

# CAPÍTULO 8

## Sangre o tejido sanguíneo

*Mirta Alicia Flamini y Claudio G. Barbeito*

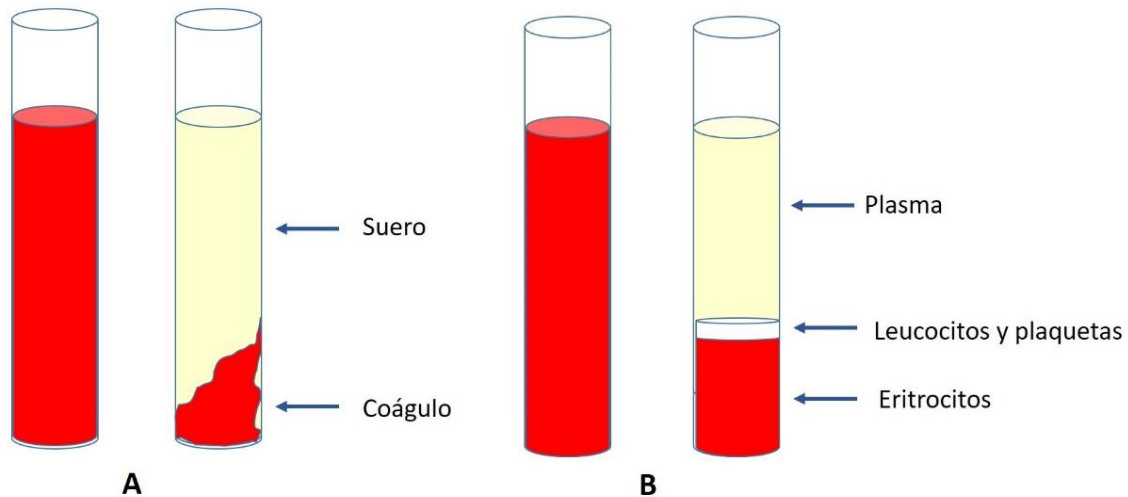
### Introducción

La **sangre** o **tejido sanguíneo** es un tejido líquido que está contenido y circula por los vasos que forman parte de un sistema tubular cerrado, el **sistema circulatorio cardiovascular**, y se mantiene en movimiento regular impulsada por la contracción del corazón.

La sangre representa aproximadamente el 7 % del peso total del individuo. Está formada por los elementos formes (células o sus derivados) y el **plasma**, que constituye el 55 % del volumen sanguíneo. Por la abundancia de su porción extracelular (el plasma) en algunos textos se clasifica al tejido sanguíneo como una variedad de tejido conectivo especializado. Sin embargo, debido a las grandes diferencias entre la MEC del tejido conectivo y el plasma, que no es sintetizado por las propias células del tejido y que además carece de colágeno, también puede considerarse un quinto tejido básico.

Los elementos formes de la sangre son los **eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes)**, los **leucocitos (glóbulos blancos)** y las **plaquetas**. De ellos, las únicas células completas, con capacidad de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, son los leucocitos. Los eritrocitos se originan como resultado de un proceso de diferenciación celular que finaliza con la pérdida del núcleo y las organelas. Por último, las plaquetas son fragmentos celulares que se forman a partir de un precursor: el megacariocito (capítulo 9).

La sangre es un líquido viscoso, rojo oscuro por la presencia de **hemoglobina**, un pigmento localizado en el interior de los eritrocitos. Si la sangre recién extraída permanece en reposo, forma en el fondo del recipiente una masa gelatinosa llamada coágulo; este coágulo consiste en una malla de la proteína **fibrina** que retiene a los elementos formes. La fibrina deriva del fibrinógeno, una proteína plasmática sintetizada en el hígado. El sobrenadante es un líquido amarillento que recibe el nombre de **suero**. Si se coloca la muestra de sangre en un frasco que contenga un anticoagulante, como el EDTA (ácido etilendiaminotetracético), los elementos formes de la sangre precipitan y el sobrenadante es el **plasma**. La diferencia entre el plasma y el suero es que el primero contiene fibrinógeno y el segundo no lo posee, porque esta proteína se ha transformado en fibrina que contribuye a la formación del coágulo (**Fig. 1**).



**Figura 1.** Esquema. A. Sangre extraída sin anticoagulante y B, con anticoagulante. Autora: Mirta Alicia Flamini (ver ref.).

Ningún tejido es inspeccionado tan frecuentemente con propósitos diagnósticos y de control como la sangre. Su estado líquido permite analizar las características morfológicas de sus elementos formes mediante un estudio microscópico sencillo: el frotis sanguíneo, que puede ser realizado en un consultorio veterinario. De esta manera, puede obtenerse información importante para determinar la enfermedad que afecta al paciente. También se realizan numerosos estudios a partir del plasma y, con mayor frecuencia, del suero, como la determinación de la concentración de glucosa, y de proteínas y el estudio del perfil lipídico, entre otros.

## Plasma

El **plasma** es la fase líquida de la sangre. No solo es el medio en el que se encuentran los elementos formes, sino que también posee numerosas funciones propias, muchas de ellas relacionadas con el transporte, tanto de sustancias sintetizadas por el propio organismo, como de aquellas que le son administradas (por ejemplo, medicamentos).

El plasma posee componentes **inorgánicos** y **orgánicos**. Los primeros representan el 90 % del plasma; de ellos, el más abundante es el agua que actúa como solvente y le otorga la fluidez al tejido. El resto son aniones como cloruro, bicarbonato, fosfatos y sulfatos, y cationes como calcio, potasio, sodio, magnesio, etc. Otros elementos, denominados oligoelementos, como hierro, cobre, cobalto, manganeso, yodo se encuentran en porcentajes muy bajos, aunque su presencia es fundamental para mantener la homeostasis y la salud del animal.

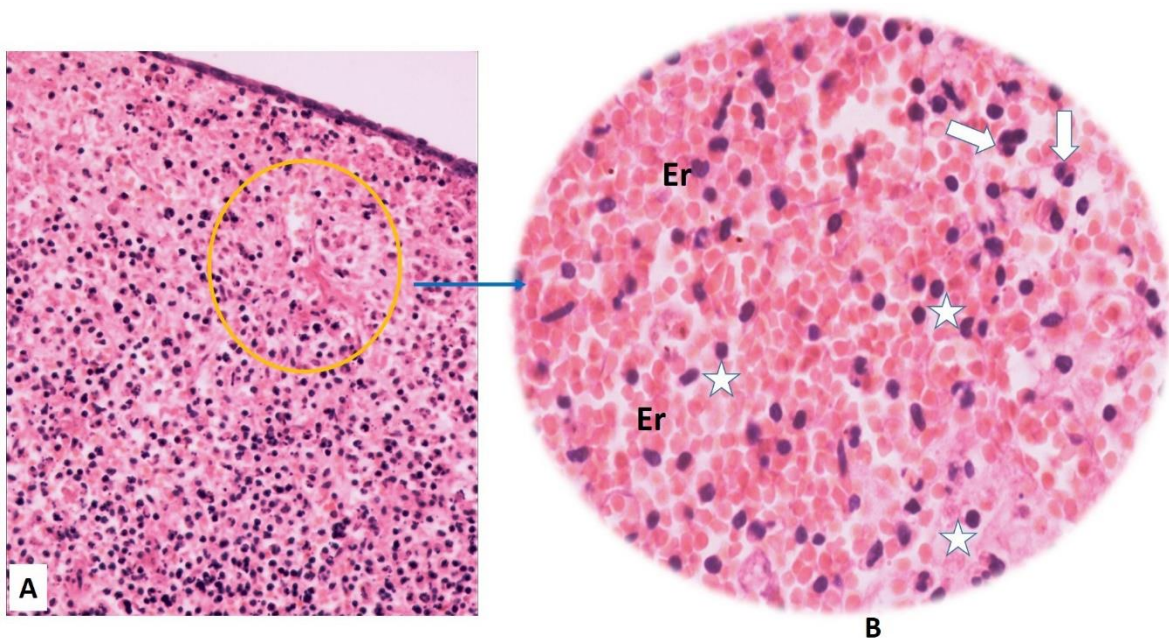
Los componentes **orgánicos** más abundantes son las **proteínas plasmáticas**. La **albúmina** es la más pequeña de ellas, se sintetiza en el hígado y su función principal es mantener la presión coloidosmótica. Las **globulinas** incluyen un grupo muy heterogénea de proteínas de peso molecular variable y se dividen en varias fracciones, muchas de ellas actúan como transportadores

de distintas sustancias, mientras que la fracción **gamma ( $\gamma$ -globulinas)** comprende a las inmunoglobulinas o anticuerpos, fundamentales para la inmunidad. A diferencia del resto de las proteínas mencionadas, las inmunoglobulinas no se sintetizan en el hígado, sino que son secretadas por células del sistema inmune. El **fibrinógeno**, como ya se mencionó, se transforma en fibrina, proteína que forma una malla durante la coagulación de la sangre, proceso que contribuye a evitar hemorragias.

Dentro de los restantes componentes orgánicos, se encuentran: glucosa, compuestos nitrogenados derivados del metabolismo proteico (urea, ácido úrico) y algunos lípidos (triacilglicéridos, esteroides). Estos últimos, no son hidrosolubles y circulan por la sangre unidos a proteínas. Algunos compuestos orgánicos son hormonas que circulan desde su sitio de producción hasta sus células blanco. Cuando las hormonas son proteínas o péptidos se encuentran libres en el plasma, en cambio cuando son esteroides o aminoácidos lo hacen unidas a proteínas transportadoras.

## Elementos formes de la sangre

Aunque es posible reconocer los elementos formes en un corte de tejido (**Fig. 2**), no se necesita de la técnica histológica convencional para estudiar sus características morfológicas. El método que se utiliza para estos estudios es la realización del **frotis o extendido** y su posterior coloración con técnicas como la de **May Grünwald-Giemsa (MGG)** (capítulo 3).



**Figura 2.** Microfotografía. A. Sangre en un corte histológico de útero. 10x. B. Magnificación del sector de A encerrado en el círculo. Estrellas: linfocitos; flechas: eosinófilos; Er: eritrocitos. 40x. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

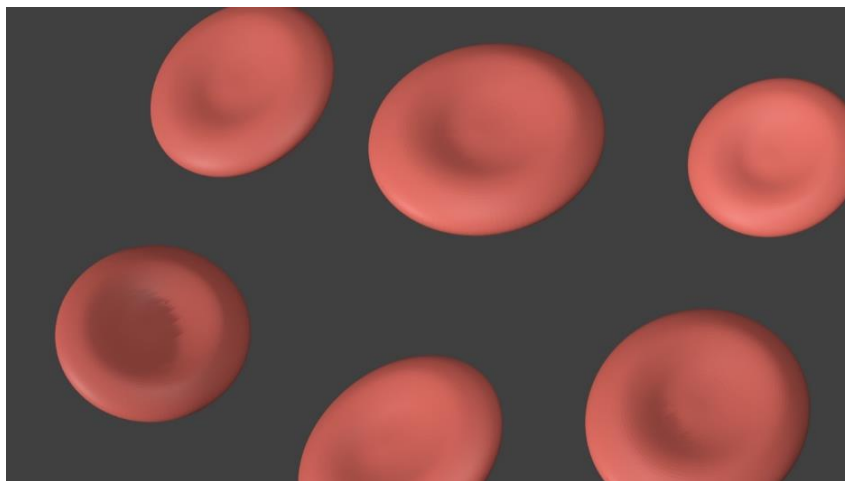
## Eritrocitos

Los eritrocitos son los elementos formes de la sangre más abundantes y los que le confieren su color rojo característico. Se forman en la médula ósea a partir de precursores que son células completas, pero, antes de entrar en la circulación, pierden su núcleo, sus microtúbulos y todas sus organelas y, como consecuencia, no ocurre síntesis ni de ácidos nucleicos ni de proteínas. Solamente se conservan las enzimas de vías metabólicas esenciales como la glucólisis anaerobia. En los vertebrados no mamíferos el núcleo persiste, pero es de una capacidad transcripcional baja.

Los eritrocitos maduros quedan reducidos a una membrana plasmática y un citosol con un contenido muy alto de la proteína **hemoglobina** que es la causa del color rojo de la sangre en fresco y de la acidofilia del citoplasma luego de que se colorea con la técnica de MGG o con HE. En el animal vivo, los eritrocitos son amarillento-anaranjados, muy deformables y sin movilidad intrínseca. Cuando se encuentran en la corriente sanguínea experimentan notables variaciones de forma y así pueden adaptarse al calibre de los vasos sanguíneos.

Tienen una vida media en el gato de 70 días, en el perro de 120 días y en el caballo de 150 días. Los eritrocitos envejecidos son fagocitados por los macrófagos del bazo y del hígado. Los factores que generan el envejecimiento de los eritrocitos son poco conocidos, pero se sabe que la membrana de los eritrocitos envejecidos es menos flexible que la de los eritrocitos jóvenes y que con la edad disminuyen las enzimas que participan en la glucólisis anaeróbica. Además, los eritrocitos jóvenes están protegidos por una proteína de membrana que bloquea la fagocitosis.

Los eritrocitos en la mayoría de las especies de mamíferos son redondos vistos de frente y bicóncavos cuando se observan de perfil. La región central, que ocupaba el núcleo en la célula precursora, se encuentra deprimida y es más clara (**Fig. 3**).

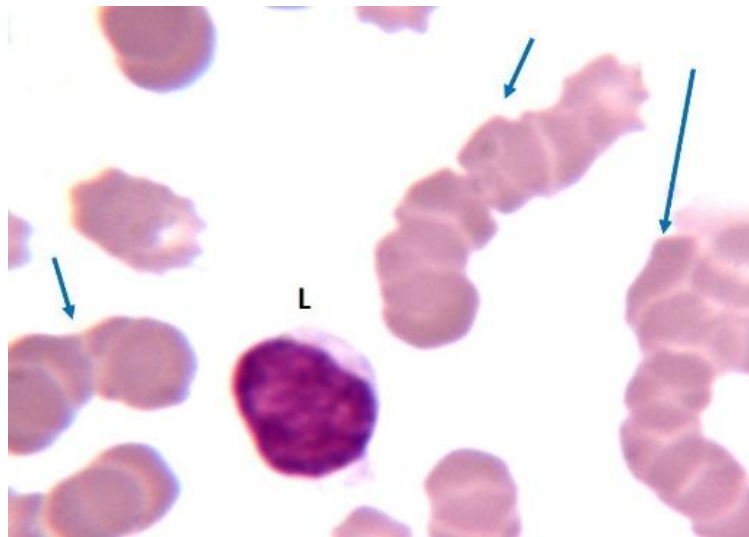


**Figura 3.** Imagen en 3D de eritrocitos aislados con la depresión central. Autor: Lic. Santiago Ciancaglini (ver ref.).

Esta forma, que se mantiene por la particular organización molecular de los componentes del citoesqueleto y su anclaje a la membrana, facilita el intercambio de gases, porque la superficie de contacto es entre un 20 y un 30 % menor que la de una estructura esférica. En los camélidos

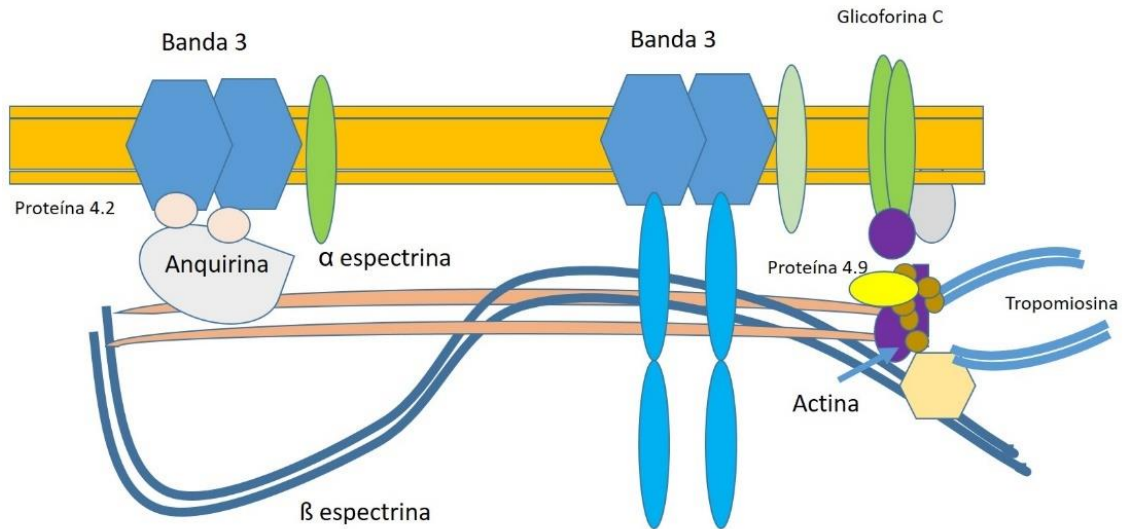
los eritrocitos son elípticos y de perfil biconvexo, esta diferencia en la forma se debe a variaciones en las proteínas de la membrana que también originan una flexibilidad menor a la encontrada en los restantes mamíferos. En la cabra y en la oveja algunos eritrocitos pueden tener forma de hoz en los frotis; en algunos rumiantes silvestres, como la mayoría de los cérvidos, casi la totalidad de los eritrocitos posee este aspecto, que no es propio de los eritrocitos de la sangre circulante, sino que se produce luego de la extracción sanguínea, por cambios en la hemoglobina.

En los frotis sanguíneos, especialmente en los del caballo y del cerdo, es frecuente que los eritrocitos se agrupen formando “**pilas de monedas**” (**Fig. 4**). Esta disposición también es un artefacto que se genera durante el procesamiento.



**Figura 4.** Microfotografía. Frotis de sangre de equino. Flecha: eritrocitos dispuestos en pilas de monedas; L. linfocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

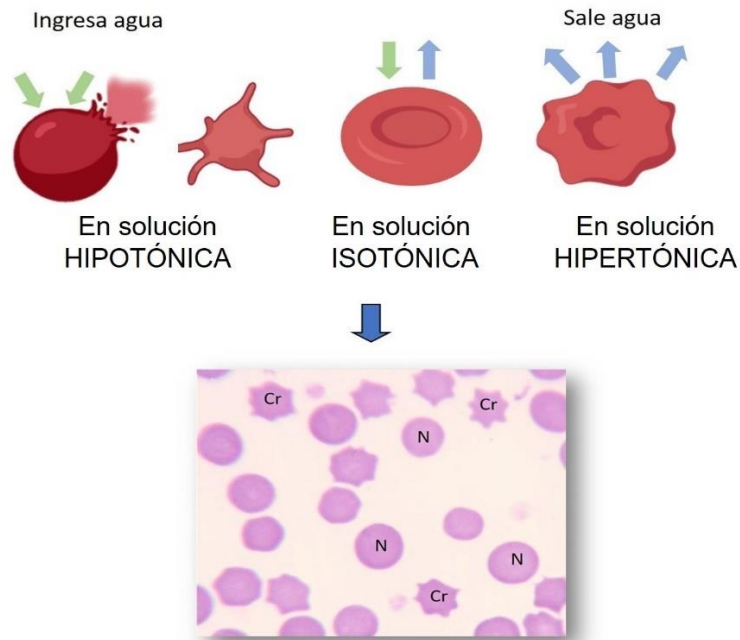
Ultraestructuralmente, los eritrocitos poseen un contenido homogéneo y muy denso; sin embargo, con grandes magnificaciones se distingue que poseen pequeños gránulos, no recubiertos por membrana, que son inclusiones de hemoglobina. El componente proteico principal de la membrana del eritrocito es una red de **espectrina**, molécula grande asimétrica y tetramérica. Las moléculas de espectrina están unidas entre sí por oligómeros de **actina** y forman una red que se une a la membrana por otra proteína llamada **anquirina**, unida a su vez a proteínas integrales de membrana (**Fig. 5**). La anquirina se une por un lado a la espectrina y por otro lado a proteínas integrales de la membrana como la Banda 3. Los carbohidratos presentes en los glicolípidos y glicoproteínas de membrana de los eritrocitos varían entre individuos de la misma especie, esas diferencias constituyen la base de la existencia de distintos grupos sanguíneos.



**Figura 5.** Esquema. Proteínas en la membrana del eritrocito. Autora: MAF.

En la sangre de individuos sanos existen siempre algunos eritrocitos de formas diferentes a la típica, pero en ciertas enfermedades la cantidad de eritrocitos anormales se incrementa, lo que se denomina **poiquilocitosis**.

La forma de los eritrocitos también se modifica por la presión osmótica. Si se encuentran en una **solución hipotónica** ingresa agua en su interior y adoptan la forma elíptica. En ocasiones la membrana se destruye y la hemoglobina escapa. Estas estructuras reciben el nombre de “**fantasmas de eritrocitos**” y la rotura se denomina **hemólisis** (hemos: sangre, lisis: destrucción). La hemólisis puede producirse por otros factores además de los cambios de presión osmótica, como la congelación o la descongelación. Si la solución a la que son sometidos los eritrocitos es **hipertónica**, estos pierden agua y por la retracción del citoplasma presentan proyecciones puntiagudas distribuidas uniformemente en su superficie. A estas formas de eritrocitos se las denomina **crenocitos** (crenos: muesca) (**Fig. 6**).



**Figura 6.** Arriba. Esquema. Cambios en los eritrocitos ante modificaciones de la presión osmótica. Autora: MAF (ver ref.). Abajo. Frotis sanguíneo. N: eritrocitos normales; Cr: crenocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **diámetro** y la **cantidad** de eritrocitos difieren entre distintos mamíferos domésticos y se presentan en la tabla 1. El espesor de los eritrocitos varía entre 1,5 y 2  $\mu\text{m}$ . La cantidad de eritrocitos se mide en **millones por milímetro cúbico**, varía entre las diferentes especies domésticas y está inversamente relacionada con el tamaño. Dentro de una misma especie, el número de eritrocitos puede variar por:

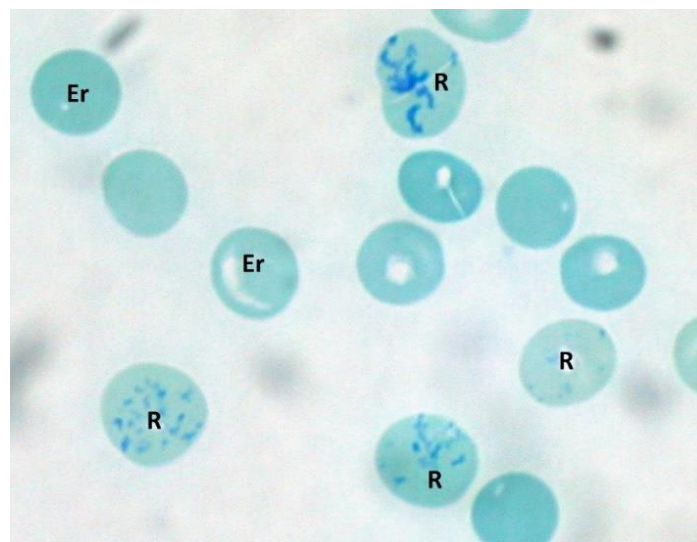
- la edad: los recién nacidos poseen mayor cantidad,
- el sexo: en los machos la cantidad es entre 5 a 10 % superior a la de las hembras,
- la actividad muscular: el ejercicio sostenido incrementa la cantidad de eritrocitos, como ocurre por ejemplo en caballos de deporte,
- la raza,
- la altitud: a mayor altura sobre el nivel del mar mayor cantidad de glóbulos rojos, como adaptación a la menor presión parcial de oxígeno,
- la alimentación: una alimentación deficiente puede generar una disminución en la cantidad de eritrocitos.

**Tabla 1. Valores normales de cantidad y diámetro de los eritrocitos en algunos mamíferos domésticos**

ESPECIE	CANTIDAD (millones/mm <sup>3</sup> )	Diámetro en $\mu\text{m}$
Perro	5,5– 8,5	7 $\mu\text{m}$
Gato	5,5– 10	5,5 $\mu\text{m}$
Bovino	6,5 – 8	5,5 $\mu\text{m}$
Equino	7- 13	5,4 $\mu\text{m}$
Cerdo	5.– 8	6 $\mu\text{m}$
Cabra	12– 20	3,9 $\mu\text{m}$

### Reticulocitos

Algunos eritrocitos jóvenes que ingresan en la circulación sanguínea sin haber completado el proceso de maduración en la médula ósea reciben el nombre **reticulocitos**. Representan el 1-2 % del total de los eritrocitos. Se reconocen en los frotis porque su citoplasma es levemente basófilo y granulado por la presencia de ribosomas residuales. En menos de 24 h pierden los ribosomas y, por lo tanto, la basofilia desaparece y se transforman en eritrocitos maduros. Cuando ocurre una pérdida excesiva de eritrocitos, como durante las hemorragias, se incrementa la cantidad de reticulocitos circulantes (**Fig. 7**).



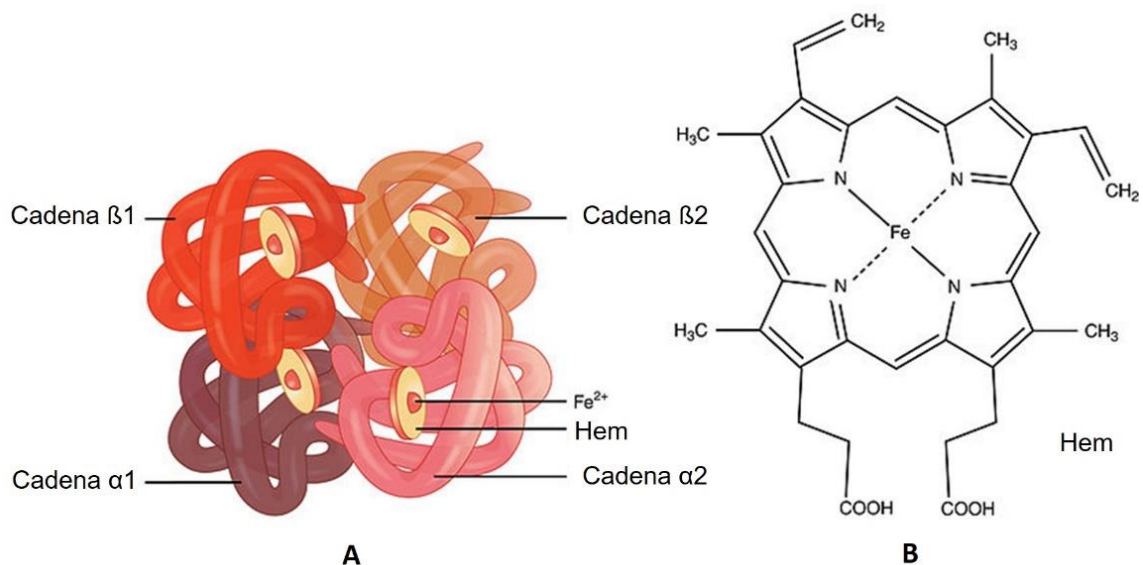
**Figura 7.** Frotis sanguíneo. Er: eritrocito R: reticulocito. Coloración supravital con azul brillante de cresilo. 100X. Autor: Ed Uthman (ver ref.).



### Funciones de los eritrocitos

Los eritrocitos transportan  $O_2$  y  $CO_2$ . Durante su paso por los vasos sanguíneos pulmonares captan  $O_2$  y ceden  $CO_2$ . En los restantes órganos realizan el proceso inverso, ceden el  $O_2$  que las células utilizan durante la síntesis de ATP y captan el  $CO_2$  producto de la respiración celular. El  $O_2$  se transporta unido a la proteína hemoglobina. En el caso del  $CO_2$  es muy escasa la cantidad que se transporta unida al hierro de la hemoglobina, la mayor parte de este gas se encuentra en el citosol donde abunda la anhidrasa carbónica, enzima que permite su transformación reversible en ácido carbónico. El pH ácido facilita la captación de  $CO_2$  en los tejidos.

La hemoglobina representa el 33 % de la masa del eritrocito. Es una ferroproteína conjugada con un peso molecular de 64 000 daltones. Su porción proteica está formada por cuatro cadenas polipeptídicas de **globina** ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  y  $\beta 2$ ). La porción no proteica es el grupo **hem**, que se une a las cuatro cadenas del tetrámero (Fig. 8). El grupo hem contiene hierro. El hierro en su estado reducido (forma ferrosa) es afín por el oxígeno. La hemoglobina unida al oxígeno se denomina **oxihemoglobina**. La hemoglobina con el hierro reducido (forma férrica) puede unirse a otros gases, uno de ellos es el monóxido de carbono (CO) que tiene una afinidad por la hemoglobina 200 veces superior que por el  $O_2$ , esto explica el riesgo que representan las intoxicaciones con este gas. Si el hierro del grupo hem se encuentra en la forma férrica (oxidada) se origina **metahemoglobina** que es incapaz de transportar  $O_2$  y se produce anoxia (concentración de  $O_2$  insuficiente para las necesidades de los tejidos). Algunos tóxicos como los nitritos generan esta forma de hemoglobina. El cerdo es muy susceptible al efecto de estos nitritos y puede intoxicarse por ingestión de agua contaminada. En los rumiantes la intoxicación suele ocurrir después de comer plantas que contienen nitratos que en el rumen se transforman en nitritos que son absorbidos.



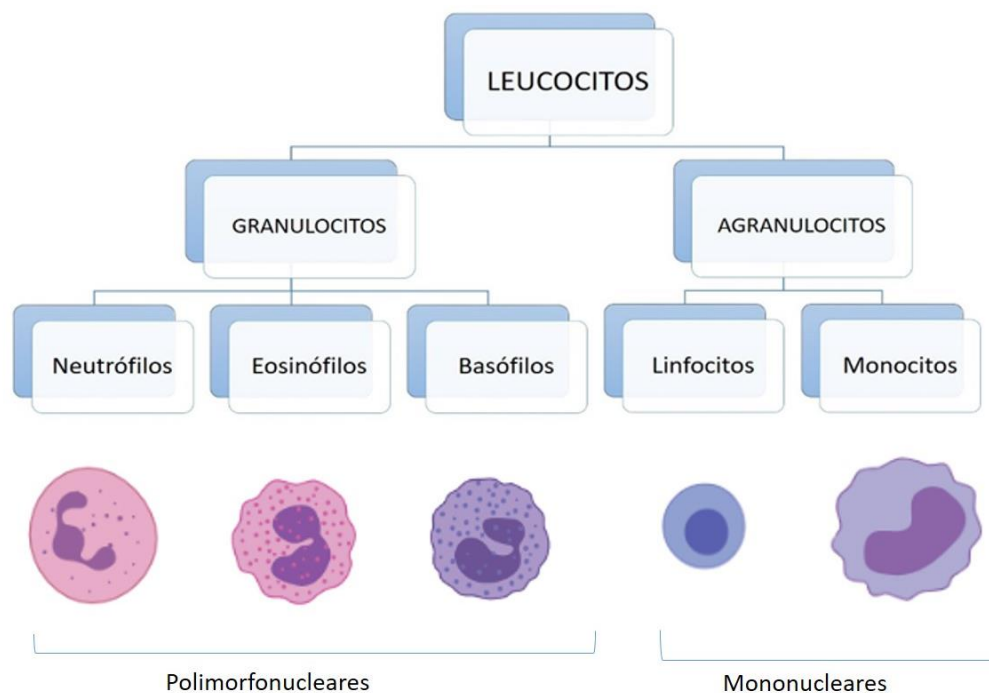
**Figura 8.** A. Esquemas. Estructura molecular de la hemoglobina. B. Fórmula desarrollada del grupo hem. Autor: OpenStax College (ver ref.)

## Leucocitos

La sangre, en fresco, contiene varios tipos de células incoloras llamadas **leucocitos** (*leuco*: blanco). Estas son células completas con núcleo y citoplasma. Son esféricas cuando circulan por los vasos, pero pueden perder esta forma y realizar movimientos ameboides, que les permiten atravesar las paredes de los vasos pequeños y desplazarse sobre las proteínas fibrosas de la MEC del tejido conectivo donde cumplen sus funciones.

Existen distintos tipos de leucocitos: **linfocitos**, **monocitos**, **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**. Los leucocitos se clasifican según dos criterios. El primero se basa en la presencia de **gránulos específicos** (secundarios) en su citoplasma. Cuando poseen estos gránulos se denominan **granulocitos**; pertenecen a esta categoría los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. Todas estas células poseen gránulos con composición química específica y, como consecuencia, afinidad tintorial diferente a la que se deben los nombres particulares. Los leucocitos **agranulocitos** (linfocitos y monocitos) carecen de gránulos específicos. Sin embargo, tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen **gránulos inespecíficos** (primarios o azurófilos), que son lisosomas (**Fig. 9**).

El segundo criterio es la **forma nuclear** y permite clasificar a los leucocitos en **polimorfonucleares** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y **mononucleares** (linfocitos y monocitos). El término mononucleares pareciera indicar la presencia de un solo núcleo; sin embargo, todo los leucocitos tienen un solo núcleo, la diferencia reside en que en los polimorfonucleares el núcleo es **segmentado o lobulado**, mientras que en los mononucleares no posee lóbulos.



**Figura 9.** Clasificación de los leucocitos de acuerdo con la presencia de gránulos específicos citoplasmáticos. Autora: MAF a partir de imágenes en BioRender® (ver ref.).

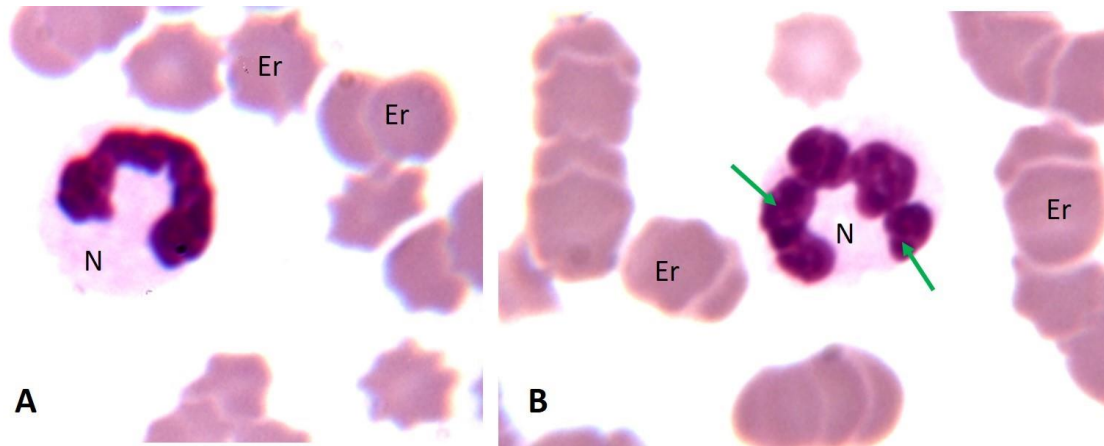
A diferencia de los eritrocitos, que existen de a millones por  $\text{mm}^3$  de sangre, los leucocitos circulan de a miles por  $\text{mm}^3$ . Su cantidad varía entre distintas especies (**Tabla 2**), aunque los valores promedios están sujetos a variaciones según el sexo, la hora del día y, en especial, el estado sanitario. Con respecto a esta última variable, la cantidad de leucocitos se eleva mucho en procesos infecciosos. Mediante la observación de los frotis sanguíneos se establece la fórmula leucocitaria relativa (cuántos leucocitos de cada tipo existen cada 100 leucocitos totales). Esta fórmula presenta grandes variaciones normales entre las distintas especies, pero también es una fuente de información importantísima en la medicina clínica. Por ejemplo un incremento significativo de la cantidad de neutrófilos suele ser indicio de una infección bacteriana; en cambio, un aumento del porcentaje de eosinófilos puede relacionarse con la existencia de una infección parasitaria. En los frotis también pueden observarse alteraciones en las propiedades tintoriales o en la forma de los leucocitos que pueden colaborar con el diagnóstico de algunas enfermedades, inclusive neoplásicas (tumoraes).

**Tabla 2. Cantidad de leucocitos de diferentes especies domésticas**

ESPECIE	CANTIDAD (miles/ $\text{mm}^3$ )
Perro	11 000
Gato	17 000
Bovino	8 000
Equino	10 000
Cerdo	16 000
Cabra	12 000

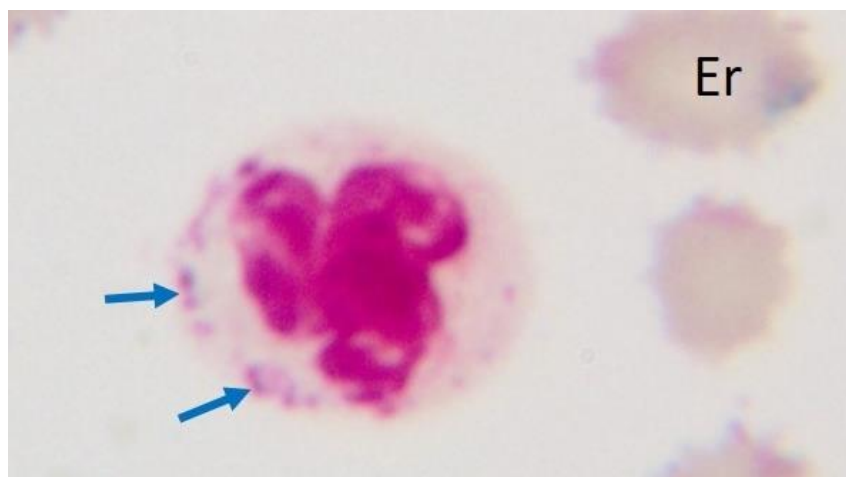
### Neutrófilos

En la mayoría de los mamíferos los **neutrófilos** (polimorfonucleares neutrófilos) constituyen aproximadamente el 60 a 70% del total de leucocitos. Su diámetro varía entre 10 y 12  $\mu\text{m}$ . El citoplasma es más amplio que el núcleo y, generalmente, es débilmente acidófilo y granulaciones de tres tipos. El núcleo posee de dos a cinco lóbulos, tres es el número más frecuente y su cromatina es densa. Estos lóbulos están unidos por puentes delgados de cromatina. No se observa nucléolo, lo que se relaciona con una muy baja actividad transcripcional (**Fig. 10**).



**Figura 10.** Neutrófilos, sangre de equino. A. Neutrófilo en banda. B. neutrófilo lobulado. Flechas: lóbulos nucleares. Er: eritrocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los gránulos de los neutrófilos son difíciles de reconocer en los frotis coloreados con MGG por su débil coloración, excepto en el cobayo y en el conejo, especies en que las granulaciones específicas tienen afinidad por los colorantes ácidos. En este último caso a los neutrófilos se los denomina seudoeosinófilos (**Fig. 11**).

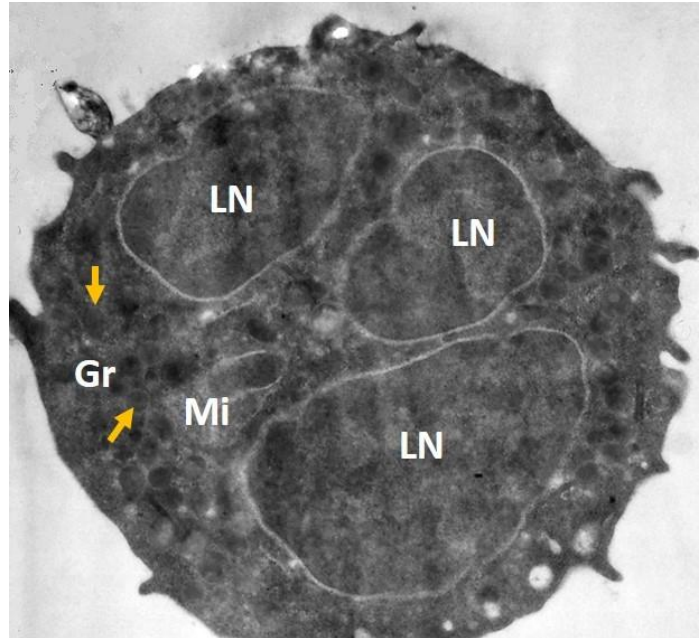


**Figura 11.** Microfotografía. Neutrófilo de cobayo. Flechas: escasas granulaciones acidófilas. Er: eritrocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los neutrófilos recién liberados desde la médula ósea poseen el núcleo alargado, aún no segmentado, con forma de S, U o V. Estas células se denominan **neutrófilos “en banda” o “en cayado”** (**Fig. 10A**). Posteriormente el núcleo se segmenta y adquiere las lobulaciones características. El aumento de la cantidad de neutrófilos en banda en un frotis es una evidencia de la liberación a la sangre periférica de neutrófilos inmaduros en el marco de algún proceso infeccioso. A medida que los neutrófilos envejecen se incrementa la lobulación de su núcleo.

Los neutrófilos poseen escasas organelas que se localizan en su región central (**Fig. 12**). En la periferia se encuentran filamentos finos relacionados con su motilidad.

En un pequeño porcentaje de neutrófilos (alrededor del 3 %) de la sangre de las hembras, la cromatina condensada del segundo cromosoma X forma un diminuto lóbulo, el corpúsculo de Barr, que aparece como un apéndice en uno de los lóbulos nucleares. Por lo tanto, en un frotis se puede determinar el sexo cromosómico si se encuentran estos corpúsculos de Barr.



**Figura 12.** Microfotografía. Neutrófilo de vizcacha de llanura (*Lagostomus maximus*) LN: lóbulos nucleares; Gr y flechas: gránulos específicos; Mi: mitocondria. MET. 20000X (ver ref.)

Los gránulos **específicos** miden alrededor de 0,5  $\mu\text{m}$ ; son los gránulos más abundantes, su forma suele ser esférica, pero en algunos casos son más alargados, similares a granos de arroz. Los gránulos **inespecíficos** son más grandes y menos numerosos que los específicos, son púrpura rojizos en los frotis y son más densos ultraestructuralmente. En algunos animales como los rumiantes, los neutrófilos contienen un tercer tipo de gránulos, los **gránulos terciarios**, que son los únicos producidos cuando la célula ya ha sido liberada a la circulación desde la médula ósea. En la tabla 3 se presentan las sustancias que contienen los gránulos de los neutrófilos más frecuentemente. La composición de los tres tipos de gránulos varía entre distintos mamíferos; ese aspecto excede los objetivos de este texto.

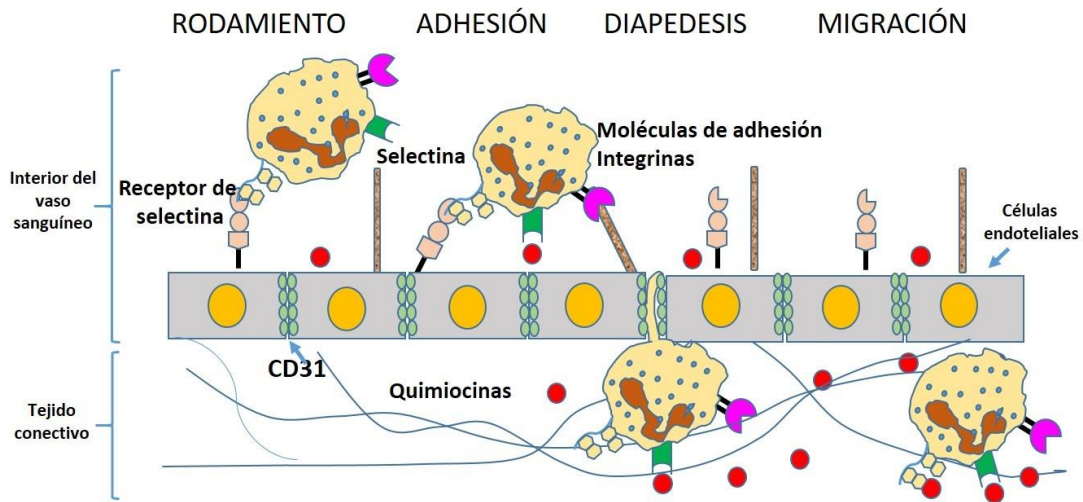
**Tabla 3. Contenido de los gránulos de los neutrófilos. Los componentes más importantes están resaltados con negrita**

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)	GRANULOS TERCARIOS (en rumiantes, conejo y caninos)
<b>Lisozima</b>	<b>Mieloperoxidasa</b>	Metaloproteinasas (gelatinasas)
Elastasas	Fosfatasa ácidas	Fosfatasas
Colagenasa tipo IV	Defensinas	
Fosfatasa alcalina	Sintetasa de oxido nítrico	
Peroxidasas		

Los gránulos específicos contienen sustancias antimicrobianas y enzimas que están involucradas en el inicio de la invasión de los tejidos conectivos por parte de los neutrófilos. Las sustancias contenidas en los gránulos inespecíficos contribuyen a la destrucción de microorganismos. Los gránulos terciarios solo contienen sustancias involucradas en la invasividad en el tejido conectivo. En general, los gránulos inespecíficos no se exocitan sino que se fusionan con los fagosomas, en cambio los otros dos tipos de gránulos liberan su contenido a la MEC del tejido conectivo.

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa celular contra la invasión bacteriana en el tejido conectivo, que es el sitio en que ocurre el proceso inflamatorio (**Fig. 13**). En su membrana plasmática poseen numerosas moléculas de adhesión y diversos receptores. En el proceso inflamatorio, las moléculas de adhesión del endotelio que reviste internamente los pequeños vasos sanguíneos se modifican y los neutrófilos circulantes se adhieren a ellas mediante moléculas del grupo de las selectinas. Posteriormente, estas uniones se refuerzan por la intervención de otras proteínas como las integrinas y las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Los neutrófilos adheridos modifican su forma se hacen muy largos y delgados y pueden atravesar el espacio entre las células endoteliales, proceso conocido como **diapédesis**. Luego los neutrófilos secretan enzimas que degradan la lámina basal de los vasos e invaden el tejido conectivo. Una vez en el tejido conectivo los neutrófilos migran mediante movimientos ameboides hacia el sitio de la inflamación desde el que son atraídos por mensajeros químicos quimiotácticos (**quimiocinas**) para los que poseen receptores, este proceso en el que una célula se desplaza hacia la fuente de una sustancia química es la **quimiotaxis**. Los neutró-

filos, generalmente, viven alrededor de diez días en el tejido conectivo y cuando mueren en grandes cantidades pasan a formar la mayor parte del pus, que es un exudado<sup>61</sup> característico de algunas infecciones.



**Figura 13.** Esquema. Etapas del proceso de migración de los neutrófilos para llegar al foco inflamatorio. Autora: MAF.

Los neutrófilos son fagocitos, emiten pseudópodos que engloban, por ejemplo, a una bacteria y la rodean de membranas formando un fagosoma en el interior del neutrófilo. Luego los gránulos inespecíficos se fusionan con el fagosoma y destruyen a esa bacteria mediante la acción de las sustancias microbicidas, las enzimas hidrolíticas y de las peroxidasas que desencadenan el **estallido respiratorio**. En este último proceso se generan gran cantidad de elementos reactivos del oxígeno (radicales libres) que son muy tóxicos para los microorganismos. Además, se libera el contenido de los gránulos específicos que contienen **lactoferrina** y **lisozima**, entre otras sustancias bactericidas. La lactoferrina capta hierro, que deja entonces de estar disponible para su uso en el metabolismo bacteriano: la lisozima destruye la pared celular de algunas bacterias.

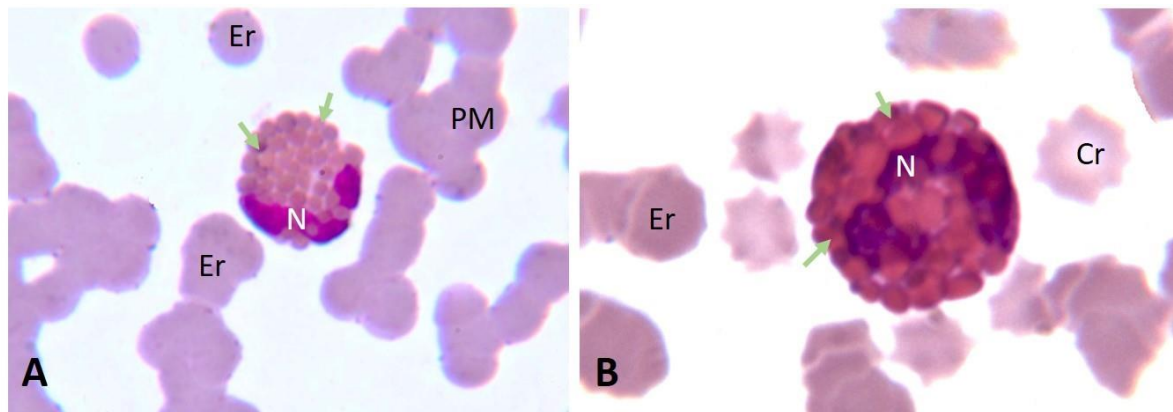
En las últimas décadas se descubrió un tercer tipo de mecanismo antibacteriano en los neutrófilos, la formación de **trampas extracelulares** (*nets* o *traps*). Las trampas extracelulares son redes de filamentos compuestos de cromatina y diversas proteínas microbicidas que se liberan de los neutrófilos. Por lo general, los neutrófilos mueren con la liberación de estas redes. Las trampas extracelulares rodean a las bacterias y los hongos y facilitan la fagocitosis por parte de otros neutrófilos o de macrófagos. En ocasiones, estas trampas generan una respuesta exacerbada que daña gravemente a los tejidos, por ejemplo recientemente se las ha relacionado con el

<sup>61</sup> Se denomina exudado a un fluido extravascular que contiene grandes cantidades de proteínas y células. Es característico de los procesos inflamatorios. En muchas infecciones bacterianas este exudado es purulento (pus) y contiene, además de los componentes sanguíneos que salen de los vasos por el aumento de la permeabilidad vascular, gran cantidad de neutrófilos muertos.

daño pulmonar severo que se produce en algunas personas enfermas de COVID 19. Además de sus efectos locales, los neutrófilos secretan citocinas como la interleucina-1, que es un pirógeno (agente inductor de fiebre).

### Eosinófilos

Los eosinófilos constituyen entre el 2 y el 8 % del total de los leucocitos circulantes, pero en el tejido conectivo son mucho más abundantes. Miden entre 12 y 15  $\mu\text{m}$  de diámetro. Su núcleo está segmentado, posee dos lóbulos (en ovinos pueden ser tres) unidos por puentes de cromatina. No se observa nucléolo y la cromatina suele ser menos densa que en los neutrófilos. En el citoplasma se destacan sus gránulos específicos que son acidófilos y refringentes. Estos **gránulos específicos** varían ampliamente entre las especies en tamaño, forma, reacción tintorial y cantidad. Por lo general miden entre 0,5 y 1  $\mu\text{m}$  de diámetro, y poseen inclusiones cristalinas. En los caninos estos gránulos son redondos y rara vez ocupan todo el citoplasma, mientras que en los felinos suelen ser alargados. En los equinos son abundantes y más grandes que en otras especies, pueden llegar a medir entre 3 y 4  $\mu\text{m}$  de diámetro; se tiñen de naranja brillante, con frecuencia enmascaran al núcleo y le otorgan a la célula un aspecto similar al de una mora (**Fig. 14**). En rumiantes y cerdos los gránulos también ocultan con frecuencia al núcleo, pero no son tan grandes ni refringentes como en equinos.



**Figura 14.** Microfotografías. Eosinófilos de equino. Flechas: gránulos específicos; N: núcleo; Er: eritrocitos; PM: pilas de monedas; Cr: crenocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los gránulos específicos de los eosinófilos son una variedad especial de lisosomas (diferente de la de los gránulos inespecíficos). Contienen varias sustancias proteicas, algunas responsables de la afinidad tintorial característica, como la proteína básica principal o mayor, con acción sobre distintos tipos de organismos como bacterias y, en especial, parásitos<sup>62</sup>. En la tabla 4 se presentan algunos de los contenidos hallados en los gránulos específicos.

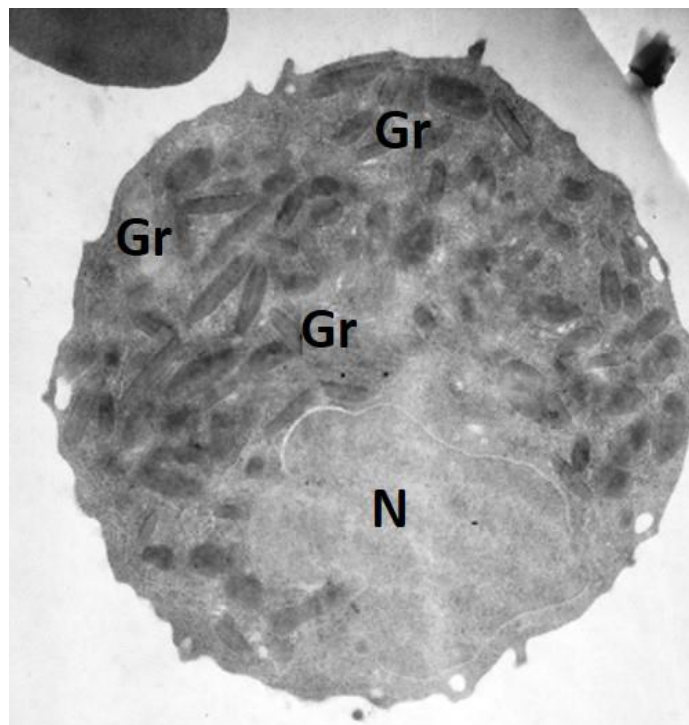
<sup>62</sup> Si bien el término parásito se refiere estrictamente a cualquier organismo que establece con otro una relación simbiótica en la que se beneficia a expensas de este, es frecuente que el término se emplee para designar (como en este caso) a los parásitos que son animales, por ejemplo áscaris o pulgas, o protistas.



**Tabla 4. Contenido de los gránulos de los eosinófilos. Se destacan con *negrita* las sustancias más importantes**

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)
<b>Proteína catiónica del eosinófilo</b>	Hidrolasas ácidas lisosomales
<b>Proteína básica principal o mayor</b>	Fosfatasa ácida
<b>Peroxidasa del eosinófilo</b>	Fosfatasa alcalina
<b>Neurotoxina derivada del eosinófilo</b>	Fosfolipasa D
Histaminasa	
Arilsulfatasa	

Sus organelas son escasas y se disponen en el centro de la célula. Los eosinófilos suelen tener proyecciones citoplasmáticas (**Fig. 15**).



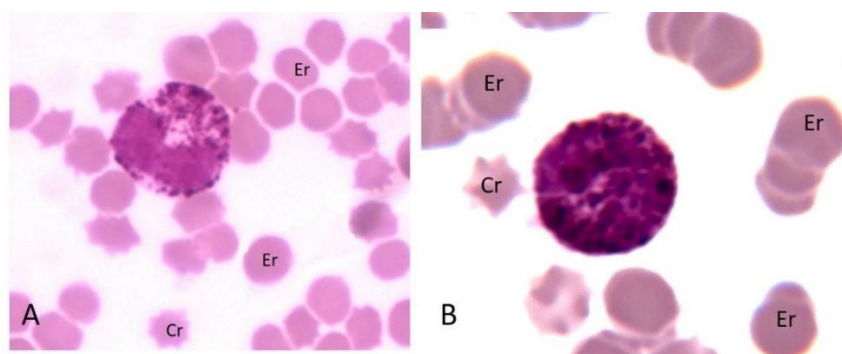
**Figura 15.** Microfotografía. Eosinófilo de vizcacha. N: núcleo; Gr: gránulos elípticos con centro con cristaloide. MET. 20000X (ver ref.)

Los eosinófilos permanecen muy poco tiempo en la sangre antes de pasar al tejido conectivo. Los mecanismos responsables de la adhesión a los vasos sanguíneos y la invasividad en el tejido conectivo son similares a los descritos para los neutrófilos, pero intervienen otras sustancias. La **histamina** y los **complejos antígeno-anticuerpo** poseen una gran capacidad quimiotáctica sobre los eosinófilos. En los sitios donde ocurren reacciones inflamatorias y alérgicas los eosinófilos fagocitan complejos antígeno-anticuerpos y destruyen la histamina mediante su histaminasa, este proceso puede lesionar a los tejidos.

Los eosinófilos pueden fagocitar a los parásitos unicelulares y destruir a los multicelulares mediante la exocitosis de la proteína básica mayor. Los eosinófilos también intervienen en la regulación de otras células inmunes y en la reparación de tejidos mediante la secreción de diversas citocinas. Recientemente se ha descubierto que, además de su intervención en la inmunidad, participan del mantenimiento y desarrollo de distintos órganos.

### Basófilos

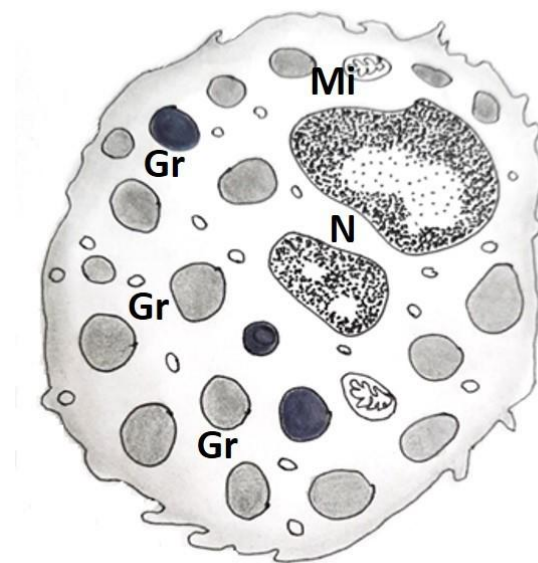
Son los leucocitos menos abundantes, comprenden solamente entre 0,5 y 1 % del total de leucocitos en la sangre. Circulan unas pocas horas pero en los tejidos pueden permanecer algunas semanas. Miden 10 a 12  $\mu\text{m}$  de diámetro. El núcleo es grande y ocupa casi la mitad de la célula, es alargado e irregular, generalmente con forma de V o J, o bilobulado y su cromatina es menos condensada que la de los neutrófilos y eosinófilos (**Fig. 16**). Es frecuente que el núcleo quede oculto por los gránulos citoplasmáticos específicos que son mayores que los de otros leucocitos. Poseen pocas organelas, sus gránulos específicos son de gran tamaño (**Fig. 17**). Estos gránulos, además de basófilos, son metacromáticos; la heparina es responsable de esta característica tintorial. En el perro y el gato los gránulos son hidrosolubles por lo que muchas veces no pueden reconocerse en los frotis sanguíneos. El contenido de los gránulos se presenta en la tabla 5.



**Figura 16.** Microfotografías. A. Basófilo de equino con núcleo irregular 40X. B. Basófilo de equino con gránulos que enmascaran el núcleo; Er: eritrocito; Cr: crenocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

**Tabla 5: Contenidos de los gránulos de los basófilos. Se destacan con negrita los compuestos más importantes**

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)
<b>Heparina</b>	<b>Peroxidasa</b>
<b>Histamina</b>	Enzimas lisosómicas
Heparánsulfato	
Leucotrieno C (Sustancia de reacción lenta a la anafilaxia)	



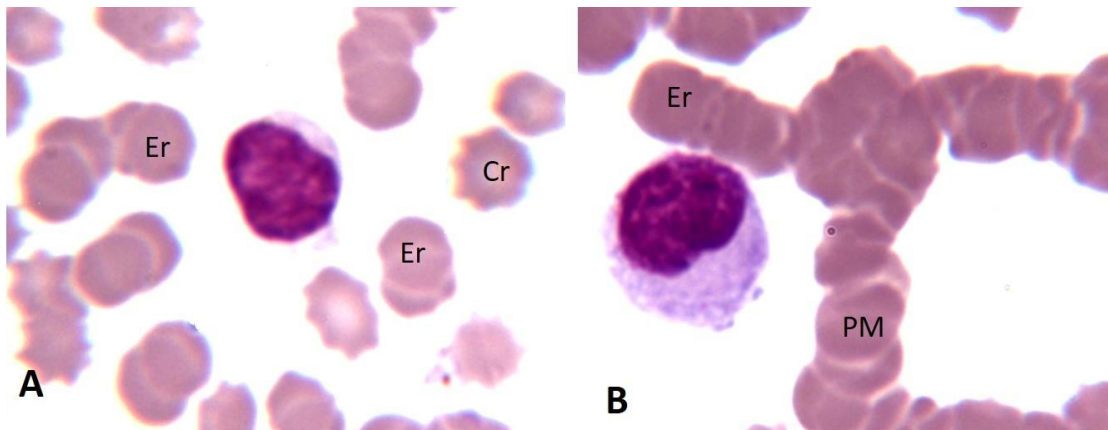
**Figura 17.** Esquema. Ultraestructura de un basófilo.  
Autora: Mirta Alicia Flamini.

La **histamina** y los **leucotrienos** de los basófilos son sustancias vasoactivas que producen la dilatación los vasos sanguíneos de pequeño calibre, entre otras funciones. Los basófilos presentan muchas semejanzas con los mastocitos. Ambos fijan en su superficie un anticuerpo la **inmunoglobulina E** que se relaciona con los procesos alérgicos. Cuando llegan al tejido conectivo, los basófilos intervienen en reacciones inflamatorias y alérgicas, al igual que los mastocitos. Sin embargo, algunas de sus funciones son diferentes, por ejemplo son la principal fuente de interleucina 4, citocina fundamental que estimula a un tipo de linfocitos (Th2) frente a algunas infestaciones parasitarias, por ejemplo por garrapatas o larvas de moscas. Además, estas células activan la lipólisis en las células endoteliales, por lo que son importantes en el metabolismo lipídico.

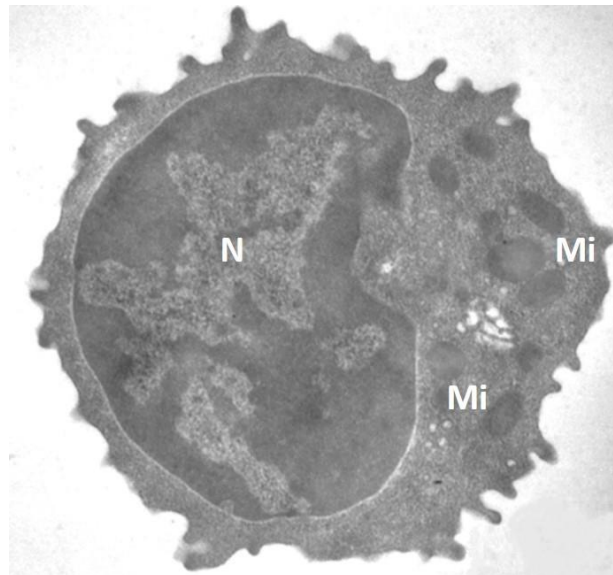
### Linfocitos

Constituyen aproximadamente del 25 al 30 % del total de los leucocitos en la mayoría de los mamíferos, pero en rumiantes y cerdos son los más abundantes. Su diámetro es de 7 a más de

20  $\mu\text{m}$ , por esa variabilidad de tamaño se los clasifica en pequeños, medianos y grandes. Los linfocitos grandes representan menos del 10 % del total de estas células y son por lo general linfocitos activados o células NK (del inglés *natural killers*: asesinas naturales). Los más numerosos son los linfocitos pequeños, de núcleo denso, esférico u ovoide que ocupa la mayor parte del volumen celular y en el que no se observa nucléolo. EL citoplasma de los linfocitos pequeños es muy escaso y ligeramente basófilo, rodea al núcleo que generalmente posee una posición excéntrica (**Fig. 18A**). En los linfocitos medianos y grandes el núcleo es más laxo y suele presentar una ligera escotadura (**Fig. 18B**). En ellos el citoplasma es más abundante, con mayor cantidad de organelas, especialmente mitocondrias y ribosomas libres, y de gránulos inespecíficos (**Fig. 19**).



**Figura 18.** A. Linfocito pequeño. B. Linfocito grande. Er: eritrocitos; PM: pilas de moneda. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.



**Figura 19.** Linfocito mediano de vizcacha de llanura. N: núcleo con pequeña escotadura; Mi: mitocondrias. MET. Magnificación 20000x (ver ref.)

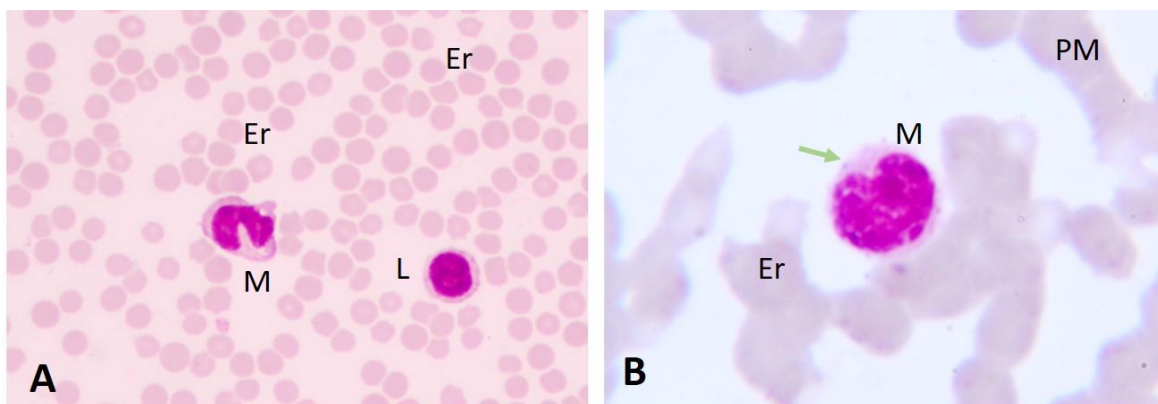
Existen diversas variedades de linfocitos que no pueden diferenciarse morfológicamente y se distinguen mediante técnicas como la inmunohistoquímica, que permiten reconocer proteínas características de cada subpoblación linfocitaria. Las funciones de los linfocitos se relacionan con la inmunidad. Desde un punto de vista funcional existen linfocitos B y T que tienen diferente origen y funciones en la inmunidad adquirida (**capítulo 13**). Dentro de los linfocitos medianos y grandes se encuentra un tercer tipo de linfocito: las células NK (que participan de la inmunidad innata y pueden destruir ciertos tipos celulares como células tumorales, células infectadas con virus, etcétera).

### Monocitos

Son los leucocitos más grandes. Miden entre 18 y 20  $\mu\text{m}$  de diámetro y constituyen entre el 3 y el 8 % del total de los leucocitos circulantes. Los monocitos permanecen en el torrente sanguíneo por tres días y desde allí ingresan al tejido conectivo donde se diferencian a macrófagos. Como su llegada es posterior a la de los neutrófilos constituyen una segunda línea de defensa.

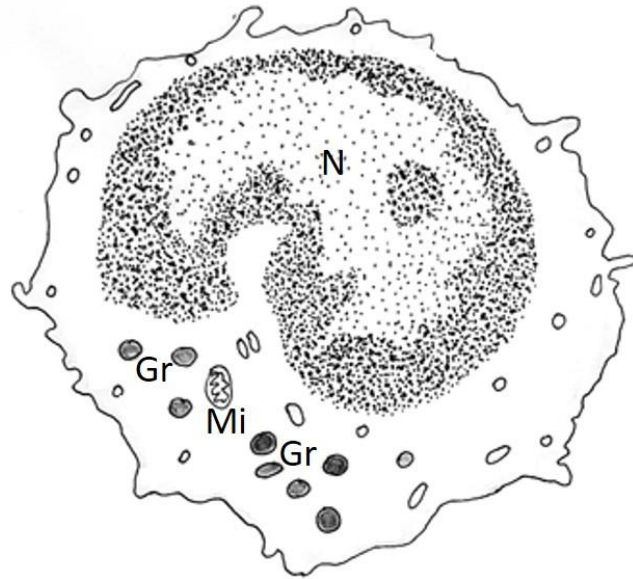
Poseen un núcleo grande, en la mayoría de los casos ovoide o irregular, aunque puede presentar forma de herradura o poroto con una escotadura manifiesta (**Fig. 18**). En los monocitos más viejos suele ser excéntrico. Su cromatina es más laxa que la de los otros leucocitos.

En los frotis sanguíneos, el citoplasma es de color azulado grisáceo pálido. Ultraestructuralmente poseen una cantidad moderada de organelas (**Fig. 20**) y gránulos inespecíficos (**Fig. 20B y 21**).



**Figura 20.** Microfotografías. A. M: monocito; Er: eritrocitos; L: linfocito. B. M: monocito; Er: eritrocitos; flecha: gránulo inespecífico. PM: pilas de monedas. A. 40X. B. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las modificaciones que ocurren durante la transformación del monocito a macrófago incluyen aumento de tamaño, mayor desarrollo de las organelas membranosas, expresión de nuevos receptores de membrana y cambios en el contenido y la cantidad de enzimas lisosomales de sus gránulos inespecíficos.



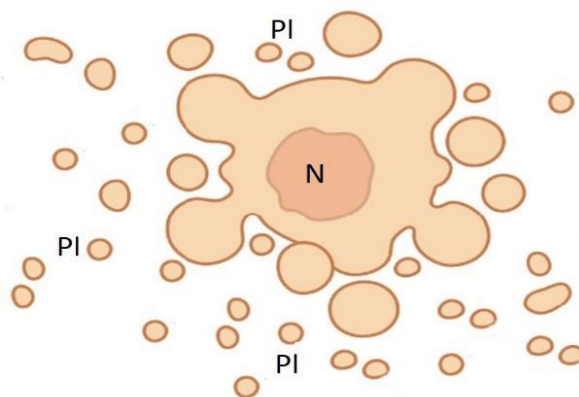
**Figura 21.** Esquema. Ultraestructura de un monocito. N: núcleo; Mi: mitocondria; Gr: gránulos inespecíficos. Autora: Mirta Alicia Flamini.

### Plaquetas

Las plaquetas son corpúsculos diminutos, producidos por la fragmentación de una célula gigante de la médula ósea: el megacariocito (**Fig. 22**). Las plaquetas permanecen alrededor de diez días en la sangre. La cantidad de plaquetas varía según la especie. En el perro es de alrededor de 470 000/mm<sup>3</sup>, en la vaca 500 000/mm<sup>3</sup> y en el caballo 330 000/mm<sup>3</sup>. Miden aproximadamente entre 2 y 3 µm. En los frotis realizados con sangre obtenida sin anticoagulantes forman grupos (**Fig. 23**). De frente son ovales, redondeadas o discoidales, pero son fusiformes de perfil (**Fig. 24**).

En respuesta a una lesión vascular, las plaquetas sufren transformaciones morfológicas, bioquímicas y funcionales. Estas estructuras tienen una función muy importante en la hemostasia (detención de las hemorragias) y en el mantenimiento del endotelio vascular.

Las plaquetas están rodeadas por un glicocáliz compuesto por glicosaminoglicanos y glicoproteínas, entre ellas varios factores de coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo.



**Figura 22.** Esquema de un megacariocito. N: núcleo. Pl: plaquetas. Autora: Mirta Alicia Flamini.

Las glicoproteínas integrales de membrana actúan como receptores para la función plaquetaria. Inmediatamente por dentro de la membrana plasmática existe una red de filamentos de actina y más hacia el interior haces de microtúbulos. Los microtúbulos mantienen la forma de disco de las plaquetas circulantes y los microfilamentos intervienen en los cambios de forma que ocurren cuando se adhieren a los vasos. En el centro de las plaquetas se encuentran mitocondrias, peroxisomas, inclusiones de glucógeno, y por lo menos tres tipos de gránulos. Los más abundantes son los gránulos  $\alpha$  que contienen fibrinógeno, factores de coagulación, y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los gránulos  $\delta$  son menos abundantes, más pequeños y de una densidad mayor, contienen principalmente ADP, ATP, serotonina, histamina, que facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de lesión vascular. El tercer tipo de gránulos son lisosomas. Poseen canalículos comunicados con el exterior que son restos de las invaginaciones de membrana que se forman durante la fragmentación del megacariocito. Además presentan túbulos del RE donde se almacena calcio (Fig. 25).

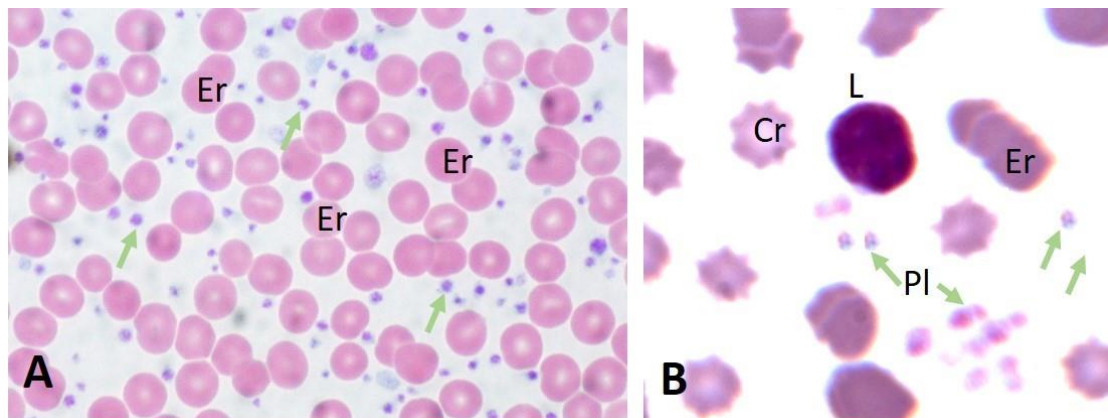


Figura 23. Microfotografías. A. Las flechas señalan las plaquetas. 40X. B. Pl: plaquetas. Er: eritrocitos. Cr: crenocitos. L: linfocito pequeño. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

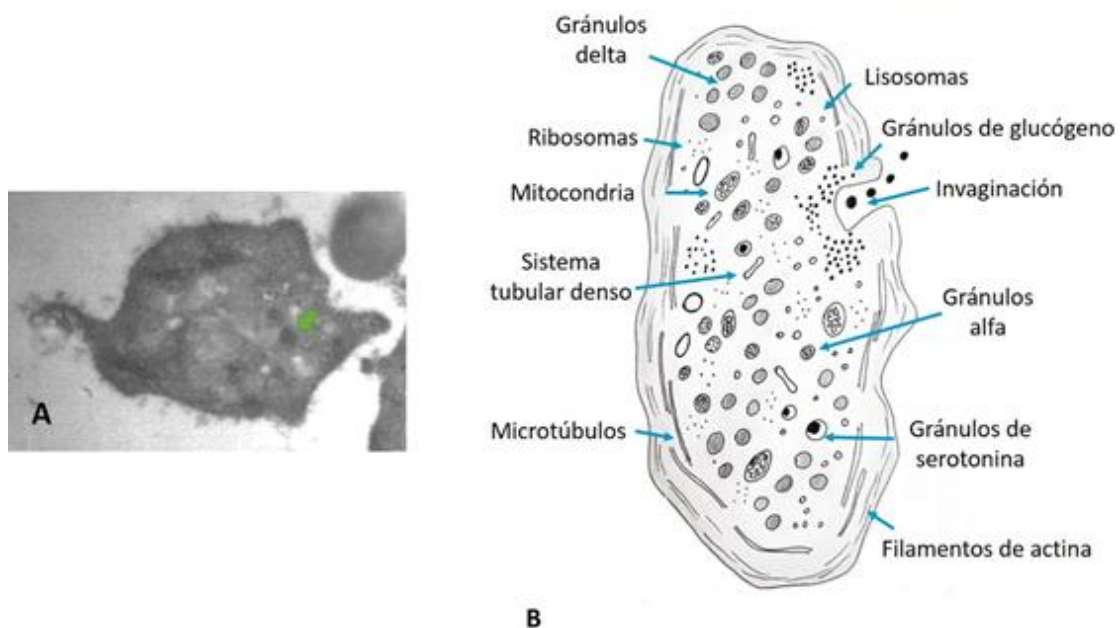
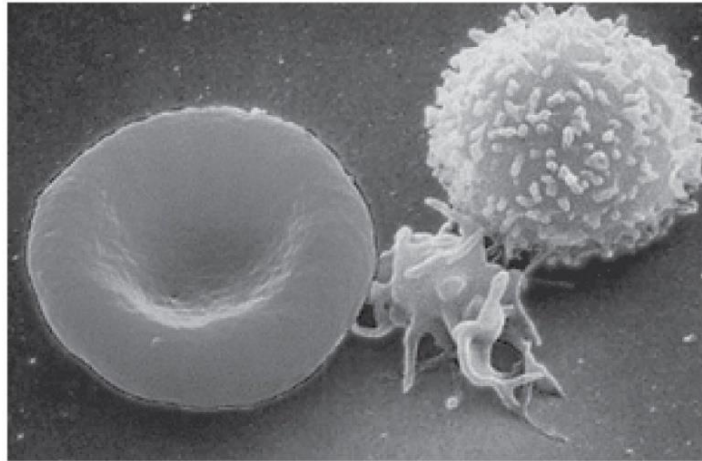
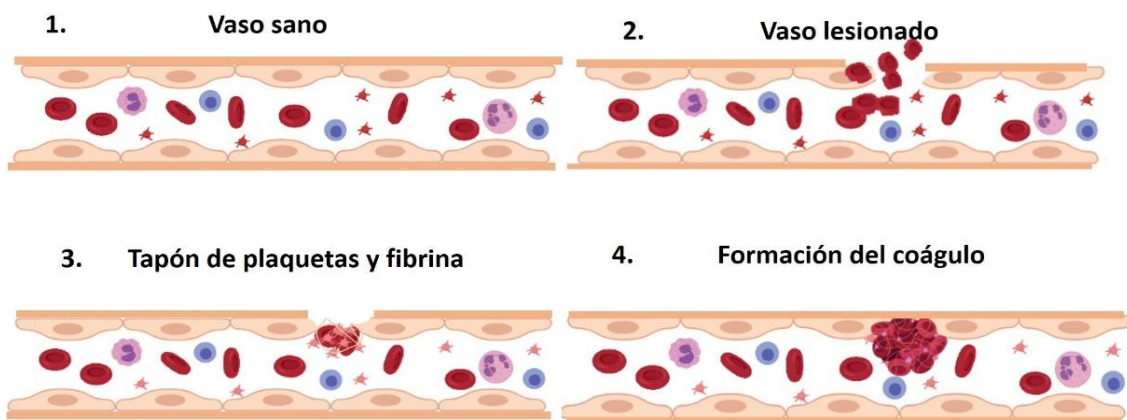


Figura 24. Plaquetas. A. Microfotografía con microscopio electrónico de transmisión de una plaqueta de vizcacha de llanura. Flecha: gránulo  $\alpha$ . B Esquema de la ultraestructura, autora; Mirta Alicia Flamini.



**Figura 25.** Microfotografía. Derecha: leucocito; centro: plaqueta; izquierda: glóbulo rojo. Microscopía electrónica de barrido. Betts et al. (ver ref.).

Las plaquetas contribuyen a detener las hemorragias ya que participan del proceso de hemostasia (**Fig. 26**). Inicialmente cubren la discontinuidad que se produce en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos lesionados, porque se adhieren al tejido conectivo subendotelial que queda expuesto luego de la lesión. La adhesión de las plaquetas desencadena su activación que incluye cambios morfológicos y la degranulación. Dentro de los productos liberados por esta degranulación, la **serotonina** induce la contracción de los vasos y el **ADP** y el **tromboxano** son responsables de la agregación plaquetaria adicional que forma un tapón hemostático primario que detiene la hemorragia. Los factores de coagulación de los gránulos de las plaquetas, junto con los factores de coagulación plasmáticos producidos en el hígado, activan la cascada de la coagulación que determina la transformación del fibrinógeno en fibrina y como consecuencia la formación del coágulo. Las enzimas lisosomales de las plaquetas participan en la degradación del coágulo cuando la lesión del vaso fue reparada y los factores de crecimiento que producen contribuyen con la reparación posterior de los tejidos dañados. En los vertebrados no mamíferos las funciones de las plaquetas las cumplen los trombocitos, que son células completas.



**Figura 26.** Esquema. Etapas de la hemostasia. Modificado por MAF a partir de imagen en BioRender®.



## Referencias

- Abbas, A., Lichtman, A.H. y Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. 8<sup>va</sup> ed. Amsterdam: Elsevier.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3<sup>ra</sup> ed., Missouri: George Stamathis.
- Bush, M. B. (1975). *Veterinary Laboratory Manual*. Londres: William Heinemann Medical Books.
- Cahilog, Z., Zhao, H., Wu, L., Alam, A., Eguchi, S., Weng, H., y Ma, D. (2020) The role of neutrophil netosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms, *Inflammation*, 43(6), pp. 2021-2032. DOI:10.1007/s10753-020-01294-x.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6<sup>ta</sup> ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Eynard, A.R., Valentich, M. y Rovasio, R.A. (2016). *Histología del ser humano*. 5<sup>ta</sup> ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología. Bloom Fawcett*. 12<sup>ma</sup> ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Gartner, L.P. (2017). *Textbook of Histology*. 4<sup>ta</sup> ed. Amsterdam: Elsevier.
- Junqueira, L.C., y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12<sup>ma</sup> ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana.
- Kanda, A., Yasutaka, Y., Van Bui, D., Suzuki, K., Sawada, S., Kobayashi, Y., Asako, M y Iwai, H. (2020). Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, mmunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(1), pp.20-30.  
DOI: 10.1248/bpb.b19-00892.
- Kim HJ, y Jung Y. (2020) The emerging role of eosinophils as multifunctional leukocytes in health and disease, *Immune Networks*. 20(3):e24. DOI:10.4110/in.2020.20.e24.
- Kumar, V., Abbas, A. y Aster J. (2015). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, Amsterdam: Elsevier.
- Li, T., Zhang, Z., Li, X., Dong, G., Zhang, M., Xu, Z., y Yang, J. (2020) Neutrophil extracellular traps: signaling properties and disease relevance, *Mediators Inflammatory*, 2020, 9254087. DOI:10.1155/2020/9254087.
- Min, B., Brown, M.A., y Legros, G. (2012) Understanding the roles of basophils: breaking dawn, *Immunology*, 135(3), pp. 192-197.
- Pawlina, W. (2020) *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 8<sup>va</sup> ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Sticco, K.L., Pandya, N.K. y Lynch, D.T. (2020). Basophilia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Weiss, D.L. y Wardrop K.I. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology*, 6<sup>ta</sup> ed. Nueva Jersey: Wiley and Blackwell.

- Yamanishi, Y. y Karasuyama, H. (2016). Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity, *Seminars in Immunopathology*, 38(5), pp. 615-622.
- Zachary, J.F. y McGavin, D. (2012). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5<sup>ta</sup> ed. St. Louis: Mosby-Elsevier.

### Referencias de las figuras

- Figuras 1, 5, 13, 17, 21, 22 y esquemas en figuras 6 y 24. Autora: Mirta Alicia Flamini.
- Figuras 2, 4, 10, 11, 14, 16, 18, 20 y 23 y microfotografía en figura 6. Mirta Alicia Flamini a partir de material del Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 3. Autor: Lic. en Diseño Multimedial Santiago Ciancaglini.
- Figura 7. Autor: Ed Uthman. URL: [t.ly/9CEX](https://t.ly/9CEX). Licencia: CC-BY-2.0.
- Figura 8. Tomada y modificada a partir de imagen en URL: [t.ly/e3s6](https://t.ly/e3s6). Autor: OpenStax College. Licencia: CC-BY-3.0
- Figuras 9 y 26. Autora: Mirta Alicia Flamini a partir de imágenes de Biorender.
- Figuras 12, 15, 19 y microfotografía en figura 24. Microfotografías obtenidas en el Servicio Microscopía Electrónica, FCV, UNLP. Subsidio: UNLP. Proyecto V/238.
- Figura 25. Betts, J. et al. URL: [t.ly/sKrv](https://t.ly/sKrv). Licencia CC BY 4.0