados **citoquinas** que son ayudantes en la comunicación entre células y tiene acción en un ambiente local. Cada factor cuenta con funciones múltiples, las cuales forman un complejo sistema de comunicación de célula a célula, Bagby y Segal simplificaron estas funciones con 8 reglas (Tablas 1 y 2)⁶

Los factores de crecimiento son secretados por un número diferente de células incluyendo monocitos y macrófagos, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales. Los factores de crecimiento interactúan con su objetivo (célula blanco) mediante receptores transmembranales únicos. El número de receptores en la célula es pequeño y solo un bajo nivel de receptores necesita unirse al factor para que este factor tenga efecto en la célula. La mayor parte de los factores de crecimiento son glucoproteínas con un peso molecular que oscila entre 14 000 y 90 000 daltones son efectivos en concentraciones de picomolares y no suelen detectarse en la sangre circulante, generalmente solo funcionan en el microambiente de la médula ósea. Las células de la médula ósea brindan apoyo a la autorenovación, proliferación y diferenciación de células progenitoras,



mediante la secreción de factores de crecimiento específicos así proporcionará también soporte físico y puntos de adhesión.

TABLA 1. FACTORES DE CRECIMIENTO

REGLAS GENERALES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

1. Cada factor de crecimiento hematopoyético o interleucina muestra múltiples actividades biológicas.
2. Los factores de crecimiento e interleucinas que inducen proliferación de células precursoras hematopoyéticas con frecuencia aumentan la actividad funcional de la progenie finalmente diferenciada de estas células precursoras.
3. Los factores que estimulan la hematopoyesis lo pueden hacer de manera directa o indirecta.
4. La mayor parte de los factores hematopoyéticos y las citoquinas funcionan de una manera sinérgica con otros.
5. La red de citoquinas de control hematopoyético está organizada de una manera jerárquica.
6. La red muestra muchos circuitos de amplificación de señales.
7. Los genes que codifican estas proteínas comparten similitudes importantes tanto funcionales como estructurales.
8. Las anormalidades de control o estructurales de los factores de crecimiento hematopoyéticos o de la expresión de los genes de los factores de crecimiento puede provocar anormalidades en la hematopoyesis.

(Tomado de: Mackenzie Hematología clínica)

Los experimentos *in vitro* han demostrado que las células madre hematopoyética en cultivo morirán aún con presencia de factores de crecimiento, sin embargo los sistemas de cultivos con células del estroma, las células del estroma soportan a la hematopoyesis durante semanas a meses. De esta manera, las células del estroma como los factores de crecimiento desempeñan una parte vital en la proliferación hematopoyética. Se ha demostrado también que las células del estroma secretan factores quimiotácticos para guiar estas células hacia el estroma.⁶



Se ha propuesto un modelo para la regulación de las células madres hematopoyéticas de acuerdo con estas células se adhieren al estroma de la médula mediante receptores específicos y son influenciadas por factores de crecimiento producidos localmente por células del estroma (factor de crecimiento endógeno). Así como por factores de crecimiento que adhieren a la matriz de moléculas de la médula producidas por células localizadas en otras áreas (factor de crecimiento exógeno).⁶

2.1 FACTORES DE CRECIMIENTO MULTILINAJE

Algunos factores de crecimiento influyen en la actividad de un amplio espectro de células progenitoras los cuales se denominan factores de crecimiento multilínea:

- IL-3
- FCE-GM
- IL-6
- IL-11
- FCP

Aunque estos factores logran iniciar la proliferación en varios tipos celulares, otros factores que trabajan de manera sinérgica son necesarios para la producción de células maduras de estos linajes.⁶

2.1.1 INTERLEUCINA 3.

Este factor de crecimiento influye desde la célula pluripotencial hasta la progenia madura del tipo celular mielóide. Actúa con factores específicos EPO, TPO, EFC-M, FEC-G para inducir a las células unipotenciales a un solo linaje.⁶



2.1.2 FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS – MACROFAGOS

La liberación de este factor esta inducida y regulada por las IL-1 y IL2, actúan en distintos puntos durante el desarrollo del linaje mieloide aunque con espectro muy reducido en comparación IL-3.

Este factor es el principal promotor de la diferenciación de granulocitos y monocitos, sin embargo siempre debe actuar con otros factores de crecimiento para inducir la maduración de un linaje específico.

Además este factor de crecimiento afecta la función de las células maduras, disminuye la quimiotaxia de los neutrófilos, incrementa la adhesión de neutrófilos en el endotelio, incrementa la fagocitosis oxidación y de granulación en el sitio de la inflamación también estimula la producción de IL-1 de esta manera logra aumentar su propia producción. Aumenta la producción para el factor tumoral de necrosis por los monocitos, aumenta la citotoxicidad de macrófagos y eosinófilos, estimula a los basófilos para liberar histamina.⁶

2.1.3 INTERLEUCINA 1

Esta interleucina tiene numerosos efectos hemáticos endocrinos y metabólicos.

Se reconocen dos formás de esta interleucina **α -IL-1** y la **β -IL1**. La síntesis de cada una esta regulada por genes diferentes sin embargo se fusionan en los mismos sitios de acción de los receptores.

La IL-1 estimula a otras células para incrementar la síntesis de factores de crecimiento. El efecto de esta interleucina se debe en gran parte a su capacidad para estimular la acción de otros factores de crecimiento por



medio de las células del estroma de la médula ósea incluyendo IL-6 y FEC-G o FECM.⁶

La IL-1 es liberada por los macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF α). Se conocen tres formás:

- IL-1 α . Es mayormente intracelular y termina adherida a la membrana celular con ciertos efectos paracrinós en el entorno de la célula secretora.
- IL-1 β . Es secretada a la circulación e interacciona con dos tipos de receptores:- Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1.
- Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.
- IL-1RA. Es inhibitoria sobre las otras dos formas actuando como antagonista impidiendo la unión de IL-1 α y β a sus respectivos receptores.⁶

A pesar de las diferencias estructurales entre la IL-1 α y la IL-1 β , ambas se unen al mismo receptor. Por supuesto, el antagonista IL-1RA tiene afinidad por ese mismo receptor. Las tres moléculas, así como su receptor, se sintetizan a partir de genes localizados en el mismo cromosoma. IL-1 α e IL-1 β son fragmentos de 17 kDa originados a partir de proteínas precursoras inactivas, de unos 30 kDa, llamadas pro-IL-1 α y pro-IL-1 β . (Fig. 3) La interleucina-1 tiene acciones estimuladoras, así como inhibitorias, sobre diversos tipos celulares e incluso promueve la apoptosis de otras. Entre sus funciones principales están:



- Efectos proinflamatorios producto de la liberación de histamina por células cebadas, causando vasodilatación y los signos de inflamación localizada
- Tiene actividad quimotáctica sobre los granulocitos.
- Es un pirógeno causando fiebre por liberación de prostaglandinas.
- Junto con IL-6 causa elevación de las proteínas hepáticas de fase aguda (por ej., fibrinógeno y proteína C reactiva).
- Actúa sobre el sistema nervioso central produciendo sueño y anorexia durante procesos infecciosos por el efecto del óxido nítrico. Ese mismo efecto inhibe la contracción de la musculatura lisa de las arterias y del músculo cardíaco.
- Estimula la liberación de hormonas de la hipófisis.
- Incrementa el número de células precursoras de la médula ósea.⁶

Promueve la expresión de los genes que la producen, así como de la sintetizan de las prostaglandinas, leucotrienos, interleucina-8 y de ciertos protooncogenes como c-fos y c-jun.¹⁴



Figura 3. Estructura básica de la IL-1 β (tomado de <http://es.wikipedia.org/wiki/il-1>).

2.1.4 INTERLEUCINA 6

Esta interleucina tiene varias acciones en diferentes puntos de la diferenciación hematopoyética debido a que su principal manera de actuar es sinérgica con la IL-3 para estimular el crecimiento de UFC-GM, UFC-



MEG, Y UFB-E, puede trabajar también con la IL-4 y FEG- o FEC-M, además de parecer de suma importancia en el desarrollo del megacariocito.

IL-6 es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a $\text{TNF}\alpha$.⁶

2.1.5 INTERLEUCINA 11

Esta interleucina se cree que estimula a UFC-GM, UFC-GEMM y UFB-E. La interleucina 11 es sinergista con IL-3 e IL-4.

Disminuye la fase G0 de las células mieloides tempranas y el sinergismo con la IL-3 incrementa el número de tamaño y de ploidicidad de los megacariocitos. La prueba establece que puede aumentar el número de neutrófilos circulantes así mismo también aumenta el desarrollo de la IgG, produciendo linfocitos B en un proceso dependiente de los linfocitos T, inhibe la adipogénesis y desempeña una función como mediados en la conversión de la médula ósea roja en médula amarilla.⁶

2.1.6 FACTOR DE LA CÉLULA PROGENITORA (FCP)

Este factor de crecimiento existe tanto en formas solubles como unido a membranas. El receptor para FCG es codificado en por un protooncogen ubicado en el cromosoma 4. Por si solo este factor de crecimiento tiene poca activada pero sinergiza con un gran número de factores de crecimiento para estimular la formación de colonias en etapas tempranas de hematopoyesis y tiene efecto poco o nulo en el compromiso de linaje.⁶

Se han demostrado también que los factores de crecimiento y sus receptores están involucrados en la mutación maligna celular. Los protooncogenos codifican a aquellas proteínas que participan en la



proliferación y diferenciación celular incluso para los factores de crecimiento y sus receptores los protooncogenos pueden transformarse en oncógenos mediante un proceso denominado activación oncogénica, dichos oncógenos son genes cuya expresión anormal lleva a la mutación maligna. La activación de los protooncogenos que codifican para factores de crecimiento podría producir un aumento celular sin control.¹⁴

2.2 FACTORES DE CRECIMIENTO ESPECÍFICOS

Este conjunto de factores tiene un espectro de acción más amplio y actúan de manera sinergista con los factores de crecimiento multilíneaje para producir la maduración de un tipo celular específica. Estos incluyen:

FCE-G

FCE-M

EPO

TPO

INTERLEUCINAS 2, 4, 5, 7, 8 Y 9⁶

2.2.1 FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS (FCG)

La principal función de este factor es inducir la diferenciación de crecimiento e inducir la diferenciación de UFC-GM a UFC-G actúa de modo sinergista con FEC-GM o IL-3⁶

2.2.2 ERITROPOYETINA

Este factor de crecimiento es una hormona ya que no se produce cerca de su sitio de acción, la eritropoyetina se produce en el riñón de donde debe viajar hasta la médula ósea para influir en la producción de eritrocitos, su regulación está influida por las necesidades de oxígeno del cuerpo. La eritropoyetina tiene influencia temprana sobre UFB-E sin



embargo tiene mayor influencia sobre UFC-E y su progenia posterior. Tanto los reticulocitos como los eritrocitos carecen de receptores par EPO no son influidos por este factor de crecimiento.¹⁴

2.2.3 FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE MONOCITOS

Este fue el primer factor de crecimiento descrito de ahí su nombre FCE-1, su función es estimular la UFC-GM para diferenciarse en monocitos y macrófagos.⁶

Además este factor tiene influencia en la función del monocito. Estimula a los monocitos para producir FEC-G, interleucina-1, factor de necrosis tumoral e interferones. También aumenta la actividad tumoral y la citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

El receptor para este factor es codificado por el protooncogén **c-fms**. Se ha sugerido que las alteraciones específicas de este protooncogén pueden producir funciones alteradas del receptor, el cual a su vez puede producir una alteración celular leucémica.⁶

2.2.4. TROMBOPOYETINA

Este factor de crecimiento estimula maduración de megacariocitos e influye en la producción de plaquetas.⁶

2.2.5. INTERLEUCINA 2

La **IL-2** es una proteína componente de las citocina del sistema inmune (Fig. 4), compuesta por 133 aminoácidos y de peso 15,4 kDa. Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B. Su gen se localiza en el cromosoma 4. Esta interleucina motiva la producción



de células NK de linfocitos-T y B. También tiene un efecto de tipo inhibitorio de granulocitos, monocitos y en tipos celulares eritroides.⁶

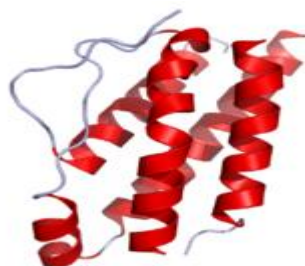


Fig. 4. Estructura básica IL-2 (Tomado de: es.wikipedia.org/wiki/IL-2).

2.2.6 INTERLEUCINA 4

Estimula la proliferación de linfocitos B y linfocitos T cooperadores, linfocitos T citotóxicos, células cebadas y fibroblastos. Promueve el cambio por linfocitos B de síntesis de inmunoglobulinas de IgM a IgG e IgE (Tablas 2, 3 y 4).

Interactúa con la IL-2 para eliminar la proliferación de linfocitos –B y para mantener a los linfocitos T.⁶

2.2.7 INTERLEUCINA 5

Actúa tanto en células mieloides como en linfocitos con el FEC-GM, estimula la diferenciación y producción de eosinófilos. Estimula el desarrollo de los linfocitos B y de los linfocitos T cooperadores.⁶

2.2.8 INTERLEUCINAS 7, 8 Y 9

La IL-7 estimula el crecimiento de linfocitos y megacariocitos

La IL-8 es quimiotáctico para los neutrófilos y la IL-9 influye en la formación de colonias eritroides⁶



2.3 CORRELACIONES CLÍNICAS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento en la actualidad se utilizan como tratamiento para diferentes enfermedades, la terapeuta se muestra prometedora en una gran variedad de trastornos hematopoyéticos.

- En pacientes con enfermedad renal en fase terminal se ha utilizado eritropoyetina humana recombinante quienes han mostrado valores normales de hematocrito dentro de 8 a 12 semanas.
- Se ha utilizado FEC-g y FEC-GM para acelerar la recuperación de la médula ósea después de quimioterapia o radioterapia intensa., al ayudar a la recuperación de la médula ósea este tratamiento puede disminuirla morbilidad y mortalidad relacionada con complicaciones infecciosas debido a la mielosupresión de estos pacientes.
- Los factores de crecimiento se utilizan para citopenias y aumentar la función celular
- Los factores de crecimiento podrían inducir a las células malignas a entrar en fase S de manera de manera que sean más sensibles a ser eliminadas por agentes específicos del ciclo celular.
- Los factores de crecimiento se utilizan para prepara la medula ósea de donadores.
- Pueden disminuir la autorrenovacion de células leucémicas induciéndolas a diferenciarse.
- Estimulan la fase aguda de la inflamación.
- Algunos factores de crecimiento en especial las interleucinas pueden estimular al sistema inmune en pacientes inmunosuprimidos y mejorar la vigilancia inmune de las células cancerígenas.
- Los factores de crecimiento logran acelerar la recuperación de neutrófilos en pacientes sometidos a transplante autólogo o



alogénico de la médula ósea, disminuyendo así la morbilidad que acompaña a la neutropenia

- Se ha utilizado la IL-3 para la insuficiencia de la médula ósea y el FCC-GM han mostrado éxito en el tratamiento de agranulocitosis congénita ⁶

TABLA 2. DIFERENTES TIPOS DE INTERLEUCINAS.

Citocina	Peso Molecular (Kd)	Origen	Principales efectos
IL1- α	15-17	Monocitos-Macrófagos	Fiebre (pirógeno endógeno), sueño, anorexia, inflamación, expresión de CD 54 en las células endoteliales y liberación del factor tisular, activación linfocitaria, producción de IL-6 Y CSF.
IL-1 β			
IL-2	15-15	Células T	Induce la proliferación de la célula T, coestimula la proliferación y diferenciación de la célula B,
IL-3	14-28	Células T, Células cebadas,	Potencia a las NK y LAK (agresoras activadas por linfocinas)
IL-4	20	Células T, Células cebadas	Induce la proliferación del células cebadas, proliferación de la célula hematopoyética pluripotencial
IL-5	45	Células T, células cebadas	Induce la proliferación de la célula T y la generación de LTC, coestimula la proliferación de la célula B, sinergiza con la IL-3 en la proliferación del células cebadas, estimula la producción de IgE e IgG 4, induce la expresión y liberación de CD 23, la clase II del CMH en la células B, cambia de T _H a T _{H2} .
IL-6	23-30	Monocitos, Fibroblastos	Induce la diferenciación de eosinófilos y la producción de IgA
IL-7	25	Células de la médula ósea y del estroma tímico	Piragénica, induce la proliferación de plasmocitomas e hibridomas, aumenta la producción de Ig, la clase I en los fibroblastos, sinérgica con la IL-3 en la producción de la célula hematopoyética, induce la diferenciación del LTc. Induce la proliferación de las células pro y pre B de los linfocitos inmaduros.
IL-8 (quimioquina)	6.5	Monocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares,	Induce la quimiotaxis y activación de neutrófilos y células T.



		fibroblastos.	
IL-10	17-21	Células T	Induce la proliferación de algunas células T, potencia la proliferación de células cebadas inducida por la IL-3.
IL-11	24	Células T, células B activadas y monocitos.	Inhibe la activación del MAC, estimula la producción de célula B y la producción de Ac, estimula los células cebadas y cambia de T_H a T_{H2} .
IL-12	75	Células del microambiente hematopoyético	Estimula la producción de Ac, acción sinérgica con la IL-3 en la producción de megacariocitos, estimula los progenitores del macrófago.
IL-13	10	Monocitos, macrófagos, algunas células B y células cebadas.	Activa a las NK para secretar IFN-gamma, cambia T_H a T_{H1} , inhibe la producción de Ig E inducida por la IL-4.
IL-14	?	Células T	Induce la proliferación y diferenciación de células B e inhibe la producción de IL-1.
IL-15	14-15	Células B y macrófagos	Induce la secreción de Ig E.
IL-16	56	Células T	Induce la proliferación de la célula B
IL-17	20-30	Células no linfoides, musculares	Induce la proliferación y citotoxicidad de las células de las NK, diferenciación de la célula NK.
IL-18	?	Células endoteliales y monocitos.	Inmunomodulatoria.

Tabla 3. FACTORES DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Citocina	Masa Molecular (Kd)	Origen	Principales efectos
TNF- α (caquectina)	17	Fibroblastos, células NK, neutrófilos, astrositos, células endoteliales y células del músculo liso.	Proinflamatorio, antitumoral. Agente neovascularizante y estimulante de la resorción ósea.
TNF-b (linfotóxina)	25	Linfocitos	Idem anterior.



Tabla 4. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (CSF)

Citocina	Masa Molecular (Kd)	Origen	Principales efectos
GM-CSF	14-35	Células T, endoteliales, macrófagos, y fibroblastos	Estimulación de proliferación y diferenciación de precursores mieloides, potencia las funciones de neutrófilos y monocitos maduros (lisis y fagocitosis)
G-CSF	18-22	Monocitos-macrófagos, células endoteliales, células T, neutrófilos y fibroblastos.	Estimula la proliferación y diferenciación de la línea de granulocitos neutrófilos. Estimula la actividad de PMN maduros.
M-CSF	70-90	Monocitos-macrófagos, células endoteliales y fibroblastos.	Estimulación de diferenciación de precursores hemopoyéticos hacia la línea monolítica. Funcionalidad de monolitos y macrófagos maduros.
Eritropoyetina	30	Células intersticiales peritubulares renales, hígado y macrófagos de médula ósea.	Regula la producción de eritrocitos en condiciones normales y recuperación post anémica.
Trombopoyetina	18-70	Hígado, riñón y músculo liso. En menor proporción en bazo y células ítem.	Estimula la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras megacariocíticas. Aumenta la producción plaquetaria.

Tabla 2, 3 y 4. Sintetiza el origen y función de factores de crecimiento e Interleucinas participantes en el proceso de hematopoyesis (Tomado de:

med.unne.edu.ar/.../citoquinas.htm).



3. ETAPA DE ERITROPOYESIS.

Normalmente la eritropoyesis es un proceso ordenado mediante el cual la concentración de la sangre periférica de eritrocitos se mantiene en una concentración constante. La estimulación normal de las células madre eritroide comprometidas UFB y UFC-E, se convierten en proliferación, diferenciación y maduración de precursores celulares en la médula ósea, los precursores nucleados de la médula ósea se conocen como normoblasto o eritroblasto.¹⁰

El eritrocito anuclear es una célula final diferenciada y abandona la médula ósea, los eritrocitos jóvenes con RNA residual son conocidos como reticulocitos

La maduración del eritroblasto de la médula ósea implica una secuencia ordenada y bien definida. (Figs. 5 y 11) El proceso implica una disminución gradual en el tamaño de la célula, junto con la condensación y finalmente la expulsión del núcleo, al mismo tiempo que el normoblasto madura existe un aumento gradual en producción de la hemoglobina.⁶

Los estadios en orden desde la célula más inmadura hasta la célula más madura son:

Proceso de diferenciación del eritroblasto.

- Proeritroblasto.
- Normoblasto Proeritroblasto basófilo.
- Proeritroblasto policromatófilo.
- Proeritroblasto ortocromático.
- Reticulocito.
- Eritrocito.

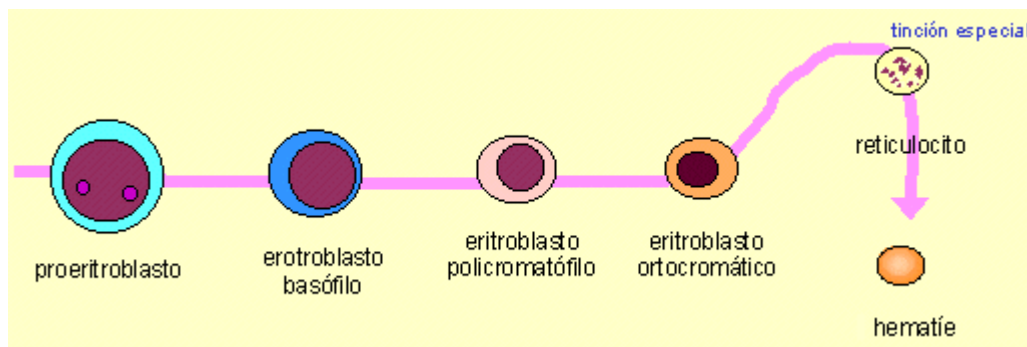


Figura 5 Proceso de maduración del eritrocito (tomado de:
med.unne.edu.ar/.../citoquinas.htm)

Los eritrocitos presentan un ciclo vital de 120 días y cuando lo finalizan son eliminados de la sangre a su paso a través del bazo en donde son destruidos. En todos los linajes celulares mielopoyéticos, el desarrollo evoluciona desde la célula madre pluripotencial hasta un progenitor unipotencial y después a través de una secuencia de estadios madurativos que llevan a las formas funcionales de las células sanguíneas es costumbre denominar *células precursoras* a las primeras células reconocibles en la secuencia de maduración de un linaje concreto.¹²

Durante las primeras semanas de vida embrionaria, los eritrocitos nucleados se producen en el saco vitelino. Durante el segundo trimestre del embarazo el hígado es el principal productor de eritrocitos, pero también se produce gran número de estos en el bazo y en los ganglios linfáticos. Después durante el último mes de gestación y tras el nacimiento se producen solo en la médula ósea.

Las células sanguíneas comienzan su vida en la médula ósea. La formación de eritrocitos genera 2.5×10^{11} cada día a partir de las Unidades Formadoras de Colonias (UFC-S) de dos tipos de células progenitoras unipotenciales.



- Unidades bipotenciales formadoras de eritrocitos UFB-E
- Unidades formadoras de colonias de eritrocitos UFC-E

Si la concentración de eritrocitos es baja el riñón producirá una concentración elevada de eritropoyetina, esta, más la presencia de factores de crecimiento hematopoyético como la interleucina IL3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (UFC-G y UFC-M), inducen a las UFC-S a diferenciarse en UFB-E estas células experimentan explosiones de actividad mitóticas y forman una gran cantidad de eritrocitos. Por su parte las UFC-E requieren concentraciones bajas de eritropoyetina para sobrevivir y formar el primer precursor reconocible el proeritroblasto, este y sus descendientes forman agregados esféricos alrededor de los macrófagos que fagocitan los núcleos expulsados y el exceso de eritrocitos deformados.¹⁰

UFC-E. La UFC-E es una célula de mayor tamaño y de proliferación más lenta su citoplasma es más grande y contiene una gran número de mitocondrias, su núcleo presenta una pequeña cantidad de cromatina y un nucleolo grande.¹² La progenie de UFC-E corresponde a los proeritoblastos que son morfológicamente identificables, tienen un diámetro de 16 μm y presentan un ribete de citoplasma moderadamente basófilo alrededor de un núcleo grande en el que suelen observarse nucléolos a medida que se diferencian su núcleo se hace más basófilo y en la ME se observa un número elevado de ribosomas.¹²

3.1 PROERITROBLASTO.

Es el precursor del eritrocito más temprano reconocible, es una célula unipotencial originada de la célula madre pluripotencial, que es asignada al linaje eritrocítico. Cada proeritroblasto produce entre 8 y 32 eritrocitos maduros.



Morfología. Es una célula redonda, con núcleo grande, redondo, con un diámetro de 12 a 20 μm , el núcleo se tiñe de azul púrpura, abarca la mayor parte del volumen celular y se encuentra rodeado por una pequeña capa de citoplasma basófilo, cuando el núcleo se tiñe de una manera homogénea contiene una red de cromatina denominada cromatina de anclaje. Aunque el patrón de anclaje de la cromatina muy fino parece ser más burdo que el de cualquier blasto de las células blancas. Con frecuencia el aparato de Golgi aparece como un área sin teñir, adyacente al núcleo. Otra área que se encuentra sin teñir y que rodea al núcleo (halo perinuclear) representa a las mitocondrias. (Fig. 6)⁶

La síntesis de hemoglobina parece estar en función en esta etapa sin embargo debido a la presencia de ribosomas basófilos su presencia visible es muy confusa. Después de la estimulación específica el proeritroblasto se divide y madura en un eritroblasto basófilo.⁶

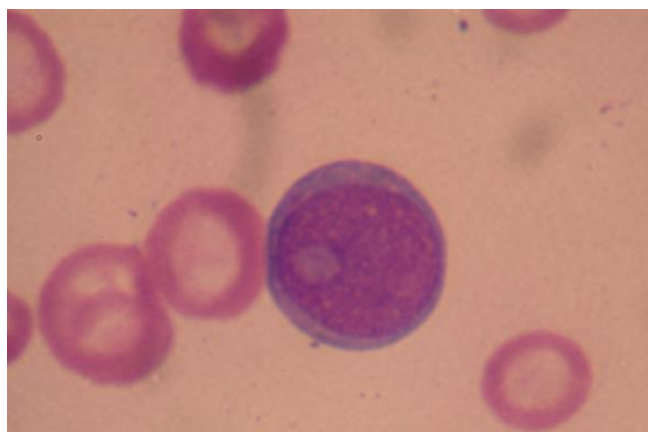


Figura 6 Proeritroblasto (Tomado de www.telmeds.org/.../ontogenia_granulocitica.htm).

3.2 PROERITROBLASTO BÁSOFILO

Morfología. El proeritroblasto basófilo es más pequeño que el proeritroblasto, con un tamaño que varía entre 10 y 16 μm la relación N:C disminuye el citoplasma es más grande y basófilo y con frecuencia se encuentra más evidente que el proeritroblasto. La cantidad de

hemoglobina es variable. La hemoglobina puede teñir al citoplasma de rosa, el núcleo muestra un patrón de engrosamiento de la cromatina y ausencia de nucleolo, sin embargo ocasionalmente puede notarse un solo nucleolo y se observa un poco más de cromatina aglutinada a lo largo de la membrana nuclear. (Fig. 7).⁶

La progenia de los eritoblastos basófilos esta constituida por células más pequeñas llamada eritoblastos policromatófilos, son fácilmente identificables por su grado de condensación de la cromatina y por el color de su citoplasma que oscila entre grisáceo y verde olivo mate. El nucléolo ha desaparecido así como la producción de ribosomas.

Los eritoblastos policromatófilos son las últimas células del linaje eritroide que tienen capacidad de división la concentración de ribosomas disminuye mientras que continua la acumulación de hemoglobina en el citoplasma de las células descendientes que presentan un grado cada vez mayor de eosinofilia.¹²

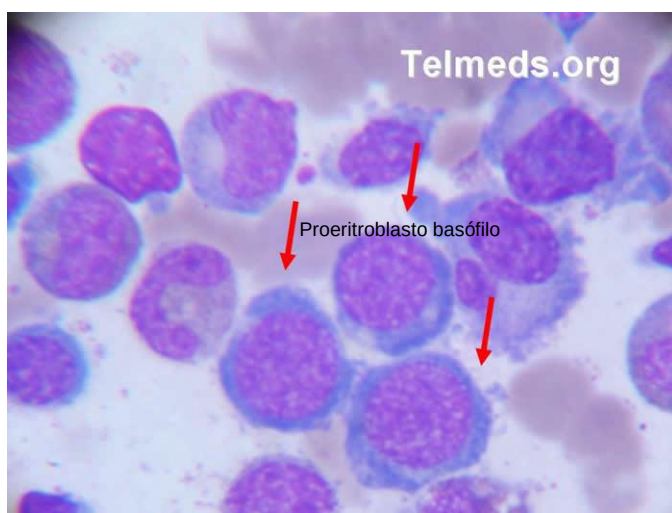


Figura 7 Proeritroblasto basófilo (Tomado de

http://www.telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_roja/images_ontogenia/eritroblasto_basofilo_9_small.jpg).



3.3. ERITROBLASTO POLICROMATÓFILO

El eritroblasto policromatófilo es más reducido en su tamaño de 10 a 12µm, el índice N:C también se encuentra disminuido. La cromatina nuclear es más irregular y burdamente aglutinada. Como resultado de estos cambios las células de las siguientes fases de la eritropoyesis denominados *eritroblastos ortocromáticos* o *normoblastos* presentan un citoplasma más rosado con un débil color azul. Este cambio de coloración del citoplasma va de un tono azul grisáceo a un tonalidad más rosada, esto se debe a las grandes cantidades de hemoglobina que es ácidofila y la disminución de ribosomas que son basófilos (Fig. 8) ⁶

La condensación de la cromatina progresado y el núcleo es más pequeño, ésta situado de forma excéntrica y se tiñe de forma muy intensa. En la fotomicrografía electrónica, la heterocromatina densa aparece de gran tamaño acompañado poco o nada de cromatina. El citoplasma rico en hemoglobina presenta aspecto finamente granular y carece de organelos con excepción de alguna mitocondria y se pueden llegar a observar grupos muy dispersos de ribosomas. ¹²

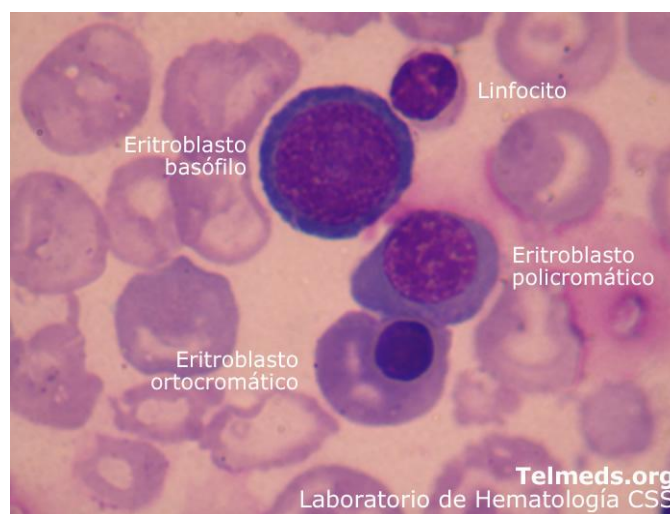


Figura 8 Algunas etapas de la maduración del eritrocito (Tomado de: AVIM/Ahema/serie_roja/ontogenia_eritroide.htm)



3.4. ERITROBLASTO ORTOCROMATÓFILO

El tamaño de esta célula sigue disminuyendo, mide entre 8 y 10 μm de diámetro. El núcleo ocupa más o menos la cuarta parte del volumen celular, contiene cromatina muy condensada, los estadios tempranos están acompañados de núcleo fragmentado sin estructura, frecuentemente localizado de manera extrínseca o excluido de forma parcial. El citoplasma es rosa o rosa-anaranjado con solo una matriz azul. Estas células no pueden sintetizar ADN por lo tanto no pueden reproducirse. (Fig. 9)⁶

3.4.1 EXTRACCIÓN DEL NUCLEO

El núcleo excéntrico es empujado hacia afuera finalmente, incluido en una fina capa de citoplasma y membrana celular de manera que lo que queda es un eritrocito anucleado. El núcleo es expulsado y es fagocitado por los macrófagos del estroma de la médula ósea. (Fig.9 y 10) Cuando los eritrocitos están formados son liberados hacia la circulación, ya en el torrente sanguíneo los eritrocitos maduros presentan un tinte débilmente verdoso debido a que poseen escaso número de ribosomas que forman un trama azul en el citoplasma rosado, por lo tanto los eritrocitos recién formados reciben el nombre de *reticulocitos*. (Fig. 10) Normalmente en la médula ósea existe una reserva de reticulocitos mayor al número de eritrocitos circulantes.

Al diferenciarse el reticulocito se despoja de los restos de organelos y de los constituyentes de membrana que no tienen ninguna función en el eritrocito que es poco más que una solución de hemoglobina rodeada por una membrana. En la transición de reticulocito a eritrocito también se pierden los receptores para la proteína transportadora del hierro la *transferrina*. Estas proteínas integrales de la membrana son captadas hacia el interior del citoplasma en donde son procesadas y

posteriormente expulsadas de la célula en vesículas de alrededor de 50nm de diámetro.¹²

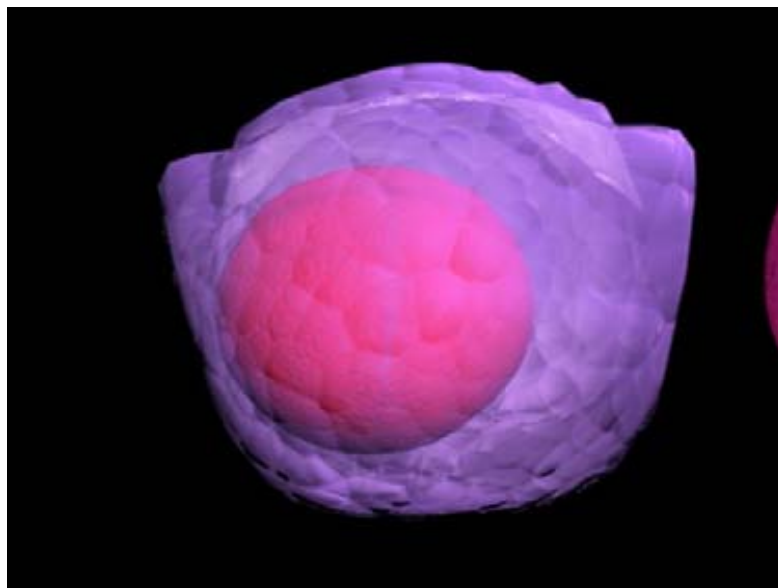


Figura 9 Proeritroblasto ortocromatófilo imagen en tercera Dimensión

3.5. RETICULOCITO

El reticulocito es un eritrocito joven sin núcleo pero con ARN residual y algunas mitocondrias en su citoplasma. Este ARN residual proporciona al citoplasma un matiz azulado con la tinción de Wright por lo que se le ha descrito como un eritrocito policromatófilo. Después de 2 a 2 ½ semanas, el reticulocito de estar en la médula ósea, es liberado a los senos de esta, de ahí logra llegar a la sangre periférica donde continua su maduración por un día más. Los reticulocitos son más grandes que los eritrocitos maduros y son menos del 1% de los eritrocitos circundantes en la sangre periférica.

Aproximadamente el 60 % de la hemoglobina de la célula se produce en los estadios del eritroblasto y el restante en el estadio de reticulocito. Por general los reticulocitos tienen pequeñas cantidades



de hierro esparcida en el citoplasma las cuales pueden ser visibles con hemosiderina o ferretina (Fig. 11).⁶



Figura 10. Reticulocito (Tomado de es.wikipedia.org/wiki/Reticulocito).

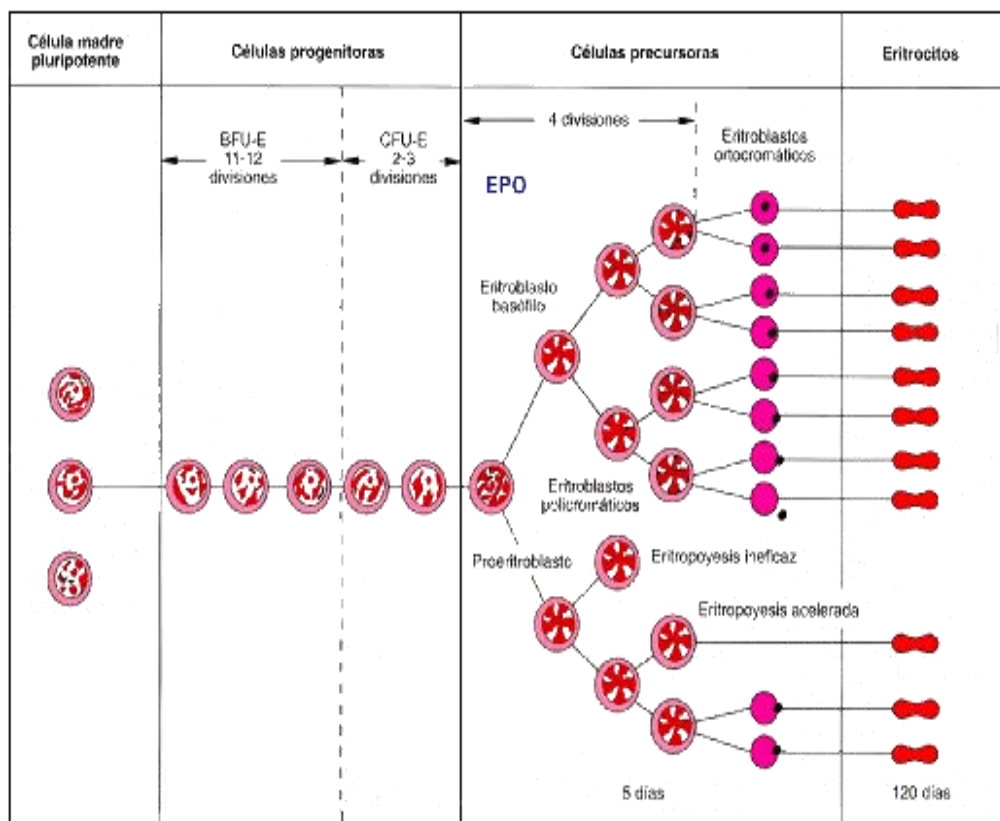


Figura 11 Proceso de maduración del eritrocito (Tomado de: <http://usuarios.lycos.es/ieshipolitounanue/studies1.html>)



En el ciclo continuo del eritrocito en la sangre, el número de los mismos que se libera diariamente hacia la circulación desde la médula ósea es aproximadamente igual al número de eritrocitos viejos y deteriorados que son eliminados y destruidos en el bazo. El hierro que se libera tras la degradación de la hemoglobina por los macrófagos del bazo retorna a la médula transportado por la transferrina, siendo utilizada de nuevo para la síntesis de hemoglobina por células eritropoyéticas (Fig. 12). Otros residuos de la hemoglobina degradada son transportados al hígado y eliminados en forma de pigmento biliar *bilirrubina*.¹²

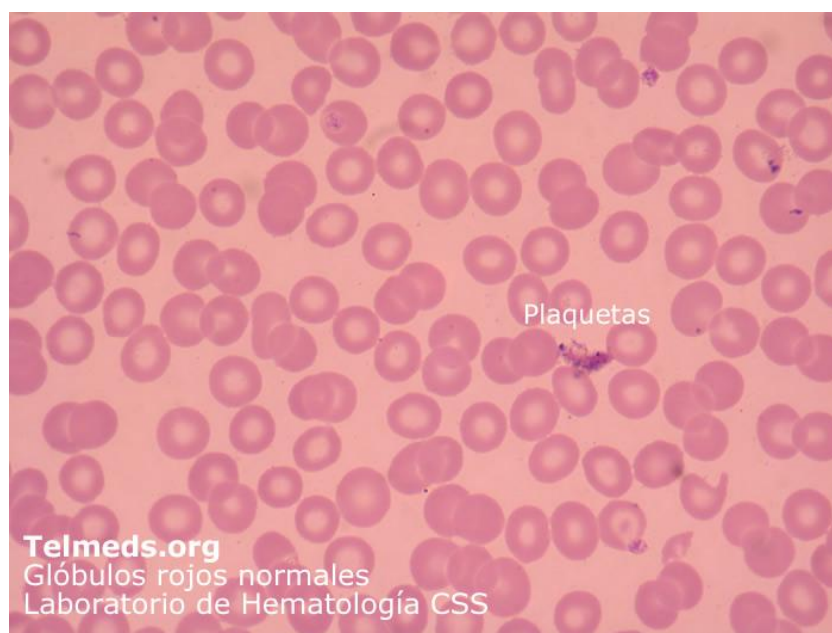


Figura 12 Eritrocitos maduros en sangre periférica (Tomado de: http://www.telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_roja/images_ontogenia/eritrocitos_normales_2_small).



4. MIELOPOYESIS

La mielopoyesis es el proceso de formación derivado de la célula madre bipotencial, que corresponde a la unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos (UFC-GM) con capacidad bipotencial. La progenia de esta célula se diferencia en precursores granulocitos o hacia monoblastos. Estas son células difíciles de identificar en la médula ósea, la división del monoblasto da lugar a: neutrófilos, basófilos y eosinófilos entre otros. (Fig. 13).

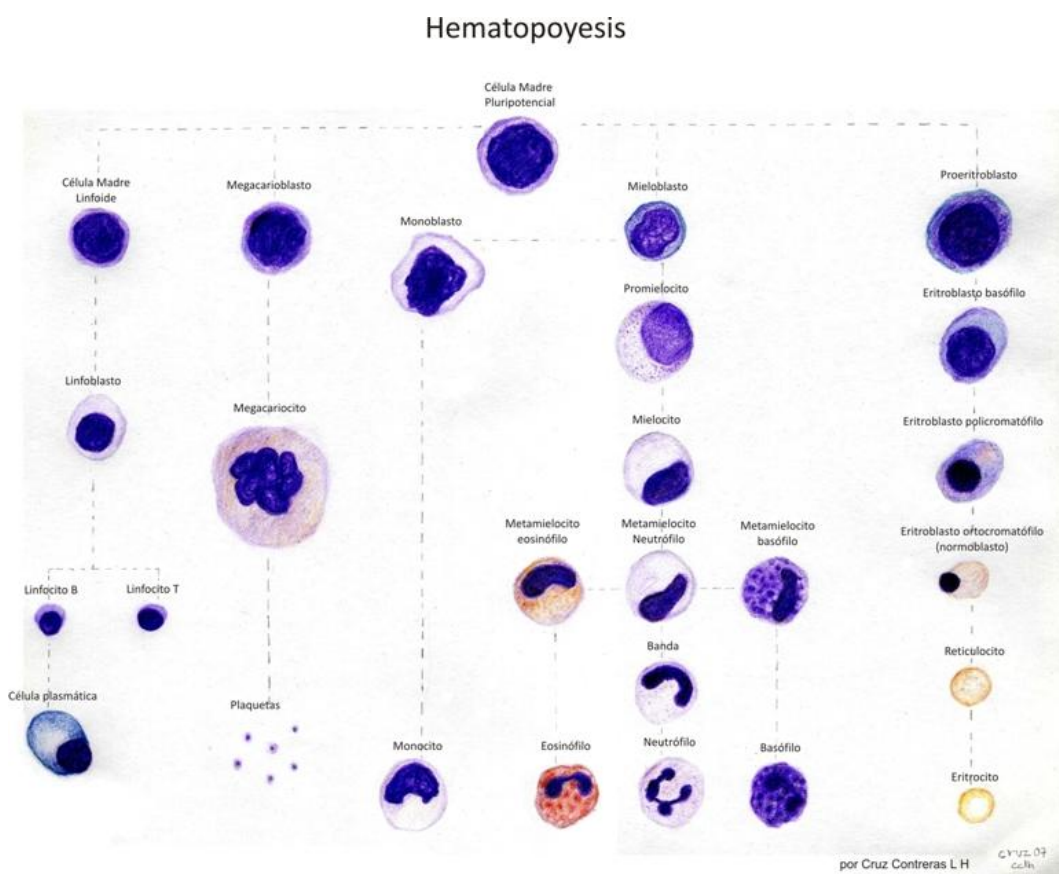


Figura 13. Proceso de diferenciación celular (Tomado de: <http://tomatetumedicina.files.wordpress.com/2007/12/hematopoyesis-verylow-res.jpg>).



4.1. ETAPA DE GRANULOCITOPOYESIS

Los linajes celulares de neutrófilos y monocitos se originan a partir del progenitor bipotencial UFC-GM, que en su siguiente fase de diferenciación da lugar a los progenitores unipotenciales UFC-G y UFC-M. Los progenitores eosinófilos y basófilos parecen originarse por separado de su propia célula madre pluripotencial. (Fig. 14)¹²

Cada uno de los tres tipos de granulocitos se deriva de su propia célula madre unipotencial o bipotencial como es el caso de los neutrófilos. Cada una de estas células madres descende de la célula madre pluripotencial CFM-S. Por lo tanto la célula madre unipotencial del linaje eosinófilo (UFC-Eo) y la UFC-Ba de linaje basófilo experimentan división celular y se origina la célula precursora mieloblasto.

Por su parte los neutrófilos se originan de células madre bipotenciales UFC-GM cuya mitosis producen dos células madres unipotenciales UFC-G que se encargan del linaje neutrófilo y UFC-M de linaje monocito.¹⁰

4.1. MIELOBLASTOS

Los mieloblastos son precursores de tres tipos de granulocitos y no se pueden diferenciar entre sí, no se sabe si uno se puede diferenciar en cualquiera o si es específico.

Los mieloblastos tienen aproximadamente un diámetro de 16µm, cuyo núcleo de gran tamaño muestra cromatina dispersa y múltiples nucléolos. El citoplasma es moderadamente basófilo y carece de gránulos, son capaces de dividirse y forman células de mayor tamaño. (Fig. 15)

Los mieloblastos experimentan mitosis, originan a los promielocitos que a su vez se dividen para dar parte a los mielocitos, es en esta etapa donde



aparecen los gránulos específicos y se pueden reconocer las tres líneas de granulocitos.

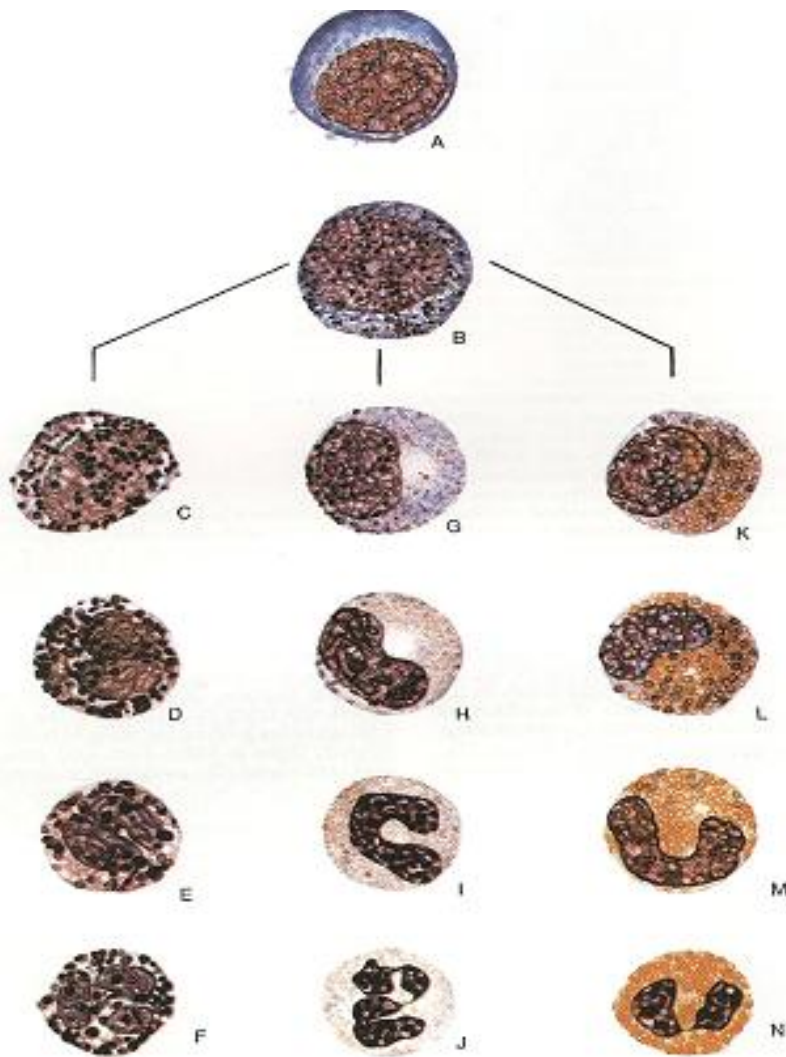


Figura 14. Grunulocitopoyesis A) Mieloblasto, B) Promielocito, C) Mielocito basófilo, D) Metamiecitol basófilo, E) basófilo de banda, F) Basófilo, G) mielocito neutrófilo, H) Metamielocito neutrófilo, I), Neutrófilo de banda J) Neutrófilo, K) Mielocito eosinófilo, L) Mielocito eosinófilo, M) Metamielocito eosinófilo, N) Eosinófilo. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)¹¹



Cada día se producen aproximadamente 800,000 neutrófilos, 170,000 eosinófilos, y 60,000 basófilos.¹⁰

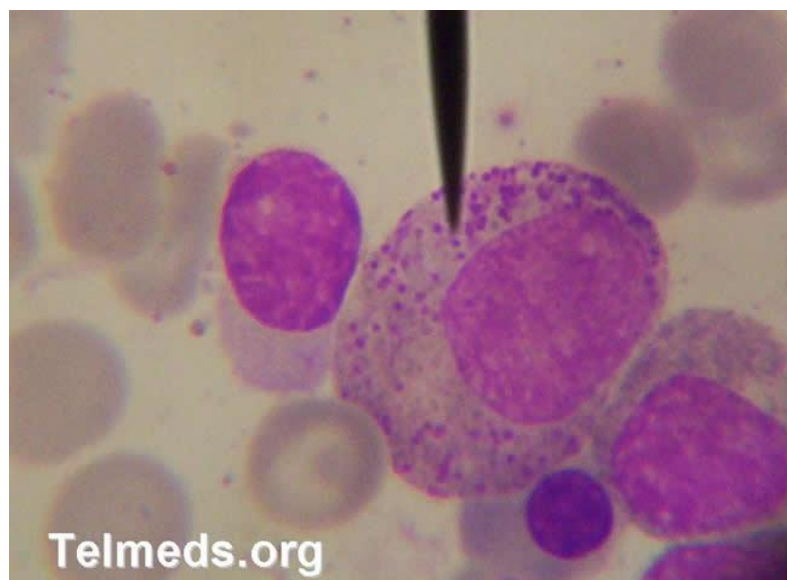


Figura 15 Promielocito. Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm

4.2.1 MIELOCITO NEUTRÓFILOS

Morfología. El mielocito neutrófilo se puede distinguir del promielocito por su tamaño, la configuración más variable y la mayor condensación de cromatina de su núcleo y el tamaño más pequeño del complejo de Golgi y por la presencia de su citoplasma, tiene poca afinidad con las tinciones que se usan en la médula ósea, en las fotomicrografías electrónicas estos gránulos específicos son menos densos que los gránulos azurófilos y suelen presentar forma alargada como gránulos de arroz, los dos tipos de gránulos se forman en momentos diferentes del desarrollo del neutrófilo. Los gránulos azurófilos aparecen en la fase del promielocito mientras que los específicos en fase mielocito. (Fig. 16)

Los gránulos azurófilos contienen peroxidasas, fosfatasa ácida, β -galactosidasa, β -glucoronidasa, esterasa y 5-nucleótidos. Los gránulos específicos por su parte contienen fosfatasa alcalina, collagenasa, lisozima y proteínas básicas que se denominan forman fagocinas.

Tienen lugar de 4 a 7 divisiones celulares desde el estadio de célula progenitora al de mielocito. Las divisiones mitóticas cesan, la diferenciación ulterior implica cambios en la forma nuclear, disminución del número de mitocondrias y de otros orgánulos, condensación ligera del citoplasma y aparición en pequeñas cantidades de glucógeno.¹²

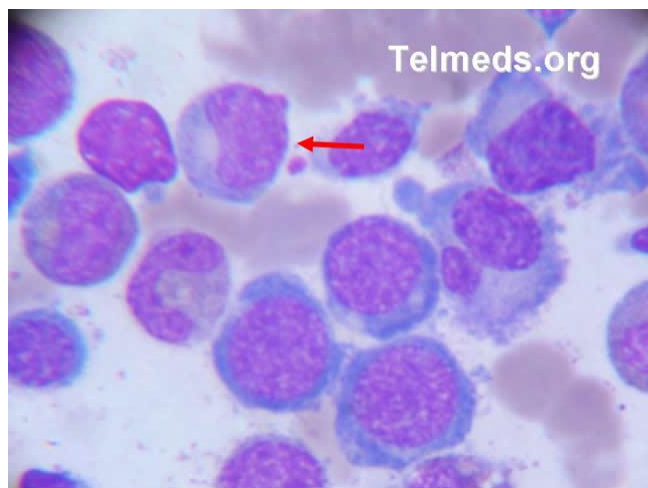


Figura 16 Mielocito neutrófilo. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm):

4.2.2. METAMIELOCITO NEUTRÓFILO

Morfología. En la siguiente fase, el *metamielocito* se distingue del mielocito por la forma de su núcleo, que es escotado, están presentes los dos tipos de gránulos, solo que ahora los específicos constituyen el 80% de la población granular. El cambio de forma nuclear continua, dando como resultado un núcleo recto o curvado delgado designado con forma de banda.¹²



Durante la maduración final del neutrófilo, el núcleo se segmenta en múltiples lobulillos que se unen entre sí por regiones extremadamente delgadas. El tiempo completo que va desde la célula madre hasta granulocito es aproximadamente de 10 días, la velocidad de reproducción en el ser humano se calcula en aproximadamente en 1.6×10^4 Kg./día de los cuales la mayor parte son neutrófilos. Se mantienen en la médula ósea una gran reserva de metamielocitos en banda y de neutrófilos maduros, aproximadamente unas diez veces la cantidad renovada diariamente, esta reserva puede movilizarse para hacer frente a demandas extraordinarias. En condiciones normales los neutrófilos maduros se liberan hacia la circulación en 10 días, sin embargo en caso de infección pueden pasar a la sangre en forma de banda y hasta de metamielocito. (Fig. 17 y 18)¹²

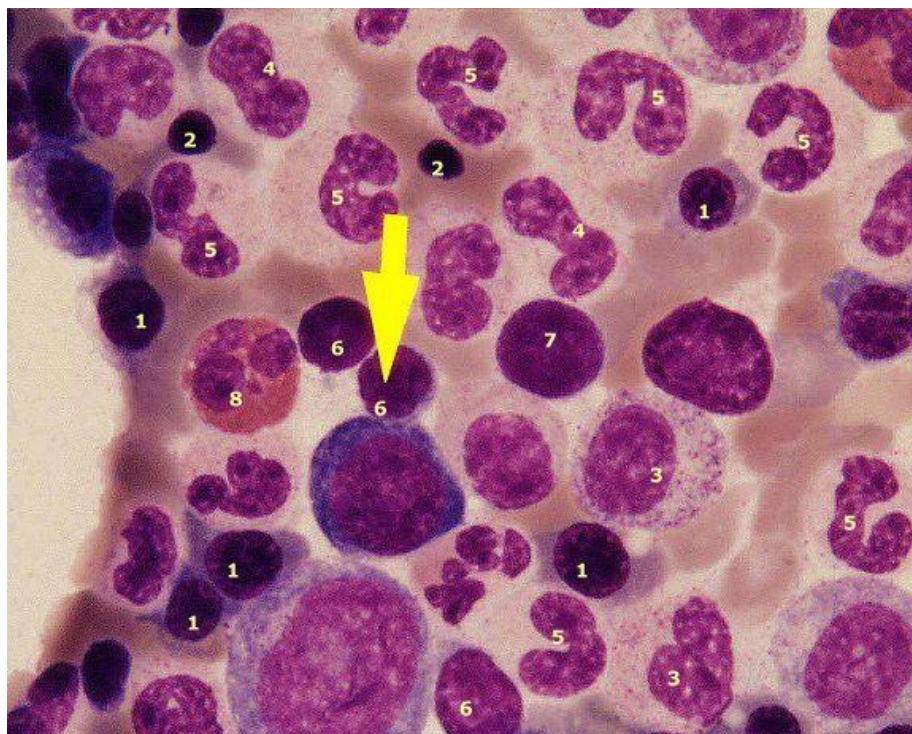


Figura 17 Eritropoyesis 1. Eritroblasto policromatófilo, 2. Eritroblasto, 3 Mielocito neutrófilo, 4. Metamielocito neutrófilo, 5. Neutrófilo en banda, 6. Linfocito, 7. Megacarioclasto, 8. Eosinófilo (Tomado de: www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/Erythropoiesis/3e.htm).

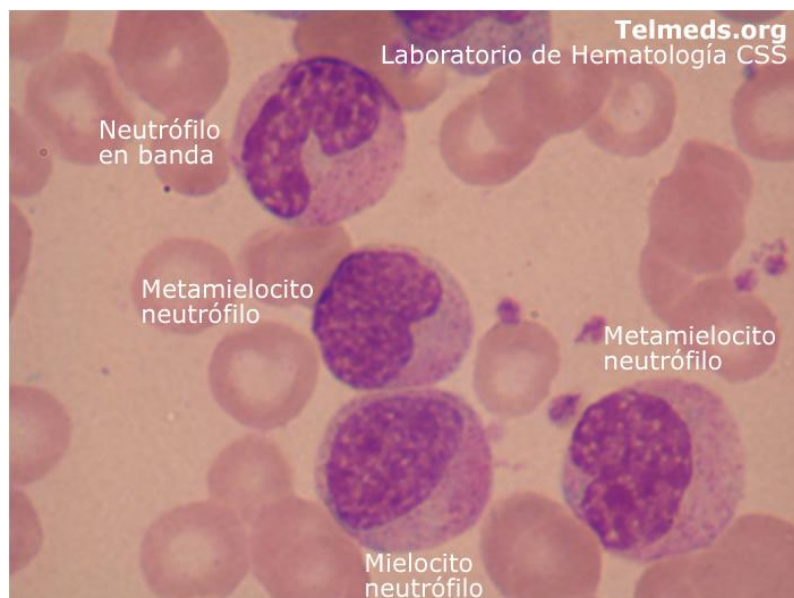


Figura18 Etapas de diferenciación del neutrófilo. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm).

4.3. MIELOCITOS EOSINOFILOS

Morfología. La primera fase morfológicamente reconocible del desarrollo de los eosinófilos corresponde al mielocito eosinófilo. Su núcleo presenta un patrón tosco de acumulaciones periféricas de cromatina, su citoplasma que es ligeramente basófilo presenta gránulos específicos eosinófilos y más grandes que los de los mielocitos neutrófilos. En las ME se observan numerosas cisternas de retículo endoplásmico rugoso y una cantidad moderada de ribosomas libres. Al igual que en los mielocitos neutrófilos es posible distinguir dos tipos de gránulos de manera que los específicos presentan una densidad electrónica menor que los azurofílos; además son ricos en peroxidasa, y la reacción citoquímica de esta enzima es útil para el seguimiento de su desarrollo. En los mielocitos iniciales se puede encontrar peroxidasa en la cisterna perinuclear en todo el retículo endoplásmico, como en el complejo Golgi y en los gránulos en fase de formación. La fosfatasa ácida y la arilsulfatasa presentan una distribución similar. Por tanto, el mielocito eosinófilo es capaz de sintetizar y

concentrar varias enzimas simultáneamente. En fases posteriores de su diferenciación, y después de que ha finalizado la formación de gránulos, como las enzimas solo se detectan en el interior de los mismos. (Fig. 19)¹²

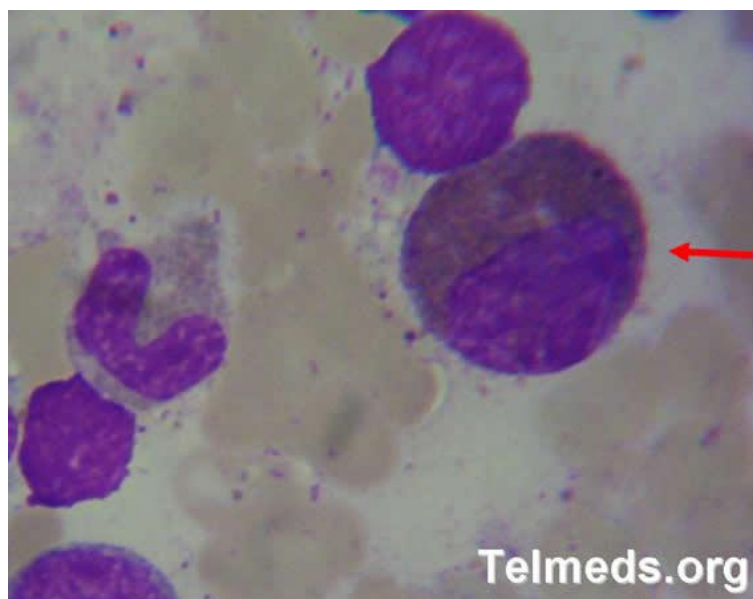


FIGURA 19 Mielocito eosinófilo. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm):

4.3.1 METAMIELOCITOS EOSINÓFILOS

Morfología. Los *metamielocitos eosinófilos* no presentan formas en banda, y su núcleo no adquiere en ningún momento el grado de lobulación que se observa en los neutrófilos. El núcleo presenta una ligera muesca en los metamielocitos, y aparece bilobulado en los eosinófilos maduros. En la fotomicrografía electrónica de los metamielocitos se comprueba que las características ultraestructurales de los gránulos específicos son variables. Algunos de ellos presentan una densidad electrónica moderada y homogénea mientras que otros muestran grados variables de cristalización de su contenido. Los gránulos de los eosinófilos maduros contienen entre uno y tres cristales de distintas formas y rodeados por una matriz de baja densidad electrónica. (Fig. 20).²

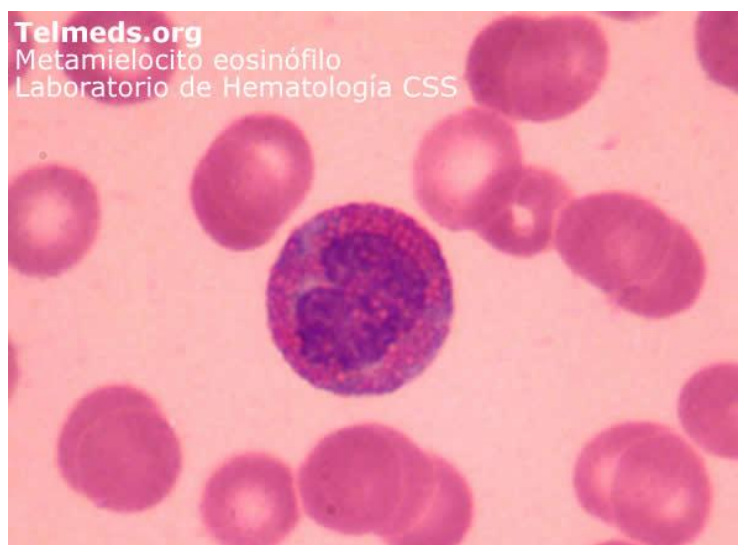


Figura 20 Metamielocito Eosinófilo. (Tomado de: telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm).

4.4. MIELOCITO BASOFILOS

Morfología. Los mielocitos basófilos no suelen observarse en las preparaciones de médula ósea humana debido a que su número es muy escaso y a las dificultades de conservación de sus gránulos que son hidrosolubles y se disuelven de forma parcial o completa durante los procesos de fijación y tinción de la muestra. El núcleo contiene una pequeña cantidad de cromatina condensada, y su tinción es más pálida que otros mielocitos. En los basófilos maduros, el núcleo muestra un surco profundo que le da un aspecto bilobulado. El citoplasma es ligeramente basófilo y contiene unos pocos gránulos específicos. (FIG. 21y22)¹²

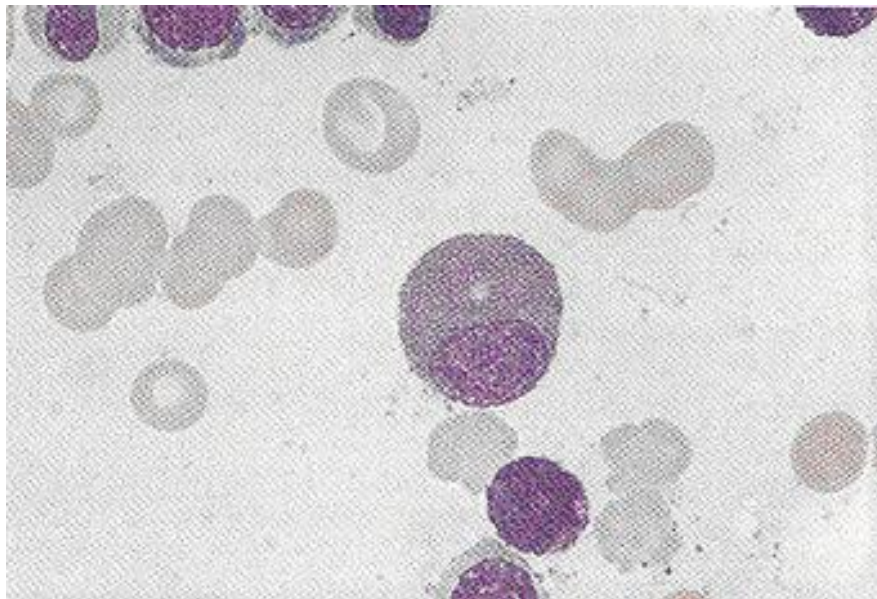


Figura 21 Mielocito B́asofilo. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)¹¹

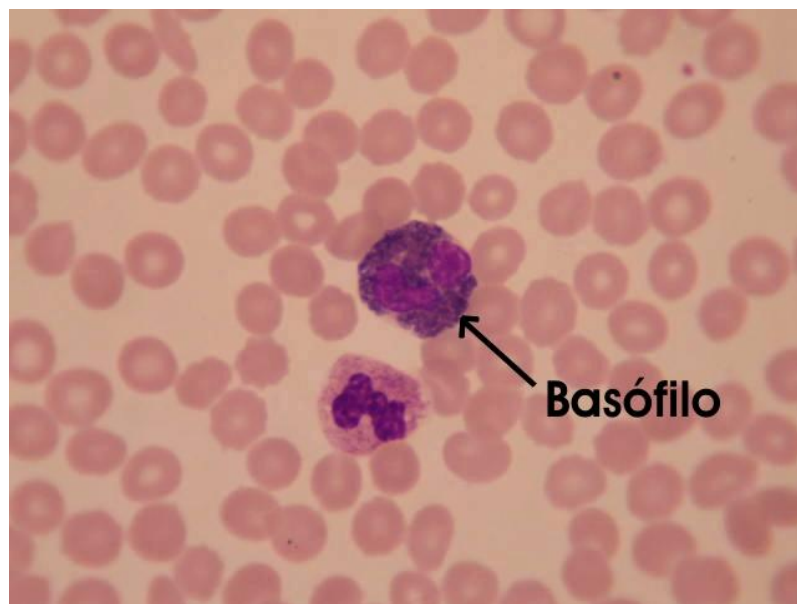


Figura 22 B́asofilo maduro (Tomado de:
<http://www3.unileon.es/personal/wwdbvmgg/practicassusufotos/practicass1y2/fotosacomprimirpracticass1y2/basofilo2.jpg>).

4.5. MONOPOYESIS

A partir de la célula madre formadora de colonias de granulocitos y macrófagos (UFC-GM) con capacidad bipotencial, se obtiene una progenie que se puede diferenciar hacia los precursores de los granulocitos o hacia *monoblastos*, estos son difíciles de identificar en la médula ósea, la división de los monoblastos da origen a los *promonocitos* algunas células proliferan rápidamente y dan origen a los *monocitos* que se introducen a la circulación. (Fig. 23) Otros promonocitos forman reservas en la médula ósea de células que pueden ser activadas para atender las demandas de macrófagos en cualquier punto del organismo. El tiempo de transición entre célula madre a monocito es de aproximadamente 55 horas, se ha estimado que la reserva de promonocitos es de $6 \times 10^8/\text{Kg}$. de peso corporal.

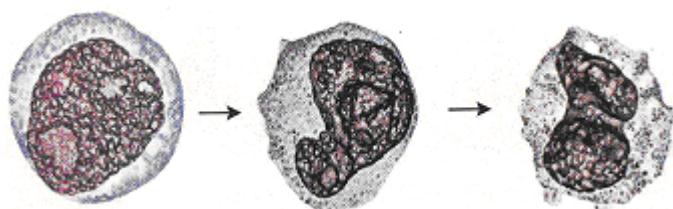


FIGURA 23. Monoblasto, promonocito, monocito. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundamentals of hemostasis)

Los monocitos no quedan retenidos en grandes cantidades en la médula ósea sino que migran hacia los tejidos, permanecen en la circulación no más de 36 horas antes de migrar a los tejidos conjuntivos, en donde aumentan su tamaño, adquieren múltiples lisosomas y presentan actividad fagocitaria, en este momento se les denomina macrófagos titulares. (Fig. 24) La duración del ciclo vital de los macrófagos es variable en distintos tejidos del cuerpo aunque en algunos casos pueden llegar hasta varios meses.¹⁰

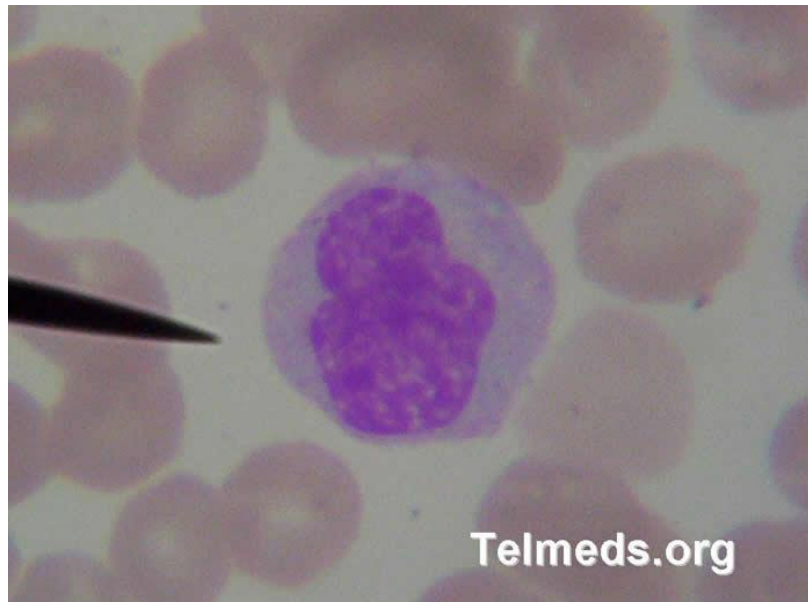


Figura 24 Monocito. (Tomado de:
telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_blanca/ontogenia_granulocitica.htm).



5. TROMBOPOYESIS

El termino trombopoyesis define el desarrollo de los *trombocitos* o *plaquetas sanguíneas*. Las plaquetas son pequeños fragmentos enucleados y rodeados por membrana del citoplasma de grandes células polimorfonucleadas llamadas *megacariocitos* que se encuentran adyacentes a los senos medulares.

La célula precursora comprometida en la trombopoyesis, la *unidad formadora de colonias de megacariocitos* UFC-Meg, origina el megacarioblasto, que es la primera célula identificable de este linaje.

5.1 MEGACARIOBLASTO

Morfología. Es una célula de gran tamaño con núcleo redondeado escotado de patrón cromático laxo y nucleolos poco llamativos. El citoplasma es basófilo y carecen de gránulos específicos, con ME se observa complejo de Golgi yuxtannuclear, escaso retículo endoplásmico y mitocondrias de gran tamaño, en su desarrollo posterior estas células aumentan su tamaño y se convierten en poliploide mediante endocitosis. En cada endomitosis los centríolos se replican y se forma un huso multipolar complejo, en la metafase los cromosomas se distribuyen en varias placas ecuatoriales y dan origen en la anafase a varios grupos cromosómicos que reconstituirán un nuevo núcleo único lobulado y de gran tamaño, este proceso se repite varias veces (Fig. 25).³

En el estadio promegacariocito de 50 μm de diámetro se desarrolla un centro celular que contiene un número de pares de de centríolos que corresponden al grado de poliploidia, disminuye la basofilia del citoplasma



conforme a su aumento el megacariocito de reserva no activo posee un diámetro de 50 a 70 μm^3

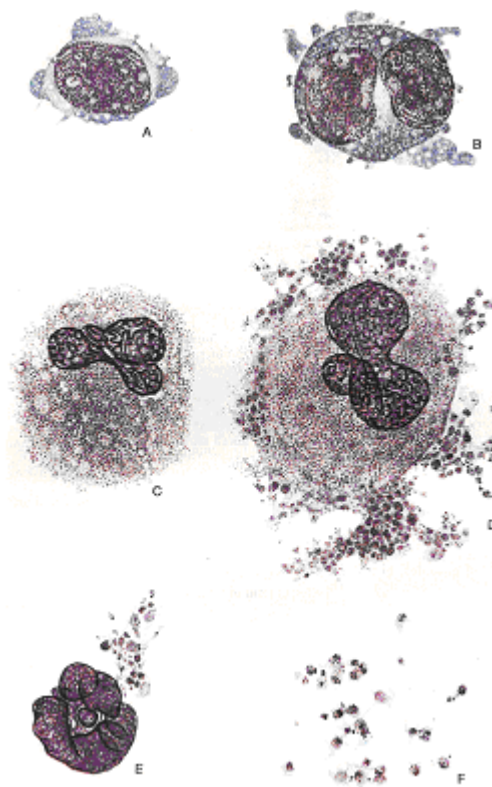


Figura 25. Trombopoyesis (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis)¹¹

5.2 MEGACARIOCITOS

Los megacariocitos extienden sus prolongaciones celulares entre las células endoteliales donde estas se fragmentan en plaquetas e ingresan a la circulación.

Morfología. El tamaño del megacariocito es de 50 a 70 μm , su forma es esférica pero puede tener expansiones citoplasmáticas, su núcleo es multilobulado de diversos tamaños conectados por regiones estrechas. El nucleoplasma contiene cromatina medianamente densa y nucleolos mal



delimitados, el citoplasma posee extensiones hacia la médula ósea con aspecto homogéneo, una zona perinuclear rodeada por una ancha zona de gránulos azurofílos, las mitocondrias son numerosas y pequeñas un solo complejo de Golgi de localización yuxtannuclear (Fig. 26). Cada megacariocito puede dar lugar a un número de plaquetas que oscila entre 4000 y 8000.³

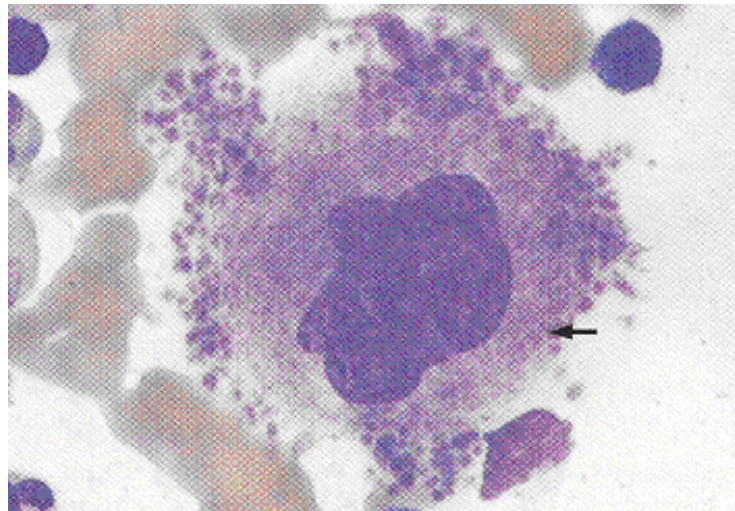


Figura 26 Megacariocito con plaquetas (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametalns of hemostasis)¹¹



6. LINFOPOYESIS

El desarrollo de las células linfoides a partir de células troncales hematopoyéticas es un proceso organizado en el que se pierden gradualmente múltiples potenciales de diferenciación alternos; y coincide el compromiso de linaje y la ganancia de funciones especializadas.²

Las células sanguíneas maduras son tradicionalmente clasificadas en dos linajes o estirpes: linfoide y mieloide. El linaje linfoide consiste en células B, T y asesinas naturales (NK), mientras que el linaje mieloide incluye un número de categorías celulares que son morfológica, fenotípica y funcionalmente distintas, incluyendo diferentes subtipos de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos, macrófagos, eritrocitos, megacariocitos y células cebadas. Las células dendríticas (DCs) tienen un programa único que puede ser activado desde las vías de diferenciación linfoide o mieloide.²

Durante la ontogenia y a lo largo de la vida adulta, la producción de las células linfoides -B y T, células NK, y algunas categorías de células dendríticas- es un proceso dinámico y complejo, en el cual la diferenciación de los progenitores, en términos de fenotipo de superficie distintivos y expresión de genes funcionalmente importantes, comienza a ser activada mucho antes de que el compromiso sea completado resultando en la restricción, ganancia y pérdida de funciones.²

7. MIELOIDE

La fase mieloide de la hematopoyesis es aquella que se lleva a cabo en la médula ósea desde el final del segundo trimestre de embarazo y continúa hasta la muerte. (Fig. 27)

La mayor parte de la médula o tejido mieloide ocupa la cavidad de los huesos largos del esqueleto, en donde está rodeada de tejido compacto de la corteza o por trabéculas de tejido esponjoso

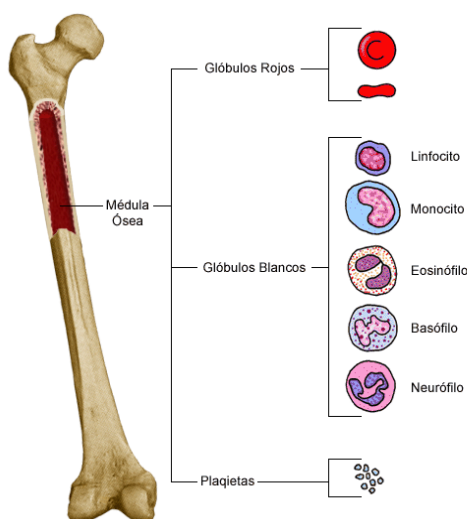


Figura 27. Células que se forman en la médula ósea hematopoyética, (Tomado de: ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05503):

7.1 MÉDULA ÓSEA

Durante los primeros 4 años de vida casi todas las cavidades medulares están compuestas de médula roja, después de esa edad las cavidades medulares de los huesos largos se va sustituyendo de manera gradual por médula amarilla, por lo tanto la hematopoyesis en la edad adulta se limita a la médula de: (Fig. 28)



- Cráneo
- Costillas
- Esternón
- Escápula
- Clavículas
- Vértabras
- Pelvis
- Región superior del sacro
- Y los extremos proximales de los huesos largos

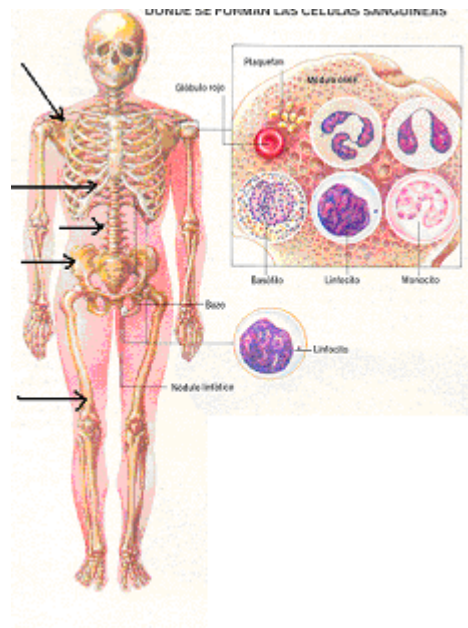


Figura 28 Principales partes del tejido óseo donde de lleva acabo la hematopoyesis.

(Tomado de: biologia.uab.es/genetica/curso/EnsayosAlumnos/sara-peiro/Como%20se%20forman%20las%20celulas%20sanguineas.bmp):

Se cree que la celularidad hematopoyética disminuye hacia los 70 años aunque no existen evidencias de un agotamiento de células madres hematopoyéticas, más bien podría deberse a un disminución en factores de crecimiento hematopoyético



El tejido productor de sangre es tejido conjuntivo rico en células y muy vascularizado, tiene un volumen de 30 a 50mL/Kg de peso corporal. La médula esta compuesta por dos grandes compartimientos, el hematopoyético y el vascular. El hematopoyético o cordón hematopoyético es el sitio de maduración de las células sanguíneas este conjunto incluye tanto células hematopoyéticas, que es la parte funcional como células del estroma (elemento de apoyo)¹⁰

7.1 ARQUITECTURA DE LA MÉDULA ÓSEA HEMATOPOYÉTICA

Dentro de la médula existe un patrón de distribución celular, los eritroblastos constituyen entre el 25 y 30% de las células medulares que son producidas cerca de los senos, la isla eritroblastica suele ser un hallazgo común en estas células en desarrollo, ésta compuesta por solo un macrófago rodeado por eritroblastos en diferente etapas de maduración, el macrófago extiende su citoplasma para rodear a los eritroblastos, se piensa que los eritroblastos absorben hierro del macrófago, en las islas eritroblasticas las células menos maduras se encuentran en centro mientras que las más maduras se encuentran hacia la periferia.⁶

Por su parte los granulocitos se producen en nidos cercanos a las trabéculas y las arteriolas estos nidos no son tan definidos morfológicamente, los granulocitos están relacionados con una célula reticular distintiva y en su etapa de metamielocito empiezan moverse hacia los senos. (Fig. 29).

Por su parte los linfocitos se producen en los ganglio linfáticos los cuales están distribuidos al azar a lo largo de la médula, las células madre linfoides podrían salir de la médula hacia el timo donde maduran hasta



convertirse en linfocitos T, otros linfocitos maduran en la médula para convertirse en linfocitos B.

Los megacariocitos se encuentran adyacentes al endotelio de las paredes sinusoidales y liberan plaquetas directamente a luz de los senos.⁶

La medula ósea esta compuesta por la médula roja hematopoyética y la médula amarilla grasa, la médula roja o hematopoyética se encuentra adyacente al endostio, contiene tanto precursores mieloides como eritroides en relación de **(M:E)** 1.5:1 a 4:1, la médula ósea amarilla es grasa, ocupa la cavidad central, rodea los vasos sanguíneos y está compuesta por adipocitos. En un adulto aproximadamente existe un 50% de medula hematopoyética y un 50% de médula amarilla.⁶

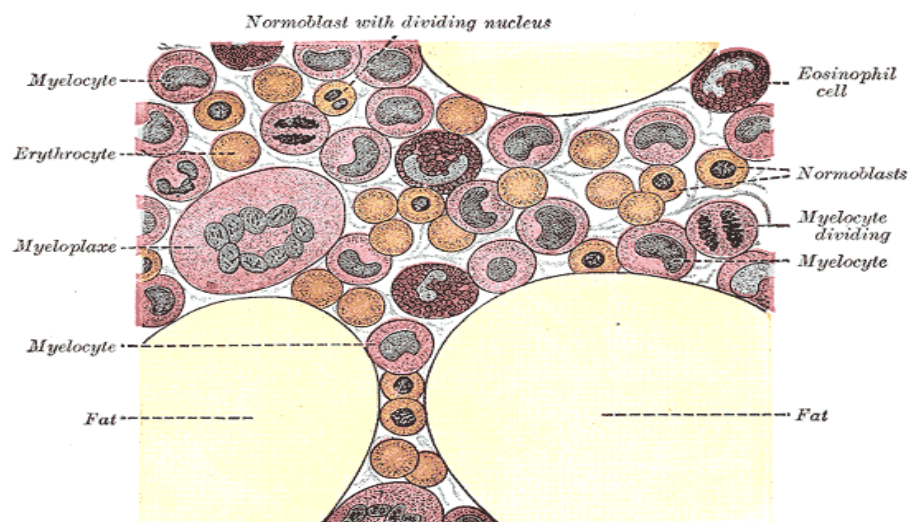


Figura 29 Ilustración de las células de la médula ósea (Tomado de: "Anatomía de Gray").

7.1.1 ESTROMA

El estroma de la médula ósea forma un microambiente favorable a la continua proliferación de células hematopoyéticas. Constituye una red de ramificaciones largas altamente anastomosantes que proporciona un plano tridimensional a las células hematopoyéticas. El estroma esta



compuesta por dos tipos de células principalmente macrófagos y células reticulares, las células del estroma producen una matriz extracelular de colágena glucoproteínas, proteoglucanos y otras proteínas.⁶

En los cortes histológicos las células hematopoyéticas parecen formar cordones entre los sinusoides o entre estos y el hueso.

En la médula ósea roja los cordones de células hematopoyéticas contienen sobre todo células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos. Los cordones contienen además macrófagos células cebadas y algunas células adiposas. (Fig. 30)⁶

Si bien los cordones hematopoyéticos parecen estar desorganizados, los tipos específicos de células sanguíneas evolucionan en nidos o cúmulos. Cada nido contiene un macrófago. Estos nidos se localizan cerca de la pared del sinusoides. El estroma de la médula ósea esta formada por células reticulares, fibras reticulares, células adiposas.¹²

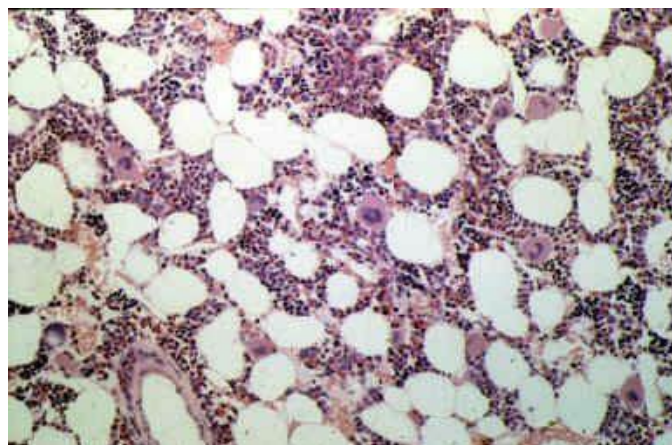


Figura 30 Corte histológico a nivel del estroma de la médula ósea porcina (200X) en el que se puede observar las diferentes poblaciones de células hematopoyéticas. (Tomado de: www.sanidadanimal.info/cursos/inmuno2/ca013.htm).



7.1.2. MACRÓFAGOS:

Existen dos subpoblaciones de macrófagos perisinusoidales y centrales.

Macrófagos perisinusoidales. Los perisinusoidales se encuentran cerca de los senos medulares y funcionan como parte de la barrera sanguínea medular y fagocitaría al núcleo extraído del eritrocito maduro desde la medula hematopoyética mientras se dirige al seno, extensiones de estas células logran penetrar el endotelio de los senos y remover las células envejecidas.

Macrófagos centrales. Por su parte los macrófagos centrales sirven como centro para la isla eritroblastica. Los macrófagos se tiñen de ácido-fosfatasa positivo.⁶

7.1.3 CÉLULAS RETICULARES:

Son grupos de células que forman un retículo o sincitio, se acompañan de fibras reticulares que forman ellas mismas y forman una red de apoyo tridimensional que brinda soporte a los vasos y elementos hematopoyéticos⁶

7.1.4. SINUSOIDE

El sinusoide de la médula es una unidad vascular singular. Este ocupa el lugar que en condiciones normales ocupa un capilar, es decir esta interpuesto entre arteria y venas, se cree que deriva del vaso que acaba de nutrir el tejido óseo cortical, originándose de las uniones corticomedulares.

La pared del sinusoide está compuesta por un revestimiento endotelial, una lámina basal y una capa externa de células adventicias.



Célula adventicia. La célula adventicia o reticular emite prolongaciones laminares hacia el interior de la sustancia de los islotes hematopoyéticos y estas finas láminas celulares proporcionan cierto grado de sostén a la células sanguíneas en desarrollo. Además de proveer sostén la célula adventicia produce fibras reticulares y actúa en la estimulación de la diferenciación de las células pluripotenciales a células sanguíneas mediante la secreción de varios FEC.⁴

Cuando son activos la formación de células sanguíneas maduras pasan a los sinusoides, las células sanguíneas maduras; las células adventicias y la lámina basal son desplazadas por células maduras con prolongaciones citoplasmáticas y a medida que se van alargando conforme se aproximan al endotelio para penetrarlo desde la cavidad medular.

El sistema sinusoidal es una circulación cerrada; las células sanguíneas recién formadas deben pasar a través del endotelio para penetrar a la circulación.⁴ A medida que una célula madura o la prolongación del megacariocito ejercen presión sobre la célula endotelial, las membranas plasmáticas son empujadas una contra otra hasta fusionarse y formar una abertura transitoria. La célula migrante o la prolongación del megacariocito literalmente perforan la célula endotelial. Todo elemento forme debe deslizarse a través de la abertura para alcanzar la luz del sinusoide. Una prolongación del megacariocito debe protruir por una abertura para que las plaquetas se liberen directamente en la luz del sinusoide.⁴



7.2 CORRELACIONES CLINICAS

El hueso brinda un comportamiento rígido para la médula por lo tanto cualquier cambio en el volumen de los elementos hematopoyéticos debe compensarse con un cambio en el espacio ocupado por los adipocitos. Dicho cambio de volumen ocurre en varios tipos de anemias y leucemias, la médula roja normal puede responder al estímulo y aumentar su actividad varias veces por encima de su ritmo normal. Como resultado se obtiene una médula hiperplásica el grado de esta varía dependiendo del proceso patológico.

La pérdida de sangre puede producir una hiperplasia transitoria mientras que la anemia crónica produce una hiperplasia intensa en médula ósea que no solo reemplaza la médula grasa sino también produce osteoporosis, trabeculaciones burdas en hueso y adelgazamiento cortical. En enfermedades malignas que invaden y se origina en la médula ósea como las leucemias, las células anormalmente proliferativas podrían reemplazar ambos tejido hematopoyéticos y grasos.

Al contrario el tejido hematopoyético puede ser inactivo o hipoplásico, por lo tanto la médula grasa aumenta. Los factores ambientales químicos y toxinas podrían suprimir la hematopoyesis, en tanto que otros tipos de suspensión podrían estar genéticamente determinados. La enfermedad mieloproliferativa comienza como una enfermedad hipercelular y generalmente degenera en un estado de aplasia donde el tejido hematopoyético es reemplazado por tejido fibroso. (Fig. 31) ⁶

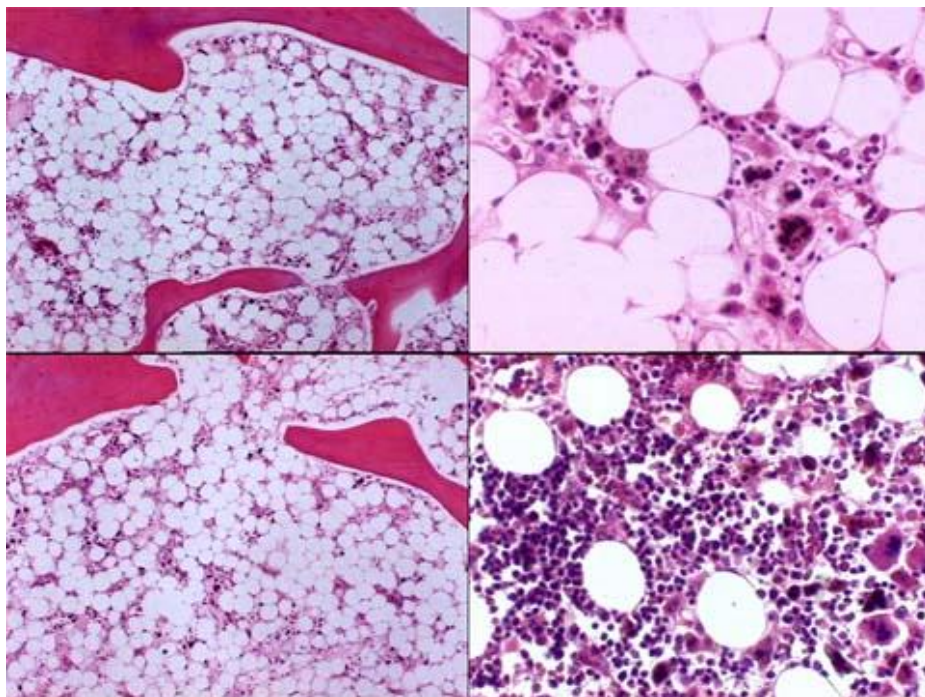


Fig. 31. Médula ósea hematopoyética con hipoplasia severa y notable disminución de los elementos blásticos. Hemosiderosis. Ocasionalmente hay islotes donde se conserva la actividad hematopoyética de las tres series (mieloide, eritroide y megacariocítica).(Tomado de: eusalud.uninet.edu/.../Sesiones/7.03/index3.htm)



8. CÉLULAS SANGUÍNEAS MADURAS

8.1 ERITROCITOS

Los **eritrocitos** son las células sanguíneas que contienen en su interior la hemoglobina. Los eritrocitos son los principales portadores de oxígeno a las células y tejidos del cuerpo. Tienen una forma bicóncava para adaptarse a una mayor superficie de intercambio de oxígeno por dióxido de carbono en los tejidos. (Fig. 32) Además su membrana es flexible lo que permite a los glóbulos rojos atravesar los más estrechos capilares.¹⁰

Morfología. Cada uno de los eritrocitos da la impresión de un disco bicóncavo de 7.5 μm de diámetro, 2.0 μm de espesor en su región más ancha y menos de 1.0 μm de espesor en su centro (Fig. 32), su forma brinda a la célula una gran área de superficie en relación con su volumen con lo que se fomenta su capacidad para el intercambio de gases. Aunque las células precursoras de los eritrocitos dentro de la médula ósea son nucleadas antes de salir a la circulación expulsan no solo sus núcleos sino también, se tiñen con coloraciones de Giemsa o de Wright los eritrocitos adoptan un color asalmonado rosado.¹⁰

Aunque el eritrocito no cuenta con organitos, cuenta con unas enzimas solubles en su citosol. Dentro del eritrocito la enzima *anhidrasa carbónica* facilita la formación de ácido carbónico a partir CO_2 y agua. Este ácido se disocia para formar (HCO_3^-) y H^+ es en forma de bicarbonato que como la mayor parte del dióxido de carbono se transporta a los pulmones para su exhalación. La capacidad del bicarbonato para cruzar la membrana celular del eritrocito se encuentra mediada por la proteína integral de la membrana llamada *banda 3*, que es un transportado aniónico acoplado que intercambia bicarbonato celular por Cl^- Extracelular.¹⁰



Entre las enzimas adicionales se encuentran las de las vías glucolíticas y las encargadas de la derivación del monofosfato. La primera no requiere la presencia de oxígeno, y es el método principal por medio del cual el eritrocito produce trifosfato de adenosinas ATP necesarios para satisfacer sus necesidades energéticas.¹⁰

Los varones tienen más eritrocitos por unidad de volumen de sangre que las mujeres (5×10^6 contra $4.5 \times 10^6/\text{mm}^3$.) y los miembros de ambos sexos que viven a grandes altitudes tienen más eritrocitos que los que viven en regiones cercanas al nivel del mar.

Los eritrocitos humanos tienen una vida promedio de 120 días; una vez que llegan a esa edad, manifiestan sobre su superficie un grupo de oligosacáridos. Los macrófagos de bazo, médula ósea e hígado destruyen a los eritrocitos que llevan estos oligosacáridos.⁷



Figura 32 Eritrocito Maduro imagen en tercera dimensión

8.1.1 HEMOGLOBINA

Es un pigmento especial que predomina en la sangre cuya función es el transporte de oxígeno. Está presente en todos los animales, excepto en algunos grupos de animales inferiores. Participa en el proceso por el que la sangre lleva los nutrientes necesarios hasta las células del organismo y conduce sus productos de desecho hasta los órganos excretores.



También transporta el oxígeno desde los pulmones, donde la sangre lo capta, hasta los tejidos del cuerpo.

Los eritrocitos transportan oxígeno mediante la hemoglobina, un complejo molecular que contiene al grupo hemo cuyas moléculas de hierro enlazan temporalmente a las moléculas de oxígeno en los pulmones y las liberan a través de su trayecto por el cuerpo.

Cuando la hemoglobina se junta al Oxígeno, para transportarse a los órganos del cuerpo se le llama Oxihemoglobina. Cuando la hemoglobina se junta al Dióxido de Carbono, para eliminarse por la expiración, que ocurre en los Pulmones, recibe el nombre de carbaminohemoglobina. La hemoglobina también transporta productos residuales, el dióxido de carbono regresa a los tejidos. (Menos del 2% total del oxígeno, y la mayor parte del dióxido de carbono son mantenidos en solución en el plasma sanguíneo). Los eritrocitos consisten en 70% de hemoglobina; la hemoglobina es el pigmento que le da a la sangre su color característico rojo. Un compuesto relacionado, la mioglobina, actúa como almacén de oxígeno en las células musculares. ⁴

8.1.2 CORRELACIONES CLÍNICAS

Las anemias son afecciones que se caracterizan por una concentración de hemoglobina en la sangre, muchas veces es consecuencia de una baja en el número de eritrocitos, sin embargo el número de eritrocitos puede ser normal pero cada uno de ellos contienen poca hemoglobina. En este caso los eritrocitos se tiñen mal, por ello se denomina Anemia Hipocrómica. Las anemias pueden ser causadas por:

- a) Pérdida de sangre
- b) Producción insuficiente de eritrocitos por la médula ósea



- c) Producción de eritrocitos con hemoglobina insuficiente por deficiencia de hierro en la alimentación
- d) Por destrucción acelera de eritrocito

Diversas alteraciones hereditarias de la molécula de la hemoglobina provocan enfermedades un ejemplo es la anemia falciforme. El eritrocito falciforme carece de flexibilidad, es frágil y tiene una vida corta. La sangre se vuelve más viscosa lo que perjudica la circulación capilar llevando a los tejidos a una insuficiencia de oxígeno (hipoxia) y puede también producirse una lesión en la pared vascular y coagulación de la sangre.⁹

8.2 LEUCOCITOS

El número de leucocitos es mucho menor en comparación con los eritrocitos de hecho en el adulto promedio solo hay entre 6500 y 10 000/mm³ de sangre. A diferencia de los eritrocitos los leucocitos no actúan en la sangre sino que la utilizan como medio para desplazarse de una región del cuerpo a otra cuando llegan a su destino abandona la circulación por migración entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos (diapédesis), entre los espacios del tejido conectivo y efectúan su función. Dentro de la sangre los leucocitos son redondos, pero dentro del tejido conectivo son pleomórficos. Los leucocitos se clasifican en dos grupo: granulocitos (poseen gránulos específicos en su citoplasma) y los granulocitos.¹⁰



8.2.1. GRANULARES. Se componen de neutrófilos, basófilos y eosinófilos

8.2.1.1 NEUTRÓFILOS

Morfología. Estos son los más numerosos de los leucocitos constituyen del 60 al 70% de estos. Los neutrófilos miden de 9 a 12 μm y poseen un núcleo multilobulado estos lóbulos se encuentran conectados entre si por filamentos de cromatina (Fig. 33), que aumentan con la edad de la célula. En las mujeres el núcleo manifiesta un apéndice pequeño en forma de palillo de tambor, que contiene al segundo cromosoma X inactivo condensado.¹⁰

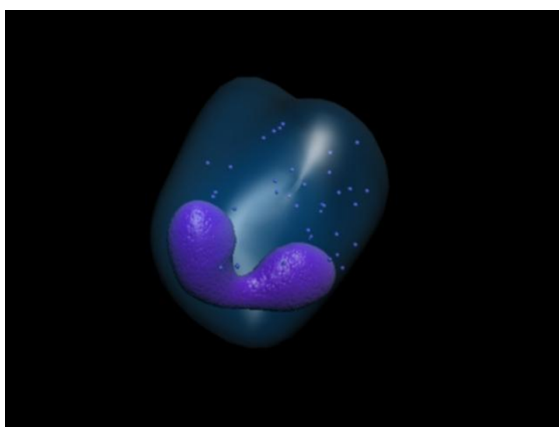


Figura 33. Neutrófilo imagen en tercera dimensión

Los neutrófilos tienen tres tipos de gránulos que se encuentran en el citoplasma de los neutrófilos:

- *Gránulos específicos pequeños* de 0.1 micrómetros de diámetro que contiene enzimas y agentes farmacológicos que ayudan al polimorfonucleado a efectuar su actividad antimicrobiana.
- *Gránulos azurófilos*, estos son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, el agente antibacteriano lisozima, elastasa, catepsina G y collagenasa.

- *Gránulos terciarios* estos contiene catepsina y gelatinasa, así como glucoproteínas que se insertan en el plasmalema.¹⁰

Los neutrófilos tienen función extravascular en las fases iniciales de la inflamación aguda. La respuesta inflamatoria aguda se produce en el tejido conectivo, hacia el cual se filtran el plasma y los elementos formes de la sangre desde los vasos sanguíneos lesionados que se vuelven más permeables en respuesta a dicha agresión. Los neutrófilos son los componentes más numerosos de la primera fase de células que penetran al sitio de la inflamación, se ocupan de la **fagocitosis activa** de las bacterias y otros microorganismos extraños, y de la **fagocitosis pasiva** de las células del tejido conectivo, de eritrocitos dañados y de fibrina. Cuando la bacteria es fagocitada, los gránulos específicos se fusionan con la membrana del fagosoma en 30-60 segundos y su contenido es vaciado en el fagosoma. Algo más tarde se fusionan los gránulos azurófilos con el complejo fagosoma-gránulo específico; las enzimas hidrolíticas de los gránulos azurófilos lisosomales se dirigen al microorganismo. Muchos neutrófilos mueren en este proceso; la acumulación de bacterias y neutrófilos muertos constituyen el exudado amarillento denominada pus (Fig. 34)¹⁰



Figura 34 Esquema de la fagocitosis del neutrófilo. (Tomado de http://scielo.isciii.es/img/peri/v17n1/original1_fig1.jpg).



8.2.1.2 EOSINÓFILOS

Los eosinófilos constituyen menos del 4% de la población total de leucocitos. Son células redondeadas pero pueden ser pleomórficos durante su migración a través del tejido conectivo. Los eosinófilos miden de 10 a 14 μm de diámetro poseen un núcleo bilobulado en forma de salchicha en el cual están conectados entre sí por una banda delgada de cromatina. Las fotomicrografías muestran un aparato de Golgi pequeño y de localización central, una cantidad limitada de retículo endoplásmico rugoso y una cuantas mitocondrias cerca de los centríolos.¹⁰

Los eosinófilos poseen gránulos específicos y azurófilos.

- *Gránulos específicos* son oblongos de 1.0 a 1.5 μm de longitud y menos de 1.0 de ancho. Se tiñen de color rosa intenso con las tinciones de Giemsa y de Wright. (Fig. 35) Las fotomicrografías electrónicas denotan que estos gránulos tienen un centro cristalino llamado *internum* rodeado por un *externum* menos denso. El *internum* posee proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxinas derivada de los eosinófilos. Las primeras dos muy eficaces contra parásitos. Los gránulos azurófilos inespecíficos son lisosomas y contiene enzimas similares a los del neutrófilo.¹⁰

Funciones. Los eosinófilos fijan la histamina, leucotrienos, y factores quimiotácticos de los eosinófilos sobre los receptores del plasmalema que dan como resultado la migración de esta célula al sitio de reacción alérgica o la invasión por parásitos.

Los eosinófilos degranulan sus proteínas sobre la superficie del parásito al formar un poro sobre sus películas de revestimiento, lo que facilita el acceso a agentes como superóxidos, además descargan en ocasiones



histamina y leucotrienos C, lo que hacen también al fagocitar a los complejos antígeno-anticuerpo.¹⁰

82.1.3. BASÓFILOS

Morfología. Los basófilos constituyen menos del 1% de los leucocitos. Son células redondas que pueden ser pleomórficas durante la migración al tejido conectivo. Miden de 8 a 10 μm de diámetro y poseen un núcleo en forma de S. en las fotofotomicrografías electrónicas son evidentes el aparato de Golgi pequeño y algunas mitocondrias, RER extensos y depósitos ocasionales de glucógeno. Los basófilos poseen receptores específicos para la inmunoglobulina E (IgE).

- *Gránulos específicos* adoptan una coloración azulosa con las tinciones de Giemsa y de Wright, miden 0.5 μm y hacen presión en la periferia de la célula (Fig. 36).¹⁰

La fijación de antígenos a las moléculas de IgE sobre la superficie del basófilo hace que la célula descargue su contenido hacia el espacio extracelular, por lo tanto las fosfolipasas actúan sobre ciertos fosfolípidos para formar ácidos araquidónicos, los cuales producirán leucotrienos C4 D4 y E4 (reacción lenta de la anafilaxia) estos activan además a los leucocitos a migrar al sitio e la carga antigénica. La descarga de histamina produce vasoconstricción del músculo liso en el arco branquial y permeabilidad de los vasos sanguíneos¹⁰

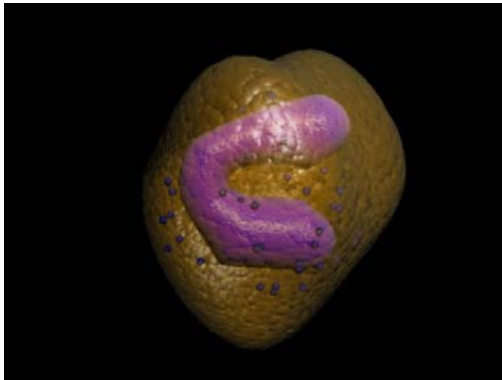


Figura 35 Basófilo Contiene gránulos específico azurofilcos Imagen en 3D

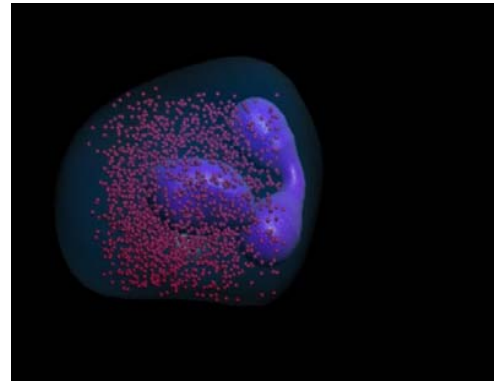


Fig.36 Eosinófilo con gránulos específicos con un tono rosa intenso. Imagen 3D

8.2.2. LEUCOCITOS NO GRANULARES

8.2.2.1 LINFOCITOS

Morfología. Los **linfocitos** son un tipo de glóbulos blancos. Es el leucocito de menor tamaño, su tamaño varía entre 7 y 15 μm , y representa del 24 a 32% en la sangre. Presenta un núcleo esférico que se tiñe de violeta-azul y en su citoplasma frecuentemente se observa como un anillo periférico de color azul. Poseen un borde delgado de citoplasma que contienen algunas mitocondrias, ribosomas libres y un pequeño aparato de Golgi.

Los linfocitos son células de alta jerarquía en el sistema inmune, principalmente encargadas de la inmunidad específica o adquirida. Estas células se localizan fundamentalmente en los órganos linfoides. Tienen receptores para antígenos específicos y, por tanto, pueden reconocer y responder al que se les presente.

Función. Los linfocitos se encargan de la producción de anticuerpos y de la destrucción de células anormales. Estas respuestas ocurren en el interior de los órganos linfoides, los cuales, para tal propósito, deben



suministrar un entorno que permita la interacción eficiente entre linfocitos, macrófagos y antígeno extraño.

Linfocitos B son los responsables de la respuesta humoral, es decir, de la producción de anticuerpos, proteínas (inmunoglobulinas) que se adhieren al agente patógeno permitiendo que los otros glóbulos blancos puedan localizarlo y destruirlo con mayor rapidez. Linfocitos T (timodependientes): ayudan a detectar los antígenos.

Estos dos tipos de células son indistinguibles solo se pueden identificar mediante coloraciones inmunocitoquímicas para distintos tipos de receptores sobre su superficie celular. Los linfocitos son instruidos durante su maduración para responder a antígenos específicos.¹⁰

8.2.2.1.1 LINFOCITOS T

Tienen una vida media larga e intervienen en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos T migran hacia la corteza del timo para su maduración una vez que se han vuelto competentes desde un punto de vista inmunológico entran en el sistema linfático y experimentan mitosis. Los linfocitos T pueden sufrir varias divisiones celulares para producir células que se diferenciarán en linfocitos T asesinas Linfocitos T cooperadores y linfocitos T supresores. Las actividades de estos linfocitos son mediadas por moléculas que se encuentran en la superficie de las células T asesinas hacen contacto físico con el agente extraño y lo matan mediante citocinas.

Los linfocitos cooperadoras colaboran con los macrófagos en sus respuestas frente a los antígenos. La interacción entre la mayor parte de los antígenos extraños y los anticuerpos de la superficie de las células B es insuficiente para estimular su crecimiento su diferenciación y la secreción de anticuerpo soluble. Una de las principales funciones de los

linfocitos Th es reconocer los antígenos extraños presentados por los macrófago, y luego secretar factores que estimulan a las células B entre otras.

Los linfocitos T supresores (Ts) suprimen la actividad de las células B además de intervenir en la regulación de la eritropoyesis. (Fig. 37)⁶

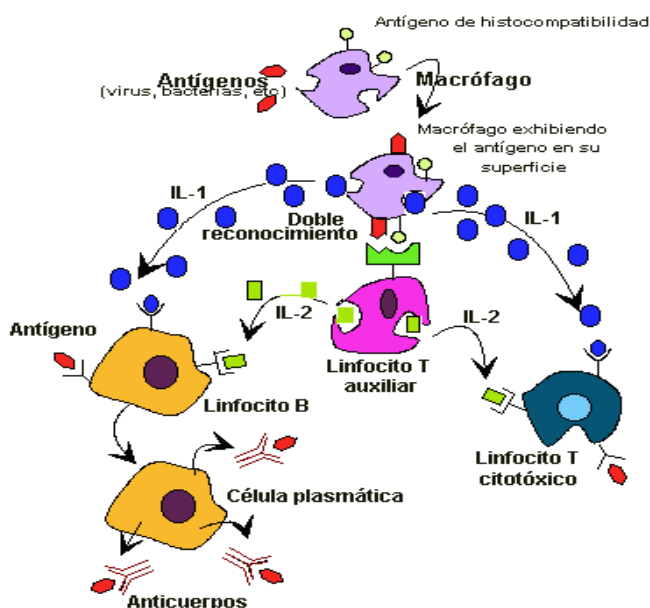


Figura 37 Reacción inmunitaria mediada por células. (Tomado de: <http://enfenix.webcindario.com/biologia/imagenbio/inmucel.gif>).

8.2.2.1.2 LINFOCITOS B

Las células B entran en lugares hasta ahora desconocidos en la médula para su maduración, son las encargadas del sistema inmunológico mediado de manera humoral, es decir se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos. El anticuerpo formado en la reacción primaria es la inmunoglobulina M (IgM). Después de la



estimulación subsecuente por el antígeno descargan de manera preferencial IgG, IgA, e IgE.⁶

Los linfocitos B inmunocompetentes entran a la sangre y migran a los centros germinales y cordones medulares de los ganglios linfáticos, a los centros germinales del bazo y a otros tejidos linfoides secundarios. Una estimulación antigénica provoca que el linfocito B prolifere y sufra diferenciación a célula plasmática secretora de inmunoglobulinas en los centros germinales de los tejidos linfoides secundarios. La inmunoglobulina reconoce y fija a antígenos extraños. Los linfocitos B constituyen del 15 al 30% de los linfocitos circulantes en la sangre periférica. Los linfocitos B tienen ciertas características fenotípicas diferentes a los linfocitos T, la enzima TdT se puede llegar a encontrar en células B jóvenes. Las tinciones de esterasa y fosfatasa ácida son positivas o negativas dependiendo del patrón granular disperso (Fig. 38)⁶

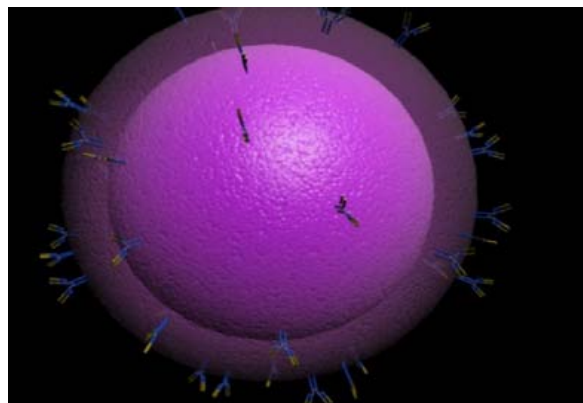


Figura 38. Reacción inmunológica mediada por inmunoglobulinas imagen en 3D

8.2.3 CÉLULAS PLASMÁTICAS

Los linfocitos B estimulados, células que han encontrado un antígeno contra el cual se han programado para responder, sufren transformación de linfocitos reactivos a inmunoblastos, a linfocitos plasmocitoides y por último a células plasmáticas, estas células representan a linfocitos B completamente maduros y activados.⁶

Morfología. Las células plasmáticas son redondas o un poco ovales con un diámetro de 9 a 29 μm . El retículo endoplásmico está bien desarrollado y el citoplasma se extiende debido a la gran producción de inmunoglobulinas, el núcleo se encuentra desplazado a un lado. (Fig. 39)⁶

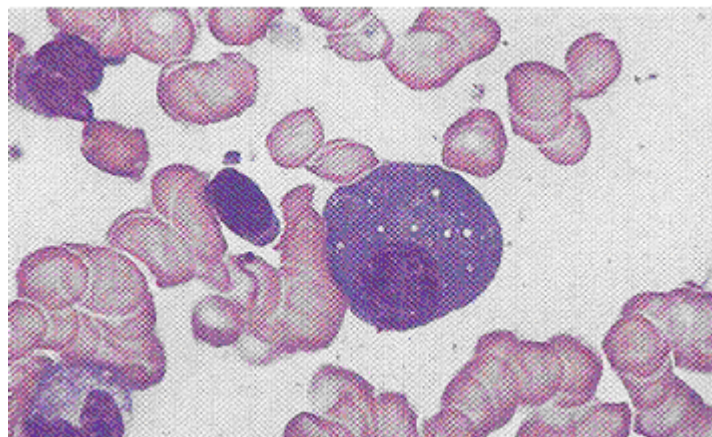


Figura 39 Célula plasmática. (Tomado de Harmening. Clinical hematology and fundametals of hemostasis).

8.3. INMUNOGLOBULINAS

La inmunoglobulina es una molécula producida por el linfocito B y las células plasmáticas. Y está constituida por dos pares cadenas polipeptídicas: Dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras ligadas por enlaces disulfuros. El número de disposición de estos enlaces son específicos para cada inmunoglobulina. Existen cinco cadenas pesadas:



μ , γ , δ , α y ξ , pero dentro de una molécula de inmunoglobulina dada, las dos cadenas pesadas son idénticas, estas son las que determinan que tipo de anticuerpo de los cuales hay cinco: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD. Las dos cadenas ligeras son kappa y lambda de las cuales hay muchas subclases. Como es el caso de las cadenas pesadas, las cadenas ligeras denote una molécula son idénticas.⁶

Cada cadena pesada y ligera de inmunoglobulina consiste en una región variable y una región constante, la región constante es la misma para todos los anticuerpos de la misma clase, no así la región variable, la cual difiere en cada inmunoglobulina. La región constante media reacciones efectoras como la lisis celular por la cascada del complemento. Juntas las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas determinan el sitio del acomodo del anticuerpo.⁶

La molécula de inmunoglobulina puede dividirse en tres porciones separadas por digestión enzimática con papaína: 1) dos fragmento Fab, los fragmentos combinantes de anticuerpos. 2) un fragmento Fc, del fragmento cristalizante. Las dos porciones Fab están constituidas por la porción variable de las cadenas pesada y ligera, estos factores contienen a dos sitios de combinación de anticuerpos. La porción Fc contiene las regiones constantes de la cadena pesada.⁶

8.3.1 INMUNOGLOBULINA G

Representa el 80% de la inmunoglobulina sérica total y esta constituida por cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, las distintas clases de IgG logran identificarse por diferencias antigénicas y estructurales de su cadena pesada. Algunos antígenos provocan reacción de anticuerpos en todas las IgG, en tanto otros solo en una subclase.



La IgG1 y la IgG3 activan al complemento en su vía clásica; la IgG 2 tiene una mínima actividad en la activación del complemento y la IgG4 lo activa solo por vía alterna.⁶

La IgG tiene la capacidad de atravesar las barreras materno-fetales , es la que se encuentra en mayor cantidad en los espacios extravasculares, donde se difunde para neutralizar toxinas y opsonizar bacterias para fagocitosis. La IgG es el principal anticuerpo producido en la reacción inmunitaria secundaria.(Fig 40) ⁶

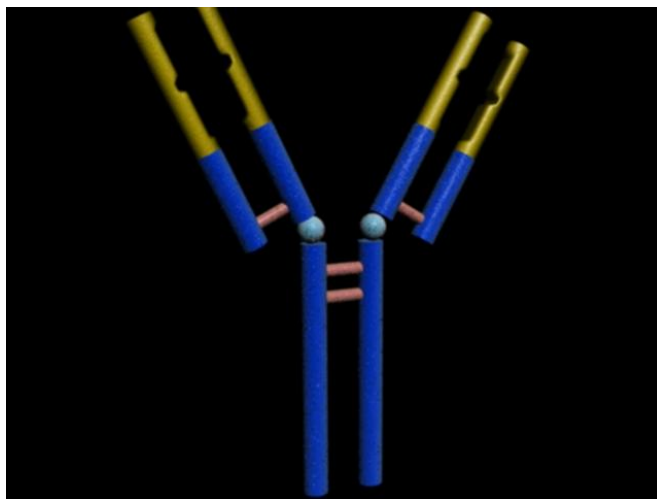


Figura 40. Estructura básica de la IgG imagen en tercera dimensión

8.3.2 INMUNOGLOBULINA M

La inmunoglobulina M esta constituida por cinco subunidades ligadas por enlaces disulfuros que la convierte en la más grande de las cinco clases de anticuerpos. Existen dos subtipos de inmunoglobulinas M la IgM1 y la IgM2, Los anticuerpos IgM son los primeros formados en la respuesta inmunológica.⁶

La IgM constituye el 10% de las inmunoglobulinas del plasma es la que predomina en la respuesta inmunitaria primaria aunque tiende hacerse menos abundante subsecuentemente

Todo estimulo antigénico estimula la producción inicial de esta Ig. La IgM es la que más fija al complemento e inicia su activación por vía clásica, su poder de opsonización es mucho mayor que el de la IgG. (Fig. 41)¹³

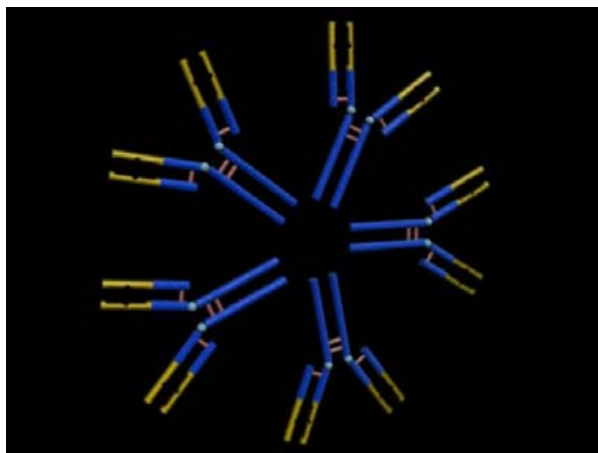


Figura 41. Estructura básica de la IgM imagen en tercera dimensión

8.3.3 INMUNOGLOBULINA A

La IgA representa solo 5 a 15% de las inmunoglobulinas del suero pero es la que predomina en las secreciones externas como lagrimas y saliva, se piensa que la inmunoglobulina protege al cuerpo contra invasión de bacterias y virus que penetran en su interior a través de la membrana mucosa. ⁶

Hay dos subclases de IgA, la A1 y la A2. Se expresan en relación de 5:1

La IgA1 fija el complemento por vía alterna, no tiene funciones opsonicas y no es citofílica salvo para los granulocitos.

La IgA2 tiene propiedades similares a A1.

En el recién nacido la IgA llega por la leche materna y lo protege de infecciones intestinales. Su papel principalmente parece ser el de inactivar virus, facilita la fagocitosis mediante la opsonización. Al unirse a los antígenos que se ingieren en los alimentos a los que entran por vía aérea como polen y polvo puede ejercer cierta prevención en enfermedades alérgicas.

La carencia de IgA puede ser un factor desencadenante de enfermedades autoinmunes. (Fig. 42)¹³

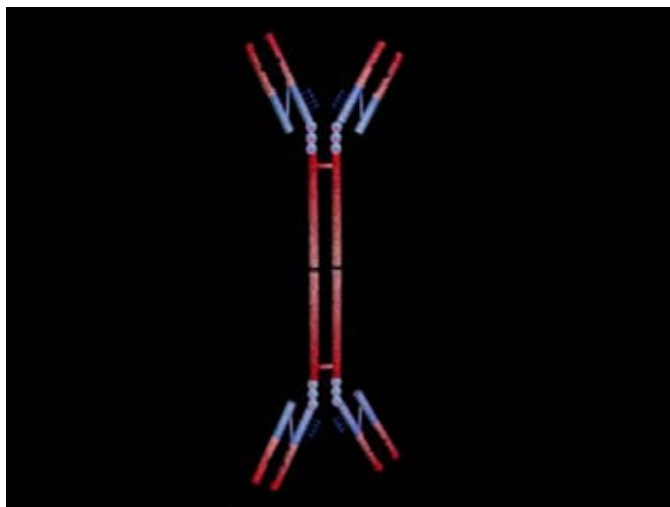


Figura 42. Estructura básica de la IgA imagen en tercera dimensión

8.3.4 INMUNOGLOBULINA D

La inmunoglobulina D es un componente menor del suero, pero con frecuencia se encuentra con la IgM en la superficie de los linfocitos B. esta inmunoglobulina no fija al complemento.⁶

La función fisiológica de la IgD se desconoce, hay informes aislados sobre la actividad de la IgD como anticuerpo con respecto a insulina, penicilina, proteínas lácteas. (Fig. 43)¹³

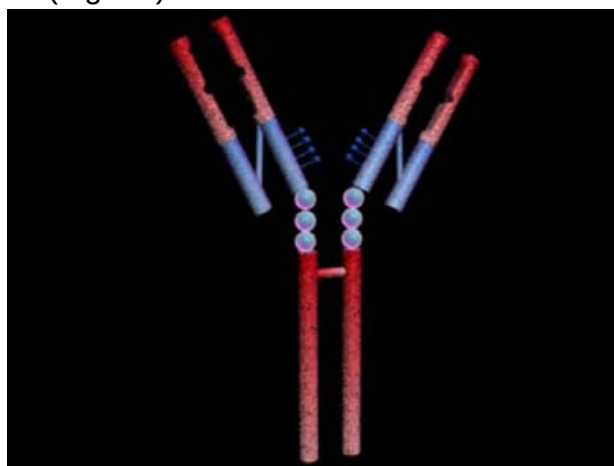


Figura 43. Estructura básica de la IgD imagen en tercera dimensión



8.3.5 INMUNOGLOBULINA E

La inmunoglobulina E, conocida también como “reagina”, es responsable de la respuesta inmunitaria de las alergias. Los basófilos contienen factores de superficie para la región Fc de la IgE. La fijación del complejo antígeno-anticuerpo por este receptor desencadena la liberación de histamina.⁶

Tan pronto es secretada por las células plasmáticas y se fija rápidamente a los receptores específicos. La producción primordial de la IgE tiene lugar a nivel local en la submucosa de los tractos respiratorio y digestivo así como en los ganglios del drenaje del sistema linfático.

Su función es muy importante como inductora de la degranulación de células cebadas. Cumple función de portero encargado de regular la circulación capilar a nivel de los sitios de inflamación y permite un mayor flujo de plasma a la zona de inflamación.¹³

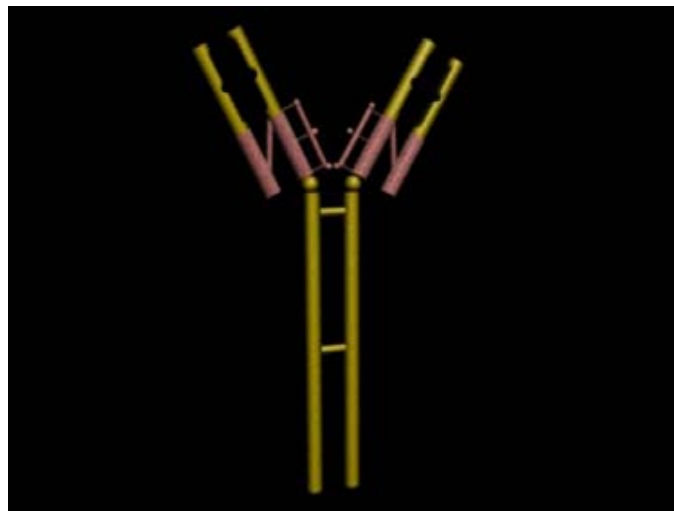


Figura 44. Estructura básica de la IgE imagen en tercera dimensión



8.4 CÉLULAS ASESINAS Ó *NATURAL KILLER*

Constituyen una parte de la población de células nulas de linfocitos, y son similares a los Lc porque matan algunas células tumorales y trastornadas por virus, sin embargo no entran en el timo y actúan de manera inespecífica. Las NK reconocen la región Fc. de los anticuerpos y matan preferentemente a células cubiertas con opsoninas, dan una respuesta de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos CMCD. Las NK descargan perforinas que forman poros en la célula blanco por donde entran fragmentinas que inducen apoptosis.¹⁰

8.5. MONOCITOS

Morfología. Los monocitos son las más grandes de las células sanguíneas circulantes, miden de 12 a 15 μm de diámetro constituyen del 3 al 8% de la población de leucocitos. Contiene un núcleo en forma de riñón, grande, excéntrico, cuyas extensiones lobuliformes parecen sobreponerse unas a otras. La red de cromatina es áspera, poco densa y de manera característica contiene dos nucleolos. El citoplasma es de color gris azulado y presenta gránulos azurófilos (lisosomas). Las fotomicrografías electrónicas aparato de Golgi cerca al núcleo, depósitos de glucógeno, pocos perfiles de RER algunas mitocondrias, ribosomas libres y numerosos lisosomas en la periferia se observan microtúbulos, microfilamentos entre otros.¹⁰

Los monocitos se quedan en la circulación solo unos cuantos días migran hacia el tejido conectivo, en el que se diferencian en macrófagos. Los macrófagos son fagocitos miembros del sistema fagocítico mononuclear, fagocitan y destruyen células muertas y moribundas (Fig. 45). Esta destrucción ocurre en el fagosoma por digestión enzimática por formación de superperóxido de hidrógeno y ácido hipocloroso. Producen enzimas

que activan la reacción inflamatoria y la maduración y proliferación de otras células. Ciertos macrófagos fungen como presentadores de antígenos, fagocitan al antígeno y presentan las porciones antigénicas llamadas **epítopes**. Como reacción a cuerpos extraños los macrófagos se fusionan y forman células gigantes de cuerpos extraños.¹⁰

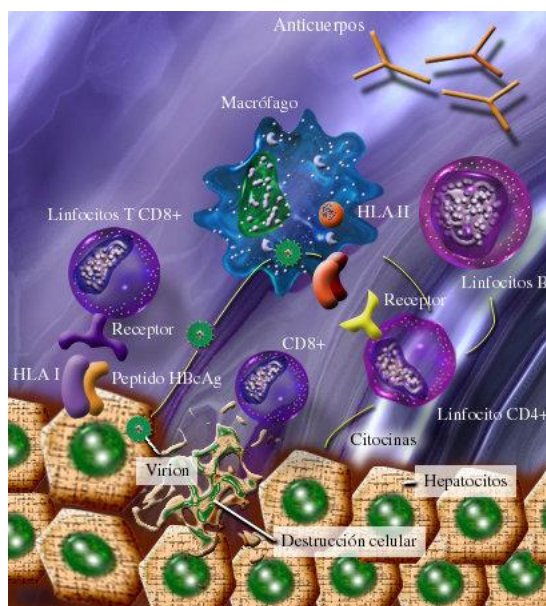


Figura 45 Esquema de elementos que participan en la reacción inmunitaria

8.6. CÉLULAS DENDRÍTICAS.

Las células dendríticas o de Langerhans se originan de precursores en la médula ósea aunque son capaces de entrar en mitosis esta actividad se encuentra restringida, por lo tanto se restituyen constantemente de las células precursoras que abandonan la circulación para migrar a la epidermis y diferenciarse en células de Langerhans (Fig. 46).

Las células dendríticas se encuentran en los epitelios escamosos estratificados de la cavidad bucal, esófago y vagina sin embargo proliferan en la dermis en un número de hasta 800 por mm². Vistas al microscopio, manifiesta núcleo denso, citoplasma claro y prolongaciones

delgadas y largas, la ME manifiesta un núcleo polimorfo; se observan mitocondrias, RER, vesículas. Estas células fagocitan y desintegran antígenos, migran hacia los ganglios linfáticos de la vecindad donde presentan epítopes de dichos antígenos sometidos a procesamiento de los linfocitos T por lo tanto son células presentadoras de antígenos.⁴

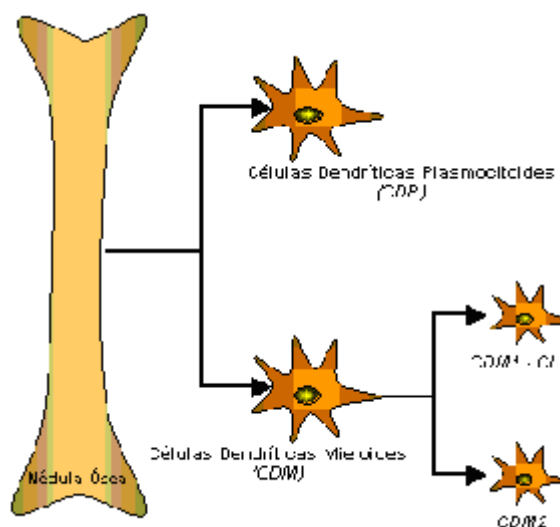


Figura 46. Origen y subpoblación de células dendríticas (Tomado de: <http://arthritis-research.com/content/figures/ar571-3.jpg>)

8.7. PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos son fragmentos de células no nucleados pequeños en forma de disco que derivan de los megacariocitos de la médula ósea. Las plaquetas miden de 2 a 4µm de diámetro en las fotomicrografías de luz denotan una región periférica clara, llamada hialómero y una región central más oscura llamada granulómero. El plasmalema tiene numerosas moléculas receptoras lo mismo que un glucocáliz relativamente grueso de 15 a 20nm. En la sangre normal se encuentran entre 250 000 y 400 000 plaquetas por mm cúbico y tiene una vida media de 10 días.³



Los componentes del hialómero son microtúbulos y filamentos de actina distribuidos de manera paralela entre sí, formando un anillo, responsable de su forma bicóncava. Su citoplasma incluye tres tipos de gránulos lisosómicos α , δ y λ además el granulómero contiene mitocondrias, depósitos de glucógeno.³

Las plaquetas actúan limitando la hemorragia a la túnica endotelial del vaso sanguíneo en caso de lesión, cuando las plaquetas hacen contacto con la colágena subendotelial se activan y descargan el contenido de sus gránulos, se adhieren a la región lesionada y entre sí, las interacciones entre factores titulares, transportados por plasma y factores derivados de las plaquetas dan por resultado la formación de un coágulo. (Fig. 47)

Las plaquetas se agregan para formar un coágulo y liberan serotonina y tromboplastina; la serotonina es un potente vasoconstrictor que provoca contracción del músculo liso vascular reduciendo así el flujo sanguíneo local. La tromboplastina por su parte da inicio a la cascada de la coagulación para llevar a la formación de fibrina. Cuando el coágulo cumple su función las plaquetas parecen ser responsables de su disolución por la liberación de los gránulos α .³

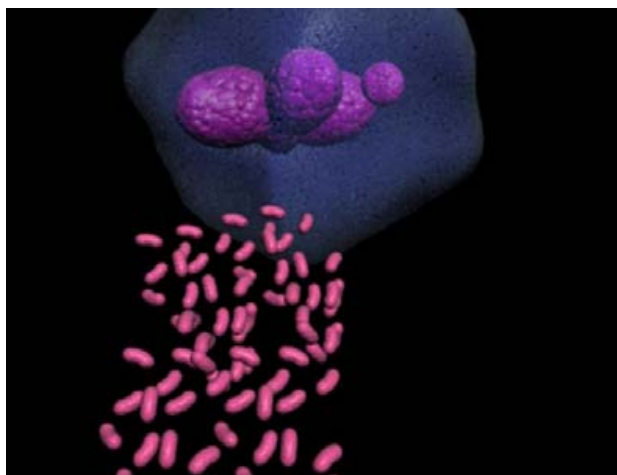


Figura 47. Plaqueta imagen en tercera dimensión



9 LINFOIDE

9.1 ORGANOS LINFÁTICOS

9.1.1. TIMO

El **timo** es una glándula, es la parte central del sistema inmunitario del organismo. Generalmente consta de dos lóbulos y se localiza en el mediastino. Una capa de tejido conectivo envuelve y mantiene unidos los dos lóbulos tímicos; mientras que una cápsula de tejido conectivo delimita por separado cada lóbulo. Su estructura aparece completamente desarrollada en el tercer mes de gestación y continúa creciendo hasta la pubertad donde alcanza su máximo crecimiento. Luego involuciona atrofiándose de forma progresiva, produciéndose el reemplazo del tejido por tejido adiposo. El timo es un órgano primario en el cual tiene lugar la diferenciación de los linfocitos indiferenciados que salieron de la médula ósea, convirtiéndolos de este modo en células T maduras.¹⁰

Morfología. El timo está formado por dos lóbulos. Cada lóbulo está delimitado por una cápsula fibrosa externa de la que salen **trabéculas** hacia el interior y los dividen en lobulillos. Cada uno consta de una corteza superficial, y una corteza profunda y médula, tiñéndose la corteza superficial de color oscuro, y la médula de color claro.⁷

La corteza se compone de linfocitos estrechamente apiñados, células epiteliales denominadas **epiteliales reticulares** que rodean a grupos de linfocitos, y macrófagos. La médula contiene, ante todo, células epiteliales reticulares, además de linfocitos muy dispersos.¹⁰



9.1.2. GANGLIOS LINFÁTICOS

Los ganglios linfáticos actúan como filtros, al poseer una estructura interna de tejido conectivo fino, en forma de red, relleno de linfocitos que recogen y destruyen bacterias y virus, por lo que los ganglios linfáticos también forman parte del sistema inmune. La linfa llega a través de vasos aferentes, vacían la linfa, se filtra dentro del ganglio y se forma la respuesta inmunitaria humoral o la respuesta celular al entrar en contacto con los componentes activos inmunitarios. Una vez filtrada la linfa, esta sale por los vasos linfáticos eferentes, propaga la respuesta inmunitaria y llega a la sangre.¹⁰

Morfología. Tienen un tamaño menor a 1 cm. de diámetro, de forma ovalada y formado por una corteza externa con una cápsula de tejido conjuntivo que rodea al ganglio y una zona medular. De la cápsula emergen trabéculas medias, que dividen al ganglio internamente. El parénquima está formado por nódulos o folículos linfoides a nivel de la corteza con una zona clara redondeadas llamadas centro germinal rica en linfocitos B. Más internamente se encuentra la paracorteza rica en Linfocitos T, lugar donde también se localizan las células dendríticas.

La médula, está situada en la parte central del ganglio, con senos medulares por donde discurre el líquido linfático, cordones medulares de tejido linfático difuso entre los anteriores. La médula es rica en células macrófagos, linfocitos B y T y células plasmáticas.¹⁰

9.1.3 NÓDULOS LINFÁTICOS

Los **nódulos linfáticos** son pequeñas agrupaciones celulares con forma de fríjol que se encuentran en todo el cuerpo y se conectan mediante los vasos linfáticos. Son un depósito de tejido linfático incluido en fibras



elásticas y músculo liso y que a diferencia de los ganglios linfáticos, estos **NO** tienen una cápsula de tejido conectivo.

Los nódulos son cúmulos de linfocitos bien definidos contenidos en una malla de fibras reticulares, que no presentan cápsula. Cuando el nódulo está constituido solamente por linfocitos pequeños que no se han puesto en contacto con los antígenos se le denomina primario, predominan en el feto. Los nódulos linfáticos secundarios se caracterizan por la presencia de un centro germinativo o centro claro de forma ovoide donde se generan los pequeños linfocitos periféricos en respuesta a un estímulo antigénico. Los nódulos linfáticos se disponen de varias formas en el organismo: aislados en la lámina propia y submucosa de los órganos de los sistemas digestivo, respiratorio y genitourinario, formando estructuras más complejas, asociadas con el tubo digestivo, como las amígdalas,¹⁰

91.4 BAZO

El bazo es el mayor de los órganos linfáticos, se sitúa habitualmente en el hipocondrio izquierdo de la cavidad abdominal, detrás del estómago y debajo del diafragma, unido a él por el ligamento frenoesplénico.¹⁰

Morfología. Su tamaño es variable, aumentando hasta la pubertad y tendiendo a disminuir en la edad adulta. Suele medir 11 cm. de longitud y 5 cm. de anchura y pesa unos 200 g.¹⁰

El bazo desempeña diversas funciones:

- **Hematopoyesis:** Durante la gestación el bazo es un importante productor de sangre en el feto. Tras el nacimiento desaparece esta función, pero puede volver a desempeñarla en caso de necesidad.



- **Filtro:** El bazo se encarga de la maduración de los glóbulos rojos y también de la destrucción de los glóbulos rojos viejos o anómalos. Contribuye en mantener las plaquetas saludables.
- **Inmunitaria:** En el bazo se producen anticuerpos y tiene capacidad para destruir bacterias mediante fagocitosis.

8.1.5. HÍGADO FETAL

El hígado fetal tiene actividad hematopoyética. Durante la fase mesoblástica de la gestación da inicio la fase hematopoyética en el hígado. En la sexta semana de gestación, los eritrocitos poseen aún núcleo y los leucocitos aparecen hacia la octava semana de desarrollo embrionario. La fase esplénica se inicia durante el segundo trimestre y ambas continúan hasta el final de la gestación.⁶

Aunque la hematopoyesis en la fase hepática es limitada principalmente a células eritroides, también en el hígado se produce algo de leucopoyesis. Siendo así el principal órgano hematopoyético en el segundo trimestre de gestación.⁴

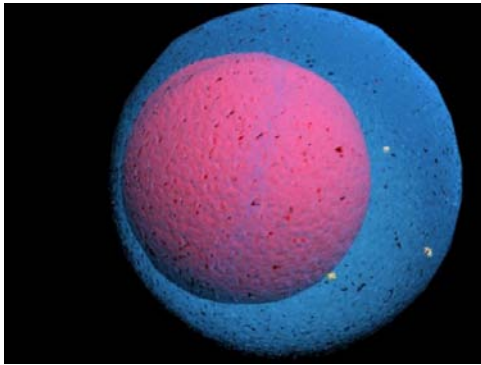


III. CONCLUSIONES.

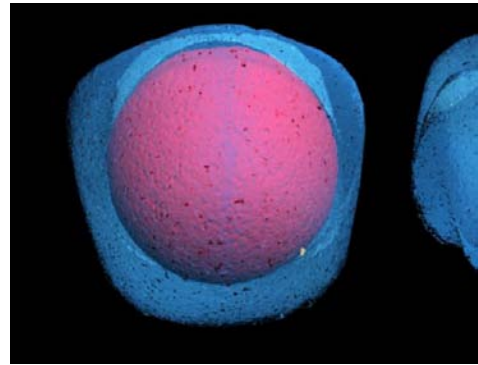
- La hematopoyesis es un proceso de diferenciación y maduración celular complejo.
- Entre la célula madre pluripotencial y las células sanguíneas, maduras existen un gran número de células intermedias capaces de reproducirse o no dependiendo de la etapa de maduración en que se encuentren,
- La proliferación y maduración celular se lleva a cabo dentro de un ambiente adecuado de la médula ósea regulado por factores de crecimiento multilíneaje o específicos. Si algún elemento falla en este proceso puede haber una baja importante en el número de algunas células sanguíneas ocasionando así alguna patología
- El proceso de hematopoyesis da origen principalmente a eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos basófilos plaquetas, linfocitos y monocitos
- Las células maduras son expulsadas hacia la circulación hacia sus diferentes sitios de acción donde se almacenarán o bien realizarán su función
- Las células de la sangre llevan a cabo funciones importantes tales como la respuesta inmune mediada por células y humoral; el transporte de oxígeno a todos los tejidos del cuerpo, son responsables de la coagulación



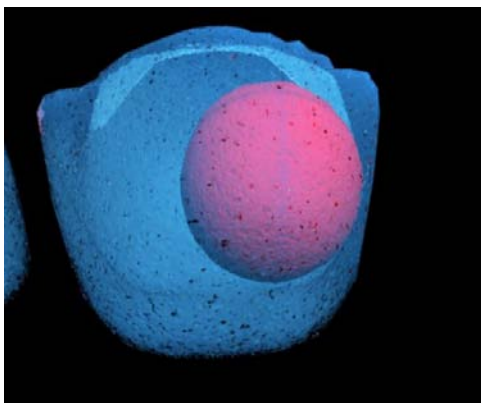
IV. ANEXO 1 ÍMAGENES EN TERCERA DIMENSIÓN



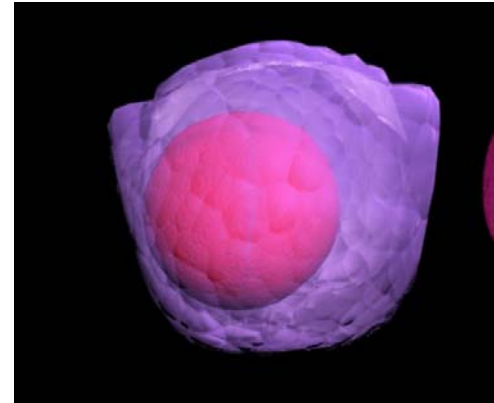
Proeritroblasto



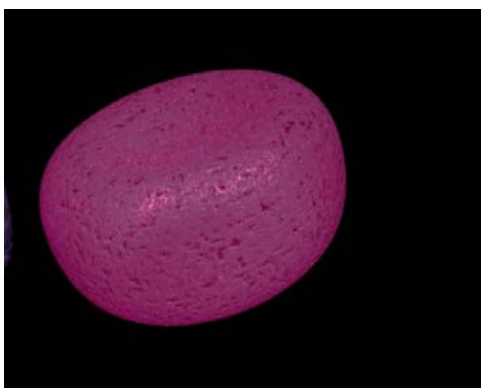
Eritroblasto basófilo



Eritroblasto policromatófilo



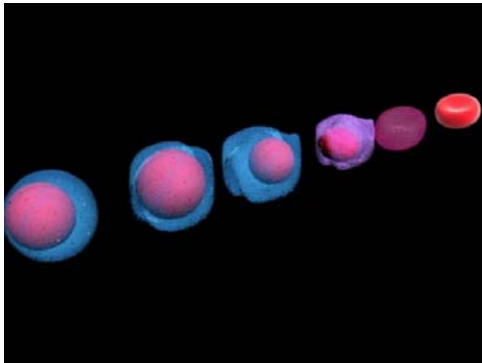
Eritroblasto ortocromatófilo



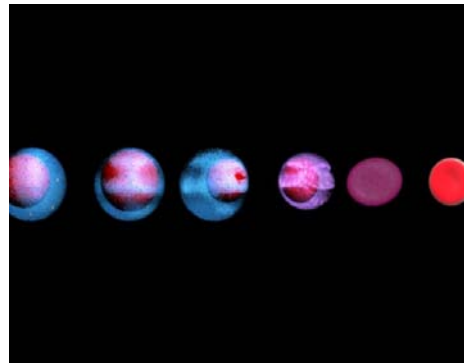
Reticulocito



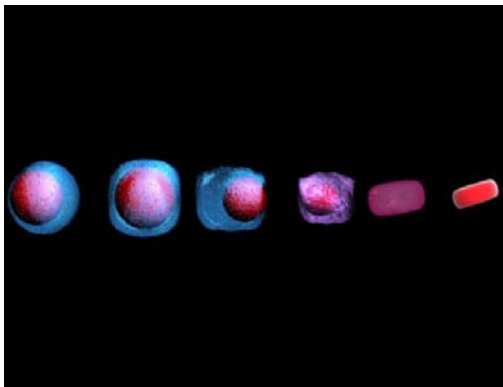
Eritrocito



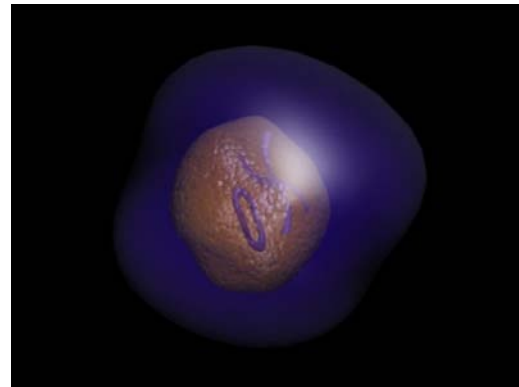
Eritropoyésis



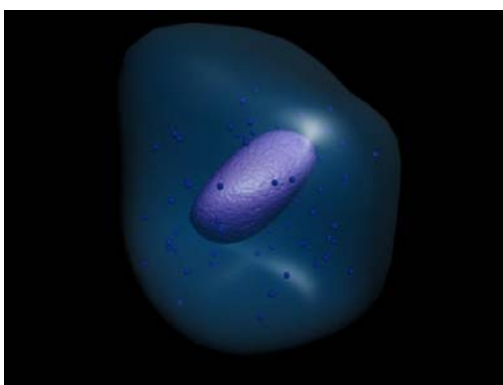
Eritropoyésis



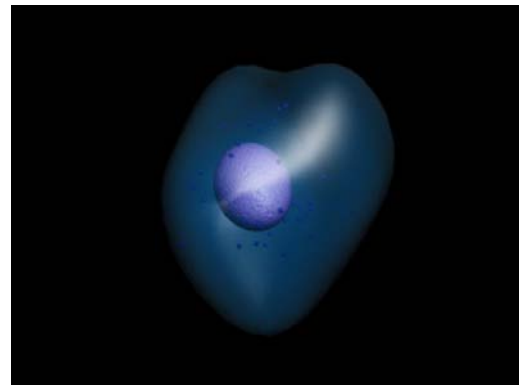
Eritropoyesis



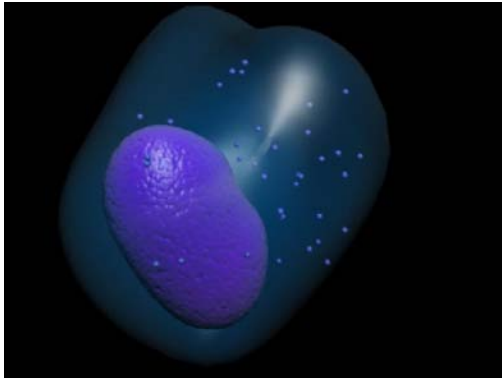
Mieloblasto



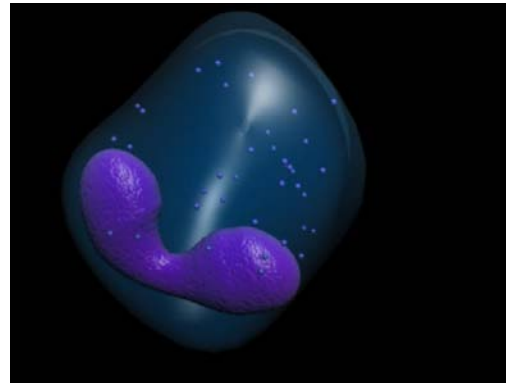
Mielocito



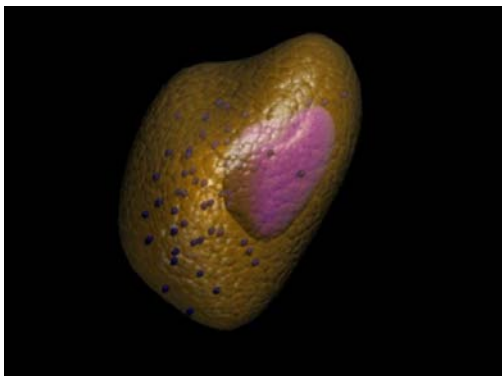
Mielocito neutrófilo



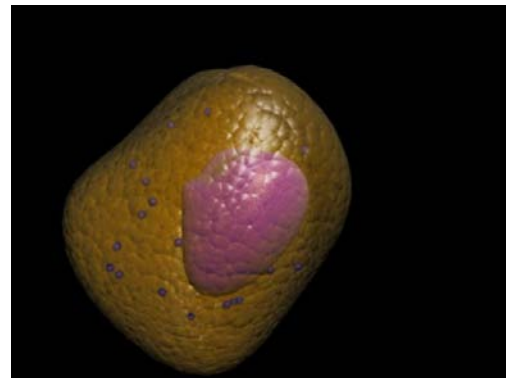
Metamielocito neutrófilo



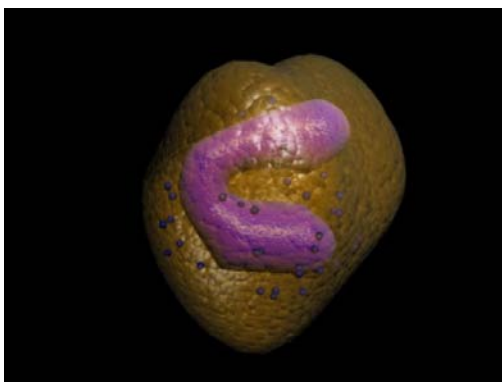
Neutrófilo estable



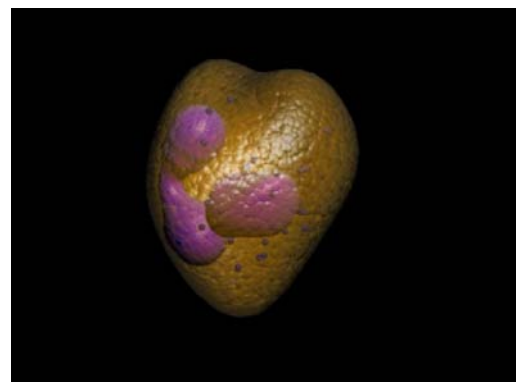
Mielocito basófilo



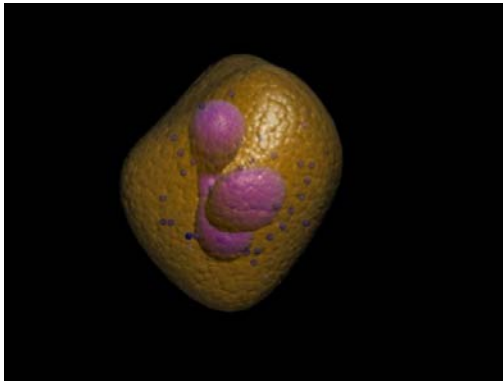
Metamielocito basófilo



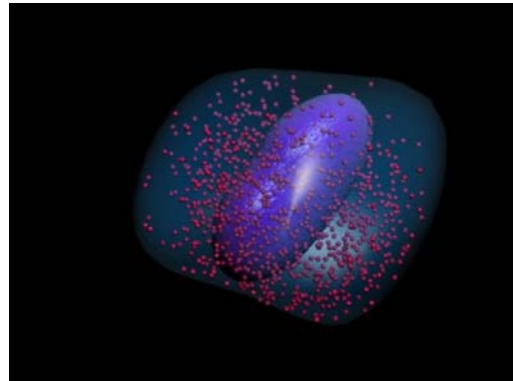
Célula estable basófila



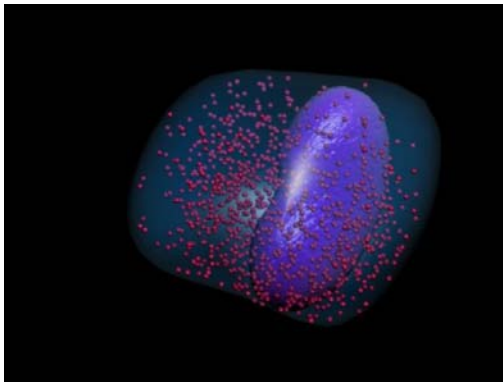
Basófilo



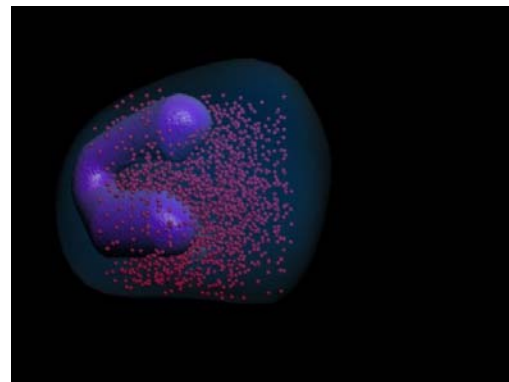
Básfilo



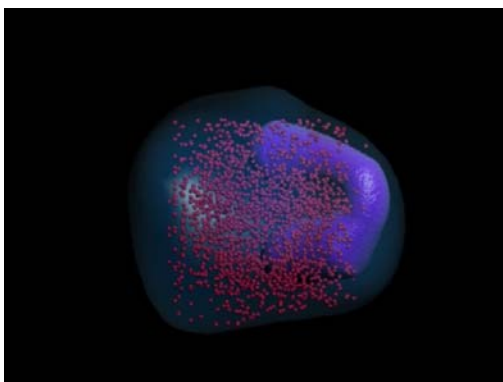
Mielocito eosinófilo



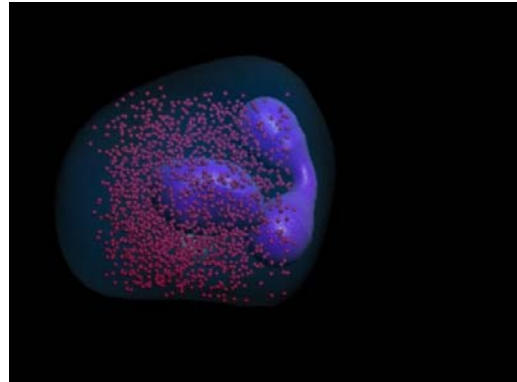
Metamielocito Eosinófilo



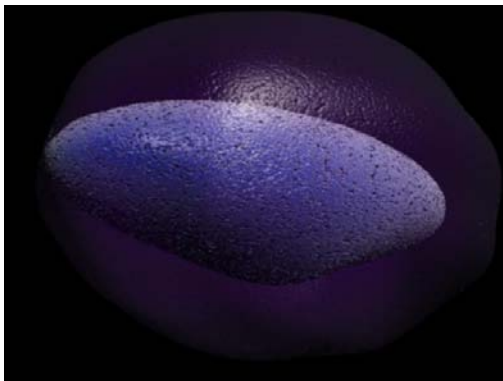
Eosinófilo estable



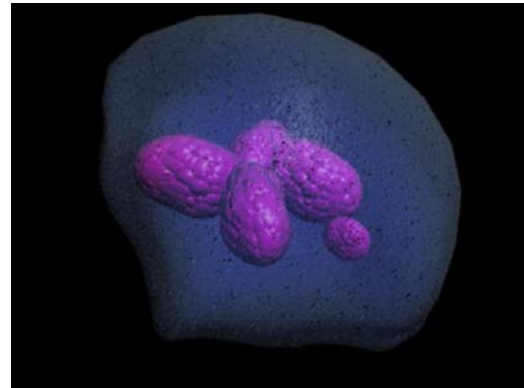
Eosinófilo estable



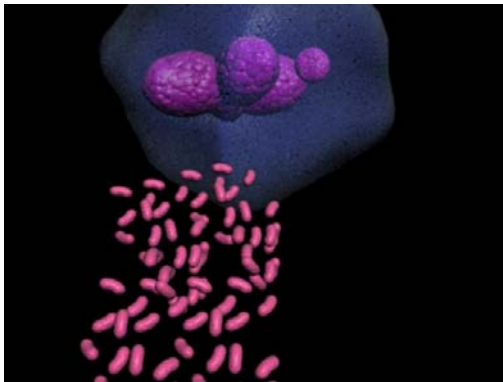
Eosinófilo



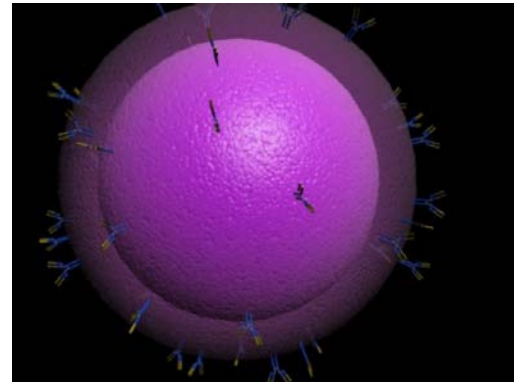
Megacarioblasto



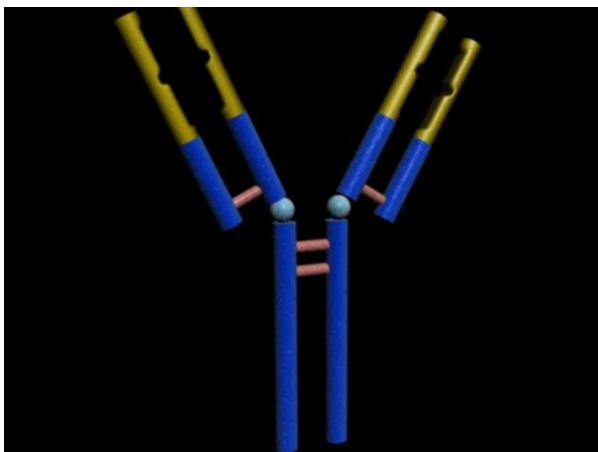
Megacariocito



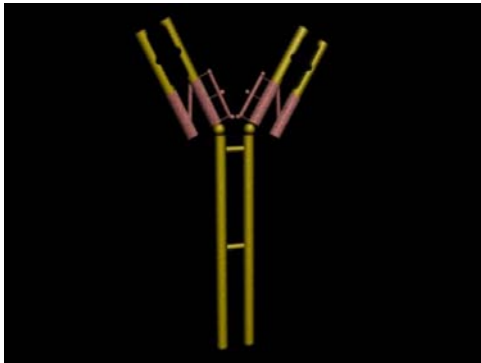
Plaquetas



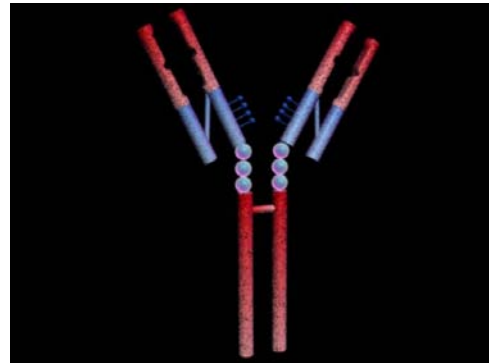
Linfocito B



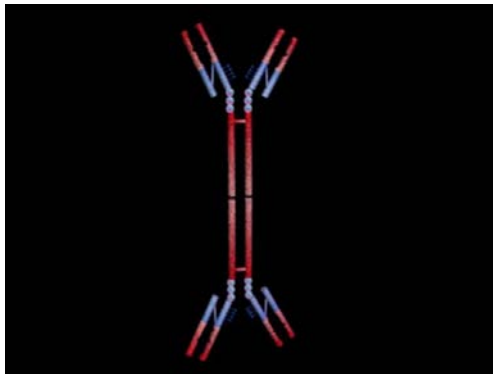
Inmunoglobulina IgG1



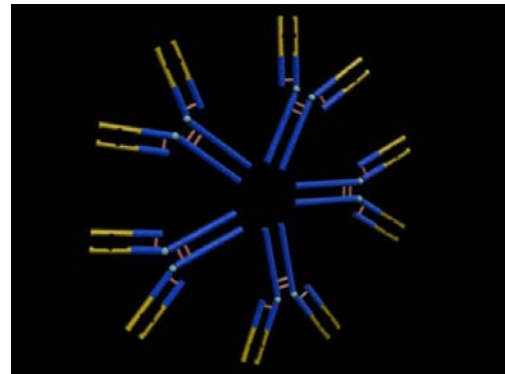
Inmunoglobulina IgE



Inmunoglobulina IgD



Inmunoglobulina IgA



Inmunoglobulina IgM



V. BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarado Moreno J y Madani.H *El ciclo celular y su papel en la biología de las células progenitoras hematopoyéticas*. Gaceta Médica Mexicana vol. 143 N° 2, 2007pp149-160
2. Welter R, Kincade P. Y Pelayo R *Linfopoyesis temprana en la médula ósea adulta*. Inmunología 2007; 26 (3).
3. Stevens, A. y Lowe S. *Histología humana*. Ed. Elsevier 2005, 3ª ed. 107-123.
4. Ross M, Kaye G y Wojciech. *Histología texto y Atlas.color con Biología celular y molecular* Médica Panamericana 2003, 3era edición. Pp216-247
5. Ramos G, Santiago E, Martínez. *El caseinato de sodio induce la diferenciación de las células hematopoyéticas multipotenciales 32D*. La Rev. Invest. Clínica 2000; 25 (6):Pp. 638-644
6. Mckenzie S.B. *Hematología clínica*. Manual Moderno. 2000; 2ª edición.
7. Ganon W. F. *Fisiología médica*. Ed. Manual Moderno 2000; 18ª ed. Pp500-504
8. Genneser, F. *Histología* Editorial Médica Panamericana. 2000; 6ª ed.
9. Junqueira, L y Carneiro, J. *Histología Básica*. Ed Masson 2000; 5ª ed. Pp229-269
10. Gartner, L . *Histología texto y atlas a color*. Ed. McGraw-Hill Interamericana 1997; 11ª ed.195-223 y 242-263
11. Harmening D.M. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. Ed. F.A. Davis company Philadelphia 1997; 3ª ed.pp144-149 Pp15- 30



12. Fawcett, D y Don, W. *Tratado de Histología*. Ed. Interamericana McGraw-Hill 1995; 12ª ed. Pp261-287
13. Rojas. W. *Inmunología* .Ed. Corporación para investigaciones biológicas 1995 10ª ed.
14. www.scielo.sld.cu/img/revistas/hih/v20n3/f0201304.jpg. Fecha de consulta: : 12/10/08.
15. www.minusval2000.com/investigacion/archivosInvestigacion/celulas_madre/index). Fecha de consulta: 12/10/08
16. <http://es.wikipedia.org/wiki/il-1>). Fecha de consulta 30/01/08.
17. www.med.unne.edu.ar/.../citoquinas.htm Fecha de consulta: : 12/10/08.
18. www.telmeds.org/.../ontogenia_granulocitica.htm Fecha de consulta: 30/01/08.
19. www.telmeds.org/AVIM/Ahema/serie_roja/images_ontogenia/eritroblastobasofilo9_small.jpg Fecha de consulta: 20/02/08.
20. <http://usuarios.lycos.es/ieshipolitounanue/studies1.html>) Fecha de consulta: 03/02/08.
21. www.ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05503 Fecha de consulta: 20/02/08.
22. www.tomatetumedicina.files.wordpress.com/2007/12/hematopoyesis-verylow-res.jpg). Fecha de consulta: 20/02/08.
23. [/www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/Erythropoiesis/3e.htm](http://www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/Erythropoiesis/3e.htm) Fecha de consulta: 20/02/08.
24. www3.unileon.es/personal/wwdbvmgg/practicasconsusfotos Fecha de consulta: 17/03/08.
25. www.ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05503 Fecha de consulta: 17/03/08.



-
26. www.biologia.uab.es/genetica/curso/EnsayosAlumnos/sara-peiro/Como%20se%20forman%20las%20celulas%20sanguineas.bmp
Fecha de consulta: 17/03/08.
27. www.sanidadanimal.info/cursos/inmuno2/ca013.htm). Fecha de consulta: 25/03/08.
28. www.scielo.org/peri/v17n1/original1_fig1.jpg Fecha de consulta: :25/03/08.
29. <http://enfenix.webcindario.com/biologia/imagenbio/inmucel.gif>). Fecha de consulta: :25/03/08.
30. www.arthritis-research.com/content/figures/ar571-3.jpg) Fecha de consulta: 25/03/08.