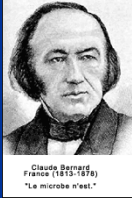


MEDIO INTERNO

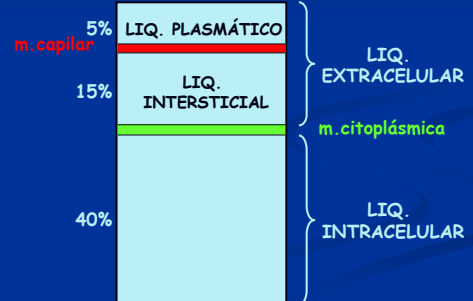


"mar interior" que baña a las células

Conjunto de compartimentos líquidos separados por membranas

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

AGUA CORPORAL TOTAL (ACT) 60%



COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

OTROS LÍQUIDOS EXTRACELULARES

Linf: 2%

Líquidos transcelulares: 1-3%
(Fracción especializada del líquido extracelular separada de él por una capa de células endoteliales)

- liq. cefaloraquídeo
- liq. intraocular
- liq. pleural
- liq. peritoneal
- etc.

VARIACIONES DEL CONTENIDO DE AGUA CON LA EDAD Y DE TEJIDO A TEJIDO

EDAD	% AGUA (HOMBRE)	% AGUA (MUJER)
RECIÉN NACIDO	80	75
1-5	65	65
10-16	60	60
17-39	60	50
40-59	55	47
>60	50	45

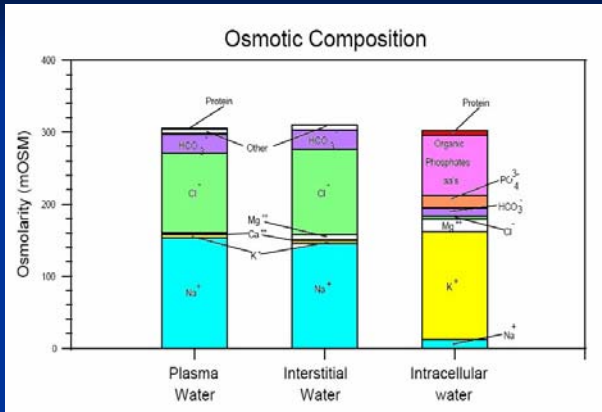
TEJIDO	% AGUA
RIÑON	83
CORAZON Y PULMON	79
MUSCULO ESQUELÉTICO	76
CEREBRO	75
PIEL	72
HIGADO	68
HUESO	22
TEJIDO ADIPOSO	10

DIFERENCIAS DE COMPOSICIÓN DE PLASMA, INTERSTICIO Y LÍQUIDO INTRACELULAR

	Plasma mEq/l	Intersticio mEq/l	Intracelular mEq/l
Cationes			
Na ⁺	153	145	10
K ⁺	4,5	4	159
Ca ²⁺	2,5	2,5	Trazas: 10 ⁻⁷ M
Mg ²⁺	1	1	40
TOTAL	161	152,5	209
Aniones			
Cl ⁻	112	117	3
CO ₃ H ⁻	25	27	7
Proteínas	15	Trazas	45
Otros	9	8,5	154
TOTAL	161	152,5	209

SOLUTO	g/MOL	Eq/MOL	OSMOL/MOL
Na ⁺	23	1	1
Cl ⁻	35,5	1	1
NaCl	58,5	2	2
Ca ²⁺	40	2	1
Cl ₂ Ca	111	4	3
Glucosa	180	0	1
Albúmina	70.000	18	1

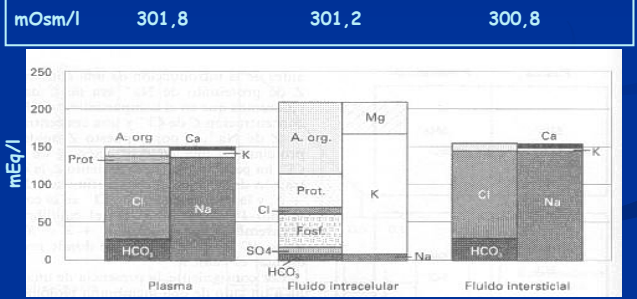
MEDIO INTERNO



MEDIO INTERNO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

COMPOSICIÓN



MEDIO INTERNO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

Todos los fluidos del organismo son sistemas dinámicos que tienden a mantener el MEDIO INTERNO constante.

HOMEOSTASIA. Equilibrio interno

MEDIO INTERNO

Summary of common body fluid disturbances

In the table, ↓ denotes a decrease, ↑ an increase, and ↔ no change.

Condition	Example	EC Fluid		IC Fluid	
		Osmolality	Volume	Osmolality	Volume
Hyposmotic expansion	Excessive water intake, inappropriate ADH secretion (↑ ADH).	↓	↑	↓	↑
Hyposmotic contraction	Salt wasting (Loss by kidneys)	↓	↓	↓	↑
Isosmotic expansion	IV infusion, edema/ascites (congestive cardiac failure, hypoalbuminemia)	↔	↑	↔	↔
Isosmotic contraction	Hemorrhage, burns, vomiting, diarrhoea	↔	↓	↔	↔
Hyperosmotic expansion	Drink concentrated saline	↑	↑	↑	↓
Hyperosmotic contraction	Severe sweating, diabetes insipidus (↑ ADH), ↑ insensible water loss	↑	↓	↑	↓

- Osmolality is always the same in IC and EC fluid
- Hyperosmolality (hypernatremia) of EC fluid decreases the volume of IC fluid (shrinkage).
- Hyposmolality (hyponatremia) of EC fluid decreases the volume of IC fluid (cell edema).

MEDIO INTERNO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

MEDIDA

Principio del indicador de dilución

1. Inyectar un volumen (Vi) del indicador a una concentración dada (Ci)
2. Dejar que se distribuya homogéneamente por el compartimento a medir
3. Tomar una muestra y medir la concentración del indicador (Cf)

$$V_i \times C_i = V_f \times C_f$$

$$V_f = \frac{V_i \times C_i}{C_f}$$

MEDIO INTERNO

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

MEDIDA

Principio del indicador de dilución

El indicador debe:

1. Distribuirse homogéneamente por el compartimento a medir
2. Difundir sólo por el compartimento a medir
3. No ser metabolizado ni excretado

$$V_f = \frac{(V_i \times C_i) - (V_e \times C_e)}{C_f}$$

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

MEDIDA

1. Medida del ACT

Indicador: agua tritiada/pesada
antipirina

2. Medida del Liq. extracelular

Indicador: azúcares no difusibles (manitol, inulina)
iones no difusibles (tiocianato, tiosulfato)
iones marcados (Na radiactivo)

3. Medida del Liq. intracelular

$V_{LI} = ACT - V_{LE}$

COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS

MEDIDA

4. Medida del Liq. plasmático

Indicador: ^{125}I -albúmina
Azul de evans

5. Medida del Liq. intersticial

$V_{LIntersticial} = V_{LE} - V_{Plasma}$

6. Medida del volumen sanguíneo

$V_{Sangre} = V_{Plasma} + V_{Células}$

SANGRE

PROPIEDADES

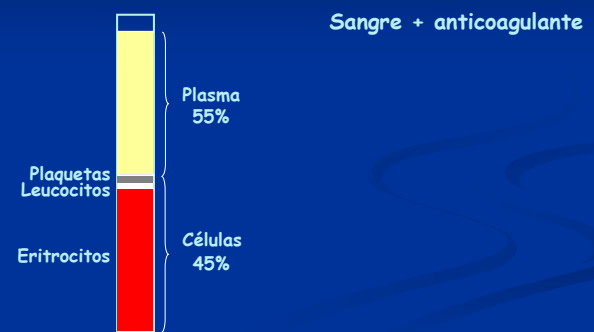
COLOR rojo

muy intenso: intoxicación con CO (carboxihemoglobina)
marrónáceo: Fe del grupo hem oxidado (metahemoglobina)

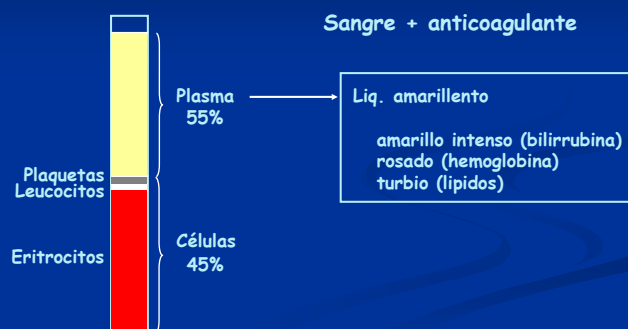
SABOR salado (ClNa del plasma)

OLOR Y SABOR metálico (Fe de la Hb)

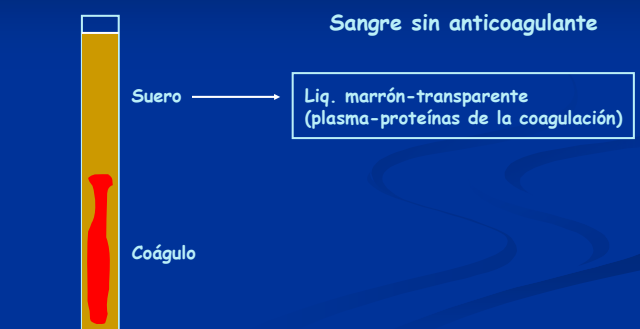
COMPOSICIÓN



COMPOSICIÓN



COMPOSICIÓN



PLASMA COMPOSICIÓN

agua: 91%

proteínas: 7% (70 mg/ml)

otros: 2%

cationes: Na, K, Ca

aniones: Cl

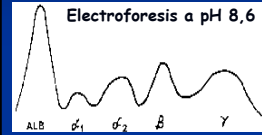
glucosa, ác. Láctico

lípidos: colesterol, PL, ác. grasos

catabolitos: urea, bilirrubina, creatinina

metales: cobre, hierro

PLASMA COMPOSICIÓN (proteingrama)



Albúmina	59%
α_1 Globulina	4%
α_2 Globulina	8%
β Globulina	12%
γ Globulina	16%

Hígado

Linfocitos B

Albúmina

responsable del 80% de la presión oncótica del plasma

prot. de transporte inespecífica

α_1 Globulina

α -1-antitripsina

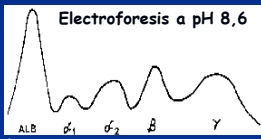
α -fetoproteína

α_2 Globulina

ceruloplasmina

haptoglobulina

PLASMA COMPOSICIÓN (proteingrama)



Albúmina	59%
α_1 Globulina	4%
α_2 Globulina	8%
β Globulina	12%
γ Globulina	16%

Hígado

Linfocitos B

β Globulina

transferrina

prot. del complemento

prot. C reactiva

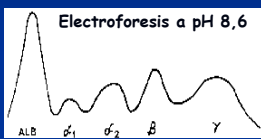
hemopexina

γ Globulina

Inmunoglobulinas (IgG)

GRUPO (g/l)	PROTEÍNA	FUNCIÓN
Prealbúmina (0.3) 61 KD	Proteína ligadora de Retinol	Transporte de Vitamina A
	Transtretina	Portadora de hormonas tiroideas
Albúmina (40)	Albúmina	Principal proteína plasmática; contribuye a reducir la acumulación de agua en los tejidos; transportadora de muchas sustancias
Alfa1- globulina (3)	Alfa1-Antitripsina	Inactiva la tripsina y otras enzimas proteolíticas, reduce la lesión propia de una inflamación
	Orosomucoide	Modulador de la respuesta inmune, unión de drogas ácidas tales como la lidocaina
	Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Transporte reverso del colesterol ("colesterol bueno")
Alfa2- globulina (5)	Alfa2-Macroglobulina	Unión a muchos enzimas, prevención de la lesión tisular
	Haptoglobulina	Proteína de unión a la hemoglobina
	Ceruloplasmina	Proteína transportadora de cobre, implicada en el metabolismo normal del hierro
Beta- globulina (8)	Transferrina	Transporte de hierro y liberación del mismo a las células
	Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Liberación de colesterol a los tejidos
	Fracción 3 del Complemento	Ayuda a regular la respuesta inflamatoria a sustancias extrañas
	IgA	Inmunoglobulina relacionada con secreciones
	Fibrinógeno	Factor de coagulación (hallado sólo en plasma, no en suero)
	IgG	Principal inmunoglobulina; inmunidad a largo plazo
Gamma- globulina (12)	IgM	Inmunoglobulina de respuesta inicial
	Proteína C reactiva	Mediador de la respuesta inflamatoria

PLASMA COMPOSICIÓN (proteingrama)



Albúmina	59%
α_1 Globulina	4%
α_2 Globulina	8%
β Globulina	12%
γ Globulina	16%

Hígado

Linfocitos B

Índice Alb/Glob

Valor normal: 1,2-1,5

Cociente bajo: 1 o menor
globulinas elevadas (inflamación)
albúmina disminuida (desnutrición)

PLASMA FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA

Regulación de la presión osmótica

Transporte

específico: transferrina, ferritina, ceruloplasmina, haptoglobulina, hemopexina, lipoproteínas, transcobalamina

inespecífico: albúmina

Defensa

Inmunoglobulinas, prot. del sist. del complemento

SANGRE

PLASMA

FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA

Proteólisis

coagulación: fibrinógeno-fibrina
fibrinolisis: plasminógeno-plasmina
activación del complemento

Inhibición de la proteólisis

α -1-antitripsina, macroglobulina, antitrombina, antiplasmina

Desconocida

α -fetoproteína, microglobulina, prot. C reactiva, prot. amilode

SANGRE

CÉLULAS

GLÓBULOS ROJOS

Hemoglobina

sintetizada por cél. precursora de eritrocitos en la médula ósea

concentración: 15g/100ml. Varía según:
altitud
edad
sexo: 13-15g/100ml (hombre)
12-14g/100ml (mujer)

SANGRE

CÉLULAS

GLÓBULOS ROJOS

Hematocrito

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
ocupan: 45% de la sangre total

hombre: 40-50%
mujer: 37-47%



"porcentaje de glóbulos rojos con respecto al volumen total de sangre"

SANGRE

CÉLULAS

GLÓBULOS ROJOS

Hematocrito

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
ocupan: 45% de la sangre total

hombre: 40-50%
mujer: 37-47%



"porcentaje de glóbulos rojos con respecto al volumen total de sangre"

altitud ↑
policitemia ↑
deshidratación ↑
anemia ↓
embarazo ↓

SANGRE

CÉLULAS

GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

Volumen corpuscular medio

$$VCM = \frac{Hto \times 10}{n^\circ} = 100 \mu^3 \text{ ó fl}$$

SANGRE

CÉLULAS

GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

Volumen corpuscular medio

$$VCM = \frac{Hto \times 10}{n^\circ} = 100 \mu^3 \text{ ó fl}$$

Valor normal : 80-99 μ^3 ó fl
(NORMOCÍTICO)

Valor mayor (MACROCÍTICO) Valor menor (MICROCÍTICO)

SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

Hb corpuscular media

$$HCM = \frac{[Hb] \times 10}{n^\circ} = 30 \text{ pg/hem}$$

SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

Hb corpuscular media

$$HCM = \frac{[Hb] \times 10}{n^\circ} = 30 \text{ pg/hem} \quad \text{Valor normal : 26-32 pg/hem}$$

SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

[Hb] corpuscular media

$$[Hb]CM = \frac{[Hb] \times 100}{Hto} = 33 \text{ g/100ml}$$

SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Índices hematimétricos

nº de eritrocitos: $4,5 \times 10^6$ cél/mm³
hematocrito (Hto): 45%
[Hb] en sangre: 15g/100ml

[Hb] corpuscular media

$$[Hb]CM = \frac{[Hb] \times 100}{Hto} = 33 \text{ g/100ml}$$

Valor normal : 32-36 g/100ml (NORMOCRÓMICO)
Valor mayor (HIPERCRÓMICO) Valor menor (HIPOCRÓMICO)

SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Sangre + anticoagulante

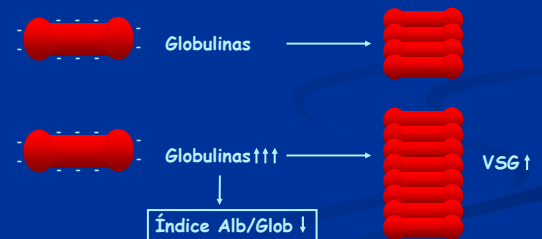
1ª hora: 3-10 mm
2ª hora: 15-20 mm



SANGRE

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Velocidad de sedimentación globular (VSG)



CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

Velocidad de sedimentación globular (VSG)



Proteínas de fase aguda: haptoglobina, ceruloplasmina, fibrinógeno, plasminógeno, C3, prot. C reactiva...

Inmunoglobulinas

CÉLULAS GLÓBULOS ROJOS

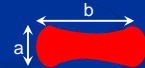
Velocidad de sedimentación globular (VSG)

Disminuye en esferocitosis congénita

Aumenta en anemias

Es inversamente proporcional a la viscosidad

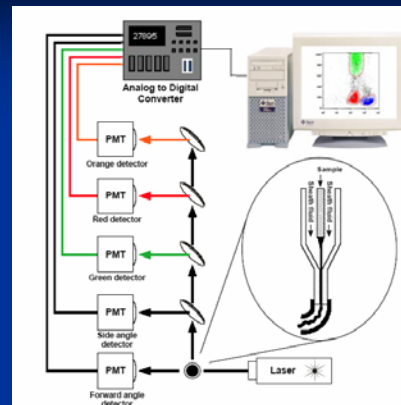
$$VSG = \frac{a \times b \times (\rho_1 - \rho_2) \times g}{\eta}$$



ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS Y FORMULA LEUCOCITARIA

Parámetro	Unidades	Valor
Num Eritrocitos	por mm ³	4 - 6 * 10 ⁶
Hematocrito	%	40 - 50
Hemoglobina	g/dl	12 - 18
VCM	fl	80 - 95
HCM	pg/eritrocito	27 - 33
CHCM	g/dl	32 - 36
Num. Reticulocitos	%	0.5 - 2
Num. Leucocitos	por mm ³	4 - 10 * 10 ³
Linfocitos	%	20 - 50
Monocitos	%	2 - 10
Neutrófilos	%	30 - 70
Eosinófilos	%	1 - 5
Basófilos	%	0 - 2
Num. Plaquetas	%	130 - 400 * 10 ³
VPM	fl	7.5 - 10.5

CITOMETRÍA DE FLUJO



Light Scatter.

90 Degree Light Scatter

Forward Scatter

Side Scatter

Forward and Side Scatter

Forward Scatter (Size)

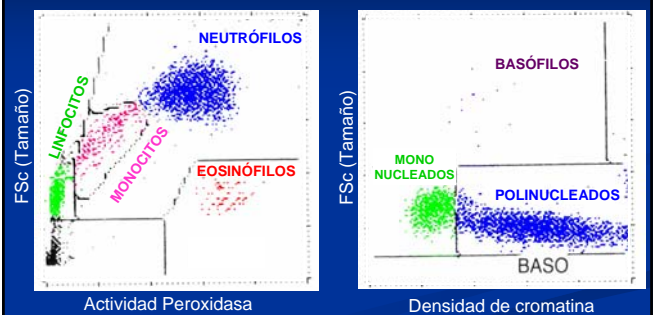
Side Scatter (granularity)

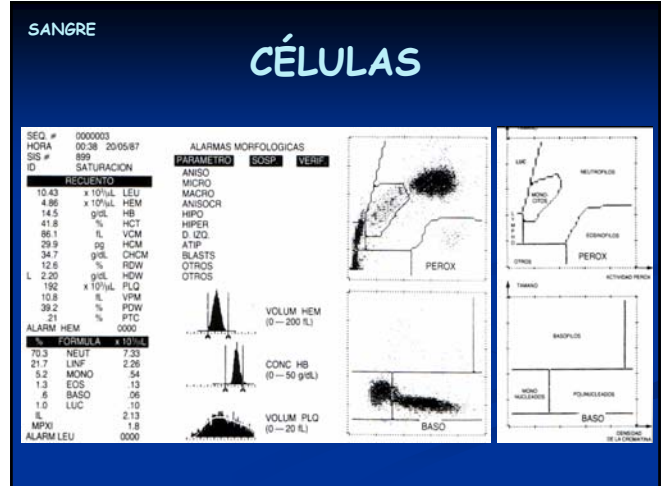
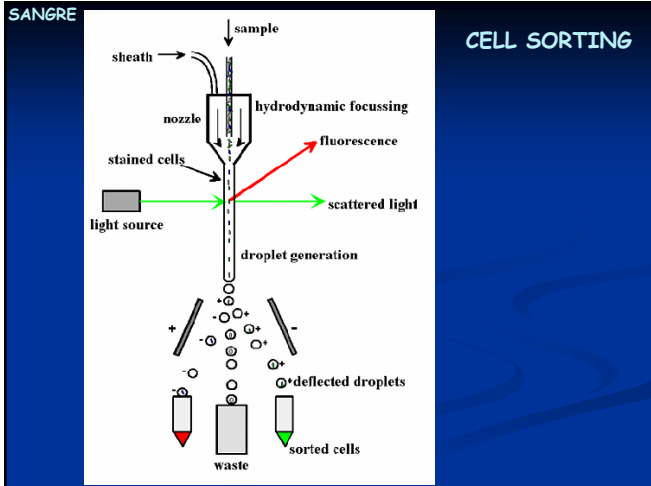
Lymphocytes

Monoocytes

Neutrophils

FÓRMULA LEUCOCITARIA POR CITOMETRÍA DE FLUJO





SANGRE

FUNCIONES

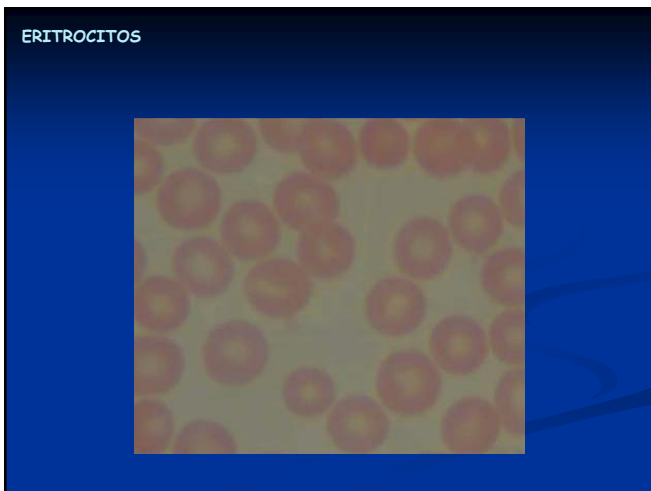
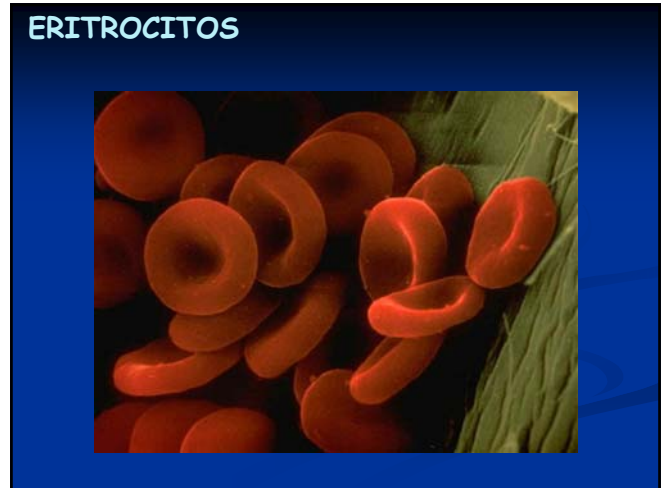
Transporte: nutrientes, agua, sales, metabolitos celulares, gases O_2/CO_2 , moléculas reguladoras.

Homeostasis: control y regulación del medio interno

Hemostasia: coagulación y formación de trombo.

Defensa: fagocitosis, producción de anticuerpos, sistema del complemento, proteínas de fase aguda.

Termorregulación



ERITROCITOS

COMPOSICIÓN



Células sin núcleo, mitocondrias u otras organelas

Proteínas:

- citoesqueleto
- bombas iónicas
- rutas metabólicas

FORMA Disco bicóncavo

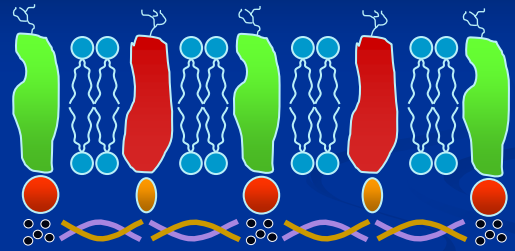
Forma ideal para el transporte de gases

	vol. (μ^3)	sup. (μ^2)	S/V
	90	140	1,4
	90	97	1

Flexibilidad: le permite deformarse y pasar por capilares estrechos

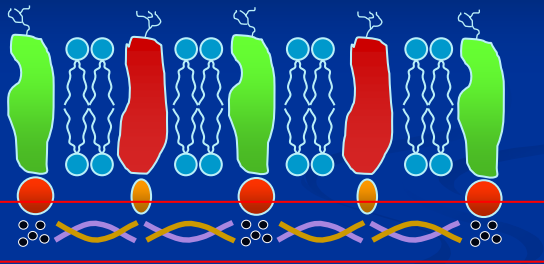
Resistencia a la deformación que provoca el desequilibrio osmótico

MEMBRANA



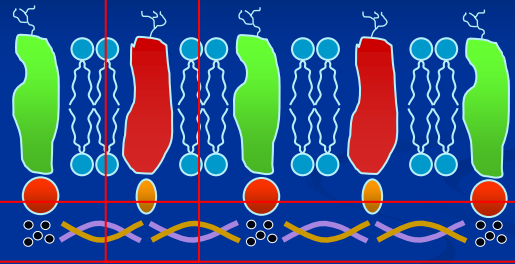
○ actina ● 4.1 ● anquirina
 α y β espectrina Prot. de la banda 3 glicoforina C

MEMBRANA



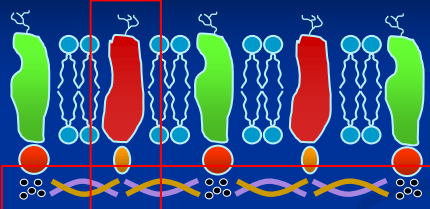
○ actina ● 4.1 ● anquirina
 α y β espectrina Prot. de la banda 3 glicoforina C

MEMBRANA





○ actina ● 4.1 ● anquirina
 α y β espectrina Prot. de la banda 3 glicoforina C

MEMBRANA

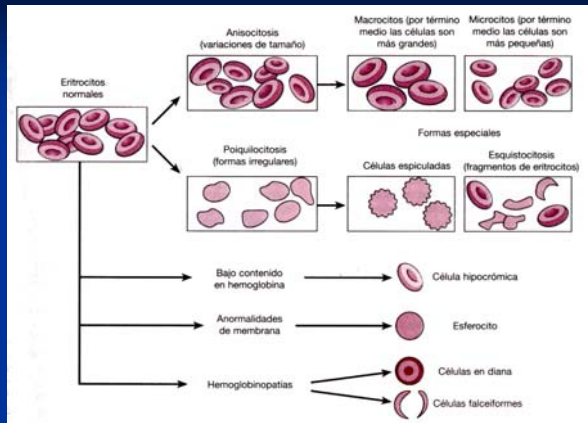


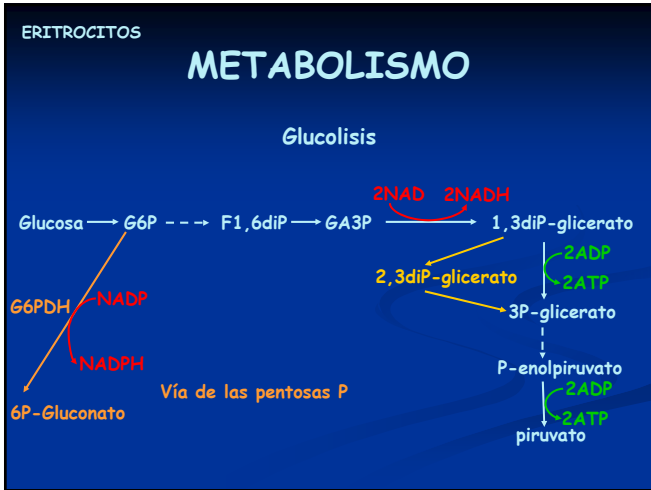
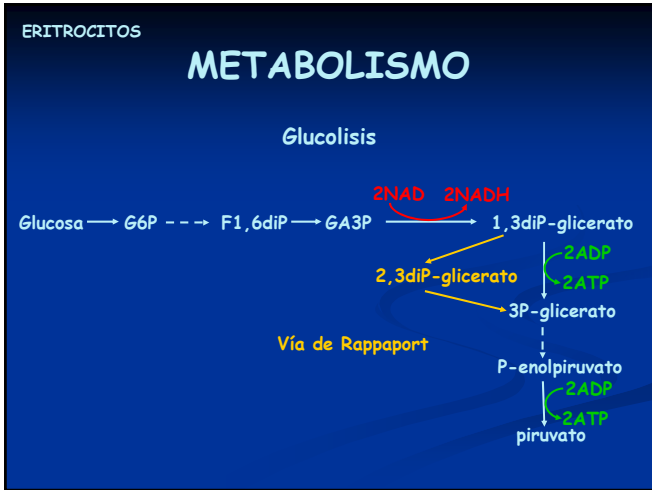
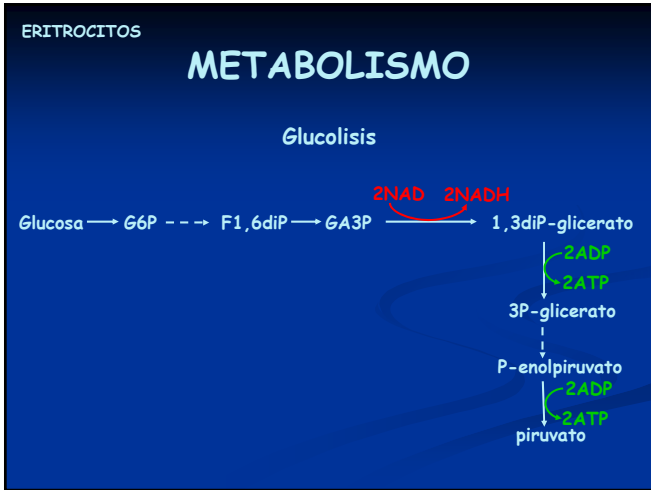
Eliptocitosis

 Esferocitosis

 Eliptocitosis
 Fragmentación

ANORMALIDADES EN LA FORMA DE LOS ERITROCITOS





ERITROCITOS

METABOLISMO

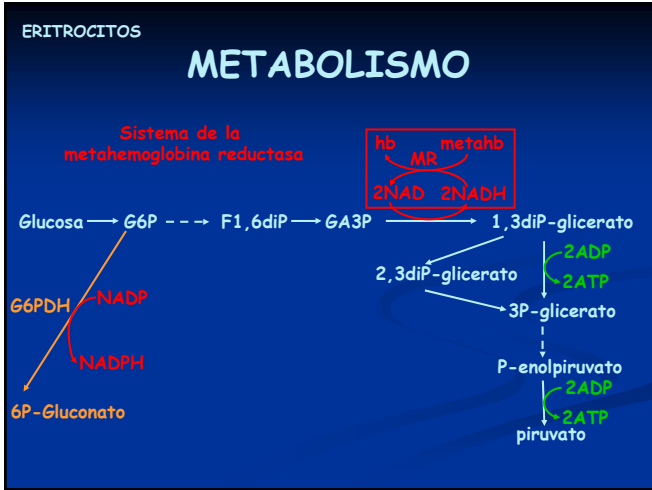
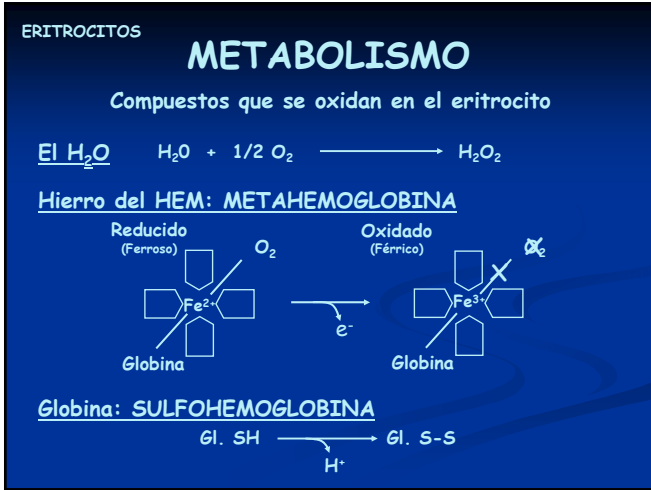
Glucolisis

Genera:

- ATP
- citoesqueleto
- funcionamiento de bombas iónicas

Equivalentes de reducción

- mantener el Fe en forma ferrosa
- evitar la oxidación de las prot. del eritrocito



METABOLISMO

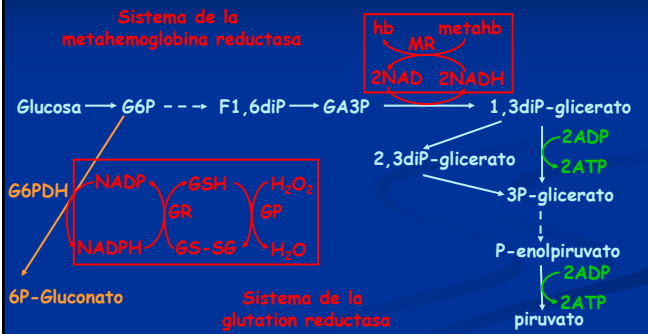
Glutation



Contribuye a eliminar el H₂O₂

Previene la oxidación de los grupos SH de la Hb

METABOLISMO



METABOLISMO

Defecto en la G6PDH

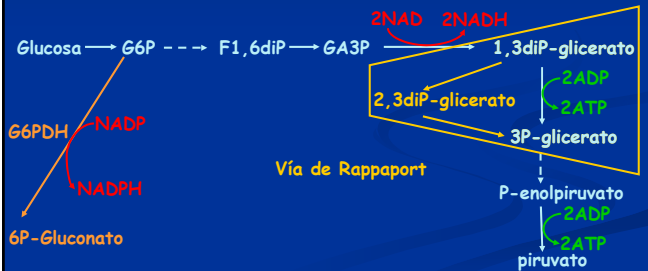
G6PDH normal : tipo B

G6PDH tipo A+ : varía en un aa y su funcionamiento es normal

G6PDH tipo A- : hematíes con supervivencia ligeramente abreviada pero sin anemia. En condiciones de estrés oxidativo (infecciones, fármacos, etc) aparecen los síntomas clínicos.

Otras variantes con manifestaciones clínicas más acusadas.

METABOLISMO



ANEMIA HEMOLÍTICA

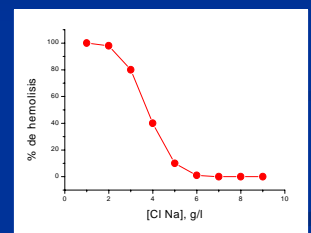
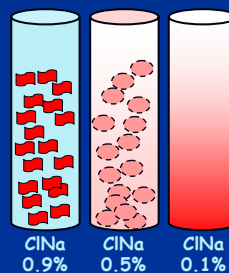
Hereditaria : defecto genético en

prot del citoesqueleto/membrana (esferocitosis)
enzima (G6PDH)
hemoglobina

No hereditaria :

reacciones transfusionales
paludismo
fármacos
autoanticuerpos

TEST DE FRAGILIDAD OSMÓTICA



ERITROCATERESIS

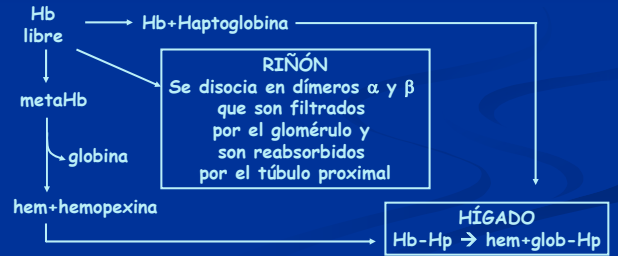
Vida media: 120 días

Envejecimiento afecta:

- actividad enzimática
- bombas iónicas
- membrana

ERITROCATERESIS

INTRAVASCULAR



ERITROCATERESIS

EXTRAVASCULAR

Eritrocitos viejos

- son fagocitados por los macrófagos (hígado y bazo)
- son reconocidos porque presentan:
 - formas irregulares
 - alteración de las propiedades de superficie

ERITROCATERESIS

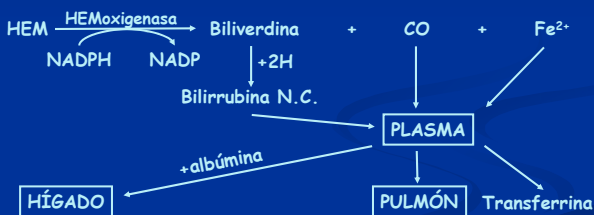
EXTRAVASCULAR

Los eritrocitos viejos, una vez fagocitados, liberan sus componentes al interior del macrófago:

- lípidos
- globina y otras prot del hematíe
- hem

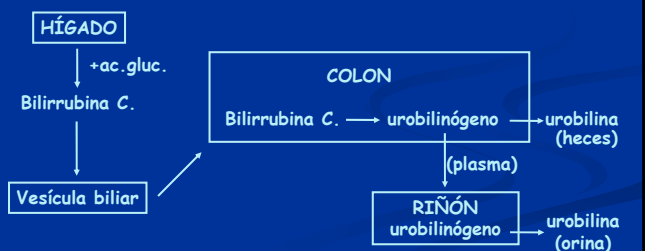
ERITROCATERESIS

CATABOLISMO DEL HEM

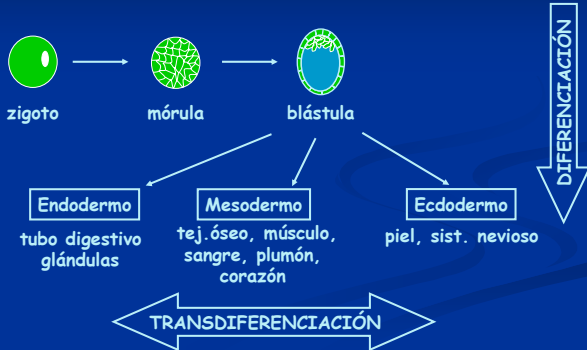


ERITROCATERESIS

CATABOLISMO DEL HEM



HEMATOPOYESIS



HEMATOPOYESIS

Células madre (stem cells)

No estar totalmente diferenciadas

Dividirse sin límite

Autorrenovarse (división asimétrica)



HEMATOPOYESIS

Tejidos que no tienen células madre (sist. nervioso)

Cél. diferenciadas que no se renuevan → degeneran

Tejidos que tienen células madre

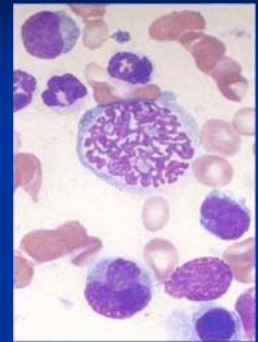
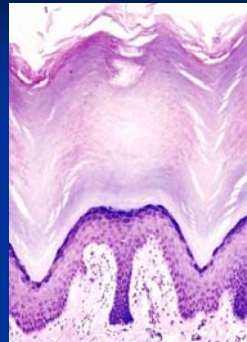
Duplicación simple (hígado)

Cél. madre unipotente (piel, músculo)

Cél. madre pluripotente (sangre)

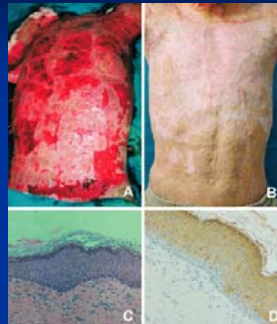
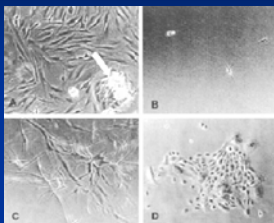
→ no degeneran

Células madre adultas



CULTIVO DE QUERATINOCITOS EN MATRIZ DE PLASMA

21 DIAS 1 AÑO



J.L. JORCANO, A. MEANA Y COLS. TRANSPLANTATION, 2004

HEMATOPOYESIS

Primeras semanas de vida embrionaria

saco vitelino

Segundo trimestre de gestación

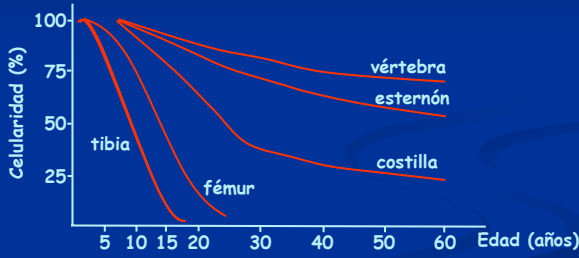
hígado

bazo y ganglios linfáticos

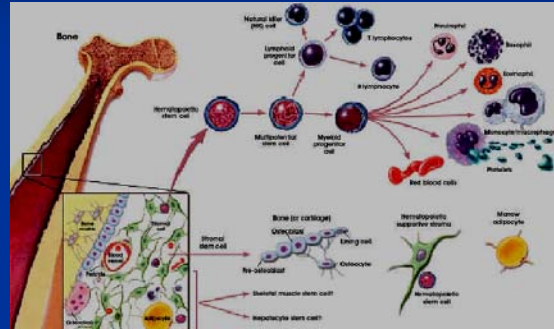
Último mes de gestación

médula osea

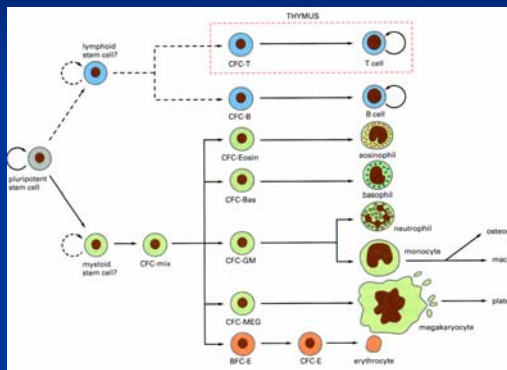
HEMATOPOYESIS



HEMATOPOYESIS

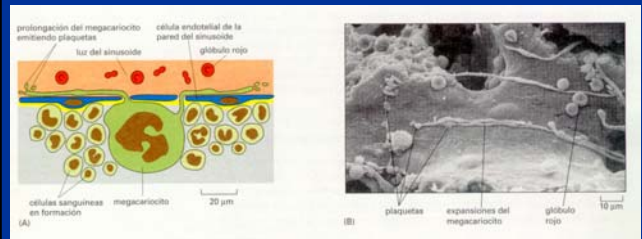


HEMATOPOYESIS

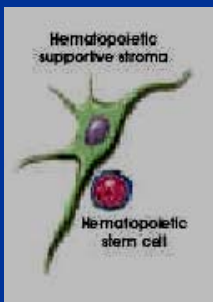


HEMATOPOYESIS

Formación de las plaquetas



HEMATOPOYESIS



Célula estromal: STEM CELL FACTOR

Célula madre: c-kit

HEMATOPOYESIS

Transplante de médula



E. Donnall Thomas, M.D. Nobel Prize 1990 (+ Joseph E. Murray)

Algunas células progenitoras circulan por la sangre y anidan en tejidos distintos a la médula ósea (hígado y bazo)

ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

Transplante de médula

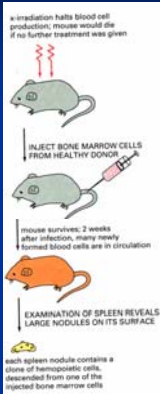
HÍGADO Y BAZO

Presencia de colonias con:

un solo tipo celular

varios tipos celulares

Algunas colonias perduraban y otras se extinguían



ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

Transplante de médula

En pacientes con leucemias: deprivarlos de la médula osea

Autotransplante (cél. de su propia médula ósea)

Alotransplante (cél. de un donante compatible)

ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

REGULACIÓN

Regulada por los CSF (colony stimulating factor)

Factores que estimulan la producción de células sanguíneas diferenciadas

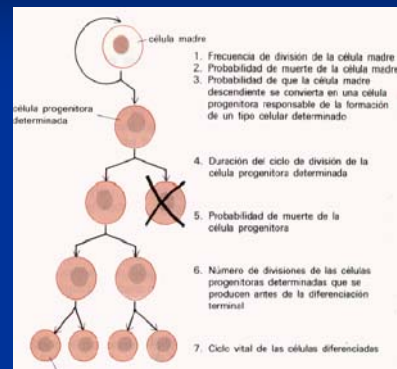
Regulación ejercida a distintos niveles

Depende parcialmente del azar

ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

REGULACIÓN



ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

REGULACIÓN

STEM CELL FACTOR (factor de Steel)

producido por las cél. estromales
diana: célula madre hematopoyética

IL-3

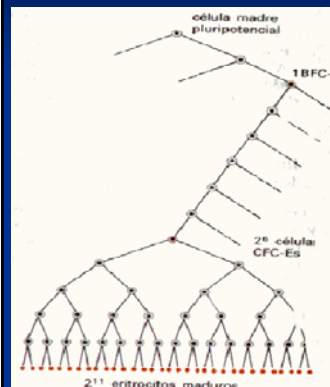
producido por linfocitos T
diana: inespecífica

EPO

producida en el riñón
diana: CFC-E

ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

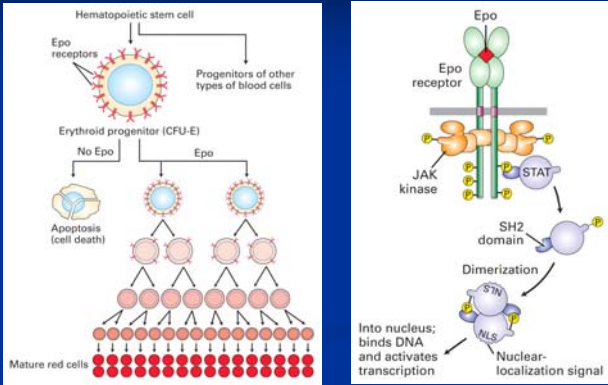


CFC-E (IL-3)

CFC-E (EPO)

ERITROCITOS

HEMATOPOYESIS

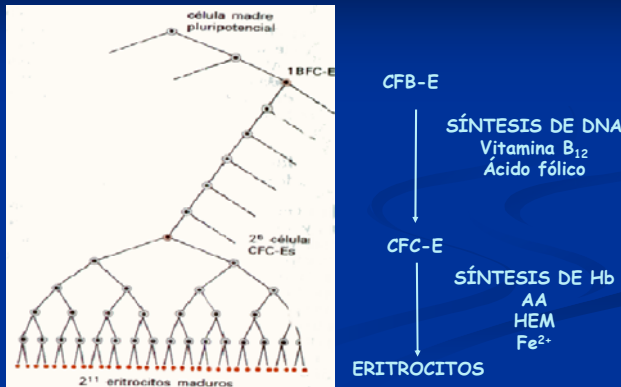


HEMATOPOYESIS

REGULACIÓN

- GM-CSF**
producido por linf.T, cél. endot, fibroblastos
diana: CFC-GM
- M-CSF**
producido por fibroblastos, macrófagos, cél endot.
diana: CFC-M
- G-CSF**
producida por fibroblastos, macrófagos
diana: CFC-G

MADURACIÓN



MADURACIÓN

SÍNTESIS DE DNA

- Ácido fólico
- Desoxiuridilato → timidilato
- Vitamina B₁₂
- Participa en la formación de los tetrahidrofolatos
- ANEMIA MACROCÍTICA O MEGALOBLASTICA**

MADURACIÓN

SÍNTESIS DE DNA

- Vitamina B₁₂
- A pH ácido se desnaturaliza.
- Necesita el **FACTOR INTRÍNSECO** (mucoprot.del estómago)
- ANEMIA PERNICIOSA**

MADURACIÓN

SÍNTESIS DE Hb

- AA
- HEM : es necesaria la Vitamina B₆ (granos)
- Hierro:
ajustada relación aporte/demanda
se regula la absorción más que la eliminación
- hierro hemínico (carnes rojas)
- hierro no hemínico (vegetales)
- ANEMIA FERROPÉNICA (MICROCÍTICA E HIPOCRÓMICA)**

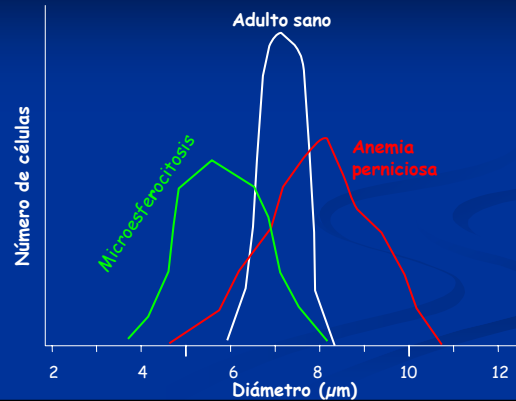
ERITROCITOS

ANEMIAS (Hb < 12 g%; Htc < 40%)

- 1) **ANEMIA MICROCÍTICA HIPOCRÓMICA.**
VCM < 80 fl; HCM < 27 pg; CHCM < 32 g%
Ej: Anemia ferropénica; anemia sideroblástica.
- 2) **ANEMIA MACROCÍTICA HIPERCROMICA.**
VCM > 95 fl; HCM > 33 pg; CHCM > 36 g%
Ej: Anemia megaloblástica (déficit de vitamina B₁₂ o ácido fólico)
- 3) **ANEMIA NORMOCÍTICA NORMOCROMICA.**
VCM: 80-95; HCM: 27-33 pg
Ej: Hemorragias recientes, anemia hemolítica, anemia aplásica

ERITROCITOS

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL DIÁMETRO DE LOS ERITROCITOS (CURVAS DE PRICE-JONES)



ERITROCITOS

MADURACIÓN

METABOLISMO DEL HIERRO

Aportado por la dieta y eliminado por descamación del intestino

Balance del hierro regulado por:

transferrina

Hierro de reserva (hígado)

apoferritina
hemosiderina

ANEMIA FERROPÉNICA (MICROCÍTICA E HIPOCRÓMICA)

FACTORES DE MADURACIÓN

PARA LA SÍNTESIS DEL HEM:

- HIERRO
- VITAMINA B6

PARA LA SÍNTESIS DE GLOBINA:

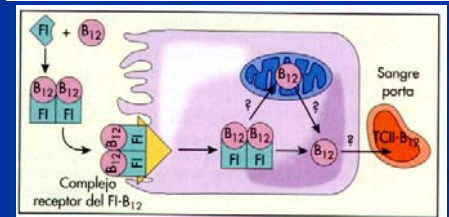
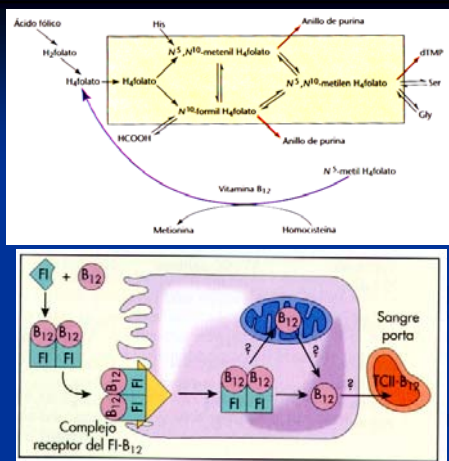
- AMINOÁCIDOS

PARA LA SÍNTESIS DEL DNA

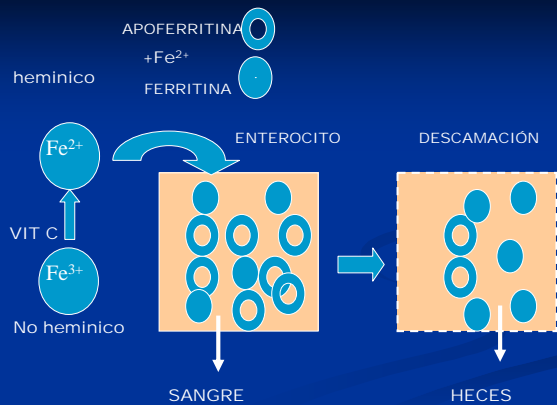
- A FÓLICO
- VITAMINA B12

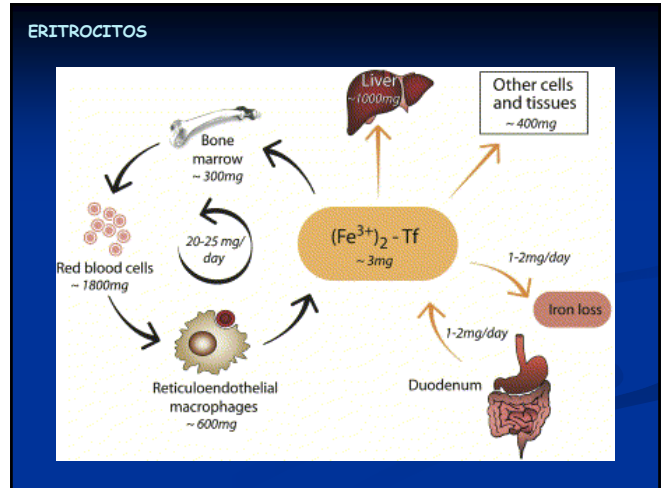
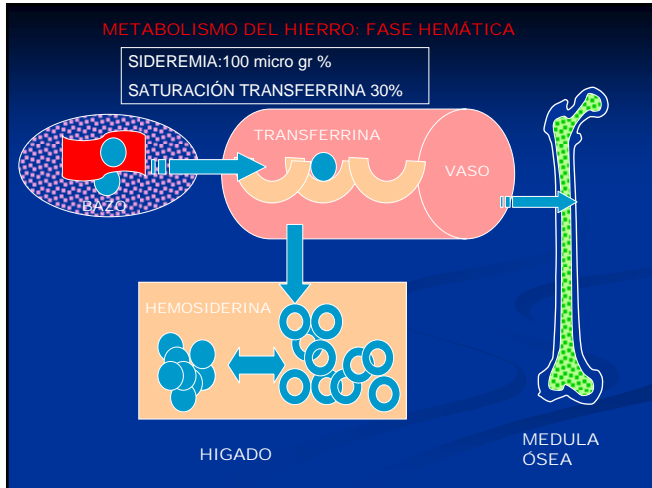
El **hierro** es el factor más limitado porque el balance dietético está muy ajustado. Cuando se produce un desbalance: **Anemia Ferropénica.**

La **Vitamina B 12** se almacena en el hígado. Solo disminuye cuando hay transformos en la absorción intestinal por falta de Factor Intrínseco: **Anemia Perniciosa**



METABOLISMO DEL HIERRO: FASE INTESTINAL





Leucocitos

LEUCOCITOS (CÉLULAS BLANCAS)
Leuco (blanco) - cito (célula)

Los glóbulos blancos son los encargados de la defensa del organismo.
Circulan por la sangre, linfa, tejidos etc.

Existen distintos tipos de leucocitos según su morfología y función:

Serie Granulocítica	Serie Monocítica	Serie Linfocítica
Neutrófilo		
Eosinófilo		
Basófilo		

Leucocitos

GRANULOCITOS

- DIÁMETRO: 10-14 MICRAS
- POLIMORFONUCLEARES (NÚCLEO MULTILÓBULADO)
- CITOPLASMA CON GRANULOS
- CLASIFICACIÓN POR SUS PROPIEDADES TINTORIALES

NEUTRÓFILOS

EOSINÓFILOS

BASÓFILOS

Leucocitos

Granulocitos: Neutrófilos

- 60-75% de los leucocitos
- 12 y 14 μm
- Los neutrófilos son importantes para la defensa del organismo frente a microorganismos
- Según la forma de su núcleo se los puede clasificar en neutrófilos en banda o cayados y en neutrófilos segmentados. Presentan divisiones de sus núcleos en lóbulos en un número que va de 3 a 5. Si es mayor el número de divisiones nucleares se habla de neutrófilos hipersegmentados

Neutrófilo en banda	Segmentado	Hipersegmentado

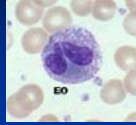
NEUTRÓFILO

Gránulos Azurófilos
0.5 micras
1500 / célula
Lisozima, Peroxidasa, Catepsina G, Hidrolasas ácidas

Gránulos Secundarios
0.2 micras
3000 / célula
Lisozima, Citocromo b558, Fosfatasa alcalina, Lactoferrina, Proteína de unión a Vit B12

Leucocitos

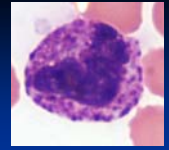
Granulocitos: Eosinófilos



- ☞ 2% y el 4% del total de glóbulos blancos
- ☞ Núcleo normalmente bilobulado
- ☞ Granulaciones (con afinidad por colorantes ácidos como la eosina) que contienen: proteínas básicas, proteínas catiónicas (larvicida de parásitos), histaminasas (neutralizante de inflamaciones).
- ☞ Abundantes en pulmones, tracto digestivo y piel.
- ☞ Funciones: destruir larvas de parásitos, complejos antígeno-alérgico e inactivar mediadores de hipersensibilidad como factores de agregación plaquetaria o leucotrienos.

Leucocitos

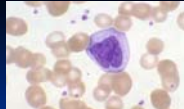
Granulocitos: Basófilos



- ☞ Menos del 0,5% del total de los glóbulos blancos
- ☞ Granulos voluminosos (con afinidad por colorantes básicos) que contienen: heparina, histamina, serotonina, bradiquinina y enzimas proteolíticas, que producen vasodilatación, enrojecimiento, fiebre, espasmos bronquiales.
- ☞ Posee receptores de IgE en la membrana, que unido a su receptor y al antígeno provoca degranulación.
- ☞ Son abundantes en tejidos, donde su vida media es de 10-12 días.
- ☞ Son células secretoras, con poca movilidad y capacidad fagocítica.

Leucocitos

Macrófagos



Se originan en el bazo y en la médula ósea. Su vida media en sangre es de 10-12 horas.

Representan entre el 3 y el 7% del total de glóbulos blancos.

Son grandes y con núcleos voluminosos. Una vez en los tejidos se transforman en macrófagos en 2-3 h. aumentando hasta 5 veces (80µ).

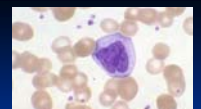
Si se encuentran en el tejido conectivo se denominan HISTOCITOS, en los sinusoides del hígado CELULAS DE KUPFER etc.

En sus numerosas granulaciones contienen agentes oxidantes similares a los de los neutrófilos.

Elaboran tromboplastina tisular, enzimas proteolíticas, IL-1

Leucocitos

Macrófagos



Son capaces de fagocitar células, neutrófilos muertos y hasta 100 partículas. Después de un número de fagocitosis mueren y se mezclan con tejido necrótico formando el PUS.

Cooperan con el sistema inmunológico linfóide. Exponen pequeños fragmentos de la bacteria sobre su membrana para generar una respuesta de amplificación del sistema inmunitario.

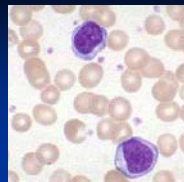
Se encargan de metabolizar la mayor parte de los eritrocitos extravasculares, catabolizando la hemoglobina, etc.

Regulan la leucopoyesis de granulocitos y monocitos a través de los factores estimuladores de colonias, intermediados por las IL 1 y 3.

Son la primera línea de defensa en los tejidos.

Leucocitos

Linfocitos



8-12 micras
25-30%

Núcleo (azul oscuro) ocupa el 90% de la célula.

Citoplasma es muy delgado y se tiñe de color azul claro formando un anillo alrededor del núcleo

Se activan por antígenos que inducen su proliferación o expansión clonal.

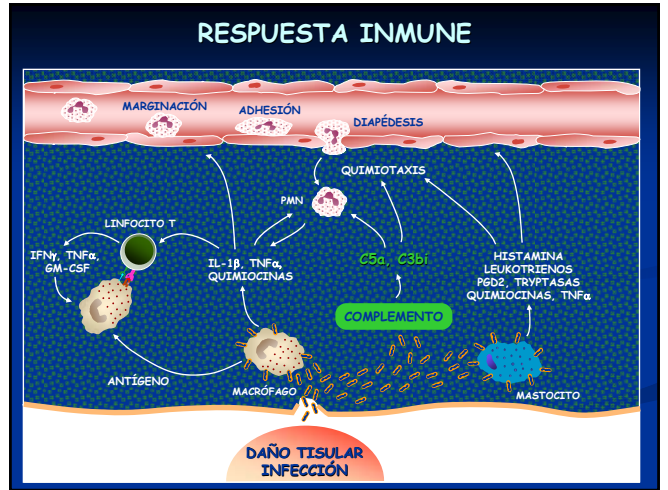
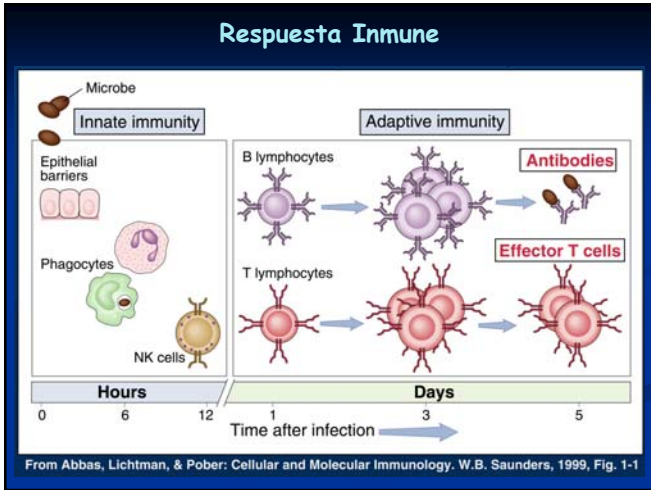
Intervienen en la respuesta inmune adaptativa

Tipos: linfocitos B → células plasmáticas → anticuerpos

linfocitos T → CD4=coadyuvantes o helper (Th1, Th2)

CD8=citotóxicos



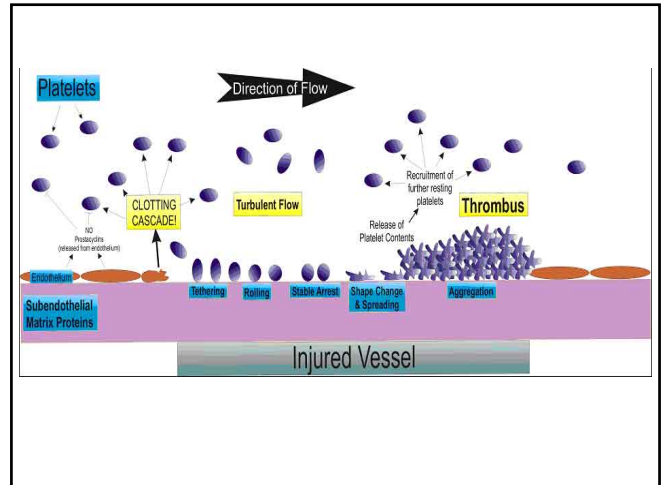


FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Hemostasia Primaria: Vasculo-plaquetaria.

- Defensa contra la hemorragia.
- Balanza hemostasia/trombosis

1. Pared vascular
2. Plaquetas
3. Coagulación
4. Fibrinolisis

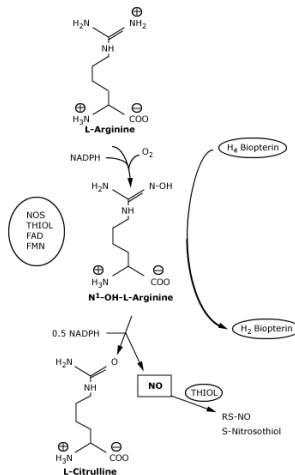


1. PARED VASCULAR

- Espasmo vascular transitorio, contracción células musculares lisas, mecanismo simpático reflejo
- Tromboxano A2 (plaquetas)
- Serotonina (plaquetas)

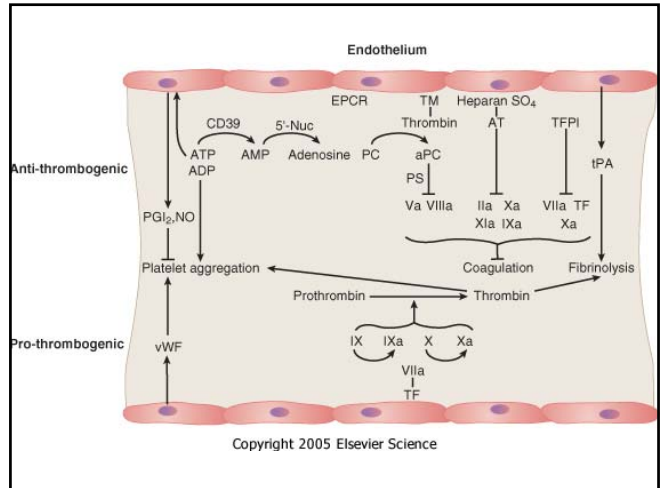
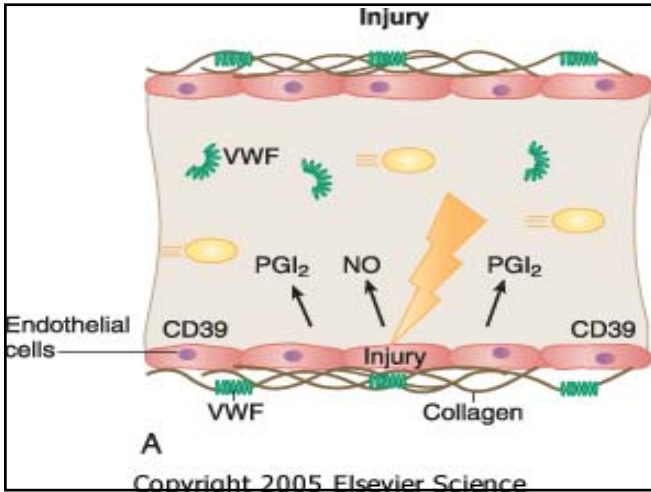
1. PARED VASCULAR ENDOTELIO

- Separación física de la sangre de tejidos subendoteliales.
- Síntesis y liberación de PGI_2 y NO.
- CD39.
- Receptores de superficie para inhibir la coagulación:
 - Glicosaminoglicanos.
 - Trombomodulina, EPCR.



1. PARED VASCULAR ENDOTELIO

- Síntesis y liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor PAI-1.
- Síntesis y liberación de FvW. Expresión Factor Tisular.



1. PARED VASCULAR. ENDOTELIO

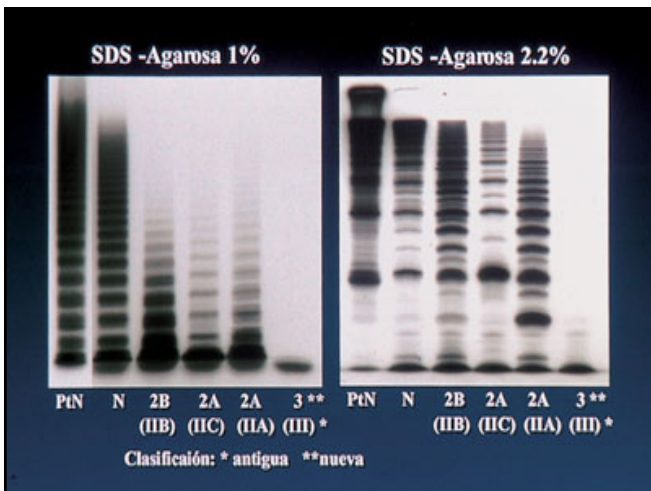
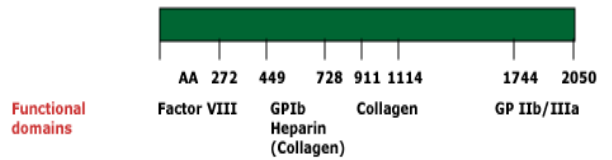
Factor Von Willebrand (FvW)

- La célula endotelial sintetiza y secreta FvW al plasma y a la pared vascular.
- Los multímeros de FvW son fundamentales en la adhesión plaquetaria.
- ADAMTS 13

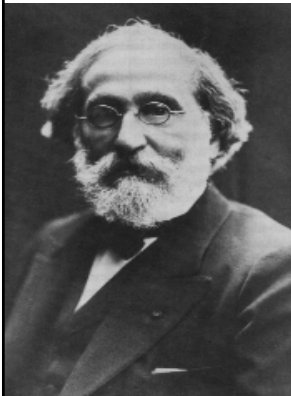
VWF mRNA

Pro VWF				Mature VWF							
D1	D2	D'	D3	A1	A2	A3	D4	B	C1	C2	
Common mutations		2N 3	2B 2A 2M (2A)								

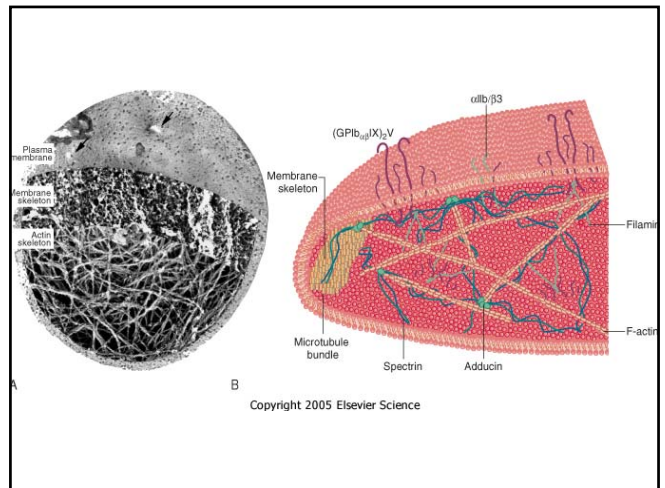
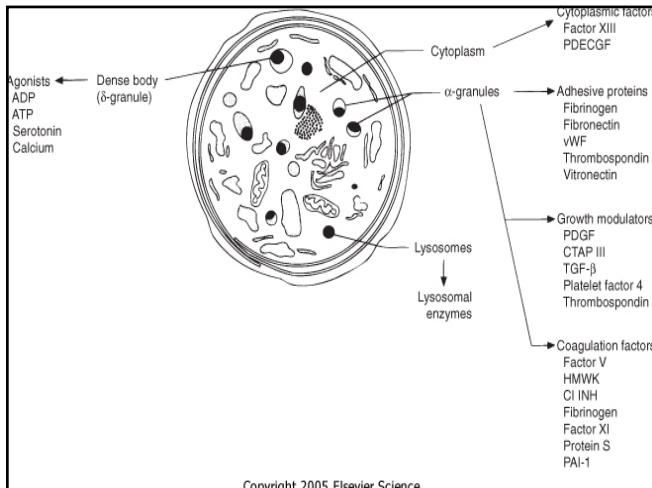
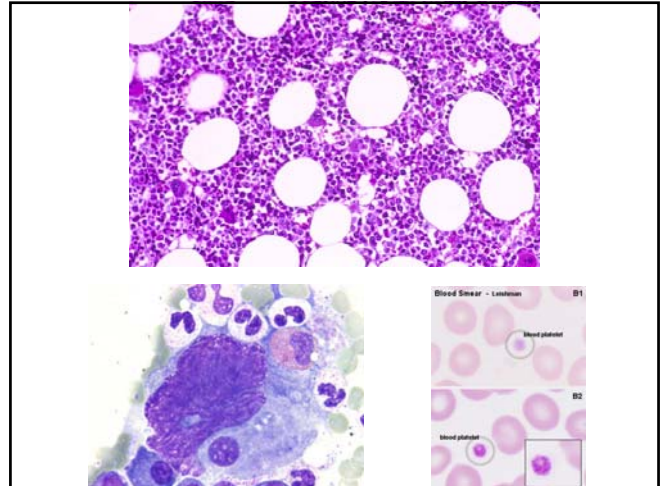
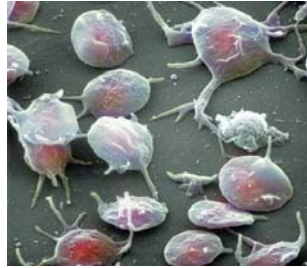
VWF mature subunit



2. PLAQUETAS

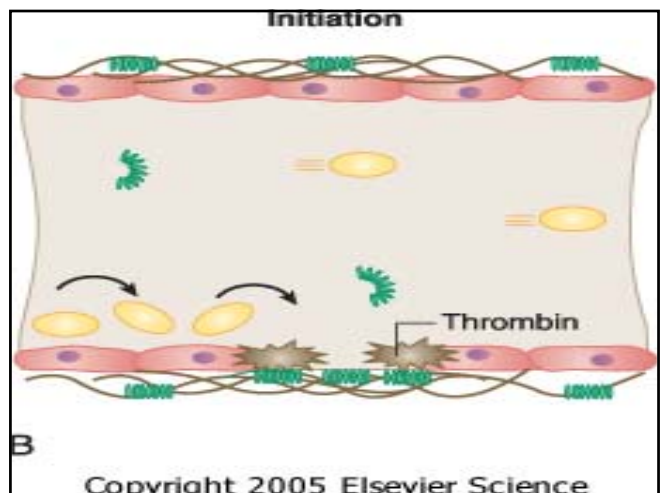


G. Hayem, 1878.



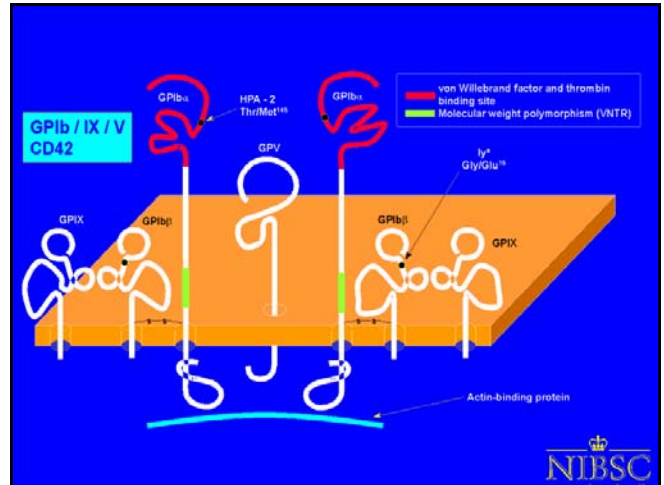
2. PLAQUETAS. GLICOPROTEINAS DE MEMBRANA

- Ia-IIa** Reacción con colágeno. Adhesión plaquetaria.
- Ib** Receptor fVW en adhesión plaquetaria.
- Ic** Receptor para fibronectina.
- IIb-IIIa** Dependiente de calcio. Une fibrinógeno y fVW.
- IIIb** Receptor para la trombospondina. Contacto superficies celulares.
- V** Substrato para la trombina.
- VI** Receptor para el colágeno.
- IX** Forma parte del complejo Ib/IX.



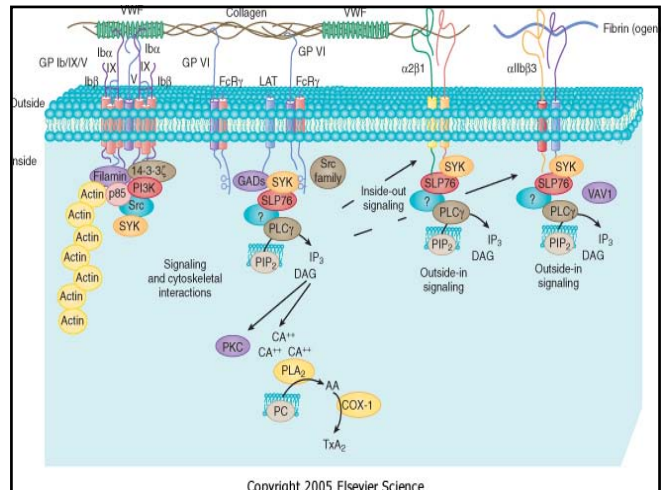
2. PLAQUETAS. ADHESIÓN

- En respuesta a la lesión de la pared vascular las plaquetas se adhieren al subendotelio.
- La adhesión requiere:
 1. Receptor de membrana plaquetaria, glicoproteína Ib.
 2. FvW.
 3. Microfibrillas que contienen colágeno y/o elastina.



2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- Un agente agregante (colágeno, L-epinefrina, ADP, trombina, tromboxano A2) produce un cambio conformacional a nivel de la proteína G de la membrana, que activa la fosfolipasa C.
- Ésta transforma el fosfatidilinositol de membrana a inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol.

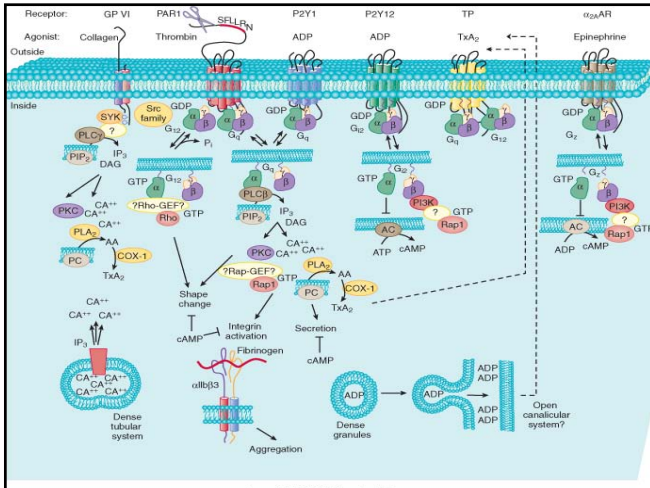


2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- El IP3 favorece la movilización de Ca⁺⁺ intraplaquetario, activándose la proteína-quinasa dependiente de Ca⁺⁺-calmodulina.
- Esta proteincinasa fosforila a la cadena ligera de miosina, que se combina con actina, produce contracción plaquetaria, reacción de liberación de ADP.

2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- La activación de la fosfolipasa A2, dependiente de agonistas y de calcio, da lugar a liberación de ácido araquidónico.
- Este sirve para la síntesis de tromboxano A2 (TxA2), agregante y vasoconstrictor.

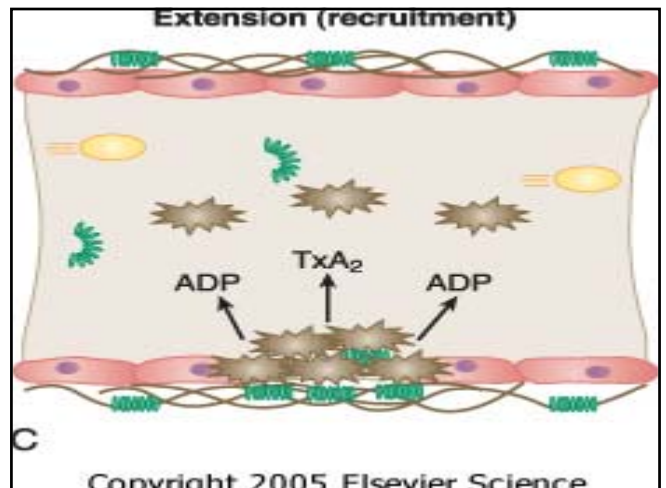
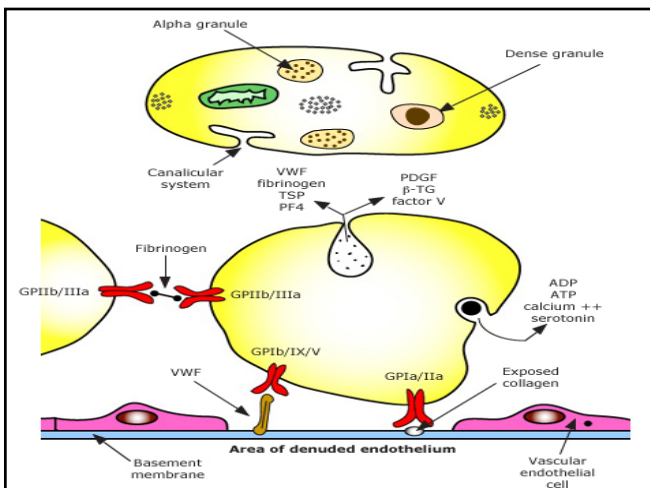
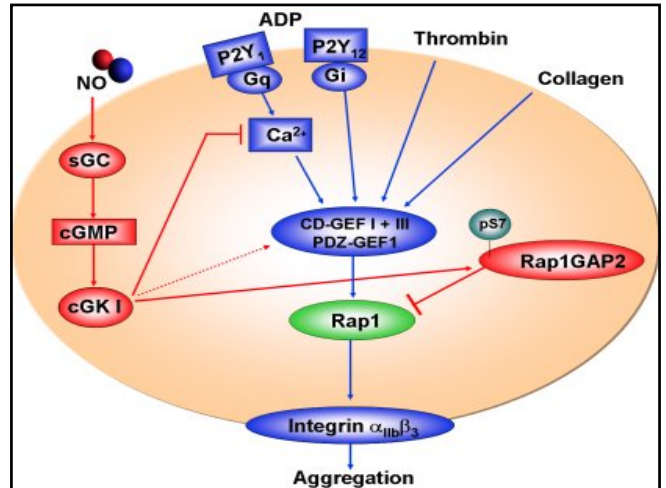


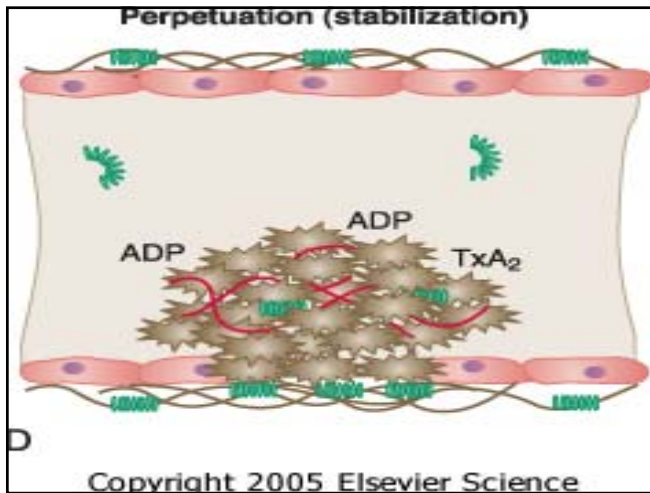
2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

- AMPc.
- La activación de la adenilato ciclasa da lugar a altos niveles de AMPc y a una reducción del Ca⁺⁺ intracelular.

2. PLAQUETAS. AGREGACIÓN

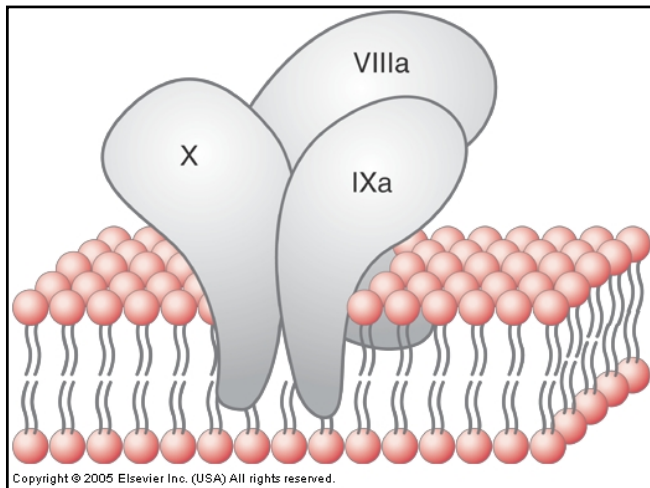
- Los agentes agregantes tienen como objetivo establecer puentes de Fibrinógeno (Fg) entre las plaquetas.
- El complejo IIb/IIIa es el receptor plaquetario para el Fg.
- La estructura dimérica del Fg le permite tender puentes entre las plaquetas llevando a su agregación.





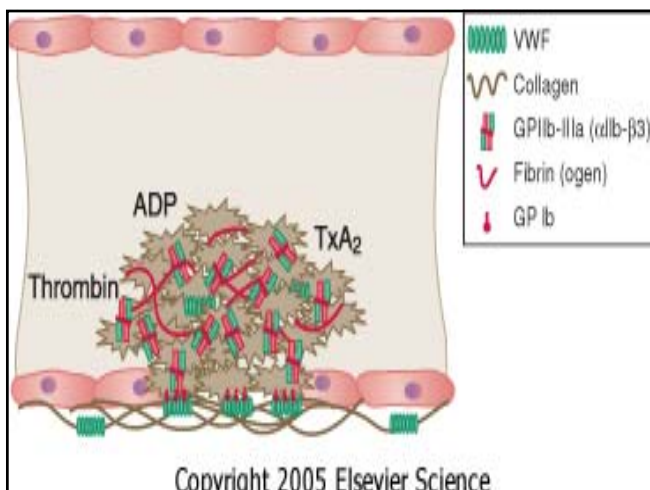
2. PLAQUETAS. FUNCION PROCOAGULANTE

- Distribución asimétrica de los fosfolípidos de membrana plaquetaria.
- En reposo, los fosfolípidos aniónicos o procoagulantes están en la cara interna de la membrana.
- Deben expresarse en el exterior para aumentar la velocidad de las reacciones de activación de la coagulación.



2. PLAQUETAS FUNCION PROCOAGULANTE

- Las plaquetas contienen F V, expuesto en la superficie cuando sufre algún estímulo.
- Este factor puede ser activado por pequeñas cantidades de trombina.
- Además, la plaqueta contiene Fg, FvW.
- Todo contribuye a localizar la fibrina.



PRUEBAS DE LABORATORIO

Recuento de plaquetas

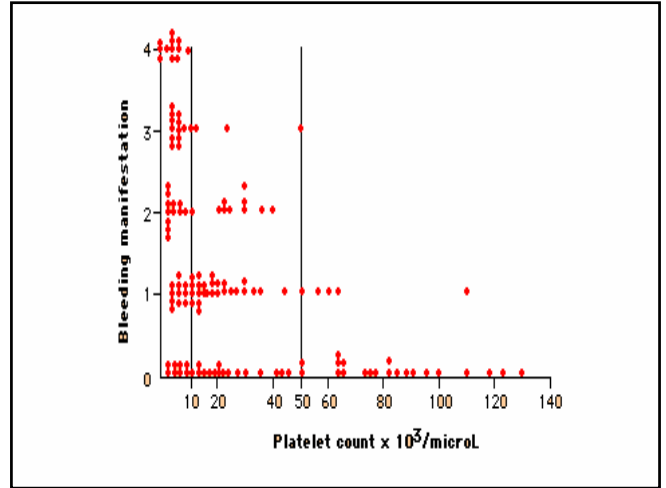
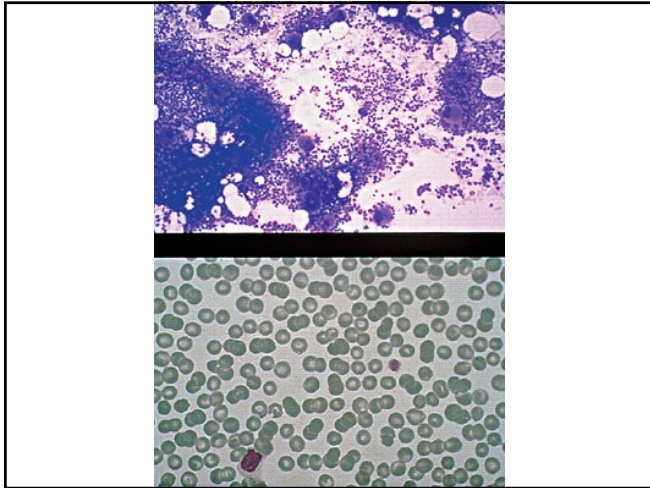
150.000-450.000/uI

50.000/uI, no manifestaciones hemorrágicas

Manual

Automático

Pseudotrombocitopenia



PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas Funcionales

Prueba de Rumpel-Leede

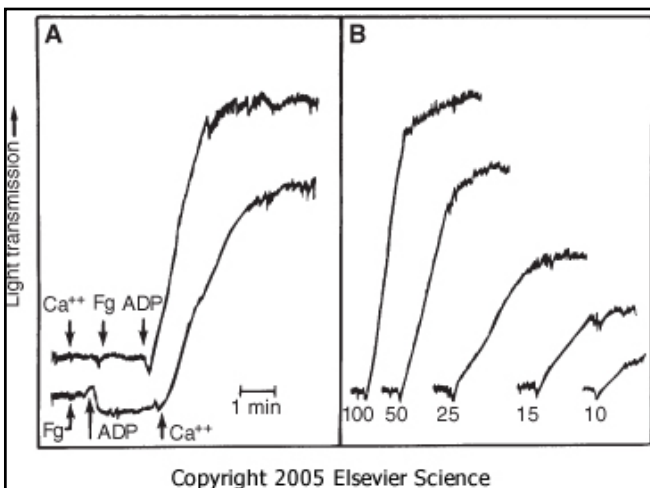
Tiempo de hemorragia (Ivy)

Agregación plaquetaria

Test de ristocetina



ADAM



FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Hemostasia Secundaria Eje Coagulación/Fibrinolisis

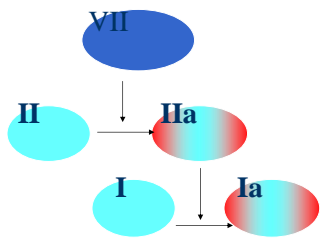
COAGULACION:



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA

- La activación de la coagulación plasmática se realiza sobre la superficie de las plaquetas previamente activadas.
- La coagulación plasmática es un sistema enzimático quiescente, que solo se pone en marcha con determinados estímulos.

TEORÍA DE MORAWITZ (1905)

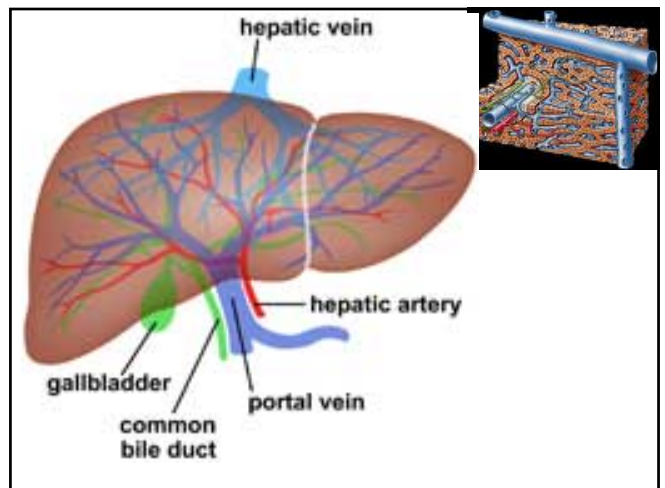
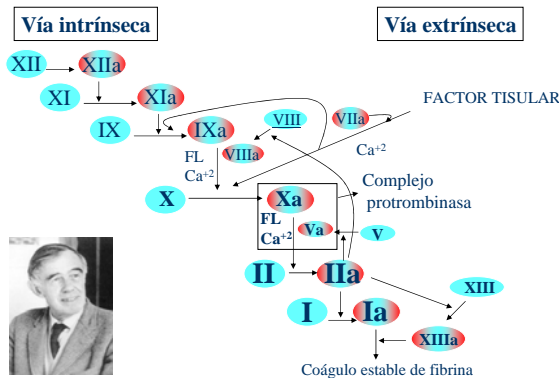


Coágulo estable de fibrina

3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA FACTORES DE LA COAGULACION

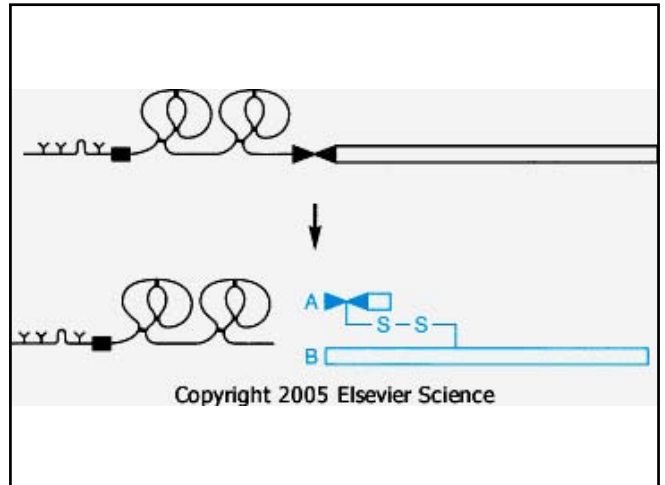
FACTOR	NOMBRE	FUNCION
I	FIBRINOGENO	SUSTRATO FINAL
II	PROTROMBINA	ACTIVA EL FIBRINOGENO
III	FACTOR TISULAR	ACTIVA EL FACTOR VII
IV	CALCIO MEMBRANA	UNE SERINPROTEASA-
V	PROACELERINA	COFACTOR DEL FACTOR X
VI	NO EXISTE	
VII	PROCONVERTINA	ACTIVA EL FACTOR X
VIII	GLOB. ANTIHEMOFILICA A	COFACTOR DEL IX
IX	GLOB. ANTIHEMOFILICA B	ACTIVA EL FACTOR X
X	FACTOR STUART-PROWER	ACTIVA EL FACTOR II
XI	PTA	ACTIVA EL FACTOR IX
XII	FACTOR CONTACTO	ACTIVA EL FACTOR XI
XIII	TRANSAMIDASA	ESTABILIZA LA FIBRINA

CASCADA DE LA COAGULACIÓN (1964)



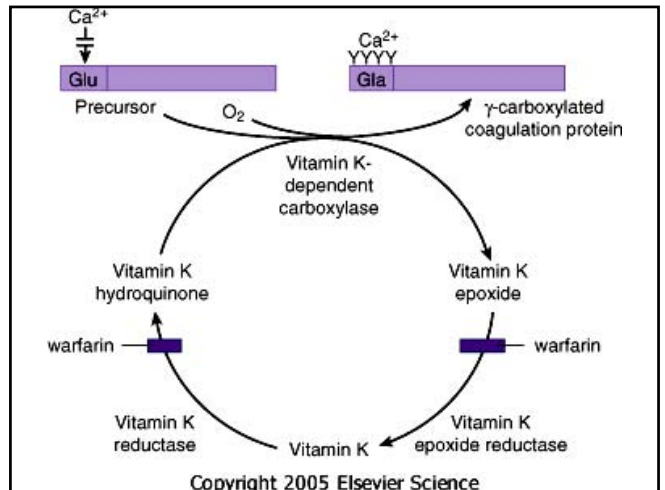
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA PROENZIMAS

- Algunos de los factores de la coagulación son proenzimas, (analogías con tripsina, proceden de un gen ancestral común).
- Sintetizados en el hígado.
- En el extremo carboxiterminal de la molécula se encuentra el centro activo, que posee el aminoácido serina.



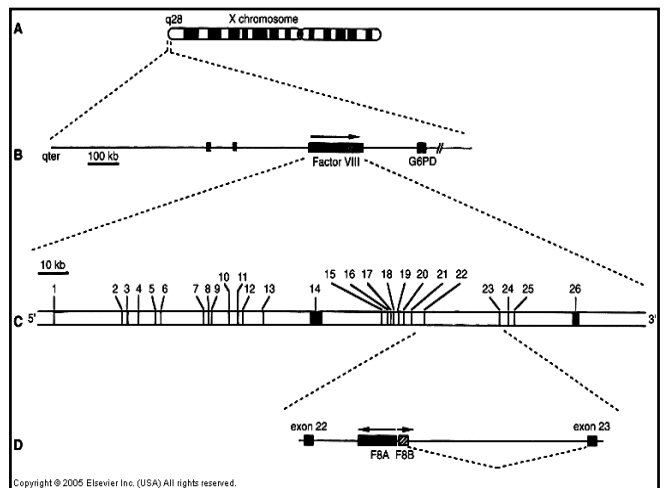
3. COAGULACION PLASMATICA FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES

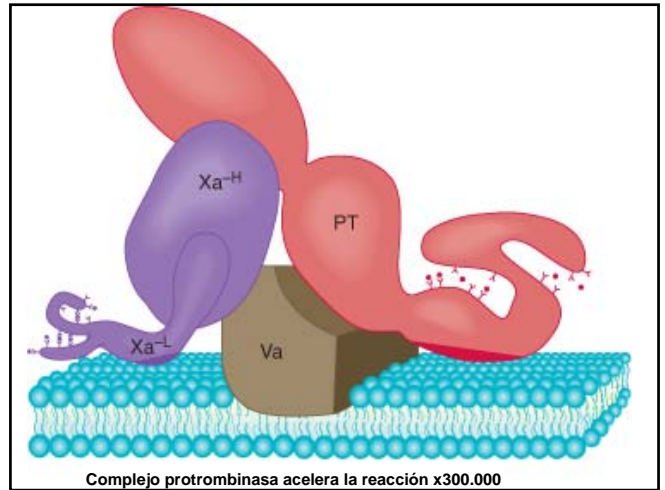
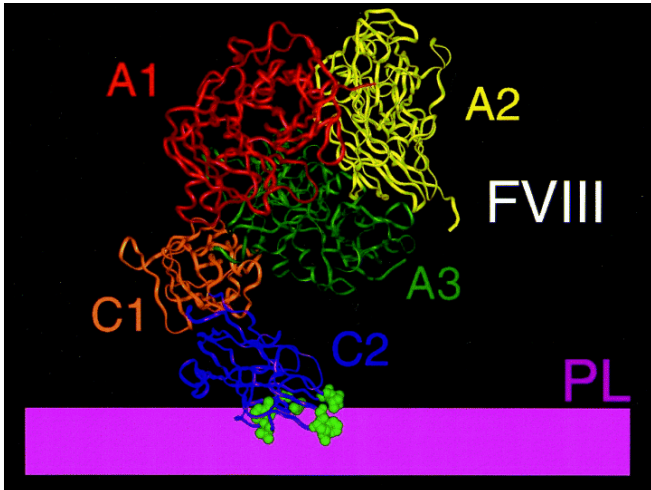
- II, VII, IX y X poseen de 10 a 12 residuos glutámico, son carboxilados por enzima hepática después de su síntesis ribosómica.
- Carboxilación requiere vitamina K.



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA COFACTORES V y VIII

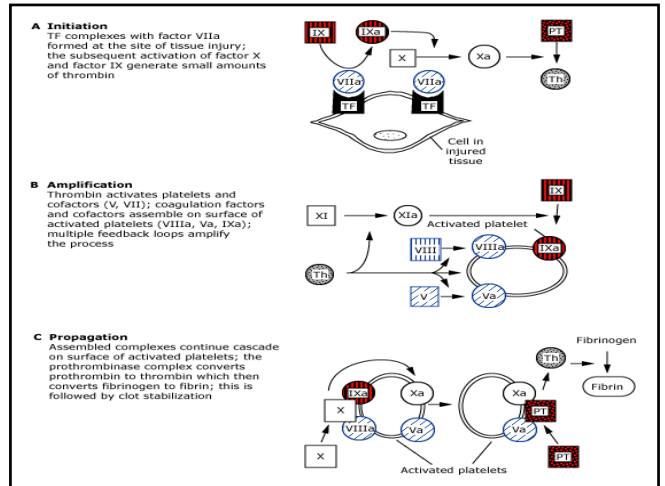
- No son enzimas, pero tanto el factor Xa como el factor IIa respectivamente los necesitan.
- Tienen que ser activados por trombina antes de poder unirse a los factores.





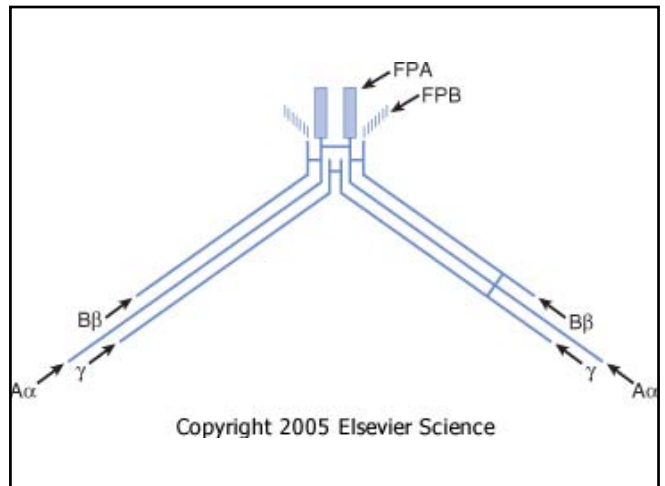
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA OTROS FACTORES

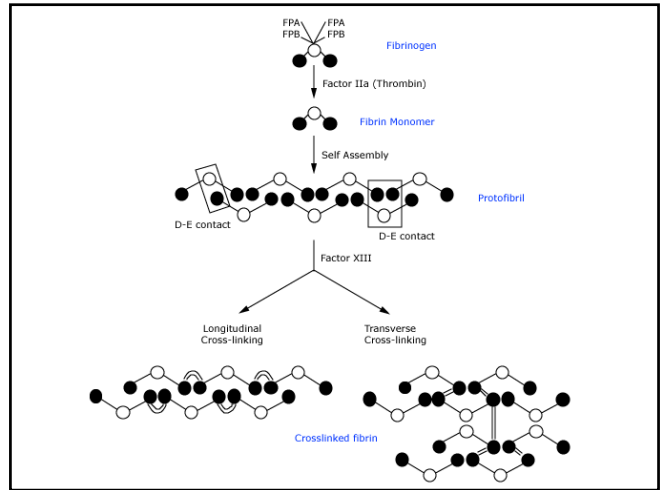
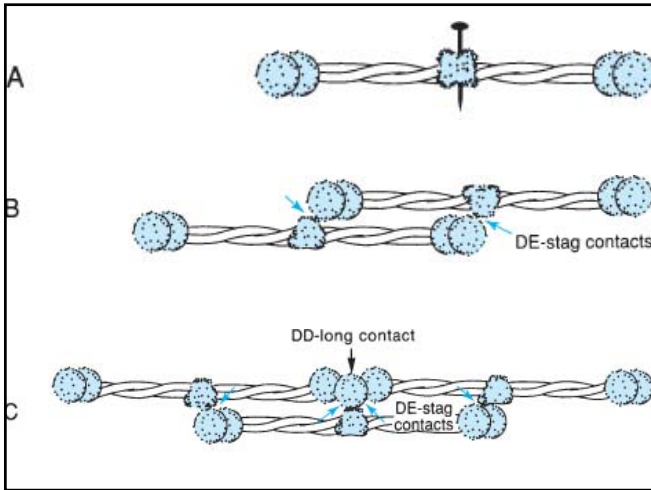
- Existen otros factores de la coagulación cuyo papel "in vivo" está en discusión en la actualidad, XII, kininogeno, y Precalicreina.
- Factor XI, interviene en los primeros pasos de la coagulación, es una proenzima no vitamina K dependiente.



3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA FIBRINÓGENO

- Molécula compuesta dos cadenas α , dos β y dos γ unidas simetricamente.
- La liberación de fibrinopéptidos A y B deja al descubierto unas regiones que tienen la capacidad de unirse.
- La malla de fibrina es "estabilizada" por una transamidasa llamada factor XIII.



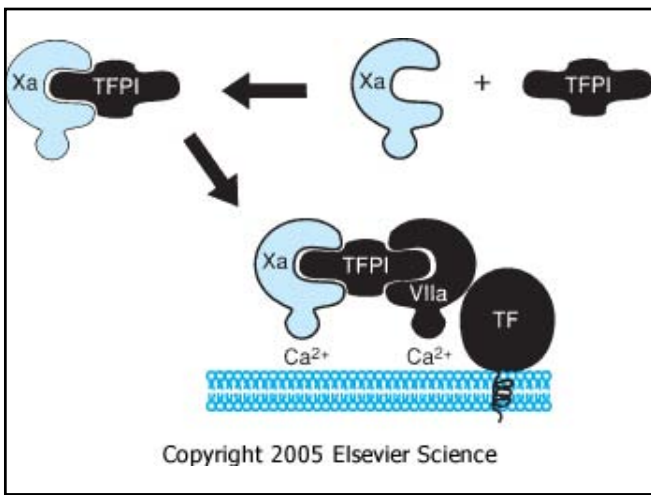


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA. INHIBIDORES

NOMBRE	CARACTERÍSTICA	INHIBE A:
ANTITROMBINA	SERPINA	SERINPROTEASAS
PROTEINA C	SERIN PROTEASA	Va, VIIIa
TFPI	KUNITZ	TF/VIIa

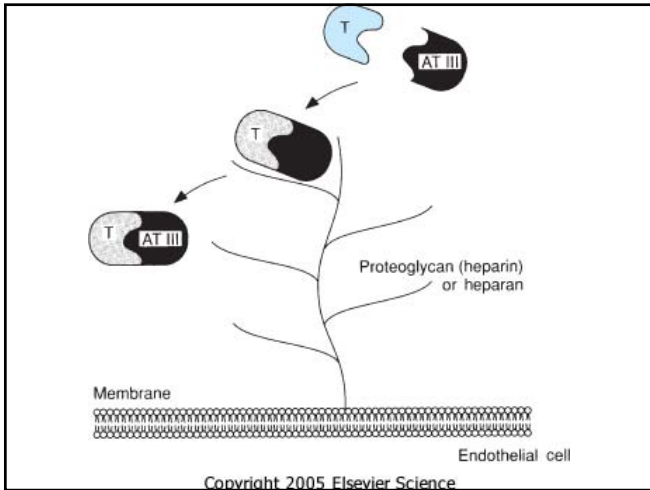
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: TFPI

- Una vez formado el complejo factor tisular/VIIa, solo se puede inhibir una vez que haya activado la coagulación.
- La reacción de inhibición requiere la presencia de Xa y de un inhibidor presente en la fracción lipoprotéica del plasma, TFPI.



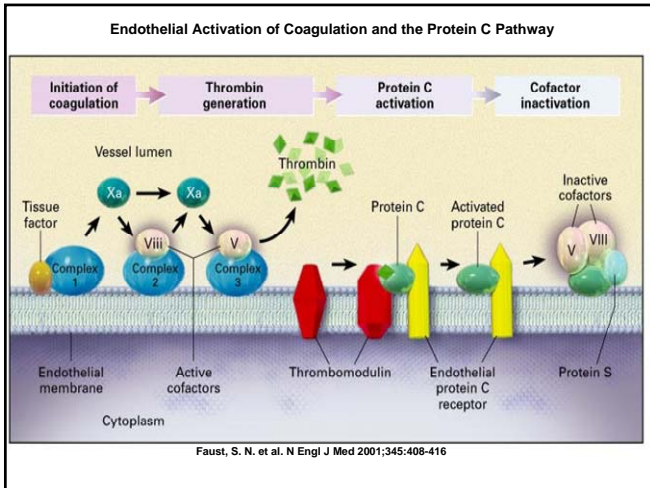
3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: AT III

- En superficie de células endoteliales glicosaminoglicanos, heparina, dermatán sulfato, heparán sulfato, que se unen a antitrombina (AT-III).
- La AT-III, unida a estas sustancias, tiene una gran afección por los factores activados de la coagulación tipo serín-proteasas.
- Heparina acelera la inhibición de proteasas x1000.
- La AT- III forma un complejo con trombina que se desprende del endotelio y desaparece en pocos minutos, deja sitio a una nueva molécula de AT-III.

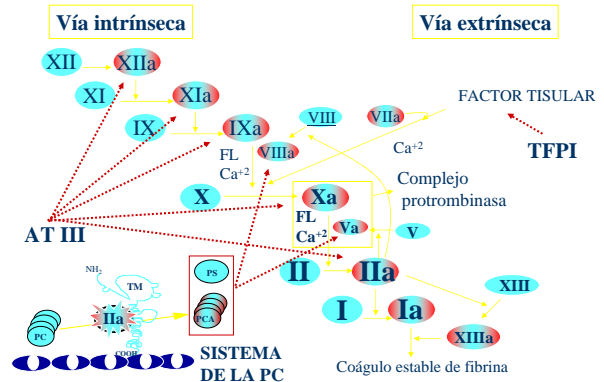


3. COAGULACIÓN PLASMÁTICA INHIBIDORES: COMPLEJO PC

- El proceso de inactivación del factor V es enzimático.
- Unida a la superficie endotelial, se encuentra trombomodulina, a la que se une una serín-proteasa llamada proteína C.
- La trombomodulina se une a trombina, esta activa a la proteína C. La proteína C activada con un cofactor, proteína S, ataca a factor Va y factor VIIIa.



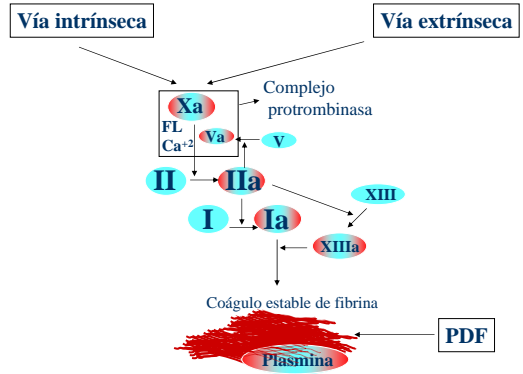
INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN



4. FIBRINOLISIS

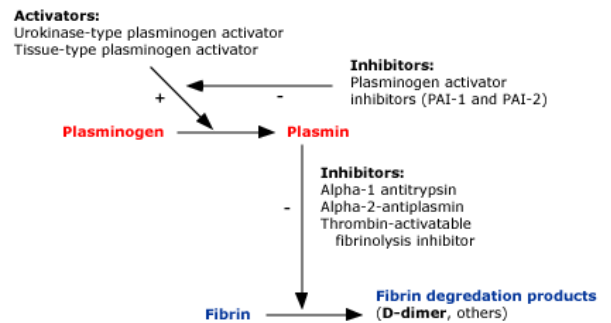
- La fibrinólisis, constituye un sistema fisiológico fundamental, implicado en el mantenimiento de la integridad del aparato circulatorio.
- A nivel intravascular se activa en respuesta al depósito de fibrina "in vivo" y tiene como finalidad la eliminación de la fibrina.

FIBRINOLISIS



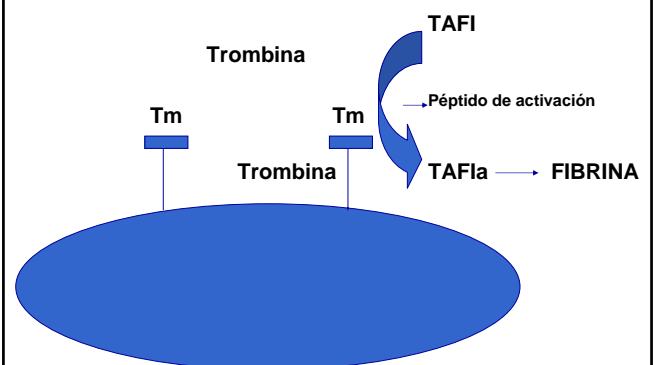
4. FIBRINOLISIS. ACTIVACIÓN

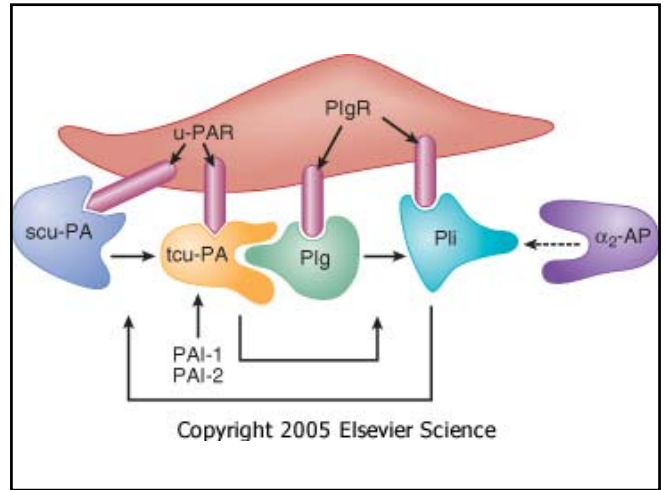
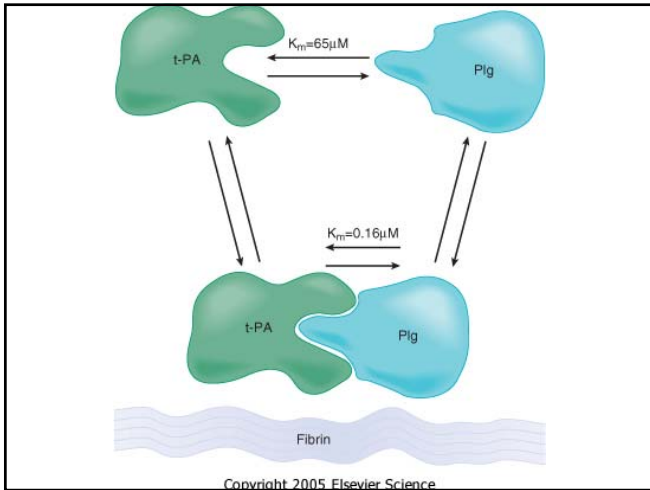
- Cuando se forma la malla de fibrina, activadores del plasminógeno, atacan a plasminógeno, se produce una enzima denominada plasmina.
- Va a degradar a la fibrina y a proteínas plasmáticas, produciendo múltiples productos de degradación o PDF.



4. FIBRINOLISIS. INHIBIDORES

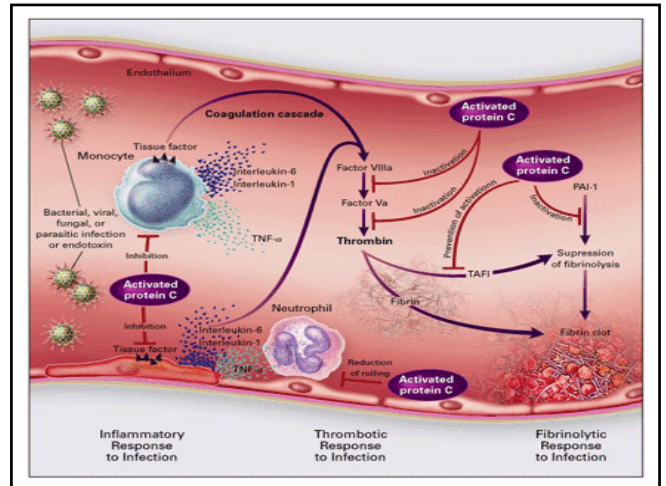
NOMBRE	CARACTERÍSTICA	INHIBE A:
α_2 -ANTIPLASMINA	SERPINA	PLASMINA
PAI-1	SERPINA	t-PA, UK
PAI-2	SERPINA	t-PA, UK





4. FIBRINOLISIS. PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINA

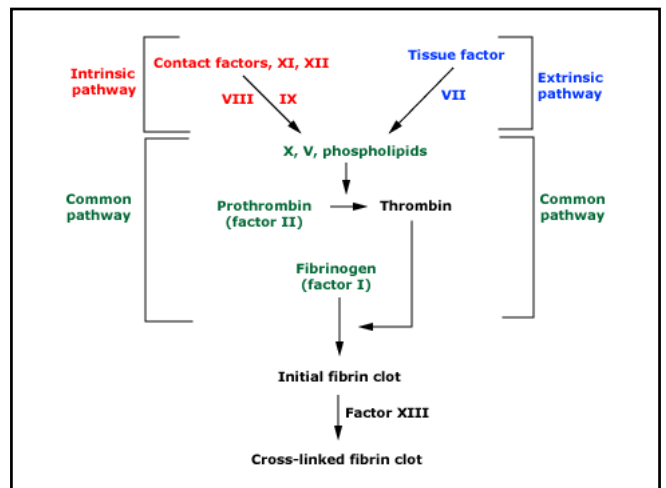
- Durante la trombogénesis se produce una polimerización y estabilización de la fibrina, formándose enlaces covalentes entre cadenas ($\gamma - \gamma$) y ($\alpha - \alpha$).
- El dímero D contiene dos dominios D procedentes de monómeros de fibrina adyacentes unidos por enlaces $\gamma - \gamma$.



PRUEBAS DE LABORATORIO

Coagulación :

- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA)
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de trombina
- Dosificación de factores



PRUEBAS DE LABORATORIO

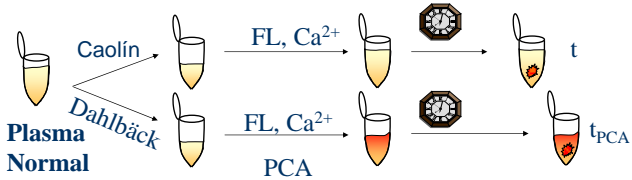
MUESTRA:

Tubo con citrato sódico 9:1
Técnica de doble jeringa
Mezclar 3-4 veces
4 horas a 4° C



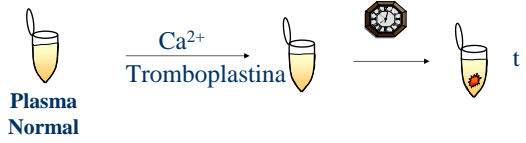
Plasma Normal

Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) :



PRUEBAS DE LABORATORIO

Tiempo de protrombina (TP) :



Tiempo de trombina (TT) :

