

Material de estudio y exámenes para Instituto

Objetivos de evaluación

Nota: El material de estudio/examen sobre “Psicología: La ansiedad”, será válido tanto para el entorno del Instituto como para el de la Universidad.

Material de estudio

Ansiedad

La ansiedad (del latín anxietas, “angustia, aflicción”) es una respuesta de anticipación involuntaria del organismo frente a estímulos que pueden ser externos o internos, tales como pensamientos, ideas, imágenes, etc., que son percibidos por el individuo como amenazantes y peligrosos, y se acompaña de un sentimiento desagradable o de síntomas somáticos de tensión. Se trata de una señal de alerta que advierte sobre un peligro inminente y permite a la persona que adopte las medidas necesarias para enfrentarse a una amenaza.

La ansiedad adaptativa o no patológica es una sensación o un estado emocional normal ante determinadas situaciones y constituye una respuesta habitual a diferentes situaciones cotidianas estresantes. Por lo tanto, cierto grado de ansiedad es incluso deseable para el manejo normal de las exigencias o demandas del medio ambiente. Únicamente cuando sobrepasa cierta intensidad, en los que se desequilibra los sistemas que ponen en marcha la respuesta normal de ansiedad, o se supera la capacidad adaptativa entre el individuo y el medio ambiente, es cuando la ansiedad se convierte en patológica, provocando un malestar significativo, con síntomas físicos, psicológicos y conductuales, la mayoría de las veces muy inespecíficos.

Una amplia gama de enfermedades médicas pueden producir síntomas de ansiedad. Para aclarar si estos son la consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica, se evalúan los datos de la historia clínica, la exploración física, las pruebas de laboratorio y los estudios complementarios, necesarios en función de los síntomas del paciente. Presentar altos niveles de neuroticismo aumenta el riesgo de desarrollar síntomas de ansiedad.

Diferencia entre ansiedad normal y patológica

La ansiedad normal es adaptativa y permite a la persona responder al estímulo de forma adecuada. Se presenta ante estímulos reales o potenciales (no imaginarios o inexistentes). La reacción es proporcional cualitativa y cuantitativamente, en tiempo, duración e intensidad

La ansiedad se considera patológica cuando el estímulo supera la capacidad de adaptación de respuesta del organismo y aparece una respuesta no adaptativa, intensa y desproporcionada, que interfiere con el funcionamiento cotidiano y disminuye el rendimiento. Se acompaña de una sensación desagradable y desmotivadora, síntomas físicos y psicológicos, y persiste más allá de los motivos que la han desencadenado. La ansiedad patológica presenta las siguientes características: se manifiesta intensamente, se prolonga y mantiene en el tiempo más de lo debido, aparecen de forma espontánea sin un estímulo desencadenante (de manera endógena), surge ante estímulos que no debieran generar la respuesta de ansiedad y se presenta una respuesta inadecuada respecto al estímulo que lo suscita.

El límite entre la ansiedad normal y la ansiedad patológica no es fácil de definir y puede variar entre los individuos en función de los rasgos de personalidad o, sobre todo, en función de lo que se ha descrito como un “estilo cognitivo propenso a la ansiedad”. Los criterios diagnósticos del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, ediciones cuarta y quinta (DSM-IV y DSM-5, respectivamente), señalan que la ansiedad debe considerarse patológica cuando “La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad”. Es útil distinguir entre la ansiedad “estado”, que es episódica y transitoria, y la ansiedad “rasgo”, que es persistente y puede reflejar una personalidad “propensa a la ansiedad”.

Si una persona reacciona en alguna ocasión con altos niveles de ansiedad ante una situación, ante la que otras no experimentan tanta ansiedad, se puede considerar simplemente una reacción de alta intensidad, o aguda en un nivel no demasiado alto, que es puntual y no extrema. Esto no suele suponer ningún trastorno.

El problema surge cuando esta forma de reacción aguda es excesivamente intensa, como en los ataques de pánico o en las crisis de ansiedad (en los que la persona no puede controlar su ansiedad y alcanza niveles extremos), o bien cuando dicha reacción aguda se establece como un hábito, es decir, si una reacción de ansiedad de alta intensidad se convierte en crónica, o se vuelve muy frecuente.

Una reacción aguda de ansiedad no siempre es patológica, sino que puede ser muy adaptativa. Por ejemplo, cuando la situación que la provoca requiere una fuerte reacción de alarma que prepare para la acción (si se exige una gran concentración en una tarea para la que se necesitan muchos recursos de la atención); o si requiere una gran activación a nivel fisiológico porque se necesita tensar más los músculos, bombear mayor cantidad de sangre, más oxígeno, etc.). Dicha reacción de ansiedad ayuda a responder mejor ante esta situación.

Ansiedad Social

La ansiedad social o ansiedad interpersonal es la ansiedad (incomodidad emocional, miedo, angustia, temor, tensión, aprensión o preocupación) que siente una persona en diversas situaciones sociales, donde interacciona con los demás, y en donde puede ser potencialmente evaluado, examinado o juzgado por otras personas. La diferencia entre la ansiedad social y la ansiedad normal es que la primera implica una sensación de miedo relativamente intensa en situaciones sociales (mayor respecto a la ansiedad normal y menor respecto al trastorno de ansiedad social) y, especialmente, en situaciones que no son familiares o en las que el sujeto siente o piensa que puede ser evaluado por otros.

La ansiedad social se produce por diferentes razones. La ansiedad social del desarrollo se produce en la infancia como una parte normal del desarrollo de la actividad social, y es una etapa que se supera con el tiempo, pero la ansiedad crónica, puede persistir (tal vez sin darse cuenta) hasta la adolescencia o el principio de la edad adulta y puede desembocar en un cuadro de fobia social o el desarrollo de una personalidad por evitación. La frecuencia de experimentación de ansiedad social y ante qué tipo de situaciones se produce, varía de un sujeto a otro. Las conductas de seguridad juegan un papel esencial en la diferenciación entre ansiedad social y fobia social así como en el mantenimiento del problema.

Habilidades sociales

Las habilidades sociales (a veces designada como competencia social) no tiene una definición única y determinada, puesto que existe una confusión conceptual a este respecto, ya que no hay consenso por parte de la comunidad científico-social; sin embargo, esto puede ser definido según sus principales características, y éstas señalan que las habilidades sociales son un conjunto de conductas aprendidas de forma natural (y que por tanto pueden ser enseñadas), que se manifiestan en situaciones interpersonales, socialmente aceptadas (ello implica tener en cuenta normas sociales y normas legales del contexto sociocultural en el que se actúa, así como criterios morales), y orientadas a la obtención de reforzamientos ambientales (refuerzos sociales) o autorrefuerzos.

No en vano, también son conductas asociadas a los animales, puestas de manifiesto en las relaciones con otros seres de la misma especie. En el caso de las personas, estas dotan al individuo que las posee de una mayor capacidad para lograr los objetivos que pretende, manteniendo su autoestima sin dañar la de las personas que le rodean. Estas conductas se basan fundamentalmente en el dominio de las habilidades de comunicación, y requieren de un buen autocontrol emocional por parte de quien actúa. En muchas enfermedades mentales el área de las habilidades sociales es una de las más afectadas, por lo que el trabajo en la rehabilitación psicosocial es importantísimo.

Origen y desarrollo de las habilidades sociales

Aunque la vieja dimensión relacionada con el comportamiento de lo social ha preocupado siempre, no fue hasta mediados de los años 1970 cuando el campo de las habilidades sociales consiguió su mayor difusión y, en la actualidad sigue siendo objeto de estudio e investigación. Los orígenes de las habilidades sociales se remontan a Salter, hacia 1949, que es considerado uno de los padres de la terapia de conducta, y que desarrolló en su libro *Conditioned Reflex Therapy* (seis técnicas para habilidades).

Nacieron así diversos estudios basados en los inicios de la denominada terapia de conducta de Salter. Estas fuentes anteriormente citadas se desarrollaron en los Estados Unidos, mientras en Europa, los ingleses Argyle y Kendon (1967) relacionaron el término de habilidad social con la psicología social, definiéndola como “una actividad organizada, coordinada, en relación con un objeto o una situación, que implica una cadena de mecanismos sensoriales, centrales y motores; una de sus características principales es que la actuación, o secuencia de actos, se halla continuamente bajo el control de la entrada de información sensorial”.

Asertividad

La asertividad es un modelo de relación interpersonal que consiste en conocer los propios derechos y defenderlos, respetando a los demás; tiene como premisa fundamental que toda persona posee derechos básicos o derechos asertivos. Como estrategia y estilo de comunicación, la asertividad se sitúa en un punto intermedio entre otras dos conductas polares: la pasividad, que consiste en permitir que terceros decidan por nosotros, o pasen por alto nuestras ideas; y por otro lado tenemos la agresividad, que se presenta cuando no somos capaces de ser objetivos y respetar las ideas de los demás.

El concepto de asertividad suele definirse como un comportamiento comunicacional en el cual la persona no agrede ni se somete a la voluntad de otras personas, sino que manifiesta sus convicciones y defiende sus derechos. Es también una forma de expresión consciente, congruente, directa y equilibrada, cuya finalidad es comunicar nuestras ideas y sentimientos o defender nuestros legítimos derechos sin la intención de herir o perjudicar, actuando desde un estado interior de autoconfianza, en lugar de la emocionalidad limitante típica de la ansiedad, la culpa o la rabia. Contar con un criterio propio dentro de la sociedad es indispensable para comunicarnos de una mejor manera.

Ansiedad ante los exámenes

Cuando llegan las fechas de los exámenes, para algunos alumnos comienza un calvario, del que en ocasiones es difícil salir. Aparecen sentimientos de inseguridad, angustia, miedo, bloqueos o pensamientos del tipo «no voy a ser capaz de aprobar tal o cual asignatura...»; «me pongo a estudiar y me quedo en blanco...»; «cuando estoy en un examen soy incapaz de contestar, me quedo en blanco...», o sensaciones fisiológicas como temblores,

taquicardias, dificultades para dormir. Todos estos síntomas convergen en lo que los expertos han denominado ansiedad ante los exámenes. La ansiedad ante los exámenes se ha definido como las respuestas emocionales, fisiológicas y conductuales que se producen entorno a las potenciales consecuencias de evaluaciones negativas o un futuro test, prueba o examen (Zeidner, 1998). Spielberg y Vagg (1995) han descrito que la ansiedad ante los exámenes es un elemento de la ansiedad general y que está compuesta por procesos de atención cognitiva que interfieren con el rendimiento en situaciones académicas o exámenes. Al igual que Sapp, et al. (1995)¹³ que la consideran como un caso de trastorno de ansiedad general relacionado con ser examinado.

Se han identificado diferentes componentes (Hodapp, 1991, 1995)¹⁴ de la ansiedad ante los exámenes:

- **Emocionalidad:** respuesta emocional y fisiológica
- **Preocupación:** pensamientos centrados en las consecuencias negativas de no tener éxito en el examen.
- **Interferencia:** procesos cognitivos que interfieren o bloquean el desempeño durante el examen.
- **Falta de confianza:** Percepción de autoeficacia

Se diferencian tres estilos de afrontamiento que se relacionan con los diferentes componentes de la ansiedad ante exámenes de diferentes maneras (Stöber, 2014):

- Orientado a la tarea: (+) emocional, (+)preocupación y (-) interferencia.
- Búsqueda de apoyo social: (-) emocional.
- Evitación: (-) preocupación, (+) interferencia y (+) falta de confianza.

Pasamos, a continuación, a describir las principales estrategias de afrontamientos de la ansiedad ante los exámenes:

- **Relájate.** En caso de que aparezca una excesiva activación física (palpitaciones, temblores, dificultad para respirar...) es recomendable practicar estrategias de control de la activación o de relajación. Utiliza actividades que sabes que te relajan o aprende a relajarte mediante la respiración o la relajación muscular.
- Una buena **alimentación e higiene del sueño** son básicas para que tu organismo esté descansado y pueda rendir al máximo. ¿Prefieres que te opere un cirujano descansado o uno que no ha dormido y ha comido mal?
- **Organízate bien el tiempo.** Establece objetivos realistas (que puedas cumplir y que se ajusten a tus horarios) a corto, medio y largo plazo. Ves realizando actividades asociadas a la materia de la que te examinaras y cumpliendo los plazos establecidos. Ajusta, en caso de hacer falta, estos objetivos a medida que avances en la materia. Gestionar bien el tiempo ayuda mucho a no generar ansiedad innecesaria. En toda planificación siempre hay que incluir tiempo para el repaso. No olvides tampoco

realizar tus pertinentes esquemas, resúmenes y subrayados; estas técnicas facilitarán tu labor y contribuirán a que te sientas más seguro a la hora de estudiar.

- **Prémiate** por ir cumpliendo los objetivos que te has establecido, eso facilitará que sigas organizándote y que estés motivado/a. No es necesario que el premio no sea una bicicleta, pero puede ser una buena película en el cine, escuchar nuestra música favorita o una cena en buena compañía. Si, por el contrario, creemos que no hemos cumplido nuestro objetivo, las opciones pasan por reorganizar de nuevo nuestra planificación, pero también por ser realistas a la hora de evaluar el rendimiento obtenido. En ocasiones ocurre que teníamos planificado estudiar diez páginas y solamente nos ha dado tiempo a estudiar siete, o pensábamos estudiar tres temas y hemos llegado al segundo. En estos casos, nuestros objetivos no están cumplidos al cien por cien y hay que evaluarlo como tal. Tampoco es razonable pensar que hemos sido un completo fracaso, porque no es verdad.
- Una buena **Aprende a escucharte**. En ocasiones aquello que nos decimos puede tener una discrepancia con la realidad. Determinados pensamientos automáticos pueden estar distorsionados y hacernos sentir mal, bloquearse e interferir la actividad que llevamos a cabo, por ejemplo un examen. A continuación se presentan algunos ejemplos de estas distorsiones cognitivas:
 - **Sobregeneralización:** interpretar los sucesos negativos como modelos de derrota. Por ejemplo, suspender un examen implica no aprobar ninguno más.
 - **Magnificación y/o minimización:** magnificar tus errores y los éxitos de los demás y minimizar tus éxitos y los errores de tus compañeros. Si suspendes, es un fracaso, pero si lo hacen tus compañeros no lo ves así; sin embargo, cuando apruebas piensas que es producto de la suerte.
 - **Abstracción selectiva:** poner toda la atención en un detalle, sacándolo de contexto. Me estoy examinando y no recuerdo una pregunta, eso significa que voy a suspender.
 - **Error de adivinar el futuro:** las cosas siempre van a salir mal, sin darse la posibilidad de que sean neutrales o positivas. Un ejemplo típico de esta distorsión es pensar que irremediamente se tiene que suspender un examen aun habiendo estudiado.
- **Utiliza autoinstrucciones.** Decirnos cosas funcionales y adaptativas , antes, durante y después del exámen puede ayudarnos a gestionar la ansiedad. Por ejemplo:
 - Me voy a mantener centrado en el presente. ¿Qué debo hacer? Contestar a las preguntas del examen. Si he estudiado, en principio, no tengo por qué tener problemas.
 - Cuando llegue el estrés, haré una pausa para relajarme.

- No voy a tratar de eliminar el estrés, sino de mantenerlo en proporciones adecuadas.
- El examen puede ser una situación difícil, pero puedo y sé hacer cosas para manejarlo.
- No voy a centrarme en mi ansiedad, sino simplemente en lo que debo hacer...

¡Utiliza la información incluida en el documento y aquella que te proporcione tu psicólogo para gestionar mejor la necesaria ansiedad que hay que tener ante un examen!

Bibliografía

- Iruarrizaga et al. Reducción de la ansiedad a través del entrenamiento en habilidades sociales.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2008. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud SNS: UETS No 2006/10. 2008. Consultado el 5 de abril de 2015.
- Lorenzo Fernández et al. (2013). Manual de Farmacología Básica y Clínica. Panamericana. ISBN 978-84- 9835-437- 9.
- Jeronimus et al. (2016). Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants. *Psychological Medicine* 46 (14): 2883-2906. doi:10.1017/S0033291716001653.PMID 27523506.
- Área de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo CIBERSAM, ed. (2010/2011). Ansiedad.
- P. Lorenzo et al. (2008). Velázquez. Farmacología Básica y Clínica (18 edición). Panamericana. p. 275.
- Nuss, P (2015 Jan 17). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11: 165-75. doi:10.2147/NDT. S58841. PMC 4303399.PMID 25653526.
- Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés - SEAS (ed.). Ansiedad normal y ansiedad patológica - ¿Las diferencias individuales en la reacción de ansiedad ante una misma situación indican patología?. Consultado el 5 de abril de 2015.

- Marta Vélez C. Conductas de Seguridad en la Ansiedad Social.
- Zeidner, Moshe. Test anxiety: The state of the art. Springer Science & Business Media, 1998.
- Spielberger, C.D. and P.R. Vagg, 1995. Test anxiety: A Transactional Process Model. In: C.D. Spielberger Research, Competencies for Analysis and and P.R. Vagg, (Eds.), Test Anxiety: Theory, assessment and treatment. Washington, DC Taylor and Francis, pp: 3-14.
- Sapp, M., Farrell, W., & Durand, H. (1995). The effects of mathematics, reading, and writing tests in producing worry and emotionality test anxiety with economically and educationally disadvantaged college students. College Student Journal.
- Hodapp, V. (1991). Das Prüfungs. Angstlichkeits inventar TAI-G: Eine erweiterte und modifizierte Version mit vier Komponenten [The Test Anxiety Inventory TAI-G: An expanded and modified version with four components]. Zeitschrift für Pädagogische Psychologie , 5 , 121-130.
- Stöber, Joachim. Dimensions of test anxiety: Relations to ways of coping with pre-exam anxiety and uncertainty. Anxiety, Stress & Coping 17.3 (2004): 213-226.

Examen
V. Configuración: Fácil

Enunciado	Respuesta
Las habilidades sociales son un conjunto de comportamientos aprendidos que utilizamos para relacionarnos.	Verdadero
La ansiedad social es el miedo a ser evaluados negativamente	Verdadero
El miedo es una emoción que no nos ayuda en ninguna circunstancia	Falso
El miedo nos permite afrontar situaciones adversas, evitar peligros, huir o evitar amenazas. Solo a veces, los niveles de miedo son muy altos y entorpecen nuestro rendimiento psicológico, social, académico y/o laboral	Verdadero
El miedo ante los exámenes sólo aparece cuando no hemos estudiado.	Falso
La ansiedad es saludable cuando nos permite defendernos	Verdadero
Planificar a largo plazo un examen es la única y mejor forma de eliminar la ansiedad ante los exámenes	Falso
La ansiedad física se puede resolver no pensando en el examen	Falso
En ocasiones, nuestra forma de pensar nos puede causar ansiedad	Verdadero
La ansiedad puede ser la causa de bloquearse durante una evaluación	Verdadero

Examen

V. Configuración: Difícil

Enunciado	Respuesta
Las habilidades sociales son un conjunto de comportamientos aprendidos que utilizamos para relacionarnos con otras personas y que nos sirven para obtener cosas y gestionar situaciones de nuestro entorno	Verdadero
La ansiedad social es miedo a ser evaluados negativamente: pensamos que otra persona cree que lo que hemos hecho, dicho, etc. es incorrecto o equivocado	Verdadero
El miedo es una emoción que no nos ayuda en ninguna circunstancia	Falso
El miedo nos permite afrontar situaciones adversas, evitar peligros, huir o evitar amenazas. Solo a veces, los niveles de miedo son muy altos y entorpecen nuestro rendimiento psicológico, social, académico y/o laboral	Verdadero
El miedo ante los exámenes aparece sólo si no hemos estudiado.	Falso
La ansiedad es saludable cuando nos permite percibir (oír, ver...), pensar y actuar con mayor claridad	Verdadero
Para una buena forma de gestión de la ansiedad ante los exámenes basta con establecer objetivos a largo plazo	Falso
La ansiedad física se puede resolver no pensando en el examen hasta el momento de tener que hacerlo	Falso
En ocasiones, nuestra forma de pensar nos puede causar más ansiedad que algo que esté pasando realmente: puedo estar más ansioso por pensar en el examen que por hacer el examen	Verdadero
Lo que sucede cuando nos bloqueamos en un examen, es que la ansiedad está demasiado alta y no nos deja hacer aquello que hemos aprendido	Verdadero

Historia: “La España reciente”

Material de estudio

La España reciente

Recuerda lo más importante

- La Transición española es el paso de la Dictadura franquista a la Democracia actual, que se produce tras la muerte del General Franco en 1975.
- Se produjo, sin embargo, en un difícil contexto: el recuerdo de la Guerra Civil, la inexperiencia política, la crisis económica y los atentados terroristas de diferente signo.
- Los presidentes de gobierno de la Democracia han sido, desde 1976, Adolfo Suárez (UCD, 1976-1981), Leopoldo Calvo Sotelo (UCD, 1981-1982), Felipe González (PSOE, 1982-1996), José María Aznar (PP, 1996-2004) y José Luís Rodríguez Zapatero (PSOE, 2004-).
- La Constitución española, aprobada en referéndum el 6 de diciembre de 1978, garantiza las libertades y los derechos de los ciudadanos, fija y regula la forma política de la Monarquía parlamentaria y define los órganos del Estado y su administración.
- Hay que destacar la descentralización de la organización político-territorial del Estado, con la creación del denominado “Estado de las Autonomías”, caracterizado por un amplio autogobierno regional.
- La España reciente también ha vivido importantes transformaciones de las pautas demográficas, sociales y culturales de nuestro país.
- La llegada de la Democracia ha permitido un mayor proceso de apertura de España al mundo, tanto política como económica y culturalmente.
- La integración de España en la Unión Europea en 1986, con la apertura del país y las políticas de ayudas, ha supuesto un factor de modernización decisivo para la economía española.
- También ha permitido al pueblo español participar de pleno en la “ciudadanía europea”, con plena libertad para viajar, estudiar, vivir y trabajar en los estados miembros de la Unión.

Objetivos

1. De la Dictadura a la Democracia

- a. La Transición democrática
- b. La Constitución de 1978
- c. Los gobiernos de la Democracia

2. La nueva sociedad española

- a. Demografía
- b. Nuevas pautas sociales
- c. La cultura

3. La economía de la España reciente

4. España se abre al mundo

- a. Política exterior
- b. España en Europa

En esta quincena aprenderás a:

- Conocer el significado del concepto transición.
- Valorar la importancia de la Constitución de 1978.
- Situar en el tiempo los principales acontecimientos de la época.
- Relacionar los cambios en demografía, sociedad y cultura.
- Identificar los principales rasgos de la economía española actual.
- Conocer el papel de España en las instituciones internacionales.
- Destacar la importancia de la integración de España en el proceso de unidad europea.

Investiga Pregunta a alguien cercano a ti sobre un hecho reciente e importante de la historia de España (1975-2009) y cómo lo vivió personalmente.



Alfonso recuerda con nostalgia la Transición

Tras la muerte de Franco el 20 de noviembre de 1975, España vivió un periodo de transición en el que se asentaron las bases de la democracia en nuestro país.

Nombre: Alfonso Muñoz Garrido

Origen: Almogía (Málaga)

Idioma: Español

Contenidos

1. DE LA DICTADURA A LA DEMOCRACIA

La Transición democrática

La “Transición” se inicia tras la muerte de Franco y la proclamación como rey de Juan Carlos I en 1975 y se puede dar por terminada en 1982, con la llegada al poder del primer gobierno socialista desde la Segunda República.

Juan Carlos I nombra presidente de gobierno a Adolfo Suárez, un hombre con un firme compromiso con el retorno a la democracia. Y no hay que olvidar en absoluto el protagonismo de la sociedad civil que, a través de su movilización y de su voto, marcó el camino a seguir, la implantación de un sistema democrático pero sin una ruptura radical con el pasado.

La palabra “Transición” designa el paso de la dictadura franquista al actual sistema democrático.

Observa esta **cronología** del inicio de la Transición:



Documento

“Libertad sin ira”, un himno de la época

Esta canción del grupo andaluz **Jarcha** fue inicialmente destinada para promocionar la salida a la calle de Diario16 en 1976, pero fue prohibida por las autoridades. Pronto, sin embargo, llegó a convertirse en una especie de himno de este período histórico de los inicios de la Transición.

Dicen los viejos que en este país Hubo una guerra Que hay dos Españas que guardan aún El rencor de viejas deudas

Pero yo sólo he visto gente Que sufre y calla, dolor y miedo Gente que sólo desea Su pan, su hembra y la fiesta en paz

Libertad, libertad Sin ira libertad Guárdate tu miedo y tu ira

Porque hay libertad Sin ira libertad Y si no la hay sin duda la habrá

Libertad, libertad Sin ira libertad Guárdate tu miedo y tu ira

Porque hay libertad Sin ira libertad Y si no la hay sin duda la habrá

Dicen los viejos que este país necesita Palo largo y mano dura Para evitar lo peor

Dicen los viejos que hacemos Lo que nos da la gana Y no es posible que así pueda haber
Gobierno que gobierne nada

Dicen los viejos que no se nos dé rienda suelta Que todos aquí llevamos La violencia a flor de
piel

Pero yo sólo he visto gente Muy obediente, hasta en la cama Gente que tan sólo pide Vivir su
vida, sin más mentiras y en paz

Libertad, libertad Sin ira libertad Guárdate tu miedo y tu ira

Porque hay libertad Sin ira libertad Y si no la hay sin duda la habrá.

LA TRANSICIÓN DEMOCRÁTICA

EL INICIO DEL CAMBIO

El primer gobierno de la monarquía, dirigido por Carlos Arias Navarro, es demasiado continuista, pero, a partir de 1976, con la presidencia de Adolfo Suárez - un hombre joven proveniente del franquismo pero deseoso del cambio-, se toman una serie de importantes iniciativas: se decreta una amnistía para los presos políticos y se facilita el retorno de los exiliados; se legalizan los partidos políticos, incluido el Partido Comunista de España, y las asociaciones sindicales; y en las propias Cortes franquistas (y después por referéndum popular) se aprueba la Ley de Reforma Política, que prepara el camino a las elecciones democráticas.

LAS ELECCIONES DE 1977

El día 15 de junio de 1977 se celebran las primeras elecciones democráticas a las Cortes españolas desde febrero de 1936. Suponen la victoria del partido de Adolfo Suárez, la Unión de Centro Democrático (UCD), mientras que el Partido Socialista Obrero Español (PSOE) se convierte en el principal partido de la oposición. La tarea fundamental de estas nuevas Cortes será la redacción de una Constitución, que más tarde, será ratificada por el pueblo español en el referéndum del 6 de diciembre de 1978.

MOMENTOS DIFÍCILES

La Transición, no obstante, no fue un período fácil: existían temores ante el recuerdo de la Guerra Civil, la postura del ejército, la debilidad de los partidos políticos o la inexperiencia política de la sociedad española. También hay que situar este proceso político en un contexto de violencia provocado por el terrorismo (en especial el de ETA) y una situación de fuerte crisis económica y por tanto de abundantes conflictos laborales. A pesar de todo, la Transición

española se convirtió en un modelo a imitar en el proceso de cambio pacífico de un modelo de gobierno dictatorial a otro democrático.

1. De la Dictadura a la Democracia

La Constitución española de 1978

Las Cortes surgidas tras las elecciones de 1977 ven la necesidad de crear un nuevo texto constitucional pero compartido por todos, lo que se denomina una política de “consenso”. Se crea así una ponencia con siete representantes de diferentes partidos políticos (“los padres de la Constitución”) que presentan un anteproyecto a las Cortes en enero de 1978. El texto es aprobado el 31 de octubre de 1978 por el Congreso de los Diputados (325 votos a favor, 6 en contra y 14 abstenciones) y más adelante por el Senado.

El 6 de diciembre de 1978, el pueblo español aprueba en referéndum el texto constitucional (87% de votos a favor). El rey sanciona, finalmente, el nuevo marco legal (27 de diciembre de 1978).

En un **referéndum** se someten a voto popular las decisiones políticas de especial trascendencia.

LA CONSTITUCIÓN DE 1978

¿QUÉ ES UNA CONSTITUCIÓN?

La Constitución es la ley fundamental de un Estado (por eso se la denomina también la “Carta Magna”), y es importante porque:

- Recoge los derechos y los deberes de los ciudadanos.
- Fija y regula el sistema de poder.
- Define los órganos del Estado y sus funciones, así como la organización territorial.
- Es la base del sistema legislativo posterior.

ESTRUCTURA

La Constitución consta de un Preámbulo (la declaración de intenciones), un Título Preliminar y diez Títulos más (en total, 169 artículos), así como varias disposiciones adicionales, transitorias y finales (como sobre su posible reforma).

En el Título Preliminar se define a España como un “estado social y democrático de derecho”, en el que la Soberanía nacional reside en el pueblo. La forma de Estado es la Monarquía parlamentaria. Se reconoce el pluralismo político y la importancia de Sindicatos y de Asociaciones empresariales.

TÍTULO I. DE LOS DERECHOS Y DEBERES FUNDAMENTALES

Se garantiza a los españoles los derechos humanos universales y todas las libertades fundamentales, abole la pena de muerte, reconoce la libertad de enseñanza, la libertad de empresa y la economía de mercado. Proclama también que no hay religión oficial de Estado. Entre los deberes, defender a España (aunque reconoce la objeción de conciencia), el sostenimiento económico del Estado y el conocimiento de la lengua castellana (aunque reconoce la oficialidad de otras lenguas en sus respectivos territorios).

TÍTULOS II A VII. LOS ÓRGANOS DE PODER

Se establece como forma de Estado la Monarquía Parlamentaria, con un papel de árbitro pero no de gobierno. El Parlamento es garante de la Soberanía nacional, de composición bicameral (Congreso y Senado), y asume el poder legislativo.

El presidente de gobierno, el poder ejecutivo, es elegido por el Parlamento y ha de responder ante él. Las libertades y derechos están asegurados por el Defensor del Pueblo, un poder judicial que es independiente y, en última instancia, el Tribunal Constitucional.

TÍTULO VIII. LA ORGANIZACIÓN TERRITORIAL DEL ESTADO

Como afirma el artículo 2, “la Constitución se fundamenta en la indisoluble unidad de la Nación española, patria común e indivisible de todos los españoles, y reconoce y garantiza el derecho a la autonomía de las nacionalidades y regiones que la integran y la solidaridad entre todas ellas”. Cada una de las autonomías tendrá un gobierno propio, un Parlamento, un Estatuto y las competencias que correspondan. También se destaca el papel de las entidades locales, como los ayuntamientos.

1. De la Dictadura a la Democracia

Los Gobiernos de la Democracia

Los diferentes partidos que han conseguido acceder al gobierno en la España reciente han desarrollado su política en torno a una serie de temas comunes:

- Desarrollo del proceso de descentralización administrativa y política a través del desarrollo autonómico.
- La consolidación de un estado social (pensiones, educación y sanidad universales) y de derecho (libertades políticas e individuales).
- Lucha por el reto de la modernización del país (infraestructuras, investigación, etc.).
- La adaptación de la economía española a una economía de mercado más abierta y globalizada (especialmente difícil en periodos de crisis)
- La lucha contra el terrorismo, en especial contra ETA (pero también contra GRAPO, grupos islamistas o la extrema derecha).
- Un proceso de apertura al exterior, en especial la integración en Europa.

LOS GOBIERNOS DE LA DEMOCRACIA Y DE LA TRANSICIÓN

EL GOBIERNO DE ADOLFO SUÁREZ (1976-1981)

Adolfo Suárez, ya en el poder desde 1976, ve consolidar su posición con el triunfo de la UCD en las elecciones de 1977 y 1979. La fuerte crisis económica internacional lleva a una política de consenso en temas económicos y sociales (los Pactos de la Moncloa, 1977).

Se restablece el autogobierno en las llamadas “nacionalidades históricas” (como Cataluña o Euskadi) y se abre el proceso al resto de preautonomías. El terrorismo golpea con mucha dureza en este período, con las cifras más altas de víctimas de ETA y GRAPO en todo el período democrático.

EL FIN DE LA UCD (1981-1982)

Las disensiones internas en la UCD fuerzan la dimisión de Suárez, que es sustituido por Leopoldo Calvo Sotelo. En plena investidura del nuevo presidente de gobierno (23 de febrero de 1981) se produce un intento de golpe de estado militar que fracasa, destacando la intervención del rey y el papel de los medios de comunicación. Durante el breve gobierno de Calvo Sotelo se produce el ingreso en la organización político-militar occidental OTAN, con una inicial oposición del PSOE. Se continúa con la fuerte crisis económica.

PRIMERA ETAPA SOCIALISTA (1982-1996)

Las elecciones de 1982 otorgan mayoría absoluta al PSOE, y Felipe González se convierte en presidente de gobierno. En política interior destaca por completar el mapa autonómico, una importante política social y una política económica liberal, que le enfrenta a los sindicatos en varias ocasiones (huelgas generales). Desde el punto de vista exterior, el referéndum por la permanencia en la OTAN en 1986 (con victoria del sí) y, en especial, la integración en las Comunidades Europeas (adhesión firmada en junio de 1985). El coste social de su política

económica, la lucha antiterrorista y algunos casos de corrupción fueron decisivos para el fin del gobierno.

LOS GOBIERNOS DEL PP (1996-2004)

José M^a Aznar consolida un fuerte partido de centro-derecha (Partido Popular) que le lleva a la victoria en las elecciones de 1996 y, especialmente, de 2000 (mayoría absoluta). Destaca el éxito de su política económica, que permite el ingreso en la moneda única (euro) en 2002. Desaparece el servicio militar obligatorio.

Desde el punto de vista exterior se alía claramente con la política del gobierno norteamericano de G. Bush, especialmente tras los atentados del 11-S en EE.UU. (2001).

El coste político por el apoyo del gobierno a la guerra de Iraq y el impacto de los atentados del 11 de marzo de 2004 provocan la derrota del PP en las elecciones de 2004.

SEGUNDA ETAPA SOCIALISTA (2004-)

José Luís Rodríguez Zapatero se convierte en presidente en 2004. Su primer esfuerzo se dedica a temas de política exterior (retirada de Iraq) y política social (Ley de dependencia, matrimonio homosexual), aunque la fuerte crisis económica iniciada el año 2007 condiciona fuertemente a partir de entonces la política gubernamental.

2. La nueva sociedad española

Demografía

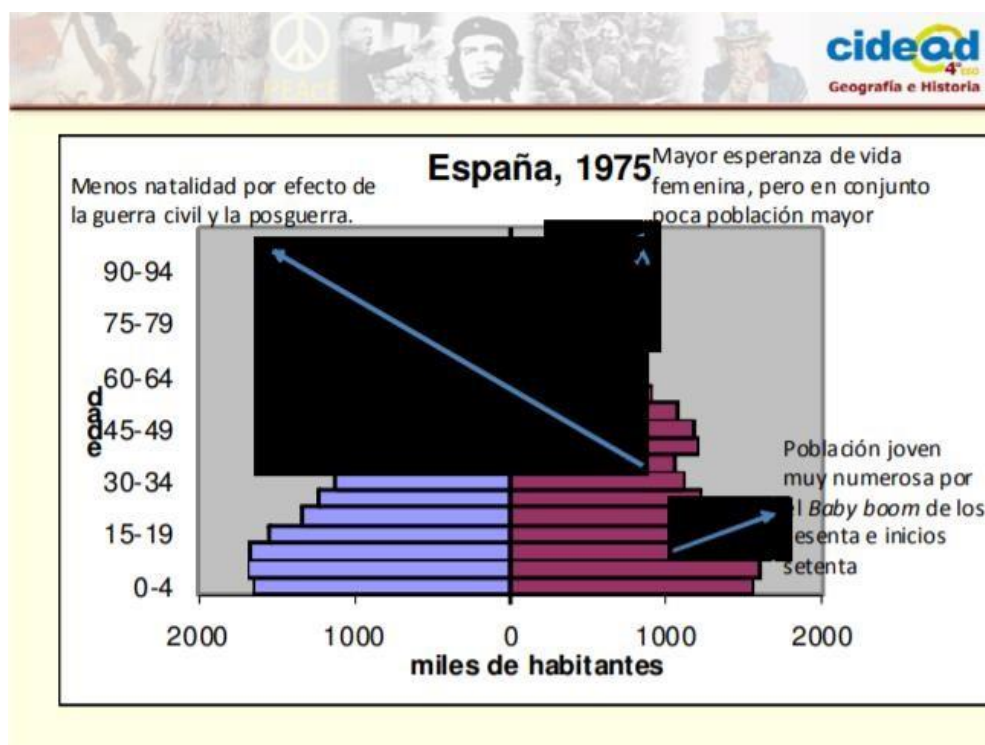
A partir de 1978 se producen cambios en el movimiento natural de la población española: la fuerte crisis económica, la incorporación masiva de la mujer a la esfera pública y los nuevos modelos familiares hacen que España llegue a tener una de las tasas de fecundidad más bajas del mundo. Eso, unido a una de las esperanzas de vida más elevadas, provocan un rápido envejecimiento de la población, todavía no muy acusado hoy en día a causa de que se partía de un modelo inicial todavía joven.

Respecto a los movimientos migratorios, disminuyen los internos entre Comunidades Autónomas y se pasa en pocos años de ser un país emisor de emigrantes al exterior a otro donde los inmigrantes son ya una parte estadísticamente importante de la población del Estado.

LA ESTRUCTURA DEMOGRÁFICA ESPAÑOLA, UN REFLEJO DE SUS CAMBIOS SOCIALES (1975-2009)

La población española de 1975, un modelo de población joven

- En los inicios de la Transición la población española era de 35.824.000 habitantes (año 1976), de los que unos 100.000 eran inmigrantes. Era una población joven, con el grupo de edad más numeroso entre 5 y 15 años.
- La esperanza de vida era de 70,4 años para los hombres y 76,2 para las mujeres.
- La fecundidad, 2,8 hijos por mujer, y la edad media de la madre al tener su primer hijo, 24,9 años.
- El porcentaje de hijos de mujeres no casadas era sólo del 2,16%
- La población urbana a inicios de los 70, un 55%, fruto de un fuerte éxodo rural previo.
- La población activa estaba bastante equilibrada entre los sectores secundario y terciario, pero con una importante población dedicada al sector primario.

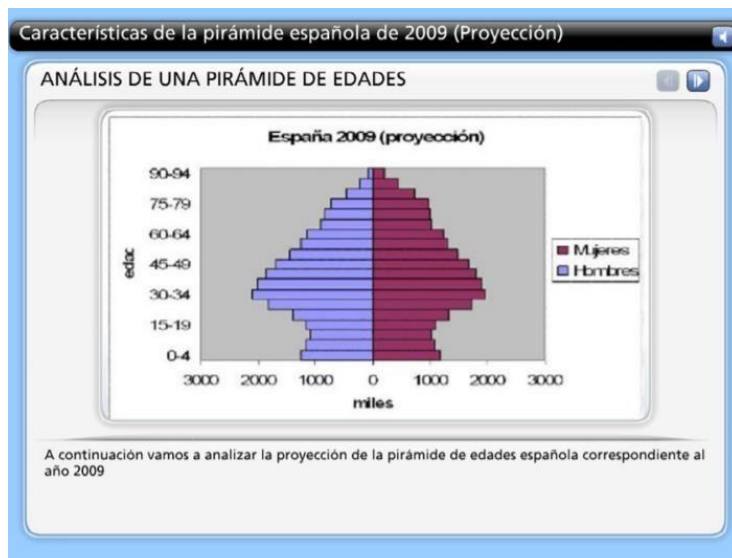


La población española a inicios del siglo XXI, un nuevo modelo demográfico

- A inicios del siglo XXI la población es de 46.157.822 habitantes (año 2008), de los que un 11,41% son inmigrantes. Es una población más envejecida, con el grupo de edad más numeroso entre 30 y 44 años.
- La esperanza de vida para las mujeres es de 83 años, y de 77 para los hombres (datos de 2005).

- La fecundidad ha bajado a 1,45 hijos por mujer, y el primer hijo se tiene de media a los 29,4 años
- El porcentaje de hijos de mujeres no casadas es del 30,6% (año 2007).
- La población urbana ha subido al 67% (año 2005), concentrada en unos pocos núcleos.
- La población activa ha abandonado el sector primario y se concentra en el sector servicios

ANÁLISIS DE UNA PIRÁMIDE DE EDADES



Envejecimiento de la población: la mejora de la situación económica y social en España facilita un **aumento de la esperanza de vida**, una de las más altas del mundo. Este hecho, unido a la baja natalidad, suponen que un importante tanto por ciento de la población española se sitúe **en las zonas más altas de la pirámide**.

Más mujeres: la esperanza de vida femenina es más elevada que la masculina, por lo que, en el sector de población madura, hay un importante **desequilibrio a nivel de sexos** a favor de las mujeres.

Los hijos del "baby boom": los años sesenta e inicios de los setenta corresponden al denominado "desarrollismo", una **situación económica favorable** que facilitó un aumento de las tasas de natalidad, aunque otra causa fue que la mujer siguiera situada especialmente en el **ámbito doméstico**. En la actualidad el grupo que nació en esta época es **el más numeroso** de la pirámide.

Baja natalidad : a partir de 1978 la fuerte **crisis económica** provocada por el aumento de los precios del petróleo y los **cambios sociales y políticos** provocados por la Transición (más libertad de la mujer, anticonceptivos libres, nuevos modelos familiares) provocan un importante **descenso de la natalidad** hasta llegar a uno de las tasas de fecundidad más bajas del mundo.

¿un nuevo "baby boom"?: a inicios del siglo XXI se observa un **ligero repunte de la natalidad**, a causa de varios factores, destacando la llegada de **inmigrantes jóvenes**, con unas pautas demográficas diferentes - aunque se adaptan rápidamente al modelo español- y, sobre todo, dado la tardía edad en que las mujeres españolas tiene su primer hijo, el importante número de **mujeres en torno a treinta años**.

2. La nueva sociedad española

Nuevas pautas sociales

Las transformaciones que han afectado a la sociedad española desde la Transición han sido espectaculares:

- Se ha constituido un modelo de sociedad postindustrial: dominio del sector servicios, importancia de las clases medias, sociedad de consumo.
- Se ha consolidado el Estado de Bienestar (sanidad, pensiones, política social). A cambio, siguen existiendo bolsas de pobreza y un paro casi estructural. La transformación ha llegado también al modelo familiar (divorcio, matrimonio civil, familias monoparentales).
- España ha pasado de ser un país de emigración a otro de inmigración, convirtiéndonos en muy poco tiempo en un país multicultural.
- Una sociedad secularizada, donde la Iglesia ha perdido importancia.
- Cambio del papel de la mujer: si la igualdad formal es clara, el proceso hacia la igualdad real se está produciendo más lentamente, pero de manera firme.

Documento

EL VALOR DE LA EXPERIENCIA

La historia oral es una técnica de la ciencia histórica que utiliza las fuentes orales como base fundamental para la reconstrucción del pasado. Y en esta quincena, en la que tratamos de

conocer más sobre nuestra historia más reciente, puede ser un instrumento muy válido para acercarnos a ella de un modo diferente.

Para trabajar la historia oral necesitamos tres elementos: en primer lugar, conseguir testimonios lo suficientemente interesantes; en segundo lugar, una metodología propia, que en este caso es la preparación previa de una entrevista; y, finalmente, medios técnicos, como una grabadora o una cámara para hacer más adelante una transcripción fiel del contenido.

Si no disponemos de todo ello, siempre podemos recurrir al Archivo de la experiencia (enlace en <http://www.archivodelaexperiencia.es>). Se trata de un vasto proyecto, iniciado en 2007, que trata de recuperar los testimonios de españoles que han vivido diferentes etapas históricas (desde la República hasta la Democracia) y que reflejan sus vivencias sobre los más variados temas: el cine, los cambios sociales, el impacto del turismo, las celebraciones deportivas, los principales acontecimientos políticos, etc.

Aunque la Historia oral es una manera atractiva de trabajar la Historia – y también de relacionarnos con nuestros mayores- también tiene sus inconvenientes, en especial la gran subjetividad que tiene cualquier tipo de testimonio personal, así como la necesidad de elegir testimonios adecuados a los temas que se traten. El tipo de entrevista y las preguntas también pueden condicionar el tipo de respuesta del entrevistado.

En los últimos años, la sociedad ha cambiado mucho, las mujeres han pasado de encargarse de la casa y los hijos, a compartir estas responsabilidades y obligaciones con la pareja

2. La nueva sociedad española

La cultura

Dos elementos podemos destacar a la hora de analizar la cultura de la España reciente. En primer lugar, el intento de identificar las señas de la **identidad española** a través de la recuperación de voces silenciadas (en el exilio o apagadas por el monolitismo cultural del franquismo) y crear un nuevo modelo – siempre enraizado en nuestro pasado común- más acorde con una España moderna y democrática.

En segundo lugar, el logro de las libertades individuales y colectivas provocó una auténtica explosión cultural, que abarcó todos los ámbitos (música, cine, pintura, cómic, etc.) y a muchos territorios del Estado.

La “**Movida**” madrileña fue un movimiento “pop” surgido a finales de los setenta y relacionado con la noche, con un gran interés por la cultura alternativa.

LA CULTURA DE LA TRANSICIÓN

EL RETORNO DEL GUERNICA



El cuadro de Picasso “Guernica” es un símbolo de nuestra Guerra Civil y un icono del arte del siglo XX. Colgado por primera vez en el Pabellón de la República española en la Exposición Internacional de París de 1937 como homenaje a la ciudad vasca víctima de salvajes bombardeos, fue exhibido durante décadas en el Museum of Modern Art de Nueva York, bajo petición expresa del pintor malagueño de que el cuadro volviera a su país cuando retornara la democracia. Así, tras cuatro años de intensas negociaciones, el 9 de septiembre de 1981 el cuadro vuelve a España. Fue uno de los éxitos más simbólicos de la Transición española y un gran acontecimiento cultural.

LAS CULTURAS RECUPERADAS

El retorno a la normalidad democrática permite el regreso de muchos intelectuales que habían vivido exiliados fuera de España y que, por tanto, su obra apenas había tenido repercusión en nuestro país, o incluso había sido prohibida.

Por otra parte, las culturas en catalán, vasco, gallego y otras lenguas minoritarias del Estado, que habían estado incluso perseguidas por el franquismo, observan un resurgir que se observa claramente en el mundo de la educación, de la literatura o el cine, y en el uso cotidiano y oficial en la sociedad en general.

LA “MOVIDA”

Uno de los aspectos más significativos de los inicios de la Transición fue la explosión que se produjo en todo tipo de ámbitos culturales: el cine, la música, el cómic, la pintura, etc., que reflejamos aquí con una expresión madrileña, la “movida”: un movimiento “pop” fruto del ambiente de libertad, tan deseada por muchos creadores, que se establece a finales de los setenta e inicios de los ochenta y que se extiende por toda España, e incluso con repercusión internacional.

EL PAPEL DE LAS ADMINISTRACIONES

Para comprender el aumento del “consumo” de productos culturales que se produce en nuestro país en este período (cine, lectura, asistencia a espectáculos o exposiciones), hay que tener en cuenta el aumento del nivel de vida de la población española y el significativo papel que han tenido todo tipo de administraciones, tanto la central (en 1977 se crea el Ministerio de Cultura), como las autonómicas o locales. De esa manera, aparecen importantes infraestructuras (auditorios, museos, bibliotecas) y se realizan intensas campañas (de lectura, de circuitos teatrales o alfabetización digital, etc.) que descentralizan y popularizan la cultura.

3. La economía de la España reciente

La **crisis económica** mundial de los años setenta contribuyó a dificultar todavía más el proceso de transición democrática. A partir de mediados de los ochenta, no obstante, se produce un fuerte **desarrollo económico** que hace que, ya a mediados de los noventa, España se convierta en el octavo país del mundo en Producto Interior Bruto y se sitúe también entre los primeros respecto al Desarrollo Humano, ya que la prosperidad económica conseguida estos años ha hecho posible un incremento del gasto social que ha acabado por configurar el Estado del bienestar.

A continuación analizaremos las diferentes coyunturas económicas de los últimos años y las fortalezas y debilidades de la economía española.

LA ECONOMÍA DE LA ESPAÑA RECIENTE

UNA DIFÍCIL TRANSICIÓN ECONÓMICA



La crisis mundial provocada por la fuerte subida de los precios del petróleo afectó de manera muy grave a la frágil economía española de finales de los setenta: inflación, paro, bancarrota del Estado y déficit comercial.

La política de los gobiernos centristas (Pactos de la Moncloa de 1977) y de los primeros gobiernos socialistas fue muy similar: mayor presión fiscal, reconversión de los sectores industriales más anticuados (como minería, textil o la siderurgia) y aumento del gasto público. La crisis sólo se superó de forma definitiva hacia 1986, con varios años de retraso respecto a la recuperación general en el mundo occidental.

EL IMPACTO DE LA INTEGRACIÓN EN EUROPA

La entrada de España en las Comunidades Europeas en 1986 ha supuesto sin duda un factor de modernización por varias razones:

- La entrada en el Mercado único obligó a realizar muchas adaptaciones, tanto legislativas como de sectores económicos concretos (como en la agricultura). Facilitó también la expansión internacional de empresas españolas.
- La llegada de fondos de ayuda europeos fue utilizada, sobre todo, para mejorar las infraestructuras, así como para invertir en las regiones más desfavorecidas del país
- La entrada en el euro ha obligado a realizar una política centrada en la estabilidad económica.

UNA ECONOMÍA GLOBALIZADA

A partir de mediados de los noventa, España ya puede hacer frente a una economía mundial cada vez más globalizada.

- Una parte del crecimiento del país se basa ya en el fuerte consumo interior.
- Es esencial la participación en el Mercado Único europeo, donde se concentran nuestras exportaciones.
- Ya se ha hablado de la estabilidad basada en el control de la inflación y una disminución del déficit público.
- La apertura al exterior de bancos y empresas españolas: España se ha convertido en el primer inversor europeo en Iberoamérica.

DEBILIDADES DEL MODELO ECONÓMICO ESPAÑOL

En momentos de crisis económica, como la iniciada en 2007, se muestran, sin embargo, las flaquezas del modelo económico español:

- La excesiva dependencia del sector de la construcción, que creó una auténtica “burbuja inmobiliaria”, en especial en zonas de costa.
- El crónico déficit comercial, en especial la fuerte dependencia respecto a las fuentes de energía de origen fósil (gas, petróleo).
- La baja productividad de las empresas españolas y su escasa inversión en investigación y desarrollo (I+D).

4. España se abre al mundo

Política exterior

Los diferentes gobiernos de la Democracia han mantenido – a pesar de sus diferencias las mismas **grandes líneas en política exterior**, que se pueden definir así:

- La política exterior de la Democracia, iniciada aún en la Guerra Fría, sitúa su pertenencia en el bloque occidental (ingreso en la OTAN en 1981). Una política que se ha mantenido de manera más o menos intensa (total apoyo a la política de los EE.UU. tras el 11-S, 2001; retirada de Iraq, 2004).
- Los lazos históricos con Iberoamérica y los recíprocos movimientos migratorios hacen que las relaciones entre ambas orillas del Atlántico sean intensas (Cumbres Iberoamericanas, Conmemoración del V Centenario en 1992).
- Otra zona también muy importante estratégicamente es el Magreb, tanto por lazos de vecindad (Marruecos) como por la dependencia energética (Argelia).

MISIONES DE DEFENSA EN EL EXTERIOR

Desde 1989, 100.000 militares españoles han participado en más de 50 operaciones militares y de ayuda humanitaria en cuatro continentes. Ya sea bajo la bandera de las Naciones Unidas, de la Unión Europea o de la OTAN, los tres ejércitos han participado en todo tipo de misiones, algunas en zonas muy conflictivas, y aún a costa de un significativo tributo en vidas humanas.

Las más frecuentes han sido las misiones de paz. Estas envían observadores (oficiales desarmados para verificar el mantenimiento de un alto el fuego o patrullar fronteras) o tropas armadas (que actúan para garantizar la ayuda humanitaria y la paz en una zona).

En 2009 cuatro son las misiones en curso:

ATALANTA. Aguas de Somalia



Basada en las resoluciones de las Naciones Unidas, tiene como objetivo básico garantizar la seguridad de la navegación en la zona ante el constante ataque de piratas somalíes. La Política Europea de Seguridad y Defensa decidió en 2008 enviar una flota multinacional al océano Índico para contribuir a la disuasión, prevención y protección frente a los ataques piráticos.

España ha enviado varias fragatas y aviones de patrulla marítima a esta zona, muy frecuentada por la flota pesquera española de altura.

EUFOR “Althea”. Bosnia-Herzegovina

La Unión Europea diseñó esta operación en 2004, al amparo de anteriores resoluciones de la ONU. Heredera de misiones anteriores consecuencia de las guerras balcánicas que provocaron la desintegración de la antigua Yugoslavia en los años 90, la fuerza actual es más reducida (2.000 hombres y mujeres, de los que más de un 10% son españoles), y tiene sobre todo una finalidad policial.

También colabora con el Tribunal Internacional Penal de la Haya para perseguir y detener a los acusados de crímenes de guerra de las citadas guerras balcánicas.

Tiene prevista su finalización – al menos respecto a la participación española- a lo largo de 2010.

ISAF. Afganistán



El gobierno español autorizó la participación de unidades militares españolas en la Fuerza Internacional de Asistencia para la Seguridad (International Security Assistance Force, ISAF) en apoyo del Gobierno interino afgano. Las primeras unidades españolas llegaron al país a finales de enero de 2002.

Las actividades del contingente español van dirigidas en dos vías: por un lado, facilitar las actividades de reconstrucción en la provincia de Badghis, y por otro proporcionar los apoyos a la seguridad del resto de fuerzas internacionales en el oeste de Afganistán. También han trabajado para garantizar las elecciones generales del país.

LIBRE HIDALGO. Líbano

La crisis palestino-israelí de 2006 decidió a la ONU a incrementar sus fuerzas de mediación en la frontera libano-israelí (USFIL, sus siglas en inglés). España se comprometió desde el principio con la misión y, tras la preceptiva autorización parlamentaria, que recibió un apoyo cercano a la unanimidad y ningún voto en contra, envió un contingente de 1.100 efectivos, al que se le asignó el mando del sector Este del despliegue.

El contingente español desempeña importantes actividades de desminado y desactivación de explosivos, y también destaca su colaboración con las autoridades civiles para la reconstrucción de la zona y para otros proyectos culturales y educativos.

Observadores en otras misiones

Existen también en la actualidad observadores españoles que dependen de las Naciones Unidas (los llamados “boinas azules”) en diferentes misiones de paz en Kosovo, República Democrática del Congo, Chad y también en República Centroafricana.

4. España se abre al mundo

España en Europa

Aunque ya hubo algunos tímidos intentos durante el franquismo, no es hasta la llegada de la Democracia a España que pudo plantearse la entrada de España en las entonces denominadas **Comunidades Europeas** (actualmente **Unión Europea**).

En julio de 1977 se solicita formalmente la adhesión, y en febrero de 1979 se inician las conversaciones, que no culminarán sin embargo hasta el 12 de junio de 1985 con la firma del **Tratado de Adhesión**. España entra como pleno miembro de las Comunidades Europeas el 1 de enero de 1986.

España y Portugal entraron juntas en lo que se llamó entonces “La Europa de los doce”.

Desde su ingreso, el Estado español participa de forma activa en el proceso de construcción europea. Su incorporación coincide con una de las etapas en la que se ha dado mayor impulso hacia una efectiva integración económica y una mayor cooperación política, así como una ampliación geográfica.

ESPAÑA EN EUROPA

ESPAÑA EN LAS INSTITUCIONES

España participa de manera intensa en la política de la Unión y en sus tres instituciones principales:

- El Parlamento europeo supervisa la labor de la UE y participa en su legislación. España, en función de su población, cuenta con 54 eurodiputados (58 a partir del Tratado de Lisboa).
- El Consejo Europeo y los Consejos de Ministros representan la voz de los gobiernos. España ya ha presidido por turno la Unión Europea en cuatro ocasiones, y destaca su lucha por una política de Interior y Justicia común y por el acercamiento a Iberoamérica y al Mediterráneo.
- La Comisión europea representa el interés común. Son 27.

UN MERCADO UNICO

La integración de España en la Unión Europea en 1986 ha sido un factor de modernización decisivo para la economía española. La necesaria apertura de la economía española en un Mercado Único europeo ha supuesto el espectacular aumento de los intercambios comerciales y de capitales. El impacto de las políticas de la UE en España se ha extendido además a todos los

sectores productivos y de servicios, y han permitido a las empresas españolas competir en una economía globalizada.

Por otra parte, destacar también la entrada de España en el grupo de cabeza de la Unión Económica y Monetaria (el euro sustituye a la peseta en 2002).

UNA POLÍTICA DE SOLIDARIDAD

La Política de Cohesión garantiza, a través de sus diferentes fondos (Regional, Social y de Cohesión), la reducción de la desigualdad tanto entre estados y regiones como entre ciudadanos de la Unión.

España ha recibido fondos por valor del 0,8% de nuestro PIB durante cada año desde 1987, aunque en la actualidad esto se ha reducido por superar nuestro país ya la media del PIB de la Unión. Las ayudas de la UE permitieron modernizar las infraestructuras del país, crear millares de empleos durante muchos años y beneficiar, a través de políticas sociales, a desempleados, jóvenes y mujeres.

LA EUROPA DE LOS CIUDADANOS

Uno de los objetivos del Tratado de la Unión Europea (Maastrich, 1992) fue la consolidación de “la Europa de los ciudadanos”: se crea así una ciudadanía única europea, y se garantiza de manera plena la libertad para viajar, vivir, trabajar y estudiar en cualquiera de los países miembros. Como el Programa Erasmus para estudiantes universitarios: en el curso 2006- 2007 más de 27.000 europeos estudiaron en Universidades españolas, mientras que 22.300 españoles estudiaron fuera de nuestro país.

Otro ejemplo es la libertad de circulación que, a través del Acuerdo de Schengen, ha permitido la desaparición de la mayoría de los controles fronterizos internos de los países miembros.

OTRAS POLÍTICAS COMUNITARIAS

Gran parte de la legislación española ha de estar conforme con la legislación europea, por lo que el impacto de Europa en España es todavía mayor. Podemos destacar políticas comunitarias en materia de salud, trabajo, medioambiente, agricultura y pesca.

También existe una importante cooperación europea en aspectos como la seguridad, la política exterior, la ayuda al desarrollo o la política de asilo e inmigración.

Examen V. Configuración: Fácil

Enunciado	Respuesta
El referéndum por el que el pueblo español aprobó la Constitución se realizó el 6 de febrero de 1976	Falso
El líder del partido vencedor en las primeras elecciones democráticas fue Adolfo Suárez	Verdadero
El líder del Partido Socialista Obrero Español en la victoria electoral de 1982 fue Felipe González	Verdadero
El Partido Popular consiguió el triunfo en las elecciones de 1992 y 1996	Falso
Antes de la aparición de Izquierda Unida (IU) en 1986, como coalición electoral de partidos de izquierda, la principal baza electoral de la Izquierda en anteriores elecciones generales a las cortes era el Partido Comunista de España (PCE)	Verdadero
A partir de 1976, aproximadamente, se produce un marcado descenso de la natalidad española	Verdadero
Las principales causas del descenso de natalidad en España a partir de 1976 son: problemas en la fertilidad de los hombre españoles, el descubrimiento de los métodos anticonceptivos masculinos y la crisis económica	Falso
En los últimos años se ha producido un repunte de la natalidad gracias a la maternidad tardía de las españolas del gran grupo de edad de 30 años y la llegada de inmigrantes jóvenes con otras pautas demográficas	Verdadero
El repunte de la natalidad y la maternidad tardía producirá un derrumbe de la esperanza de vida por colapso en los hospitales y una fuerte carga sobre las pensiones	Falso

Una combinación entre una baja natalidad y alta esperanza de vida como sucede actualmente en España puede provocar un rápido envejecimiento de la población, crisis del sistema de pensiones y una bajada en el sistema productivo	Verdadero
--	-----------

Examen V. Configuración: Difícil

Enunciado	Respuesta
En el año 1983, durante el gobierno de Unión de Centro Democrático (UCD) un grupo guardias civiles tomó en Congreso de los Diputados	Falso
El 6 de diciembre de 1978 el pueblo español aprobó la Constitución mediante referéndum	Verdadero
Las principales características de nuestro sistema electoral desde 1979 son: elegir a nuestros representantes al Congreso y el senado cada 4 años (aproximadamente), la circunscripción electoral es provincial y en las elecciones al Senado se escoge a la persona y no al partido	Verdadero
El orden de los presidentes de la democracia Española es: Suárez, CalvoSotelo, González, Aznar, Zapatero, Rajoy	Verdadero
El presidente de España durante el golpe de estado de 1978 era Leopoldo Calvo-Sotelo Bustelo	Falso
España entra como pleno miembro de las Comunidades Europeas el 1 de enero de 1982	Falso
El modelo económico Español presenta en momentos de crisis económica mundial, como por ejemplo la de 2007, una serie de debilidades como por ejemplo la excesiva dependencia del turismo, poca mano de obra de baja cualificación y poca capacidad atraer inmigración	Falso
España ingresa en la la Organización del Tratado del Atlántico Norte a principios de la década de los 80	Verdadero
Uno de los objetivos del Tratado de la Unión Europea (Maastrich, 1992) fue la consolidación de “la Europa de los ciudadanos”: se crea así una ciudadanía única europea	Verdadero

El Euro sustituyó la peseta en el año 2000	Falso
--	-------

5.2.3 Ciencias Naturales: “La célula, unidad de vida” Material de estudio

La célula, unidad de vida

Objetivos

En esta quincena aprenderás a:

- Conocer y valorar la teoría celular.
- Conocer cómo es y cómo funciona una célula.
- Reconocer los distintos tipos de células según sus características.
- Distinguir las fases del ciclo celular.
- Diferenciar los distintos modelos de reproducción celular.
- Utilizar el microscopio óptico.

Antes de empezar

1. Niveles de organización
2. Teoría celular
3. La célula
 - a. Generalidades
 - b. La célula procariota
 - c. La célula eucariota
4. Parte de la célula
 - a. Membrana plasmática
 - a. Citoplasma

- b. Mitocondrias y cloroplastos
 - c. Núcleo
- 5. Funciones celulares
- 6. El ciclo celular . Mitosis
 - a. Meiosis
- 7. Diferencias entre células . Procariota y eucariota
 - a. Animal y vegetal

1. Niveles de organización

Toda la materia está organizada. Partiendo de un elemento que se asocia a otros y aumenta la complejidad de la estructura.

De la misma forma la materia viva se organiza en distintos niveles de complejidad.

Nivel atómico. Constituido por los átomos. Los átomos que forman la materia viva se conocen con el nombre de bioelementos. Los bioelementos más importantes son el carbono, el hidrógeno, el oxígeno, el nitrógeno, el azufre y el fósforo.

Nivel molecular. Este nivel está formado por las moléculas que se originan al unirse dos o más átomos. Las moléculas que constituyen la materia viva se denominan biomoléculas. Las biomoléculas pueden ser inorgánicas como el agua, las sales minerales o los gases, u orgánicas como los glúcidos, los lípidos, los proteínas y los ácidos nucleicos.

Nivel celular. Se incluyen las células. Toda célula está formada por los niveles inferiores, el molecular y el atómico. La complejidad de este nivel es mucho mayor, ya que la célula es una unidad anatómica y funcional, esto significa que es la estructura más pequeña que podría sobrevivir por sí misma en el medio.

Nivel pluricelular. Supone la asociación de varias células que pueden llegar a constituir un organismo completo. Este nivel se puede subdividir en los siguientes subniveles:

- Tejidos: formados por grupos de células que tienen el mismo aspecto y la misma función.
- Órganos: estructuras formadas por varios tejidos que entre todos realizan una función concreta.

- **Sistemas:** conjunto de órganos de estructura similar que cumplen funciones muy parecidas. Por ejemplo el sistema muscular.
- **Aparatos:** conjunto de órganos que pueden tener estructuras diferentes pcoordinados para realizar una determinada función. Por ejemplo, el aparato digestivo.

El conjunto forma el individuo pluricelular.

Nivel población. Incluye al conjunto de individuos de la misma especie que viven en un lugar concreto y en un tiempo determinado pudiendo relacionarse entre sí.

Nivel ecosistema. Abarca las relaciones que se establecen entre las poblaciones que viven en un determinado lugar (biocenosis) y el lugar en el que habitan (biotopo). Los grandes ecosistemas se denominan biomas. El conjunto de biomas forma la BIOSFERA.

2. Teoría celular

Las células son la base de todos los organismos, ya que todos los seres vivos estamos constituidos por células. Pero la célula y su estructura no se pudieron conocer hasta que no se crearon los artilugios necesarios para verla. Esos artilugios son los **microscopios**.

En 1665 el científico Robert Hooke describió una lámina de corcho que observó al microscopio. Hooke vio una gran cantidad de celdillas a las que llamó células.

Posteriormente muchos científicos se han asomado al microscopio y han descrito las distintas estructuras de la célula.

Todas las observaciones realizadas han llevado a la creación de **la teoría celular**. Esta contiene cuatro conceptos principales:

- Todos los seres vivos están constituidos por una o más células.
- Toda célula es la unidad anatómica y fisiológica de los seres vivos. Es la unidad de vida más pequeña.
- Toda célula proviene de la división de una célula anterior.
- Toda célula contiene material hereditario donde se encuentran las características del ser vivo y que serán transmitidas desde una célula madre a sus hijas.

Esta teoría fue desarrollada por varios investigadores entre los que cabe resaltar a Schwann y Schleiden (1839), Virchow (1858) y Santiago Ramón y Cajal (1906).

3. La célula

Aplicando la teoría celular, sabemos que todos los organismos están compuestos por células, pero las células pueden ser de distintos tipos. Además, los seres vivos pueden estar formados de una o más células.

Las células se clasifican atendiendo al grado de complejidad que presentan en su estructura. De este modo se distinguen:

- Célula procariota: Son todas aquellas cuyo material genético no se encuentra protegido por una membrana y el citoplasma no está compartimentado. Es el tipo celular más sencillo.
- Célula eucariota: Son todas aquellas cuyo material genético se encuentra en el interior de una estructura, el núcleo, protegido por una membrana. El citoplasma está compartimentado. Es el tipo celular más complejo.

Los organismos están formados por células. Según el número de ellas que presenten pueden ser de dos tipos:

- Organismos unicelulares:

Son aquellos que están formados por una sola célula. La célula realiza todas las funciones vitales. Pueden ser procariotas o eucariotas. Ejemplo de este tipo de organismos son las bacterias, las algas cianofíceas, los protozoos y muchas algas eucariotas.

A veces viven en grupos estables, denominados colonias. En este caso, unas células realizan un tipo de función y otras células otro. Sin embargo, cada célula puede vivir de forma independiente de la colonia, asumiendo todas las funciones vitales.

- Organismos pluricelulares:

Son seres vivos, todos ellos eucariotas, formados por muchas células. Todas las células del organismo han surgido a partir de una única célula que ha formado a las demás. Por ello, todas las células presentan la misma información genética, aunque no la expresen de la misma manera.

Las células no sobreviven aisladas, ya que pierden algunas capacidades, con el fin de especializarse en una función concreta. Así se forman los distintos tejidos que pueden formar un organismo pluricelular.

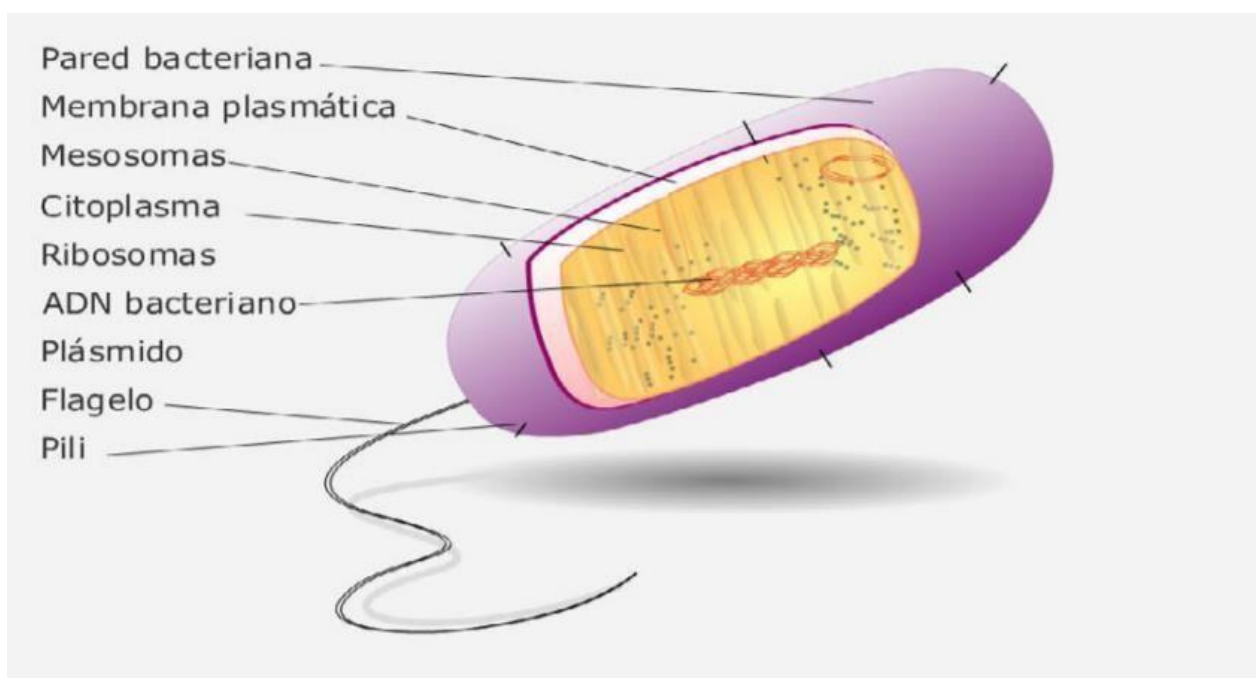
Ejemplo de organismos pluricelulares son los animales, incluida la especie humana, las plantas, los hongos y muchas algas eucariotas.

La célula procariota

Las células procariotas no contienen núcleo que proteja al material genético. Los organismos procariotas son las bacterias y las algas cianofíceas. Todos ellos pertenecen al Reino Moneras.

Generalmente presentan las siguientes partes:

- Pared rígida que le da forma.
- Membrana plasmática que les separa del medio donde viven y que controla el paso de sustancias. Presenta unas arrugas hacia su interior que se denominan mesosomas. En ellos se realiza gran cantidad de actividades celulares, como fijar el ADN, realizar la respiración celular, produciendo energía o controlar la división de la célula.
- Citoplasma, que está lleno de agua y contiene gran cantidad de sustancias disueltas, gotas de lípidos o inclusiones de sustancias de reserva como el almidón. En el citoplasma se realizará el conjunto de reacciones químicas que le permiten a la célula sobrevivir. Esto es, el metabolismo celular.
- Ribosomas, son los lugares donde se construyen las proteínas.
- ADN, que es el material genético que controla la actividad celular. El ADN se encuentra formando una estructura circular, constituye el único cromosoma de la célula. Parece en una zona del citoplasma denominada nucleóide.
- Plásmidos, pequeñas secuencias de ADN circular extracromosómico que le confieren a la célula la capacidad de intercambiar material genético con otras células o resistencia frente a antibióticos.



Muchas bacterias poseen flagelos, que son estructuras que permiten que la célula se mueva

Otras bacterias presentan Pili que son estructuras rígidas que parten de la membrana celular. Sirven para que las células se conecten y así puedan transmitirse información.

AMPLIACIÓN DE BACTERIAS

Algunas bacterias poseen una cápsula viscosa. La cápsula es una estructura de protección frente a agentes bactericidas, aunque también les permite asociarse a otras bacterias.

Las bacterias se presentan solas o formando colonias. En estas colonias no aparece ningún tipo de especialización celular. Las bacterias que se separan de la colonia pueden vivir de forma independiente.

Las bacterias pueden tener distintas formas. Pueden ser alargada (bacilo), redonda (coco), alargada con un flagelo (vibrio) o en forma de muelle (espirilo).

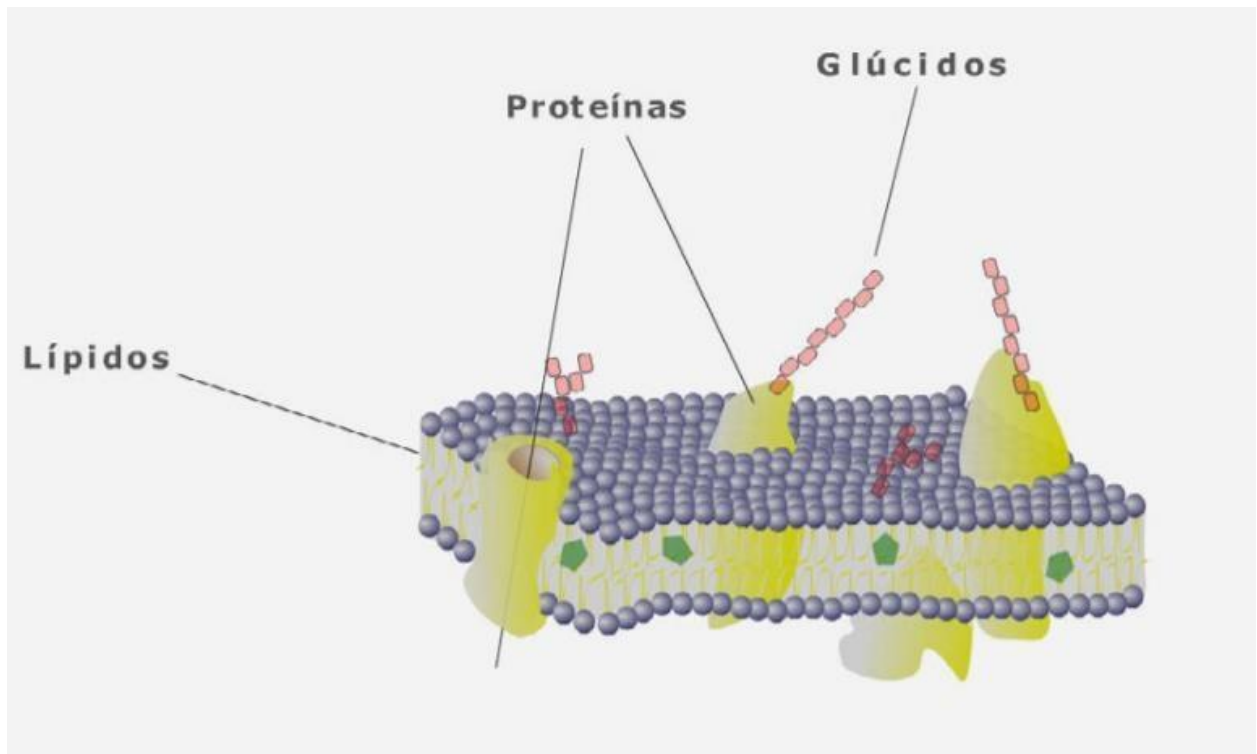
Las algas cianofíceas, o cianobacterias, son células procariotas muy grandes, que contienen tilacoides en su interior. Éstos son unas bolsas membranosas que poseen clorofila. Con ella hacen la fotosíntesis.

La célula eucariota

La célula eucariota tiene el material genético protegido por una membrana formando el núcleo, además en citoplasma aparecen unas estructuras denominadas orgánulos celulares que realizan distintas funciones.

4. Partes de la célula eucariota

- **Membrana plasmática:** formada por lípidos , proteínas y una pequeña proporción de glúcidos. Los lípidos se organizan en dos capas e impiden el paso de cualquier sustancia polar. Las proteínas suelen situarse atravesando las dos capas de lípidos creando unos canales por donde se regula el paso de sustancias. Los glúcidos sólo se encuentran en el exterior de la membrana formando una capa que puede captar información del exterior. Es el límite celular, controla el paso de moléculas y recibe los estímulos producidos en el medio.

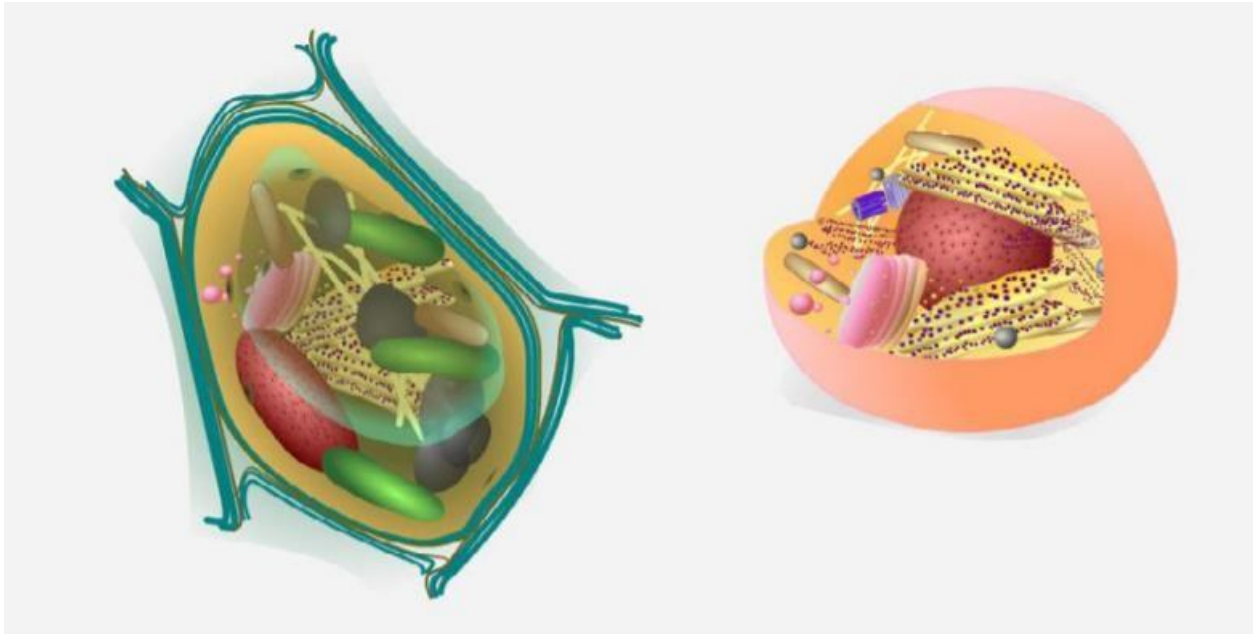


- **Pared celular:** es una estructura dura y en algunos casos muy gruesa, formada por glúcidos de tipo Polisacárido, como la celulosa. Es un esqueleto externo que proporciona una forma definida y estable a la célula. También impide que la célula se rompa cuando absorbe mucha agua. En las paredes aparecen pequeños poros para la entrada de agua, nutrientes y gases. Solo aparece en células vegetales.
- **Citoplasma:** se encuentra entre la membrana plasmática y el núcleo. En él se encuentran los orgánulos y el citoesqueleto, incluidos en el hialoplasma.
- **Citoesqueleto:** estructura formada por proteínas. Es el esqueleto celular.
- **Ribosomas:** están formado por dos subunidades de ARN y proteínas. Sirven para la construcción de proteínas gracias a la información suministrada por el ARN mensajero.
- **Centríolos:** son estructuras cilíndricas huecas formadas por microtúbulos. Organizan la construcción del citoesqueleto, el huso acromático y las estructuras del movimiento, cilios y flagelos. Sólo aparecen en células de tipo animal.
- **Cilios y flagelos:** son prolongaciones filamentosas formadas por microtúbulos de proteína rodeados de membrana plasmática. Los cilios son cortos y pueden aparecer cubriendo toda la superficie celular o una determinada zona. Los flagelos son largos y poco numerosos. La función de estas estructuras está relacionada con el movimiento celular o con producir pequeñas corrientes para captar los nutrientes cercanos.
- **Retículo endoplásmico:** orgánulo formado por túbulos contorneados y vesículas aplanadas o redondeadas. Se encuentran por todo el citoplasma relacionándose entre si. Su función consiste en sintetizar, transformar, acumular y transportar sustancias. También forma vesículas que darán lugar a otros orgánulos de la célula.

Existen dos tipos de retículo endoplásmico:

Retículo endoplásmico rugoso, presenta aspecto rugoso por tener asociados ribosomas a la membrana del orgánulo. Su función es producir proteínas que actúen en el interior de una vesícula o en el exterior de la célula.

Retículo endoplásmico liso, sin ribosomas. Su función es sintetizar lípidos.



- Aparato de Golgi: está formado por sacos y vesículas que provienen del retículo endoplásmico. En aparato de Golgi se transforman sustancias producidas en el retículo endoplásmico. También se generan vesículas que pueden unirse a la membrana, liberando su contenido al exterior, o bien dar origen a otros orgánulos.
- Lisosomas: son orgánulos formados por vesículas redondeadas llenas de enzimas digestivas, que realizan la digestión celular. Los lisosomas provienen del aparato de Golgi.
- Vacuolas: vesículas grandes y redondeadas. Acumulan en su interior todo tipo de sustancias, como pigmentos, sustancias de reserva, de desecho y sobre todo agua.
- Mitocondrias: Son orgánulos grandes y ovalados, con doble membrana. La externa es lisa, la interna presenta repliegues denominados crestas. Se presentan en la célula en número variable pero son muy numerosas si la célula necesita consumir mucha energía. El interior de la mitocondria se llama matriz mitocondrial. En la matriz encontramos ADN circular, ARN y ribosomas, como las bacterias. Son capaces de formar proteínas y de dividirse.

La función que realizan las mitocondrias es producir la mayor parte de la energía que necesita la célula, mediante procesos de oxidación de materia orgánica. Para ello, utiliza materia orgánica y oxígeno, liberando energía y dióxido de carbono. Este proceso se denomina **respiración celular**.

Mitocondria



- Cloroplastos: Son orgánulos propios de la célula vegetal. Son grandes, con formas variadas y con doble membrana. La externa es lisa y a la interna se le asocian vesículas alargadas llamadas lamelas, sobre estas se depositan vesículas discoidales de color verde denominas tilacoides o granum que contienen pigmentos fotosintéticos.

Los tilacoides se agrupan formando pequeñas pilas llamadas grana. El espacio libre de vesículas es el estroma del cloroplasto, donde se encuentra el ADN circular, ARN y ribosomas, similares a las de bacterias. Estos orgánulos tienen capacidad de dividirse y de formar proteínas. Los cloroplastos son orgánulos que utilizan la luz y el agua para transformar materia inorgánica (CO_2) en materia

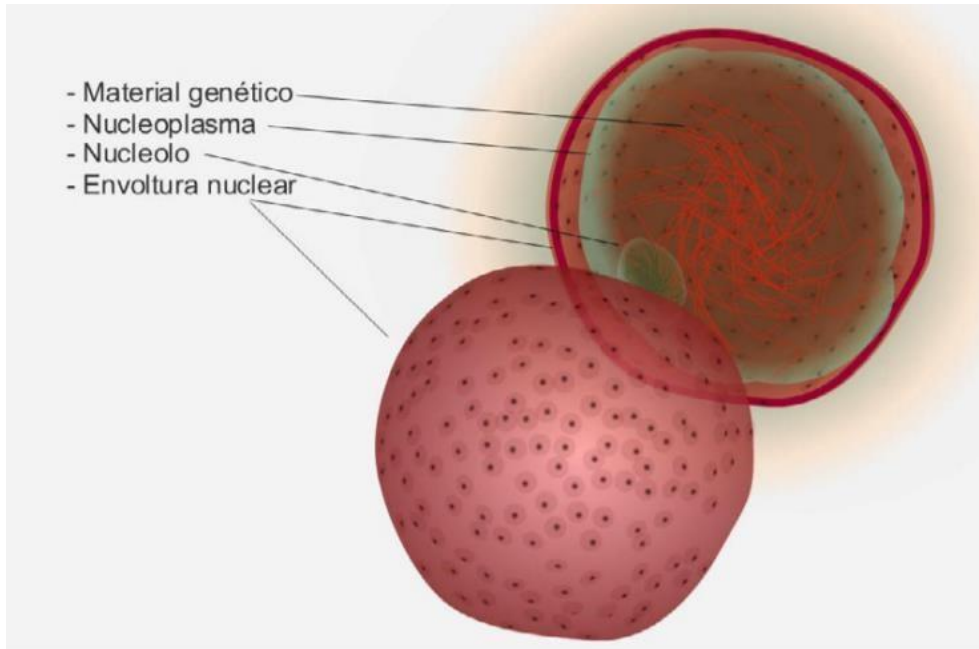
orgánica (glucosa). A este proceso se le conoce como **fotosíntesis**. Existen otros tipos de plastos en las células vegetales. Estos orgánulos suelen acumular materia de reserva o sustancias coloreadas.

Cloroplasto



- El núcleo es la estructura característica de la célula eucariota. Se distinguen las siguientes partes:
 - Membrana nuclear, formada por dos membranas que provienen del retículo endoplásmico. Toda la superficie está salpicada de poros por los que entra y sale información.
 - Nucleoplasma, sustancia similar al hialoplasma.

- Nucleolo, es una zona muy densa formada por ADN, ARN y proteínas. Es el lugar donde se forman los ribosomas
- ADN o material genético, se encuentra condensado en forma de cromatina. El ADN contiene la información genética y controla la actividad celular.



Cuando la célula entra en división la cromatina se espiraliza hasta formar los cromosomas. Las partes de un cromosoma son las siguientes:

- Cromátidas, son partes idénticas, contienen la misma información genética.
- Centrómero zona constreñida del cromosoma.
- Brazo, zonas situadas por encima o por debajo del centrómero. Los brazos contienen distinta información genética.

No todos los cromosomas son iguales. Atendiendo a la longitud de los brazos cromosómicos se clasifican en cromosomas metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos y telocéntricos.

5. Funciones celulares

Todo organismo realiza una serie de funciones para mantenerse con vida y generar individuos como él.

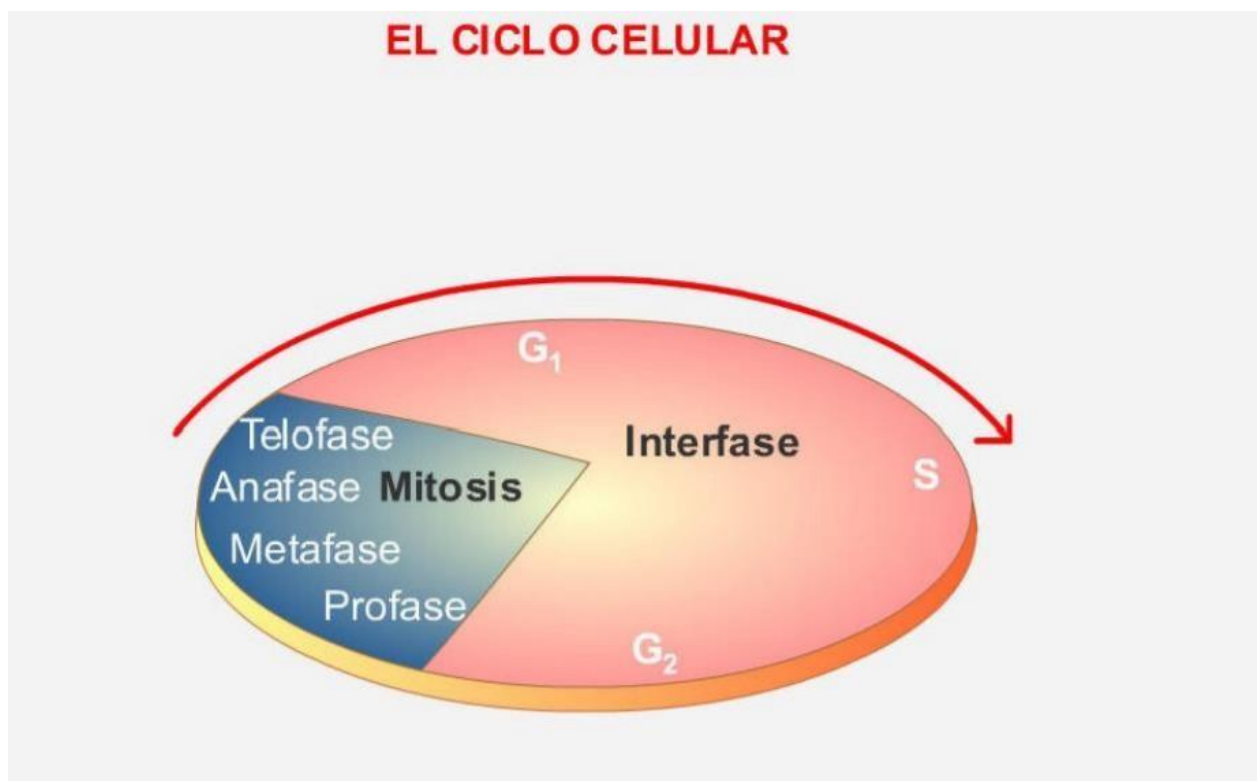
La célula es el ser vivo más sencillo aun así realiza también esas funciones.

- **Función de nutrición.** Consiste en la toma de nutrientes y posterior transformación para poder crecer, relacionarse o dividirse.
- **Función de relación.** Es el conjunto de procesos encaminados a generar una respuesta (tactismos) frente a los cambios producidos en el medio (estímulos).
- **Función de reproducción.** Corresponde a los mecanismos que establecen las células para dividirse con el fin de acrecentar su número de individuos de la especie.

6. Funciones celulares

Es el conjunto de cambios que sufre una célula desde su formación a partir de una división celular hasta que se divide para formar dos células nuevas.

El ciclo celular tiene distinta duración entre las células de diferentes seres vivos, incluso entre células del mismo ser vivo. En todo caso, la mayor parte del ciclo está ocupada por la interfase. Después de ella se produce la división celular.



INTERFASE

Esta fase es la que no presenta grandes cambios visibles en la estructura de la cromatina. Sin embargo, la célula se encuentra en plena actividad de síntesis de todo tipo de sustancias, incluidas las necesarias para dividirse después de la interfase.

Se divide en 3 periodos llamados **G1**, **S** y **G2**. El primer periodo aparece después de la división que originó la célula, por lo que debe sintetizar gran cantidad de moléculas y aumentar su tamaño, incrementando el número de orgánulos heredados de la célula que la ha originado.

- Cuando la célula se va a volver a dividir debe hacer una duplicación de ADN, una vez sintetizadas en la fase G1 todas las sustancias necesarias para este proceso. En caso que la célula no vaya a dividirse no necesita duplicar su información genética y el ciclo se bloquea en una fase denominada G0. Este bloqueo se da en las neuronas, las células musculares, las células de la epidermis que se llenan de queratina y otros tipos celulares que se diferencian para cumplir su función específica dentro del organismo, perdiendo la capacidad de división.
- **Síntesis de ADN** La fase S consiste en la duplicación del ADN. En este proceso la célula gasta mucha energía para hacer una copia idéntica de la información genética que contiene. El proceso se basa en la adición de nucleótidos de bases complementarias a las hebras ya existentes. De cada hebra de la doble hélice se hace una hebra nueva. Una vez completado el proceso, la célula contiene la información genética por duplicado en cada cromosoma. De este modo, se podrá repartir en las dos células hijas formadas por la división celular.
- Antes de que se produzca la división celular y después de la duplicación del ADN, la célula entra en una fase denominada G2. En ella, la célula sintetiza gran número de proteínas implicadas en la creación del huso acromático. En las células de tipo animal se sintetizan nuevos centriolos. A partir de cada uno de los preexistentes se forma uno nuevo, perpendicular a él.

MITOSIS

La mitosis es una división celular de tipo asexual que forma dos células idénticas genéticamente entre sí y clones de la célula madre. Consiste en el reparto equitativo de la información genética y la posterior separación de las células al dividirse el citoplasma por citocinesis. Este último proceso no es necesario para que se produzca la mitosis.

La mitosis se divide en profase, metafase, anafase y telofase.

- **Profase** A nivel citoplásmico, las parejas de centriolos se han dispuesto lo más separado posible el uno del otro. Entre ellos se ha construido un citoesqueleto formado por microtúbulos. Esta estructura recibe el nombre de huso acromático. Se genera a partir de cada pareja de centriolos un áster de microtúbulos que crece hacia la zona ecuatorial de la célula. Los microtúbulos de un polo y otro contactan entre sí. La cromatina se condensa, formando los cromosomas. Se deshace el nucleolo.
- **Metafase** Es la fase de mayor duración. Se produce la colocación de todos los cromosomas en la zona central de la célula es la formación de una placa oscura llamada placa ecuatorial.

- **Anafase** Las cromátidas de cada cromosoma se separan cada una a un polo. Las cromátidas son arrastradas a los polos celulares, con lo que aparecen el mismo número de cromátidas en cada polo.
- **Telofase** La envoltura nuclear se organiza a partir del retículo endoplásmico rugoso, sobre las cromátidas que empiezan a descondensarse y se forma el nucleolo, necesario para sintetizar ribosomas.

Generalmente continúa el proceso con una citocinesis, en la que los citoplasmas de las dos células nuevas, se separa.

AMPLIACIÓN DE CITOCINESIS

En las células de tipo animal se produce un anillo contráctil que se contrae en la zona donde estaba la placa ecuatorial, estrangulando el citoplasma de esta región. Finalizando el proceso, el espacio es tan pequeño que la membrana plasmática se fusiona y separa una célula hija de la otra.

En las células de las plantas la citocinesis se produce por intervención de microtúbulos del citoesqueleto dispuestos en el ecuador celular y vesículas del aparato de Golgi que contienen las sustancias que forman la pared celular. Las vesículas se fusionan entre sí, formando un disco lleno de hemicelulosa y pectina. La membrana del disco se fusiona con la membrana plasmática, con lo que las dos células hijas quedan separadas y entre ellas aparece la lámina media. Esta pared primordial es compartida por las dos células y está atravesada en muchos puntos por puentes citoplásmicos, que forman los plasmodesmos.

La citocinesis implica un reparto de los orgánulos de la célula madre para las células hijas recién formadas. Este reparto se produce de forma equitativa cuando el citoplasma dividido es la mitad. Una vez dividida, la célula crece aumentando el número de orgánulos. En el caso de las mitocondrias y los plastidios, estos orgánulos tienen cierta autonomía de división, con lo que incrementan su número dependiendo de las necesidades fisiológicas de la célula.

No todas las citocinesis reparten por igual los componentes citoplásmicos. La gemación consiste en un modo de reproducción asexual en el que la célula madre duplica y aporta su información genética a la hija que recibe menos cantidad de citoplasma. Este modelo de división se produce en las levaduras.

MEIOSIS

La meiosis es un modelo de división celular en el que se produce intercambio de información entre cromosomas homólogos y se reduce a la mitad el número de cromosomas en las células formadas, por lo que son haploides.

Así, cuando dos células haploides se fusionen, la célula formada restablece el número de cromosomas de manera que permanece invariable este número a lo largo del tiempo. Por el contrario, el contenido de la información genética que aparece en esa nueva célula ha variado. Este avance evolutivo permite que aparezcan seres variados genéticamente, que pueden resultar mejor o peor adaptados que sus progenitores al medio ambiente en el que se desarrollan.

La meiosis ocurre en dos etapas de división, denominadas primera división meiótica y segunda división meiótica. Cada una de ellas se divide en 4 fases que reciben el nombre de profase, metafase, anafase y telofase.

PRIMERA DIVISIÓN MEIÓTICA

Profase I

La cromatina se condensa formando cromosomas, visibles al microscopio óptico, que se unen por sus extremos a la envoltura nuclear.

Los cromosomas homólogos (de una misma pareja) se juntan produciendo un emparejamiento en el que se produce intercambio de información genética (recombinación genética), mediante un sobrecruzamiento de las cromátidas.

A nivel citoplásmico se ha formado el huso acromático a partir de los microtúbulos que salen de las regiones polares, en las que se encuentra las parejas de centriolos, una en cada polo celular

Metafase I

Se origina la placa ecuatorial por la unión de los cromosomas homólogos a los microtúbulos del huso acromático.

Anafase I

Los cromosomas homólogos se separan, dirigiéndose cada uno a un polo opuesto de la célula. En cada polo aparece la mitad de cromosomas (n).

Telofase I

Los cromosomas alcanzan los polos celulares. En torno a ellos se forma la membrana y aparece el nucleolo. Generalmente se produce una citocinesis, que conlleva un reparto de citoplasma, que en muchos casos no es equitativo.

SEGUNDA DIVISIÓN MEIÓTICA

Entre la primera y la segunda división no se produce duplicación de ADN.

Profase II

Los cromosomas vuelven a condensarse, con sus dos cromátidas diferentes, resultado de la recombinación genética producida por el sobrecruzamiento. Desaparece el nucleolo y la envoltura nuclear y los cromosomas se adhieren a los microtúbulos del nuevo huso acromático.

Metafase II

Los cromosomas se disponen en el ecuador celular, formando la placa ecuatorial.

Anafase II

Las cromátidas de cada cromosoma se separan, cada una a un polo.

Telofase II

Se organiza una envoltura nuclear alrededor de los cromosomas que se van descondensando. Aparece el nucleolo y se reparte el contenido citoplásmico mediante una citocinesis.

RESULTADO DE LA MEIOSIS

El resultado obtenido es de 4 células (a veces, sólo una) con la mitad de información genética que la célula de la que se parte. Cada célula obtenida es diferente a las demás, ya que se ha producido una variabilidad grandísima, debido al reparto de los cromosomas homólogos y al reparto de las cromátidas. Además las cromátidas son diferentes de las que aparecían en la célula madre, debido a los intercambios generados por el sobrecruzamiento.

Las células obtenidas en la meiosis pueden fusionarse con otras, produciendo una nueva célula que tiene el mismo contenido genético que la célula inicial. Sin embargo, mediante este mecanismo es imposible que se forme una célula genéticamente idéntica a la inicial.

La meiosis implica un avance evolutivo en la forma de reproducción de los organismos al producirse un intercambio de materiales genéticos de distintas células, por lo que se generan células genéticamente nuevas, diferentes a las progenitoras. Esta variabilidad supone la posibilidad de adaptación de algunos organismos a las condiciones cambiantes en el medio donde viven, perviviendo los mejor adaptados.

7. Diferencias entre células

CÉLULA PROCARIOTA Y CÉLULA EUCARIOTA

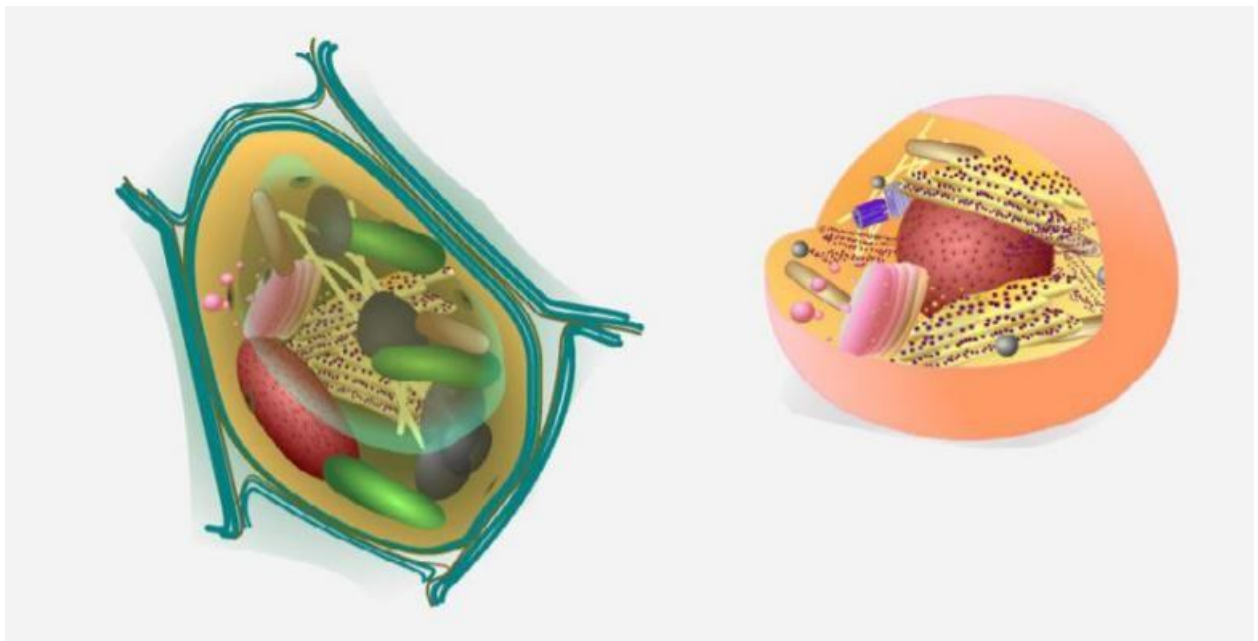
- La célula procariota no tiene núcleo protector del material genético. La célula eucariota sí presenta núcleo limitado por una estructura membranosa.
- El citoplasma de la célula eucariota se encuentra compartimentado, presentando orgánulos, mientras que en la procariota no aparece esta compartimentación.
- La célula procariota está protegida por una pared bacteriana distinta a la que envuelve a las células vegetales.
- Las células procariotas son organismos más primitivos que las células eucariotas.
- El ADN de células procariotas es circular, mientras que el ADN de eucariotas es lineal.
- Cuando presentan flagelos, la estructura es diferente en procariotas y eucariotas.
- La membrana plasmática de procariotas contiene más cantidad de proteínas que la membrana de las eucariotas.
- La célula procariota tiene invaginaciones en su membrana, denominadas mesosomas.



CÉLULA ANIMAL Y CÉLULA VEGETAL

Las plantas están formadas por células, igual que los animales. Sin embargo, aunque la mayor parte de estructuras celulares que presentan funcionan igual, tienen otras estructuras distintas a las de las células animales.

- La célula vegetal suele ser más grande que la animal y presenta una pared exterior, rígida, formada por celulosa. La pared celular da a la célula vegetal una forma constante y con aspecto poliédrico.
- Además, la célula vegetal contiene orgánulos fotosintéticos, de color verde por su contenido en clorofila. Estos orgánulos se llaman cloroplastos. Las células con cloroplastos son autótrofas. Sin embargo, las células animales son heterótrofas.
- Las células vegetales suelen contener una bolsa de almacén de sustancias, principalmente agua. A este orgánulo se le llama vacuola, que a veces es tan grande que ocupa casi todo el interior celular.
- Las células vegetales no presentan centriolos, aunque tienen citoesqueleto y forman huso acromático en su división.
- Cuando la célula se divide en dos, por mitosis, la división del citoplasma se realiza por la formación de una pared que la separa en dos partes, se conoce con el nombre de fragmoplasto. El resultado, igual que en la célula animal, es la formación de dos células hijas, idénticas entre sí e idénticas a la célula madre.



Examen V. Configuración: Fácil

Enunciado	Respuesta
En la mitosis se obtienen dos células genéticamente iguales a la célula madre	Verdadero
El aparato de Golgi se asocia a los ribosomas	Falso

Los microscopios se crearon después de enunciarse la teoría celular	Falso
El citoesqueleto de las células animales se organiza por los centriolos	Verdadero
La célula eucariota contiene material genético en un compartimento que denominamos núcleo	Verdadero
Una bacteria tipo coco tiene forma redonda	Verdadero
Los órganos unicelulares no sobreviven aislados	Falso
El nivel ecosistema incluye a los seres vivos que viven en un lugar y las relaciones que se establecen entre ellos	Verdadero
La membrana plasmática sólo aparece en células animales, las células vegetales presentan pared celular	Falso
La mitocondria tiene una membrana interna lisa	Falso

Examen V. Configuración: Difícil

Enunciado	Respuesta
La célula procariota tiene el material genético disperso por el citoplasma	Verdadero
En la meiosis se producen dos células con idéntica información genética que la célula madre	Falso
Algunas células procariotas pueden presentar cloroplastos	Falso
La teoría celular dice que la célula es la unidad anatómica y funcional de los seres vivos	Verdadero
El cloroplasto realiza la respiración celular	Falso

El retículo endoplasmático liso sirve para almacenar lípidos	Verdadero
Las proteínas se forman en los ribosomas	Verdadero
Los cilios y flagelos tienen la función de proteger a la célula	Falso
Dentro de los niveles de organización de la materia, el Carbono se encontraría en el nivel molecular	Falso
La célula procariota puede presentar plásmidos	Verdadero

5.3.2 Biología: “Inmunopatología-Autoinmunidad”

Material de estudio

INMUNOPATOLOGÍA III.EL LABORATORIO CLÍNICO EN EL ESTUDIO DE LA AUTOINMUNIDAD.

AUTOANTICUERPOS SISTÉMICOS Y ÓRGANO ESPECÍFICOS. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Una característica fundamental del sistema inmune es la de respetar los componentes propios del individuo donde asienta, aún cuando posee la cualidad de destruir cualquier sustancia extraña, como microbios. Desde hace varias décadas se sabe que esta capacidad de aceptación de los componentes propios del organismo se debe a un fenómeno conocido como tolerancia inmunológica, que consiste en la ausencia específica de respuesta del sistema inmune frente a un antígeno provocada por la exposición previa a dicho antígeno, ya sea propio (autoantígeno) o extraño.

En este proceso se basa el importante hecho de que el sistema inmune de un individuo no destruya a sus propios componentes que son previamente reconocidos como tales en el timo y en la médula ósea. Esto a su vez hace que cuando este proceso de tolerancia por alguna razón falla aparezcan. En este proceso se basa el importante hecho de que el sistema inmune de un individuo no destruya.

Conocer las bases moleculares y celulares de la tolerancia inmunológica no ha sido tarea fácil y ha constando un gran esfuerzo investigador.

Todo comenzó cuando Medawar en los años 40 realiza repetidos experimentos en los que observó, por ejemplo, que injertos de piel realizados de un ratón adulto a otro también adulto que expresan distintos haplotipos de histocompatibilidad son sistemáticamente rechazados. Sin

embargo observa que esto no ocurre cuando el injerto es realizado de un ratón adulto a otro ratón pero ahora recién nacido.

En esta misma línea de experimentación Medawar pudo demostrar también que si repetía el injerto de piel en el ratón recién nacido que había aceptado el trasplante pero pasado cierto tiempo y por tanto ya convertido en ratón adulto, éste seguía manteniendo la propiedad de no rechazarlo. Por el contrario si el trasplante era realizado de otro cepa de ratones con haplotipos de histocompatibilidad diferentes, se producía el rechazo del injerto. (Figura: Tolerancia duradera).



Figura: Tolerancia duradera. Cuando un ratón recién nacido es trasplantado con piel de un ratón de diferente cepa, no la rechaza debido a su estado de inmadurez inmunológica. Cuando éste ratón crece y se hace adulto, sigue manteniendo "memoria" de la experiencia anterior y no rechaza un segundo trasplante del mismo donante. Sin embargo sí rechaza un injerto de piel de otro tipo de ratón, lo que indica que la "memoria" es específica. Esto se interpretó como que el ratón adulto ha desarrollado un estado de tolerancia después del primer contacto con los antígenos de piel cuando era recién nacido.

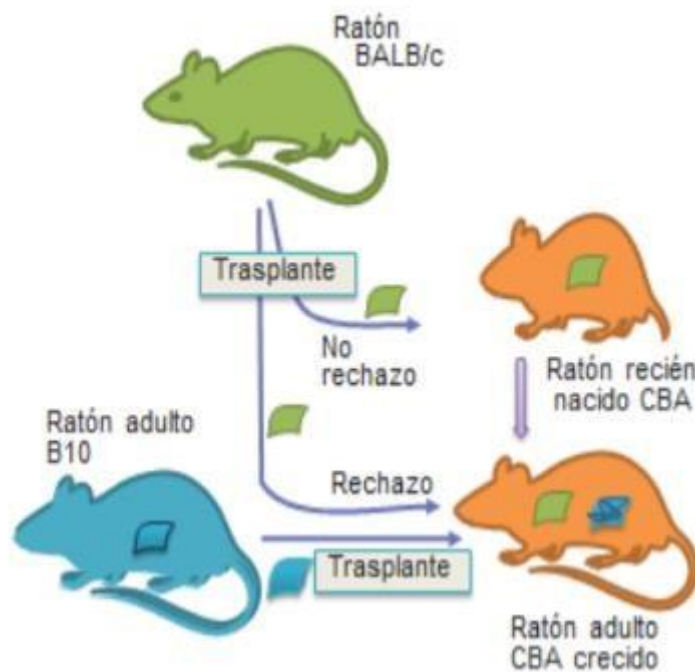
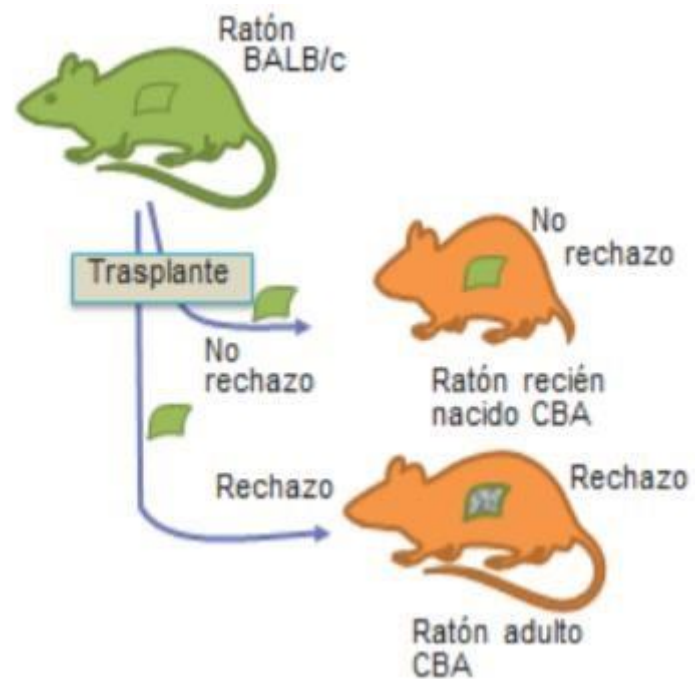
El sistema inmune requiere de un estricto control y autorregulación al objeto de que su funcionamiento sea lo más eficiente y ajustado a las necesidades defensivas de cada momento. De los muchos aspectos que requieren ser regulados destacan dos.

El primero es la necesidad de computarizar su respeto de los componentes propios del organismo donde asienta, con su función de ataque y defensa de todo lo extraño que implique un riesgo para su vida. De no darse esta circunstancia de no agresión de lo propio, conocida como tolerancia inmunológica, el sistema inmune en lugar de ser nuestro defensor se convertiría en nuestro enemigo en terminar con la vida de un individuo en cuestión de horas. En segundo lugar, el poder establecer un autocontrol del inicio, desarrollo y punto final de la propia

respuesta inmune. De no existir este tipo de intervención, el sistema inmune descontrolado no solo no nos defendería sino que sería una seria fuente de conflictos.

Analizaremos por separado estos dos aspectos, tolerancia inmunológica y control de la respuesta inmune.

Tolerancia Inmunológica



Conocer las bases moleculares y celulares de la tolerancia inmunológica no ha sido tarea fácil y ha costado un gran esfuerzo investigador. Todo comenzó cuando Medawar demostró mediante injertos de piel realizados de un ratón adulto a otro también adulto no emparentado son sistemáticamente rechazados. Sin embargo, observa que esto no ocurre cuando el injerto es realizado a otro ratón no emparentado, pero ahora recién nacido (Figura: Tolerancia duradera).

Al mismo tiempo Medawar pudo demostrar también que si repetía el injerto de piel en el ratón recién nacido que había aceptado el trasplante, pero pasado cierto tiempo y por tanto ya convertido en ratón adulto, éste seguía manteniendo la propiedad de no rechazarlo, aunque mantenía la capacidad de rechazar el injerto de piel de otros ratón distintos.

Esto indicaba que la capacidad de aceptar el injerto puede inducirse en animales recién nacidos y además que esta propiedad puede permanecer durante largo tiempo. Así Medawar, pudo concluir que el fenómeno de aceptación de injertos de piel en ratones se debe a un estado especial, que denominó **tolerancia inmunológica**.

Hoy sabemos que la tolerancia forma parte consustancial de la respuesta inmune e incluso conocemos sus características, que se pueden resumir en cuatro puntos: especificidad frente a cada antígeno, que es de carácter duradero y que se induce en el proceso madurativo de los linfocitos, **tolerancia central**, pero también en linfocitos ya maduros a nivel periférico, **tolerancia periférica**. Todo ello para evitar reacciones de autodestrucción del organismo por linfocitos autorreactivos donde asientan (Tabla: Tipos de tolerancia).

Tanto los linfocitos T como B, tienen mecanismos de tolerogenización distintos, que analizaremos seguidamente.

Tipos de tolerancia y mecanismos inductores		
Tipo células	Forma	Mecanismo
Linfocitos T	Central Periférica	Delección clonal
		Delección clonal
		Anergia linfocitaria
		Regulación por Treg
Linfocitos B	Central Periférica	Delección clonal
		Delección clonal
		Anergia linfocitaria
Células NK	Periférica	Anergia inducida por receptores inhibidores

Tolerancia linfocitos T

Al poseer los linfocitos T capacidad de producir citocinas que actúan sobre una gran variabilidad de células, hace que la tolerogenización de estas células sea esencialmente importante.

Tolerancia central linfocitos T.

Las células T se tolerogenizan en el timo en donde consiguen madurar sólo los linfocitos no autorreactivos. Este proceso se lleva a cabo en dos fases aparentemente contradictorios: la selección positiva de aquellos timocitos (futuros linfocitos) cuyo receptor es capaz de reconocer las moléculas propias presentadas por el HLA y la selección negativa que consiste en la eliminación de las células T autorreactivas, tal como se ha visto en capítulos anteriores (Figura: Tolerancia T central).

Tolerancia periférica linfocitos T.

En el timo el proceso de selección de clones autorreactivos no puede ser exhaustivo ya que se puede reducir dramáticamente el repertorio de linfocitos T disponible para responder a los antígenos ajenos, por lo que se mantienen en circulación ciertos clones capaces de reconocer antígenos propios de los tejidos "periféricos" (Figura: Tolerancia T periférica).

Normalmente estos clones a pesar de ser autorreactivos, no responden a los antígenos periféricos de cada organismo. La explicación a ello ha tardado tiempo pero ahora sabemos que en ello pueden intervenir diferentes factores, entre los que destacan: Ignorancia clonal, anergia clonal de linfocitos T, eliminación de clones autorreactivos y supresión por células T reguladoras.

Ignorancia clonal a linfocitos T.

Se entiende por ignorancia clonal el mecanismo por el cual los linfocitos T no detectan la presencia de células propias. Se incluye como una situación especial pero que en realidad no corresponde con una situación de tolerancia puesto que no ha habido ningún elemento inductor. Esto es por ejemplo lo que ocurre por la presencia de barreras anatómicas interpuestas entre las células del organismo y los linfocitos T autorreactivos. El resultado es que los clones autorreactivos se mantendrán indiferentes frente a células que, si bien contienen antígenos reconocibles por ellos, se encuentran aislados y por tanto inmunológicamente ausentes.

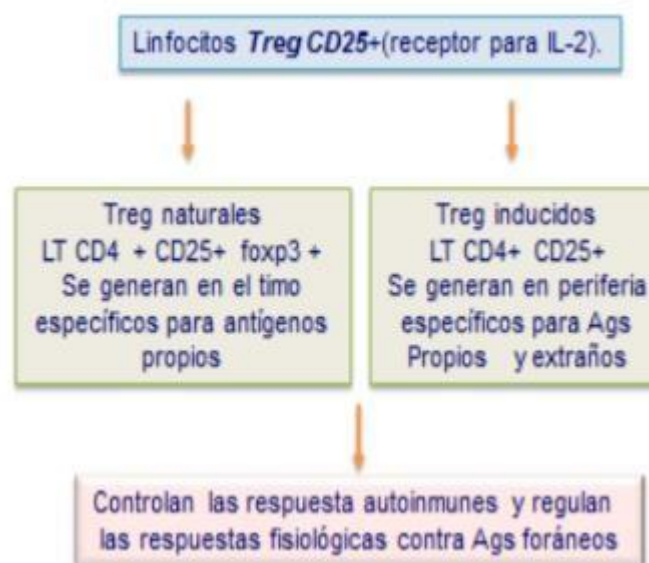
El mecanismo de ignorancia clonal fue puesto de manifiesto cruzando una línea de ratones transgénicos que expresaban un antígeno viral en un tejido periférico (las células beta del páncreas) con otra línea que expresaba el gen para las cadenas alfa y beta del TCR capaz de reconocer dicho antígeno viral (de hecho un péptido) en ese contexto de moléculas de histocompatibilidad (Figura: Una prueba de ignorancia clonal).

Anergia de clones T autorreactivos.

Se ha demostrado que algunos linfocitos T circulantes autorreactivos no proliferan en respuesta a ciertos autoantígenos se denomina **anergia**. Se cree este fenómeno aparece como consecuencia de una activación incompleta de los linfocitos por falta de una segunda señal. Esto se debe a que esta segunda señal, sólo se produce cuando las células presentadoras de antígenos interactúan con los linfocitos T después de reconocer agentes patógenos. De modo que si esto no sucede y están presentando exclusivamente antígenos propios no expresarán moléculas coestimuladoras y los linfocitos que reconozcan los péptidos propios en ausencia de esta moléculas, quedan en una situación de no respuesta, anergia, ante ulteriores estímulos. Un caso especial de la **anergia** es cuando la inhibición clonal ocurre después del momento en el que la estimulación se pone en marcha, y una serie de mecanismos reguladores que terminan por inhibir la proliferación del clon correspondiente. De entre estos mecanismos inhibidores el más conocido es aquel en el que interviene la molécula de superficie CTLA-4 (cytotoxic-T-lymphocyte associated protein 4) también denominada CD152. Ello se debe a su mayor afinidad por el CD80, que es el ligando del CD28 y a su acción inhibidora de todo, lo cual veremos más extensamente en el apartado dedicado a la regulación del sistema inmune.

Eliminación de clones T autorreactivos.

Se trata de la muerte de linfocitos mediante apoptosis con lo cual desaparecen ciertos clones autorreactivos, delección clonal, con lo cual ocurre generalmente en dos situaciones: una en la que debido a estímulos insuficientes de los linfocitos por carencia de coestímulo, estos pueden producir ciertas proteínas que producen la muerte linfocitaria vía mitocondrial. La segunda posibilidad es por una sobre estimulación de los linfocitos, tal como puede ocurrir en las fases finales de la respuesta inmune frente a un patógeno, los linfocitos adquieren la capacidad de sintetizar FAS, que al unirse al FASL se desencadena un proceso de destrucción de estos linfocitos por apoptosis (Figura: Tipos de tolerancia T).



Acción mediada por células T reguladoras.

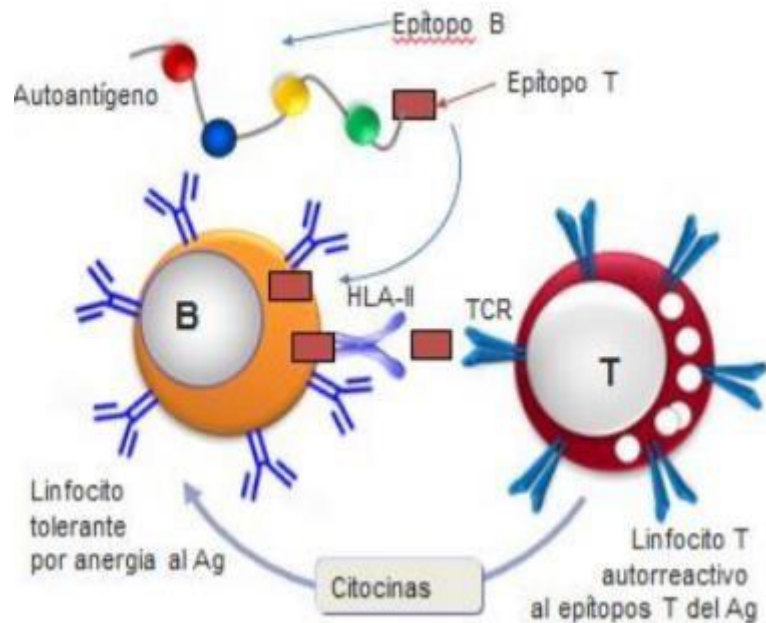
El descubrimiento por Gershon de que en el curso de la respuesta inmune se genera actividad supresora, es decir, mediadores capaces de inhibir la reacción inmunológica en marcha, llevó a la especulación sobre la existencia de células T con actividad supresora de la respuesta inmune.

En la actualidad, con una gran cantidad de datos, se puede afirmar que efectivamente existen **células T reguladoras**(Treg) que son de gran importancia dirigiendo el curso de la respuesta inmune. Se han identificado tres tipos diferentes de células T reguladoras: Células T reguladoras naturales, inducibles y reguladoras Th17.

Células Treg naturales.

Estas células que se caracterizan por ser CD4+CD25+ FOXP3 +, dependientes de IL-2 y desempeñan un papel central en el mantenimiento de la tolerancia a nivel periférico frente a antígenos propios. Representan un 10 % de los linfocitos T CD4+ y su ausencia se asocia con la presencia de enfermedades de tipo autoinmune. Su acción consiste en inhibir la producción de citocinas por las células Th1, Th2 y CTL mediante la liberación de IL-10 y TGF-beta (Figura: Tolerancia por Treg). **Células Treg de tipo inducible.** Son células CD4+ CD25+ que se generan a nivel periférico y tienen como función bloquear al sistema inmune frente a antígenos propios y extraños, de ahí su nombre de inducibles. Pueden ser de dos tipos: Células reguladoras productoras de IL-10 y células productoras de TGF-beta que se caracterizan y TGF-beta, respectivamente. Ambas poseen la capacidad de inhibir linfocitos T colaboradores y T citotóxicos. **Células T reguladoras Th17.** Estas células productoras de la citocina 17 han demostrado ser cruciales controlando la inflamación y las enfermedades autoinmunes por mecanismos muy flexibles y adaptables a cada circunstancia.

Tolerancia linfocitos B



Los linfocitos B al igual que los T, adquieren funciones tolerogénicas evitando producir anticuerpos contra los componentes propios. Sin embargo, como los linfocitos B requieren para su activación, el apoyo de citocinas producidas por los linfocitos T, si ya los T son tolerogénicos dificultan la acción a los B. En todo caso la tolerancia B, tanto central como periférica interviene de manera importante evitando enfermedades autoinmunes, sobre todo en las personas mayores.

Tolerancia central de linfocitos B

Los linfocitos B si en su proceso madurativo se encuentran con antígenos propios presentes en la médula ósea, mueren por apoptosis. Esto ocurre de tal forma que los linfocitos B inmaduros que no reciben señal alguna los son los únicos que consiguen culminar el proceso de maduración. Sin embargo, no todos los antígenos propios del individuo pueden alcanzar la médula ósea para inducir tolerancia de los linfocitos B, por lo que muchos de estos linfocitos abandonan la médula ósea con capacidad para reconocer moléculas propias. Afortunadamente, estas células B son controladas mediante mecanismos de inducción de tolerancia en los tejidos periféricos evitándose así complicaciones, tales como enfermedades autoinmunes.

Tolerancia B periférica

Entre los linfocitos B circulantes son muy numerosas las células capaces de reconocer auto antígeno. Afortunadamente linfocitos B autorreactivos, en su mayoría, no se activan por si solos ya que requieren señales en forma de citocinas proveniente de las células T colaboradores, cuyo repertorio es mucho menos autorreactivos y está mucho más regulado. La alta frecuencia de linfocitos B autorreactivos se explica porque éstos no sufren un proceso de selección negativa tan riguroso como el de los linfocitos T en el timo y de hecho se ha postulado que la autorreactividad B -de baja afinidad- es normal. Además la generación de diversidad de los receptores (Ig) de los linfocitos B incluye un mecanismo, **hipermutación somática**, que actúa en

el curso de la respuesta inmune y que, expandiendo de nuevo el repertorio, puede generar autoanticuerpos de alta afinidad.

Mecanismos de escape a la tolerancia



A pesar de los múltiples mecanismos, tanto centrales como periféricos, encargados de inducir y mantener la tolerancia inmunológica, en muchos casos fallan y consecuentemente dan lugar a enfermedades autoinmunes. Existen diversas circunstancias que explican este fenómeno de ruptura de tolerancia. Entre ellas destacan:

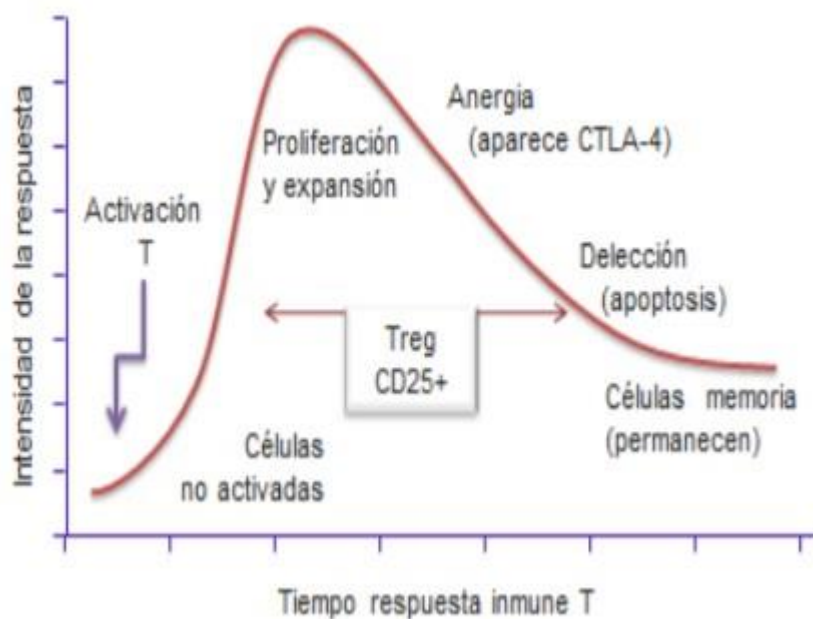
- La imposibilidad de contacto de células inmunocompetentes con autoantígenos que normalmente no son accesibles al sistema inmune, como ocurre en situaciones de daño tisular por ejemplo postraumático o inflamatorio.
- Fuerte activación de linfocitos B anérgicos por linfocitos T autorreactivos. En el caso específico de las células B, como veíamos anteriormente, necesitan para su completa activación la ayuda de los linfocitos T, por lo que aunque existan clones autorreactivos de células B, basta con que no lo sean los clones de linfocitos T que reconocen el mismo antígeno (aunque distintos epítopos), para que éstas se vuelvan anérgicas. Sin embargo, en algunos casos se producen mecanismos de escape de la tolerancia. Esto se debe a que las células B autorreactivas pueden reconocer epítopos de un antígeno que contiene otros epítopos reconocidos por las células T, con lo que al procesar y presentar esos epítopos a las células T éstas se activan y mandan segundas señales a los linfocitos B, suficientemente intensas que hagan que salgan de su estado de reposo y pasen a una nueva situación de autorreactividad (Figura: Escape tolerancia B).
- Activación masiva de linfocitos T o B, como consecuencia de infecciones. Por ellos muchas infecciones se consideran elementos causantes o coadyuvantes en etiopatogenia de enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple o la diabetes tipo I. Dentro de

este grupo se pueden considerar al menos tres supuesto distintos inductores de enfermedades autoinmunes por infecciones.

- Cuando se activa un gran número de clones por **superantígenos**, generalmente presentes en bacterias.
- Al aumentar la cantidad de citocinas activadoras e incluso de moléculas coestimuladoras por infecciones intercurrentes.
- Cuando hay similitud estructural de antígenos presentes en patógenos y autoantígenos, **mimetismo molecular**, lo que haría que la respuesta inmune generada por los patógenos durante una infección reconoce a antígenos propios y por tanto pueden atacar a antígenos propios.

¿Cómo se induce tolerancia inmunológica?

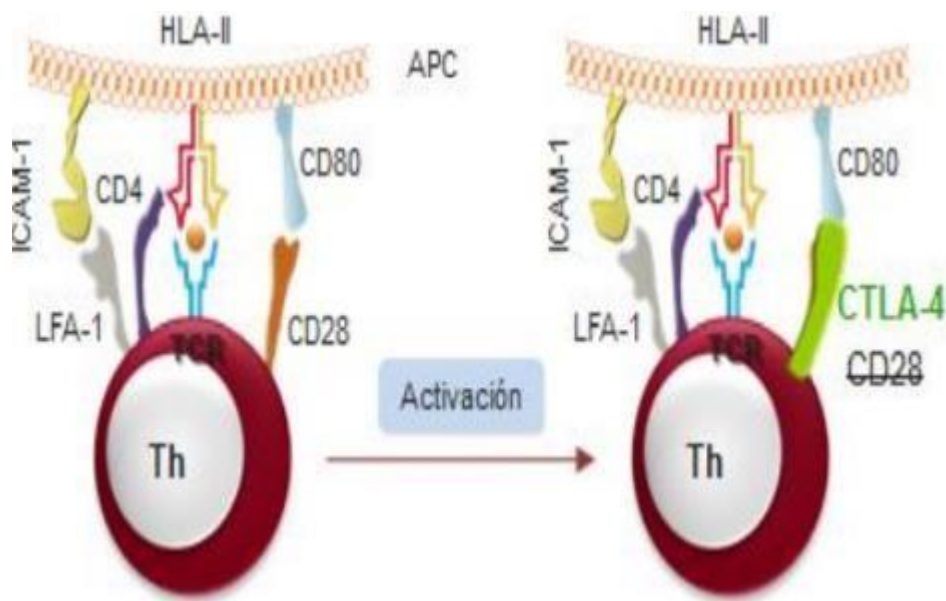
En múltiples situaciones clínicas es necesario producir un estado de tolerancia para evitar específicamente la destrucción de ciertos tejidos en caso de enfermedades autoinmunes o para evitar el rechazo de órganos trasplantados, entre otros.



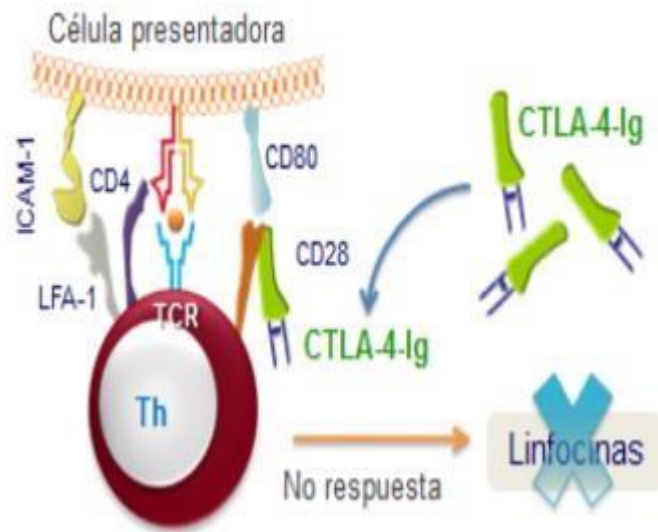
Hasta ahora el único remedio terapéutico disponible para estas situaciones era provocar una inmunosupresión generalizada e inespecífica. Esto aunque mejora el curso de las enfermedades de tipo autoinmune e incluso la supervivencia de órganos trasplantados, tiene el inconveniente de dejar al individuo en una situación de parálisis inmune que a su vez puede ser causa del padecimiento de enfermedades infecciosas. Por ello, los esfuerzos actualmente van encaminados a producir tolerancia selectiva frente a los componente deseados en cada momento, con lo cual se evitan los efectos colaterales tan indeseados.

Sin embargo, hoy sabemos que aunque la tolerancia se estableció fundamentalmente en el sistema inmune inmaduro del feto o del animal recién nacido, recientemente se ha demostrado que es posible inducir tolerancia en animales adultos. Esta posibilidad ha despertado obviamente un gran interés por su aplicación práctica en clínica humana, especialmente en el campo de la reumatología y de los trasplantes de órganos.

Los experimentos pioneros demostrativos de la inducción de tolerancia en adultos fueron realizados por Mitchinson en Inglaterra, quien demostró efectos tolerogénicos relacionados con el:



- **Forma de administración del antígeno.** Así la inyección endovenosa previa durante varios días de un antígeno soluble podía inducir, según la dosis administrada, tolerancia a inyecciones posteriores del mismo antígeno. También se ha demostrado que cuando los antígenos se administran por vía endovenosa son muy poco inmunogénicos mientras que cuando se hace vía subcutánea son muy inmunogénicos y más si se reclutan macrófagos mediante un adyuvante de Freud. Está demostrado que el coadyuvante de Freud hace expresar moléculas coestimuladoras gracias a la presencia de componentes bacterianos en el adyuvante que facilita la respuesta inmune, de ahí su uso en vacunas.
- **Cantidad de antígeno administrado.** Sabemos que dosis muy bajas o muy altas de antígenos inducen tolerancia mientras que existe una dosis media que depende de cada uno de los antígenos, que son capaces de inducir respuestas inmunes intensas (Figura: Ag y tolerancia).
- **Características fisicoquímicas del antígeno.** Los antígenos apolares y solubles son más tolerogénicos, al igual que ocurre con antígenos de peso molecular inferior a 6000 Dalton, probablemente porque difícilmente atraen a las células presentadoras de antígenos.



- **Tratamiento con IL-2.** En este caso se genera una activación incompleta (sin segunda señal) generando en consecuencia anergia de los linfocitos.
- **Bloqueo de moléculas coestimuladoras.** La estrategia de bloqueo de moléculas estimulantes se suele utilizar para bloquear la respuesta inmune en situaciones clínicas graves. Uno de estos procedimientos es el bloqueo del receptor CD28 por CD80, administrando CTLA-4 recombinante fusionado a un dominio de inmunoglobulina (CTLA-4Ig), como veremos al final de este capítulo. El bloqueo de la coestimulación asociado a determinadas terapias inmunosupresoras está abriendo la posibilidad de inducir tolerancia duradera en pacientes trasplantados, lo cual permitirá disminuir, e incluso interrumpir a medio plazo, las terapias inmunosupresoras, evitando los efectos indeseables asociados a las mismas.

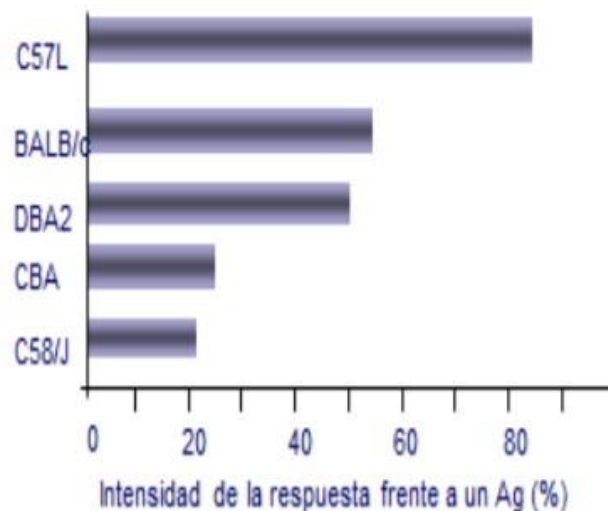
Sin embargo en la mayoría de los intentos realizados hasta ahora, mientras que la inducción de tolerancia puede prevenir en muchos casos la aparición de enfermedades autoinmunes o el rechazo de injertos, en muy pocos casos existen estrategias que permitan revertir enfermedades autoinmunes ya establecidas.

- **Control de la respuesta inmune.** El tipo de respuesta inmune requerida en cada momento debe de ajustarse en su inicio, desarrollo y terminación a cada una de las circunstancias que la motivaron. Hoy sabemos que, para este control el individuo dispone de múltiples sistemas de auto-regulación, entre los que destacan el tipo y cantidad de anticuerpos formados, las linfocinas intervinientes, la acción de los linfocitos T reguladores, la presencia o ausencia de moléculas de tipo activador o inhibidor, la red idiotipo-antiidiotipo, moléculas de histocompatibilidad presentes en cada individuo y la influencia del sistema endocrino y nervioso. Veamos los aspectos más sobresalientes de cada uno de estos elementos participantes.
- **Papel regulador de los anticuerpos** El tipo y cantidad de anticuerpos intervienen frenando en muchos casos la respuesta inmune. Esto se atribuye a que los anticuerpos formados bloquean el contacto del antígeno con la célula

B correspondiente, evitando su activación y diferenciación. Otra forma de inhibición se relaciona con el hecho de los complejos Ag-Ac formados se unan a células presentadoras de antígeno, ya que estas células tienen receptores Fc con lo que se facilitaría la endocitosis de los antígenos y así se bloquearía la respuesta inmune al faltar la causa desencadenante.

- **Función reguladora de linfocinas.** Las linfocinas, al actuar en la activación, proliferación o diferenciación de las células inmunocompetentes, intervienen de una manera diferente regulando la respuesta inmune. Esta función es tanto más atrayente en cuanto que pueden actuar bien facilitando o bien inhibiendo los procesos en los que intervienen. En concreto, algunas linfocinas poseen unos efectos inhibidores como son la IL-10 y el TGF-beta sobre la respuesta inmune, mientras como la IL-2, lo hacen activando la proliferación.
- **Función reguladora de linfocitos Treg.** Los linfocitos Treg ejercen un importante papel regulando la respuesta inmune, con la intervención de los tres tipos de células T reguladoras, ya estudiadas en este capítulo.
- **Función reguladora de moléculas activadoras e inhibidoras.** En cada uno de los escalones de la respuesta inmune intervienen receptores con función activante de las células inmunocompetentes, tales como el TCR, CD28, etc. y también receptores cuya acción es inhibitoria, como es el caso de los receptores ILT-2, KIR2DL, moléculas CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4) y PD-1 (Programmed Death 1), etc.

En concreto, en estadios finales de la respuesta inmune se activa la producción de CTLA-4 que posee mucha mayor afinidad por el CD80 que el CD28, pero su unión al CD28 no produce activación celular. De esta manera el organismo mediante su producción evita de manera fisiológica la estimulación de los linfocitos T, dejando a estas células sin la segunda señal. La molécula PD-1 actuaría de una manera equivalente al CTLA-4. Este es el fundamento de la utilización en terapias clínicas de "CTLA-4 soluble" para bloquear al sistema inmune, como veremos después. (Figura: Terapia con CTLA-4). Además, es conocido como a lo largo de una respuesta inmune frente a un estímulo, después de una fase de máxima expansión celular, se produce otra en la que van desapareciendo muchas de las células formadas (delección). En este declive interviene las células Treg e inductoras del proceso de apoptosis y muerte, con lo cual disminuye la cantidad de células, quedando sólo las células memoria (Figura: Regulación T).

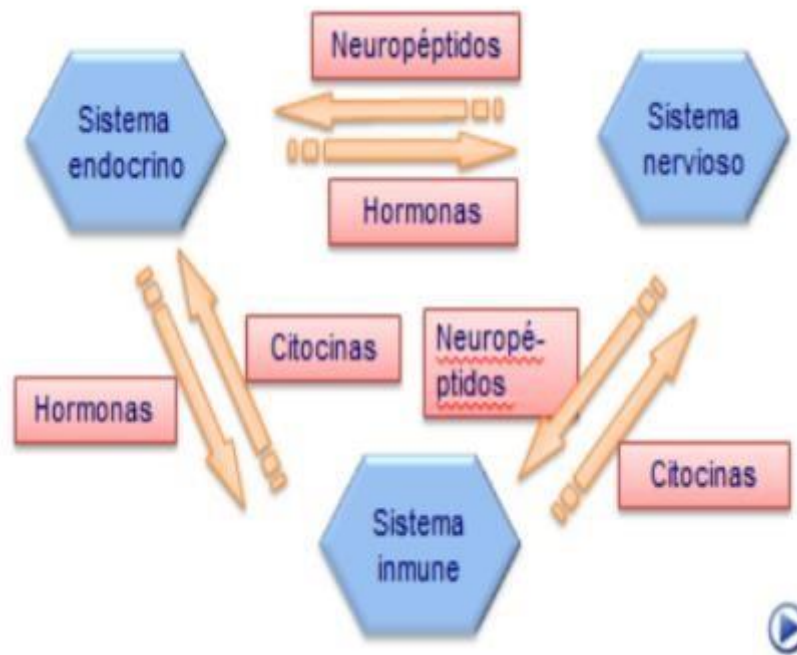


- **Función reguladora de la red idiotipo-anti-idiotipo** Otro mecanismo de regulación inmune relevante, se descubrió al observarse que determinantes antigénicos configurados por las partes variables de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas (idiotipos) pueden constituir en sí un amplio repertorio de autoantígenos. Estos autoantígenos se encuentran normalmente en muy pequeña cantidad para ser identificados por el sistema inmune, pero cuando un determinado clon es estimulado por su antígeno, el sistema inmune ya no puede ignorarlo y produce segundos anticuerpos (anti-idiotipo), que reconocería a dicho antígeno y tendrían además un efecto modulador que puede ser positivo o negativo. A este proceso se le denominó, **teoría de la red de anticuerpos**, (Figura: Teoría del idiotipo-antiidiotipo).
- **Inmuno-regulación del sistema nervioso y endocrino.** Es de destacar que el sistema inmune no trabaja aisladamente, sino que lo hace coordinadamente con otros sistemas del organismo y principalmente con el sistema nervioso y el sistema endocrino. La conexión sistema inmune y nervioso ha sido después ampliamente demostrada en ambas direcciones de tal manera que, en su conjunto, se mantiene la homeostasis del organismo de una forma integrada con participación de los sistemas inmune, nervioso y el endocrino. De ahí que se encuentre en permanente expansión una nueva área de la ciencia conocida como neuro-inmunoendocrinología (Figura: Interacción diferentes sistemas).

La confirmación original de este fenómeno se hizo cuando se demostró que durante la respuesta inmunitaria eleva los niveles de glucocorticoides, que como sabemos sus niveles son regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Así, el sistema nervioso que es receptor de múltiples estímulos, entre los que destacan los de estrés, y responde a los mismos mediante mediadores, como neurotransmisores y hormonas, llegan al sistema inmunitario sobre el que pueden actuar a través de las hormonas adrenalina y glucocorticoides. Todo esto puede demostrar algo que se conoce ya a nivel general y es que el estrés continuado deteriora al sistema inmune probablemente por acción directa de dichas hormonas, adrenalina y cortisol que tiene acción inmunosupresora. Para hacer posible esta rica interacción muchas de las células de estos tres sistemas,

inmune, endocrino y nervioso, poseen receptores que reconocen tanto a linfocinas, neurotransmisores y hormonas. De esta manera, las linfocinas, producidas mayoritariamente por el sistema inmune pueden ser reconocidas por células tanto del sistema nervioso como endocrino. De igual manera podemos decir de las hormonas, muchas de las cuales son reconocidas por el sistema inmune y nervioso, al igual que ocurre con los neurotransmisores que pueden ser reconocibles por células inmunocompetentes y endocrinas (figura: interrelaciones entre el sistema inmune, nervioso y endocrino)



- **Función reguladora de las moléculas HLA** El hecho concreto es que cada individuo responde de manera única y distinta frente a estímulos iguales. Esto fue originalmente demostrado en ratones con diferentes haplotipos de histocompatibilidad (H-2) en los que se observó que respondían de manera desigual aunque se les administrase un mismo antígeno. Así, a ciertos antígenos sintéticos responden de manera más intensa los ratones C57L que los BALB/c/ o los CBA (Figura: H-2 y respuesta Ags).

Esta manera diferente de responder a antígenos está claramente establecida en humanos. Por ejemplo existe en los individuos heterocigotos para HLA la infección de sida progresa de manera más rápida que los homocigotos. O que individuos HLA-B57 positivos poseen la cualidad de desarrollar más lentamente la enfermedad de sida. De esta manera podríamos ir citando una interminable lista de casos demostrativos de la influencia de las moléculas HLA en el desarrollo de la respuesta inmune. Antes de terminar este capítulo, hemos de indicar que a pesar del gran avance en el conocimiento de los procesos moleculares subyacentes del sistema inmune, aún nos hallamos lejos de comprender con detalle cómo se regula la respuesta inmune y más lejos aún de entender el funcionamiento global del sistema inmune.

Muestra de este desconocimiento es la gran cantidad de cuestiones que quedan por resolver tales como ¿Qué hace que se desregule la respuesta inmune?, ¿Por qué el sistema es a veces nuestro peor enemigo? Preguntas que dejamos en el aire esperando nuevos datos que aclaren estas cuestiones. **Bibliografía**

- MaciánF & García-Cózar F, Im SH, Horton HF, Byrne MC, Rao A. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell 2002, 109:719.
- Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. N Engl J Med. 2001, 344: 655.
- Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. Nat Rev Immunol. 2004, 4: 762-74.
- Muller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. Cell Mol Life Sci. 2005, 62: 1297-307.
- Hornef MW, Bogdan C. The role of epithelial Toll-like receptor expression in host defense and microbial tolerance. J Endotoxin Res. 2005, 11: 124-8.

2.-AUTOINMUNIDAD

2.1 MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

La Autoinmunidad patológica viene definida por reacciones de base inmunológica, habitualmente persistentes y de larga duración, en las que intervienen antígenos propios (autoantígenos). Su expresión clínica es la consecuencia de la alteración orgánica o funcional de las células, u órgano donde reside el antígeno que interviene en la reacción (enfermedades autoinmunes organoespecíficas). Cuando complejos de autoantígeno-autoanticuerpos, circulan por la sangre y se depositan en diversos lugares del organismo, dan lugar a patología a nivel de diversos órganos, y constituyen la base de las denominadas enfermedades autoinmunes sistémicas o no órgano específicas. La idea de Autoinmunidad patológica lleva implícita, la de autoinmunidad fisiológica o natural. En efecto todos los individuos, tenemos linfocitos T y linfocitos B con potencialidad autorreactiva. Sin embargo como ha quedado dicho en el capítulo anterior, existen una serie de mecanismos que permiten que aquellos linfocitos autorreactivos potencialmente peligrosos sean eliminados física o funcionalmente.

CRITERIOS QUE DEFINEN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

No existen unos criterios definidos y aceptados internacionalmente que permitan incluir como autoinmune una determinada enfermedad. Sin embargo muchas de las que

actualmente se aceptan como autoinmunes lo son por combinar algunos o todos los criterios que apuntamos a continuación:

- Presencia en el suero del enfermo de autoanticuerpos reactivos con autoantígenos, presentes específicamente en el órgano o en algunas células del órgano diana de la enfermedad; o autoanticuerpos contra autoantígenos distribuidos de forma más general en el organismo.
- Presencia de autoanticuerpos fijados en las células o estructuras que sufren el proceso patológico.
- Demostración de que dichos autoanticuerpos juegan un papel patógeno en la enfermedad correspondiente.
- Presencia de infiltrados linfocitarios de forma crónica en los tejidos afectados.
- Demostración de que los linfocitos T aislados del órgano que sufre el proceso autoinmune, pueden ser activados in vitro por el autoantígeno putativo presentado adecuadamente.
- Existencia de modelos experimentales espontáneos o inducidos que remeden la enfermedad correspondiente en el hombre, y en los que se demuestre que el sistema inmunológico juega el papel fundamental en su instauración.
- Asociación en un mismo paciente de alguna otra enfermedad considerada de base autoinmune
- Mejoría del cuadro clínico con tratamientos inmunosupresores.
- La observación de que un órgano o tejido transplantado de un individuo idéntico, es rechazado de forma acelerada por el receptor, confirma el origen autoinmune del proceso que llevó a la necesidad de dicho trasplante. (Este hecho se ha visto en pacientes diabéticos transplantados con páncreas de gemelos idénticos).

FACTORES GENÉTICOS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Hoy sabemos que existen factores genéticos que imprimen susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades autoinmunes y en muchos casos el genotipo del complejo principal de histocompatibilidad influye en la susceptibilidad a desarrollar determinadas enfermedades autoinmunes como se trata en el capítulo HLA y enfermedad. Sin embargo, el mecanismo que relaciona la asociación de determinados alelos del complejo principal de histocompatibilidad con susceptibilidad a enfermedades autoinmunes no está aclarado y hay que dejar constancia del carácter incompleto de dichas asociaciones. Solamente una pequeña fracción de los individuos que presentan un determinado alelo HLA desarrollará la enfermedad con que dicho alelo se asocia.

FACTORES AMBIENTALES Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La concordancia de gemelos monocigotos para una enfermedad autoinmune no supera en ningún caso el 60%. En consecuencia debe haber factores no controlados genéticamente que intervienen en la expresión de las enfermedades autoinmunes. A dichos factores en general les denominamos factores ambientales. Entre ellos destacan los:

Agentes infecciosos

Es frecuente que una enfermedad autoinmune venga precedida de forma más o menos próxima de una enfermedad infecciosa. Los agentes infecciosos pueden poner en marcha una enfermedad autoinmune actuando de diversas maneras, por ejemplo:

- Actuando como superantígenos, pueden mediar la activación policlonal de linfocitos T y/o B y macrófagos y liberar gran cantidad de citocinas que rescatarían células anergizadas autorreactivas.
- Pueden causar la modificación de un autoantígeno, creándose un neoantígeno capaz de desencadenar una respuesta que actuaría sobre el autoantígeno.
- Virus infectando las propias células linfocitarias podrían destruir o alterar la función de determinadas poblaciones con capacidad reguladora de la respuesta.
- Los anticuerpos y/o linfocitos T generados en una respuesta inmune contra componentes de un agente infeccioso, pueden reaccionar en forma cruzada con ciertos componentes del propio huésped, al presentar estos últimos ciertos epítomos compartidos con el componente microbiano. Este fenómeno de reactividad cruzada entre componentes de un huésped y componentes de un agente infeccioso suele designarse como mimetismo molecular. El mimetismo molecular como mecanismo de enfermedad autoinmune, fue descrito por primera vez, al demostrarse que pacientes con fiebre reumática presentaban anticuerpos que reaccionaban con antígenos del estreptococo y con el tejido cardíaco.

El mecanismo de mimetismo molecular, es uno de los que en la actualidad tiene más predicamento para explicar la iniciación del fenómeno autoinmune. En esta dirección se han buscado moléculas en agentes infecciosos con epítomos reconocidos por linfocitos B y que se encuentren también en moléculas propias, y aun más importante moléculas conteniendo secuencias con los motivos requeridos para poder ser presentados por determinados alelos de antígenos de histocompatibilidad y que mimeticen péptidos propios. Epítomos con estas características se han encontrado en moléculas altamente conservadas en la filogenia, de todas ellas las más analizadas han sido las proteínas de estrés o de choque térmico (HSP heat shock proteins).

Las proteínas de estrés, son producidas por todas las células procariotas y eucariotas. Existen varias familias de estas proteínas cuya producción se incrementa rápidamente,

en situaciones de estrés o estímulos adversos para la célula (incremento de la temperatura, desecación, falta de glucosa en el medio, falta de otros nutrientes, irradiación ultravioleta, radiaciones ionizantes, estímulos inductores de apoptosis en general). Entre las proteínas de estrés equivalentes de distintos orígenes existe una alta similitud. La denominada HSP 70 de la Escherichia coli (E. coli) y del hombre tienen un 50% de homologías. Por otra parte dichas proteínas juegan un papel fundamental en el correcto plegamiento de determinadas proteínas a las que a veces acompañan temporalmente para translocarlas de un compartimento de la célula a otro.

En cualquier caso una respuesta inmunológica montada en principio contra epitopos o péptidos de la proteína de estrés del microorganismo podría reaccionar cruzadamente con proteínas de estrés propias y colaborar a que se establezca por un mecanismo de spreading (diseminación) respuesta contra antígenos propios, preferentemente contra la proteínas que acompañadas por las proteínas de estrés forman con ellas complejos moleculares.

Anticuerpos contra varias proteínas de estrés se encuentran en diversas enfermedades autoinmunes como diabetes tipo I, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus eritematoso. Intervienen en el desarrollo de enfermedades autoinmunes experimentales, como en la artritis por adyuvante, y posiblemente en aquellas que se consiguen por la inmunización de animales con extractos proteicos emulsionados con adyuvante completo.

Sustancias químicas.

Ciertas drogas como hidralazina y procainamida, pueden inducir la aparición de Lupus eritematoso sistémico (LES) y de determinados anticuerpos antinucleares. Otras como la alfa metil dopa pueden inducir anemia hemolítica por anticuerpos de la clase IgG. El halotane y ácido tienílico anticuerpos contra el citocromo P450 y hepatopatía. Por otra parte la administración de cloruro de mercurio a animales de experimentación les induce cuadro de LES con neuropatía y anticuerpos antinucleares. En este momento no se conoce con certeza el mecanismo de actuación de dichas sustancias en el desarrollo del fenómeno, pero una posibilidad es que modifiquen determinadas proteínas creando neoantígenos y que estos intervengan en la rotura de la tolerancia para los antígenos propios.

Factores hormonales

Las hormonas sexuales femeninas intervienen de forma aun no aclarada en favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. De hecho las enfermedades autoinmunes son en general mucho más frecuentes en mujeres que en varones. La relación mujer varón va desde 4:1 para la diabetes tipo I y para la artritis reumatoide, hasta 50:1 para la tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune clásica.

2.2 TIPOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes se clasifican clásicamente en: sistémicas o no específicas de órgano y específicas de órgano.

Entre las primeras se incluyen las que afectan a gran número de órganos y se asocian a menudo a hiperactividad de linfocitos B y a un número amplio y variado de autoanticuerpos. En este grupo destacan: LES, Artritis reumatoide, Esclerodermia, Dermatomiositis y Polimiositis. De todas ellas la verdaderamente sistémica y que sin duda presenta más alteraciones inmunológicas es el LES. Además la existencia de diversas cepas de ratones (NZBxNZW, MRL lpr/lpr ó n/n, BXSB, SWRxSJL), que de forma espontánea presentan un cuadro clínico y hallazgos inmunológicos muy similares a los del lupus del hombre, ha permitido conocer más a fondo diversos aspectos inmunológicos y genéticos de dicha enfermedad.

En las enfermedades autoinmunes específicas de órgano, como la miastenia gravis, el páncreo o la tiroiditis de Hashimoto, los autoanticuerpos se dirigen específicamente contra un órgano o un tipo celular concreto de un órgano determinado.

Existe un grupo de enfermedades autoinmunes difícilmente incluíbles en las dos anteriores clasificaciones, por compartir características de ambos grupos, esto es, afectar un órgano solo o preferentemente, pero tener autoanticuerpos contra estructuras antigénicas diversas sobre todo nucleares. Entre ellas destacan: la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, y el síndrome de Sjögren.

Autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes sistémicas

Una característica de las enfermedades autoinmunes sistémicas, es la presencia de autoanticuerpos frente a antígenos de localización intracelular y no órgano ni especie específicos. En general suelen denominarse anticuerpos antinucleares. El nucleoplasma, la matriz nuclear y el nucleolo, son los compartimentos en que dichos antígenos suelen estar localizados, aunque con la misma denominación de antinucleares se definen con frecuencia a algunos que reconocen antígenos de localización citoplásmica. Los antígenos diana suelen ser moléculas muy conservadas a lo largo de la evolución, como el ácido desoxirribonucleico (DNA) las histonas y ciertas enzimas intranucleares.

Algunos de los anticuerpos antinucleares (ANA), se han asociado específicamente a una determinada enfermedad, (e incluso a la prevalencia de determinados signos o síntomas), y se utilizan como marcadores para su diagnóstico. Esto ocurre con los anticuerpos anti DNA nativo y anti Sm en el LES, los anti Scl-70 en la esclerodermia difusa, el anti-centrómero en el síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), anti sintetasa de ácido ribonucleico (RNA) de transferencia en la dermatomiositis-polimiositis. Otros autoanticuerpos se encuentran en diversas entidades como los anti-histonas en el LES y en el lupus inducido por drogas, el anti U1 RNP en el lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y algunos casos de esclerodermia, anti La y anti Ro en LES y en el síndrome de Sjögren y otros muchos de menor significación.

Enfermedades autoinmunes específicas de órgano

Aunque algunos autores como McDevitt, preconizan que todas las enfermedades autoinmunes son específicas de órgano y que la única diferencia con las enfermedades autoinmunes sistémicas (como el LES), radicaría en que en estas últimas el órgano diana de la autoinmunidad es el núcleo de las células, lo cierto es que existen claras diferencias entre ambos tipos de enfermedades. En primer lugar la diversidad de autoanticuerpos que se encuentra en el suero de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas es mucho más amplia y variada que en las enfermedades de órgano, en las cuales los autoanticuerpos, y en conjunto la célula diana de la enfermedad, se limitan con frecuencia a un solo órgano, e incluso a antígenos concretos de algún tipo celular de dicho órgano. Por otra parte en las enfermedades específicas de órgano, los autoanticuerpos o son especie específicos o reaccionan con más alta afinidad con antígenos de la propia especie.

Además, en las enfermedades autoinmunes específicas de órgano solo se afecta el órgano diana, mientras que en las sistémicas, la repercusión del fenómeno autoinmune, alcanza diversas estructuras del organismo. Desde el punto de vista de la instauración de la respuesta autoinmune (y sin descartar alteraciones de la regulación inmunológica comunes a ambos tipos de enfermedades autoinmunes), todo hace pensar que en las enfermedades específicas de órgano existirían alteraciones cuantitativas o cualitativas relacionadas con alguno o algunos antígenos del órgano diana, mientras que en las sistémicas el factor más importante sería el fracaso de la regulación inmunológica con una hiperactivación policlonal aunque restringida de linfocitos B.

El número de enfermedades a las que se adjudica un mecanismo autoinmune específico de órgano, se ha incrementado con el tiempo, lo que se debe por una parte, al desarrollo de técnicas más sensibles para la detección de autoanticuerpos y, por otra al empleo de técnicas de estudio funcional, que permiten demostrar el efecto que producen dichos anticuerpos.

2.2.1 MECANISMOS PATOGENICOS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los mecanismos inmunológicos de daño tisular en las enfermedades autoinmunes son de los mismos tipos que los que operan en las reacciones inmunológicas denominadas de hipersensibilidad. En algunos casos el resultado final es la consecuencia de la reacción secuencial o simultanea de varias de ellas (ver Hipersensibilidad).

Cuando la respuesta autoinmune va dirigida contra antígenos presentes en las membranas basales como en el caso del síndrome de Goodpasture, la activación del complemento in situ conduce a la liberación de mediadores que concentran

granulocitos en la zona, los cuales liberan localmente enzimas lisosomales que conducen al daño de la membrana.

En algunos casos los autoanticuerpos van dirigidos contra receptores hormonales, y pueden actuar como activadores como en el hipertiroidismo de Graves. En otros los autoanticuerpos no activan sino que bloquean los receptores y conducen a una situación de hipofunción sin destruir tejidos, esta es la situación en un tipo de diabetes denominada insulino resistente, en la que anticuerpos contra el receptor de la insulina, interfieren con la acción de dicha hormona. En la miastenia gravis, los autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina, no solo bloquean los receptores de acetilcolina en la placa neuromuscular sino que facilitan la internalización y degradación de dichos receptores. En todos los casos descritos y por los mecanismos expuestos, los autoanticuerpos son patogénicos.

La adjudicación de responsabilidad patogénica en los casos de enfermedades autoinmunes no órgano específicas es más incierta. En el lupus eritematoso sistémico, los anticuerpos anti DNAs (de doble hebra) o nativo, mediante la formación de complejos DNA-anti DNA circulantes, se depositan preferentemente en riñones y piel en donde activan complemento. Los productos liberados durante la activación del complemento atraen y activan células fagocíticas a la zona. Dichas células vertiendo localmente sus enzimas lisosomales, y determinadas quimocinas, son las verdaderas efectoras del daño local.

Para otros muchos autoanticuerpos muy frecuentes y variados en el LES no se ha podido demostrar un papel claro en la patogenia. Solamente los anticuerpos anti Ro y anti La en los casos de lupus neonatal, se han demostrado patogénicos, produciendo en algunos casos bloqueo aurículo ventricular y lesiones dermatológicas denominadas eritema anular. El mecanismo de acción no queda claro, pero su patogenicidad si, ya que las lesiones guardan correlación con la presencia de tales autoanticuerpos en la madre, que los transfiere al hijo a través de la placenta. Las lesiones del niño remiten cuando el catabolismo de la IgG (y por tanto los autoanticuerpos transferidos de la madre) lleva a su desaparición.

Mientras que la patogenicidad de los autoanticuerpos es en general fácilmente demostrable, la de los linfocitos T no lo es. La complejidad del sistema que reconoce el linfocito T (péptidos en el contexto de antígenos de histocompatibilidad), constituye un sistema mucho más complejo que el de antígenos y anticuerpos, para analizar in vitro. Por otra parte el análisis in vivo por transferencia pasiva solo es posible en modelos animales, de modo que es a través de dichos modelos, que conocemos algunos datos a este respecto.

En este sentido se ha podido demostrar que linfocitos T obtenidos de animales con enfermedades autoinmunes, bien desarrollada de una forma espontánea como en el caso de la Diabetes tipo I en los ratones NOD, o bien inducida mediante la administración de antígenos o péptidos de dichos antígenos, como en la encefalomiелitis autoinmune experimental, son capaces de transferir pasivamente a animales de la misma cepa, la enfermedad correspondiente.

Los linfocitos T pueden producir lesiones por dos mecanismos fundamentalmente. Uno es dependiente de linfocitos T citotóxicos, que están mediados por perforinas, granzimas y apoptosis y el otro por linfocitos T colaboradores mediante la liberación de citocinas inflamatorias. En este último caso, es difícil entender como un mecanismo de este tipo podría actuar con tal finura como para destruir unas células y respetar otras intimamente relacionadas en el espacio (como ocurre por ejemplo con las células beta de los islotes pancreáticos en la diabetes tipo I). No obstante en modelos de transferencia pasiva en ratones se ha podido demostrar que células CD4+ con especificidad para antígenos presentes en células beta de los islotes, pueden mediar la destrucción de dichas células.

Recientemente se ha puesto en evidencia un nuevo mecanismo en la producción de lesiones tisulares en varias enfermedades autoinmunes: tiroiditis de Hashimoto, diabetes de ratones NOD, y síndrome de Sjögren. En estas entidades la concomitante expresión de Fas y Fas-L, en los tirocitos, células beta de los islotes pancreáticos y epitelio de las glándulas salivares, correspondientes a los órganos diana de las enfermedades antes enunciadas, lleva a la denominada muerte fratricida por mecanismo de apoptosis (la destrucción se produce entre las propias células al interactuar el Fas-L de unas con el Fas de las otras). Este mecanismo no requeriría en principio una respuesta autoinmune. Desde esta perspectiva las reacciones autoinmunes formarían parte de una fenomenología más amplia que conduciría a la destrucción de las células o tejidos involucrados.

La patogenia de las enfermedades autoinmunes puede dividirse en dos: mecanismos mediados por anticuerpos y aquellos procesos mediados por células. La capacidad patogénica de los autoanticuerpos puede llevarse a cabo por varios mecanismos, incluyendo la opsonización de factores solubles o células, activación de la cascada inflamatoria vía complemento o interfiriendo en las funciones fisiológicas de moléculas solubles o células. El síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por hemorragia pulmonar y glomerulonefritis grave, representa un ejemplo de anticuerpos que activan localmente la cascada del complemento y provocan la acumulación y activación de neutrófilos. El autoanticuerpo en esta enfermedad se une a la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV de la membrana basal. En el LES, la activación de la cascada de complemento y el depósito de inmunoglobulinas en el glomérulo renal son considerados los mecanismos más importantes de daño renal.

Por otra parte, los autoanticuerpos también pueden interferir en el normal funcionamiento de factores solubles o de actividades celulares. Los anticuerpos contra receptores hormonales pueden provocar la estimulación o la inhibición de la función de una célula concreta, así ocurre en la enfermedad de Graves donde los anticuerpos poseen una función agonista, uniéndose al receptor de la TSH (hormona estimuladora del tiroides) y provocando una estimulación excesiva de la actividad tiroidea (hipertiroidismo). Por el contrario, los anticuerpos que se unen al receptor de la insulina pueden provocar diabetes mellitus insulinoresistente por bloqueo de sus receptores.

En la tabla se exponen los distintos mecanismos de daño tisular en las enfermedades autoinmunes.

Mecanismos de daño tisular de origen autoinmune			
Efactor	Mecanismo	Diana	Enfermedad
Autoanticuerpos	Bloqueo o activación	Cadena alfa del receptor nicotínico de acetilcolina	Miastenia gravis
		Complejo fosfolípido beta 2-glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípido
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus insulinoresistente
		Factor intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulación	Receptor TSH	Enfermedad de Graves
		Proteinasa 3 (ANCA)	Granulomatosis de Wegener
		Caderina 1 epidérmica	Pánfago vulgar
	Activación del complemento	Cadena alfa 3 del colágeno IV	Síndrome de Goodpasture
	Formación de inmunocomplejos	ADN de doble cadena	Lupus eritematoso sistémico
		Inmunoglobulinas	Artritis reumatoide
Células T	Opsonización	Plaquetas	Púrpura trombótica autoinmune
		Antígeno Rh y antígeno I	Anemia hemolítica autoinmune
		Tioglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Mecanismo desconocido	Artritis reumatoide
			Esclerosis múltiple
Células T	Producción de citocinas	Mecanismo desconocido	Diabetes tipo 1
			Diabetes tipo 1

TSH: hormona estimuladora del tiroides; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos de los neutrófilos y monocitos

2.2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse en dos grandes grupos: enfermedades autoinmunes órgano-específicas y no órgano-específicas, en la tabla siguiente se recogen dichas enfermedades.

Clasificación

Enfermedades órgano-específicas

- Miastenia gravis
- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Guillain-Barré
- Enfermedad de Graves
- Tiroiditis de Hashimoto
- Síndrome poliglandular autoinmune
- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus insulinoresistente
- Enfermedad de Addison autoinmune
- Pénfigo vulgar
- Pénfigo foliáceo
- Dermatitis herpetiforme
- Vitiligo
- Alopecia autoinmune
- Anemia hemolítica autoinmune
- Púrpura trombótica autoinmune
- Anemia perniciosa
- Síndrome de Goodpasture
- Fiebre reumática

Enfermedades no órgano-específicas (sistémicas)

- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Sjögren
- Vasculitis necrotizante sistémica
- Granulomatosis de Wegener
- Síndrome antifosfolípido
- Espondiloartropatías seronegativas

3.-MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE AUTOANTICUERPOS

El laboratorio representa una ayuda importante para los clínicos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias. El laboratorio de autoinmunidad analiza y mide un número cada vez más elevado de autoanticuerpos diferentes, para lo cual emplea un abanico amplio de técnicas y métodos. La principal característica del laboratorio de autoinmunidad que, de alguna manera, lo diferencia de los otros laboratorios que emplean como técnicas básicas los inmunoanálisis es que determina anticuerpos (autoanticuerpos) y no antígenos. Al determinar anticuerpos, las técnicas de inmunoanálisis que se utilizan en los laboratorios de autoinmunidad deben emplear antígenos como reactivos.

La determinación de los ANA debe realizarse en muestras de suero, conservadas a 4º C hasta un máximo de 72 horas o bien congeladas a -20º C. Se desconoce el tiempo de conservación a esta última temperatura.

Los ANA se pueden detectar mediante diversas metodologías y distintos sustratos antigénicos utilizados con el fin de capturar a los autoanticuerpos circulantes. Los métodos mayoritariamente utilizados en la actualidad para la detección de estos anticuerpos incluyen la inmunofluorescencia indirecta (IFI) e inmunoensayos en fase sólida, como el inmunoanálisis enzimático (EIA), quimioluminiscente o fluorimétrico, y la inmunotransferencia (IT).

En cuanto a los sustratos antigénicos, se pueden utilizar células completas o secciones de tejidos, en el caso de la IFI, y antígenos nativos altamente purificados o recombinantes en los ensayos en fase sólida.

También existen, en la actualidad, nuevas tecnologías basadas en la citometría de flujo y las micromatrices de antígenos que permiten la determinación simultánea de un gran número de autoanticuerpos en una misma muestra. Los trabajos publicados hasta ahora presentan resultados similares a los de los métodos tradicionales, pero si llegan a imponerse supondrán un cambio importante en el manejo de los autoanticuerpos en el futuro. Todavía, a día de hoy, los comités de expertos no se han definido y no hay guías de práctica clínica (GPC) publicadas al respecto.

En las GPC publicadas hasta la actualidad se hace referencia únicamente a los ANA determinados por IFI y EIA.

TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE LOS AUTOANTICUERPOS

En la actualidad, los científicos de los laboratorios y los de la industria del diagnóstico están diseñando a un ritmo muy rápido nuevas tecnologías para el análisis y a evaluación de autoanticuerpos. El objetivo es conseguir una mejor reproductibilidad en la confirmación de un diagnóstico y la estimación de un pronóstico, con lo que, en última instancia, se mejora la calidad de la asistencia. Para conseguir estos objetivos, debe demostrarse la eficacia de estas pruebas en estudios con un número de pacientes suficientemente elevado antes de que pueda

aceptarse el uso clínico de un nuevo análisis. El conocimiento de estos datos requiere la colaboración de pacientes, clínicos experimentados y motivados y científicos del laboratorio, así como la cooperación de la industria del diagnóstico. En la Tabla se da una relación de las principales técnicas analíticas que se utilizan en los laboratorios de autoinmunidad. Durante los últimos años la tendencia más significativa en el laboratorio de autoinmunidad ha sido la sustitución gradual de las técnicas microscópicas (inmunofluorescencia indirecta) y otros métodos manuales como la inmunodifusión doble y la contrainmunolectroforesis por los inmunoanálisis con reactivos marcados y fundamentalmente por los ensayos inmunoanálisis, que requieren una menor destreza de los operadores, son más objetivos y pueden automatizarse con más facilidad.

Tabla Principales técnicas analíticas utilizadas en el laboratorio de autoinmunidad

- Aglutinación
- Inmunoprecipitación
- Turbidimetría
- Nefelometría
- Inmunodifusión doble
- Contrainmunolectroforesis
- Inmunofluorescencia
- Inmunoanálisis con indicadores marcados
- ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
- RÍA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
- Inmunotransferencia
- Transferencia puntual (dot blot)
- Transferencia Western

Inmunofluorescencia indirecta

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) ha sido y aún sigue siendo una técnica fundamental en los estudios de autoinmunidad. Inicialmente se empleaban cortes de tejidos de ratón o rata para realizar el análisis. Los cortes se fijan por medio de los métodos adecuados a los portaobjetos. Luego se incuban con las muestras y la unión de los autoanticuerpos presentes en las muestras con los correspondientes antígenos en los tejidos se detecta utilizando un antisero conjugado con un compuesto fluorescente. Los principales compuestos

fluorescentes que se utilizan en la IFI son el isotiocianato de fluoresceína (FICT) y la rodamina B. El FICT emite luz ultravioleta con fluorescencia verde manzana y la rodamina B da una fluorescencia naranja.

Los autoanticuerpos producen imágenes fluorescentes características que se denominan patrones de fluorescencia. De esta manera es posible tener una orientación y, en muchos casos, caracterizar el autoanticuerpo. Las principales ventajas de la IFI que la hacen aún una técnica indispensable en los laboratorios de autoinmunidad es la posibilidad de discriminar entre diversos patrones y que es un buen método de detección sistemática (screening). Las principales desventajas son la interpretación subjetiva, la gran variabilidad, tanto intralaboratorio como interlaboratorio, el que proporciona resultados semicuantitativos y que no puede automatizarse.

Un avance importante de la IFI en el estudio de autoanticuerpos fue el empleo de las células

HEp-2 en sustitución de los cortes de tejido para el análisis de los anticuerpos antinucleares (ANA) y los anticuerpos antimitocondriales. Las células HEp-2 son células epiteliales humanas procedentes de un carcinoma de laringe que poseen núcleos y nucléolos mayores, lo cual facilita su apreciación a microscopio y proporcionan una mayor sensibilidad para detectar cantidades pequeñas de anticuerpos y una expresión mayor de algunos antígenos. Además, la existencia de células en mitosis y diferentes fases del ciclo celular permite observar antígenos cuya expresión varía en las diferentes fases del ciclo. Las células HEp-2 poseen varias ventajas sobre los tejidos de roedores en los estudios de los ANA:

- Son un sustrato más sensible que permite la identificación de muchos patrones
- Su origen humano garantiza una mayor especificidad que la de los tejidos animales
- Los núcleos son mucho mayores de forma que pueden verse detalles nucleares complejos
- La monocapa celular asegura que son visibles todos los núcleos
- Las tasas de división celular son mayores de forma que se localizan con facilidad los antígenos producidos solo o en la división celular
- No hay una matriz intercelular que produzca fondo
- La distribución de los antígenos es uniforme

La mayor sensibilidad de las pruebas de ANA con células HEp-2 en comparación con los tejidos de roedor está unida a una menor especificidad. Así, tienen resultados positivos más pacientes con enfermedades diferentes del LES y las personas sanas. Para solventar este problema se ha recomendado un título de 1/160 como punto de corte más aceptable entre los sueros normales y anormales. Como se ha indicado antes, una de las objeciones que se han hecho a la IFI es su subjetividad y que no es posible su automatización. Recientemente, se han realizado trabajos que tratan de superar estos problemas. Se ha descrito un sistema de ordenador para clasificar los patrones de fluorescencia de las células HEp-2 en interfase para el diagnóstico

autoinmunitario . Diseñado como un sistema de apoyo, el operador capta con una cámara digital unida al microscopio los patrones representativos y los transfiere al ordenador. Utilizando un programa específico de análisis de imagen, extracción de características y algoritmos de aprendizaje de máquina, pueden obtenerse las características relevantes que describen a los patrones. El sistema puede emplearse para discriminar entre los sueros positivos y negativos y para una clasificación previa de los patrones principales.

Con relación a la automatización, en los últimos años se ha incorporado a los robot procesadores de las microplacas para ELISA la capacidad de manejar los portas con las preparaciones de las células o los tejidos. Estos sistemas añaden de forma automática los sueros, incuban las preparaciones, las lavan y las tiñen y añaden los conjugados fluorescentes. Dejan, de esta manera, las preparaciones listas para su análisis al microscopio.

Expresión de resultados. Títulos

Antes del análisis, las muestras de suero deben diluirse con una disolución isotónica y de pH neutro, normalmente, solución salina y tampón fosfatos. Para realizar una estimación de la concentración de autoanticuerpos en la muestra pueden efectuarse diluciones dobles seriadas a partir de la dilución inicial del suero del paciente. Los resultados se expresan en forma de título entendido como la mayor de las diluciones efectuadas a la muestra que proporciona fluorescencia específica apreciable. Se consideraran como negativos los títulos inferiores a 1/40, como positivos bajos los títulos superiores a 1/40 e inferiores a 1/160 y como positividad alta aquellos títulos iguales o superiores a 1/160. Cuando el valor discriminante se establece en 1/40, la prueba posee elevada sensibilidad y baja especificidad diagnóstica para el LES, mientras que cuando el valor discriminante se establece en 1/160, la sensibilidad es menor y la especificidad mayor.

Los títulos de dilución de ANA de 1/80 y 1/160 son los adecuados para la detección de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Estos resultados indican que un resultado negativo de ANA-HEp-2 a una dilución 1/80 es poco probable en pacientes con EAS, especialmente en aquellos con LES, esclerosis sistémica y SS.

El título de los ANA-HEp-2 es un parámetro relevante pero limitado para discriminar entre los ANApositivos. Por ello, aunque hasta ahora se ha recomendado realizar una dilución inicial a 1/80, para aumentar en individuos sanos y pacientes con EAS. la especificidad, en la actualidad, se recomienda el título de 1/160 como punto de corte mas aceptable para discriminar entre aquellos sueros de sujetos supuestamente sanos de los posibles patológicos, aunque el patrón de ANA sobre células HEp-2 es más sólido que el título para discriminar entre individuos sanos y pacientes con EAS.

Estandarización

Uno de los principales problemas para la medición de los ANA es la estandarización. La Fundación para la Artritis (AF) en colaboración con los Center for Disease Control and Prevention

(CDC) elaboró un panel de cinco AF-CDC sueros de referencia que incluye especificidades para ANA, ds-DNA, SS-B, RNP y Sm anticuerpos.

Existen estándares de referencia internacional con un contenido y especificidad de ANA definidos preparados por la OMS y por el Laboratorio de Referencia de ANA del CDC, como el WHO-IRP 66/ con patrón homogéneo o AF/CDC 1-10, a los que referir los resultados para poder expresarlos en unidades en lugar de en títulos. Sin embargo, la escasa disponibilidad de estos materiales no hace viable esta práctica por lo que se recomienda expresar los resultados en títulos de dilución.

La determinación de los ANA presenta una alta variabilidad metodológica y dificultad de estandarización. Los resultados de los ANA varían ampliamente dependiendo de múltiples factores, entre ellos, la diversidad y naturaleza de los sustratos empleados, el tipo de conjugado utilizado, los tipos de fijación de los sustratos, los métodos utilizados para su determinación, el grado de desempeño y de automatización del laboratorio de análisis, la formación del analista, las características del microscopio y la manera de expresar los resultados.

Se ha descrito una variabilidad en la determinación de los ANA del 16% intralaboratorios y del 51% interlaboratorios para un resultado de un título 1/40.

Tabla 2. Patrones de fluorescencia y autoantígenos asociados.

Patrones de Fluorescencia	Autoantígenos asociados
<i>Patrones nucleares</i>	
Homogéneo	DNA, DNP, Histonas
Periférico	DNA, DNP, Histonas
Moteado	RNP, Sm, Ro/SS-A, La/SS-B
Centromérico	CENP-B
Nucleolar	PM/Scl, Nucleolina, Fibrilarina, RNA polimerasa I
Nucleolar-granular	Topoisomerasa I ó Scl-70
Pleomórfico o PCNA	Ciclina
<i>Patrones mitóticos</i>	
Huso acromático	Tubulina
Centriolo	Enolasa
NuMa	Proteína de la matriz nuclear
Proteína cromosómica CENP-F	Asociada con neoplasias y hepatitis B y C
Cuerpo intermedio o midbody	
<i>Patrones citoplasmáticos</i>	
Granular	Histidil tRNA sintetasa o Jo-1
Mitocondrial	Piruvato deshidrogenasa
Ribosomal	Ribonucleoproteína ribosomal
Filamentos del citoesqueleto	Actina, Vimentina, etc
Aparato de Golgi	
Lisosomas	

LOCALIZACIÓN	PATRÓN DE FLUORESCENCIA	ANTÍGENO
NUCLEAR	Homogéneo/Periférico	ds-DNA, Histonas, Nucleosomas
	Moteado	RNP, Sm, SSA/Ro y SSB/La
	Granular difuso	Topoisomerasa I, Scl70
	Nucleolar	RNA-polimerasa I, NOR 90, Nucleolina o PM/Scl, Fibrilarina o U3nRNP
	Pleomórfico	PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) o Ciclina I
	Moteado fino	Centromérico (CENP A, B y C) y Nuclear Dots (Coilina-p80, Sp100)
	En anillo	Membrana nuclear (Laminina, Gp210)
CITOPLASMA	Moteado granular fino	t-RNA sintetasa (Jo1)
	Mitocondrial	Complejo PDH
	Ribosomal	RNP Ribosomal
	Citoesquelético o Filamentoso	Actina, Vimentina, Citoqueratina, Tropomiosina
	Aparato Golgi	Aparato Golgi
	Lisosómico	Lisosómico
MITÓTICA	Fibras del Huso	Tubulina
	Polos del Huso	Aparato mitótico nuclear (NuMA)
	Centromérico	CENP-A, B y C
	Centriolos	Enolasa 48
	Cuerpo medio	Cuerpo medio (MSA-2)

Tabla 2.- Localización y patrón de fluorescencia de los diferentes autoantígenos

Enzimoinmunoanálisis

Los enzimoinmunoanálisis son una de las técnicas mas utilizadas en los laboratorios clínicos. Los principales componentes de un ELISA para autoanticuerpos son:

- Fase sólida
- Antígeno
- Sistema de lavado
- Anticuerpo conjugado con la enzima
- Sustrato de la enzima

Fases sólidas

Las principales fases sólidas utilizadas en los ELISA son las microplacas, las bolas y las partículas magnéticas. Para la determinación de autoanticuerpos en los laboratorios de autoinmunidad se utilizan fundamentalmente las microplacas. Estos soportes son muy útiles para la puesta a punto de las técnicas y funcionan bien con un número de especímenes no muy elevado. La manipulación de las pruebas de ELISA en microplaca se ha automatizado por medio del empleo de robot. En la actualidad se están presentando sistemas que utilizan como fases sólidas bolas y partículas magnéticas.

Antígenos en las pruebas de ELISA

La especificidad de los ELISA para la determinación de autoanticuerpos depende en gran medida de la disponibilidad de un antígeno puro. En los ELISA para la determinación de autoanticuerpos es fundamental que el antígeno tenga exactamente la misma configuración que la del que se encuentra en el organismo que generó el autoanticuerpo. Los principales requerimientos de un antígeno para su empleo en las técnicas de ELISA son:

- La secuencia, conformación y modificaciones posteriores a la traducción, como las glucosilaciones, deben ser idénticas a las del antígeno humano.
- Debe obtenerse una preparación lo más pura posible, ya que un fondo proteico elevado del extracto puede dar lugar a resultados falsos positivos.
- Debe poder obtenerse en grandes cantidades.
- El proceso de purificación debe ser fácil y rápido.
- Los costes de producción deben ser relativamente bajos.
- Debe mantener una estabilidad elevada durante el proceso de recubrimiento.

Origen del material antigénico

Uno de los principales problemas en las técnicas de ELISA para la determinación de autoanticuerpos es la calidad del antígeno o los antígenos que se utilizan. En la Tabla se indican las fuentes principales de material antigénico. Un paso fundamental en la obtención de los antígenos es su purificación. Suele hacerse por cromatografía de afinidad a partir de los tejidos humanos o animales. Durante el proceso de purificación deben mantenerse todas las modificaciones posteriores a la traducción, así como las estructuras terciaria y cuaternaria de la proteína. Asimismo, deben mantenerse los epítomos conformacionales. Si durante el proceso de purificación se arrastra algún antígeno acompañante pueden producirse posteriormente reacciones cruzadas durante el proceso de ELISA.

Tabla . Fuentes de material antigénico

- Nativas
 - Tejidos humanos y productos sanguíneos
 - Tejidos animales
- Recombinantes
 - Procariotas (E. Coli)
 - Eucariotas
 - Células de mamíferos
 - Levaduras
 - Células de insecto/baculovirus

Antígenos recombinantes

Se utilizan diversas estrategias para obtener el DNA complementario (DNAC) que codifica los autoantígenos. Estos procedimientos comienzan con el aislamiento del RNA mensajero (mRNA) del tejido humano, diana de los autoanticuerpos patogénicos. El mRNA total se transforma en DNAC utilizando la enzima transcriptasa inversa. El DNAC se inserta en bacteriófagos vectores y se construye una biblioteca de DNAC. Los DNAC se introducen en la célula huésped mediante un proceso denominado transfección. Se cultivan las células huésped y se deja que expresen la proteína. Esta se purifica y se analiza su antigenicidad empleando anticuerpos.

La tecnología del DNA recombinante ha permitido la producción de antígenos en cultivos de bacterias o células eucariotas . Las principales ventajas de los antígenos recombinantes son que se fabrican de forma selectiva los antígenos inmunodominantes, que se combinan de forma óptima en el recubrimiento de la fase sólida, que dan una excelente reproductibilidad, lo que proporciona una buena precisión y cuantificación, y que proporcionan pruebas con una gran sensibilidad.

Sistemas de expresión

El sistema más empleado en la biotecnología recombinante es la bacteria E. Coli. Sin embargo, para la producción de antígenos en el análisis de autoanticuerpos las bacterias no son muy adecuadas. Las alternativas han sido las levaduras y las células de insectos/baculovirus .

Cuando se diseña un ELISA para la determinación de autoanticuerpos, las estrategias en la elección de los antígenos que han de unirse a las fases sólidas son utilizar:

- Extractos celulares
- Antígenos purificados a partir de tejidos animales
- Antígenos recombinantes
- Mezclas de extractos celulares y antígenos purificados
- Mezclas de extractos celulares y antígenos recombinantes
- Mezclas de antígenos purificados y recombinantes

Comparación con la inmunofluorescencia indirecta

Una de las líneas de trabajo potenciada en los últimos años ha sido la de los estudios comparativos entre la IFI y los ELISA para la determinación de los anticuerpos antinucleares. El objetivo es poder sustituir las técnicas de IFI por ELISA para la detección sistemática de los ANA. Los resultados obtenidos de los estudios comparativos presentan discordancias.

Citometría de flujo

Recientemente, se ha aplicado la citometría de flujo con micropartículas con un formato de inmunoanálisis para la determinación simultánea de diversas sustancias. Entre las aplicaciones de esta tecnología se encuentra la determinación simultánea de varios autoanticuerpos.

El sistema utiliza conjuntos de microesferas de látex marcadas internamente con diferentes proporciones de dos fluorocromos. Cada fluorocromo puede tener cualquiera de 10 intensidades de fluorescencia diferentes, lo cual crea una familia de 100 conjuntos de microesferas. A las microesferas se les unen los antígenos de los autoanticuerpos que quieren determinarse.

Para la realización de la prueba se incuba el suero con las microesferas durante 30 minutos y luego se añade un anti-IgG conjugado con otro compuesto fluorescente. Se vuelve a incubar durante otros 30 minutos y posteriormente se llevan las microesferas al citómetro de flujo que lee en cada una de ellas cuatro parámetros: dispersión lateral, fluorescencia de los dos fluorocromos internos de las microesferas y fluorescencia de los conjugados unidos a las microesferas. Así, con este sistema pueden determinarse de forma simultánea un gran número de autoanticuerpos.

Se han comercializado diversos sistemas de citometría de flujo para la determinación simultánea de varios autoanticuerpos (enfermedades reumáticas, tiroideas, intestinales). Recientemente, se ha publicado la evaluación de un equipo de reactivos para la determinación simultánea de forma cuantitativa en la misma muestra de 9 especificidades de anticuerpos antinucleares (dsDNA, SSA, SSB, Sm, Sm/RNP, Scl-70, Jo1, ribosomas y centrómero B) . Los resultados obtenidos indican que este sistema es fiable con coeficiente de valoración (CV)<10% y se correlaciona muy bien con los ensayos de inmunofluorescencia indirecta de estas especificidades antigénicas.

Micromatrices proteicas

La tecnología de las micromatrices (microarrays) permite el análisis simultáneo de miles de parámetros moleculares. Las micromatrices se fabrican utilizando métodos de síntesis sobre chip o con un fabricante de matrices de impresión por contacto o con tecnología de inyección de tinta.

Los antígenos (proteínas, fragmentos de ácidos nucleicos) se depositan en forma de micropuntos en posiciones definidas del chip. Estas moléculas de captura, denominadas ligandos o sondas, se inmovilizan en filas y columnas sobre el soporte sólido. Los chips se exponen a las muestras que contienen los autoanticuerpos que se unen a sus correspondientes antígenos inmovilizados en la micromatriz. La concentración del autoanticuerpos en la muestra puede determinarse detectando el complejo resultante antígeno-autoanticuerpo en los micropuntos del chip. El reconocimiento de los autoanticuerpos puede detectarse utilizando marcaje fluorescente o radiactivo, quimioluminiscencia, espectrometría de masas o métodos electroquímicos.

Se han presentado diversos trabajos que utilizan micromatrices para el análisis de autoanticuerpos. El primero se publicó en 2000. Utilizaba micromatrices para el análisis simultáneo de 18 autoantígenos conocidos (TPO, MPO, dsDNA, Sm, Sm/RNP, SmB', U1 snRNP A, U1 snRNP C, U1 snRNP 68 kDa, SSA, SSB, Ro 52 kDa, Scl/O, CENP B, Jo-1, PM-Scl 100, beta2glucoproteína). Emplearon un anticuerpo de conejo contra inmunoglobulina humana marcado con peroxidasa y la detección se realizó utilizando como sustrato luminol y medida de quimioluminiscencia. Las imágenes de quimioluminiscencia se registraron con una cámara de vídeo y posteriormente se analizaron los datos con programas de análisis de imagen. Posteriormente, se ha publicado un estudio en el que se han utilizado micromatrices con 196 autoantígenos. Los autores señalan que las micromatrices de autoantígenos representan una herramienta poderosa para el estudio de la especificidad y patogenia de las respuestas de autoanticuerpos y para identificar y definir los autoantígenos relevantes en las enfermedades autoinmunitarias.

Más recientemente, se ha presentado otro estudio de micromatrices con 15 autoantígenos para la detección de autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunitarias reumáticas. Los autores señalan que el empleo de micromatrices combinado con análisis de inteligencia artificial puede proporcionar mejoras en el rendimiento, los costes y la eficacia en el diagnóstico molecular de las enfermedades autoinmunitarias. Se han publicado también varias revisiones y análisis de opinión y teóricos sobre el empleo de las micromatrices en el estudio de las enfermedades autoinmunitarias.

Direcciones futuras

El futuro de los análisis de autoanticuerpos camina hacia sistemas muy automatizados capaces de determinar simultáneamente un número elevado de autoanticuerpos en una pequeña cantidad de muestra. Con estos sistemas será posible realizar estudios prospectivos de un gran número de personas sanas para detectar autoanticuerpos que señalen el posterior desarrollo de

enfermedades autoinmunitarias. Asimismo, permitirán obtener perfiles completos de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Examen V. Configuración: Fácil

Enunciado	Respuesta
El sistema inmune posee la cualidad de destruir cualquier sustancia extraña, como los microbios	Verdadero
En las enfermedades autoinmunes, únicamente influyen los factores genéticos	Falso
Las enfermedades autoinmunes se clasifican en: sistémicas (no específicas de órgano, o no organoespecíficas) y específicas de órgano (u organoespecíficas)	Verdadero
Las enfermedades autoinmunes específicas de órgano afectan a gran número de órganos	Falso
De entre todas las enfermedades autoinmunes sistémicas, la que presenta más alteraciones inmunológicas es el lupus eritematoso sistémico (LES)	Verdadero
La enfermedad “Miastenia gravis” es autoinmune órgano-específica	Verdadero
La “Esclerosis Múltiple” es una enfermedad autoinmune sistémica (no órgano específica)	Falso
Las siglas “mRNA ” significan RNA mensajero	Verdadero
Las siglas “DNAC” significan DNA comprimido	Falso
La creación en un futuro de sistemas muy automatizados para analizar los autoanticuerpos hará posible realizar estudios con personas sanas para detectar autoanticuerpos que señalen el posterior desarrollo de enfermedades autoinmunitarias	Verdadero

Examen V. Configuración: Difícil

Enunciado	Respuesta
La tolerancia inmunológica consiste en la ausencia específica de respuesta del sistema inmune frente a un antígeno, provocada por la exposición previa a dicho antígeno, ya sea propio (autoantígeno) o extraño	Verdadero
La autoinmunidad patológica viene definida por reacciones de base inmunológica, habitualmente transitorias y de corta duración, en las que intervienen antígenos extraños	Falso
La “mejoría del cuadro clínico con tratamientos inmunosupresores” no es uno de los criterios para considerar como autoinmune una enfermedad	Falso
Es frecuente que una enfermedad autoinmune venga precedida de forma más o menos próxima de una enfermedad infecciosa	Verdadero
Algunos de los anticuerpos antinucleares (ANA) se han asociado específicamente a una determinada enfermedad y se utilizan como marcadores para su diagnóstico, algo que ocurre por ejemplo con los anticuerpos anti DNA nativo y anti Sm en el lupus eritematoso sistémico (LES)	Verdadero
En la inmunofluorescencia indirecta (IFI), una de las técnicas fundamentales en los estudios de autoinmunidad, los autoanticuerpos producen imágenes fluorescentes características que se denominan patrones de fluorescencia	Verdadero
Las únicas técnicas analíticas que se utilizan en los laboratorios de autoinmunidad son Aglutinación, Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) e Inmunotransferencia	Falso
Los principales componentes de un ELISA para autoanticuerpos son: Fase sólida, Antígeno, Sistema de lavado, Anticuerpo conjugado con la enzima y Sustrato de la enzima	Verdadero
Para la producción de antígenos en el análisis de autoanticuerpos, las bacterias son adecuadas	Falso
Entre las aplicaciones de la “Citometría de flujo” se encuentra la determinación simultánea de varios autoanticuerpos	Verdadero