

1

TÉCNICAS MICROSCÓPICAS

Lic. Carlos R. Neira Montoya
Lic. Eduardo Sedano Gelvet
Lic. María Elena Vilcarromero V.

El estudio de los tejidos tal como los observamos hoy en día no sería posible sin la ayuda de la histotecnología; esta disciplina se encarga del estudio de los métodos técnicos y procedimientos que permiten la transformación de un órgano en una película lo suficientemente transparente y contrastada que nos permite su observación a través del microscopio (Fig. 1-1). Para que esto ocurra se tiene que seguir una serie de pasos. Cada uno de estos pasos permite la observación de las características morfológicas del tejido que nos indica la normalidad o la alteración patológica; sin embargo en estudios mucho más minuciosos, estos pasos se harán en función de las estructuras o sustancias que se deseen investigar en la muestra correspondiente.

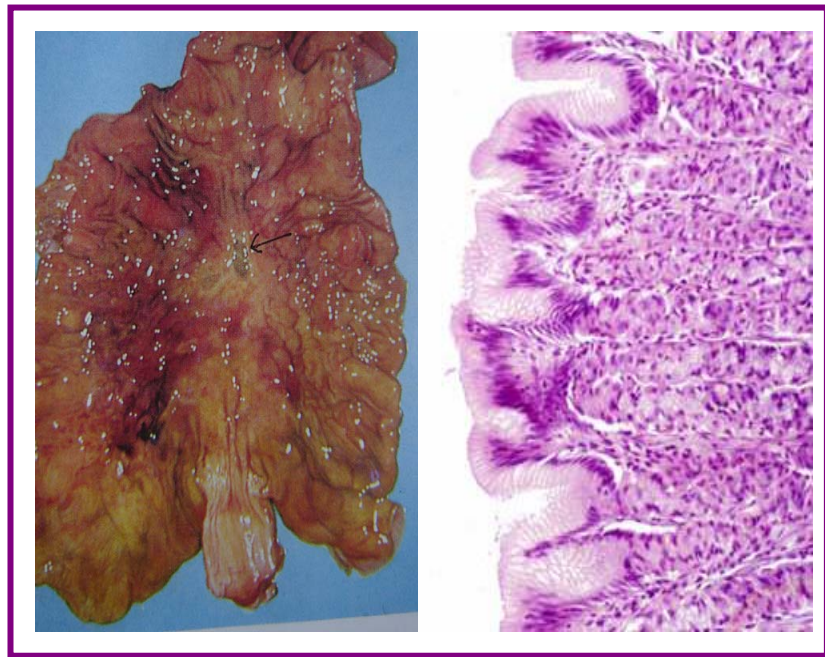


Figura 1-1. Un órgano es transformado en una película transparente.

Los pasos de las técnicas microscópicas para obtener un preparado histológico permanente (láminas) son:

1. Toma de la muestra.
2. Fijación.
3. Inclusión.
4. Microtomía.
5. Coloración.

1. TOMA DE LA MUESTRA

Es el momento que se selecciona el órgano o tejido a estudiar. De tres fuentes puede provenir el material humano: las necropsias, las biopsias y las piezas operadas. De éstas, sólo la primera puede darnos material normal; las dos últimas habitualmente proporcionarán tejidos para estudio histopatológico.

- **Necropsias:** son las piezas que se obtienen de un cadáver. Para histología normal es necesario que se trate de un cadáver fresco y que no haya sido atacado por ninguna lesión, por lo menos el órgano que se quiere estudiar.
- **Biopsias:** son trozos de tejido que se obtienen de un sujeto con vida con el objeto de estudiarlos al microscopio y efectuar un diagnóstico histopatológico.
- **Piezas operadas:** los tejidos que han sido extraídos de las intervenciones quirúrgicas, generalmente tumores u órganos inflamados, también pueden darnos material de investigación pero, como en el caso anterior, servirán para estudio patológico, y en pocas ocasiones se tendrá tejido normal.

2. FIJACIÓN

A fin de preservar la morfología de los tejidos y evitar la destrucción de las células por sus propias enzimas (autólisis), o por bacterias (putrefacción), los tejidos extraídos de deben ser fijados, inmediatamente después de ser obtenidos. Este tratamiento denominado fijación, además tiene por finalidad endurecer los tejidos, volviéndolos más resistentes para las etapas subsiguientes de las técnicas microscópicas (Fig. 1-2). El fijador más comúnmente utilizado es el Formol, que es una solución de formaldehído en agua; sin embargo existen un sin número de fijadores que se pueden usar en virtud de las estructuras que se deseen investigar en los tejidos. En general los fijadores actúan reaccionando con las proteínas ya sea coagulándolas o formando entre ellas puentes. Esta última es la forma como actúa el formol una diferentes grupos químicos de las proteínas vecinas a través de puentes metileno (-CH₂-), haciendo una especie de gran malla donde quedan inmersas todos los otros elementos estructurales.

Hay que considerar que la fijación es un paso fundamental, sino se ejecuta adecuadamente se pueden perder o destruir algunas sustancias o se puede alterar la morfología del tejido.

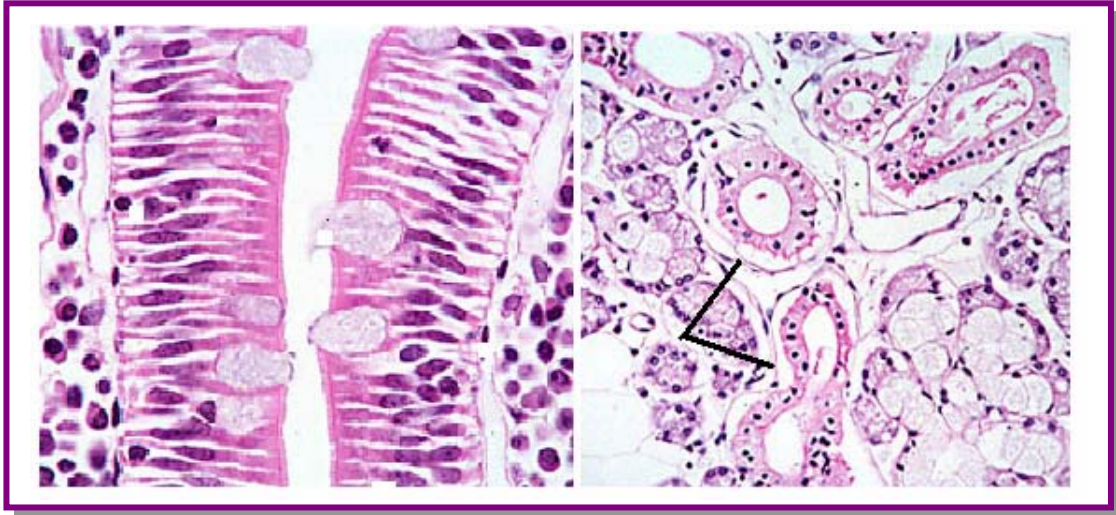


Figura 1-2. Izquierda buena fijación, derecha mala fijación (líneas).

3. INCLUSIÓN

La inclusión tiene como finalidad conferirle al tejido un soporte sólido que permita posteriormente realizar cortes muy finos, esto involucra que el medio usado no solo rodee el tejido sino que penetre a las partes más íntimas del tejido. El método de inclusión más usado es el de la parafina. La parafina es un hidrocarburo saturado, sólido a medio ambiente y que necesita una serie de pasos para poder ingresar a los tejidos, estos pasos son:

Deshidratación

Las piezas al ser retiradas del fijador, o después de haberlas lavado, están embebidas en agua; impidiendo que sean penetradas por la parafina. Por lo tanto, en primer lugar, debemos deshidratar los tejidos sumergiéndolos en líquidos anhidros, ávidos de agua. Para evitar alteraciones provocadas por una deshidratación brusca, se aconseja proceder escalonadamente utilizando, preferentemente, alcohol etílico de graduación creciente.

Impregnación por un disolvente de la parafina (aclaramiento)

Las piezas perfectamente deshidratadas se sumergen en el disolvente, xilol. Este es un agente intermediario que permite eliminar el agente deshidratante y a la vez permite el ingreso de la parafina.

Penetración de la parafina

Se sumergen las piezas en parafina (56-58° de punto de fusión), mantenida líquida en la estufa a no más de 62 °C.

En la rutina todo este procedimiento de deshidratación, aclaramiento y embebido se hace en promedio entre 12 y 18 horas para lo cual se usan aparatos automáticos llamados procesadores de tejidos (Autotechnicon). Fig. 1-3.



Figura 1-3. Procesador automático de tejido Citadel 2000.

Inclusión definitiva o formación del bloque

En moldes de metal ad-hoc (barras de Leuckart) se vierte la parafina fundida, del mismo punto de fusión de la que ha servido para la penetración. Se colocan las piezas orientándolas y luego se pone el molde en heladera.

A los pocos minutos la parafina se habrá solidificado completamente, y podremos retirar los bloques de parafina de los moldes correspondientes estando listo para la microtomía (Fig. 1-4).

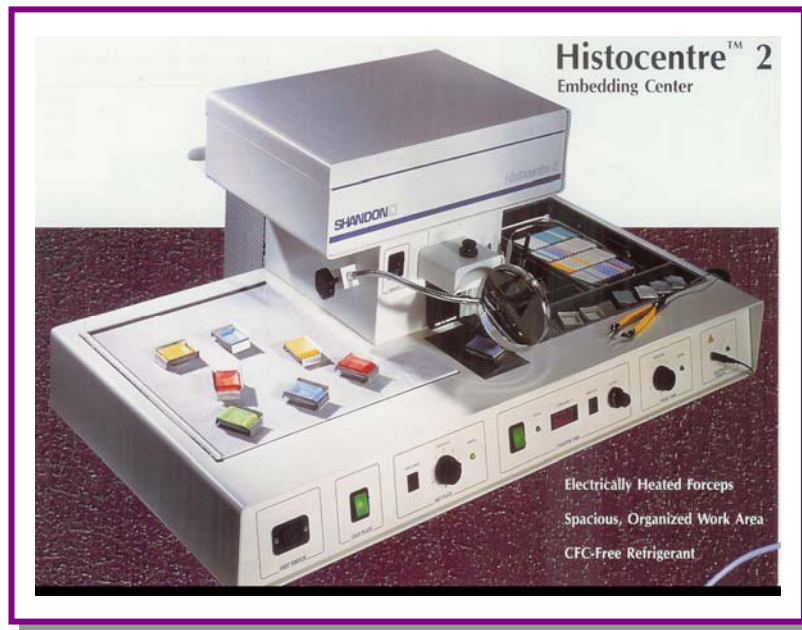


Figura 1-4. Centro de inclusión, donde se prepara el bloque de parafina.

4. MICROTOMÍA

El objeto de la inclusión que hemos descrito anteriormente es hacer posible el corte del tejido en láminas lo suficientemente delgadas como para permitir el paso de la luz para examinarlo al microscopio. Los micrótomos son instrumentos de gran precisión que nos proporcionan cortes delgados parejos y de espesor graduable. Los cortes más corrientes son los de 4-6 micrones. Existen diferentes de micrótomos pero el más usado es el de rotación (Fig. 1-5).



Figura 1-5. Micrótomos de rotación y láminas con cortes histológicos.

5. COLORACIÓN

Coloración: es el proceso mediante el cual un cuerpo es teñido por una sustancia colorante, sin perder el color cuando es lavado.

Todos los componentes tisulares tienen el mismo índice de refracción por tanto si los observamos al microscopio no podemos definir sus componentes, por esta razón es necesario colorear las estructuras. Como los colorantes habitualmente se usan en soluciones acuosas, y los tejidos están con parafina es necesario rehidratarlo después del corte histológico, esto se hace colocando primero en xilol y luego en pasajes sucesivos de alcohol de concentración decreciente hasta devolverle el agua a los tejidos.

La coloración diferencial se produce porque los tejidos tienen diferente afinidad (carga) hacia los colorantes, y los colorantes pueden ser de carácter básico o de carácter ácido, de allí resulta la denominación de basófilos y acidófilos para referirse a las estructuras que captan uno u otro colorante respectivamente.

El método de Hematoxilina y Eosina (H.E.) (Fig. 1-6) es el procedimiento de tinción más comúnmente usado tanto en el estudio histológico como en el patológico; consiste en la aplicación de la Hematoxilina de Harris o Mayer para colorear los núcleos (este colorante tiene carácter básico y el núcleo tiene carácter ácido por la presencia de los ácidos nucleicos); y la Eosina que es un colorante ácido y tiñe el citoplasma y las fibras colágenas que tienen un carácter básico.

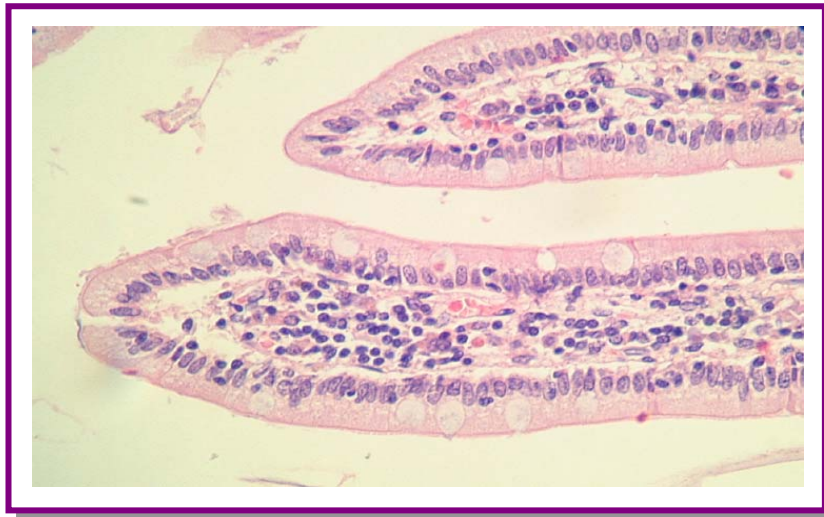


Figura 1-6. Intestino delgado coloreado con H.E.

Si bien la coloración de Hematoxilina-Eosina es una coloración universal, existen una gran diversidad de métodos que permiten reconocer diferentes estructuras tisulares, así como sustancias químicas de los tejidos; en ese sentido entonces podemos dividir estos métodos en métodos estructurales y en métodos histoquímicos.

Los primeros nos permiten reconocer estructuras como fibras (colágenas, elásticas y reticulares), organelas e inclusive microorganismos como bacterias, hongos y protozoarios; mientras que los métodos histoquímicos demuestran sustancias de manera específica.

Métodos estructurales:

Componentes del tejido conectivo como las fibras elásticas o reticulares no se pueden observar con H.E., por tanto se necesitan las llamadas coloraciones especiales. Así por ejemplo el método de Verhoeff (Fig. 1-7 izquierda), una variedad de Hematoxilina férrica, permite la observación de las fibras elásticas; mientras las fibras reticulares, estructuras muy finas y delicadas que forman el estroma de varios órganos, se demuestran con métodos a base de sales de plata (técnica de Wilder o Gomori) (Fig. 1-7 derecha).

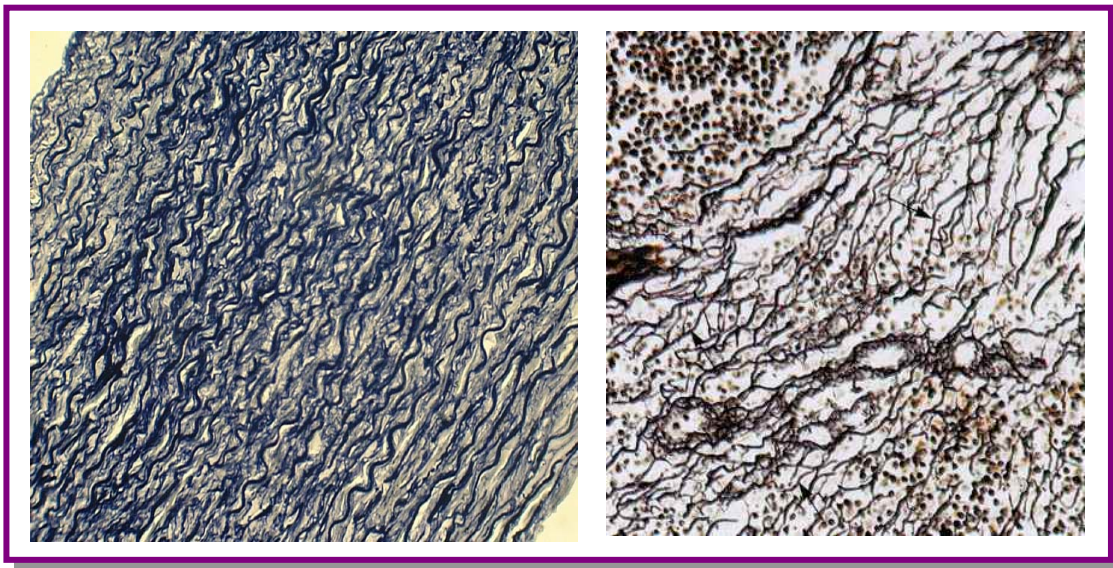


Figura 1-7. Izquierda fibras elásticas (Verhoeff); derecha fibras reticulares (Gomori).

Métodos histoquímicos:

Los métodos histoquímicos nos permiten la identificación de componentes químicos dentro de las células y tejidos, así por ejemplo se puede identificar de manera específica sustancias como glucógeno, ADN, lípidos, hierro, calcio e inclusive enzimas. Un método histoquímico muy usado es la reacción del Acido peryódico – Schiff, que se basa en la oxidación de los

grupos glicoles de los carbohidratos, transformándolos en aldehídos; estos aldehídos luego son identificados por el reactivo de Schiff generando un color rojo brillante (sustancias como las mucinas, y el glicógeno son positivas al PAS) (Fig. 1-8). Las grasas neutras son vistas generalmente con los colorantes Sudan (Fig. 1-9). Algunas sustancias como las enzimas se reconocen a través de su actividad, esto quiere decir que el tejido se incuba con el substrato específico de la enzima junto a un generador de color, si la enzima esta presente entonces actúa sobre su substrato el producto reaccionara con el generador de color produciendo un complejo coloreado en el lugar de la reacción, sino hay enzima , entonces no hay color (Fig. 1-10).

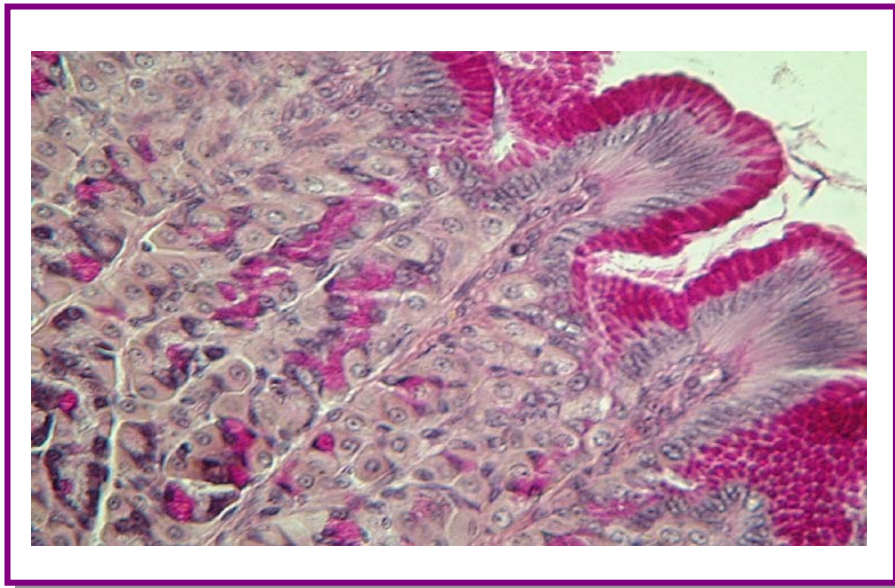


Figura 1-8. Estomago con la reacción de PAS para demostrar mucinas.

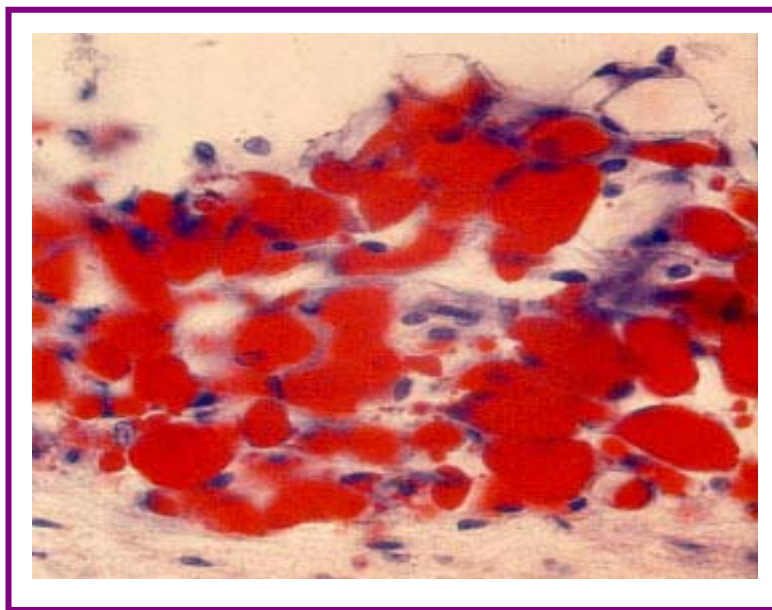


Figura 1-9. Demostración de grasas neutras en tejido adiposo.

Hay que mencionar además que hoy en día existen procedimientos mucho más sofisticados que demuestran sustancias de manera mucho más específicas, estas son las pruebas inmunohistoquímicas.

Las pruebas inmunohistoquímicas deben su especificidad al uso de anticuerpos contra antígenos tisulares; así por ejemplo si deseamos demostrar las células que secretan gastrina, entonces usaremos un anticuerpo Anti-gastrina, dicho anticuerpo tiene una marca fácil de visualizar, que puede ser un colorante fluorescente (fluorocromo) (Fig.1-11), o puede ser una enzima que se demuestra por su actividad según lo descrito líneas arriba (Fig.1-12).

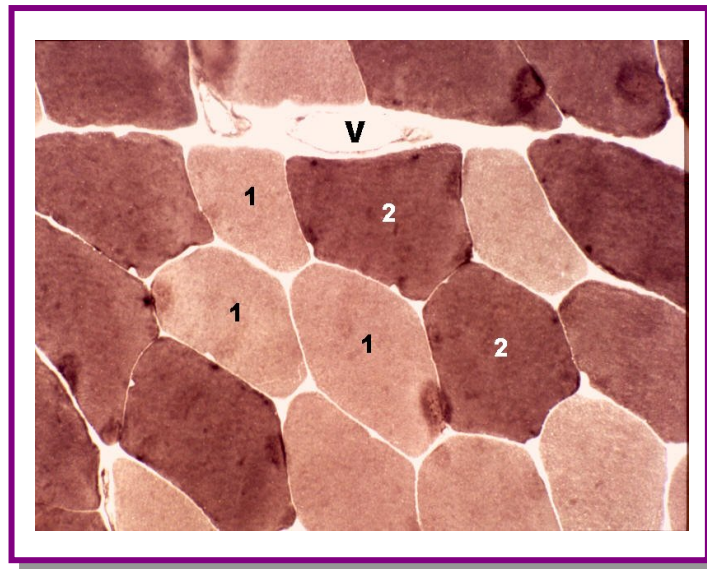


Figura 1-10. Demostración de ATPasa en corte de músculo estriado.

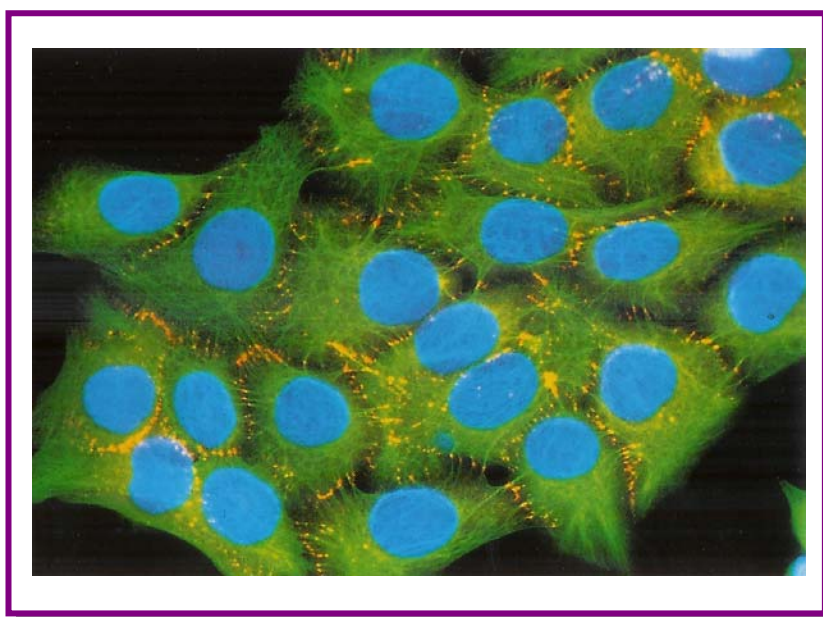


Figura 1-11. Inmunofluorescencia (anticuerpos marcados con fluorocromos) en corte de piel para demostrar desmosomas (amarillo), núcleo (azul) y citoesqueleto (verde).

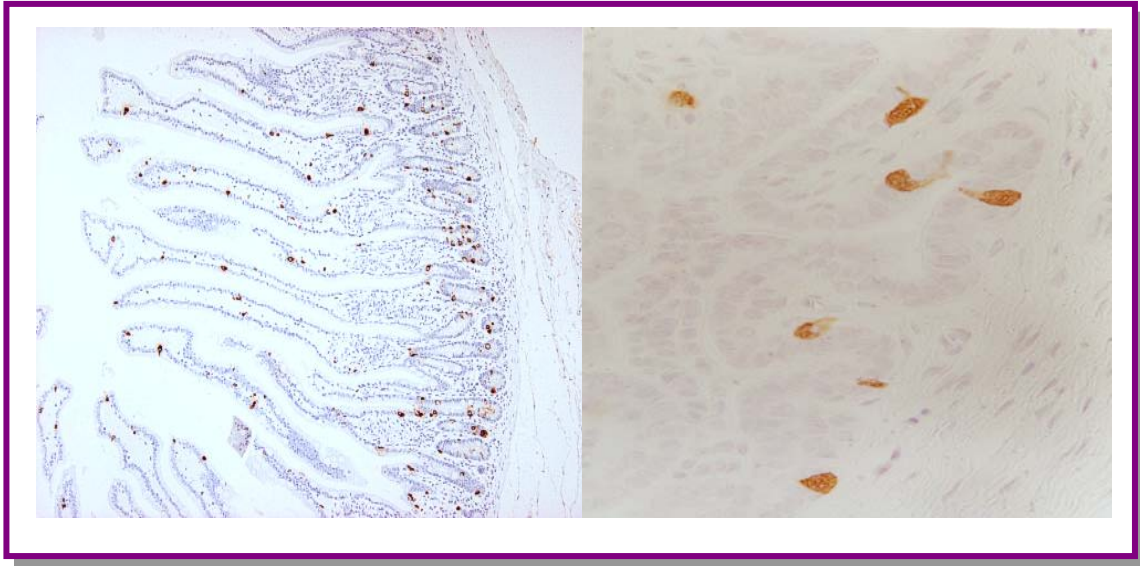


Figura 1-12. Demostración inmunohistoquímica de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. Izquierda 10X, derecha 40X (anticuerpos marcados con enzima peroxidada).

MICROSCOPIA

El microscopio tiene como finalidad la amplificación de la imagen, esto lógicamente se logra con los sistemas de lentes que posee; a saber, el microscopio tiene tres sistemas de lentes, el objetivo, que se encuentra cerca al objeto de estudio (lámina), el ocular que es por donde se mira el objeto y el condensador, que está por debajo de la lámina y que sirve para concentrar los haces luminosos que proceden de la fuente luminosa, y que atraviesan el objeto de estudio. Una característica importante de un microscopio es su poder de resolución, esto es la capacidad que tiene el aparato de poder definir como dos puntos separados algo que aparenta ser uno solo. Así por ejemplo nuestra vista puede resolver dos puntos separados a 0.2 mm y un buen microscopio puede resolver a 0.25 μm , esto quiere decir que puntos separados a menos de esa distancia serán vistos como si fueran uno solo.

Los microscopios que se suelen usar en los cursos de biología o histología, y en general de uso común, son los microscopios de campo claro, sin embargo existen otros tipos de microscopios que permiten hacer estudios más minuciosos o especializados que permiten demostrar algunas estructuras que no se podrían apreciar con la microscopía convencional.

Microscopio de Contraste de Fase, este microscopio permite poder ver estructuras internas de las células sin la necesidad que estas estén coloreadas y por tanto se podrán estudiar células vivas (Fig. 1-13 izquierda). Las ondas luminosas que viajan en fase desde su fuente de origen, al atravesar los tejidos sufren un cierto retraso de unas con relación a otras, este desfase de las ondas luminosas, invisibles al ojo humano, es transformado en visibles gracias a un proceso de interferencia que se da en el microscopio. Esto se logra gracias a un condensador modificado para cada objetivo y una placa de fase que se encuentra en cada objetivo.

Microscopio de Polarización, este tipo de microscopio permite reconocer en los tejidos sustancias birrefringentes o también llamadas anisotrópicas, o sea aquellas que pueden girar el plano de luz polarizada. Un microscopio común lo podemos convertir en microscopio de polarización si le adicionamos dos filtros Polaroid, uno de ellos entre la fuente de luz y la lámina (polarizador) y el otro entre la lámina y el observador (analyzer); estos filtros deberán estar de manera perpendicular uno con relación al otro para poder hacer el estudio correspondiente. Las bandas del músculo estriado deben su nombre de bandas A (anisotrópico) y bandas I (isotrópico) al estudio con microscopio de polarización (Fig. 1-13 derecha).

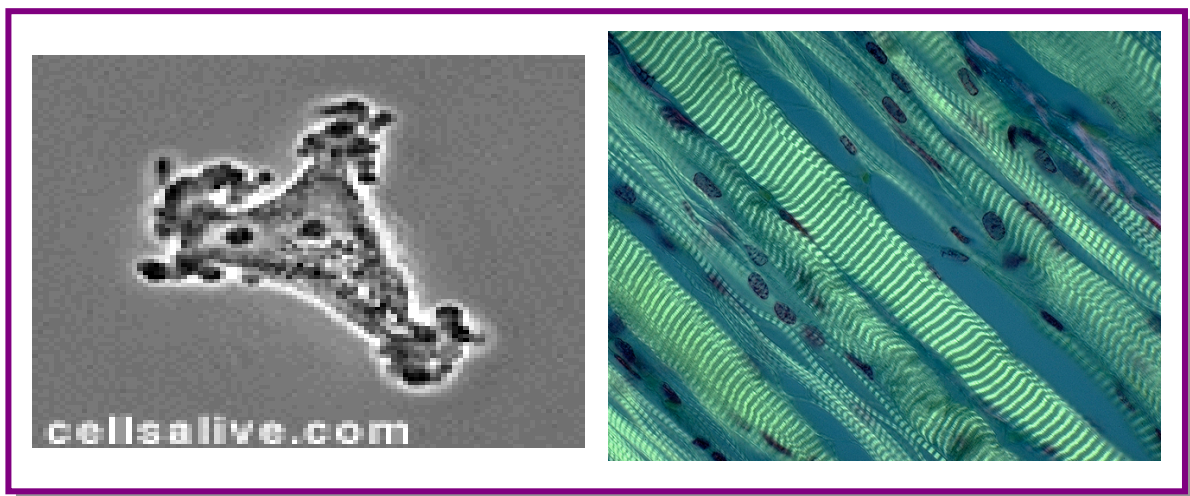


Figura 1-13. Izquierda, célula vista con microscopía de contraste de fase; derecha músculo estriado visto con microscopía de polarización.

Microscopio de Fluorescencia, existen sustancias que tienen la capacidad de transformar la luz de longitud de onda corta (UV) invisible, en luz de longitud de onda larga, visible; esta propiedad se denomina fluorescencia y requiere un microscopio especial, que posea una fuente de luz de alta potencia que genere luz UV y una serie de filtros, unos llamados excitadores que dejan pasar luz UV y eliminan la luz visible, y otros bloqueadores que dejan pasar la luz visible y eliminan la luz UV. Los primeros se colocan entre la fuente luminosa y la lámina, mientras los segundos se colocan entre la lámina y el observador. Algunas sustancias dentro de los tejidos poseen la capacidad de fluorecer (fluorescencia primaria) sin embargo es más común el uso de fluorocromos para resaltar las estructuras que deseamos investigar (fluorescencia secundaria) sobre todo en los métodos inmunofluorescentes (Fig. 1-14).

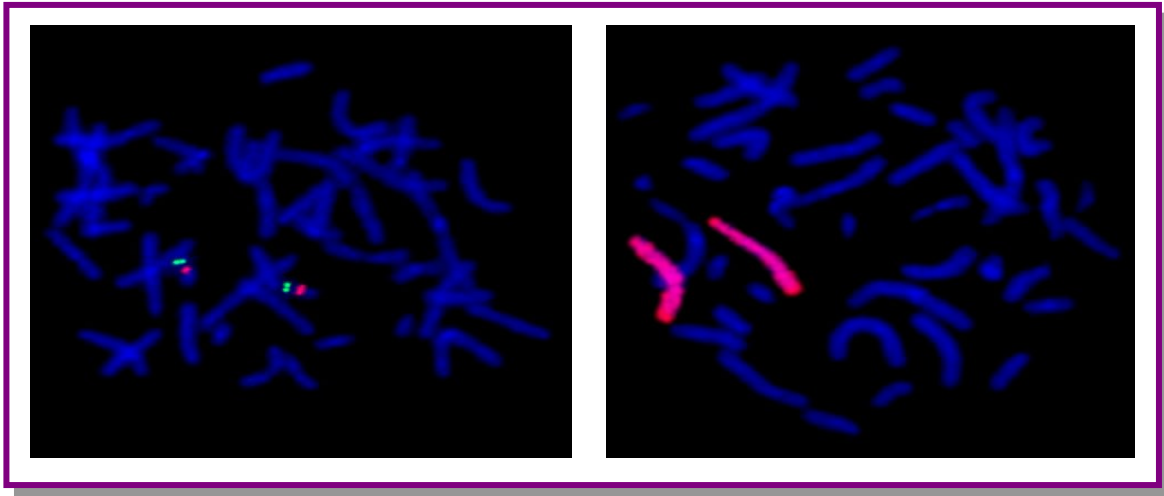


Figura 1-14. Estudio de cromosomas con microscopia de fluorescencia.

Microscopio Electrónico. La capacidad de resolución de un microscopio esta directamente relacionado a la longitud de onda de la luz usada, esto quiere decir que mientras más corta la longitud de onda detalles más pequeños se podrán observa en la muestra; en virtud de ese concepto se ideo el uso de haces de electrones, ya que estos viajan con longitudes de onda de 0.005 nm (a diferencia de la luz visible de 500 nm). El microscopio electrónico consta de una fuente productora de electrones, y un sistema de aceleración de los mismos, los cuales van a pasar por un conjunto de lentes electromagnéticos, (que hacen las veces de los lentes de cristal en la microscopia de luz); cuando los electrones llegan a la muestra unos pasan y otros son dispersados, los que pasan van formando la imagen gracias a los lentes electromagnéticos, los electrones que forman la imagen se proyectan en una pantalla fluorescente o en una placa fotográfica (Fig. 1-15). Este gran poder del microscopio electrónico permite que se puedan tener imágenes con aumentos de 500,000 veces o más, a diferencia de un buen microscopio de luz que solo nos permite aumentos de 1000 a 1200 veces.

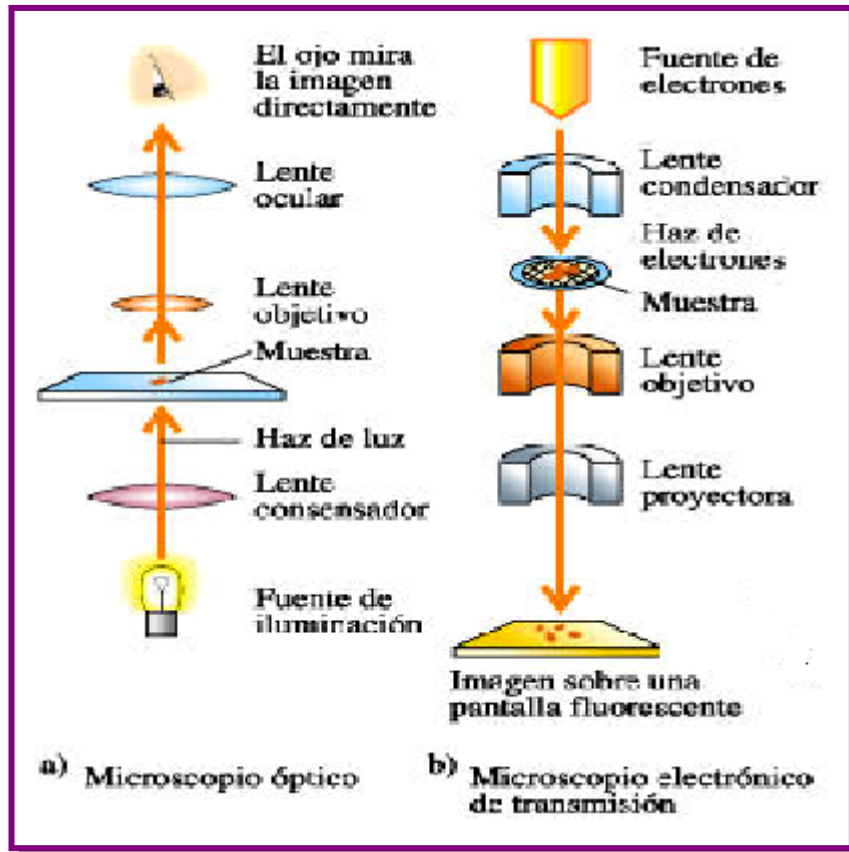


Figura 1-15. Comparación entre un microscopio óptico y un microscopio electrónico.

CITOLOGÍA

2

Lic. Luis García Porras

La célula es la unidad básica estructural, funcional y genética más pequeña de los organismos vivos. Las estructuras especializadas dentro de las células efectúan reacciones químicas aisladas las cuales están coordinadas unas con otras para mantener con vida tanto la célula, como los tejidos, los órganos, los sistemas y todo el organismo (Figura 2-1).

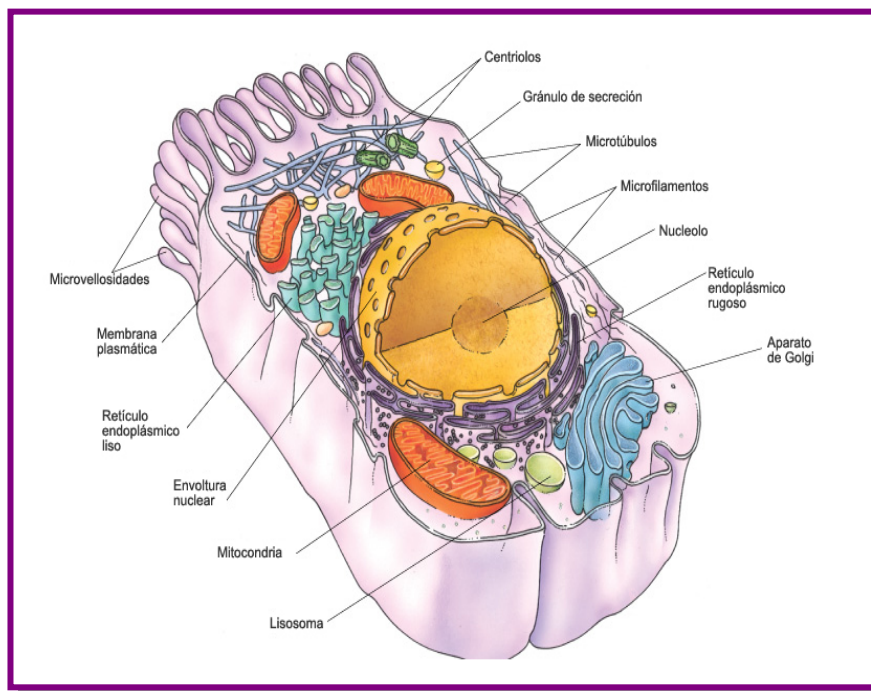


Figura 2-1. Esquema tridimensional de una célula eucariota.
(Tomado de Gartner Leslie: Histología. Texto y Atlas).

Para facilitar su estudio, se divide a la célula en tres partes principales: membrana celular, citoplasma y núcleo.

MEMBRANA CELULAR O PLASMÁTICA

Es una estructura dinámica cuyos componentes se mueven, cambian y cumplen papeles fisiológicos vitales permitiendo que las células interactúen con otras y con las moléculas de su entorno.

Singer y Nicholson (1972) propusieron el modelo del mosaico fluido que explica la ultraestructura de la membrana celular. Según este modelo, la membrana está constituida por una doble capa de fosfolípidos (bicapa lipídica), en la cual hay proteínas asociadas; las que se encuentran sumergidas se denominan integrales, intrínsecas o transmembrana y las que se localizan en la superficie externa e interna se denominan periféricas o extrínsecas.

Asimismo, existen tres tipos de lípidos de membrana: fosfolípidos, colesterol y glucolípidos. Los **fosfolípidos** son moléculas anfipáticas que representa el 50 % del componente lipídico. Existen cuatro tipos principales de fosfolípidos: fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y esfingomiélin. La bicapa de fosfolípidos funciona principalmente como armazón estructural de la membrana y como barrera que impide el pasaje de sustancias hidrosolubles a través de la misma; esto último es debido al carácter fuertemente hidrofóbico de la matriz de la membrana.

La presencia de ácidos grasos insaturados aumenta la fluidez de la membrana. El **colesterol** limita el movimiento de los fosfolípidos adyacentes y permite que la membrana sea menos fluida y mecánicamente más estable (Figura 2-2).

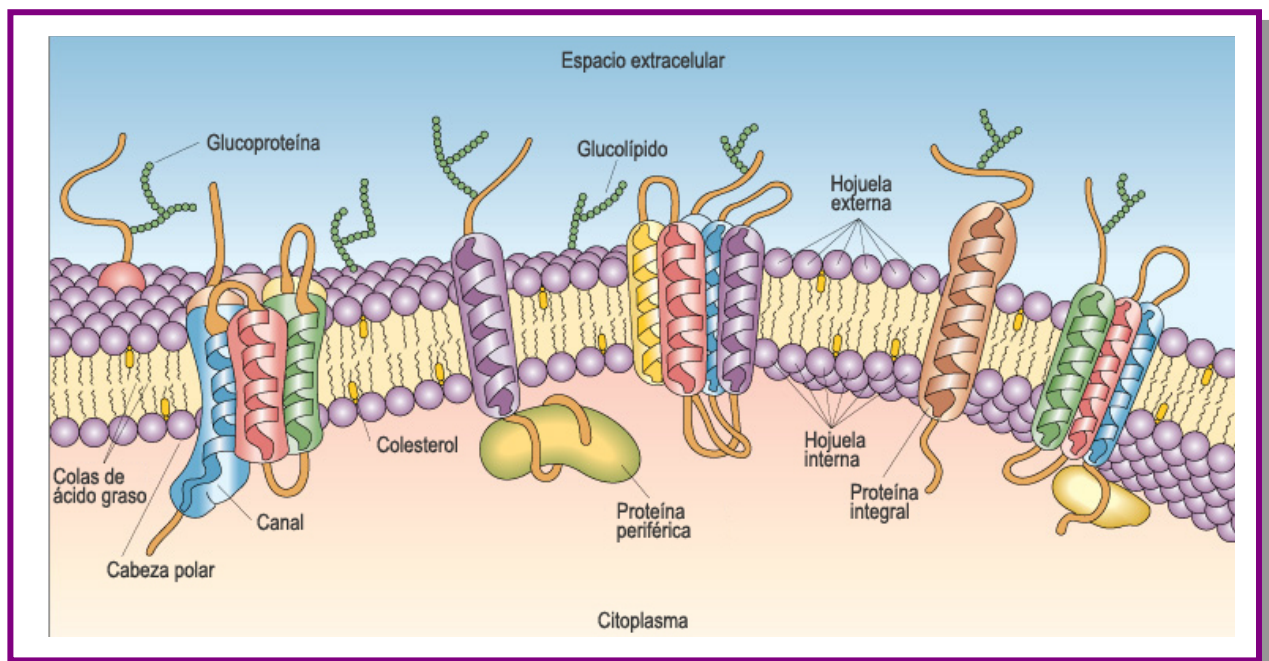


Figura 2-2. Estructura de la membrana celular, según el modelo del mosaico fluido.
(Tomado de Gartner Leslie: Histología. Texto y Atlas)

Los **glucolípidos** se localizan sólo en la cara externa de la membrana celular. Sirven como señales de reconocimiento para la interacción entre las células. Por ejemplo, el glúcido de algunos glucolípidos cambia cuando una célula se vuelve cancerosa. Este cambio puede permitir que muchos leucocitos se dirijan a las células cancerosas para exterminarlas.

Las proteínas de membrana son las responsables de la mayor parte de las funciones especializadas de las células. Algunas forman canales iónicos, otras actúan como transportadoras, receptoras de hormonas o enzimas. Las glucoproteínas con frecuencia se denominan marcadores de identidad celular, tal es el caso del sistema sanguíneo ABO. Existen un grupo de proteínas que pueden servir como ligadores, ya que fijan las proteínas en la membrana celular de las células vecinas, una a otra, o a los filamentos dentro o fuera de la célula.

Las **proteínas integrales** atraviesan total o parcialmente la bicapa lipídica, asomando a una o ambas superficies de la misma. Pueden ser de dos tipos:

- Proteínas monopaso: aquella que “atraviesa” una sola vez la membrana.
- Proteínas multipaso: atraviesan dos o más veces la bicapa lipídica.

Las **proteínas extrínsecas o periféricas** se localizan en la cara externa o interna de la membrana. Cuando se ubican en la parte interna de la membrana, generalmente interactúan con el citoesqueleto. Suelen estar ligadas tanto a las proteínas integrales como a los fosfolípidos.

Mediante técnicas de criofractura la membrana celular se puede segmentar en dos capas : la superficie externa de la cara interna se conoce como cara o superficie P, y la superficie interna de la cara externa se conoce como cara o superficie E.

FUNCIONES DE LA MEMBRANA CELULAR

- Permite conservar la integridad estructural de la célula
- Controla el paso de moléculas hacia el intracelular y extracelular.
- Regula las interacciones celulares entre unas y otras células.
- Reconoce por medio de los receptores, a los antígenos, las células extrañas y las células alteradas.
- Efectúa la transducción de las señales físicas, químicas o de ambos tipos en acontecimientos intracelulares.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

Es el movimiento de moléculas a través de la membrana plasmática del medio extracelular al intracelular y viceversa.

Este transporte asegura que las sustancias esenciales como la glucosa, los aminoácidos y los lípidos entren a la célula fácilmente; que los intermediarios metabólicos permanezcan en la célula y que los productos de desechos, como la urea, abandone la misma. Todo esto permite a la célula mantener el medio interno relativamente constante.

TRANSPORTE PASIVO

Es el tipo de transporte más sencillo. Ocurre sin gasto de energía por parte de la célula y está basado en un fenómeno denominado **difusión**. La difusión es el movimiento neto de moléculas desde una zona de mayor concentración hacia una zona de menor concentración. A la diferencia de concentración que existe entre una zona y otra se le denomina gradiente.

Existen dos tipos de difusión: simple y facilitada

1. **Difusión simple:** no requiere de moléculas específicas para el transporte. La magnitud de la difusión dependerá de la cantidad de sustancias disponibles, la velocidad del movimiento cinético y el número de poros de la membrana celular por la cual pueden pasar moléculas o iones. Pueden ser de 2 tipos:
 - a) **A través de la bicapa lipídica:** se transporta principalmente sustancias liposolubles (ácidos grasos, hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles medicamentos), sustancias apolares como el O₂ y el N₂ atmosférico; y algunas moléculas polares muy pequeñas como el H₂O, CO₂, etanol y el glicerol.
 - b) **Ósmosis:** es la difusión del agua a través de la membrana. El movimiento de las moléculas de H₂O es regulado por la concentración de solutos. El agua se desplaza de las zonas de menor concentración relativa de solutos hacia las de mayor concentración de solutos. La presión del flujo de agua o el movimiento potencial que se genere por los solutos, reciben el nombre de **presión osmótica** cuando los solutos son pequeños.

Si colocamos un eritrocito en una **solución hipertónica** (agua salada por ejemplo) el H₂O tiende a salir por ósmosis, hacia el medio extracelular, encogiendo o crenando al eritrocito. En cambio, si el medio extracelular es **hipotónico**, el agua penetrará en la célula, hinchándose y, finalmente, ocasiona su ruptura o lisis. Tener en cuenta, que un medio no es por si mismo ni hipertónico ni hipotónico; siempre que se utilice

esta terminología lo que se está haciendo es comparar un medio con respecto a otro. Por otra parte, se dice que dos medios son **isotónicos** cuando su concentración de solutos es la misma.

Las moléculas de H₂O atraviesan la membrana de 2 maneras: por difusión a través de la bicapa lipídica y a través de **acuaporinas**, proteínas integrales que funcionan como canales de H₂O.

2. Difusión facilitada: Este tipo de transporte se realiza siempre a favor del gradiente electroquímico. Ocurre con la participación de las proteínas transportadoras.

Debe de tenerse en cuenta que la velocidad con que una molécula atraviesa la membrana celular por difusión facilitada se verá directamente relacionada con la cantidad de transportadores que se encuentra en ella. Cuando todos los transportadores estén funcionando al máximo. Se alcanzará una velocidad tope, conocida como Velocidad Máxima de Difusión, donde el sistema se verá saturado.

Las proteínas transportadoras pueden ser de 2 tipos: Proteínas permeasas o carriers y canales iónicos o proteicos.

a) Canales iónicos: son proteínas integrales que poseen en su interior un orificio o canal que permite el paso de algunos solutos de pequeño tamaño, generalmente iones. Estos canales iónicos representan puertas de entrada a la célula y pueden estar permanentemente abiertos o hacerlo sólo transitoriamente, es decir tener apertura regulada. Entre estos últimos, los hay de 2 tipos: canales regulados por ligandos y regulados por voltaje.

- **Canales regulados por ligandos:** las proteínas que delimitan el canal poseen en la zona externa de la membrana, una región que actúa de receptor de pequeños moléculas, llamadas **ligandos** (Neurotransmisores, hormonas, etc) .En principio, el canal se encuentra cerrado, pero cuando el correspondiente ligando se une al receptor, se produce en la proteína un cambio conformacional que permite la apertura del canal y, por tanto, la difusión de iones a favor del gradiente electroquímico. Pertenecen a esta clase los canales de Na⁺, K⁺ y Cl⁻

Los canales de compuerta de neurotransmisor se localizan en la membrana postsináptica. El neurotransmisor se fija en un sitio específico de la compuerta, con lo que altera su configuración molecular, y por tanto la abre y permite la entrada de un ión específico en la célula. Algunos neurotransmisores son canales de cationes reguladores excitatorios, en tanto que otros son inhibitorios y regulan a los canales de aniones. Los neurotransmisores excitatorios como acetilcolina

facilitan la despolarización, mientras que los neurotransmisores inhibitorios facilitan la hiperpolarización de la membrana.

- **Canales regulados por voltaje:** se abren en respuesta a los cambios de potencial de membrana. La posición abierta es inestable y el canal pasa de la posición abierta a la posición inactiva, en la cual no sólo se bloquea el paso del ión sino que, durante un periodo breve la compuerta no puede abrirse otra vez. Como ejemplo, tenemos a los canales de Na^+ y K^+ localizados en la membrana celular de los neuronas; también los canales de Ca^{++} situados en los botones sinápticos, este canal se abre durante la despolarización de la membrana celular. Permite, específicamente el paso de Ca^{++} al interior de la célula. El tiempo de apertura de estos canales es extraordinariamente corto (algunos milisegundos), lo que permite que se produzcan cambios rápidos y finamente regulados (Figura 2-3).

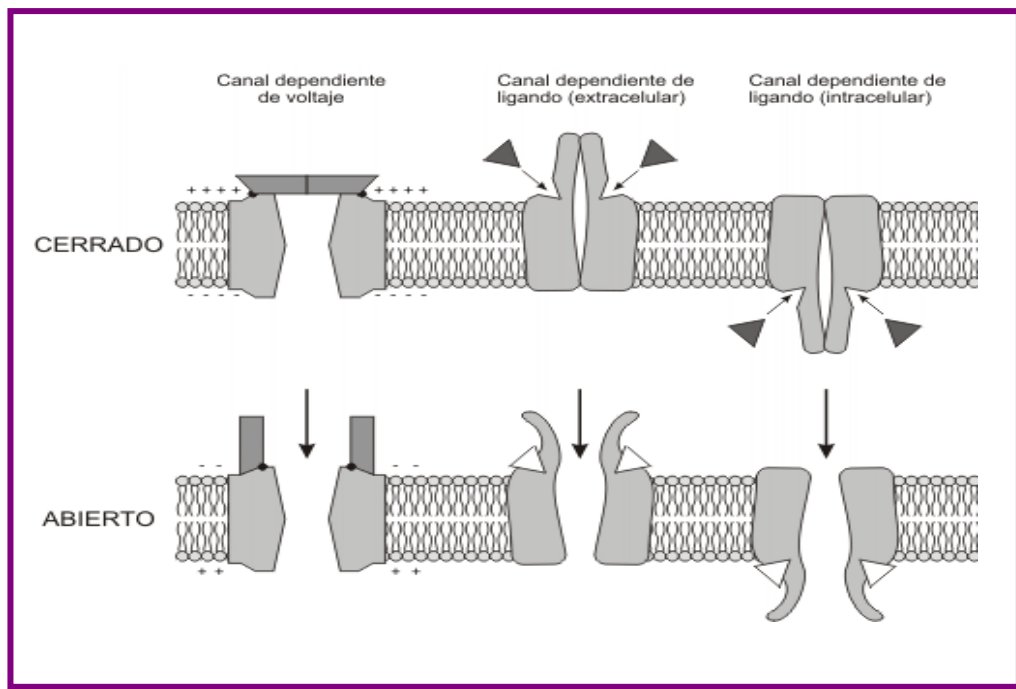


Figura 2-3. Diversos tipos de canales iónicos dependiente de voltaje y ligandos.

(Tomado de www.genomasur.com)

- b) **Proteínas permeasas o carriers:** están constituidas por proteínas integrales multipaso. Este tipo de proteínas fijan al soluto y a continuación sufren un cambio conformacional reversible que les permite transportar el soluto de un lado al otro de la membrana; entre los solutos que realizan este tipo de transporte tenemos a la glucosa, galactosa, fructosa, urea y algunas vitaminas (Figura 2-4).

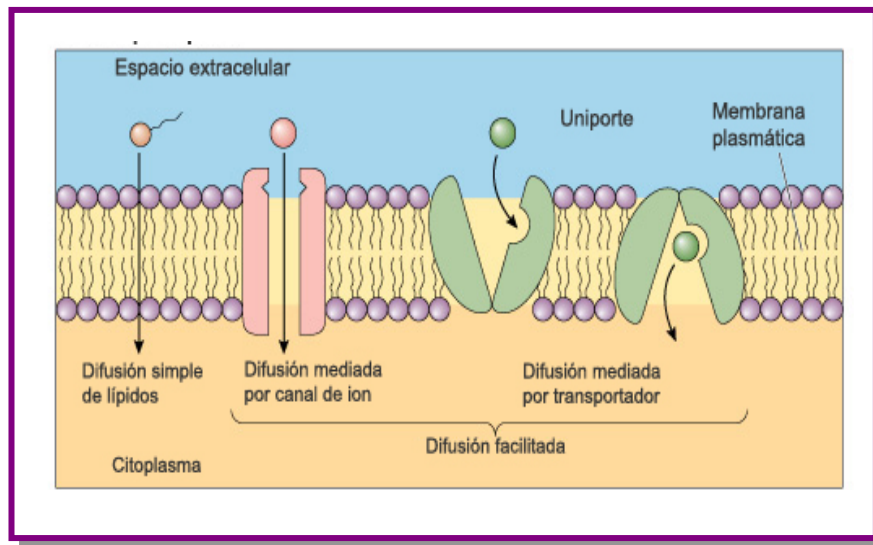


Figura 2-4. Transporte pasivo a través de la membrana: Difusión simple y facilitada.
(Tomado de Gartner Leslie. Histología. Texto y Atlas)

Los transportadores de glucosa (GLUT) son permeasas que transportan glucosa. Existen cinco tipos de transportadores de glucosa. El GLUT-1 está presente en la membrana del eritrocito y se expresa igualmente en la mayoría de las células. Está regulado por la glucosa por un mecanismo de retroalimentación negativa: la disminución de glucosa intracelular provoca un aumento del número de moléculas de GLUT-1. El transporte de azúcar se realiza siempre a favor del gradiente de concentración y la energía necesaria no se obtiene de la célula, sino del gradiente químico de la glucosa. el GLUT-2 se ha aislado a partir de las células hepáticas, el GLUT-3 de las células del cerebro, y GLUT-4 del músculo y del tejido adiposo.

3. Casos particulares de transporte pasivo

- a) **Por ionóforos:** son antibióticos que tienen la propiedad de poder incorporarse a las membranas y aumentar la permeabilidad a ciertos iones. Pueden ser de dos tipos:
- **Transportadores móviles:** antibiótico que se une reversiblemente a un ión que se encuentra en un medio de gran concentración, giran en la bicapa lipídica y lo liberan en el otro lado de la membrana Ejm: la valinomicina, la cual transporta específicamente K^+
 - **Formadores de canales:** son proteínas que se disponen de tal modo que forman un túnel que cruza la membrana celular, constituyendo un poro que puede permitir el paso de ciertos iones Ejm: la gramicidina "A" puede transportar H^+ , Na^+ y K^+ (Figura 2-5).

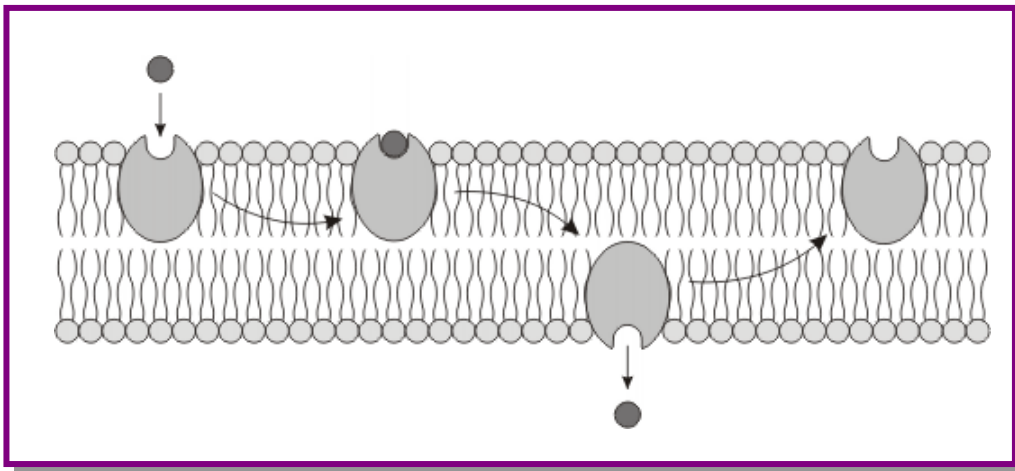


Figura 2-5. Transporte de iones a través de ionóforos transportadores móviles.
(Tomado de www.genomasur.com)

b) **Por acuaporinas:** son canales formados por proteínas integrales que permite el paso selectivo de agua. Se localizan en el cristalino del ojo, eritrocitos, riñón, pulmón, entre otros tejidos A nivel renal la ADH interviene en la regulación de la aquaporina-1: la inyección de esta hormona antidiurética aumenta el número de moléculas de aquaporinas en la membrana y las estimula.

Las acuaporinas (AQP) se clasifican en:

- AQP0: su permeabilidad al agua es muy baja.
- AQP1: está ampliamente distribuida en los hematíes y en el riñón.
- AQP2: localizada en la membrana apical de los tubos colectores del riñón.
- AQP3: situada en la pared basolateral de las células epiteliales de los túbulos colectores del riñón.
- AQP4: se localiza en el cerebro, en los pulmones y también en el riñón; en el sistema nervioso central interviene en la reabsorción de líquido cefalorraquídeo.
- AQP5: se presume que interviene en la regulación neurohormonal, así como en la secreción de las lágrimas y de la saliva.

TRANSPORTE ACTIVO

En el movimiento de una sustancia a través de una membrana en contra de un gradiente de concentración, para ello requiere el gasto de energía.

Se divide en: transporte activo primario, secundario y en masa.

1. **Transporte activo primario:** requiere la participación directa del ATP. La energía liberada por la hidrólisis del ATP impulsa el movimiento de iones específicos contra un gradiente de concentración. Ejm: La bomba de Na^+/K^+ . La bomba de Na^+/K^+ está presente en todas las membranas plasmáticas de las células animales. Su función es expulsar 3Na^+ al espacio extracelular e introducir 2K^+ al citosol. Ambos son movilizados en contra de su gradiente electroquímica. La energía requerida para este tipo de transporte es proporcionada por la hidrólisis del ATP. La Bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ es responsable de las concentraciones intra y extracelulares del Na^+ y K^+ . Asimismo, proporciona energía para el transporte activo secundario de otras moléculas (Figura 2-6).

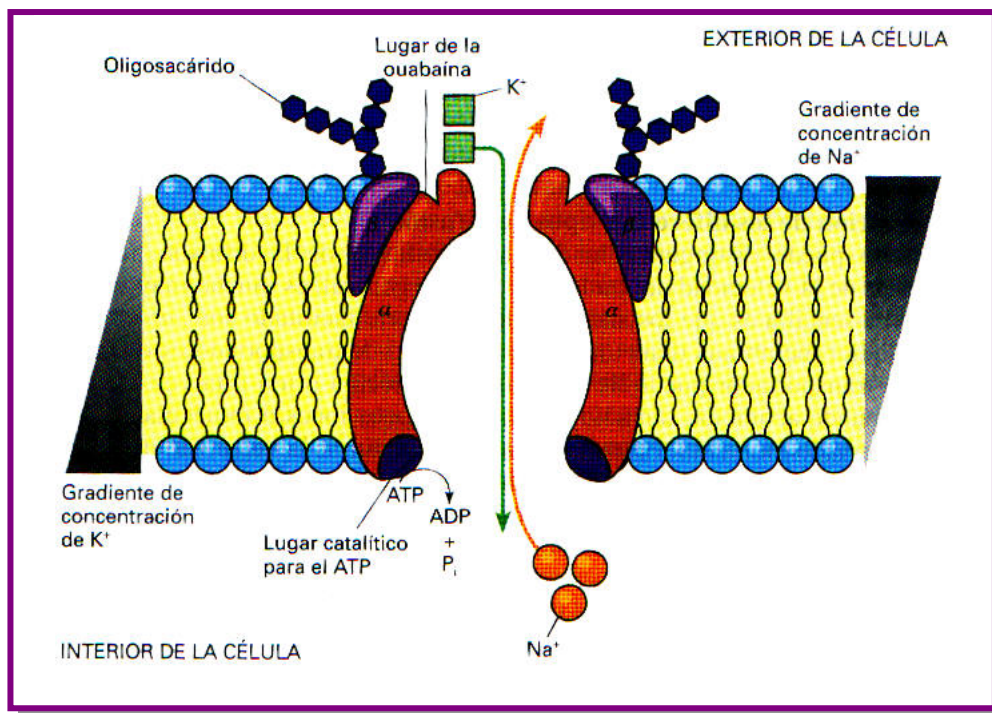


Figura 2-6. Transporte de iones a través de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$.

(Tomado de www.bolivar.udo.edu.ve)

Es importante recordar el rol del ATP como intermediario energético celular. La mayor parte de la energía se halla depositada en las uniones químicas entre los grupos fosfatos del ATP, llamadas uniones de alta energía. Así cuando la célula realice algún proceso por el cual se obtenga energía, esta será depositada en los enlaces entre los grupos fosfatos del ATP, produciéndose la síntesis del ATP a partir del $\text{ADP} + \text{P}_i$. Por el contrario, cuando la célula necesite energía (como en el caso del accionar de la Bomba de Na^+ y K^+), el ATP será degradado a $\text{ADP} + \text{P}_i$. Al producirse la ruptura de la unión de alta energía entre los grupos fosfatos de dicho nucleótidos se genera la liberación de energía que podrá ser utilizada, de forma, inmediata, a nivel celular.

CORRELACIÓN CLINICA**Los inhibidores específicos de la Na⁺ - K⁺ ATPasa son útiles en la enfermedad cardiaca**

Los fármacos que inhiben a la Na⁺ - K⁺ ATPasa, en particular los glicósidos cardiacos, han sido útiles en la dilucidación de los mecanismos de la Na⁺ - K⁺ ATPasa. Por ejemplo, la ouabaína inhibe específicamente a la Na⁺ - K⁺ ATPasa uniéndose a la superficie externa de la subunidad más grande. Los glicósidos cardiotómicos, como la ouabaína y la digoxina, también tienen considerables aplicaciones clínicas en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. El principal efecto farmacológico de estos fármacos es aumentar la concentración de Na⁺ en las células cardiacas mediante la inhibición de la Na⁺ - K⁺ ATPasa. El menor gradiente de concentración de Na⁺ que resulta lleva a una expulsión menos efectiva de Ca⁺⁺ ligada al Na⁺, de modo que el nivel intracelular de Ca⁺⁺ se eleva en la célula cardiaca. A su vez, esto provoca una contracción mayor y más frecuente del músculo cardiaco.

La **bomba de Calcio** está localizada en la membrana celular de los botones sinápticos, y utiliza la energía suministrada por la hidrólisis del ATP para bombear iones Ca⁺⁺ desde el citosol hacia el exterior; de esta manera se genera un gradiente electroquímico que permite el paso espontáneo de iones Ca⁺⁺ al interior de los botones sinápticos cuando la propagación del potencial de acción abre los canales de Ca⁺⁺ regulados por voltaje. Este flujo de iones Ca⁺⁺ sirve de señal activadora para que las vesículas sinápticas liberen neurotransmisores a la hendidura sináptica.

Existe otra bomba de Ca⁺⁺ en la membrana del retículo sarcoplásmico, que bombea iones Ca⁺⁺ desde el citosol al interior del retículo; cuando un impulso nervioso despolariza la membrana celular de la célula muscular, se transmite la señal a las membranas del retículo sarcoplásmico, se abren los canales de Ca⁺⁺ regulados por voltaje y el flujo de iones Ca⁺⁺, que sale del retículo y se difunde en el citosol, actúa de estímulo activador de la unión de la actina y la miosina, lo que provoca la contracción de toda la fibra muscular.

2. **Transporte activo secundario:** Ocurre a través de proteínas que transportan un ión o una molécula en contra de la gradiente de concentración, sin consumo de ATP. Utiliza la energía potencial contenida en el gradiente favorable de la sustancia cotransportada. Ejemplo, la absorción de la glucosa y Na^+ en el intestino delgado que corresponde al modelo simporte. Otro tipo de transporte activo secundario es el cotransporte $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ a nivel del cardiocito (Figura 2-7).

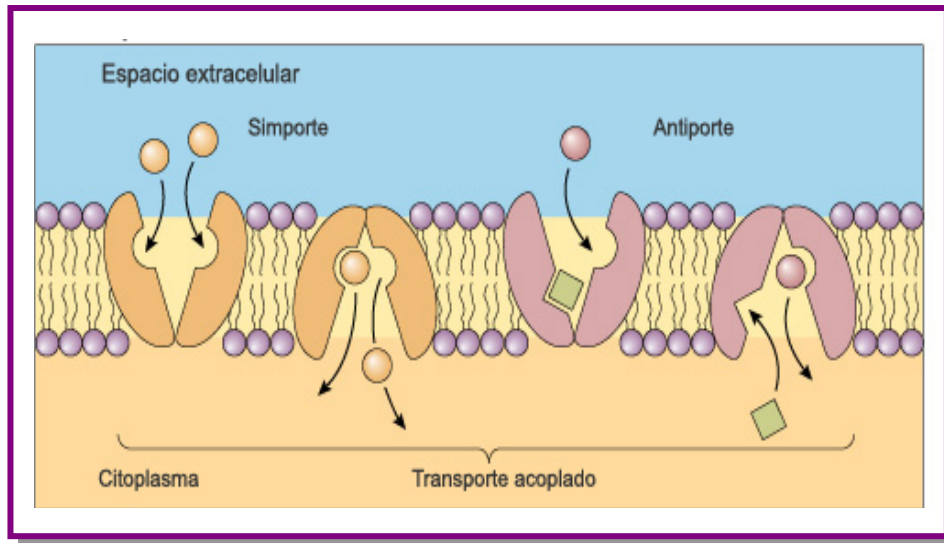


Figura 2-7. Tipos de transporte activo a través de la membrana.
(Tomado de Gartner Leslie. Histología. Texto y Atlas)

3. **Transporte en masa o vesicular:** Permite el ingreso o salida de la célula de moléculas de gran tamaño. Se realiza con gasto de energía (ATP) e implica la formación de vesículas que son movilizadas por el citoesqueleto. Se divide en dos tipos: Endocitosis y Exocitosis.

a) **Endocitosis.-** En este proceso el material que se introduce en la célula está rodeado por una porción de la membrana celular, que se desprende dentro de la célula para formar una vesícula, la cual contiene los materiales ingeridos. Se consideran cuatro tipos:

- **Fagocitosis:** Es la ingestión de partículas de gran tamaño, como microorganismos y restos celulares, por medio de vesículas llamadas fagosomas. El fagosoma se une con uno o más lisosomas y el material ingerido es degradado por las enzimas lisosomales.

El objetivo de la fagocitosis es la defensa del organismo, así como la eliminación de células muertas o dañadas, o restos celulares.

En nuestro organismo los fagocitos más frecuentes son los neutrófilos y monocitos; estos últimos cuando abandonan la sangre se convierten en macrófagos (Figura 2-8).

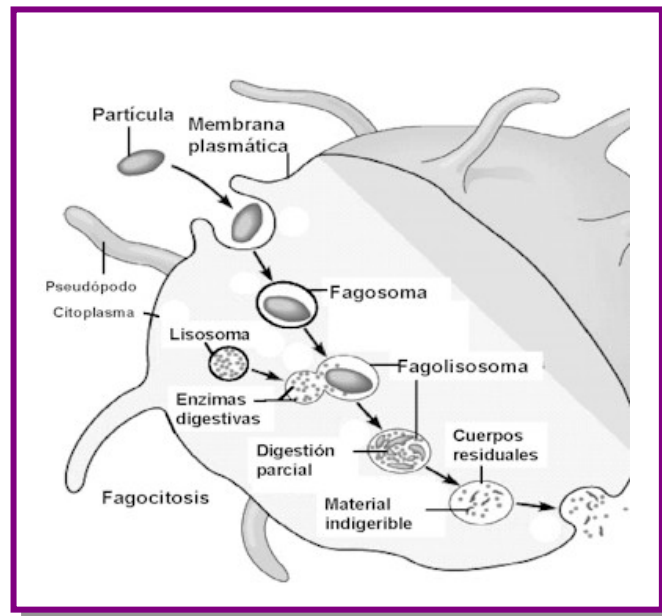


Figura 2-8. El proceso de la fagocitosis.
(Tomado de www.javeriana.edu.co)

Los fagocitos poseen receptores que reconocen ciertos aspectos de superficie del material que van a fagocitar. Dos de estos aspectos de superficie son las regiones constantes (regiones Fc) de los anticuerpos y una serie de proteínas plasmáticas llamadas complemento. Los macrófagos y neutrófilos poseen receptores Fc que se fijan a las regiones Fc del anticuerpo en el momento del contacto. Esta relación actúa como señal para que la célula extienda pseudópodos, los cuales rodean al microorganismo.

Asimismo, el macrófago presenta también receptores del complemento sobre su superficie. La interacción entre el complemento y su receptor activa a la célula para que forme pseudópodos y endocite al microorganismo.

- **Pinocitosis:** Es la incorporación de fluidos y de partículas disueltas en él, por medio de pequeñas vesículas, las cuales son de menor tamaño que el de los fagosomas. Se reconocen dos formas de pinocitosis: una con formación de vesículas desnudas, o de superficie lisa, y otra con formación de vesículas cubiertas, las cuales están revestidas de unas proteínas denominadas clatrina (Figura 2-9).

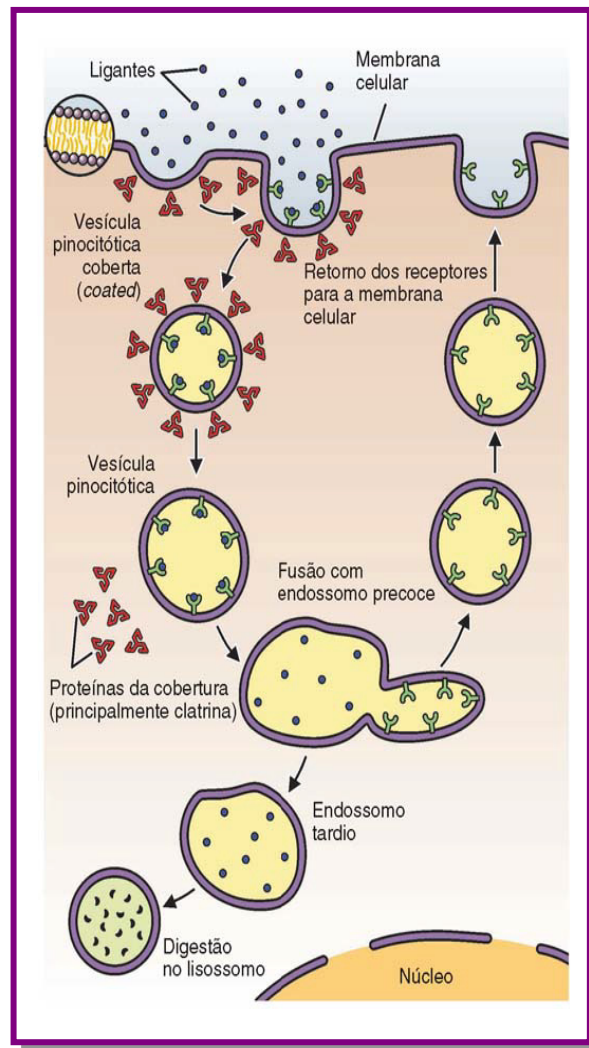


Figura 2-9. Representación esquemática de la vía endocítica y el reciclamiento de membrana.
(Tomado de Junqueira. Histología)

- **Endocitosis mediada por receptor:** Es semejante a la anterior, excepto que en este proceso, la endocitosis es mucho más selectiva. Los ligandos (moléculas) que la célula desea incorporar son reconocidos por receptores específicos utilizados en la membrana celular. Los ligandos se unen a estos receptores y estos complejos ligando - receptor confluyen, a determinadas regiones de la membrana celular, donde son endocitados. La invaginación de la membrana da origen a la fosita revestida, la cual posee en su cara citosólica, clatrina. Luego, la vesícula revestida o recubierta se fusionará con los endosomas, donde se clasifican las moléculas endocitadas y se las separa de los receptores. Ejemplo, la internalización de LDL. Asimismo, el VIH ingresa a la célula luego de unirse a dos receptores llamados CD4 y CCR5. Estos receptores forman parte de la membrana celular de los linfocitos T4 o helper (Figura 2-10).

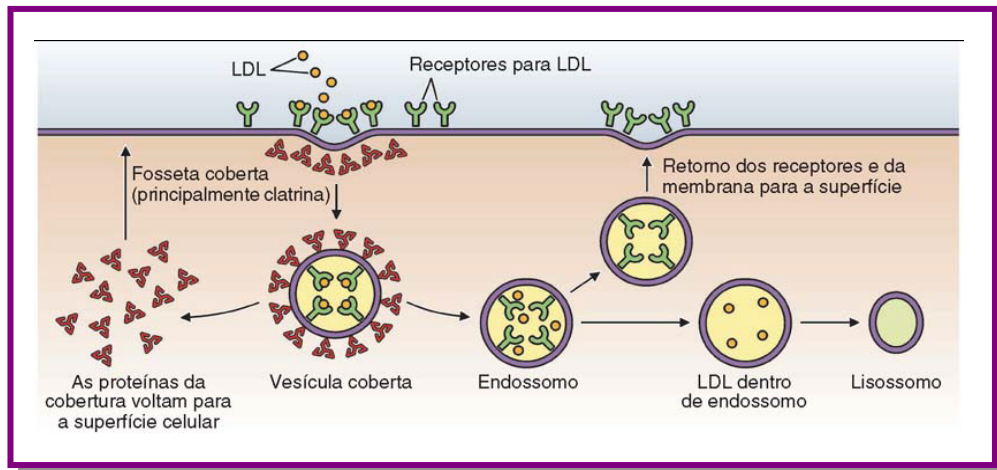


Figura 2-10. Esquema que explica el proceso de la internalización de la LDL.
(Tomado de Junqueira. Histología)

- **Potocitosis:** Tipo de endocitosis en la cual se forman los caveolas, éstas son invaginaciones de la membrana celular, pero, a diferencia de las depresiones revestidas, se sostienen con la ayuda de la proteína caveolina. Este tipo de transporte ocurre en la absorción del folato.
 - **Rofeocitosis.:** Es el transporte de porciones de citoplasma entre células vecinas. Ocurre entre el macrófago y el eritroblasto, a nivel de la médula ósea roja, durante la transferencia de transferrina.
- b) **Exocitosis.:** Es el transporte de los materiales fuera de la célula, en vesículas que se fusionan con la membrana celular. El material expulsado puede ser algún producto de desecho o material útil secretado. Este proceso resulta muy importante en dos tipos de células: las neuronas, que liberan neurotransmisores y las células secretoras que liberan enzimas u hormonas.
- **Transcitosis:** Es el conjunto de procesos celulares que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma desde un polo a otro de la célula, esto implica el doble proceso de manera integrada endocitosis - exocitosis. Es propio de célula endoteliales que constituyen los capilares sanguíneos, transportando así las sustancias desde la sangre hasta los tejidos que rodean dichos capilares. Este tipo de transporte también lo observamos en la síntesis de anticuerpos y en la secreción de la leche.

CITOPLASMA

Se considera que el citoplasma se divide en dos compartimientos: el sistema de endomembranas y la matriz citoplasmática o citosol. El citosol constituye el verdadero medio interno celular, contiene las principales estructuras vinculadas con la forma y el movimiento de las células, y en él tiene lugar la síntesis de proteínas y diversas actividades metabólicas.

CITOESQUELETO

Red de filamentos proteicos que se extienden por el citosol. Sirve como andamio que ayuda a determinar la forma de una célula y a organizar su contenido. Está constituido por tres tipos de filamentos: microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos.

Los **microfilamentos** miden 5nm de diámetro y están formados por la proteína actina. En las células musculares, la actina está asociada con otra proteína denominada miosina (Figura 2-11).

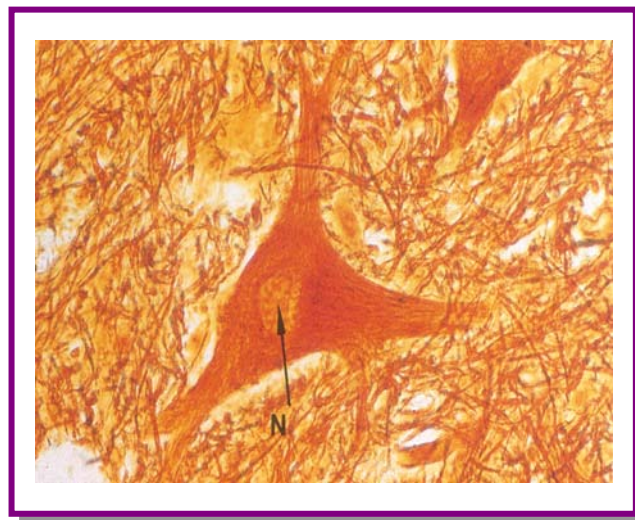


Figura 2-11. Demostración del citoesqueleto por impregnación con plata y oro.
(Tomado de Burkitt, Young, Heath Wheeler Histología Funcional)

La actina es una proteína globular (actina G), que se polimeriza para formar filamentos (actina F). Existen diversas variedades moleculares de actina, que se distribuyen en diferentes tipos celulares. Los filamentos de actina están asociados a otras proteínas y forman una capa (corteza celular) por debajo de la membrana celular. Es decir, la corteza celular está compuesta de una malla rígida entrecruzada de actina y proteínas de unión a la actina, siendo la más abundante la filamina, aunque también se incluye la espectrina ácida.

Los filamentos de actina pueden formar haces rígidos denominados microvellosidades y que sirven para estabilizar las protrusiones de la membrana celular. A este nivel, la actina se asocia a pequeñas proteínas de unión siendo las más abundantes: la fimbrina y la fascina.

Los microfilamentos participan en un movimiento de flujo citoplasmático llamado corriente citoplasmática, en movimiento de organelas, y en el “estrangulamiento” que divide una célula en dos células hijas. También participan en la formación de pseudópodos, que permiten el desplazamiento de las células (Figura 2-12).

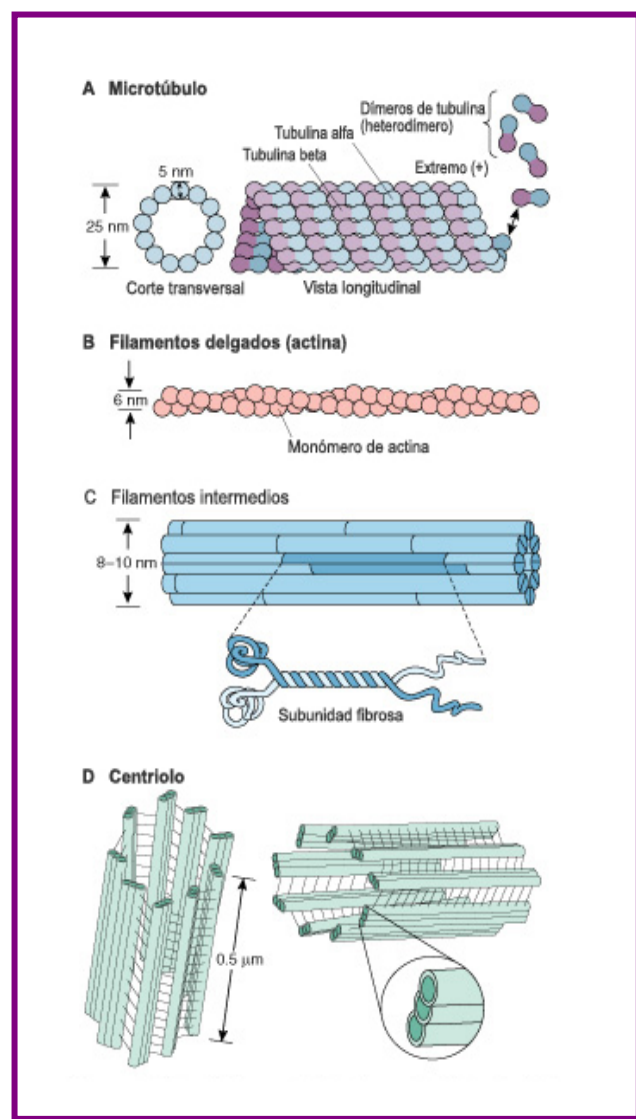


Figura 2-12. Representación esquemática de los componentes del citoesqueleto y el centriolo. (Tomado de Gartner Leslie. Histología. Texto y Atlas)

APLICACIÓN CLÍNICA

Efectos de los fármacos en los microfilamentos

Existen dos fármacos con diferentes mecanismos de acción sobre los microfilamentos que se han utilizado ampliamente para estudiar la polimerización y despolimerización de la actina. Los productos fúngicos llamados **citocalasinas**, particularmente la citocalasina B, tienen un efecto inhibitorio específico sobre la polimerización de la actina G, inhibiendo el movimiento celular, la división celular, la fagocitosis y la formación de microespículas. Las microespículas están hechas de citoplasma que se extiende hacia fuera como parte de un pseudópodo mayor. Sin embargo, estos compuestos no afectan la mitosis o la contracción muscular. Por el contrario, un alcaloide fúngico, la **faloidina**, inhibe específicamente la despolimerización de la actina F y estabiliza los microfilamentos. La faloidina no puede penetrar en las células vivas, pero una vez inyectada inhibe la locomoción de amebas y células de vertebrado en cultivo. Tiene un segundo uso, ya que la faloidina con marca fluorescente e inyectada resalta nítidamente la disposición de los microfilamentos en las células.

Los **filamentos intermedios** miden de 8 – 10nm de diámetro. Se encarga de brindar sostén estructural a la célula. Su gran resistencia tensil es importante para proteger a las células contra las presiones y las tensiones. Existen 6 tipos de filamentos intermedios: queratinas, desmina, vimentina, proteína ácida fibrilar glial, neurofilamentos y láminas nucleares.

La **queratina** se encuentra en las células epiteliales y células del pelo y uñas. Apoya en el ensamblaje celular al brindar resistencia tensil al citoesqueleto. La **desmina** forma parte de las células musculares y tiene por función enlazar a las miofibrillas a nivel de los discos Z. La **vimentina** lo observamos en las células del embrión y células de origen mesenquimatoso. Rodea a la cubierta nuclear y se relaciona con la superficie citoplasmática del complejo del poro nuclear. La **proteína ácida fibrilar glial (PAFG)** se localiza en los astrocitos, células de Schwann y oligodendrocitos, y se encarga de apoyar la estructura de la célula glial. Los **neurofilamentos** forma parte de las neuronas y

constituye el citoesqueleto de axones y dendritas; asimismo, ayuda a la formación del estado del gel del citoplasma. Las **láminas nucleares** forman parte del revestimiento de las cubiertas nucleares de todas las células, y se encargan del control y ensamblaje de la cubierta nuclear, asimismo, organiza la cromatina perinuclear.

APLICACIÓN CLÍNICA

Diagnóstico de tumores humanos con base en su expresión de filamentos intermedios.

Normalmente, cuando los pacientes con cáncer son tratados con radiación o medicamentos, la decisión respecto al tipo de tratamiento está basada en el diagnóstico del tumor. Por ejemplo, algunos tipos de tumores son susceptibles al tratamiento con radiación, mientras que otros son resistentes. Conforme los tumores crecen, las características normales de la estructura del tejido se pierden y las células individuales muchas veces pierden sus proteínas de superficie características haciendo que su identificación sea muy difícil. Sin embargo, los tumores de origen desconocidos pueden ser diagnosticados mediante la identificación de sus filamentos intermedios utilizando anticuerpos específicos. Esto se debe a que la expresión de los filamentos intermedios es específica para cada célula : cada proteína del filamento intermedio está asociada a un tipo particular de célula. Por ejemplo, los tumores que expresan citoqueratinas pueden clasificarse como carcinomas (de origen epitelial) y distinguirse de los sarcomas (de origen mesenquimatoso), que expresan vimentina.

Los **microtúbulos**, son cilindros largos y huecos no ramificados de 25 nm de diámetro. Están constituidos de subunidades de la proteína tubulina.

Los microtúbulos están constantemente polimerizándose y despolimerizándose en la célula y se originan a partir del centro organizador del microtúbulo. Se estabilizan gracias a la asociación con otras proteínas (proteínas asociadas a microtúbulos o PAM), que convierten la red de microtúbulos inestables en un armazón relativamente permanente.

Actúan como un andamio para determinar la forma celular, y proporcionan “pistas” para que se muevan las organelas y vesículas. Asimismo, forman las fibras del huso acromático para separar los cromosomas durante la mitosis y la meiosis. También, forma parte de los cilios y flagelos, permitiendo su locomoción (Figura 2-13).

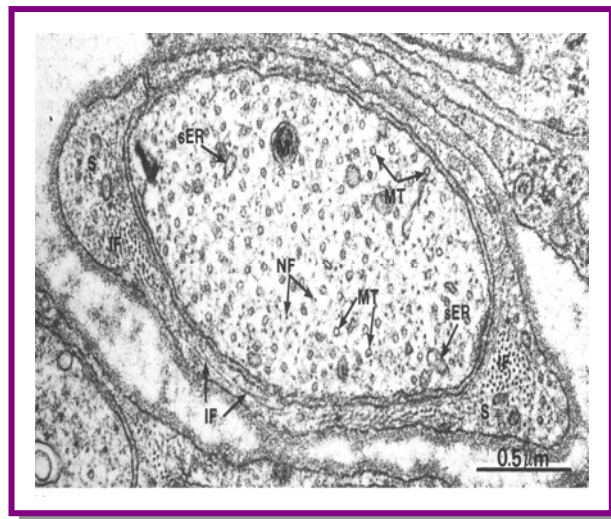


Figura 2-13. Micrografía de una neurona en la que se aprecia los microtúbulos MT, neurofilamentos NF y retículo endoplásmico liso sER. (Tomado de Burkitt, Young, Heath. Wheater Histología Funcional)

SISTEMA DE ENDOMEMBRANAS

Constituido por:

- a) **Reticulo endoplasmático granular o rugoso (RER).**- Es un grupo de cisternas aplanadas que se conectan entre sí mediante túbulos. Presenta en su cara citosólica, ribosomas, las cuales se unen al RER a través de unas proteínas denominadas riboforinas (Figura 2-14).



Figura 2-14. Micrografía en la cual se observa el retículo endoplásmico rugoso.
(Tomado de Burkitt, Young, Heath. Wheater Histología Funcional)

Participan en la síntesis de proteínas que van a ser exportadas de la célula, incorporadas dentro de membranas o desplazadas hacia el interior del sistema de endomembranas. Asimismo, mientras se hallan dentro del RER, las proteínas pueden ser químicamente modificadas de manera tal de alterar su función y su destino intracelular.

- b) **Reticulo endoplásmico agranular o liso (REL).**- Su aspecto es más tubular y carece de ribosomas. Participan en la síntesis de los fosfolípidos de membranas, así como de hormonas esteroideas. También, modifican químicamente las proteínas sintetizadas en el RER; participan en la glucogenólisis y en la detoxificación de fármacos.
- c) **Aparato de golgi.**- Está constituido por sacos membranosos aplanados llamados cisternas y pequeñas vesículas rodeadas por membranas. Estas cisternas parecen estar juntas como una pila de platos. Cada pila tiene una región más cercana al RER, que es la cara CIS (convexa) o de entrada, y la superficie opuesta, la cara TRANS (cóncava) o de salida. Entre ambas caras se encuentran dos o más compartimientos mediales (Figura 2-15).

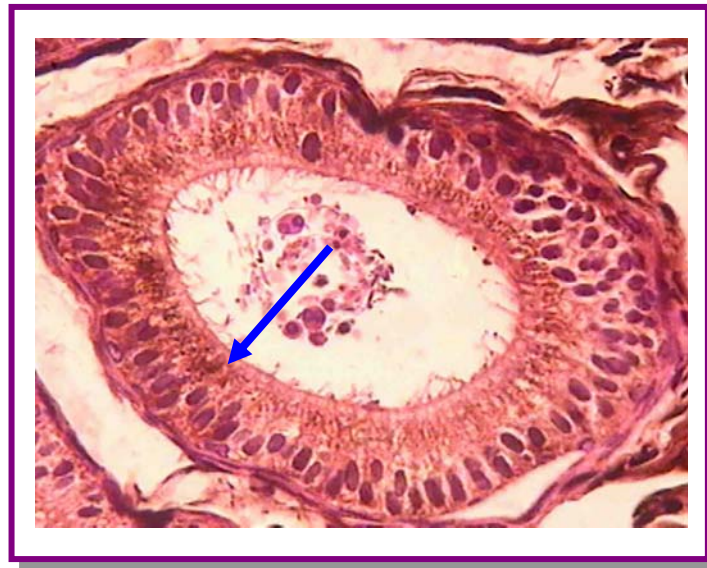


Figura 2-15. Microfotografía de epidídimo en la cual se observa el aparato de Golgi. Tinción de Ahoyama Elftman HE. 4000 X. (Lab. de Histología. Fac. de Medicina UNMSM.)

El aparato de Golgi realiza tres funciones principales, a) Separa las proteínas y lípidos recibidos del retículo endoplásmico según su destino; por ejemplo, separa las enzimas digestivas destinadas a lisosomas, de las hormonas que las células secretará, b) Modifica algunas moléculas; por ejemplo, añade azúcares a proteínas para formar glicoproteínas, c) Empaca estos materiales en vesículas que luego se transportan a otras partes de la célula o a la membrana celular para ser exportadas (Figura 2-16).

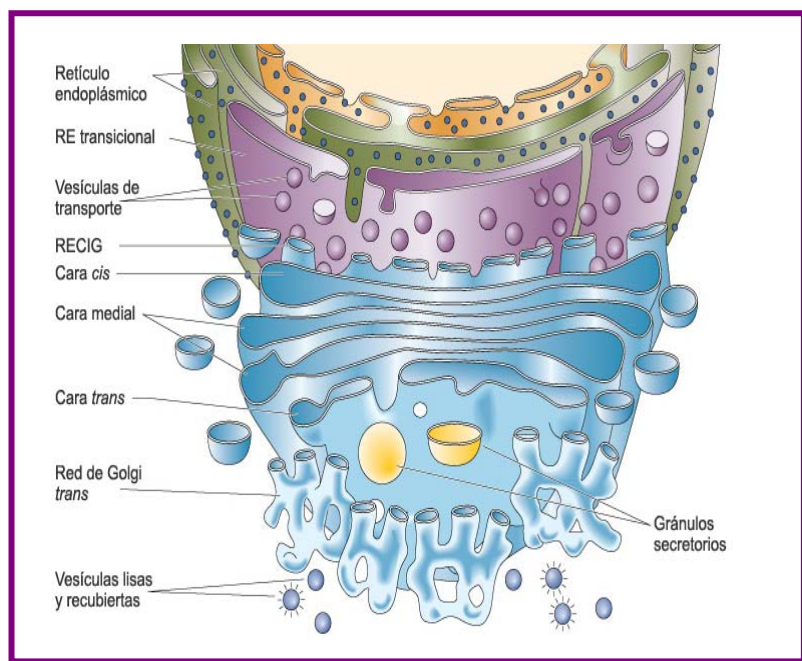


Figura 2-16. Representación gráfica del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. (Tomado de Gartner Leslie. Histología. Texto y Atlas)

APLICACIÓN CLÍNICA

Fibrosis quística

En algunas ocasiones la deficiencia en la trayectoria de una molécula ocasiona trastornos, como en el caso de la fibrosis quística, una enfermedad mortal hereditaria que afecta varios sistemas corporales. La proteína defectuosa producida por el gen mutado de la fibrosis quística no logra llegar a la membrana celular donde debería insertarse para ayudar a bombear iones Cl^- fuera de las células. Evidentemente las proteínas que deberían ser bombeadas se fijan en el retículo endoplasmático o en el aparato de Golgi y nunca llegan a su destino correcto. El resultado es un desequilibrio en el transporte de líquidos y iones a través de la membrana celular, lo que causa la formación de moco fuera de ciertos tipos de células. El moco acumulado obstaculiza las vías respiratorias de los pulmones, lo que a su vez ocasiona dificultad para respirar y evita que el páncreas secrete de manera adecuada enzimas digestivas, lo que causa trastornos digestivos.

- d) **Envoltura nuclear o carioteca.**- Doble membrana que encierra una cavidad denominada cisterna perinuclear, la cual se continúa con la luz del RER. Al igual que éste, también presenta ribosomas sobre la cara citosólica. Durante la división celular se desorganiza y se fragmenta en cisternas que se incorporan al RER.

ORGANELAS

Mitocondrias: Son estructuradas cilíndricas rodeadas de membrana y son las encargadas de proporcionar energía a la célula gracias al proceso de fosforilación oxidativa. Las mitocondrias han evolucionado a partir de un organismo procariota ancestral que tuvo una relación simbiótica con células eucariotas primitivas. Es por esta razón, que cada mitocondria posee su propio ADN y ribosomas para la síntesis de proteínas.

Cada mitocondria posee una membrana externa y otra interna, las cuales delimitan dos compartimientos: el espacio intermembranoso y la matriz o mitosol.

La membrana externa contiene proteínas específicas de transporte, como son la porina. La membrana interna es muy impermeable a pequeños iones debido a su alto contenido en cardiolipina (fosfolípidos). Esta membrana está plegada formando las crestas, por lo que consigue aumentar su superficie. A este nivel se localizan los enzimas de la cadena respiratoria, así como la ATP sintetasa, que es la responsable de la generación de energía. El número de crestas que posee una mitocondria se relaciona directamente con las necesidades energéticas de la célula en la que se encuentra. La matriz mitocondrial o mitosol contiene enzimas que participan en el ciclo de Krebs. Asimismo contienen ADN Mitocondrial y enzimas mitocondriales (Figuras 2-17 y 2-18).

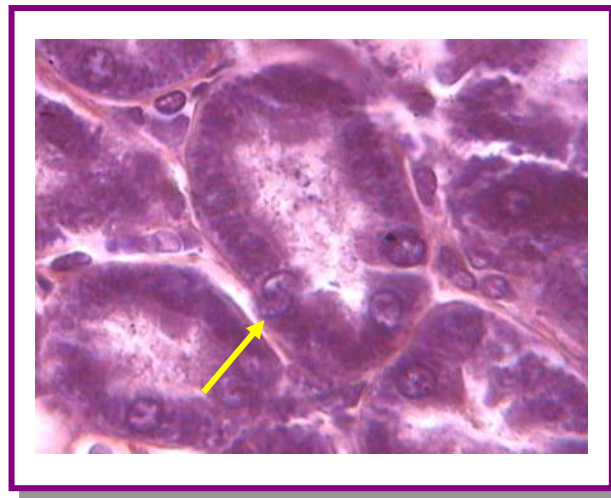


Figura 2-17. Microfotografía de riñón, en la cual se observa en la parte basal del citoplasma de las células tubulares unos filamentos transversales de color morado o azul oscuro que corresponde a las mitocondrias. Tinción Hematoxilina fosfotungstica. 400 X. (Lab. de Histología. Fac. de Medicina UNMSM.)

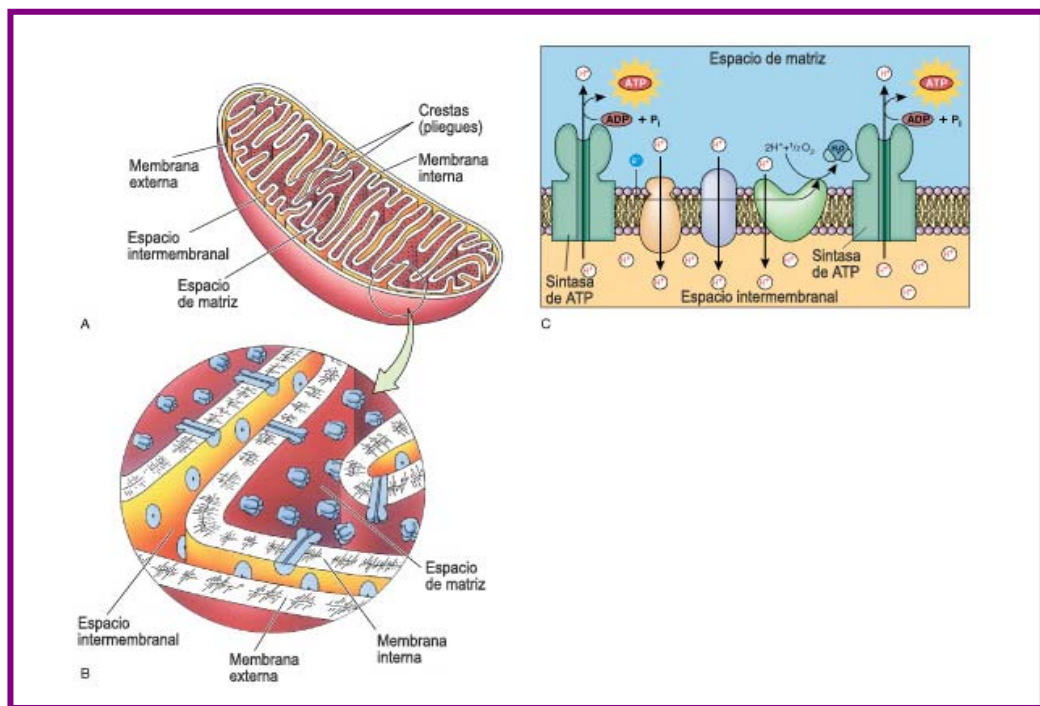


Figura 2-18. Esquema sobre la estructura y fisiología de las mitocondrias. (Tomada de Gartner Leslie. Histología. Texto y Atlas)

APLICACIÓN CLÍNICA**Miopatías mitocondriales**

Las miopatías mitocondriales agrupan a una clase heterogénea de raras afecciones clínicas que afectan distintos tejidos y que presentan una diversidad de síntomas. El diagnóstico inicial se hace muchas veces al observar una concentración elevada de lactato en la sangre. La microscopia electrónica de muestras de biopsias puede revelar una morfología mitocondrial anómala. Por ejemplo, en algunas afecciones las crestas mitocondriales pueden formar patrones semejantes a panales de remolinos concéntricos. En otros casos, las mitocondrias pueden tener una apariencia vacuolada con escasez de crestas.

A la identificación de las miopatías mitocondriales pueden proseguir mediciones sensibles de la actividad enzimática y técnicas inmunológicas para determinar la localización enzimática de la anomalía. Con algunos pacientes esto ha llevado a un tratamiento eficaz. En general, los cambios estructurales observados en las mitocondrias parecen ser el resultado de trastornos ya sea en la cadena respiratoria de transporte de electrones o en la ATP sintetasa, y no en las reacciones de descarboxilación.

Lisosomas: Son organelas que se encuentran rodeados por una membrana única y se originan a partir del Aparato de Golgi. Contienen enzimas digestivas (sulfatasas, proteasas, nucleasas, lipasas y glucosidasas) y es el lugar en donde se degradan macromoléculas (proteínas, polisacáridos, ácidos nucleicos y lípidos). Las enzimas que contienen requieren de un ambiente ácido para su adecuado funcionamiento; es por ello que las membranas lisosómicas poseen bombas de protones que transportan de manera activa a los iones H^+ hacia el lisosoma, con lo que conservan de esta manera su luz a un pH de 5,0. Cuando la célula realiza fagocitosis, el material endocitado es encerrado en una vesícula llamada **fagosoma**. Luego, éste se fusiona con un lisosoma primario para formar un lisosoma secundario, en el cual ocurre la digestión. Las enzimas del lisosoma secundario, degradan rápidamente el material fagocitado. Los productos de la digestión celular salen a través de la membrana del lisosoma y proporciona moléculas de

combustible y materias primas para otros procesos celulares. El lisosoma secundario “usado” que contiene partículas no digeridas se desplaza hacia la membrana celular, se fusiona con ella y libera sus contenidos no digeridos, en el medio ambiente (Figura 2-19).

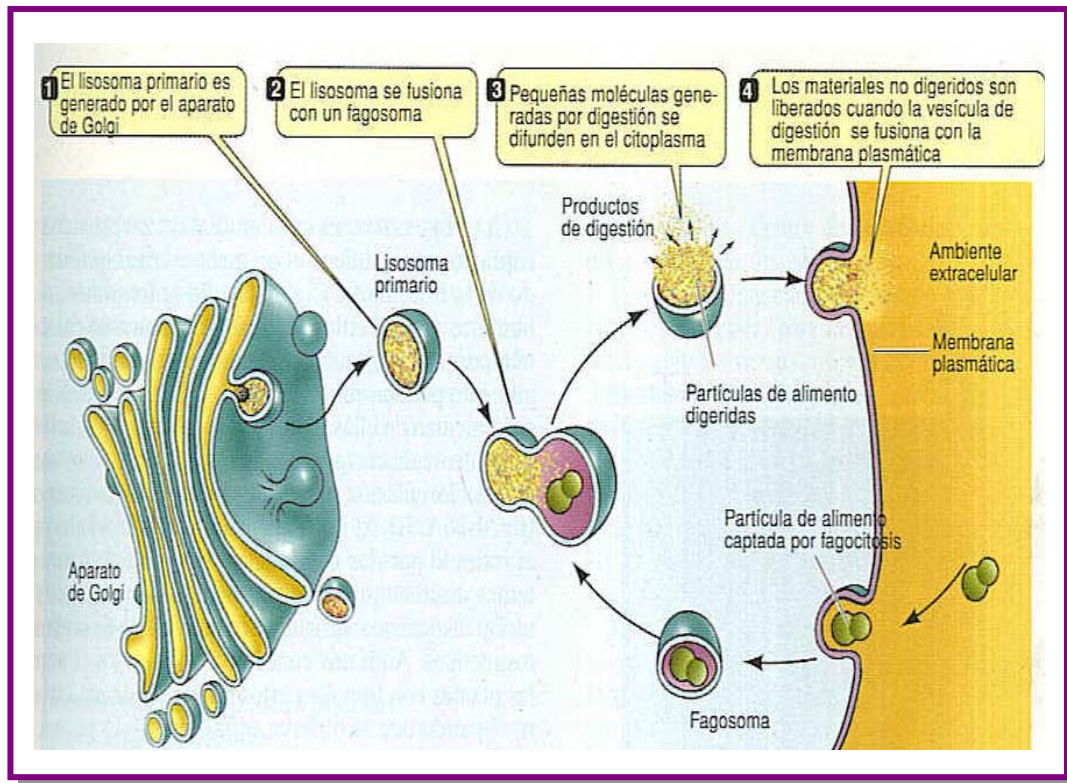


Figura 2-19. Origen y acción de los lisosomas.

(Tomado de Purves William. Vida)

Los lisosomas también realizan **autofagia**, éste es un proceso en el que las macromoléculas como las proteínas son englobadas por los lisosomas y degradadas hasta aminoácidos, los cuales salen del lisosoma a través de su membrana para ser reutilizados en el citoplasma. Lo que queda del lisosoma secundario después de la absorción es un cuerpo residual, éste contiene desechos no digeribles que en algunos casos se exocitan y en otros no, acumulándose en el citosol a medida que la célula envejece. Ejm: los gránulos de lipofucsina que se observan en las neuronas.

Durante la embriogénesis, ciertas células se encuentran programadas para morir, en este sentido, los lisosomas de estas células liberan sus enzimas hidrolíticas y la célula experimenta **autólisis**.

Peroxisomas: Son organelas ovoides rodeadas de una membrana simple y contienen enzimas en su interior, los cuales provienen de ribosomas libres.

Su principal enzima es la **catalasa**, la cual descompone el peróxido de hidrógeno producido en el peroxisoma o el originado por otras estructuras (citosol, retículo endoplásmico y la mitocondria). La catalasa también participa en la neutralización de los aniones superóxido, O_2^- (Radicales libres). Estos radicales son eliminados con formación de H_2O_2 por la superóxido dismutasa, y luego la catalasa de los peroxisomas convierte al H_2O_2 en H_2O y O_2 . Asimismo, la catalasa también neutraliza con consumo de H_2O_2 , sustancias tóxicas, como fenoles, formaldehído y el etanol de las bebidas alcohólicas, por eso son más numerosas en el tejido hepático y renal.

Ribosomas: Organelas que están constituidas por dos subunidades (mayor y menor), las cuales se sintetizan en el nucleolo a partir de moléculas de ARNr, y proteínas ribosómicas elaboradas en ribosomas preexistentes.

La subunidad menor tiene un valor de sedimentación de 40 S, y está compuesta por 33 proteínas y un ARNr. El valor de sedimentación de la subunidad mayor es de 60 S, y consiste en 49 proteínas y 3 ARNr. La subunidad menor posee un sitio para la fijación del ARNm, un sitio P para la fijación del peptidil ARNt, y un sitio A para la fijación de los aminoacil ARNt. Ambas subunidades se encuentran en el citosol de manera individual y no formarán un ribosoma hasta que se inicie la síntesis de proteínas.

Los ribosomas libres sintetizan proteínas intracelulares. En cambio, los ribosomas unidos a la membrana (carioteca, retículo endoplásmico) sintetizan proteínas destinadas a su inserción en la membrana celular o para su exportación fuera de la célula. Asimismo, los ribosomas se localizan dentro de la mitocondria donde se encargan de sintetizar las proteínas mitocondriales. En el ribosoma se lleva a cabo la síntesis de proteínas, a este proceso se le denomina **traducción**, y comprende la unión progresiva de aminoácidos para formar cadenas polipeptídicas. Durante la síntesis de proteínas, los ribosomas forman cadenas cuyo eje de asociación es el ARN mensajero. Las cadenas toman el nombre de polirribosomas, en las cuales todos los ribosomas sintetizan la misma proteína.

Centrosomas: Organelas microtubulares proteicas que se localizan cerca del núcleo. Intervienen en la formación del huso acromático o mitótico y en la formación de cilios y flagelos. Presenta tres componentes: a) Los centriolos, son estructuras microtubulares de forma cilíndrica y hueca, constituidos por 9 tripletes de microtúbulos (9 + 0) b) Ásteres, cuerpos delgados que se distribuyen radialmente alrededor de los centriolos. Están constituidos por tubulinas c) Material pericentriolar, es la región donde se encuentran suspendidos los centriolos y ásteres.

Cilios y flagelos: Organelas microtubulares que participan en la motilidad celular. Ambos están constituidos principalmente por microtúbulos.

Los **cilios** son numerosos filamentos cortos que se extienden desde la superficie celular. Cada uno presenta dos porciones: cinetosoma o cuerpo basal y axonema. El axonema es un cilindro hueco formado por microtúbulos. Los microtúbulos están dispuestos de tal modo que un par en el centro se encuentra rodeado por nueve haces de dos microtúbulos (**dobletes**), en una disposición **9 + 2**. Los microtúbulos centrales están rodeados por un paquete de proteínas llamado vaina central, los dupletes periféricos se conectan entre sí, mediante nexinas. De los dupletes periféricos se proyectan estructuras proteicas en forma de brazos, los que actúan durante la motilidad. Las proteínas que forman los brazos se denominan dineínas.

Cada cilio se encuentra fijo a un cuerpo basal justo debajo de la membrana celular. El cinetosoma o cuerpo basal tiene una estructura similar al centríolo. La función de estos cuerpos basales es iniciar el ensamblaje de cilios y flagelos. El movimiento coordinado de numerosos cilios en la superficie de una célula asegura el movimiento constante del líquido a lo largo de la superficie celular. Los cilios forman parte del epitelio respiratorio, así como de las trompas uterinas. La nicotina de los cigarrillos tiende a paralizar el movimiento ciliar. Por esta razón, la tos de los fumadores remueve las partículas extrañas de las vías respiratorias (**Figura 2-20**).

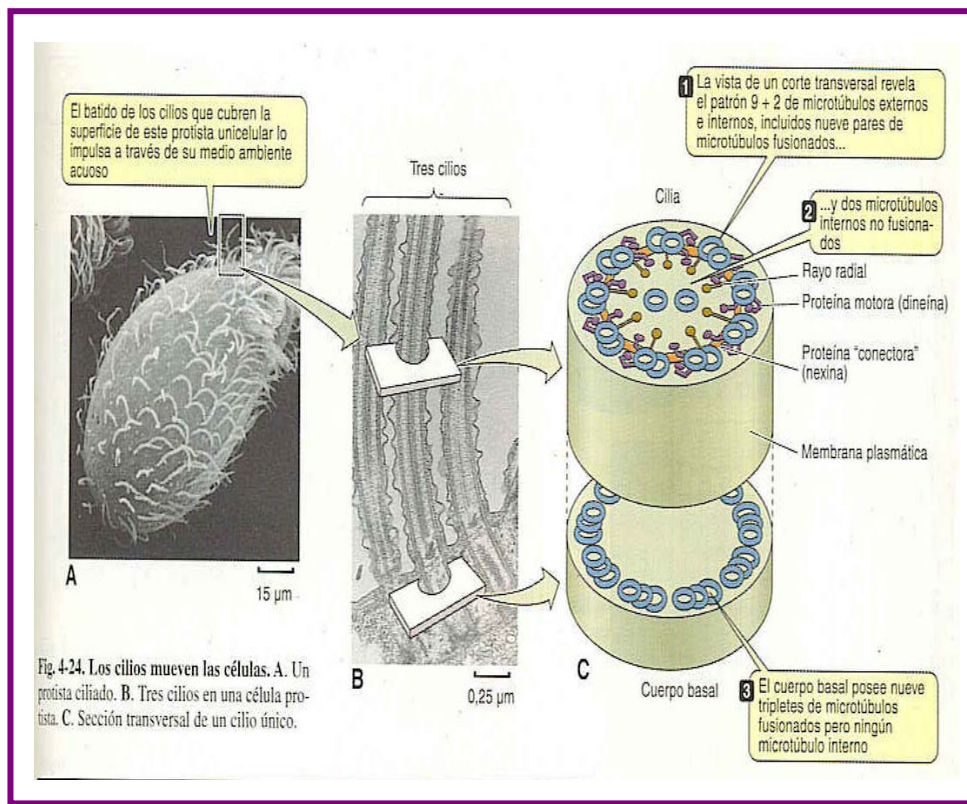


Figura 2-20. Estructura de los cilios.
(Tomado de Purves William. Vida)

Los **flagelos** presentan una estructura similar a los cilios pero mucho más larga. Un flagelo genera movimiento hacia delante a lo largo de su eje mediante un culebreo rápido conforme a un patrón oscilante. Los flagelos forman parte del espermatozoide y permiten su impulso para ir al encuentro del óvulo.

INCLUSIONES

Son componentes no vivos de la célula que no poseen actividad metabólica ni están fijados en las membranas.

Glucógeno: Es el producto de almacenamiento de la glucosa. Forma gránulos en el citoplasma y sólo es visible con el microscopio electrónico. Abunda especialmente en las fibras musculares y hepáticas. Se pueden teñir con el método PAS.

Lípidos: Son formas de almacenamiento de los triglicéridos. Los lípidos pueden acumularse como vacuolas sin membranas que se ven como grandes espacios claros en el citoplasma debido a que el procesamiento histológico disuelve la grasa. Las grandes vacuolas de grasa son una característica especial de los adipocitos.

Pigmentos: Mayormente se observa, **melanina**, la cual es sintetizada por los melanocitos de la piel y el pelo, las células pigmentarias de la retina y células nerviosas de la sustancia negra del cerebro. Estos pigmentos tienen función protectora en la piel y ayudan al sentido de la visión (**Figura 2-21**).

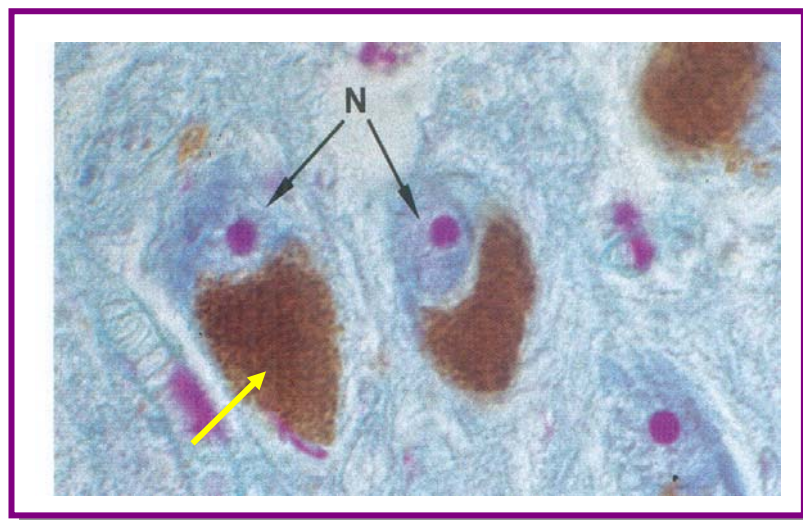


Figura 2-21. Corte histológico de la sustancia negra en la cual se aprecia la acumulación de melanina (marrón) en el citoplasma de las neuronas. Tinción Azan modificado.
(Tomado de Burkitt, Young, Heath. Wheater Histología Funcional)

Asimismo, en las neuronas del sistema nervioso central, en el miocito cardiaco y en las células hepáticas; se ha observado un pigmento de color amarillo a pardo llamado **lipofucsina**. Este pigmento deriva de los cuerpos residuales que contienen una mezcla de fosfolípidos procedentes de la degradación celular y por ello se le denomina pigmento “del desgaste”, ya que se hace más manifiesto en células viejas de personas ancianas (**Figura 2-22**).

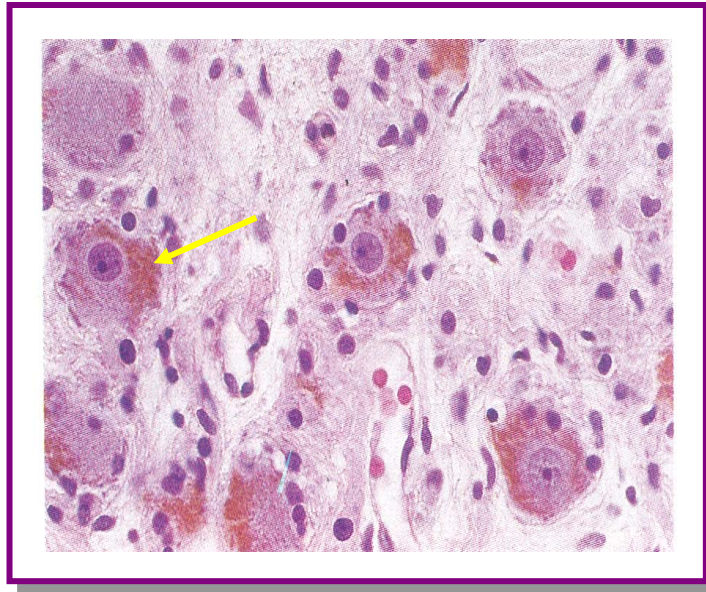


Figura 2-22. Corte histológico en la cual se observan a las células ganglionares simpáticas que almacenan lipofucsina. Tinción Hematoxilina-eosina.
(Tomado de Burkitt, Young, Heath. Wheater Histología Funcional)

Cristales: Algunas células contienen inclusiones cristalinas reconocibles con el microscopio óptico. En las células de Sertoli, observamos los cristales de **Charcot – Bottcher**; en las células intersticiales de Leydig del testículo se aprecian los cristales de **Reinke**. Se plantea que estas estructuras son formas cristalinas de ciertas proteínas (**Figura 2-23**).

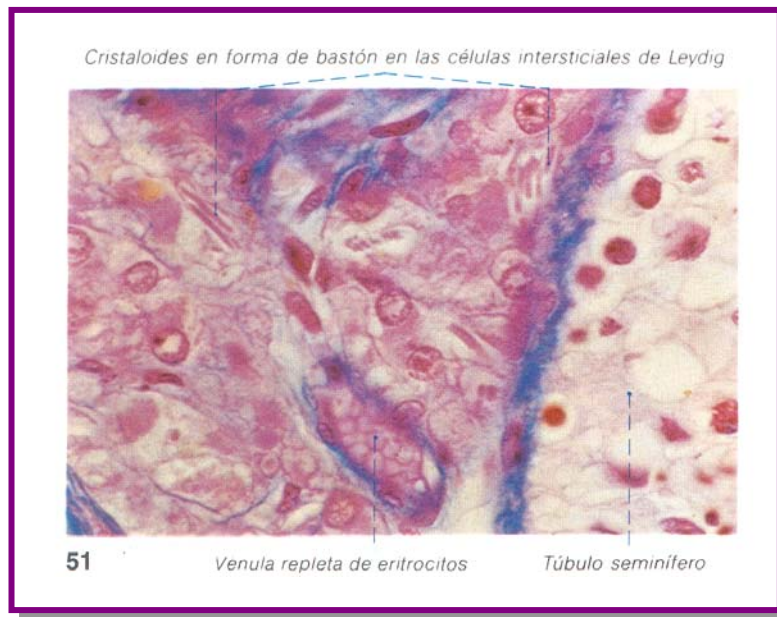


Figura 2-23. Corte histológico de un túbulo seminífero humano con células intersticiales de Leydig que muestran los característicos cristaloides en forma de bastoncillos conocidos como cristales de Reinke. Tinción de Azán. (Tomado de Sobotta Hammersen. Histología. Atlas)

NÚCLEO

Región celular que contiene casi todo el ADN que posee la célula, y se encarga de controlar el metabolismo celular. Puede adoptar diversas formas: ovoide, esférico, poliédrico o cúbico; algunos son segmentados como en los leucocitos. La mayoría de células posee un solo núcleo. Sin embargo, ciertas células pueden poseer más de uno: en el hígado, los hepatocitos tienen con frecuencia dos núcleos. Asimismo, los osteoclastos poseen como promedio una decena de núcleos, y proceden de la fusión de varios macrófagos. El núcleo existe en todas las células eucariotas con excepción de los eritrocitos de los mamíferos, que lo pierden antes de pasar a la sangre circulante, y los queratinocitos de la capa córnea de los epitelios malpighianos queratinizados.

Se divide en dos porciones: carioteca y la región intranuclear.

a) **Carioteca:** Llamada también envoltura nuclear. Está constituida por un repliegue de una porción del sistema de endomembranas que da lugar a una membrana externa e interna, un espacio o cisterna perinuclear y la lámina nuclear.

La envoltura nuclear está perforada por numerosos canales llamados poros nucleares. Cada poro está rodeado por un complejo del poro, el cual está constituido por 8 proteínas dispuestas en un octágono donde se fusionan las membranas interna y externa. El ARN y las proteínas atraviesan estos poros para entrar al núcleo o salir de él.

b) **Región intranuclear:** Constituido por el carioplasma, la cromatina y el nucleólo. El **carioplasma** o nucleoplasma es una masa coloidal, incolora y viscosa de mayor densidad que el citoplasma. Presente un alto contenido proteico y enzimático, además de sales inorgánicas, fosfatos, bases nitrogenadas y trifosfatos de nucleósidos (ATP, CTP, TTP, UTP, GTP).

La **Cromatina**, es una estructura supramolecular de naturaleza nucleoproteica, compuesta por ADN e histonas (**Figura 2-24**).

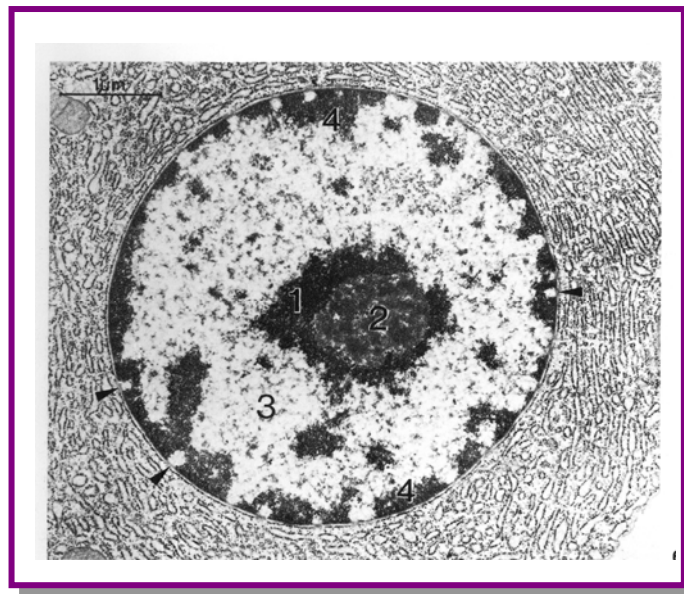


Figura 2-24. Micrografía del núcleo de una célula exocrina del páncreas en la cual se aprecia el nucléolo, cariolinfa, carioteca y la cromatina. (Tomado de Sobotta Hammersen. Histología. Atlas)

La cromatina se puede observar bajo 2 formas: la **heterocromatina**, forma inactiva y condensada que se tiñe intensamente con las coloraciones de Feulgen. Se localiza principalmente en la periferia del núcleo. Existen 2 tipos de heterocromatina: constitutiva y facultativa. La constitutiva siempre está inactiva para la transcripción, pero nos protege contra los virus oncogénicos. También, participa en la disyunción cromosómica y en el apareamiento y sobrecruzamiento durante la meiosis. La heterocromatina facultativa es responsable de la diferenciación celular. El resto de la cromatina diseminada por todo el núcleo y no visible con el microscopio de luz es la **eucromatina**, la cual representa la forma activa de la cromatina en la que se está transcribiendo el material genético (**Figura 2-25**).

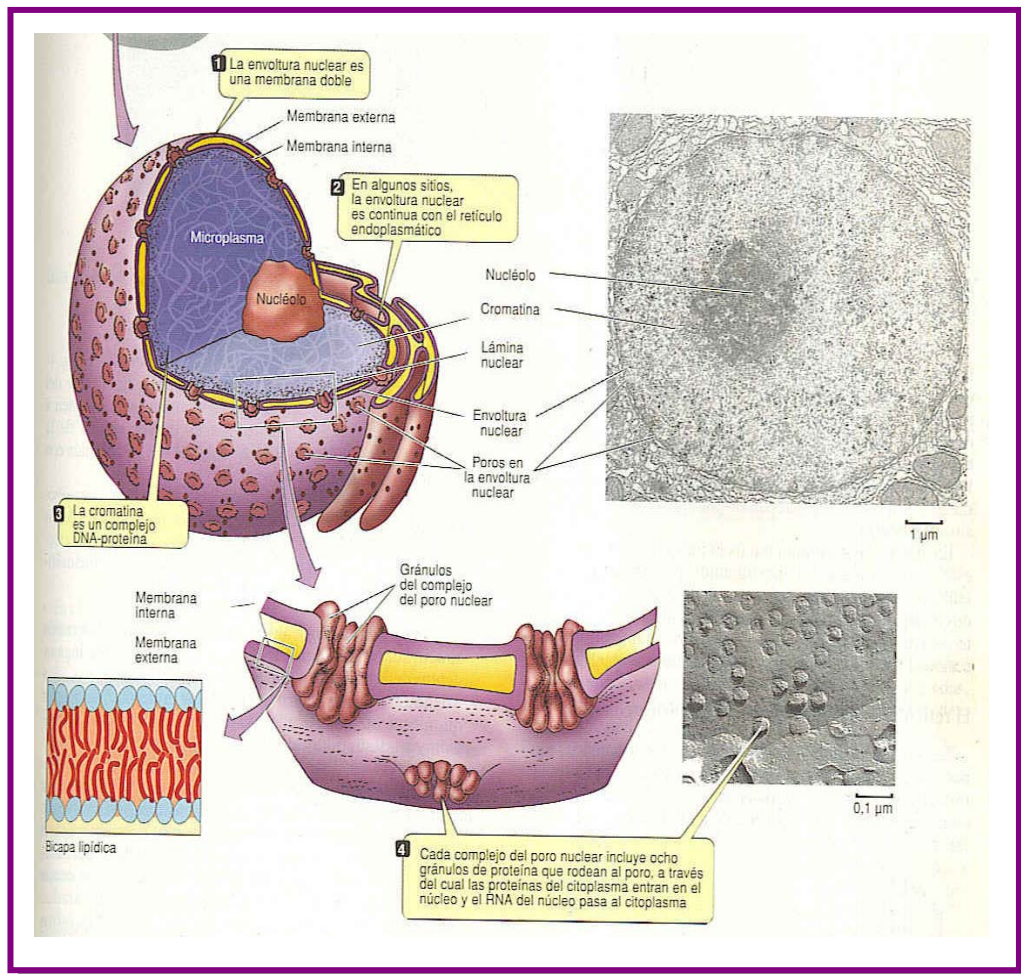


Figura 2-25. Representación esquemática sobre la estructura del núcleo celular.
(Tomada de Purves William. Vida)

Las histonas son proteínas básicas ricas en arginina y lisina. Están asociadas en paquetes de 8 moléculas denominadas nucleosomas. Es decir, cada nucleosoma posee 8 histonas (2H2A, 2H2B, 2H3 y 2H4) y se encuentran envuelto con dos vueltas completas de ADN. Entre dos nucleosomas consecutivos se encuentra el ADN espaciador o linker, al cual se une otro tipo de histona, la H1 (Figura 2-26).

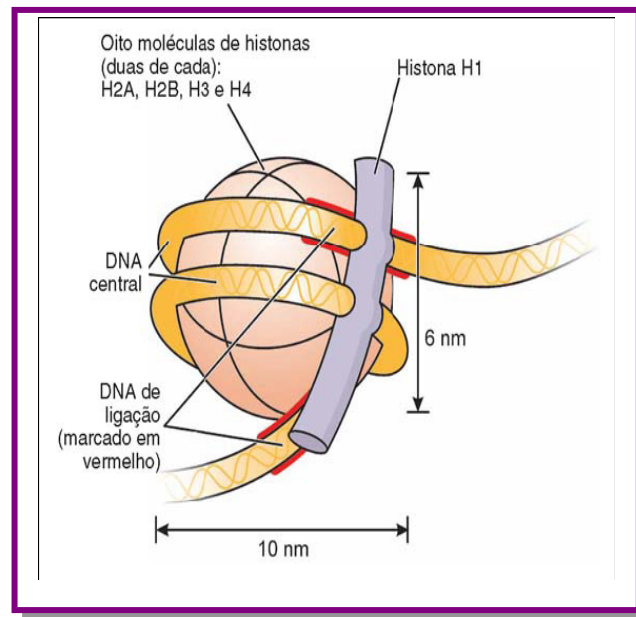


Figura 2-26. Esquema que representa a un nucleosoma.
(Tomada de Purves William. Vida)

El **nucléolo** es una estructura nucleoproteica localizada en el núcleo. Está constituido por ADN, ARN y proteínas. Se encarga de la síntesis de ARN ribosómicos y el ensamblaje de las subunidades de los ribosomas. Los nucleolos se organizan a partir de una porción de cromatina denominada región organizadora del nucleolo (RON). El nucléolo posee 4 regiones: el centro fibrilar, de coloración pálida, y contienen ADN inactivo, la parte fibrosa el cual contiene los ARN nucleolares que están transcribiéndose, la parte granulosa en la cual se ensamblan las subunidades ribosómicas y la matriz nucleolar la cual participa en la organización del nucléolo. Durante la división celular los nucleolos desaparecen y se organizan una vez que se ha iniciado la mitosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gartner Leslie. Histología, Texto y Atlas. Editorial McGraw-Hill-Interamericana.
2. Steven Alan, Lowe James. Histología humana. Tercera Edición. Editorial Elsevier. 2006.
3. Ross Michael. Histología, Texto y Atlas. Editorial Panamericana.
4. Junqueira – Carneiro. Histología. Editorial Masson.
5. Burkitt, Young, Heath. Wheater Histología funcional. Tercera Edición. 1. 993.
6. Sobotta-Hammersen. Histología, Atlas en color de Anatomía Microscópica. Cuarta Edición. Editorial Marban. 1995.
7. Purves, Sadava, Orians, Heller. Vida. La Ciencia de la Biología. Sexta Edición. Editorial Médica Panamericana. 2003.
8. www.genomasur.com
9. www.javeriana.edu.co
10. www.bolivar.udo.edu.ve

3

TEJIDO EPITELIAL

Lic. Yelitz A. Bravo Mendoza

Las células componentes del cuerpo humano están unidas y actúan conjuntamente en el cumplimiento de una función determinada, se hallan unidas en cantidades variables de sustancia intercelular fibrosa y amorfa formando tejidos.

Los tejidos se combinan en estructuras más elaboradas que son los órganos.

Los cuatro tejidos básicos son: epitelio, conectivo, muscular y nervioso.

El tejido epitelial es un tejido muy variado que se puede presentar:

- Formando capas continuas que revisten la superficie interna y cubren la externa en todo el organismo, son los epitelios de revestimiento.
- Segregando diversas sustancias, son los epitelios glandulares.

Los epitelios derivan de las tres hojas germinativas. Las mucosas oral y nasal, la córnea y la epidermis derivan del ectodermo, así como las glándulas de la piel y las glándulas mamarias. Los epitelios que revisten casi todo el tubo digestivo, el árbol respiratorio y las glándulas del aparato digestivo, como el páncreas y el hígado, son de origen endodérmico. Los tubulos renales, el revestimiento de los órganos reproductores del hombre y mujer, el endotelio que reviste el interior de los vasos sanguíneos y el mesotelio de las cavidades corporales tienen origen mesodérmico.

Entre las funciones de los tejidos epiteliales podemos citar:

- Protección, cubre las superficies externas y orificios del cuerpo.
- Transporte superficial de mucus y otras sustancias, los realiza un epitelio ciliado que se encuentra en los conductos respiratorios y genitales.
- Absorción de productos desde la luz de los órganos (Ejem., epitelio intestinal, renal).

- Secreción de diversas sustancias. Por ej., las glándulas exocrinas que proporcionan material de secreción que llega a la superficie libre.
- Recepción sensorial, mediante la retina, papilas gustativas de la lengua y células ciliadas especializadas del oído.
- Producción de gametos. Por ej., epitelios germinativos de los ovarios y testículos.

CARACTERÍSTICAS

Los epitelios presentan las siguientes características:

1. **Forma de células**, las células epiteliales adoptan variadas formas. Hay células planas, cúbicas, que se disponen en una sola fila. Otras que se superponen unas sobre otras, son estratificadas (Figura 3-1). La forma del núcleo también es importante, porque varía con la forma de la célula. Por ej., si la célula es cilíndrica el núcleo es elíptico.

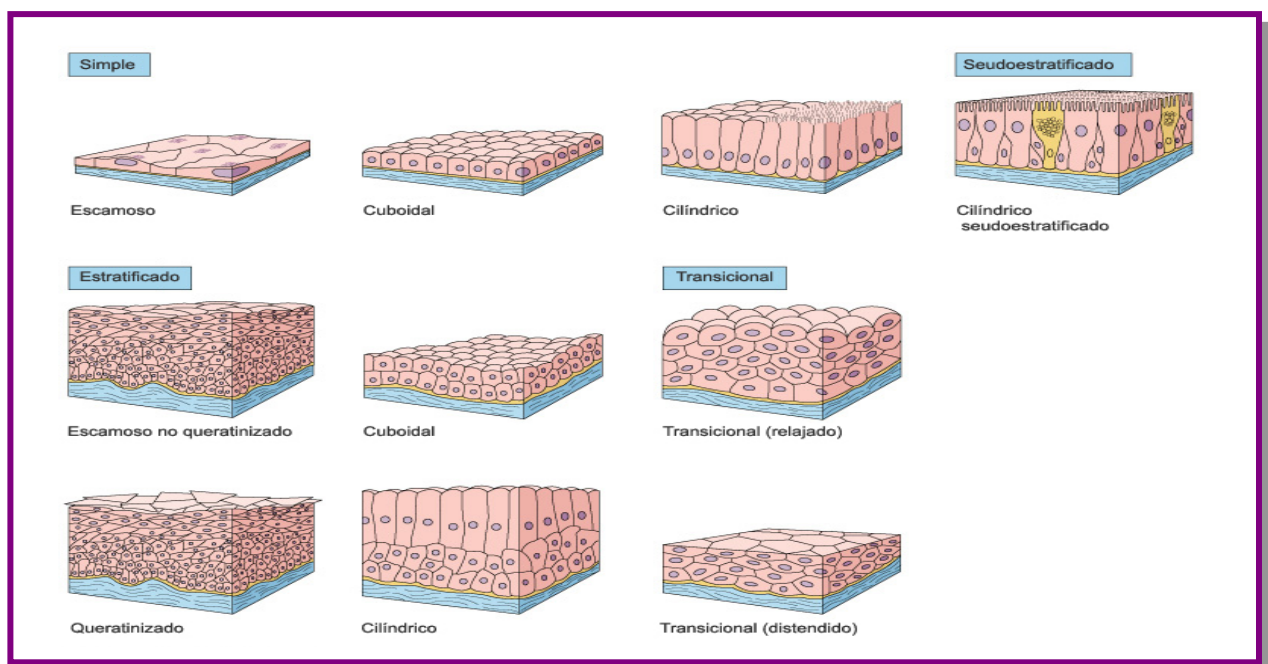


Figura 3-1. Epitelios de revestimiento. Observar las diferentes formas de células.
(Tomado de Gartner L.P.: Texto Atlas de Histología)

2. **Membrana basal**, es una capa extracelular que se encuentra en la superficie basal de los epitelios, entre estos y el tejido conectivo subyacentes observa con claridad en preparados especiales como la tinción con el método de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) o con los métodos de impregnación argéntica (Figura 3-2). La membrana basal está conformada por la **lámina basal**, elaborada por las células epiteliales y la **lámina reticular** constituida por las células del tejido conectivo. La lámina basal está conformada por dos regiones: la **lámina lúcida**, una región electrónlúcida de 50 nm de espesor, justo

bajo el epitelio y la **lámina densa**, una región electrodensa de 50 nm de grosor. Según Ross con el advenimiento de técnicas histológicas nuevas para la microscopía electrónica la lámina lucida parece ser un artefacto de fijación y, en el estado vivo, la lámina basal esta compuesta por una capa simple de lámina densa.

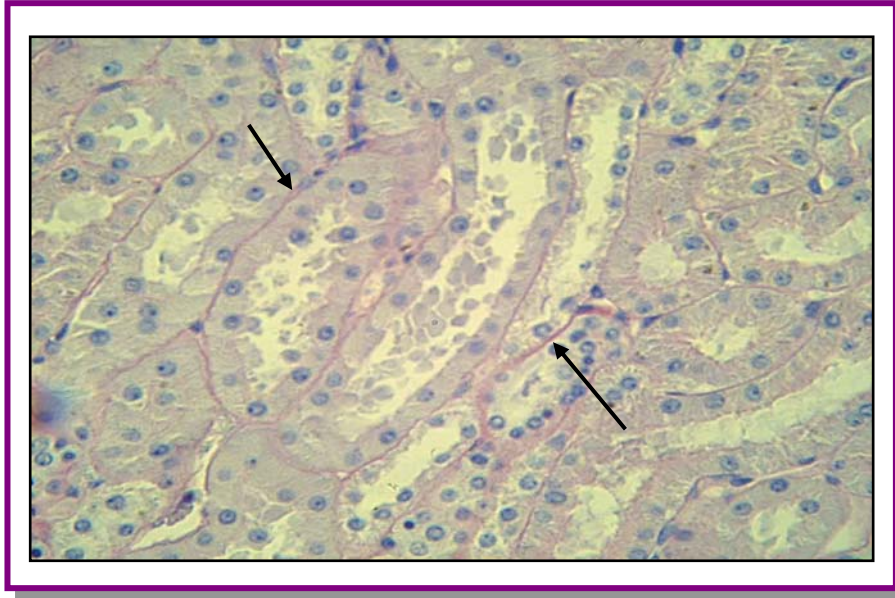


Figura 3-2. Corte de riñón. Las flechas señalan la membrana basal de los túbulos renales. Da reacción positiva con el PAS tomando color rojo púrpura (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, UNMSM).

En células de otros tejidos, como las células musculares, los adipositos y las células de sostén de los nervios periféricos la lámina basal recibe el nombre de lámina externa.

La lámina basal está compuesta por lo menos por 50 proteínas: colágenos, lamininas, glucoproteínas (entactina/fibronectina) y proteoglicanos.

- **Colágenos.** El componente principal es el colágeno tipo IV, el cual forma un “andamiaje” de lámina basal. También hay dos tipos de colágenos no fibrilares, el colágeno de tipo XV y el colágeno de tipo XVIII. Además el colágeno de tipo VII forma las fibrillas de anclaje que vinculan la lámina basal con la lámina reticular subyacente.
- **Lamininas.** Son moléculas glucoproteicas indispensables para el armado de la lámina basal. Las lamininas participan en muchas interacciones célula-matriz extracelular y cumplen funciones en el desarrollo, la diferenciación y el remodelado del epitelio.
- **Entactina/nidógeno.** Es una glucoproteína sulfatada que sirve como vínculo entre la lámina y la red de colágeno de tipo IV en casi todas las láminas basales.

- **Proteoglucanos.** Los proteoglucanos poseen un centro proteínico que tiene fijadas cadenas laterales de heparan sulfato (perlecano, agrina), condroitin sulfato (bamacano) o dermatansulfato. El proteoglucano de haparan sulfato (perlecano) es el más común en las láminas basales .

La lámina reticular se halla debajo la lámina basal, es elaborada por fibroblastos y se compone de fibras de colágena tipo I, III y IV. Estas fibras forman asas hacia la lámina reticular, en donde interactúan con las microfibrillas y fibrillas de anclaje de la lámina reticular y se unen a ellas (Figura 3-3). La estructura molecular del colágeno del tipo IV determina su papel en la formación de la supraestructura reticular de la lámina basal.

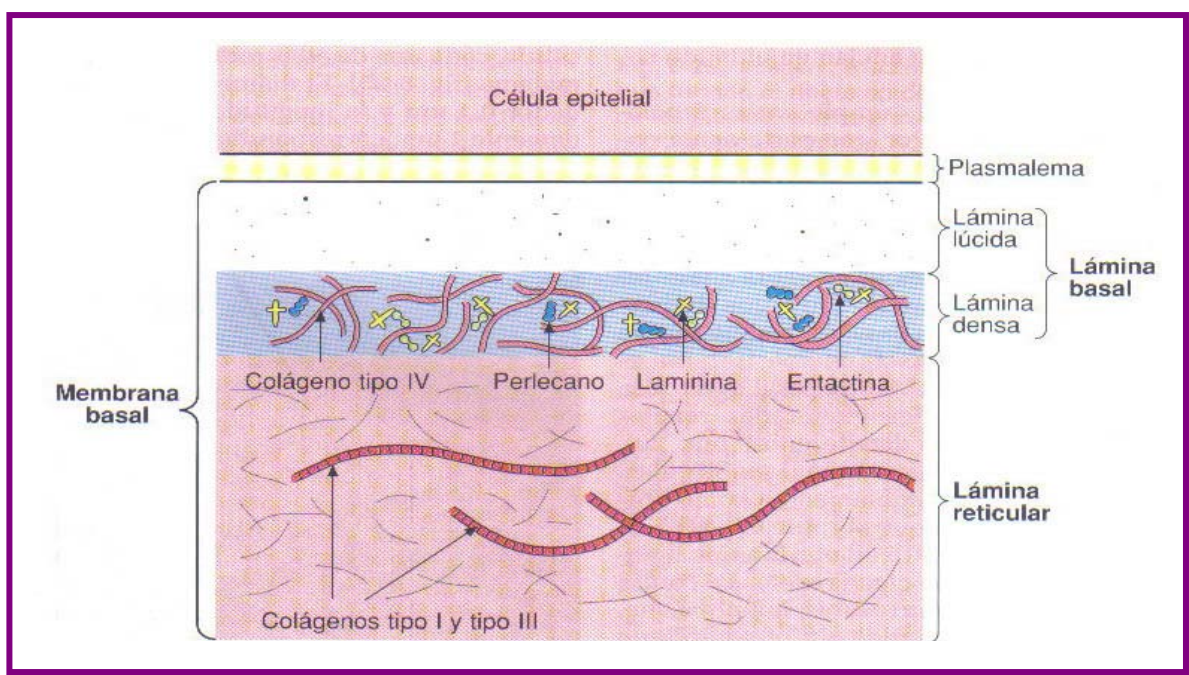


Figura 3-3. Membrana basal. Esquema que muestra los componentes moleculares de la lámina basal. (Tomado de Geneser F.: Texto de Histología)

Funciones de la lámina basal:

- **Adhesión estructural.** La lámina basal sirve como una estructura intermediaria en la adhesión de ciertas células al tejido conectivo subyacente.
- **Compartimentación.** Tanto los epitelios como los músculos y los nervios están separados del tejido conectivo contiguo por láminas basales o externas interpuestas. Para que cualquier sustancia se pueda mover de un tejido a otro, tiene que atravesar esta lámina.

- **Filtración.** El movimiento de sustancias entre los tejidos los tejidos conectivo y epitelial está regulado en parte por la lámina basal, en gran medida a través de cargas iónicas y espacios integrales. La filtración está bien caracterizada en el riñón, en donde el filtrado plasmático tiene que atravesar las láminas basales compuestas del endotelio capilar y de los podocitos contiguos para alcanzar el espacio urinario dentro del corpúsculo renal.
 - **Armazón histica.** La lámina basal dirige la migración de células a lo largo de su superficie, como en la reepitelización durante la reparación de heridas. Las láminas basales también permiten la migración celular en condiciones fisiológicas, pero actúan como barreras contra la invasión de células tumorales.
 - **Regulación y señalización.** Muchas moléculas que se hallan en la lámina basal interactúan con receptores de la superficie celular lo que ejerce un efecto sobre el comportamiento de las células epiteliales durante la morfogénesis, el desarrollo fetal y la curación de las heridas por medio de la regulación de la forma, la proliferación, la diferenciación la movilidad celular, lo mismo que la expresión génica y la apoptosis. Por ejemplo, se ha descubierto hace poco que la lámina basal de las células endoteliales participa en la regulación de la angiogénesis tumoral.
3. **Polaridad celular,** las células epiteliales presentan tres regiones bien definidas, una región **apical**, una región **basal** y una región **lateral**, de tal manera que presentan dominios morfológicos, bioquímicos y funcionales distintos . La región apical siempre está orientada hacia la superficie externa o la luz de una cavidad. La región lateral siempre está en contacto con las células vecinas y presenta adhesiones especializadas. La región basal se apoya sobre la membrana basal y fija la célula al tejido conjuntivo subyacente. La zona localizada por encima del núcleo se denomina polo apical y la zona por debajo se llama polo basal. La polaridad es importante de acuerdo a la función de la célula. Por ej., en células glandulares, el R.E.G. se encuentra cerca de la base de la célula, el aparato de Golgi por encima del núcleo y las vacuolas de secreción y condensación cerca de la superficie apical (**Figura 3-4**). Igualmente las mitocondrias se localizan en la zona basal en células excretoras y en la apical de células secretoras.

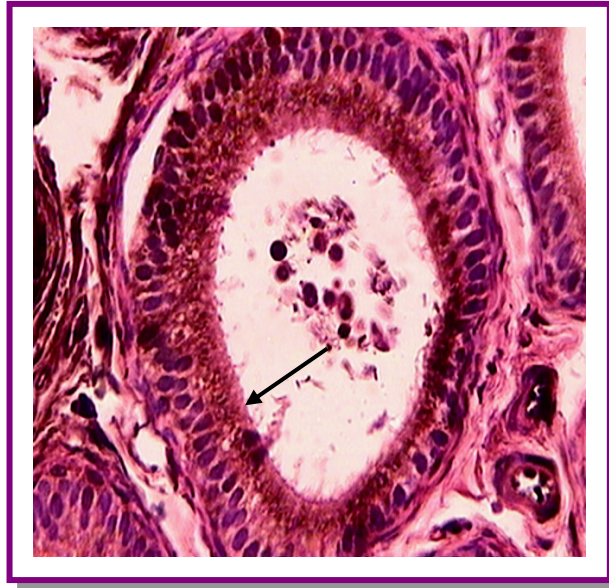


Figura 3-4. Microfotografía de epidídimo. Se observa el aparato de Golgi en la región apical de la célula (flecha). Coloración: Impregnación argéntica. 400x. (Lab. de Histología. Fac. de Medicina. UNMSM).

4. **Ausencia de sustancia intercelular**, no hay sustancia intercelular en epitelios. Solamente se puede mencionar una capa delgada de glucoproteínas que recubren la superficie de los epitelios, es el glucocálix. Su función más importante es la protección y el reconocimiento celular.
5. **Ausencia de vasos sanguíneos**, los epitelios son avasculares. La nutrición se realiza a través de difusión desde los vasos sanguíneos que se ubican en el tejido conectivo subyacente.

MODIFICACIONES DE LA REGIÓN APICAL

De acuerdo a sus funciones las células epiteliales presentan modificaciones de su superficie y son las siguientes:

- Micro vellosidades
- Estereocilios
- Cilios y flagelos

Microvellosidades

Son evaginaciones de la membrana a manera de dedos de guante, que se proyectan en la superficie apical de las células. En las células intestinales toman el nombre de **chapa estriada** y pueden medir de 1 a 2 μm de largo, en cambio en las células del tubo renal se les llama **ribete en cepillo**.

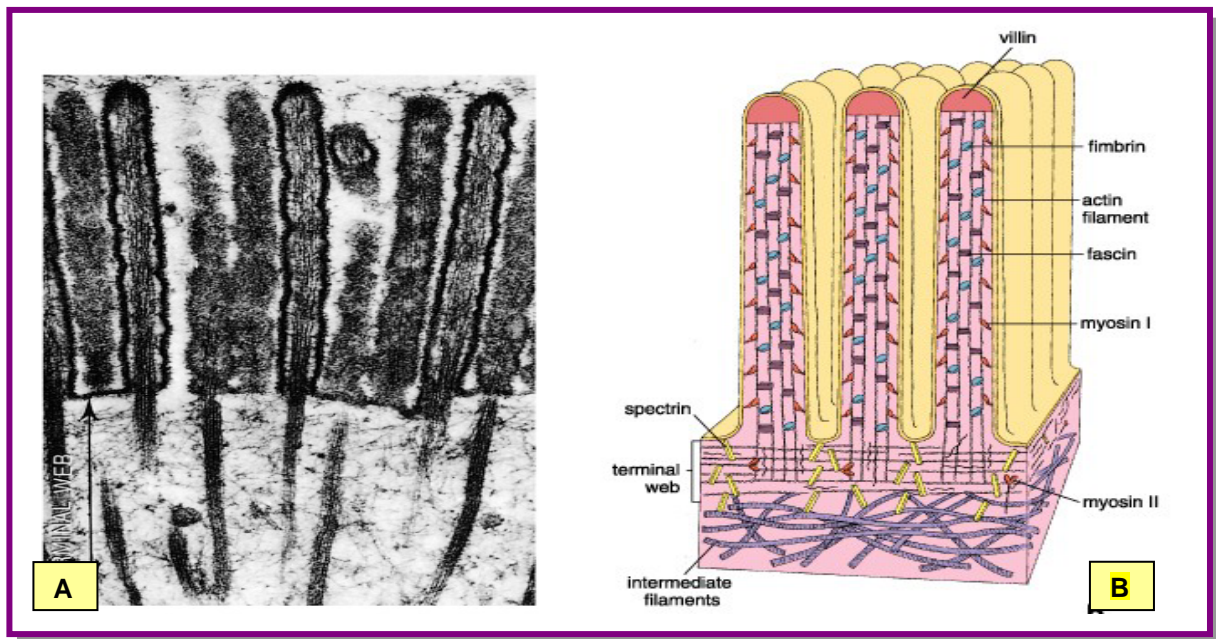


Figura 3-5. Estructura molecular de las microvellosidades. A: Se observan filamentos de actina que se extienden hasta el citoplasma apical. (Tomado de Gartner L.P.: Texto Atlas de Histología). B: Se observa un esquema que muestra la estructura molecular de las microvellosidades y la ubicación de las proteínas. (Tomado de Ross M.H.: Histología .Texto y Atlas).

En cada micro vellosidad existe un centro de 25- 30 filamentos de actina enlazados con **villina** que están conectados por una región amorfa al nivel de la punta y que se extiende hacia el citoplasma, donde los filamentos de actina están embebidos en la membrana terminal que es un complejo de moléculas de **actina** y **espectrina**, llamado **velo terminal** (Fig.3-5). A intervalos regulares se encuentra **miosina I** y **calmodulina**, que conectan a los filamentos de actina con la membrana plasmática de la microvellosidad y les brinda soporte. Los filamentos de actina proporcionan sostén e imparten rigidez a la microvellosidad, lo cual contribuye a mantener su ordenamiento paralelo. El velo terminal está compuesto por filamentos de actina estabilizados por espectrina, que también sirve para fijar esa estructura a la membrana celular apical. Además también hay **miosina II** y **tropomiosina**, lo cual explica su capacidad contráctil. En la superficie de las microvellosidades se encuentra el **glucocálix**, que en microfotografías electrónicas se presenta como una cubierta amorfa sobre la superficie luminal.

Estereocilios

Consiste de microvellosidades largas desprovistas de movimiento. Se ubican en el epitelio del epidídimo (Figura 3-6), en el segmento proximal del conducto deferente y sobre las células vellosas sensitivas del caracol en el oído interno. Estas microvellosidades se hallan interconectadas por puentes citoplasmáticos y son más largas de lo común.

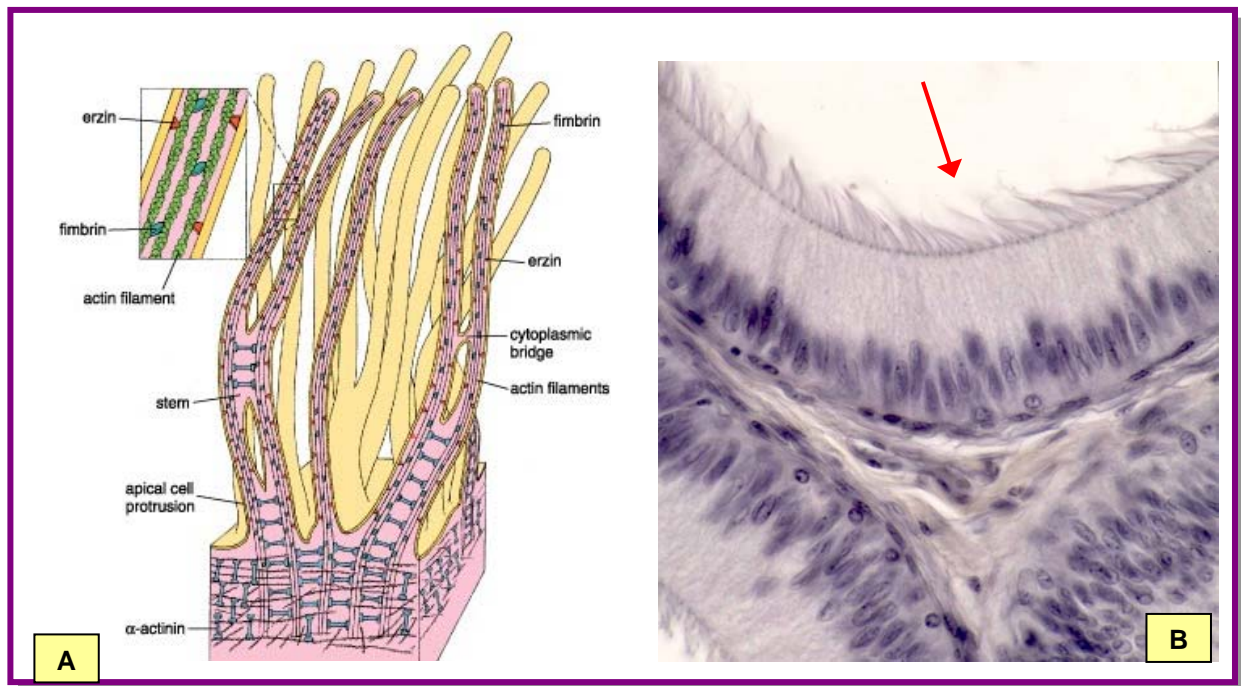


Figura 3-6. Estructura molecular de los estereocilios. A: Observar una representación esquemática de la estructura molecular de los estereocilios. (Tomado de Ross M.H.: Histología .Texto y Atlas. B: La flecha señala los estereocilios del epidídimo (Tomado de Geneser.F.: Texto de Histología).

Los estereocilios presentan fascículos de actina, vinculados por fimbrina, pero además presentan unas moléculas asociadas con la membrana plasmática, la **erzina**, la cual fija los filamentos a la membrana de los estereocilios. También contienen la proteína formadora de puentes cruzados **α-actinina**. Otra diferencia con las microvellosidades es que en estas falta villina en las puntas de los estereocilios. Los estereocilios del epitelio sensorial del oído carecen de erzina y de α-actinina y funcionarían como receptores sensoriales.

Cilios

Son estructuras móviles a manera de vellos que se ubican en la superficie libre de algunos epitelios. Miden $0.2 \mu\text{m}$ de diámetro y 7 a 10 μm de longitud y se localizan en el epitelio del sistema respiratorio (**Figura 3-7**), en las trompas de Falopio. En estas últimas contribuyen a trasladar el óvulo y los fluidos a lo largo del conducto hacia el útero. Los cilios presentan una estructura interna que permite su movimiento, de tal manera que en el árbol traqueobronquial desempeñan un papel de limpieza, al barrer las partículas atrapadas, hacia la orofaringe donde son deglutidas y eliminadas junto con la saliva.



Figura 3-7. Microfotografía de traquea. La flecha señala los cilios en la región apical de la célula. Col.: H-E. 1000 x. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

Al examinar un cilio con el microscopio electrónico, en corte transversal presenta microtubulos que se disponen de la siguiente manera: nueve dobletes o pares de microtubulos perifericos y dos microtubulos centrales (9+2). Esta estructura se llama **axonema** y se mantiene a todo lo largo del cilio, desde su extremo apical hasta la base donde los nueve dobletes periféricos se unen al cuerpo basal (Figura 3-8).

Los microtubulos de posición central se llaman **singletes** y los de posición periférica se denominan **dupletes**. Estos dupletes estan constituidos por dos subunidades: A y B.

La subunidad A es un microtubulo de luz circular conformado por 13 protofilamentos . La subunidad B es incompleta y posee 10 protofilamentos, compartiendo 3 protofilamentos de la subunidad A. También existen complejos proteínicos que se relacionan con el axonema. Los rayos se proyectan desde la subunidad A de cada duplete hacia dentro, en dirección a la cubierta central que rodea a los dos singletes. La nexina une a dos dupletes vecinos, se extiende desde la subunidad A de un duplete hasta la subunidad B del duplete adyacente.

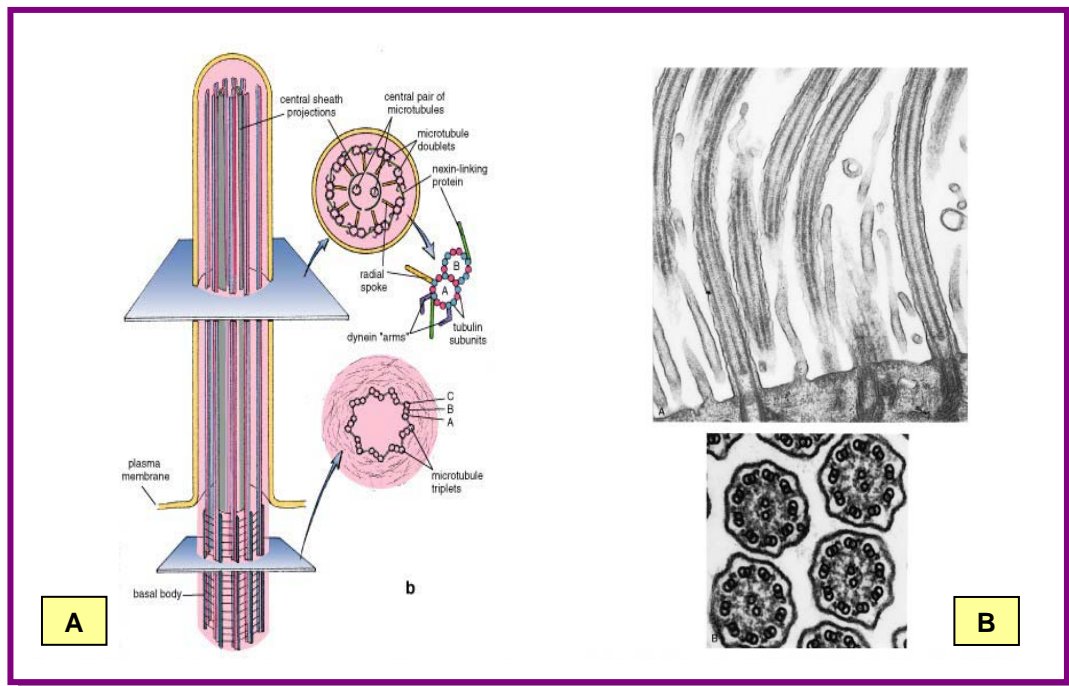


Figura 3-8. Estructura molecular de los cilios. A: Esquema de un cilio cortado transversalmente, que muestra el par de microtubulos centrales y nueve dobletes perifericos que los rodean..(Tomado de Ross M.H.: Histología .Texto y Atlas). B: Microfotografía electrónica de cilios ,arriba en corte longitudinal y abajo en corte transversal. (Tomado de Gartner L.P. : Texto Atlas de Histología).

También la dineína que tiene actividad de ATP asa, sale a manera de rayo de la subunidad A de un duplete, hacia la subunidad B del duplete vecino.

Esta proteína forma brazos que estan distribuidos a intervalos de 24 nm a lo largo de la subunidad A. Los brazos de dineína serian los elementos motores del movimiento ciliar. La unión al ATP hace que los brazos de dineína se fijen de forma transitoria al doblete adyacente modificando su conformación. Luego de la hidrólisis del ATP se separan y se unen después a un nivel inferior en el doblete adyacente, de tal manera que la rápida repetición de este ciclo de unión y separación causa el deslizamiento de los dobletes cada uno con respecto al otro, lo que tiene como resultado la ondulación del cilio.

Flagelo

Son estructuras especializadas de la superficie celular. En la especie humana solo se encuentran formando la cola de los espermatozoides (**Figura 3-9**), la cual entre otros componentes posee un **axonema**. Se verá ampliamente en el capítulo de aparato genital masculino.

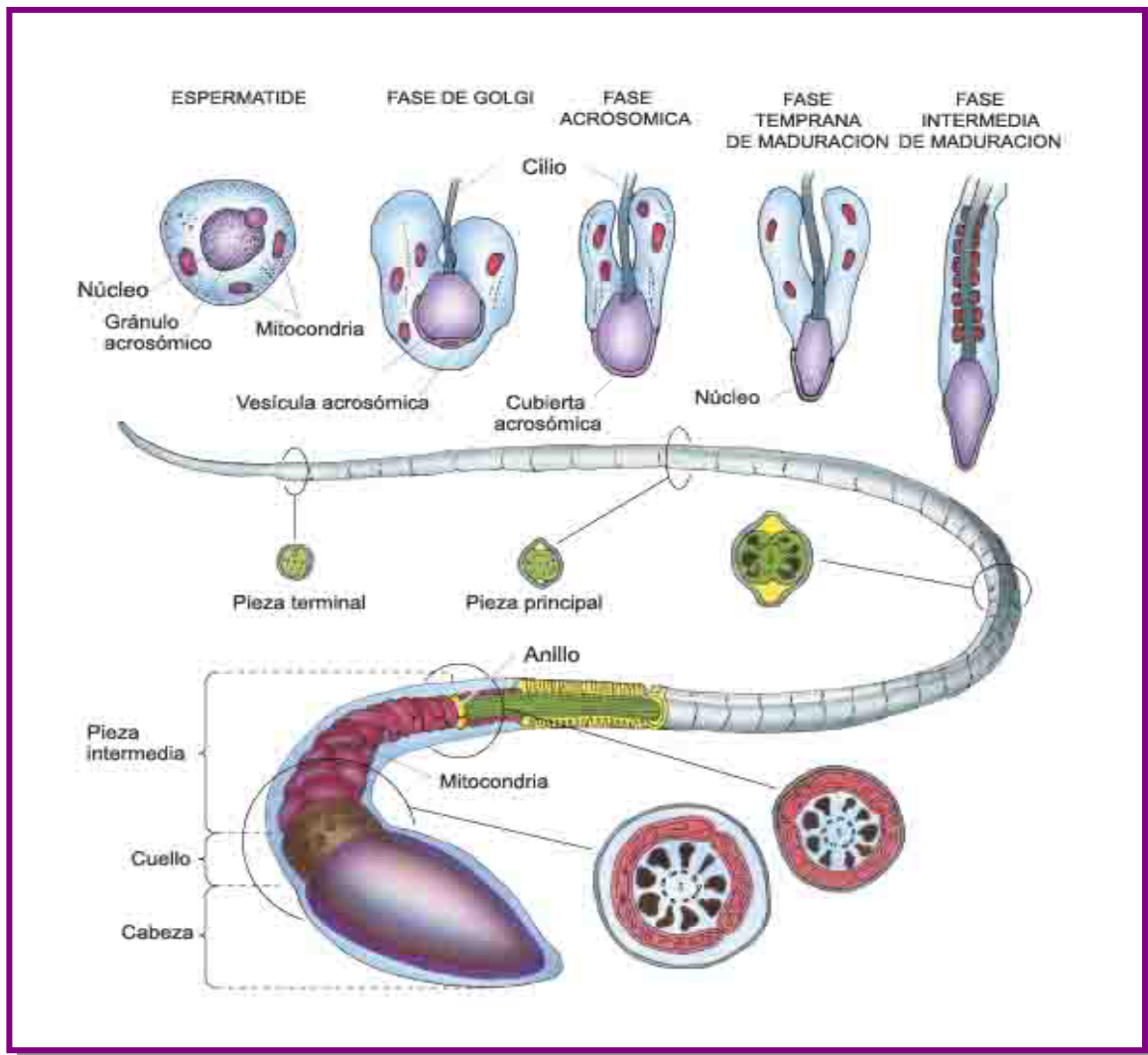


Figura 3-9. Flagelo. En el esquema se observa un espermatozoide maduro, cuya cola representa un flagelo (Tomado de Gartner L.P. : Texto Atlas de Histología)

CORRELACIONES CLINICAS: DISCINESIA CILIAR PRIMARIA (SINDROME DE LOS CILIOS INMOVILES)

Son trastornos hereditarios que afectan la función de los cilios, son los siguientes:

- **Síndrome de Kartagener**, que es una anomalía estructural que consiste en la falta de brazos de dineína, esto ocasiona que los cilios no puedan cumplir la función de transporte en el epitelio respiratorio.
- **Síndrome de Young**, que es una malformación de los enlaces radiales y de los brazos de dineína, también afecta la función ciliar en las vías respiratorias.

Los síntomas de la discinesia ciliar primaria (DCP), son dificultad respiratoria crónica, otitis media (inflamación de la cavidad del oído medio), tos persistente y asma. Todos estos trastornos respiratorios son causados por la causa o disminución del transporte mucociliar en el árbol traqueobronquial.

Los hombres con DCP, serían estériles por la inmovilidad de los flagelos de los espermatozoides y de los cilios de los conductillos eferentes. En cambio la mujeres que sufren el síndrome si pueden ser fértiles, ya que el movimiento ciliar sería suficiente para permitir el transporte del ovulo a lo largo de la trompa uterina.

- **Riñón poliquístico**, es una enfermedad que se diagnostica en personas con DCP y se caracteriza por la presencia de numerosos quistes en ambos riñones, que destruye la corteza renal y provocan la insuficiencia renal. Las células que tapizan los segmentos de la nefrona presentan monocilios inmóviles (9+0), que actúan como mecanorreceptores que contienen canales de Ca^{2+} . El desarrollo normal de los riñones depende de la capacidad de los monocilios de las células renales para detectar el flujo de líquido e iniciar la entrada de Ca^{2+} .

- **Hidrocefalia interna**, algunas persona con DCP pueden acumular líquido en el encéfalo. las células ependimarias que tapizan los espacios llenos de líquido cefalorraquídeo en el encéfalo poseen cilios móviles con un patrón de microtubulos 9+2. estos cilios serían importantes para la circulación del líquido cefalorraquídeo a través de los espacios estrechos que hay entre los ventrículos cerebrales.

ESPECIALIZACIONES DE LA MEMBRANA LATERAL

En los epitelios las células muestran una fuerte adhesión entre ellas así como también con la matriz extracelular.

Esto es debido a la presencia de zonas denominadas **barras terminales** por los histólogos, donde las células hacen contacto e inclusive se hallan unidas con toda la circunferencia de cada célula.

Al observar estas barras terminales al microscopio electrónico se ha determinado que son verdaderos **complejos de unión** (Figura 3-10).

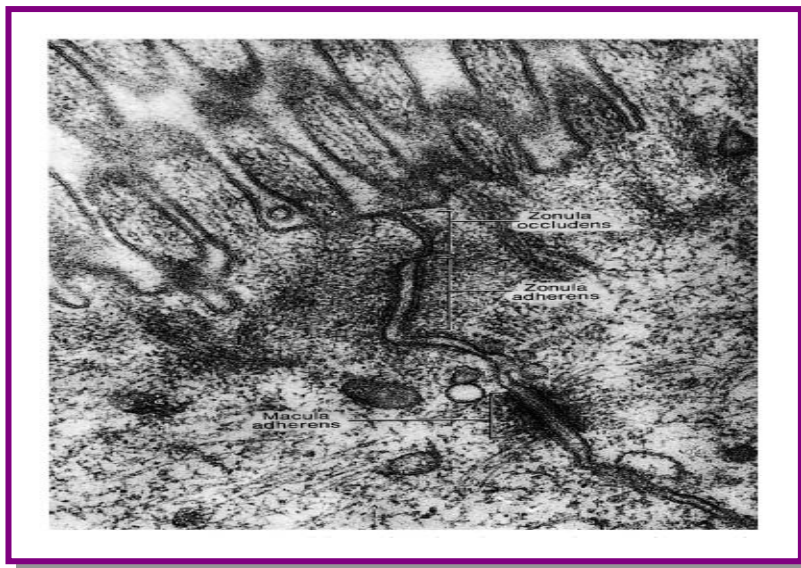


Figura 3-10. Microfotografía electrónica del Complejo de Unión. Desde arriba se observa zonula ocluyente, zonula adherente y desmosoma. (Tomado de Gartner L.P. : Texto Atlas de Histología).

Estos complejos de unión son de 3 tipos (Figura 3-11):

- Uniones estrechas u ocluyentes.
- Uniones anclantes.
- Uniones comunicantes.

Uniones estrechas u ocluyentes:

Son también llamadas **zonulas ocluyentes** (Figura 3-12).

Se localizan cerca del borde apical de las células y rodean por completo a la célula a manera de “cinturón”.

Estas uniones son características en células epiteliales que desempeñan funciones secretoras o absorbivas.

En este tipo de unión se forma una barrera hermética pues las proteínas intramembranas que forman estas uniones se disponen como líneas entrelazadas de manera irregular (hebras o bandas selladoras).

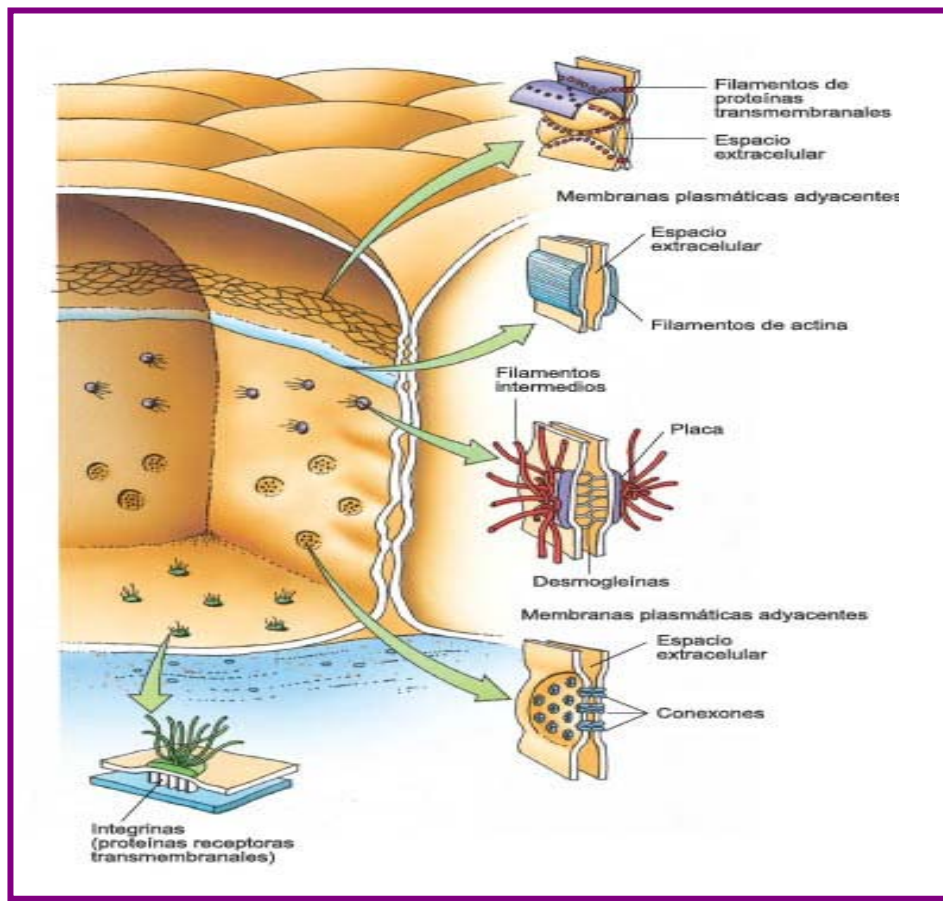


Figura 3-11. Uniones Celulares. El esquema muestra complejos de unión, uniones comunicantes y hemidesmosomas. (Tomado de Gartner L.P.:Texto Atlas de Histología).

En las zonulas ocluyentes hay tres grupos principales de proteínas transmembrana:

- **Ocludina**, que es una proteína que interviene para mantener la barrera entre las células contiguas y la barrera entre las regiones apical y lateral.
- **Claudinas**, se han descubierto hace poco y es probable que formen el eje central de cada hebra. También tienen la capacidad de formar canales acuosos extracelulares para el paso paracelular de iones y otras moléculas pequeñas.
- **Molécula adhesiva de la Unión (JAM)**, proteína que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se asocia con las claudinas y participa en formación de uniones ocluyentes entre las células endoteliales.

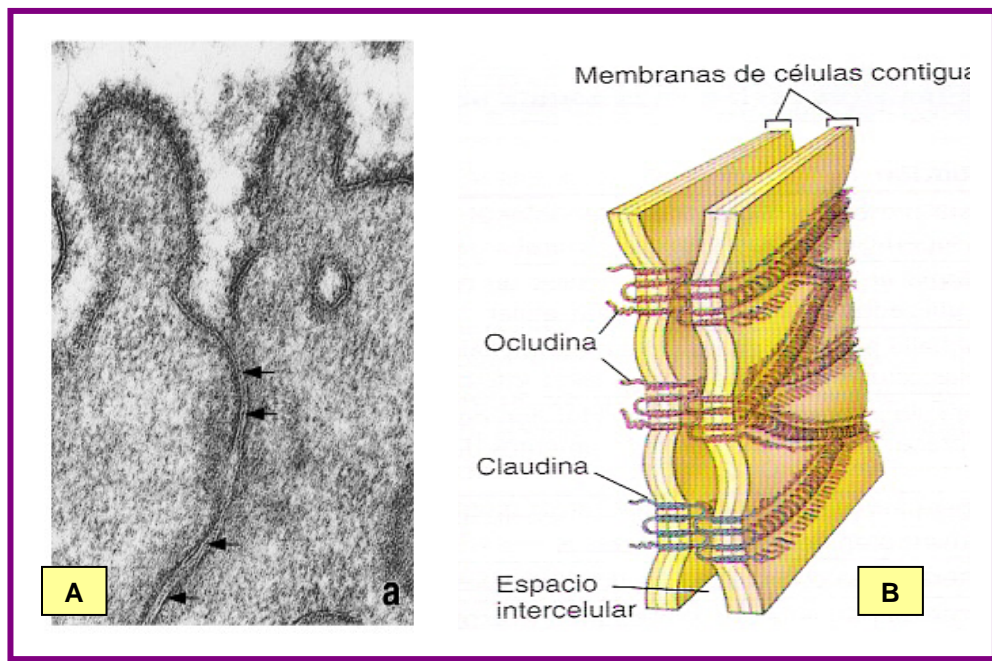


Figura 3-12. Zonula Ocluyente. A: Microfotografía electrónica de zonula ocluyente donde se nota el estrecho contacto entre las dos membranas plasmáticas contiguas. B: Esquema que muestra la distribución de la proteína Ocludina en la unión ocluyente. (Tomado de Ross M.H.: Histología .Texto y Atlas).

Las regiones citoplasmáticas de las tres proteínas contienen una secuencia de aminoácidos exclusiva que atrae proteínas reguladoras y de señal llamadas **proteínas con dominio PDZ**. Estas proteínas comprenden proteínas de **Zonula Occludens ZO-1, ZO-2 y ZO-3**. La ZO-1 es oncosupresora (supresora de tumores) y la ZO-2 es necesaria para el mecanismo de señalización en el que intervienen el factor de crecimiento epidérmico y su receptor. La proteína ZO-3 interacciona con la ZO-1 y con la región citoplasmática de las ocludinas . Muchos agentes patógenos como el citomegalovirus (CMV) y las toxinas coléricas, actúan sobre ZO-1 y ZO-2 para permeabilizar la unión (**Figura 3-13**).

Las funciones de este tipo de unión son las siguientes:

- Constituyen una barrera física al paso de moléculas y líquido a través del espacio intercelular.
- Impiden el movimiento de proteínas de la membrana del dominio apical al basolateral
- Fusionan membranas plasmáticas de células adyacentes para impedir que moléculas hidrosolubles pasen entre las células.

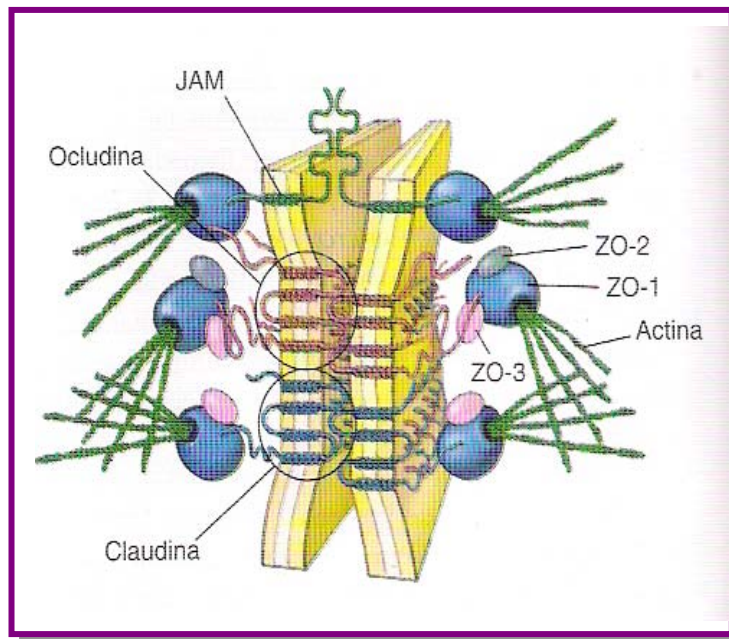


Figura 3-13. Zonula Occludens. El esquema muestra la estructura molecular de la zonula ocuyente con sus tres proteínas transmembrana: ocludina, cludina y molécula adhesiva de la unión. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

Uniones anclantes:

Son uniones entre dos células vecinas o también entre una célula y la membrana basal. Las uniones de anclaje más importante son las siguientes:

- Las zónulas adherentes
- Los desmosomas o máculas adherentes
- Los hemidesmosomas y contactos focales, son uniones de anclaje que se estudiarán como especializaciones de la membrana basal.

Las proteínas transmembrana conocidas como moléculas de adhesión celular (**CAM**) forman una parte celular lateral como en la superficie basal. Las regiones citoplasmáticas están vinculadas con componentes del citoesqueleto de la célula por medio de una gran variedad de proteínas intracelulares. Mediante la conexión con el citoesqueleto las **CAM** pueden controlar y regular los diversos procesos intracelulares asociados con la adhesión, la proliferación y la migración de las células. Además las **CAM** participan en otras funciones celulares, como por ejemplo las comunicaciones intercelulares e intracelulares, el reconocimiento celular, la regulación de la barrera de difusión intercelular, la generación de respuestas inmunitarias y la apoptosis. Hasta el momento se han descubierto unas 50 **CAM** que se clasifican de acuerdo con su estructura molecular en : cadherinas, integrinas, selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Zonula adherente

Llamada también **zonula adherens**, es una estructura especializada de las membranas que se localizan por debajo de la unión ocluyente rodeando a la célula a manera de cinturón (**Figura 3-14**).

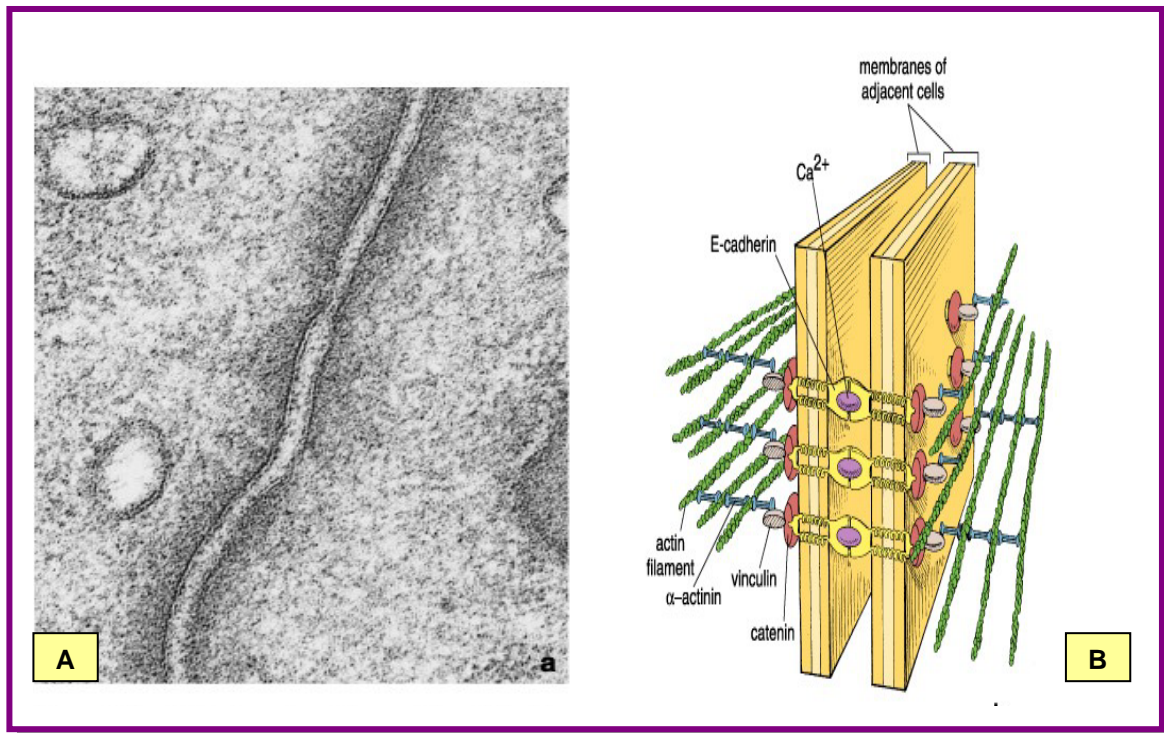


Figura 3-14. Zonula adherente. A: Microfotografía electrónica de la zonula adherente que muestra la separación entre las dos membranas plasmáticas. B: Esquema que muestra la organización molecular de la zonula adherente. (Tomado de Ross M.H.: Histología .Texto y Atlas).

En una zonula adherente se encuentran los siguientes componentes:

- Los filamentos de actina de células adyacentes, que se hallan unidas por proteínas fijadoras (α actinina y vinculina).
- Una glucoproteína transmembrana de la superficie celular, que toma el nombre de **E-cadherina**. Esta se halla unida a la **catenina** y este complejo se une a la **vinculina** y a la **α -actinina**, que es necesario para la interacción de las cadherinas con los filamentos de actina del citoesqueleto. El complejo E-cadherina- catenina actúa como una molécula maestra en la regulación de la adhesión celular y la polaridad, la diferenciación, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales.
- Presencia del ion Ca^{2+} o de proteína conectora accesorio – extracelular.

- La zonula adherens, también consta de una **placa filamentosa**, que es un material electrodenso que se ubica en el lado citoplasmático de la membrana de cada célula. Es el componente citoplasmático de los complejos de E-cadherina-catenina y a las proteínas asociadas (catenina y vinculina) a los que se fijan los filamentos de actina.

Los microfilamentos de actina parecen continuarse con los de la zona transversal, rica en filamentos de actina del citoplasma apical, denominada red terminal.

La zonula de adherencia es un lugar de unión celular, además juega un papel importante en la estabilización y unión de la red terminal de las células adyacentes.

Desmosomas

Llamados también **macula adherens**. Son placas separadas que se distribuyen por las superficies laterales de las células, a manera de múltiples puntos de soldadura, es decir que ocupa sitios pequeños localizados en la superficie celular lateral y a diferencia de la zonula adherens no bordea toda la célula. Se piensa que además de tener una función estructural, participa en la morfogénesis la diferenciación de los tejidos.

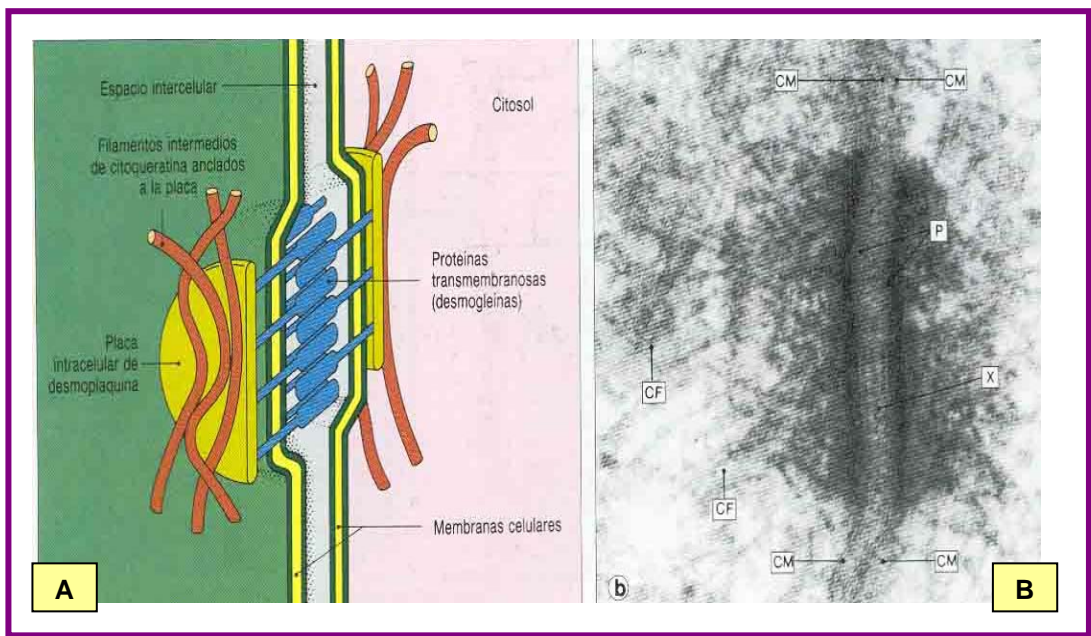


Figura 3-15. Desmosoma. A: Se observa un esquema de la estructura molecular del desmosoma. B: Microfotografía electrónica del desmosoma, donde se notan los filamentos intermedios que se fijan a una placa de adhesión intracelular electrodensa ubicada en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. (Tomado de Stevens, A.: Texto y Atlas de Histología).

Un desmosoma está constituido por los siguientes elementos:

- Los **filamentos intermedios de citoqueratina**.
- Las **desmoplaquinas y pacoglobinas** que son **placas proteicas** donde se insertan los filamentos de citoqueratina.
- **Desmogleinas y desmocollinas** que son proteínas transmembranosas, las cuales se fijan en presencia del Ca^{2+} . En presencia de Ca^{2+} las regiones extracelulares enfrentadas de las desmogleinas y las desmocollinas se unen a moléculas enfrentadas idénticas pertenecientes a células contiguas.

El espacio intercelular del desmosoma es más ancho que el de la zonula de adherencia y está ocupada por una banda central densa, llamada **línea intermedia**.

Cuando existe una sustancia quelante del calcio, los desmosomas se rompen en dos mitades y se separan las células.

CORRELACIONES CLINICAS: PENFIGO VULGAR

En esta enfermedad el organismo produce anticuerpos anómalos específicos para las proteínas que conforman las uniones desmosómicas de la piel, de tal manera que se impide la adhesión normal entre los desmosomas. Como resultado aparecen ampollas y hay pérdida de líquidos tisulares.

Existen métodos de inmunohistoquímica con los cuales se demuestra la presencia de estos anticuerpos anómalos.

Uniones comunicantes

Son llamadas también **uniones de hendidura** o **nexos** (gap junction), son estructuras especializadas de las membranas celulares adyacentes que permiten el paso de iones y de pequeñas moléculas de una célula a otra. Este tipo de unión no solo se encuentra en epitelios, sino que también se ubica entre las células del músculo liso, cardíaco y las neuronas (**Figura 3-16**).

En esta unión el espacio entre las dos células vecinas se acorta (2 a 3 nm) y pasando de una célula a otra existen unas estructuras diminutas llamadas conexones, que unen ambas membranas. Cada conexón está formado por 6 subunidades simétricas de una proteína integral de la membrana llamada **conexina** (Cx), que se aparea con una proteína similar proveniente de la membrana contigua. Por lo tanto el canal completo está formado por 12 subunidades que adoptan una distribución circular para formar un canal cilíndrico de 10 nm de longitud y 2.8 nm de diámetro a través de las membranas proteicas que atraviesan la membrana celular y forman canales que conectan los citoplasmas de las células adyacentes.

A través de estos canales pasan libremente iones, aminoácidos, AMP cíclico y otras pequeñas moléculas. Estas uniones juegan un rol importante en la coordinación de las actividades de las células en todo el epitelio, y así durante la embriogénesis son importantes en el acoplamiento de las células del embrión en desarrollo. También son los responsables de la comunicación entre células para el movimiento ciliar.

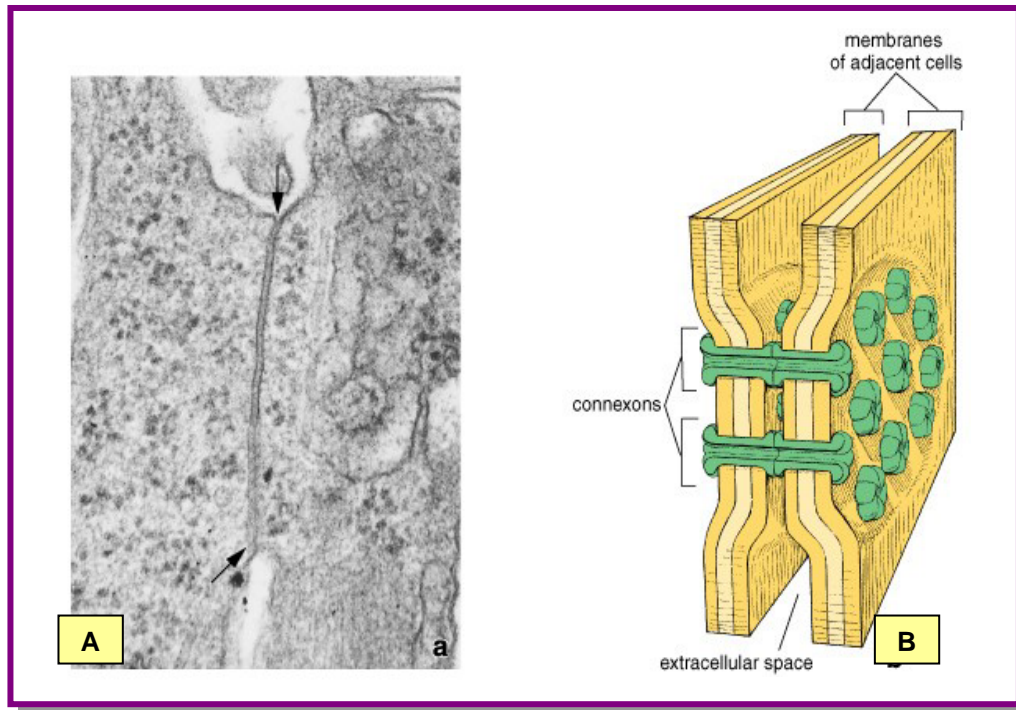


Figura 3-16. Uniones Comunicantes. A: Microfotografía electrónica que muestra un acercamiento entre las membranas plasmáticas de las dos células vecinas. B: Esquema que muestra un nexo y los componentes estructurales que lo conforman. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

Las mutaciones de los genes de las conexinas son factores patogénicos importante en muchas enfermedades. Por ejemplo, la mutación del gen que codifica la conexina-26 (Cx26) se asocia con sordera congénita. Las uniones de hendidura formadas por Cx26 están en el oído interno y tienen a su cargo la recirculación de K^+ en el epitelio sensorial coclear. Otras mutaciones que afectan los genes de Cx46 y Cx50, se descubrieron en pacientes con cataratas hereditarias. Ambas proteínas están ubicadas en el cristalino del ojo y forman uniones de hendidura extensas entre las células epiteliales subcapsulares y las fibras del cristalino. Estas uniones de hendidura desempeñan un papel crucial en el suministro de sustancias nutritivas al medio avascular del cristalino y en la eliminación de metabolitos desde este medio.

ESPECIALIZACIONES MORFOLÓGICAS DE LA SUPERFICIE CELULAR LATERAL

Entre células contiguas la superficie lateral se presenta tortuosa debido a **repliegues e ínter digitaciones** entre las células (**Figura 3-17**). Estos pliegues aumentan la superficie celular lateral y son particularmente notorias en los epitelios que transportan líquidos y electrólitos con rapidez, como la mucosa intestinal y la vesícula biliar.



Figura 3-17. Interdigitaciones laterales. La microfotografía electrónica muestra las interdigitaciones entre dos células absortivas vecinas. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

Especializaciones de la superficie basal

Entre las especializaciones de la membrana basal tenemos: membrana basal, uniones celulares matriz extracelular y repliegues de la membrana celular basal.

1. **Membrana basal**, estructura especializada que se ubica entre la superficie basal de las células epiteliales y el estroma del tejido conectivo subyacente (fue descrita cuando se vió características de las células epiteliales).
2. **Uniones célula matriz extracelular**, que fijan las células a la matriz extracelular y consisten en adhesiones o **contactos focales** y **hemidesmosomas**.

Adhesiones o Contactos focales

Son sitios importantes de percepción y transducción de señales. Son capaces de detectar fuerzas contráctiles o cambios mecánicos en la matriz extracelular y convertirlos en señales bioquímicas. Este fenómeno conocido como mecanosensibilidad, permite que las

células modifiquen sus funciones mediadas por la adhesión en respuesta a estímulos externos. Las integrinas transmiten estas señales hacia el interior de la célula donde afectan la migración, la diferenciación y la proliferación celulares. Los contactos focales poseen una cara citoplasmática a la que se unen los filamentos de actina, una región transmembrana de conexión y una cara extracelular que se une a las proteínas de la matriz extracelular. Las integrinas son la principal familia de proteínas que intervienen en las adhesiones focales. En la cara citoplasmática las integrinas **interaccionan con proteínas fijadoras de actina** (α -actinina, vinculina, talina y paxilina) lo mismo que con varias proteínas reguladoras, como la **cinasa o tirosincinasa** de la adhesión focal (**Figura 3-18**). En el lado extracelular las integrinas se unen a glucoproteínas de la matriz extracelular: lamina y fibronectina.

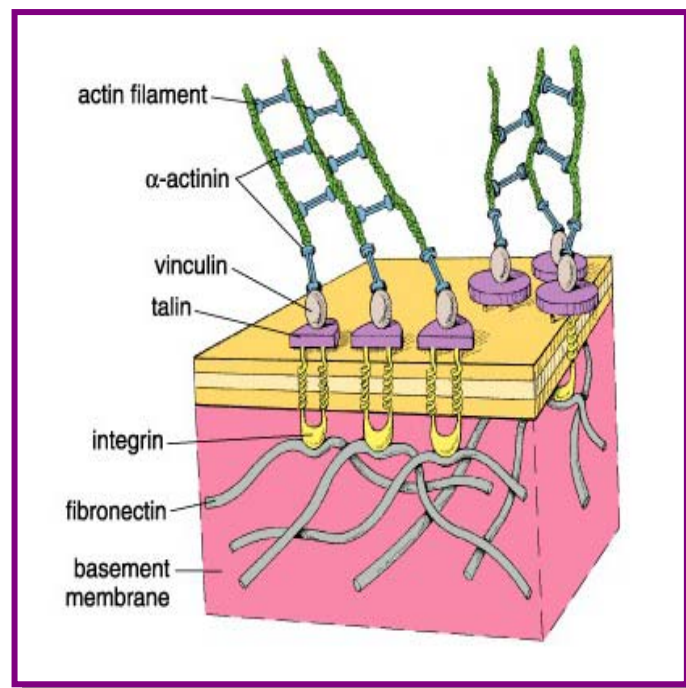


Figura 3-18. Contacto Focal. El esquema muestra la estructura molecular de los contactos focales.

Observar en el lado citoplasmático las diferentes proteínas fijadoras de actina.

(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

Hemidesmosomas

Como su nombre lo dice son la mitad de un desmosomas, siendo su función.

Fijar la membrana celular basal en la lámina basal.

Los hemidesmosomas presentan una **placa de adhesión intracelular**, en el lado citoplasmático de la membrana plasmática basal y es similar a la desmoplaquina de los desmosomas. En la placa hay tres proteínas principales (**Figura 3-19**).

- **Plectina** (450 kDa), que forma enlaces cruzados con los filamentos intermedios y los une a la placa de adhesión hemidesmosómica.
- **BP 230** (230 kDa), que fija los filamentos intermedios a la placa de adhesión intracelular. La falta de esta proteína causa el pénfigo ampollar, una enfermedad que se caracteriza por la formación de ampollas.
- **Erbina** (180 kDa), media la asociación de BP 230 con las integrinas.

Las desmoplaquinas (placas de inserción) se localizan en la superficie citoplasmática de la membrana plasmática. Los tonos filamentos de queratina se insertan en estas placas. Además en la unión a la matriz extracelular existen fibrillas anclantes.

La mayoría de proteínas transmembranales hallada en el hemidesmosoma pertenecen a la clase de receptores de matriz extracelular llamados integrinas y comprenden:

- **Integrina $\alpha_6 \beta_4$** , es una molécula heterosimérica formada por dos cadenas polipeptídicas. Su dominio extracelular se introduce en la lámina basal e interactúa con las proteínas, incluidas las lamininas (laminina-5), por medio de entactina-nidógeno o la supraestructura perlecano-colágeno del tipo IV. En la superficie extracelular del hemidesmosoma, las moléculas de laminina-5 forman filamentos de anclaje que se extienden desde las moléculas de integrina hacia la estructura de la membrana basal. La interacción entre la laminina-5 y la integrina $\alpha_6 \beta_4$ es indispensable para la formación de hemidesmosoma y para el mantenimiento de la adhesión epitelial. La mutación de los genes que codifican las cadenas de la laminina-5 causa epidermólisis ampollar de la unión, enfermedad cutánea hereditaria.
- **Colágeno de tipo XVII**, molécula transmembrana (180 kDa), que regula la expresión y la función de la laminina-5. En los modelos experimentales el colágeno del tipo XVII inhibe la migración de las células endoteliales durante y regula la migración de los queratinocitos en la piel.
- **CD 151** (32 kDa), es una glicoproteína que participa en la acumulación de los receptores integrínicos para facilitar las interacciones célula-matriz extracelular.

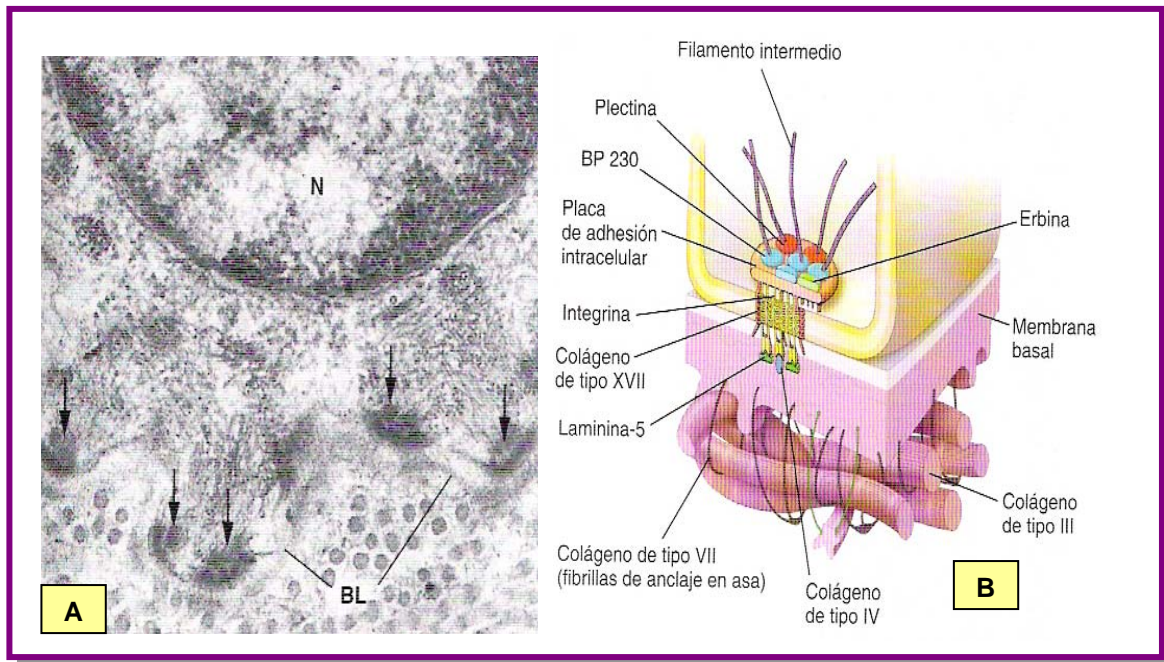


Figura 3-19. Hemidesmosoma. A: Microfotografía electrónica que muestra filamentos intermedios que se insertan en las placas de adhesión intracelulares de los hemidesmosomas. B: Esquema de la estructura molecular de un hemidesmosoma. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

- 3. Repliegues de la membrana celular basal**, estas modificaciones son características de las células que transportan líquido. Estos repliegues aumentan mucho la extensión de la superficie de la región celular basal, lo que permite que haya más proteínas transportadoras y canales. Estas modificaciones son más desarrolladas en las células que participan en el transporte activo de moléculas, por ejemplo en los tubulos proximales y distales de la nefrona renal y en los conductos estriados de las glándulas salivales (**Figura 3-20**). Además también es típica la concentración de mitocondrias para proporcionar la energía necesaria para el transporte activo.

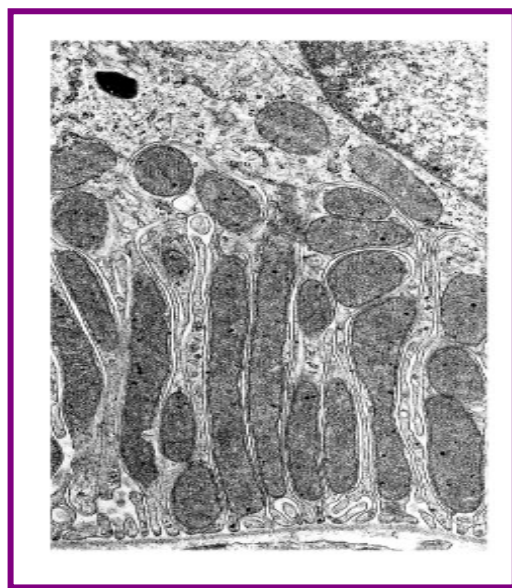


Figura 3-20. Repliegues basales. Se observan los repliegues de la membrana plasmática y las mitocondrias localizadas en estos repliegues. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

RENOVACION DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

Los epitelios se renuevan constantemente en relación a su localización y función. En los epitelios simples todas la célula conservan su capacidad para dividirse, en cambio en los estratificados la gran mayoría pierde esta capacidad en el curso de su diferenciación, quedando las mitosis confinadas a las células madre situadas cerca de la lámina basal. En la epidermis la renovación celular requiere 28 días. Otras células epiteliales se renuevan en menor tiempo, así como las células del intestino delgado donde la renovación se realiza cada cuatro a cinco días.

En cambio existen otros epitelios que pueden demorar 60 días para su renovación, como las células de las glándulas salivales.

CLASIFICACIÓN DE LOS EPITELIOS

La clasificación de los epitelios se realiza con fines didácticos, ya que muchos se encuentran juntos alternando unos con otros. Así por ejemplo en el epitelio intestinal que es cilíndrico simple con chapa estriada, también encontramos glándulas unicelulares como son las células caliciformes.

Para la clasificación de los epitelios se adoptan varios parámetros, así se clasifican de acuerdo a su estructura, función, según el número de capas celulares que contiene, la forma de sus células y las especializaciones que presentan en su superficie libre.

Los epitelios se clasifican en dos grandes grupos: los de revestimiento y los glándulares:

1. Epitelios de revestimiento

Los epitelios de revestimiento son tejidos cuyas células se disponen en capas recubriendo la superficie externa de las cavidades del cuerpo. La clasificación de epitelios de revestimiento se realiza de acuerdo al número de capas constituyentes y la forma de las células en la capa más superficial.

Los epitelios de revestimiento pueden ser simples o monoestratificados y poliestratificados o estratificados (Figura 3-1).

a) Epitelios simples o monoestratificados

Son los siguientes:

- **Epitelio simple plano**

Esta conformado por células planas y delgadas de contorno irregular fuertemente adheridas entre si (Figura 3-21).

Cuando se observa desde la superficie presenta un aspecto poligonal a manera de un piso embaldosado.

Se encuentra recubriendo las cavidades abdominal y plural, los vasos sanguíneos y linfáticos, los alvéolos pulmonares y algunos tubulos renales. Se llama mesotelio, cuando reviste las cavidades serosas y recubre las vísceras, y endotelio cuando tapiza los vasos sanguíneos y linfáticos.

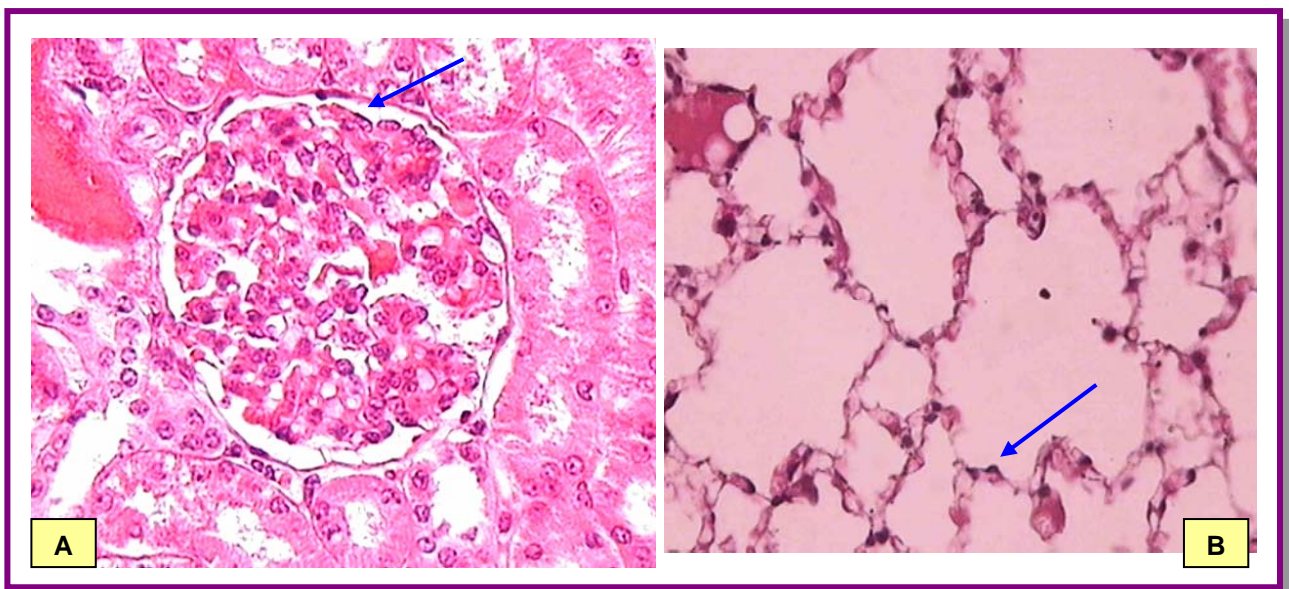


Figura 3-21. Epitelio simple plano. A: La microfotografía muestra el epitelio simple plano (flecha) tapizando l a hoja parietal de la capsula de Bowman. B: La flecha señala el epitelio simple plano tapizando los alvéolos pulmonares. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

- **Epitelio simple cúbico**

Conformado por una capa de células poligonales. Al corte perpendicular las células tienen forma de cubo con núcleos esféricos centrales (Fig.3-22). Se encuentra en los conductos de muchas glándulas, en los folículos de la glándula tiroides, en los plexos coroideos, en los tubulos renales y en la superficie de los ovarios.

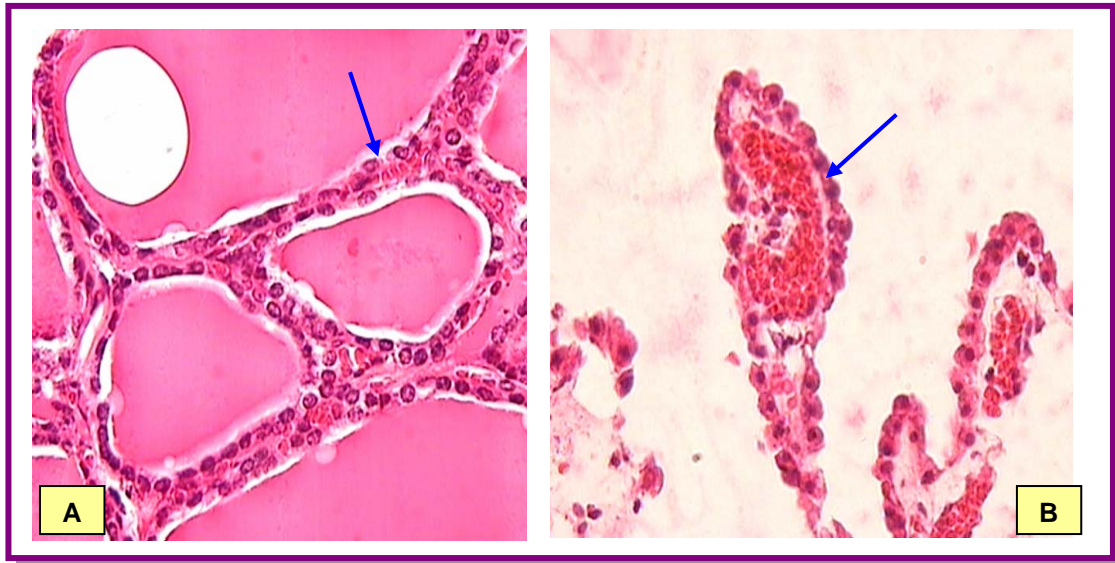


Figura 3-22. Epitelio simple cúbico. A: La microfotografía muestra el epitelio simple cúbico tapizando los folículos tiroideos (flecha). B: La flecha señala el epitelio simple cúbico que reviste los plexos coroideos (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, UNMSM).

- **Epitelio simple cilíndrico**

En cortes perpendiculares muestran células altas con núcleos ovoides, que son alargados en el sentido del diámetro mayor de la célula (Figura 3-23).

Se encuentra revistiendo el tubo digestivo y se especializa en la secreción y absorción; así en el intestino presenta microvellosidades por lo cual se le denomina epitelio cilíndrico simple con chapa estriada.

En el útero, oviductos, conductos eferentes, bronquios pequeños y senos paranasales, el epitelio cilíndrico es ciliado.

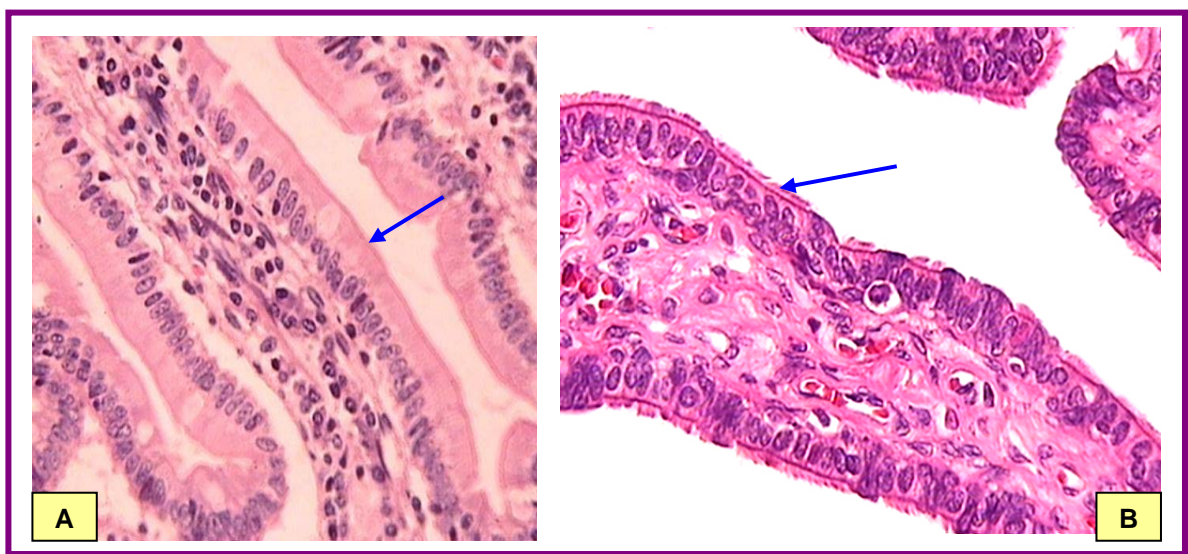


Figura 3-23. Epitelio simple cilíndrico. A: La flecha señala el epitelio simple cilíndrico con chapa estriada que se encuentra revistiendo una vellosidad intestinal. B: Se observa el epitelio cilíndrico simple ciliado (flecha), que reviste la mucosa de la trompa uterina. (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, UNMSM).

- **Epitelio pseudoestratificado cilíndrico**

El epitelio cilíndrico pseudoestratificado, como su nombre lo indica es un epitelio que parece ser estratificado, pero en realidad está conformado por una sola capa de células. Todas las células mantienen contacto con la membrana basal, pero no todas llegan a la superficie libre. Debido a esta disposición los núcleos se ubican a diferentes niveles y crea una falsa impresión de estratificación (Figura 3-24). Un ejemplo típico de este tipo de epitelio es el que se encuentra en las vías respiratorias, el cual es un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. También se encuentra un epitelio cilíndrico pseudoestratificado en parte de la uretra masculina, el epidídimo, conductos deferentes, trompas auditivas, parte de la cavidad timpánica, cavidad nasal, saco lagrimal y grandes conductos excretores de las glándulas.

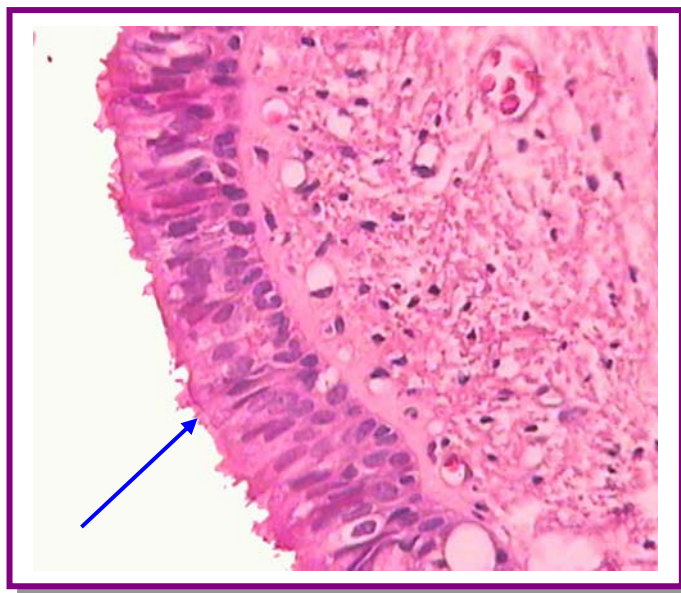


Figura 3-24. Epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado. La microfotografía muestra el epitelio revistiendo la mucosa de tráquea (flecha). (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

b) Epitelio poliestratificado o estratificado

El epitelio estratificado toma el nombre de acuerdo a la forma de la última capa de células. Existen los siguientes epitelios:

- **El epitelio estratificado plano**

Es grueso y está conformado por varias capas de células donde la más profunda se halla en contacto con la membrana basal. Las células más basales de este epitelio pueden ser de forma cuboidea o cilíndrica; en cambio, las localizadas en la parte media son poliédricas, y las que se ubican en la superficie libre son aplanadas. Pueden ser de dos tipos: Queratinizados y no queratinizados.

- **Epitelios estratificados no queratinizados**, revisten la cavidad oral, la epiglotis, el esófago, faringe bucal, cuerdas vocales verdaderas y la vagina (Figura 3-25).
- **Epitelios estratificados planos queratinizados**, constan de células muertas en su superficie, cuyos núcleos y citoplasma han sido reemplazados por queratina. Este tipo de epitelio se encuentra en la epidermis y es resistente a la fricción e impermeable

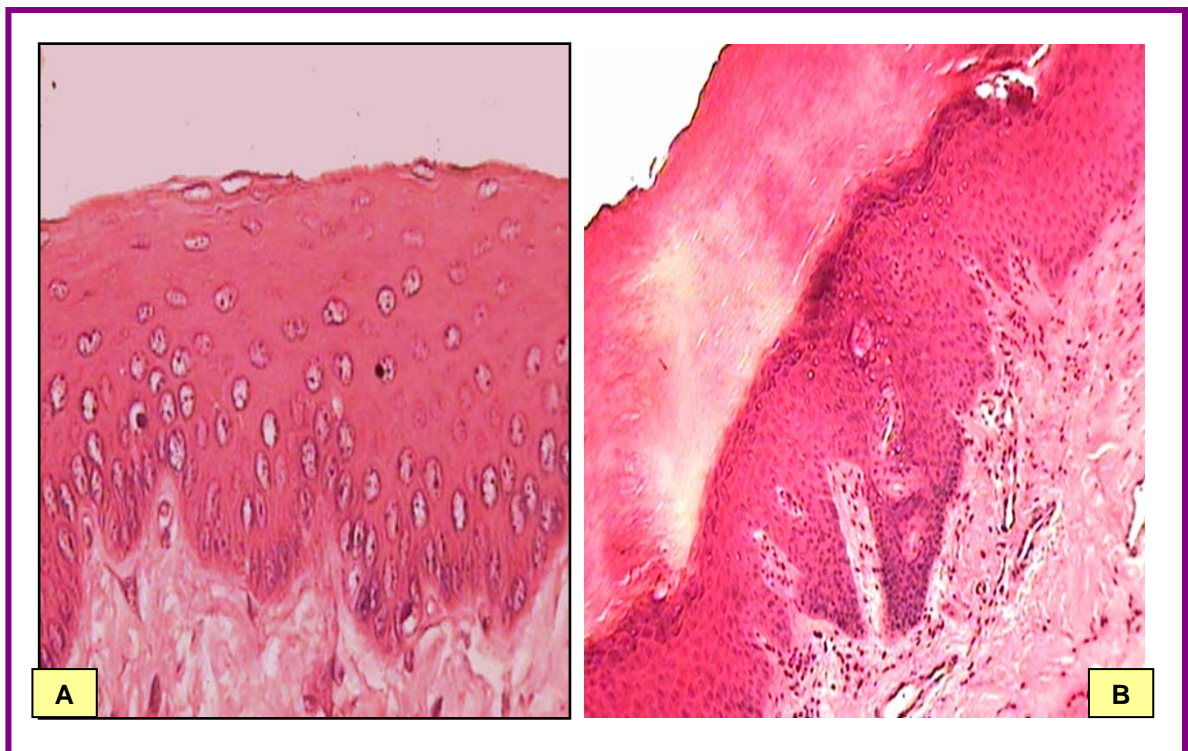


Figura 3-25. Epitelio poliestratificado plano. A: La microfotografía muestra el epitelio poliestratificado plano no queratinizado que tapiza la mucosa esofágica. B: Se observa el epitelio poliestratificado plano queratinizado formando parte de la piel. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

- **Epitelio cúbico estratificado**

Solo se encuentra en los conductos excretores de las glándulas sudoríparas y consta de 2 capas de células cúbicas (Figura 3-26).

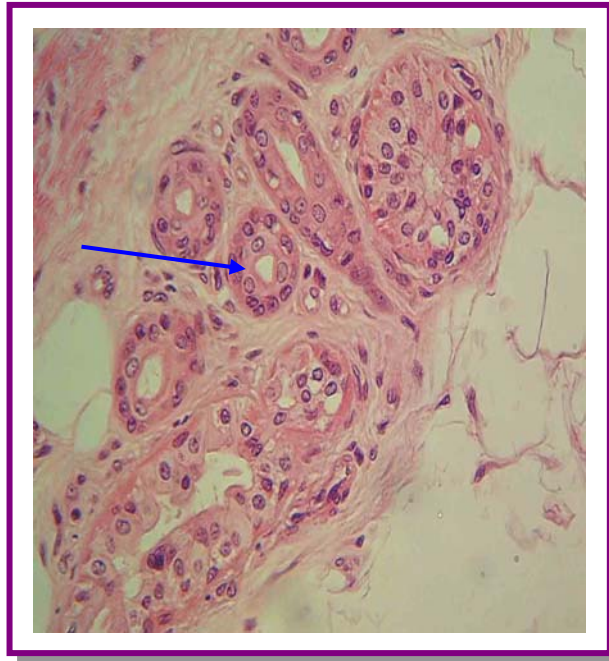


Figura 3-26. Epitelio cúbico estratificado. Se ubica en la porción excretora de la glándula sudorípara (flecha).Col. H-E.200x. (Lab. de Histología.Fac. de Medicina. UNMSM).

- **Epitelio cilíndrico estratificado**

Es poco frecuente, se caracteriza porque las células de la capa superficial son cilíndricas. Se encuentran en algunas partes de la uretra masculina, algunos de los conductos excretorios mayores y en la conjuntiva del ojo (Figura 3-27).

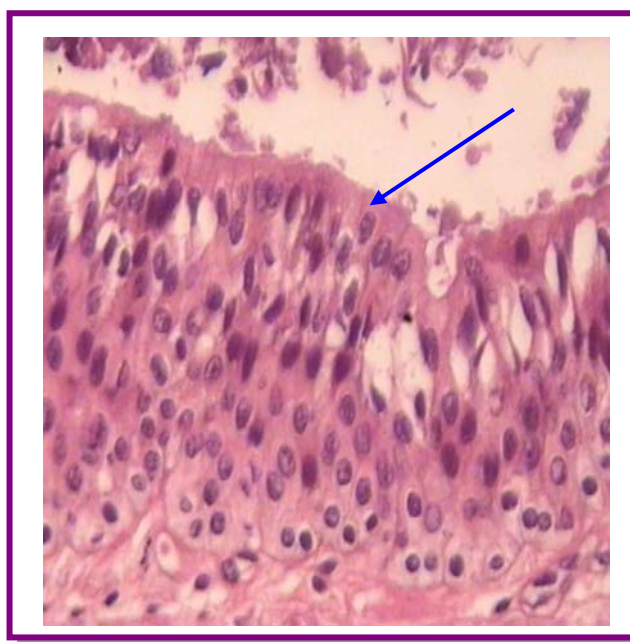


Figura 3-27. Epitelio cilíndrico estratificado. Se ubica en la uretra masculina (flecha).Col-E.400x (Lab. de Histología.Fac. de Medicina. UNMSM).

- **Epitelio de polimorfo o de transición**

Se le denominó así, porque inicialmente se pensaba que representaba una transición entre los epitelios planos estratificados y cilíndricos estratificados. Se le conoce también como epitelio polimorfo o urotelio porque se encuentra revistiendo las vías urinarias desde los cálices renales hasta la uretra.

Cuando la vejiga está vacía, el epitelio de transición esta conformado de varias capas de células, las que se localizan en la base son cilíndricas bajas o cuboideas, y por encima de ellas hay 3 o 4 capas de células poliédricas. Las células más superficiales son más grandes que las otras, a veces binucleadas y además su superficie libre tiene forma de cúpula que se abomba hacia la luz (**Figura 3-28**). Cuando la vejiga esta llena el epitelio está conformado por dos capas de células: una superficial, constituida por grandes células planas y otra basal de células mas pequeñas, de forma cúbica.

Las células superficiales suelen presentar placas de membrana, que son zonas rígidas de la membrana celular apical. Pueden permanecer replegadas en el interior de la célula, cuando la vejiga urinaria está vacía y desplazarse para incrementar la superficie luminal de la célula cuando la vejiga está llena.



Figura 3-28. Epitelio polimorfo. La microfotografía muestra el epitelio polimorfo que reviste la mucosa de la vejiga urinaria (flecha). Coloración-E. 400x. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina., U.N.M.S.M)

Existe lo que se denomina **metaplasia** que es la transformación de un tipo de epitelio a otra, cuando este es sometido a una irritación prolongada. Ejm el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado de los bronquios puede cambiar a plano estratificado, esto recibe el nombre de metaplasia escamosa.

2. Epitelios glandulares

Las células secretoras elaboran sus productos a nivel intracelular mediante síntesis de macromoléculas que suelen empacarse y almacenarse en vesículas llamadas gránulos de secreción. De acuerdo a la forma de distribución de sus productos, las glándulas se clasifican en dos grandes grupos: glándulas endocrinas y exocrinas.

Glándulas endocrinas

Carecen de sistemas de conductos excretores. Secretan sus productos u hormonas al torrente sanguíneo para alcanzar sus células blanco. Los productos de las glándulas endocrinas son las hormonas.

Las glándula endocrinas son las glándulas suprarrenales, hipófisis, tiroides, paratiroides y pineal. También pertenecen a este grupo el páncreas, los ovarios, placenta y testículos. En el páncreas existen los islotes de Langerhans diseminados por el parénquima de esa glándula exocrina. De igual modo, en el testículo se encuentran grupos de células de Leydig, que segregan hormonas sexuales.

Las hormonas son generalmente proteínas, polipéptidos, esteroides, aminoácidos modificados y glucoproteínas.

Las glándulas endocrinas pueden ser de dos tipos: cordonales y foliculares.

En las de **tipo cordonal**, las células forman cordones anastomosantes alrededor de los capilares o de sinusoides sanguíneos. Son: suprarrenales; lóbulo anterior de hipófisis y glándulas paratiroides y epífisis (**figura 3-29**).

En las glándulas endocrina de **tipo folicular**, las células secretoras forman folículos que rodean una cavidad que recibe y almacena la hormona secretada. Un ejemplo de este tipo de glándula es la tiroides. También debemos anotar que algunas glándulas del cuerpo son mixtas, es decir que están constituidas por unidades secretoras tanto exocrinas como endocrinas (ejm. páncreas, ovarios y testículos).

También se tiene la secreción paracrina, que es cuando las células individuales secretan una sustancia que no llega al torrente sanguíneo, sino que afecta a otras células dentro del mismo epitelio. Existen numerosas células aisladas del organismo que secretan sustancias que median la comunicación entre las células por efecto paracrino y endocrino

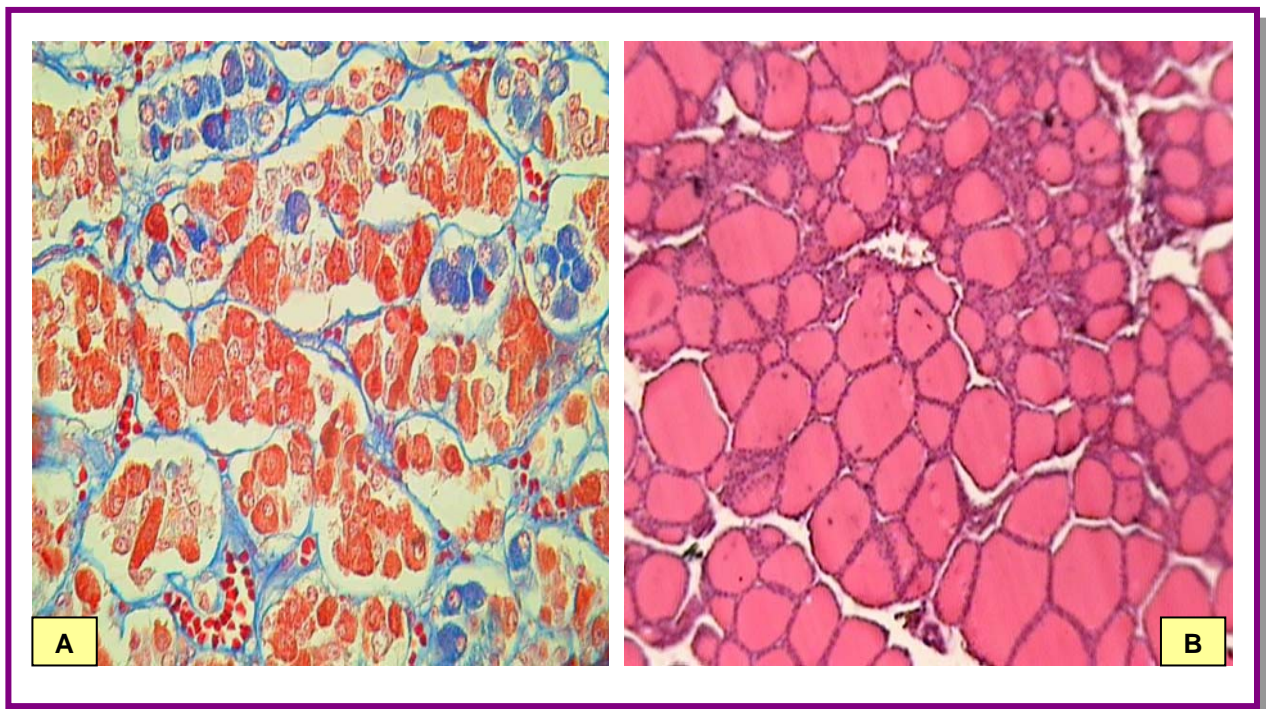


Figura 3-29. Epitelio glandular endocrino .A: Microfotografía de la hipófisis como ejemplo de glándula endocrina de tipo cordal .Coloración: Tricromico de Mallory-azan. 200x. B: Microfotografía de la tiroides como ejemplo de glándula endocrina de tipo folicular.Coloración H-E.200x. (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina, UNMSM)

Existe el sistema neuroendocrino difuso (**SNEED**), que comprende células correspondientes a los sistemas digestivo y respiratorio que elaboran diversas hormonas ya sea paracrinas o endocrinas. A estas células se les llama también **APUD** (amine precursor uptake and decarboxylation) pues son capaces de captar a los precursores de las aminas y de carboxilar a los aminoácidos (**Figura 3-30**). También se les llama células argentafines y argirofilas, por su afinidad con sales de plata. A estas células se le designa con letras. Ejem. Células **A**, las que secretan glucagon, que estimula la glucógenolisis por los hepatocitos y en consecuencia eleva la glucemia; células **D**, que secretan somatostatina que inhibe la liberación de hormonas por células del SNEED en su cercanía. También las células **G**, que secretan gastrina, que estimula la secreción de HCl y la motilidad gástrica.

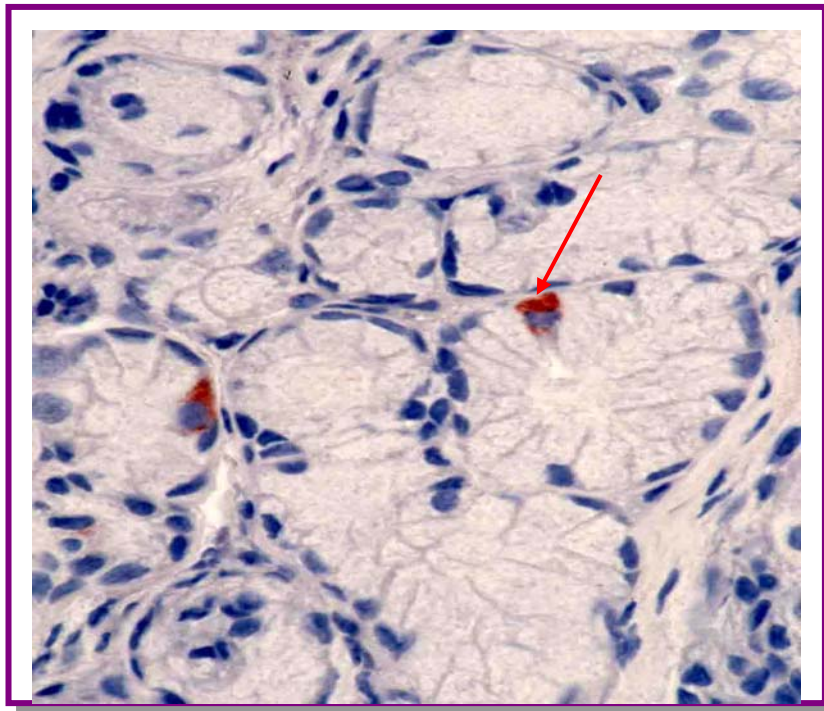


Figura 3-30. Microfotografía de la célula G. La flecha señala la célula G, localizada en la glándula Pilarica 400x. (Tomado de Geneser.F.: Texto de Histología).

Glándulas exocrinas

Pueden ser de 2 tipos: unicelulares y multicelulares.

- **Las unicelulares.** Son células secretoras aisladas en un epitelio. Un ejemplo típico es la célula **caliciforme**, que se ubica tanto en el intestino como en las vías respiratorias.

Estas células producen mucus y presentan una forma que se asemeja a un cáliz con el núcleo en la zona basal y el citoplasma apical distendido por una masa de gotitas de mucígeno. En los cortes habituales de Hematoxilina-Eosina es raro distinguir las gotas individuales de mucina, dado que se fusionan durante los procedimientos de preparación, viéndose un espacio claro en cambio da reacción positiva con el PAS, tomando un color rojo púrpura intenso (**Figura 3-31**).

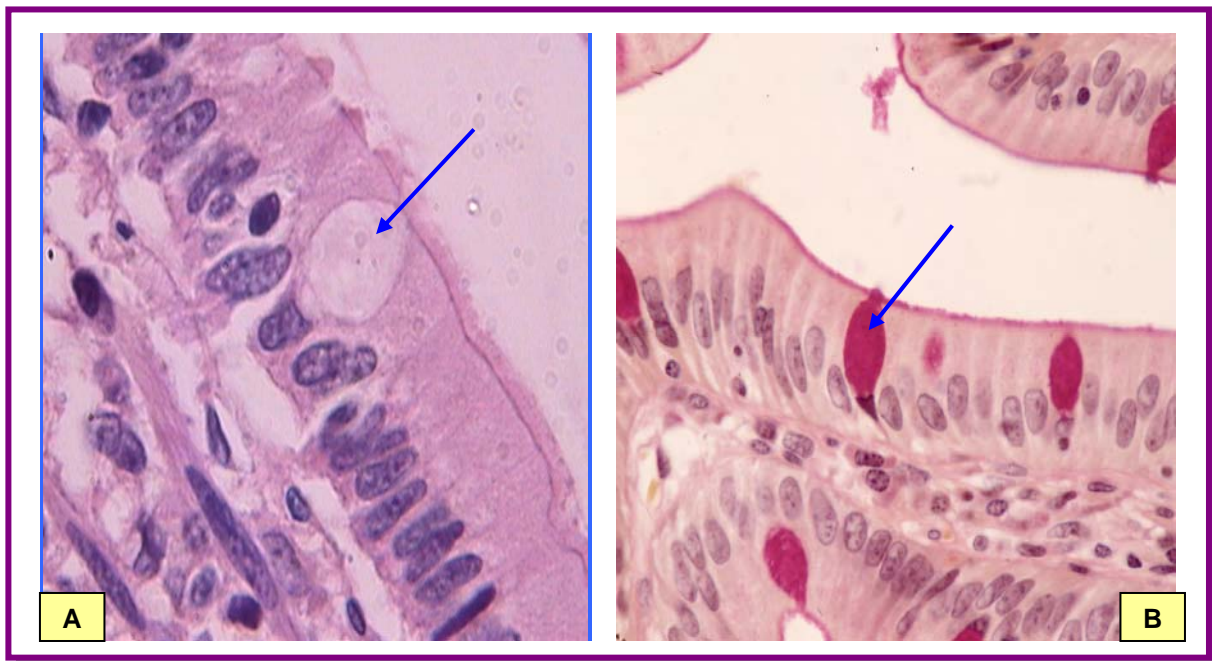


Figura 3-31. Epitelio glandular exocrina unicelular A: La microfotografía muestra una célula caliciforme localizada en una vellosidad intestinal. Coloración: H-E. 1000x (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, U.N.M.S.M). B: La flecha señala la célula caliciforme que da reacción positiva con el PAS. 400x. (Tomado de Geneser. F.: Texto de Histología).

- **Las multicelulares**, La glándula multicelular más simple es la **superficie epitelial secretora**, conformada por células epiteliales secretoras del mismo tipo. Un ejemplo es el epitelio superficial del estómago y las foveolas gástricas, que constituye una superficie secretora de mucina (**Figura 3-32**).

El resto de glándulas multicelulares presentan la porción secretora localizada en el tejido conectivo subyacente, donde forman las terminales secretoras o **adenómeros**. El producto de secreción se vacía directamente sobre la superficie o llega allí a través de un sistema de conductos excretores, formados por células no secretoras.

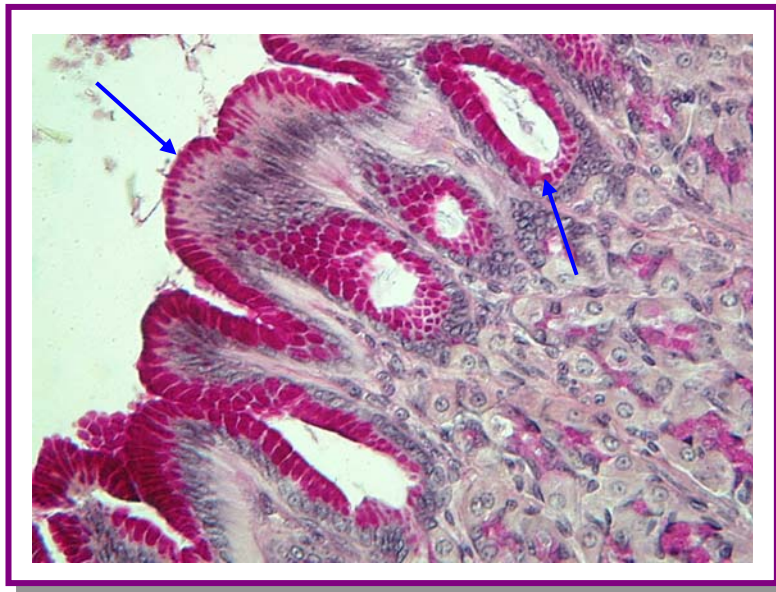


Figura 3-32. Epitelio glandular exocrino-Superficie epitelial secretora A:La microfotografía muestra el epitelio superficial del estómago y foveolas gástricas que presentan un epitelio cilíndrico mucíparo (flechas).
Coloración: PAS. 400x (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina, UNMSM).

Las glándulas se pueden clasificar según la organización de sus componentes secretoras y ductales, lo mismo que según la forma de unidades secretoras. También se clasifican según la naturaleza de su secreción, su modo de secreción y el número de células que contienen.

Clasificación

a) De acuerdo a la organización de sus componentes secretores y ductales las glándulas se clasifican como:

- **Simples**, si sus conductos no se ramifican.
- **Compuestas**, si sus conductos se ramifican.

b) De acuerdo a la forma de las unidades secretoras (Figura 3-33), podemos mencionar:

- **Tubular**, si la porción secretora tiene forma de un tubo.
- **Acinosa o Alvéolar**, si la unidad secretora es redondeada (grano de uva) o esferoidal (luz mas amplia).
- **Tubuloacinosa o Tubuloalveolar**, se combinan los dos tipos de unidades secretoras.

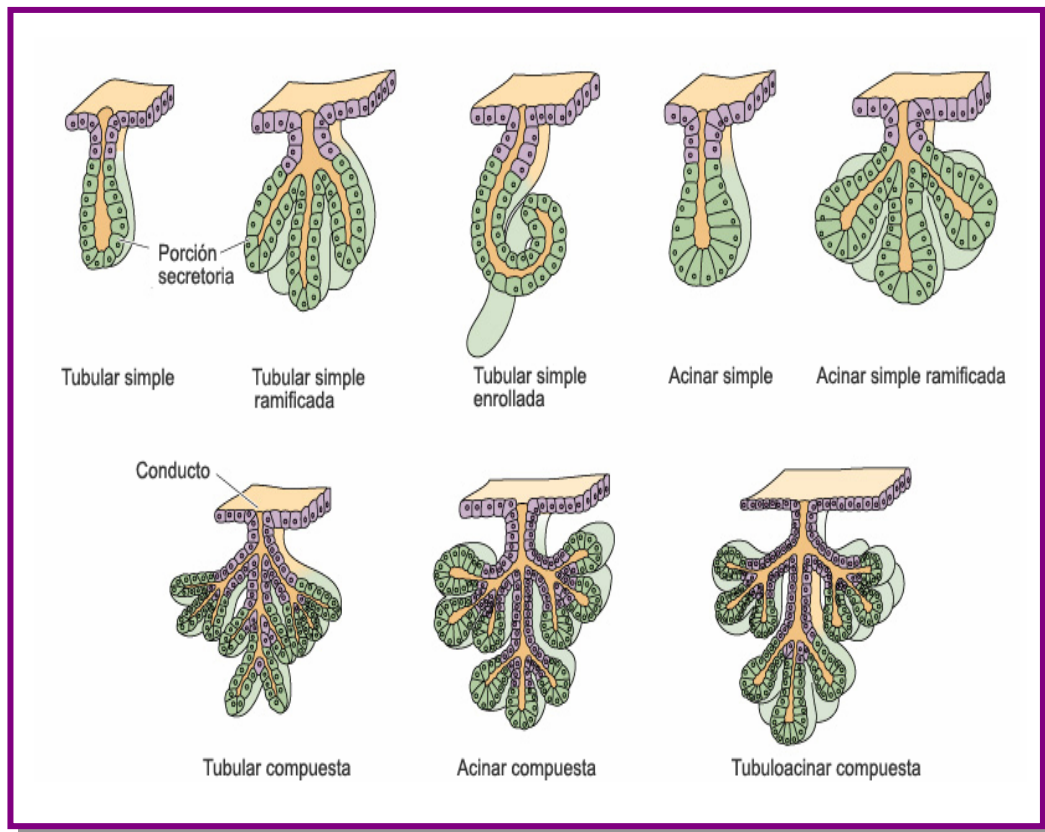


Figura 3-33. Glándulas exocrinas multicelulares. En el esquema se observan los diferentes tipos de glándulas exocrinas multicelulares, que se clasifican por la forma de su unidad secretora. (Tomado de de Gartner L.P.:Texto Atlas de Histología).

En el organismo se encuentran diversas combinaciones de formas de los conductos y de las porciones secretoras de tal manera que se puedan describir las glándulas exocrinas como:

- **Tubular simple**, en las glándulas intestinales, en endometriales (Figura 3-34).
- **Tubular simple enrollada**, en las glándulas sudoríparas ecrinas.
- **Tubular simple ramificada**, en las glándulas fundicas, glándula de Bowman.
- **Acinosa simple ramificada**, en glándula de meibomio, sebácea.
- **Tubular compuesta**, en glándulas cardiales, labiales , glándulas de Brunner
- **Tubuloacinoso compuesta**, en la glándula submaxilar , parotida, páncreas.

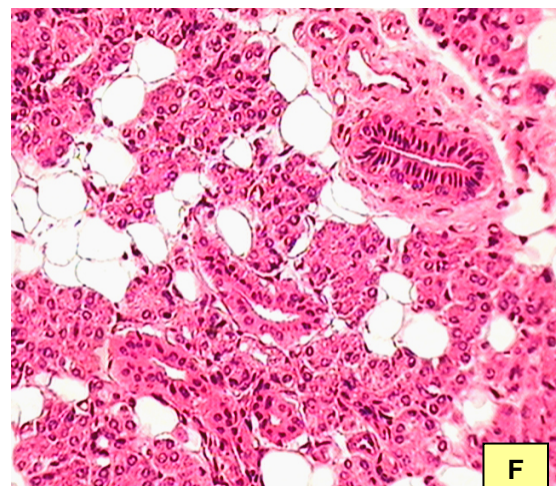
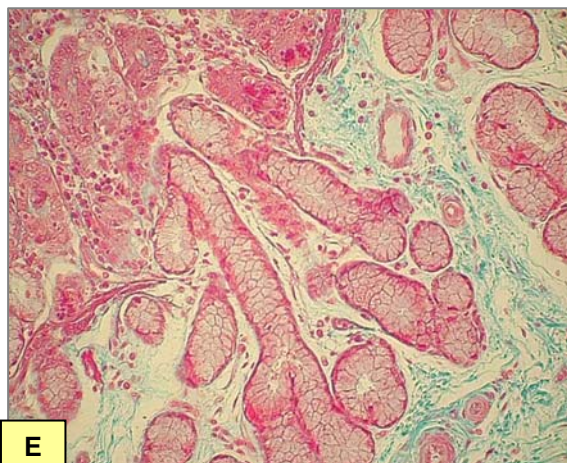
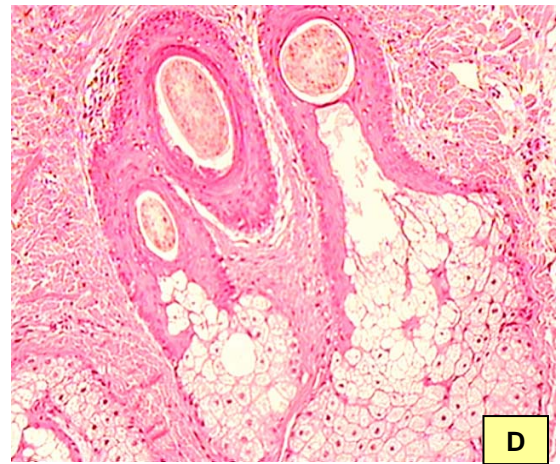
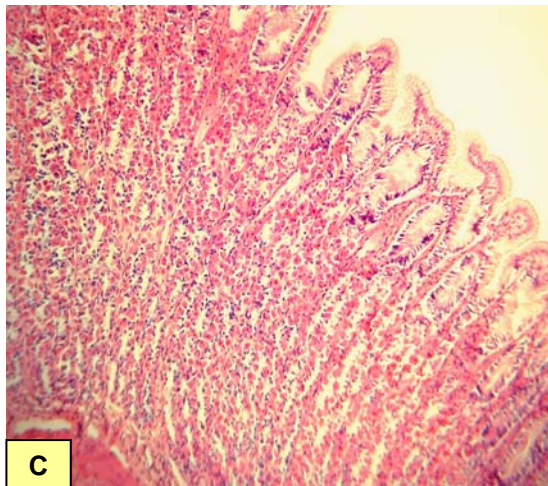
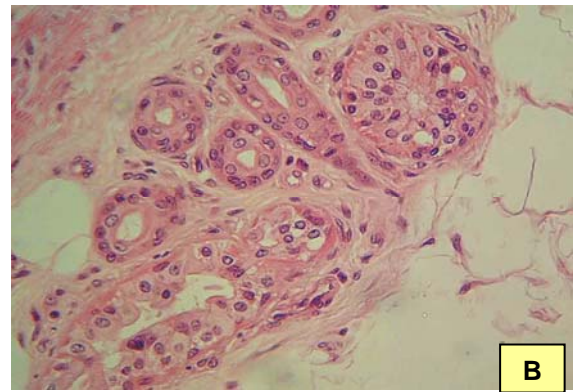
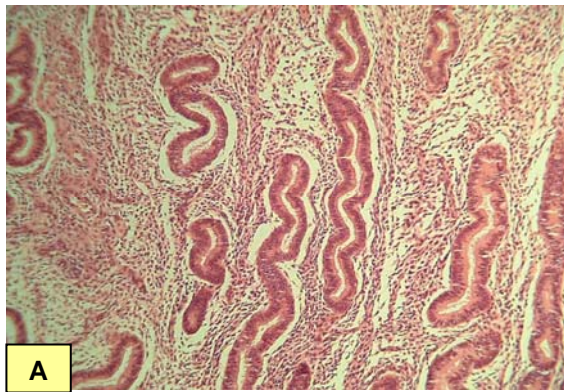


Figura 3-34. Epitelio glandular exocrino. A: Glándula endometrial-Tubular simple recta. Col. H-E. 100x. B :Glándula sudorípara-Tubular simple enrollada. Col.H-E. 400x. C: Glándula fundica-Tubulosa ramificada. Col.H-E. 50X D:.Glándula sebácea- acinosa simple ramificada.Col.H-E.100x E: Glándula de Brunner-Tubular compuesta.Col.Tricromico de Mallory 100x. F: Parotida-Tubuloacinosa compuesta. Col. H-E. 100x (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina,U.N.M.S.M).

Las glándulas multicelulares de mayor tamaño, como las salivales, están rodeadas por una cápsula de tejido conectivo colagenoso que envía tabiques hacia la glándula y la subdivide en compartamientos más pequeñas que se llaman lóbulos y lobulillos. El tejido conectivo contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que entran a la glándula a través de su cápsula y se distribuyen por los tabiques interlobulares e interlobulillares. Tanto las glándulas salivales mayores, como las sudoríparas poseen **células mioepiteliales**, que se encuentran en la zona basal de los acinos y ayudan a exprimir las secreciones de estos, ya que tienen una capacidad contráctil.

c) Por la naturaleza de su secreción pueden ser:

- **Mucosas**, estas glándulas producen una secreción viscosa. Las células son pálidas por su contenido de vesículas secretorias de mucus, los núcleos son pequeños y achatados hacia la base. El moco almacenado da reacción positiva con la técnica de PAS que tiñe las glucoproteínas (Figura 3-35).

Son ejemplos de células secretoras de mucus, las células caliciformes y las que conforman los acinos secretores de las glándulas sublinguales y submaxilares.

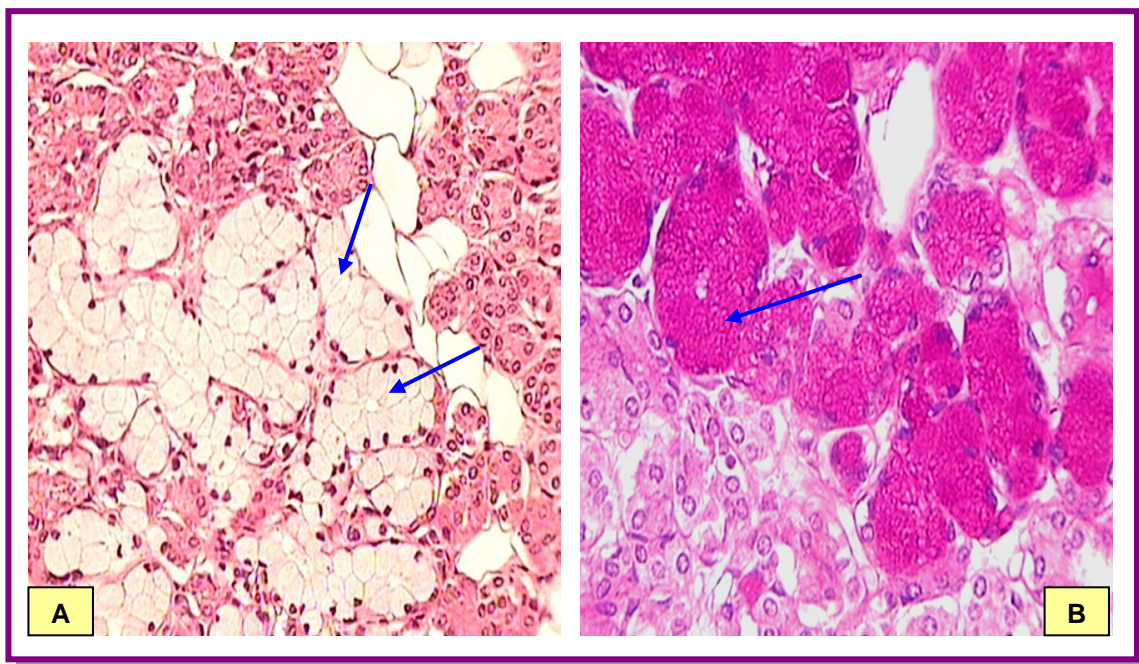


Figura 3-35. Microfotografía de glándula submaxilar. A: Se observan acinos serosos (flecha negra) y mucosos (flecha azul). Coloración: H-E. 200x. B: La flecha señala acinos mucosos que dan reacción positiva con el PAS. Coloración PAS. 400x (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

- **Serosas**, producen secreciones proteicas poco glucosiladas y acuosas. El núcleo es redondo u oval. La base de la célula presenta una intensa basofilia por la abundancia de R.E.G. A veces aparecen gránulos cimógenos eosinofílicos en el citoplasma apical de las células acinares de este tipo de glándulas serosas que secretan enzimas. La glándula parotida y el páncreas poseen este tipo de acinos.

- **Mixtos**, producen secreciones seromucosas, presentan unidades tanto serosas como mucosas. Las células serosas se hallan más adyacentes a la luz de acino y adoptan la forma de semilunas en la periferie del acino mucoso, llamadas semilunas de Gianuzi. Ejm los acinos de la glándula submaxilar (**Figura 3-36**).



Figura 3-36. Microfotografía de glándula submaxilar. Las flechas señalan acinos mixtos
Coloración :H-E. 400x. (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina, UNMSM).

d) Por la forma en que las células secretoras liberan su producto:

- **Merocrinas**, el producto es liberado mediante exocitosis de los gránulos secretores, la célula queda intacta. Ejm, el páncreas, las glándulas sudorípara (**Figura 3-37**).
- **Holocrinas**, toda la célula es descargada y la secreción contiene residuos celulares mezclados con el producto de la secreción. Ejm las glándulas sebáceas.
- **Apocrinas**, la porción apical de la célula donde se encuentra el producto de secreción, se desprende al sistema ductal. Ejm. La glándula mamaria, donde la liberación del componente proteico de la leche es merocrino y el componente lipídico se acumula en el polo apical de la célula en forma de grandes gotitas que sobresalen en la luz y son liberadas acompañadas de una porción de citoplasma.

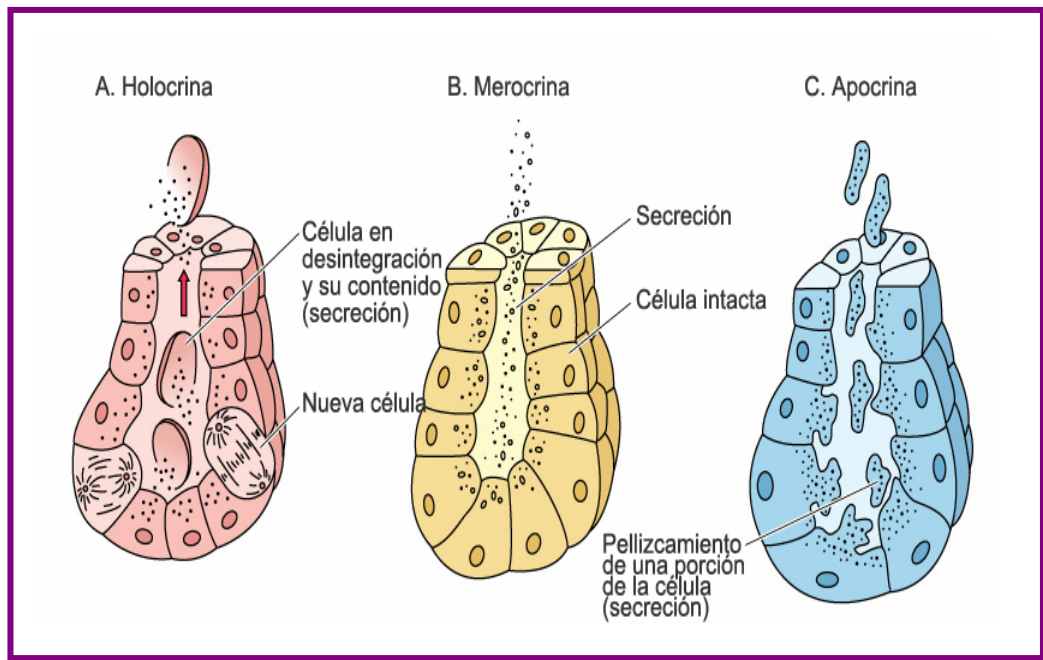


Figura 3-37. Esquema de las formas de secreción. (Tomado de Gartner L.P.:Texto Atlas de Histología).

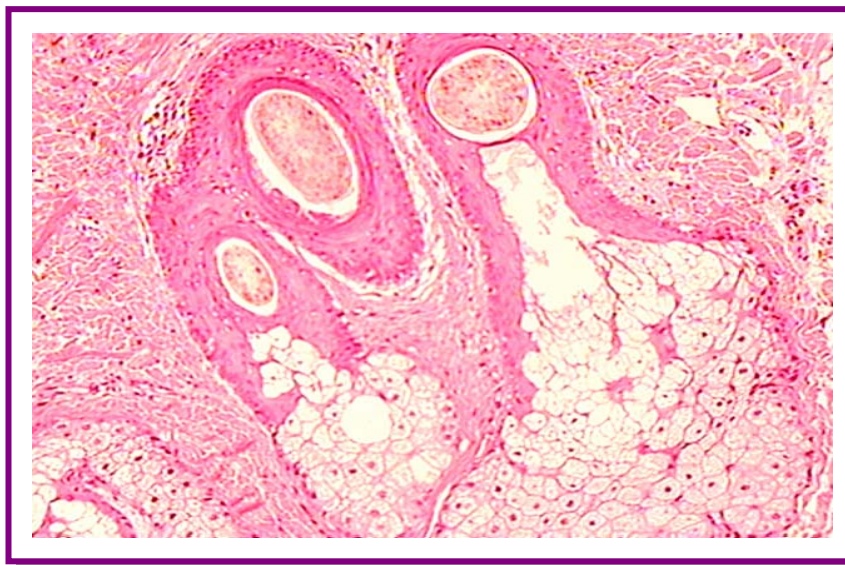


Figura 3-38. Microfotografía de glándula sebácea. La glándula sebácea es acinosa compuesta y tiene un tipo de secreción holocrina. Coloración H-E. 200x. . (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina,U.N.M.S.M).

Epitelios sensoriales

Una función de los epitelios es la recepción sensorial y esta se cumple a través de los neuroepitelios.

El neuroepitelio es un tipo de epitelio diferenciado y especializado en la captación de sensaciones.

Los neuroepitelios tiene el aspecto de un epitelio revestimiento de células prismáticas, entre las que se encuentran células diferenciadas que poseen en su polo apical cilios modificados de diferentes maneras y que son los encargados de recibir los estímulos luminosos, vibratorios (sonido) o químicos (sustancia sápidas), según el caso. Además estas células están en estrecho contacto con fibras nerviosas que serán las encargadas de conducir el impulso nervioso hacia los centros cerebrales.

Al lado de estas células se encuentran células epiteliales de sostén que están poco diferenciadas. Ejm. corpúsculos gustativos, órgano de corti del oído interno y capa de conos y bastones de la retina (Figura 3-39).

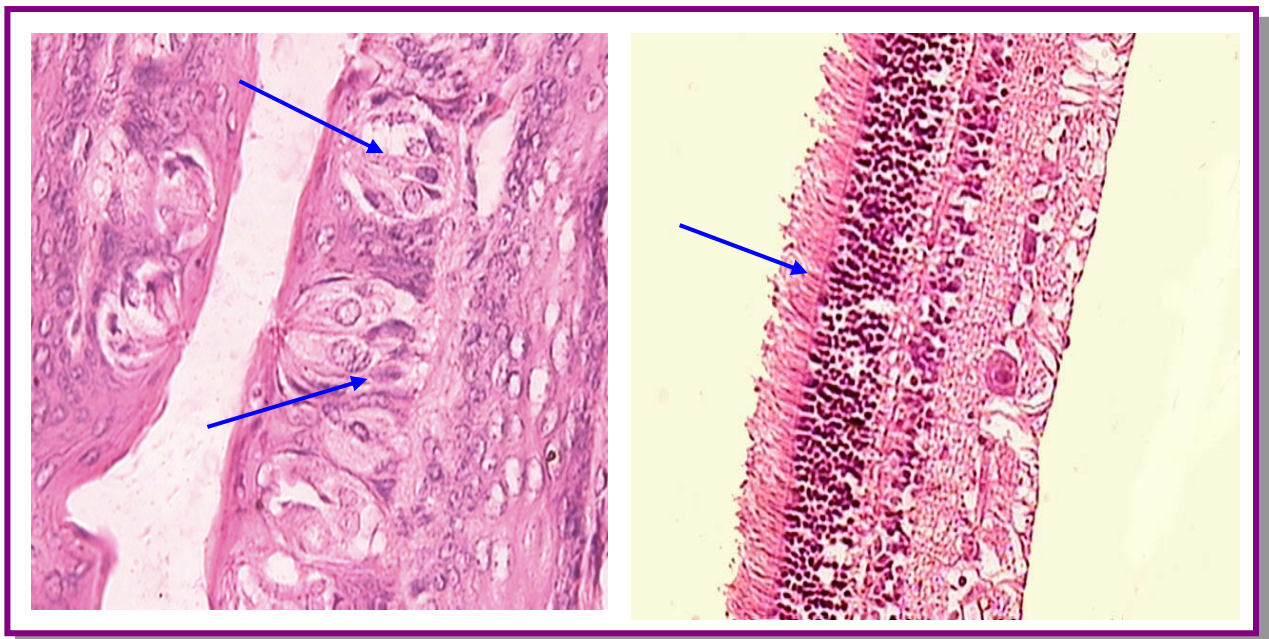


Figura 3-39. Epitelio sensorial. A. Las flechas señalan los corpúsculos gustativos. Coloración-E.400x . Se observa la capa de conos y bastones (flecha) de la retina. Coloración H-E. 200x. (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina,U.N.M.S.M).

TIPOS FUNCIONALES DE LAS CÉLULAS

Algunas células epiteliales presentan especializaciones estructurales relacionadas con su rol en la producción y secreción de macromoléculas tales como enzimas, mucinas y esteroides. También las células epiteliales pueden estar adaptadas para el transporte de iones.

Células epiteliales secretoras de proteínas

Hay células epiteliales que están especializadas para la secreción de proteínas. Poseen las siguientes características.

- Retículo endoplásmico granular bastante desarrollado que se ubica en posición basal.
- El aparato de Golgi, en posición supranuclear y una región apical en la que se encuentra gránulos proteicos que serán expulsados por exocitosis. Un ejemplo típico es la célula pancreática (Figura 3-40).

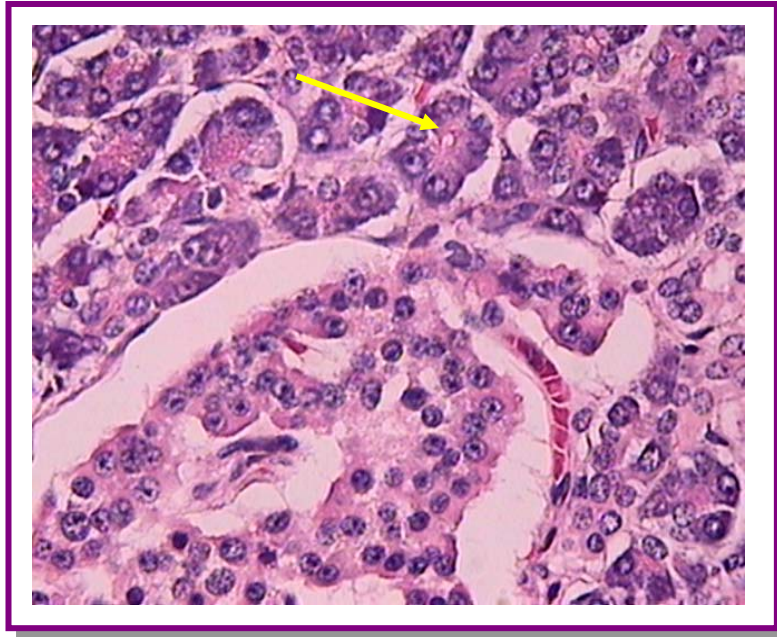


Figura 3-40. Células secretoras de proteínas. La microfotografía muestra las células pancreáticas (flecha) que son secretoras de proteínas. Coloración: HE. 400x. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

Células epiteliales secretoras de mucina

Presentan las siguientes características:

- Abundante desarrollo de R.E.G que le confiere un color pálido a la parte basal de la célula.
- Aparato de Golgi bien desarrollado donde tiene lugar la glucosilación de las proteínas.
- Vesículas de secreción llenas de mucina situadas en la parte apical de la célula. Ejm. de este tipo de célula es la caliciforme, así como también los epitelios que revisten el tracto genital, respiratorio y el tracto gastrointestinal (Figura 3-41).

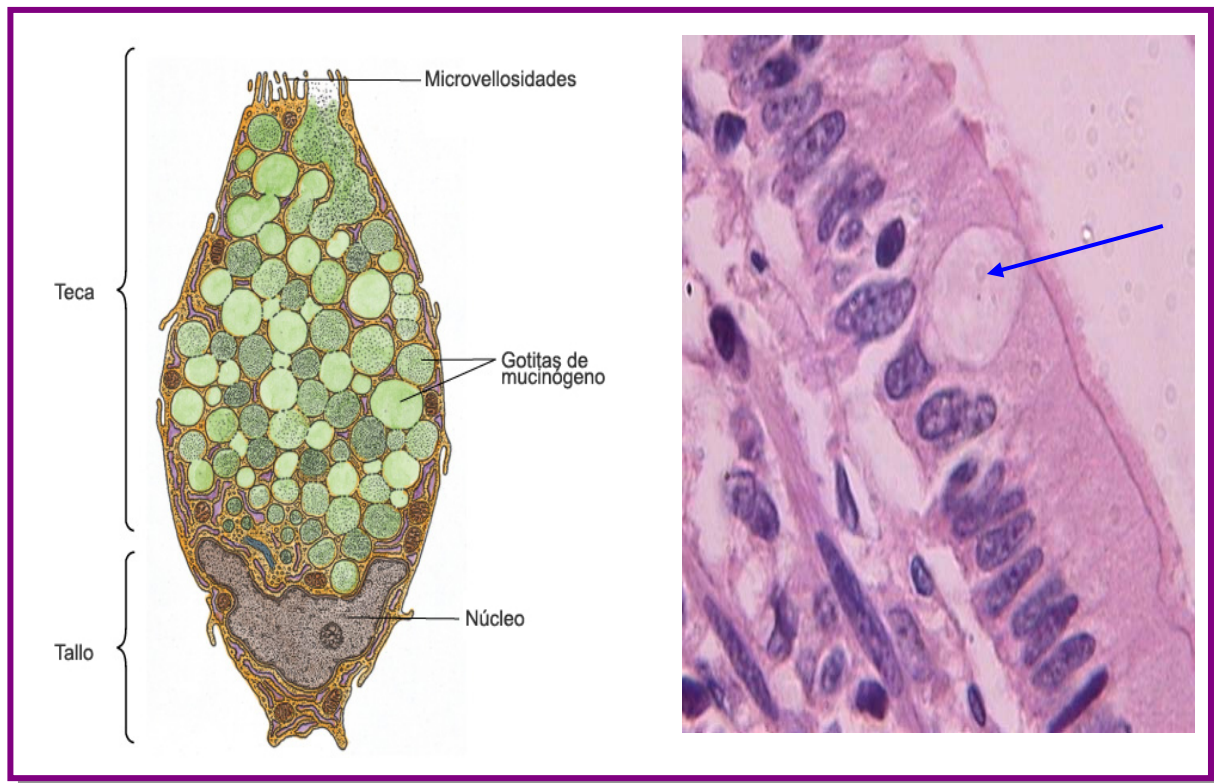


Figura 3-41. Célula epitelial secretora de mucina. A: Esquema de una célula caliciforme mostrando las gotas de mucígeno. (Tomado de de Gartner L.P.: Texto Atlas de Histología). B: Microfotografía de vellosidad intestinal donde se observa una célula caliciforme (flecha) Coloración-E. 1000x. (Lab. de Histología., Fac. de Medicina, UNMSM).

Células epiteliales secretoras de esteroides

Este tipo de epitelio se encuentra en las glándulas suprarrenales, los ovarios y los testículos (Figura 3-42).

Presenta las siguientes características:

- R.E. liso bien desarrollado para la biosíntesis de lípidos.
- Vesículas citoplasmáticas, con lípidos libres (lípidos son precursores de hormonas esteroideas).
- Las mitocondrias son prominentes y presentan crestas tubulares en lugar de aplanadas.

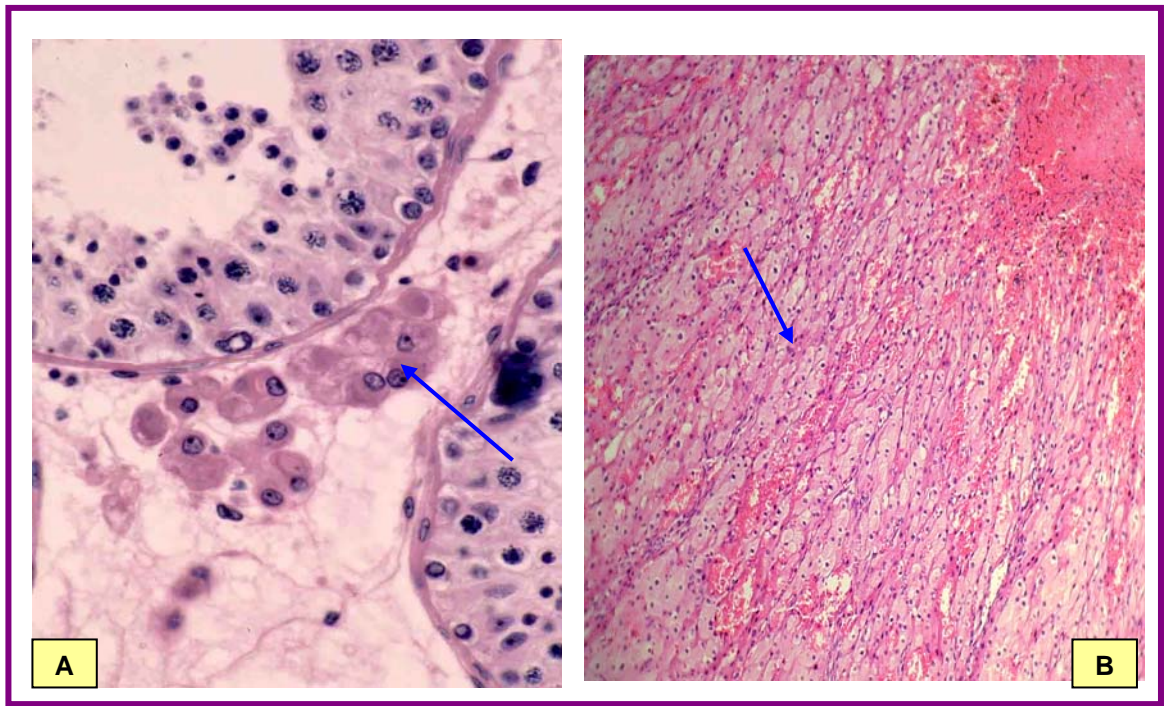


Figura 3-42. Célula epitelial secretora de esteroides. A: Se observan las células de Leydig en el tejido intersticial del testículo (flecha)Coloración H-E. 200x. . (Tomado de Geneser.F.: Texto de Histología)
 B: La microfotografía muestra las células granuloseas del cuerpo amarillo(flecha) .
 Coloración H-E. 100x(Lab. de Histología.,Fac. de Medicina,U.N.M.S.M).

Células Epiteliales Transportadoras de iones

Un ejemplo de este tipo de epitelio son los que se encuentran en los tubulos renales y en los conductos de glándulas secretoras transporta-doras de iones y agua.

Para el transporte iónico se usa el A T P como fuente de energía (Figura 3-43).

Las características de estas células son las siguientes:

- La membrana celular se encuentra plegada con el objetivo de incrementar la superficie membrana activa que contiene la proteína que actua como bomba ionica.
- Presencia de gran cantidad de mitocondrias que se encuentran estrechamente asociada a los pliegues de la membrana para suministrar ATP.
- Entre las células existen uniones estrechas.

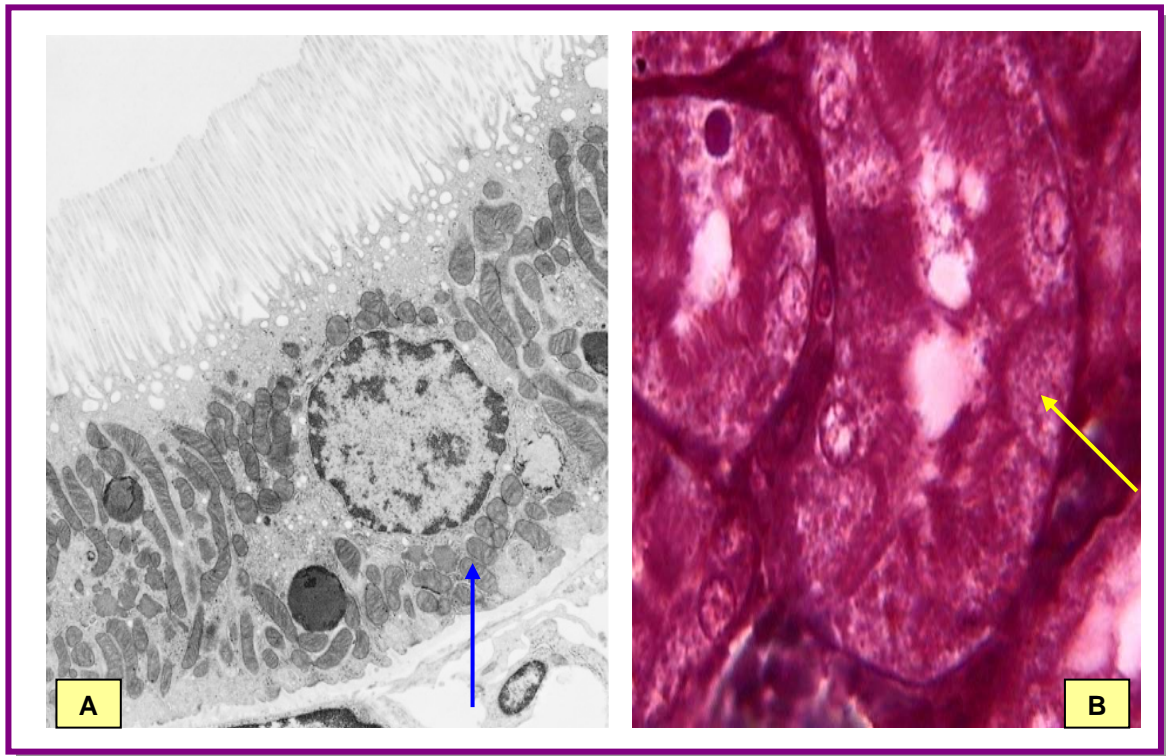


Figura 3-43. Células epiteliales transportadoras de iones: Microfotografía electrónica de un tabulo renal que muestra los pliegues basales y numerosas mitocondrias. (Tomado de Gartner L.P.:Texto Atlas de Histología).B: La flecha señala las mitocondrias localizadas en la región basal de tabulo renal Coloración: Hematoxilina fosfotungtica. 1000x. . (Lab. de Histología.,Fac. de Medicina,U.N.M.S.M).

4

TEJIDO CONECTIVO

Dra. Shirley C. Osorio Bastidas

El tejido conectivo como su nombre lo indica, forma un continuo con el tejido epitelial, músculo y tejido nervioso y también con otros componentes de tejidos conjuntivos para conservar un cuerpo funcionalmente integrado. Casi todos los tejidos conectivos se originan en el mesodermo, la capa germinativa media del tejido embrionario. A partir de esta capa, las células multipotenciales del embrión desarrollan el mesénquima aunque, en ciertas áreas de la cabeza y el cuello, el mesénquima también se desarrolla a partir de la cresta neural. Las células mesenquimatosas migran en la totalidad del cuerpo y dan lugar a los tejidos conectivos y sus células, incluidos en el hueso, cartílago, tendones, cápsulas, células sanguíneas, hemopoyéticas y células linfoides.

Las células mesenquimatosas tienen muchas potencialidades de desarrollo.

Pueden diferenciarse por mecanismos distintos para producir tipos distintos de células del tejido conectivo.

DEFINICIÓN

El tejido conectivo es un tipo especial de tejido formado por células que se encuentran separadas entre sí por abundante matriz extracelular o fundamental donde encontramos sustancia básica y fibras colágenas elásticas y de reticulina.

Representa un vasto compartimiento continuo en todo el organismo, limitado por láminas basales de los distintos epitelios, por las láminas basales o externas musculares y nerviosas y por el endotelio vascular. El papel que desempeñan y la función que cumplen los distintos tejidos conectivos dependen de:

Tipo de células presentes:

- Tipos de fibras.
- Características de la matriz extracelular.

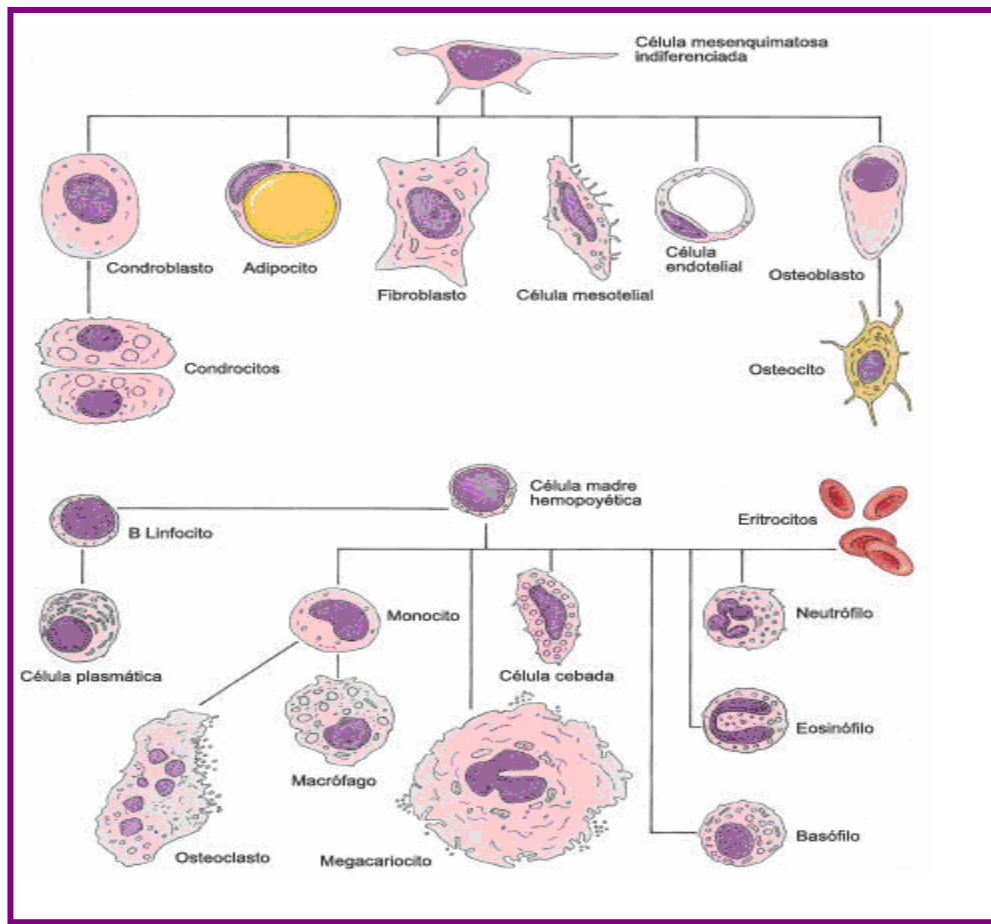


Figura 4-1. Esquema de los orígenes de las células del tejido conectivo.
(Tomado de Gartner, Histología. Texto y Atlas).

FUNCIONES

1. Sostén:

Actúan como elementos de sostén estructural de huesos, cartílagos y ligamentos que conservan unidos entre sí a los huesos, lo mismo que los tendones que insertan los músculos al hueso.

Tienen del mismo modo una función de sostén, el tejido conectivo que forma las cápsulas que encierran los órganos y el estroma que forma la red estructural dentro de los órganos.

2. Intercambio:

Sirve como medio para el intercambio de detritus metabólicos, nutrientes y oxígeno entre la sangre y muchas de las células del cuerpo.

3. Defensa y protección del cuerpo:

Por medio de:

- a) Células fagocíticas del cuerpo, que engloban y destruyen los detritus celulares, las partículas extrañas y los microorganismos.
- b) Producción de anticuerpos por las células plasmáticas.
- c) Control de la inflamación por medio de citoquinas.

4. Formar un sitio para depósito de grasa.

CARACTERÍSTICAS

El tejido conjuntivo morfológicamente se caracteriza por presentar diversos tipos de células entre las cuales tenemos a los fibroblastos, macrófagos, mastocito o célula cebada, plasmocito o célula plasmática, adiposito o célula adiposa, leucocitos o glóbulos blancas.

Estas células se encuentran separadas por abundantes matriz extracelular, sintetizado por ellas.

Encontramos fibras del conjuntivo y matriz extracelular amorfa. El plasma intersticial en pequeña cantidad baña las células, las fibras y la matriz extracelular amorfa. Otra característica del tejido conectivo es que la mayor parte del agua extracelular no se encuentra libre, si no en forma de agua de solución de las macromoléculas de proteínas y de glucosaminoglucanos.

COMPONENTES

A) Células

Matriz extracelular:

Compuesta por sustancia fundamental y fibras, resiste a las fuerzas tanto de compresión como de estiramiento.

Sustancia fundamental:

Es un material hidratado amorfo compuesto por glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas de adhesión.

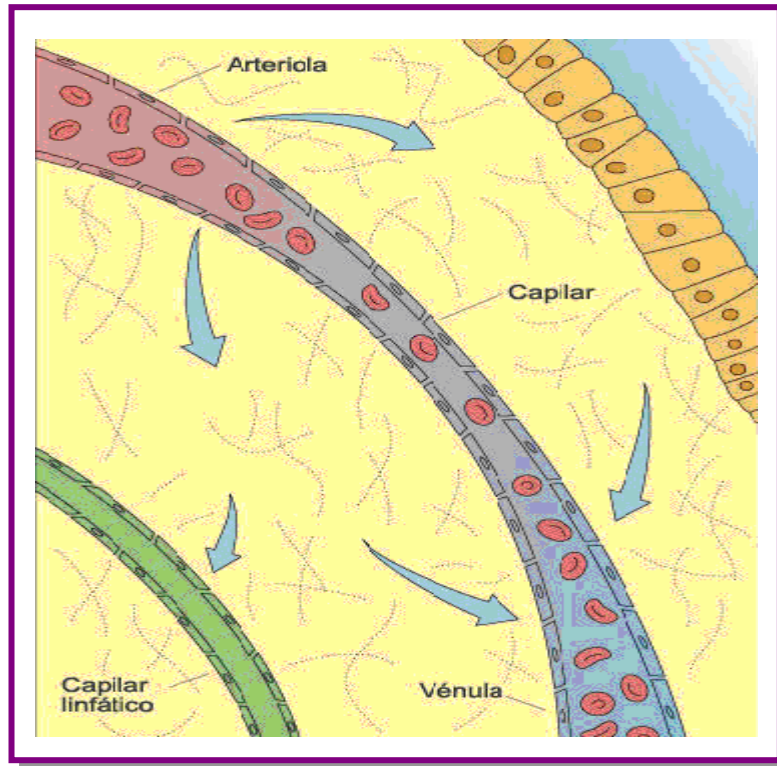


Figura 4-2. Esquema del flujo de líquido tisular. El plasma de capilares y Vénulas penetra en espacios del tejido conectivo como líquido extracelular. (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

B) Glucosaminoglucanos

Son polímeros no ramificados largos de disacáridos repetitivos. Son de dos tipos principales:

- a) **Sulfatados**, como queratán sulfato, heparán sulfato, heparina, sulfatos de condroitina y dermatán sulfatos.
- b) **No Sulfatados**, como ácido hialurónico.

La mayor parte del componente líquido tisular lo proporcionan los glucosaminoglucanos hidrófilos.

C) Proteoglucanos

Son polianiones debido a los grupos sulfato e hidroxilo de las subunidades disacáridas de los glucosaminoglucanos y pueden ser teñidos con colorantes catiónicos como el azul alcian y el hierro coloidal, que muestra una gran afinidad por los grupos aniónicos.

Los proteoglucanos están enlazados de manera covalente con el ácido hialurónico y forman macromoléculas gigantes denominadas agregados de agregan, que son los que producen el estado gel de la matriz extracelular.

Los proteoglucanos están presentes en la sustancia fundamental de todos los tejidos conjuntivos y también se halla en forma de moléculas unidas a membranas en la superficie de muchos tipos celulares. Los proteoglucanos transmembrana, como el sindecano, vinculan las células con moléculas de la matriz extracelular. Por ejemplo, el sindecano se expresa en dos momentos diferentes en la superficie de los linfocitos B. Primero se expresa durante el desarrollo inicial, cuando los linfocitos están adheridos a la proteína de la matriz de la médula ósea conforme sufren la diferenciación. El cese de la expresión de este proteoglucano coincide con la liberación del linfocito B hacia la sangre. La segunda vez que el linfocito B expresa sindecano es durante su diferenciación en plasmocito dentro del tejido conjuntivo. El sindecano fija el plasmocito a las proteínas de la matriz extracelular del tejido conjuntivo.

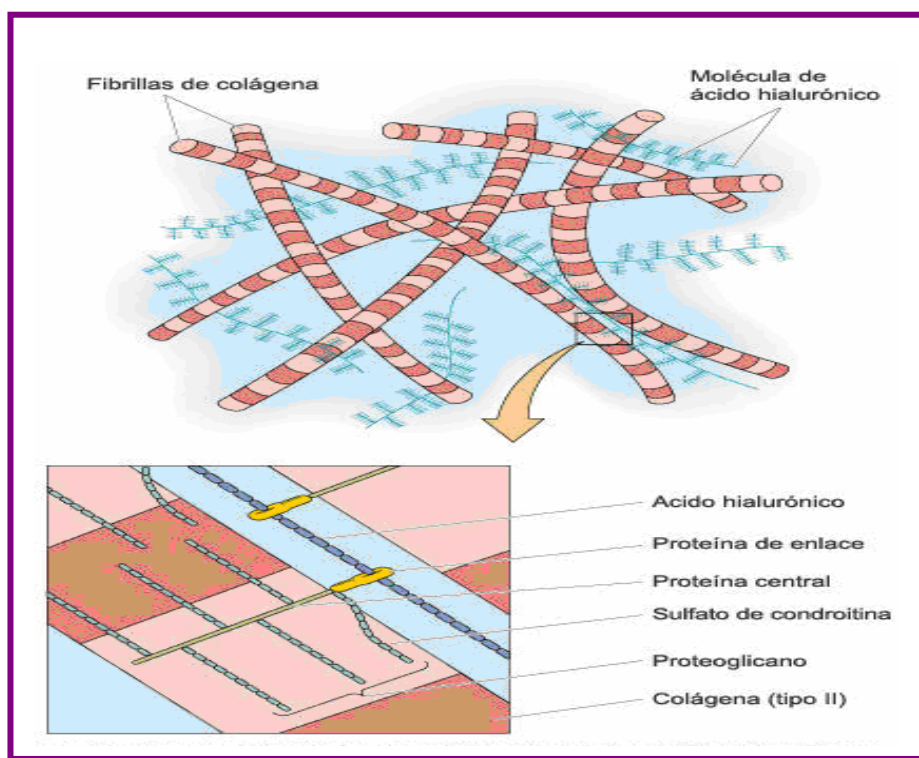


Figura 4-3. Esquema de la relación de moléculas de agregan con fibras de Colágeno. (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.).

D) Glucoproteínas de adhesión

Son grandes macromoléculas encargadas de sujetar a los diversos componentes de la matriz extracelular entre si y con las integrinas de la membrana celular. Tenemos la fibronectina, Laminina, Tenascina, Osteopontina, Entactina y Trombospondina que presentan puntos de fijación para la membrana celular y para el colágeno. Su función principal es el mantenimiento de la adhesión de las células a sus sustratos.

- Fibronectina:

Glicoproteína de peso molecular 440,000 que forma parte de la matriz extracelular del tejido conectivo, de la lámina basal, de los epitelios y de la lámina externa que envuelve las fibras musculares lisas y estriadas. La sintetizan los fibroblastos del tejido conjuntivo. Lo localizamos mediante inmunohistoquímica por anticuerpos fluorescentes.

La larga y flexible molécula de fibronectina presenta regiones de unión con las células, el colágeno y los glucosaminoglucanos a todo lo largo de su longitud.

- Laminina:

Glucoproteína cuyo peso molecular ronda el millón. Es el componente más abundante de la lamina basal de los epitelios y de la lamina externa que rodea las fibras musculares. Es una molécula en forma de cruz en la que están presentes regiones globulares y de tipo barra. Se unen a la membrana de las células epiteliales y musculares, al colágeno de tipo IV y a los proteoglucanos de heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y el receptor de laminina en la superficie celular.

Las múltiples interacciones de la laminina permiten que desempeñen papel principal en el ensamblaje de la lámina basal.

- Tenascina:

280 KDa el monómero, que aparece durante la embriogénesis pero cuya síntesis se inactiva en los tejidos maduros. Reaparece durante la curación de las heridas y también está presente en las uniones musculotendinosas y en los tumores malignos. La tenascina es una molécula multimérica vinculada por enlaces disulfuro que consiste en seis cadenas unidas por sus extremos aminoterminales. Tiene sitios de fijación para fibrinógeno, heparina y factores de crecimiento EGF; en consecuencia, participa en la adhesión de las células a la matriz extracelular.

- **Osteopontina:**

(44 KDa), que está presente en la matriz extracelular del tejido óseo. Se une a los osteoclastos y los adhiere a la superficie ósea subyacente. La osteopontina desempeña un papel importante en el secuestro del calcio y en la promoción de la calcificación de la matriz extracelular.

- **Entactina:**

(150 KDa), Glucoproteína sulfatada (monocatenaria) con forma de varilla. Proteína específica de la lámina basal. Vincula la lámina y el colágeno tipo IV; posee sitios de unión para el perlecano y la fibronectina.

- **Trombospondina:**

Glucoproteína de adhesión con PM. 450,000 y que fue identificada por primera vez como un producto que secretaban las plaquetas activadas durante la coagulación de la sangre; en realidad es la proteína más abundante en los gránulos de las plaquetas. Se une al fibrinogeno, al plasmalogeno y al activador del plasmalogeno y es esencial para la coagulación sanguínea. La Trombospondina se une también al colágeno, la heparina y la fibronectina, y a sido localizada mediante anticuerpos fluorescentes en diversos tejidos como el músculo, la piel y los vasos sanguíneos. La sintetizan los fibroblastos del tejido conjuntivo, las células endoteliales y las células musculares lisas.

E) Fibras de colágeno

Las fibras de colágeno están presentes en todos los tipos de tejido conjuntivo. Hebras incoloras de 0,5 a 10 micras de diámetro y de longitud indefinida. En los cortes histológicos son ácido filas y se tiñen de color rosa con la Eosina, azul con la tinción tricromica de Malory y verde con la tinción tricromica de Masson. Bajo el microscopio electrónico las fibras de colágeno están formadas por fibrillas paralelas de 50 a 90 nm de diámetro que son las subunidades responsables de la birrefringencia observada en la microscopia con luz polarizada. En las micrografías de cortes finos teñidos con plomo, estas fibrillas elementales presentan estriación transversal, con bandas transversas densas que se repiten cada 67 nm a lo largo de su longitud. Las fibrillas elementales son polímeros de moléculas de colágeno con una longitud de 300 nm. Y un diámetro de 1.4 nm. Están constituidas por 3 cadenas polipeptídicas d presentan un P.M. de aproximadamente 100,000 estas cadenas muestran una configuración helicoidal levógira, la tríada se dispone formando una triple hélice dextrógira en la que cada vuelta recorre una distancia de 8 nm. Las cadenas alfa se mantienen unidas en la triple hélice mediante enlaces de hidrógeno.

Biosíntesis y degradación de las fibras colágenas

La formación de las fibras colágenas comprende acontecimientos que ocurren tanto dentro como fuera del fibroblasto.

La síntesis del colágeno fibrilar (I, II, III, V, XI) comprende una serie de acontecimientos dentro del fibroblasto que conduce a la generación de procolágeno, el precursor de la molécula de colágeno. Estos acontecimientos ocurren en organulos limitados por membrana dentro de la célula, la formación de la fibrilla propiamente dicha se produce fuera de la célula y comprende actividad enzimática en la membrana plasmática para producir la molécula de colágeno, seguida del armado de las moléculas en fibrillas en la matriz extracelular bajo la dirección de la célula.

La síntesis del colágeno comprende varios acontecimientos intracelulares. En general el mecanismo de síntesis de las fibras colágenas es similar a otros mecanismos de secreción constitutivas utilizados por la célula. Las características singulares de la biosíntesis del colágeno están expresadas en las múltiples etapas de procesamiento postraduccionales que son necesarias con el fin de preparar la molécula para su proceso de armado extracelular. En consecuencia:

- Los polirribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) sintetizan las cadenas alfa del colágeno en la forma de precursores largos con propéptidos globulares grandes en los extremos aminoterminal y carboxiloterminal, las llamadas cadenas pro-alfa (moléculas de preprocolágeno). Los polipéptidos neosintetizados pasan simultáneamente a las cisternas del RER, en donde comienza el procesamiento intracelular.
- Dentro de las cisternas del RER ocurren varias modificaciones postraduccionales de las cadenas polipeptídicas. Estas son:
 1. La escisión de la secuencia de señal aminoterminal.
 2. La hidroxilación de residuos de prolina y lisina mientras los polipéptidos todavía están en la conformación no helicoidal. El ácido ascórbico (vit. C) es un cofactor necesario para la adición de grupos hidroxilo a los residuos de prolina y lisina en las cadenas pro-alfa por las enzimas prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa; sin la hidroxilación postraduccionales de la prolina y la lisina no pueden formarse los enlaces de hidrógeno indispensables para alcanzar la estructura definitiva de la molécula de colágeno. Esto explica porqué las heridas no curan y la osificación está alterada en el escorbuto (deficiencia de vitamina C).
 3. La adición de grupos sacáridos O-ligados a algunos residuos de hidroxilisina (glucosilación) y sacáridos N-ligados a las dos posiciones terminales.

4. La formación de la estructura globular en el extremo carboxiterminal, que está estabilizada por enlaces disulfuro. La formación de esta estructura asegura la alineación correcta de las tres cadenas alfa durante el armado de la hélice triple.
 5. La formación (con inicio en el extremo carboxiterminal) de una hélice triple por tres cadenas alfa, excepto en los extremos terminales en donde las cadenas polipeptídicas permanecen sin enrollarse.
 6. La formación de enlaces de hidrógeno y disulfuro intraqcatenarios e intercatenarios que ejercen influencia sobre la forma de la molécula y estabilizan las interacciones de los polipéptidos.
 7. La estabilización de la molécula helicoidal triple por medio de la unión de la chaperona hsp47. La unión de la proteína hsp47 estabiliza la hélice triple y también impide la aglomeración prematura de los trímeros dentro de la célula. La molécula resultante es el procolágeno.
- Las moléculas de procolágeno plegadas pasan al aparato de golgi y comienzan a asociarse en conjuntos pequeños. Esto se logra por las asociaciones laterales entre los extremos no enrollados de las moléculas. Moléculas de procolágeno libres y acumuladas en aglomeraciones pequeñas se envuelven en vesículas de secreción y se transportan hacia la superficie celular.

La formación de fibrillas de colágeno (fibrilogénesis) también comprende acontecimientos extracelulares:

- Conforme es secretado por la célula el procolágeno es convertido en una molécula de colágeno maduro por la procolágeno pertidasa asociada con la membrana celular, que escinde los extremos no helicoidales de la molécula.
- Luego las moléculas de colágeno aglomeradas se alinean para formar las fibrillas colágenas definitivas en un proceso conocido como fibrilogénesis. La célula controla la disposición ordenada de las fibrillas neoformadas al dirigir las vesículas de secreción hacia un sitio focalizado de la superficie celular para que ocurra la exocitosis. Al mismo tiempo, la célula forma en su superficie una indentación o receso (bahía) para permitir que las moléculas se concentren en el sitio donde ocurrirá el armado. En este receso de la superficie celular de las moléculas de colágeno se alinean en hileras y se autoensamblan longitudinalmente cabeza con cola. También se aglomeran lateralmente, escalonadas en un cuarto de molécula. Luego las moléculas de colágeno establecen enlaces cruzados entre sí por medio de uniones covalentes que se forman entre grupos aldehído de la lisina y la hidroxilisina. La biogénesis del colágeno determina la formación de polímeros muy bien organizados que reciben el nombre de fibrillas.

Varios tipos de células del tejido conjuntivo y del tejido epitelial sintetizan moléculas de colágeno.

La mayoría de las moléculas de colágeno son sintetizadas por las células del tejido conjuntivo. Estas células comprenden los equivalentes de los fibroblastos en diversos tejidos, por ejemplo condrocitos en el cartílago, osteoblastos en el hueso y pericitos en los vasos sanguíneos. Además las moléculas de colágeno de la membrana basal son producidas por las células epiteliales. La síntesis de colágeno es regulada por interacciones complejas entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante B (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos mientras que las hormonas esteroides (glucocorticoides) la inhiben.

Mecanismos proteolíticos o fagocíticos degradan las fibras colágenas

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y resintetizan continuamente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelación. La fragmentación inicial de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de radicales libres o la escisión proteolítica. La degradación adicional está a cargo de enzimas específicas llamadas proteinasas. Luego ciertas células fagocitan los fragmentos de colágeno resultantes y los degradan por la acción de sus enzimas lisosómicas. En muchas enfermedades se comprueba una degradación excesiva del colágeno (p. ej. En la artritis reumatoidea hay degradación del colágeno del cartílago y en la osteoporosis se degrada el colágeno del hueso). Las moléculas de colágeno secretadas son degradadas principalmente por dos mecanismos diferentes.

- **Degradación Proteolítica**, que ocurre fuera de las células mediante la actividad de enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz (MMP= matrix metalloproteinases). Varios tipos de células del tejido conjuntivo (fibroblastos, condrocitos, monocitos, neutrófilos y macrófagos), algunas células epiteliales (queratinocitos de la epidermis) y las células del cáncer sintetizan y secretan estas enzimas hacia la matriz extracelular. Las MMP comprenden las colagenasas (que degradan colágenos de los tipos I, II, III y X), las gelatinasas (que degradan casi todos los tipos de colágenos desnaturalizados, lamininas, fibronectina y elastina), las estromalinas (que degradan proteoglicanos, fibronectina y colágenos desnaturalizados), las matrilisinas (que degradan colágenos tipo IV y proteoglicanos), las MMP de membrana (que provienen de células neoplásicas y poseen una actividad fibrinolítica pericelular muy poderosa) y las metaloelastasas macrofágicas (que degradan elastina, colágeno tipo IV y laminina).

Por lo general las formas helicoidales triples no desnaturalizadas de las moléculas de colágeno son resistentes a la degradación de las MMP. En cambio muchas MMP degradan el colágeno dañado o desnaturalizado (gelatina), pero las gelatinas cumplen un papel preponderante. La actividad de la MMP puede ser inhibida en forma específica por los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas. Dado que las células tumorales invasoras secretan MMP; los investigadores estudian agentes terapéuticos sintéticos que inhiban la actividad de estas enzimas para controlar la diseminación de las células cancerosas.

- **Degradación fagocítica**, que ocurre en el interior de la célula y comprende la actividad de los macrófagos para eliminar los componentes de la matriz extracelular. Los fibroblastos también tienen la capacidad de fagocitar y degradar fibrillas de colágeno dentro de sus lisosomas.

En la actualidad se considera que el colágeno es una familia de proteínas muy relacionadas aunque genéticamente diferentes, que comparten ciertas características de organización molecular cuyas cadenas alfa difieren en la secuencia y composición de aminoácidos. Hasta el momento se han identificado 21 tipos de colágenos.

- **El colágeno de tipo I** está más ampliamente distribuido y se puede observar en la dermis, el hueso, los tendones, las fascias y las cápsulas de los órganos. Sus fibrillas presentan estriación transversal y un diámetro de 50 a 90 nm. Y se agrupan formando fibras de colágeno y haces de fibras de tamaño muy variables. Estas fibras son flexibles pero muy resistentes a la tensión.
- **El colágeno de tipo II** se encuentra en el cartílago hialino y elástico, en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales y en el humor vítreo del ojo.
- **El colágeno de tipo III** es abundante en el tejido conjuntivo laxo, en la pared de los vasos sanguíneos, en el estroma de diversas glándulas y en diversos órganos como el bazo, el riñón y el útero. Está formado por fibras con características argirófilas que se han denominado tradicionalmente fibras reticulares.
- **El colágeno de tipo IV** está restringido casi por completo a las láminas basales de los epitelios. Junto a la lamina y los proteoglicanos de heparán sulfato, forma una malla estrecha de filamentos finos que constituye el sostén físico de los epitelios así como una barrera de filtración selectiva para las macromoléculas.
- **El colágeno de tipo V** está muy distribuido en la lámina externa de las fibras musculares lisas y estriadas y en la lámina basal de los epitelios. Acompañan a los colágenos intersticiales, en los que su función podría ser la unión de las fibrillas y de las fibras entre sí.
- **El colágeno de tipo VI** es una molécula de cadena corta formada por un segmento helicoidal triple de aproximadamente 100 nm de longitud, en cuyos extremos existen regiones globulares. En el riñón, útero e hígado constituye menos del 0,5% del colágeno total, mientras que en la cornea alcanza el 25% del mismo.

- **El colágeno de tipo VII** esta presente en la lámina basal de muchos epitelios aunque es mas abundante en la unión dermo-epidérmica de la piel. Sus moléculas son las más grandes de la familia de colágenos, con una longitud aproximada de 800 nm. Los agregados de colágeno de tipo VII forman fibrillas de anclaje estriadas que empiezan y terminan en la lámina basal de los epitelios, formando asas alrededor de las fibras subyacentes de colágenos de tipo I y III de la dermis. Su función es la de anclar y estabilizar firmemente el epitelio ala dermis.
- **El colágeno de tipo VIII** se descubrió como un producto de secreción de las células endoteliales por lo que se le llama colágeno endotelial. Está íntimamente asociado a la superficie de las células endoteliales, es un componente importante de la lámina basal del epitelio corneal denominada membrana de Descemet.
- **El colágeno de tipo IX** esta presente sobre todo en el cartílago. Su función es el mantenimiento de la disposición tridimensional de las fibras colágenas del tipo II en la matriz, actuando como acoplador en las zonas de intersección.
- **El colágeno de tipo X** esta limitado al cartílago Y se puede observar en la matriz inmediatamente adyacente a los condrocitos hipertróficos que llevan a cabo la formación endocondral del hueso. Desempeña papel en el inicio de la calcificación de la matriz.
- **El colágeno de tipo XI** se asocia en el cartílago al colágeno de tipo II.
- **El colágeno de tipo XII** ha sido descubierto recientemente a través del estudio de una molécula de ADNc obtenida de ARNm de los fibroblastos del tendón.
- **El colágeno tipo XIII**, colágeno transmembrana no habitual detectada en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta y músculo estriado. Asociado con la lámina basal junto con el colágeno tipo VII.
- **El colágeno tipo XIV**, aislado de placenta, también detectado en la médula ósea. Está ubicado en la superficie de las fibras colágenas tipo I, junto con el colágeno tipo V y XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; tiene la propiedad de mediar una adherencia célula-célula firme.
- **EL colágeno tipo XV**, presente en tejidos derivados del mesénquima; expresado en músculo cardíaco y esquelético. Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente.
- **El colágeno tipo XVI**, distribución amplia en los tejidos; asociación con fibroblastos y células musculares lisas arteriales, no se asocia con fibrillas de colágeno tipo I. Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo.
- **El colágeno tipo XVII**, otro colágeno transmembrana no habitual hallado en la membrana plasmática de las células epiteliales. Interacciona con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma.
- **El colágeno tipo XVIII**, membranas basales epiteliales y vasculares. Representa un proteoglucano de heparansulfato de la membrana basal que se cree que inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis.

- El colágeno tipo XIX, Descubierto a partir de la secuencia del cDNA del rhabdomyosarcoma humano, presente en los fibroblastos y en el hígado. La pronunciada interacción vascular y estromal indica una participación en la angiogénesis.
- El colágeno tipo XX, descubierto a partir de tejido embrionario de pollo, también presente en el epitelio de la córnea, en el cartílago esternal y en los tendones. Se une a la superficie de otras fibrillas colágenas.
- El colágeno tipo XXI, hallado en encías, músculo cardíaco y esquelético y otros tejidos humanos con fibrillas de colágeno tipo I. Desempeña algún papel en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos.

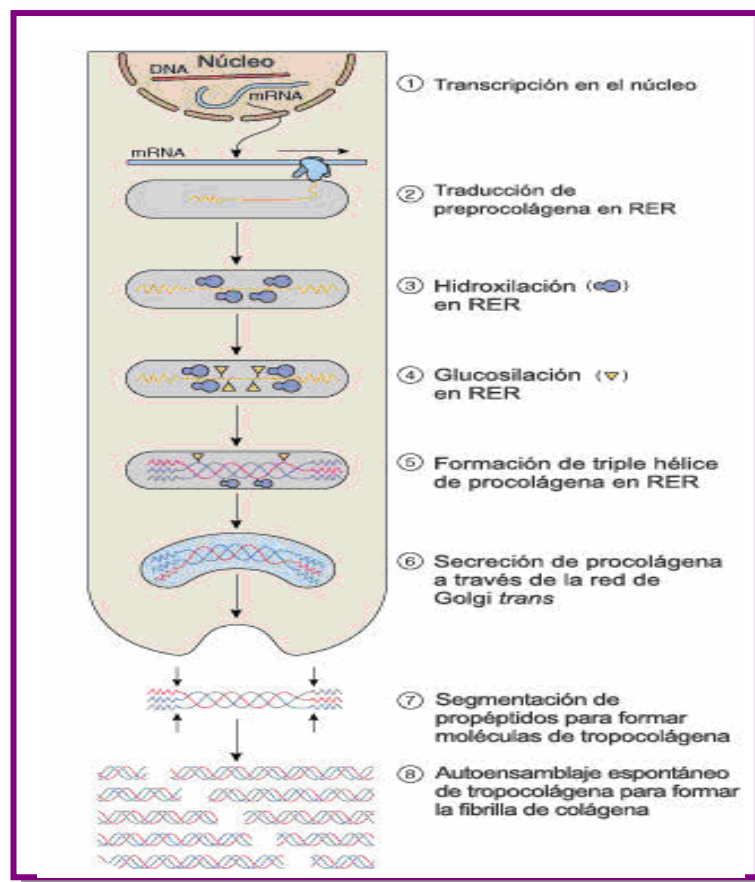


Figura 4-4. Esquema de la secuencia de fenómenos en la síntesis de colágeno Tipo I. (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

F) Fibrilina

Es una Glucoproteína no sulfatada de 350 KD. Estas microfibrillas aparecen como cadenas con abultamientos y en los cortes transversales muestran una corteza de alta densidad electrónica rodeando a una parte central clara. Suelen estar muy asociadas a las fibras elásticas y a la lamina basal de los epitelios.

Fibras elásticas

Están constituidas por una masa amorfa central de elastina rodeada de una Glucoproteína fibrilar fibrilina. En extendidos de mesenterio teñidos selectivamente, se pueden distinguir entre las fibras de colágeno mas abundantes, unas fibras muy delgadas denominadas fibras elásticas. Se tiñen selectivamente con el método de Weigert (resorcina – fuscina). Presenta un contenido de alanina superior a la de cualquier otra proteína conocida y muestra 2 aminoácidos exclusivos, la desmosina y la isodesmosina. Estos 2 aminoácidos dan lugar a abundantes enlaces cruzados entre las moléculas, formando de esta manera una trama tridimensional de cadenas enrolladas al azar que es la responsable de las propiedades elásticas de estas fibras.

Las fibras elásticas están presentes en los tejidos conjuntivos de todo el cuerpo, aunque son especialmente abundantes en los órganos que deben soportar la aplicación de fuerzas internas y externas para retornar mas tarde a su forma original. Por ejemplo los pulmones se expanden en cada inspiración y deben de poseer suficiente elasticidad para volver a adoptar su volumen original durante la espiración.

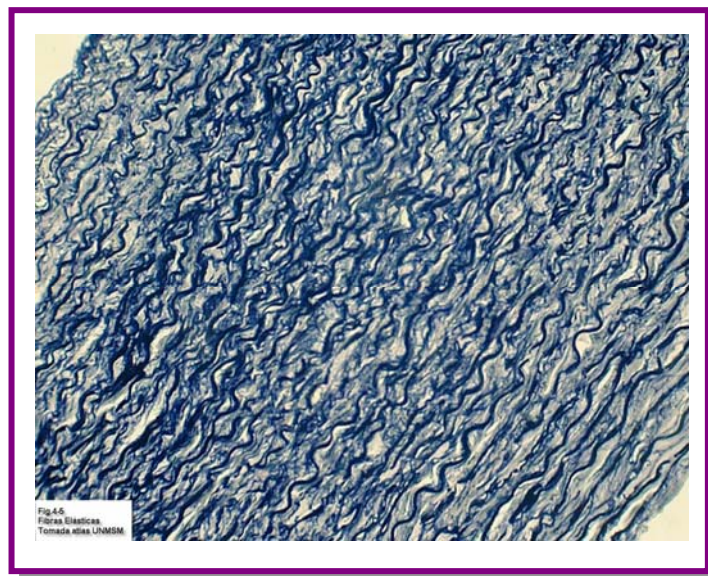


Figura 4-5. Microfotografía de fibras elásticas. Coloración: Resorcina Fuscina 400x. (Lab. Histología, Fac. de Medicina, U.N.M.S.M.)

La expansión y recuperación de la pared aórtica en cada latido cardiaco es posible gracias a la presencia de múltiples laminas elásticas en su interior.

En las paredes de las arterias de gran calibre se pueden observar múltiples láminas concéntricas perforadas de elastina. Los ligamentos elásticos, como el ligamento amarillo de la columna vertebral está formado por fibras elásticas toscas paralelas.

Fibras reticulares

Son estructuras constituidas por colágeno tipo III y glúcidos.

Poseen diámetro de 0,5 a 2 micras. Son visibles por medio de impregnaciones argénticas y por la técnica de PAS, siendo intensamente PAS positivas. Debido a su afinidad por las sales de plata se les llama fibras argirófilas del tejido conectivo. En las impregnaciones argénticas aparecen de color negro, mientras las fibras colágenas adquieren color marrón. Su reacción PAS-positiva y la argirófila son resultados de su contenido en glúcidos.

Al microscopio electrónico muestran los periodos de 67 nm. Típicos de las fibrillas colágenas.

Las fibras reticulares forman el armazón de los órganos hematopoyéticos (bazo, ganglios) linfáticos, medula ósea roja). Además forman redes en torno a las células musculares y a las células de muchos órganos epiteliales, como por ejemplo el hígado, riñones y las glándulas endocrinas.

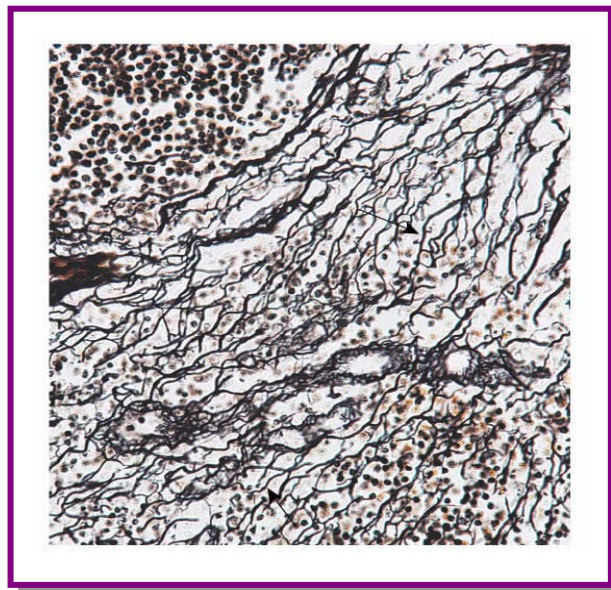


Figura 4-6. Fotomicrografía de tejido reticular (teñido con plata) que muestra las Redes de fibras reticulares. (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

Correlación clínica de los defectos de la síntesis del colágeno

Transtorno	Defecto	Síntomas
Síndrome de Ehlers - Danlos de tipo IV	Defecto en la transcripción del colágeno de tipo III	Rotura de la aorta y del intestino
Síndrome de Ehlers - Dahlos tipo VI	Defecto en la hidroxilación de la lisina	Aumento de la elasticidad de la piel, rotura del globo ocular
Síndrome de Ehlers - Dahlos tipo VII	Disminución de la actividad de la peptidasa del procolágeno	Aumento de la movilidad articular, luxaciones frecuentes.
Escorbuto	Síntesis disminuida de colágeno por falta de vitamina C	Ulceración de las encías, hemorragias
Osteogénesis Imperfecta	Modificación de un nucleótido en los genes para el colágeno de tipo I	Fracturas espontáneas; insuficiencias cardíacas.

COMPONENTES CELULARES

Las células del tejido conectivo se agrupan en dos categorías: Células fijas y células transitorias.

- **Las células fijas** constituyen una población estable y de vida prolongada que consisten en fibroblastos y células adiposas, mastocitos, pedicitos y macrófagos (kuffer del hígado).
- **Las células transitorias** (células libres o errantes) se originan principalmente en la médula ósea y circulan en la sangre.

Son de vida breve, deben de reemplazarse de manera continua desde una población de células madres. Se tiene a las células plasmáticas, linfocitos y neutrofilos, eosinofilos, basofilos, monocitos y algunos macrófagos.

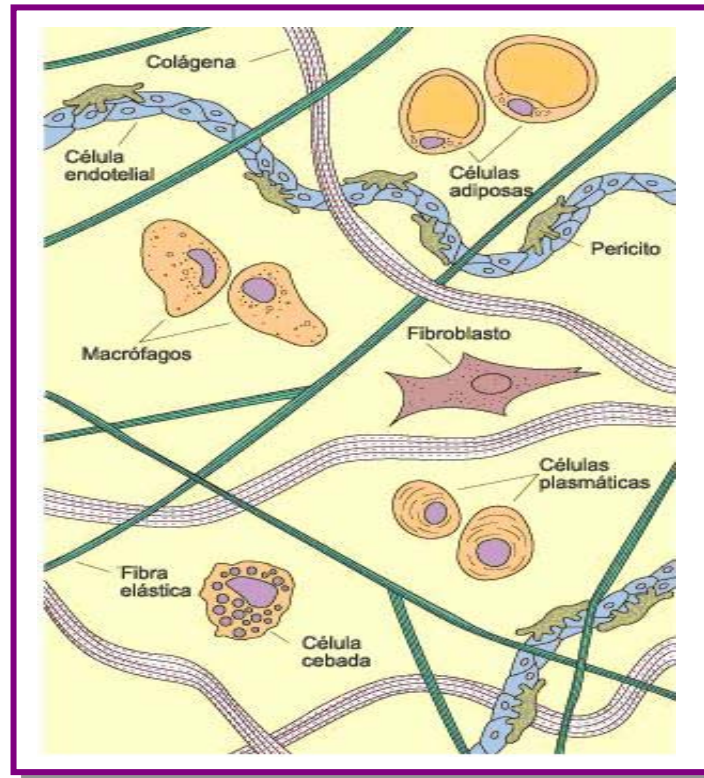


Figura 4-7. Esquema que ilustra los tipos de células y fibras del tejido conectivo laxo.
(Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

Fibroblastos

El fibroblasto es la célula principal del tejido conectivo.

Los fibroblastos son las células que sintetizan las fibras colágenas, elásticas y reticulares y los glúcidos complejos de las sustancia elemental.

Los fibroblastos producen todos los componentes de la matriz extracelular. Residen en las cercanías de las fibras de colágenos. En los preparados de H-E solo se ve el núcleo elongado o discoide en la cual a veces se puede ver el nucleolo. Con técnicas especiales se puede distinguir el citoplasma de la célula de los componentes fibrosos. Con el microscopio electrónico se observan el RER y un aparato de golgi prominente en el citoplasma de fibroblastos. Cuando hay producción activa de material de la matriz extracelular en la reparación de heridas, el citoplasma del fibroblasto es de mayor tamaño y muestra ligera basofilia por la mayor cantidad de RER ocupada en la síntesis de proteínas.

Miofibroblastos

Es una célula elongada que contiene haces o filamentos de actina dispuestos longitudinalmente. El miofibroblasto se diferencia de la célula del músculo liso porque no lo rodea ninguna lámina basal (las células del músculo liso están rodeadas por una lámina basal o externa).

El núcleo del miofibroblasto presenta un perfil ondulado de la superficie, fenómeno relacionado con la contracción celular, se ve como una célula aislada y sus prolongaciones pueden entrar en contacto con las prolongaciones de otros miofibroblastos. Estos puntos de contacto tienen nexos, lo cual indica que hay comunicación intercelular. El miofibroblasto actúa en la reparación de las heridas.

Macrófagos

Los macrófagos son células fagocíticas del tejido conectivo.

Los macrófagos conocidos como histiocitos derivan de los monocitos sanguíneos. Al migrar hacia el tejido conectivo, el monocito sufre un proceso de maduración, tras el cual se le conoce como macrófago. Con el microscopio óptico y tinciones especiales en actividad fagocítica se pueden identificar el material ingerido dentro del citoplasma del macrófago. Presencia de núcleo arriñonado. En el citoplasma son abundantes los lisosomas. Con el microscopio electrónico la superficie del macrófago presenta numerosos pliegues y prolongaciones digitiformes. Los pliegues de la superficie tienen actividad fagocítica al rodear las sustancias a ser fagocitadas.

Los macrófagos contienen un aparato de Golgi de gran tamaño, retículos endoplasmáticos rugoso y liso, mitocondrias, vesículas secretoras y lisosomas.

Los productos de secreción liberados por los macrófagos incluyen una amplia variedad de sustancias relacionadas con la respuesta inmune, la anafilaxia y la inflamación, la liberación de proteasas neutras facilitan la migración de los macrófagos a través del tejido conectivo.

Si bien la función principal del macrófago es la fagocitosis, ya sea como actividad de defensa (fagocitosis de bacterias) o como operación de limpieza (fagocitosis de detritus celulares), el macrófago también desempeña un papel en las reacciones inmunes al presentar a los linfocitos a antígenos concentrados derivados de células o proteínas extrañas fagocitadas.

Cabe destacar que cuando los macrófagos se enfrentan a cuerpos extraños de gran tamaño, se fusionan para formar células gigantes con hasta 100 núcleos que fagocitan el cuerpo extraño. Estas células multinucleadas se denominan células gigantes de cuerpo extraño (células de Langhans).

Mastocitos

El mastocito (labrocitos o células cebadas) es una célula ovoide grande del tejido conectivo, con núcleo esférico y citoplasma lleno de gránulos de gran tamaño. La superficie celular muestra numerosas microvellosidades y pliegues. El citoplasma contiene solo escasa cantidad de RER, mitocondrias y una zona de Golgi.

Después de usar sustancias fijadoras como el glutaraldehído se pueden teñir los gránulos con colorantes básicos tales como el azul de toluidina, que tiñe con intensidad y metacromáticamente los gránulos debido al contenido de heparina, un proteoglicano sulfatado.

Los mastocitos tienen un diámetro de 20 a 30 μm , son ovoides y poseen un núcleo esférico de ubicación central.

Además de heparina, los gránulos de los mastocitos contienen también histamina, proteasas neutras, arilsulfatasa, factor quimiotáctico de los eosinófilos (ECF) y factor quimiotáctico de los neutrófilos (NFC) además de las sustancias que se encuentran en los gránulos, los mastocitos sintetizan también leucotrienos a partir de los precursores membranales del ácido araquidónico.

La secreción de los gránulos de los mastocitos puede provocar reacciones de hipersensibilidad inmediata, alergia y anafilaxia.

Dentro de los gránulos de los mastocitos hay varias sustancias:

- **Histamina**, que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y por eso causa edema de los tejidos circundantes y una reacción cutánea delatada por prurito (picação). Además, esta sustancia aumenta la producción de moco en el árbol bronquial y desencadena la contracción del músculo liso de las vías aéreas pulmonares. Los agentes antihistamínicos pueden bloquear los efectos de la histamina. Estos inhibidores competitivos tienen una estructura química semejante y se unen a los receptores histamínicos sin desencadenar los efectos de la histamina.
- **Heparina**, un glucosaminoglucano sulfatado que es anticoagulante. Su expresión se limita esencialmente a los gránulos de los mastocitos y los basófilos. Cuando se une con la antitrombina III y el factor plaquetario IV puede bloquear numerosos factores de la coagulación. Por sus propiedades anticoagulantes la heparina es útil en el tratamiento de la trombosis. También interacciona con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor para inducir la transducción de señales en las células.
- **Leucotrienos C (LTC₄), D (LTD₄) y E (LTE₄)**, que pertenecen a una familia de lípidos modificados conjugados con glutatión (LTC₄) o cisteína (LTD₄ y LTE₄). Durante la anafilaxia los mastocitos liberan una mezcla de LTC₄, LTD₄ y LTE₄ que antiguamente se conocía con el nombre de sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A). Al igual que la histamina, los leucotrienos desencadenan la contracción prolongada del músculo liso en las vías aéreas pulmonares lo que provoca broncoespasmo. Sin embargo esta contracción no puede revertirse mediante el tratamiento con agentes antihistamínicos.

- **Factor quimiotáctico para los eosinófilos (ECF) y factor quimiotáctico para los neutrófilos (NCF)**, que atraen eosinófilos y neutrófilos hacia el sitio de la inflamación. Las secreciones de los eosinófilos contrarrestan los efectos de la histamina y los leucotrienos.
- **Serino proteasas (triptasa y quimasa)**. La triptasa se concentra en forma selectiva dentro de los gránulos de secreción de los mastocitos humanos (pero no en los basófilos). Se libera de los mastocitos junto con la histamina y sirve como marcador de la activación mastocítica. La quimasa desempeña un papel importante en la generación de angiotensina II en respuesta a la lesión del tejido vascular. La quimasa de los mastocitos también induce a la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, en particular en la región de las lesiones ateroscleróticas.

Además, durante la activación de los mastocitos se liberan varios mediadores secundarios, como interleucinas (IL -4, IL -5, IL-6, e IL-8), factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral: TNF-alfa) y prostaglandina D (PGD2). Estos mediadores no se almacenan en gránulos sino que son sintetizados por la célula y liberados de inmediato hacia la matriz extracelular.

Los mastocitos son especialmente abundantes en los tejidos conjuntivos de la piel y las membranas mucosas pero no se encuentran presentes en el encéfalo y la médula espinal.

En ciertas reacciones inmunitarias los basófilos abandonan la circulación para funcionar en el tejido conjuntivo.

Los basófilos se caracterizan por contener gránulos de secreción muy basófilos en el citoplasma. Lo mismo que la del mastocito, la membrana celular del basófilo posee receptores específicos para el fragmento F de la IgE, que se produce en respuesta a la presencia de alérgenos. En las reacciones alérgicas las IgE se unen a los receptores de F en la superficie del basófilo y esta unión desencadena la exocitosis rápida de los gránulos de secreción del basófilo. La liberación de histamina, heparina, heparán sulfato, los factores quimiotácticos ECF y NCF y la peroxidasa contenida en los gránulos acrecienta la respuesta vascular en las reacciones de hipersensibilidad cutánea como las que siguen a las mordeduras o picaduras de insectos. En personas muy sensibles el antígeno inyectado por un insecto puede desencadenar una liberación masiva de los gránulos (desgranulación masiva) de los basófilos. Esta reacción a menudo explosiva y potencialmente fatal, se conoce como anafilaxia o choque anafiláctico y se caracteriza por la disminución del volumen de sangre circulante y la contracción de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y del árbol bronquial. La persona afectada tiene dificultad para respirar y puede sufrir un exantema, además de náuseas y vómitos. Los síntomas y signos del choque anafiláctico suelen aparecer en 1 a 3 minutos y requieren un tratamiento inmediato con vasoconstrictores como la epinefrina (adrenalina). La determinación de la activación de los basófilos en las reacciones

anafilácticas sistémicas todavía es problemática porque aún no se ha ideado una prueba para detectar un marcador celular específico que sea liberado exclusivamente por los basófilos (y no por otras células, como por ejemplo los mastocitos).



Figura 4-8. Microfotografía de fibras elásticas, colágenas. Mastocitos y Fibroblastos. Coloración H.E. 400x. (lab. Histología, Fac. de Medicina U.N.M.S.M.)

Pericitos

Los pericitos, también llamados células adventicias o células perivasculares se encuentran alrededor de capilares y vénulas. Están rodeados de material de la lámina basal del endotelio capilar. El pericito se caracteriza por envolver al capilar, al menos en parte, y su núcleo adopta la forma correspondiente al de la célula endotelial, aplanado pero curvo, para adaptarse al contorno tubular del vaso.

Linfocitos

Los linfocitos del tejido conectivo son las más pequeñas de las células libres de este tejido con un diámetro de 6-8 μm . Presentan un fino reborde de citoplasma que rodea un núcleo heterocromático muy coloreado. En condiciones normales, se encuentran pequeñas cantidades de linfocitos en el tejido conectivo de todo el organismo. Sin embargo el número aumenta en gran cantidad en los sitios de inflamación tisular causada por agentes infecciosos y cuerpos extraños. Los linfocitos son más numerosos en la lámina propia del árbol traqueobronquial y del tubo digestivo, donde intervienen en la vigilancia inmunitaria contra agentes patógenos y sustancias extrañas que penetran en el organismo por estas vías. Los linfocitos son una población heterogénea de dos tipos funcionales celulares:

- **Linfocitos T**, que poseen larga vida media e intervienen en la inmunidad mediada por células.
- **Linfocitos B**, que poseen vida media variable e intervienen en la producción de anticuerpos.

En respuesta a la presencia de antígenos, los linfocitos B se dividen varias veces para producir más linfocitos B, además de grandes clones de células que maduran a células plasmáticas o plasmocitos.

Plasmocitos

Los plasmocitos son células productoras de anticuerpos derivados de los linfocitos B.

El plasmocito es una célula ovoide bastante grande (20 μm) considerable cantidad de citoplasma.

Este es muy basófilo debido a la presencia de un RER importante. Por lo general el aparato de Golgi es notable debido a su gran tamaño y falta de coloración. El núcleo es esférico y suele ser excéntrico, es pequeño casi del tamaño del núcleo de un linfocito. Presenta grandes grumos de heterocromatina periférica que alterna con zonas claras de eucromatina. Esta distribución característica se describe tradicionalmente como similar a una rueda de carreta, con la heterocromatina dando la imagen de los rayos de la rueda.

Sintetiza gran cantidad de anticuerpo específico, razón por la cual un segmento del genoma está expuesto a la transcripción de la proteína (anticuerpo).

Las células plasmáticas son componentes importantes del tejido conectivo laxo en los sitios con mayor probabilidad de que penetren antígenos al organismo, por ejemplo el tubo digestivo y el árbol traqueobronquial. También son un componente habitual de las glándulas salivales, los ganglios linfáticos y el tejido hemopoyético. Una vez que la célula plasmática deriva de su precursor, el linfocito B, sólo tienen limitada capacidad migratoria y una vida relativamente corta, de 10-30 días.

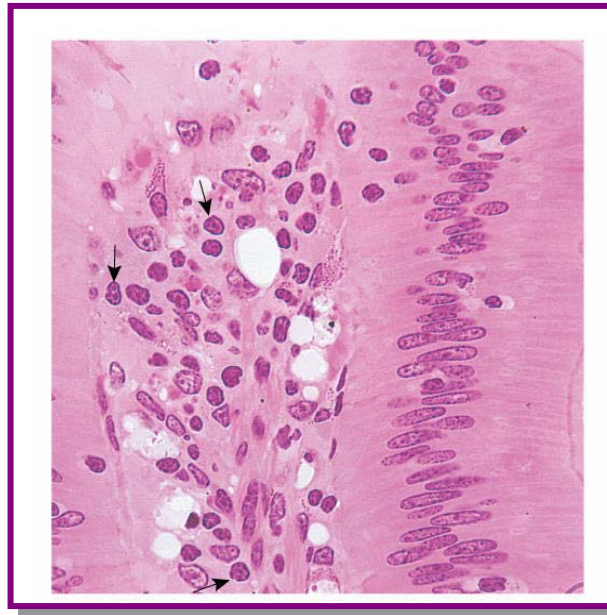


Figura 4-9. Fotomicrografía de células plasmáticas en la lámina propia del yeyuno de mono. (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

Monocitos

Se origina en la médula ósea a partir de la célula pluripotencial. El GM-CSF y el M-CSF, son los responsables de la producción de los monocitos a nivel de la médula ósea.

El control negativo para suspender la producción de monocitos se debe a una sustancia liberada por los neutrofilos llamada inhibidora de la actividad de las colonias, CIF. Al salir de la médula ósea los monocitos permanecen en circulación por unas 24 horas, para pasar luego de los vasos a los tejidos en donde se transforma en macrófagos y permanecen por unos 60 días o más.

Neutrofilos

Como consecuencia de las respuestas inmunes y la lesión tisular, ciertas células migran con rapidez desde la sangre para ingresar al tejido conectivo, en particular los neutrofilos y los monocitos. Por lo general su presencia refleja una reacción inflamatoria aguda. En estos casos los neutrofilos migran al tejido conectivo en cantidades importantes, seguido de gran cantidad de monocitos.

Eosinofilos

Actúan en reacciones alérgicas y en las infestaciones parasitarias. Mientras tanto se debe destacar que se observan eosinofilos en el tejido conectivo normal, en particular en la lámina propia del intestino, como consecuencia de las respuestas inmunológicas crónicas que ocurren allí.

Basófilos

En ciertas respuestas inmunes, los basófilos abandonan la circulación y actúan en el tejido conectivo. La liberación de histamina (y en algunas especies de serotonina) de los gránulos de secreción de los basófilos aumenta la respuesta vascular en las reacciones de hipersensibilidad, como por ejemplo las picaduras de insectos.

Las inmunoglobulinas (IgE) se unen en forma pasiva con la superficie del basófilo cuando un antígeno no se une a estos receptores, los gránulos basófilos liberan su contenido. En algunos individuos muy sensibles, la respuesta a las picaduras de abejas o avispas, por ejemplo, pueden ser tan violentas y extensas como para poner en peligro la vida.

CLASIFICACION DEL TEJIDO CONECTIVO

- A. Tejido Conectivo Embrionario
 - 1. Tejido conectivo mesenquimatoso.
 - 2. Tejido conectivo mucoso.
- B. Tejido conectivo propiamente dicho.
 - 1. Tejido conectivo laxo (areolar)
 - 2. Tejido conectivo denso
 - a) Tejido conectivo denso distribuido irregularmente.
 - b) Tejido conectivo denso distribuido regularmente.
 - 1. Colagenoso
 - 2. Elástico
 - 3. Tejido reticular
- C. Tejido conectivo especializado
 - 1. Tejido cartilaginoso
 - 2. Tejido óseo
 - 3. Tejido adiposo
 - 4. Tejido sanguíneo
 - 5. Tejido hemopoyético
 - 6. Tejido Linfático

A. Tejido Conectivo Embrionario

Consiste tanto en el tejido mesenquimatoso como en el tejido mucoso.

El **tejido conectivo mesenquimatoso** se encuentra sólo en el embrión, y está constituido por células en una sustancia básica amorfa de tipo gel que contiene fibras reticulares diseminadas.

Las células mesenquimatosas poseen un núcleo oval que manifiesta una red fina de cromatina y nucleolos prominentes. El citoplasma escaso y de tinción pálida extiende pequeñas salientes en diversas direcciones. Se observan figuras mitóticas en las células mesenquimatosas, porque originan la mayor parte del tejido conectivo laxo. Diseminadas por todo el embrión, la mayor parte de todas las células mesenquimatosas desaparecen. En la persona adulta los pericitos pluripotenciales, que residen a lo largo de los capilares, pueden diferenciarse en otras células de tejido conectivo.

El **tejido mucoso** es un tejido conectivo amorfo laxo que manifiesta una matriz de tipo gelatinoso compuesta, primordialmente, por ácido hialurónico y que está poblado de manera escasa por fibras de colágeno de los tipos I y III y fibroblastos. Este tejido conocido también como gelatina de Wharton, se encuentra sólo en el cordón umbilical y en el tejido conectivo subdérmico del embrión.

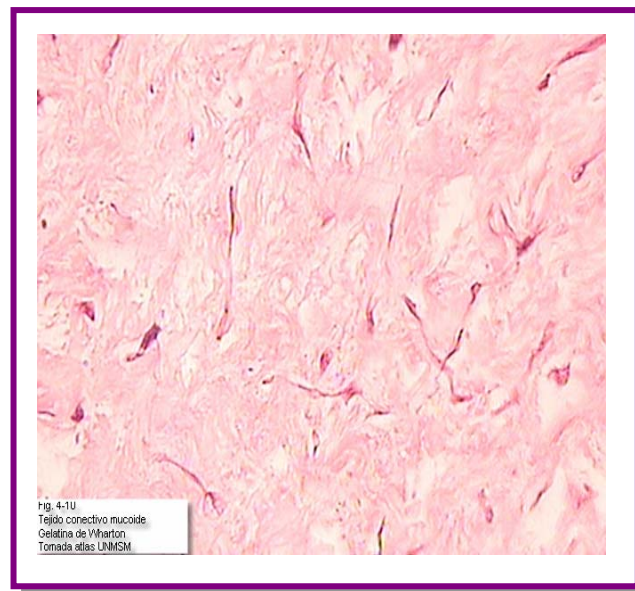


Figura 4-10. Microfotografía de Tejido conectivo mucoide. Coloración: H.E. 400x.
(Lab. Histología, Fac. de Medicina, U.N.M.S.M.)

B. Tejido Conectivo Propiamente Dicho

Los cuatro tipos reconocidos de tejido conectivo propiamente dichos difieren en su histología, localización y sus funciones.

Tejido Conectivo Laxo (areolar)

El tejido conectivo laxo se conoce también como tejido conectivo areolar; este tejido llena los espacios del cuerpo justamente por debajo de la profundidad de la piel, se encuentra por debajo de la túnica mesotelial de la cavidad corporal, se relaciona con la adventicia de los vasos sanguíneos y rodea el parénquima glandular. El tejido conectivo laxo de las membranas mucosas (como sucede en el tubo digestivo) se denomina lámina propia.

El tejido conectivo laxo se caracteriza por abundante sustancia básica y líquida tisular (líquido extracelular) que albergan a las células de tejido conectivo fijas: fibroblastos, células adiposas, macrófagos y mastocitos, lo mismo que algunas células indiferenciadas. Pasan por este tejido amorfo pequeñas fibras nerviosas, lo mismo que vasos sanguíneos que proveen a las células con oxígeno y nutrientes.

Como este tejido se encuentra inmediatamente por debajo de los epitelios de las vías digestivas y respiratorias, es el lugar donde se ataca en primera instancia a los antígenos, a las bacterias y a otros invasores extraños. Por tanto, el tejido conectivo laxo contiene muchas células transitorias encargadas de la inflamación, las reacciones alérgicas y la reacción inmunitaria. Los agentes farmacológicos descargados por los mastocitos incrementan la permeabilidad de los vasos pequeños, de modo que entra plasma en exceso en los espacios del tejido conectivo laxo, produciendo edema.

Tejido Conectivo Denso

El tejido conectivo denso contiene la mayor parte de los mismos componentes que se encuentran en el tejido conectivo laxo, con la diferencia que hay más fibras y menos células en el denso. La orientación y las distribuciones de los haces de fibras de colágeno de este tejido lo vuelven resistente a la tensión. Cuando los haces de fibras del tejido están distribuidos en paralelo o de manera organizada, el tejido se denomina tejido conectivo distribuido regularmente que se clasifica en tipos: **colagenoso y elástico**. Cuando los haces de fibras de colágeno están distribuidos al azar, el tejido se denomina tejido conectivo denso distribuido irregularmente.

El tejido conectivo denso distribuido irregularmente contiene, de manera principal fibras de colágeno gruesas entretejido en una red que resiste a la tensión desde todas las direcciones. Los haces de colágeno están empacados de manera tan apretada que el espacio para la sustancia básica y las células está muy limitado.

A menudo se encuentran diseminadas redes finas de fibras elásticas alrededor de los haces de colágeno, los fibroblastos, células más abundantes de este tejido, se encuentran localizados en los intersticios de los haces de colágeno.

El tejido conectivo denso está distribuido en la dermis, vainas de los nervios, la cápsula de bazo, testículo, ovario, riñón y ganglios linfáticos.

El tejido conectivo denso regular está compuesto por fibras de colágeno grueso densamente empacadas y orientadas en cilindros o láminas paralelas que resisten a las fuerzas tensiles. Se encuentran fibroblastos delgados a manera de láminas entre los haces de colágeno con sus ejes largos paralelos a éstos últimos. Tendones, ligamentos y aponeurosis son ejemplos de tejido conectivo denso regular.

El tejido conectivo elástico denso regular posee fibras elásticas gruesas ramificadas en sólo unas cuantas fibras de colágeno que forman redes. Se encuentran diseminados fibroblastos por todos los espacios intersticiales, las fibras elásticas están distribuidas en paralelo entre sí y forman láminas delgadas o membranas fenestradas. Estas últimas se encuentran en los grandes vasos sanguíneos, el ligamento blanco de la columna vertebral y el ligamento suspensorio del pene.

Tejido reticular

El colágeno de tipo III es el componente principal de las fibras del tejido reticular. Las fibras de colágeno forman redes intercaladas en fibroblastos y macrófagos. Son los fibroblastos los que sintetizan a la colágena del tipo III. El tejido reticular forma la estructura de sinusoides hepáticos, tejido adiposo, médula ósea, ganglio linfático, bazo, músculo liso e islotes de Langerhans.

Tejido adiposo

El tejido adiposo se clasifica en dos tipos, según esté compuesto por adipositos uniloculares o multiloculares. Otras diferencias entre ambos tipos de tejidos adiposos son color, vascularidad y actividad metabólica.

TEJIDO ADIPOSO

Definición

El tejido adiposo es una forma especializada de tejido conectivo compuesto por células almacenadoras de lípidos (adipocitos) en íntima relación con un rico lecho vascular.

Funciones

El tejido adiposo representa el principal reservorio de energía del cuerpo. En el varón normal, el 12% al 14% del peso corporal corresponde a grasa. En la mujer normal, el 25% de peso corporal corresponde a grasa. Representa una reserva de energía suficiente para aproximadamente dos meses.

Las células grasas o adipositos sintetizan activamente lípidos a partir de carbohidratos y acumulan lípidos procedentes de la dieta.

Las funciones del tejido adiposo unilocular son: almacenamiento de energía y aislamiento de órganos vitales.

La función del tejido adiposo multilocular: es la reserva de energía calórica de fácil acceso.

Estructura de los adipocitos y del tejido adiposo

Los adipositos uniloculares son grandes, su diámetro puede ser de 100 μm o más.

Los adipositos son esféricos cuando están aislados, pero adoptan una configuración poliédrica u ovalada cuando se agrupan en el tejido adiposo. El gran tamaño de la célula adiposa se debe a la masa lipídica almacenada. El núcleo está aplanado y desplazado hacia un lado de la masa lipídica; el citoplasma forma un estrecho reborde alrededor del lípido. En los preparados histológicos de rutina, las grasas se disuelven por el xileno y, el tejido adiposo tiene el aspecto de una delicada malla con diseños poligonales. Las finas hebras de la malla que separan adipositos adyacentes representan el citoplasma de ambas células y los componentes de la matriz extracelular.

El tejido adiposo posee una rica irrigación sanguínea, se encuentran capilares en muchos de los ángulos de la malla, donde hay adipositos adyacentes. Las técnicas de impregnación argéntica muestran a los adipositos rodeados por fibras reticulares producidas por los adipositos. Las tinciones especiales también confirman la presencia de fibras nerviosas amielínicas y numerosos mastocitos en el tejido adiposo.

Los adipositos del tejido adiposo pardo multilocular contienen numerosas gotitas de grasa.

Las células del tejido adiposo multilocular son más pequeñas que las del tejido adiposo unilocular. El núcleo de un adipocito multilocular parece contener sólo vacuolas, porque el lípido que originalmente ocupa los espacios vacuolados se pierde durante la preparación de la muestra. El adipocito multilocular contiene numerosas mitocondrias, una zona de Golgi pequeña y escasas cisternas de RER y de REL. Las mitocondrias son muy singulares puesto que no contienen partículas elementales (que poseen muchas de las enzimas necesarias para la producción de ATP); es decir que la energía producida por las mitocondrias no se almacena como ATP, sino que se disipa o se usa como calor. Sin embargo contienen gran cantidad de citocromoxidasa que le da el color característico a las células.

El tejido adiposo multilocular está dividido en lobulillos por tabiques de tejido conectivo, pero el estroma del tejido conectivo entre cada célula dentro de los lobulillos es escaso. El tejido tiene una muy rica irrigación.

Clasificación

A. Tejido Adiposo Unilocular (tejido adiposo blanco)

Las células grasas uniloculares contienen una sola gota de lípidos, lo que da al tejido adiposo compuesto por éstas células un color blanco. Las membranas plasmáticas de las células adiposas uniloculares contienen receptores para diversas sustancias, entre ellas insulina, hormona del crecimiento, noradrenalina y glucocorticoides, que facilitan la captación y la descarga de ácidos grasos libres y glicerol.

La grasa unilocular es el tipo que se encuentra en las capas subcutáneas de todo el cuerpo, se encuentra también en acúmulos en sitios característicos influidos por el sexo y la edad. En el varón la grasa se almacena en el cuello, hombros, caderas y regiones glúteas. Conforme envejecen, la pared abdominal de los varones se vuelve un área adicional de almacenamiento. En las mujeres la grasa se almacena en las mamas, las regiones glúteas y las caderas y en las superficies laterales de los muslos. De manera adicional la grasa se almacena en ambos sexos en la cavidad abdominal a nivel del epiplon y de los mesenterios.

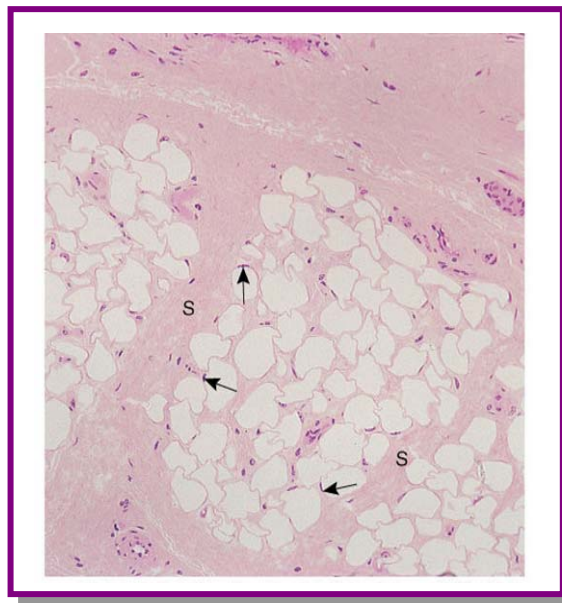


Figura 4-11. Fotomicrografía de Tejido adiposo unilocular de hipodermis de mono (Tomado de Gartner, Histología. Texto y atlas.)

El tejido adiposo unilocular produce varias hormonas, factores de crecimiento y citocinas.

Los adipositos sintetizan y secretan activamente hormonas, factores de crecimiento y citocinas. La leptina (leptos, delgado), una hormona peptídica de 16 KDa que interviene en la regulación de la homeostasis energética, es un producto exclusivo de los adipositos. Esta hormona inhibe la ingesta de alimentos y la disminución del peso corporal a la vez que

estimula el ritmo metabólico. Por ende la leptina cumple los criterios de un factor de saciedad circulante que controla la ingesta de alimentos cuando el depósito de energía del organismo es suficiente. La leptina también participa en un mecanismo de señalización endocrino que informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros que regulan la captación de nutrientes. Actúa sobre el sistema nervioso central al fijarse a receptores específicos ubicados principalmente en el hipotálamo. Además, la leptina informa sobre el estado de “reserva de combustible” en los adipositos de los sitios de almacenamiento de lípidos a otros tejidos metabólicamente activos (ej., desde el tejido adiposo al muscular de un sitio diferente).

Además de la leptina el tejido adiposo secreta angiotensinógeno (AGE), adiponectina y resistina, produce hormonas esteroideas (testosterona, estrógenos y glucocorticoides). El AGE se sintetiza en otros tejidos, incluido el tejido hepático; el aumento de la producción de este péptido hormonal contribuye a la hipertensión, que es una complicación frecuente de la obesidad. Las hormonas sexuales y los glucocorticoides no se sintetizan de nuevo sino que de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipositos. Por lo tanto estas enzimas pueden influir sobre el perfil de esteroideas sexuales de las personas obesas. En la obesidad el aumento de la secreción de factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformante B y factor de crecimiento similar insulina I (IGF I) y citocinas: interleucina 6 y prostaglandinas) estaría vinculado con alteraciones metabólicas y la aparición de diabetes.

B. Tejido Adiposo Multilocular (tejido adiposo pardo)

El tejido adiposo multilocular está compuesto por adipositos multiloculares, que almacenan grasa en múltiples gotitas. Este tejido puede tener una tonalidad bronceada o parda rojiza por su gran vascularidad y por los citocromos presentes en sus abundantes mitocondrias.

La grasa multilocular se encuentra en muchas especies de mamíferos, en especial las que hibernan, y en los lactantes de la mayor parte de los mamíferos. En el neonato humano la grasa parda está localizado en la región del cuello y en la región interescapular, conforme madura el ser humano, las gotitas de grasa de las células adiposas pardas entran en coalescencia para formar una sola gotita (semejante a las de las células adiposas blancas), y las células se vuelven más parecidas a las del tejido adiposo unilocular. Por tanto aunque los adultos parecen contener sólo grasa unilocular, hay pruebas de que poseen también grasa parda. Esto se puede demostrar en algunas de las enfermedades de agotamiento de los ancianos en los que se forma de nuevo tejido graso multilocular en las mismas regiones que en el recién nacido.

El tejido adiposo pardo (grasa parda) se relaciona con la producción de calor del cuerpo por el gran número de mitocondrias que contienen los adipocitos multiloculares que componen este tejido.

Estas células pueden oxidar ácidos grasos con una rapidez unas 20 veces mayor que la grasa blanca, con lo que se incrementa la producción de calor del cuerpo tres veces en ambientes fríos. Los receptores sensitivos de la piel envían señales al centro regulador de la temperatura del encéfalo, lo que da por resultado emisión de impulsos nerviosos simpáticos que se descargan directamente en las células grasas pardas. El neurotransmisor noradrenalina activa a la enzima que segmenta a los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, con lo que se inicia la producción de calor por oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias. La termogenina, proteína transmembrana localizada en la membrana interna de las mitocondrias, permite el flujo retrógrado de protones en vez de utilizarlas para la síntesis de trifosfato de adenosina; como resultado de la oxidación desacoplada a partir de la fosforilación, el flujo de protones genera energía que se dispersa con el calor.

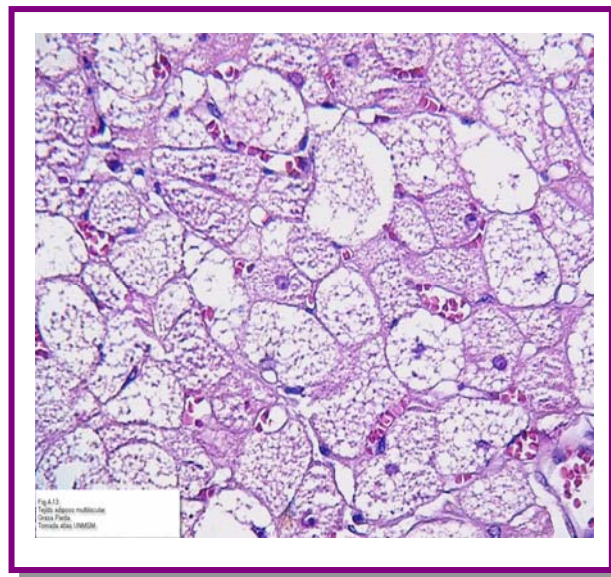


Figura 4-12. Microfotografía de Tejido adiposo multilocular. Grasa parda 400x. (Lab. Histología, Fac. de Medicina U.N.M.S.M.)

Correlación clínica: Tumores del tejido adiposo

Los tumores del tejido adiposo se clasifican por la morfología de la célula predominante en el tumor. Al igual que en los tumores epiteliales y los tumores de origen fibroblástico, la gran variedad de tumores del tejido adiposo es un reflejo del modelo normal de diferenciación del tejido adiposo. El tumor más común del tejido adiposo es el lipoma. Los lipomas suelen hallarse en el tejido subcutáneo de sujetos de edad mediana y en ancianos. También se producen tumores del tejido adiposo multilocular. No sorprende que éstos reciban el nombre de hibernomas.

TEJIDO ÓSEO Y CARTÍLAGO

5

Dra. María Graciela Ortiz Castillo

Generalidades

Ambos son considerados tejidos conectivos especializados que gozan de características y funciones propias así como otras funciones que son similares y que se relacionan, por ejemplo aquellas relacionadas con el sistema esquelético. Son tejidos duros o semiduros, que se encargan de proteger las partes blandas del cuerpo, como las costillas protegen a los pulmones y al corazón, la columna vertebral a la médula espinal, el cerebro al encéfalo, los anillos cartilagosos de la tráquea evitan el colapso de sus paredes etc. Los huesos unidos al músculo esquelético actúan como palancas interviniendo de esta manera en la locomoción. En el embrión el esqueleto lo constituye el cartílago hialino el cual será reemplazado durante el desarrollo por tejido óseo mediante la osificación endocondral (formación de huesos largos) y por osificación intramembranosa (huesos cortos). Son tejidos metabólicamente activos.

CARTÍLAGO

El cartílago es una variedad de tejido conjuntivo, el cual es avascular, tiene como componentes una matriz extracelular que representa a más del 95% del volumen, que debe su existencia y mantenimiento a un grupo de células conocidas como condrocitos.

La clasificación del cartílago se da en función del contenido de proteínas fibrosas específicas, así pues se puede clasificar en tres tipos de cartílago:

Cartílago Hialino

Recibe esta denominación debido a tener un aspecto vítreo. Se encuentra en las superficies articulares de las articulaciones, en las terminaciones ventrales de la parrilla costal, anillos traqueales y bronquiales así como en la laringe cartilaginosa. El cartílago forma el modelo cartilaginoso de muchos de los huesos durante el desarrollo embrionario y forma las placas epifisiarias de los huesos en crecimiento.

Componentes:

A. Matriz extracelular:

Esta conformada por tres clases de moléculas:

1. Moléculas de colágeno:

Representan el 15% del peso total del cartílago hialino, siendo el 80% el colágeno de tipo II. Debido a que aquí encontramos moléculas de colágeno específicas en cantidades importantes en este tejido se les conoce como Colágenos Condrospecíficos, los cuales son los Colágeno tipo II, VI, IX, X, XI, todos ellos participan en la formación y organización de las fibrillas, así como interacción y adhesión de los diferentes componentes de la matriz y las células.

2. Proteoglucanos:

Representan el 9% del cartílago hialino. La molécula mas importante es conocida como AGRECANOS, que viene a ser un monómero de proteoglucono formado por cadenas de Condroitin Sulfato y Queratan sulfato, debido a la presencia del grupo sulfato estos agrecanos cuentan con una gran carga negativa, la cual tiene gran afinidad por las moléculas de agua, además se cuenta con la presencia de otras moléculas las cuales son las responsables de las propiedades biomecánicas que tiene este cartílago, que vienen a ser las aglomeraciones de proteoglucanos, conformadas por agrecanos, y por otro grupo de glucosaminglicanos que viene a ser los hialuronanos. (Figura 5-1)

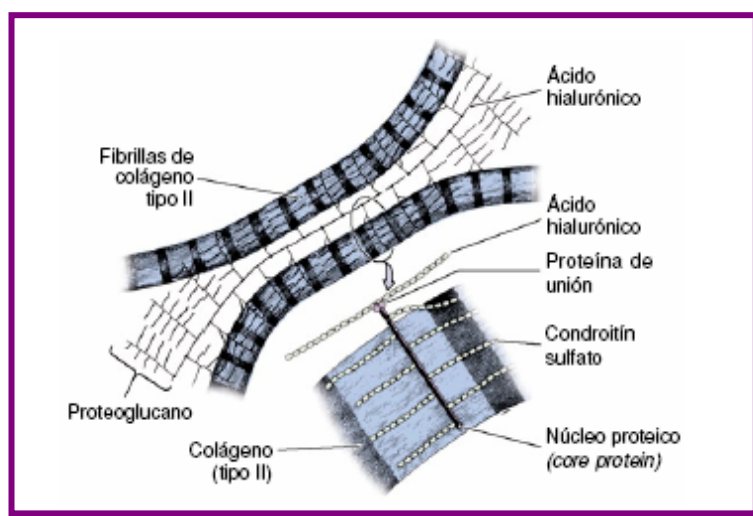


Figura 5-1. Representación Esquemática de la matriz del cartílago Hialino. Se pueden apreciar los enlaces de unión establecidas por el ácido hialurónico y proteoglucanos entre las fibras de Colágeno, esto contribuye a la rigidez de la matriz. (Figura tomada del Libro Histología Básica de Junqueira).

3. Glucoproteínas multiadhesivas:

No están ligadas a los proteoglicanos, entre ellas tenemos a la Ancorina CII, tensacina y fibronectina, las cuales actúan sobre las interacciones entre los condrocitos y la matriz.

El 60 a 80 % del cartílago hialino vendría a estar representada por el agua intercelular, esto es debido a la presencia de las aglomeraciones de proteoglicanos como ya se menciono anteriormente, los cuales tiene gran afinidad por el agua, gracias a esto no solo le imparte elasticidad al cartílago sino que también una porción de esta agua se une de manera laxa lo que permite la difusión de metabolitos pequeños desde y hacia los condrocitos.

En los cartílagos articulares se producen cambios transitorios dependiendo del movimiento y la presión ejercida en un momento dado. Estos pueden sufrir cambios internos conforme ocurre el recambio, el cual está determinado por la capacidad del condrocito para detectar alteraciones en la composición de la matriz. Con el paso de los años estas células pierden la capacidad de detectar cambios moleculares y de sintetizar nueva matriz. Gracias a las propiedades tintoriales de la matriz de este tipo de cartílago debido al componente sulfato de los proteoglicanos, podemos identificar diferentes regiones de la matriz cartilaginosa (Figura 5-2):

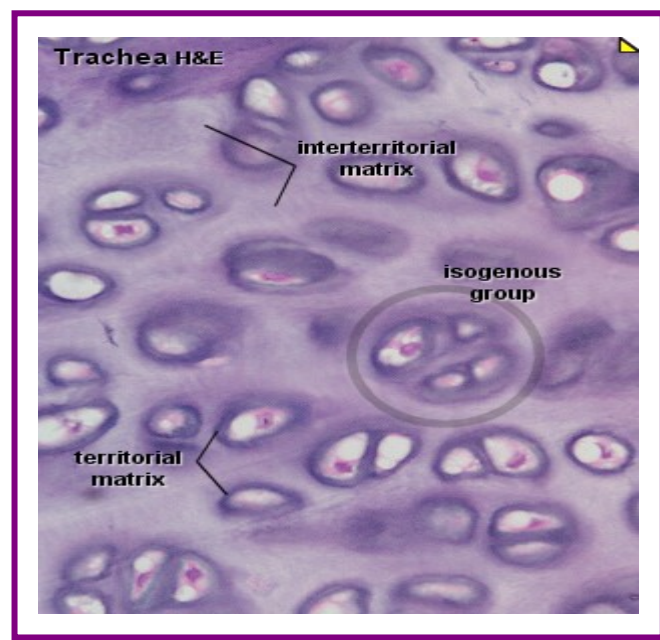


Figura 5-2. Debido a sus características tintoriales , la matriz se puede identificar en diferentes regiones, en esta foto se puede apreciar la matriz territorial y a la interterritorial. University of Western Australia. BlueHistology. Accesado Junio 2002.

- **Matriz Capsular o Pericelular**, contiene gran concentración de proteoglicanos, también hay gran concentración de Colágeno tipo Vi que fija los condrocitos a la matriz.
- **Matriz Territorial**, rodea al grupo isógeno, contiene una concentración mas baja de proteoglicanos sulfatados, y el colágeno de mayor presencia es el colágeno tipo II.
- **Matriz Interterritorial**, rodea ala matriz territorial.

Durante el desarrollo fetal el cartílago hialino es fundamental para la buena formación de los huesos largos, proceso conocido como osificación endocondral. La permanencia de cartílago durante el período de crecimiento postnatal, resulta trascendental para el aumento en longitud del hueso largo.

Organización celular en el cartílago

1. Condrocitos

Las células que constituyen el conjunto cartilaginoso, se denominan Condrocitos. Estos tienen la capacidad de sintetizar su propia matriz extracelular y quedar embebidos en ella; estos se pueden encontrar aislados o agrupados en grupos isógenos (células que acaban de dividirse, su citoplasma varía en relación con la actividad de la célula, por ejemplo si es un condrocito activo, su citoplasma es basófilo, lo cual indica síntesis proteica, y presentan un aparato de Golgi muy grande, representado por una zona clara, a diferencia de un condrocito de baja o nula actividad, en el cual se encuentra el citoplasma claro y aparato de Golgi pequeño. (Figura 5-3)

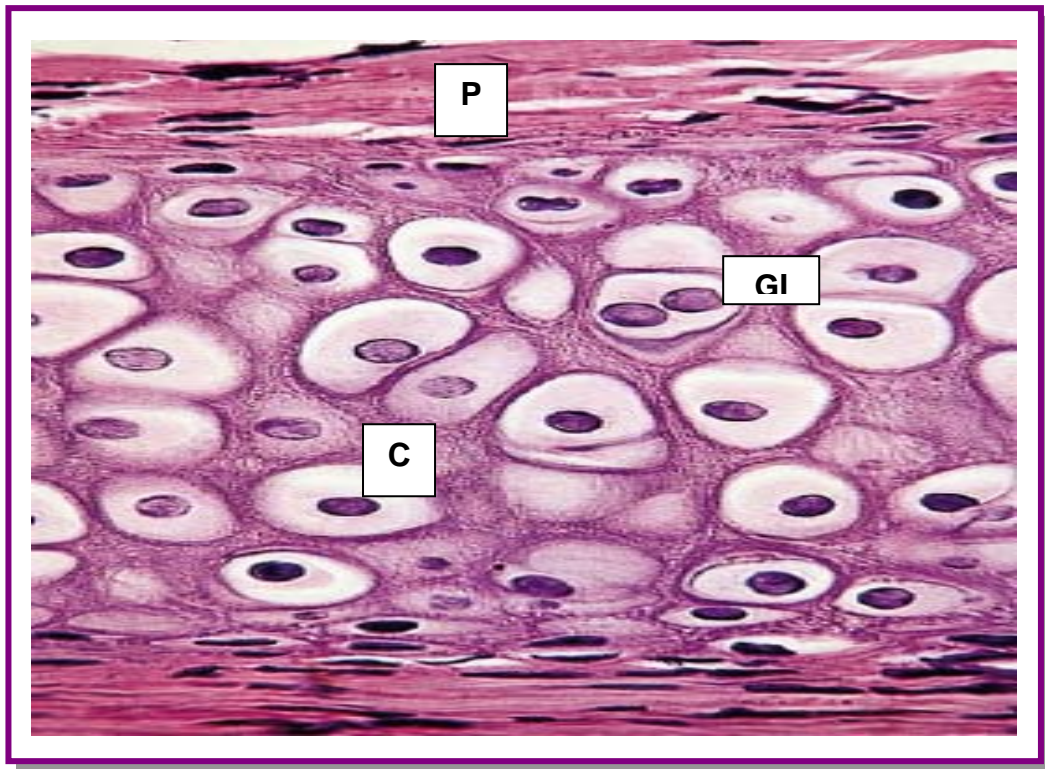


Figura 5-3. Microfotografía de Cartílago Hialino. Podemos observar a los condrocitos (C) que se encuentran alojados en lagunas o condroplastos, así mismo podemos notar la agrupación de estas células formando grupos isógenos (GI), rodeando al cartílago tenemos al Pericondrio (P) conformado por tejido conectivo denso. (Foto tomada de Histología Básica de Junqueira).

2. Células condrogénicas

Son células que derivan de las células mesenquimatosas, tiene forma de huso que cuentan con un núcleo ovoide que puede contar con uno o dos nucleolos, de citoplasma escaso y aparato de Golgi pequeño, son células que se diferencian en condroblastos y células osteoprogenitoras.

3. Condroblastos

Son células basófilas con abundante RER, complejo de Golgi y otras organelas necesarias para la síntesis de proteínas, estas células tiene origen en dos grupos celulares, las células condrogénicas y las células mesenquimatosas.

4. Pericondrio

Es una capa de tejido conjuntivo denso que se adhiere firmemente al tejido cartilaginoso, está formado por células llamadas fibroblastos que acompañan, de manera permanente, a algunos órganos en los que es determinante su presencia para el buen funcionamiento.

Durante el crecimiento, el pericondrio se divide en una capa interna celular, que origina nuevas células cartilaginosas, y una capa externa fibrosa.

La presencia de pericondrio en algunos cartílagos condiciona la posibilidad de este tejido para el crecimiento por aposición, donde las células pueden migrar desde el propio pericondrio hacia el centro del tejido, aumentando significativamente la población celular del mismo. (Figura 5-4)

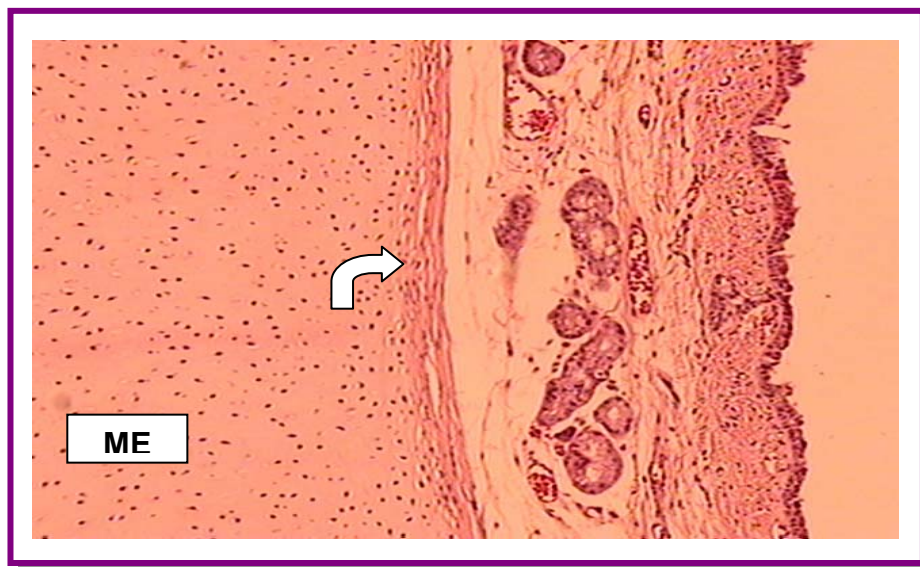


Figura 5-4. Aquí tenemos un corte de traquea, con coloración HE donde apreciamos las estructuras a menor aumento, pero se puede notar el pericondrio (flecha blanca) y la matriz cartilaginosa (ME) que contiene a los condrocitos. (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, UNMSM).

Hay zonas donde el pericondrio no existe por lo que el crecimiento es de tipo intersticial; es decir, sin la participación de las células que migran desde el cartílago; en cambio, los condrocitos pueden hacer mitosis con el fin de aumentar la población celular garantizando la preservación de la superficie tisular. Este tipo de crecimiento es característico de superficies articulares, cartílagos costales, cartílagos nasales y sitios de osificación.

EL **Cartílago Articular** es el cartílago hialino que se encuentra sobre las superficies de las articulaciones móviles, carece de pericondrio tanto en su superficie articular como en su superficie ósea (se denomina sí ya que es la que tiene contacto con el hueso) y esta conformada por diferentes zonas, así se tiene la zona superficial (zona resistente a la compresión y esta en contacto con el líquido articular) en la cual los condrocitos son aplanados y alargados, rodeados por fibrillas de colágeno tipo II y distribuidas en fascículos paralelos a la superficie libre; la zona intermedia, inmediatamente por debajo de la anterior y que cuyos condrocitos son redondeados, con respecto a las fibras de colágeno están menos organizadas y se disponen en forma oblicua; zona profunda, en la cual los condrocitos se encuentran dispuestos en columnas perpendiculares a la superficie libre del cartílago y la disposición de las fibras de colágeno se disponen entre las columnas, con respecto al eje longitudinal del hueso en forma paralela y la zona calcificada, en la cual la matriz esta calcificada y los condrocitos son pequeños, separada de la zona anterior por una línea ondulada y regular conocida como marca de marea.

(Figura 5-5)

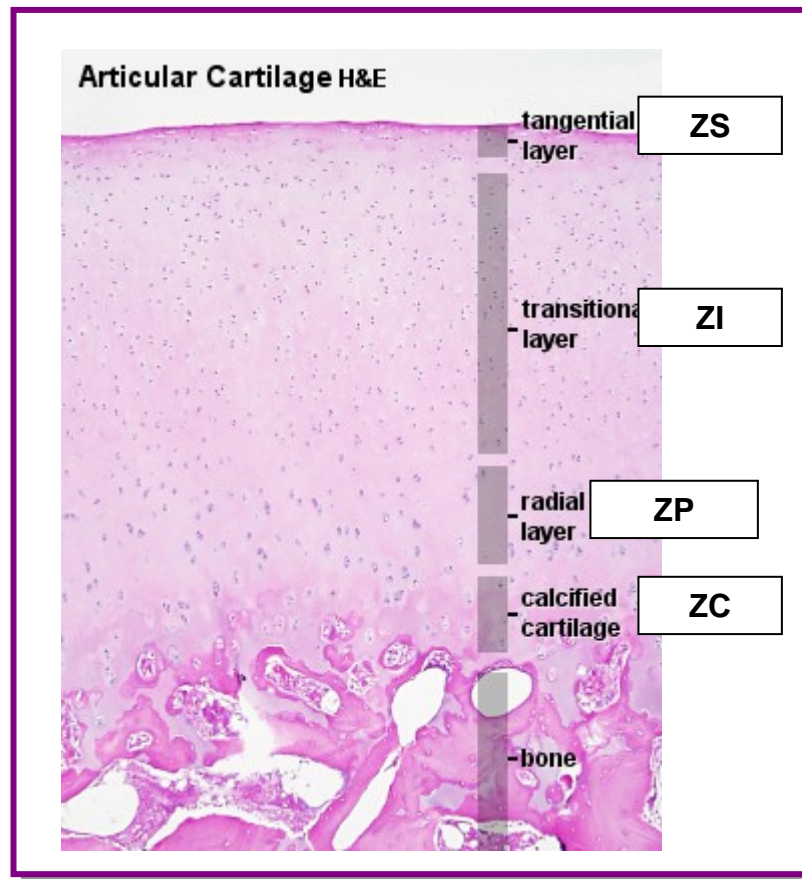


Figura 5-5. Microfotografía de cartilago articular normal de un adulto donde se aprecia la Zona Superficial o tangencial (ZS) donde se encuentran condrocitos aplanados, por debajo de ella la zona transicional o intermedia (ZI) donde los condrocitos se aprecian alargados, la zona profunda o radial (ZP), donde los condrocitos guardan una disposición en columna y por ultimo la zona calcificada (ZC) que carece de condrocitos. University of Western Australia. BlueHistology. Accesado Junio 2002.

Cartilago Elástico

Su matriz está compuesta por fibras elásticas que van dispuestas en ramificaciones y haces de fibras de colágeno tipo II lo cual le proporciona mayor flexibilidad que al cartilago hialino. Otra diferencia con respecto al cartilago hialino es que aquí hay mayor cantidad de condrocitos y en tamaño son mucho más grandes. Lo encontramos principalmente ubicado en el pabellón auricular, conducto auditivo externo, trompa de Eustaquio, y en algunos cartílagos laringeos, además cuenta con una gran cantidad de fibras elásticas que se encuentran ramificadas y anastomosadas, lo que le confiere la propiedad de deformarse, también se encuentra rodeado de pericondrio, ya diferencia del cartilago hialino, este no se calcifica durante el proceso de envejecimiento. (Figura 5-6)



Figura 5-6. Aquí una microfotografía de cartílago elástico en coloración Verhoeffen la cual se aprecian las numerosas fibras elásticas (flecha) color negruzco , las fibras elásticas son de tamaños diversos. EL pericondrio rodea al cartílago. (Lab. de Histología Facultad de Medicina UNMSM).

Cartílago Fibroso

También conocido como fibrocartílago, Se encuentra en los discos intervertebrales, sínfisis púbica, meniscos de rodilla, y en la inserción de los tendones con los huesos donde su función primordial es soportar compresión y distensión. El cartílago fibroso actúa como amortiguador. Se considera un tipo transicional entre el cartílago hialino y el tejido conectivo denso que hace parte de tendones y ligamentos. Este tipo de cartílago a diferencia de los dos anteriores no posee pericondrio, tienen escasa cantidad de matriz, sus condrocitos se pueden encontrar a veces en hileras alternando con haces de colágeno.

Este tipo de Cartílago si presenta calcificación Su matriz extracelular contiene cantidades importantes de Colágeno tipo I, y colágeno del Tipo II, la proporción de estos varia con respecto a la edad así como localización.

El cartílago elástico tiene células similares en apariencia a las del cartílago hialino. Los condrocitos están en las lagunas, son redondeados y se presentan solas o en grupos isógenos de dos o cuatro células. (Figura 5-7)

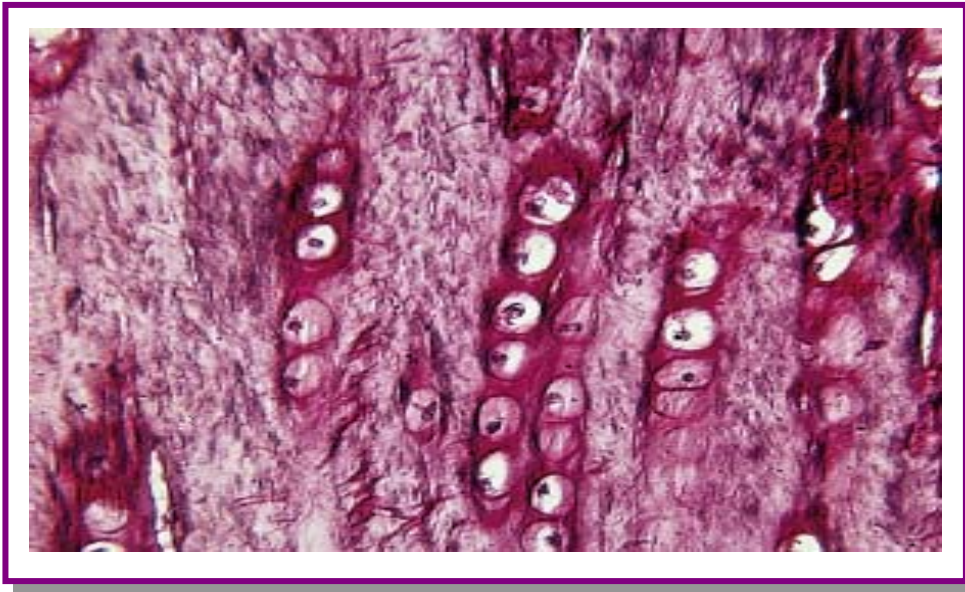


Figura 5-7. Fibrocartilago, se puede apreciar a los condrocitos dispuestos en hileras o alineados, éstos se mezclan con haces gruesos de colágeno Este tipo de cartilago carece de pericondrio .La tinción utilizada es de picrosirio y hematoxilina (tomado de Histología Básica de Junqueira).

Condrogénesis y Crecimiento del Cartilago

La condrogénesis se inicia con la formación del nódulo condrogénico el cual es un acumulo de células mesenquimáticas condroprogenitoras, las cuales, gracias al estímulo del factor de transcripción **SOX-9** permite su diferenciación a condroblastos los cuales producen los componentes de la matriz extracelular y al ser rodeados y aislados se conocen como condrocitos, luego el pericondrio tiene su origen en el tejido mesenquimático que queda alrededor del nódulo condrogénico.

El crecimiento del cartilago puede darse pro medio de dos procesos: Pro aposición (formación de cartilago nuevo sobre la superficie de un cartilago preexistente) y por crecimiento intersticial (formación de cartilago nuevo en el interior de un cartilago preexistente).

Histofisiología del Cartilago Hialino

La difusión de nutrientes y oxígeno a través del agua de hidratación de la matriz ósea es importante debido a que es un tejido avascular, tanto el crecimiento y desarrollo del cartilago también se ve influenciado por vitaminas y hormonas, es así como por ejemplo las hormonas tiroxina, testosterona y somatotropina estimulan el crecimiento del cartilago y la formación de matriz, por otro lado la cortisona, hidrocortisona y estradiol lo inhiben.

En cuanto a las vitaminas un déficit de la vitamina D provoca una deficiencia a su vez en la absorción de calcio y fósforo como consecuencia no se calcifica la matriz de manera apropiada, otro efecto debido al déficit de esta vitamina es el raquitismo. También un déficit de vitamina A reduce la anchura de placas epifisarias y en caso de hipervitaminosis A acelera la osificación de la placa epifisaria, otro ejemplo es el déficit de Vitamina C inhibe la síntesis de la matriz así como la deformación de la placa epifisaria, otro efecto es el escorbuto.

HUESO

Introducción

Es considerado un tejido conjuntivo, pero considerado como altamente especializado, no solo por la cantidad de funciones que realiza sino también por tener como características el ser un tejido de gran dureza y rigidez.

En cuanto a las funciones que realiza tenemos dentro de las principales:

- Sostén mecánico.
- Locomoción.
- Protección.
- Reservorio metabólico.
- Regulación homeostática de la calcemia.

Las funciones de sostén y protección se deben a que el tejido óseo a diferencia de otros tejidos conjuntivos es que en él se produce la mineralización de su matriz.

En cuanto a la regulación homeostática, aquí desempeña un papel secundario y está relacionado con ser reservorio de calcio y fosfato que pueden ser movilizados desde la matriz ósea hacia la circulación sanguínea según sea necesario.

Composición

El **Tejido Óseo** está conformado por **Matriz Extracelular** la cual es una matriz especializada y se le conoce también como **osteoides** y de diferentes tipos **celulares** dentro del componente orgánico. En cuanto al componente inorgánico que representa el 65% del peso seco está constituido por **Cristales de Hidroxiapatita**, bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio.

Matriz Extracelular:

Como parte de su estructura el osteoide esta conformado por varios tipos de **colágeno** que constituyen en conjunto el **90%** en lo que a proteínas respecta.

Dentro de los tipos de colágeno con los que cuenta encontramos a los tipos **I, V, III, IX y XIII**, siendo el colágeno tipo **I** el que se encuentra en mayor medida.

Con respecto al **10%** restante de proteínas que conforman esta matriz, encontramos a los **proteoglicanos, proteínas multiadhesivas, proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas y factores de crecimiento y citocinas**, cada una con una función específica.

Los proteoglicanos conformados en cantidades diversas por glucosaminoglicanos, le confieren al tejido óseo resistencia la compresión así como fijación de factores de crecimiento e inhibición de la mineralización.

Las glucoproteínas multiadhesivas , entre ellas la osteonectina y sialoproteínas, como su mismo nombre lo dice median la adhesión entre los diferentes componentes de esta matriz extracelular.

Como ejemplo de las proteínas dependientes de vitamina K tenemos a la Osteocalcina que esta relacionada con la remodelación ósea y la captura del calcio desde la circulación.

Dentro de los factores de crecimiento encontramos como uno de sus representantes a las proteínas morfogénicas óseas debido a que están relacionadas con la inducción de la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos.

Tipos celulares (Figura 5-8)

Se consideran cinco tipos celulares:

- Celulas Ostoprogenitoras.
- Osteoblastos.
- Osteocitos.
- Celulas de Revestimiento Óseo.
- Osteoclastos.

Los cuatro primeros tipos celulares se pueden considerar como una forma diferenciada del mismo tipo celular básico, en cambio el osteoclasto tiene su origen en una línea celular diferente.

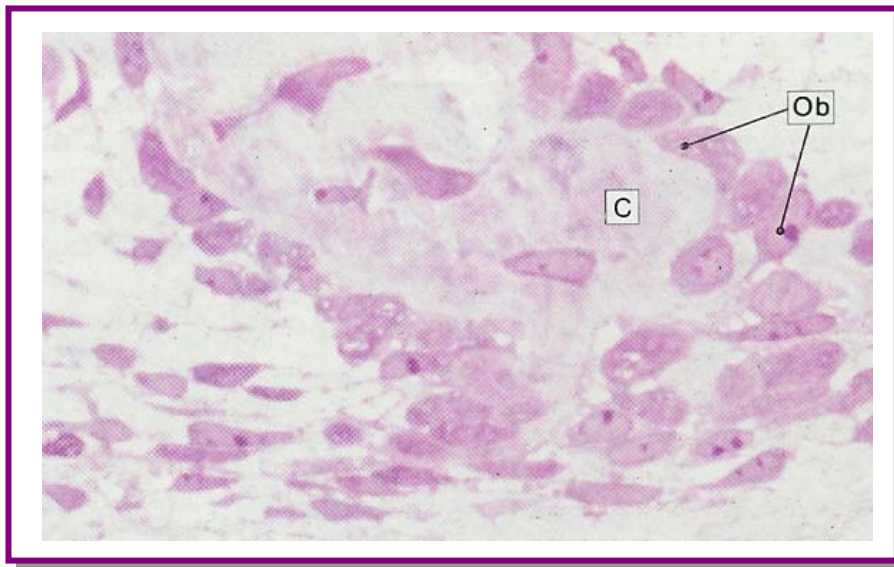


Figura 5-8. En esta microfotografía se puede apreciar algunos de los tipos celulares: las células osteoprogenitoras (Op) las cuales tiene una forma fusiforme y voluminosa, Osteoblastos (Ob) de forma cúbica, y encargados de la producción de colágeno. (Stevens).

Células Osteoprogenitoras

Son células que derivan de las células madre mesenquimáticas de la médula ósea y que necesitan de una proteína que desencadene la diferenciación de éstas en osteoblastos, dicha función la cumple un factor de transcripción conocido como CBFA1 (core binding factor alpha 1). También aquí intervienen en la diferenciación las BMP como ya se menciono anteriormente.

Estas células tienen diferentes localizaciones, podemos hallarlas tanto en la capa mas profunda del periostio así como en los conductos de Havers y Volkmann, es decir, como células endósticas que se encuentra tapizando estas cavidades medulares.

También varia en su morfología dependiendo de si se encuentra o no en actividad, por ejemplo en el hueso maduro son células fusiformes aplanadas, con núcleos alargados y citoplasma generalmente acidófilo; en cambio si son células que se encuentran con algún grado de actividad se tornan cúbicas, con núcleos ovalados voluminosos e hinchados y con un citoplasma mas abundante.

Osteoblastos

Es la célula secretora responsable de la presencia de los componentes de osteoide, no solo secreta el colágeno tipo I, sino también las proteínas no colágenas, como osteocalcina y osteonectina (proteínas fijadoras de calcio), las glucoproteínas multiadhesivas, y proteoglicanos diversos.

Otra de las funciones de los osteoblastos es que son los encargados de la calcificación de la matriz la cual ocurre paralelamente en el momento en que el osteoblasto se encuentra produciendo los componentes del osteoide, esta función la realiza a partir de la secreción de vesículas matriciales conformadas por membrana y cuyo contenido es gran cantidad de fosfatas alcalina.

Los osteoblastos gozan de características morfológicas también dependiendo de si se encuentran o no en estado activo, tienen forma cuboide o poliédrica monoestratificada, su citoplasma es basófilo (esto esta relacionado a la gran cantidad de RER -en el cual se sintetizan los precursores proteicos del colágeno y los glucosaminglucanos- y ribosomas libres) y se puede apreciar una región clara adyacente al núcleo que representaría al Aparato de Golgi, esto es cuando están secretando las moléculas que conforman la matriz extracelular; a diferencia de los osteoblastos inactivos que son células aplanadas que se encuentran revistiendo la superficie ósea.

(Figura 5-9)

Además cuentan con un sistema de comunicación con otros osteoblastos y osteocitos circundantes a través de prolongaciones citoplasmáticas muy delgada y uniones de hendidura (nexos) respectivamente.

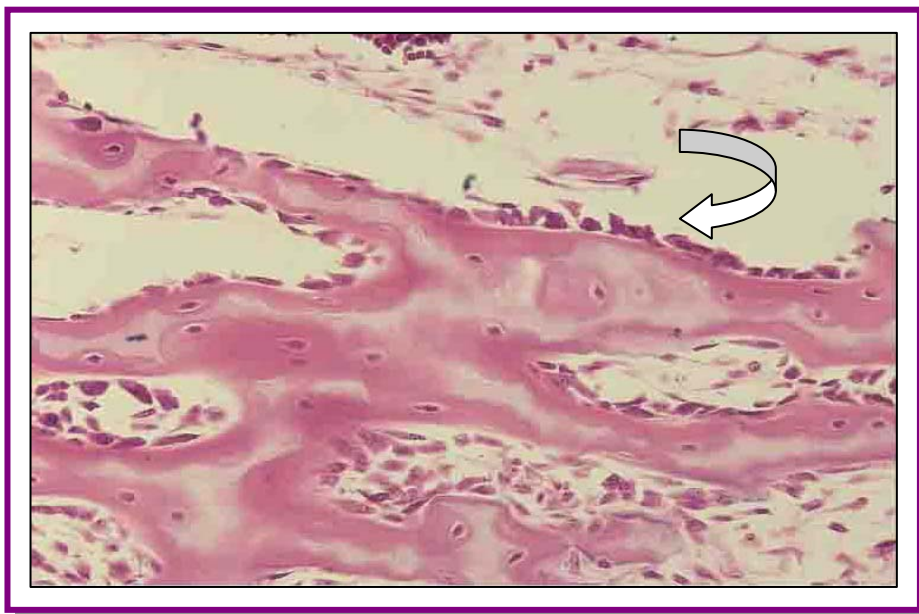


Figura 5-9. La flecha señala un osteoblasto de forma aplanada en la superficie ósea, lo cual representa un osteoblasto inactivo. (Ross)

Osteocitos

El osteoblasto una vez que no se encuentra produciendo las sustancias que conforman la matriz, puede regresar a su estado de osteoblasto inactivo, pero muchos otros son rodeados por la matriz ósea mineralizante en el hueso, a estas células se les denomina osteocitos y se convierte en la responsable de mantener al osteoide debido a que conserva un Aparato de Golgi desarrollado y una fracción del Retículo Endoplasmático Rugoso de la célula que le dio origen.

Los Osteocitos (**Figura 5-10**) se encuentran dentro de una laguna u osteoplasto, cuentan con escasa cantidad de citoplasma peri nuclear (lo cual las hace de un tamaño mas reducido que el de un osteoblasto) y también cuentan con prolongaciones citoplasmáticas situadas en canalículos en la matriz que le permiten mantener comunicación con otros osteocitos, dichas prolongaciones les permite recibir nutrientes suficientes para sobrevivir; mantienen comunicación con los osteoblastos a través de nexos como ya se mencionado anteriormente.

A pesar de ser células óseas maduras, ante un adecuado estímulo estas son capaces de sintetizar matriz ósea y de resorberla aunque sea en un grado limitado.

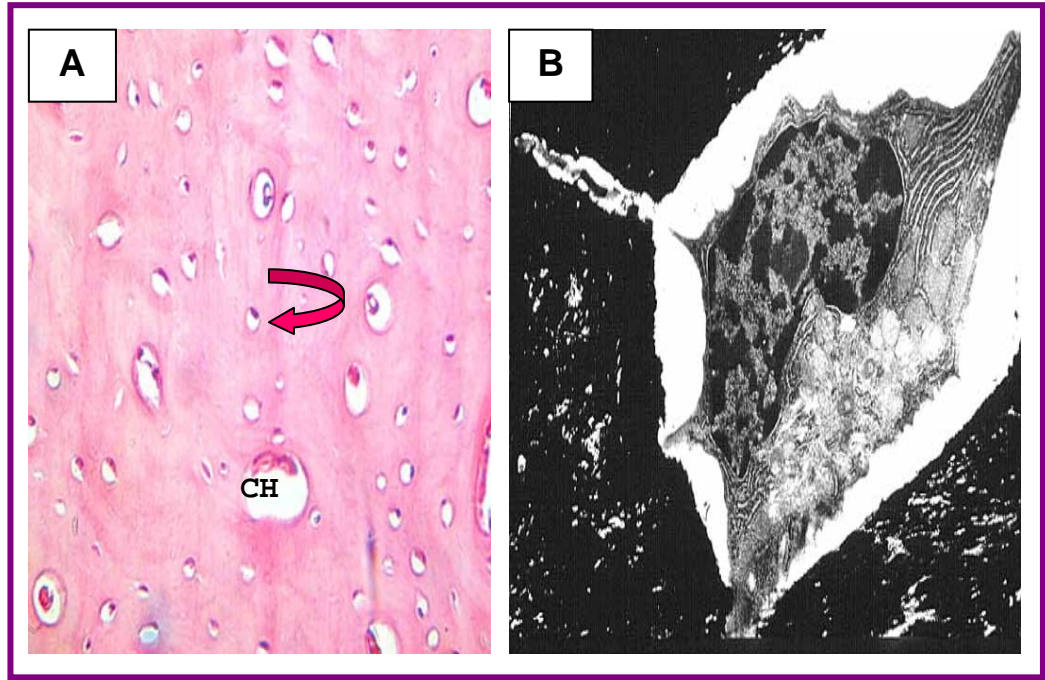


Figura 5-10. A: se aprecia un osteocito alojado dentro de un osteoplasto (Flecha roja) en el tejido oseo compacto. CH: conducto de Havers. (Foto: Lab. Histolog. Facultad de Medicina UNMSM) B: Se aprecia osteocito (en el cual se aprecia gran cantidad de RER en la parte superior derecha) dentro de una laguna así como una prolongación hacia un conducto calcóforo en la parte sup. Izq. (microfotografía).

Gracias al uso de la microscopia electrónica y en relación con su capacidad de modificar el osteoide circundante se ha podido realizar una clasificación de los mismos en tres estados funcionales:

- **Osteocitos Latentes:** Contienen pocas cisternas de RER y mitocondrias escasas y Aparato de Golgi muy reducido y se puede observar en ellos la lámina osmiofila Matriz calcificada madura).
- **Osteocitos Formativos:** Contiene mayor cantidad de RER y un Aparato de Golgi mas grande, posee una pequeña cantidad de osteoide en el se aprecia fibrillas colágena son mineralizadas) dentro del osteoplasto.
- **Osteocitos Resortivos:** A diferencia del anterior carece de fibrillas de colágeno y contiene material de degradación.

Células de revestimiento óseo

Derivan también de los osteoblastos, están ubicadas en zonas donde no se esta produciendo remodelación del tejido óseo, ya sean en el periostio (superficie externa del hueso) o en el endostio (tejido conectivo especializado que reviste las superficies internas).Estas células de revestimiento tiene un aspecto microscópico similar al de las células osteoprogenitoras.

Estas células de revestimiento cuentan con hendiduras o nexos, mantienen comunicación con los osteocitos gracias a las prolongaciones citoplasmáticas que también poseen y que también se encuentran dentro de los canalículos de matriz ósea contigua interviniendo así en el mantenimiento y la nutrición de los osteocitos.

Osteoclastos

Como ya se menciona anteriormente los osteoclastos (Figura 5-11) tienen origen en una línea celular diferente al resto de los tipos celulares que conforman este tejido, derivan de la CFU-GM (células hematopoyéticas mononucleares) que así como pueden dar origen a los granulocitos neutrófilos y a los monocitos también dan origen a los precursores osteoclásticos, los cuales expresan en su superficie una molécula receptora RANK (receptor activador of nuclear factor κ B) , para que se de la diferenciación de éstos en osteoclastos inactivos las células del estroma de la médula ósea se unen al receptor del precursor osteoclástico a través de un ligando de RANK (LRANK) para que se dé de parte de las células del estroma la liberación de citocinas como el FNT, M-CSF y varias interleucinas para que se lleve a cabo la diferenciación.

Existe una molécula Osteoprotegerina, liberada por los osteoblastos que inhibe este mecanismo.

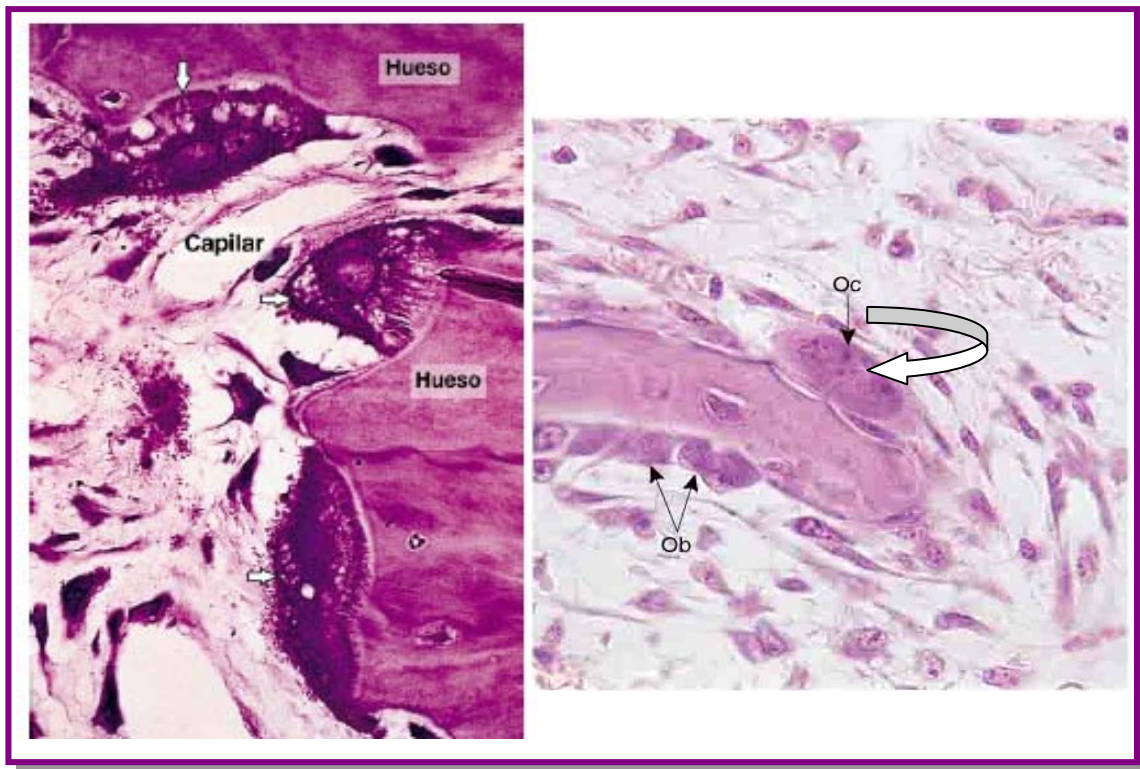


Figura 5-11. Aquí se observan osteoclastos (Flechas blancas), son células grandes con abundantes núcleos y numerosas prolongaciones citoplasmáticas, aquí se encuentran realizando la resorción ósea. (Cortesía de Histología Básica de JUNQUEIRA).

Resorción Osea

Una vez formado el osteoclasto, se tiene que activar para poder a cabo la resorción ósea. En las zonas donde se va a producir la resorción ósea se forma una depresión conocida como Laguna de Howship, la cual está ocupada por el osteoclasto, la cual presenta tres zonas a distinguir (Figura 5-12)

- **Borde Festoneado:** Es la membrana plasmática, que para aumentar la extensión de su superficie para la exocitosis de enzimas hidrolíticas y secreción de protones forma estructuras similares a las microvellosidades, aquí hay gran cantidad de mitocondrias y lisosomas.
- **Zona Clara o Zona de Sellado:** Es un compartimiento que contiene microfilamentos de actina abundantes, se encuentra localizada a la altura del borde festoneado donde se produce la resorción y degradación de la matriz, además contiene moléculas de adhesión célula- matriz extracelular, lo cual forma un sello entre la matriz ósea mineralizada y la membrana celular.
- **Región Basolateral:** Esta interviene en la exocitosis del material digerido.

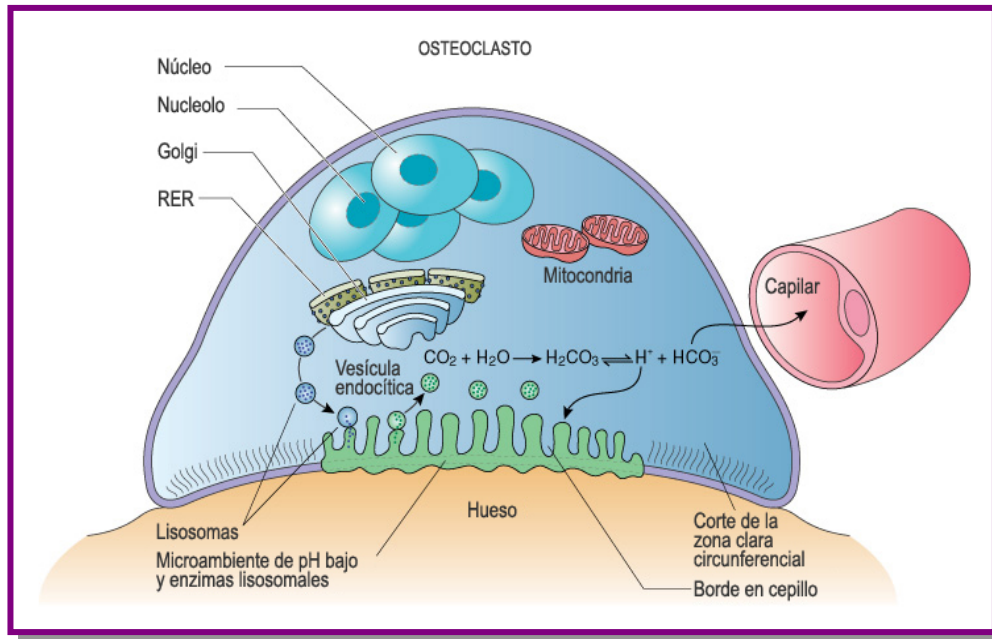


Figura 5-12. Representación esquemática de un osteoclasto, donde se ilustra a la célula con sus tres regiones, además se puede apreciar el mecanismo por el cual se realiza la resorción ósea. (Esquema tomado de Texto Atlas de Histología de Gartner. 2001).

Sobre los mecanismos de la resorción ósea se pueden mencionar las siguientes etapas:

- En el osteoclasto: Formación intracelular de Ácido Carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua, reacción catalizada por la Anhidrasa Carbónica .
- Disociación intracelular de l ácido carbónico en iones H y iones bicarbonato.
- Paso de iones bicarbonato acompañados por iones Na a través de la membrana celular hacia los capilares.
- A nivel del borde en Cepillo del osteoclasto se da el transporte activo de iones H al compartimiento subosteoclástico reduciendo así el ph del microambiente
- Esta acidificación del ambiente hace que el componente inorgánico de la matriz se disuelva y los minerales liberados pasen al citoplasma del osteoclasto para posteriormente liberarse en los capilares mas cercanos.
- El componente orgánico también se degrada gracias a la liberación de enzimas como hidrolasas lisosómicas y metaloproteasas por parte del osteoclasto hacia el compartimento subosteoclastico.
- Por endocitosis este material es introducido a la célula para ser degradados a moléculas mas simples y su posterior liberación hacia el torrente sanguíneo.

Observación Microscópica del Hueso

Macroscópicamente podemos observar en los huesos dos tipos diferentes de estructuras óseas

Formando una capa densa y compacta que conforma la superficie ósea tenemos al tejido óseo compacto el cual tiene una alineación regular y paralela de colágeno formando láminas, y el otro tipo de hueso que tenemos el esponjoso, conformado por trabéculas que dan el aspecto por el cual lleva su nombre, estas trabéculas son espículas del mismo tejido óseo que se anastomosan y forman un laberinto de espacios los cuales alojan osteocitos. (Figura 5-13)

A la observación macroscópica por ejemplo de un hueso largo se puede diferenciar la zona del cuerpo conocida como diáfisis, la cual está recubierta por periostio (tejido conectivo denso, irregular, colagenoso y no calcificado, el cual cuenta con una capa fibrosa externa que ayuda a distribuir los nervios y vasos que llegan al hueso y la capa celular interna que posee células osteoprogenitoras y osteoblastos) excepto en la zona de inserción de huesos y tendones; los extremos articulares son las epífisis, la cual en su superficie articular se halla cubierta de cartílago hialino, las dilataciones existentes entre diáfisis y epífisis son conocidas como metáfisis y en ella se localizan las columnas de hueso esponjoso.

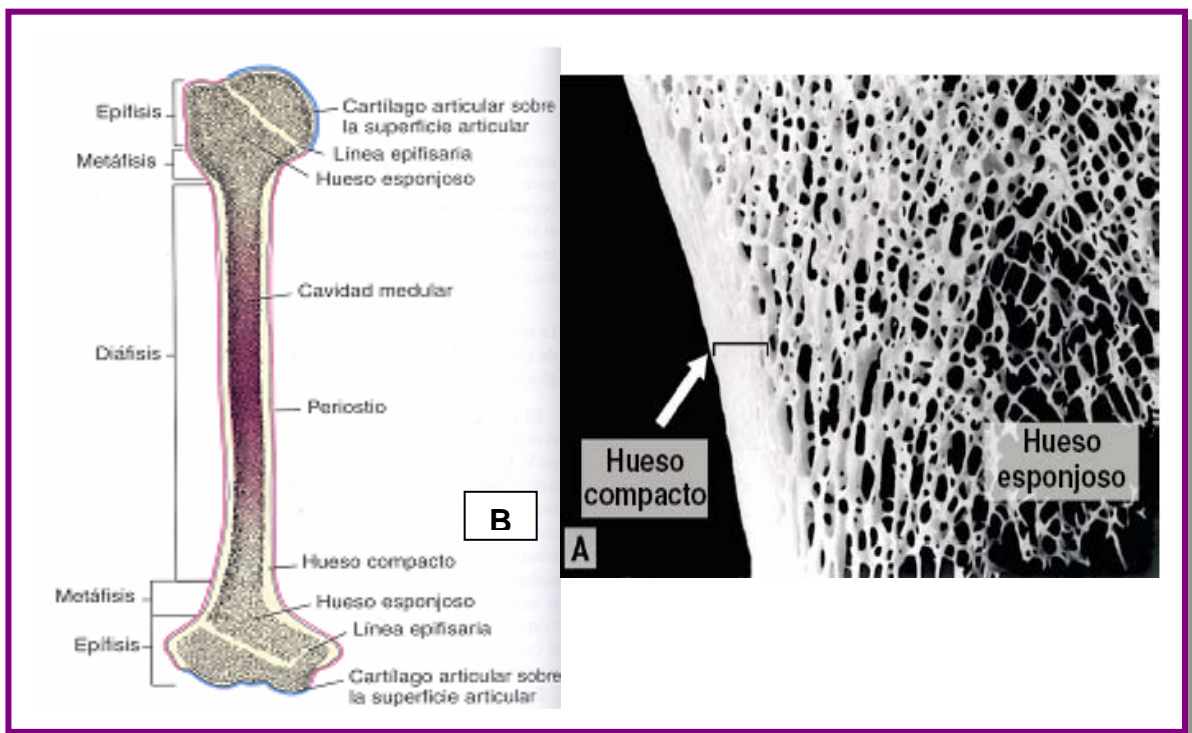


Figura 5-13. En A: se puede apreciar los dos tipos diferentes de estructuras óseas. El hueso compacto el cual es muy denso, así como el hueso esponjoso en el cual se aprecian las trabéculas y espículas dándole un aspecto poroso. (Extraído de Histología Básica de Junqueira. 2005) En B: se aprecia la estructura de un hueso largo típico. (Figura extraída de Histología de Ross)

Tipos de hueso con base en observación microscópica:

Según observaciones microscópicas se pueden apreciar dos tipos de hueso: hueso primario o hueso inmaduro o entretejido, y hueso secundario, maduro o laminar.

- Hueso Primario

Es una forma inmadura de hueso por ser el primer hueso en formarse durante el desarrollo fetal y durante la reparación ósea. No presenta aspecto laminillado, es llamado hueso entretejido o fasciculado por la disposición de las fibras colágenas; contiene mayor cantidad de células que se distribuyen al azar, mayor cantidad de sustancia fundamental; no se mineraliza completamente, pero se forma rápidamente. Cuenta con abundantes osteocitos y cantidades irregulares de colágeno que se sustituyen más adelante como hueso secundario, excepto en algunas regiones como a las suturas de los huesos de la bóveda craneal, los sitios de inserción de los tendones y los alvéolos dentales. Tiene poco contenido de mineral.

- Hueso Secundario

Es el hueso maduro compuesto por laminillas paralelas o concéntricas ubicadas alrededor del conducto central o conducto de Havers, llamadas osteonas o sistemas de Havers, que contiene vasos y nervios. Los osteocitos de las lagunas están dispersos en intervalos regulares entre las laminillas, y en ocasiones en el interior de éstas.

También se encuentran los conductos de Volkmann, son conductos en el hueso laminillar por donde pasan vasos y nervios provenientes del periostio y endostio, luego ingresan al conducto de Havers en el cual se conectan. En el hueso esponjoso maduro, el tejido forma espículas o trabéculas donde se observan grandes espacios medulares intercomunicados y la matriz es laminillar.

Sistemas Laminares de Hueso Compacto

El hueso compacto está compuesto por laminillas distribuidas en cuatro sistemas laminillares, que se evidencian en los huesos largos en la zona de la diáfisis (Figura 5-14). Estos sistemas son: laminillas circunferenciales externas que forman la región más externa de la diáfisis y contienen fibras de Sharpey (que se fijan al periostio contra el hueso) y laminillas circunferenciales internas (que circundan la cavidad medular), osteonas (sistemas de Havers) y laminas intersticiales.

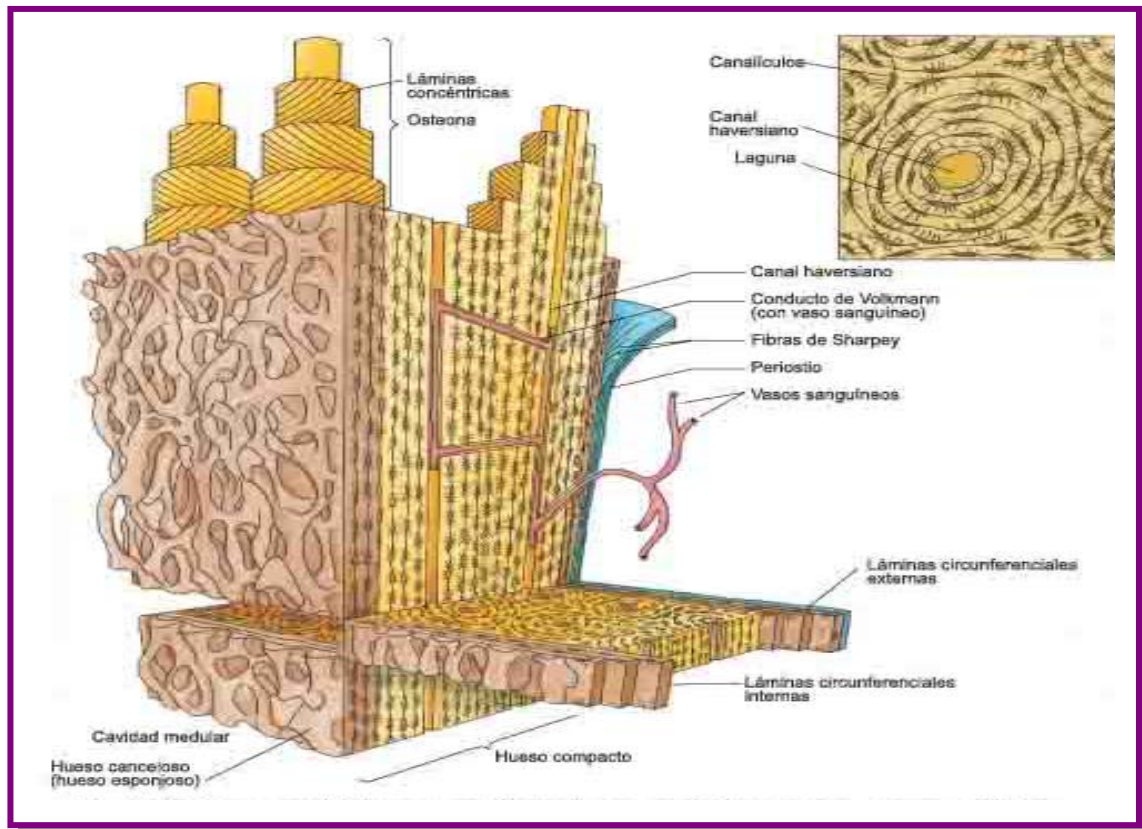


Figura 5-14. En esta lámina se pueden apreciar los diferentes sistemas laminares del hueso compacto (Esquema tomado de Atlas y Texto de Histología de Gartner).

La parte principal del hueso está compuesta por abundancia de sistemas de conductos de Havers, los cuales están compuestos por cilindros de laminillas, distribuidos de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular que se conoce como conducto de Havers.

Cada osteona está limitada por una línea cementante delgada, compuesta principalmente por sustancia básica calcificada y una cantidad escasa de fibras de colágeno. Las fibras de colágeno están distribuidas en forma helicoidal alrededor del conducto de Havers dentro de cada laminilla. Cada conducto de Havers está revestido por una capa de osteoclastos y células osteoprogenitoras y en este canal se encuentra hileo neuro vascular, además estos canales se comunican entre sí por los conductos de Volkmann los cuales son espacios vasculares que se encuentran orientados en sentido oblicuo o perpendicular a los canales de Havers. (Figura 5-15)

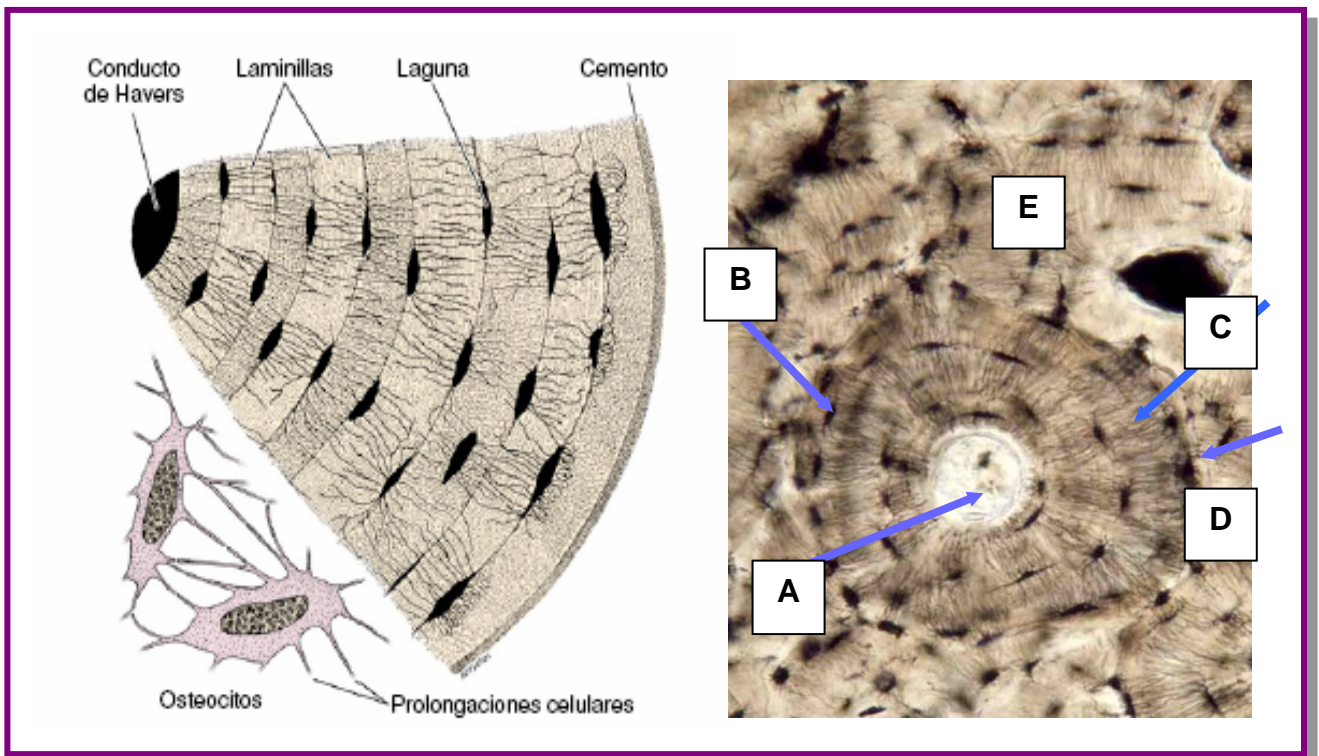


Figura 5-15. Sistema De Havers: A: Conducto de Havers B: Osteoplasto o laguna. C: Canalículos Óseos. D: Línea Cementante. E: Laminillas intersticiales. Grafico tomado de Gartner. Atlas de Histología.

Histogénesis del Hueso

Durante el desarrollo embriológico el hueso se genera de dos formas:

1. Por osificación intramembranosa

Se da a partir de la octava semana de gestación, las células mesenquimáticas migran y se acumulan en regiones específicas formando una membrana; se vascularizan, crecen, cambia su citoplasma, es decir se diferencia en osteoblasto el cual secreta colágeno y matriz ósea formándose redes de espículas y trabéculas, esta zona es conocida como centro primario de osificación. Se forma el hueso primario, es decir un hueso en que las fibras de colágeno adquieren una orientación aleatoria. Posterior a ello, la matriz se calcifica y hay atrapamiento de los osteoblastos transformándose éstos en osteocitos cuyas prolongaciones también quedan atrapadas estableciéndose un sistema de canalículos. (Figura 5-16)

Las células progenitoras proveen constantemente de osteoblastos para el crecimiento de las espículas óseas, por depósito de matriz en capas sucesivas formando hueso inmaduro; este presenta espacios interconectados con tejido conectivo y vasos sanguíneos. Este proceso da como resultado el hueso intramembranoso.

Existen zonas de tejido mesenquimatoso que no se calcifica y estas zonas se diferencian en Periostio y Endostio del hueso en desarrollo.

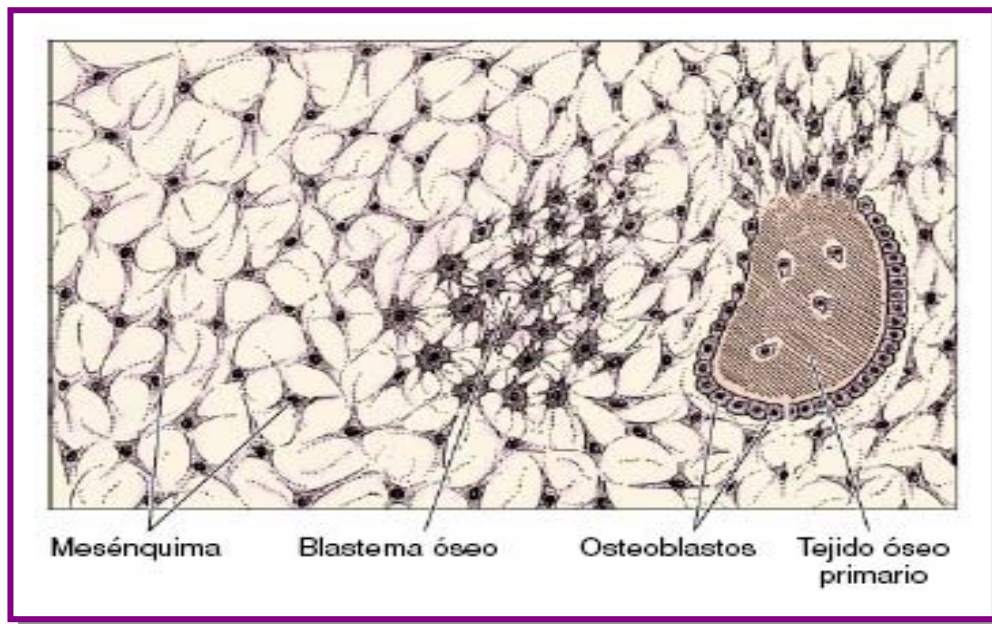


Figura 5-16. En este gráfico se aprecia la formación intermembranosa del hueso, lo cual sucede a partir de las células del tejido mesenquimatoso, las cuales se diferencian en osteoblastos que secretan matriz ósea, produciéndose así el centro primario de osificación. Dígama tomado de Texto Atlas de Histología de Gartner.

2. Por osificación endocondral (Figura 5-17)

EL desarrollo de los huesos cortos y largos se da mediante este tipo de osificación.

Básicamente esto sucede en dos etapas: Formación del modelo de hueso en Cartílago hialino y transformación de este modelo a base de cartílago hialino produciéndose su resorción y reemplazo por hueso.

Entonces inicialmente se necesita de un molde previo de tejido cartilaginoso hialino (centro primario de osificación), que adopta una forma similar a la que tendrá el hueso final, y que está recubierto de pericondrio. Por ello también se puede llamar a este proceso osificación intracartilaginosa además porque este fenómeno se inicia de la misma

forma en que se desarrolla el cartílago hialino. (Se da por proliferación y acumulación de células mesenquimáticas en el sitio de desarrollo óseo, estas se forman inicialmente en condroblastos, los cuales producen matriz cartilaginosa para luego formar un molde de cartílago hialino que presenta crecimiento por aposición e intersticial. El crecimiento en grosor se da por adición de la matriz cartilaginosa desde el pericondrio).

El segundo paso es que se da la vascularización del pericondrio en la membrana media de la diáfisis (aquí sucede la transformación de pericondrio en periostio y de células condrogénicas en osteoprogenitoras).

Las células osteoprogenitoras dan lugar a los osteoblastos los cuales secretan matriz ósea y crean el collar óseo subperióstico el cual evita la difusión de nutrientes con la consiguiente muerte de los condrocitos hipertrofiados, dejando como huella lagunas confluentes.

Los osteoclastos producidos por el periostio graban agujeros en el collar óseo subperióstico y se da la formación de yemas osteogénicas que contiene células osteoprogenitoras y hematopoyéticas así como de vasos sanguíneos.

Los osteoblastos (que se forman partir de las células osteoprogenitoras) elaboran matriz ósea en la superficie del cartílago calcificado formando un complejo de cartílago y hueso calcificados, a medida que se da el crecimiento de la membrana media de la diáfisis hacia la epífisis y se engrosa el hueso subperióstico los osteoclastos inician la resorción del complejo hueso cartílago calcificado lo que da lugar al aumento de la cavidad medular.

En los Centros Secundarios de Osificación que se forman en las Epífisis, el inicio es de la misma forma que en el centro primario pero no se forma el collar óseo, las células osteoprogenitoras invaden el cartílago de la epífisis, se diferencian en osteoblastos y comienza secretar matriz en el esqueleto del cartílago sucede lo mismo en la diáfisis y finalmente se da en la epífisis excepto en la superficie articular y la placa epifisiaria. Estos fenómenos se completan a lo largo de varios años a medida que se da el crecimiento.

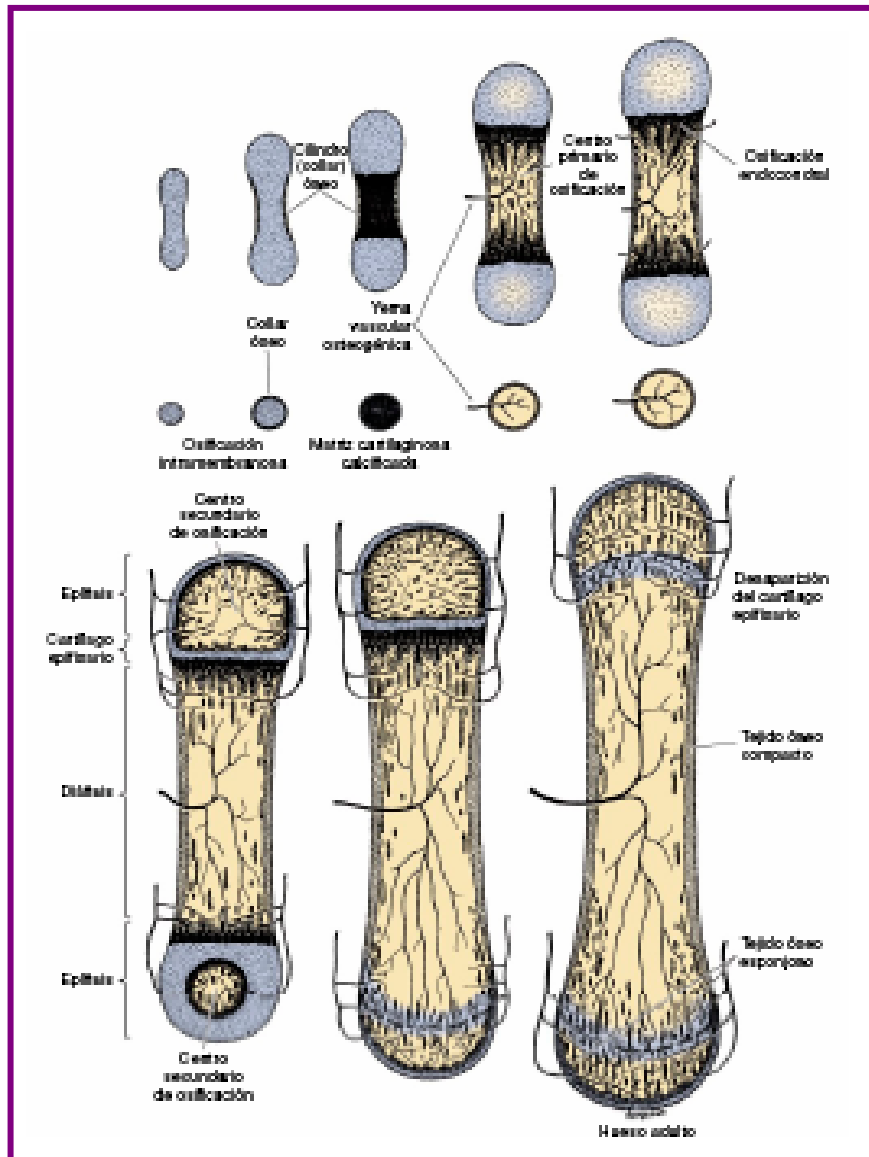


Figura 5-17. Osificación Endocondral del Hueso (explicado en el texto).
Esquema tomado de Histología Básica de Junqueira.

Crecimiento de los Huesos Largos

El crecimiento del hueso endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal y va hasta la adultez, en él hay presencia de cartílago epifisiario. El cartílago epifisiario presenta las siguientes zonas:

- Zona de cartílago de reserva: en ella no hay proliferación ni producción celular.
- Zona de proliferación: está en dirección a la diáfisis, hay mitosis y se organizan en columnas, hay síntesis activa de matriz.
- Zona de hipertrofia: está compuesta por condrocitos de gran tamaño que acumulan glucógeno. La matriz se comprime entre las columnas cartilaginosas hipertrofiadas.

- Zona de calcificación del cartílago: en esta las células hipertróficas se degeneran y la matriz se calcifica.
- Zona de osificación: es la más cercana a la diáfisis, el cartílago está en contacto con el tejido conjuntivo de la cavidad medular, los vasos sanguíneos y el tejido conjuntivo invaden la región ocupada por los condrocitos.

A medida que hay calcificación, el cartílago se reabsorbe y queda hueso esponjoso primario, este se reorganiza por medio del osteoblasto.

El centro de osificación secundaria aparece después del nacimiento en la epífisis proximal, los condrocitos se hipertrofian y se degeneran, la matriz se calcifica, hay invasión de los vasos sanguíneos y células osteogénicas del pericondrio, se crea una nueva cavidad medular, posteriormente aparece el centro secundario del extremo distal.

El hueso presenta remodelado externo e interno, la zona de proliferación del disco epifisiario genera el molde cartilaginoso, la cantidad del cartílago nuevo es igual al reabsorbido y reemplazado por hueso esponjoso.

Es importante anotar que durante el crecimiento:

- El alargamiento óseo se da por la síntesis de nueva matriz cartilaginosa en el disco epifisiario que aleja la epífisis de la diáfisis; luego ocurre hipertrófia, calcificación reabsorción y osificación.
- El aumento del diámetro se da por crecimiento aposicional entre las laminillas corticales y el perióstico, la cavidad medular presenta reabsorción en la superficie endóstica.
- El remodelado consiste en la resorción de algunos sitios del hueso y la formación ósea de otros, cuando este evento finaliza cesa el crecimiento, desaparece el disco epifisiario; en el sitio donde este se encontraba permanece la línea epifisaria compuesta de tejido óseo.

Los agujeros nutricios, sirven para el paso de vasos sanguíneos hacia la medula ósea y se encuentran en la diáfisis y epífisis de los huesos largos. Las arterias metafisiarias suplementan su irrigación.

Las arterias nutricias aparecen durante la embriogénesis en el brote perióstico, quedando en la metafisis del hueso durante el crecimiento. La sangre proviene de la cavidad medular, que sale por las venas periósticas.

Los canalículos que albergan a las extensiones osteocíticas conectan a las lagunas vecinas entre sí, formando una red de conductos intercomunicantes que facilitan el flujo de nutrientes, hormonas y productos de desecho hacia los osteocitos y desde ellos.

Como la matriz del hueso secundario es más calcificada, es más resistente que el hueso primario.

Mineralización Biológica

Son varios los acontecimientos por los cuales se produce la mineralización ósea. Inicia con la fijación de Ca^{2+} extracelular por la osteocalcina y otras sialoproteínas crea una concentración alta del ión lo cual estimula a los osteoblastos por la secreción de iones de PO_4^- lo cual a su vez hace que haya un incremento adicional de la concentración de Ca^{2+} donde se iniciará la mineralización, los osteoblastos liberan vesículas matriciales (que contienen fosfatas alcalina y pirofosfatasa que escinden iones de PO_4^- de otras moléculas de la matriz), las cuales poseen una bomba de Calcio la cual hace que aumente la concentración de Ca^{2+} dentro de la vesícula teniendo lugar la cristalización Se forma cristales de CaPO_4 que inician la mineralización de la matriz por formación y depósito de cristales de hidroxiapatita en la matriz que rodea los osteoblastos, éstos cristales crecen con rapidez por acreción y se unen con los cristales vecinos producidos alrededor de otras vesículas matriciales.

Histofisiología del Hueso

Dentro de las funciones mencionadas tenemos al hueso como reservorio de calcio y fosfato para conservar las concentraciones adecuadas de estos elementos en sangre.

El Calcio es un elemento vital ya que interviene en una serie de actividades, por ejemplo en la contracción muscular, coagulación sanguínea entre otros, para lo cual es necesario mantener su concentración en plasma sanguíneo de 9 a 11 mg/dl para lo cual se requiere de control hormonal, en este caso la Paratohormona (PTH, secretada por las glándulas paratiroides) actúan sobre el hueso para elevar las concentraciones de calcio en sangre en el caso de que se encuentran por debajo de lo normal (hipocalcemia), esto lo logran estimulando a los osteocitos y osteoclastos para la resorción ósea. La calcitonina (producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides) actúa en casos de hipercalcemia suprimiendo la resorción ósea por inhibición específica del efecto de la PTH sobre los osteoclastos. Ambas hormonas logran su cometido a través de receptores sobre las células óseas.

CORRELACIONES CLÍNICAS: ENFERMEDAD DE PAGET:

Es una disfunción en la cuáles líneas generales se presenta un enorme incremento de ritmo de resorción ósea seguida de áreas de remodelación ósea hiperactiva.. Los osteoclastos pagéticos son anómalos: aproximadamente cinco veces más grandes que los normales y contienen una cantidad promedio de 20 núcleos por célula en comparación con los tres o cuatro núcleos de los osteoclastos adultos normales. Sin embargo, los osteoblastos no se ven afectados. El resultado final de este proceso intermitente es una deformidad esquelética debido a la acumulación excesiva de hueso inestable, estructuralmente anómalo.

Esta enfermedad se presenta en la adultez (>40años) y si bien en un inicio se alejaba al posibilidad de que la etiología sea inflamatoria hay estudios actuales en los cuales en los osteoclastos de los portadores de esta enfermedad se aísla paramixovirus y antígenos . Se ha comprobado en estudios experimentales que las células precursoras de osteoclastos infectadas con material genético del virus de sarampión provoca un aumento de los receptor RANK , con la formación de osteoclastos de mayor capacidad e resorción., además hay estimulación de síntesis de IL-6 en los osteoblastos que a su vez estimula al llegada y activación de los osteoclastos.

Esta enfermedad se desarrolla en tres fases:

1) fase inicial de actividad osteoclástica, hipervascularización y pérdida de hueso seguido por 2) una fase de proliferación mixta de osteoclastos y osteoblastos que evoluciona de manera gradual 3) unan fase osteosclerotica tardía caracterizada por la formación de hueso mineralizado denso con mínima actividad celular.

En la fase inicial u osteolítica se observa una sustitución focal de la médula ósea por tejido conjuntivo laxo muy vascularizado Las trabeculas óseas están revestidas por enormes osteoclastos multinucleados que producen una amplia resorción del hueso. En la siguiente etapa se superpone la proliferación osteoblástica y como resultado hay una fase mixta caracterizada pro resorción y neoformación del hueso concomitante. Por ultimo la actividad osteoclástica disminuye, peor se mantiene un depósito irregular de hueso en la denominada fase osteosclerótica la cual se caracteriza por la formación de hueso mineralizado denso con mínima actividad celular.

6

TEJIDO MUSCULAR

Lic. Lily Callalli Palomino

Músculo es cada uno de los órganos contráctiles del cuerpo humano y de otros animales, formados por tejido muscular. Los músculos se relacionan con el esqueleto -músculos esqueléticos-, o bien forman parte de la estructura de diversos órganos y aparatos -músculos viscerales.

La contractilidad es una de las propiedades fundamentales del protoplasma que, en grado muy variable, poseen todos los tipos celulares. En el tejido muscular se ha desarrollado al máximo la capacidad de las células para convertir la energía química en trabajo mecánico por medio de la contracción.

La palabra "músculo" proviene del diminutivo latino *musculus*, *mus* (ratón) *culus* (pequeño), porque en el momento de la contracción, los romanos decían que parecía un pequeño ratón por la forma.

Los músculos están envueltos por una membrana de tejido conjuntivo llamada "Aponeurosis".

La unidad funcional y estructural del músculo es la Fibra muscular.

El cuerpo humano está formado aproximadamente de un 40% de músculo de tipo estriado y un 10% de músculo cardíaco y visceral.

Componentes:

Las células musculares están tan diferenciadas y tienen características tan peculiares que sus componentes han recibido nombres especiales: la membrana se denomina **sarcolema**, el citoplasma (con excepción de las miofibrillas), **sarcoplasma**, el retículo endoplasmático, **retículo sarcoplasmático** y las mitocondrias, **sarcosomas**.

Fibra muscular:

La fibra muscular es una célula muscular. El **sarcolema** es el nombre que se le da a la membrana citoplasmática de las fibras (células) musculares. Es una membrana semipermeable y lipídica, tal como las demás membranas de otras células eucariotas. Sin embargo, la continuidad de la membrana en la fibra muscular se extiende en forma de trabéculas hasta el interior de la célula a través del sarcoplasma. A esas invaginaciones de canales tubulares con sus ramificaciones se le conoce como Túbulos – T. Este desarrollado sistema de cisternas en asociación con el retículo endoplasmático liso contribuye con la propagación del potencial eléctrico que produce la contracción de la fibra muscular.

El **sarcoplasma** es el nombre que se le da al citoplasma de las células musculares. Su contenido es comparable al del citoplasma de otras células eucarióticas. Tiene aparato de golgi, cercano al núcleo. Tiene mitocondrias, justo por dentro de la membrana citoplasmática (el sarcolema). Tiene retículo endoplasmático liso aunque está organizado de una manera especial, una red extensa de túbulos llamados sarcotúbulos. La concentración de calcio en el sarcoplasma es también un elemento especial de la fibra muscular por medio del cual se producen y regulan las contracciones.

La unidad anatómica del tejido muscular es la célula o fibra muscular, existiendo tres tipos de fibras musculares:

Fibras esqueléticas

Presentan estriaciones longitudinales y transversales. Tienen muchos núcleos dispuestos periféricamente pudiendo considerarse un sincitio cuyo origen es la fusión de mioblastos. Su regulación puede ser voluntaria y está controlada por el sistema nervioso somático. Forma los músculos esqueléticos del cuerpo.

Fibras cardíacas

Presentan estriaciones longitudinales y transversales imperfectas. Pueden bifurcarse en sus extremos y tienen un solo núcleo en posición central y discos intercalares. Su regulación es independiente de la voluntad y es controlada por el sistema nervioso vegetativo. Contracción fuerte, involuntaria y rápida. Presente solo en el corazón.

Fibras Lisas

Presentan una fina estriación longitudinal y carecen de estrías transversales. Tienen un solo núcleo en posición central, células fusiformes. Su regulación es independiente de la voluntad y está controlada por el sistema nervioso vegetativo por tanto la contracción es controlada de manera involuntaria, débil y lenta. Forma los músculos de las paredes del tracto digestivo, urinario, vasos sanguíneos y el útero: músculos involuntarios o viscerales.

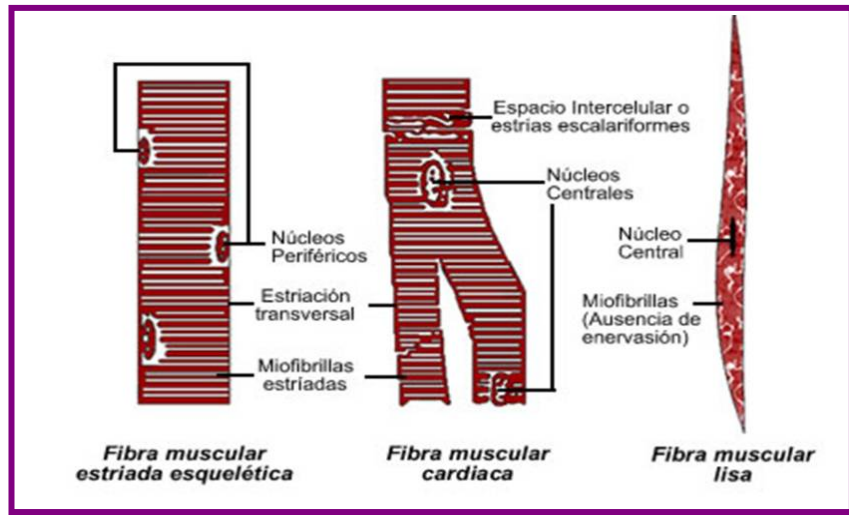


Figura 6-1. Tipos de fibras musculares. (Tomado de W.B. Saunders Company 2002).

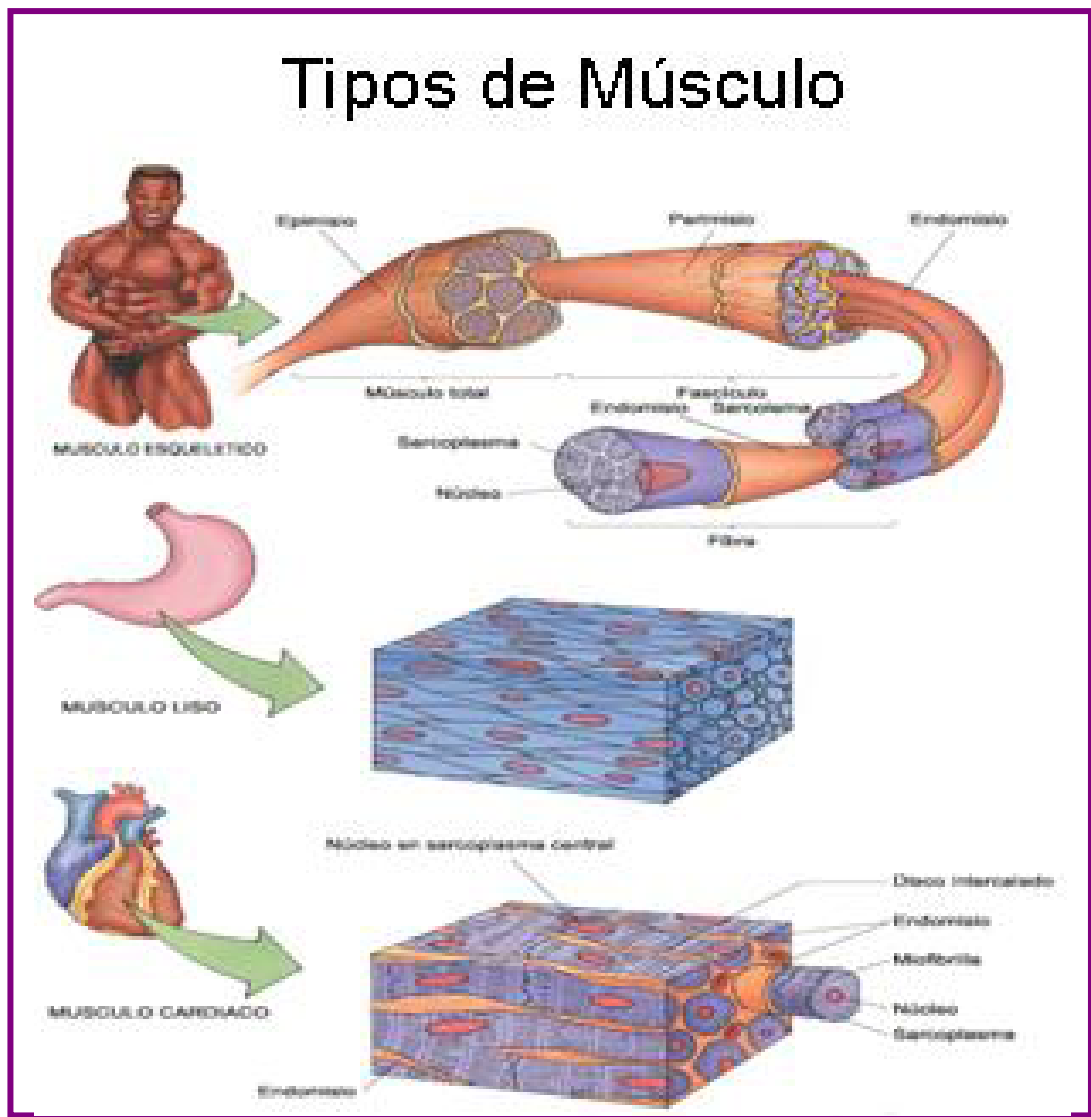


Figura 6-2. Diagrama de los tres tipos de músculos. Arriba músculo esquelético. Centro, músculo liso. Abajo, músculo cardíaco. (Tomado de W.B. Saunders Company 2002).

Funciones del músculo:

Movimiento: Las Contracciones de los músculos esqueléticos producen movimientos del cuerpo como una unidad global (locomoción), así como de sus partes.

Producción de calor: Las contracciones de los músculos esqueléticos constituyen una de las partes más importantes del mecanismo para conservar la homeostasia de la temperatura corporal. Puesto que los músculos constituyen un gran número de células en el cuerpo, éstos son la principal fuente para la producción de calor.

Postura y Soporte del cuerpo: La contracción parcial continua de muchos músculos esqueléticos hace posible levantarse, sentarse y adoptar otras posiciones sostenidas que permite el cuerpo humano.

Propiedades físicas y biológicas de los músculos:

a) Desde el punto de vista Físico

Extensibilidad: pueden estirarse gracias a las propiedades del tejido conjuntivo.

Elasticidad: son capaces de recuperar su posición inicial.

b) Desde el punto de vista Biológico

Contractilidad: nuestros músculos son capaces de acortarse, de contraerse.

Tono muscular: nuestros músculos tienen un estado más o menos fijo, permanente de contracción muscular que les da esa forma que tienen.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

El tejido muscular esquelético es el principal componente muscular del organismo, en el cual las células exhiben estriaciones transversales. Se fija a los huesos y tiene a su cargo el movimiento de los esqueletos axial y apendicular. Se organizan en músculos responsables de las motricidades gruesa y fina de las extremidades y de los dígitos, y del mantenimiento de la posición y de la postura. De modo similar, los músculos oculares externos proporcionan movimientos aculares precisos. El tejido muscular estriado visceral tiene una morfología idéntica a la del músculo esquelético pero su distribución se limita a algunos sitios como: los músculos de la lengua, la faringe, el diafragma y la parte superior del esófago, desempeñan papeles fundamentales en el habla, la respiración y la deglución.

Una célula muscular esquelética es un sincitio multinucleado:

En el músculo esquelético, cada célula muscular (fibra muscular), en realidad es un sincitio multinucleado. Una fibra muscular se forma durante el desarrollo por la fusión de células musculares individuales pequeñas llamadas mioblastos.

Los núcleos de la fibra muscular esquelética están en el citoplasma ubicado justo debajo de la membrana plasmática (sarcolema). Hoy se sabe que este sarcolema grueso consiste en la membrana plasmática de la célula, su lámina externa y la lámina reticular circundante.

Origen embriológico:

La histogénesis del músculo esquelético los mioblastos se fusionan para formar miofibras multinucleadas.

Los mioblastos derivan de una población autorrenovable de células madre miógenas multipotenciales que se originan en el embrión a la altura del mesodermo paraaxial no segmentado (progenitores musculares craneales) o del mesodermo segmentado de las somitas (progenitores musculares epiméricos e hipoméricos). En el desarrollo embrionario inicial estas células expresan el factor de transcripción MyoD que, junto con otros factores reguladores miógenos (MRF), cumple un papel fundamental en la determinación y la diferenciación de todos los linajes musculares esqueléticos.

El músculo en desarrollo contiene dos tipos de mioblastos:

- Los mioblastos iniciales o tempranos están encargados de formar los miotubos primarios, estructuras similares a cadenas que se extienden entre los tendones del músculo en desarrollo. Los miotubos primarios se forman por la fusión casi sincrónica de mioblastos iniciales. Los miotubos sufren la diferenciación adicional hacia las fibras musculares esqueléticas maduras. Cuando se examinan con el microscopio óptico los miotubos primarios exhiben una cadena de núcleos centrales múltiples rodeados por miofilamentos.
- Los mioblastos avanzados o tardíos dan origen a los miotubos secundarios, que se forman en la región inervada del músculo e desarrollo donde los miotubos tienen contacto directo con las terminaciones nerviosas. Los miotubos secundarios continúan creciendo porque se las fusionan secuencialmente nuevos mioblastos en posiciones aleatorias en toda su longitud. Los miotubos secundarios se caracterizan por tener un diámetro menor, núcleos más separados entre sí y una cantidad mayor de miofilamentos (**Figura 6-3**). En la fibra muscular multinucleada madura todos los núcleos están en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana plasmática.

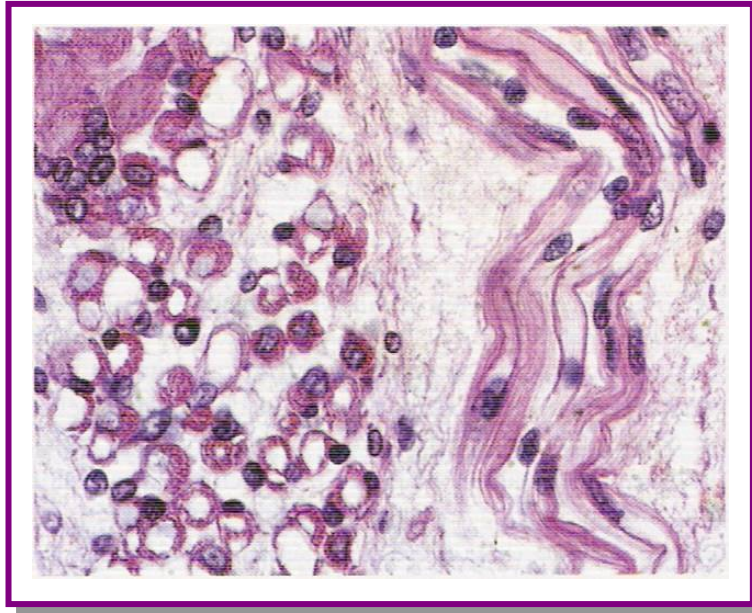


Figura 6-3. Microfotografía de miotubos de músculo esquelético en desarrollo.
(Tomado de Ross M.H: Histología Texto y Atlas)

Se forman nuevas fibras a partir de los mioblastos hasta el último periodo de la vida fetal. Después los músculos crecen por aumento de tamaño de las fibras. Sin embargo, se cree que algunos mioblastos persisten bajo la forma de células satélite, a partir de las cuales se pueden desarrollar nuevas fibras durante la regeneración y quizá también en relación con la hipertrofia de un músculo debido a entrenamiento.

Funciones del músculo:

- Produce movimiento
- Generan energía mecánica por la transformación de la energía química (biotransformadores).
- Da estabilidad articular.
- Sirve como protección.
- Mantenimiento de la postura.
- Propiocepción, es el sentido de la postura o posición en el espacio, gracias a terminaciones nerviosas incluidas en el tejido muscular (Huso neuromuscular).
- Información del estado fisiológico del cuerpo, por ejemplo un cólico renal provoca contracciones fuertes del músculo liso generando un fuerte dolor, signo del propio cólico.
- Aporte de calor, por su abundante irrigación, por la fricción y por el consumo de energía.
- Estimulante de los vasos linfáticos y sanguíneos, por ejemplo la contracción de los músculos de la pierna bombean ayudando a la sangre venosa y la linfa a que se dirijan en contra de la gravedad durante la marcha.

Estructura:

Este tejido está formado por manojos de células cilíndricas (10-100 μm), muy largas fusiformes (de hasta 30cm), multinucleadas y estriadas transversalmente, llamadas también fibras musculares esqueléticas. (No se debe confundir una fibra muscular con una fibra de tejido conectivo; las fibras musculares son elementos celulares, las fibras de tejido conectivo son productos extracelulares de las células del tejido conectivo.)

Un músculo esquelético se compone de fibras de músculo estriado unidas por tejido conectivo.

El tejido conectivo que rodea cada una de las fibras musculares y los haces de fibras es esencial para la transducción de fuerzas. En el extremo del músculo, el tejido conectivo se continúa en un tendón o en alguna estructura de fibras de colágeno que, por lo general, fija el músculo al hueso. Por el tejido conectivo pasan abundantes vasos sanguíneos y una rica inervación.

El tejido conectivo asociado con el músculo es designado con nombres específicos, que describen su relación con las fibras musculares:

Envolturas conectivas:

TEJIDO CONECTIVO	UNIDAD ESTRUCTURAL
Epimisio	Envuelve al Músculo Entero
Perimisio	Une las Fibras Musculares (Forma los Fascículos)
Endomisio	Envuelve a la Fibra o Célula Muscular

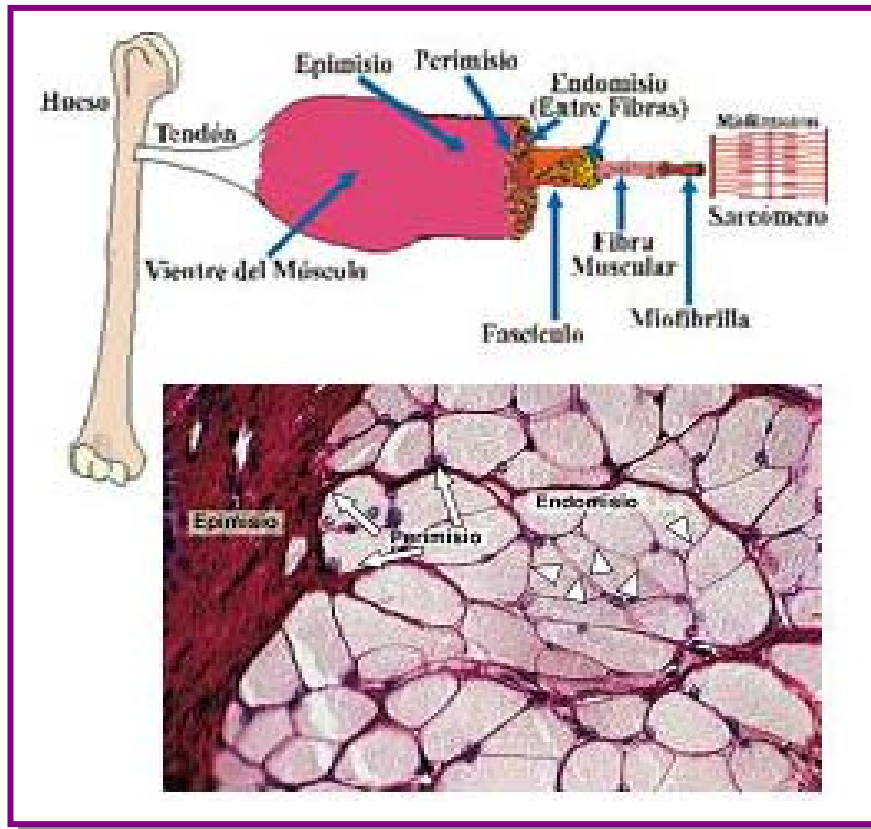


Figura 6-4. Microanatomía Fundamental del Músculo Esquelético
(Tomado de ww.saludmed.com/FisiolEj/MuscN.html)

Epimisio: Cubierta externa de las fibras musculares (tejido conjuntivo). Los principales vasos y nervios musculares penetran a través del epimisio.

Perimisio: Tabiques de tejido conjuntivo más gruesas que divide al músculo en fascículos. Contiene vasos sanguíneos y nervios más grandes.

Endomisio: Delicada capa de fibras reticulares que rodea a cada fibra muscular. Aquí sólo se encuentran capilares de pequeño calibre y las ramificaciones neuronales más finas, que transcurren paralelos a las fibras musculares.

Organización microscópica:

- **Sarcolema:** Es la membrana celular, recorre toda la fibra muscular y en su extremo se fusiona al tendón, y éste a su vez se fusiona con el hueso.
- **Sarcoplasma:** Citoplasma de la célula muscular que contiene las organelas y demás elementos que vienen a continuación:
 - Núcleos de la célula que están situados en la periferia del interior, en este caso existen varios núcleos para una misma célula muscular.

- **Miofilamentos:** Actina y miosina que es un complejo entramado de polímeros proteicos de fibras cuya principal propiedad, llamada contractilidad, es la de acortar su longitud cuando son sometidas a un estímulo químico o eléctrico. En una célula muscular nos encontraremos entre 1500 filamentos de miosina y 3000 de actina. Estas proteínas tienen forma helicoidal o de hélice, y cuando son activadas se unen y rotan de forma que producen un acortamiento de la fibra. Durante un solo movimiento existen varios procesos de unión y desunión del conjunto actina-miosina. Cada fibra muscular contiene entre cientos y miles de miofibrillas.
- **Retículo sarcoplasmático,** que rodea a las fibras musculares, es el resultado de la invaginación del sarcolema, este retículo a su vez contiene un sistema de túbulos (Sistema en T muscular) y cisternas terminales que contienen grandes cantidades de Calcio, fundamental para el trabajo muscular.

Retículo Sarcoplásmico y túbulos T (túbulos transversos):

En el músculo esquelético, cada miofibrilla está rodeada de un elaborado sistema de membranas lisas que corresponden al retículo sarcoplásmico. Estas membranas están alineadas en forma precisa con respecto al patrón de bandeo de las miofibrillas. En la zona de unión de la banda A con la banda I el retículo sarcoplásmico se expande para formar las cisternas terminales. Las 2 cisternas terminales paralelas se asocian estrechamente a un tubo transverso (T), formando un complejo denominado tríada (Figura 6-5).

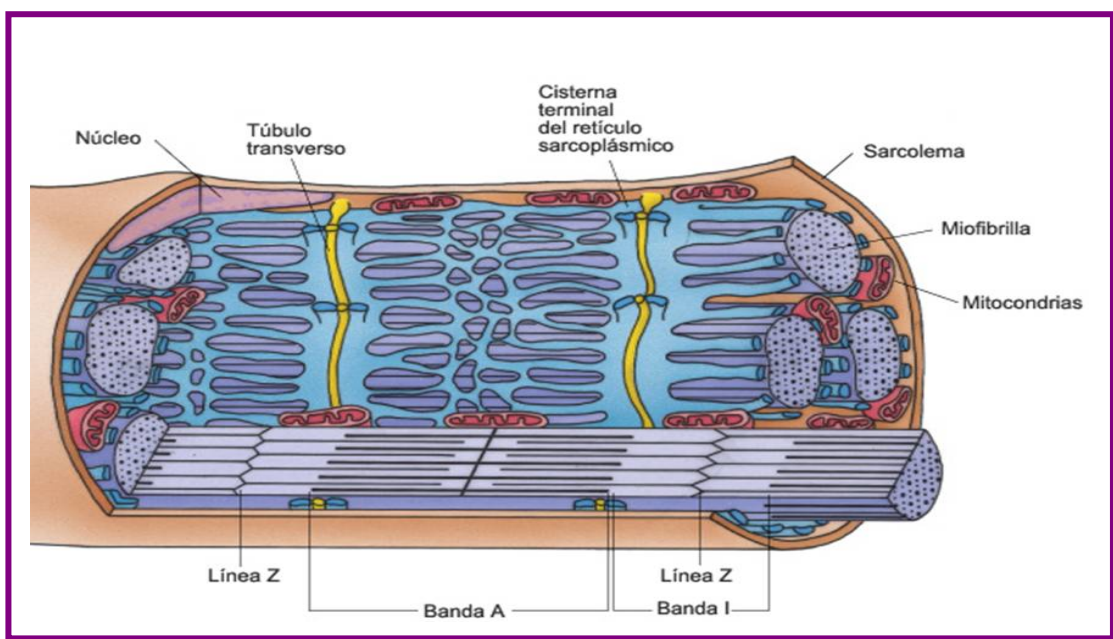


Figura 6-5. Diagrama de la organización de triadas y sarcómeros del músculo esquelético. (Tomado de W.B. Sanders Company 2002).

El sistema de tubos T, está formado por numerosos túbulos continuos con la membrana plasmática (sarcolema) de la célula muscular. Cada uno de estos túbulos corre transversalmente entre 2 cisternas terminales. Aunque las cisternas terminales y el túbulo T están físicamente separados, el espacio entre ellos aparece ocupado regularmente por estructuras que se asocian estrechamente a la membrana de ambos sistemas. La contracción de una fibra muscular requiere de la contracción simultánea de todas sus miofibrillas. La forma y distribución del sistema T permite que la onda de depolarización, responsable de la contracción muscular, se distribuya rápidamente desde la superficie celular hacia el interior del citoplasma alcanzando a cada miofibrilla.

En la **Figura 6-6**, se ilustra la organización del retículo endoplasmático y su relación con las miofibrillas. Obsérvese que en las fibras musculares estriadas a cada sarcómero le corresponden dos túbulos transversos (T). Cada túbulo T está ubicado a la altura de la unión entre la banda A y la banda I y se forma como una invaginación del sarcolema de la célula muscular estriada. Está asociado con dos cisternas terminales del retículo sarcoplasmático que rodea cada miofibrilla, de manera que queda una cisterna a cada lado del túbulo T. La estructura triple que se ve en los cortes transversales, en donde hay dos cisternas terminales a los lados de un túbulo transverso que coincide con la unión entre una banda A y una banda I, se denomina "triada". La despolarización de la membrana del túbulo T inicia la liberación de iones de calcio desde el retículo sarcoplasmático y al final desencadena la contracción muscular.

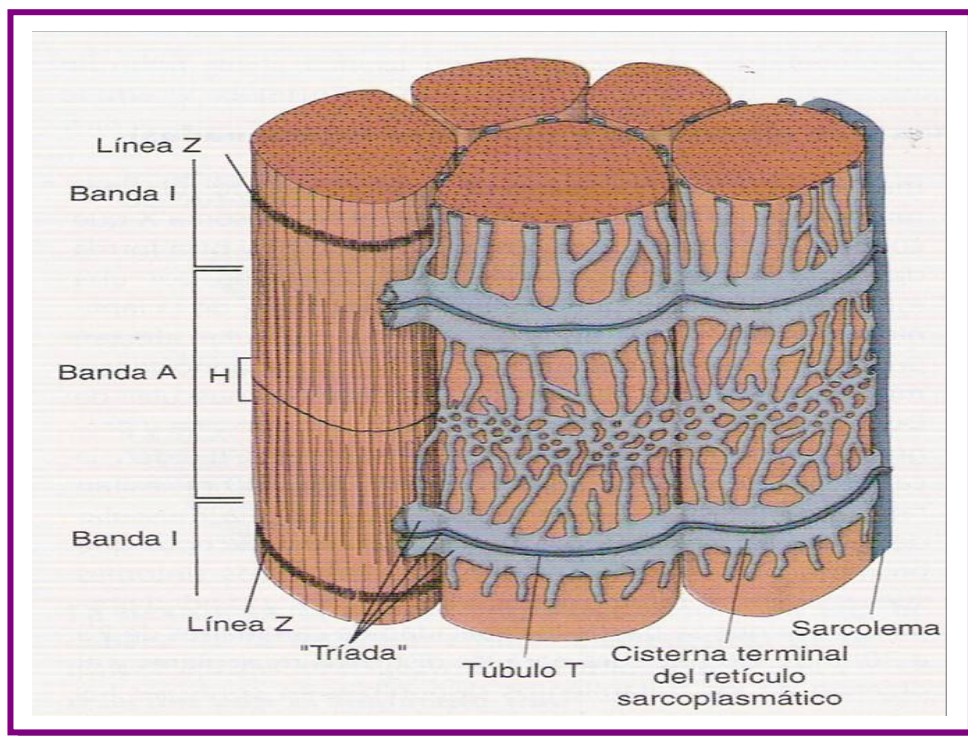


Figura 6-6. Diagrama de la organización de la fibra muscular estriada.
(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

La depolarización de la membrana plasmática de la célula muscular, que se propaga a lo largo de los túbulos T, produce la apertura de canales de Ca^{++} en la membrana del retículo sarcoplásmico y la liberación de Ca^{++} hacia el citosol. Se piensa que la onda de depolarización induce un cambio conformacional en proteínas sensoras del túbulo T, que se transmite directamente a la proteína que forma los canales de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico.

Organización estructural: Miofibrillas (Figura 6-7).

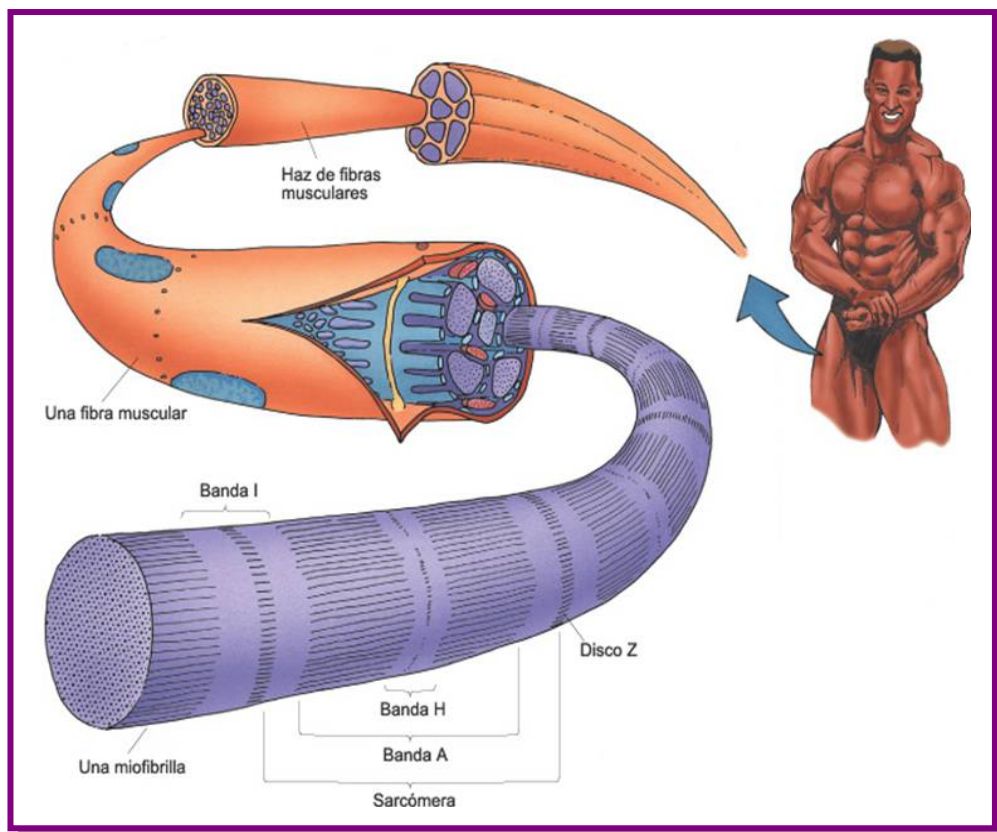


Figura 6- 7. Diagrama de la organización de miofibrillas y sarcómeras dentro de una célula de músculo esquelético. (Tomado de W.B.Sunders Company 2002).

La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la miofibrilla. Las fibras musculares están formadas por estas subunidades, dispuestas en forma longitudinal. Las miofibrillas son estructuras cilíndricas largas (1 a 3 μm de diámetro) que corren paralelas al eje longitudinal de la célula, y están formados por miofilamentos que son polímeros filamentosos individuales de miofilamentos finos (actina y proteínas asociadas) y miofilamentos gruesos (miosina). Son los verdaderos elementos contráctiles del músculo estriado. Los haces de miofilamentos que componen la miofibrilla están rodeados por un retículo endoplasmático liso (REL) bien desarrollado, también denominado retículo sarcoplásmico. Entre las miofibrillas, y asociados con el REL, se encuentran mitocondrias y depósitos de glucógeno.

Los miofilamentos están dispuestos en tal forma que inducen la apariencia de bandas claras y oscuras que se repiten a lo largo de cada miofibrilla, determinando la organización de los sarcómeros.

La banda oscura se conoce como banda A (de anisótropa) y la clara como banda I (de isotropa). Cada banda I aparece bisectada por una línea transversal oscura denominada disco o línea Z (de Zwichenscheibe= disco intermedio,). Al centro de la banda A hay una zona más clara que corresponde a la banda H (de Hell = claro) en cuyo centro está la línea M (de Mittellmembran= membrana media) **Figura 6-8:**

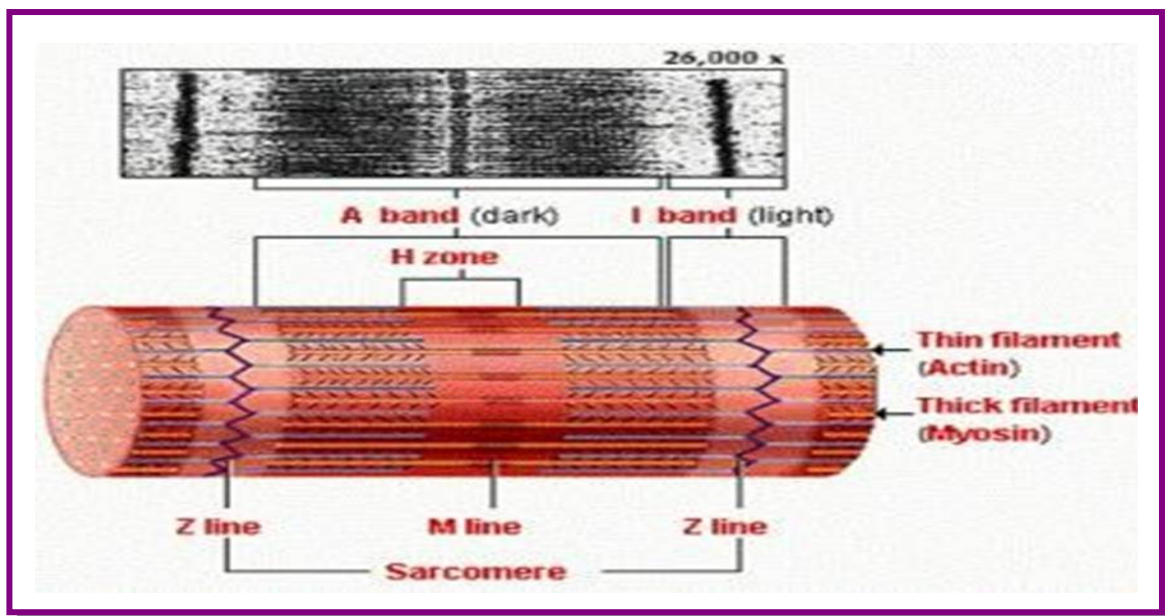


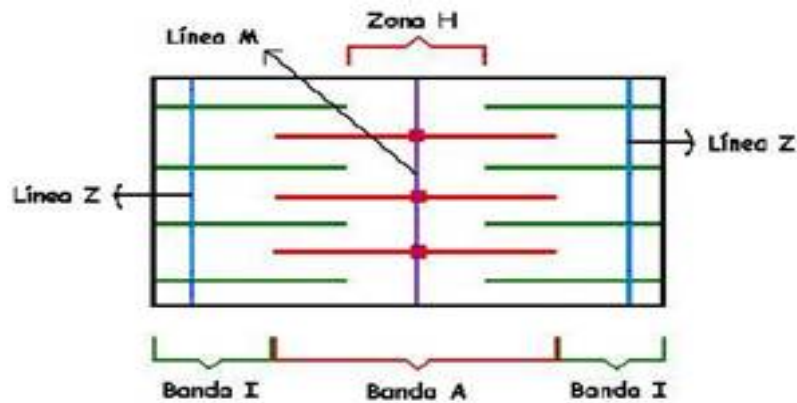
Figura 6-8. Estructura y Niveles de Organización del Músculo Esquelético.
(Tomado de www.saludmed.com/FisioEj/MuscN.html)

En el citoplasma que rodea a las miofibrillas se disponen tanto las mitocondrias como las cisternas del retículo sarcoplásmico, a las cuales se asocian los túbulos T, en una organización precisa con respecto a los sarcómeros y repetidas a todo lo largo de las células musculares esqueléticas.

Estrechamente asociadas a las fibras musculares esqueléticas se encuentran las células satélites, separadas del endomisio por la misma membrana basal que rodea a la fibra muscular. Ellas son células musculares indiferenciadas que juegan un rol importante en el crecimiento y reparación de los músculos.

La unidad funcional de la miofibrilla es el **sarcómeros**, el segmento de una miofibrilla entre dos discos Z. Estos a su vez están formados por **miofilamentos** delgados y gruesos.

Sarcómero: El sarcómero es la unidad contráctil básica del músculo estriado. Mide 23 μm en el músculo relajado del mamífero, se estira a más de 4 μm y, en la contracción máxima, llega a medir 1 μm . Todo el músculo exhibe estriaciones transversales debido a la alineación particular de los sarcómeros de las miofibrillas y las miofibras vecinas.



El sarcómero es el espacio comprendido entre dos líneas Z.

La disposición de los filamentos gruesos y finos crea diferencias de densidad que originan las estriaciones transversales.

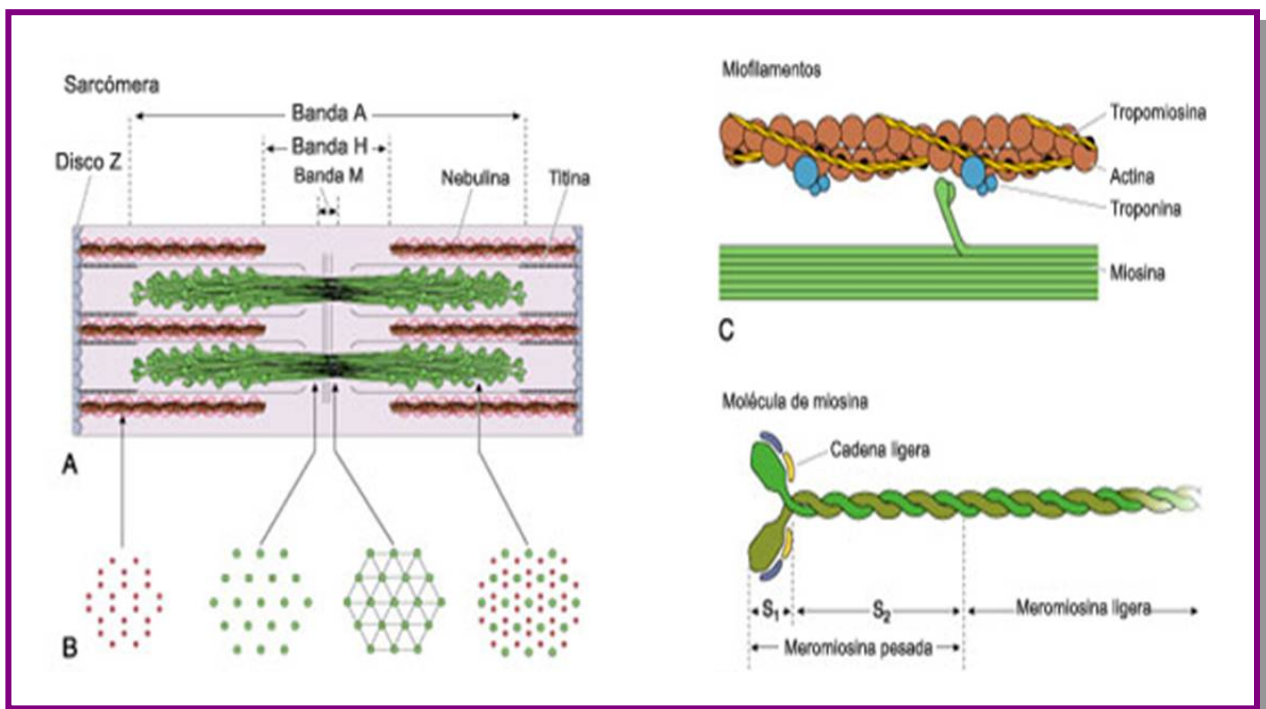


Figura 6-9. Diagrama de una sarcómera y sus componentes. A. Sarcómera. B. Corte transversal de perfiles de sarcómera en las regiones indicadas. C. Filamentos grueso y delgado. D. Molécula de Miosina.

(Tomado de W.B. Saunders Company. 2002)

Filamentos delgados: mide 1 μm de longitud por 7-9 nm de diámetro. Son : Actina Filamentosa (Actina F).- cadena de monómeros de actina Globular (Actina G). Cada filamento delgado contiene 2 actina F helicoidal.

Tropomiosina: doble cadena helicoidal de polipéptidos que rodea a la actina F cada 7 monómeros de actina G.

Troponina: Complejo de 3 proteínas globulares: Tn T (se une a la tropomiosina), Tn C (se une a iones de Ca^{2+}), Tn I (inhibe la unión de miosina con actina).

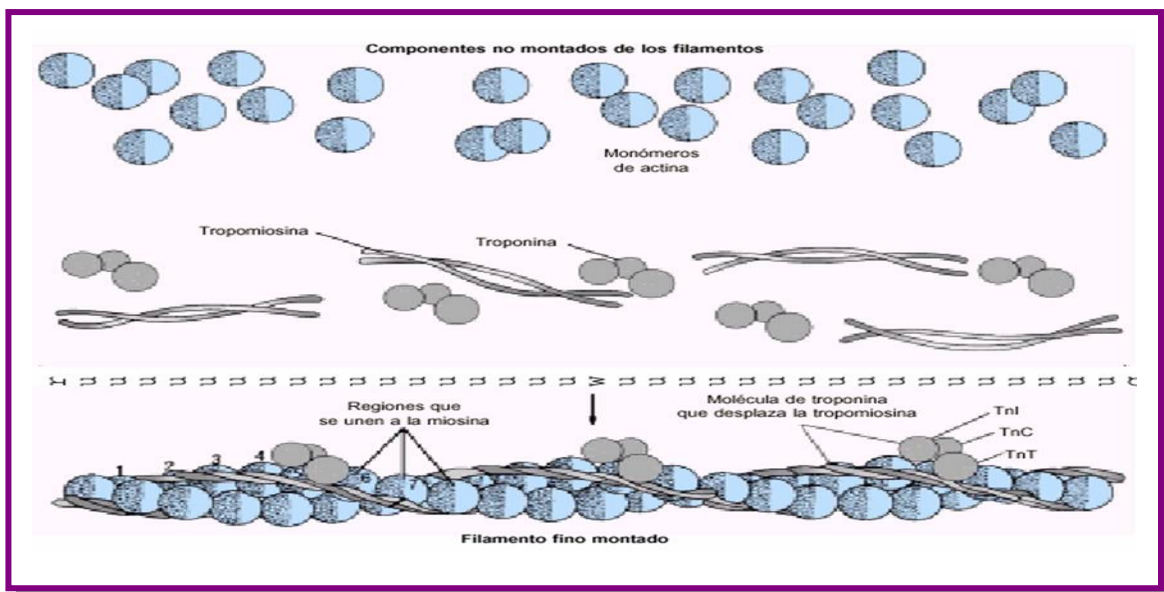


Figura 6-10. Esquema que muestra la estructura del filamento fino del músculo estriado. Arriba sus componentes aislados y, abajo, montados. (Tomado de Junqueira y Carneiro: Histología Básica Masson, Barcelona, 2000)

Filamentos Gruesos: mide 1.5 μm de longitud por 12-15 nm de diámetro. Los filamentos de miosina están formados por 200-300 moléculas de miosina. Cada molécula de miosina (150 nm de largo por 2-3 nm de diámetro) está compuesta por dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras. La cadena pesada se parece a los bastones de golf, la tripsina puede segmentar las cadenas pesadas en una cola en forma de bastoncillo, la meromiosina ligera y una cabeza globular, meromiosina pesada. La papaina segmenta a la meromiosina pesada en dos mitades globulares (S1) y un segmento helicoidal corto (S2). El S1 tiene actividad ATPasa.

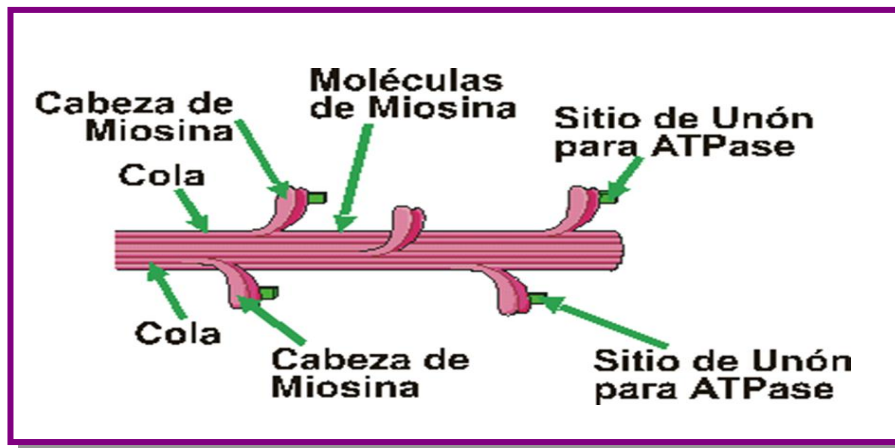


Figura 6-11. Miofilamento de Miosina. (Tomado de www.saludmed.com/FisiolEj/MuscN.html)

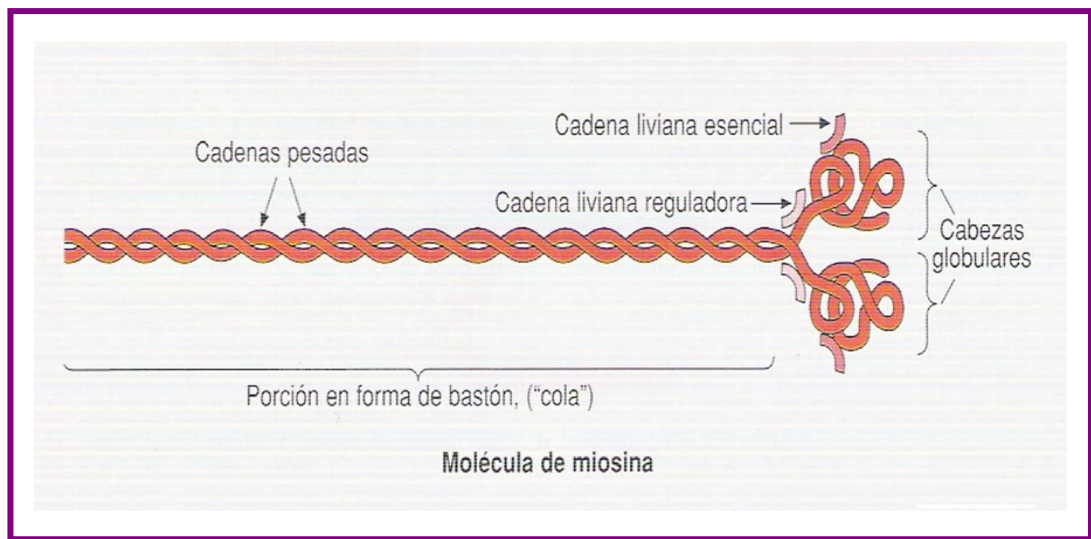


Figura 6-12. Dibujo esquemático de la configuración molecular de una molécula de miosina. (Tomado de: Finn Geneser: Histología 3era. Edición.)

Los principales componentes proteicos de las fibrillas de músculo esquelético, miosina y actina, y la tropomiosina y las troponinas relacionadas con la actina constituyen más del 75% de la proteína total de la fibra muscular y se visualizan como filamentos gruesos y finos. Las proteínas restantes son esenciales para regular el espaciamiento, la fijación y la alineación precisa de los miofilamentos. Estas proteínas estructurales incluyen:

- **Titina**, una proteína elástica muy larga que conecta los filamentos gruesos con el disco Z. La función de resorte de esta proteína contribuye a estabilizar el centrado de los filamentos gruesos de miosina en el sarcómero.

- **Nebulina**, una proteína inelástica alargada fijada a los discos Z, paralela a los filamentos finos (de actina).
- **M-actinina**, una molécula bipolar corta, con forma de bastón, que forman haces paralelos con los filamentos de actina a nivel del disco Z y contribuye a anclar los finos filamentos del disco Z.
- **Miomesina**, una proteína ligadora de la miosina, que sirve para alinear los gruesos filamentos de miosina en la línea M.
- **Proteína C**, una de las varias posibles proteínas ligadoras de miosina, con la misma función que la miomesina, que forma varias rayas diferenciadas a ambos lados de la línea M.

En las miofibrillas existen más de 20 proteínas con posibles funciones estructural o reguladora, no tan caracterizadas como las descritas antes. Algunas de ellas son filamentos intermedios que conectan los discos Z de miofibrillas adyacentes para mantener la alineación; otras conectan las miofibrillas periféricas con la membrana plasmática de la fibra muscular.

Los filamentos gruesos y finos se superponen en las porciones laterales de la banda A; cada filamento grueso está rodeado por 6 filamentos finos.

En las porciones laterales de la banda A, es decir, las porciones más cercanas al disco Z, se aprecian puentes cruzados entre los filamentos gruesos de miosina y los filamentos finos de actina. Estos puentes cruzados constituyen la base morfológica y funcional del mecanismo de la contracción.

Mecanismo para una contracción muscular voluntaria:

El movimiento muscular voluntario es controlado desde la corteza cerebral, sufriendo variaciones a lo largo del trayecto que harán dicho movimiento más preciso, adecuando la fuerza, precisión, equilibrio, coordinación y durabilidad. Para la activación del músculo esquelético se requiere una estimulación nerviosa, la cuál comienza en la corteza cerebral descendiendo por el sistema piramidal hasta el nivel medular correspondiente al músculo que se quiere contraer, aquí se realiza la primera sinapsis entre neuronas continuando y saliendo por el asta anterior medular a través de los nervios periféricos hasta las placas motoras, llegando a inervar un solo nervio a 10 o incluso más de 100 fibras musculares.

En la placa motora (unión o sinapsis neuromuscular) se libera el neurotransmisor Acetilcolina (ACH), este neurotransmisor actúa en el sarcolema abriendo canales que permiten, indiscriminadamente, el paso de Sodio y Potasio. El gradiente electroquímico

permite una mayor entrada de iones Sodio, al entrar éstos en gran cantidad, se produce un potencial de acción, ya que la membrana de la fibra celular es rica en canales de sodio dependientes de voltaje, estimulando a la fibra muscular. Al conjunto nervio cortical-nervio periférico-fibra muscular inervada se le denomina unidad motora.

El potencial de acción originado en el sarcolema, produce una despolarización de éste, llegando dicha despolarización al interior celular, concretamente al retículo sarcoplasmático, provocando la liberación de los iones calcio previamente acumulados en éste y en las cisternas terminales.

La secreción de iones calcio llega hasta el complejo actina-miosina, lo que hace que dichas proteínas se unan y roten sobre sí mismas causando un acortamiento, para posteriormente, los iones calcio puedan volver al retículo sarcoplasmático para una próxima contracción.

Secuencia de Acontecimientos: Neurona Motora Estimulada:

A continuación se resumen los pasos que ocurren para que la fibra muscular se estimule y produzca la contracción muscular:

- Impulso nervioso llega a los axones terminales.
- Neurona motora secreta acetilcolina (ACh). La ACh es un neurotransmisor que se almacena en unas vesículas dentro del botón sináptico de la neurona motora. La ACh liberada pasa por la hendidura o canal sináptico hasta llegar al sarcolema de la fibra muscular.
- ACh se fija sobre receptores en el sarcolema.
- Genera potencial de acción en fibra muscular.
- Libera iones de calcio (Ca^{++}) vía Túbulos: Desde retículo sarcoplasmático hacia el sarcolema.
- Ca^{++} se une con troponina sobre el filamento de actina.
- Separa tropomiosina de los puntos activos en filamento de actina.
- Cabezas (puente cruzado) de miosina se adhieren a puntos activos en el filamento de actina. Ambos filamentos se deslizan uno a lo largo del otro, repitiendo se esta acción hasta que ocurra la contracción del sarcómero y del músculo en general.

Teoría del Miofilamento Deslizable o Entrecruzados (Mecanismo de Trinquete):

De acuerdo con esta teoría, los miofilamentos están arreglados siguiendo un esquema definido y sus extremos se traslapan o entrecruzan uno con el otro. Al formarse el puente cruzado de miosina unido a un filamento de actina, los dos filamentos se deslizan uno a lo

largo del otro. Esto ocurre porque el brazo del puente cruzado y la cabeza de la miosina inducen una atracción intermolecular. Esto se conoce como un **ataque de fuerza**, donde la cabeza se inclina hacia el brazo y tira de los filamentos de actina y miosina en direcciones opuestas. Explicado de otro modo, la cabeza alargada (puente cruzado) de la molécula de miosina se dobla primero hacia adelante, se adhiere al punto activo de la molécula de actina, tira de ésta a una corta distancia, y a continuación se suelta. Se repite el proceso en otro punto activo, en seguida la cabeza de la miosina se adhiere de nuevo más atrás del filamento de actina y tira del mismo otro tramo más. La acción de trinquete es el responsable del deslizamiento de la actina sobre la miosina.

Cuando un músculo se contrae, cada sarcómero se acorta y se hace más grueso, pero el miofilamento mantiene su longitud.

Para que el músculo y el sarcómero se acorten sin modificar la longitud del miofilamento, el acortamiento del sarcómero se debe producir por superposición de los filamentos gruesos y finos. La banda I se acorta durante la contracción, mientras que la banda A no modifica su longitud. La zona H se hace más angosta y los filamentos finos se deslizan sobre los filamentos gruesos durante la contracción.

Estructura actina y miosina. La **actina F** (actina filamentosa) de los filamentos finos se compone de dos cadenas de monómeros de actina G (globular), que forman una doble hélice. Los monómeros se han polimerizado cabeza con cola. Cada molécula de actina G tiene un sitio de unión para la miosina.

La miosina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas dispuestas en doble hélice. Cada cadena tiene una pequeña cabeza globular que se proyecta en ángulo casi recto en un extremo de la larga molécula con forma de bastón. Esta cabeza globular tiene un sitio específico para trifosfato de adenosina (ATP) y la actividad de ATPasa de la miosina.

Las moléculas de la miosina se agregan cola con cola para formar los filamentos gruesos; los segmentos similares a bastones se superponen y se proyectan las cabezas globulares. La zona “desnuda” en la mitad del filamento, es decir la porción que no tiene proyecciones globulares es la banda H. Las cabezas globulares de las moléculas de la miosina que se proyectan hacia fuera forman los enlaces cruzados entre los filamentos gruesos y finos a cada lado de la banda.

La tropomiosina está compuesta por una doble hélice de dos polipéptidos que forman los filamentos que se deslizan por la hendidura por las moléculas de actina F del filamento fino. En el músculo en reposo, la tropomiosina y las troponinas enmascaran un sitio de unión de la miosina en la molécula de actina.

Hay un complejo de troponina, compuesto por tres subunidades globulares, para cada molécula de tropomiosina.

- **Troponina T (TnT)**, que se une a la tropomiosina y forma el anclaje del complejo de troponina.
- **Troponina C (TnC)**, que fija a los iones de calcio, el paso inicial en la iniciación de la contracción.
- **Troponina I (TnI)**, por lo general inhibe la interacción actina – miosina.

La hidrólisis del ATP desacopla la cabeza de la molécula de miosina del filamento de actina. Interacción actina – miosina, base del modelo del filamento deslizante. En el músculo en reposo, los productos de degradación del ATP, es decir difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (Pi), permanecen unidos a la ATPasa de la cabeza globular de la molécula de miosina. Es necesaria la unión entre la actina y miosina para que la ATPasa libere los productos de degradación y para que la energía de los enlaces fosfato de alta energía hidrolizados por la ATPasa se conviertan en trabajo mecánico.

El calcio estimula la unión actina y miosina. Cuando se agrega Ca^{2+} al sistema, se fija a la TnC, modifica la configuración de las subunidades de troponina y conduce a la molécula de tropomiosina más hacia el interior de la hendidura entre las cadenas de actina F. Esto expone el sitio de unión de la miosina en la actina G. La miosina se une al filamento de actina, se libera ADP y Pi y la porción terminal del bastón de la miosina se flexiona hacia la zona H. Dado que esta porción de la miosina está ahora unida a la actina, el filamento de actina es movilizado en la misma dirección.

La unión del ATP a la miosina es esencial para la liberación de la actina de la miosina. La flexión de la cabeza de miosina que moviliza al filamento de actina también reexpone el sitio de unión del ATP en la cabeza. El ATP se une a la ATPasa y libera la cabeza de la miosina del filamento de actina. Se escinde el ATP y la cabeza de la miosina retoma su conformación original; se vuelve a enderezar para el próximo golpe. Dado que las cabezas de miosina son imágenes especulares sobre la zona H, esta acción atrae los filamentos finos hacia la banda A, lo cual acorta al sarcómero. Mientras haya Ca^{2+} y ATP el proceso se repetirá y el sarcómero se seguirá acortando hasta que se acabe uno de los dos componentes. Si no hay ATP, no se libera la unión y el músculo no se relaja, esta es la base del rigor mortis, la rigidez muscular que aparece después de la muerte (debido a que no se mantienen las cantidades necesarias de ATP para mantener activa la Ca^{2+} - ATPasas, que disminuye la concentración de iones calcio por bombeo hacia el interior del retículo sarcoplasmático, por tanto las cabezas de miosina permanecen unidas a los filamentos de actina y el músculo no puede pasar al estado de relajación).

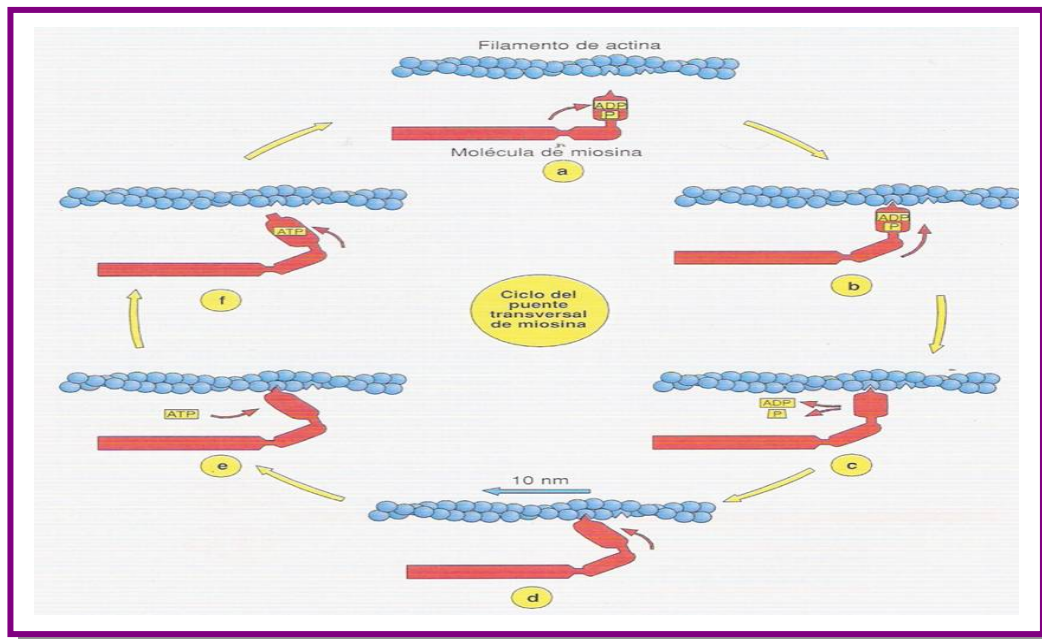


Figura 6-13. Dibujo esquemático de la base biomeolecular del ciclo del puente transversal de miosina. (Tomado de: Finn Geneser :Histología 3era. Edición).

Regulación de la contracción: calcio, retículo sarcoplasmático y el sistema T. Para que se produzca la reacción entre actina y miosina (contracción), debe haber calcio disponible. Después de la contracción, el calcio se debe eliminar. Esta rápida entrega y eliminación de calcio se logra mediante el trabajo combinado del retículo sarcoplasmático y el sistema tubular transversal o sistema T, derivado de la membrana plasmática. El retículo sarcoplasmático se dispone en redes que rodean o se intercalan entre un grupo de miofilamentos. En disposiciones más desarrolladas, una red de retículo sarcoplasmático rodea la banda A y otra red la banda I. Cuando se unen ambas redes, en la unión entre las bandas A e I, el retículo sarcoplasmático forma un canal anular algo más regular, denominado **cisterna** o **saco terminal**, alrededor de los filamentos de la miofibrilla.

El sistema T está formado por invaginaciones de la membrana plasmática de la célula muscular. Los túbulos T penetran a todos los niveles de la fibra muscular, están localizados entre cisternas terminales adyacentes.

El retículo sarcoplasmático sirve como reservorio y regulador de Ca^{2+} . El complejo formado por un túbulo y dos cisternas terminales se denomina triada. Estos túbulos permiten la transmisión rápida de la excitación desde la membrana de la superficie hacia los sacos terminales, a través de todo el espesor de la fibra muscular. A su vez los sacos terminales liberan y luego reacumulan calcio. En consecuencia, sirven como reservorios de este ión esencial.

Alrededor de las miofibrillas y asociadas con el retículo sarcoplasmático se encuentran gran cantidad de mitocondrias y de gránulos de glucógeno, ambos comprometidos con la provisión de energía para las reacciones de la contracción.

Resumen de los fenómenos que conducen a la contracción del músculo esquelético:

1. La contracción de una fibra muscular esquelética se inicia cuando un impulso nervioso que avanza a lo largo del axón de una neurona motora llega a la unión neuromuscular.
2. El impulso nervioso desencadena la liberación de acetilcolina hacia la hendidura sináptica, lo que causa la despolarización local del sarcolema.
3. Se abren canales de Na^+ activados por voltaje y el Na^+ entra en la célula.
4. La despolarización se generaliza por toda la membrana plasmática de la célula muscular y continúa a través de las membranas de los tubos T.
5. Las proteínas sensoras del voltaje en la membrana plasmática de los túbulos T cambian su conformación.
6. A la altura de las triadas de la célula muscular los túbulos T están en contacto estrecho con las expansiones laterales del retículo sarcoplasmático, en donde los canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} son activados por los cambios de conformación de las proteínas sensoras de voltaje.
7. El Ca^{2+} se libera con rapidez desde el retículo sarcoplasmático hacia el sarcoplasma.
8. El Ca^{2+} se fija a la porción TnC del complejo de la troponina.
9. Se inicia el ciclo de la contracción y el Ca^{2+} es devuelto a las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático.

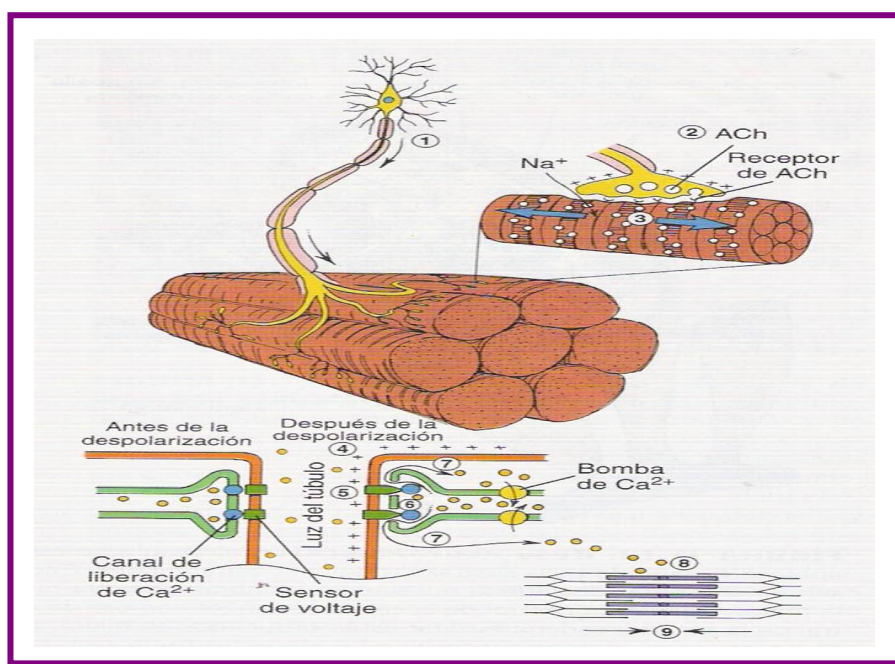


Figura 6-14. Reseña de los acontecimientos que desencadenan la contracción del músculo esquelético.
(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas).

Energía para la acción muscular:

Los ácidos grasos son degradados en las mitocondrias para producir ATP.

La fosforilación oxidativa se produce, sobre todo, en el músculo que se recupera de la contracción o en reposo. Este proceso sigue estrechamente la B-oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias y libera dos fragmentos de carbono. El oxígeno requerido para este proceso y otras reacciones metabólicas terminales proviene de la hemoglobina de los eritrocitos circulantes y del oxígeno almacenado en las células musculares, unido a la mioglobina.

La fuente inmediata de energía para la actividad contráctil proviene de las moléculas de ATP sobre la miosina. La cabeza de miosina posee un punto de enlace para el ATP. La miosina se enlaza con el ATP para producir la acción muscular. La cabeza de la miosina posee la enzima ATPase, la cual se encarga de degradar al ATP para dar ADP, Pi y Energía. Esta energía une la cabeza de la miosina con el filamento de actina. Para que continúe la actividad muscular es indispensable mantener un suministro de ATP. En síntesis:

- La enzima ATPase se encuentra en la cabeza de la miosina.
- ATPase descompone la molécula de ATP.
- Productos: $ADP + Pi + \text{Energía Libre/Útil}$.
- La energía liberada enlaza la cabeza de miosina con el filamento de actina.
- Permite la acción muscular.

METABOLISMO MUSCULAR E ISQUEMIA

Los músculos obtienen la mayor parte de su energía de los enlaces fosfato de alta energía contenidos en el ATP y en la fosfocreatina.

Las células musculares son similares a todas las demás respecto a su dependencia de ATP como fuente energética. La energía almacenada en los enlaces fosfato de alta energía proviene del metabolismo de los ácidos grasos y de la glucosa. Esta última es el principal sustrato metabólico del músculo con actividad contráctil. Deriva de la circulación general y de la degradación de glucógeno almacenado normalmente en el citoplasma de la fibra nerviosa. Hasta el 1% del peso seco del músculo esquelético y cardíaco puede ser glucógeno.

En los músculos de contracción rápida, como los de las extremidades inferiores al correr, o los músculos extraoculares, la mayor parte de la energía para la contracción proviene de la glucólisis anaeróbica del glucógeno almacenado. La acumulación de metabolitos intermedios de esta vía, en particular del ácido láctico, produce un débito de oxígeno que causa dolor isquémico (calambre) en casos de ejercicio muscular extremo.

Final de la Acción Muscular:

Cuando se agota el calcio, finaliza la acción muscular. El calcio es nuevamente bombeado desde el sarcoplasma hacia el retículo sarcoplasmático, donde se almacena. Por el otro lado, la troponina y tropomiosina se desactivan, puesto que se bloquea el enlace/puntos activos. Se interrumpe la utilización del ATP y la fibra muscular se relaja. En breve:

- El calcio se agota.
- El calcio es bombeado hacia el retículo sarcoplasmático para su almacenaje.
- Son desactivadas la troponina y la tropomiosina.
- Se bloquea el enlace de los puentes cruzados de miosina con los filamentos de actina.
- Se interrumpe la utilización del ATP.

Filamentos de miosina y actina regresan a su estado original de reposo/relajación. Causas de una contracción involuntaria

- Enfermedad o intoxicación

Como sucede con el tétanos, el cuál produce una toxina (exotoxina tetanospasmina) muy potente que afecta a los nervios que inervan a los músculos, haciendo que éstos se contraigan fuertemente y se mantengan contraídos, a esto se le llama tetanización. Esta tetanización no es exclusiva de la enfermedad, es un proceso fisiológico del músculo que se da en ciertas ocasiones (tirón muscular)

- Traumatismo nervioso

Como sucede en una lesión del nervio motor generando una espasticidad (contracción mantenida de un músculo) o en la lesión de la corteza cerebral que produce parálisis flácida, que acabará convirtiéndose en espasticidad igualmente. En estas lesiones, pueden existir grupos musculares que no estén totalmente paralizados, pero que son difíciles de controlar sus contracciones por el paciente.

- Agresión

Por ejemplo, alguien que inconscientemente coge un vaso de agua hirviendo y se quema, esta sensación de calor y dolor viaja por los nervios hasta la médula, y en ésta se produce la activación de la contracción para la defensa, independientemente de la contracción accionada, la información viaja hacia el cerebro para informar de que se ha quemado. Un simple golpe en un tendón, provocando una rápida elongación de éste, causa el mismo proceso descrito en el anterior párrafo, por ejemplo, el típico estudio del reflejo rotuliano. También puede ser por una estimulación eléctrica, en el caso de tratamientos con electroterapia, al músculo se le aporta una descarga no agresiva que provoca su contracción involuntaria.

Inervación del tejido muscular esquelético:

Las fibras del músculo esquelético tienen una rica inervación que proviene de neuronas motoras originadas en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Los axones de las neuronas se ramifican medida que se acercan al músculo y dan origen a ramales que terminan sobre cada una de las fibras musculares.

Los núcleos de las fibras se ubican vecinos a la membrana plasmática (sarcolema), que aparece delimitada por una lámina basal (lámina externa). El tejido conjuntivo que rodea a las fibras musculares contiene numerosos vasos sanguíneos y nervios y se dispone de manera de transferir, en la forma más efectiva posible, la contracción de las fibras musculares a los sitios de inserción del músculo.

La inervación del tejido muscular esquelético se relaciona directamente con la regulación de la contracción de cada fibra muscular y en consecuencia con el estado de tensión del músculo completo.

Cada fibra muscular recibe una terminación del axón de una neurona motora, formándose en la zona de unión una estructura denominada placa motora (Figura 6-15).

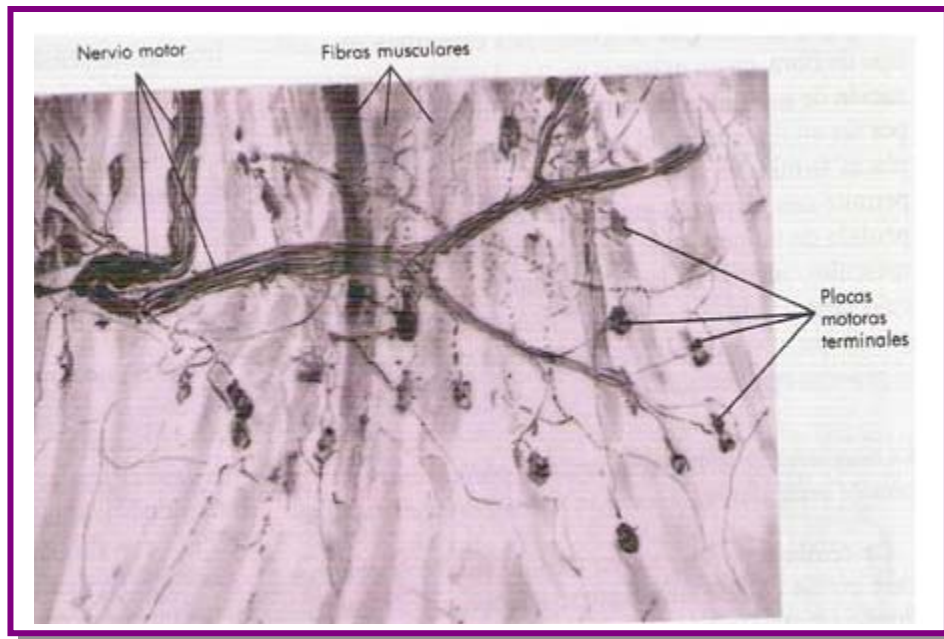


Figura 6-15. Dibujo de una impregnación argéntica donde se ilustra un nervio motor y sus ramificaciones terminales que conducen a las placas motoras terminales. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

Placa motora terminal: Es la región de unión especializada entre la terminación de un nervio motor y las fibras musculares. Al microscopio de luz aparece como una placa ligeramente elevada sobre la fibra muscular, señalada por una acumulación local de núcleos (Figura 6-17). Los núcleos son por lo menos de dos tipos distintos. Los llamados “núcleos de la arborización” pertenecen a las células de la vaina terminal (células de Schwann) que acompañan a las terminaciones nerviosas motoras. También se les llama colectivamente con el nombre de teloglia. La segunda categoría de núcleos, de ordinarios mayores y menos intensamente teñidos, se llamaban en la literatura clásica “núcleos de la base”. Son simplemente los núcleos del músculo subyacente que se reúnen en la región de la unión neuromuscular. Con métodos especiales de impregnación, se había demostrado que el axón del nervio motor, después de perder su vaina de mielina forma una arborización terminal sobre los núcleos agrupados de la placa terminal. Las ramas terminales de los axones ocupan recovecos de la superficie de la fibra muscular que se llaman canales sinápticos o hendiduras

sinápticas primarias. Con tinciones selectivas, la superficie de la fibra muscular subyacente aparece muy diferenciada, formando lo que parecen ser unas láminas acintadas, espaciadas regularmente, unidas al sarcolema por sus bordes, que desde la superficie de contacto mioneural, se proyectan hacia la profundidad del sarcoplasma subyacente. Esta especialización de la superficie de la fibra muscular se llama el aparato subneural.

Las células telogliales cubren la superficie externa del axón terminal, pero nunca penetran en las fisuras sinápticas. Aquí el nervio y el músculo están en contacto directo uno con otro. Las llamadas "láminas" del aparato subneural no son sino estrechas hendiduras sinápticas secundarias, formadas por el plegamiento del sarcolema que reviste el canal sináptico primario (Figura 6-16).

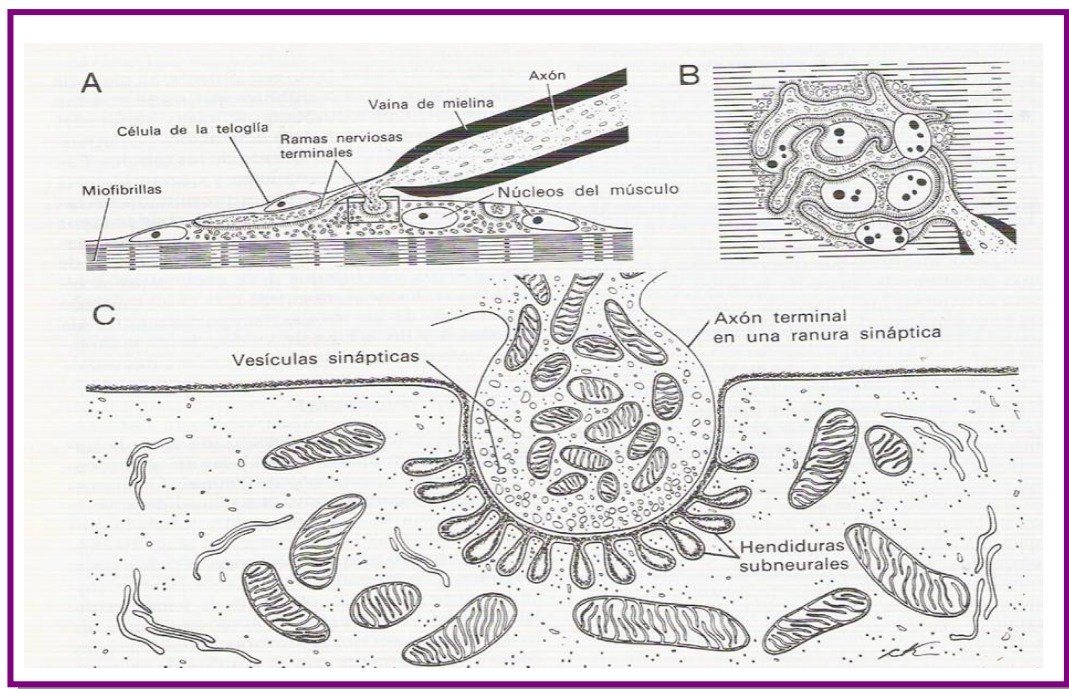


Figura 6-16. Representación esquemática de una placa terminal motora. A: Placa terminal tal como se ve en los cortes histológicos longitudinales de la fibra muscular. B: Vista de plano. C: Vista en microfotografía electrónica. (Tomado de Bloom-Fawcett: Tratado de histología)

El axoplasma en la terminación nerviosa contiene mitocondrias y un elevadísimo número de vesículas pequeñas (40-60nm), idénticas a las vesículas sinápticas que se ven en las sinapsis axodendríticas del sistema nervioso (Figura 6-17). Estas vesículas son los puntos de almacenamiento del neurotransmisor acetilcolina. Se estima que cada vesícula puede contener 10.000 moléculas de acetilcolina. En la transmisión del impulso nervioso, el contenido de las vesículas sinápticas es liberado por exocitosis. Esto tiene en lugares especializados de la membrana presináptica, llamados zonas activas. Las vesículas sinápticas se

acumulan en el axoplasma a lo largo de estas zonas activas. La membrana que cubre las crestas y las fisuras del músculo subyacente contiene una alta concentración de receptores para la acetilcolina. Cuando se libera en la fisura sináptica, la acetilcolina se combina con los receptores y da por resultado un aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana para los iones de sodio. La entrada de sodio despolariza la membrana, genera un potencial de acción que se propaga sobre el sarcolema y a lo largo de los túbulos T y que activa la liberación intracelular de calcio, desencadenando la contracción. El sarcoplasma subneuronal no tiene nada de particular si se exceptúa la abundancia de mitocondrias. Los estudios histoquímicos demuestran una actividad colinesterásica en el aparato subneuronal de la placa motora terminal. La mayor parte de esta actividad es específicamente de acetilcolinesterasa, localizada en la lámina basal que limita los surcos secundarios. La acetilcolina liberada en la placa motora terminal es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa de la fisura sináptica, limitando con ello la duración de la respuesta al neurotransmisor.

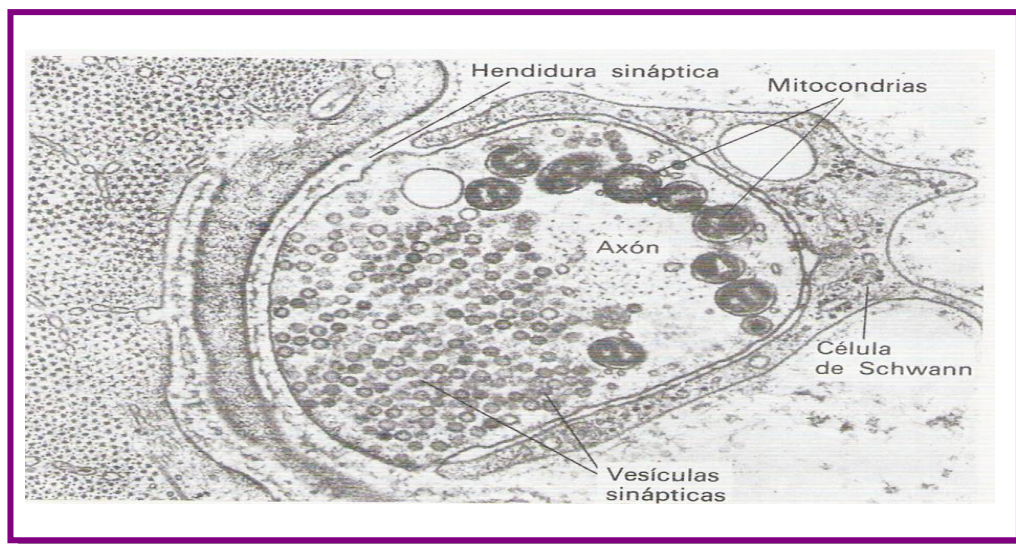


Figura 6-17. Microfotografía electrónica de una terminación nerviosa de una unión mioneural, que muestra la acumulación de mitocondrias y el gran número de vesículas sinápticas del axoplasma. (Tomado de Bloom-Fawcett : Tratado de histología)

MISTENIA GRAVIS

En la enfermedad miastenia gravis (gr. Mys, músculo; aesthenia, debilidad), el paciente padece de una definida debilidad muscular con rápida transición a impotencia. Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de extrema debilidad muscular. En esta patología, hay una reducción de los receptores disponibles para la acetilcolina en las uniones mioneurales. Normalmente hay de 30 a 40 millones de receptores por cada unión neuromuscular. En esta enfermedad, hay una reducción del 70% a 90% de este número. Los anticuerpos se fijan a los receptores y causan su endocitosis (mediada por receptor, como en la regulación hacia abajo común de los receptores) o bloquean los receptores (también pueden destruir los receptores por una acción mediada por el complemento). Si bien la producción de anticuerpos se debe a una respuesta inmune de linfocitos B, también los linfocitos T intervienen activamente en el desarrollo de la enfermedad, dado que las células T helper contribuyen como en las reacciones inmunológicas normales. En el 10 – 20% de los pacientes se encuentra un tumor del timo, un timoma y de la timectomía es efectiva en algunos de los pacientes, sobre todo en los jóvenes con evolución reciente de la enfermedad. La patología reacciona bien con el tratamiento sintomático con inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, piridostigmina), que disminuyen la degradación de acetilcolina y así favorecen la estimulación de los receptores accesibles para la acetilcolina en la placa terminal. En los casos en que este tratamiento no es suficiente se inicia una terapéutica inmunosupresora con hormonas corticosteroides o medicamentos citotóxicos. La sustancia ciclosporina, utilizada en casos severos, actúa por inhibición de la síntesis y secreción de interleuquina 2 por los linfocitos T helper por activación por los linfocitos B.

Unidad neuromotora, es la denominación dada a una neurona y las células musculares específicas que inerva.

Una única neurona puede inervar entre varias y cien o más fibras musculares. Los músculos capaces de ejecutar los movimientos más delicados tienen menor cantidad de células musculares por neurona motora en sus unidades motoras. Los músculos oculares tienen una relación de inervación de alrededor de una neurona cada tres células musculares; en los músculos posturales de la columna vertebral una única neurona inerva cientos de células musculares.

Las características precisas de cualquier contracción muscular dadas son determinadas por la cantidad específica de terminales de neuronas motoras que se despolarizan y por la cantidad despolarizada específica de cada tipo de fibra, en un músculo mixto. Aunque la despolarización de una única placa motora terminal se caracteriza por ser un fenómeno del tipo “todo o nada”, no todas las placas se descargan al mismo tiempo, lo cual permite una respuesta gradual al estímulo contráctil. La pérdida de la inervación causa atrofia de la fibra (y del músculo), además de la pérdida funcional total del músculo desnervado.

Es necesaria la inervación continua para que las células musculares mantengan su integridad estructural.

La célula nerviosa motora no sólo induce la contracción en las células musculares, además ejerce una influencia trófica sobre ellas. Si se interrumpe la inervación de un músculo, las células musculares sufren alteraciones regresivas denominadas atrofia por falta de uso. El indicio más notable de esta atrofia es el adelgazamiento del músculo y de sus células. Si se restablece la innervación mediante cirugía o el proceso más lento de regeneración nerviosa natural, la célula muscular recobrará su forma y fuerza originales.

Huso neuromuscular:

El músculo esquelético contiene unos órganos sensoriales complejos llamados husos musculares. El huso muscular es el receptor del reflejo de extensión de dos neuronas, por ejemplo el reflejo rotuliano.

El huso está formado por una cápsula fusiforme de tejido conjuntivo fibroso que rodea a un grupo de 8 a 15 fibras musculares delgadas estriadas modificadas y por unas terminaciones nerviosas envueltas en una vaina común (Figura 6-18).

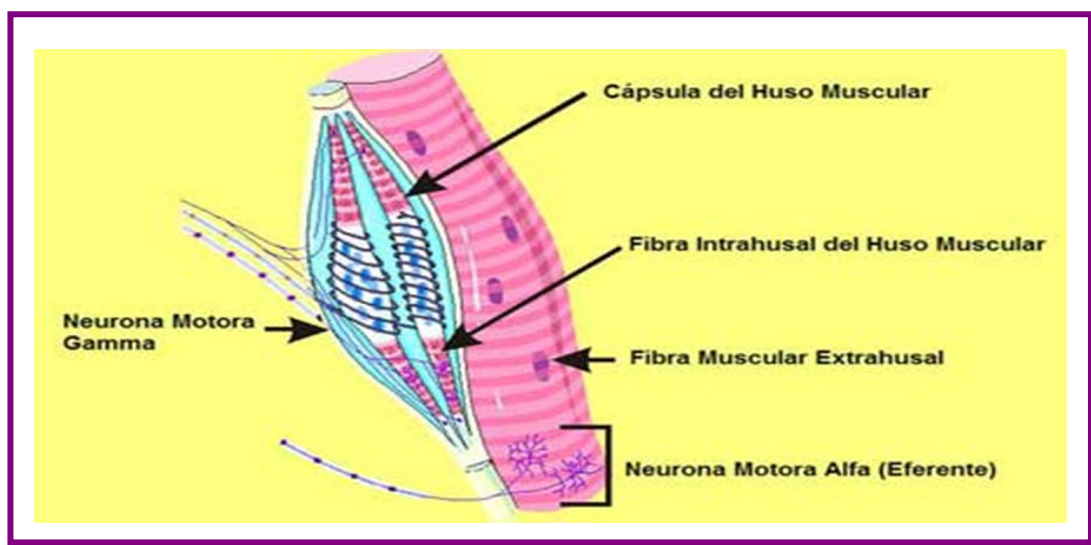


Figura 6-18. Huso Neuromuscular. (Tomado de www.nutridepor.com/3Huso-neuromuscular.jpg)

Estas fibras se conocen como fibras intrafusales, que varían en número desde unas pocas hasta veinte, pero ordinariamente son alrededor de seis (Figura 6-19). Las fibras miden de 1 a 5 mm de longitud y están unidas por sus extremos al tendón a al endomisio. Hay 2 tipos diferentes de fibras:

- Fibras de la bolsa nuclear fusiformes, se subdividen en un segmento central o ecuatorial y en dos segmentos polares largos que se van afinando hacia los extremos. El segmento ecuatorial puede ser subdividido en razón de su organización estructural en tres regiones. La porción central está desprovista ordinariamente de estriación transversal visible; contiene un acumulo de 40 a 50 núcleos esféricos, que la llenan por completo y que a menudo dilatan la fibra. Esta región se llama el saco nuclear. Extendiéndose desde ella hacia cada uno de los polos hay una región miotubular, en la cual los núcleos ovals están dispuestos en una cadena en la porción axial del sarcoplasma y rodeados por una capa periférica de miofibrillas estriadas. En los delgados segmentos polares, los núcleos están dispersados a intervalos irregulares a lo largo del eje de la fibra.
- Fibras de cadena nuclear de un ancho uniforme y núcleos dispuestos en cadena formando una hilera longitudinal en la región central. La cápsula reviste apretadamente los polos de las fibras intrafusales, pero se separa de ellas en el segmento ecuatorial para encerrar el llamado espacio periaxial, una cavidad llena de líquido de hasta 200um de diámetro que rodea a las regiones del saco nuclear y de los miotubos. Se ha afirmado que este espacio se continúa con el sistema linfático, pero, al parecer, eso no se ha confirmado y el espacio se considera de ordinario como una cavidad cerrada.

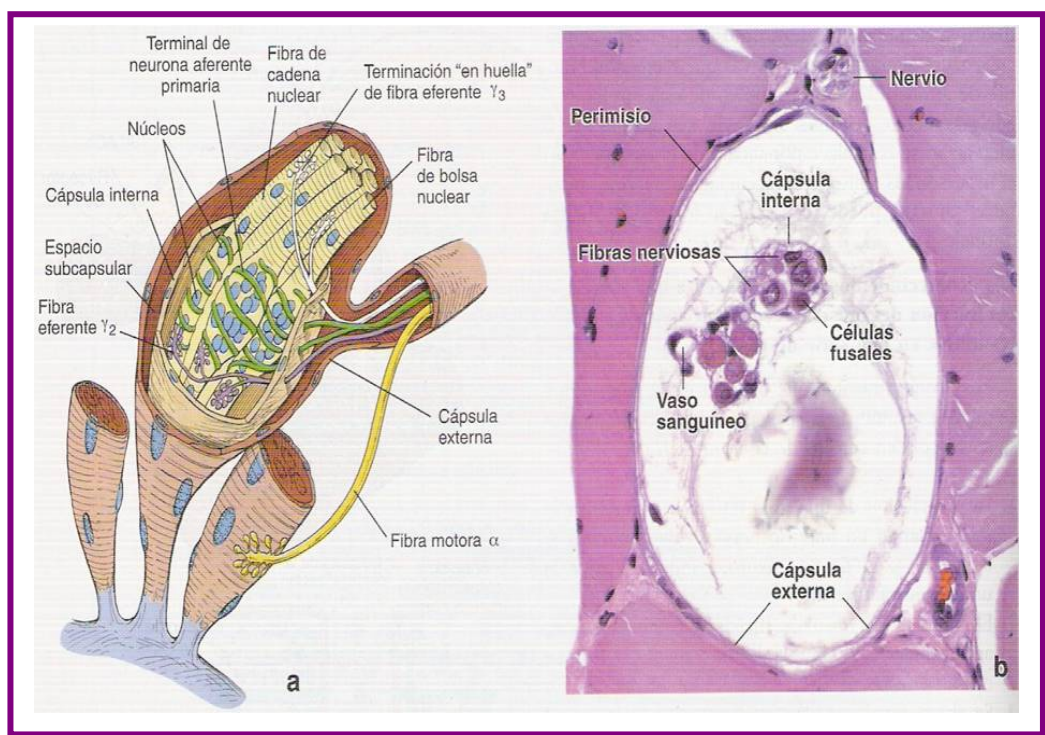


Figura 6-19. Representación esquemática de un huso neuromuscular.
(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

Unos tipos especiales de terminaciones nerviosas se asocian con cada una de las tres regiones de la fibra intrafusil. Unas terminaciones sensitivas, suplidas por fibras aferentes mielínicas, grandes, se distribuyen por el segmento ecuatorial. La terminación sensorial primaria o terminación ánulo-espinal se distribuye fundamentalmente sobre la región del saco nuclear o de la cadena nuclear, pero puede extenderse por la región miotubular vecina. La terminación está formada por un complejo sistema de medios anillos y espirales que rodean a las fibras. Las terminaciones secundarias o en ramillete de flores, se limitan primariamente a las fibras de cadenas nucleares y se localizan a un lado y otro de las terminaciones anuloespirales. Hay tres tipos de terminaciones motoras en los husos: unas fibras finas fusimotoras, o/y eferentes, forman tanto placas motrices terminales cerca de los polos de las fibras, como terminaciones no especializadas cerca de la región ecuatorial. En los mismos extremos de las fibras del saco nuclear, unas colaterales de axones motores que se dirigen a las fibras musculares extrafusales lentas, forman unas terminaciones “en racimo”, llamadas así porque se parecen a un racimo de uvas.

Los husos están dispersos por los músculos esqueléticos y parecen funcionar como sensores de estiramiento, que perciben el grado de tensión del músculo. La innervación motora de las regiones polares de las fibras intrafusales mantiene la región del saco nuclear a una tensión suficiente para que las terminaciones sensibles al estiramiento estén muy cercanas a su umbral. Un estiramiento añadido de la región ecuatorial da por resultado la descarga de la fibra aferente del huso; la frecuencia de su descarga es proporcional a la tensión ejercida sobre la fibra intrafusil.

Clasificación del músculo estriado esquelético:

Clasificación por sus propiedades contráctiles:

Se distinguen 3 tipos de fibras musculares esqueléticas: rojas, blancas e intermedias.

Músculos con fibras de tipo I, Las fibras rojas, que abundan en los músculos rojos, son de diámetro pequeño y contienen gran cantidad de mioglobina y de citocromos y numerosas mitocondrias, que se disponen en filas entre las miofibrillas y en acúmulos por debajo del sarcolema. Los músculos rojos se contraen más lentamente, por lo que se ha asumido que la fibra roja son unidades motoras de contracción lenta, usan más la energía oxidativa, son de menor velocidad por lo cual son más resistentes. La actividad de la adenosina trifosfatasa (ATPasa) en la miosina es mayor en las fibras musculares rojas. La gran cantidad de mitocondrias en las fibras rojas se caracterizan por las intensas reacciones histoquímicas con succínico deshidrogenada y con nicotinamida adenina dinucleótido- tetrazolio (NADHTR). Estas fibras rojas se encuentran en los músculos de las extremidades de los mamíferos y en los pectorales de las aves migratorias. Lo que es más importante, son las principales fibras de los músculos largos de la espalda de los humanos y de otros primates superiores, donde están particularmente adaptados a las largas contracciones lentas necesarias para mantener la posición erecta.

Músculos con fibras de tipo II, Son unidades motoras de contracción rápida. Las fibras blancas, presentes en los músculos blancos, son de diámetro mayor, poseen menor cantidad de mioglobina, citocromos y un número menor de mitocondrias que se disponen, de preferencia, entre las miofibrillas, a nivel de la banda I. En este tipo de fibras la línea Z es más delgada que en las fibras rojas. Usan más la glucosa como energía, son más rápidas pero fatigables y generan un gran pico de tensión muscular. En consecuencia están adaptadas para las contracciones rápidas y los movimientos finos precisos. Representan las principales fibras de los músculos oculares externos y de los músculos que controlan los movimientos de los dígitos, las fibras blancas de estos músculos tienen inervación mayor y más numerosa que las fibras rojas.

Músculos con fibras de tipo III, Las fibras intermedias presentan características intermedias entre las otras 2 variedades de fibras, pero superficialmente se asemejan más a las fibras rojas y son más abundantes en los músculos rojos. Poseen un número de mitocondrias equivalente al de las fibras rojas, pero su línea Z es delgada como en las fibras blancas.

Un músculo puede contener mayor proporción de un tipo de fibras y considerarse del tipo de fibras de mayor abundancia, dependiendo de si el músculo se ha entrenado para la resistencia o para la velocidad.

La **mioglobina** es una proteína que fija el oxígeno, similar a la hemoglobina que se encuentra en cantidades variables en el músculo. El contenido de mioglobina y la cantidad de mitocondrias, con su sistema de citocromos, intervienen en las reacciones terminales de oxidación que permiten clasificar a las fibras musculares esqueléticas en tres tipos como se vio antes.

Reparación, curación y renovación:

Algunos núcleos que parecen pertenecer a las fibras de los músculos esqueléticos en realidad son núcleos de pequeñas células satélite.

Las células satélite se interponen entre la membrana plasmática de la fibra muscular y su lámina basal. Son células progenitoras con capacidad para proliferar después de lesiones menores, para dar origen a nuevos mioblastos.

Mientras la lámina basal se mantiene intacta, los mioblastos se fusionan dentro de sus límites para formar miotubos, que maduran y se convierten en fibras nuevas. En contraste, cuando se lesiona la lámina basal intervienen fibroblastos en la reparación del sitio lesionado y se forma tejido cicatrizal.

MÚSCULO CARDÍACO

El músculo cardíaco es el músculo estriado de la pared del corazón y de la base de las venas de gran calibre que se vacían en el corazón. Se compone de fibras largas que, en apariencia, se ramifican y se anastomosan con las fibras vecinas.

Deriva del manto mioepicardico. El corazón está constituido por fibras musculares estriadas que difieren en algunos aspectos de las del músculo esquelético:

1. El músculo cardíaco está formado por unidades celulares separadas, unidos extremo con extremo mediante especializaciones de unión particulares, los Discos intercalares, que cursan transversalmente entre las fibras (Figura 6-20).

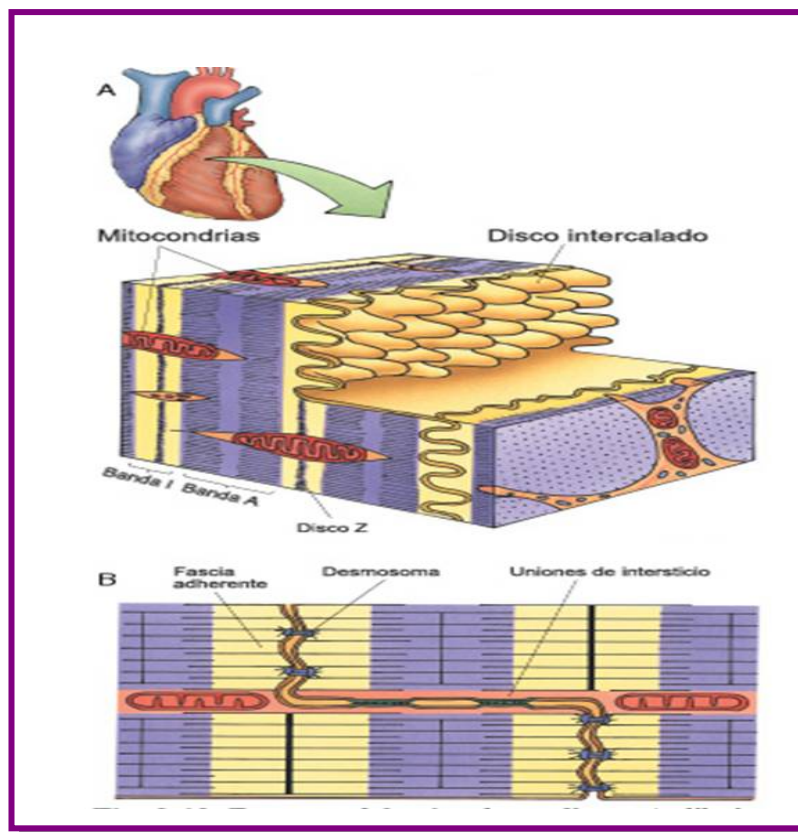


Figura 6-20. esquema del músculo cardíaco. A: dibujo tridimensional del disco intercalado. B: dibujo bidimensional del disco intercalado en el que se muestran uniones de adherencia y comunicación.

(Tomado de W.B. Saunders Company. 2002).

2. Las fibras no son unidades cilíndricas simples, sino que se bifurcan y se conectan con fibras adyacentes para formar una red tridimensional compleja.

3. Los núcleos alargados de las unidades celulares se sitúan de ordinario profundamente, en el interior de la fibra, en lugar de hacerlo inmediatamente por debajo del sarcolema (Figura 6-21).

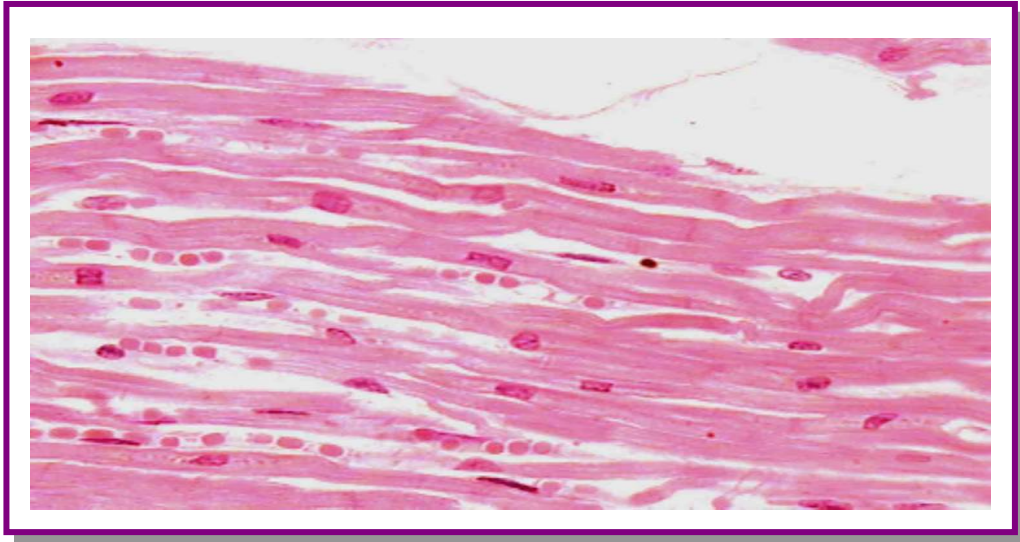


Figura 6-21. Corte longitudinal del músculo cardíaco, muestra diámetro variable y la ramificación de las fibras, lo mismo que la posición central de los núcleos. Coloración H.E. 40x (Lab. de Histología, Fac. de Medicina. U.N.M.S.M.)

Las diferencias fisiológicas principales entre el músculo cardíaco y esquelético, son la naturaleza espontánea del latido del músculo cardíaco y su contracción rítmica y es involuntario.

Citología del músculo cardíaco:

Está recubierto por una delicada vaina de tejido conjuntivo (Endomisio). Presenta abundante red de capilares sanguíneos y las fibrillas poseen más sarcoplasma, mitocondrias y glucógeno. A diferencia del músculo esquelético, las fibras musculares cardíacas corresponden a un conjunto de células cardíacas unidas entre sí en disposición lineal.

El patrón de estriación transversal del material contráctil y la designación de las bandas A, I, M, H y Z son idénticos a los del músculo esquelético.

Las células musculares cardíacas, de unos 15 μm de diámetro y unos 100 μm de largo, tienen el núcleo ubicado al centro del citoplasma y presentan estriaciones transversales similares a las del músculo esquelético.

El retículo sarcoplásmico no es muy desarrollado y se distribuye irregularmente entre las miofibrillas, que no aparecen claramente separadas. Sin embargo, las mitocondrias, que son extremadamente numerosas, están distribuidas regularmente dividiendo a las células cardíacas en miofibrillas aparentes. En el sarcoplasma hay numerosas gotas de lípido y partículas de glicógeno. Con frecuencia las células musculares cardíacas presentan pigmentos de lipofuscina cerca de los polos nucleares. Las células están rodeadas por una lámina externa, comparable a la lámina basal de los epitelios.

Estructura submicroscópica del sarcoplasma:

En las micrografías electrónicas, el músculo cardíaco tiene una semejanza superficial con el músculo esquelético. Su sustancia contráctil está compuesta por dos conjuntos de miofilamentos finos y gruesos, en la misma relación interdigitada. En un corte longitudinal, los túbulos del retículo sarcoplásmico y las cadenas de las mitocondrias, parecen subdividir al material contráctil en miofibrillas de anchura variable (Figura 6-24). Sin embargo al examinar cuidadosamente los cortes transversales (Figura 6-25) se ve claramente que los miofilamentos no están organizados en miofibrillas como en el músculo esquelético. En cortes transversales, los perfiles circulares de los sarcotúbulos están alineados en hileras que demarcan parcialmente áreas irregulares o poligonales de miofilamentos, pero éstas se continúan de ordinario con áreas adyacentes de miofilamentos por una parte más o menos grande de su perímetro. Las mitocondrias aparecen a menudo totalmente rodeadas de miofilamentos. De este modo la sustancia contráctil del músculo cardíaco forma un continuo que puede ser ideado como una masa cilíndrica grande de miofilamentos paralelos subdivididos incompletamente en fascículos irregulares por incisuras profundas y por fisuras fusiformes o lenticulares de sarcoplasma que están ocupadas por las mitocondrias y otros orgánulos esenciales para el mecanismo de contracción.

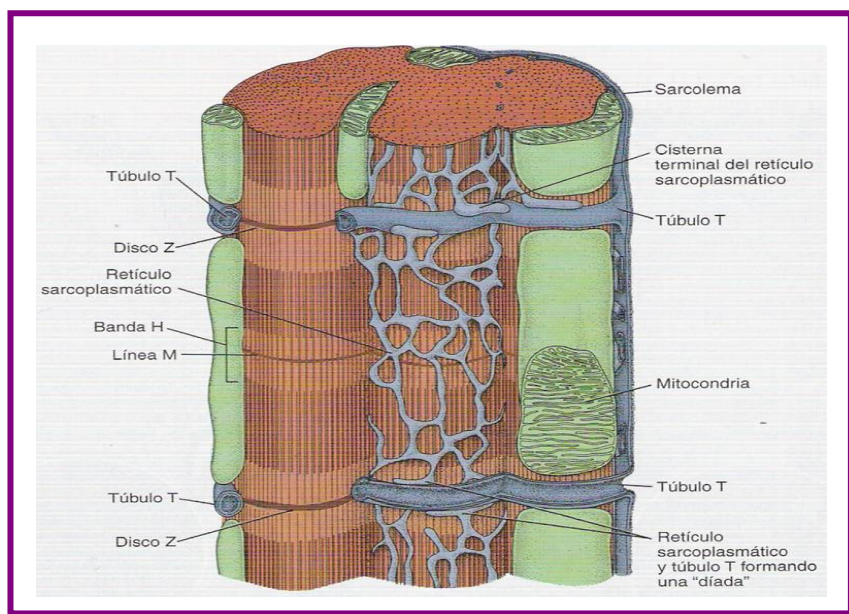


Figura 6-22. Diagrama de la organización de la fibra muscular cardíaca.
(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

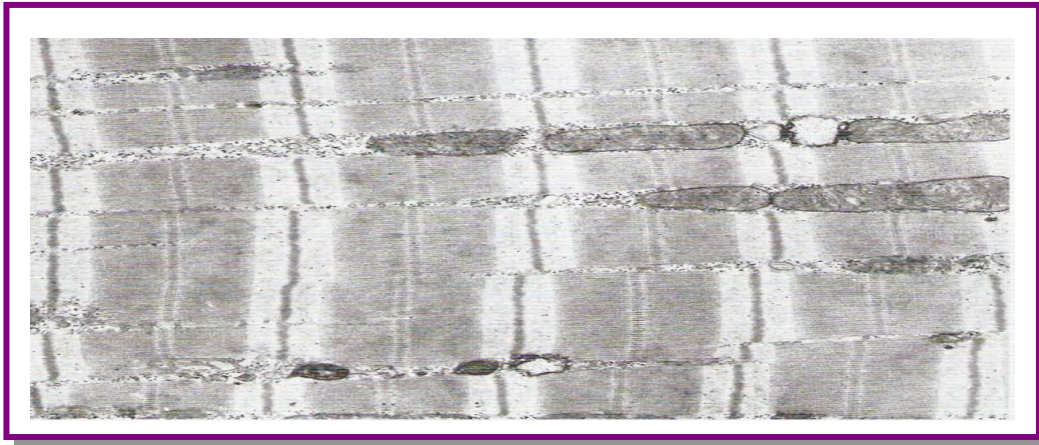


Figura 6-23. Microfotografía electrónica de una parte de la célula muscular cardíaca en corte longitudinal.
(Tomado de Bloom-Fawcett: Tratado de histología)

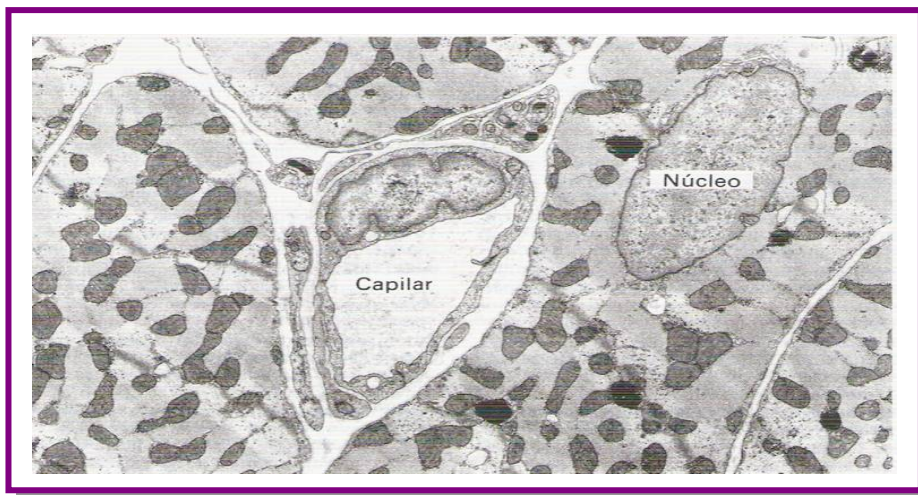


Figura 6-24. Microfotografía electrónica de una parte de la célula muscular cardíaca en corte transversal.
(Tomado de Bloom-Fawcett :Tratado de histología)

Las mitocondrias grande del músculo cardíaco tienen crestas muy numerosas, apretadas entre sí, que frecuentemente muestran una angulación periódica de sus membranas, que les da un dibujo de zigzag. Por lo general las mitocondrias tienen la misma longitud que un sarcómero (2,5 μm), pero ocasionalmente pueden encontrarse mitocondrias de 7 u 8 μm de largo. Algunas gotitas lipídicas esféricas se localizan en los extremos de las mitocondrias. El glucógeno aparece en forma de gránulos densos de 30 a 40 nm, acumulados en los intersticios situados entre las mitocondrias. La mayor parte del glucógeno se localiza en el sarcoplasma interfibrilar, pero también puede haber partículas alineadas en cadenas entre los miofilamentos (Figura 6-25). Son particularmente numerosas en la banda I y ocurren más escasamente en la banda H. Tanto el glucógeno con el lípido pueden usarse como fuentes de energía para la actividad contráctil del miocardio.

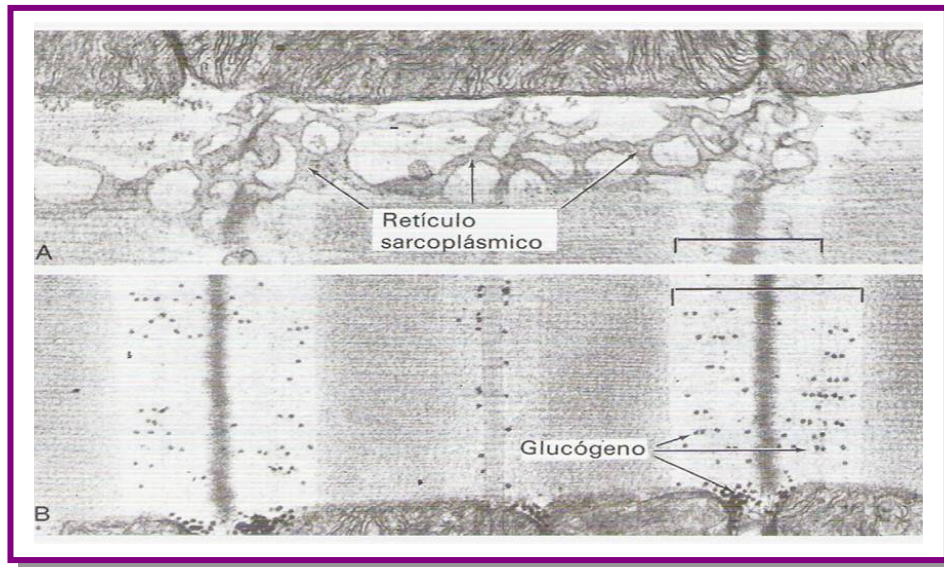


Figura 6-25. Corte longitudinal del músculo cardíaco. A: Muestra el retículo sarcoplásmico que se continúa a nivel de la línea Z. B: Partículas de glucógeno entorno a las mitocondrias a nivel de las bandas I y H. (Tomado de Bloom-Fawcett :Tratado de histología)

Discos intercalares:

Los discos intercalares son los sistemas de unión que asocian a las células musculares cardíacas para formar las fibras del miocardio. Estas estructuras se encuentran en regiones de la membrana donde los extremos de dos células se enfrentan y se ubican en lugar de un disco Z. Su nombre deriva del hecho que en cortes longitudinales aparecen como estructuras escaleriformes por la presencia de un componente transversal que atraviesa las fibras en ángulo recto a las miofibrillas y a un componente lateral que corre paralelo a las miofibrillas.

En las uniones entre las células musculares cardíacas que forman las fibras intervienen tres componentes, que se encuentran en distintas partes de los discos intercalares y tienen diferentes funciones:

1. **La fascia adherens**, son la porción más importante del componente transversal de los discos intercalares. Es un tipo de unión propia del corazón, pero su estructura es semejante a la de las zonas de adhesión de los epitelios. Las placas adherentes mantienen unidas las células musculares cardíacas para formar la fibra funcionante. Son equivalentes en estructura a las zonulas adherens del epitelio, por la presencia de un espacio entre las membranas plasmáticas ocupado por material denso. También sirven como sitio de anclaje a la membrana plasmática de los filamentos finos en el sarcómero terminal. En consecuencia, también tienen función similar a las zonulas adherens de las células epiteliales, que actúan como sitios de anclaje de la red terminal. Algunas de las células musculares cardíacas de una fibra se pueden unir a dos o más células mediante discos intercalares, por lo que se crea una fibra ramificada.

2. **Mácula adherens, desmosomas:** Los desmosomas contribuyen a prevenir la separación de las células por la presión de las contracciones regulares repetidas. Se encuentran con los componentes transversos y laterales del disco intercalar.
3. **Uniones con hendidura:** las uniones con hendidura constituyen el elemento más importante del componente lateral del disco intercalar. Las uniones con hendidura proveen continuidad iónica entre miocitos vecinos, lo cual permite el paso de las señales contráctiles de una célula a la otra; permiten que el músculo cardíaco se comporte como un sincicio a la vez que retiene la integridad y la individualidad celular.

El sistema T y el retículo sarcoplasmático:

Estructuralmente, las miofibrillas del músculo cardíaco, son esencialmente iguales a las de las miofibrillas del músculo esquelético. El retículo endoplasmático liso (REL) del músculo cardíaco no está bien organizado como el del músculo esquelético. Está constituido por un dispositivo plexiforme sencillo de elementos tubulares que ocupan delgadas fisuras entre la masa de miofilamentos. No hay aquí elementos transversales continuos del retículo semejantes a las cisternas terminales de las triadas del músculo esquelético. En su lugar hay aquí y allá pequeñas expansiones terminales del retículo, que están aplicadas a la vecindad de la membrana de los túbulos T.

Por otra parte, los túbulos T del músculo cardíaco son de mayor diámetro que los del músculo esquelético y se ubican a nivel del disco Z. Los túbulos se asocian generalmente con una sola expansión de las cisternas del retículo sarcoplasmático. De manera que lo característico del músculo cardíaco son las díadas, compuestas de un túbulo T y de una cisterna de retículo endoplasmático. La significación funcional de esta diferente localización del sistema T no se ha aclarado.

Los túbulos T del músculo cardíaco penetran en los haces de miofilamentos a nivel del disco Z, entre los extremos de la red del REL. En consecuencia sólo hay un túbulo T por sarcómero en la musculatura cardíaca. Las pequeñas cisternas terminales del REL a nivel del disco Z interactúan con los túbulos T para formar una díada. La lámina basal se adhiere a la membrana plasmática invaginada del túbulo T a medida que éste penetra en el citoplasma de la célula muscular.

Lesión y reparación:

Las células cardíacas maduras no se dividen.

Las células musculares cardíacas destruidas no son reemplazadas por otras similares. Una lesión del tejido muscular cardíaco que causa la muerte celular se repara mediante la formación de tejido conectivo fibroso, con la consecuencia pérdida de la función cardíaca en

ese sitio. Este es el patrón de lesión y reparación que se presente en el infarto del miocardio no fatal (comúnmente, ataque cardíaco). La acumulación de tejido fibroso debido a pequeños infartos de miocardio repetidos puede ser tan peligrosa como el daño causado por un único gran infarto.

MÚSCULO LISO

El tejido muscular liso está formado por células con forma de huso, núcleo central y alargado, y citoplasma homogéneo y claro (Figura 6-26).

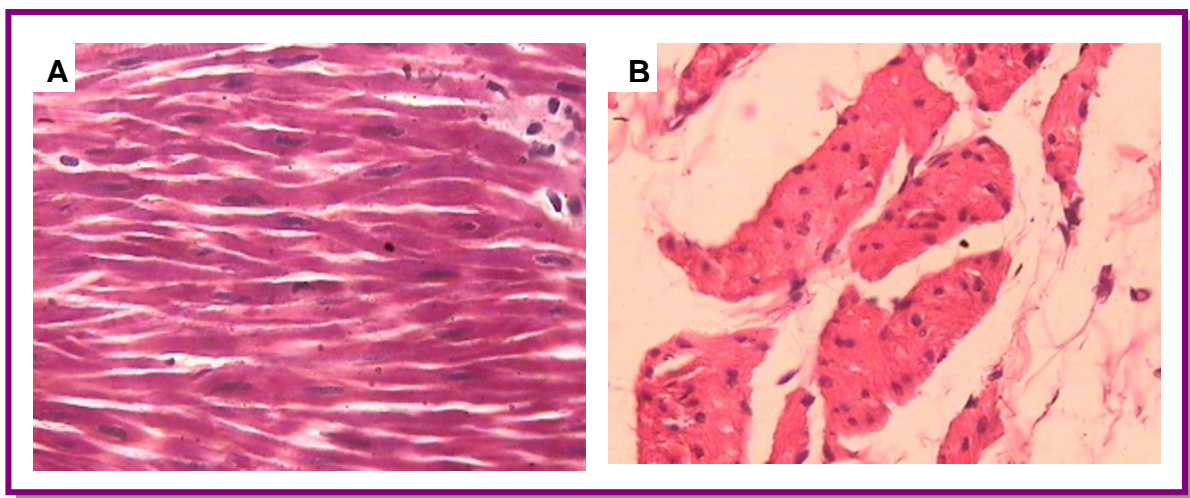


Figura 6-26. A: Microfotografía músculo liso, corte longitudinal. B: Microfotografía músculo liso, corte transversal. Coloración H.E. (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, U.N.M.S.M)

El músculo liso es el tejido muscular de aspecto más simple. Es el músculo intrínseco del tubo digestivo (desde la porción media del esófago hasta el esfínter interno del ano), los vasos sanguíneos, el aparato genitourinario, las vías respiratorias (desde la tráquea a los conductos alveolares), en la areola de la glándula mamaria participan en la erección del pezón y otros órganos huecos y tubulares. También se encuentran en forma de haces musculares organizados en el iris y en el cuerpo ciliar del ojo, como una fina lámina en la piel del escroto (el músculo dartos) y como fibras aisladas relacionadas con los folículos pilosos músculos erectores del pelo).

Las fibras musculares lisas:

El músculo liso está formado por fibras musculares en forma de haces o láminas de células fusiformes que corresponden a células uninucleadas, delgadas y aguzadas en los extremos, cuya longitud varía entre 20 μm , en las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre; 200 μm , en la pared intestinal; pueden tener hasta 500 μm , en la pared del útero grávido.

Este tipo de músculo forma la porción contráctil de la pared de diversos órganos que requieren de una contracción lenta y sostenida. Las células se organizan en grupos, formando haces, rodeados de tejido conjuntivo fibroso que contiene vasos sanguíneos.

El citoplasma del músculo liso adquiere una coloración bastante uniforme con la eosina en los preparados de rutina con H-E, debido a la concentración de actina y miosina que contienen.

El núcleo de las fibras musculares lisas se ubica en el centro de la fibra y los organelos citoplasmáticos tales como mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres se localizan, mayoritariamente, en la vecindad de los polos nucleares. El resto del citoplasma está ocupado por abundantes miofilamentos finos de actina, una proporción menor de miofilamentos gruesos de miosina, y un citoesqueleto de filamentos intermedios formados por desmina. Existen, también, numerosos cuerpos densos, estructuras que anclan filamentos finos.

Las fibras musculares lisas se disponen desplazadas una respecto de la otra, de manera que el extremo delgado de una fibra se ubica vecino a la parte ancha de la fibra vecina. Esta disposición de las fibras y la localización del núcleo en el centro, explica el aspecto del músculo liso en corte transversal.

Modos de asociación de las fibras musculares lisas:

Las células musculares lisas pueden aparecer aisladas o en pequeños grupos dentro del tejido conjuntivo ordinario, como ocurre en la lámina propia de las vellosidades intestinales, donde su contracción acorta las vellosidades y ayuda a impulsar la linfa contenida en los vasos quilíferos. En las paredes de los vasos sanguíneos, donde las fibras musculares lisas sirven sólo para modificar el calibre de la luz, están orientadas circularmente, y aparecen como fibras aisladas en las arteriolas más pequeñas y como una capa continua en los vasos de mayor tamaño. En la pared intestinal el músculo liso está dispuesto en capas separadas, longitudinal y circular. La acción coordinada de estas capas origina constricciones que se mueven a lo largo del intestino en forma de ondas peristálticas, que propulsan el contenido a lo largo de la luz. En otros órganos huecos, tales como la vejiga urinaria o el útero, la musculatura lisa forma capas mal definidas, de gruesos haces complicadamente entrelazados y orientados en diferentes direcciones. Las fibras del tejido conjuntivo situadas por fuera de una capa muscular se insinúan por los espacios situados entre las células y las unen, formando haces. Entre los haces o capas más gruesos de células musculares lisas hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo laxo que contienen fibroblastos, fibras colágenas y elásticas y una red de capilares y nervios. Sólo raras veces se encuentran células de tejido conjuntivo dentro de los haces musculares lisos, pero las fisuras entre las células musculares están ocupadas, sin embargo por finas fibras reticulares, que se ramifican irregularmente y forman una delicada red que envuelve a cada una de las células musculares lisas (Figura 6-27).

La tracción de cada célula contraída del músculo liso se transmite a esa envoltura de fibras reticulares, las cuales se continúan con las de las células vecinas y en último término permite que la fuerza de contracción de la capa entera de músculo liso se transmita uniformemente a las estructuras vecinas.

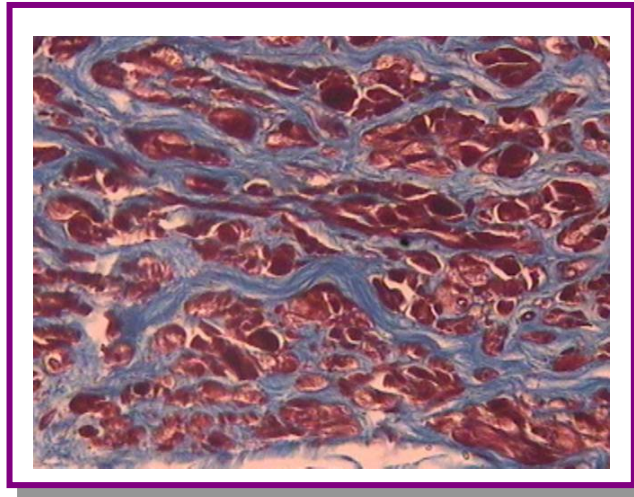


Figura 6-27. Fibras reticulares, que se ramifican irregularmente y forman una delicada red que envuelve a cada una de las células musculares lisas. Coloración Mallory Asan 40X (Lab. de Histología, Fac. de Medicina, U.N.M.S.M)

La estructura fina del músculo liso:

En las micrografías electrónicas, el núcleo alargado de la célula muscular lisa relajada tiene un perfil liso que se rodea en sus extremos. El sarcoplasma yuxtanclear contiene mitocondrias alargadas, unos pocos elementos tubulares del retículo endoplásmico rugoso y numerosos polirribosomas. Cerca de un polo del núcleo se localiza un pequeño complejo del Golgi. La masa fundamental del sarcoplasma está ocupada por filamentos paralelos extraordinariamente delgados, asociados en haces, que corresponden a las miofibrillas que se ven en la microscopía de luz. Se orientan en su mayor parte, paralelos al eje mayor de la célula muscular. Dispersadas entre los haces de miofilamentos se ven mitocondrias, que aparecen aisladas o en pequeños grupos, y que tienen una orientación preferentemente longitudinal. Diseminadas a lo largo de la sustancia contráctil de las células hay áreas densas ovales o fusiformes. El plasmalema situado en los lugares especializados de fijación de los miofilamentos, está característicamente sembrado de pequeñas invaginaciones vesiculares o caveolas, semejantes a las que se interpretan de ordinario como manifestación de micropinocitosis. Sin embargo, no parece que estas vesículas se separen de la membrana y se trasladen al interior del sarcoplasma, tal como podría esperarse si estuvieran implicadas en la endocitosis. Se ha sugerido que pueden secuestrar y liberar calcio y que desempeñan un papel en el control de la contracción y de la relajación comparable al del retículo sarcoplásmico del músculo estriado. Pero sigue sin aclararse la significación fisiológica exacta de estas invaginaciones de la membrana.

En comparación al músculo estriado, la actina es mucho más abundante, y sus filamentos se agrupan en haces que se asocian con los filamentos de miosina en una proporción de 12:1 o más, en contraste con la del músculo estriado de 6:1. Es todavía incompleta la información sobre la distribución tridimensional de los filamentos, pero parecen agruparse en unidades contráctiles que se insertan por sus dos extremos sobre la membrana celular. Los filamentos gruesos del músculo liso son de longitud muy variable (3-8 μm) y poseen puentes transversales a intervalos regulares a lo largo de toda su longitud. De este modo al carecer las moléculas de la disposición antiparalela característica de los filamentos de miosina del músculo estriado, carecen también de la zona central desnuda de puentes. La organización molecular de los filamentos delgados es muy semejante a la actina filamentosa del músculo estriado. Se sabe poco acerca de cómo tiene lugar la acción de deslizamiento entre los filamentos gruesos y finos durante la contracción. La actividad contráctil depende de la concentración extracelular de calcio.

Además de los filamentos contráctiles, las células musculares lisas contienen un citoesqueleto bien desarrollado, constituido por filamentos de 10nm, que forman uniones estructurales con los cuerpos densos del sarcoplasma y de la membrana plasmática.

Las células musculares lisas no tienen sistema T:

El sarcolema y el REL, se relacionan con gran cantidad de vesículas pinocíticas. Estas vesículas y el REL secuestran calcio que se libera para estimular la contracción.

En el sarcoplasma adyacente a cada polo nuclear hay numerosas mitocondrias, algunas cisternas de REL, ribosomas libres, gránulos de glucógeno y un pequeño aparato de Golgi. Las células musculares lisas se contactan con las células vecinas mediante uniones con hendidura. En un principio se designaba nexo a este tipo de unión entre dos células musculares lisas: en la actualidad aún se usa este término.

Relaciones intercelulares en el músculo liso:

En las micrografías electrónicas, la superficie de cada célula muscular lisa está revestida por una envoltura extracelular densa que corresponde en su estructura fina a la lámina basal de los epitelios y a la lámina externa de otras células derivadas del mesénquima. Hay pequeños haces de fibrillas colágenas, que corresponden a retículo argirofilo, alojadas en las fisuras que hay entre las células, o dentro de la superficie glicoproteica que reviste a las células musculares lisas adyacente.

Debido a la presencia de esta gruesa capa extracelular, las células musculares lisas vecinas están separadas por una distancia de 40 a 80 nm. No se encuentran desmosomas típicos. La contracción da por resultado fuerzas que se aplican en muchos puntos de inserción de los miofilamentos sobre la periferia de la célula. La célula contraída se hace elipsoide y puede

mostrar numerosas invaginaciones de su superficie en los puntos de inserción de los haces de miofilamentos. La fuerza se transmite probablemente a las células vecinas a través de la vaina de tejido conjuntivo reticular; pero también pueden participar en esta fuerza de transmisión las fuerzas de atracción que actúan a nivel de las numerosas áreas densas de especialización situadas en las caras enfrentadas de las células vecinas.

Contracción del músculo liso:

Bases estructurales de la contracción del músculo liso

El aparato contráctil del músculo liso se contrae más lentamente que el del músculo estriado, pero permite un acortamiento mayor de las fibras musculares lisas.

La contracción puede iniciarse, dependiendo de las diferentes localizaciones, por impulsos nerviosos, por estímulos hormonales o por cambios locales que nacen del propio músculo. Uno de los estímulos locales más importantes para iniciar la contracción es el estiramiento de las fibras musculares, que pueden cambiar el potencial de la membrana e iniciar una onda de contracción. La capacidad del músculo liso para responder al estiramiento es particularmente importante en la fisiología de la vejiga, del tubo gastrointestinal y de otras vísceras huecas, cuyo contenido es eliminado por medio de contracciones.

El músculo liso se adapta a una gran variedad de funciones y difiere marcadamente en sus propiedades fisiológicas según los órganos en que se encuentra. El músculo liso vascular, en los vasos sanguíneos se comporta como el músculo esquelético; en él la actividad se inicia ordinariamente por fibras nerviosas (nervios vasomotores), y hay pocas pruebas que hablen a favor de una conducción entre las unidades celulares. El músculo liso visceral, por otra parte, presenta semejanza funcional con el músculo cardíaco, pues tiene una autorritmicidad biogénica; toda la masa celular se comporta como si fuera una unidad simple en la que los impulsos son conducidos de célula a célula a través de los nexos.

Se distinguen dos formas de contracción en el músculo liso visceral: la contracción rítmica y la contracción tónica. En la primera, se generan impulsos espontáneos periódicos que se extienden por el músculo, acompañados de una onda de contracción. Además el músculo liso mantiene un estado continuo de contracción parcial llamado tono muscular. La causa de la contracción tónica no está mejor comprendida que la génesis de las contracciones rítmicas. El grado de contracción tónica puede cambiar mucho, sin que haya cambios en la frecuencia de la contracción rítmica y viceversa. Las dos formas de la contracción parecen, pues, ser independientes.

La cantidad de actina y miosina del músculo liso del útero está bajo control endocrino. Sus células se hipertrofian durante la gestación, y muestran un marcado aumento del tamaño del aparato del Golgi y del desarrollo del retículo endoplásmico rugoso. También ocurren

cambios fisiológicos durante el ciclo estral normal. La síntesis de ácido ribonucleico es una de las respuestas más precoces del útero a la estimulación estrogénica, y los orgánulos implicados en la síntesis proteínica se hacen más prominentes durante el estro que en otras fases del ciclo. La musculatura uterina en las fases terminales de la gestación también responde a la hormona oxitocina, elaborada en el lóbulo posterior de la hipófisis. El músculo liso de otras partes del cuerpo es relativamente mudo ante las hormonas que no sean la epinefrina.

El mecanismo de contracción, en el músculo liso, también se basa en el deslizamiento de los filamentos finos sobre los filamentos gruesos. Los filamentos de actina de las fibras musculares lisas son fáciles de detectar a nivel ultraestructural; en cambio la visualización de los filamentos gruesos requiere de condiciones de fijación especiales, que demuestran que en el músculo liso por cada filamento grueso hay una proporción mucho mayor de filamentos finos que la que se observa en el músculo esquelético.

En estas células, la contracción es regulada también por alza en las concentraciones citosólicas de Ca^{++} . Sin embargo, la regulación de la contracción está asociada a miosina y no a actina. Un alza en las concentraciones citosólicas de Ca^{++} induce la fosforilación de una de las cadenas livianas de la miosina. Cuando ocurre esta fosforilación, la cabeza de la miosina reacciona con la actina y se produce la contracción (Figura 6-28). Cuando ocurre la desfosforilación, la cabeza de miosina se disocia de la actina. Este proceso de fosforilación es bastante lento y la contracción máxima suele tardar hasta un segundo.

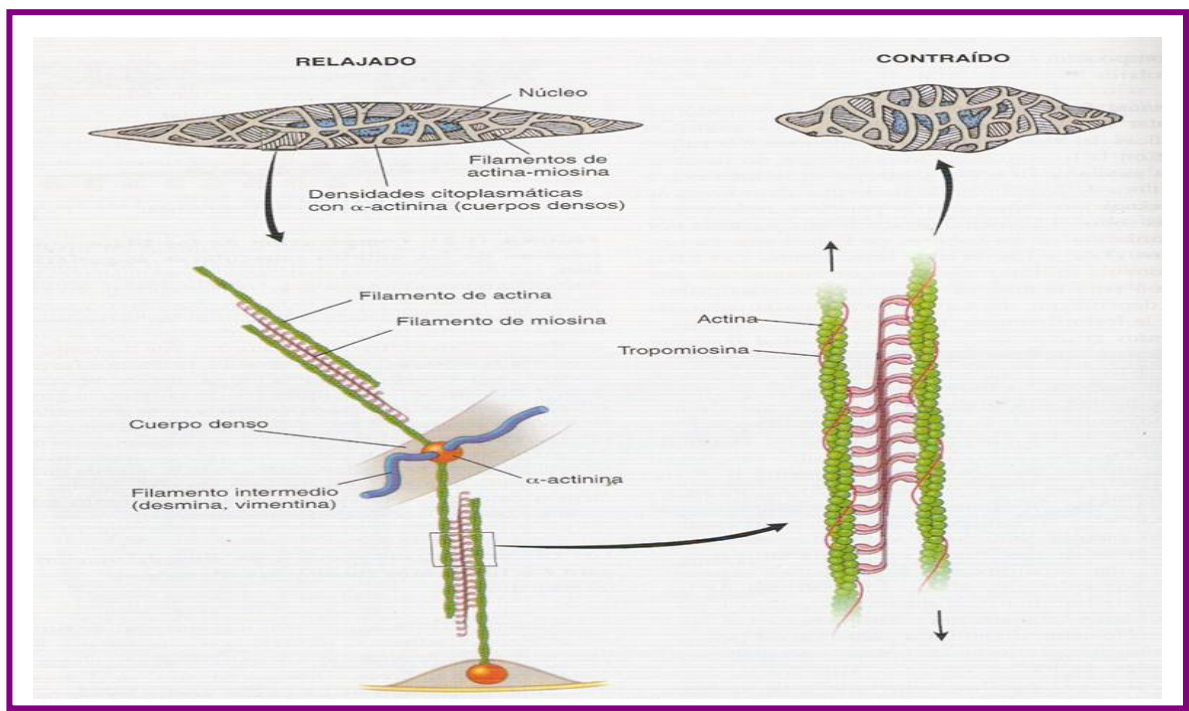


Figura 6-28. Modelo propuesto para la contracción de la célula muscular lisa.
(Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

Los filamentos gruesos preparados *in vitro*, a partir de miosina de músculo liso, aparecen polarizados en una sola dirección en un lado del filamento y en la dirección opuesta a lo largo del otro lado. En esta configuración no existe una zona libre de puentes, como la que se ve en el filamento grueso del músculo esquelético. Esta disposición tiene la ventaja que actina y miosina pueden interactuar sin interrupción a lo largo de todo el filamento grueso. Cuando la cabeza de la miosina se defosforila, los filamentos se desensamblan y la miosina se disocia de la actina. La fosforilación es catalizada por una enzima (quinasa de la cadena liviana de la miosina) cuya acción requiere de la presencia del complejo Ca-calmodulina.

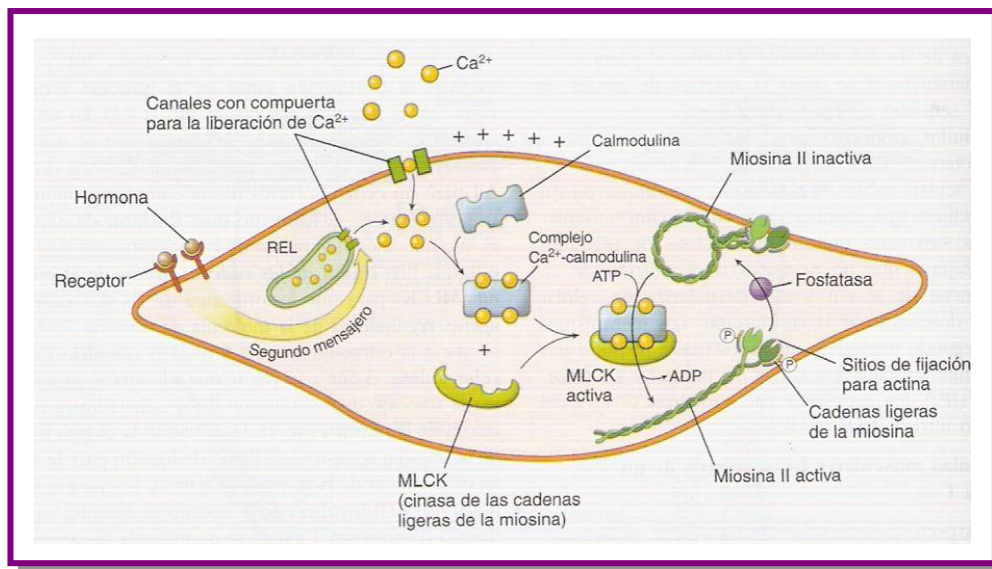


Figura 6-29. Representación esquemática que ilustra los pasos que conducen a la iniciación de la contracción del músculo liso. (Tomado de Ross M.H.: Histología. Texto y Atlas)

El modelo aceptado de contracción de las fibras musculares lisas, establece que manojos de filamentos finos de actina, asociados a filamentos gruesos de miosina, se anclan por un extremo a cuerpos densos adheridos a la membrana plasmática y por el otro a filamentos intermedios no contráctiles a través de cuerpos densos citoplasmáticos. Los manojos contráctiles se orientarían oblicuos respecto del eje mayor de la célula, lo que explicaría el acortamiento que experimentan las fibras musculares lisas durante su contracción. En la superficie de las células musculares lisas existen numerosas vesículas membranosas o caveolas, vecinas a cisternas o túbulos de retículo endoplásmico liso. Se cree que este sistema membranoso juega un papel en la captura y liberación de calcio, similar al que desempeña el retículo sarcoplásmico en el músculo estriado.

Además de su actividad contráctil, las células musculares lisas tienen la capacidad de sintetizar colágeno tipo III, elastina y proteoglicanos.

Secreción:

Las células musculares lisas también secretan matriz de tejido conectivo.

Las células musculares lisas tienen organelas típicas de las células secretoras. En la zona perinuclear se encuentra un RER y un complejo de Golgi bien desarrollados. Las células musculares lisas sintetizan colágenos tipo IV (lámina basal) y tipo III (reticular), además de laminina, elastina y proteoglicanos. Salvo en las uniones con hendidura, las células musculares lisas están rodeadas por lámina basal. En algunos sitios, como las paredes de los vasos sanguíneos y el útero, las células musculares lisas secretan gran cantidad de colágeno y elastina.

En la pared de la arteriola eferente del glomérulo renal, células musculares lisas modificadas, las células yuxtaglomerulares, secretan la hormona renina, un componente esencial del control renina-angiotensina que regula la presión arterial.

Inervación del Músculo Liso:

El músculo liso está inervado por nervios de los sistemas simpático y parasimpático y sus respectivos transmisores adrenérgicos y colinérgicos.

Con frecuencia, los axones de los nervios terminan en una serie de dilataciones en el conjuntivo que rodea a las células musculares. Algunas de estas dilataciones axónicas están muy próximas (10-20 nm) a la superficie de la célula muscular dando origen a uniones neuromusculares. De acuerdo a la proporción de células inervadas en un determinado músculo, se distinguen:

- El tejido muscular liso unitario o visceral, que posee grandes unidades motoras en las que sólo algunas células musculares poseen una unión neuromuscular propia. La excitación se transmite a un número variable de células musculares que no reciben inervación directa, a través de uniones de comunicación (nexos). Esto permite que todas las células musculares de la unidad motora se contraigan o relajen en conjunto.
- El tejido muscular multiunitario presente en órganos que requieren una modulación precisa del grado de contracción de sus células, como el iris del ojo o las arteriolas. En este tipo de músculo liso, las unidades motoras son pequeñas, predominando aquellas en que existe asociación de sólo una célula muscular con cada terminación nerviosa.

Renovación, reparación y diferenciación:

Las células musculares lisas son no posmitóticas; es decir, aún poseen capacidad de dividirse para mantener o aumentar su cantidad.

Las células musculares lisas pueden responder a las lesiones mediante mitosis. Además, hay poblaciones de células musculares lisas que se replican regularmente. El músculo liso uterino prolifera durante el ciclo menstrual normal y durante el embarazo, ambas actividades reguladas por medio de hormonas. Las células musculares lisas de los vasos sanguíneos también han demostrado que se dividen con regularidad en el adulto, posiblemente para reemplazar células dañadas o envejecidas; el músculo liso de la musculatura externa del estómago y el colon se replica con regularidad y aún puede engrosar lentamente durante toda la vida.

Se ha demostrado que se desarrollan células musculares lisas nuevas a partir de células mesenquimáticas indiferenciadas en la adventicia de los vasos sanguíneos. También se desarrollan células por división y diferenciación de células endoteliales y pericitos en los vasos en desarrollo. Los pericitos son células estrelladas localizadas dentro de la lámina basal de los capilares y de las venas poscapilares, que contactan la superficie adluminal de las células endoteliales vasculares mediante finas prolongaciones y macula ocludentes. En las vénulas poscapilares y las vénulas periciticas pueden formar una inversión casi completa del vaso con células similares a células musculares lisas.

Los fibroblastos de las heridas en proceso de curación pueden desarrollar características morfológicas y funcionales de las células musculares lisas (miofibroblastos). Las células epiteliales de numerosas localizaciones, en particular glándulas sudoríparas, mamarias y salivales, y el iris del ojo, pueden adoptar las características de las células musculares lisas (células mioepiteliales). Las células mioideas del testículo tienen función contráctil en los túbulos seminíferos; e incluso las células del perineuro, una capa concéntrica de tejido conectivo que rodea grupos de fibras nerviosas y divide nervios periféricos en fascículos diferenciados, actúan como células contráctiles y como células de transporte a través de barreras semipermeables.

7

TEJIDO NERVIOSO

Lic. Frida Libertad Huaraz Loyola

El tejido nervioso y el sistema endocrino son los componentes fundamentales del sistema de relación en el organismo, el sistema nervioso permite la comunicación directa entre dos células; la célula especializada es la **neurona**, que se encarga de recepcionar el estímulo, los transforma, interpreta y transmite el impulso nervioso por medio de **neurotransmisores** a células efectoras (otra neurona, fibra muscular o célula glandular) a través de la **sinapsis**; en cambio el sistema endocrino lo hace mediante la secreción de mensajeros químicos (hormonas) que son vertidos a la sangre y actúan a distancia sobre células **blanco** cuya acción es lenta y prolongada. En tal sentido ambos sistemas permiten la interacción de los seres vivos con su entorno y la interrelación entre diferentes órganos y sistemas del organismo. Se estima que más del 50% del genoma humano codifica genes que son específicos para el sistema nervioso.

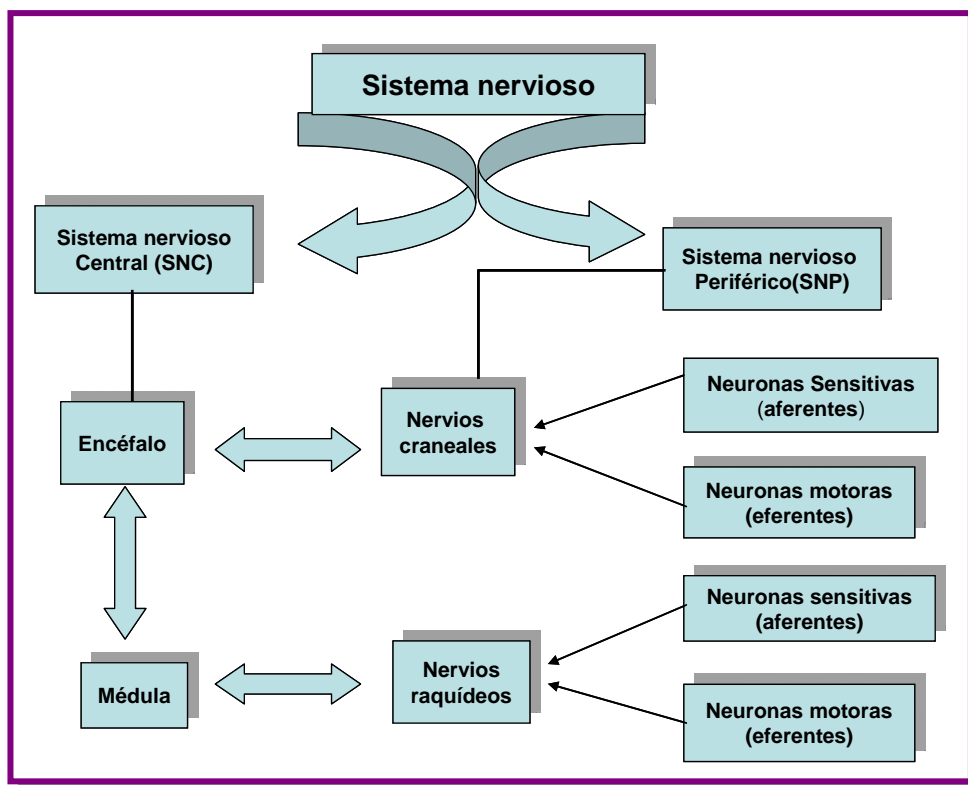
CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA NERVIOSO

En comparación con otros órganos y sistemas, el sistema nervioso presenta varias características anatómicas y fisiológicas particulares:

- Una cubierta ósea protectora del encéfalo y la médula espinal.
- Un sistema especializado de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral que permite que este flujo permanezca constante ante una amplia gama de presiones arteriales y presiones intracraneanas.
- Consume el 15% del gasto cardiaco y el 20% del oxígeno corporal total en reposo
- Carece de un sistema linfático convencional.
- Un sistema especializado de producción y circulación de líquido cefalorraquídeo.
- Un sistema particular de vigilancia inmunológica que determina respuestas características frente a las noxas.
- Una barrera hematoencefálica que restringe el paso de sustancias transportadas por la sangre hacia el sistema nervioso central.
- Una pequeña cantidad de tejido conectivo con abundantes vasos sanguíneos.

El sistema nervioso en forma general realiza tres funciones básicas: **sensitiva**, por que recoge estímulos del medio externo e interno del cuerpo, transformándolos en estímulos nerviosos que son enviados al sistema nervioso central (SNC); **integradora** por que en el SNC, la información sensitiva se analiza, almacena y toma decisiones con respecto a la conducta a seguir, y **motora** por que responde a los estímulos iniciando las contracciones musculares o secreciones glandulares. Estas funciones son realizadas por las **neuronas**.

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso **central (SNC)** y sistema nervioso **periférico (SNP)** desde el punto de vista anatómico. El SNC, denominado también sistema nervioso de la vida de relación, esta constituido por el **encéfalo** el cual se encuentra protegido por las meninges y externamente por el cráneo; y la **médula espinal** que ocupa el canal raquídeo. Integran el SNP, los **nervios**: nervios craneales (nacen en el encéfalo), nervios raquídeos (nacen en la médula espinal) y los **ganglios nerviosos**. Permiten mantener conectados al resto de los tejidos y órganos del cuerpo con el SNC; por tanto existen algunas fibras que conducen los impulsos al SNC (sensitivas-aférentes) y otras que transportan los impulsos fuera del SNC (motoras-eférentes) (ver cuadro 7-1).



Cuadro 7-1. El diagrama muestra la relación que existe entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).

Respecto a su función, el sistema nervioso se clasifica en sistema nervioso **somático (SNS)** y sistema nervioso **autónomo (SNA)**. El sistema nervioso somático esta relacionado con la recepción de sensaciones y la elaboración de respuestas motoras adecuadas que son voluntarias. Los impulsos generados en el SNC se transmiten a través de una sola neurona al órgano efector (músculo esquelético).

El **SNA**, lleva la inervación de tipo involuntario al músculo liso y cardíaco, glándulas exocrinas y a las vísceras. El impulso nervioso se transmite a través de dos neuronas, la primera ubicada en el SNC y la segunda neurona en un ganglio autónomo. El SNA tiene dos ramas, **simpática y parasimpática**, ambos tienen funciones antagónicas, y son responsables del buen funcionamiento del organismo es decir mantienen la homeostasia del cuerpo (Ej. el simpático acelera el ritmo cardíaco y el parasimpático lo enlentece) Embriológicamente, el sistema nervioso está organizado a partir del ectodermo que se divide en tres estructuras embrionarias básicas: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo.

- El prosencéfalo da origen al telencéfalo y diencefalo.
- El mesencéfalo da lugar a las estructuras del cerebro medio.
- El rombencéfalo origina el metencéfalo y el mielencéfalo o médula espinal.

Por otra parte, los componentes celulares del sistema nervioso derivan a partir de dos diferentes estructuras embrionarias: el tubo neural y la cresta neural. El **tubo neural** origina a las neuronas, células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias) y a los pinealocitos; mientras que la **cresta neural** da lugar a las células de Schwann, células aracnoideas y melanocitos.

NEURONAS

La neurona es la unidad morfofuncional del sistema nervioso. Son células excitables especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso. Se estima que existen más de 10 mil millones de neuronas en el ser humano las cuales están distribuidas en el sistema nervioso central y periférico. Aunque en muchos aspectos son similares a otras células del organismo, las neuronas tienen algunas propiedades particulares como:

- Son células específicas en su capacidad de recibir, almacenar y transmitir información.
- **Indivisibilidad**, las neuronas no se dividen, lo cual determina que el tejido nervioso no es capaz de regenerarse después de una lesión que destruye las neuronas; pero actualmente se ha demostrado que en el encéfalo de los adultos existen células que tienen la capacidad de dividirse y regenerar a otras neuronas lesionadas y que se les podría considerar como **células madre nerviosas**, estos hallazgos abriría paso a la cura de la parálisis y otras enfermedades que causan daño al SNC.
- **Vulnerabilidad selectiva**, es decir, un sistema de neuronas que comparten ciertas propiedades en común, no necesariamente localizadas en una región concreta, puede recibir un estímulo para su destrucción sin que se afecten neuronas vecinas.

En el sistema nervioso las neuronas se organizan topográficamente en núcleos, ganglios o en forma de columnas alargadas o capas (por ejemplo en la corteza cerebral). Además, algunas neuronas corticales y subcorticales, así como sus prolongaciones, se disponen de manera somatotrópica formando el homúnculo cerebral, que es la representación de la figura humana en la corteza cerebral.

Estructura de las neuronas

La estructura básica de una neurona consiste en un **cuerpo celular** o **soma** o **pericarion**, una prolongación celular llamada **axón** y una o varias prolongaciones muy ramificadas que corresponden a las **dendritas** (Figura 7-1).

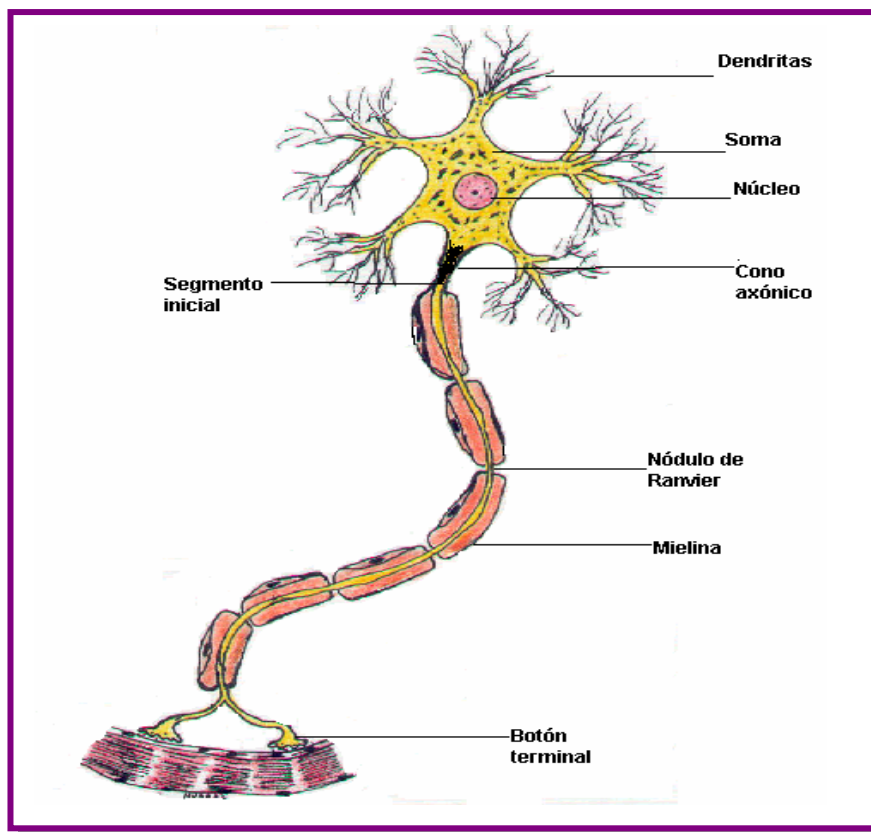


Figura 7-1. Esquema de una neurona. Se muestra el cuerpo celular con núcleo y nucleolo. Numerosas dendritas y un axón. El telodendrón presenta botones terminales (sinapsis). La vaina de mielina rodea al axón. (Frida Huaraz)

- Cuerpo celular o pericarion:

Se caracteriza por presentar en la parte central un núcleo grande, redondeado y pálido, con cromatina finamente distribuida (núcleo eucromático) y un nucleolo prominente, esto demuestra la gran actividad de síntesis que desarrollan las neuronas. En el citoplasma, el **retículo endoplasmático rugoso o granular (RER)** es abundante, dispuesto en forma de cisternas aplanadas en todo el citoplasma, conjuntamente con los polirribosomas van a

formar los corpúsculos de **Nissl** o sustancia tigreide, que son observados con el microscopio de luz al ser coloreados con sustancias básicas como el azul de toluidina. Estas estructuras son particularmente notables en las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal y en algunos núcleos de nervios craneales motores. (Fig. 7-2), (Fig.7-3) El **aparato de Golgi** se encuentra bien desarrollado y se localiza en torno al núcleo, se compone de vesículas agranulares planas, ovoides y redondas; en este lugar se sintetizarían las vesículas sinápticas que luego se dirigen a las terminaciones de los axones. También posee abundantes **mitocondrias** dispersas en el cuerpo neuronal, aunque estas son más numerosas en los bulbos terminales del axón y en las dendritas (Figura 7-2).

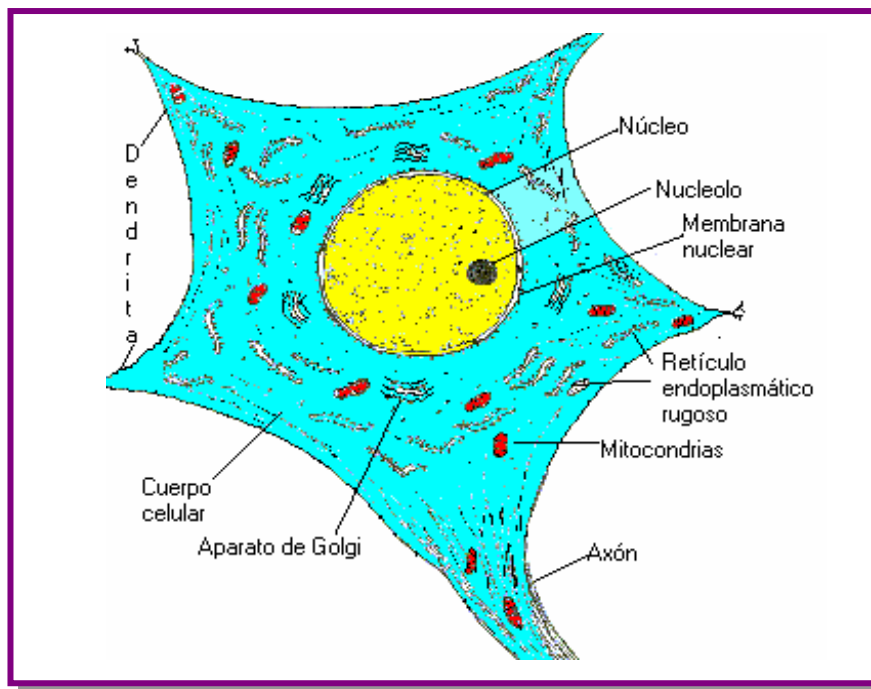


Figura 7-2. Esquema que muestra el cuerpo celular de una neurona. Núcleo y nucleolo. Retículo endoplasma rugoso disperso en el citoplasma, aparato de Golgi que rodea al núcleo y numerosas mitocondrias (Frida Huaraz)

El REL se une al RER y está distribuido a nivel del citoplasma, axón y las dendritas, formando una especie de entramado entre los gránulos de NISSL. Van a constituir las **cisternas hipolémicas** ubicadas debajo de la membrana celular, contienen proteínas y su función probable es secuestrar calcio.

Contienen inclusiones, como los gránulos de **lipofucsina** de color pardo amarillento y corresponden a cuerpos residuales producto de la digestión intracelular por acción de los lisosomas, estos gránulos aumentan con la edad. Algunas neuronas que se encuentran en ciertas regiones del encéfalo, contienen gránulos de **melanina**; se le relaciona con la síntesis de catecolaminas como la dopamina, responsable de la coordinación y fluidez del movimiento. Su destrucción ocasiona la enfermedad del Parkinson. También presentan gotas de **lípidos** como material de reserva o como producto del metabolismo patológico.

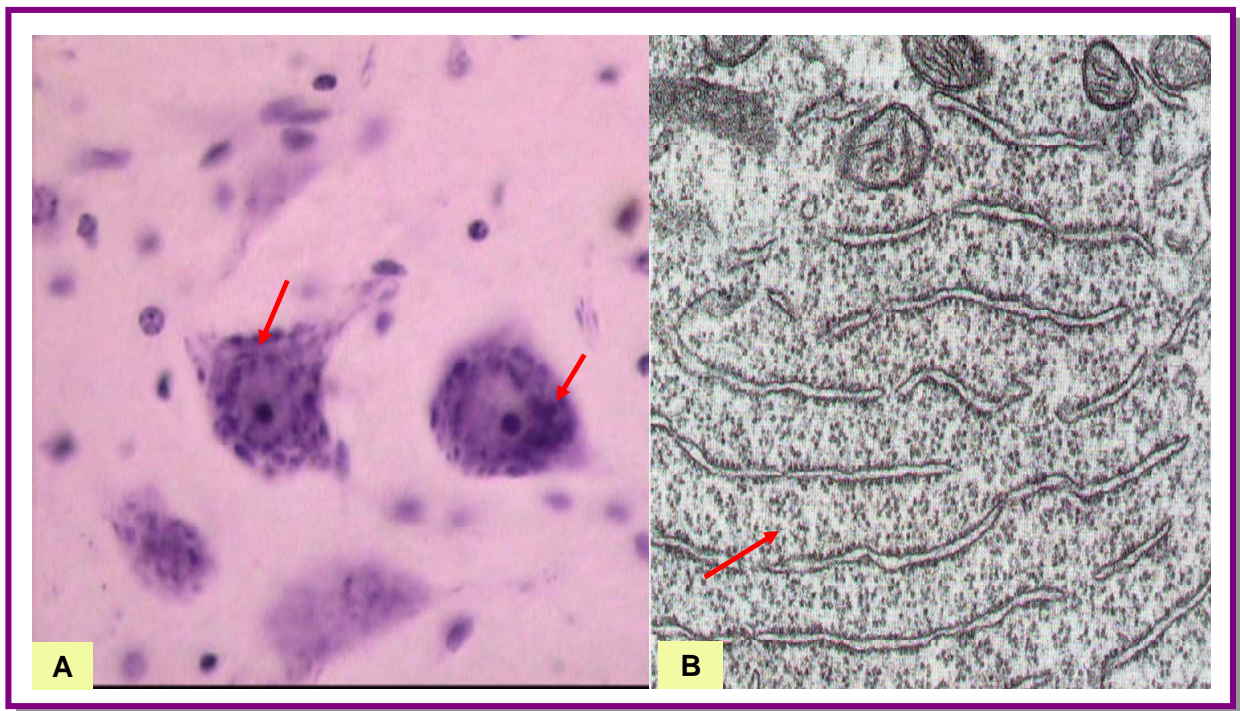


Figura 7-3. Microfotografía de médula espinal. A: Notar a nivel de la sustancia gris, las neuronas motoras que presentan en su citoplasma numerosos gránulos de Nissl de una tinción basófila (Flecha). Observar núcleos que corresponden a células de la neuroglia. Coloración: H-E. 400X. (Laboratorio de Histología: Fac. Medicina: UNMSM). **B:** M.E. donde se observa cisternas aplanadas, que corresponden al retículo endoplasmático rugoso y numerosos polirribosomas.(flecha). (Tomado de Bloom Faucett. Tratado de Histología).

- Axón:

Es una sola prolongación, de diámetro constante y longitud variable (puede medir más de un metro, como en las **neuronas motoras** que van inervar los miembros inferiores o ser muy cortas como en las **interneuronas**, es el responsable de transmitir el impulso nervioso del SNC a órganos efectores (músculo y glándulas).

Presenta ramificaciones laterales dispuestos en ángulo recto en relación al axón. Poseen mitocondrias, microtúbulos, retículo endoplásmico liso, lisosomas, vesículas, escasos neurofilamentos y **carecen** de aparato de Golgi, ribosomas libres y gránulos de Nissl. El pericarion presenta una prominencia denominada como **axónico o prominencia axonal** que da origen al axón.

Segmento inicial, región del axón comprendida entre el cono axónico y el inicio de la vaina de mielina y es el lugar donde se origina el potencial de acción.

Los axones se ramifican en su región distal formando el telodendrón que presenta pequeñas dilataciones denominados **botones terminales (Figura 7-4)**, a través de los cuales se establecen contactos con dendritas o cuerpos celulares de otras neuronas o con células efectoras (músculo y glándulas) a través de la **sinapsis**.

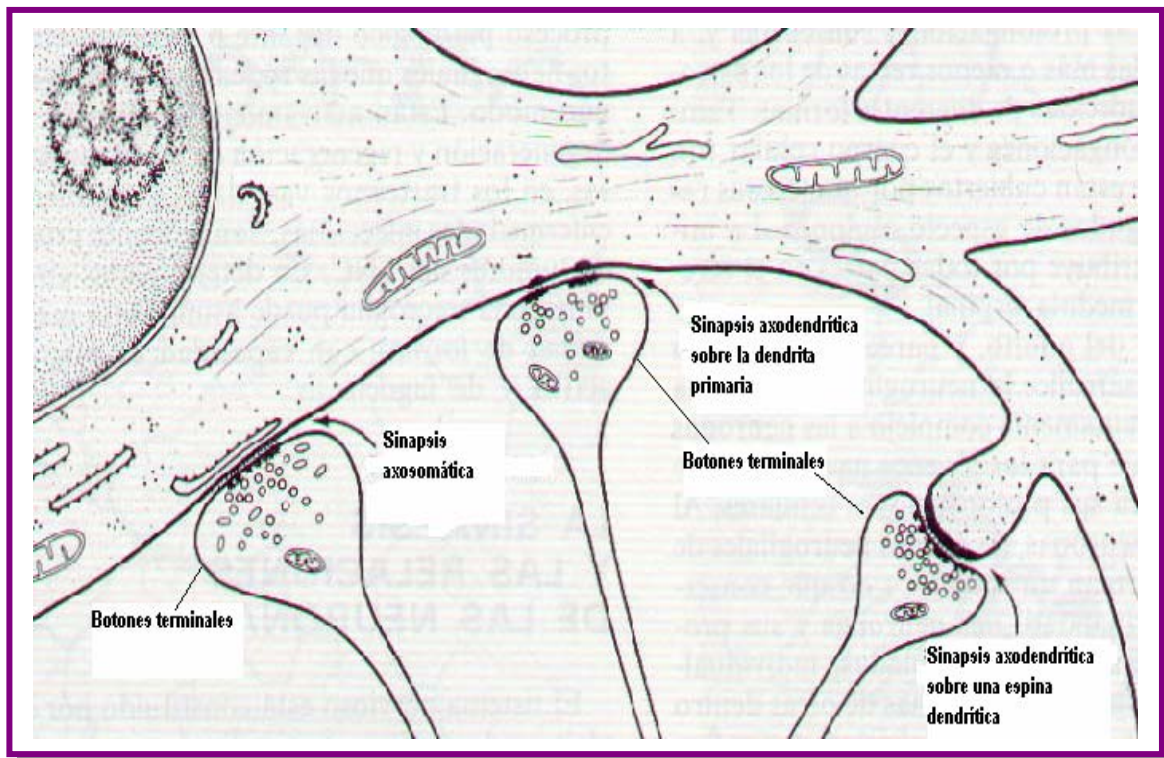


Figura 7-4. Esquema que muestra botones terminales del axón haciendo contacto sináptico.

Observe que los botones terminales presentan mitocondrias y numerosas vesículas sinápticas.

(Tomado de Bloom Fawcett: Tratado de Histología)

El axón realiza dos funciones importantes, la **conducción del impulso nervioso** y el **transporte axónico**. Durante el transporte axónico, existe un flujo constante de sustancias desde el cuerpo celular hacia los terminales axónicos y viceversa, considerándose en ese sentido dos tipos de transporte: **anterógrado** y **retrógrado**.

El transporte axonal, pueden ser **lentos**, cuando funcionan a una velocidad de 0.2 a 4 mm/día o **rápidos** cuando lo hacen con una velocidad de 20 a 400 mm/día, con gasto de energía. Las moléculas de tubulina, proteínas (calmodulina y actina) y las proteínas que forman los neurofilamentos, se transportan en forma anterógrada mediante el sistema lento. Las vesículas sinápticas, mitocondrias, azúcares, aminoácidos, nucleótidos, algunos neurotransmisores y el calcio se transportan en sentido anterógrado mediante el sistema rápido. Por otra parte, las organelas agotadas y las membranas recicladas de las terminaciones sinápticas utilizan el sistema de transporte retrógrado rápido para retornar al cuerpo neuronal, esta misma vía es la que utilizan las toxinas y virus que penetran al sistema nervioso central por las terminales nerviosas. Los axones del sistema nervioso central están rodeados por una vaina de mielina en la sustancia blanca y carecen de esta vaina en la sustancia gris, por el contrario los axones del sistema nervioso periférico sean mielínicos o amielínicos nunca carecen por completo de mielina. El proceso de mielinización se describirá más adelante.

- Dendritas:

Las dendritas son estructuras que se originan en el pericarion y se encargan de recepcionar los estímulos del medio externo e interno del organismo, su número varía según el tipo de neurona, siendo numerosas en las motoneuronas. Estas se ramifican distalmente varias veces semejando las ramas de un árbol. (Fig.7-1)

Se caracterizan por contener todas las organelas encontradas en el pericarion, excepto aparato de Golgi. También presentan neurofilamentos y neurotúbulos, que intervienen en el transporte de proteínas y otras sustancias desde el pericarion a la porción terminal de la dendrita. Así mismo en su superficie, las dendritas, poseen pequeñas y numerosas dilataciones denominadas gémulas o espinas que intervienen en la selectividad y control sensitivos, estas disminuyen con la edad y la mala nutrición.

Por sus extensas ramificaciones, las dendritas, cumplen la importante función de incrementar la superficie receptora del cuerpo celular, esta característica es especialmente importante en las células de Purkinge del cerebelo. Las dendritas captan información del medio interno o externo y lo transmiten al soma.

Citoesqueleto

El citoesqueleto de las neuronas está conformado por **microfilamentos**, **neurofilamentos** y **microtúbulos**; que en conjunto constituyen las **neurofibrillas**, visibles al microscopio óptico con la tinción de impregnación argéntica. (Figura 7-5). Los microfilamentos de 6nm de diámetro, constituidos por actina. Las proteínas de los neurofilamentos, equivalentes a los filamentos intermedios en las células epiteliales, forman un armazón que da forma al axón y al cuerpo celular; se componen de subunidades de 7.5 a 10 μm . Los microtúbulos, compuestos por subunidades de la proteína tubulina, son cilindros huecos de 25 μm de diámetro y longitud variable, que participan en el transporte rápido de sustancias a través del axón utilizando las moléculas de **cinesina** y **dineína** como motor molecular para el transporte anterógrado y retrógrado respectivamente. Los microtúbulos del cuerpo celular y dendritas de las neuronas contienen la **proteína asociada al microtúbulo (MAP-2)** en cambio a nivel el axón existe **MAP-3**.

Últimamente se ha llegado a determinar la presencia de unas estructuras denominadas **placas periaxoplasmáticas** en las terminaciones axónicas, que se encargan de sintetizar proteínas que intervienen en los procesos de memoria celular. Generalmente la síntesis proteica se realiza en el soma neuronal.

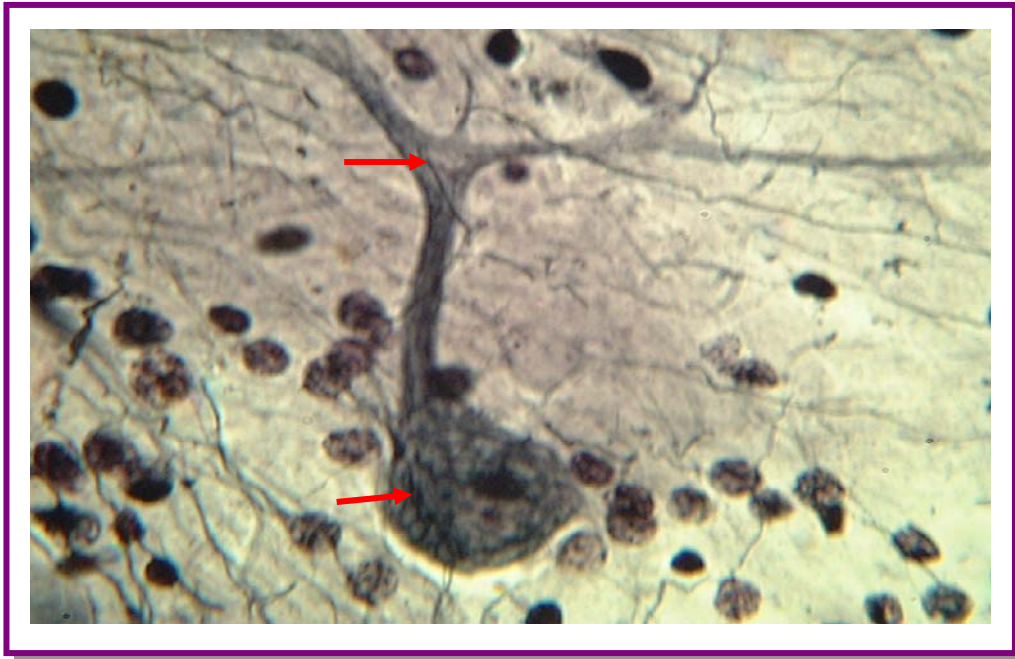


Figura 7-5. Microfotografía de una neurona de Purkinje de cerebelo para observar el citoesqueleto. A mayor aumento, se nota en la neurona las neurofibrillas de una tinción negruzca tanto a nivel de las dendritas como en el cuerpo celular. (Flechas). Coloración: Impregnación argéntica. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

Clasificación de las neuronas

Por su forma:

- **Unipolares o pseudomonopolares:** Tienen un cuerpo celular esférico con una sola prolongación que corresponde al axón, este después de un corto trayecto se divide en dos adoptando la forma de T; la prolongación que se dirige hacia la periferia actúa como dendrita, que recoge las sensaciones nerviosas del medio externo y la otra se comporta como axón llevando los impulsos al SNC. Generalmente son neuronas sensitivas que se encuentran en los ganglios de las raíces posteriores o dorsales de la médula espinal.
- **Bipolares.** Tienen forma de huso con una dendrita y un axón en los extremos opuestos. Se encuentran en la retina, en algunos ganglios periféricos (ganglio espiral del nervio acústico, ganglio de Scarpa del nervio vestibular), y en la mucosa olfatoria.
- **Multipolares.** Son el prototipo de las neuronas, con un solo axón y numerosas dendritas, y constituyen la mayor parte de las neuronas del sistema nervioso central (Figura 7-6).

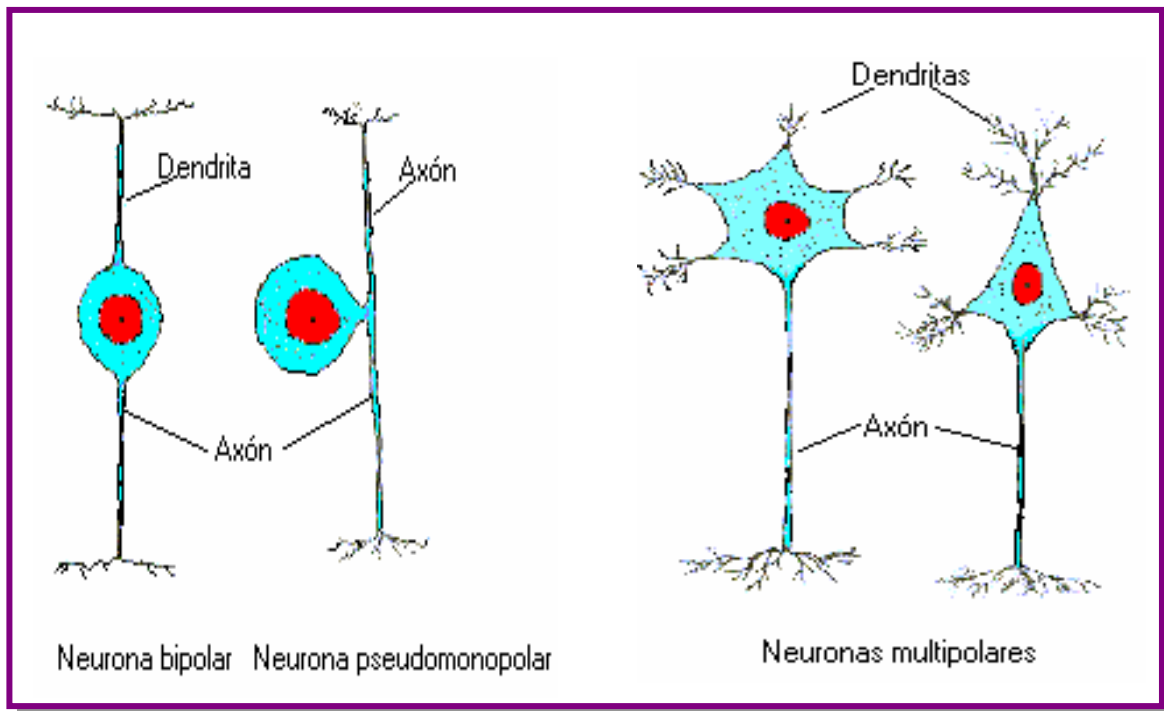


Figura 7-6. Diagrama que muestra tipos de neuronas según su morfología (Frida Huaraz).

Por su función:

- **Sensoriales.** Reciben los estímulos desde los receptores externos (dolor, tacto, presión) e internos (músculo, articulaciones) y transmiten impulsos nerviosos hacia el sistema nervioso central.
- **Motoras.** Transmiten impulsos desde el sistema nervioso central o los ganglios nerviosos (autónomos) hacia las células efectoras: Músculo esquelético, liso y células glandulares.
- **De asociación (interneuronas).** Son las más numerosas (99.9%) y su función es la de intercomunicar a las neuronas sensitivas con las motoras y viceversa.

Por la longitud de sus axones:

- **Golgi Tipo I.** Tienen axones muy largos y dendritas bien desarrolladas, son las neuronas de los núcleos motores del sistema nervioso central.
- **Golgi Tipo II.** Tienen axones cortos, son las interneuronas del sistema nervioso central. Forman las células granulosas de la corteza cerebral y cerebelosa.

NEUROGLIA

Está constituida por los astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales, que derivan del neuroectodermo y que en conjunto se les denomina **macroglía**, y por la **microglía**, derivada del mesodermo (Figura 7-7). Estas células se identifican con técnicas de impregnación de plata u oro. Se calcula que en el sistema nervioso central hay 10 células gliales por cada neurona. Intervienen en el sostén estructural y en el metabolismo de las neuronas.

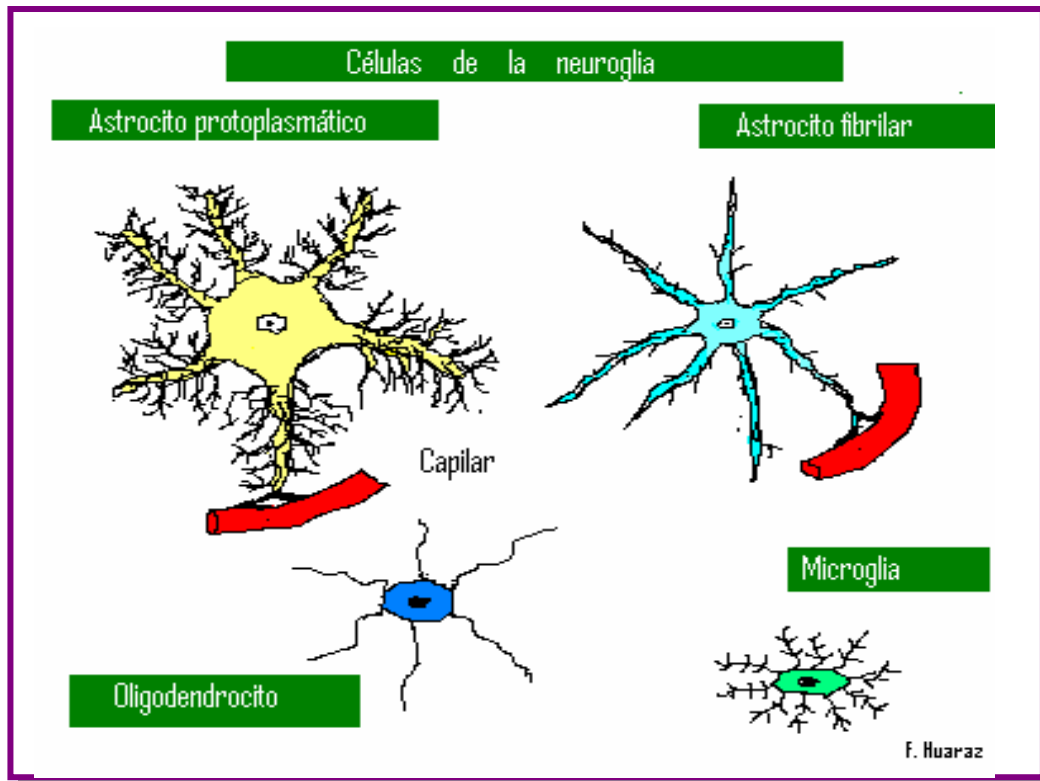


Figura 7-7. Esquema que muestra a células de la neuroglía. Los astrocitos fibrillosos presentan prolongaciones delgadas y poco ramificadas y los astrocitos protoplasmáticos tienen prolongaciones gruesas y muy ramificadas, ambos presentan pies terminales que rodean a los vasos sanguíneos.

Notar al oligodendrocito y la microglía. (Frida Huaraz).

Funciones:

- **Sostén.** Forman parte de la trama que da soporte estructural a las neuronas en el tejido nervioso.
- **Reparación.** Participan en el “relleno” de los espacios producidos en las lesiones del sistema nervioso
- **Respuesta inflamatoria.** Estas células proliferan cuando se producen estímulos inflamatorios.
- **Equilibrio hídrico.** Participan en la regulación del medio interno en el tejido nervioso.

- **Metabolismo.** Sirven como “canales” para la distribución de los nutrientes desde los espacios vasculares hasta las neuronas.

Astroцитos.-

Son las células gliales más grandes y sirven como armazón estructural del sistema nervioso. Se caracterizan por tener numerosas prolongaciones citoplasmáticas cuyas porciones terminales se expanden formando los pies terminales o **pie chupador de Cajal**, que van a rodear a los capilares con el fin de mantener la integridad de la barrera **hematoencefálica**; además sus prolongaciones forman la glia limitans en la superficie del encéfalo y médula espinal en contacto con la piamadre. Tienen un núcleo ovoide, central, poco teñido, con escasa heterocromatina y sin nucleolo. Contienen la proteína ácida fibrilar glial (PGAF) que es componente de los filamentos intermedios, se considera a la proteína como un marcador importante que permite reconocer estas células en casos de neoplasias (astrocitomas).

Durante el desarrollo embrionario del encéfalo, los astroцитos permiten la migración de las neuronas, así mismo se les atribuye la función de cubrir zonas desnudas de la fibra nerviosa como ocurre a nivel de los nódulos de Ranvier.

Intervienen en el transporte de metabolitos del medio intercelular hacia la neurona y viceversa, fagocitan el exceso de neurotransmisores presentes en el espacio sináptico por medio de pinocitosis.

Existen dos tipos de astroцитos:

- **Astroцитos fibrosos.** Caracterizados por presentar prolongaciones largas, delgadas y poco ramificadas que terminan en expansiones distales (pies terminales), que se hallan rodeando la pared de los vasos sanguíneos. Tienen abundante PGAF, se encuentran en la sustancia blanca del encéfalo y médula espinal y se relacionan con la transferencia de metabolitos y la reparación de tejido dañado.
- **Astroцитos protoplasmáticos.** Sus prolongaciones son más gruesas y muy ramificadas que las de los astroцитos fibrosos. Presentan pies terminales que se relacionan con los vasos sanguíneos y con la superficie interna de la pía madre, otros astroцитos se encuentran en estrecha relación con las neuronas (células satélites). Predominan en la sustancia gris del cerebro y la médula espinal y pueden servir como intermediarios metabólicos de las células nerviosas (Figura 7-8).

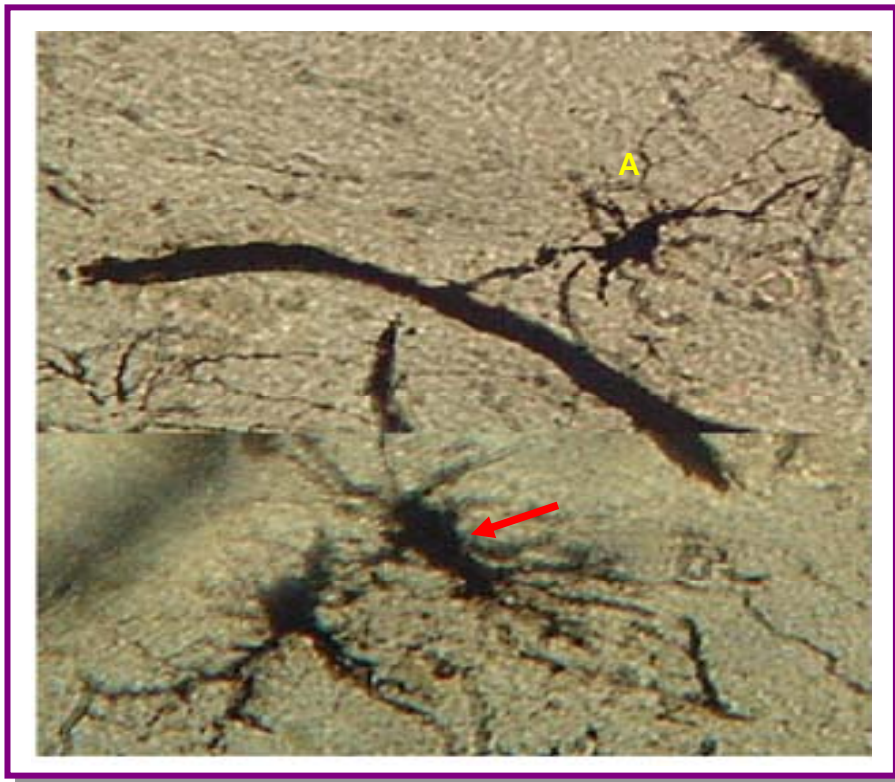


Figura 7-8. Microfografía de células de la neuroglía. Se observan astrocitos protoplasmáticos (flechas), cuyas prolongaciones citoplasmáticas son gruesas y ramificadas, un astrocito fibrilar (A) que muestra el pie chupador de Cajal. Coloración: Impregnación argéntica. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM)

Oligodendrocitos.-

Son células formadoras de mielina en el sistema nervioso central (las células de Schwann forman la mielina en el sistema nervioso periférico). Son más pequeños que los astrocitos, presentan algunas prolongaciones delgadas y poco ramificadas. Poseen un núcleo esférico y de cromatina densa con un halo claro perinuclear que corresponde a un artificio. El citoplasma contiene mitocondrias, microtúbulos y ribosomas, pero carecen de neurofilamentos. Se les encuentra también en la sustancia gris como células satélites perineuronales y en la sustancia blanca forman la mielina. Estas células se alinean en hileras entre los axones desde donde emiten sus prolongaciones que mielinizan diversos axones próximos (hasta 50 axones). Las prolongaciones citoplasmáticas en forma de lengüetas rodean al axón de una manera concéntrica para formar la **vaina de mielina**, existiendo escaso citoplasma en la parte externa y menos cisuras de Schmidt-Lanterman que en el SNP. (Fig.) . Durante la mielinización intervienen la **proteína proteolítica (PLP)**, **glucoproteína oligodendrocítica miélnica (MOG)** y **glucoproteína miélnica del oligodendrocito (OMgp)**, siendo responsables de la compactación de la mielina, su deficiencia en ciertas patologías puede causar una desmielinización autoinmune. Se identifican con tinciones para la proteína básica de la mielina (Figura 7-9).

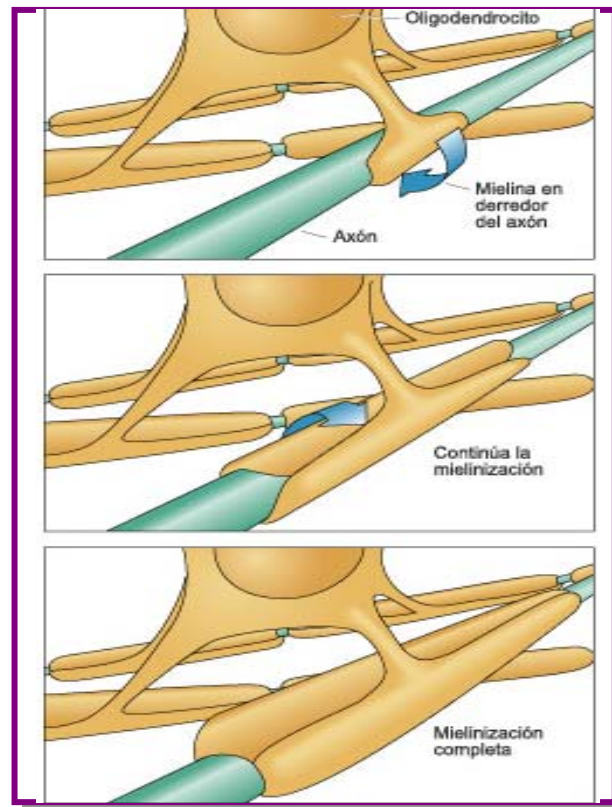


Figura 7-9. Esquema de un oligodendrocito. Observe sus prolongaciones citoplasmáticas que rodean a un axón y forman la vaina de mielina. (Tomado de Gartner. Texto Atlas de Histología).

Microglia.-

Son macrófagos especializados (equivalentes a las células de Kupfer del hígado y a las células mesangiales del riñón), forman parte del sistema fagocitario mononuclear, que derivan del mesodermo. Poseen núcleos en forma de bastón, con extensas y finas prolongaciones en los extremos de su citoplasma. Se encuentran en la sustancia blanca y gris. Normalmente son escasas, pero aumentan en número y tamaño en estados patológicos, funcionando como células “excavadoras” del sistema nervioso central.

También se considera que, éstas células cumplen una función en el sistema inmune, por que son similares a las células dendríticas presentadoras de antígenos, tienen poca actividad fagocítica y presentan moléculas de clase II del complejo de histocompatibilidad.(Fig.7-7)

Ependimocitos.-

Son células epiteliales que revisten las cavidades de los ventrículos cerebrales y del canal medular. Son de forma cúbica o cilíndrica, se unen mediante fuertes desmosomas. Presentan en la parte apical cilios y microvellosidades; la parte basal es delgada que se halla en relación a las prolongaciones de los astrocitos y carecen de membrana basal. En los ventrículos cerebrales el epitelio se modifica y forman los **plexos coroideos**, que son estructuras que se hallan revestidos por un epitelio simple cúbico; son responsables de la formación del líquido cefalorraquídeo.

Células de Schwann.-

Son responsables de formar la mielina en el SNP. El plasmalema de la célula, rodea al axón en forma concéntrica constituyendo la **vaina de mielina** en las fibras nerviosas mielínicas, en cambio las fibras nerviosas amielínicas se encuentran inmersas en el citoplasma de la célula. En las fibras nerviosas, la mielina cumple funciones de aislamiento y aumento de la capacitancia eléctrica. Una célula de Schwann mieliniza un solo axón (Figura 7-10) diferente al oligodendrocito que mieliniza varios axones a la vez. Vistas al microscopio electrónico revela que la vaina de mielina esta constituida por la fusión de capas sucesivas del plasmalema de la célula de Schwann el cual se enrolla espiralmente alrededor del axón. El citoplasma que hay entre las membranas superpuestas es eliminado por presión hacia la parte externa de la célula de Schwann, de tal modo que la capa más externa contiene algo de citoplasma donde se ubica el núcleo y la mayoría de las organelas. Los núcleos de la célula de Schwann son alargados, aplanados y heterocromáticos.

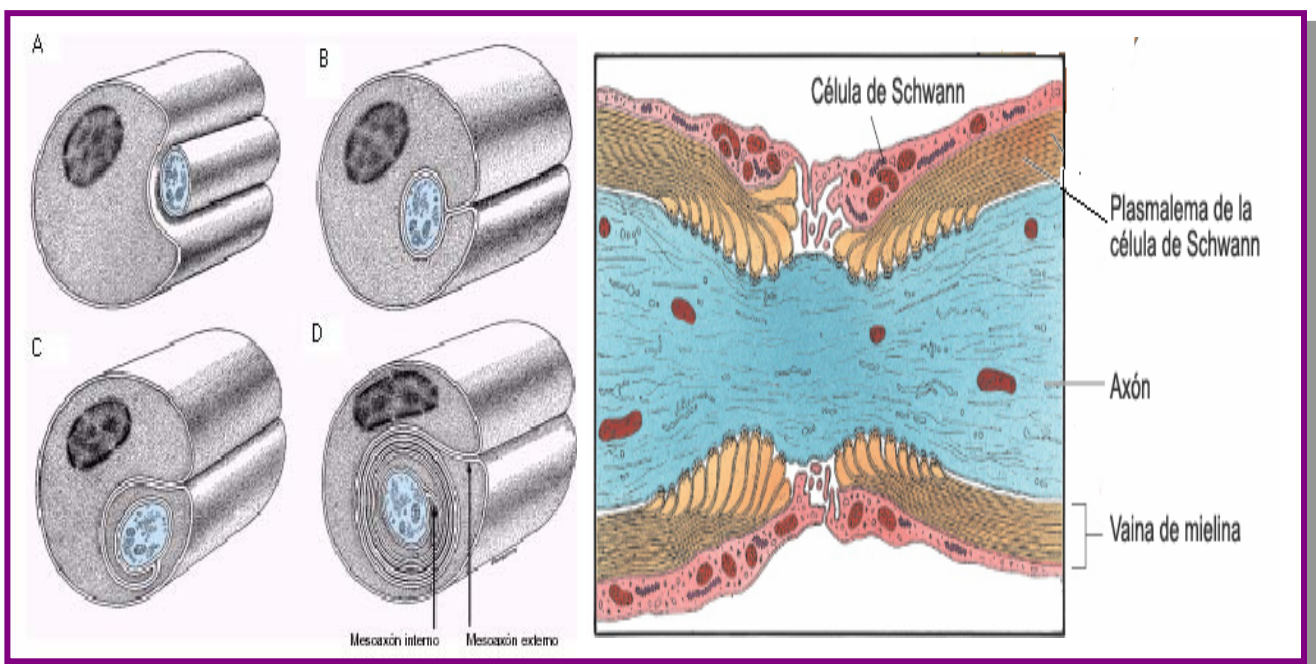


Figura 7-10. Diagrama esquemático de una fibra nerviosas mielínica y las fases se mielinización. En el lado izquierdo, observe las fases de la mielinización: (A) La célula de Schwann rodea al axón,(B) Se forma el mesaxón interno que se dispone en forma concéntrica alrededor del axón, (C y D) notar el mesaxón externo, las líneas periódicas (líneas oscuras) y las líneas intraperiódicas (líneas menos densas). En el citoplasma externo se encuentra el núcleo. (Tomado de Junqueira y Carnero: Histología Básica). En el lado derecho una fibra nerviosa mielínica (corte longitudinal) que muestra el axón, vaina de mielina, plasmalema de la célula de Schwann y el nodo de Ranvier, (Tomado de Gartner: Texto Altas de Histología).

CORRELACIONES CLÍNICAS

Astrocitoma: se originan en los *astrocitos*. Alrededor de 35% de los tumores cerebrales son astrocitomas. La mayoría de los astrocitomas no pueden ser curados, debido a que se propagan ampliamente por todo el tejido normal circundante del cerebro. En ocasiones, los astrocitomas se propagan a lo largo de las vías del líquido cefalorraquídeo. No obstante, con sólo muy raras excepciones, los astrocitomas no se propagan fuera del cerebro o de la médula espinal.

Oligodendrogliomas: Se originan en los oligodendrocitos. Se propagan o infiltran de manera similar a los astrocitomas y, en la mayoría de los casos, no pueden extirparse por completo mediante cirugía. Los oligodendrogliomas pueden propagarse a lo largo de las vías del líquido cefalorraquídeo, pero en contadas ocasiones se propagan fuera del cerebro o de la médula espinal. Sólo alrededor del 4% de los tumores cerebrales son oligodendrogliomas.

Ependimomas: Estos tumores se originan en las células ependimarias que recubren los ventrículos. Los ependimomas pueden obstaculizar la salida del líquido cefalorraquídeo de los ventrículos, dando lugar al agrandamiento del ventrículo, una condición llamada *hidrocefalia*. A diferencia de los astrocitomas y de los oligodendrogliomas, los ependimomas, de manera característica, no se propagan ni se infiltran en el tejido normal del cerebro. Como resultado, algunos ependimomas, aunque no todos, pueden ser extirpados por completo y curados mediante cirugía. Los ependimomas de la médula espinal tienen las mayores probabilidades de curarse mediante cirugía. Los ependimomas pueden propagarse a lo largo de las vías del líquido cefalorraquídeo, pero no se propagan fuera del cerebro o de la médula espinal.

El proceso de mielinización comienza durante el desarrollo fetal y continúa aún después del nacimiento. Durante este proceso, ocurre lo siguiente:

- El axón se apoya en un surco de la célula de Schwann.
- La célula de Schwann rodea al axón, se fusionan los extremos de la célula y forman el mesaxón interno.

- El **mesoaxón interno** se enrolla alrededor del axón disponiéndose en forma concéntrica dejando espacios de 12-14nm entre las capas, formando una vaina de mielina no muy compacta. En este proceso de enrollamiento el citoplasma se va exprimiendo hacia la periferia en donde se ubica el núcleo y las organelas.
- Se cierra el anillo y forma el **mesoaxón externo**: unión de la última capa con la anterior.
- Al finalizar el proceso de mielinización se forma una **vaina de mielina** más compacta, donde las capas formadas se fusionan unas con otras desapareciendo los espacios que existían entre las membranas celulares. (Fig. 7-10)
- En el proceso de compactación de la mielina interviene la proteína O (PO), la proteína mielínica periférica de 22 kDa (PMP22) y la proteína básica de la mielina (MBP). Pero la fuerte adhesión que existe entre las dos capas de membranas opuestas durante la mielinización, se debe a la glucoproteína transmembrana: **Proteína O (PO)**, que es componente fundamental de la mielina en el SNP.

Estudios recientes han demostrado que mutaciones genéticas en la codificación de la **Proteína O** conllevaría a desarrollar enfermedades desmielinizantes.

La mielina madura presenta un patrón repetitivo de líneas claras y oscuras. Las líneas oscuras de 3nm son las líneas periódicas, formadas por la unión de la superficie interna o citoplásmica, en tanto que las líneas menos densas que dividen los espacios entre ellas son las líneas intraperiódicas, que están constituidas por la aposición de las hojuelas externas de la membrana de la célula de Schwann (**Figura 7-11**). La vaina de mielina no es continua a lo largo de todo el axón, debido a que está formada por varias células de Schwann dispuestas en forma secuencial. En cada extremo de la célula de Schwann se forma una abertura que se denomina **nódulo de Ranvier**, esta zona es más gruesa que el resto del axón. En los nódulos, las prolongaciones citoplasmáticas de las células de Schwann se interdigitan cubriendo al nódulo en forma parcial. Se considera que los canales de sodio son más abundantes en el nódulo de Ranvier, que en la **zona internodal** que corresponde a la mielina comprendida entre dos nódulos secuenciales. No existe canales con control de entrada debajo de la mielina.

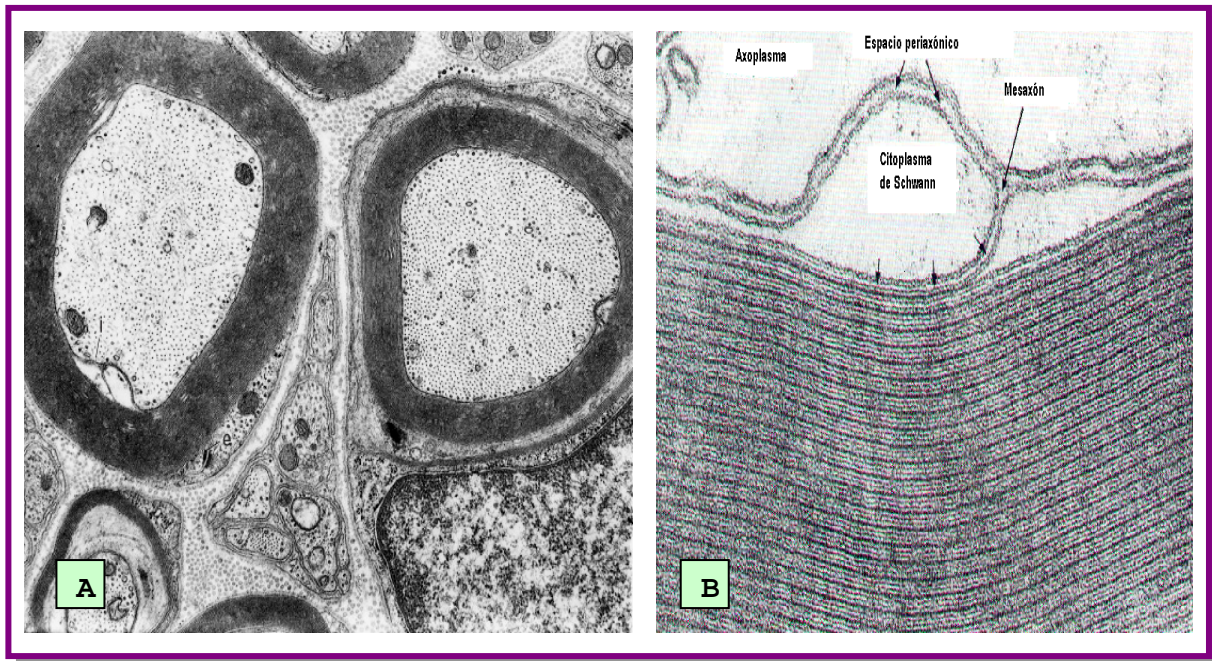


Figura 7-11. Microfotografía electrónica de mielina: **A**: Observe un nervio periférico mielinizado, el mesaxón interno (flecha) y núcleo de la célula de Schwann. (Tomada de Gartner) **B**: Observe a mayor aumento, la mielina que esta constituida por la membrana de la célula de Schwann que se dispone en capas concéntricas. Notar el mesaxón interno formada por las dos porciones de la membrana de la célula de Schwann, aplicada una a otra que se extiende desde el espacio periaxónico hasta la capa más interna de mielina (flechas pequeñas) (Tomado de Bloom Fawcett: Tratado de Histología).

Los canales de Na^+ se encuentran unidos al citoesqueleto por medio de la proteína de unión anquirina.

En la superficie externa de las células de Schwann así, como a nivel de los nódulos de Ranvier existe una lámina basal que los rodea, esta, tiene importancia en la regeneración, ya que dirige a la fibra nerviosa cuando ocurre una lesión.

La microscopía electrónica, permite observar a nivel de la mielina, varias regiones que contienen pequeñas cantidades de citoplasma: entre al axón y la mielina (**collarete citoplasmático interno**), en el nódulo de Ranvier (**citoplasma perinodal**), alrededor de la mielina donde se ubica el núcleo (**collarete citoplasmático externo**) y en las incisuras de Schmidt-Lantermann, que son hendiduras formadas por la fusión incompleta de la membrana celular durante el proceso de mielinización.

La cantidad de mielina (espesor) presente en las fibras nerviosas, depende de la **neurregulina**, que es una proteína transmembrana presente en el axón, que regula la actividad de la célula de Schwann, para que produzca una cantidad adecuada de mielina.

Durante la mielinización, no todos los nervios se mielinizan en forma simultánea sino que varía en las diferentes zonas del sistema nervioso. Al nacimiento los nervios motores están mielinizados por completo en cambio existen axones comisulares en el SNC que llegan a mielinizarse por completo años después del nacimiento.

ESTRUCTURAS ESPECIALIZADAS DEL TEJIDO NERVIOSO

Sinapsis

Las sinapsis son regiones especializadas que permite la comunicación de una neurona (célula presináptica) con otra neurona, célula muscular o célula glandular (células postsinápticas) para que se lleve a cabo la transmisión del impulso nervioso.

La transmisión del impulso nervioso se lleva a cabo mediante la: a) **Sinapsis eléctrica**, es poco frecuente en el SNC de los mamíferos. En este tipo de sinapsis la señal pasa en forma directa de una célula a otra célula vecina a través de uniones comunicantes que permiten el paso libre de iones, b) **Sinapsis química**, son más frecuentes y la transmisión del impulso nervioso se lleva a cabo por la descarga de un neurotransmisor a la hendidura sináptica el cual se adhiere a receptores de la membrana postsináptica.

Las sinapsis más frecuentes son; sinapsis que se establece entre el axón (botón sináptico) de una neurona y una dendrita de otra: **sinapsis axodendrítica**, entre el axón con el cuerpo celular de otra neurona: **sinapsis axosomática**, un axón con otro axón: **sinapsis axoaxónica** o axón con célula efectora (músculo esquelético): **unión neuromuscular**; también se puede establecer entre dos dendritas: **sinapsis dendrodendrítica** (Figura 7-12).

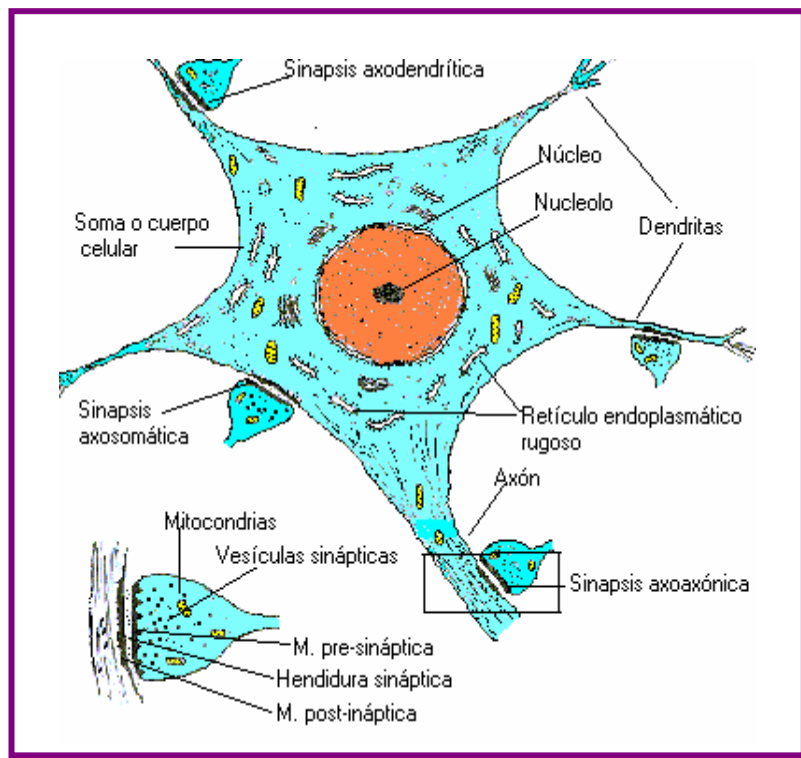


Figura 7-12. Diagrama esquemático que muestra tipos de sinapsis. (A) axodendrítica, (B) axosomática, (C) Axoaxónica (Frida Huaraz)

El **botón terminal** o **elemento presináptico**, es la porción dilatada del terminal axónico, posee numerosas mitocondrias pequeñas y vesículas sinápticas. Estas son estructuras de forma esférica, cuyo diámetro varía de 30-100 μm , se hallan rodeadas de membrana y contienen los neurotransmisores. En su membrana existe una proteína: factor sensible a la **N-etilmaleimida**, que fija el ATP, importante para su formación, orientación y fusión con la membrana presináptica. Las vesículas sinápticas, se generan y empacan cerca de la terminación axoniana.

La membrana presináptica está engrosada con un material denso y se denomina **densidad presináptica**. La **hendidura sináptica** separa los componentes presináptico y postsináptico. El componente **postsináptico** (porción de la membrana celular de la segunda neurona), presenta también una capa de material denso llamada **densidad postsináptica** y posee microrotúbulos y neurofilamentos. (Fig. 7-12).

En resumen, podemos considerar que la sinapsis posee la siguiente estructura:

- **Botón presináptico.** Es el extremo dilatado de la prolongación neuronal, que libera el neurotransmisor a la hendidura sináptica que se halla contenido en las vesículas sinápticas.
- **Hendidura sináptica.** Espacio de 20 a 30 nm. que contiene el neurotransmisor.
- **Membrana postsináptica.** Contiene los receptores de membrana que son activados por los neurotransmisores (Figura 7-13).

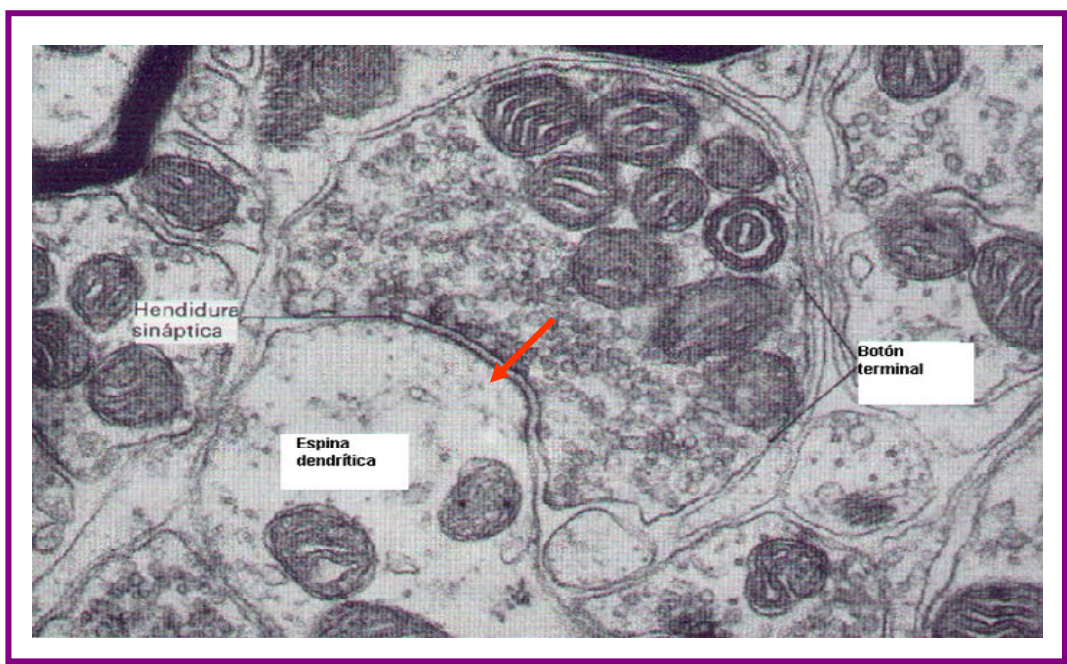


Figura 7-13. Microfotografía electrónica que muestra una sinapsis. El extremo de una espina dendrítica cubierto por un botón terminal (asta ventral de médula de rata). La flecha violeta indica la dirección de la sinapsis: Observe vesículas sinápticas, mitocondrias hendidura sináptica, membrana presináptica y postsináptica. (Flechas negras). (Tomado de Bloom Fawcett: Tratado de Histología)

Aspectos funcionales de la sinapsis:

Cuando el impulso nervioso llega al **terminal axónico**, se produce despolarización de la membrana provocando la apertura de los canales de Ca^{2+} . Ingresa el ión calcio a la terminación y en el interior permite que las vesículas sinápticas se aproximen a la membrana presináptica, se fusionan y se produce liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica, mediante **exocitosis o porocitosis** (membrana de vesícula sináptica y membrana presináptica se adhieren y yuxtaponen sus canales para el Ca^{2+} , las bicapas lipídicas de ambas membranas se reconocen en presencia del Ca^{2+} y forman un poro temporal que mide 1nm por donde pasa el neurotransmisor). En la hendidura sináptica, el neurotransmisor se une a receptores de la membrana postsináptica el cual provoca apertura de canales de Na^+ . El Na^+ al ingresar produce un aumento de la permeabilidad iónica, despolarización de la membrana y la propagación del impulso nervioso por la célula postsináptica.

El neurotransmisor al ser liberado a la hendidura sináptica puede generar excitación o inhibición en la membrana postsináptica, por Ejm. La acetilcolina, el glutamato genera **sinapsis excitatorias** por que provoca entrada de Na^+ , en cambio en las **sinapsis inhibitorias**, los neurotransmisores como el GABA, provoca apertura de canales aniónicos y produce la entrada de Cl^- a la célula postsináptica, el cual hace más negativo la membrana postsináptica, hecho, que dificulta la generación de un potencial de acción.

En si, la integración de impulsos excitadores e inhibidores hacen posible la generación definitiva del impulso nervioso en una célula postsináptica regulándolo de una manera precisa.

El neurotransmisor que queda en la hendidura sináptica, es degradado por acción enzimática (20%), o es captado de nuevo por la terminación presináptica para ser reciclados (80%). Ambos mecanismos permiten evitar la excitación o inhibición sucesiva en la célula postsináptica.

Existen proteínas comprometidas en la sinapsis:

La sinapsina I es una proteína que permite agregación de las vesículas sinápticas que se hallan en reserva, pero pueden ser liberados e intervenir en la sinapsis. La **sinapsina II** permite la relación de las vesículas con los miofilamentos de actina y la **sinaptofisina** y **sinaptotagmina** contro la adhesión de las vesículas sinápticas a membrana presináptica.

Neurotransmisores

Son sustancias químicas o moléculas de señalamiento que se liberan al medio extracelular en la sinapsis, y que son el producto de síntesis específico por parte de las neuronas. En el medio extracelular los neurotransmisores actúan sobre receptores específicos de membrana de las células blanco provocando su reacción.

Las moléculas de señalamiento que actúan directamente sobre los canales iónicos se denominan **neurotransmisores**, cuya acción es rápida y dura milésimo de segundo en cambio los que utilizan un segundo mensajero se denominan **neuromoduladores o neurohormonas**, que actúan más lentamente y pueden durar unos cuantos minutos.

Los neurotransmisores más comunes son acetilcolina y noradrenalina. También se ha identificado a la dopamina, serotonina, glicina, ácido gamma-amino-butírico (GABA) y ácido glutámico como neurotransmisores.

La **acetilcolina (ACh)** es el neurotransmisor específico en las sinapsis del sistema nervioso somático (SNS) y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo (SNA), así como en los órganos diana de la división parasimpática.

En su degradación interviene la enzima acetilcolinesterasa (AChE) postsináptica, que se une específicamente a la acetilcolina y la degrada en dos moléculas, el acetato y la colina.

También se incluye a los péptidos opioides encefalinas y endorfinas, péptidos gastrointestinales como el PIV (péptido intestinal vasoactivo), hormona antidiurética y oxitocina.

Gases como el **óxido nítrico (NO)**, en concentraciones bajas transmite impulsos nerviosos de una neurona a otra, se sintetiza durante la sinapsis y su uso es inmediato (ver [Tabla 7-1](#)).

Tabla 7-1. Clasificación de los neurotransmisores.

Según la estructura química	Según su función
<p>a) Aminas biógenas.- Abarcan las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) y las indolaminas (como la serotonina: Actúan como neurotransmisores en SNC y entérico).</p> <p>b) Acetilcolina.- Es uno de los mejor estudiados</p> <p>c) Aminoácidos.- Aquí encontramos el GABA (ácido gamma-amino- butírico), el ácido glutámico, el ácido aspártico y la glicina. Actúan en el SNC.</p> <p>d) Péptidos.- Encontramos aquí los péptidos opiáceos (encefalinas y endorfinas, que producen adormecimiento o sensación de placer), y péptidos algésicos (sustancia P y bradicinina, encargados de transmitir el dolor).</p>	<p>a) Excitatorios, ácido glutámico, el ácido aspártico, acetilcolina y la serotonina</p> <p>b) Inhibitorios el GABA, la glicina y la dopamina, entre otros</p>

CORRELACIONES CLÍNICAS

ENFERMEDAD DE PARKINSON

El **Parkinson** es una enfermedad neurodegenerativa que se produce por la pérdida de neuronas de la **sustancia negra** (ganglios basales y área extrapiramidal). Es un trastorno propio, por lo general, de personas de edad avanzada, aunque existen formas de inicio juvenil, caracterizado por la bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios), acinesia (ausencia de movimiento) rigidez muscular y temblor.

Las células cerebrales disminuyen la producción de la **dopamina**, que es un neurotransmisor, comprometido en los circuitos cerebrales implicados en el control del movimiento.

El tratamiento se hace aplicando Levodopa, molécula que utiliza el cerebro para producir dopamina que mejora los movimientos y amantadina se utiliza para tratar el temblor. (Fig. 7-13 A)

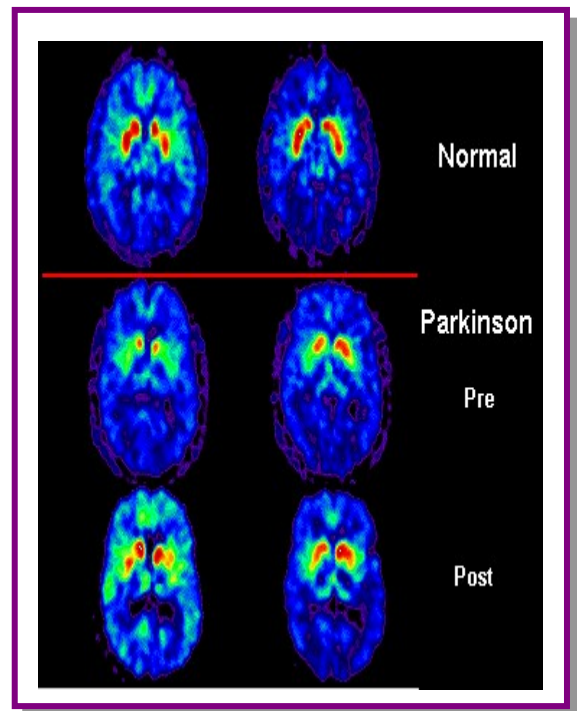


Fig. N° 7-13 A . Tomografía por emisión de positrones puede revelar la actividad dopaminérgica disminuida en los ganglios basales. (Tomado de es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Parkinson - 43k de Internet).

FIBRAS NERVIOSAS

Constituidas por un axón y sus vainas envolventes. La agrupación de fibras nerviosas forma haces o tractos en el sistema nervioso central y nervios en el sistema nervioso periférico. Las fibras nerviosas, pueden ser mielínicas y amielínicas.

a) Fibras mielínicas

En estas fibras, los axones están recubiertos por pliegues múltiples formados por una célula envolvente que puede ser la célula de Schwann para las fibras nerviosas periféricas o un oligodendrocito en las fibras nerviosas del sistema nervioso central los cuales van a constituir la **vaina de mielina**, que es de color blanco. En el SNP, la mielina de naturaleza lipoproteica, está cubierta externamente por una capa de citoplasma de las células de Schwann constituyendo el **neurilema**. Los axones de menor diámetro están envueltos por un único pliegue de célula envolvente formando las fibras amielínicas.

La mielina, se observa de color oscuro al ser tratado con el tetraóxido de osmio o el método de Weigert, en cambio con las tinciones rutinarias (H-E) se disuelven los lípidos que se hallan en un 80%, quedando solamente la parte proteica constituyendo una red de **neuroqueratina** (Figura 7-14).

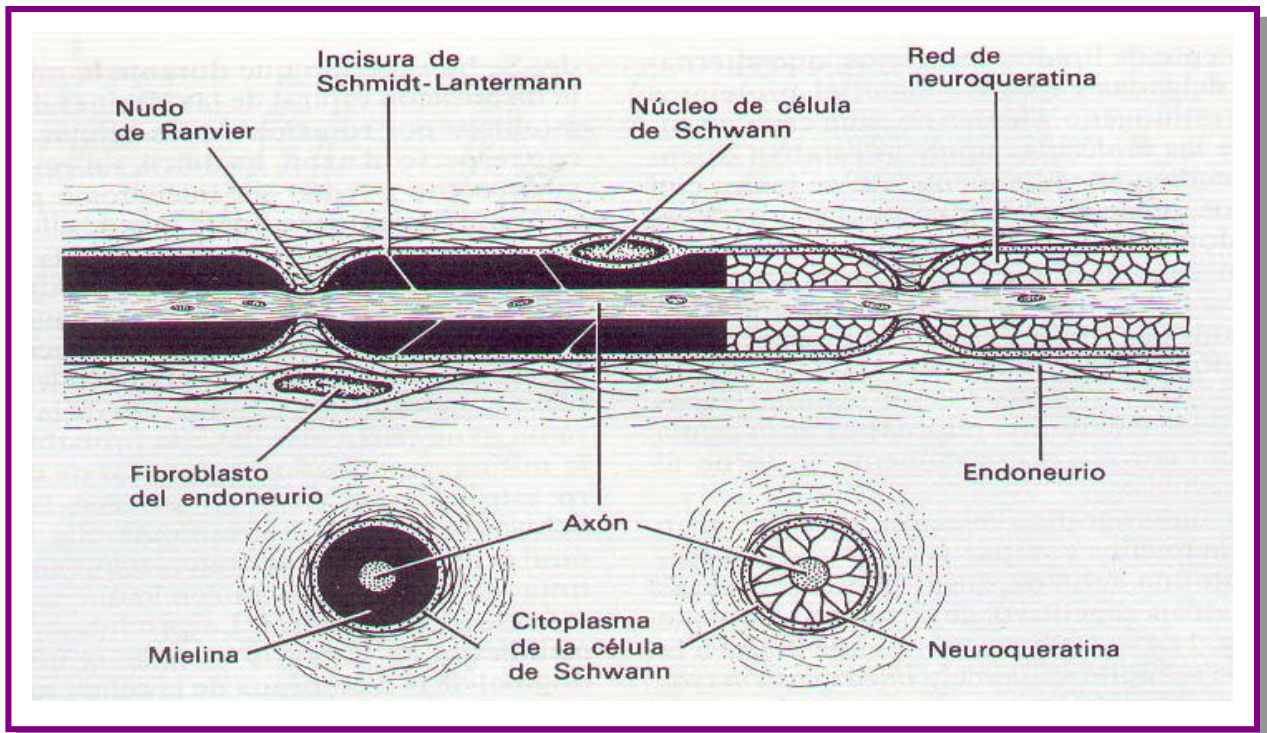


Figura 7-14. Diagrama esquemático de una fibra nerviosa mielínica con su envoltura endoneural.

Fibra nerviosa en corte longitudinal y transversal. En la mitad izquierda (fijada con tetraóxido de osmio), se aprecia la **mielina** de color negro, los nódulos de Ranvier, las cisuras de Schmidt Lantermann, núcleo de la célula de Schwann. En la mitad derecha (después de ser coloreados con H-E) se nota la parte proteica de la mielina denominada red de **neuroqueratina**. (Tomado de Bloom Fawcett: Tratado de Histología)

Un nervio periférico a menudo es llamado nervio mixto por que está compuesto por fibras sensitivas y motoras. La estructura de un nervio no es la misma a lo largo de toda su extensión debido a la división repetida y a la unión de diferentes fascículos para formar un plexo fascicular complejo.

b) Fibras amielínicas

También están envueltas por células de Schwann, pero sin arrollamiento en espiral. Una sola célula de Schwann puede envolver varios axones individualmente o, cuando estos son muy delgados, varios axones son envueltos como si fuesen una fibra única (Figura 7-15). Carecen de nódulos de Ranvier. Se encuentran abundantes fibras amielínicas en la sustancia gris del sistema nervioso.

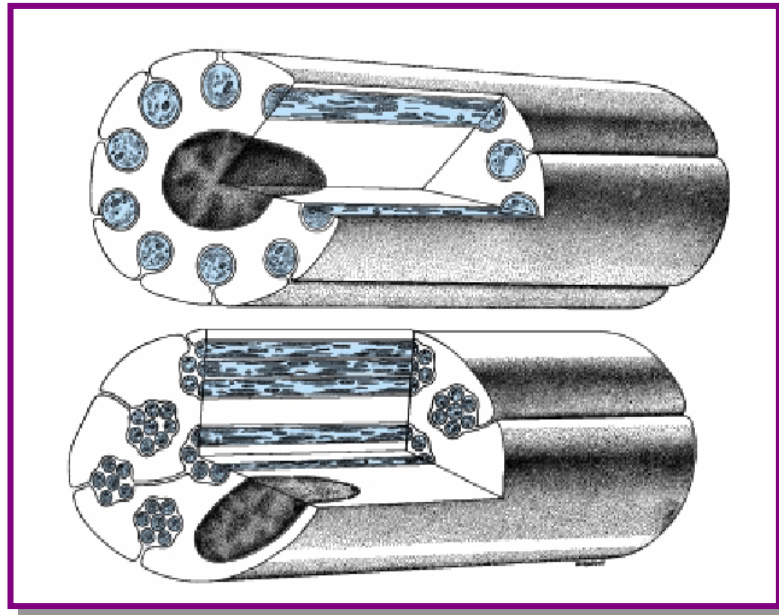


Figura 7-15. Diagrama esquemático de fibras nerviosas amielínicas. En la parte superior, observe que cada axón tiene su propio mesaxón. En el esquema inferior, los axones son más delgados y se reúnen en grupos, ocupando el compartimiento de una célula de Schwann. Cada grupo de axones tiene su mesaxón. (Tomado de Junqueira y Carneiro: Histología básica)

CONDUCCIÓN DEL IMPULSO NERVIOSO

Una de las funciones del sistema nervioso es generar y conducir el impulso nervioso o potencial de acción desde una parte del cuerpo a otro.

El impulso nervioso se inicia en el **segmento inicial** del cono axónico donde ocurre la despolarización de la membrana generando un **potencial de acción**, que viaja a lo largo de todo el axón hasta llegar al terminal axónico, donde se produce la liberación del neurotransmisor y la transmisión del impulso nervioso a la célula efectora. En la membrana celular del segmento inicial existen numerosos canales de Na^+ y K^+ activados. Frente al estímulo nervioso se produce la apertura de los canales de Na^+ activados por voltaje e ingresa dentro del axoplasma. Al ingresar el ión sodio y aumentar su concentración en el interior produce despolarización de la membrana, es decir, se invierte la polaridad de ser negativa en estado de reposo la parte interna (-70mV) se convierte en positiva ($+30$), pero por un corto tiempo. Después de la despolarización se cierran los canales del Na^+ durante 1-2 ms que se conoce como **periodo refractario** (canales iónicos están inactivos), en este momento, se abren los canales de K^+ permitiendo su salida rápida del axón, restableciéndose de esta manera la polaridad de la membrana y se retorna al potencial de **reposo** ocurriendo la **repolarización** de la membrana. La onda de despolarización que dura una milésima de segundo genera potenciales de acción secuenciales, que se repite (a nivel de cada nódulo de **Ranvier**, en las fibras mielínicas) a lo largo del axolema hasta llegar al final del axón; este proceso puede repetir la neurona, pero, después de un corto periodo (refractario). En tal sentido la conducción del impulso nervioso a lo largo del axón, está dado por la despolarización, repolarización del axolema y el regreso al potencial de reposo.

En las fibras nerviosas amielínicas, el impulso se propaga a través de toda la fibra como una onda progresiva de alteración de la permeabilidad de la membrana (**conducción continua**) (Figura 7-17). En las fibras mielínicas el impulso salta a través de los nodos de Ranvier (**conducción saltatoria**) de modo más veloz y con menor gasto de energía que en las primeras (Figura 7-16). La velocidad de conducción se relaciona no solo con el espesor de la mielina, sino con el grosor del axón, siendo más rápida en los axones gruesos que en los delgados. La mielina a nivel de los internodos actúa como una cubierta aislante, evitando la fuga del impulso nervioso.

La conducción del impulso nervioso, puede ser bloqueada por medio del frío, calor, presión o anestésicos.

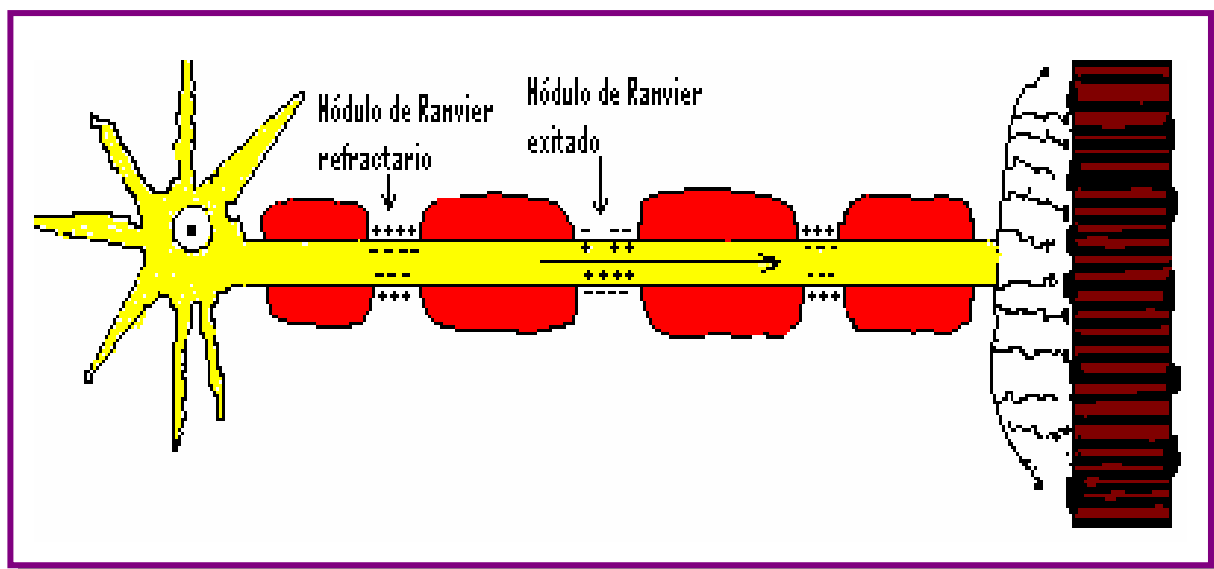


Figura 7-16. Esquema que muestra la transmisión del impulso nervioso en fibra nerviosa mielínica: En estado de reposo (refractario) la parte externa del axolema es positiva e interna negativa, en estas fibras la despolarización ocurre a nivel de los nódulos de Ranvier (existe transporte iónico), de tal modo que salta de nódulo a nódulo. (conducción saltatoria). La mielina del internódulo actúa como aislante, siendo la conducción más rápida, con menos gasto de energía y se dirige en un solo sentido. (Frida Huaraz)

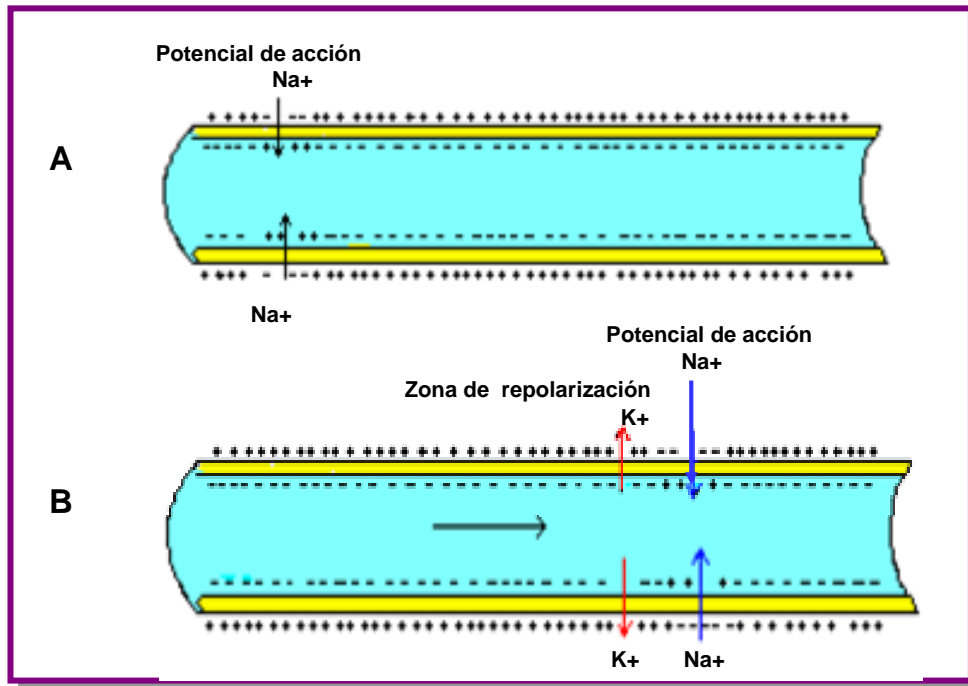


Figura 7-17. Transmisión del impulso nervioso en fibra nerviosa amielínica: (A): al pasar el impulso nervioso se genera un potencial de acción ocasionado por un mayor ingreso de Na^+ (membrana se despolariza), convirtiéndose la parte interna positiva y la externa negativa. En B: vemos que la onda de despolarización ocurre a lo largo de todo el axón en forma progresiva (conducción de tipo continuo). Al salir el K^+ la membrana se repolariza. (Frida Huaraz)

CORRELACIONES CLÍNICAS DESMIELINIZACIÓN: ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Esclerosis múltiple: es una enfermedad caracterizada por zonas aisladas de desmielinización en los nervios del ojo, el cerebro y la médula espinal.

El término esclerosis múltiple está dado por las múltiples áreas de cicatrización (esclerosis) que representan los diversos focos de desmielinización en el sistema nervioso. Los síntomas y signos neurológicos de la esclerosis múltiple son tan diversos que los médicos pueden pasar por alto el diagnóstico cuando aparecen los primeros síntomas.

La causa de la esclerosis múltiple se desconoce, pero se sospecha que un virus o un antígeno desconocido son los responsables que desencadenan, de alguna manera, una anomalía inmunológica, que suele aparecer a una edad temprana. Entonces el cuerpo, por algún motivo, produce anticuerpos contra su propia mielina; ello ocasiona la inflamación y el daño a la vaina de mielina (Fig. 7-17 A).

Parece ser que el factor hereditario desempeña un cierto papel en la esclerosis múltiple. Alrededor del 5 por ciento de los individuos con esclerosis múltiple tienen un hermano o hermana con la misma afección y el 15 por ciento tienen algún familiar que la padece.

Esclerosis múltiple

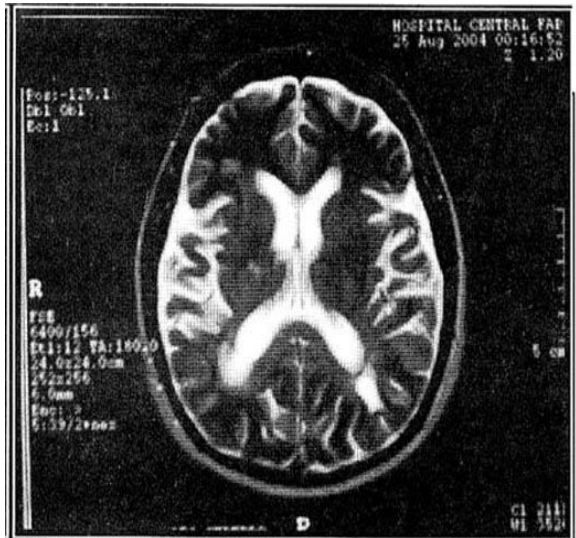
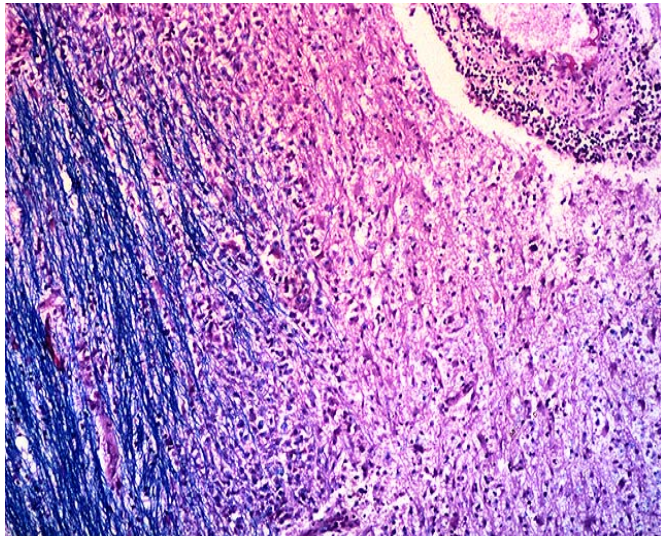


Figura 7-17A. Foco de desmielinización en esclerosis múltiple. Cerebro, sustancia blanca. Nótese la banda de infiltración inflamatoria de células redondas (también en un vaso). Luxol Fast Blue-H-E, 80x (Tomado de internet)

RMN en FLAIR: muestra señales hipertensas que se disponen paralelamente a los ventículos laterales. (Tomado de internet)

De acuerdo a su diámetro, mielinización y capacidad de conducción las fibras nerviosas se clasifican en:

- **Tipo A**, mielínicas, más gruesas y más veloces, conducen los impulsos a una velocidad de 15 a 120 m/seg y se dividen en A-alfa, que miden de 12 a 22 μm ; A-beta que miden 5 a 12 μm ; A-delta, que miden 2 a 8 μm ; y A-gamma, que miden 1 a 5 μm
- **Tipo B**, también mielínicas de grosor y velocidad intermedia, miden menos de 3 μm de diámetro y conducen el impulso a una velocidad de 3 a 15 m/seg.
- **Tipo C**, amielínicas, más delgadas y de baja velocidad, miden 0.1 a 3 μm de diámetro y conducen el impulso a 0.6 a 2 m/seg

MENINGES

El cerebro y la médula espinal están cubiertos y protegidos por tres membranas de tejido conectivo llamadas meninges, estas corresponden a la: duramadre, aracnoides y piamadre las cuales se hallan cubiertos externamente por el cráneo y la columna vertebral (**Figura 7-18**).

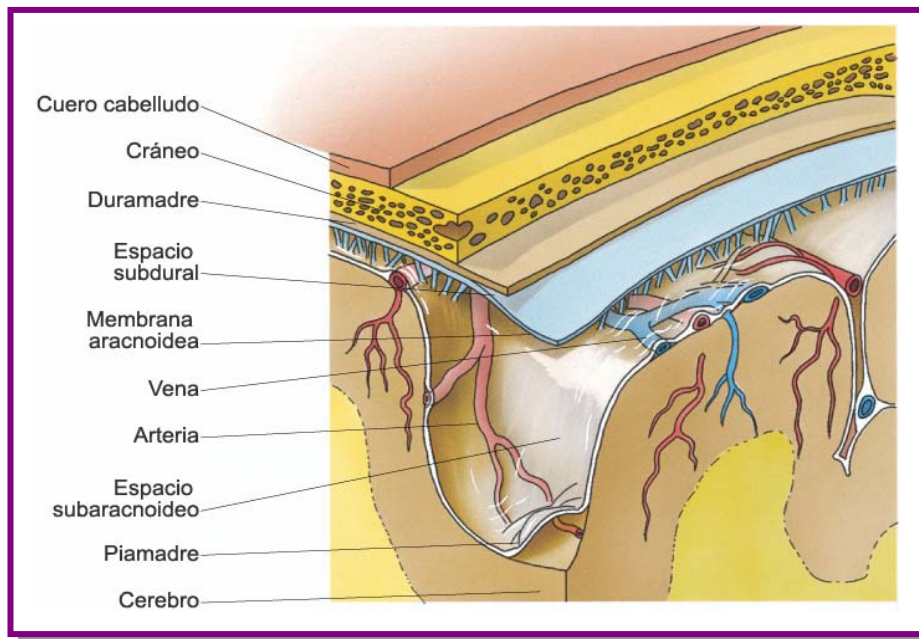


Figura 7-18. Esquema que muestra las meninges. Debajo del cráneo se muestra la duramadre, capa fibrosa; piamadre: (capa media) la parte fibrosa se apoya en la duramadre y sus numerosas trabéculas apoyadas en la aracnoides que es una capa que se halla en contacto con el encéfalo y es muy vascularizada. (Tomado de Gartner: Texto atlas de Histología)

a) Duramadre

Es la cubierta externa formada por tejido conectivo denso que se apoya en el periostio. Delimita dos espacios de gran importancia clínica: el espacio epidural (entre el periostio y la duramadre) y el espacio subdural (entre duramadre y aracnoides). La duramadre está constituida por dos capas de tejido que se encuentran fusionadas, excepto en tres puntos en que la lámina interna se repliega hacia adentro formando la hoz del cerebro (asiento del seno venoso sagital superior), la tienda del cerebelo y la hoz del cerebelo. Tanto la superficie interna como la externa (en el canal raquídeo) están revestidas por epitelio plano simple.

b) Aracnoides

Está formada por tejido conectivo sin vasos sanguíneos. Se une a la **duramadre** por medio de una estructura membranosa constituida por tejido conectivo denso y por medio de trabéculas a la **piamadre**, las trabéculas semejan a una telaraña, al cual se debe su nombre. Estas estructuras delimitan el espacio subaracnoideo, que contiene líquido cefalorraquídeo. Las principales arterias y venas del encéfalo discurren por el espacio subaracnoideo. No se puede notar un límite preciso entre la aracnoides y la piamadre en tal sentido a ambas capas se le denomina **piaaracnoides**.

En determinadas regiones la aracnoides penetra a la duramadre y forma las vellosidades aracnoideas que se encargan de transportar el LCR al sistema venoso.

c) Piamadre

Es una capa delgada de células epiteliales, asociada con tejido fibrocolagenoso laxo, que está en contacto con la **glía limitans**. Contiene abundantes vasos sanguíneos que se hallan rodeados por células conectivas como macrófagos, células cebadas y linfocitos. Sigue todas las irregularidades de la superficie del SNC y penetra al tejido nervioso junto a los vasos sanguíneos hasta antes que estos se transformen en capilares. Los capilares en el interior del tejido nervioso (encéfalo y médula espinal) son de tipo continuo y se encuentran rodeados por los pies vasculares de los astrocitos.

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica está constituida por el **endotelio** que tapizan los capilares sanguíneos, su membrana basal y los pies vasculares de los astrocitos. La función es limitar la difusión de sustancias desde la sangre hasta el interior del sistema nervioso central. Esto se produce gracias a la existencia de complejas **uniones oclusivas** entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos del encéfalo y ausencia de fenestras (poros). Las zónulas ocludens están en estrecha relación con los pies vasculares de los astrocitos que contribuyen en mantener esta barrera, impidiendo el paso de solutos y líquido desde la luz capilar hasta el espacio extravascular. En ciertas encefalopatías los astrocitos sufren alteraciones morfológicas, que conllevan a desaparecer las zónulas ocludens, lo que altera la integridad de la barrera hematoencefálica. Esto demuestra que los astrocitos funcionales, juegan un rol importante en el mantenimiento de las zónulas ocludens y por ende de la barrera hematoencefálica.

La escasez de vesículas pinocíticas en los capilares del sistema nervioso central también contribuyen a la restricción de este transporte que protege al encéfalo de los posibles agentes tóxicos que puedan entrar a la circulación. Se ha establecido que esta barrera es ineficaz en la sustancia negra, neurohipófisis y locus coeruleus, lo que se explica por la necesidad que tienen estas zonas de regular el control neurosecretor de porciones de sistema nervioso y sistema neuroendocrino.

PLEXOS COROIDEOS

Los plexos coroideos, son pliegues de la piamadre que se extienden hacia los ventrículos cerebrales. Cubren el techo del tercer y cuarto ventrículo y las paredes mediales de los ventrículos laterales. Se disponen a manera de ovillos o vellosidades que sobresalen en la cavidad ventricular. Están cubiertos por un epitelio cúbico simple (células endimarias modificadas), cuyas células presentan microvellosidades, numerosas mitocondrias y se unen por medio de complejos de unión. El centro de la vellosidad está constituido por tejido conjuntivo laxo con numerosos capilares sanguíneos y macrófagos (**Figura 7-19**). Elaboran el líquido cefalorraquídeo.

CORRELACIONES CLÍNICAS

Meningitis

La meningitis es una inflamación de las **meninges**, las membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal. Por lo general, la inflamación es causada por una bacteria o un virus (la meningitis viral también se llama **meningitis aséptica**). Las causas menos frecuentes de la meningitis son los hongos, los protozoarios y otros parásitos. En ocasiones, ciertos medicamentos, cánceres u otras enfermedades pueden inflamar las meninges. Sin embargo, estos casos de meningitis no infecciosas no son muy comunes.

La meningitis bacteriana es menos frecuente que la meningitis viral pero es mucho más peligrosa y, de no tratarse inmediatamente, puede poner en peligro la vida de la persona. Existen varios tipos de bacterias que causan meningitis: el *Streptococcus* grupo B, la *Escherichia coli* y la *Listeria monocytogenes* son las causas más frecuentes de meningitis en los recién nacidos. El *Streptococcus pneumoniae*, llamado comúnmente “neumococo”, y la *Neisseria meningitidis*, más conocida como “meningococo”, son más frecuentes en los niños mayores de 2 meses

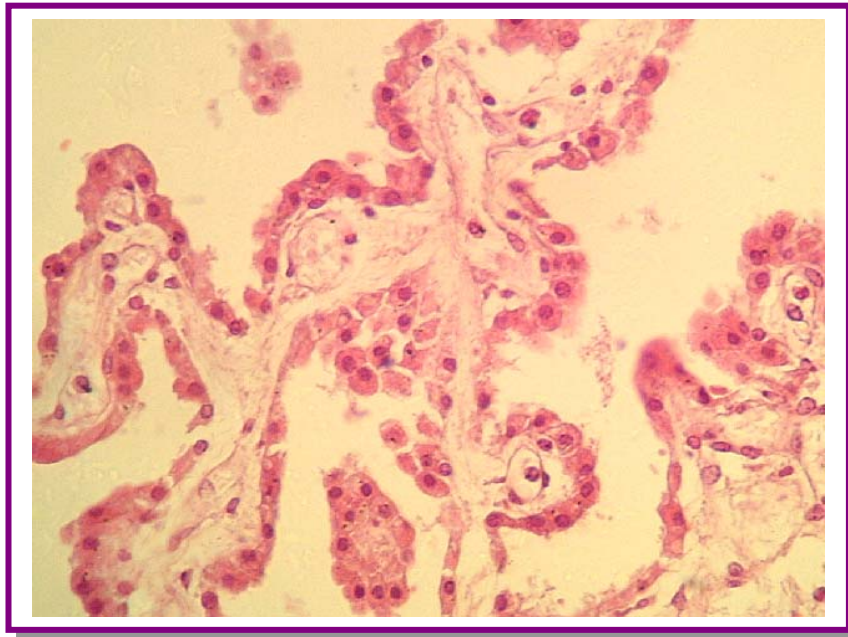


Figura 7-19. Microfotografía de plexos coroideos. Observe el epitelio cúbico simple que cubre la vellosidad y en el centro tejido conectivo laxo con numerosos capilares sanguíneos. Coloración H-E. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

El líquido cefalorraquídeo, es un líquido acuoso que se localiza en los ventrículos y en el espacio subaracnoideo. Las células de los plexos coroideos, absorben el líquido acuoso de la sangre y lo segregan al interior de los ventrículos, desde allí pasa al espacio subaracnoideo a través de tres aberturas situados en el cuarto ventrículo. Una vez en el espacio subaracnoideo, se absorbe y vuelve a la circulación sanguínea a través de las **vellosidades aracnoideas**.

Cualquier obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo da como resultado la aparición de un crecimiento ventricular conocido como **hidrocefalia**.

El hombre posee por término medio un volumen de líquido cefalorraquídeo que oscila alrededor de 135 ml. Este líquido forma como una especie de cojín protector contra las contusiones o golpes bruscos de la cabeza.

CORRELACIONES CLÍNICAS Hidrocefalia

Es un trastorno que consiste en un acumulo excesivo de LCR dentro de la cabeza. Ocurre cuando existe un desequilibrio entre su formación y la reabsorción por las vellosidades aracnoideas.

Puede producirse a cualquier edad, siendo los síntomas diferentes en niños y adultos.

Se consideran dos tipos:

Hidrocefalias comunicantes, aquí hay producción y circulación normal del LCR, pero no existe reabsorción.

Hidrocefalias no comunicantes: el LCR no circula normalmente debido a una obstrucción.

Se detecta mediante TAC craneal o mediante resonancia magnética.

La extracción del LCR se opta por el sistema de derivación (válvulas).

Las válvulas (sistema integrado de catéteres) llevan el líquido desde los ventrículos a otra cavidad donde se reabsorbe (abdomen. Corazón o tórax).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Encéfalo

Comprende al cerebro y cerebelo. Se caracteriza por la disposición de la sustancia gris formando una cubierta externa y la sustancia blanca formando un núcleo interno o médula. También se encuentra sustancia gris en los núcleos de la base del encéfalo. El color de la sustancia blanca se debe al contenido de mielina. Los constituyentes de la sustancia blanca y gris son los siguientes:

- **Sustancia blanca:** Fibras mielínicas, oligodendrocitos, astrocitos fibrosos y células de microglía.
- **Sustancia gris:** Cuerpos neuronales, fibras amielínicas y algunas mielínicas, astrocitos protoplasmáticos y microglía (**Figura 7-20**).

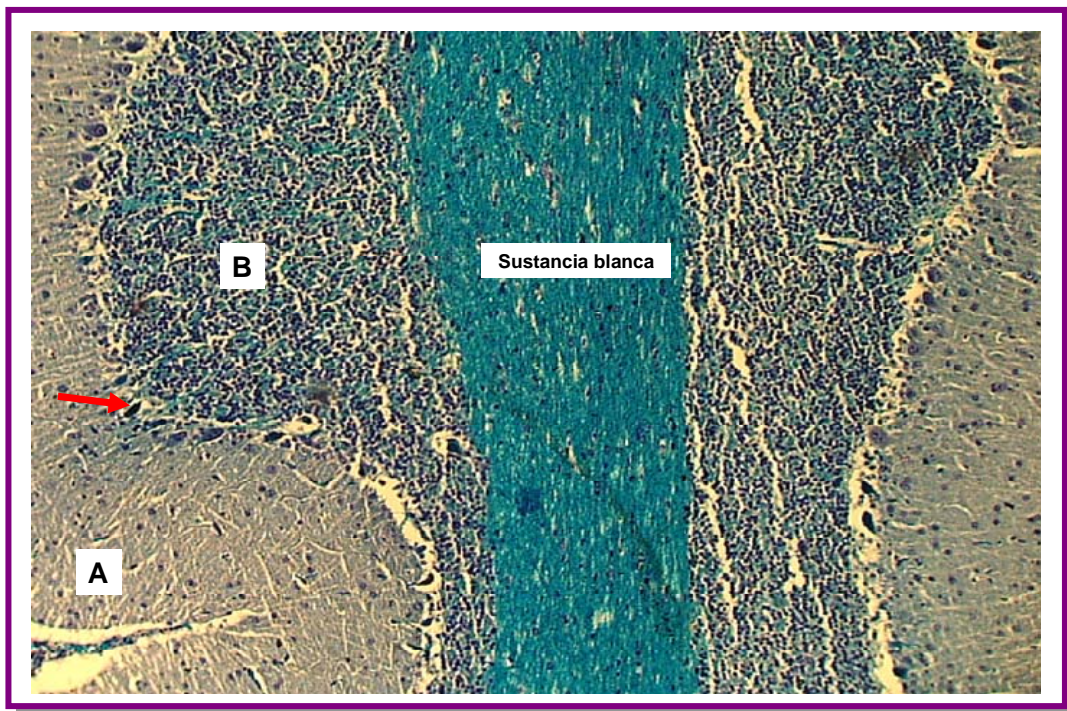


Figura 7-20. Microfotografía de cerebelo que muestra sustancia gris y blanca. Observe la sustancia gris periférica :Capa molecular externa (A), capa de las neuronas de Purkinje (Flecha) y capa granulosa (B). Sustancia blanca central (color verde) compuesta por fibras mielínicas y células gliales. Coloración Tricrómica de Masson. 200X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM)

Cada región de la sustancia gris posee una variedad característica de somas neuronales asociados con una red de prolongaciones de axones, dendritas y neuroglia, que recibe en conjunto el nombre de **neurópilo** que al microscopio óptico, se observa como un fondo de color rosado finamente reticulado.

Corteza cerebral:

En la sustancia gris de la corteza cerebral se identifican 6 capas distintas, que no están separadas por límites precisos, pero que se distinguen en base al tipo celular predominante y la disposición de fibras (axones y dendritas). Las capas, desde la superficie al interior, son:

- **Capa plexiforme (molecular)**, consistente en su mayor parte de fibras, la mayoría de las cuales transcurren paralelas a la superficie, y pocas células
- **Capa de neuronas piramidales pequeñas (granulosa externa)**, formada principalmente por células pequeñas, muchas con forma piramidal.
- **Capa de neuronas piramidales medianas (o capa piramidal externa)**, que no está separada claramente de la anterior, posee células algo más grandes con típica forma piramidal.
- **Capa de células granulosas (granulosa interna)**, caracterizada por la presencia de numerosas células estrelladas pequeñas (células granulosas).

- **Capa de neuronas piramidales grandes (piramidal interna)**, conteniendo células piramidales que son muy grandes en la zona motora y se las conoce como neuronas gigantopiramidales de Betz (**Figura 7-21**).
- **Capa de neuronas polimorfas**, que contiene células de forma diversa, muchas de las cuales tienen forma de huso. Estas células son denominadas células fusiformes.

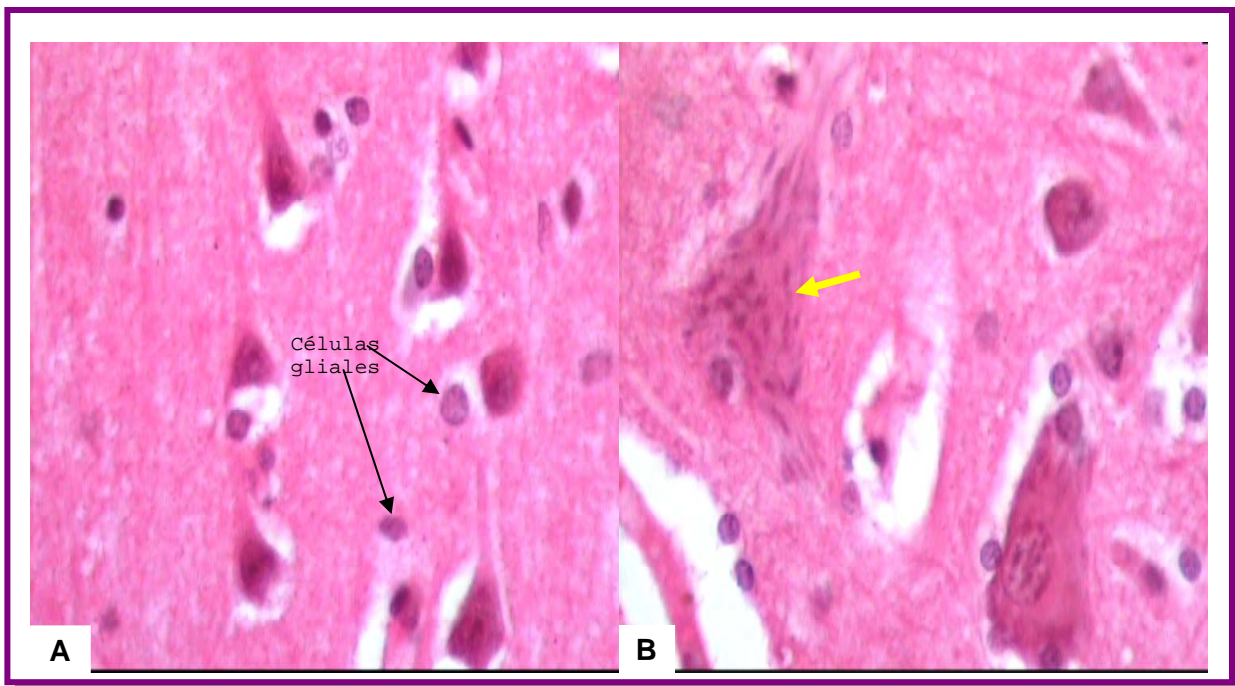


Figura 7-21. Microfotografía de corteza cerebral . A: Observe en la sustancia gris neuronas piramidales y células de la neuroglia. 400X **B:** Notar las neuronas gigantes piramidales de Betz (flecha) y núcleos de células gliales. Coloración H-E. 600X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM)

En resumen, se han mencionado tres tipos de neuronas en la corteza cerebral (piramidales, estrelladas o granulosas, y fusiformes). Existen otros dos tipos que son las células horizontales de Cajal, que envían sus prolongaciones lateralmente y se localizan en la capa plexiforme, y las células de Martinotti, que envían sus axones a la superficie.

Corteza cerebelosa:

En la corteza del cerebelo, la sustancia gris está constituida por tres capas: una capa **externa o molecular**, que se tiñe ligeramente con eosina, una capa **interna o granulosa**, que se tiñe intensamente con hematoxilina, y está constituida por numerosas neuronas pequeñas que miden 5µm (**Figura 7-22**). Entre estas dos capas se encuentra una capa de células nerviosas grandes (**C. de Purkinje**), que se caracterizan por poseer un único axón y numerosas dendritas que se arborizan en la capa molecular (**Figura 7-23**).

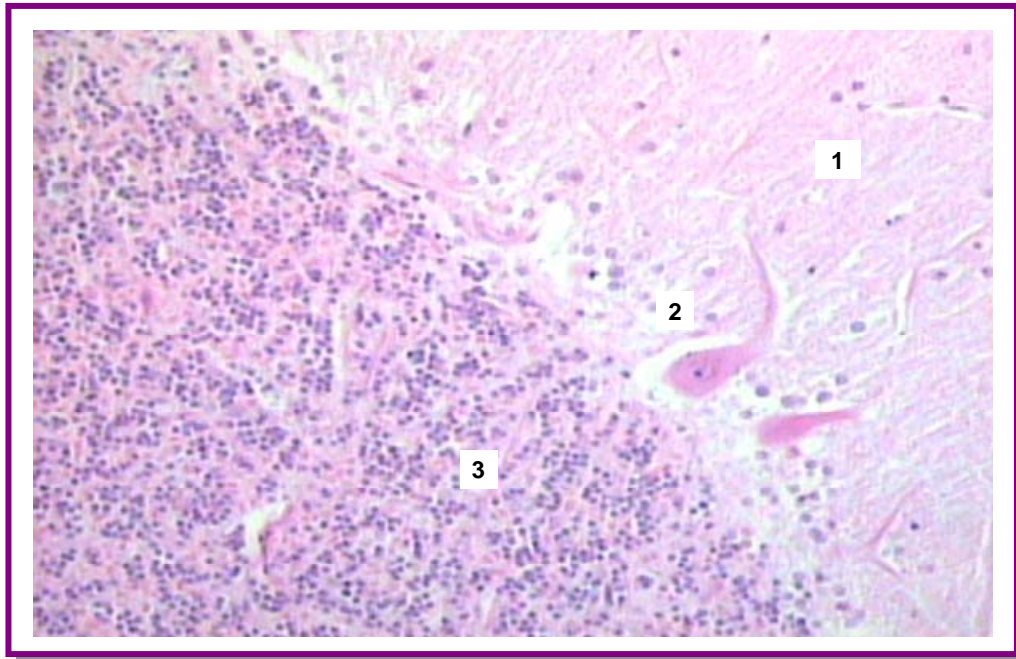


Figura 7-22. Microfotografía de cerebelo. Notar a nivel de la corteza cerebelosa las tres capas de la sustancia gris: Capa molecular externa, (1) capa de las neuronas de Purkinge (2) y capa granulosa interna (3). Coloración: H-E. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina:UNMSM)

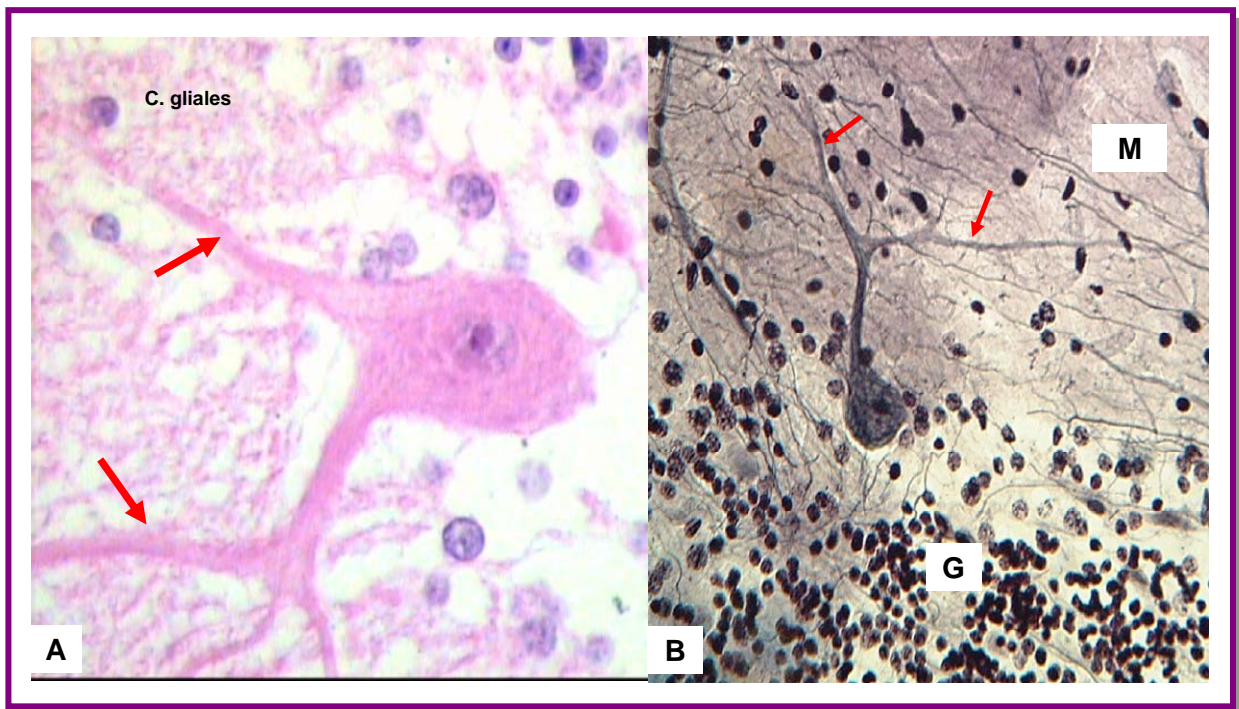


Figura 7-23. Microfotografía de cerebelo. A: A mayor aumento, se aprecia la neurona de Purkinge cuyas dendritas (flechas) son muy ramificadas y se dirigen a la capa molecular, notar además núcleos de células gliales. Coloración H-E. 600X. B.: Notar la neurona de Purkinge entre la capa molecular (M) y granulosa (G). Se observa claramente sus dendritas.(Flechas). Coloración: Impregnación argéntica. 100X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM)

Médula Espinal

La médula espinal es una estructura cilíndrica aplanada que se continúa directamente con el encéfalo. Se divide en 31 segmentos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo), de cada uno de los cuales emerge un par de nervios raquídeos (que forman parte del sistema nervioso periférico). Cada nervio raquídeo está unido a su segmento medular por una serie de raíces o raicillas agrupadas como raíces posteriores (dorsales) o anteriores (ventrales).

En la médula espinal la distribución de la sustancia blanca y la sustancia gris es inversa al encéfalo. La sustancia gris se localiza en el centro y tiene forma de H o mariposa, la sustancia blanca es periférica (Figura 7-24). Las neuronas motoras o motoneuronas que inervan el músculo estriado tienen sus cuerpos celulares en el asta ventral (anterior) de la sustancia gris de la médula espinal, mientras que las neuronas sensitivas tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal (posterior) del nervio raquídeo. Las neuronas motoras ventrales, también llamadas células del asta anterior, son células basófilas muy grandes que se reconocen con facilidad en los preparados histológicos (Figura 7-25), su función es conducir los impulsos emitidos en el sistema nervioso central, por lo que se le denomina neurona eferente. Las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal son pseudomonopolares, con una prolongación única que se divide en un segmento periférico, que trae la información desde la periferie hasta el soma, y un segmento central, que transporta la información desde el cuerpo celular hasta la sustancia gris de la médula espinal. Debido a que estas neuronas conducen impulsos hacia el sistema nervioso central se denominan neuronas aferentes.

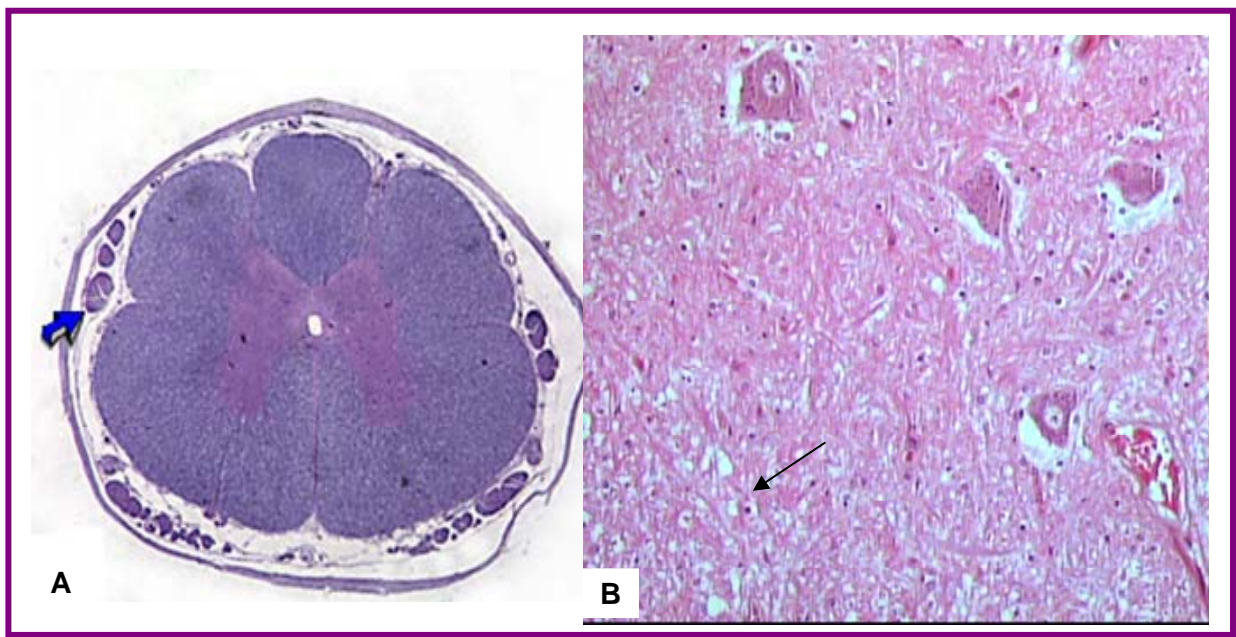


Figura 7-24. Microfotografía de médula espinal. A: Observe la sustancia gris en la parte central que tiene forma de H. La sustancia blanca se ubica en la parte externa. La flecha azul indica la raíz dorsal. Externamente se nota la duramadre. (Tomada de Internet). B: A mayor aumento notar en la sustancia gris los somas de las neuronas motoras y en la sustancia blanca, fibras nerviosas mielínicas (flecha). Colración. H-E. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

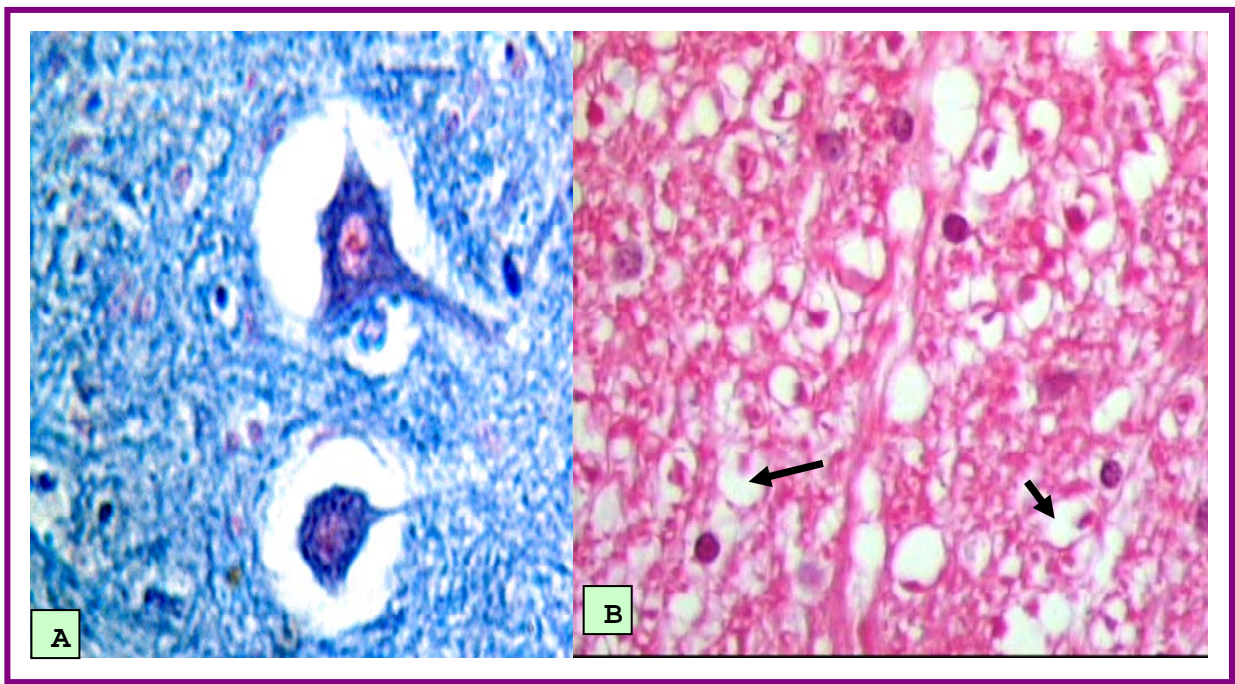


Figura 7-25. A: Microfotografía de sustancia gris de médula espinal. Observe los cuerpos de las neuronas motoras, su núcleo con nucleolo prominente. En el citoplasma se aprecia los gránulos de Nissl. Coloración de Azul de Toluidina. 400X. B: Sustancia blanca, en las fibras nerviosas se nota el axón en el centro, rodeado de un halo claro que corresponde a la mielina en imagen negativa (flecha). Coloración de H-E. 400X. (Lab. Histología: Fac. Medicina: UNMSM).

Los grupos de cuerpos neuronales de la sustancia gris del encéfalo o la médula espinal relacionados funcionalmente se llaman núcleos y los grupos de axones relacionados funcionalmente se llaman haces o tractos. Los núcleos de sistema nervioso central son los equivalentes morfológicos y funcionales de los ganglios del sistema nervioso periférico. En el encéfalo los núcleos grises se localizan en la profundidad de la sustancia blanca y están relacionados con funciones complejas como la respiración, sueño, etc. En el tronco encefálico las sustancias blanca y gris no están claramente delimitadas. Los núcleos de los nervios craneales aparecen como islotes de sustancia gris rodeados por sustancia blanca y son la contrapartida morfológica y funcional de las astas anteriores de la médula espinal. En la sustancia blanca periférica, las fibras mielínicas muestran su axón en el centro rodeado por la mielina que dan

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

Es un concepto anatómico. Este sistema está constituido por los **nervios craneales** (12 pares) y **espinales** (31 pares), **ganglios nerviosos** y terminaciones nerviosas motoras y **sensitivas** (receptores sensoriales). Los ganglios nerviosos pueden ser sensitivos (ejemplo los ganglios sensitivos espinales) o pueden pertenecer al sistema nervioso autónomo (ganglios simpáticos o parasimpáticos). Los cuerpos celulares de los nervios periféricos pueden estar localizados en el sistema nervioso central o en los ganglios paravertebrales o periféricos; por ejemplo,

los cuerpos celulares de las neuronas motoras que inervan el músculo esquelético están localizados en el cerebro, tronco encefálico y médula espinal. Los axones abandonan el sistema nervioso central y viajan por los nervios periféricos hasta los músculos esqueléticos que lo inervan. Una única neurona conduce los impulsos desde el sistema nervioso central hasta el órgano efector.

Ganglios nerviosos

Son centros de relevo funcional en el sistema nervioso periférico. Están constituidos por cuerpos celulares neuronales, células de sostén (células satélite, células de Schwann), axones, y tejido fibrocolagenoso laxo de sostén. Pueden ser ganglios sensitivos o del sistema nervioso autónomo (ver Tabla 7-3).

Tabla 7-3. Características diferenciales entre los ganglios cerebroespinales (sensitivos) y del sistema nervioso autónomo.

Ganglios cerebroespinales	Ganglios del SNA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se encuentran en las raíces posteriores de los nervios espinales y en algunos nervios craneales (V, VII, VIII, IX y X) ▪ Transmiten al sistema nervioso central las sensaciones recogidas por las terminaciones sensitivas ▪ Poseen cápsula y abundantes células nerviosas ▪ Los cuerpos celulares predominan en la periferia del ganglio ▪ Poseen neuronas pseudomonopolares, el ganglio del nervio acústico (vestibular y coclear) es el único con células bipolares. ▪ Poseen una capa completa de células satélites. <p>(Figura 7-26).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unidos a los nervios simpáticos y parasimpáticos ▪ Todos los ganglios intramurales (en el espesor de la pared de los órganos) son parte del sistema nervioso parasimpático ▪ Contienen pocas células nerviosas y no poseen cápsula ▪ Los cuerpos celulares no tienen distribución periférica ▪ Poseen neuronas multipolares ▪ La capa de células satélite es incompleta y en los ganglios intramurales se encuentran raramente células satélite

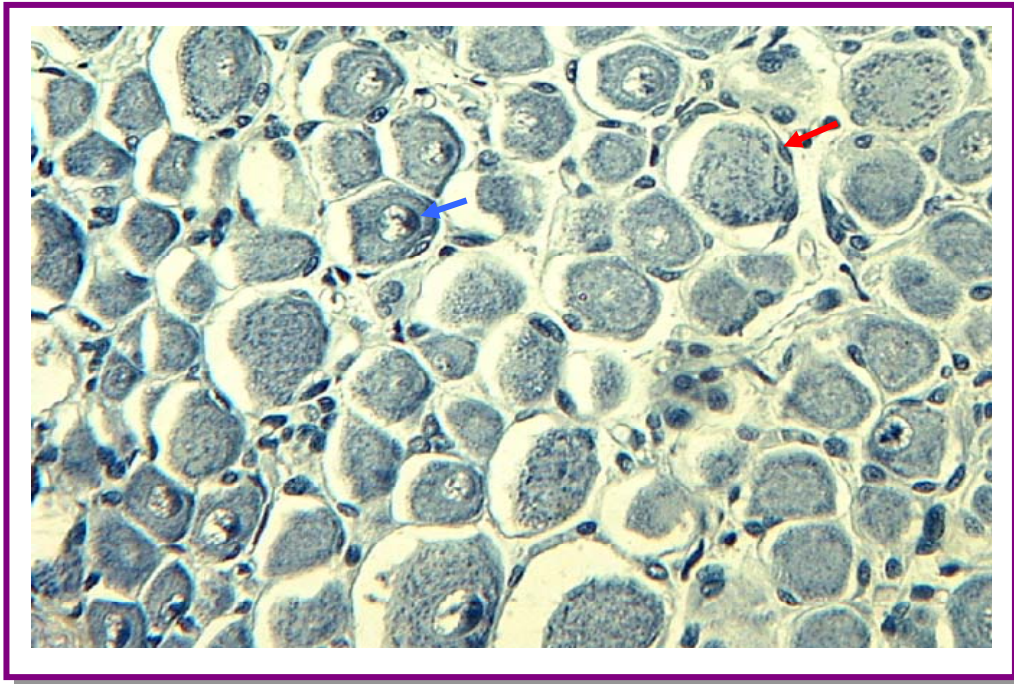


Figura 7-26. Microfotografía de un ganglio raquídeo. . Observe los somas de las neuronas pseudomonopolares (flecha azul) con núcleo y nucleolo prominente. Estas se hallan rodeadas por células satélites (flecha roja). Coloración: Impregnación argéntica. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

Nervio

Un nervio periférico puede contener miles de axones envueltos por tejido conectivo. La estructura de un nervio consta de tres envolturas:

- **Endoneuro.** Tejido conectivo que rodea a una fibra nerviosa compuesta por su axón, y sus células de Schwann. Contiene capilares sanguíneos, fibrillas colágenas orientadas longitudinalmente, matriz extracelular rica en glucosaminoglucanos y escasos fibroblastos. Es probable que las células de Schwann elaboren las fibrillas colágenas debido al escaso número de fibroblastos.
- **Perineuro.** Rodea grupos de axones y al endoneuro formando fascículos. Compuesto por 7 a 8 capas de células epiteliales aplanadas, separadas por capas de colágeno.
- **Epineuro.** Reúne los fascículos en un tronco nervioso. Compuesto por tejido fibrocolagenoso laxo. Puede incluir tejido adiposo y vasos sanguíneos (Figura 7-27) (Figura 7-28).

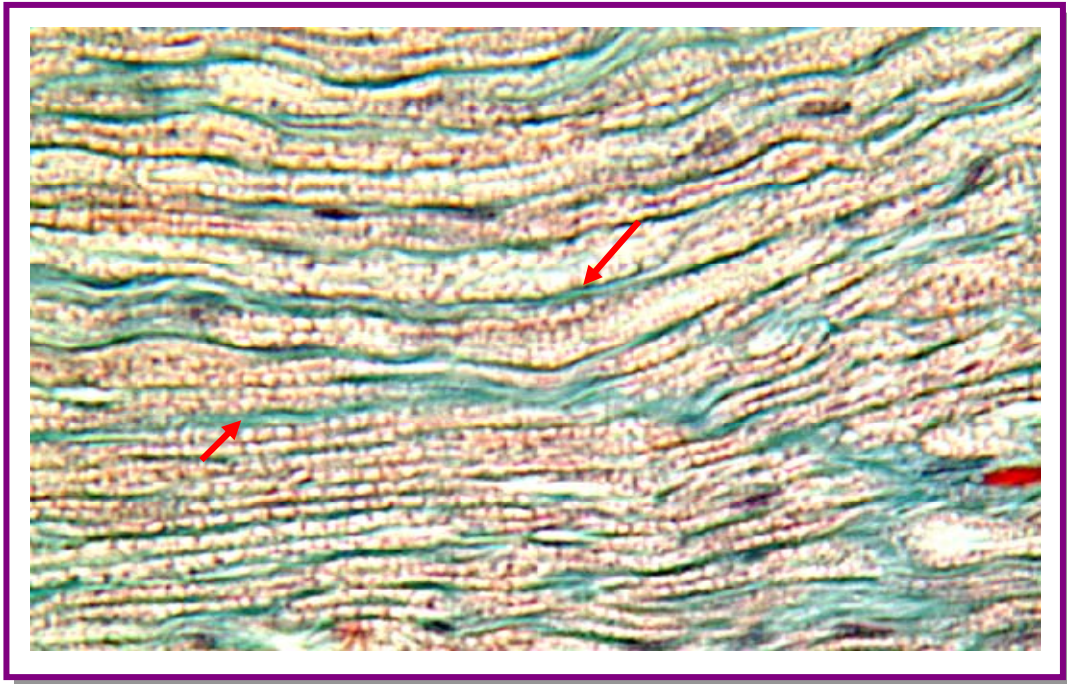


Figura 7-27. Microfotografía de fibras nerviosas, Observe el endoneuro de color verde (Flecha) que rodea a cada fibra nerviosa. La parte proteica de la mielina (neuroqueratina) toma un color rojizo. Coloración Tricrómica de Mallory-Azan. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

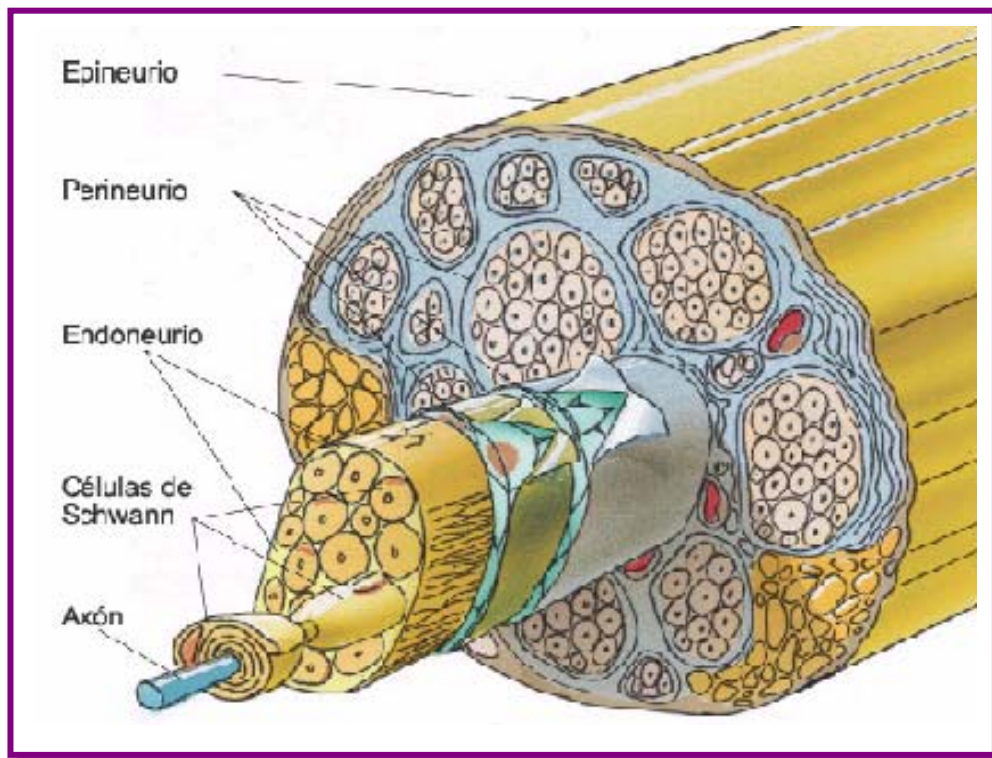


Figura 7-28. Esquema que muestra las envolturas conectivas en un nervio. (Tomado de Gartner: Texto Atlas de Histología).

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Es un concepto funcional. Comprende la división **simpática**, **parasimpática** y entérica que se relaciona con el control de la musculatura lisa, ritmo cardíaco y secreción glandular (**Figura 7-29**). Esta formado por: neuronas del sistema nervioso central, fibras que salen del sistema nervioso central a través de los ganglios craneales o espinales, y ganglios nerviosos en el trayecto de estas fibras. La primera neurona se encuentra en el sistema nervioso central y la segunda en un ganglio del sistema autónomo o en el interior de un órgano. Por tanto, en el sistema nervioso autónomo, son dos las neuronas que conectan al sistema nervioso central con los eferentes viscerales. Las fibras preganglionares son mielínicas y las postganglionares amielínicas. La médula suprarrenal se caracteriza por tener sólo fibras preganglionares,, lo que constituye una excepción a la regla de que la inervación autónoma está dada por dos neuronas desde el sistema nervioso central hacia un efector, salvo que se considere a la médula suprarrenal como equivalente a la segunda neurona.

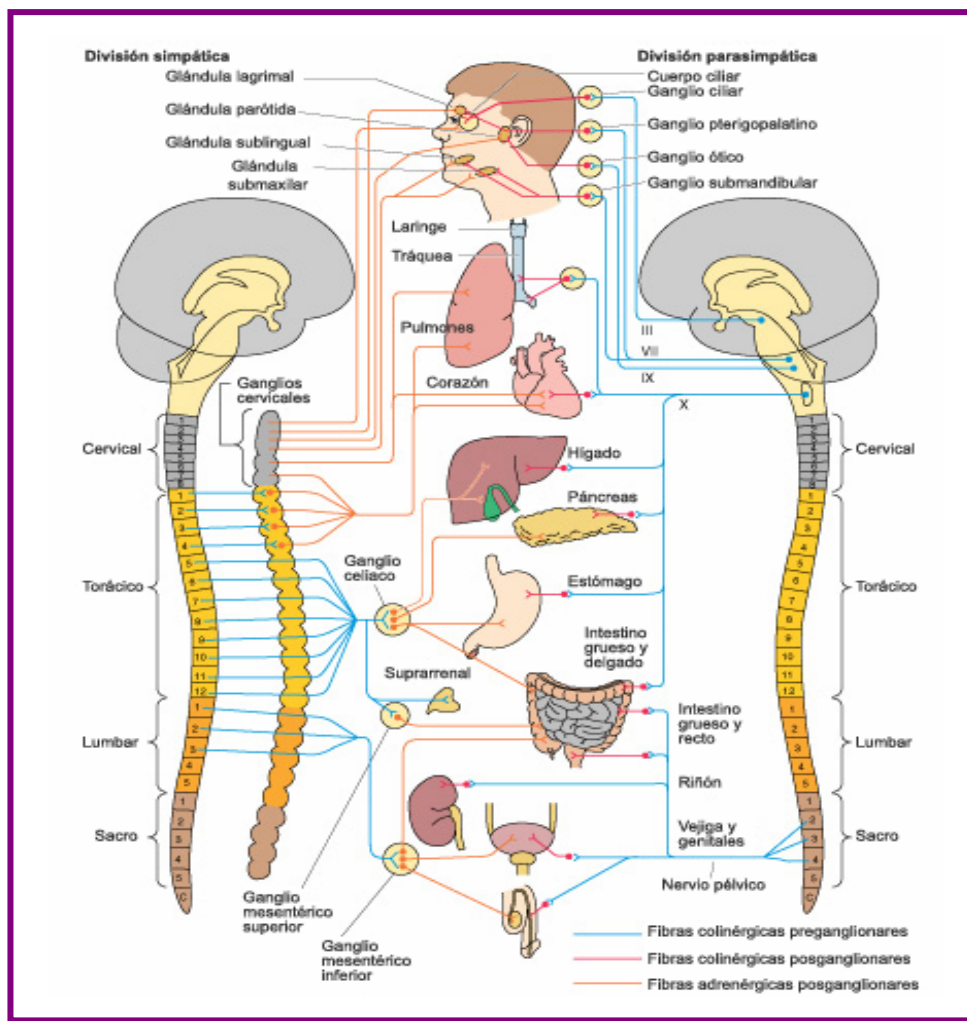


Figura 7-29. Diagrama esquemático del sistema autónomo. La división simpática (izquierda) y división parasimpática (derecha) (Tomado de Gartner: Texto Atlas de Histología)

Frecuentemente la división simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo inervan los mismos órganos, pero tienen funciones antagónicas, por ejemplo, la estimulación simpática en el corazón, aumenta la frecuencia cardíaca, mientras que la parasimpática la vuelve lenta. La división entérica del sistema nervioso autónomo se compone de los ganglios y de las redes neuronales postganglionares del tubo digestivo, localizadas en la lámina propia, muscularis mucosae, submucosa, (plexo de Meissner) muscularis propia (plexo mioentérico de Auerbach: **Figura 7-30**) y subserosa. Una característica importante es que puede funcionar (realizar movimientos peristálticos) aún cuando se haya seccionado el nervio vago. La **Tabla 7-2** muestra las características del sistema simpático y parasimpático.

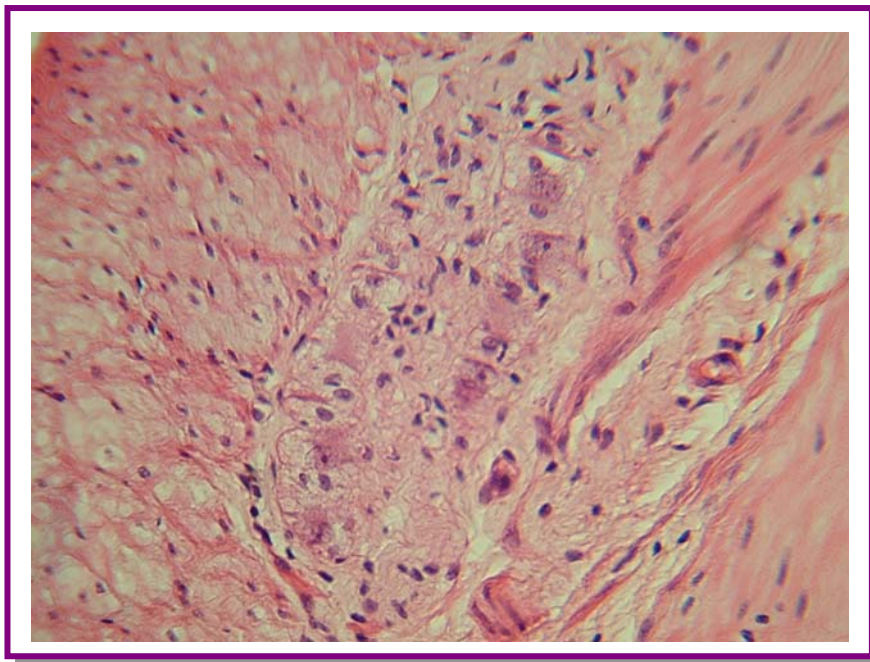


Figura 7-30. Microfotografía de plexo mioentérico de Auerbach. Se observa somas de las neuronas multipolares (flechas). El plexo se ubica entre la capa muscular, circular interna y longitudinal externa. Coloración H-E. 400X. (Lab. Histología: Fac. Medicina: UNMSM).

Tabla 7-2. Características del sistema simpático y parasimpático.

Sistema simpático	Sistema parasimpático
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sus núcleos se localizan en las porciones torácica y lumbar de la médula espinal ▪ Las fibras preganglionares emergen por las raíces anteriores de los nervios toracolumbares ▪ Sus ganglios están situados en la cadena vertebral y plexos viscerales ▪ El mediador químico de las fibras postganglionares es la noradrenalina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sus núcleos se localizan en el encéfalo y en la porción sacra de la médula espinal ▪ Sus fibras preganglionares emergen por los pares craneales III, VII, IX y X y por los nervios sacros ▪ La segunda neurona se localiza en ganglios nerviosos pequeños cerca de los órganos efectores ▪ El mediador químico de las fibras pre y postganglionares es la acetilcolina

TERMINACIONES NERVIOSAS

Cada fibra nerviosa periférica ya sea motora , sensitiva o glandular termina en órganos periféricos por medio de una o varias ramificaciones terminales. Las fibras terminales que captan los estímulos del medio externo e interno del cuerpo y lo transportan al SNC, corresponden a terminales sensitivos o receptores y esta dado por las dendritas, en cambio las fibras que conducen los impulsos del SNC a órganos efectores como el músculo esquelético, liso y glándulas son los axones y sus terminaciones se denominan terminaciones axónicas. En general la estructura terminal se adapta para aumentar la superficie de contacto entre la neurona y el elemento no nervioso con el que se relaciona.

Todos los receptores son transductores en el sentido de que convierten una forma de energía en otra. Estas pueden ser terminaciones nerviosas o células que se especializan en esta acción.

Los receptores sensoriales se pueden clasificar de acuerdo a: a) El origen del estímulo respecto al cuerpo, b) su función y c) su estructura.

A. Según el origen del estímulo con respecto al cuerpo, pueden ser:

- **Exteroceptores.** Son las terminaciones que reciben estímulos del medio externo y se hallan distribuidos en la superficie corporal. Se incluye a los receptores sensibles a la temperatura, tacto, presión y dolor, auditivos, olfatorios y visuales.
- **Interoceptores.** Perciben estímulos del medio interno, se encuentran a nivel de los vasos sanguíneos y vísceras.
- **Propioceptores.** Conducen la información sensitiva al SNC. Están relacionados con el músculo esquelético. Estas terminaciones median el sentido de la posición del cuerpo. Permiten conocer la posición de los miembros teniendo los ojos cerrados.

La información de los propioceptores, se transmite por fibras nerviosas de gran diámetro (tipo Aalfa) y Abeta). Se incluye en este tipo de receptores a los husos musculares y a los receptores tendinosos de Golgi.

B. Según su función:

- **Termorreceptores:** Son terminaciones libres que reaccionan a los cambios de temperatura (frío-calor). Las fibras nerviosas que reaccionan al frío, son mielínicas de pequeño tamaño (tipo Adelta) y se estimulan cuando la temperatura de la piel es menor de 37°C, las fibras que reaccionan al calor son amielínicas (tipo C) y se estimulan cuando la temperatura de la piel es superior a los 37°C.

- **Mecanorreceptores:** Estas terminaciones se estimulan cuando se ejerce presión sobre la piel. Debido a la presión ejercida, se deforma la piel y por ende las terminaciones nerviosas que se hallan inmersas en ella sufren un estiramiento. En la membrana de las terminaciones, el estiramiento provoca abertura de los canales iónicos, que produce despolarización de la membrana y envían potenciales de acción al SNC. La información es transmitida por fibras nerviosas de gran diámetro (tipo Aβ). Estos receptores detectan el tacto y la presión.
- **Nociceptores:** son terminaciones libres, que detectan un estímulo que producen daño en el organismo y causan la sensación del dolor. Pueden ser de varios tipos: Mecanorreceptores, Se estimulan a través de un pellizco o pinchazo. Termorreceptores, las temperaturas altas o bajas estimulan a estas terminaciones (por encima de 50°C o debajo de 0°). Polimodales, se estimulan de diferente manera: por presión intensa, por temperaturas extremas o por sustancias químicas que caen a la piel y causan una lesión.

C. Según su estructura, se clasifican en:

- Terminaciones nerviosas libres:** Están ampliamente distribuidas en el organismo, siendo abundantes a nivel de la piel, donde se halla la mayor parte de los receptores sensoriales, así mismo se encuentran en la cornea, cavidad oral y la mucosa respiratoria. En la piel alcanzan concentraciones de 200 unidades por mm². Las terminaciones nerviosas son fibras amielínicas o están ligeramente mielinizadas. (Figura 7-31).

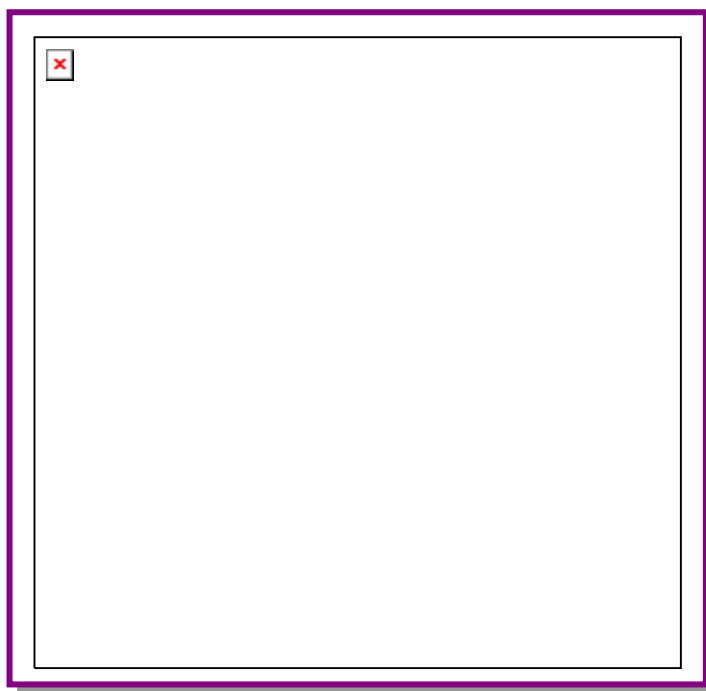


Figura 7-31. Representación esquemática de una terminación nerviosa libre. (tomada de web.usal.es/eliseo/práctica/tercero/lamina154/154chtm)

En la epidermis las terminaciones nerviosas sensoriales son desnudas debido a que han perdido su capa de mielina al ingresar a la epidermis, estas fibras se ramifican y se distribuyen entre las células epidérmicas llegando hasta el estrato granuloso.

Las terminaciones nerviosas peritriciliales, se encuentran rodeando la base y el tallo de los folículos pilosos y responden al movimiento del pelo, siendo importantes órganos táctiles. Generalmente un nervio se ramifica profusamente e inerva varios folículos pilosos.

También se encuentran terminaciones nerviosas libres a nivel de los tendones, cápsulas articulares, periostio y fascias profundas.

Las terminaciones nerviosas libres responden a una variedad de estímulos como el dolor, tacto, presión y tensión.

Corpúsculos de Merkel: ubicados entre las células epidérmicas del estrato basal de la epidermis, en relación a las células epiteliales de los folículos pilosos y en la mucosa oral. La terminación nerviosa libre es amielínica que se caracteriza por presentar una expansión terminal denominada disco de Merkel el cual se encuentra estrechamente unida a la célula de Merkel. Se han encontrado uniones tipo sinapsis entre la célula y el disco de Merkel.

Los corpúsculos son receptores del tacto discriminativo. Estos corpúsculos ayudan a un ciego a leer con exactitud a través del sistema Braille.

- b. **Terminaciones nerviosas encapsuladas;** se caracterizan por estar constituidas por una envoltura de tejido conectivo (cápsula), ramificaciones terminales del axón y por células neurogliales. Existen varios tipos de terminaciones nerviosas que varían mucho en forma y tamaño, así tenemos: corpúsculos de Meissner, de Vater Pacini, de Golgi-Mazzoni y de Ruffini, los bulbos terminales de Krause, husos neuromusculares y el órgano tendinoso de Golgi (**Figura 7-32**).

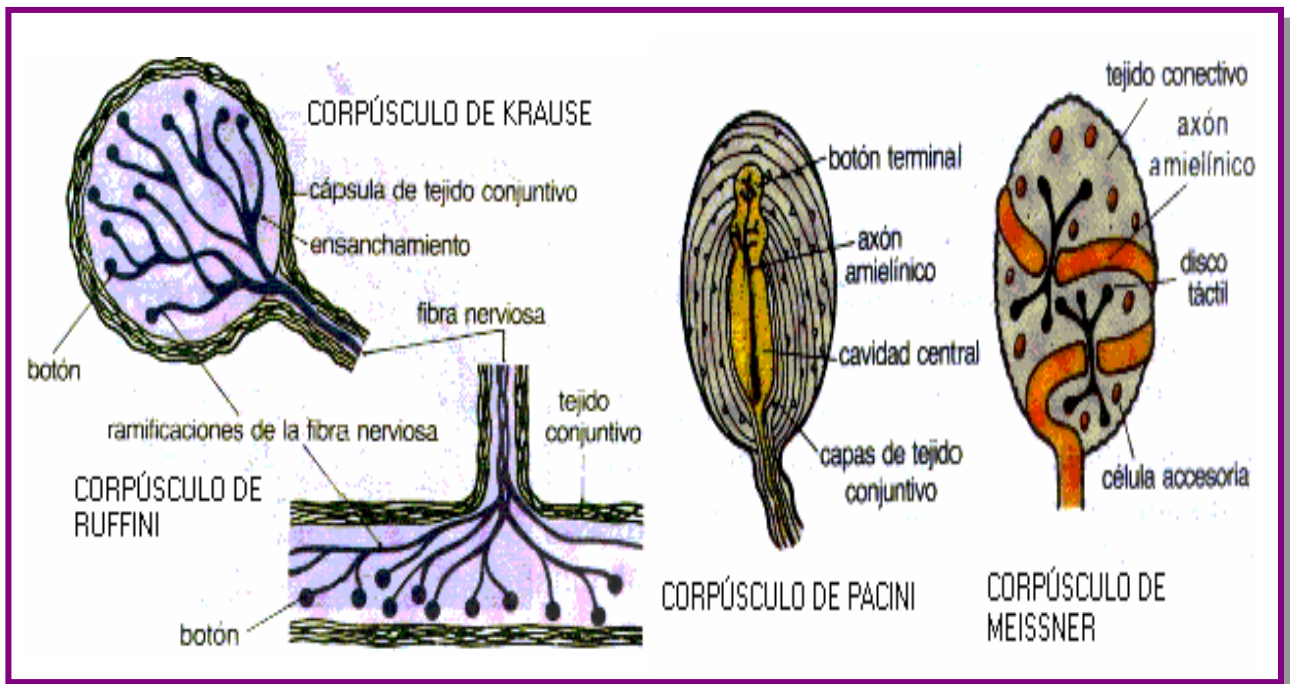


Figura 7-32. Representación gráfica de las terminaciones nerviosas encapsuladas. Corpúsculo de Vater Pacini, Meissner, Krause y de Rufino (Tomada de internet).

CORPÚSCULOS DE MEISSNER

Se localizan en la superficie palmar de los dedos de las manos y la planta de los dedos de los pies, párpados, labios, genitales externos y pezones. Se sitúan específicamente en la dermis papilar, son mecanorreceptores que intervienen en la discriminación táctil, tienen la forma de un cilindro ahusado o de un capullo de una mariposa y miden 150 μm en su eje mayor.(Fig. 7-33).

Estos receptores están constituidos por una o dos terminaciones amielínicas que se disponen en forma espiralada, las cuales se encuentran acompañadas por células de Schwann. Se hallan rodeadas por una vaina de tejido conectivo constituyendo la cápsula y en el interior, entre las fibras nerviosas existen células epitelioides que posiblemente sean células de Schwann modificadas o fibroblastos. Los corpúsculos de Meissner permiten la discriminación táctil de objetos puntiformes y a su desplazamiento.

CORPÚSCULOS DE VATER PACINI

Son estructuras grandes, ovaladas que se localizan en la dermis reticular y en el tejido subcutáneo, específicamente en dedos de las manos, genitales externos, pezones, periostio, mesenterio y páncreas, estas estructuras pueden medir de 1 a 2mm de longitud y 0.5 a 1mm de diámetro. La cápsula conectiva del corpúsculo se dispone en varias capas aproximadamente 60 capas acompañados de fibroblastos modificados. El axón penetra por

un polo de la cápsula perdiendo la capa de de mielina. La fibra nerviosa amielínica recorre toda la longitud del corpúsculo y se cubre con numerosas laminillas aplanadas de células de Schwann, muy agrupadas formando el núcleo interno del corpúsculo. Externamente hay una cápsula de 30 laminillas concéntricas de células aplanadas que corresponden a las células endoneurales del exterior de la cápsula. Estructuralmente estos corpúsculos se semejen a una cebolla cortada por la mitad. Los corpúsculos de Pacini responden a la presión y a las vibraciones por desplazamiento de las laminillas capsulares (Figura 7-33).

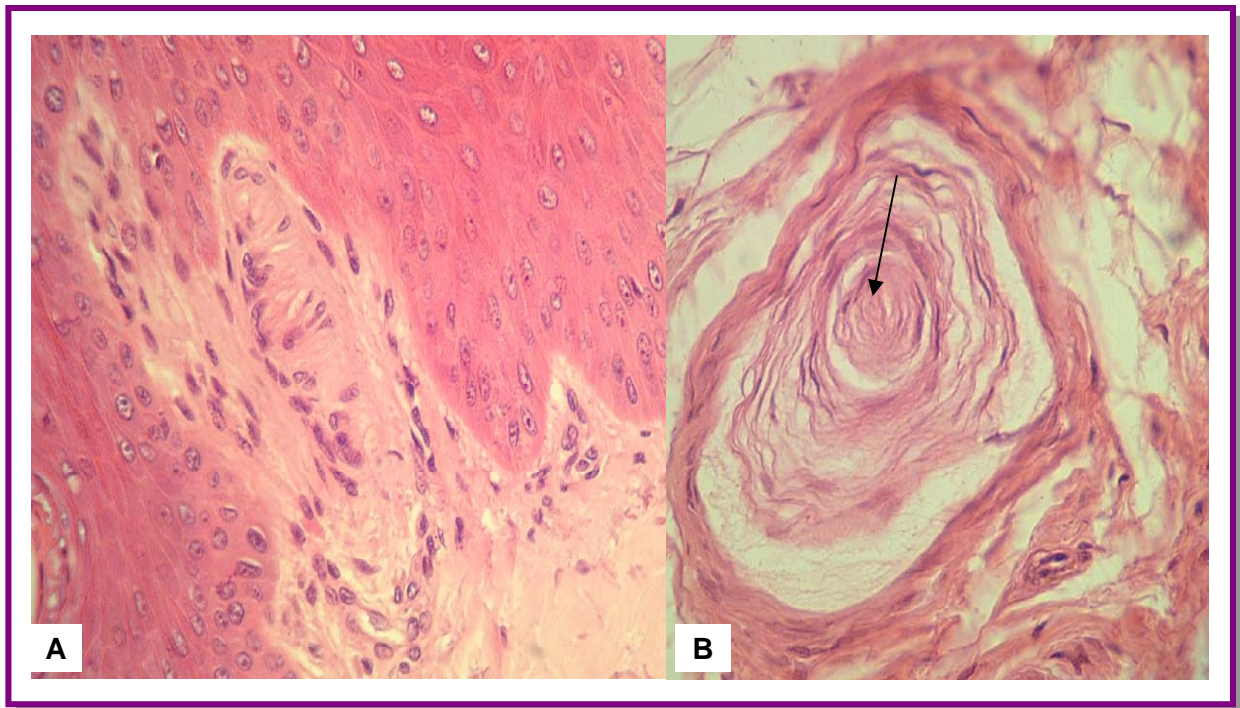


Figura 7-33. Microfotografía de terminaciones nerviosas encapsuladas.

A: Corpúsculo de Meissner, de forma ovalada y ocupa las papilas dérmicas. B: Corpúsculo de Vater Pacine. Notar las capas conectivas que rodean al la fibra nerviosa central (flecha). Coloración: H-E. 400X. (Lab. Histología. Fac. Medicina: UNMSM).

CORPÚSCULOS DE KRAUSE

Son corpúsculos esféricos de 50 μm de diámetro, se localizan en la piel y uniones mucocutáneas, principalmente en labios y genitales externos. Están constituidos por una cápsula de tejido conectivo, dentro de la cual la fibra nerviosa se ramifica a manera de un ovillo. El número de estos corpúsculos disminuye con la edad, se pensaba que eran receptores del frío, pero aún no se a determinado su función específica.

CORPÚSCULOS DE RUFFINI

Son terminaciones encapsuladas que se localizan en la dermis, los lechos ungueales y las cápsulas articulares. Tienen forma ahusada que mide 1 μm de longitud y 0.1 μm de diámetro. Presentan una cápsula delgada de tejido conectivo que rodea un espacio lleno de líquido. La fibra nerviosa mielínica al atravesar la cápsula pierde su vaina de mielina y se van a ramificar en finas terminaciones axónicas; cada una de estas terminaciones presenta un pequeño bulbo terminal en forma de botón. Al interior de la cápsula las terminaciones axónicas dispersas están entrelazadas y atravesadas por fibras colágenas.

Se piensa que estos corpúsculos son mecanorreceptores que responden a la tensión de las fibras colagenosas del tejido conectivo circundante.

CORPÚSCULOS DE GOLGI-MAZZONI

Se encuentran distribuidos en el tejido subcutáneo de las manos, en la superficie de los tendones, en el periostio subyacente a las articulaciones. Estos corpúsculos se semejan a los corpúsculos de Pacini por ser también laminados, con la diferencia de que la terminación nerviosa amielínica no es única sino que se ramifican. Las ramificaciones presentan varicosidades y dilataciones terminales. Su función puede estar relacionada con la detección de la vibración.

HUSOS NEUROMUSCULARES

Los husos neuromusculares son estructuras altamente especializadas en la percepción sensorial, se encuentran a nivel del músculo esquelético así como también en los tendones donde tienen una orientación longitudinal. Estos son numerosos en los músculos que controlan los movimientos finos existiendo además en los flexores y extensores.

Son de forma fusiforme y miden menos de 1cm de longitud. Estos presentan una cápsula de tejido conjuntivo fibroso que rodean a un grupo de aproximadamente 8 a 15 fibras musculares delgadas denominadas "fibras intrafusales" las cuales se encuentran rodeadas por un espacio periaxial.

Microscópicamente, se diferencian dos tipos de fibras intrafusales: a) Fibras de cadena nuclear (en número de hasta diez), son cortas y de diámetro pequeño. Estas fibras presentan núcleos dispuestos en una sola fila y ubicados en la parte central. b) Fibras de saco nuclear (generalmente de uno a cuatro), son más grandes y largas que las anteriores; presentan numerosos núcleos y se ubican en la parte central y dilatada de la fibra (Figura 7-34).

Cada fibra muscular infrafusil esta inervada por fibras aferentes y eferentes. La inervación aferente esta dado por dos tipos de fibras nerviosas sensitivas gruesas. Los axones gruesos forman las terminaciones anuloespirales llamadas también terminaciones primarias, que son muy ramificadas y se ubican en la parte central, tanto de las fibras de cadena nuclear como las de saco nuclear, siendo más abundantes en las últimas. Este receptor envía señales tanto de la intensidad como del alargamiento muscular. Los axones más delgados tienen terminaciones en ramillete y van a inervar preferentemente a las cadenas nucleares. Estas envían señales acerca de la intensidad del alargamiento muscular más que de la velocidad.

Las fibras eferentes (fibras Gamma), procedentes de neuronas motoras Gamma en el SNC, terminan en los extremos polares tanto de las fibras de cadena nuclear como de saco nuclear. Son receptores del estiramiento.

Los reflejos en que participan estos receptores se denominan reflejos de estiramiento. Un ejemplo es el reflejo rotuliano, provocado al percutir el tendón del cuádriceps crural de modo que se estire el músculo homónimo. La contracción refleja de éste músculo hace que se sacuda repentinamente la pierna.

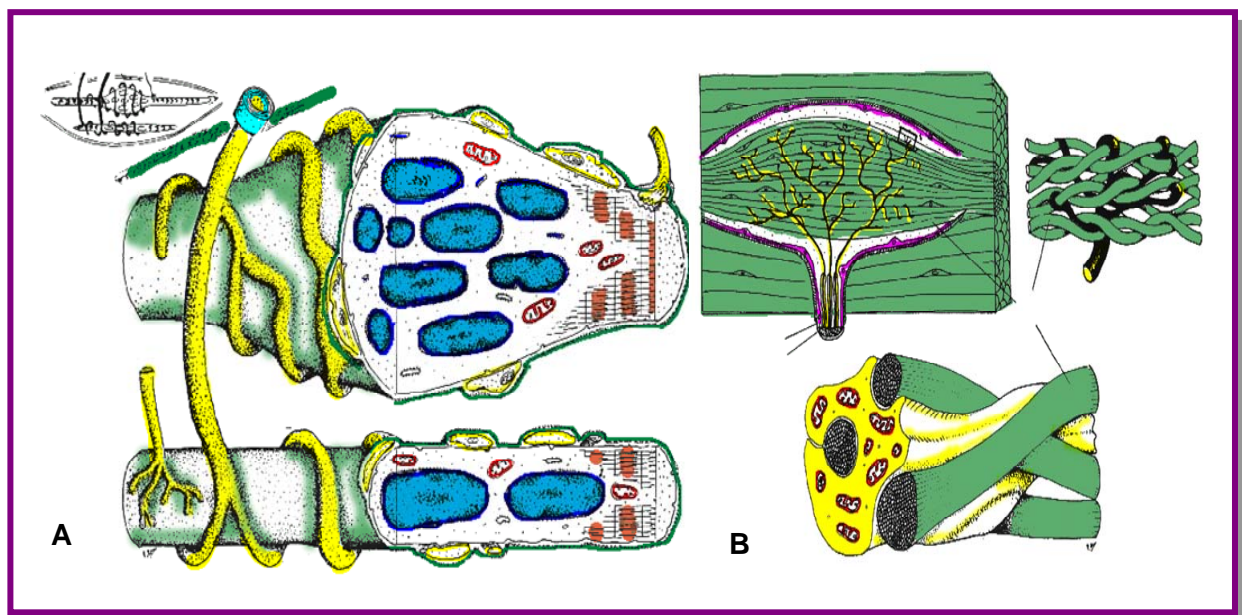


Figura 7-34. Esquema que muestra el Huso Neuromuscular (A) y el órgano tendinoso de Golgi (B).
(Tomada de www.Usal.es/eliseo/practica/tercero/lámina154/154chtm)

ORGANO TENDINOSO DE GOLGI

Denominados también órganos neurotendinosos, se encuentran en la unión de las fibras musculares con el tejido conjuntivo intramuscular o con los tendones. Miden 500 μ m de largo por 10 μ m de diámetro.

Los órganos tendinosos están conformados por fascículos de tendón y se hallan rodeados por una cápsula conjuntiva. Se encuentran inervados por una fibra nerviosa mielínica la cual se divide en varias ramas amielínicas en el interior del órgano y se ubican entre los haces de fibras colágenas. Estas ramas finalizan en terminaciones nerviosas a manera de ramilletes adoptando forma de palo de golf. Carecen de inervación eferente. Los órganos tendinosos responden a la tensión muscular. (Fig.7-34).

REGENERACIÓN DE LOS NERVIOS

Cuando ocurre una lesión o traumatismo a nivel del SNC. con destrucción de las neuronas, su regeneración es poco probable, debido a que no tienen la capacidad de dividirse, aunque existen estudios recientes que demuestran la existencia de células madres nerviosas en encéfalo de los adultos que se dividen y dan lugar a nuevas neuronas, hecho que conllevaría a la cura de ciertas enfermedades del SNC. En cambio las células de la neuroglía si se regeneran. Si la lesión compromete las prolongaciones nerviosas (axones) a nivel del SNP, se produce una reparación y regeneración de la fibra a través de la actividad trófica del soma neuronal.

El grado de recuperación o regeneración depende de varios factores, como la localización de la lesión, el tipo de lesión y el tipo de neurona afectada. Si la lesión es cerca al soma y la interrupción del axón es más completa, más grave será la reacción y más baja la posibilidad de recuperación completa.

Con respecto a los nervios periféricos, estos se pueden lesionar por distintas causas. Por origen traumático (mecánicas, térmicas, por arma de fuego, etc.) siendo las más frecuentes, también pueden ser de origen inflamatorio, isquémico o tumoral.

La sección de un nervio motor condiciona la pérdida del tono muscular así como la posibilidad para la contracción voluntaria. Si la lesión afecta un nervio sensitivo, se produce la pérdida de la sensibilidad en una zona cutánea determinada.

En la fibra nerviosa lesionada o seccionada se producen cambios que incluye una degeneración seguidos de una fase de regeneración. Estos cambios ocurren tanto a nivel proximal, distal y en el mismo sitio que ocurre la lesión. Por tanto, la fibra nerviosa que se halla en contacto con el soma de la neurona (parte proximal) se regenera y la porción de la fibra que se separa de su soma por acción de la lesión (parte distal) sufre degeneración.

Se suceden los siguientes cambios:

- **Inflamación del cuerpo celular:** Toda la célula completa se inflama e incluso el núcleo y nucleolo, el soma se hipertrofia (se hincha) y el núcleo se desplaza hacia la periferia de la célula.
- **El aparato de Golgi** y las mitocondrias también se inflaman y proliferan.
- **Cromatólisis:** Los gránulos de Nissl degeneran, se movilizan y concentran en la parte periférica del citoplasma y por ende las células son menos basófilas.
- **En la parte distal de la fibra;** tanto el axón, sus prolongaciones terminales y la mielina degeneran (degeneración Walleriana) y los residuos son fagocitados por macrófagos. El endoneuro que persiste después de la lesión, forma un tubo endoneural.
- **Se produce proliferación** de las células de Schwann, estas forman bandas o cordones celulares dentro del tubo endoneural, que sirven de guía para la regeneración de los axones.
- **En el extremo proximal,** la fibra nerviosa degenera en forma más rápida y limitada siguiendo de inmediato la regeneración del axón, éste forma delicadas yemas con conos de crecimiento protoplasmático o filopodios en sus extremos terminales. Existe investigaciones que manifiestan que estos conos de crecimiento liberan una proteasa que disuelve la matriz permitiendo su avance a través del tejido, así mismo sirven de guía al axón durante su crecimiento.
- **Los axones en regeneración** se dirigen hacia los cordones de células de Schwann; solo el axón que penetra al cordón celular desarrollará su diámetro normal y su envoltura apropiada llegando a establecer sinapsis con el órgano efector. Las otras ramas que no penetran en los cordones, pueden alcanzar una terminación inadecuada y otras se pierden en el tejido cicatrizal.
- **Si la distancia es demasiado amplia** entre la parte proximal y distal o falta el distal, los axones crecen en forma desordenada formando una dilatación muy dolorosa denominada neurona de amputación (Figura 7-35).

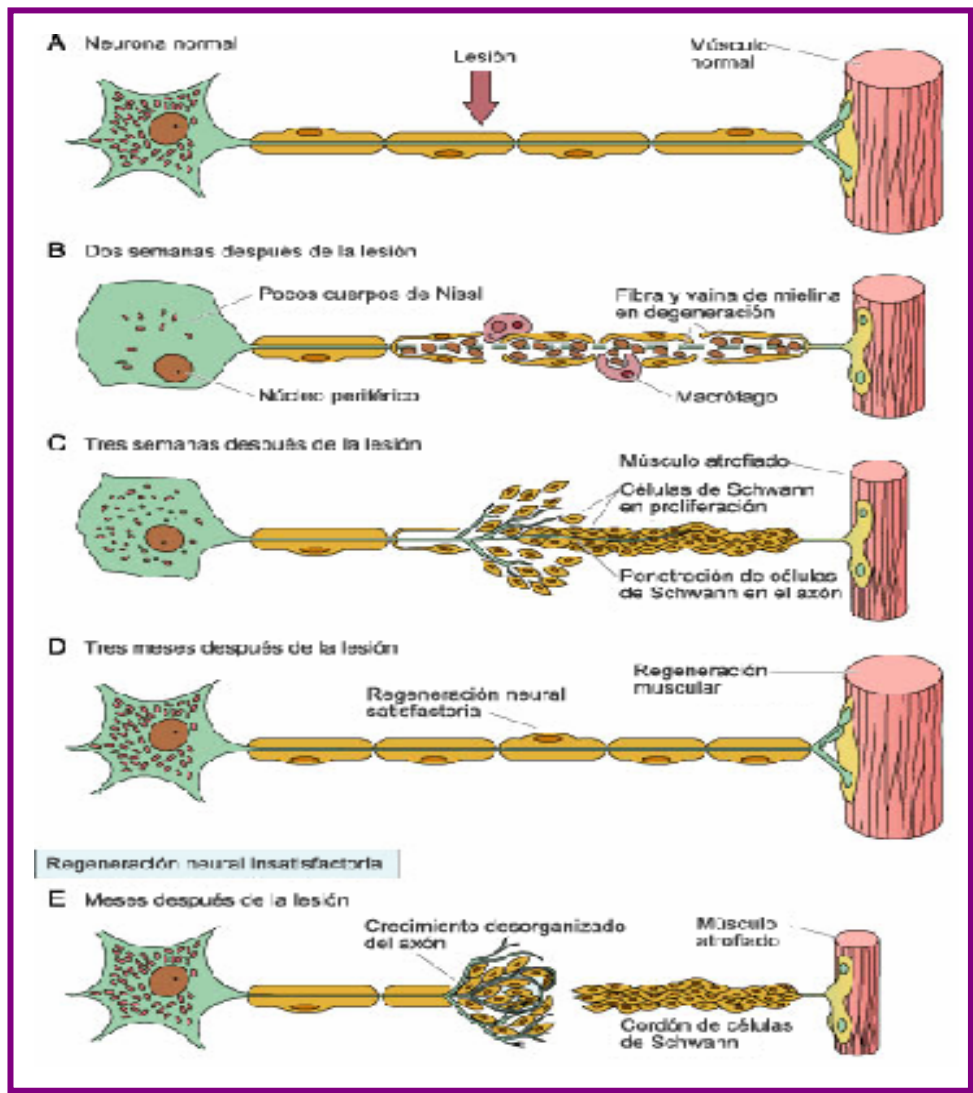


Figura 7-35. Diagrama esquemático de la regeneración nerviosa.
(Tomado de Gartner: Texto Atlas de Histología).

BIBLIOGRAFÍA

- BERGMAN RONALD A 1998 "Histología." Edit. Mc Graw-hill Interamericana, México.
- BLOOM – FAWCETT 1999, "Compendio de Histología" 1ra. Edición. Ed. Mc. Graw Hill Interamericana de España.
- GARTNER LESLIE P. Y JAMES L. HIATT. 2003 "Texto Atlas de Histología" Edit. Mc Graw-Hill. Interamericana Editores. S.A. de C.V.
- JUNQUEIRA L.C., CARNEIRO J. 1995 "Histology 8a Edición. Apleton Lange, USA.
- LESSON, LESSON, PAPARO 1990 "Texto Atlas de Histología". Edit. Interamericana, México.
- ROSS PAWLINA. 2007 "Histología-Texto y Atlas".5a.ed. Buenos aires. Edit. Médica Panamericana.
- STEVENS A. LOWE J. 1998 "Texto Atlas de Histología." Mosby-Doyma. Madrid.

PÁGINAS WEB

- <http://web.usal.es/~eliseo/practica/tercero/lamin154/lamin154.htm>
- www.ibi.herrera.unt.edu.ar/temas/sist_nervioso/pagina1.htm
- www.kumc.edu/instruction/medicine/anatomy/histoweb/nervous/nerve06.htm
- www.mercadolibre.com.ar/argentina/ml/pms
- <http://www.yale.edu/opa/newsr/00-01-26-02.all.html>
- <http://www.canalsalud.com/enlace/glosario/b.htm>
- es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Parkinson - 43k