

# Anatomía patológica

## Temas para citohistopatología

---

Editorial Ciencias Médicas

**Anatomía patológica**  
**Temas para Citohistopatología**



# **Anatomía patológica**

## **Temas para Citohistopatología**



La Habana, 2011

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Cirión, Gladys R.

Anatomía patológica. Temas para la citohistopatología /  
Gladys R. Cirión, Miguel A. Herrera. -La Habana: Ecimed, 2010.  
246 p. : il

-

-

QY 4

1. Patología Clínica

I. Herrera, Miguel A. coaut.

---

Diseño de cubierta: D. I. José Manuel Oubiña González

© Gladys R. Cirión M. y Miguel A. Herrera P., 2011

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2011

ISBN 978-959-212-663-3

Editorial Ciencias Médicas

Calle 23 No. 202 entre N y O, edificio Soto

El Vedado, La Habana

CP- 10400, Cuba

Teléfono: 832 5338, 838 3375

E-mail: ecimed@infomed.sld.cu

# Prólogo

Lograr el mejoramiento permanente de la salud de la población exige la formación de recursos humanos a todos los niveles: la formación de pregrado y luego la formación permanente y para toda la vida. Esto se ha convertido en un reto para nuestro país, por lo que se hace necesario aportaciones inminentes de los profesores de las diferentes especialidades para la creación de textos adecuados a los programas curriculares.

La Licenciatura en Tecnología de la Salud, no es una carrera universitaria con mucho tiempo de evolución en Cuba, y los textos que se utilizan no siempre existen, son importados, caros y no adecuados al nivel de desarrollo pedagógico- didáctico que se necesita.

Por otra parte, las cambiantes tendencias epidemiológicas de las enfermedades, el rápido crecimiento de las poblaciones, los problemas de salud nuevos y emergentes hacen necesaria la permanente y continua actualización de los libros de texto. De eso se trata, de la creación de un libro de texto para la carrera de Tecnología de la Salud en el perfil de Citohistopatología, denominado Anatomía Patológica. Temas para Citohistopatología.

El libro está dividido en capítulos que corresponden con los objetivos del programa de formación de estos estudiantes: Comienza con el significado de la Anatomía Patológica y conceptos fundamentales a dominar por los educandos. Desde el comienzo se sirve de esquemas, figuras y gráficos que ayudan al estudiante a rápidamente recordar los contenidos fundamentales del tema del cual se trata en cada momento. Se cumplen paso a paso los objetivos del curso y del programa. Así en el resto de los capítulos se introducen los diferentes aspectos de la enfermedad, y se aborda el concepto de salud-enfermedad, según los principios más modernos y holísticos. Se utilizan los principios de categorías filosóficas: de lo general a lo particular, de lo simple a lo complejo y viceversa.

El texto desarrolla todos los contenidos que aparecen en el programa, teniendo en cuenta la actualización de la literatura, y tiene aspecto únicos, como los enfoques utilizados para la enseñanza de una ciencia morfológica, donde el predominio de las imágenes es consustancial. Este es su punto más fuerte. Es alentador que los autores hayan elegido esta manera de compartir sus conocimientos y la riqueza de su experiencia asistencial y docente. Finalmente, el libro es fácil de leer, con un lenguaje adecuado para el nivel que está diseñado, y considero que es una obra que puede servir de consulta para otras especialidades, y una referencia inmediata que deseará tener a mano.

*Dr. José G. Sanabria Negrín,  
Doctor en Ciencias Biológicas  
Asesor Vice-Decanato de Investigaciones  
Profesor Auxiliar Histología*

# Contenido

## **Introducción a la patología/ 1**

- Introducción/ 1
  - Ramas fundamentales de la patología/ 2
  - Importancia y enfoque multidisciplinario de la anatomía patológica/ 4
  - Otras ramas de las ciencias relacionadas con el estudio de la patología/ 5
- Salud-enfermedad/ 5
  - Definición. Interacción con el medio ambiente/ 5
  - Clasificación de la enfermedad según su espontaneidad e intervención de la voluntad de alguien/ 5
  - Clasificación de las enfermedades según su causa/ 5
  - Clasificación de las enfermedades según el momento de su aparición/ 10
  - Clasificación de la enfermedad según los niveles de organización biológica/ 10
  - Evolución de la enfermedad/ 11
- Métodos de estudio de la Anatomía Patológica /11
  - Biopsia/ 12
  - Necropsia o autopsia/ 19
- Técnicas generales de laboratorio de la Anatomía Patológica/ 19
  - Técnica histopatológica/ 19
  - Técnica citológica/ 26
- Métodos especiales o investigativos en Anatomía Patológica. Su importancia en el diagnóstico definitivo/ 26
  - Técnica computarizada / 32
  - Telepatología/ 32
  - Patología experimental/ 32
  - Diagnóstico molecular/ 32
- Bibliografía/ 34
- Lesión o daño celular/ 36**
  - Introducción/ 36
  - Daño celular/ 37
  - Causas del daño celular/ 37
    - Agentes físicos/ 37

- Mecanismos bioquímicos generales/ 40
  - Mecanismo del tetracloruro de carbono en el daño celular reversible (cambio graso)/ 43
- Lesión celular irreversible/ 44
  - Mecanismos de la lesión irreversible/ 44
- Morfología de la lesión celular/ 47
  - Lesión reversible / 47
  - Otras formas de degeneración celular/ 51
  - Trastornos funcionales del daño reversible/ 53
- Necrosis/ 53
  - Alteraciones a nivel del núcleo y del citoplasma/ 53
  - Tipos de necrosis/ 53
  - Trastornos funcionales/ 59
  - Evolución del daño celular irreversible/ 59
  - Otras formas de necrosis/ 60
  - Alteraciones ultraestructurales del daño celular/ 61
- Apoptosis/ 62
  - Definición y causas de la apoptosis/ 62
  - Morfología/ 63
  - Características bioquímicas/ 64
- Muerte encefálica/ 66
  - Alteraciones funcionales/ 67
  - Condiciones que dificultan el diagnóstico/ 69
  - Pruebas diagnósticas/ 69
  - Alteraciones estructurales de la muerte encefálica/ 71
  - Muerte encefálica y trasplante/ 71
  - Consideraciones éticas sobre la muerte encefálica/ 72
- Muerte total/ 72
  - Definición / 72
  - Signos de muerte/ 74
- Bibliografía/ 78
- La inflamación y la reparación/ 80**
  - Introducción / 80
  - La Inflamación/ 81
    - La inflamación como fenómeno general de respuesta al agente causal/ 81
    - Inflamación aguda/ 82

- Cambios en el flujo sanguíneo y elementos formes de la sangre/ 82
- Aumento de la permeabilidad vascular/ 83
- Acontecimientos celulares: Extravasación y función de fagocitosis de los leucocitos/ 84
- Fagocitosis/ 86
- Mediadores químicos/ 90
  - Aminas vasoactivas/ 91
  - Proteasas plasmáticas/ 92
  - Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas/ 93
  - Factor activador de las plaquetas/ 93
  - Citocinas y quimiocinas/ 94
  - Óxido nítrico/ 94
  - Constituyentes lisosomales de los leucocitos/ 95
  - Radicales libres derivados del oxígeno/ 95
  - Neuropéptidos/ 95
  - Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda/ 96
- Evolución de la inflamación aguda/ 97
- Clasificación de la inflamación según el exudado inflamatorio/ 98
  - Inflamación serosa/ 98
  - Inflamación fibrinosa/ 98
  - Inflamación supurativa o purulenta/ 99
- La inflamación como respuesta del organismo al agente causal. Características generales/ 99
- Tipos de inflamación según su localización / 104
- Inflamación crónica/ 107
- Papel del sistema fagocítico/ 112
- Efectos sistémicos de la inflamación/ 113
- El proceso reparativo/ 115
  - Formas del proceso reparativo/ 115
  - Recientes avances en la regeneración celular/ 118
  - La reparación por tejido conjuntivo. Fibrosis/ 120
  - Angiogénesis/ 121
  - Curación de las heridas/ 123
- Bibliografía / 130
- Trastornos metabólicos/ 133**
  - Introducción/ 133
  - Definición/ 133
  - Clasificación de las enfermedades metabólicas según su extensión/ 133
  - Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen/ 134
- Trastornos metabólicos de los minerales/ 135
  - Trastornos metabólicos del calcio/ 135
  - Calcificaciones patológicas/ 135
  - Calcificación metastásica/ 136
  - Calcinosis/ 136
- Trastornos metabólicos de los pigmentos/ 137
  - Pigmentos. Definición/ 137
  - Clasificación/ 137
  - Hemocromatosis/ 139
- Trastornos metabólicos de los carbohidratos / 140
  - Diabetes Mellitus / 141
- Trastornos metabólicos de las proteínas/ 147
  - Amiloidosis/ 147
  - Clasificación / 147
  - Aspectos morfológicos/ 147
  - Trastornos funcionales/ 148
- Trastornos metabólicos de los lípidos / 149
  - Lipidosis generalizada / 150
  - La xantomatosis/ 150
  - Las lipidosis/ 150
  - Enfermedad de Niemann-Pick: tipo A y B/ 150
  - Enfermedad de Gaucher/ 151
  - Aterosclerosis/ 152
- Bibliografía/ 158
- Trastornos circulatorios/ 160**
  - Introducción/ 160
  - Edema / 160
    - Formas / 160
  - Hemostasia y trombosis/ 166
  - Endotelio/ 166
  - Plaquetas/ 167
  - Cascada de la coagulación/ 167
  - Trombosis/ 167
    - Diferencias entre los trombos arteriales y venosos. Aspectos morfológicos/ 169
  - Embolia/ 172
  - Infarto / 175
  - Bibliografía / 186
- Neoplasias/ 188**
  - Introducción/ 188
  - Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular / 189
  - Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular / 190
  - Aspectos morfológicos generales / 191
    - Hiperplasia/ 191
    - Hipertrofia/ 191
    - Atrofia/ 192
    - Metaplasia/ 194
    - Displasia/ 194
  - Anaplasia / 196
  - Neoplasias. Definición/ 197
    - Neoplasias formadas por un solo tipo de células.
- Neoplasias epiteliales / 198
- Bibliografía/ 246



# Introducción a la patología

## CONTENIDO

La patología como ciencia. Campo de estudio de la patología. Ramas fundamentales de la patología. Etiología. Patogenia. Semiología. Fisiopatología. Anatomía Patológica. Clínica. División de la Anatomía Patológica: general y especial. Campos de estudio. Importancia. Otras ramas de la ciencia en el estudio de la patología.

Salud-enfermedad. Definición. Origen de la enfermedad. Enfermedad genéticamente determinada. Etiopatogenia. Enfermedad adquirida. Causas: agentes físicos, químicos y biológicos. Trastornos metabólicos. Iatrogenia. Multicausalidad en la enfermedad. Enfermedades de causa desconocida o idiopáticas. Clasificación de las enfermedades según el agente causal y el momento de su aparición. Evolución de la enfermedad.

Métodos de estudio de la Anatomía Patológica. La biopsia. Definición. Tipos de biopsias. Indicaciones. Biopsia incisional. Biopsia excisional. Biopsia aspirativa. Biopsia transoperatoria o por congelación. Citología exfoliativa como método de diagnóstico. La citología aspirativa. La necropsia. Definición. Tipos. Objetivo e importancia.

Técnicas generales de Anatomía Patológica y Citológica. La inclusión en parafina. Cortes por congelación. Técnicas especiales. La histoquímica. La inmunohistoquímica. La microscopía electrónica. Microscopía de fluorescencia. Historradiografía. Cultivo de tejido. Importancia de estas especialidades en el estudio anatomopatológico.

## OBJETIVOS

1. Explicar la importancia de la Anatomía Patológica como base para el estudio y conocimiento de la enfermedad.

2. Interpretar la interrelación salud-enfermedad. Así como la importancia de la vinculación causa-efecto, estructura-función en el estudio del fenómeno patológico.
3. Clasificar las enfermedades según su origen, explicando sus causas, mecanismos patogénicos y evolución teniendo en cuenta la multicausalidad.
4. Identificar los métodos de estudio fundamentales en Anatomía Patológica y sus diferentes tipos objetivos, ventajas y limitaciones de su aplicación.
5. Mencionar los procedimientos generales de los métodos de la Anatomía Patológica y la importancia de las técnicas modernas en los estudios anatomopatológicos.

## Introducción

La Anatomía Patológica es una disciplina puente entre las ciencias básicas y las ciencias clínicas, que se dedica al estudio de los cambios estructurales y funcionales de las células, tejidos y órganos, que son la base de la enfermedad. Combinada con otras técnicas moleculares, microbiológicas, genéticas e inmunológicas, intenta explicar los «porqué» se manifiestan los signos y síntomas de las enfermedades en los pacientes, proporcionando un fundamento sólido para la asistencia y el tratamiento clínico.

Su estudio se ha dividido en dos grandes campos:

1. La Anatomía Patológica General, se ocupa de las reacciones básicas de las células frente a los estímulos anormales, que son la base de todas las enfermedades.
2. La Patología Sistémica o Especial, examina las respuestas específicas de los órganos y tejidos especializados frente a estímulos más o menos bien definidos.

## 2 Anatomía patológica

**Patología.** La patología (del griego pathos, enfermedad o dolencia y logos, tratado), es la rama de las ciencias naturales que estudia las causas, mecanismos y los efectos de la enfermedad en cualquier ser viviente, por métodos científicos.

Según su campo de actividad se divide en Patología animal, vegetal y humana, aunque debemos considerar que entre ellas existe a veces una estrecha relación (Fig. 1.1).

La Patología comprende en general dos grandes campos: la teratología y la nosología.



Figura 1.1. División de la patología.

**Teratología.** Estudia los trastornos del desarrollo en los seres vivos.

**Nosología.** Estudia los procesos o enfermedades adquiridas como entidades aisladas o específicas. Esto puede aplicarse al estudio de la enfermedad natural, o a la provocada en el animal de experimentación, lo que constituye la patología experimental, cuando se estudian las enfermedades en los animales, y sus similitudes con las afecciones humanas es la patología comparada.

### Ramas fundamentales de la patología

**Etiología.** Estudia la causa o causas que originan la enfermedad. Los factores etiológicos se han dividido en dos grupos principales: intrínsecos y extrínsecos. Dentro de los intrínsecos se encuentran: los genéticos, inmunológicos, metabólicos y hormonales, y dentro de los extrínsecos o adquiridos, se pueden mencionar: agentes físicos, químicos, nutricionales y biológicos o infecciosos como: bacterias, virus, hongos (Fig. 1.2).



Figura 1.2. Factores etiológicos.

El conocimiento o descubrimiento de la causa principal que provoca una enfermedad, es la piedra angular sobre la que se puede realizar un diagnóstico, comprender la enfermedad e imponer el tratamiento adecuado.

Los factores genéticos están claramente implicados en algunas de las enfermedades comunes inducidas por mecanismos ambientales como: la aterosclerosis y el cáncer; enfermedades que se encuentran dentro de las primeras causas de muerte, por sí mismas, como el cáncer, o en otros casos, como en la aterosclerosis, por las consecuencias y complicaciones a que pueden conducir provocando enfermedades como el infarto agudo del miocardio y el infarto cerebral.

A su vez, los factores ambientales pueden tener profunda influencia sobre algunas enfermedades genéticas. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) que en una persona con función inmunitaria normal produce una mononucleosis infecciosa, en el contexto de una inmunodeficiencia celular (por ejemplo: el síndrome de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X), la proliferación de células B infectadas queda sin control y puede finalizar en tumores de células B, dando lugar al síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Un acontecimiento genético secundario que colabora con el virus de Epstein Barr para producir la transformación de las células B, es la translocación cromosómica equilibrada 8:14, que se observa en el linfoma de Burkitt.

**Patogenia.** Estudia los mecanismos de desarrollo de la enfermedad, investiga cómo el agente etiológico llega al organismo y produce daño. La patogenia se refiere a la secuencia de acontecimientos, en la respuesta de las células o tejidos a este agente etiológico, desde el estímulo inicial: puerta de entrada, período de incubación hasta la expresión de la enfermedad. Es una de las principales ocupaciones de la anatomía patológica.

En efecto, la revolución molecular ha permitido identificar genes mutantes que dan lugar a la aparición de

un gran número de enfermedades y tiene previsto el conocimiento del genoma humano en un corto período de tiempo. Sin embargo, quedan todavía muchos pasos de la expresión de las enfermedades por dilucidar, lo que hace que el estudio de la patogenia sea más excitante desde el punto de vista científico y más relevante para el desarrollo de nuevos tratamientos.

**Semiología.** Define las manifestaciones clínicas (síntomas y signos) de las enfermedades. Los síntomas son referidos por el paciente como: decaimiento (astenia), pérdida del apetito (anorexia), diarreas y los signos son constatados por el médico que lo examina como: hipertensión arterial, deshidratación, la agrupación de los síntomas y signos da lugar a los síndromes.

**Fisiopatología.** La naturaleza de los cambios morfológicos y su distribución en los diferentes órganos y tejidos influyen sobre la función normal y determinan las manifestaciones clínicas, la evolución y el pronóstico de la enfermedad, por tanto la fisiopatología estudia las alteraciones funcionales, se encarga de desentrañar los aspectos fisiológicos afectados por el agente en células, tejidos, órganos y sistemas.

**Anatomía patológica.** Es la rama de la patología que estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de las células, tejidos, órganos y sistemas en el curso de la enfermedad (Fig. 1.3), aplicando numerosos procedimientos y métodos, a personas vivas, fallecidas y animales de experimentación, estos son: las biopsias incluidas los exámenes citológicos, las necropsias y los métodos experimentales.

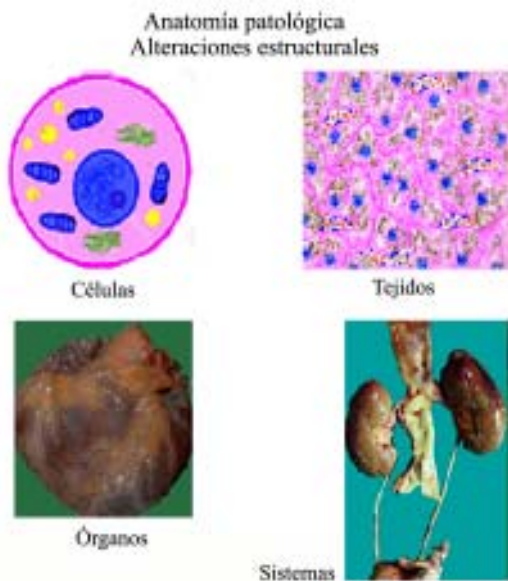


Figura 1.3. Estructuras afectadas en el transcurso de las enfermedades.

Prácticamente todas las formas de lesión orgánica comienzan con alteraciones moleculares o estructurales en las células. Las células son la unidad fundamental morfológica y funcional del cuerpo, todos los tejidos son compuestos de células y productos de células y todas las células son derivadas desde células preexistentes; en la Anatomía Patológica se estudian los orígenes, mecanismos moleculares y cambios estructurales de la lesión celular. Las diferentes células de los tejidos interactúan constantemente unas con otras, y es necesario un elaborado sistema de matriz extracelular para la integridad de los órganos. Las interacciones células-células y células matriz, contribuyen de forma significativa a la respuesta frente a la lesión, conduciendo en conjunto a una lesión tisular y orgánica, que es tan importante como la lesión celular a la hora de definir los patrones morfológicos y clínicos de la enfermedad.

**Clínica.** Es el elemento integrador, estudia la enfermedad de forma integral y su manejo, reúne los aspectos semiológicos para conformar agrupaciones o síndromes y relacionar la sintomatología de las diferentes enfermedades con el fin de arribar a un diagnóstico nosológico y aplicar la terapéutica encargada de aliviar y/ o curar al enfermo, abarca tanto la prevención, como el tratamiento y el pronóstico. Aplicación de las ramas fundamentales (Fig. 1.4).

**División.** La anatomía patológica se divide en patología general y especial.

*General.* Estudia las alteraciones estructurales no básicas que son comunes a varias enfermedades haciendo abstracción del órgano o localización donde se produce este cambio morfológico incluye: el daño celular, la inflamación-reparación, trastornos circulatorios, trastornos de la diferenciación y crecimiento celular, neoplasias, entre otros.

*Especial.* Estudia aquellas alteraciones estructurales que se producen en enfermedades específicas, aplicando los conocimientos de la anatomía patológica general al estudio de la enfermedad y las alteraciones que se producen en órganos y aparatos específicos, por ejemplo: cardiopatía isquémica, reumática, hipertensiva, nefropatía diabética, cirrosis hepática.

El estudio de la Anatomía Patológica es fundamental, se considera una disciplina puente entre el área básica y el área clínica (Fig. 1.5), ya que con esta se obtienen los conocimientos básicos que necesitan los estudiantes para la comprensión de todas las demás materias; obtiene una información objetiva de las

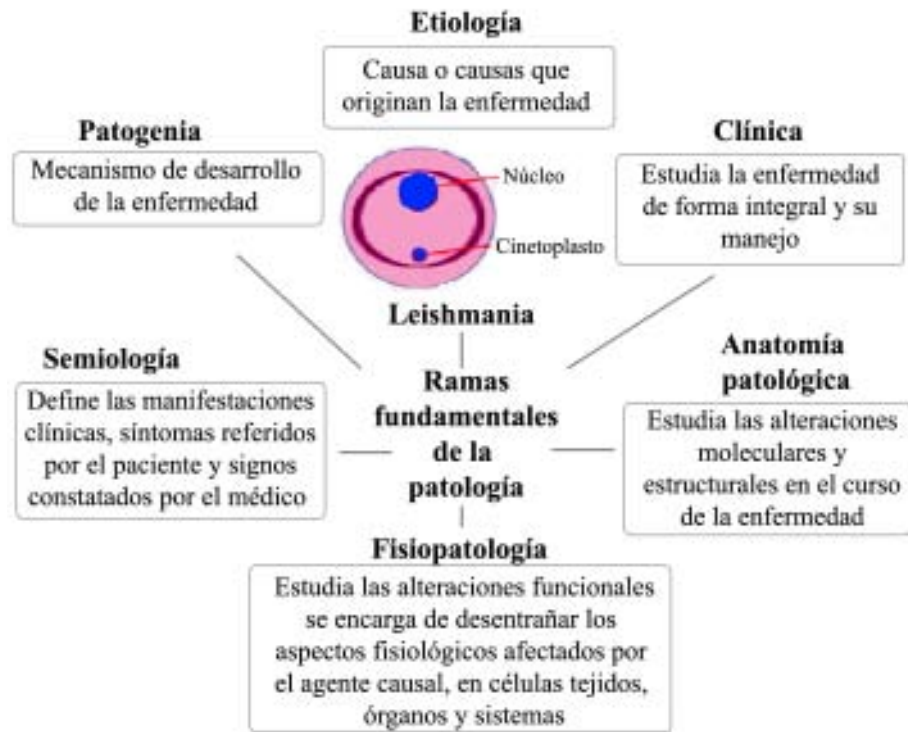


Figura 1.4. Ramas fundamentales de la Patología.

alteraciones estructurales que origina la enfermedad a través de las cuales puede comprender los signos y síntomas del enfermo, así como los diversos trastornos funcionales y la evolución de estos procesos.

### Importancia y enfoque multidisciplinario de la anatomía patológica

Se proyecta al estudio de la etapa precoz de la enfermedad, con el objetivo de llegar a su prevención; hace un estudio completo y determina, en la mayoría de las ocasiones, la etiología y la patogenia. De esta manera se puede predecir la evolución, el pronóstico y la terapéutica adecuada, por lo que adquiere una extraordinaria importancia en el estudio de la medicina.

Es eminentemente dinámica y aborda la enfermedad como un proceso complejo, con etapas múltiples de desarrollo, donde el mecanismo, la evolución y las alteraciones de la función, van indisolublemente unidas a los cambios morfológicos y de estructura.

La incorporación progresiva a la anatomía patológica de las técnicas modernas de estudio, ha permitido ampliar el campo de exploración y conocimientos de la enfermedad al nivel celular, subcelular y macromolecular, pudiéndose definir estos estudios desde el individuo hasta el nivel macromolecular.

A partir de los trabajos de Virchow, se desarrolló la teoría celular de la enfermedad, la cual establece que todo proceso patológico tiene expresión al nivel celular, pudiendo llegar a conocerse el fenómeno a partir del estudio a este nivel. Esto ha resultado cierto para



Figura 1.5. Anatomía patológica. Disciplina puente.

De igual manera, puede adquirir un hábito de pensamiento científico, en el que las relaciones causa-efecto y estructura-función, están presentes permanentemente en el estudio de cada entidad.

Esta disciplina debe estudiarse siempre en forma correlacionada con el enfermo y con sus trastornos funcionales, y no de manera compartimentada o separada, con el objeto de obtener el máximo aprovechamiento y comprensión al abordar los complejos fenómenos de la enfermedad.

la mayoría de las enfermedades, en los casos en que no se han encontrado alteraciones morfológicas evidentes con las técnicas convencionales, los métodos modernos de estudio bioquímicos, biomoleculares y ultraestructurales, han demostrado cambios a veces profundos a estos niveles.

Para la institución hospitalaria, es un elemento básico para controlar la calidad de la atención que se brinda, la que se discute en las diferentes reuniones científicas del hospital y en los comités de evaluación de la calidad, donde se analizan los fallecidos en los comités de la mortalidad y los pacientes con biopsias en los comités de intervenciones quirúrgicas.

Para el sistema de salud nacional, permite obtener estadísticas necesarias y confiables de los procesos morbosos que actúan en regiones geográficas y en el ámbito nacional, lo que hace posible que los organismos de la salud adopten medidas concretas que permitan trazar los planes de salud del país y aportar los datos necesarios para que la Organización Mundial de la Salud (OMS), pueda establecer planes globales de atención a las áreas más necesitadas del mundo.

## Otras ramas de las ciencias relacionadas con el estudio de la patología

Con el desarrollo científico-técnico y el trabajo multidisciplinario, en hospitales y centros de investigación, nuevas ramas de las ciencias se relacionan con la anatomía patológica y aportan métodos de estudio, experiencias y resultados para abordar el estudio de la enfermedad, dentro de estas se encuentran: la bioquímica, la genética, la inmunología, la microbiología, la radiología, laboratorio clínico, entre otras especialidades; con lo cual se profundizan y completan los conocimientos sobre los diferentes procesos patológicos.

## Salud-enfermedad

### Definición. Interacción con el medio ambiente

El proceso de la enfermedad se debe entender estrechamente vinculado con el concepto de salud. Este consiste en el equilibrio estable entre las esferas biológica, psicológica y social del individuo con el medio en que vive, y cuya ruptura no restituida, origina la enfermedad. Es la capacidad que tiene el organismo física, mental y social para adaptarse al medio ambiente.

En el concepto moderno de enfermedad, además del factor biológico, se da un gran valor a los factores psicológicos y sociales como elementos causales, como factores contribuyentes importantes o como desencadenantes, en el origen y desarrollo de muchos procesos patológicos.

## Clasificación de la enfermedad según su espontaneidad e intervención de la voluntad de alguien

**Enfermedad natural** es aquella que se produce espontáneamente, en un ser humano o ser biológico en general, sin que intervenga la voluntad o intención de nadie. La inmensa mayoría de las enfermedades son de origen natural (Fig. 1.6).

**Enfermedad provocada.** Es aquella que se produce por la voluntad o acción de alguien; la mayoría de estas enfermedades se producen por agresiones, iatrogénicas.

## Clasificación de las enfermedades según su causa

**Enfermedades genéticamente determinadas.** Son aquellas que se producen a consecuencia de alguna alteración en la estructura genética del sujeto, transmitida por sus predecesores, que implican un cambio de estructura del genoma.

Una de las características esenciales de los seres vivos es su capacidad para conservar, replicar y transmitir la información genética a través de un número indefinido de ciclos reproductores. El material genético portador de la información es el ADN, que organizado en forma de genes y cromosomas, determina la totalidad del genotipo y gran parte del fenotipo de los organismos multicelulares.

Los procesos patológicos que afectan al ADN son básicamente las mutaciones y los trastornos en la reparación de esta molécula. Las mutaciones son alteraciones hereditarias en la estructura del ADN, que pueden ser de dos tipos: los puntiformes, que se corresponden con un nivel estructural molecular y las que afectan groseramente a los cromosomas en cuanto a número, forma, tamaño, etc., y que dan lugar a las denominadas aberraciones cromosómicas. Las mutaciones moleculares o puntiformes, pueden deberse a cambios, eliminación o adición de una base, cambios en la forma helicoidal del ADN y otras alteraciones de las cadenas de polinucleótidos de esta molécula.



Figura 1.6. Clasificación de las enfermedades.

Las causas de las mutaciones son muy variadas y comprenden agentes físicos, químicos y elementos biológicos como los virus, pero gran número de ellas hay que considerarlas espontáneas, pues no se puede precisar su causa.

Las enfermedades genéticas pueden ser de tres tipos (Fig. 1.7):

1. Visibles, cuando se hacen fácilmente perceptibles morfológicamente, como el albinismo.
2. Bioquímicas como drepanocitemia o sicklemlia y otros trastornos congénitos del metabolismo.
3. Letales, cuando ocasiona la muerte del sujeto en una etapa temprana del desarrollo, como algunas variantes de enfermedad renal poliquística.

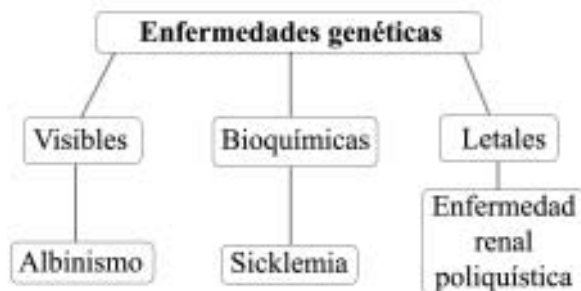


Figura 1.7. Enfermedades genéticas

Cuando las enfermedades genéticas se transmiten a varios miembros de la familia y a sus descendientes, se denominan enfermedades heredo familiares.

Las enfermedades genéticas pueden hacerse evidentes en el momento del nacimiento, en la infancia o en la edad adulta.

Todas las enfermedades de origen genético son congénitas, aunque se desarrollen con posterioridad al nacimiento. Existen diferentes métodos para el estudio de las enfermedades genéticas (Fig. 1.8).



Figura 1.8. Métodos de estudio de las enfermedades genéticas.

**Enfermedades adquiridas.** Existe una gran variedad de factores causales de enfermedades adquiridas. Dentro de ellos tenemos: los agentes físicos, químicos, biológicos, los trastornos circulatorios,

inmunitarios, metabólicos, los factores psicogénicos, sociales y carenciales. También hay que considerar la senectud como factor favorecedor importante de muchas enfermedades, y por último, los procesos patológicos originados por la acción médica o iatrogénica (Fig. 1.9).

*Agentes físicos.* Comprende un grupo de causas como: los cambios de temperatura, cambios de presión, violencia mecánica, las radiaciones y otros.

*Traumatismos mecánicos.* Ocupan un lugar preponderante como causa de daño tisular y afectación de órganos importantes, en especial los traumatismos relacionados con los accidentes del tránsito y del trabajo, en muchas ocasiones producidos por negligencias o por incumplimientos de medidas normadas. Se pueden producir lesiones de los tejidos blandos, de los huesos, de la cabeza y órganos internos, pueden ser lesiones superficiales, profundas y asociadas a lesión visceral. Dentro de estas lesiones se pueden mencionar la abrasión, laceración, incisión, contusión, ruptura de vísceras como el bazo, hígado, fracturas óseas, traumas craneoencefálicos (conmoción, contusión, fracturas de cráneo, hematomas epi y subdurales), quemaduras, choque eléctrico.

*Los extremos de temperatura.* Tanto por aumento como por descenso, pueden provocar daño tisular. Las altas temperaturas actúan mediante la coagulación de las proteínas. La muerte celular o el daño intenso, no se explican por este mecanismo, se plantea esto se debe posiblemente a un incremento brusco del meta-

bolismo celular no acorde con el suministro de oxígeno por la circulación. La exposición prolongada a temperatura ambiente elevada puede dar lugar a calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor, siendo este último un proceso grave que en más de 50 % puede llevar los pacientes a la muerte.

Las bajas temperaturas dañan los tejidos por enlentecimiento circulatorio, alteraciones vasculares y micro coagulación, así como también por los fenómenos de microcristalización intracelular y sustracción del agua de la célula.

*Los cambios de presión atmosférica.* Son causa importante de lesiones. Según el tipo de cambio (aumento o disminución de la presión atmosférica, su velocidad de instauración y la intensidad del cambio) se pueden producir cuatro síndromes que son:

1. Enfermedad de las grandes alturas.
2. Lesión por estallido.
3. Embolia de aire o gas.
4. Enfermedad por descompresión, también conocida como enfermedad de los buzos, y denominada en ocasiones barotraumatismo.

Estos cambios conforman procesos muy específicos para la vida en grandes alturas (montañas, altiplanos, cosmos) o a grandes profundidades (vida submarina, minas).

*La energía radiante.* Se ha transformado en una importante causa de enfermedad a consecuencia de la existencia y uso de las armas atómicas y del gran



Figura 1.9. Factores causales de la enfermedad adquirida.

desarrollo de esta industria en todo el mundo, así como también por el uso terapéutico de la energía radiante. El mecanismo de este agente puede ser por acción directa sobre los constituyentes celulares, por ionización o excitación molecular, que las hace inestables o por acción directa de ionización del agua intracelular. También se señala la interferencia con la síntesis de ADN, la inhibición de las mitosis y la producción de mutaciones.

*Corriente eléctrica.* El paso de una corriente eléctrica a través del cuerpo puede no provocar ningún efecto; pero también puede causar muerte súbita por interrupción de los impulsos reguladores neurales, provocando, por ejemplo, un paro cardíaco, o puede producir una lesión térmica en los órganos interpuestos en la trayectoria de la corriente.

*Agentes químicos.* Las sustancias químicas como causa de lesión celular, se incrementan constantemente, en la medida en que se desarrolla la industria química y petroquímica, el uso de insecticidas y pesticidas en la agricultura, la industria del plástico y la creciente contaminación ambiental por el funcionamiento de motores de combustión y otros procesos. El número de intoxicaciones y de muertes por sustancias tóxicas crece anualmente, ya sea como hechos accidentales, enfermedades profesionales o suicidios.

La forma de acción de las sustancias químicas es muy variada y comprende, desde alteraciones bioquímicas imperceptibles que no producen cambios estructurales visibles, hasta grave deterioro celular e hístico en órganos vitales, como el encéfalo, el hígado, los riñones, el miocardio, etc., que producen profundas alteraciones de las funciones y llevan a la muerte.

*Agentes biológicos.* Los agentes biológicos constituyen la causa más frecuente de enfermedad en el ser humano. Las bacterias, hongos, virus, rickettsias, protozoarios y helmintos, forman parte fundamental del medio y por lo tanto son susceptibles de interactuar con el ser humano.

Los mecanismos de esta acción son muy variados y van desde trastornos funcionales transitorios en determinados órganos o aparatos, hasta daño profundo de células y tejidos por acción de toxinas o interferencia directa del metabolismo y en la estructura vital de la célula, como sucede con los virus y las rickettsias, de vida y reproducción intracelular obligada.

En el origen y desarrollo de la acción dañina de los agentes biológicos, influyen decisivamente los mecanismos defensivos del organismo, como son las barreras naturales, el sistema inmune y la reacción

inflamatoria, así como también las características del agente, como su patogenicidad y virulencia, forma de infección y otros factores.

*Trastornos inmunológicos.* El sistema inmune constituye un campo fundamental de defensa del organismo frente a diferentes componentes del medio, en especial frente a los agentes biológicos. De la misma forma en que un sistema inmune eficiente, es una garantía para el sujeto, con relación a múltiples enfermedades, sus deficiencias, ya sean congénitas o adquiridas dan lugar a una gran variedad de trastornos de gravedad variable, que pueden producir serias complicaciones o incluso la muerte.

Las deficiencias inmunológicas congénitas determinan procesos infecciosos en la infancia y a veces también en la vida adulta. Los trastornos relacionados con la hipersensibilidad, en sus diferentes variantes, constituyen problemas diarios en gran número de pacientes, y de igual forma son importantes los procesos autoinmunes y procesos reactivos, proliferativos y neoplásicos de este sistema.

La mayor limitante en el desarrollo y utilización de los trasplantes de órganos y tejidos a personas necesitadas, lo constituye la actividad del sistema inmune, que responde a esta situación con la denominada reacción de rechazo. Los trastornos inmunitarios adquiridos son de extraordinaria importancia, pues además de los que se desarrollan de forma espontánea, en estados de debilitamiento, desnutrición o senectud, se producen también con gran frecuencia en el transcurso de tratamientos con medicamentos citostáticos, con radiaciones, antibióticos de amplio espectro y hormonas esteroides.

*Desequilibrios nutricionales.* Son de gran importancia los problemas de salud global asociados a la nutrición insuficiente o malnutrición proteico-energética frecuente en los países del tercer mundo. Hay en el mundo subdesarrollado, millones de personas con variadas formas de estados carenciales de nutrientes fundamentales para el ser humano. Estados de hipoproteinemia de grado moderado a intenso, hipovitaminosis, estados carenciales de sales minerales y formas combinadas de estas deficiencias, constituyen el cuadro común de un alto porcentaje de la población de gran número de estos países. Además de los problemas propios de la carencia de determinados nutrientes, esta condición favorece y determina el desarrollo de otras enfermedades, sobre todo infecciosas. De igual forma, se originan problemas de distrofia, bajo peso al nacer, trastornos del desarrollo



pondoestatural e intelectual del niño, que tienen gran significación social y en el cuadro de salud general, de un país dado.

Por otra parte, en los países industrializados también se producen enfermedades y situaciones favorecedoras de éstas en personas hipernutridas. La obesidad exógena, aterosclerosis, cáncer, diabetes e hipertensión, se han relacionado de alguna manera con alteraciones de la dieta, pueden originarse como consecuencia directa de una excesiva ingestión calórica o proteica.

Una dieta adecuada debe aportar:

1. Energía en forma de carbohidratos, grasas y proteínas.
2. Aminoácidos esenciales (y no esenciales) y ácidos grasos para la construcción de bloques de síntesis de proteínas estructurales y funcionales, así como de lípidos.
3. Vitaminas y minerales que actúan como coenzimas u hormonas en los procesos metabólicos vitales o como componentes estructurales importantes como el calcio y el fosfato.

*Trastornos circulatorios.* Los trastornos circulatorios, locales o generales, constituyen con frecuencia causas de enfermedad. También estos trastornos son expresión de etapas intermedias o complicaciones de otras enfermedades de diverso origen.

Los procesos degenerativos, inflamatorios o metabólicos de los vasos sanguíneos, como las diversas formas de arteriosclerosis, las arteritis, los aneurismas etc., tienen a veces como consecuencia, graves trastornos circulatorios, que cuando ocurren en órganos vitales, pueden ocasionar la muerte.

De igual forma, se comportan las enfermedades cardiacas, cerebro vascular que dan origen, conjuntamente con las enfermedades de los vasos, a procesos como el infarto agudo del miocardio y el infarto cerebral, que se encuentran dentro de las primeras causas de morbimortalidad en nuestro país.

*Factores psicológicos y socioeconómicos.* Los factores psicogénicos y de origen socioeconómico, constituyen elementos de importancia creciente en el origen y desarrollo de gran número de enfermedades. En los países desarrollados, especialmente los capitalistas, las situaciones de tensión y ansiedad crónica, frustraciones, desempleo, alcoholismo y drogadicción, originan situaciones de depresión psíquica con trastornos mentales y neurológicos. Se producen también otros procesos en los que el factor psicógeno desempeña

un papel importante, como en la hipertensión arterial idiopática, la úlcera péptica, la cardiopatía isquémica y otros procesos. En los países del llamado tercer mundo, además se añade el marginalismo habitacional, el hacinamiento extremo, el atraso educacional y la desnutrición crónica, como factores de gran peso.

*Senectud.* La senectud, aunque es una condición fisiológica y natural, constituye una situación favorecedora para múltiples trastornos relacionados con los procesos circulatorios, inmunológicos y metabólicos, así como para el desarrollo de las neoplasias.

*Iatrogenia.* La iatrogenia constituye un factor causal de enfermedad, o de complicaciones a veces graves, de una enfermedad banal o curable.

La acción del médico, ya sea medicamentosa, quirúrgica o verbal, puede originar trastornos a una persona o a un enfermo y de igual forma, puede ocasionarla la acción del personal paramédico (enfermeras, técnicos u otro personal de salud).

Historias clínicas deficientes, hipermedicación, exceso de investigaciones de laboratorio y falta de rigor científico en el examen y en el diagnóstico médico, favorecen la iatrogenia.

*Multicausalidad en la enfermedad.* En muchas enfermedades se pueden imbricar varias causas en su producción, de ahí el término de multicausalidad en la enfermedad, por ejemplo el SIDA se produce por la infección de un retrovirus humano que no se transforma y que pertenece a la familia lentivirus y la clave de la enfermedad es una inmunodepresión profunda que afecta fundamentalmente a la inmunidad celular. Esta depresión se debe a la infección e importante pérdida de las células T CD4+ y a la alteración funcional de las células T colaboradoras que logran sobrevivir, poniéndose de manifiesto el agente biológico y los trastornos inmunológicos. Otro ejemplo similar es el que se produce en la fiebre reumática y en la glomerulonefritis post-estreptocócica, donde el proceso inicial es una infección orofaríngea ó de la piel (impétigo) por el estreptococo beta hemolítico del grupo A de Lancefield, más del 90% de los casos producidos por los tipos 12,4 y 1 con títulos elevados de anticuerpos contra 1 ó más productos del estreptococo, desencadenando una reacción de tipo inmunológica, en este caso se pone de manifiesto la multicausalidad de un proceso infeccioso con trastornos inmunológicos.

En muchos países subdesarrollados, es frecuente la desnutrición infantil, esto se asocia a déficit inmunológico y procesos infecciosos, poniéndose de manifiesto de igual manera la imbricación de varios

factores en el desarrollo de la enfermedad. En ocasiones las enfermedades obedecen a complejos factores multicausales donde es difícil precisar el fenómeno inicial.

**Enfermedades de causa desconocida o idiopáticas.** Gran número de enfermedades tienen una causa ya determinada. Otras se conoce que son producidas por varios factores (multicausales) y otras son de causa desconocida. A estas entidades se les llama enfermedades idiopáticas. Este término realmente refleja el desconocimiento que aún se tiene sobre gran número de procesos, y en la medida en que progresa la ciencia, se desarrolla el estudio molecular y otros estudios, algunas enfermedades consideradas de causa desconocida se irán conociendo y explicando científicamente.

### Clasificación de las enfermedades según el momento de su aparición

**Congénita.** Son aquellas enfermedades que se presentan en el momento del nacimiento y pueden ser genéticas y no genéticas. Hay un número de enfermedades congénitas que no son genéticas, pues no conllevan alteraciones del genoma y se adquieren en el claustro materno durante la vida embrionaria o fetal. Ciertas infecciones prenatales como la toxoplasmosis, la rubéola, la sífilis fetal y algunos trastornos del desarrollo o anomalías producidos por otras causas como las radiaciones, son enfermedades congénitas no genéticas.

**Postnatal.** Son aquellas enfermedades que se presentan después del nacimiento que pueden ser genéticas o adquiridas. Incluyen la mayoría de las enfermedades que afectan al ser humano.

### Clasificación de la enfermedad según los niveles de organización biológica

Los seres vivos presentan diversos patrones estructurales y funcionales, organizados en una jerarquía de complejidad ascendente, desde moléculas hasta comunidades constituidas por muchos individuos. Los niveles de organización biológica aceptados habitualmente son los siguientes (Fig. 1.10):

1. **Molecular.** Con el desarrollo científico, la profundización en la biología molecular, pasa a tener un papel práctico en la patología. Con la extracción del ADN, enfermedades que hasta el

momento eran consideradas de etiología desconocida han sido explicadas, es de gran importancia los avances conseguidos en el entendimiento de las alteraciones moleculares en algunos procesos neoplásicos, entre otros estudios.

2. **Macromolecular.** Son compuestos de gran tamaño, de elevado peso molecular, de naturaleza polimérica, que resulta de la unión de un número variable pero grande, de subunidades (moléculas) relativamente sencillas. En estas macromoléculas, la estructura primaria determina sus estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias. Sus funciones dependen de sus configuraciones tridimensionales y son específicas.
3. **Complejos supramoleculares.** Incluye estructuras como membranas, agregados multienzimáticos, virus sencillos.
4. **Organelos subcelulares.** Están constituidos por estructuras supramoleculares, que habitualmente forman parte visible de la célula.
5. **La célula.** Es la unidad mínima de organización biológica en que se expresan todas las características del proceso de la vida.
6. **Tejidos.** Este nivel tiene una importancia básica en patología. En él se introducen las sustancias intercelulares.
7. **Órganos.** Están constituidos por tejidos. Casi todos los órganos están formados por la asociación de tejidos heterogéneos, pero deben su identidad a su continuidad anatómica, a su unidad funcional o ambas.
8. **Aparatos y sistemas.** Están constituidos frecuentemente por varios órganos; en su mayoría tienen continuidad anatómica y cierta unidad funcional.
9. **Individuo multicelular.** Representa el máximo grado de complejidad anatómica y funcional contenido en un solo individuo. Proporciona el marco de referencia que le da sentido biológico a los niveles que le preceden.
10. **Organismos multiindividuales.** Son las diversas formas de asociación biológicamente significativa, entre dos o más individuos, por ejemplo, los grupos, la familia, la sociedad, etc.

El estudio de los seres vivos requiere el análisis de todos los niveles de organización, ya que cada uno introduce problemas y conceptos peculiares y propios, ausentes en los demás niveles, ya sean superiores o inferiores en la escala de complejidad.



Figura 1.10. Niveles de organización biológica

Cada nivel posee características peculiares y propiedades que no pueden predecirse a partir del examen de sus componentes aislados o de otros niveles superiores o inferiores de complejidad.

A cada nivel de organización biológica le corresponden fenómenos de desorganización.

## Evolución de la enfermedad

La evolución de una enfermedad depende de la causa que la origina, del órgano donde se produce, de la extensión del proceso, en muchas ocasiones del estado general y sistema inmunológico del paciente. Por ejemplo: Si el proceso afecta órganos o tejidos donde es posible la regeneración celular, las células pueden proliferar y en ese órgano no afectarse la estructura ni la función, el mismo proceso se produce en órganos donde no es posible la regeneración celular como el cerebro, en este caso el tejido afectado no es capaz de regenerarse entonces las células afectadas son sustituidas por una proliferación de células gliales como los astrocitos, o persistir como una cavidad quística, ya que las neuronas no tienen poder para regenerarse, por pertenecer a las células permanentes.

La extensión, la localización y la capacidad funcional del tejido afectado pueden ser de gran importancia en la evolución de una enfermedad. Por ejemplo: un infarto agudo del miocardio de la cara anterior puede

evolucionar con mayores complicaciones, ya que puede afectar el sistema de conducción cardíaco, lo que no ocurriría con un infarto que se localice en la cara posterior o tabique interventricular. El descubrimiento de la terapéutica adecuada facilita una mejor o peor evolución de la enfermedad, por ejemplo el descubrimiento de la penicilina revolucionó la medicina y ayudó a contrarrestar la acción de enfermedades infecciosas bacterianas.

En el siglo pasado muchos pacientes fallecieron a causa de la tuberculosis, lepra, sífilis y otras enfermedades contagiosas que ya hoy son tratadas y los pacientes pueden ser curados, sin embargo en estos momentos no existe el tratamiento adecuado para algunas enfermedades como el SIDA, algunos procesos neoplásicos, enfermedades inmunológicas, genéticas entre otras, pero no se sabe si con el desarrollo científico de la medicina en etapas futuras ya se hable de estos procesos como enfermedades del pasado y que se descubra como prevenirlos, o como curarlos en aquellos pacientes que los padezcan.

## Métodos de estudio de la Anatomía Patológica

Los métodos de estudio de la Anatomía Patológica se clasifican en fundamentales y especiales, o investigativos (Fig. 1.11).



Figura 1.11. Métodos de estudio de la anatomía patológica

Los métodos fundamentales incluyen la biopsia, la citología y la necropsia.

Los métodos especiales o investigativos consisten en la aplicación de ramas especiales de la técnica, a algunas muestras de los métodos fundamentales (biopsia o necropsia), con el fin, de ampliar el campo de observación, poder demostrar la génesis de muchas enfermedades y así poder emitir un diagnóstico concluyente.

### Biopsia

La biopsia (del griego bios vida, ophis visión), fue creado y aplicado en 1879 por el dermatólogo francés Ernest Henri Vencer, para designar a la operación exploratoria. Consiste en separar de un ser viviente, una muestra cualquiera de tejido u órgano, tanto en forma de porción orgánica como de elementos disgregados, para su examen macroscópico y microscópico, con el propósito de determinar la naturaleza de sus alteraciones.

Es el procedimiento mediante el cual se obtiene un fragmento de tejido de un ser vivo, con el objetivo de someterlo a estudio morfológico (macro y microscópico), llegando a conclusiones diagnósticas. Resulta uno de los métodos diagnósticos más rigurosos y confiables sobre los que descansa la terapéutica a aplicar en un paciente y sirve también a su vez para evaluar la acción terapéutica. Cuando el fragmento de tejido obtenido mediante la biopsia es adecuado, suficiente y técnicamente bien elaborado, permite un diagnóstico de gran importancia para el enfermo. En general se le llama biopsia a todo el proceso incluyendo las láminas preparadas con ese fin.

**Tipos de biopsia.** Los tipos de biopsias se distinguen por el modo en que se obtiene la muestra (Fig. 1.12).



Figura 1.12. Tipos de biopsias.

Indicaciones:

1. Determinar o corroborar la naturaleza de una enfermedad, cuando clínicamente no es posible alcanzar un criterio definido, la biopsia permite establecer si se trata por ejemplo: de un proceso inflamatorio, metabólico o neoplásico. Asimismo establece o confirma un diagnóstico presuntivo y permite descartar otros posibles diagnósticos.
2. Establecer el comportamiento biológico de las neoplasias mediante la determinación de su variedad histológica que consiste en establecer si se trata de una neoplasia benigna o maligna, dato este de vital importancia en la terapéutica de los procesos tumorales y especialmente en los malignos.
3. Delimitar la extensión de una lesión. Permite determinar hasta donde ha avanzado un proceso patológico, lo que facilita se precise la presencia o no, de tumor, en los bordes de sección quirúrgica, procediendo en caso de afirmación o diagnóstico positivo, a ampliar la resección, y así garantizar una adecuada exéresis.
4. Comparar evolutivamente el curso de una enfermedad, mediante el monitoreo o tomas sucesivas de biopsias, para seguir la evolución del curso de diferentes enfermedades, realizar una valoración clínica de la respuesta de los pacientes a la terapéutica empleada y predecir un pronóstico.

Contraindicaciones: no obstante, a pesar de su importancia y utilidad, es un proceder que puede presentar limitaciones en sus posibilidades diagnósticas, o en su utilización en determinadas circunstancias:

**Biopsia incisional.** Consiste en la extirpación de un fragmento de la lesión para su estudio (Fig. 1.13). Se utiliza sobre todo en las lesiones dermatológicas inflamatorias. Si una lesión, tiene criterio de resección

debe efectuarse en su totalidad desde un inicio, no debe realizarse una biopsia incisional, pues su extirpación completa facilita el estudio en su conjunto.



Figura 1.13. Biopsia incisional. Toma de un fragmento de la lesión.

Es una biopsia de gran utilidad, aunque se deben tener presente sus contraindicaciones como:

- En nódulos tumorales, en órganos como mama o tiroides, ya que la muestra extraída puede que no interese la porción más representativa de la lesión.
- En tumores encapsulados, donde la biopsia conllevaría a la ruptura de la cápsula.
- En los tumores testiculares benignos o malignos, es mejor la exéresis total del testículo.
- Los tumores muy vascularizados, donde pudiera provocarse un sangramiento.
- Tumores de gran malignidad, que cuando son manipulados quirúrgicamente y de inicio no se extirpan de forma completa, suelen sufrir una diseminación metastásica generalizada. Por ejemplo, en el melanoma de la piel. No obstante, en estadios avanzados de la enfermedad neoplásica maligna, donde se observa gran infiltración a estructuras vecinas e invasión metastásica y es imposible realizar una biopsia excisional, es necesario hacer una toma de muestra o fragmento de la lesión o biopsia incisional, para poder conocer la variedad histológica de la neoplasia e imponer una terapéutica.

**Biopsia excisional.** Es la extirpación de la lesión completa, junto con un margen adecuado de tejido periférico sano (Fig. 1.14). Es el tipo de biopsia más

recomendable, sobre todo en las lesiones pequeñas y accesibles, las cuales pueden ser estudiadas íntegramente y establecer sus relaciones con los tejidos vecinos.



Figura 1.14. Biopsia excisional. Extirpación de la lesión completa, con margen de tejido aparentemente sano.

Algunos autores consideran la biopsia posoperatoria, como aquella que se realiza a todas las piezas u órganos que se extirpan, con el objeto de confirmar el diagnóstico, determinar con certeza la extensión del proceso, y precisar si la operación fue suficiente, insuficiente o excesiva, lo que se analiza en el comité de la calidad de intervenciones quirúrgicas.

**Biopsia por aspiración con aguja gruesa o trócar.** Es la obtención de un cilindro de tejido por medio de un trócar diseñado para tales efectos, que se introduce en un órgano afectado (Fig. 1.15). Este tipo de biopsia es útil en órganos profundos o no accesibles como: el riñón, hígado, próstata, médula ósea, pulmón. Este proceder tiene riesgos en cuanto a sangramientos, en el pulmón se puede producir un neumotórax, y a veces el fragmento que se obtiene no es representativo o suficiente para realizar un diagnóstico.

**Biopsia transoperatoria o por congelación.** Es una técnica de laboratorio muy utilizada. Es la biopsia que se realiza durante el acto quirúrgico. Su mayor valor radica en determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión, los cortes de los fragmentos de

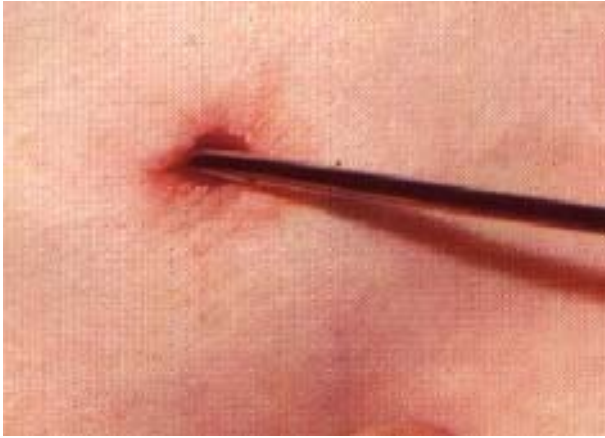


Figura 1.15. Biopsia aspirativa por trócar.

tejidos congelados, se realizan en micrótomos especiales (criostato), posteriormente se colorean con hematoxilina y eosina.

La biopsia por congelación se dice que es el método de urgencia de la Anatomía Patológica.

Es utilizada en el transcurso de la operación con fines diagnósticos de un nódulo de mama, tiroides, tumores cerebrales, pulmón, ovarios; para precisar los márgenes quirúrgicos en tumores de intestino, estómago y en otros casos que determine el cirujano. Es necesario enviar la indicación médica previa de este examen al departamento de anatomía patológica.

**Citología superficial o exfoliativa.** Es una modalidad de biopsia, muy empleada en la práctica médica. Consiste en la obtención de muestras de exudados, secreciones o líquidos de cualquier parte del organismo, para su examen microscópico, con el objeto de llegar a un diagnóstico mediante el estudio celular. Se diferencia de la biopsia en que la muestra no es un tejido estructurado, sino que son células aisladas o en grupos.

Todas las superficies de revestimiento epitelial, de cavidades del cuerpo, conductos o cavidades quísticas desprenden células.

En ocasiones podemos tomar directamente las células exfoliadas por raspado de la superficie como por ejemplo el cuello uterino. En otros casos mediante la punción con aguja fina de una cavidad quística; por arrastre de una masa líquida como en el lavado bronquial o simplemente de una secreción normal o patológica como en la mama (Fig. 1.16), por ende se utiliza en cualquier alteración o enfermedad de diversos aparatos (tejidos u órganos). El estudio microscópico de las células obtenidas de esta manera constituyen los llamados estudios citológicos, de gran importancia y

amplia aplicación para el diagnóstico precoz de enfermedades, el diagnóstico de enfermedades ya establecidas, evaluación de funcionamiento de algunos órganos y valoración de la terapéutica empleada.



Figura 1.16. Estudio de secreción mamaria.

La indicación fundamental de los exámenes citológicos es el diagnóstico del cáncer y sobre todo de sus formas precoces o pre clínicas en cualquier tejido, aunque se aplica también al estudio de las alteraciones funcionales del ovario, trastornos del embarazo y de la maduración ovular, estudios genéticos y para conocer la respuesta terapéutica de algunos tumores y su radio sensibilidad.

El valor diagnóstico de la citología exfoliativa es alto y está en estrecha relación con la calidad de las muestras, su representatividad y la calidad de la técnica empleada. Constituye un método fácil, sencillo, rápido y barato para el estudio preliminar de muchas enfermedades. En determinadas lesiones, la citología positiva de células neoplásicas, debe ser completada con la biopsia, con el objeto de determinar otras características del tumor.

Un buen examen citológico puede precisar con toda seguridad el tipo y grado de la neoplasia. Por múltiples razones, sin embargo, un examen citológico puede resultar negativo, a pesar de existir una neoplasia, sobre todo en casos en que el proceso no es visible o de fácil acceso, por lo cual, ante la existencia de sospecha, los exámenes deben ser repetidos entre dos a cinco veces, o realizarse una biopsia.

En ocasiones el resultado de un examen citológico es no útil para diagnóstico. Esto quiere decir que la muestra es muy escasa, no representativa, o que tiene artefactos técnicos al ser tomada o procesada, que impiden su estudio adecuado, lo cual significa que debe ser repetida.

El criterio de malignidad se sustenta en las alteraciones morfológicas. Los aspectos esenciales a valorar en el diagnóstico de los extendidos citológicos son la celularidad de las lesiones, la cohesividad celular, el entorno que rodea a las células y las características individuales de cada célula. Teniendo en cuenta estos elementos el resultado de un examen citológico puede ser negativo de malignidad, sospechoso (dudoso de malignidad), o positivo de malignidad en estos casos debemos tener en cuenta fundamentalmente alteraciones celulares tales como: pleomorfismo nuclear y celular, hiper cromatismo, disgregación de la cromatina nuclear, nucleolos prominentes o múltiples, pérdida de la relación núcleo/citoplasma, tamaño celular, mitosis atípicas o anormales.

Los extendidos citológicos se aplican con frecuencia en la asistencia primaria en los programas de detección precoz del cáncer y de lesiones premalignas como: el programa del cáncer cervicouterino, mama, próstata, etc.

Según la codificación con fines estadísticos, las citologías se han clasificado en:

*Orgánicas*, que a la vez se han dividido en vaginales y generales; estas últimas comprenden todas las citologías exfoliativas de las restantes localizaciones de la economía.

*Las funcionales o ciclogramas.* Se realizan en días específicos del ciclo menstrual en la mujer, se toman consecutivamente varias citologías vaginales orgánicas, y por su observación y correlación se puede determinar si la paciente ovula o no, así como otras alteraciones funcionales relacionadas. Este proceder es muy útil en los casos de consulta de infertilidad.

*Los estudios genéticos.* Con el desarrollo científico, cada día se incorporan nuevos métodos de diagnóstico, estos facilitan determinar aspectos de importancia relevante para las futuras generaciones, dentro de estos estudios en la etapa prenatal, pudiéramos mencionar los que se realizan al líquido amniótico y otros componentes como la sangre fetal (cordocentesis) y las vellosidades coriales mediante biopsia coriónica.

Estos estudios pueden ser directos e indirectos. Los estudios de las enzimas pueden evidenciar diferentes errores del metabolismo como en: la fibrosis quística, mucopolisacaridosis, estudios moleculares como en: la sickleemia, la enfermedad de Duchenne y la hemofilia y estudios del cariotipo donde se evidencian resultados de mutaciones cromosómicas como: trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18, monosomía del X y diversos cariotipos alterados. Las muestras obtenidas para

estudio genético después del nacimiento, se realizan a través de la sangre periférica, facilitando el estudio del cariotipo, cromatina sexual y FISH.

*Las improntas.* consisten en el estudio citológico del frotis correspondiente a una muestra de tejido que se comprime en fresco en una laminilla porta-objeto (Fig. 1.17). Este proceder es muy útil en el estudio de la patología ganglionar y de mama.

En la actualidad también es muy usado combinándola con la técnica de congelación.



Figura 1.17. Impronta nódulo de mama.

*El Scratch.* Se realiza mediante la toma de un pequeño fragmento de tejido con scratch o aplastamiento, es utilizada en: ganglios linfáticos, tumores nerviosos y otros tumores, fijado en alcohol absoluto y coloreado con H/E, permite al patólogo emitir un diagnóstico en breves minutos y así el cirujano sabrá la conducta a seguir en la operación.

La citología exfoliativa como método diagnóstico: aplicaciones, ventajas y limitaciones.

Ya se ha referido con anterioridad la utilización de la citología exfoliativa tanto vaginal como general, teniendo en cuenta la importancia del programa de detección precoz del cáncer cervicouterino se hace referencia a algunos aspectos relacionados con este.

El principio del método citológico es el siguiente: tratar de comparar la imagen observada al microscopio con la imagen normal, gravada en la memoria del observador. Este debe realizar comparaciones entre la imagen normal (citología normal) o las discrepancias (citología patológica), la que debe ser analizada minuciosamente. Este principio destaca la importancia del conocimiento de la citología y de la histología.

En muchos trabajos realizados, desde 1845, con el atlas de Donné o el libro de Pouchet (1947), existen ilustraciones de las células vaginales. Los trabajos de Schauenstein (1908) y de Rubin (1910) relatan las lesiones histológicas precancerosas de cuello uterino. Ellos sugieren que el cáncer invasivo es precedido por esas lesiones y establecen así las bases anatomopatológicas de la futura pesquisa citológica. Hinselmann (1925) indica con exactitud la localización anatómica de las lesiones cancerosas gracias al desarrollo del colposcopio. En 1928 Papanicolaou describela presencia de células cancerosas en los extendidos vaginales y comienza el interés del método citológico en el diagnóstico del cáncer de cuello uterino. R. Meyer (1930) muestra la importancia de la biopsia para el diagnóstico de certeza del cáncer.

La evolución clínica imprevisible de esas lesiones es definida en diversos trabajos durante los años 1950-1960. La patología de cuello uterino se basa fundamentalmente para su diagnóstico en tres elementos claves que son: la citología, colposcopia y biopsia (Fig. 1.18), demuestra que el pesquiasaje y el tratamiento de las lesiones premalignas reducen la tasa de cáncer invasivo del cuello uterino.

Las lesiones precancerosas no tratadas persisten, se agravan o regresan en porcentajes que varían según diferentes autores y según la gravedad de la lesión inicial.

Es necesario el control de las pacientes, con la realización sistemática del examen citológico de cuello uterino en sus áreas de salud, según corresponda; esto influirá en una detección de las lesiones en estadios

tempranos o premalignos, mediante el estudio de las células exo y endocervicales, lo que favorece a la disminución de la morbimortalidad por este cáncer; proceso que se encuentra entre las primeras causas de muerte en la mujer en el mundo. Además facilitará en muchos casos determinar la causa que con mayor frecuencia produce estas lesiones que es la infección por Papiloma Virus Humano (VPH), a tener en cuenta que los virus de alto riesgo oncogénico producen las lesiones de alto grado y los carcinomas, siendo los más frecuentes el VPH 16 y 18 demostrados en el 70 % de los casos. Mientras que las lesiones de bajo grado son producidas por virus considerados de bajo riesgo oncogénico, dentro de los que se encuentran los VPH 6 y 11, demostrados en el 90 % de los casos.

**Ventajas.** La citología tanto vaginal como general ofrece múltiples ventajas como:

1. Permite llegar al diagnóstico de las lesiones neoplásicas incipientes.
2. Puede aplicarse para efectuar diagnóstico de población en masa.
3. El procedimiento es inocuo para la paciente.
4. Su aplicación es fácil y de bajo costo.
5. Puede repetirse cuantas veces sea necesario.

**Limitaciones.** La citología confronta 2 serias limitaciones:

1. El conocimiento, capacidad diagnóstica y experiencia del citopatólogo.
2. Las limitaciones propias del nivel morfológico, como grado de infiltración a estructuras vecinas, toma de vasos sanguíneos, etc.

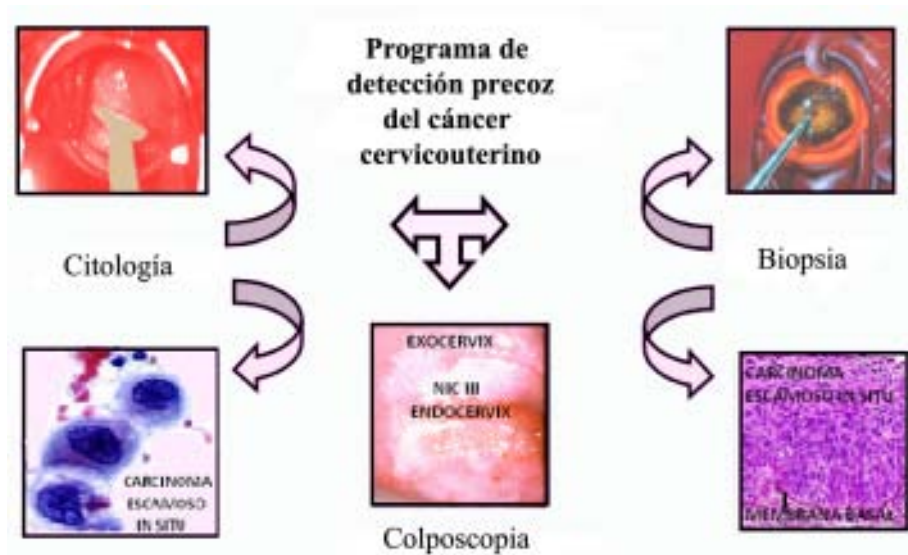


Figura 1.18. Método de diagnóstico utilizados en el programa de diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino.



Es por el motivo anteriormente expuesto, que en determinadas lesiones, la citología positiva de células neoplásicas, debe ser complementada con la biopsia.

**La Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).** Es llamada por diversos nombres, como CAAF, de citología por punción con aguja fina, PAAF, de punción aspirativa con aguja fina. Tiene el propósito de obtener en un ser vivo, material diagnóstico para estudio morfológico de tejidos u órganos que normalmente no descaman células, mediante la punción y movimientos de una aguja fina, seguida de succión con una jeringuilla plástica, de forma tal que se extraen células, material de intersticio y diminutos fragmentos de tejidos en lesiones palpables y de fácil acceso, como nódulos de mama, tiroides, ganglios linfáticos o guiados por equipos imagenológicos en cualquier lesión profunda en órganos como: hígado, pulmón. En la mayoría de las ocasiones provoca pocas molestias y riesgos para el paciente, determinando en muchos casos el diagnóstico, sin necesidad de que se realice una intervención quirúrgica como: en la mayoría de los quistes de mama, neoplasias metastásicas, con una menor agresividad para el paciente y un menor costo en el diagnóstico.

Este proceder que constituye una combinación de estudio citológico e histológico, ha tenido una amplia aceptación entre clínicos y patólogos, pues se pueden obtener diagnósticos rápidos o al menos una orientación diagnóstica, además de obtener material útil en algunos casos para estudios inmunológicos o genéticos moleculares.

Esta investigación ha sido utilizada en el programa de detección del cáncer de mama (Fig. 1.19).



Figura 1.19. Punción aspirativa con aguja fija de nódulo de mama

La BAAF se realiza a toda paciente que presenta a la palpación un área nodular ó con tendencia nodular en la mama, así como aquellas que a través de la mamografía se detecten alteraciones radiológicas sospechosas de lesiones proliferativas o lesiones malignas.

A través de este método se determina si se trata de una lesión benigna, maligna o proliferativas con atipia (lesiones premalignas), que le permitirán al médico de asistencia tomar una conducta correcta en cada caso.

Estas mujeres que presentan una lesión de mama, ya sea detectada por la mamografía, la palpación o ultrasonido (Fig. 1.20), son atendidas en una consulta multidisciplinaria centralizada, en la que participan el cirujano, radiólogo, oncólogo y patólogo; y en conjunto se decide entre todos después de analizado cada caso la conducta a seguir.

*Aplicaciones de la BAAF.* La indicación fundamental para la BAAF es una masa tumoral, palpable o visible por cualquier método y para lo cual las posibilidades diagnósticas son ilimitadas, ya que en las muestras se pueden utilizar diversidad de métodos especiales o investigativos. Existen otras indicaciones importantes, tales como:

- En caso de una lesión quística permite el drenaje terapéutico.
- En los nódulos múltiples permite la evaluación de los mismos.
- En caso de lesiones inoperables, facilita el diagnóstico antes de la radioterapia.

*Ventajas:* la BAAF tiene la ventaja de que puede aplicarse a cualquier lesión, ya sea superficial y de fácil acceso, como: ganglios linfáticos, tiroides, mama, partes blandas o profunda como: hígado, páncreas, pulmón, ovario, colon, próstata, riñón, suprarrenal, donde son guiadas por equipos imagenológicos. Este método causa muy pocas molestias y riesgo para el paciente. Su empleo masivo y diversificado como método diagnóstico, ofrece múltiples ventajas económicas y de beneficio para el paciente.

La calidad en el diagnóstico descansa en 3 principios fundamentales:

1. Calidad de la muestra, dada por la exactitud en la toma de la muestra, la fijación inmediata y la correcta coloración.
2. Datos clínicos y buena correlación clínico-imagenológica-patológica.
3. Entrenamiento y experiencia del patólogo.

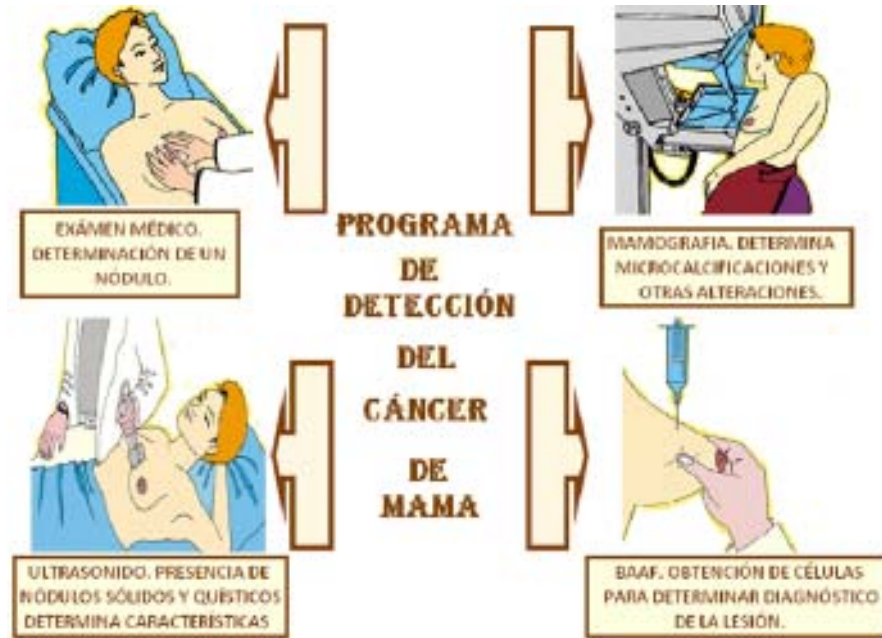


Figura 1.20. Investigaciones realizadas para el diagnóstico de las lesiones de mama.

**La biopsia por curetaje o legrado.** Es aquella que se realiza mediante el empleo de la cureta o cucharilla u otro instrumental apropiado, que permite extraer el tejido de revestimiento de una cavidad, conducto u orificio. El ejemplo clásico es el legrado endometrial de la cavidad uterina, el legrado de tejido óseo en una lesión tumoral de hueso o la extracción de múltiples fragmentos de tejido prostático en la resección transuretral de una hiperplasia fibroadenomatosa de la próstata.

**La biopsia por ponche (o por ponchamiento).** Es aquella que se realiza con los instrumentos específicos que permiten la toma de un pequeño fragmento de tejido por ponchaje o ponchamiento. Es el proceder utilizado con mayor frecuencia por los gastroenterólogos en la endoscopia digestiva superior con toma de muestra de esófago, estómago, duodeno y yeyuno, o por los proctólogos en la endoscopia digestiva inferior en lesiones de colon o recto, los neumólogos la utilizan para la toma de muestra en las lesiones bronquiales pulmonares detectadas en la broncoscopia, los ginecólogos mediante la colposcopia determinan las lesiones del cuello uterino y utilizan el ponche para la obtención de la muestra a estudiar, los urólogos la utilizan en las lesiones de vejiga observadas mediante la cistoscopia.

Clasificación de las biopsias según el procesamiento histopatológico:

1. Biopsias por inclusión en parafina, cuyo procesamiento demora como promedio de 5 a 7 días.
2. Biopsias por congelación, es un diagnóstico rápido e inmediato, demora alrededor de 10 min.

**Importancia del diagnóstico biopsico.** La biopsia permite establecer, confirmar o modificar los diagnósticos clínicos o quirúrgicos. Existen comisiones en los hospitales que califican las intervenciones quirúrgicas con vistas a su evaluación según la coincidencia diagnóstica y la adecuada extirpación de los tejidos.

La biopsia es de gran valor, al permitirnos llegar a un diagnóstico en el mayor por ciento de los casos, en el transcurso de la enfermedad, determinando con gran exactitud las causas, que la producen. Facilita conocer si existe extensión tumoral a determinado límite de un tejido supuestamente sano. Resulta uno de los métodos más rigurosos y confiables, constituyendo un arma poderosa para beneficio del enfermo, siempre que se cumpla con la calidad y representatividad de la toma de la muestra, se procese con todos los requerimiento de la técnica y se diagnostique con rigor científico, permitiendo tomar una conducta terapéutica correcta, ya sea medicamentosa, por radiaciones o quirúrgica y establecer un pronóstico para el enfermo.

**Importancia de los datos clínicos y el llenado correcto de la solicitud de biopsia.** Cuando el médico de asistencia indica o realiza una biopsia debe llenar el modelo de solicitud de la investigación. Cada biopsia debe enviarse al departamento de anatomía patológica con este modelo, el que debe plasmar además de los datos generales del paciente, los principales datos clínicos y de la lesión, con una síntesis breve del proceso que se investiga y los resultados más significativos de los exámenes complementarios realizados. Cuando el patólogo tiene dudas sobre el proceso

que se estudia, es necesaria una entrevista con el médico de asistencia ó con el propio paciente si fuera necesario para establecer una correlación clínico-patológica adecuada, de gran valor e importancia para un diagnóstico más completo y preciso del trastorno estudiado.

Es fundamental la conservación adecuada del espécimen enviado. Por ello es de esencial importancia el envío al Departamento de Anatomía Patológica de la solicitud de biopsia correctamente llenada y adecuadamente conservada la pieza.

## Necropsia o autopsia

La necropsia (del griego nekros, cadáver y ophis, visión u observación), consiste en el estudio de un cadáver mediante su observación cuidadosa, incluyendo la apertura de sus cavidades esplácnicas y el estudio cuidadoso de todos sus órganos y tejidos, con el objeto de hallar las causas de la muerte y resolver los problemas tanto de Anatomía Patológica como de Medicina Legal. La necropsia es el método diagnóstico que permite determinar la causa o causas que pudieron desencadenar la muerte.

En Cuba, este proceder se realiza entre el 50-60 % de los fallecidos ingresados. El informe de todos estos datos constituye un documento que se denomina Protocolo de Necropsia. Este debe ser confeccionado, previo un estudio detallado por el patólogo de la historia clínica del fallecido, de la cual hará un resumen como elemento inicial del protocolo. Tendrá una descripción cuidadosa de todas las alteraciones encontradas, tanto macroscópicas como microscópicas; en caso de que se realicen investigaciones especiales como bacteriológica, virológica, micológica, histoquímica, microscopia electrónica se deberá colocar el resultado de las mismas, así como cuando sea posible la ilustración fotográfica de los hallazgos más significativos y una correlación anatomoclínica rigurosa, que explique todo el proceso desde su comienzo hasta su resultado final.

La necropsia se clasifica en: necropsia clínica y médico legal.

*Necropsia clínica.* Cuando la misma persigue esclarecer las causas de muerte como consecuencia de una enfermedad natural.

*Necropsia médico legal.* Cuando la muerte corresponde con hechos violentos o estos se sospechen, siendo necesario dilucidar las causas de muerte provocada o violenta por ejemplo: suicidio, homicidio, accidentes de tránsito o trabajo.

La primera se realiza generalmente en la sala de autopsias de un centro hospitalario por el médico patólogo, mientras que la segunda se efectúa en centros destinados a este fin vinculados con las autoridades policiales, y la efectúa el médico legal o forense.

También las necropsias pueden clasificarse en: completa o incompleta, este último término se emplea, cuando el estudio se dirige a una parte del cadáver o se lleva a cabo un estudio superficial, ya sea el examen externo, o solo el estudio macroscópico.

Por todo lo anteriormente expuesto, podemos afirmar que la necropsia constituye el estudio más completo del enfermo (fallecido) y la enfermedad, y el mejor método para garantizar la calidad del trabajo médico.

## Técnicas generales de laboratorio de la Anatomía Patológica

La técnica histopatológica y citológica, se define como toda la serie de procedimientos y pasos que tienen por objeto la preparación de los tejidos y células para su observación microscópica, que permita realizar un diagnóstico. La técnica histopatológica se utiliza para el procesamiento y preparación de los tejidos para su observación histológica.

### Técnica histopatológica

La mayor parte de estos pasos se efectúan en el laboratorio, pero se puede afirmar que el proceso comienza en el momento en que el médico o el cirujano obtienen una muestra para enviar a estudio.

**La fijación. Importancia de una fijación adecuada.** La fijación es el primer paso después de la obtención de la muestra para estudio. Este primer paso, de gran importancia para la mayoría de los estudios, consiste en someter al tejido separado de un cuerpo vivo o del cadáver, a la acción de una sustancia fijadora, que produce estabilización del mismo, con detención de la degradación y coagulación de las proteínas celulares; es una solución cuyos compuestos alteran la estructura química de las proteínas, dándole mayor rigidez a sus cadenas polipeptídicas por el establecimiento de nuevos enlaces entre ellas, principalmente di sulfúricos. Por esta razón, mantienen los tejidos con la apariencia muy cercana al estado que tenían en vida, deteniendo casi en su totalidad los fenómenos líticos que ocurrirían si se mantuvieran en estado normal. Esto permite la conservación y posterior estudio.

Los fijadores pueden ser físicos o químicos.

Dentro de los físicos encontramos: frío, aire, calor y desecación.

Los químicos se dividen en simples y compuestos: los fijadores simples son aquellos que están constituidos por una sola solución fijadora:

- Formol: es el fijador por excelencia en los departamentos de anatomía patológica, se utiliza al 10%.
- Alcohol de 70 ó 95%: se utiliza para la fijación de glucógeno, también es el mejor fijador para las fibras colágenas, pero es muy caro y endurece demasiado el tejido.
- Acetona: se utiliza en las técnicas enzimáticas y de inmunohistoquímica.
- Tetraóxido de osmio: es un fijador para las grasas, se utiliza en la microscopía electrónica como medio de contraste y demuestra muy bien las vainas de mielina en los axones. Penetra muy bien en el tejido conservando las piezas por tiempo indefinido.

Los fijadores especiales están en dependencia de los distintos tipos de tejidos y/o estructuras que se quieren estudiar como el Bouin en el que se utiliza el ácido pícrico y el fijador de Zenker con la solución madre de Zenker y otras combinaciones.

Requisitos fundamentales para una fijación adecuada de los tejidos:

- Fragmentos que no sobrepasen los 5 mm de espesor.
- Proporción fijador / tejido (10 / 1), algunos consideran que debe ser de 10 a 20/1.
- Mantener el tejido en el fijador al menos durante 24 horas para que la fijación sea adecuada.

Los fragmentos obtenidos, bien identificados, después de fijados, se colocan en el procesador de tejidos (Fig. 1.21), que es un equipo eléctrico-automático que contiene 12 vasos donde se realiza la función de deshidratación, aclaración e imbibición en parafina. Los primero 6 vasos son de alcoholes de gradación creciente (70 %, 80 %, 90 % y 3 vasos de alcohol absoluto) encargados de deshidratar los tejidos, lo que produce retracción y endurecimiento del tejido. El alcohol no es miscible con la parafina, por lo que se necesita una sustancia intermedia entre el alcohol y la parafina, siendo utilizado el xilol, 4 vasos del equipo contienen esta sustancia y 2 con parafina líquida a no más de 60 °C.

Al pasar los tejidos por el alcohol, estos se deshidratan, y este ocupa el lugar que tenía el agua en las células (80 % de la célula está compuesta de agua),



Figura 1.21. Procesador automático de tejido.

seguidamente el xilol desplaza al alcohol y ocupa su lugar dándole consistencia y aclaración al tejido. Posteriormente la parafina sustituye al xilol, en el primer vaso y el segundo elimina los residuos de xilol que hayan quedado y el tejido queda embebido en parafina, lo que le da consistencia para posteriormente ser incluido.

**Inclusión en parafina.** Una vez procesados los fragmentos se incluyen, para la realización de este paso se utiliza el dispensador de parafina o un mechero, que mantiene la parafina en estado líquido y moldes metálicos que se colocan sobre una placa, se vierte la parafina líquida y se introduce en el fondo y centro del molde el fragmento de tejido colocándolo por la superficie más lisa hacia el fondo, con el objetivo de que en el momento de obtener el corte, este se obtenga completo, este bloque se identifica con el número de la pieza que se está incluyendo en uno o varios bloques dependiendo del número de fragmentos de tejido en cada caso. Al solidificarse la parafina el tejido queda embebido formándose los bloques de parafina (Fig. 1.22).



alcohol de 80 %, alcohol de 70 % y agua corriente, que es donde se completa la hidratación para colorear (Fig. 1.25).



Figura 1.25. Técnica de coloración. Tabla con alcohol, xilol y colorante de hematoxilina y osina.

La técnica de coloración más utilizada para los diferentes tejidos y estructuras celulares, es la de hematoxilina y eosina. Hematoxilina tiñe el núcleo de azul oscuro (basófilo) y la eosina tiñe el citoplasma de color rosa (eosinófilo) (Fig 1.26).

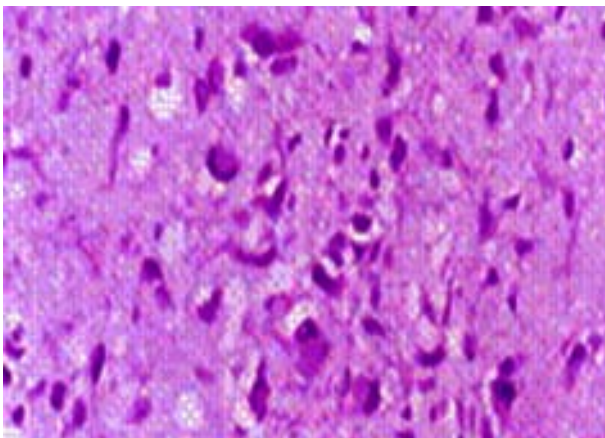


Figura 1.26. Técnica de coloración hematoxilina y eosina H/E. Núcleo azul oscuro (H) y citoplasma (E).

Una vez teñidos los tejidos, se realiza el montaje de las preparaciones en láminas para su observación microscópica, diagnóstico y posterior preservación.

Cuando es necesario estas técnicas son complementadas por otras técnicas especiales que ponen de

manifiesto diferentes componentes celulares como son: los elementos de secreción citoplasmática, pigmentos, elementos fagocitados, estructuras extracelulares, como son los mucopolisacáridos, fibras reticulares o precolágenas, colágenas y elásticas y muchos otros elementos. Las más utilizadas son el PAS (Ácido Peryódico de Schiff) para mucopolisacáridos, membrana basal, glucógeno; el Van Gies y las Tricrómicas para tejido colágeno; el Sudan III, IV, *Oil Red* para grasas; el Verhoeff para fibras elásticas. Técnicas para la identificación de microorganismos, como el Fite-Faraco, para la lepra; el Zielh-Neelsen para el bacilo tuberculoso; y otras técnicas más complejas que consisten en producir reacciones químicas por medio de reactivos, que en presencia de determinados componentes celulares o hísticos, dan lugar a productos de reacción que ponen de manifiesto a estos componentes, y que permiten una alta especificidad al diagnóstico microscópico.

A continuación se muestran algunas de las coloraciones especiales más utilizadas (Cuadro 1.1).

Además, de estas coloraciones, existe otro grupo de coloraciones especiales como son:

- Coloración de Brown Brenn:
  - Espiroquetas (Negro)
  - Bact. Gram (+) (Azul)
  - Bact. Gram (-) (Rojo)
- Coloración de Hematoxilina de Shorr:
  - Cuerpos de inclusión (Rojo brillante)
  - Tejido Conectivo (Verde claro)
  - Músculo (Rojo)
  - Queratina (Naranja)
  - Eritrocitos (Rojo naranja)
  - Núcleos (Azul)
- Coloración de May Grunwald Giemsa (para elementos hematológicos):
  - Núcleos (Rojo violeta o Púrpura)
  - Citoplasma (Azul)
  - Citoplasma policromático (Gris azul o Rosado)
  - Gránulos de PMN neutrófilos (Gris)
  - Gránulos de PMN eosinófilos (Naranja o Pardo)
- Coloración de Giemsa (modificado):
  - Mastocitos (Violeta)
  - Núcleos (Azul)
  - Eosinófilos (Naranja o Rojo)
  - Citoplasma (Azul grisáceo o Malva Rojo Rosado)
- Coloración de Verde metilo pironina y Alcian Blue:
  - Citoplasma y gránulos de mastocitos (Azulado brillante)
  - Otros mucopolisacáridos sulfatados (verde- azul)

Cuadro 1.1. Coloraciones especiales.

<b>Componentes hísticos y celulares</b>	<b>Colorante</b>	<b>Coloración</b>
Grasas neutras y ácidos grasos	Sulfato de Azul de Nilo	Rosado
Grasas	Sulfato de Azul de Nilo	Azul violáceo
	Sudán III y IV	Rojo- naranja
	Oil Red	Rojo
	Sudán Negro	Negro
Glucógeno (Testículo. T de Ewing )	PAS	Rojo
Glucógeno	Mucicarmin de Best.	Rojo
Hongos y membrana basal	PAS	Rojo
	Plata Metanamina.	Negro
Mucopolisacáridos neutros	PAS	Rojo o margenta
Mucopolisacáridos ácidos	Azul Alcian	Azul
	Hierro Coloidal	Azul
Colágeno	Van Gieson (Tej. Fibroso)	Rojo
	Tricrómica de Masson (Fibrosis –Reticulina)	Verde
	Tricrómica de Mallory	Azul
	Hematoxilina fosfotúngstica	Rojo
Fibra muscular	Tricrómica de Masson	Rojo
	Tricrómica de Mallory	Rojo
Fibra músculo estriado y liso	Hematoxilina fosfotúngstica	Azul
Fibra elástica	Verhoeff	Negro
	Van Gieson	Marrón
Cartílago y hueso	Hematoxilina fosfotúngstica	Rojo
Células endocrinas	Hematoxilina férrica	Negro
Mielina	Luxol-Fast- Blue	Azul o verde
Células nerviosas	Coloración de tionina para sustancia de NISSL	Azul brillante
Fibra reticular	Reticulo de Gomory	Negro
Mucoproteínas	Mucicarmin de Mayer (mucina)	Rojo
Melanina	Masson - Fontana	Negro
Melanocitos	Dopa	Gránulos oscuros
Bilirrubina (bilis)	Fouchet	Verde olivo
Sales de calcio	Von Kossa	Negro
Hemosiderina (Fe)	Pers (Azul de Prusia)	Azul
Bacilo tuberculoso	Zielh Neelsen (bacilos)	Rojo
Bacilos de La lepra	Fite Faraco	Rojo
Helicobacter pylori	FucsinaGiemsa (bacterias)	Rosadoazul intenso
Ameba	Giemsa	Azul
	Hematoxilina de Harris (Eritrocitos fagocitados)	Rosado
Leptospira	Coloración Argéntica	Negro
Amiloide	Rojo Congo	Rojo o rosado
	Cristal Violeta	Rojo púrpura
Citologías	Papanicolaou (Queratina)	Citoplasma Anaranjado
Neuronas, astrocitos, microglia y fibras nerviosas	Impregnación Argéntica de Río Ortega (cortes por congelación)	Carmelita a negro
Gránulos argirófilos	Técnica de Grimelius	Negro a dorado

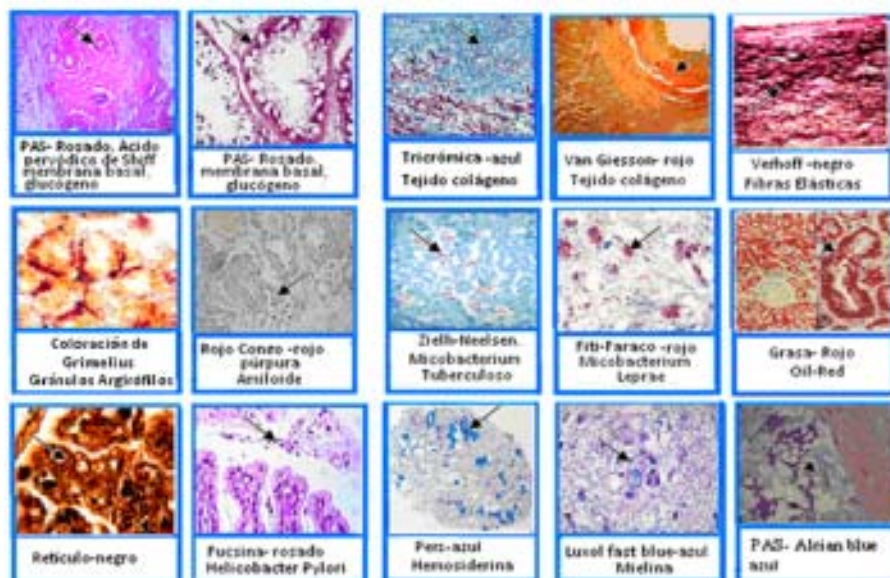


Figura 1.27. Algunas de las coloraciones especiales

En la figura 1.27 se observan algunas de las coloraciones especiales que más se usan en los departamentos de Anatomía patológica. En este ejemplo se evidencia la textura que obtienen los tejidos una vez aplicado la técnica de coloración según la sustancia empleada.

Se han realizado estudios que aplican las coloraciones especiales a los agentes infecciosos, a continuación se exponen tres tablas del estudio rea-

lizado por Walwyn y colaboradores, donde se relacionan en la primera la técnica histológica con el agente infeccioso y la tinción de identificación. La segunda tipo de germen y las coloraciones que se pueden emplear en cada uno de ellos y la tercera que se refiere al germen por histología y las coloraciones especiales y convencionales más usadas. (Cuadros 1.2, 1.3 y 1.4).

Cuadro 1.2. Técnicas histológicas según grupo de agentes infecciosos y forma de identificación

Técnica histológica	Agente infeccioso	Tinción de identificación
Brown Brenn	Bacterias grampositivas	Azul
	Bacterias gramnegativas	Rojo
Verde metilo	Bacterias gramnegativas	Rojo
Pironina	Grampositivas	Violeta
Glenn	Gramnegativas	Rojo
PAS	Hongos	Rosado
Ziehl Nielsen	Bacilos	Rojo
	Parásitos	
	Algunos hongos	
Gridley's	Hongos	Variable
Mucicarmin	Hongos	Rojo
Giemsa	Parásitos	Violeta
Levaditis	Espiroquetas	Negro
Hematoxilina/eosina	Hongos	Carmelita, rosado
	Bacterias	Violeta
	Parásitos	Variable
	Inclusiones virales	Variable
Plata metenamina	Hongos	Negro
	Espiroquetas	Azul
Warthin Starry	Espiroquetas	Negro



Cuadro 1.3. Tipo de gérmenes y coloraciones utilizadas

Germen	Coloraciones								
	H/E	Glenn	Plata	Brown	Brenn	Gram	Pironina	PAS	Otras
<b>Bacterias</b>									
<b>Cocos grampositivos</b>									
<i>Streptococcus N.</i>		X			X	X			
<i>Staphylococcus</i>		X			X	X			
Neumococo					X	X			
Enterococo					X	X			
<b>Cocos gramnegativos</b>									
Meningococo		X				X	X		
Gonococo		X				X	X		
<b>Bacilos grampositivos</b>									
<i>Clostridium</i>	X		X	X	X				
<i>Actinomyces</i>	X		X	X	X			X	
<b>Bacilos gramnegativos</b>									
<i>Klepsiella</i>		X		X			X		
<i>Haemophilus</i>		X		X			X		
<i>E. coli</i>		X	X						
Piocianico(Pseudomona)		X		X	X	X	X		
<i>Proteus</i>		X		X					
Enterobacter		X		X					
<i>Salmonella</i>		X		X	X				
Espirilos	X		X						Levaditi

Cuadro 1.4. Identificación de gérmenes según tipo de agente causal y técnica histológica empleada

Germen por histología	Coloraciones especiales y convencionales más usadas						
	H/E	Gram	Glenn	Brown	Brenn	Plata	PAS
Diplococos grampositivos encapsulado		X	X				
Bacilos grampositivos	X	X			X	X	
Bacilos gramnegativos		X	X				
Cocos gramnegativos		X	X				
Cocos grampositivos		X	X		X		
Hongo ( <i>Candida albicans</i> )	X					X	X
Inclusión viral (CMV, herpes V)	X						X
Insecto ( <i>Sarcoptes scabiei</i> )	X						X

**Biopsia por congelación.** Independiente de su utilización en el transoperatorio o durante el acto quirúrgico, los cortes por congelación tienen otras aplicaciones como: la utilización en las técnicas para la demostración de grasas en los tejidos, ya que en el procesamiento de rutina el xilol, disuelve estas sustancias y no se hacen visibles. Muchas técnicas histo-químicas se realizan en cortes de tejidos congelados.

El fragmento de tejido obtenido se envía de inmediato al laboratorio de Anatomía Patológica para ser procesado mediante congelación con sustancias congelantes como el: CO<sub>2</sub>, el nitrógeno líquido (N<sub>2</sub>), el

isopentano y otros, de modo que es posible llegar a un diagnóstico rápido para la toma de una decisión sobre el tratamiento a seguir. El diagnóstico debe tenerse aproximadamente a los 10 min. Su mayor valor radica en determinar la naturaleza benigna o maligna de una lesión.

Los cortes de los fragmentos de tejidos congelados, se realizan en micrótomos especiales (criostat), posteriormente se colorean con hematoxilina y eosina. Las láminas coloreadas son diagnosticadas por microscopía convencional y su resultado sería: negativo, diferido por parafina o positivo de malignidad (Fig. 1.28).



Figura 1.28. Biopsia por congelación.

En este último caso, el diagnóstico conlleva a una conducta quirúrgica de mayores proporciones o de extirpaciones radicales de órganos en el mismo transcurso de la intervención quirúrgica, evitando así otro riesgo quirúrgico y anestésico al paciente; es por ello que este tipo de biopsia tiene una gran trascendencia e implica una gran responsabilidad para el patólogo. Ante un resultado dudoso en este estudio, se deben diferir las conclusiones para el examen detallado con la técnica de inclusión en parafina, que tarda unos días más pero da detalles más completos. En la actualidad las improntas también son muy utilizadas.

### Técnica citológica

Las técnicas citológicas son procedimientos utilizados para el procesamiento y preparación de los extendidos celulares, se realizan en: exudados, material de punción, secreción, líquido, o un sedimento de este, se extiende sobre láminas portaobjetos, se procede a su fijación, por cualquier fijador adecuado como es el alcohol, el éter, la acetona.

En el caso del estudio de los líquidos (pleural, ascítico, pericárdico, cefalorraquídeo, orina, contenidos de quistes, entre otros, es necesario enviar inmediatamente al departamento de anatomía patológica, con el fin de centrifugar y obtener el precipitado para extender, fijar, colorear y diagnosticar.

Cuando se realiza un estudio citológico por raspado, como es el caso de la prueba citológica cervicovaginal, o de secreciones como en la mama, se realiza el extendido en la lámina, se fija inmediatamente generalmente con nebulizador que contiene el agente fijador y se colorea en el caso de la muestra de cuello uterino con la técnica de Papanicolaou. Los exámenes citológicos de otros tejidos se tiñen con hematoxilina-eosina u otra coloración.

### Métodos especiales o investigativos en Anatomía Patológica. Su importancia en el diagnóstico definitivo

A las ramas clásicas de la Anatomía Patológica, la Histología y la Citología se añaden otras como la Bioquímica, la Genética, la Inmunología, la Microbiología, la Radiología, con lo cual se profundizan y completan los conocimientos sobre los diferentes procesos patológicos. Además se aplican otras ramas especiales de la técnica que son necesarias a veces para poder arribar a un diagnóstico concluyente en determinadas enfermedades. Estos procedimientos requieren de una alta tecnología, de personal entrenado, y reactivos o marcadores especiales.

Entre los métodos especiales o investigativos de la Anatomía Patológica podemos citar:

- Histoquímica.
- Fluorescencia.
- Microscopia electrónica.
- Historradiografía.
- Inmunohistoquímica.
- Inmunofluorescencia.
- Anticuerpos monoclonales.
- Cultivo de tejidos.
- Morfometría.
- Hibridación *in situ*.
- Citometría de flujo.

**Histoquímica.** Un campo extenso de trabajo lo constituye la Histoquímica, con el empleo de reacciones que permite la identificación y localización de sustancias químicas como: enzimas, mucopolisacáridos, productos de secreción o almacenamiento celular, alteraciones de los organelos y otros cambios en los tejidos y sus células en escala microscópica y ultramicroscópica que contribuyen al estudio de los conocimientos en la enfermedad (Fig. 1.29).

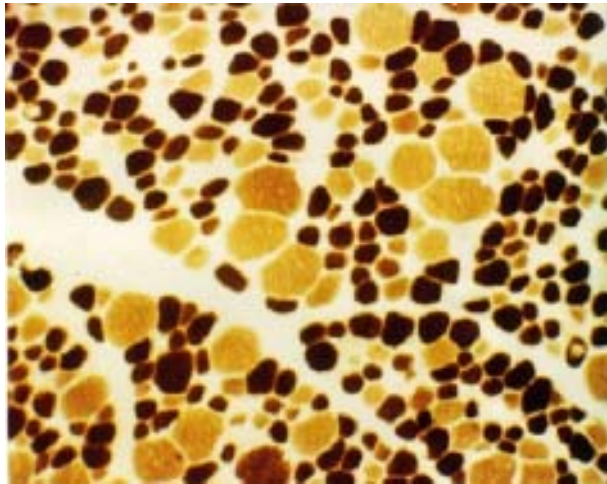


Figura 1.29. Histoquímica. Técnica de ATPasa en el estudio de las enfermedades musculares.

**Fluorescencia.** Es un método histoquímico que se basa en la peculiaridad de ciertos compuestos que pueden absorber la luz, sobre todo los rayos ultravioleta., entrando sus electrones en un estado de excitación rico en energía, para luego retornar a un estado basal, liberando así esta energía en forma de luz de una longitud de onda mayor que la que lo excitó y que es visible al ojo humano. Con microscopio óptico provisto de fuente de luz ultravioleta y un condensador de campo oscuro, se puede descubrir en los tejidos sustancias que tienen la propiedad de ser fluorescentes con coloraciones especiales para hacerlos evidentes (Fig. 1.30).

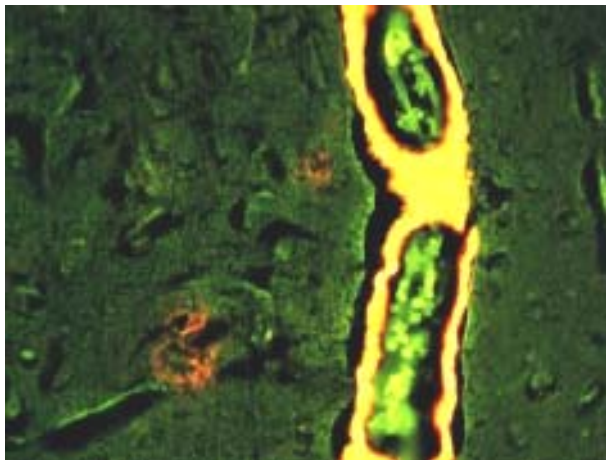


Figura 1.30. Fluorescencia. Amiloidosis cerebral.

**Microscopia electrónica.** El microscopio electrónico visualiza detalles de estructura celular que no son observados al microscopio óptico. La luz visible es sustituida por bandas de electrones y las lentes de vidrio son sustituidas por lentes magnéticas. La resolución

del microscopio electrónico es 400 veces superior a la del microscopio óptico y 200 000 veces superior a la del ojo humano (Fig. 1.31). El microscopio electrónico por trasmisión usa cortes de tejido ultrafino (0,1  $\mu$ m).



Figura 1.31. Microscopio electrónico.

El microscopio electrónico por barrido, examina fragmentos de tejido; la superficie de tejido es barrida por una banda de electrones que reconstituye una imagen tridimensional. Es de gran importancia en el estudio ultraestructural de muchos procesos (Fig. 1.32). Es una técnica que permite observar detalles ultraestructurales de la célula (estructura submicroscópica).

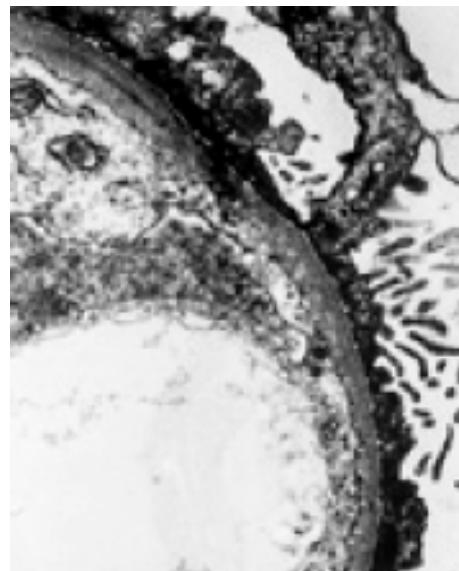


Figura 1.32. Corte ultraestructural glomérulo. Enfermedad por cambio mínimo.

La microscopía electrónica es particularmente útil en el diagnóstico de neoplasias malignas, ya que permite identificar la estirpe o diferenciación de una neoplasia. Por ejemplo, al demostrar elementos de diferenciación no apreciables al microscopio óptico como desmosomas, propios de las células epiteliales, que orientan hacia carcinoma, microvellosidades bien desarrolladas, que sugieren adenocarcinoma.

También se utiliza para el diagnóstico de las enfermedades de los glomérulos. La figura 1.33, muestra un corte ultraestructural de glomérulo en una enfermedad por cambio mínimo. Microscopio de transmisión.

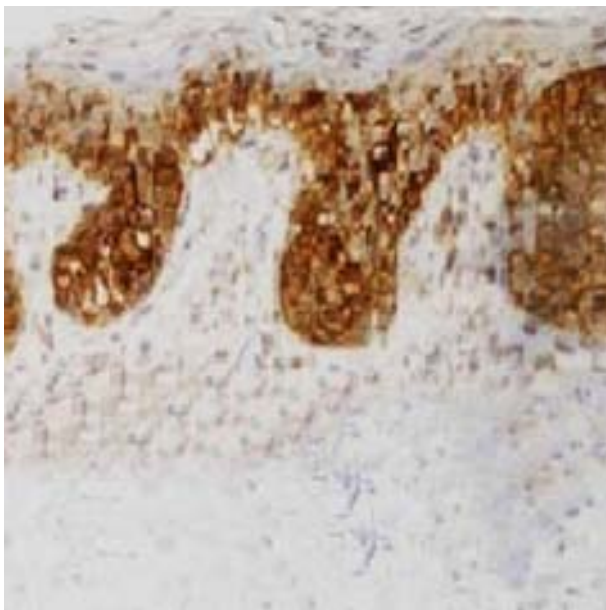


Figura 1.33. Inmunohistoquímica.

**Historradiografía.** Se precisa absorción, localización y concentración de sustancias penetrantes en el organismo tanto en tejidos normales como en patológicos, marcados previamente con isótopos radioactivos y posteriormente detectados mediante una emulsión fotográfica en conexión con los cortes histológicos.

**Inmunohistoquímica.** Es el uso de un anticuerpo específico con una alta afinidad para un antígeno particular, la unión antígeno-anticuerpo en el tejido se hace visible a través de un grupo de procedimientos inmunocitoquímicos que dan por resultado un producto de reacción marcado.

La aplicación de las inmunotinciones en el abordaje de las lesiones de difícil diagnóstico en citología ha sido paralela a los progresos que se han experimentado en la patología quirúrgica.

El origen de la inmunocitología data de los trabajos de Albert Coons en 1941 cuando utilizaba anticuerpos marcados con isocinato de fluoresceína. Es usualmente simple decir en citología convencional si una lesión es benigna o maligna, pero precisar el tipo exacto de tumor puede ser más difícil y en el 10-15 % de los casos puede ser imposible. Aunque la inmunocitología permite llegar al diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos, existe un pequeño grupo de lesiones que simultáneamente expresan marcadores asociados con 2 ó más líneas de diferenciación que no podrán ser clasificados por esta técnica (Fig. 1.34).

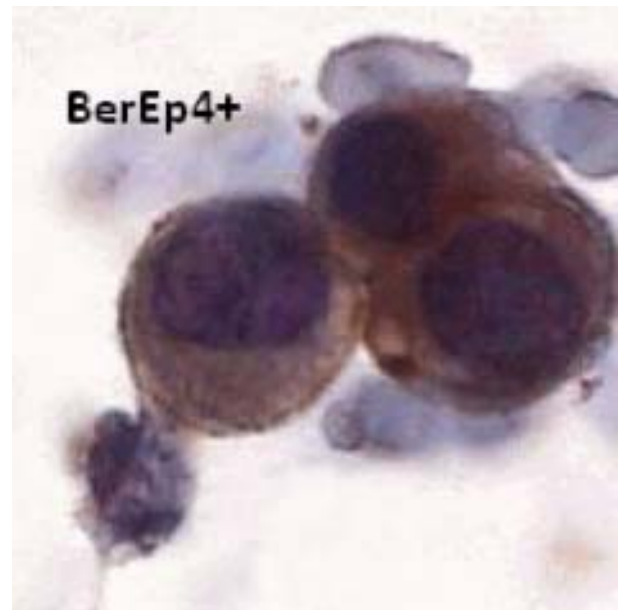


Figura 1.34. Inmunocitoquímica.

**Inmunofluorescencia.** Es una técnica inmunocitoquímica que se emplea para la identificación de antígenos de los cuales el anticuerpo específico es conjugado con compuestos fluorescentes, resultando un trazador sensible que puede detectarse por medición fluorométrica. Se aplica en Anatomía Patológica en la detección de subtipos de linfocitos en biopsias ganglionares y de médula ósea, detección de Inmunoglobulinas en biopsias de piel y renales, IgG, IgM, IgA, IgE, y los complementos C3 y C1q, de gran utilidad para el diagnóstico de las glomerulopatías en el riñón, dentro de ellas las glomerulonefritis membranosa, síndrome de Good Pasture y la Enfermedad de Berger entre otras (Fig. 1.35).

En la piel: enfermedades ampollasas como los pénfigos entre otras y enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico.

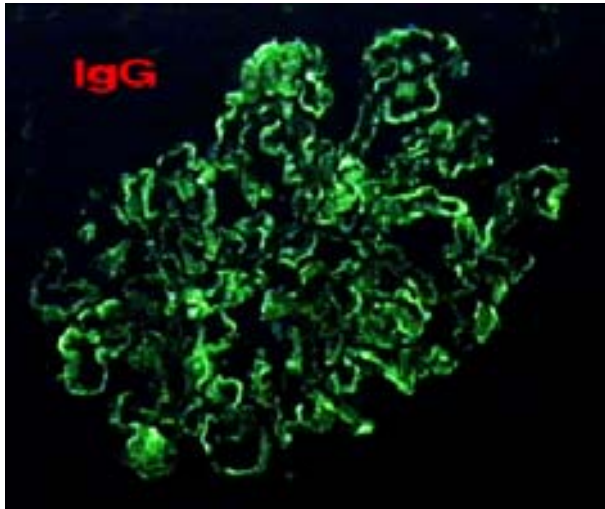


Figura 1.35. Inmunofluorescencia. Glomerulopatía.

**Anticuerpos monoclonales.** La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos ha facilitado enormemente la identificación de productos celulares y de marcadores de superficie. Existen ejemplos de la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico o el tratamiento de las neoplasias malignas:

- En la clasificación de tumores malignos indiferenciados. En muchos casos la falta de diferenciación de tumores malignos de orígenes distintos hace que sean muy parecidos, lo que dificulta su diferenciación en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina. Por ejemplo algunos carcinomas anaplásicos, linfomas malignos, melanomas y sarcomas, pueden tener un aspecto muy similar, pero es necesario identificarlos con exactitud ya que su pronóstico y tratamiento son distintos. Para estos casos resultan útiles los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los filamentos intermedios, ya que las células tumorales contienen a menudo los que son característicos de su estirpe.

Por ejemplo la presencia de queratina, detectada por inmunohistoquímica, indica que se trata de un tumor de origen epitelial (carcinoma) (Fig. 1.36), mientras que la desmina es específica de las neoplasias de origen muscular (Fig. 1.37).

- Clasificación de leucemias y linfomas. La inmunocitoquímica (en unión con la inmunofluorescencia) resulta también útil para la identificación y clasificación de los tumores surgidos de las células T y B y de las del sistema mononuclear-fagocitario. Para los tumores de células de la línea B: TdT, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23 y para los de células de la línea T: TdT, CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 (Fig. 1.38).

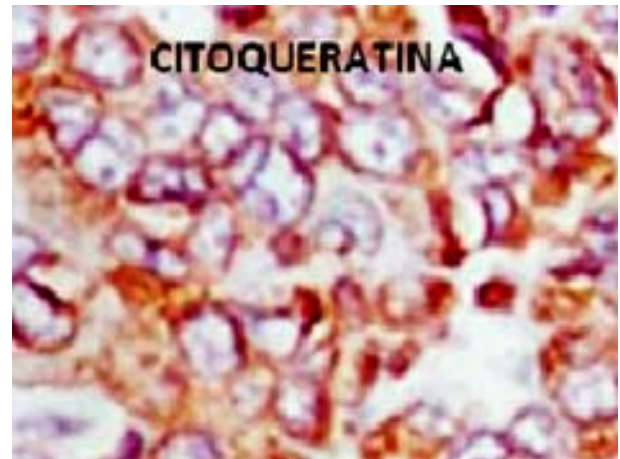


Figura 1.36. Tumor de origen epitelial. Citoqueratina positiva.

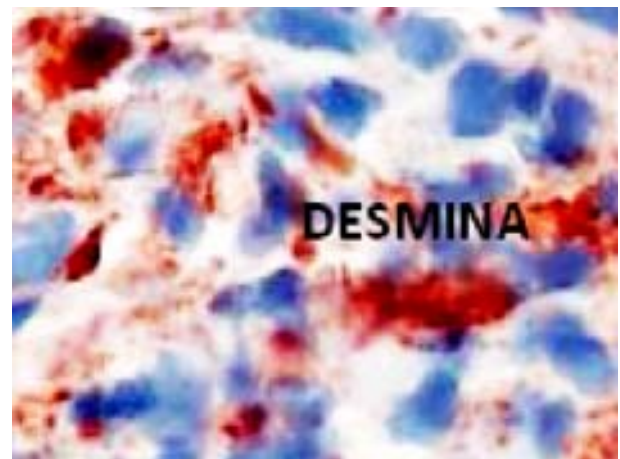


Figura 1.37. Neoplasia de origen muscular.

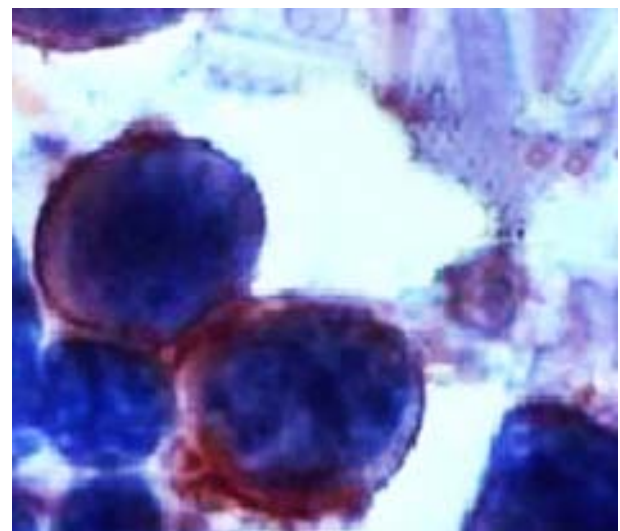


Figura 1.38. Inmunocitoquímica. Linfoma no Hodgkin-CD20+

- Determinación del lugar de origen de los tumores metastáticos. En muchos pacientes la primera manifestación del cáncer son las metástasis. En algunos de estos casos, la localización primaria es evidente o por sus manifestaciones clínicas o radiológicas, resulta fácil de descubrir. Cuando el origen no puede determinarse, la detección inmunohistoquímica de antígenos específicos de tejidos u órganos en una muestra de biopsia de la metástasis, permitirá identificar el origen del tumor. Por ejemplo el antígeno prostático específico en los tumores de próstata y la tiroglobulina en los de tiroides. (Fig. 1.39 y 1.40).
- Detección de moléculas con significado pronóstico o terapéutico: la detección inmunohistoquímica de receptores hormonales (estrógenos/progesterona) en las células del cáncer de mama, tiene valor pronóstico y terapéutico, ya que estos cánceres pueden responder al tratamiento con antiestrógenos, son de mejor pronóstico los cánceres de mama provistos de receptores hormonales (Fig. 1.41).

En resumen se utilizan en la inmunohistocitología con el objetivo de identificar componentes celulares o subcelulares en los tejidos, lo que ha hecho posible investigar los pasos en la maduración de muchos tipos de células e identificar la naturaleza y origen de los tumores malignos.

**Cultivos de tejidos.** El cultivo de tejidos se divide en dos grupos de técnicas: el cultivo de órganos y el de células. El cultivo de órganos se define como el mantenimiento de pequeños fragmentos de tejido u órganos completos *in vitro*. El cultivo celular es el conjunto de técnicas que permiten el mantenimiento de las células 'in vitro', manteniendo al máximo sus propiedades fisiológicas, bioquímicas y genéticas. Se han realizado algunos estudios en tumores de tejidos blandos, fibroblásticos, liposarcomas, el grupo mayor fueron los tumores fibroblásticos, los que desarrollaron el mismo patrón de crecimiento in-vitro. En todos los casos las fases iniciales mostraron un crecimiento radial, con células largas, independientes, de núcleo ovalado, provistos de 1 ó 2 nucléolos y un citoplasma acintado, plano y eosinófilo con dos largas prolongaciones opuestas, algunas células tripolares, patrón mantenido durante toda la vida de los explanaos (Fig. 1.42).

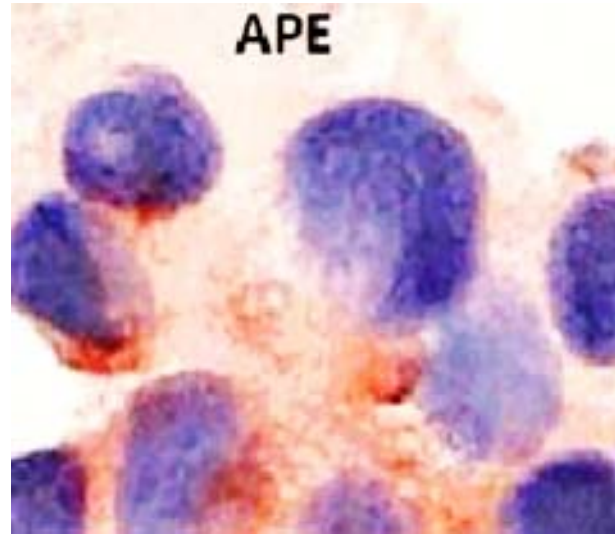


Figura 1.39. Tumores de próstata. Antígeno prostático específico. APE

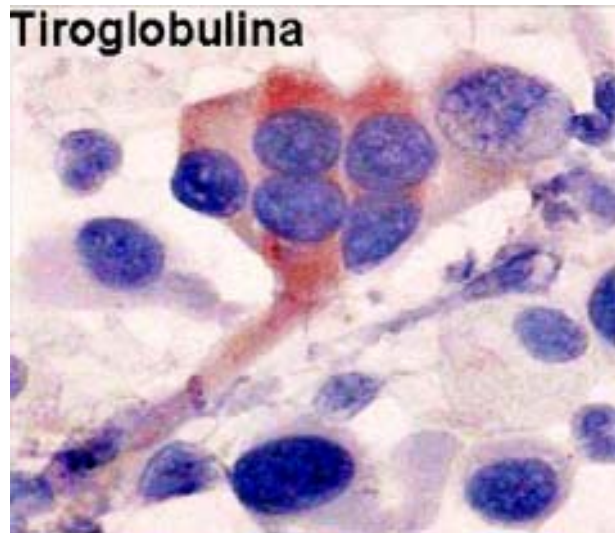


Figura 1.40. Tumores de tiroides primarios o metastáticos. Tiroglobulina positiva.

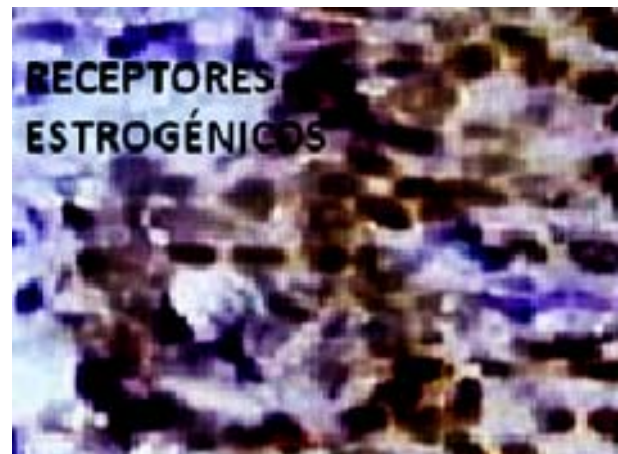


Figura 1.41. Receptores hormonales en carcinoma de mama. Valor pronóstico y terapéutico.



Figura 1.42. Cultivo de tejido. Tumores fibroblásticos. Fibrosarcoma.

**Morfometría.** Consiste en el análisis computarizado de imágenes microscópicas. A través del mismo se puede realizar conteo de objetos (número de células positivas a una tinción, reacción o inmunohistoquímica; relación o porcentaje entre varios tipos de células), mediciones lineales (profundidad de invasión, microinvasión o invasión franca, nivel de Breslow en melanomas, tamaño exacto del componente invasor en cáncer de mama), medidas exactas de tamaño y forma de los núcleos de una determinada población celular y sus variaciones y el análisis de la intensidad del color del núcleo en relación con contenido cromosómico (Fig. 1.43).



Figura 1.43. Morfometría ósea.

**Hibridación *in situ*.** Es una técnica microscópica histoquímica, que permite la detección y localización de secuencias específicas de ADN o ARN en estructuras biológicas situadas sobre un portaobjetos. El procedimiento se basa en la hibridación específica de dos secuencias de ADN complementarias, donde la sonda marcada forma un híbrido con secuencias específicas dianas presentes en las células o en los cromosomas de la preparación microscópica. El híbrido formado puede ser visualizado en el microscopio directamente o después de la detección inmunocitoquímica, ya sea mediante anticuerpos conjugados con enzimas o con fluorocromos (Fig. 1.44).



Figura 1.44. Hibridación *in situ*. Técnica FISH positiva para virus VPH-16,18

**Citometría de flujo.** Técnica utilizada para el análisis rápido de células individualizadas en suspensión que corren por el haz de un láser, definiendo, según las condiciones experimentales, el perfil morfológico, inmunológico y molecular de ellas (Fig. 1.45).

Se basa en la medida de la fluorescencia de ciertos constituyentes celulares colocados en presencia de sustancias fluorescentes (fluorocromos), con preparación de suspensiones celulares. Se observan las células alineadas unas detrás de las otras y circulando en un flujo líquido. La célula atraviesa el rayo láser y difunde la luz láser incidente. Los signos captados después de la difusión, absorción y emisión de fluorescencia son convertidos en energía eléctrica y medidos después de amplificación.

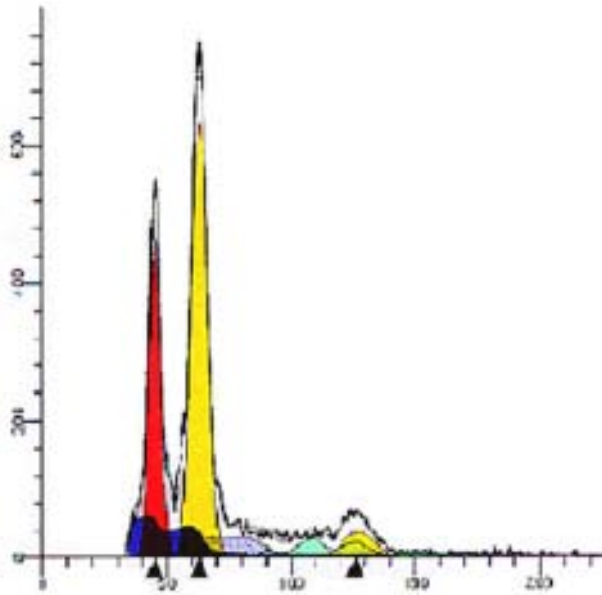


Figura 1.45. Citometría de flujo.

Esta técnica permite el estudio de los ácidos nucleicos (ADN y ARN), el análisis de las propiedades inmunitarias celulares, la cuantificación de componentes celulares por anticuerpos específicos y el estudio del ciclo celular, brinda un análisis objetivo siempre más profundo de las células y de sus constituyentes, con la posibilidad de comprender mejor la patología celular, facilitando la medición cuantitativa y rápida de varias características de las células como: los antígenos de membrana y el contenido en ADN. La identificación de los antígenos de membrana mediante la citometría de flujo se utiliza ampliamente en la clasificación de las leucemias y los linfomas.

La detección de la ploidía con este tipo de técnica se aplica a muestras procedentes de diversas fuentes, como biopsias quirúrgicas congeladas (de las que puede extraerse el núcleo), derrames pleurales ó peritoneales asociados al cáncer, aspirados de médula ósea y células obtenidas de la vejiga urinaria. Se sabe que existe una relación entre el contenido anormal de ADN y el pronóstico de distintos tipos de neoplasias malignas. En general parece que la aneuploidía se asocia a un peor pronóstico en el cáncer de mama en estadios precoces, en el carcinoma de vejiga urinaria, de pulmón, de próstata y colorrectal.

### Técnica computarizada

Incluye diversos sistemas de registro y codificación de estos métodos como el SARCAP (Sistema Automatizado de Registro y Control de la AP).

### Telepatología

Se basa en la transmisión a distancia de imágenes susceptibles de permitir un diagnóstico anatomopatológico. Se divide en estática y dinámica. La telepatología estática consiste en la transmisión por vías de telecomunicación de imágenes fijas o estacionarias de especímenes patológicos para su correspondiente interpretación y diagnóstico. La telepatología dinámica es la interactiva robotizada o manual, o la videoconferencia. Aquí el médico patólogo que es consultado puede controlar la platina del microscopio o seleccionar activamente las imágenes que desea visualizar.

### Patología experimental

Consiste en la réplica artificial de enfermedades, generalmente desarrolladas en animales de laboratorio en condiciones rígidamente controladas a voluntad del investigador. Tales experimentos permiten conocer aspectos fundamentales de estas enfermedades que nunca podrían obtenerse del ser humano y se logran datos e información en el aspecto patogénico, morfológico, terapéutico, evolutivo, etc. de extenso valor.

### Diagnóstico molecular

Las técnicas moleculares en desarrollo necesitan del apoyo del patólogo, pues es este profesional el que puede traer definiciones precisas. Es del conocimiento de todos que algunas neoplasias no pueden ser definidas solo por el aspecto morfológico. Neoplasias endocrinas funcionantes no pueden tener su diagnóstico diferencial entre benignidad o malignidad observando los aspectos histopatológicos. De esta forma, es necesaria la búsqueda de nuevas técnicas.

De la misma manera que la morfología sea la base de los conocimientos actuales y que esto va a continuar por un buen tiempo; se está asistiendo el cambio de la medicina celular para la medicina molecular, cada vez más la biología molecular pasa a tener un papel práctico entre los patólogos. La extracción de ADN puede ser hecha a partir de bloques parafinados, excepto si los fragmentos de ADN necesarios no tienen secuencias muy largas. No hay método de fijación que permita la extracción de cantidades razonables de ARN, que aún exige tejido fresco y de buena calidad.



Los avances conseguidos en la comprensión de las alteraciones moleculares en las neoplasias crearon en muchos la ilusión que se iría finalmente a resolver el problema del diagnóstico diferencial entre lesiones premalignas y lesiones malignas, así como entre neoplasias benignas y neoplasias malignas. Esta ilusión refleja, por lo menos en parte, la excesiva creencia en el paradigma benigno-maligno tradicional.

Sin embargo, la experiencia acumulada permite verificar que el aspecto histopatológico de una lesión neoplásica contiene una cantidad tan grande de informaciones de diversas naturalezas, incluyendo la expresión y la regulación de tantos genes, que no podrá ser sustituida nunca por una visión analítica, gen a gen, o molécula a molécula (serían necesarios muchos biólogos moleculares y muchos años de trabajo para obtener la totalidad de las informaciones que un anatómo-patólogo recoge cuando observa invasión linfática en un carcinoma ductal de la mama bien caracterizado desde el punto de vista histopatológico e inmunohistoquímico).

El reconocimiento de estos hechos y la necesidad de encontrar una forma de ir encuadrando los conocimientos que todos los días surgen en el área de la biología molecular, llevaron al desarrollo de métodos de genética y genética molecular con base morfológica: inmunocitoquímica, inmunohistoquímica, hibridización *in situ*, PCR-*in situ* y citometría estática. Llevaran también a la utilización de la histopatología como una especie de áncora (ancla) a la cual se prenden los datos obtenidos por otros métodos, sean ellos *in situ* o no. La figura 1.46 muestra un esquema de este modelo.

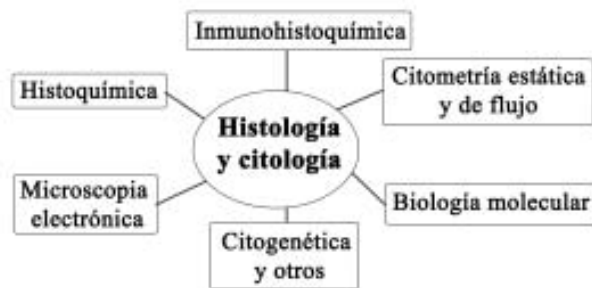


Figura 1.46. Relación de la histocitopatología con otros métodos diagnósticos.

La utilización de este modelo permite ir cruzando a lo largo del tiempo los datos de histopatología con los obtenidos en el ámbito de los otros métodos y, siempre que se verifique un determinado patrón, incorporar los nuevos datos en el encuadramiento histopatológico preexistente.

## PREGUNTAS DE AUTOCONTROL

1. ¿Cuáles son las ramas de la patología y en qué se basa cada una de ellas?
2. ¿En qué consiste una biopsia y cuáles son sus contraindicaciones?
3. Según sus conocimientos acerca del tema, marque verdadero (v) o falso (f) el enunciado que se expresa a continuación.

\_\_\_\_\_ La citología exfoliativa estudia los grupos de células y células individuales, así como fragmentos de tejido del órgano afectado.

\_\_\_\_\_ La teratología estudia las enfermedades del desarrollo de los seres vivos.

\_\_\_\_\_ La necropsia clínica estudia los fallecidos por muerte violenta.

\_\_\_\_\_ La etiología es una rama de la patología que estudia la causa o causas de la enfermedad.

\_\_\_\_\_ El formol al 10 % (formaldehído 10 %) es la sustancia fijadora más usada.

\_\_\_\_\_ En la coloración de hematoxilina y eosina los núcleos se tiñen de rosado y el citoplasma de morado.

\_\_\_\_\_ La biopsia incisional nos permite un estudio de toda la lesión, con un margen de tejido sano.

\_\_\_\_\_ La patología es la rama de las ciencias naturales que estudia causas, mecanismos y efectos de la enfermedad en los seres vivos.

4. ¿Cuál es la importancia de la Anatomía Patológica?
5. ¿Qué usted entiende por el concepto salud-enfermedad?
6. Mencione las posibles variantes de la evolución de una enfermedad.
7. La Anatomía Patológica para su estudio emplea una serie de métodos específicos. A continuación se relacionan algunos de estos. Identifique con una X los métodos fundamentales de estudio que emplea esta especialidad.
  - \_\_\_\_\_ Inmunohistoquímica.
  - \_\_\_\_\_ Necropsia
  - \_\_\_\_\_ Microscopía electrónica
  - \_\_\_\_\_ Citometría de flujo
  - \_\_\_\_\_ Biopsia
8. Clasifique las enfermedades según se establece y ejemplifique cuatro de ellas.
9. Un paciente consulta por presentar fiebre, disnea y tos productiva. El Rx muestra una consolidación

del lóbulo pulmonar inferior derecho y del examen bacteriológico del esputo se aísla una cepa de neumococo:

- a) ¿Qué rama de la Patología estudia la fiebre, disnea, tos?
  - b) ¿Cuál es la etiología de este proceso?
  - c) ¿En qué tipo de enfermedad usted clasificaría este proceso?
10. Mencione los niveles de organización biológica.
  11. ¿Cuáles son las causas de las enfermedades adquiridas?
  12. ¿Qué beneficios proporciona la biopsia transoperatoria o por congelación?
  13. ¿Cuál es la utilidad del formol al 10 % en las biopsias?
  14. ¿Qué importancia tiene el programa de citología cervicovaginal?
  15. ¿Cuáles son las indicaciones de la biopsia aspirativa con aguja fina y en que órganos se realiza esta investigación?
  16. Mencione cuatro métodos especiales o investigativos de la Anatomía Patológica y explique uno de ellos.
  17. Enumere las indicaciones de la biopsia.
  18. Mencione los principales tipos de biopsia que se distinguen por el modo en que se toma la muestra.
  19. Clasifique las biopsias según el procesamiento histopatológico.
  20. Mencione las ventajas y desventajas de la citología.
  21. Defina el concepto de necropsia y su clasificación.
  22. Ante una paciente con un nódulo de mama palpable, sería beneficioso realizar una biopsia aspirativa con aguja fina. ¿Por qué?
  23. ¿Cuál es la diferencia entre la necropsia clínica y la médica legal?
  24. ¿Por qué se dice que es necesaria la realización de la necropsia?
  25. Mencione los pasos fundamentales en el procesamiento de los tejidos, en el laboratorio de Anatomía Patológica.
  26. Al consultorio acude un adulto mayor de 65 años, femenina, raza blanca, la cual refiere tener sangramiento vaginal y pérdida de peso. Al examinarla se corrobora el sangramiento y se observa una lesión tumoral de 1 cm en el cuello uterino.
    - a) De acuerdo con los métodos de estudio de la anatomía patológica estudiados en clase. ¿Cuáles indicaría en esta paciente?

b) ¿En qué consisten cada uno de los dos métodos que pudiera utilizar para corroborar el diagnóstico clínico?

c) ¿Qué importancia usted cree debe tener la realización sistemática de la prueba citológica?

27. Existen una serie de coloraciones especiales que complementan el estudio histológico en muchos procesos. Atendiendo a sus conocimientos relacione los elementos de la columna A con la columna B según corresponda.

Comuna A	Columna B
___ Glucógeno	a) Pers
___ Mycobacterium	b) Masson Fontana
Leprae	c) Van Gieson
___ Melanina	d) Sudan IV
___ Amiloide	e) Zielh Neelsen
___ Tejido fibroso	f) PAS
___ Grasa	g) Von Kossa
___ Fibras elásticas	h) Rojo Congo
	i) Verhoeff
	j) Fiti Faraco

## BIBLIOGRAFÍA

- Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M: N-(2-chloroethyl) - N'-cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cancer Res.* 1998; 58:135-141.
- Anderson WAD, Scotty TM. *Synopsis of Pathology.* 10ma ed. St Louis: The C.V. Mosby Company; 1980.
- Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhitoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Borrajeros Martínez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C, et al. *Elementos de Anatomía Patológica General.* 1era ed. Ciudad de La Habana: Pueblo y Educación; 1982: Pp.25-52.
- CD. Proyecto Policlínico Universitario. *Patología general.* 2005. Video clases de la asignatura Patología General.
- Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M: Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology.* 1998; 114: 462-470.
- Escobar PX, Alvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ, Alfonso SC y cols. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España. 2001.
- Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España. 2005.
- Fayyazuddin A, Villarroel A, LeGoff A, Lerma J. and Neyton J. Four residues of the extracellular N-terminal domain of the NR2A subunit control high-affinity Zn binding to NMDA receptors. *Neuron.* 2000; 25:1-20.
- Gompell C, Koss LG. *Citología ginecológica e suas bases anatomoclinicas.* 1era ed Brasileira. 1997. Pp. 7-21.

- Hernández MI, Boix VE, Wilson BE. Aplicación de la histoquímica y la microscopía electrónica en las enfermedades musculares. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: «INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA. ISCM-H Ciudad de La Habana 2005.
- Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H. Freeman and Company; 2002. Pp 15,287,654,931.
- Inda MM, Guillaud-Bataille M, Perot C, Rey JA, Bello MJ, Fan X y cols. CGH en tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) del sistema nervioso central. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- «La autopsia. Garantía de calidad en la medicina» (sitio web).
- Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España, 2001.
- Medell GM. AvanPat 1.1. Sistema de Información para Anatomía Patológica. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Oberholzer M, Lech B, Brauchli K, Garcia JM. IPATH – Red global de telepatología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Ogilvie R F. Histopatología. 5ta.ed.México: Interamerica S.A; 1960.
- Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana; 2000. Pp. 1-2.
- Pereira Rocillo. El empleo de la punción y aspiración con aguja fina en el diagnóstico de pacientes portadores de lesiones ocupantes de espacio. En: III Congreso estudiantil virtual de ciencias médicas. Ciudad Habana: Hospital Universitario Calixto García; 2002.
- Perez RMI, Ugalde PJ, Neira MH. Diagnóstico molecular del virus del papiloma humano por hibridación in situ por fluorescencia (FISH). VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana. 2004.
- Rodríguez CJ, Vazquez A. Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1997. Pp 119-40.
- Regalado, MP, Villarroel A, Lerma, J. () Inter-subunit cooperativity in the NMDA receptor. Neuron. 2001; 32: 1085-1096.
- Sobrinho-Simões M. Morfologia e biología molecular em patologia. cirúrgica oncológica. A proeminência da morfologia e a quasi-futilidade das análises genéticas e moleculares no dia a dia da patologia oncológica» publicado no número de Setembro de 1999 da Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Tolivia FJ, Navarro IA, Ordoñez CC, Pérez CC, Martínez PE. Tinción fluorescente extrasensible para los depósitos amiloideos cerebrales utilizando el Rojo Congo en solución alcohólica. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España. 2005.
- Walwyn SV, Iglesias DM, Almarales MR, Acosta TN, Nera FA y col. Utilidad de técnicas histológicas para el diagnóstico de infección en piezas anatómicas. Rev Cuv Med Mil. La Habana. 2004;33(2).
- Yus-Nájera E, Santana-Castro I, Villarroel A. The identification and characterization of a non-continuous calmodulin binding site in non inactivating voltage-dependent KCNQ potassium channels. J Biol Chem. 2002.

# Lesión o daño celular

## CONTENIDO

Daño celular. Definición. Formas según intensidad: Daño reversible. Definición. Causas de lesión celular: hipoxia, agentes físicos, químicos, biológicos, genéticos y nutricionales. Otras causas. Patogenia del daño celular o degeneración. La biología molecular en el daño celular.

Tipos de degeneración. Alteraciones estructurales al microscopio de luz y electrónico en las diferentes estructuras celulares e intersticio. Cambios hidrónicos. Metamorfosis grasa. Otras formas de degeneración. Trastornos funcionales del daño reversible. Evolución. Regresión a la normalidad ó progresión.

El daño celular irreversible. Mecanismo patogénico en esta etapa. Trastornos funcionales. Alteraciones morfológicas al microscopio de luz y electrónico en las diferentes estructuras celulares y subcelulares. Evolución del daño irreversible.

Muerte celular y necrosis. Definición. Tipos. Aspectos morfológicos de los diferentes tipos de necrosis. Necrosis gangrenosa. Necrosis Fibrinoide. Evolución.

Muerte encefálica. Definición. Causas y mecanismos patogénicos. Muerte total: Definición. Signos reales de la muerte. Cese del movimiento respiratorio y cardíaco, frialdad, lividez y rigidez cadavérica. Signos oculares. Descomposición post mortem.

## OBJETIVOS

1. Identificar el daño celular, según clasificación de su intensidad, así como las diferentes causas, en especial, la isquémica, las sustancias tóxicas, las radiaciones y los virus; a partir de la importancia de la relación causa-efecto, estructura-función, en estos procesos.
2. Precisar la patogenia del daño celular en los diferentes niveles de organización biológica de las células incluyendo el intersticio en su etapa reversible e irreversible.
3. Describir las alteraciones estructurales del daño celular, observados en el microscopio de luz y el electrónico, en los diferentes organelos; así como los cambios celulares que estas originan, y las diferentes formas de degeneración celular e intersticial.
4. Identificar la necrosis celular e hística como etapa final del daño celular y mecanismo patogénico, así como diferenciar las alteraciones estructurales y ultraestructurales de los diferentes tipos de necrosis según sus causas.
5. Identificar la muerte encefálica, a partir de las alteraciones morfológicas, mecanismos e importancia de este proceso; del mismo modo, describir la muerte total, según las alteraciones morfológicas y funcionales que las caracterizan.

## Introducción

En el capítulo 1 se expresó las definiciones de salud y enfermedad, las causas de las enfermedades y los métodos más importantes que utiliza la Anatomía Patológica. Es muy útil conocer la idea de los niveles de organización biológica, lo que permitirá relacionar los conceptos de enfermo, enfermedad y procesos bioquimicopatológicos; de los individuos multicelulares a la célula, a los organelos y a las macromoléculas y moléculas, y su íntima relación e interacción con el medio ambiente.

La célula es el eslabón fundamental en los niveles de organización biológica. La célula normal posee un rango muy estrecho de función y estructura por los programas genéticos de metabolismo, diferenciación

y especialización; por las restricciones de las células vecinas y por la disponibilidad de sustratos metabólicos, con capacidad para manejar las demandas fisiológicas normales (homeostasis normal).

Los estímulos fisiológicos más excesivos y algunos estímulos patológicos pueden llevar a una serie de adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas, en las que se alcanza un estado nuevo pero alterado, preservando la viabilidad de la célula y modulando su función en respuesta a tales estímulos. Por ejemplo la hipertrofia muscular en los deportistas, o la atrofia que se produce en los órganos cuando el aporte de oxígeno y nutrientes disminuye; siempre que es posible mantener la homeostasis normal o adaptada, la célula no sufre daño, cuando se sobrepasa el umbral de respuesta a estos estímulos se produce el daño o lesión celular.

A partir de la capacidad de la célula para recuperarse, el daño celular puede ser reversible o irreversible. Cuando se produce un daño celular de tipo irreversible la célula no es capaz de realizar sus funciones vitales y muere; la muerte celular es el resultado final de la lesión celular. Una vez que la célula muere, sobre ella actúan las enzimas lisosomales de la propia célula (autólisis), o de las células inflamatorias polimorfo nucleares neutrófilos (heterólisis), se producen los cambios morfológicos que caracterizan a este tipo de daño, denominados necrosis. Este es uno de los acontecimientos más importantes de la anatomía patológica, afecta a cualquier tipo celular y es la principal consecuencia de la isquemia (falta del flujo sanguíneo), infección, toxinas y reacciones inmunitarias.

La muerte celular es un elemento crucial durante la embriogénesis normal, el desarrollo del tejido linfoide y la involución inducida por mecanismos hormonales. Representa el objetivo de la radioterapia y quimioterapia del cáncer. Existen dos patrones principales de muerte celular que son la necrosis y la apoptosis.

## Daño celular

Es la lesión que se produce en las células cuando son sometidas a influencias adversas siempre que se exceda su capacidad de adaptación. De acuerdo con la intensidad del daño celular, este puede ser reversible e irreversible.

**Daño celular reversible:** cuando la célula es dañada, pero puede recuperarse y volver a la normalidad.

**Daño celular irreversible:** cuando no es posible la recuperación de la célula, conduciendo a la muerte celular.

Adaptación, lesión reversible, lesión irreversible y muerte celular, pueden considerarse etapas de alteración progresiva de la función y estructura normales de la célula. La muerte celular representa el resultado final de la lesión celular.

## Causas del daño celular

**Isquemia.** Es la causa más frecuente y se puede observar cuando hay una obstrucción del flujo sanguíneo, ejemplo: trombosis y embolia.

**Hipoxia.** También es una causa importante, se produce cuando disminuye la cantidad de oxígeno en los tejidos como ocurre en la insuficiencia cardiopulmonar, la anemia, la intoxicación por monóxido de carbono. Durante la hipoxia se puede mantener la producción de energía glucolítica (Fig. 2.1).

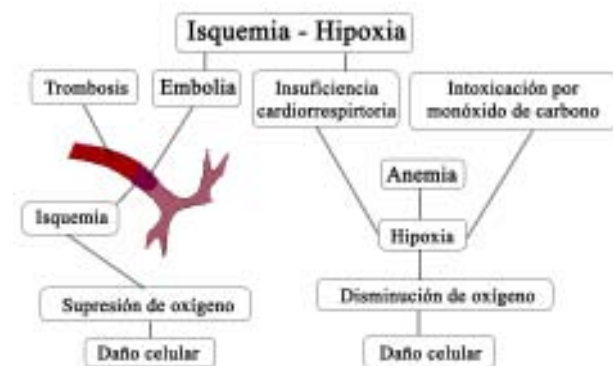


Figura 2.1. Causas más frecuentes de isquemia/hipoxia.

La isquemia puede producir la lesión celular de una manera más rápida que la hipoxia, ya que se compromete la disponibilidad de sustratos metabólicos aportados por la sangre, entre ellos la glucosa. Según la gravedad de la lesión, las células pueden adaptarse, sufrir lesión o morir.

## Agentes físicos

**Traumatismos.** Las fuerzas mecánicas pueden dar lugar a lesiones de los tejidos blandos, de los huesos. Pueden producir lesiones superficiales, profundas y asociadas a lesión visceral. Dentro de estas lesiones se pueden mencionar la abrasión, laceración, incisión, contusión, ruptura de vísceras como el bazo, hígado, fracturas óseas y hematomas entre otras (Fig. 2.2).



Figura 2.2. Hemorragia traumática.

*Lesiones térmicas.* Los cambios de temperatura son causas frecuentes de lesiones: el calor puede producir quemaduras (Fig. 2.3), que son causa frecuente de internación hospitalaria y de muerte en el mundo. El significado clínico de las quemaduras depende de los siguientes factores:

- Profundidad de la quemadura.
- Porcentaje de la superficie corporal afectada.
- Posible presencia de lesiones internas debido a la inhalación de humo caliente y tóxicos.



Figura 2.3. Quemadura.

La recuperación de una lesión térmica también depende de la rapidez y eficacia del tratamiento, especialmente de control de los líquidos y electrolitos, así como de la prevención o control de las infecciones.

*Hipertermia.* La exposición prolongada a temperatura ambiente elevada puede dar lugar a calambres por calor, agotamiento por calor y golpe de calor, siendo este último un proceso grave que en más de 50 % de los casos, puede llevar los pacientes a la muerte.

*Hipotermia.* Este es un trastorno que se observa sobre todo en las personas sin hogar, con una temperatura menor de 32,2 °C. El individuo presenta pérdida de la conciencia. Con temperaturas menores se produce bradicardia y fibrilación auricular. Los efectos directos están mediados probablemente por dislocaciones físicas en el interior celular y por las elevadas concentraciones de sal que inducen la cristalización del agua intra y extracelular. Los efectos indirectos se deben a las alteraciones circulatorias (Fig. 2.4).



Figura 2.4. Lesión por congelación.

*Lesiones por electricidad.* El paso de la corriente eléctrica a través del cuerpo puede no causar efecto alguno, pero también puede provocar muerte súbita por interrupción de los impulsos reguladores neurales, lo que conduce, por ejemplo, a una parada cardíaca, o puede producir una lesión térmica en los órganos interpuestos en la trayectoria de la corriente (Fig. 2.5).

*Lesiones por cambios en la presión atmosférica.* Según el tipo de cambio, aumento o disminución de la presión atmosférica, su velocidad de instauración y la intensidad del cambio, se pueden producir cuatro síndromes:

1. Enfermedad de las grandes alturas: la baja tensión de oxígeno da lugar a obnubilación mental progresiva, se puede acompañar de aumento en la permeabilidad capilar con edema generalizado y especialmente pulmonar.
2. Lesión por estallido: implica un incremento violento de la presión atmosférica (estallido en el aire) o en el agua (estallido en inmersión). Se puede producir el colapso del tórax o la compresión violenta del abdomen, con rotura de órganos internos.



Figura 2.5. Lesión de la lengua y de los dedos por corriente eléctrica.

3. Embolia de aire o gas: puede aparecer como complicación del buceo, del soporte ventilatorio mecánico con presión positiva y del tratamiento con oxígeno hiperbárico.
4. Enfermedad por descompresión (de los buzos): a medida que aumenta la profundidad bajo el agua y en consecuencia la presión atmosférica, en la sangre y los líquidos tisulares se disuelven cantidades cada vez mayores de oxígeno y de gases acompañantes (nitrógeno y helio). Una vez que se inicia el ascenso (descompresión) los gases disueltos salen de la solución y forman burbujas las que pueden producir émbolos significativos en el torrente sanguíneo. Las burbujas de oxígeno son solubles en la sangre y los tejidos y se vuelven a disolver. El nitrógeno y el helio se disuelven muy lentamente en

la sangre. Las burbujas periarticulares causan encorvamiento. Las burbujas que se forman en los pulmones y los émbolos gaseosos dan lugar a dificultad respiratoria y dolor subesternal grave que se denomina sofocación. Se pueden producir otras alteraciones del sistema nervioso central, oído interno y esqueléticas (enfermedad del hueso de los buzos).

**Agentes químicos y fármacos.** Existen diferentes sustancias químicas que pueden producir lesión celular. Sustancias químicas simples como la glucosa o la sal en concentraciones hipertónicas, pueden causar una lesión celular de manera directa o por alteración de la homeostasis electrolítica de las células. Incluso el oxígeno es muy tóxico en concentraciones elevadas. Cantidades muy pequeñas de agentes como: cianuro, arsénico y sales de mercurio, pueden destruir un número suficiente de células en el transcurso de minutos u horas como para causar la muerte. Existen otras sustancias que forman parte de nuestra vida cotidiana, contaminantes ambientales y del aire, insecticidas y herbicidas; riesgos industriales y laborales, como el monóxido de carbono y el asbesto; estímulos sociales como el alcohol y las drogas, e incluso la cada vez mayor variedad de fármacos terapéuticos dentro de ellos antineoplásicos, salicilatos, antibióticos, paracetamol entre otros.

**Agentes infecciosos.** La gama de estos agentes va desde los virus submicroscópicos, rickettsias, bacterias, hongos y parásitos. Los mecanismos por los que este grupo heterogéneo de agentes biológicos causa lesión son diversos, dependiendo la lesión del tipo de agente que la produzca y el órgano afectado.

**Reacciones inmunológicas.** Aunque el sistema inmunitario es útil en la defensa contra agentes biológicos, las reacciones inmunitarias pueden de hecho causar lesión celular. La reacción anafiláctica frente a una proteína extraña o un fármaco, las reacciones frente a autoantígenos endógenos son las responsables de diversas enfermedades del colágeno o autoinmunitarias dentro de las que se citan el lupus eritematoso, poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, dermatomiositis entre otras.

**Trastornos genéticos.** Los defectos genéticos como causa de lesión celular son de gran interés en la actualidad para los biólogos. La lesión genética puede provocar un defecto tan visible como las malformaciones congénitas asociadas al Síndrome de Down, al Síndrome de Turner, o bien dar lugar a alteraciones tan sutiles como la sustitución de un aminoácido en la

hemoglobina S de la anemia de células falciformes (Sicklelema). Los diversos errores congénitos del metabolismo a partir de anomalías enzimáticas, generalmente por carencia de alguna de ellas son ejemplos excelentes de lesión celular debida a alteraciones sutiles a nivel del ADN.

**Desequilibrios nutricionales.** Son causa importante de lesión celular. El déficit calórico-proteico causa gran cantidad de muertes, fundamentalmente entre poblaciones subdesarrolladas, donde son frecuentes algunas como el raquitismo. Se pueden producir déficit de vitaminas específicas. A veces los problemas nutricionales son provocados por las propias personas como en la anorexia nerviosa o en la inanición autoinducida. Los excesos nutricionales también se han convertido en causas importantes de lesión celular. Los excesos de lípidos predisponen a la aterosclerosis, y la obesidad es una manifestación extraordinaria de la sobrecarga de algunas células del organismo con grasas. Además de los problemas de malnutrición y de la nutrición excesiva, la composición de la dieta contribuye de manera significativa a la aparición de diversas enfermedades.

**Envejecimiento.** El envejecimiento comienza en el momento de la concepción, compromete a la diferenciación y maduración del organismo y sus células, en algún punto variable del tiempo conduce a una pérdida progresiva de la capacidad funcional característica de la senescencia, y termina con la muerte. Con los años se producen alteraciones fisiológicas y estructurales en casi todos los órganos y sistemas. Estas están influidas por factores genéticos, dieta, aspectos sociales y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis. Por tanto el envejecimiento puede representar la acumulación progresiva con los años de lesiones subletales que pueden conducir a la muerte celular o a una disminución de la capacidad de la célula para responder a la lesión.

**Papel causal multifactorial.** En un número elevado de casos se necesita de varias causas para que se llegue a producir una enfermedad, se imbrican varios agentes perjudiciales, teniendo estrecha relación la intensidad de la lesión con el medio ambiente, que propicia los factores coadyuvantes para que estos procesos se puedan producir. En ocasiones no se puede precisar la causa inicial que dio origen al proceso.

Además de los principales agentes ya descritos también los trastornos metabólicos, circulatorios, psíquicos e iatrogénicos producen daño celular.

## Mecanismos bioquímicos generales

Los mecanismos más vulnerables son: la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.

**Agotamiento de trifosfato de adenosina (ATP).** El ATP es necesario para procesos sintéticos y degradativos de la célula como: el transporte de membrana, la síntesis de proteína, la lipogénesis y las reacciones de deacilación-reacilación necesarias para el recambio fosfolipídico. El ATP se produce por dos vías. La principal en los mamíferos es la fosforilación oxidativa del difosfato de adenosina (ADP), mediante una reacción de reducción del oxígeno en las mitocondrias.

La segunda es la vía glucolítica, que permite la generación de ATP en ausencia de oxígeno al utilizar la glucosa procedente de los líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno, siendo muy utilizada en el hígado. El agotamiento de ATP y la disminución de la síntesis de ATP son consecuencias frecuentes de la lesión isquémica y de la lesión tóxica.

**Oxígeno y radicales libres derivados del oxígeno.** Las células generan energía al reducir el oxígeno molecular a agua. En este proceso se sintetizan productos intermedios inevitables de la reacción mitocondrial. Algunos de estos son radicales libres que pueden alterar los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estas formas se denominan especies reactivas del oxígeno (Fig. 2.6). Las células poseen sistemas de defensa para impedir la lesión producida por estos productos. El desequilibrio entre los sistemas de generación de radicales libres y de eliminación de estos produce estrés oxidativo, un proceso que se ha asociado a la lesión celular.



Figura 2.6. Papel del oxígeno en la lesión celular.



*Calcio intracelular y pérdida de la homeostasis del calcio.* La isquemia y ciertas toxinas causan un aumento de la concentración de calcio, por la afluencia a través membrana plasmática, y por la liberación de calcio desde las mitocondrias y el retículo endoplásmico. El aumento de calcio activa enzimas como las fosfolipasas (favorecen la lesión de membrana), proteasas (fragmentan las proteínas de las membranas y citoesqueleto). ATPasas (aceleran el agotamiento de ATP) y las endonucleasas (asociadas con la fragmentación de la cromatina) (Fig. 2.7).

*Defectos en la permeabilidad de la membrana.* Puede ser el resultado de una serie de acontecimientos que impliquen el agotamiento de ATP y la activación de las fosfolipasas, modulada por el calcio. Esta lesión puede afectar a las mitocondrias, a la membrana plasmática y a otras membranas celulares. La membrana plasmática puede ser lesionada también por ciertas toxinas bacterianas, proteínas virales, componentes líticos del complemento, productos de los linfocitos citolíticos (perforinas) y diversos agentes físicos y químicos.

*Lesión mitocondrial irreversible.* La lesión irreparable de las mitocondrias, destruye a las células. De manera directa o indirecta, las mitocondrias son objetivos importantes de los estímulos nocivos, dentro de ellos la hipoxia y las toxinas. Las mitocondrias se pueden lesionar por el incremento de calcio citosólico, por el estrés oxidativo, por la fragmentación de los fosfolípidos a través de las vías de las fosfolipasas A2 y de la esfingomielina y por los productos de fragmen-

tación lipídicos como los ácidos grasos libres y las ceramidas. La lesión frecuentemente se expresa mediante la formación de un canal de elevada conductancia denominado transición de permeabilidad mitocondrial, en la membrana mitocondrial interna.

Aunque reversible en sus fases iniciales este poro no selectivo se convierte en permanente si persiste el estímulo, impidiendo el mantenimiento de la fuerza motriz protónica mitocondrial, o potencial. El mantenimiento del potencial es necesario para la fosforilación oxidativa mitocondrial, por tanto la transición de la permeabilidad mitocondrial irreversible representa un golpe mortal para la célula. La lesión mitocondrial también se puede acompañar de salida de citocromo c hacia el citosol (Fig. 2.8).

*Lesión celular durante la isquemia-hipoxia.* En la hipoxia lo primero que se afecta es la respiración aerobia de la célula por alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Cuando disminuye la tensión de oxígeno celular se produce una pérdida de la fosforilación oxidativa y una disminución en la producción de ATP. El agotamiento resultante del ATP produce efectos sobre muchos sistemas intracelulares.

**Funcionamiento de la bomba de sodio.** Se reduce la actividad de la bomba de sodio dependiente de energía y localizada en la membrana plasmática ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa sensible a la ouabaína). El fallo de este sistema de transporte activo, por la disminución en la concentración de ATP y el incremento de la actividad de la ATPasa, da lugar a una acumulación de sodio en el interior de la célula con salida de potasio hacia



Figura 2.7. Calcio intracelular. Pérdida de la homeostasis.

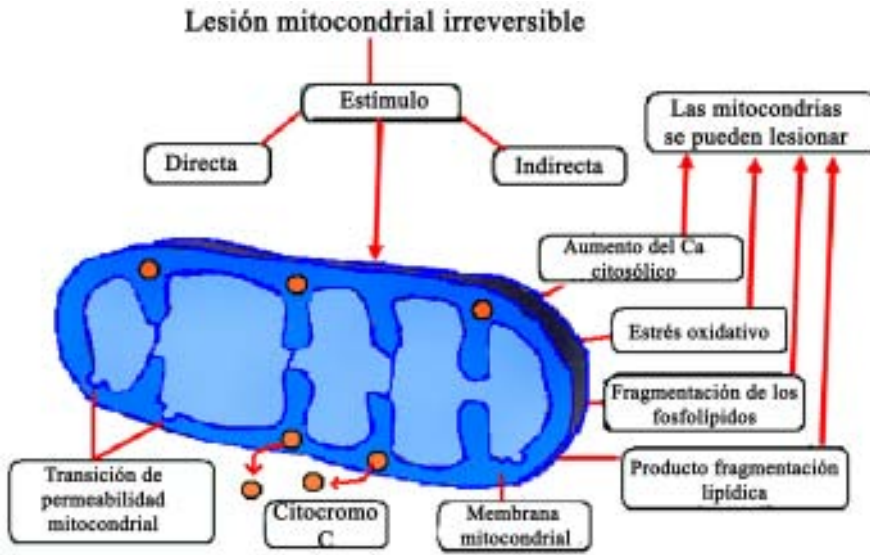


Figura 2.8. Lesión mitocondrial irreversible.

el exterior de esta. El incremento de Na se acompaña de aumento de agua, tumefacción celular y dilatación del retículo endoplásmico. Un segundo mecanismo para explicar la tumefacción celular en la isquemia es el incremento de la carga osmótica intracelular por la acumulación de catabolitos como fosfatos inorgánicos, lactato y nucleósidos de purina (Fig. 2.9).

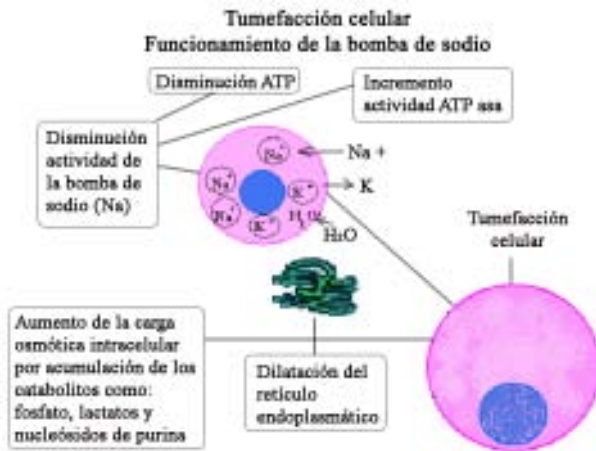


Figura 2.9. Tumefacción celular. Funcionamiento de la bomba de sodio.

*Alteración del metabolismo energético celular.* Al disminuir los niveles de oxígeno se interrumpe la fosforilación oxidativa y las células solo disponen de la glucólisis anaerobia para producir energía. Este proceso está controlado por metabolitos de la vía energética, que actúan sobre enzimas glucolíticas.

La disminución del ATP celular y el incremento del monofosfato de adenosina (AMP) estimulan la actividad de las enzimas fosfofructocinasa y fosforilasa, con incremento de la glucólisis anaerobia, para mantener la producción de energía mediante la generación de ATP a través del metabolismo de la glucosa procedente del glucógeno, lo que conlleva a agotamiento de las reservas de glucógeno. Se acumulan ácido láctico y fosfatos inorgánicos por la hidrólisis de los ésteres de fosfato, lo que disminuye el pH intracelular (Fig. 2.10).

Se produce alteración estructural del aparato de síntesis proteica, con desprendimiento de los ribosomas del retículo endoplásmico granular, disociación de los polisomas en monosomas, con reducción de la síntesis de proteína.

Si la hipoxia se mantiene existe un mayor agotamiento de ATP con deterioro morfológico mayor. El citoesqueleto se dispersa, se pierden las microvellosidades y se forman vesículas en la superficie celular. Se pueden observar en el citoplasma o fuera de las células figuras de mielina procedentes de las membranas plasmáticas y de los organelos. Las mitocondrias suelen estar hinchadas, el retículo endoplásmico sigue dilatado, toda la célula está muy hinchada con concentraciones aumentadas de agua, sodio, cloro y con disminución en la concentración de potasio. Si se restablece el aporte de oxígeno todos estos trastornos son reversibles.

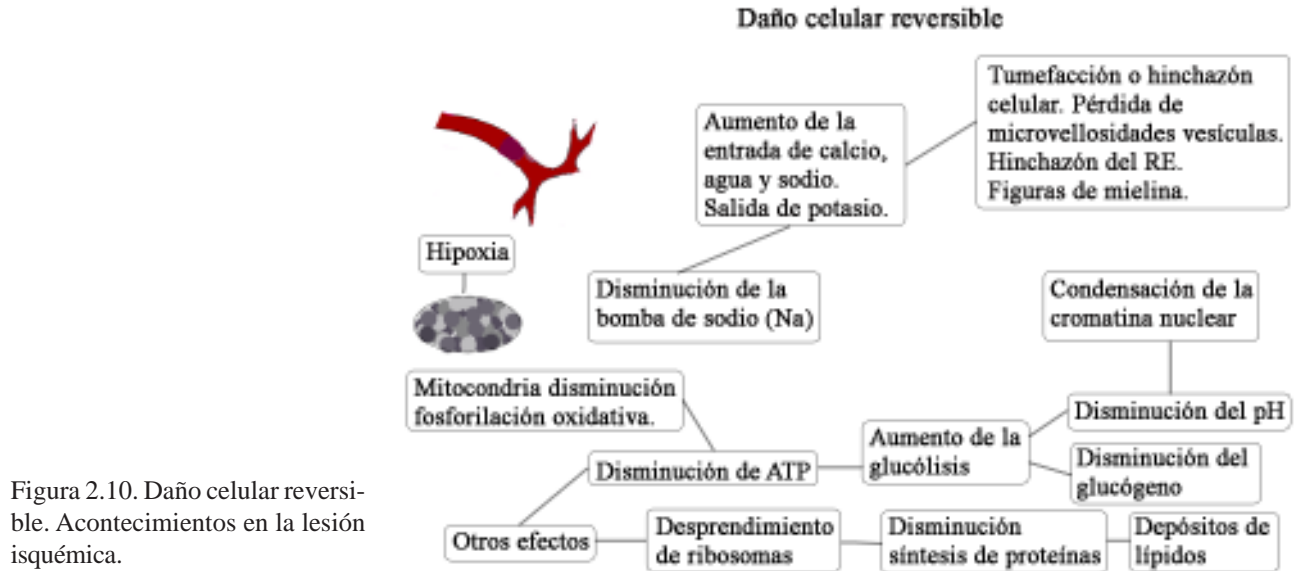
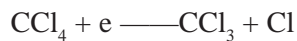


Figura 2.10. Daño celular reversible. Acontecimientos en la lesión isquémica.

### Mecanismo del tetracloruro de carbono en el daño celular reversible (cambio grasa)

El tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) se emplea en tintorerías, el efecto tóxico se debe a su conversión por la P-450 en el radical libre tóxico altamente reactivo  $\text{CCl}_3$ .



Los radicales libres producidos localmente causan auto oxidación de los ácidos grasos poliélicos contenidos en los fosfolípidos de la membrana. Los lípidos reaccionan con el oxígeno y se forman peróxidos orgánicos. Esta reacción es autocatalítica, y se forman nuevos radicales a partir de los propios radicales peróxido. La descomposición del lípido descompone la estructura y función retículoendoplásmica, con lesión hepatocelular grave extremadamente rápida en su inicio. La hinchazón del retículo endoplásmico liso y la disociación de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso se produce a las 2 horas. Se reduce la salida de lípidos desde los hepatocitos debido a su incapacidad para sintetizar la apoproteína que permite la formación de complejos con los triglicéridos facilitando la secreción de lipoproteína. El resultado de la intoxicación por  $\text{CCl}_4$  es el hígado graso (Fig. 2.11).

Resumiendo, la lesión celular reversible es aquella que al ser eliminada la causa o agente lesivo que produjo la lesión, la célula es capaz de recuperarse es decir volver a la normalidad de ahí su nombre de daño reversible o subletal.

En el daño reversible las alteraciones ultraestructurales que se producen son: hinchazón generalizada, hinchazón mitocondrial, retículo endoplásmico; formación de vesículas; agregación de partículas intramembranas; densidades pequeñas mitocondriales; dispersión de ribosomas; autofagia por los lisosomas y condensación de la cromatina nuclear (Fig. 2.12).

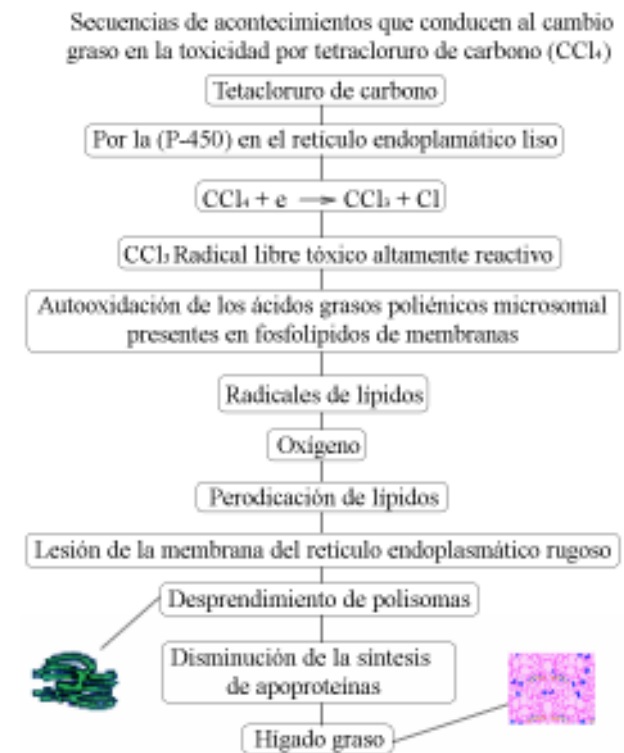


Figura 2.11. Daño celular reversible. Cambio grasa en la toxicidad por tetracloruro de carbono.

## Lesión celular reversible

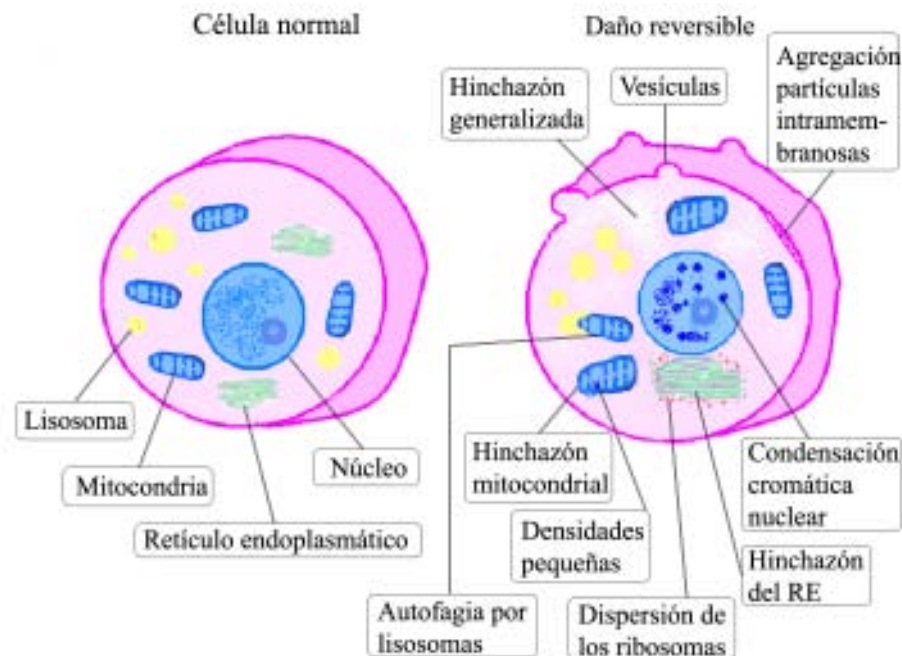


Figura 2.12. Daño celular reversible. Alteraciones ultraestructurales.

## Lesión celular irreversible

Cuando la isquemia persiste se produce una lesión celular irreversible. Esta lesión se asocia estructuralmente a intensa tumefacción de las mitocondrias, extensa lesión de la membrana plasmática, hinchazón de los lisosomas. En la matriz mitocondrial aparecen densidades grandes floculentas y amorfas. Se produce una afluencia masiva de calcio al interior de la célula y una pérdida continua de enzimas, coenzimas y ácidos ribonucleicos a través de las membranas hiperpermeables. Se produce la lesión de las membranas lisosomales, salida de sus enzimas al citoplasma y activación de sus hidrolasas ácidas.

Los lisosomas contienen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatasas, glucosidasas y catepsinas. La activación de estas enzimas conduce a una digestión enzimática de los componentes celulares, con pérdida de ribonucleoproteína, desoxirribonucleoproteína y glucógeno. El aumento de densidad inicial de la cromatina podría ser debido a la disminución del pH celular. Tras la muerte celular, los componentes celulares son degradados y existe un escape generalizado de enzimas celulares hacia el espacio extracelular y una entrada de macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial a las células agonizantes. El retículo endoplásmico distendido presenta lisis.

La célula muerta puede ser reemplazada por grandes masas compuestas por fosfolípidos en forma de figuras de mielina las que son fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. En el núcleo se producen los cambios de picnosis, cariólisis y cariorraxis (Fig. 2.13).

La salida hacia el plasma de las enzimas intracelulares a través de la membrana plasmática proporciona parámetros clínicos importantes de muerte celular.

El músculo cardíaco contiene transaminasas, deshidrogenasa láctica (LDH), creatina cinasa (CK) y proteínas específicas del músculo cardíaco (troponinas). La elevación de los niveles séricos de estas moléculas es un criterio clínico valioso de muerte celular en el músculo cardíaco en el infarto miocárdico (Fig. 2.14).

## Mecanismos de la lesión irreversible

Dos fenómenos caracterizan la irreversibilidad. La incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial con depleción de ATP y los trastornos en la función de la membrana. El agotamiento de ATP contribuye a las consecuencias funcionales y estructurales de la isquemia y también puede dar lugar a lesión de membrana. La lesión de la membrana celular es un factor central en la patogenia de la lesión celular irreversible.

Lesión celular irreversible

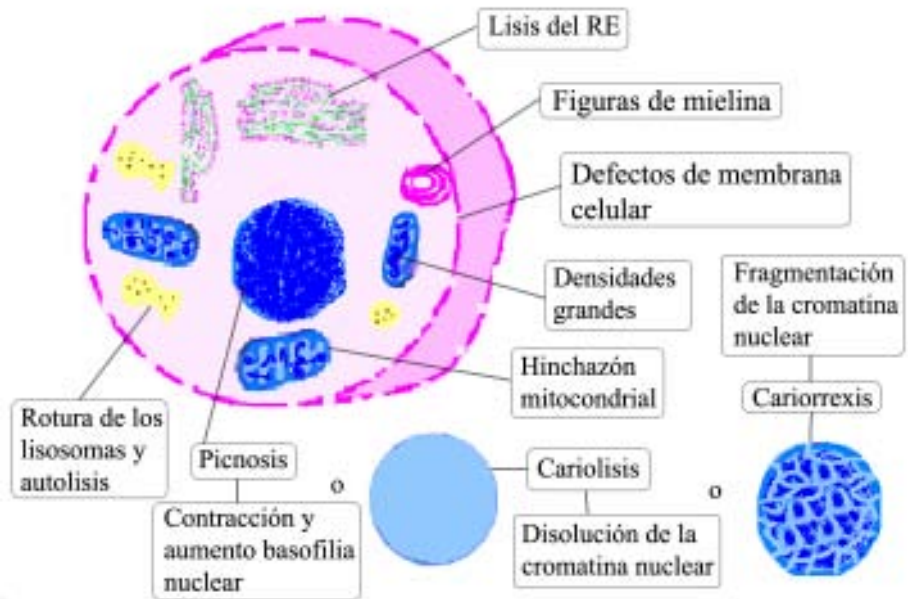


Figura 2.13. Alteraciones estructurales de la lesión celular irreversible.

Lesión celular irreversible. Muerte celular

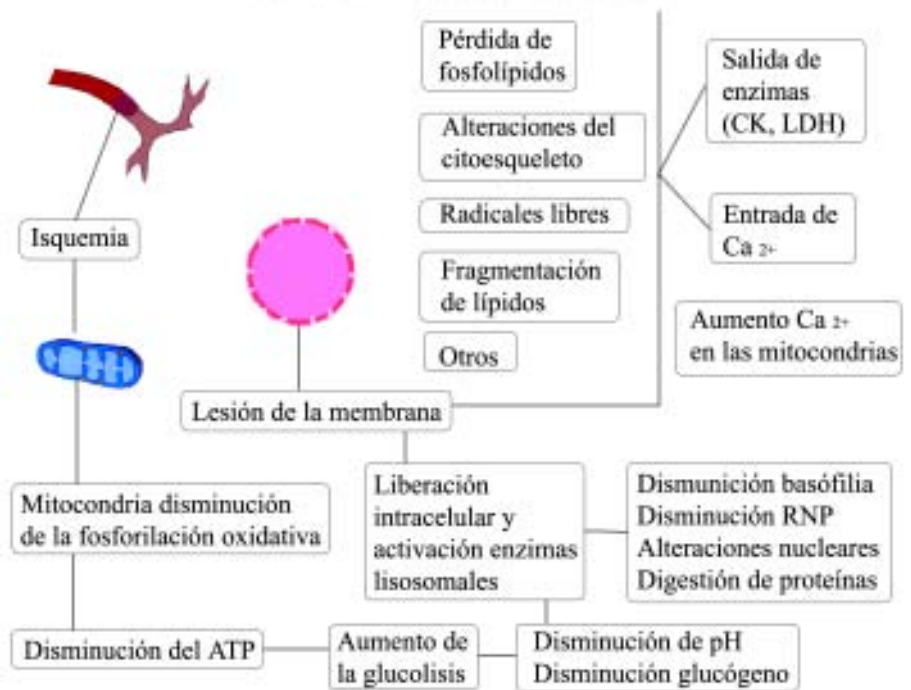


Figura 2.14. Lesión celular irreversible. Mecanismo de la isquemia.

**Disfunción mitocondrial.** El incremento de calcio citosólico junto con el agotamiento de ATP da lugar a un aumento en la captación de calcio por las mitocondrias, activando las fosfolipasas mitocondriales y conduciendo a la acumulación de ácidos grasos libres. Estos mecanismos producen alteraciones en la membrana mitocondrial interna, en la transición de permeabilidad mitocondrial y en la membrana mitocondrial externa (Fig. 2.15).

**Pérdida de los fosfolípidos de membrana.** En los tejidos con supresión del riego sanguíneo, la lesión isquémica irreversible se asocia a una disminución de los fosfolípidos de membrana. Esta degradación se debe probablemente a la activación de fosfolipasas endógenas por el incremento de calcio citosólico inducido por la isquemia. La pérdida de fosfolípidos también puede ser secundaria a la disminución de la

reacilación dependiente del ATP o a la disminución en la síntesis de nuevos fosfolípidos (Fig. 2.16).

**Alteraciones del citoesqueleto.** Los filamentos del citoesqueleto sirven como anclajes que unen las membranas plasmáticas al interior de la célula. La activación de proteasas por el aumento del calcio citosólico puede lesionar diversos elementos del citoesqueleto. En presencia de tumefacción celular, esta lesión da lugar especialmente en las células miocárdicas al desprendimiento de la membrana celular del citoesqueleto, lo que hace que puedan sufrir distensión y rotura, como se observa en la (Fig. 2.17).

**Especies reactivas de oxígeno.** Los radicales libres del oxígeno son moléculas muy tóxicas que lesionan las membranas celulares y otros constituyentes de las células. Existen los antioxidantes que bloquean el inicio de la formación de radicales libres o los

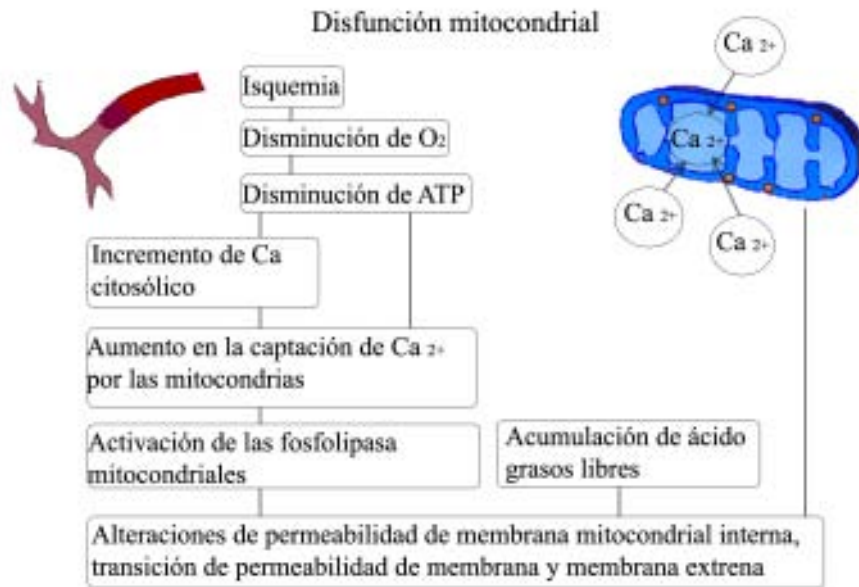


Figura 2.15. Disfunción mitocondrial. Entrada de calcio en las mitocondrias.



Figura 2.16. Pérdida de los fosfolípidos de membranas.



Figura 2.17. Alteraciones del citoesqueleto.

inactivan, dentro de estos se pueden citar las vitaminas liposolubles E y A, así como el ácido ascórbico y el glutatión en el citosol.

*Productos de fragmentación de los lípidos.* Los ácidos grasos libres no esterificados, la acilcarnitina y los lisofosfolípidos, que son productos catabólicos que se acumulan en las células isquémicas, debido a la degradación de los fosfolípidos, poseen un efecto detergente sobre las membranas, cuando se insertan en la bicapa lipídica de la membrana o se intercambian con los fosfolípidos de ésta, causan alteraciones en la permeabilidad y cambios electro fisiológicos.

*Pérdida de aminoácidos intracelulares.* La pérdida de aminoácidos como la glicina, que se produce en la hipoxia, predispone a la lesión estructural de la membrana, además este aminoácido hace que las células con agotamiento de ATP puedan resistir los efectos letales de la elevación en el nivel de calcio, permaneciendo de esta forma viable.

Se concluye que la hipoxia altera la fosforilación oxidativa, lo que disminuye la síntesis de ATP. La lesión de la membrana conlleva a una lesión celular letal, y el calcio es un mediador importante de las alteraciones bioquímicas y morfológicas que conducen a la muerte celular.

*Lesión química.* Las sustancias químicas inducen lesión celular por uno de estos dos mecanismos.

- Algunas sustancias químicas pueden actuar directamente combinándose con algunos componentes moleculares u organelos celulares como en la intoxicación por cloruro de mercurio. El cianuro intoxica directamente la citocromo oxidasa mitocondrial y bloquea la fosforilación oxidativa. Muchos agentes quimioterapéuticos antineoplásicos y antibióticos también inducen lesión celular mediante efectos citotóxicos directos.

- La mayor parte de las demás sustancias químicas no son biológicamente activas, pero pueden convertirse en metabolitos tóxicos reactivos, actuando entonces sobre las células efectoras, habitualmente a través de las oxidasas de función mixta P-450 que existen en el retículo endoplásmico liso del hígado y otros órganos.

**Mecanismo del tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>) en el daño celular irreversible.** Ya se explicó el mecanismo que se produce para el daño celular reversible, posteriormente a la lesión descrita para este daño, se produce la lesión mitocondrial, ello va seguido por una entrada masiva de calcio y muerte celular (Fig. 2.18).

**Mecanismo de la lesión celular por el uso del paracetamol.** El paracetamol (Tylenol™), un analgésico empleado con frecuencia cuando se ingiere en grandes cantidades, se produce un agotamiento de GSH, acumulándose los metabolitos tóxicos en la célula, puede dar lugar a una necrosis hepática masiva.

## Morfología de la lesión celular

Con las técnicas histoquímicas o ultra estructurales, los cambios se pueden observar al cabo de pocos minutos u horas de la lesión isquémica; sin embargo puede ser necesario un intervalo de tiempo considerablemente mayor de horas a días antes de que estos cambios se puedan observar con el microscopio óptico o en el estudio macroscópico.

### Lesión reversible

Se pueden reconocer dos patrones de lesión celular reversible: tumefacción o hinchazón celular y cambio graso.

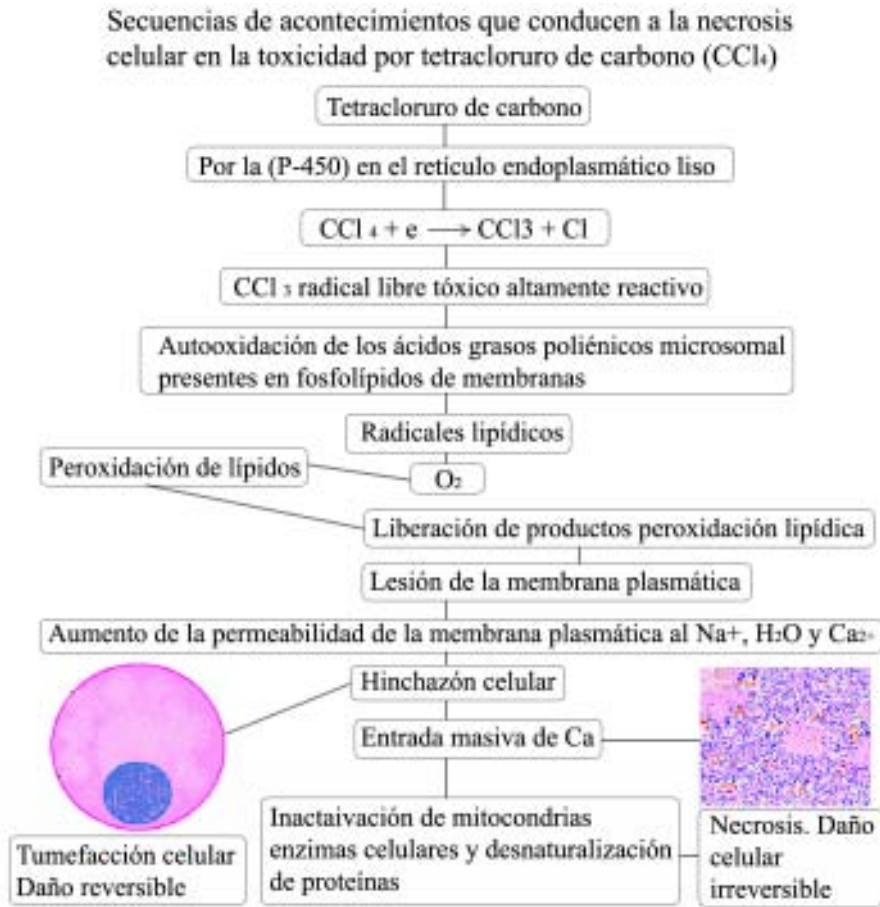


Figura 2.18. Mecanismo de la intoxicación por tetracloruro de carbono. Daño celular irreversible.

**Tumefacción celular.** Aparece siempre que las células son incapaces de mantener su homeostasis de iones y fluidos.

**Cambios hidrópicos.** Es la forma primaria de casi todas las formas de lesión celular no mortal. Las funciones metabólicas más susceptibles son la respiración aerobia, la síntesis de ATP y el funcionamiento adecuado de la bomba de sodio. Si se afectan, en la célula se acumula sodio, esto aumenta la presión osmótica produciéndose imbibición pasiva de agua y la célula experimenta tumefacción o hinchazón. Además contribuye a esto, el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática.

**Tipos de tumefacción.** Se divide en tumefacción celular y degeneración vacuolar. Afecta preferentemente el riñón aunque también se puede observar en el hígado y el corazón.

En la tumefacción celular:

- Macroscópicamente se observa cierta palidez, aumento de la turgencia y peso del órgano.
- Microscópicamente. Al principio el crecimiento celular se manifiesta por compresión de la microvasculatura de la red capilar de la corteza

renal y en el hígado de los sinusoides hepáticos.

**Vacuolización hidrópica.** Si el agua sigue acumulándose se observan pequeñas vacuolas claras en el citoplasma, que representan segmentos distendidos del retículo endoplásmico. Este patrón de lesión reversible se denomina cambio hidrópico o degeneración vacuolar.

- Macroscópicamente. Aumento de volumen y de la consistencia del órgano, con algo de palidez.
- Microscópicamente. Se observan vacuolas en el citoplasma, que se pueden fusionar y crear grandes espacios dilatados, que a menudo desplazan el núcleo hacia un lado, con mayor frecuencia en el riñón afectando las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales (Fig. 2.19).

Además se puede observar en el hígado y en el corazón.

**Cambio graso.** Los términos esteatosis y cambio graso describen acumulaciones anormales de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas. El cambio graso se observa a menudo en el hígado debido a que se trata del órgano principal implicado en el





Figura 2.19. Cambio hidrópico en el riñón. Degeneración vacuolar.

metabolismo de las grasas, pero también se produce en el corazón, músculo y riñón. Las causas más frecuentes de la esteatosis son: toxinas como la intoxicación por el tetracloruro de carbono; infecciosa, por ejemplo, en la difteria producida por el *Corynebacterium diphtheriae*, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad e hipoxia. En las naciones industrializadas la causa más común es el abuso de alcohol.

El significado del cambio graso depende de la causa y la gravedad de la acumulación. Cuando es leve puede que no tenga ningún efecto sobre la función celular. Un cambio graso más grave puede deteriorar la función celular, el cambio graso es reversible, aunque puede ser precursor de la muerte celular.

Patogenia:

1. La aparición de vacuolas grasas significa un aumento absoluto de lípidos intracelulares.
2. La cantidad de grasa manifiesta algún desequilibrio

en la producción, la utilización o la movilización de la grasa.

3. Las alteraciones que conducen a cambios grasos son variadas de manera que la alteración morfológica es expresión de muchos tipos de lesión.
4. La metamorfosis grasa a menudo va precedida de una tumefacción celular.
5. Si bien es indicación de daño no mortal a menudo anuncia muerte celular (Fig. 2.20).

El hígado tiene un papel central en el metabolismo de las grasas. Normalmente la grasa llega en forma de ácidos grasos libres, liberados de la grasa de depósito por la lipoproteinlipasa, o como ácidos grasos en forma de quilomicrones de fuente alimentaria, son transportados hasta los hepatocitos. En el hígado son esterificados a triglicéridos a partir de los ácidos grasos este proceso ocurre dentro de las cisternas del retículo

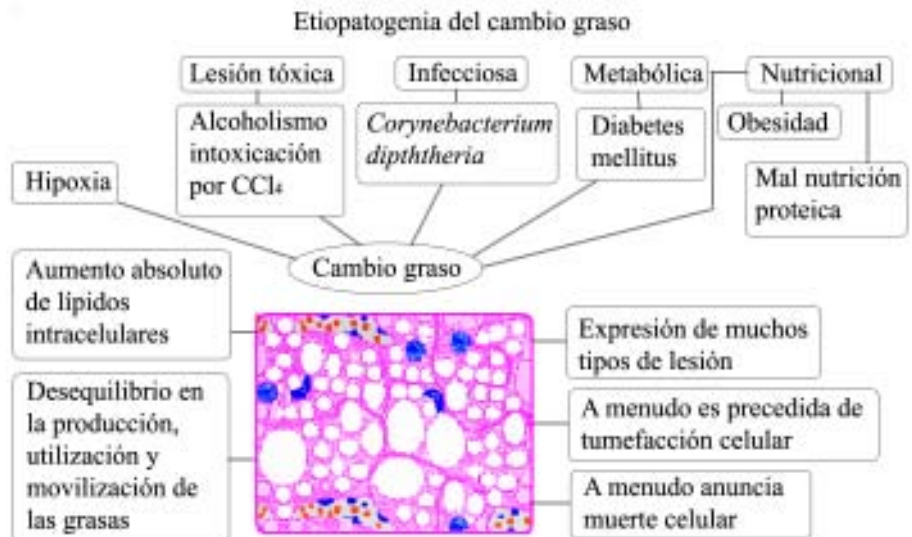


Figura 2.20. Etiopatogenia del cambio graso.

endoplásmico, para ser convertidos en colesterol o fosfolípidos, o bien oxidados a cuerpos cetónicos.

Algunos ácidos grasos también son sintetizados a partir del acetato. La liberación de triglicéridos de los hepatocitos requiere su asociación con apoproteínas para formar lipoproteínas, que pueden a su vez viajar a la circulación. La acumulación en exceso de triglicéridos dentro del hígado puede ser debida a defectos en cualquiera de los acontecimientos de la secuencia desde la entrada del ácido graso hasta la salida de la lipoproteína. Algunos de estos defectos están inducidos por el alcohol, una hepatotoxina que altera las funciones mitocondrial y microsomal. El  $CCl_4$  y la malnutrición proteica actúan disminuyendo la síntesis de apoproteínas.

La hipoxia inhibe la oxidación de los ácidos grasos. La inanición aumenta la movilización de ácidos grasos desde sus almacenamientos periféricos.

La acumulación de grasa en el hígado se puede producir por diferentes mecanismos.

1. Síntesis excesiva de triglicéridos. Llegan cantidades anormales de ácidos grasos al hepatocito. Ejemplo, inanición, alcoholismo.
2. Disminución de la utilización de triglicéridos. En la infección por *Corynebacterium diphtheriae*, éste elabora una exotoxina que trastorna el metabolismo de la carnitina, factor importante en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.
3. Trastornos en la exportación o salida de lipoproteínas como consecuencia de la disminución de su síntesis o de la liberación de las mismas hacia la circulación. Ejemplo el tetracloruro de carbono, la etionina y el fósforo bloquean la síntesis del componente proteínico de la lipoproteína, o trastorno de la formación de la porción lipídica como se observa en la deficiencia de colina o su precursor la metionina o que exista un trastorno en la conjugación de la lipoproteína mecanismo probable de la acción del ácido orótico.
4. En algunos casos un solo agente produce la suma de estos trastornos.

*Aspectos morfológicos.* El cambio graso se observa, con mayor frecuencia en el hígado y el corazón, aunque afecta preferentemente al hígado. En todos los órganos aparece en forma de vacuolas claras dentro de las células parenquimatosas.

**Hígado:**

- Macroscópicamente. En el hígado el cambio graso leve puede no afectar el aspecto externo. Con la acumulación progresiva el órgano va aumentando

de tamaño puede llegar a pesar hasta 5 a 6 kg y adquiere una tonalidad cada vez más amarilla, transformándose en un órgano de color amarillo, blando, aspecto grasiento y brillante.

- Histológicamente. El cambio graso comienza con aparición de inclusiones diminutas rodeadas por membranas (liposomas) íntimamente relacionadas con el retículo endoplásmico. Al principio se observa con el microscopio óptico la aparición de pequeñas vacuolas grasas en el citoplasma que rodea al núcleo, a medida que avanza el proceso las vacuolas coalescen, creando espacios claros que desplazan al núcleo hacia la periferia de la célula.

En ocasiones la rotura de las células contiguas y la coalescencia de los glóbulos grasos en ellas dan lugar a los denominados quistes grasos. No se tiñen con las técnicas de hematoxilina y eosina. Para la coloración de la grasa es necesario aplicar técnicas especiales como el Sudan III, IV o Oil Red que se colorea de color rojo (Fig. 2.21).

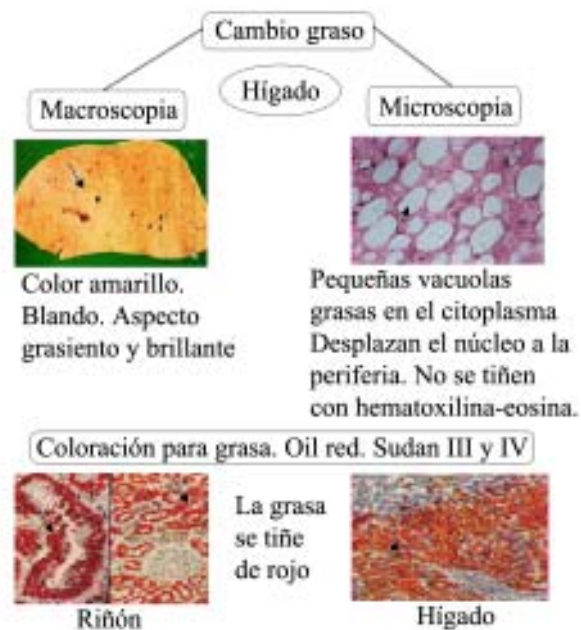


Figura 2.21. Cambio graso en el hígado y riñón.

**Corazón:**

- Macroscópicamente, cuando existe una hipoxia moderada, como en los casos de anemia intensa, el corazón presenta bandas de color amarillo que alternan con bandas de miocardio normal rojo parduzcas, lo que le da un aspecto atigrado; lo anterior, está relacionado con la vascularización del miocardio, se supone que las zonas no afectadas

son las más cercanas a los vasos sanguíneos, mientras que las bandas de color amarillo corresponden a las zonas más alejadas. En la hipoxia más intensa o en algunas formas de miocarditis como la miocarditis diftérica las células están atacadas uniformemente y todo el miocardio tiene un color amarillento y flácido.

- Histológicamente los lípidos se encuentran en el músculo cardíaco en forma de gotitas pequeñas.

#### Riñón:

- Macroscópicamente. Aumentados de volumen, pálidos y amarillos.
- Microscópicamente. Vacuolas diminutas en el citoplasma, alrededor del núcleo, más afectados los túbulos contorneados proximales. Con coloraciones especiales, al igual que en el resto de los órganos la grasa se tiñe de color rojo.

Los cambios ultra estructurales de la lesión celular reversible son:

1. Alteraciones de la membrana plasmática como: vesiculación, despuntamiento y distorsión de las microvellosidades, formación de figuras de mielina y relajación de las adhesiones intercelulares.
2. Cambios mitocondriales. Hinchazón, rarefacción y densidades amorfas pequeñas ricas en fosfolípidos.
3. Dilatación del retículo endoplásmico, con desprendimiento y disgregación de los polisomas.
4. Alteraciones nucleares. Disgregación de los elementos granulares y fibrilares.

Las acumulaciones intracelulares con vacuolización del citoplasma de las células de los órganos afectados que no se tiñen con las técnicas de hematoxilina/eosina son: agua que no se tiñe nunca, glucógeno que se tiñe con la técnica especial de PAS y grasa que se tiñe con

las técnicas especiales para grasa (oil-red, Sudan III, Sudan IV y Sudan negro) (Fig. 2.22).

## Otras formas de degeneración celular

Hay algunas otras alteraciones celulares o hísticas llamadas de manera poco estricta degeneraciones que no representan expresiones morfológicas de lesión celular entre ellas se encuentran: degeneración hialina, mixoide, mucoide, fibrinoide.

**Degeneración hialina.** Se aplica a cualquier cambio celular o hístico que produce un aspecto homogéneo, vítreo y rosado al emplear los colorantes histológicos corrientes. Es producida por diversas alteraciones ninguna de las cuales representa un cuadro específico de degeneración (Fig. 2.23).

Se observa en los siguientes procesos histológicos.

1. El tejido fibroso colágeno, que puede tener aspecto hialino.
2. La sustancia amiloidea, producto anormal de la síntesis de las células.
3. Las paredes de las arteriolas en la hipertensión duradera, pueden engrosarse e hialinizarse.
4. En el hepatocito del alcohólico crónico, formaciones en gota o madeja enmarañada de material hialino.
5. En la intoxicación por mercurio se observan gotas hialinas en las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales.

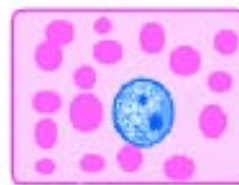
**Degeneración mucoide.** Elaboración excesiva de secreciones mucinosas por células donde existe un proceso inflamatorio, o en células neoplásicas; ejemplo: adenocarcinoma mucoproducente (Fig. 2.24).

**Degeneración fibrinoide.** Depósito amorfo intensamente eosinófilo dentro de los tejidos o en las paredes de los vasos sanguíneos. Suele verse en focos de

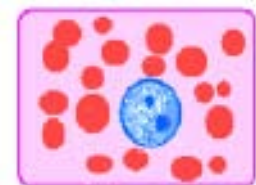
### Acumulaciones intracelulares



Acumulación de agua. Vacuolas que no se tiñen con técnicas especiales



Acumulación de polisacáridos (glucógeno) Ácido peryódico de Schiff (PAS) de color rosa fuerte



Acumulación de grasas Sudan IV u Oil red Las vacuolas se tiñen de rojo anaranjado

Figura 2.22. Vacuolas intracitoplasmáticas por acumulaciones intracelulares.

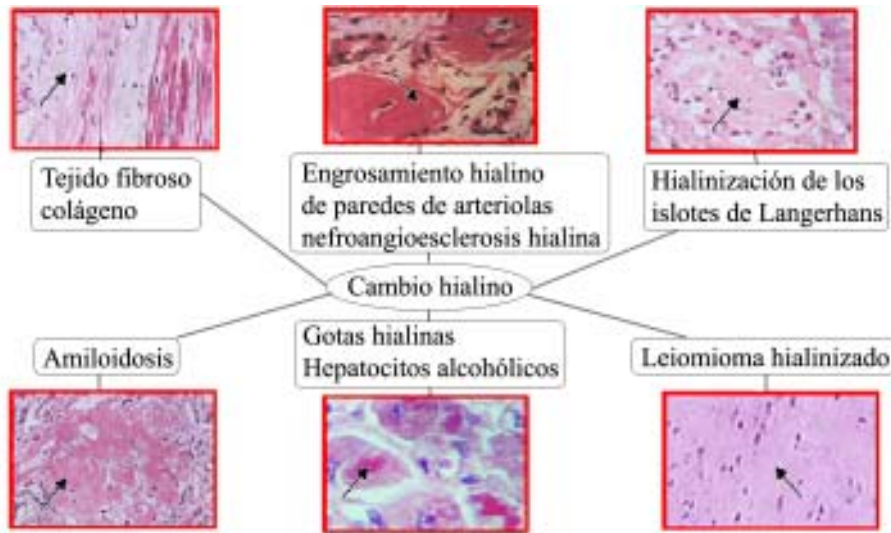


Figura 2.23. Procesos que producen cambio o degeneración hialina.



Figura 2.24. Procesos que producen cambio o degeneración mucoide.

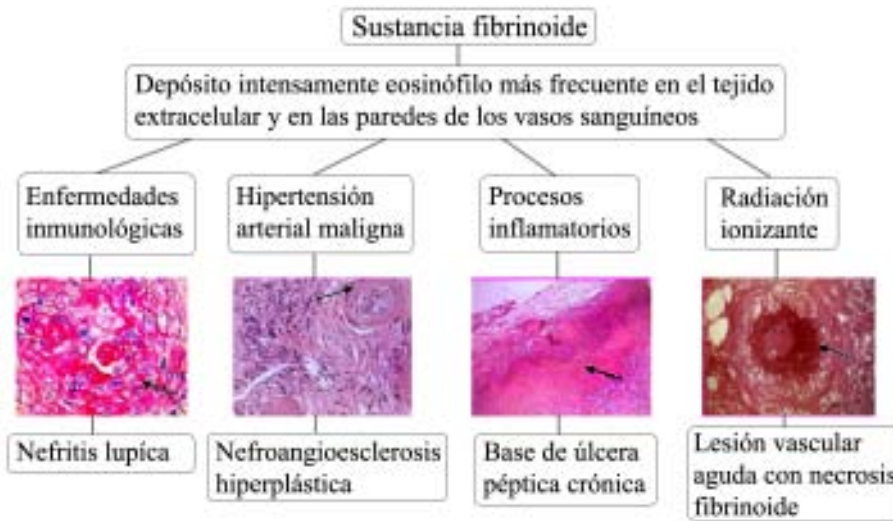


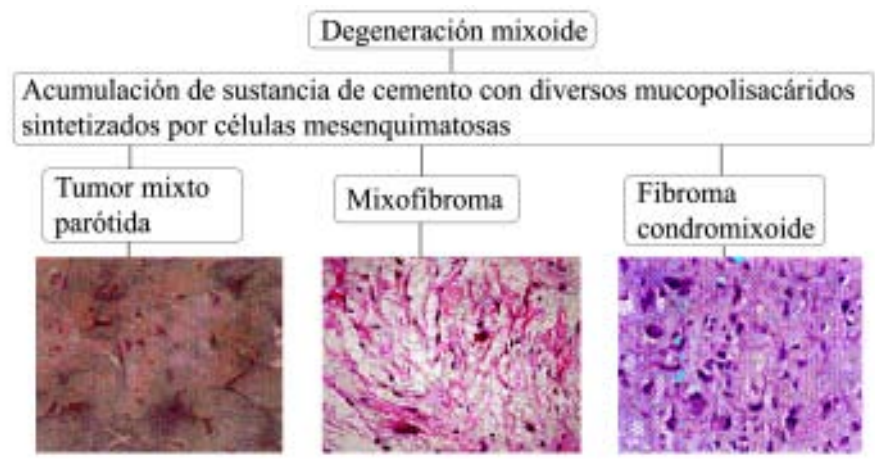
Figura 2.25. Procesos que producen sustancia o degeneración fibrinoide.

lesión inmunológica, aunque también puede observarse en procesos no inmunológicos como la base de una úlcera crónica, vellosidades placentarias (Fig. 2.25).

**Degeneración mixomatosa.** Puede observarse

dentro del tejido conectivo, corresponde a la acumulación de sustancia de cemento con diversos mucopolisacáridos sintetizados por células mesenquimatosas (Fig. 2.26).

Figura 2.26. Degeneración mixomatosa. Acumulación de sustancia de cemento. Células de aspecto estrellado.



## Trastornos funcionales del daño reversible

La célula puede ser sometida a demandas anormales y ella tiene la capacidad de adaptarse, si la célula puede restablecer su función el daño es reversible, y el órgano afectado puede mantener o recuperar su función sin que se afecten otros órganos que pudieran repercutir en la evolución del paciente.

Cuando se mantiene el agente lesivo o causa que produjo la lesión, o aumenta su intensidad puede evolucionar hacia un daño de tipo irreversible, donde se afecta la función del órgano e incluso se puedan producir alteraciones que comprometan la vida del paciente.

## Necrosis

*Lesión celular irreversible. Aspectos morfológicos.* Cuando la causa que ha provocado la lesión se mantiene con gran intensidad y las células no son capaces de soportar el daño, es irreversible, lo que lleva a la muerte celular.

La necrosis, es el espectro de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en el tejido vivo, derivados en gran parte de la acción degradativa progresiva de las enzimas sobre las células mortalmente lesionadas (las células colocadas inmediatamente en un fijador están muertas pero no necróticas). En la figura 2.27 se esquematiza la secuencia entre la célula normal y la necrosis (Fig. 2.27).

## Alteraciones a nivel del núcleo y del citoplasma

*Núcleo.* Los cambios nucleares se manifiestan en alguno de los tres siguientes patrones.

1. Picnosis. Contracción y aumento de la basofilia nuclear.
2. Cariorrhexis. El núcleo total o parcialmente picnótico sufre una fragmentación.
3. Cariolisis. Disolución o desvanecimiento de la basofilia nuclear.

*Citoplasma.* Aumento de la acidofilia.

## Tipos de necrosis

### Necrosis con coagulación

Al actuar las enzimas lisosomales sobre las células muertas se produce una coagulación y desnaturalización de las proteínas. En casos de:

- Anoxia (infarto) miocardio, renal, esplénico excepto en el infarto cerebral.
  - Infartos anémicos. Órganos macizos. Corazón, riñón.
  - Infartos hemorrágicos. Órganos laxos como pulmón.
- Es la necrosis típica del infarto agudo del miocardio.

### Infarto agudo del miocardio

*Macroscópicamente.* Los infartos transmurales suelen abarcar casi toda la zona de perfusión de la coronaria ocluida, pero casi siempre hay una estrecha franja de miocardio subendocárdico que conserva su vitalidad debido al paso de nutrientes y oxígeno desde la luz. Con frecuencia se descubren infartos con diferentes tiempos de evolución en un mismo paciente.

La aparición de un infarto en la necropsia depende del tiempo que sobreviva el paciente después del infarto, del tiempo de evolución, siendo difícil reconocer un infarto agudo del miocardio en sus primeras fases. Los infartos de menos de 12 horas no pueden ser evidentes en el examen macroscópico, pero al sumergir

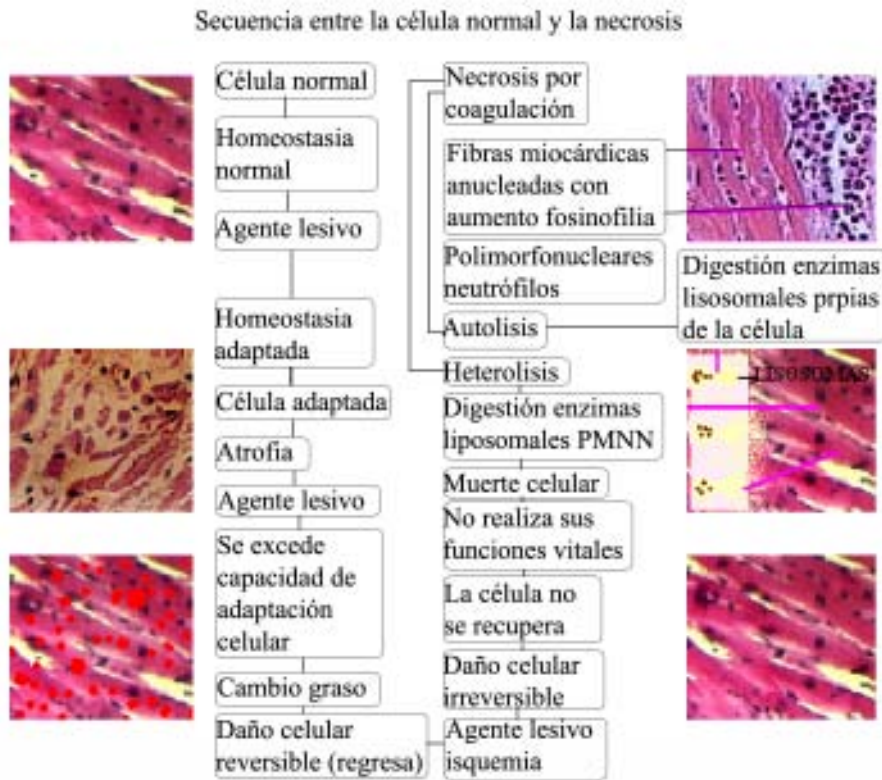


Figura 2.27. Secuencia entre la célula normal y la necrosis.

los cortes del tejido en una solución de cloruro de trifeniltetrazolio, pueden descubrirse a las 2 ó 3 horas, ya que produce un color rojo vivo en el área de miocardio no infartada, debido a la actividad de la deshidrogenasa; como la deshidrogenasa desaparece en el área de infarto a través de la membrana celular lesionada, esta zona se observa de color pálido, sin tñir y es posible descubrir a simple vista las lesiones.

De las 12 a 24 horas las lesiones se pueden identificar macroscópicamente, el miocardio se observa pálido con cambio de coloración de pardo grisáceo, amarillo pálido a amarillo vivo alrededor del 7 al 10 días que es el máximo de necrosis, por lo que en esta etapa se puede producir con mayor frecuencia la ruptura cardiaca con hemopericardio. De 10 a 14 días rodeado por zona hiperémica (tejido de granulación), posteriormente evoluciona a una cicatriz fibrosa.

*Microscópicamente.* Se observa la necrosis con coagulación, en un plazo de 4 a 12 horas pueden observarse algunas alteraciones, fibras onduladas en la periferia del infarto, en los bordes del infarto, puede verse otra alteración isquémica insuficiente para causar la muerte celular: es la denominada degeneración vacuolar o miocitólisis, que consiste en la aparición de grandes espacios vacuolares intracelulares que probablemente contienen agua. El músculo necrosado

atrae células inflamatorias agudas (PMNN), más pronunciado a los 2 ó 3 días (Fig. 2.28).

Posteriormente los macrófagos eliminan los miocitos necrosados, predominando de 5 a 10 días; la zona lesionada es sustituida progresivamente por tejido de granulación muy vascularizado, que predomina de 2 a 4 semanas. Progresivamente se empobrece en vasos y aumenta en elementos fibrosos, la cicatrización está bien desarrollada al final de la sexta semana, pero la eficacia de la reparación depende de la extensión del área afectada, una vez cicatrizada no se puede determinar realmente la antigüedad de la lesión.

Durante la necrosis con coagulación las células necróticas muestran diferentes cambios morfológicos por diferentes causas, que se exponen a continuación: el aumento de la eosinofilia, es atribuible en parte a la pérdida de la basofilia normal proporcionada por el ARN en el citoplasma y, en parte a la unión de la eosina a las proteínas intracelulares desnaturalizadas. La célula puede tener un aspecto esmerilado más homogéneo que las células normales, este se produce principalmente por la pérdida de partículas de glucógeno.

Cuando las enzimas han digerido los organelos citoplasmáticos, el citoplasma se vacuoliza y adopta un aspecto apolillado, finalmente se puede producir la calcificación de las células muertas.



Figura 2.28. Aspectos morfológicos del infarto agudo del miocardio. Macroscópicas y microscópicas.

Con el microscopio electrónico, las células necróticas se caracterizan por una franca discontinuidad en las membranas plasmáticas y de los organelos, intensa dilatación de las mitocondrias con aparición de densidades amorfas grandes, figuras de mielina intracitoplásmicas, detritus eosinófilos amorfos y agregados de material vellosa, que probablemente representan proteína desnaturalizada, los cambios nucleares se presentan en forma de alguno de los tres siguientes patrones:

1. Desvanecimiento de la basofilia de la cromatina (cariolisis).
2. Picnosis, caracterizada por constricción nuclear y aumento de la basofilia. Aquí el ADN se condensa aparentemente en una masa basófila encogida y sólida.
3. Cariorrhexis, el núcleo total o parcialmente picnótico sufre una fragmentación y desaparece, conservándose el contorno externo celular, se denomina célula en fantasma o lápida sepulcral; las células acidófilas, coaguladas y enucleadas pueden persistir durante semanas (Fig. 2.29).

Finalmente las células del miocardio necrótico se eliminan por fragmentación y fagocitosis de los restos celulares por leucocitos «barredores» y por la acción de enzimas lisosomales proteolíticas producidas por los leucocitos migratorios, por lo que se observa una reacción inflamatoria aguda (polimorfonucleares neutrófilos).

### Necrosis licuefactiva, liquefactiva o colicuativa

Es característica de las infecciones bacterianas focales y ocasionalmente en las infecciones por hon-

gos, dado que estos agentes constituyen estímulos poderosos para la acumulación de células inflamatorias. La muerte hipóxica de las células del sistema nervioso central, evoca a menudo una necrosis licuefactiva, es decir, en el infarto cerebral se observa por la acción de las proteasas sobre las células muertas transformándolas en un líquido proteínico o sea una masa líquida viscosa.

### Infarto cerebral

*Macroscópicamente.* El aspecto macroscópico se modifica a lo largo del tiempo. Durante las primeras 6 horas de la muerte celular es poco lo que puede apreciarse, a las 48 horas el tejido adquiere un aspecto pálido, blando y tumefacto. Entre los 2 a 10 días, el cerebro adquiere una consistencia gelatinosa y friable, siendo más evidente la delimitación entre el tejido normal y el afectado a medida que se resuelve el edema del tejido adyacente que ha sobrevivido. Entre los 10 días y las 3 semanas, el tejido sufre una liquefacción y finalmente es eliminado, dejando una cavidad llena de líquido rodeado por un tejido de color gris oscuro, que se expande gradualmente a medida que se elimina el tejido muerto. Con el tiempo se forma una cavidad quística. El cuadro y la evolución del infarto hemorrágico son similares con la característica adicional de la extravasación y reabsorción de sangre.

*Microscópicamente.* En las primeras horas prácticamente no se observan alteraciones; pasadas las 12 horas, predomina la alteración neuronal isquémica y se produce edema citotóxico y vasogénico, las células endoteliales y gliales, fundamentalmente los astrocitos, se hinchan y las fibras mielinizadas empiezan a

Cambios morfológicos en las células con necrosis por coagulación

Microscópio óptico



Microscópio electrónico

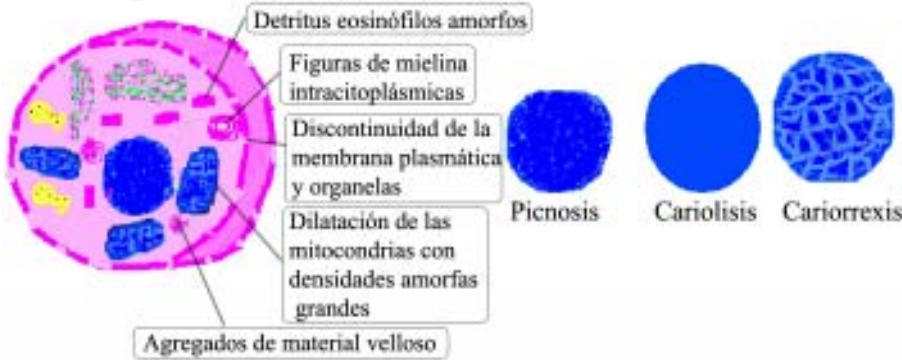


Figura 2.29. Infarto del miocardio. Cambios histológicos celulares y al microscopio electrónico.

desintegrarse. Durante las primeras 48 horas se produce la emigración de neutrófilos, para luego disminuir. Las células fagocíticas provenientes de los monocitos circulantes, histiocitos de la adventicia y microglia activada, se observan alrededor de las 48 h y pasan a ser las células predominantes en las 2 ó 3 semanas siguientes. Los macrófagos se cargan de productos de degradación de la mielina, de la sangre o de ambas, pueden persistir en la lesión durante meses o años. En el borde de la lesión se produce un aumento de tamaño de los astrocitos, se dividen y desarrollan una amplia red de extensiones protoplasmáticas, se produce proliferación glial y fibrovascular y una cavidad quística (Fig. 2.30).

Necrosis caseosa

Este tipo de necrosis es la que se produce por las micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*). Este microorganismo infecta aproximadamente a la tercera parte de la población mundial y mata a unos 3 millones de pacientes cada año, lo que convierte a este bacilo en una de las causas infecciosas de muerte más importantes en el mundo. Por infectar a los pacientes con SIDA se ha producido un incremento de la enfermedad, además en estos pacientes han aparecido cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos, lo que constituye una amenaza para los contactos habituales y el personal sanitario.

Necrosis liquefactiva o colicuativa

Infarto cerebral

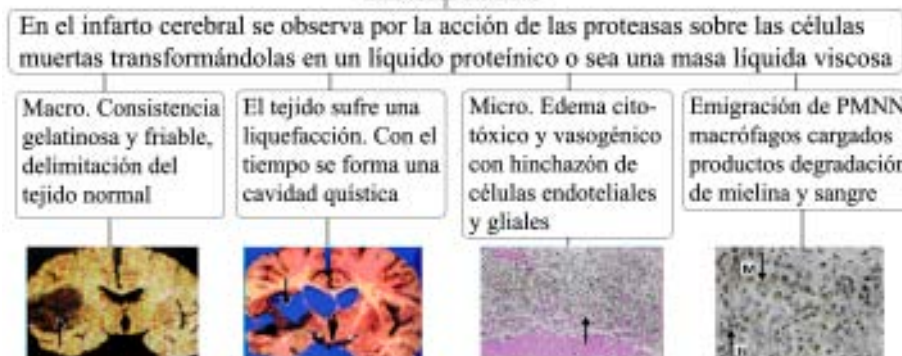


Figura 2.30. Infarto cerebral. Alteraciones morfológicas. Macroscópica y microscópicas.



Dos especies de *Mycobacterium* pueden producir tuberculosis el *M. tuberculosis* y el *M. bovis*. El *M. tuberculosis* se trasmite por inhalación de gotitas infecciosas, eliminadas al aire por la tos o el estornudo de un paciente con tuberculosis. El *M. bovis* se trasmite por la leche de vacas enfermas e inicialmente produce lesiones intestinales o faríngeas. La patogenicidad de *M. tuberculosis* está en relación con su capacidad para escapar a la destrucción inducida por los macrófagos y para provocar hipersensibilidad de tipo retardado. El desarrollo de la hipersensibilidad mediada por células, o tipo IV, frente al bacilo tuberculoso probablemente implique la destrucción del microorganismo en los tejidos, así como la aparición de resistencias.

Después de la exposición inicial al microorganismo, la respuesta inflamatoria es inespecífica, similar a la reacción frente a cualquier tipo de invasión bacteriana. A las 2 ó 3 semanas, coincidiendo con la aparición de una reacción cutánea positiva, la reacción se hace granulomatosa y los centros de los granulomas se vuelven caseosos dando lugar a los típicos “tubérculos blandos”. La secuencia de acontecimientos después de una infección pulmonar inicial o exposición primaria al microorganismo, infección primaria o una reacción secundaria en un huésped previamente sensibilizado.

El tipo de necrosis que se observa en la tuberculosis, se produce por el bacilo de Koch. Es una forma específica de necrosis coagulativa, denominada necrosis caseosa, recibe este nombre por su semejanza con el queso, el que antiguamente se denominaba caseum. Es más frecuente en el pulmón.

**Tuberculosis pulmonar**

La tuberculosis pulmonar se divide en (Fig. 2.31):

1. Tuberculosis primaria o de primoinfección. El foco inicial de la primoinfección es el nódulo de Ghon que comprende una lesión parenquimatosa subpleural, situada muchas veces por encima o por debajo de la cisura interlobar que separa los lóbulos superior e inferior, es decir en la parte inferior del lóbulo superior o en la parte superior del lóbulo inferior. Esta lesión se asocia con alteración de ganglios linfáticos, los que se presentan aumentados de tamaño y caseosos, en la mayoría de los casos las lesiones evolucionan hacia la fibrosis y la calcificación, la unión del nódulo de Ghon con los ganglios linfáticos recibe el nombre de Complejo de Ghon.
2. Tuberculosis secundaria. Algunos pacientes sufren una reinfección por micobacterias, una reactivación de la enfermedad latente o una pro-

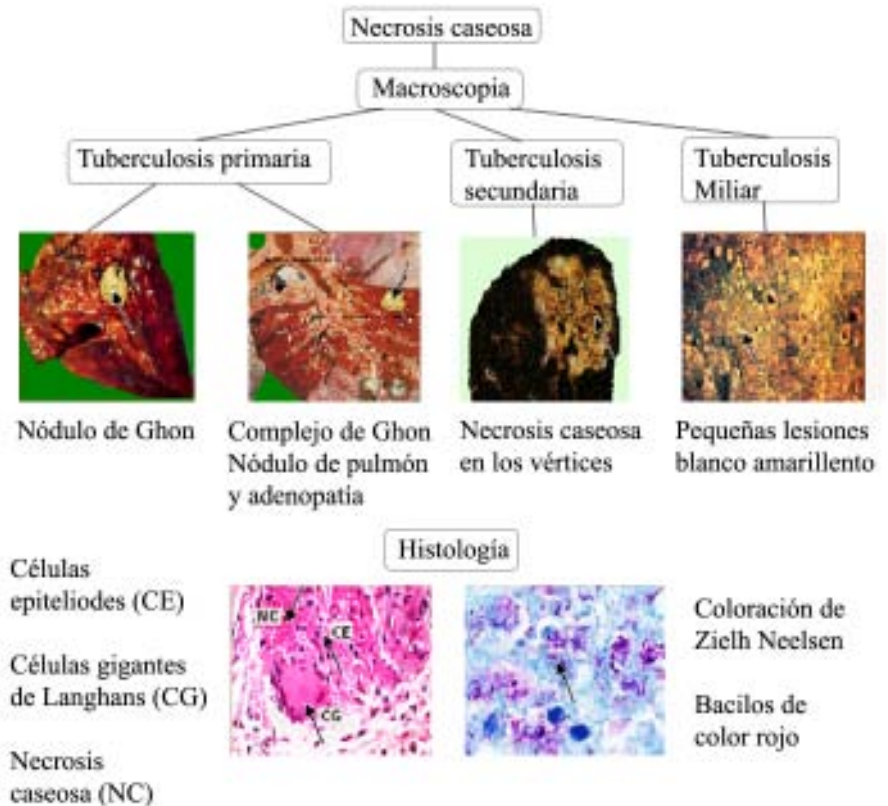


Figura 2.31. Necrosis caseosa. Tuberculosis. Alteraciones morfológicas (macroscópica y microscópica).

gresión directa de las lesiones primarias a una enfermedad diseminada. Esta situación está relacionada con la virulencia de la cepa de micobacterium o con la susceptibilidad del huésped. Los granulomas de la tuberculosis secundaria, suelen localizarse en el vértice de los pulmones. Dos rasgos característicos de la tuberculosis secundaria son: la presencia de necrosis caseosa y de cavidades, que al romperse en los vasos sanguíneos extienden las bacterias por todo el organismo.

- *Macroscópicamente*. Comienza como un pequeño foco de consolidación de menos de 3 cm de diámetro en general, como foco blanco amarillento, granular, friable que recuerda al queso seco, de ahí el nombre de caseosa, limitado por parénquima normal. La evolución es generalmente hacia la fibrosis encapsulada progresiva, que deja únicamente cavidades rodeadas de cicatrices fibrocalcificadas que retraen y arrugan la superficie pleural y originan adherencias pleurales localizadas.

3. Tuberculosis miliar: consiste en la diseminación hematogena de lesiones tuberculosas por todo el organismo. El término miliar describe las pequeñas lesiones de color blanco amarillento, observadas en los pulmones y en otros órganos. Es raro encontrar tuberculomas en algunos tejidos como: corazón, músculo estriado, tiroides y páncreas. En algunos casos los microorganismos distribuidos por vía hematogena son destruidos en la mayoría de los tejidos, pudiendo persistir de forma aislada exclusivamente en un órgano, da lugar a la tuberculosis aislada o en órgano terminal. Esto sucede fundamentalmente en los pulmones, ganglios linfáticos cervicales (escrófula), meninges (meningitis tuberculosa), riñones, glándulas suprarrenales, huesos (osteomielitis tuberculosa, trompas de Falopio y epidídimo, en la tuberculosis vertebral (enfermedad de Pott).

- *Histológicamente*. Se observan granulomas confluentes, formados por células epitelioides, rodeados por una zona de fibroblastos y linfocitos donde suelen existir células gigantes de Langhans (células multinucleadas con núcleos dispuestos en herradura).

En el centro de estos tubérculos suele haber cierto grado de necrosis caseosa, este aparece como restos granulares amorfos que parecen estar compuestos por células coaguladas, fragmentadas, encerradas dentro de un borde inflamatorio definido conocido como re-

acción granulomatosa. A diferencia de la necrosis coagulativa, la arquitectura tisular desaparece completamente.

Para la confirmación diagnóstica es necesaria la observación del Mycobacterium y esto se hace mediante una coloración especial que se denomina Zielh-Neelsen.

## Necrosis enzimática de la grasa

Observada en la pancreatitis aguda. La pancreatitis aguda se caracteriza por dolor abdominal de comienzo agudo, secundario a la necrosis enzimática y a la inflamación del páncreas.

Alrededor del 80 % de los casos se asocian a dos trastornos: enfermedad de la vía biliar y alcoholismo. El 35 al 60 % de los pacientes que desarrollan una pancreatitis tienen cálculos biliares y alrededor del 5 % de los que tienen cálculos terminan por desarrollar una pancreatitis. La proporción de los casos relacionados con el alcoholismo varía en los diferentes países, reportándose cifras tan altas de un 65 % en los Estados Unidos y bajas de un 5 % o menos en el sur de Francia y Gran Bretaña. La relación hombres/mujeres en el grupo con enfermedad biliar es de 3 mujeres por 1 hombre 3:1; sin embargo en el alcoholismo es de 6 hombres por una mujer 6:1.

Otras causas menos frecuentes son: las infecciones por virus como los de la parotiditis o *Coxsackie* o por *Mycoplasma pneumoniae*; isquemia aguda secundaria a trombosis, embolia, vasculitis como poliarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico y choque. Fármacos que producen dolor abdominal y elevan la amilasa sérica como los diuréticos tiazídicos, la azatioprina, los estrógenos, las sulfamidas, la furosemida, la metildopa, la pentamidina y la procainamida. La hiperlipoproteinemia y la oclusión de los conductos pancreáticos por *Ascaris lumbricoides*.

*Morfología*. Los aspectos morfológicos de la pancreatitis aguda están relacionados con la acción de las enzimas pancreáticas lipasas y proteasas, activadas y liberadas hacia los tejidos; estas enzimas actúan sobre los tejidos provocando la necrosis. En el caso de la necrosis grasa se produce la acción de lipasas del páncreas que escapan de los conductos y destruyen no sólo el tejido pancreático, sino que se extienden a la grasa abdominal. Las lipasas liberadas actúan sobre los triglicéridos y los convierten en ácidos grasos y glicerol y la unión de estos ácidos grasos se combinan con el calcio y forman sales insolubles que precipitan *in situ*, produciendo la lesión típica de esta enfermedad denominada jabones.

*Macroscópicamente.* El tejido pancreático muestra focos de necrosis grasa, con aspecto de tiza y color blanco amarillento, pequeños, firmes, a veces de color blancos calcáreos (saponificación grasa), los que se denominan jabones, rodeados por un margen enrojecido, muchas veces con afectación de los vasos y producción de hemorragia; en la forma más grave el tejido pancreático, muestra áreas de color azulado negruzco, debido a la hemorragia, entremezcladas con los focos de necrosis grasa. Los focos de necrosis grasa pueden encontrarse en cualquiera de los depósitos abdominales como el epiplón, mesenterio intestinal e incluso fuera de la cavidad abdominal, como en el tejido celular subcutáneo.

La cavidad peritoneal generalmente contiene líquido seroso, ligeramente turbio, de color pardo, en el que se identifican glóbulos de grasa.

- Histológicamente. Las alteraciones básicas son:
  - Extravasación de líquido a partir de la microvascularización, que produce edema.
  - Necrosis de la grasa, por acción de las enzimas lipolíticas.
  - Reacción inflamatoria aguda.
  - Destrucción proteolítica del tejido pancreático.
  - Destrucción de los vasos sanguíneos, con la consiguiente hemorragia intersticial (Fig. 2.32).

En su forma más leve, las alteraciones histológicas se limitan a edema intersticial y áreas focales de necrosis grasa en el tejido pancreático y en la grasa peri pancreática, En la forma más grave, la pancreatitis aguda necrotizante, la necrosis del tejido pancreático por la acción de las proteasas, afecta al tejido acinar y ductal, así como a los islotes de Langerhans, el daño vascular puede ser suficiente como para producir hemorragias en el parénquima pancreático.

## Trastornos funcionales

Las células necróticas no son funcionales por definición. El efecto de la necrosis celular sobre el resto del organismo, depende de la importancia funcional del tejido afectado, la extensión de la necrosis, la reserva funcional del tejido y la capacidad de las células supervivientes de proliferar y reemplazar aquellas que han desaparecido.

Por ejemplo: la necrosis extensa del epitelio tubular renal, produce una insuficiencia renal aguda, la cual provocara la muerte del paciente, al menos que sea sometido a hemodiálisis hasta que los túbulos renales se regeneren por proliferación de las células vivientes.

La necrosis de las células motoras del asta anterior de la médula espinal, por efecto del virus de la poliomyelitis, produce una parálisis muscular severa, que persiste porque las células nerviosas no pueden proliferar para reemplazar las pérdidas.

En el miocardio la necrosis focal de sus fibras puede provocar alteraciones notables en la actividad eléctrica, pues las células miocárdicas no solo tienen la función de contraerse sino la de conducir la excitación.

## Evolución del daño celular irreversible

En ocasiones los infartos y las lesiones caseosas son invadidos por gran número de neutrófilos con un reblandecimiento de la lesión. Este proceso es notable en algunos infartos del miocardio, y puede provocar la ruptura del corazón. Las células afectadas pueden ser reemplazadas por la proliferación de las células supervivientes adyacentes como en el riñón y el hígado.

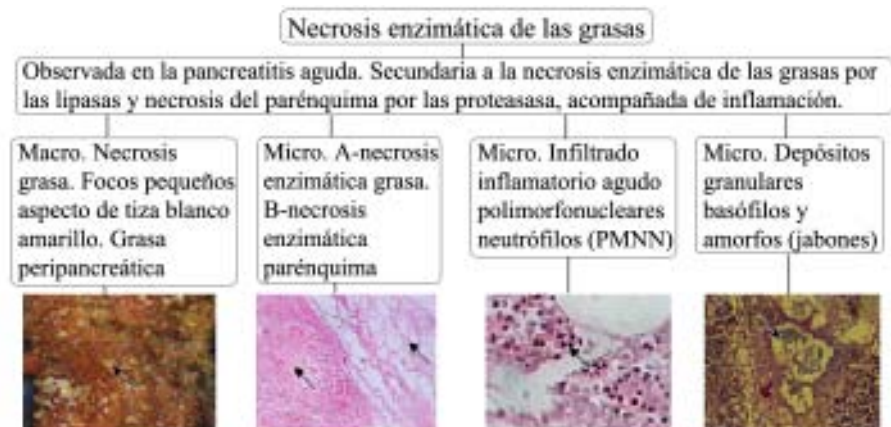


Figura 2.32. Necrosis enzimática de las grasas. Aspectos morfológicos.

Cuando el área necrótica es extensa, como en algunos infartos, el material necrosado es gradualmente reemplazado por el crecimiento de capilares y fibroblastos del tejido vecino sano con la formación de una cicatriz de tejido fibroso y aunque puede crear limitaciones funcionales en el paciente, puede ser rebasado el proceso y no comprometer la vida.

Si el proceso de cicatrización es incompleto la masa necrótica puede ser rodeada por una cápsula fibrosa, persistir por largo tiempo, convertirse en un quiste y o calcificarse.

En otros casos pueden ser de tal envergadura, que trastornen la función de esos órganos y se produzca la muerte del paciente, por lo que podemos decir que los infartos agudos del miocardio y los accidentes vasculares encefálicos donde se incluyen los infartos cerebrales se encuentran dentro de las primeras causas de muerte.

## Otras formas de necrosis

**Necrosis gangrenosa.** El término necrosis gangrenosa, aunque no representa en realidad un patrón de muerte celular diferente, es utilizado en la práctica clínicoquirúrgica. Se produce fundamentalmente en un miembro generalmente extremidad inferior, por anoxia o supresión de la irrigación sanguínea, lo que da lugar a una necrosis de coagulación y esto recibe el nombre de gangrena seca.

Cuando se superpone la infección bacteriana, la necrosis de coagulación es modificada por la acción licuefactiva de las bacterias y los leucocitos atraídos y en este caso se denomina gangrena húmeda.

Aunque es más frecuente en los miembros inferiores (Fig. 2.33), se puede ver en otros órganos como vesícula biliar, apéndice cecal, ojo, etc.

**Necrosis gaseosa.** Las especies de *Clostridium* son bacilos gran positivos que crecen en condiciones anaerobias y producen esporas presentes frecuentemente en el suelo. Existen 4 tipos de *Clostridium* que producen enfermedad en el ser humano. La necrosis gaseosa conocida como (gangrena gaseosa), es producida por el *Clostridium perfringens* (welchii) (Fig. 2.34), el *C. septicum* y otras especies que invaden heridas traumáticas y quirúrgicas y producen una mionecrosis anaerobia (gangrena gaseosa).

La gangrena gaseosa es un proceso potencialmente mortal y se caracteriza por un edema llamativo y necrosis enzimática de las células musculares afectadas, entre 1 y 3 días después de la lesión. Un extenso

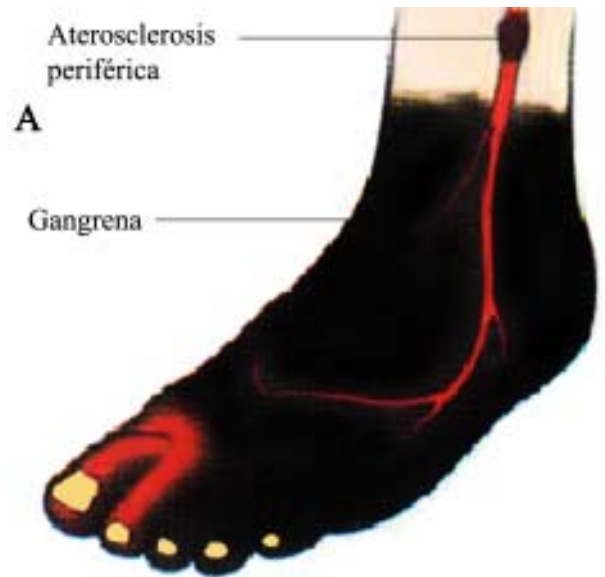


Figura 2.33. A-Necrosis gangrenosa del pie. B-Coloración negra del área afectada.

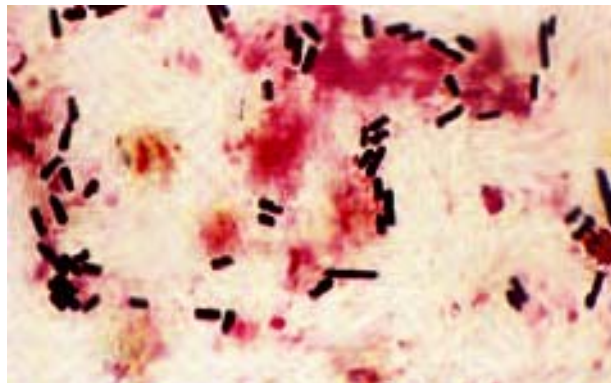


Figura 2.34. Necrosis gaseosa. Infección por *Clostridium perfringens*.

exudado carente de células inflamatorias produce tumefacción de la zona afectada y de la piel suprayacente, dando lugar a grandes ampollas que se rompen. En los tejidos gangrenosos aparecen burbujas de gas producidas por fermentaciones bacterianas. Cuando la infección progresa los músculos inflamados se vuelven blandos, de color azul negruzco; friable y semilíquido, como resultado de la masiva acción

proteolítica de las enzimas bacterianas liberadas. Microscópicamente se observa una importante mionecrosis, extensa hemólisis y lesión vascular importante con trombosis

**Necrosis traumática de la grasa.** Se observa después de un trauma a veces no percibido por el paciente, sobre todo en la mama femenina o en la región glútea, en la mama se puede observar en pacientes con una intervención quirúrgica previa o uso de radioterapia.

*Macroscópicamente.* En las etapas iniciales la lesión puede ser una hemorragia y posteriormente se observa necrosis por licuefacción central de la grasa, más tarde se produce un nódulo mal delimitado de color gris blanquecino, firme, que contiene pequeños focos de color blanco calcáreo o detritus hemorrágicos. Esta área clínicamente en la mama se puede confundir con una neoplasia maligna.

*Histológicamente.* El foco central de células grasas necróticas está rodeado de macrófagos llenos de lípidos y de un intenso infiltrado de neutrófilos. Al cabo de unos días aparece delimitado por la proliferación fibroblástica progresiva, aumento de la vascularización e infiltrado de linfocitos e histiocitos, presencia de macrófagos espumosos cargados de lípidos y espículas cristalinas de lípidos; más adelante aparecen las células gigantes a cuerpo extraño, sales de calcio y pigmento sanguíneo (hemosiderina) y el foco termina por ser sustituido por tejido cicatricial, o se enquistiza y queda delimitado por tejido colágeno (Fig. 2.35).

En la mamografía, la necrosis grasa presenta el aspecto generalmente de un quiste calcificado.

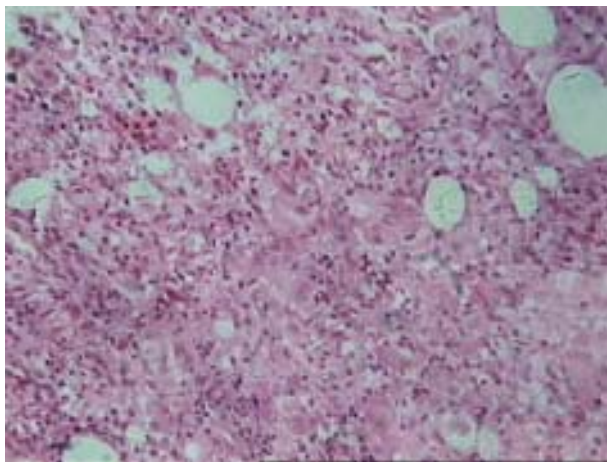


Figura 2.35. Necrosis grasa. Se observan macrófagos espumosos y reacción inflamatoria.

**Necrosis fibrinoide.** Se observa histológicamente como un material intensamente eosinófilo, dentro de los tejidos o en las paredes vasculares. El término fibrinoide se debe a la semejanza de este depósito con la fibrina, y se debe a alteraciones en la permeabilidad celular; es la lesión que observamos fundamentalmente en las enfermedades inmunológicas ejemplo: Lupus eritematoso sistémico, en la nefroangioesclerosis maligna o hiperplásica y secundaria a radiación ionizante (Fig. 2.36).

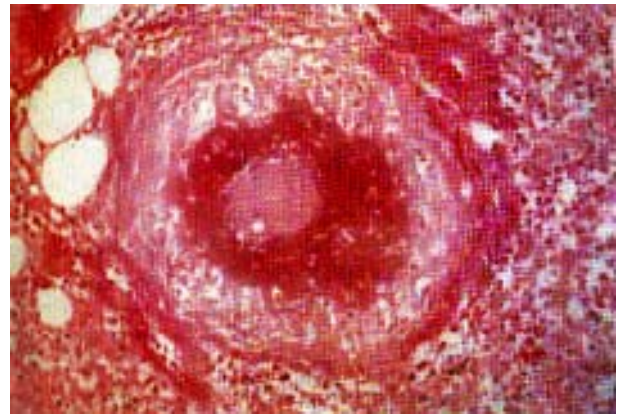


Figura 2.36. Lesión vascular aguda con necrosis fibrinoide y edema tras la exposición a radiación.

## Alteraciones ultraestructurales del daño celular

Se resume en 3 estadios. Los estadios I y II para el daño celular reversible y el estadio III para el irreversible, lo que facilita una mejor comprensión.

**Estadio I.** Dilatación del retículo endoplásmico, que puede alcanzar grandes proporciones, con pérdida de los ribosomas y distorsión del arreglo normal en cisternas paralelas. La dilatación puede dar lugar a vacuolas aisladas o formar un sistema de cavidades saculares intercomunicadas que ocupan casi todo el citoplasma. La dilatación del retículo endoplásmico se puede acompañar de vesículas o prolongaciones de la membrana plasmática. Estos cambios se producen generalmente en la isquemia y ciertas intoxicaciones como con el tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ).

**Estadio II.** Las mitocondrias permanecen normales durante el estadio I; las alteraciones en las mitocondrias marcan la iniciación del estadio II. Además se caracteriza por aumento de los espacios claros que separan a los organelos intracelulares, lo que indica mayor imbibición de agua en el citoplasma.

El cambio mitocondrial más observado es la condensación del espacio interno, que se acompaña de aumento de volumen relativo del compartimiento externo, la matriz mitocondrial es densa a los electrones y muestra una estructura filamentososa y granular. En ocasiones las mitocondrias se contraen. Los gránulos mitocondriales desaparecen. La cromatina nuclear puede verse condensada y las granulaciones de cromatina aparecen más prominentes. La confluencia de las cisternas distendidas del retículo endoplásmico puede ser máxima.

**Estadio III.** Corresponde al daño irreversible. La alteración más sobresaliente corresponde a las mitocondrias, estas revelan un aumento considerable de tamaño, con simplificación o ausencia de las criptas, aspecto transparente de la matriz, ruptura y discontinuidad de la membrana externa. Inclusiones con aspecto de proteína coagulada, o bien en forma de agregados irregulares. Las inclusiones tienen ocasionalmente estructura laminada o cristalina, correspondiente a material calcificado. Se observan cambios importantes en otros organelos: interrupciones en las membranas celulares, con pliegues o duplicaciones, desaparición de los lisosomas y los ribosomas; desorganización e hipercondensación del contenido nuclear; ensanchamiento irregular de la cisterna perinuclear (Fig. 2.37).

## Apoptosis

### Definición y causas de la apoptosis

La apoptosis fue reconocida inicialmente en 1972 por Kerr, por su morfología característica, y se denominó de esta manera por la raíz griega de “apostatar”, la des-

cribe como una forma de muerte celular que se considera el punto final de una cascada de acontecimientos moleculares que ocurren por determinados estímulos.

Esta forma de muerte celular tiene como objetivo eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos, que se inicia por un grupo de productos génicos cuya función específica es precisamente eliminar estas células. Se ha definido también como una muerte celular programada, que acontece en la mayoría de los organismos multicelulares, y tiene un papel importante en diferentes procesos biológicos.

En la edad adulta, la apoptosis es responsable por el equilibrio dinámico del tejido. Para mantener constante la cantidad de células durante la renovación celular, el número de células dentro de un órgano o tejido, tiene que ser constante dentro de un cierto rango. Las células de la sangre y las células de la piel, por ejemplo, constantemente son renovadas por sus células progenitoras respectivas; pero la proliferación tiene que ser compensada por la muerte celular. Este proceso es parte de la homeostasis requerida en los organismos vivos para mantener sus estados interiores dentro de ciertos límites.

El organismo del individuo no es estático, la mayoría de los tejidos sufre considerable renovación de la población celular. Se estima que el cuerpo humano normal pierde 1-2 % de sus células cada día y para mantener el equilibrio dinámico el mismo debe producir más células. La homeostasis se logra cuando la proporción de mitosis (proliferación celular) en el tejido es equilibrada por la muerte celular (apoptosis). Proliferación, migración, diferenciación y pérdida de células por apoptosis ocurre en el individuo normal, lo que constituye adaptación del tejido.

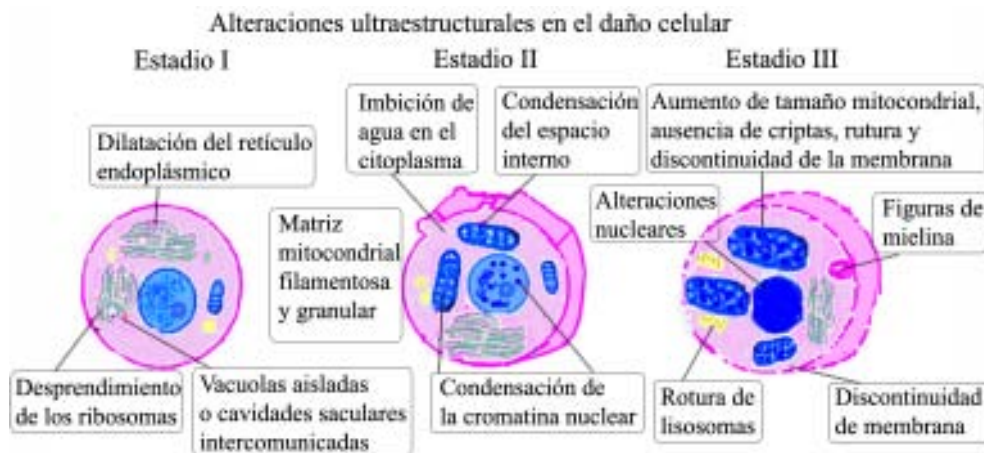


Figura 2.37. Estadios del daño celular.

Este tipo de muerte celular se observa en diferentes procesos:

1. Durante el desarrollo.
2. Como mecanismo homeostático para el mantenimiento de las poblaciones celulares en los tejidos.
3. Como mecanismo de defensa en las reacciones inmunitarias.
4. Cuando las células son lesionadas por enfermedad o por agentes lesivos.
5. El envejecimiento.

Es responsable de numerosas respuestas fisiológicas, adaptativas y patológicas, entre ellas las siguientes (Fig. 2.38):

- La destrucción programada de las células durante la embriogénesis, que abarca la implantación, organogénesis, involución del desarrollo y la metamorfosis. Por ejemplo: la diferenciación de los dedos humanos en un embrión en vías de desarrollo, requiere que se eliminen las células entre los dedos, para que se puedan separar, esto se produce por apoptosis.
- Involución dependiente de hormonas en el adulto; por ejemplo, la destrucción de las células endometriales durante el ciclo menstrual, la atresia folicular del ovario en la menopausia, la regresión de la mama lactante, durante la etapa de abandono de la lactación y la atrofia prostática tras la castración.
- Deleción celular en las poblaciones celulares en proliferación, como el epitelio de la cripta intestinal.
- Muerte celular en tumores, con más frecuencia durante la regresión.

- Muerte de los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria aguda.
- Muerte de las células inmunitarias, tanto linfocitos B como T tras, la depleción de citocinas, además de la desaparición de células T autorreactivas en el desarrollo del timo.
- Muerte celular inducida por células T citotóxicas, como en el rechazo inmunitario celular y en la enfermedad injerto contra huésped.
- Atrofia patológica de los órganos parenquimatosos, tras la obstrucción de conductos, como la que sucede en el páncreas, glándula parótida y riñón.
- Lesión celular en ciertas enfermedades virales, como por ejemplo la hepatitis viral, en la que los fragmentos celulares apoptóticos del hígado se conocen como cuerpos de Councilman.
- Muerte celular producida por diversos estímulos nocivos, cuando se administran en dosis bajas.

### Morfología

Las características morfológicas que se producen en la apoptosis se visualizan mejor con el microscopio electrónico (Fig. 2.39).

**Constricción celular.** La célula tiene un tamaño menor, el citoplasma es denso y los organelos están más agrupados. La célula apoptótica aparece como una masa re-dondeada u oval de citoplasma intensamente eosinófilo. Esto ocurre porque las estructuras proteicas que conforman el citoesqueleto son digeridas intracelularmente por las peptidasas especializadas (caspasas).

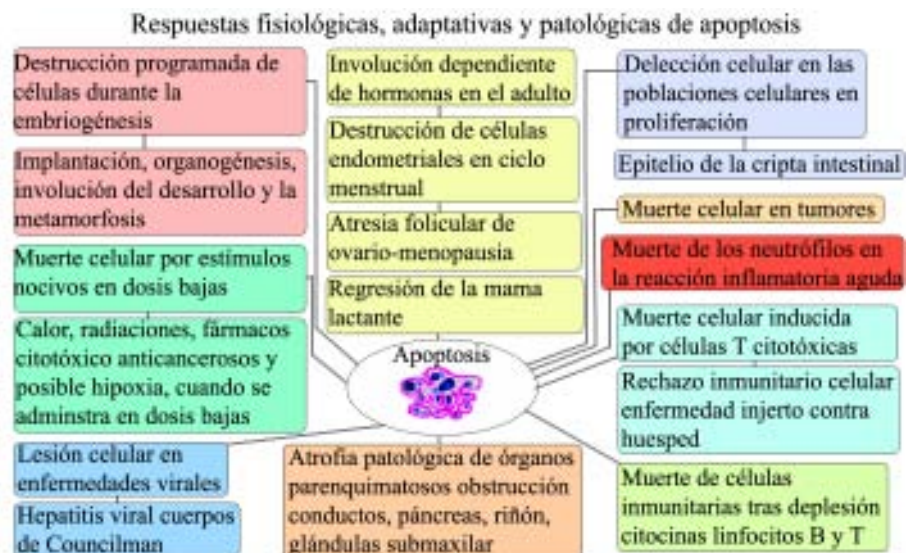


Figura 2.38. Procesos en los que se observa la apoptosis.

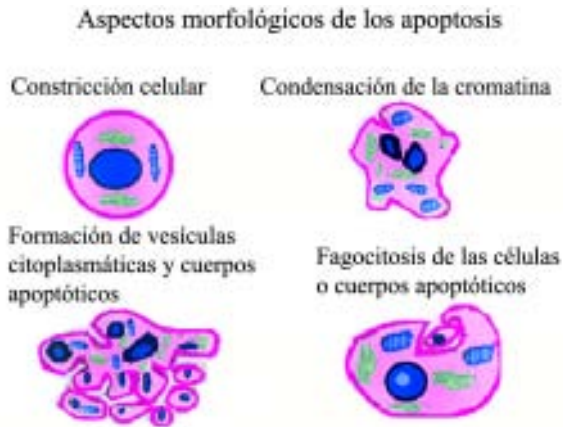


Figura 2.39. Rasgos morfológicos y con microscopía electrónica de la apoptosis.

**Condensación de la cromatina.** Este rasgo es el más característico de la apoptosis. Se produce un empaquetamiento del ADN y sus proteínas en el núcleo, debido a que sufre degradación inicial y condensación de la cromatina; en su interior se observan fragmentos de cromatina nuclear densa, posteriormente la cromatina sufre condensación extensa, esta condensación de la cromatina se ha denominado picnosis. La cromatina se agrega en la periferia, por dentro de la membrana nuclear, en forma de masas densas bien delimitadas de diversas formas y tamaños. En esta fase, la membrana doble que rodea al núcleo parece completa; sin embargo como señala Kihlmark y colegas, las caspasas especializadas han iniciado la degradación de proteínas del poro nuclear y han comenzado a degradar la lámina que está por debajo; el núcleo se vuelve discontinuo y el ADN contenido en el núcleo se degrada y fragmenta, se divide en varios cuerpos de cromatina o unidades nucleosomales. El núcleo puede romperse, produciendo dos o más fragmentos.

**Formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos.** Las células apoptóticas muestran al principio una intensa vesiculación en la superficie, después sufren fragmentación en numerosos cuerpos apoptóticos rodeados por membrana y compuestos de citoplasma y organelos muy agrupados, con o sin un fragmento nuclear.

**Fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos por las células sanas adyacentes.** La fagocitosis se puede realizar por las células parenquimatosas adyacentes o por los macrófagos. Los cuerpos apoptóticos se degradan con rapidez dentro de los lisosomas, y las células adyacentes migran o proliferan para ocupar el espacio de la célula apoptótica suprimida.

Las membranas plasmáticas no son lesionadas, permanecen intactas durante la apoptosis hasta las últimas fases de la misma, en que se hacen permeables a los solutos que normalmente son retenidos. Esto se produce sobre todo en la apoptosis en condiciones fisiológicas como durante la embriogénesis y en la delección de células inmunitarias.

Sin embargo, cuando se produce la acción de estímulos lesivos, se pueden producir formas indeterminadas de muerte celular con características de necrosis y de apoptosis, que han sido denominadas necrosis secundaria por *Wyllie*. En estos casos, es la gravedad de la lesión la que determina la forma de la muerte celular, cuando predominan las características necróticas, se produce lesión de la membrana plasmática, con tumefacción o hinchazón celular, en lugar de constricción celular.

El estudio histológico demuestra que la apoptosis afecta a células aisladas o a pequeños grupos de células, como la constricción celular y la formación de cuerpos apoptóticos son rápidas, y los fragmentos se fagocitan rápidamente, se degradan o se eliminan hacia la luz, en los tejidos se puede producir una apoptosis considerable antes de que se observe histológicamente, como este proceso no induce respuesta inflamatoria hace más difícil su detección histológica (Fig. 2.40).

En la microscopía electrónica (Fig. 2.41), se observa la disposición periférica de la cromatina por debajo de la membrana nuclear, esta es una de las alteraciones más específicas de este proceso.

## Características bioquímicas

Las células apoptóticas generalmente presentan una serie de modificaciones bioquímicas características, subyacentes a las alteraciones estructurales. Algunas de estas modificaciones también se pueden observar en las células necróticas, pero otras son más específicas de las células apoptóticas (Cuadro 2.1).

**Fragmentación de proteínas.** En la apoptosis la hidrólisis de proteínas implica la activación de una familia de proteasas de la cisteína denominadas caspasas. La caspasa induce la fragmentación de la estructura nuclear y de las proteínas del citoesqueleto, asociado con la formación de enlaces cruzados en las proteínas, lo que constituye la base de las alteraciones nucleares y citoplasmáticas características que se observan en las células apoptóticas.



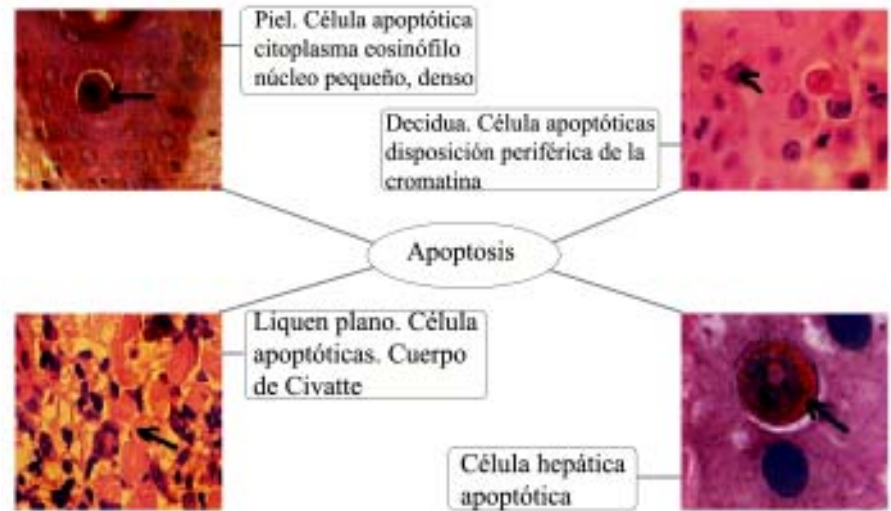


Figura 2.40. Células apoptóticas en piel, hígado y decidua.

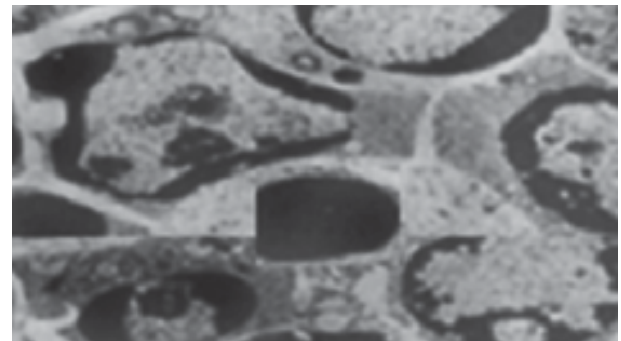


Figura 2.41. Características ultraestructurales de la apoptosis. Fragmentos nucleares con disposición periférica de la cromatina por debajo de la membrana nuclear.

Cuadro 2.1. Diferencias morfológicas y bioquímicas entre la apoptosis y la necrosis.

Apoptosis	Necrosis
<b>Criterios morfológicos</b>	
Dstrucción de células aisladas.	Muerte de grupos de células.
Alteración de membrana, sin pérdida de su integridad.	Pérdida de la integridad de la membrana.
Fragmentación de células, formando cuerpos apoptóticos.	Edema y ruptura de células.
Sin respuesta inflamatoria.	Respuesta inflamatoria significativa
Fagocitosis por células vecinas y macrófagos	Fagocitosis por macrófagos.
Lisosomas intactos.	Ruptura lisosomal.
Condensación de la cromatina en masas densas uniformes.	Agregación en grumos de la cromatina, cromatina mal definida.
<b>Criterios bioquímicos</b>	
Inducida por estímulo fisiológico.	Inducida por estímulos no fisiológicos.
Proceso bien regulado con etapas de activación.	Pérdida de la homeostasis.
Requiere energía.	No requiere energía.
Requiere síntesis de macromolécula.	No requiere síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.
Transcripción de nuevo gen.	No transcripción de nuevo gen.
Fragmentación continuada del DNA.	Digestión no controlada del DNA.

**Enlaces cruzados en las proteínas.** La activación de la transglutaminasa convierte las proteínas citoplásmicas en cubiertas constreñidas por enlaces covalentes que pueden fragmentarse en cuerpos apoptóticos.

**Fragmentación del ADN.** En las células apoptóticas se observa una fragmentación característica del ADN en grandes fragmentos. Posteriormente, se produce una fragmentación internucleosomal del ADN en oligonucleosomas, por acción de endonucleasas dependientes del  $Ca^{2+}$  y del  $Mg^{2+}$ .

**Reconocimiento fagocitario.** Las células apoptóticas expresan fosfatidilserina en las capas externas de sus membranas plasmáticas, por “deslizado” del fosfolípido desde las capas internas. En algunos tipos de apoptosis, en la superficie de los cuerpos apoptóticos también se expresa una glucoproteína adhesiva, la trombospondina. Estas alteraciones permiten el reconocimiento precoz de las células muertas por los macrófagos y las células adyacentes, de manera que se produce la fagocitosis sin liberación de componentes celulares proinflamatorios. La respuesta apoptótica permite eliminar las células con compromiso mínimo del tejido adyacente.

Las principales diferencias morfológicas y bioquímicas entre la apoptosis y la necrosis se relacionan a continuación (Fig. 2.42).

## Muerte encefálica

En 1959, neurólogos franceses reportan los primeros casos de pacientes con daño cerebral masivo que continuaban “vivos” sin signos de actividad cerebral, gracias a la ventilación mecánica, lo que cuestionaba el concepto bien establecido de muerte, denominando este estado de “coma dépassé”. En 1968, el Comité de la Facultad de Medicina de Harvard constituido por 10 médicos, un abogado, un teólogo y un historiador, formula el primer criterio para la determinación de muerte basados en un total y permanente daño cerebral con el concepto de “muerte cerebral”.

Del concepto de muerte como cese de los latidos cardíacos y de la respiración, al actual concepto de muerte como el cese completo e irreversible de las funciones cerebrales ha existido una evolución no sólo conceptual, sino tecnológica, que ha planteado nuevas exigencias y nuevos problemas a la ciencia médica, en un terreno en evolución continua, donde los avances tecnológicos, permiten profundizar cada vez más en el diagnóstico precoz de muerte.

Desde entonces se han realizado numerosas revisiones y trabajos, siendo los más importantes el de la Comisión del Presidente para el estudio de problemas éticos en medicina e investigaciones biomédicas y de la conducta en Washington (1981), en esta se define

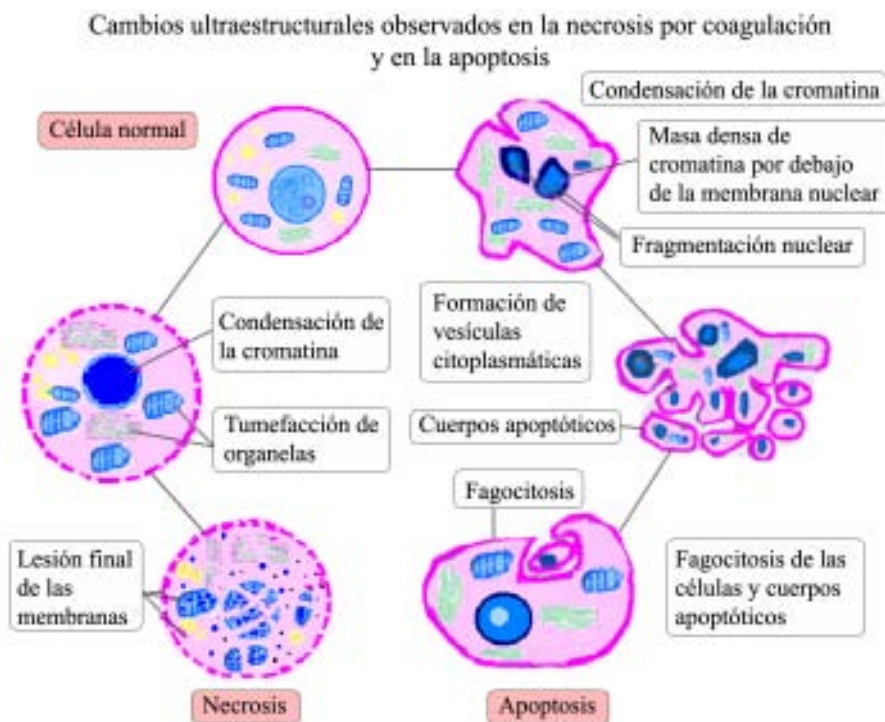


Figura 2.42. Diferencias ultraestructurales entre la apoptosis y la necrosis.

que: “Un individuo con un cese irreversible de las funciones cardíacas y respiratorias, o una pérdida irreversible de todas las funciones del cerebro, incluyendo el tronco encefálico está muerto”.

Estos autores añaden: “La declaración de muerte, puede hacerse de acuerdo con los criterios médicos aceptados”. En este informe que no se emplea el término de muerte encefálica, se abre el camino para que cada país establezca los criterios médicos al respecto y se reflexione sobre las concepciones médico-legales, debatidas posteriormente en el reporte de la Academia Americana de Neurología en septiembre de 1994.

La muerte encefálica es quizás el tema más polémico de la bioética, entre muchos otros debatidos y contradictorios como la eutanasia, el aborto, etc. Desde los primeros años de su concepción, se hizo énfasis en que el término de muerte encefálica, indicaba el cese permanente de las funciones del tallo cerebral, lo cual se acompañaba con la destrucción morfológica del encéfalo parcial o totalmente. Sin embargo, desde entonces son numerosos los trabajos que insisten en la destrucción no solo del tallo cerebral, sino de más estructuras encefálicas y sobre todo teniendo en cuenta el cese permanente e irreversible de las funciones del sistema nervioso central (SNC) y de la conciencia.

Entre las denominaciones de muertes medicolegales en nuestro país, se define la muerte encefálica como: «La cesación completa e irreversible de las más altas funciones del SNC, lo que determina que la muerte sea real, verdadera o cierta, a pesar de que por medios mecánicos o eléctricos, se mantengan artificialmente la circulación y la respiración, como sucede con frecuencia en los servicios hospitalarios de cuidados intensivos. Es aceptada como el «Cese permanente de la función del organismo como un todo», teniendo en cuenta que el encéfalo como un todo es el responsable de la función de este organismo.

Esta definición implica que el mantenimiento por medios artificiales de las funciones cardiovascular y ventilatoria se reduce al funcionamiento de “subsistemas” independientes y que la función del organismo como un todo se ha perdido. La especificación anterior es considerada muy válida, ya que: “Una persona en el estado de muerte encefálica está muerta, no es un enfermo, sino un cadáver”.

Una comprensión errónea de esta cuestión produce lamentables dificultades, al interrumpirse una asistencia innecesaria, ya no es un paciente, sino es un “cadáver viviente”, que así se le ha llamado a esta

condición de «aparente vida», y que puede derivar a implicaciones éticas y legales, cuando se procede a la ablación de órganos para trasplantes.

Por lo tanto queda bien establecido que el diagnóstico de la muerte encefálica, es sumamente complejo y que su indicación debe ser muy precisa y muy bien fundamentada.

En ningún momento se puede confundir la muerte encefálica con la eutanasia, donde se provoca la muerte suave o indolora por motivos justificados o no.

Para la realización de este diagnóstico es necesaria la exclusión de condiciones médicas asociadas que puedan confundir la evaluación clínica (Alteración electrolítica, metabólica o endocrina severa, intoxicación o efecto de drogas neurodepresoras, hipotermia, choque, electrocución, sumersión, entre otras, el diagnóstico de la muerte encefálica por su complejidad y características específicas, requiere la realización de un número de pruebas comprobatorias que demuestren el cese definitivo e irreversible de las funciones encefálicas y el proceder médico en estas actuaciones deberá estar ajustado a los criterios que por el Ministerio de Salud Pública se han establecido al efecto.

## Alteraciones funcionales

Estas alteraciones definen los criterios para su diagnóstico. Prerrequisitos:

1. Coma irreversible de causa conocida. Debe existir daño estructural intratable en el cerebro, con evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva. Por ejemplo: un traumatismo grave, un tumor, o bien un origen anóxico claramente conocido, y un estado de coma flácido profundo. La mayoría de las causas son traumatismos craneales graves o accidentes vasculares encefálicos (AVE).
2. Antes de iniciar exploración clínica neurológica, comprobar:
  - Tensión arterial (TA) sistólica mayor de 90 mm Hg. Si el paciente está en choque estabilizarlo hemodinámicamente antes de aplicar los criterios diagnósticos.
  - Oxigenación y ventilación adecuadas.
  - Temperatura corporal mayor de 32 °C.
  - Ausencia de alteraciones metabólicas, sustancias o fármacos depresores del SNC, que pudieran ser causantes del coma.
  - Ausencia de bloqueantes neuromusculares.

El paciente debe mantener los siguientes síntomas y signos del Sistema Nervioso Central durante un mínimo de 12 horas, sometido a observación constante (Fig. 2.43):

1. Coma arreactivo sin respuesta motora ni vegetativa. Las funciones cerebrales corticales deben estar ausentes. Las respuestas en forma de conducta o de tipo reflejo, por encima del agujero occipital deben estar ausentes, empleando estímulos nocivos aplicados a cualquier punto del cuerpo. La presencia de actividad motora de origen medular espontánea o inducida, no invalida el diagnóstico de la ME.
2. Apnea demostrada mediante el «Test de apnea». La respiración espontánea debe de estar ausente. No debe haber movimientos respiratorios cuando el paciente es desconectado del ventilador mecánico, durante un tiempo suficiente, que permite asegurar, que la concentración arterial del CO<sub>2</sub> sobrepase el límite para estimular la respiración (de 1 a 3 min).
3. Los reflejos del tallo cerebral deben estar ausentes. Este es el conjunto de criterios más importantes:
  - a) Las pupilas deben estar fijas, midriáticas y no responder a una luz fuerte directa (no respuesta a la luz y posición en línea media con tamaño de 4 a 9 mm).
  - b) Los reflejos oculoencefálicos estarán ausentes, de modo que los ojos permanecerán en posición media, durante la rotación lateral rápida de la cabeza.

- c) Pontinos. Ausencia del reflejo corneal, mandibular, de chupeteo, mentoniano y de trompa.
- d) Ausencia del reflejo vestíbulo-ocular. Este es probablemente el criterio más importante, considerado aisladamente. No habrá desviación de los ojos, durante o a continuación de la inyección lenta, en el conducto auditivo externo, de 20 mL de agua fría, siempre que la permeabilidad del conducto y el acceso a la membrana timpánica, se haya establecido por examen previo. Un trauma local puede contraindicar esta prueba.
- e) El reflejo al estimular la nasofaringe o la tráquea, a través del tubo endotraqueal, que usualmente tiene colocado el paciente, deberá estar ausente.
- f) No debe haber respuestas posturales de descerebración o decorticación, espontáneas o provocadas.

Pueden conservarse respuestas reflejas puramente espinales.

*Prueba de atropina.* No cambio de la frecuencia cardíaca después de infusión intravenosa de 0.04 mg/kg de sulfato de atropina.

*Período de observación.* Con diagnóstico únicamente clínico, se repetirá la exploración neurológica:

- A las 6 horas si lesión destructiva conocida.
- A las 24 horas en la encefalopatía anóxica.
- Si se sospecha o existe intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del SNC, el período de

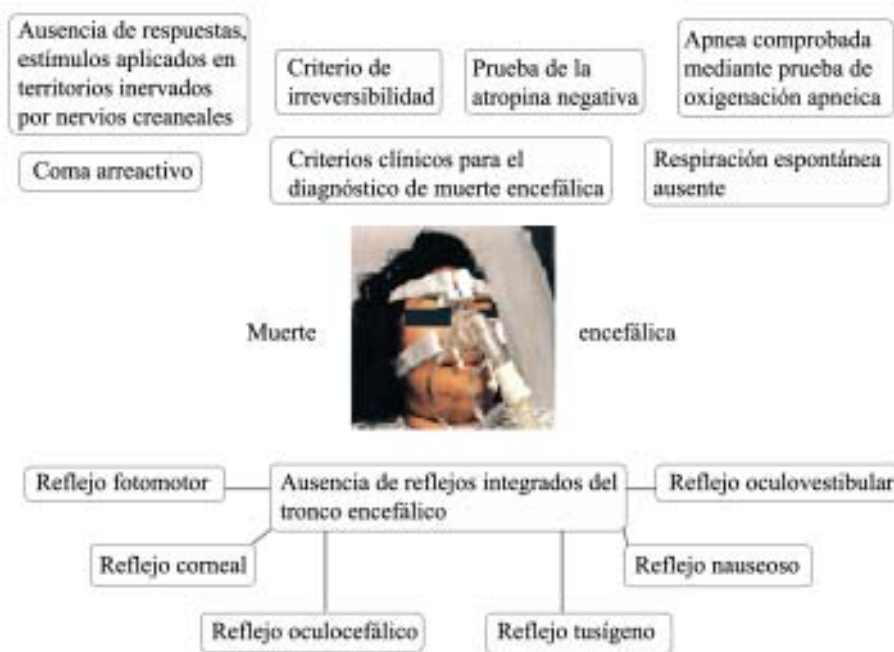


Figura 2.42. Criterios clínicos en la muerte encefálica.

observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo con la vida media de los fármacos o sustancias presentes y condiciones biológicas generales del paciente.

- Si existen pruebas instrumentales pueden acortarse los períodos de observación a criterio médico.

Estos reflejos integrados, a los que se les ha dado tanta importancia en el diagnóstico de la muerte encefálica, están representados por una respuesta específica que permite evaluar cada uno de ellos (Fig. 2.44).

### Condiciones que dificultan el diagnóstico

El diagnóstico se dificulta cuando se presenta:

1. Lesiones graves del macizo craneofacial que impidan la exploración de los reflejos tronco-encefálicos.
2. Intolerancia al Test de apnea.
3. Hipotermia no corregible (temperatura central inferior a 32 °C).
4. Intoxicación o tratamiento previo con dosis elevadas de fármacos o sustancias depresoras del SNC.
5. Niños menores de 1 año de edad.

### Pruebas diagnósticas

Además del diagnóstico clínico, existen pruebas auxiliares para el diagnóstico de muerte encefálica, en aquellos casos donde no es posible la conclusión por el método clínico (Fig. 2.45).

Estas pruebas son obligatorias sobre todo en las siguientes situaciones:

- Condiciones que dificultan el diagnóstico de muerte encefálica.
- Ausencia de lesión destructiva cerebral demostrable por clínica o neuroimagen.
- Con el fin de complementar el diagnóstico y acortar el período de observación.
- En el caso particular de que la etiología del coma sea de localización infratentorial.

El número y tipo de pruebas diagnósticas instrumentales a realizar debe valorarse de forma individual, según las características particulares de cada caso y a las contribuciones diagnósticas de las técnicas empleadas (Fig. 2.46).

**Electroencefalograma.** En el electroencefalograma se observa silencio eléctrico cerebral o inactividad eléctrica cerebral. El silencio eléctrico se define como

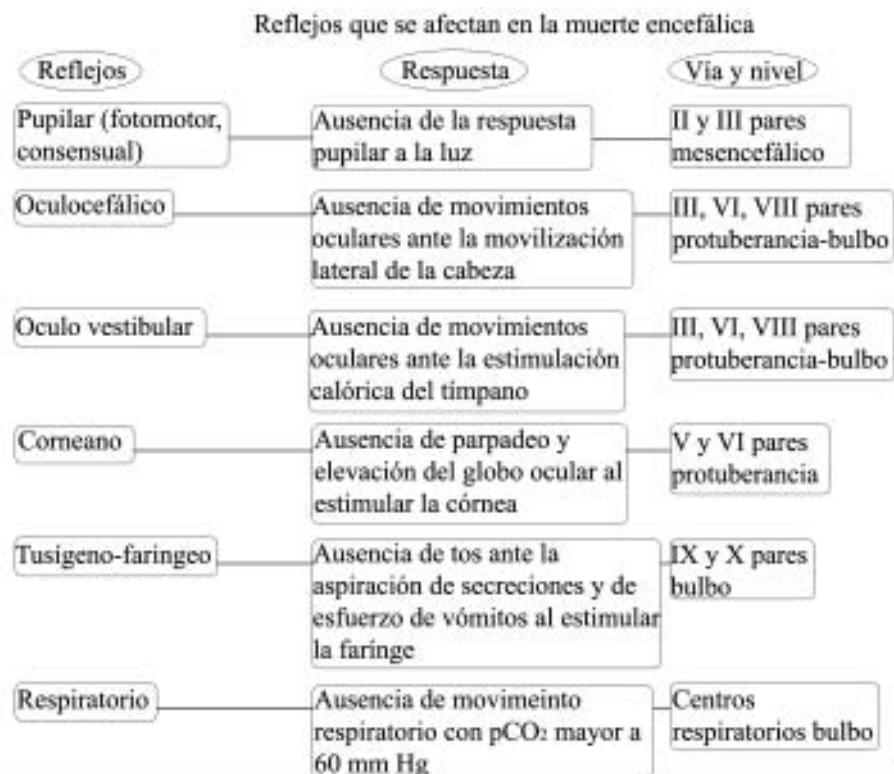


Figura 2.44. Reflejos y respuestas afectados en la muerte encefálica.

Criterios instrumentales para el diagnóstico de la muerte encefálica

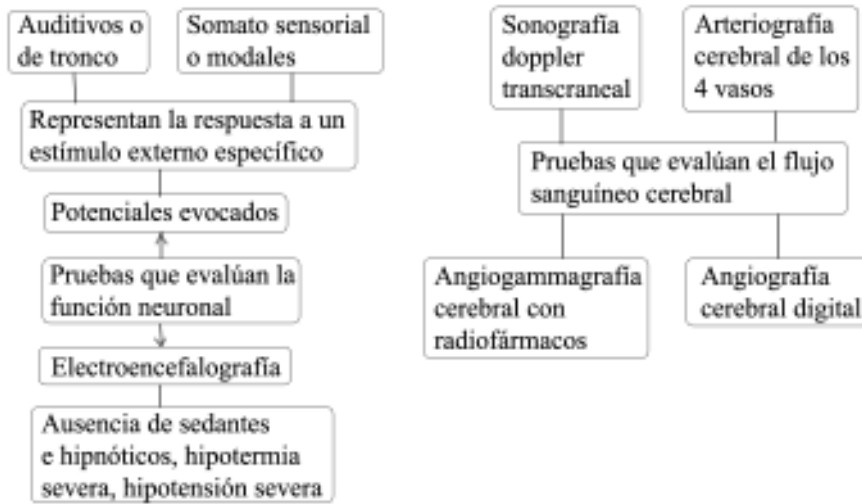


Figura 2.45. Pruebas más utilizadas para el diagnóstico de muerte encefálica.

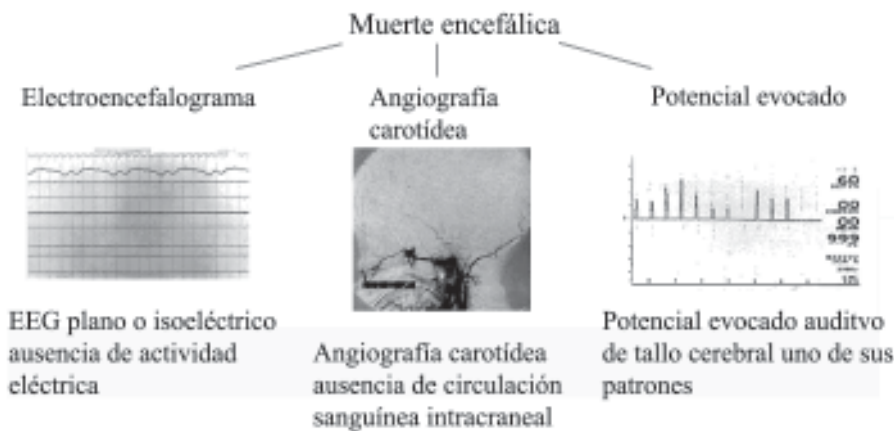


Figura 2.46. Representación de los exámenes más utilizados en la muerte encefálica.

la ausencia de actividad eléctrica de origen cerebral mayor a 2 microvoltios. El trazado debe ser realizado por un período de tiempo no menor de 30 min, con electrodos separados entre sí por 10 cm, con ubicación de estos en regiones frontales, temporales, parietales y occipitales, y estimulación dolorosa del paciente, puede registrar cualquier actividad electro cerebral.

En su ausencia se concluye que se está en presencia de silencio eléctrico cerebral, trazado nulo u otros sinónimos como el E.E.G. plano.

**Potenciales evocados.** Mientras el E.E.G. revela la actividad bioeléctrica cerebral espontánea, los potenciales evocados representan la respuesta del S.N.C. a un estímulo externo específico. *Potenciales evocados auditivos o de tronco, somatosensoriales o multimodales.* Las ventajas de esta prueba es que pueden realizarse al lado de la cama del paciente. Son

resistentes a la acción de fármacos depresores y a la hipotermia. En pacientes con ausencia de actividad neurológica si ésta está deprimida por cualquiera de estos dos factores, los potenciales están presentes pudiendo aumentar su latencia.

Desventajas: las lesiones de receptores periféricos o vías aferentes, como: fractura de peñasco, hemo-tímpano, lesiones del plexo braquial, o columna cervical impiden su evaluación.

**Sonografía doppler transcraneal.** Desde el punto de vista hemodinámica se acepta como criterio de muerte cerebral la ausencia de flujo cerebral objetivado por arteriografía. Este cese de flujo sanguíneo cerebral también puede detectarse de forma no invasiva, mediante la sonografía doppler transcraneal, por lo que se está utilizando como prueba adicional para confirmar la muerte cerebral.

Los patrones que se encuentran en muerte cerebral son:

1. Reducción del flujo sistólico e inversión de flujo en diástole (flujo reverberante).
2. Mínimas espigas sistólicas con ausencia de flujo diastólico.
3. Ausencia de flujo. En este caso no puede confirmarse la muerte cerebral por doppler, salvo que se encuentre el patrón de flujo reverberante en la porción extracraneal de la arteria carótida interna. En general estos patrones se obtienen a partir de la arteria cerebral media, pero deberán obtenerse de al menos dos arterias de la base del cráneo.

### Alteraciones estructurales de la muerte encefálica

**Morfología.** El cerebro está extremadamente blando y puede desintegrarse al removerlo del cráneo.

Macroscópicamente está tumefacto, con aspecto edematoso, marcado ensanchamiento de las circunvoluciones y estrechamiento de los surcos y cisternas. Suele presentar aumento de peso y volumen, en algunos casos está totalmente necrótico con áreas de licuefacción, mientras que en otros, las alteraciones se limitan solamente a algunas áreas bien circunscritas.

Pueden observarse las alteraciones primarias, pero en algunos casos están borradas por la extensa autólisis. Pueden existir áreas de hemorragias.

Las zonas más severamente afectadas son las circunvoluciones basales, la sustancia gris central, el cerebelo y el tallo encefálico. La médula espinal puede o no estar afectada, pero de estarlo la porción proximal es la que generalmente experimenta necrosis.

La superficie de corte muestra iguales características, además de una mala delimitación entre la sustancia gris y blanca, los ventrículos están colapsados.

El estudio **microscópico** se dificulta en la mayoría de las ocasiones por la desintegración del encéfalo (necrosis licuefactiva o colicuativa). Hay numerosos focos de necrosis cortical, con muerte y degeneración neuronal focal, seguida de autólisis. Alteraciones considerables se observan en la sustancia gris extracortical y el tallo cerebral.

Las alteraciones iniciales (entre 12 y 24 horas después de la lesión), consisten en una modificación aguda de las neuronas (neuronas rojas), caracterizada primero por una microvacuolización, luego por una eosinofilia del citoplasma neuronal, y posteriormente por una pycnosis nuclear y cariorrexis. Se producen

cambios agudos similares más tarde en los astrocitos y las oligodendroglías. Las células piramidales del sector Sommer del hipocampo, las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas piramidales de la neocorteza son las más vulnerables a la lesión irreversible.

Las alteraciones subagudas (entre las 24 horas y las 2 semanas), consisten en una notable necrosis licuefactiva del tejido, con entrada de macrófagos, ligera proliferación vascular y gliosis reactiva.

En las áreas necrosadas o licuadas se observa notable destrucción de la arquitectura normal con ausencia de reacciones reparativas alrededor de las lesiones.

### Muerte encefálica y trasplante

Se puede decir que inevitablemente cuando hay muerte encefálica se produce la muerte total, es decir un paciente con diagnóstico de muerte encefálica es un paciente muerto, todavía existen los latidos cardíacos y al resto de los órganos llega alguna cantidad de oxígeno, excepto al cerebro. Esto es importante para el empleo de órganos de cadáveres en trasplantes fundamentalmente: riñón, cornea, hígado, corazón, siempre que reúnan las condiciones funcionales y morfológicas.

Para el diagnóstico de muerte encefálica y la utilización de órganos y tejidos para trasplante hay que tener en cuenta una serie de aspectos, que se encuentran debidamente reglamentados y que hay que cumplir a la hora de emitir el diagnóstico, estos son los siguientes:

1. El diagnóstico será determinado por un personal de alta calificación.
2. Se expedirá el certificado médico de defunción que debe cumplir los requisitos y formalidades requeridas una vez emitido el diagnóstico.
3. El equipo de efectuar el diagnóstico de la muerte encefálica, no puede coincidir con el que ejecuta el trasplante.
4. Ya planteado el diagnóstico de la muerte encefálica, antes de la intervención quirúrgica se deberá:
  - a) Contar con la autorización de los padres o representante legal, para la donación de órganos.
  - b) Confirmar que la documentación del donante esté completa y correctamente llenada.
  - c) Se considera fundamental el derecho de la familia de ver al cadáver y disponer de unos minutos antes de la intervención.

5. Una vez terminada la extracción de órganos y tejidos donados, se llevan a cabo las diligencias necrológicas ordinarias.
6. Los procedimientos médicos relacionados con la donación de órganos y tejidos, solo se realizan en las unidades autorizadas al efecto, según la Ley de Salud Pública.
7. Durante el procedimiento y hasta que el cadáver sea entregado a la familia o a la autoridad judicial, se mantendrá el máximo respeto hacia el mismo y hacia su familia, manteniendo la dignidad del proceso de la muerte.

### Consideraciones éticas sobre la muerte encefálica

En cuanto al tratamiento y consecuencias de la muerte encefálica, desde el punto de vista ético se plantea que:

1. La relación médico-familiar es fundamental y decisiva.
2. Algún componente del equipo médico de diagnóstico de la muerte encefálica debe explicar a los familiares del fallecido las causas de la muerte, con lenguaje claro y sencillo, debe ofrecer seguridad en sus planteamientos y convencer, para que así, ellos sientan la necesidad de realizar la donación y de salvar una vida.
3. Esta conversación con los familiares es fundamentalmente decisiva y requiere que se desarrolle en un marco de verdadero respeto y profunda sensibilidad ante el dolor ajeno.
4. Se debe escuchar a los familiares con paciencia, atentamente, aunque sus planteamientos no sean los más acertados.
5. Se les debe permitir que terminen de hablar, para posteriormente evaluar las dudas formuladas en relación con el diagnóstico de muerte del familiar interesado.
6. Las relaciones con otros médicos y con el personal paramédico, son también muy valiosas en este contexto.
7. Se deben evitar los comentarios indiscretos o criterios personales que no hayan sido previamente discutidos en el equipo médico.
8. El diagnóstico de la muerte encefálica debe hacerse de una forma responsable, comprobando paso a paso cada uno de los criterios establecidos.
9. En los procedimientos para diagnosticar la muerte encefálica y practicar trasplantes de órganos y

tejidos humanos, es imprescindible tener una elevada educación ética para lograr el éxito de este importante y necesario trabajo.

## Muerte total

### Definición

Fue Hipócrates (300 años a. de C.), quien planteó la primera definición clásica de los signos del fallecimiento en el ser humano, describió las modificaciones de la cara en el inmediato período postmortem: es de esta descripción de donde ha surgido la expresión «facies hipocrática».

La muerte total determina la transformación de un ser que vive. Vida humana, es el funcionamiento unitario y coordinado de las células con su medio, que todas juntas funcionan integralmente para mantener vivo el organismo humano, es un complejo conjunto de fenómenos biológicos que se mantienen en un equilibrio constante, mientras que la muerte, es un cuerpo carente de vida, un cadáver.

Es por esto que su estudio (Tanatología, del griego tanatos, significa muerte; logos, equivale a estudio), comprende aspectos no solo biológicos, sociales y jurídicos, sino además filosóficos, morales, sanitarios y otros, que completan el estudio integral del individuo, como un ser biopsicosocial que vivía en equilibrio con el medio ambiente.

La muerte total no es un fenómeno instantáneo, sino un verdadero proceso dinámico, en el que un gran número de acciones vitales se van extinguiendo en una secuencia gradual y silente, que escapa por lo general de la observación; la muerte es un proceso que dependiendo de la intensidad y calidad de la agresión que la desencadena, tendrá una duración diferente, constituida por una sucesión evolutiva de fases de desestructuración progresiva del funcionamiento integrado del organismo como unidad biológica. Por lo que el concepto de la muerte desde el punto de vista biológico, significa la muerte de todas las células individuales que constituyen el cuerpo, y no solo la suspensión del latido cardíaco o la respiración, que clínica y legalmente definen la muerte. Esta muerte celular se debe a la asfixia y a la acumulación gradual de productos de desecho dentro de las células y en los espacios intersticiales, provocados por el fallo de estos dos mecanismos básicos.

Se considera que primero desaparece la inteligencia o conciencia, expresión de función mental



elevadísima, que resulta de manera rápida afectada por los más delicados cambios bioquímicos, principalmente la anoxia cerebral; después va cesando la función respiratoria, la circulación, las funciones de los tejidos musculares y, por último, las del tejido epidérmico.

Se puede decir de modo sumamente simplificado, que el primer tiempo de la muerte total es funcional, mientras que el segundo es morfológico.

Así, por ejemplo, el tejido nervioso muere rápidamente cuando es privado de oxígeno, pero el tejido conjuntivo es muy resistente, y algunos tejidos y células pueden conservar una existencia independiente por cierto tiempo.

La musculatura lisa intestinal puede mostrar peristalsis activa durante 8 horas después de la muerte, algunos músculos esqueléticos pueden contraerse mediante estímulos mecánicos y eléctricos, pueden observarse latidos irregulares del miocardio, los espermatozoides se han visto movilizados 24 horas después del paro cardíaco.

Los fenómenos anteriormente citados son llamados propiedades vitales y se consideran que pueden persistir desde minutos o algunas horas, hasta en ocasiones 8 horas. Entre ellos los más significativos son:

- Contractilidad muscular en respuesta a estímulos eléctricos o mecánicos.
- Contractilidad pupilar a la luz o por estimulación química.
- Persistencia de peristaltismo intestinal.
- Movimiento de pestañas vibrátiles.
- Continuación de los fenómenos digestivos.
- Movilidad de los espermatozoides en las vesículas seminales.

Como ya se mencionó desde el punto de vista clínico los signos de la muerte, que orientan al médico en el diagnóstico de la muerte total son la falta de respiración y de actividad cardíaca. Sin embargo se considera que falta de actividad cerebral ocurre simultáneamente incluso se refiere que lo primero que se pierde son los movimientos, estos son:

1. Pérdida de los movimientos. Cuando ocurre la muerte, el SNC lo hace inmediatamente y por consiguiente se produce la pérdida de los movimientos, este es probablemente el signo más precoz.
2. Cese de los movimientos cardíacos y respiratorios. Constituye la primera indicación de la interrupción de los intercambios gaseosos.

Al producirse la supresión de la respiración, es factible que aún quede latente la respiración intracelular a nivel de numerosas mitocondrias.

Una observación cuidadosa y la auscultación sobre la laringe, es usualmente suficiente para determinar cuando la respiración aún persiste. En casos dudosos, el método clásico de colocar un espejo delante de la boca y nariz (soplo nasal), a veces es recomendable. El más mínimo empañamiento significa, que el paciente aún respira.

Comprobar el cese de los latidos cardíacos tiene gran valor diagnóstico, y más aún si se ausculta mediante estetoscopio en cada uno de los focos cardíacos durante unos minutos; según Bouchut hasta 5 min, pero modernamente se considera que se puede reducir hasta la mitad el tiempo de la auscultación.

El desarrollo científicotécnico ha introducido diversos procedimientos para confirmar el cese de los latidos cardíacos y de la circulación, como: un simple electrocardiograma, si se tiene en cuenta que en ocasiones no es posible su utilización en el momento de la muerte, ya que depende del lugar en que se produzca esta, se hace necesario y de gran importancia para su diagnóstico, el dominio del método clínico por todo profesional médico. Para el diagnóstico de la muerte se tiene en cuenta el trípede de Bichat, el que se considera en la figura 2.47.

El proceso de la muerte se considera se produce por fases. Estas fases no van a estar claramente definidas en sus límites, sino que se solapan entre sí, sin solución de continuidad, por lo que no se puede precisar cuando termina una fase y comienza la otra. Según el Profesor Gisbert Calabuig (1985) las diferentes fases serían:

1. Muerte aparente. Abolición aparente de las funciones vitales.
2. Muerte relativa. Es una prolongación de la agonía. Existe una suspensión efectiva y duradera de las funciones nerviosas, respiratorias y circulatorias, siendo posible mediante maniobras de reanimación la recuperación en algunos casos.
3. Muerte intermedia. Es una extinción progresiva de las actividades biológicas, sin que sea posible, de ninguna de las formas, recuperar la vida del organismo de forma unitaria.
4. Muerte absoluta. Esta fase corresponde a la desaparición de toda actividad biológica.

La determinación de la muerte total es esencial en la práctica médica, por el sentido de responsabilidad a que conlleva. Si bien la muerte es un proceso cronológico que conduce a una catástrofe fisiológica, desde el punto de vista científico, es muy importante ese último latido cardíaco, o el cese de los movimientos

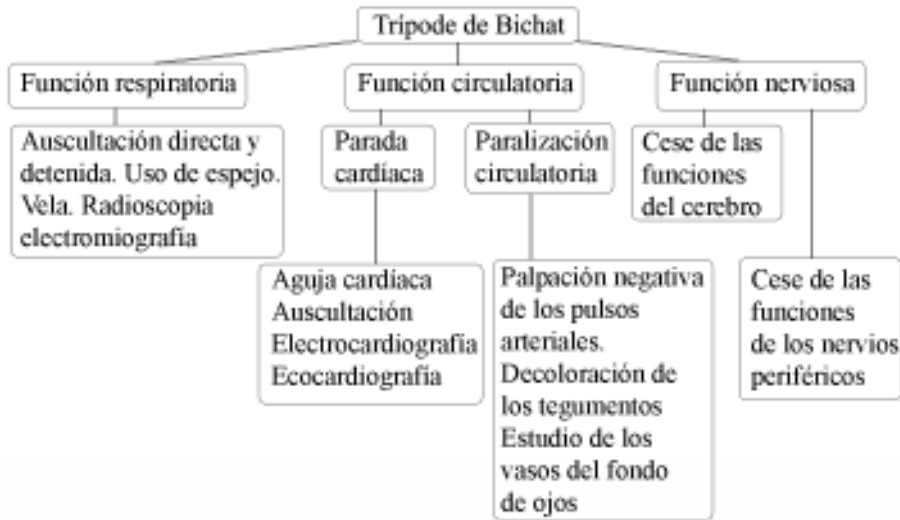


Figura 2.47. Trípede de Bichat. Ausencia de función respiratoria, circulación y nerviosa.

respiratorios (el último aliento); es uno de los momentos de la profesión médica, donde se exige un pleno dominio y control de la situación en todas las esferas y hacia todos los integrantes del sistema, especialmente a los familiares y al personal paramédico, además de la responsabilidad que exige el llenado adecuado del certificado de defunción. Independientemente de todas las implicaciones medicolegales y administrativas que esto acarrea.

El conocimiento ético y bioético también es de suma importancia en el diagnóstico de la muerte total, haciéndose necesario una adecuada comunicación con los familiares o allegados al notificarles el fallecimiento de su ser querido, explicarles las causas y brindarles el apoyo emocional y objetivo que merecen.

Existen algunas situaciones en la práctica médica que pueden simular el estado de muerte, tales como los enfermos psiquiátricos en estado de catalepsia, la drogadicción, el choque, y el estado vegetativo persistente, entre otros.

## Signos de muerte

Se refiere a la comprobación, instrumental o no, de determinadas condiciones o estados capaces de demostrar la muerte. Existen 2 grandes grupos:

1. Signos debidos al establecimiento de los fenómenos cadavéricos.
2. Signos debidos al cese de las funciones vitales.

**Signos debidos al establecimiento de los fenómenos cadavéricos.** Los fenómenos cadavéricos son los cambios producidos en el cuerpo sin vida, a partir del momento en que se comiencen los procesos

bioquímicos, sufriendo parcialmente la acción de las influencias ambientales. Tienen 3 orígenes diferentes:

- Los cambios bioquímicos hísticos.
- Los fenómenos cadavéricos abióticos.
- La putrefacción.

*Fenómenos cadavéricos consecutivos a cambios bioquímicos hísticos.* La anoxia y la acidificación progresiva del medio interno, junto a los procesos autolíticos determinan una serie de modificaciones que, unidas al cese de las reacciones habituales de los procesos bioquímicos vitales, van a dar como consecuencia la aparición de una serie de signos de muerte:

- Signos debidos a cambio de reacción del medio interno. El pH durante la vida, oscila dentro de estrechos límites en un medio alcalino-neutro (el pH en la sangre es de 7,3 a 7,5, con valores extremos de 7 a 7,8). Tras la muerte se produce una acidificación progresiva de todos los fluidos y tejidos del cadáver. En el cadáver el pH desciende por debajo de 7.
- Signos debidos al cese de las óxido-reducciones hísticas. La supresión del aporte de oxígeno y su consumo por parte de los tejidos originan una disminución del potencial redox. La utilidad práctica de estos signos no es eficiente ya que existen otros más fiables y fáciles de ejecutar.

*Fenómenos cadavéricos abióticos:*

1. Frialdad cadavérica (algor mortis). Es el enfriamiento que se produce en el cuerpo. Con la muerte, los mecanismos corporales que regulan la temperatura desaparecen y, gradualmente cae hasta alcanzar la temperatura del medio ambiente, por irradiación simple del calor. Sin embargo, el

grado de pérdida de calor no es uniforme y varía con una serie de circunstancias, las partes más expuestas, como las manos y la cara, se enfrían desde pocos minutos hasta cuatro horas. La piel más cercana al tronco, fundamentalmente donde está cubierto por ropas entre 6 y 12 horas, dependiendo de la temperatura ambiente y de la constitución corporal, ya que los cuerpos emaciados, se enfrían más rápidamente que los obesos.

2. Rigidez cadavérica (rigor mortis). Fue definida por Lacassagne como “un estado de dureza, de retracción y de tiesura que sobreviene en los músculos después de la muerte”. Es una de las manifestaciones de la contractura parcial de la musculatura esquelética del cuerpo. Tras un corto período de relajación, los músculos se endurecen y fijan las articulaciones tan firmemente, que el intento de mover los miembros pasivamente encuentra gran resistencia. La rigidez sigue una secuencia de aparición variable según las circunstancias del fallecimiento y las características del sujeto, se inicia por los músculos de la mandíbula, orbicular de los labios, afectando posteriormente la cara, cuello, tórax, brazo, tronco y finalmente las piernas. Se manifiesta de 1 a 3 horas después de la muerte, alcanza su máxima intensidad a las 24 horas y inicia su desaparición a las 36 a 48 horas siguientes, en este clima, a las 12 horas puede alcanzar su máxima intensidad y desaparecer entre 24 y 48 horas; cuanto más rápidamente comienza, tanto más pronto desaparece y no se repite. Es un signo fiable de muerte, aunque relativamente tardío.
3. Lividez cadavérica (livor mortis). Las livideces cadavéricas constituyen un fenómeno derivado del paro circulatorio, que habitualmente aparece en los planos en declive del cadáver no sometido a presión, como manchas rojo violáceas. Generalmente se instalan entre las 4 a las 12 horas, pero varía de modo más acelerado en los individuos pletóricos y más lentamente en los anémicos, haciendo su aparición entre 20 min a 1 hora en los primeros y de 1 a 4 horas en los segundos, ocupando todo el plano inferior del cadáver a las 10 a 12 horas de la muerte. Es producida por la acumulación de sangre en los capilares de las regiones declives al detenerse la circulación sanguínea, como consecuencia del cese de los movimientos cardíacos. Mediante la presión o cambiando de posición al cadáver, la sangre sale del área de lividez pasivamente, lo que permite diferenciarla de las hemo-

rragias cutáneas. La posición del cuerpo determina el sitio de la lividez. La distribución usual es en la región posterior del cuello, región dorsal, ya que la mayor parte de las personas, fallecen en posición decúbito supino, sobre el dorso. Aparecen primero en el cuello y en los hombros y se extienden entonces a todas las partes en declive. Las livideces constituyen un excelente signo tardío de muerte cierta cuando son intensas, extensas y típicamente localizadas, lo que habitualmente ocurre de 12 a 15 horas tras el fallecimiento.

4. Alteraciones oculares. Constituyen importantes signos de muerte. La córnea inmediatamente después de la muerte se torna brillante, pero de 1 a 2 horas después se recubre de una película opaca de secreción desecada y se arruga. En ocasiones la contractura muscular, afecta de forma desigual al músculo ciliar de modo que una pupila es mayor que la otra y con irregularidades (anisocoria y estrabismo aparente).
5. Descomposición postmortem. Los signos derivados de estos fenómenos se deben a la acción de los gérmenes presentes en el cadáver.

En algunos casos los tejidos sufren licuefacción, debido a la digestión por enzimas intracelulares, fenómeno que recibe el nombre de “autólisis”; en el cual se inicia rápidamente la destrucción de la estructura coloidal del protoplasma. Es por esta razón que para el estudio histológico, resulta preciso tomar los tejidos en el menor tiempo posible después de la muerte y fijarlos de inmediato. El mayor nivel de autólisis se observa a nivel del páncreas y del estómago, que son ricos en enzimas proteolíticas. Otros órganos parenquimatosos pueden mostrar autólisis en grado menor.

En otros casos los tejidos se contaminan con bacterias, superponiéndose entonces al proceso de autólisis, una degradación más extensa catalizada por enzimas bacterianas. La actividad bacteriana es probablemente el factor individual más importante envuelto en esta desintegración del organismo, especialmente las bacterias del grupo proteolítico.

Los microorganismos anaerobios producen proteólisis y degradan los aminoácidos resultantes a una variedad de productos simples y a veces de olor desagradable. Su penetración se produce a través del tubo digestivo. El agente principal es generalmente el *Clostridium welchi*. Este grupo de bacterias proteolíticas es el más efectivo en la división de las

proteínas complejas de los tejidos en compuestos más simples, incluyendo finalmente amoníaco, sulfuro de hidrógeno y otros. La fermentación de los glúcidos es también una parte importante del proceso.

**Putrefacción.** El aspecto que indica que comenzó la putrefacción en un cadáver es la aparición de una mancha verdosa en el cuadrante inferior derecho del abdomen, en los lugares de máxima concentración de gérmenes, habitualmente en la fosa ilíaca derecha.

Es un signo de aparición tardía, en término medio a las 36 horas del fallecimiento. Se produce por la acción del ácido sulfhídrico producido por los saprofitos existentes a nivel del ciego y sigmoides, con derivados de hemoglobina, entre ellos la coeglobina. A las manchas verdosas le siguen otras modificaciones debidas a la misma putrefacción, como el enfisema de los tejidos (gas en el interior de los tejidos), formación de flictenas (grandes vesículas o ampollas), etc.

En determinadas circunstancias la putrefacción cadavérica se interrumpe, experimentando el cadáver ciertos procesos que lo conservan de una forma más o menos permanente y que han sido consideradas como vías anormales de la propia putrefacción.

Los principales tipos de desarrollo anormal de la putrefacción son: momificación, saponificación y corificación (Fig. 2.48).

**Momificación:** es la desecación cadavérica por deshidratación rápida, en un medio seco y con aire caliente, gracias a lo cual persisten sus formas exteriores de un modo prolongado. El cadáver se endurece extraordinariamente y toma un aspecto apergaminado. La momificación en un tema intensamente apasionante y de gran interés no solo político y sociocultural, sino también científico y medicolegal.

**Saponificación:** es la transformación jabonosa de la grasa subcutánea, los músculos y demás tejidos blan-

dos; ocurre en aquellas regiones del cuerpo donde abundan las grasas, como es el caso de las mejillas y nalgas. La sustancia que requiere este proceso se denomina «adipocira» y requiere un medio húmedo para lograr su efecto.

**Corificación:** es la transformación de la piel del cadáver en un tejido similar al cuero recién curtido, que se produce en cadáveres depositados en cajas metálicas cerradas con soldaduras, durante un tiempo alrededor de un año.

## PREGUNTAS DE AUTOCONTROL

- Según sus conocimientos mencione las diferencias entre el daño celular reversible e irreversible.
- ¿Cuáles son los tipos de daño reversible?
- Diga en qué consiste el cambio graso. Órganos afectados y aspectos morfológicos.
- Explique los mecanismos de producción del daño celular reversible.
- Paciente de 54 años de edad, que hace 6 meses comenzó con tos poco productiva persistente, acompañada de febrícula y esputos hemoptoicos, se le realiza un Rx de tórax y esputo BAAR seriado (3) se diagnostica una tuberculosis pulmonar, evoluciona tórpidamente y a pesar del tratamiento impuesto el paciente fallece.
  - Identifique con una X el tipo de necrosis que se puede observar en este paciente:
    - Necrosis de coagulación.
    - Necrosis enzimática de las grasas.
    - Necrosis caseosa.
    - Necrosis licuefactiva.
  - Identifique con una X las alteraciones morfológicas que debió observar el patólogo al examinar macroscópicamente el área de lesión.

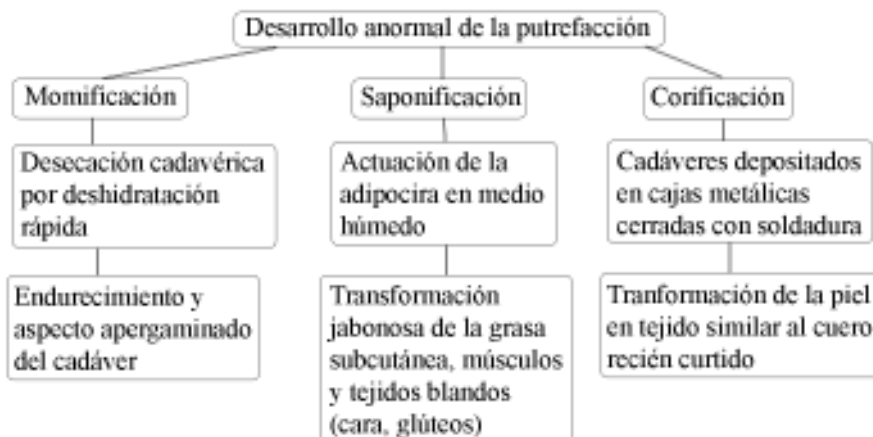


Figura 2.48. Fenómenos cadavéricos abióticos.

- \_\_\_\_\_Área bien delimitada de color pardo amarillenta reblandecida que destruye la arquitectura normal del parénquima, con bordes rojizos y muy congestivos.
- \_\_\_\_\_Área bien delimitada de color blanco amarillento, granular, friable.
- \_\_\_\_\_Área blanquecina grisácea de consistencia firme.
6. Paciente de 58 años de edad, fumador inveterado, diabético tipo 2 e hipertenso para lo cual no lleva bien el tratamiento. Comienza con dolor precordial intenso que se irradia a la mandíbula y brazo izquierdo. Es llevado al Cuerpo de Guardia y se ingresa de urgencia con el diagnóstico de Infarto miocárdico agudo (IMA) de pared anterior del ventrículo izquierdo. El paciente posteriormente se agrava y fallece a los 5 días del ingreso, se le realiza necropsia.
    - a) Identifique con una X las alteraciones morfológicas que debió observar el Patólogo, al examinar macroscópicamente el corazón:
 

\_\_\_\_\_Área blanquecina grisácea, de consistencia firme, que ofrece continuidad morfológica, pero que borra totalmente la arquitectura normal del parénquima.

\_\_\_\_\_Área bien delimitada de color pardo- amarillenta, reblandecida, que destruye la arquitectura normal del parénquima, con bordes rojizos o muy congestivos.

\_\_\_\_\_Corazón moderadamente aumentado de tamaño, con un peso de 460 g. A la apertura se observa dilatación de las cavidades cardíacas, pero no se observan signos morfológicos macroscópicos evidentes de lesión necrótica.
    - b) Enumere 2 alteraciones morfológicas que debió observar macroscópicamente el Patólogo, en las placas ateromatosas de las arterias coronarias de este paciente:
    - c) ¿Por qué entiende sería importante realizar la necropsia a este paciente?
  7. Paciente con lenguaje tropeloso, desviación de la comisura labial, hemiplejía izquierda que se diagnostica un infarto cerebral. Diga qué tipo de daño presenta y cuáles son las alteraciones histológicas del mismo.
  8. Paciente de 38 años de edad que acude por dolor en epigastrio e hipocondrio izquierdo se le realiza estudio de amilasa pancreática el que se encuentra alterado y al realizarse una laparotomía exploradora se diagnostica una pancreatitis aguda, de este proceso diga:
    - a) Según el daño celular, qué tipo se produce.
    - b) ¿Qué nombre recibe este proceso morfológicamente?
    - c) Alteraciones macroscópicas (2).
    - d) Principales características histológicas (3).
  9. ¿Qué entiende por apoptosis y cuándo se observa este proceso?
  10. Ante un paciente que se sospeche tiene una muerte encefálica o cerebral. ¿Qué aspectos tendría en cuenta para realizar este diagnóstico?
  11. Mencione los cambios bióticos que siguen a la muerte total.
  12. ¿Es la muerte encefálica una verdadera muerte?
  13. ¿Cuándo se diagnostica la muerte encefálica, podemos asegurar que ha terminado la vida o hay que esperar al cese de los latidos cardíacos?
  14. ¿Tiene alguna implicación ética o está en contra de nuestros valores morales utilizar los órganos o tejidos para trasplante?
  15. ¿Tiene alguna relación la eutanasia con la muerte encefálica? Argumente su respuesta.
  16. ¿En qué momento se le informa a la familia que el paciente falleció?
  17. Según sus conocimientos acerca del daño o lesión celular y la muerte total. Nombre las alteraciones que aparecen a continuación.
    - a) Lesión morfológica en la que se observan vacuolas de diferentes tamaños que se tiñen con coloración de Sudan III: \_\_\_\_\_
    - b) Cambio morfológico caracterizado por la presencia de material rosado, homogéneo de aspecto vítreo que se puede observar en las arteriolas renales de los diabéticos, fibrosis colágena, \_\_\_\_\_ amiloidosis: \_\_\_\_\_
    - c) Cambio morfológico que se observa en el infarto cerebral, además se produce en las infecciones por bacterias piógenas: \_\_\_\_\_
    - d) Cambio morfológico que se produce en una tuberculosis: \_\_\_\_\_
    - e) Ultraestructuralmente el organelo más afectado en el daño celular irreversible es \_\_\_\_\_
    - f) El enfriamiento del cadáver comienza por las áreas expuestas y se denomina \_\_\_\_\_
    - g) El organismo elimina las células que ya no le son necesarias mediante el mecanismo de \_\_\_\_\_

- h) Un paciente en coma prolongado, con ausencia de la respiración espontánea y que carece de todos los reflejos, planteándose el cese de la función del tallo cerebral tendríamos que pensar que el paciente tiene una \_\_\_\_\_
- i) Cambio morfológico que se produce por alteraciones del funcionamiento de la bomba de sodio con entrada de sodio y agua a la célula. \_\_\_\_\_
- j) Cambio morfológico caracterizado por la presencia de secreciones mucinosas, se observa en el catarro común \_\_\_\_\_
- k) Cambio morfológico caracterizado por la formación de sustancia de cemento rica en mucopolisacáridos producida por células parenquimatosas, se puede observar en el tumor \_\_\_\_\_
- l) Cambio morfológico que se produce en todos los infarto excepto en el infarto cerebral \_\_\_\_\_
- m) La coloración violácea que se produce en un cadáver recibe el nombre de \_\_\_\_\_
- n) La muerte celular programada recibe el nombre de \_\_\_\_\_
- o) La degeneración fibrinoide se observa fundamentalmente en enfermedades \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

- Acosta Sariego, J. R.: Bioética desde una perspectiva cubana. La Habana. Centro Félix Valera, 1997.
- Alberti M, Menchaca A. Consenso Nacional de Muerte Encefálica. Pauta de diagnóstico de muerte encefálica en el niño. VIII Congreso Nacional de Medicina Intensiva. Montevideo. 2001.
- Armen T, Battino M, Stronati A, Pugmaloni A. Total antioxidant capacity and nuclear DNA damage in keratinocytes after exposure to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Biol. Chem.* 2001;382:1697-1705.
- Beilman GJ, Liu TH, Abrams JH. ¿La apoptosis es un concepto relevante clínicamente en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple? *Current Opinion in Critical Care* 1996; 2(4): 273-77.
- Biffi WL, Moore EE, Zallen G, Johnson JL, Gabriel J, Offiner PJ, Silliman CC. Neutrophils and primed for cytotoxicity and resist apoptosis in injured patients at risk for multiple organ failure. *Surgery* 1999; 126(2): 198-202.
- Borrajero MI, Fernandez Brito JE, Rivero AJ, Cabrera AJ, Paramio RA, Garrido MC y cols. Elementos de anatomía patológica general. Texto Provisional. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Docencia Médica Superior, 1982.
- Brier B, Wade R. The use of natron in Egyptian mummification: preliminary report. *Paleopathol. Newsl.* 1995;89:7-9.
- Brodin G, Dijke P, Funa K, Heldin CH, Landstrom M. Increased Smad Expression and Activation Are Associated With Apoptosis in Normal and Malignant Prostate After Castration. *Cancer Res* 1-6. 1999;59:2731-2738.
- Browne A, Gillett G, Tweeddale M. The ethics of elective (non-therapeutic) ventilation. *Bioethics* 2000;14: 42-57.
- Buckley SA, Evershed RP. Organic Chemistry of embalming agents in Pharaonic and Graeco-Roman mummies. *Nature.* 2001; 413:837-841.
- Calabuig G. Medicina legal y toxicología. 5ta ed. Barcelona: Masson. S.A; 2000. Pp 152-161, 205-212.
- Centanaro MD. Muerte cerebral. *Temas de muerte encefálica.* 2000.
- Cocks RA, Chang TY, Rainer TH. Leucocyte L-Selectina is up-regulated after mechanical trauma in adults. *J Trauma* 1998; 45 (1): 1-7
- Cooper GM. *The Cell: A molecular Approach.* Washington, ASM Press, 2000.
- Correa H, Pupo C, Biestro A, Mizraji R, Cancela M. Consenso Nacional de Muerte Encefálica. Diagnóstico de muerte encefálica en adultos. VIII Congreso Nacional de Medicina Intensiva. Montevideo. 2001.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología Estructural y Funcional.* 6ta. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, España, 2000. Pp 1-52.
- Cressman DE. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science.* 1996; 274:1379.
- Diehl AM, Rai RM. Regulation of signal transduction during *jivej* rege-neration. *FASEB J.* 1996; 10:215.
- D'Lima DD, Hashimoto S, Chen PC, Colwell CW, Lotz MK. Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001; 9:712-719.
- Dotres Martínez, C. Resolución Ministerial No. 90, Ministerio de Salud Pública. La Habana, 27 de agosto del 2001.
- Erbersdobler A, Fritz H, Schnoger S, Graefen M, Hammerer P, Huland H, Henke RP. Tumour Grade, Proliferation, Apoptosis, Microvessel Density, P53, and Bcl-2 in Prostate Cancers: Differences Between Tumours Located in the Transition Zone and in the Peripheral Zone. *Eur.Urol.* 2002;41:40-46.
- Farber JL. Membrane injury and calcium homeostasis in the pathogenesis of coagulative necrosis. *Lab. Invest.* 1992; 47: 114.
- Fausto N. Role of growth factors and cytokines in hepatic regenera-tion. *FAS[-]3 J.* 1995; 9:1527.
- Golstein P. Controlling cell death. *Science vol.* 1997; 275: 1081.Mar. 1; 117(1-2)-57-63.
- González RA, Gutierrez FF, Santos DY, Hernández GA, Estrada AAr, Arocha HR y cols. Muerte encefálica. Criterios diagnós-tico. Hospital Universitario General «Calixto García». Ciudad de la Habana. 2000.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunctions. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1230-51.
- Jit I, Shegal S, Sahni D. An Indian mummy: a case report. *Forensic Sci. Int.* 2001.
- Kanitakis J, Claudy A. Mummified ossified melanocytic naevus. *Eur. J. Dermatol.* 2001; 10:466-467.
- Kuchino Y, Müller WEG. *Apoptosis.* New York, Springer-Verlag Press. 1996.
- Lancis SF. y colabs. *Medicina Legal.* La Habana. Edit. Pueblo y Educación. Ciencias Médicas. 1999.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular cell biology.* 4ta ed. New York. W.H.Freeman 2000. Pp:754-778, 795-799,836-843, 931.
- López-Farré A, Rodríguez-Feo JA, Sánchez de M L, Rico L, Casado S. Role of nitric oxide in the control of apoptosis in the microvasculature. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 1998; 30: 1095-1106.
- Machado CC. y colabs. *Criterios Cubanos para el Diagnóstico de la Muerte Encefálica.* Edit. Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana.1992.
- Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of the cell death. *Am. J. Pathol.* 1995;146: 3.

- Montero González T. Aspectos etiopatogénicos del daño múltiple de órganos (DMO). Papel de la apoptosis. Conferencias. VI Congreso Virtual de Anatomía Patológica. Cuba. 2004.
- Montironi R, Magi-Galluzzi C, Marina S, Diamanti L. Quantitative characterization of the Frequency and Location of Cell Proliferation and Death in Prostate pathology. *J Cell Biochem Suppl.* 1994;19:238-245.
- Nagata S. Apoptosis by death factor *Cell.* 1997; 88: 355.
- Nolan B, Collette H, Baker S, Duffy A, De M, Miller C, Bankey P. Inhibition of neutrophil apoptosis after severe trauma is Nfkappabeta dependent. *J Trauma* 2000; 48(4): 599-604.
- Ogilvie R F. *Histopatología.* 5ta.ed.México: Interamerica S.A; 1960.
- Papathanassoglou ED, Moynihan JA, Ackerman MH. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunctions in critically ill patients? A review and a theoretical framework. *Crit Care Med* 2000; 28(2): 537-49.
- Pasquerella L, Smith S, Ladd R. Infants, the dead donor rule, and anencephalic organ donation: should the rules be changed ?. *Med. Law.*2001; 20:417-23
- Pellegrini JD, De AK, Kodys K, Puyana JC, Furse RK, Miller-Graziano C. Relationships between T lymphocyte apoptosis and anergy following trauma. *J Surg Res* 2000; 88(2): 200-6.
- Peota C. Trasplant taboo. *Minn. Med.* 2001; 84:24.Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature.*1992; 356: 397.
- Rego GR, Martínez RM, Meneses VR, Rivera VA, Fernández NMO, Montes ME. «Muerte total o corporal: Consideraciones Generales» Ciudad de la Habana. 2002.
- Rego GR, Martínez RM, Meneses VR, Cabrera MM, Vázquez DA, García JM. «Muerte Encefálica: Consideraciones Generales y Aspectos BIOÉTICOS». Ciudad de la Habana. 2002.
- Rodrigues de Freitas A. Esteatose Hepática. XIII Congreso de Anatomía Patológica. Brasil. 2001. Cursos Curtos.
- Saeed M, Rufai A. Elsayed SE. Mummification to plastination: Revisited. *Saudi. Med. J.* 2001;22:956-959.
- Schiff ER, Sorrell MF and Maddrey WCL. *Diseases of the liver.* Volumes 1 and 2. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- Siep L, Ach JS, Quante M. The ethics of organ transplantation—features of the German discussion. *J. Int. Bioethique.* 1999; 10:29-34.
- Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest ?. *Resuscitation.* 2001; 49:273-277.
- Trump B, Bezezesky IK, Chang SH, Phelps PC. The pathways of cell death: oncosis, apoptosis and necrosis. *Toxicol Pathol* 1997; 25(1): 82-8.
- Vermes I, Haanen C, Reutelingsperger C. Flow cytometry of apoptotic cell death. *Journal of Immunological Methods.* 2000; 243: 167-190.
- Wijdicks EF. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology.* 2002; 58:20-25.
- Wyllie AH. The genetic regulation of apoptosis. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1995; 5: 97.
- Yamada Y, Endo S, Nakae H, Kamei Y, Taniguchi S, Ishikura H, Tanaka T, Taki K, Inada K. Nuclear matrix protein levels in burn patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Burns* 1999; 25(8): 705-8.
- Zucoloto S. Necrose/Apoptose. XIII Congreso de Anatomía Patológica. Brasil. 2001. Cursos Curtos.

# La inflamación y la reparación

## CONTENIDO

La inflamación. Definición del proceso inflamatorio. La inflamación como fenómeno general de respuesta al agente causal. Causas de la inflamación según tipo. Inflamación aguda. Cambios en el flujo sanguíneo y elementos formes de la sangre. Cambios en el plasma y en la pared vascular. Mecanismos de los cambios vasculares, de la migración y del aumento de la permeabilidad vascular. Papel de los mediadores químicos. El exudado inflamatorio. Composición celular y líquida. Orden de aparición de las células. Quimiotaxis. Fagocitosis. La inflamación según el tipo de exudado.

La inflamación según el agente causal. Inflamación piógena o supurada. Causas. Reacción inflamatoria granulomatosa. Causas. Reacción inflamatoria inmunológica. La inflamación según su localización. Úlcera. Absceso, celulitis.

La inflamación crónica. Componentes celulares o tisulares (hísticos). Evolución en sus diferentes formas. Papel del sistema fagocitario. Papel del sistema inmunitario (o inmune). La inflamación como defensa del organismo y como dañino.

El proceso reparativo. Definición. La renovación fisiológica. Formas del proceso reparativo. La regeneración celular. Células lábiles, estables y permanentes. La cicatrización. Neoformación vascular y tejido de granulación.

La importancia de la regeneración y la cicatrización en sus diversas etapas. Factores locales y generales en el proceso representativo. Alteraciones funcionales. Importancia medica del proceso reparativo.

## OBJETIVOS

1. Definir la inflamación, clasificarla según el tipo de evolución, exudado, agente causal y localización.
2. Mencionar las causas de la inflamación, explicar el mecanismo de la inflamación aguda y la crónica, así como la participación de los vasos en este proceso.
3. Diferenciar la inflamación aguda de la crónica, a partir de las alteraciones morfológicas fundamentales.
4. Identificar las respuestas inflamatorias según agente causal, en especial lo biológico, así como los diversos factores que influyen en la evolución del proceso inflamatorio.
5. Explicar la capacidad de regeneraciones de un tejido, según el tipo de células que lo forman, así como su importancia funcional.
6. Identificar en un tejido las alteraciones morfológicas del proceso degenerativo y cicatricial; describir los diferentes tipos de cicatrización y los factores que modifican este proceso reparativo.

## Introducción

La respuesta inflamatoria como proceso, es la mejor defensa del huésped; pero en exceso provoca una reacción dañina en el organismo a pesar de los mecanismos naturales que la controlan. La inflamación es una reacción compleja del tejido conjuntivo vascular, no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable al organismo en el que tiene lugar.

Los diferentes estímulos exógenos y endógenos pueden producir lesión celular. Cuando el agente agresor lesiona los tejidos, ocurren una serie de reacciones, como respuesta activa de defensa del organismo en el lugar de la lesión.

La inflamación es la respuesta del organismo al daño tisular que entraña reacciones nerviosas, vasculares, humorales y celulares en el sitio de la lesión y que



sirve para destruir, diluir o tabicar el agente lesivo y las células destruidas, al poner en movimiento una serie compleja de acontecimientos, que en lo posible cura y reconstruye el tejido dañado. Lo que caracteriza al proceso inflamatorio en los seres vivos superiores es la reacción de los vasos sanguíneos, que da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares.

El carácter básico de la respuesta inflamatoria inmediata casi siempre es el mismo, sea cual sea el sitio o el carácter del agente agresor, estando regida la intensidad de la reacción por la gravedad del estímulo y la capacidad de reacción del organismo.

La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación. La inflamación es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno lo que facilita la curación y reconstrucción del tejido lesionado. El proceso de reparación se inicia durante las fases iniciales de la inflamación, y llega a término cuando ha sido neutralizado el estímulo lesivo.

Durante la reparación, el tejido lesionado es sustituido por células parenquimatosas nativas (regeneración celular), por la proliferación de tejido fibroblástico (cicatrización) o, con mayor frecuencia por la combinación de ambos procesos.

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa que produjo la lesión celular como: hipoxia, calor, los microorganismos patógenos, las toxinas y de las consecuencias de la misma como: las células y restos tisulares necróticos.

Si no existiera el proceso de inflamación, las infecciones se propagarían de forma incontrolada, las heridas no se curarían y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente.

No obstante, los procesos de inflamación o reparación pueden ser perjudiciales en:

- La necrosis hística y el exudado inflamatorio, ocasionan la formación de cavidades en la tuberculosis.
- Un exudado inflamatorio espeso, obstruye la porción alta de las vías respiratorias en casos de difteria.
- Los émbolos múltiples de la endocarditis bacteriana están constituidos por fibrina, bacterias y células inflamatorias.
- Las reacciones inflamatorias pueden constituir el mecanismo patogénico básico de las reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales secundarias, al efecto de picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas; también en algunas enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar.

- La reparación mediante fibrosis puede dar lugar a la aparición de cicatrices deformantes que limitan la movilidad y función de las extremidades, afectan la superficie articular y bridas fibrosas, que pueden conllevar a obstrucción intestinal.

La respuesta inflamatoria se produce en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica al plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo. Las células circulantes son los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conjuntivo son los mastocitos, que se sitúan alrededor de los vasos sanguíneos: los fibroblastos del propio tejido conjuntivo, y ocasionales macrófagos y linfocitos residentes.

La matriz extracelular está constituida por proteínas fibrilares estructurales (colágeno, elastina), glucoproteínas de adhesión y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular, y está formada por glucoproteínas de adhesión y proteoglicanos (Fig. 3.1).

## La Inflamación

Es una reacción compleja en el tejido conjuntivo vascularizado como respuesta orgánica a diferentes estímulos exógenos o endógenos.

### La inflamación como fenómeno general de respuesta al agente causal

La inflamación es indispensable para localizar y destruir el agente patógeno, inicia un proceso de cura y reconstrucción del tejido lesionado. Es un proceso protector del organismo, si no existiera no se curarían las enfermedades.

Desencadenan respuestas humorales y tisulares. Las respuestas vascular y celular de la inflamación, están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células, y que son activados por el propio estímulo inflamatorio.

Los signos clínicos de la inflamación son: rubor, calor, tumor, dolor e impotencia funcional. El rubor y el calor dependen del aumento de la vascularización en la zona lesionada. El exudado líquido y la producción de edema, causan tumefacción localizada o tumor.

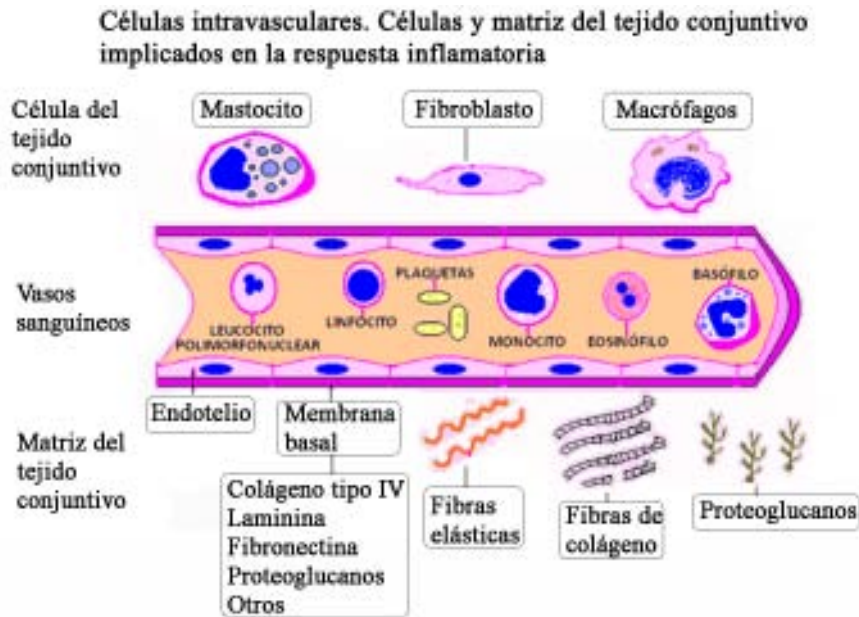


Figura 3.1. Componentes implicados en la respuesta inflamatoria.

El dolor resulta de la participación de las fibras nerviosas, ya sea por una compresión física por el edema o por una irritación química causada por sustancias liberadas.

**Causas de la inflamación según tipo de agente.** Cualquier agente lesivo para el organismo puede desencadenar el proceso inflamatorio, como son: agentes físicos, químicos, biológicos, inmunológicos, etc.

## Inflamación aguda

Es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo, con cambios vasculares y exudativos, donde se presentan tres componentes principales:

1. Las modificaciones en el calibre de los vasos, que dan lugar al aumento del flujo de sangre.
2. Las alteraciones en la estructura en la microvasculatura, que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos.
3. La emigración de los leucocitos desde el punto en el que abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan.

Un exudado es un líquido extravascular de carácter inflamatorio con concentración elevada de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020; esto significa alteración en la permeabilidad de vasos de pequeño calibre en el área de lesión.

Trasudado es un líquido extravascular con bajo contenido en proteínas (con predominio de albúmina), peso específico inferior a 1.012, se debe fundamentalmente a desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular. En esta situación la permeabilidad del endotelio es normal.

## Cambios en el flujo sanguíneo y elementos formes de la sangre

- Vasoconstricción pasajera que dura unos pocos segundos, es inconstante y transitoria. Posteriormente se produce vasodilatación que afecta inicialmente las arteriolas y después da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares en la zona de lesión, esta es la causa del aumento del flujo sanguíneo (esto produce enrojecimiento y aumento del calor en la zona de lesión).
- El enlentecimiento o retraso de la circulación. Se debe al aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta los tejidos extravasculares, la salida de líquido da lugar a la concentración de hematíes en los vasos de pequeño calibre y hay un aumento de la viscosidad sanguínea. Es la detención lo que se denomina estasis.
- A medida que evoluciona el estasis, se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina marginación

leucocitaria. Más adelante los leucocitos se adhieren al endotelio vascular de forma transitoria (rodamiento) y con mayor intensidad después (pavimentación) (Fig. 3.2), atravesando la pared vascular para dirigirse al sitio de la lesión por medio de una serie de procesos.

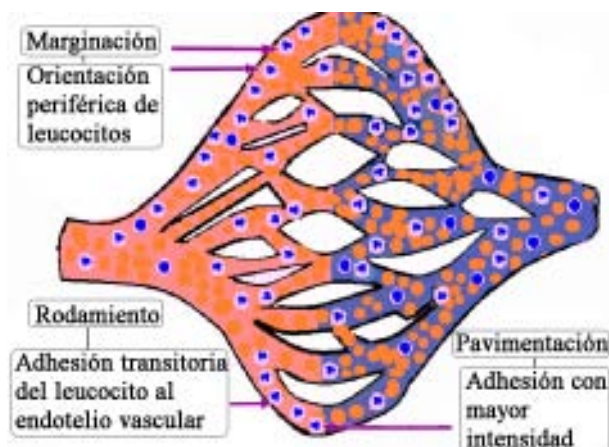


Figura 3.2. Principales manifestaciones locales.

## Aumento de la permeabilidad vascular

El aumento de la permeabilidad vascular que ocasiona la salida de fluido rico en proteínas (exudado) hacia el intersticio, es la característica principal y de mayor especificidad de la inflamación aguda. La pérdida de proteínas del plasma reduce la presión osmótica intravascular, e incrementa la presión osmótica del líquido intersticial, junto al aumento de la presión hidrostática secundaria a la vasodilatación conduce a salida y acumulación del líquido en el tejido intersticial.

La normalidad del intercambio líquido y de la permeabilidad microvascular depende de la integridad del endotelio, se han propuesto los siguientes mecanismos para que el endotelio vascular pueda ser atravesado.

*Formación de aberturas entre las células endoteliales en las vénulas.* Este es el mecanismo más común y es activado por mediadores químicos como la histamina, bradicinina, leucotrienos, sustancia P y otros más. Es una respuesta inmediata transitoria (15 a 30 min).

Clásicamente, esta forma de filtración afecta solo a las vénulas de 20 a 60  $\mu$ m de diámetro, sin ningún efecto sobre los capilares y las arteriolas. En acontecimientos posteriores de la inflamación que intervienen los leucocitos, como la adhesión y la migración, se afectan también vénulas en la mayor parte de los órganos.

Las aberturas aparecen principalmente entre las células o en la proximidad de las uniones intercelulares y se han atribuido a la contracción de las células endoteliales con separación de estas uniones. El proceso parece estar mediado por mecanismos intracelulares agonistas inducidos por receptor en los que está implicada la fosforilación de proteínas citoplásmicas junto a las uniones contráctiles y del citoesqueleto de las células endoteliales.

*Reorganización del citoesqueleto (retracción endotelial).* Esta es una respuesta relativamente retardada desde 4 a 6 horas, hasta 24 ó más. Las células endoteliales activan un mecanismo que da lugar a aberturas o brechas interendoteliales, con retracción entre sí, ha sido intermediada *in vitro* por mediadores como citocinas, interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón gamma (IFN-g); la hipoxia y la lesión subletal de las células endoteliales son las que activan este mecanismo. Las células endoteliales sufren una reorganización estructural del citoesqueleto y se retraen entre sí.

*Aumento de la transcitosiis a través del citoplasma endotelial.* La transcitosiis se produce a través de canales formados por acumulaciones de vesículas y vacuolas, sin envoltura y conectadas entre sí, en lo que se denominan organelas vesículo vacuolares, que generalmente se localizan en la proximidad de las uniones intercelulares.

Algunos factores como el crecimiento del endotelio vascular (VEGF), pudieran causar un incremento de la permeabilidad vascular, al aumentar el número y quizá también el tamaño de estos canales; se ha propuesto que este puede ser un mecanismo de incremento de la permeabilidad inducida por la histamina y por la mayor parte de los mediadores químicos.

*Lesión endotelial directa con necrosis y desprendimiento de las células endoteliales.* Habitualmente se observa en las lesiones necrotizantes donde el estímulo lesivo afecta directamente al endotelio, como ocurre en las quemaduras graves, infecciones bacterianas con lisis, en ella participan las vénulas, capilares y arteriolas. El desprendimiento de las células endoteliales se suele acompañar de adhesión plaquetaria y de trombosis. Esta reacción se denomina respuesta inmediata sostenida.

*La filtración prolongada retardada.* Se produce de 2 a 12 horas, dura horas o días, y afecta a vénulas y capilares. Se observa en lesiones térmicas de grado leve a moderado, rayos X, radiación ultravioleta y ciertas toxinas bacterianas. Puede deberse al efecto di-

recto del agente lesivo, la lesión celular retardada se pudiera producir por apoptosis o por retracción endotelial.

*Lesión endotelial mediada por leucocitos.* Los leucocitos se adhieren al endotelio en una fase relativamente inicial de la inflamación, se pueden activar en este proceso dando lugar a la liberación de formas tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas, que pueden producir la lesión o desprendimiento del endotelio por liberación de sustancias tóxicas con el consiguiente aumento de la permeabilidad, se observa sobre todo en las vénulas y capilares pulmonares y glomerulares, donde los leucocitos se adhieren al endotelio.

*Filtración a través de los vasos neoformados.* Durante la reparación proliferan las células endoteliales y forman nuevos vasos sanguíneos lo que se conoce como angiogénesis. Hasta que las células endoteliales se diferencian y desarrollan las uniones intercelulares estas yemas capilares presentan permeabilidad a través de la pared.

Algunos de los factores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) causan angiogénesis e incrementan la permeabilidad vascular, y las células endoteliales de los focos de angiogénesis muestran un aumento de la densidad de receptores para mediadores vasoactivos.

En la respuesta frente a un estímulo todos estos mecanismos, aún siendo diferenciables, pueden desempeñar algún papel. Presentándose varios de estos mecanismos en las diferentes fases de un proceso como: en la quemadura térmica, la filtración se debe a la contracción endotelial mediada por sustancias químicas, a la lesión directa mediada por los leucocitos y a la filtración que presentan normalmente los capilares en regeneración durante la fase de curación, con superposición de efectos; lo que explicaría las pérdidas de líquido potencialmente mortales que presentan los pacientes con quemaduras graves (Fig. 3.3).

### Acontecimientos celulares: Extravasación y función de fagocitosis de los leucocitos

Los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños. Los leucocitos también pueden prolongar la inflamación e inducir lesión tisular, al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales tóxicos del oxígeno.

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta

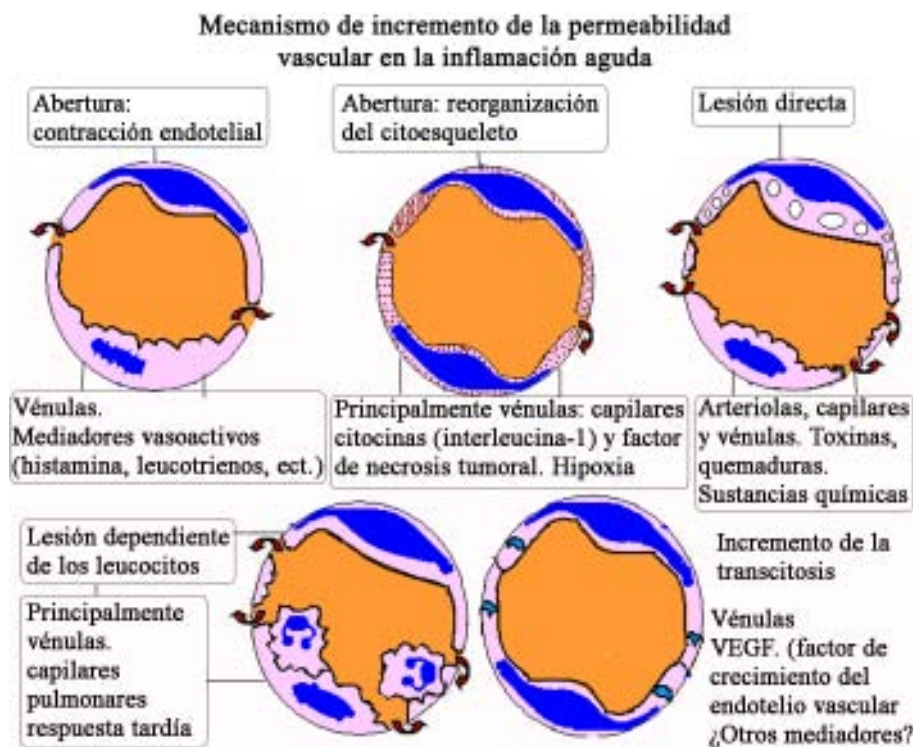


Figura 3.3. Representación esquemática de mecanismos de aumento de la permeabilidad en la inflamación.

que alcanzan el tejido intersticial (extravasación), se puede dividir en los siguientes pasos:

1. En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
2. Transmigración a través del endotelio también denominada diapédesis.
3. Migración en los tejidos intersticiales hacia el estímulo quimiotáctico (Fig. 3.4).

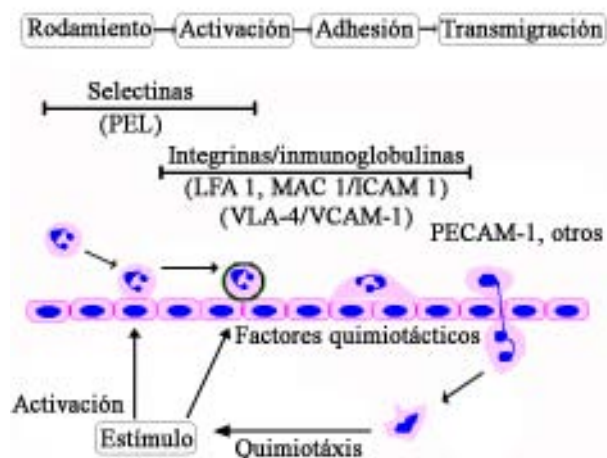


Figura 3.4. Secuencia de los acontecimientos leucocitarios (polimorfonucleares neutrófilos) en la inflamación.

Cuando el flujo de sangre es normal en las vénulas, los eritrocitos circulan en la parte central flujo axial y desplazan a los leucocitos hacia la pared del vaso; a medida que disminuye el flujo sanguíneo por aumento de la permeabilidad vascular, los leucocitos se sitúan en la periferia a lo largo del endotelio vascular.

**Marginación.** Es la acumulación de los leucocitos a lo largo de la superficie endotelial.

**Rodamiento.** Mecanismo en el cual los leucocitos de forma individual o en filas, se colocan sobre el endotelio y se adhieren al mismo de forma transitoria.

**Pavimentación.** Los leucocitos se adhieren firmemente al endotelio vascular, el que puede quedar revestido por leucocitos. Tras su adhesión firme al endotelio, los leucocitos dirigen sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de estas y quedan entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular. Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos.

**Adhesión y transmigración.** La adhesión y la transmigración de leucocitos, están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de leucocitos y células endoteliales, y los mediadores químicos (factores quimiotácticos y ciertas citocinas); influyen en estos procesos al regular la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión.

Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias de moléculas:

1. Las selectinas.
2. Las inmunoglobulinas. Incluye dos moléculas de adhesión endotelial.
3. Las integrinas. Son glucoproteínas heterodiméricas de adhesión transmembrana.
4. Las glucoproteínas de tipo mucina.

Las moléculas para inducir la adhesión de los leucocitos en la inflamación, dependen de la duración de la inflamación, del tipo de estímulo inflamatorio y de las condiciones del flujo sanguíneo.

Existen déficit genéticos clínicos en las proteínas de adhesión de los leucocitos, que se caracterizan por la disminución en la adhesión de estas células y por infecciones bacterianas recurrentes.

La diapédesis leucocitaria igual que el incremento de la permeabilidad vascular, se observa sobre todo en las vénulas (excepto en los pulmones, donde además se puede observar en los capilares). Una vez que los leucocitos atraviesan las uniones endoteliales, son retrasados temporalmente en su trayecto por la membrana basal: no obstante, finalmente logran atravesarla probablemente por la secreción de colagenasas que la degradan.

El tipo de leucocito que presenta migración depende de la fase de evolución de la lesión inflamatoria y del tipo de estímulo lesivo. En los casos de inflamación aguda, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 a 24 horas, y posteriormente son sustituidos por monocitos a las 24 a 48 horas. Esta secuencia se puede explicar por la activación e inducción de diferentes parejas de moléculas de adhesión, o de factores quimiotácticos específicos en las distintas fases de la inflamación.

Los neutrófilos tienen una vida muy corta y desaparecen, por apoptosis, a las 24 a 48 horas, mientras que los monocitos sobreviven más tiempo. Sin embargo, en ciertas infecciones, como: las producidas por *Pseudomonas*, los neutrófilos predominan durante 2 a 4 días; en las infecciones virales, los linfocitos son las

células que pueden llegar en primer lugar a la zona de lesión y en algunas reacciones de hipersensibilidad, los granulocitos eosinófilos pueden ser el tipo celular principal.

**Quimiotaxis.** Después de la extravasación los leucocitos migran en los tejidos hasta alcanzar la zona de lesión, mediante un proceso que se denomina quimiotaxis. Por lo tanto es la migración unidireccional del leucocito hacia el sitio de la lesión, que también se puede definir como la locomoción orientada según un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y menos los linfocitos responden a los estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad (Fig. 3.5).

Diversas sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como factores quimiotácticos. Como agentes exógenos más comunes se encuentran los productos bacterianos y dentro de los mediadores químicos endógenos están:

1. Los componentes del sistema del complemento especialmente C5a.
2. Los productos de la vía lipoxigenasa principalmente leucotrieno B4.
3. Las citocinas, en particular las de la familia de las quimiocinas.

**Activación leucocitaria.** Además de estimular la locomoción, muchos factores quimiotácticos, especialmente con concentraciones elevadas de los mismos, inducen otras respuestas en los leucocitos a las que se les denomina activación leucocitaria; estas respuestas también pueden ser inducidas por la fagocitosis y por los complejos antígeno-anticuerpo y son las siguientes:

- Producción de metabolitos del ácido araquidónico a partir de fosfolípidos por activación de la fosfolipasa y el incremento del calcio intracelular.
- Degranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo.
- Modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria.

### Fagocitosis

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación. La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos distintos aunque relacionados entre sí.

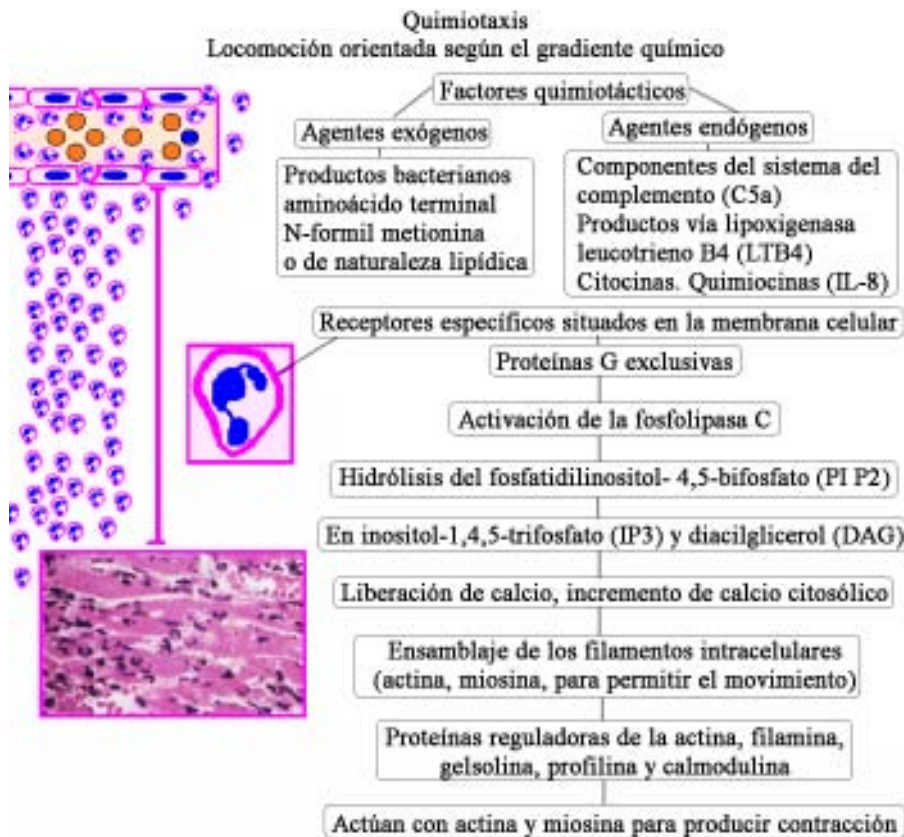


Figura 3.5. Representación esquemática de las sustancias y mecanismos que intervienen en la quimiotaxis.

**Reconocimiento y fijación.** Este mecanismo se puede llevar a cabo por los neutrófilos y macrófagos, los que reconocen y fagocitan bacterias y cuerpos extraños. La mayor parte de los microorganismos no son reconocidos hasta que están cubiertos de factores naturales denominados opsoninas, que se unen a receptores específicos de los leucocitos; la opsonización incrementa la eficiencia de la fagocitosis.

Las opsoninas más importantes son:

1. El fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG).
2. El C3b, también denominado fragmento opsónico de C3 (y su forma estable C3bi).
3. Las proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos (lectinas) llamadas colectinas.

Los receptores correspondientes situados en los leucocitos son:

- El FcγR, que reconoce el fragmento Fc de la IgG.
- Los receptores del complemento 1, 2 y 3 (CR1, 2, 3), que interactúan con C3b y C3bi.
- Los receptores Clq, que se unen a las colectinas. CR3, y reconoce a C3bi: es idéntico al complejo integrina b<sub>2</sub>-Mac-1 (CD11b), que está implicado en la adhesión al endotelio (Fig. 3.6).

**Englobamiento.** La fijación de la partícula opsonizada al receptor FcγR es suficiente para poner en marcha el englobamiento, el que se intensifica en

presencia de los receptores del complemento. Sin embargo, la fijación aislada a receptores C3 requiere la activación de estos por unión a la fibronectina y laminina extracelulares, o por ciertas citocinas, antes de que se pueda producir el englobamiento.

Durante el englobamiento, el citoplasma emite prolongaciones (seudópodos) que rodean a las partículas que van a ser fagocitadas, lo que hace que la partícula quede incluida completamente en el interior de un fagosoma, cuya membrana procede de la membrana citoplasmática de la célula; posteriormente, esta vacuola fagocítica se fusiona con la de un gránulo lisosomal, de manera que el contenido de este se descarga en el fagolisosoma. En el transcurso de este proceso, el leucocito o el monocito se desgranulan de forma paulatina (Fig. 3.7).

**Destrucción o degradación.** El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación, que se consigue principalmente por mecanismos dependientes del oxígeno, se forma H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, siendo las cantidades que se producen en el fagolisosoma insuficientes para permitir el efecto de destrucción eficaz de las bacterias.

Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO) que en presencia de un haluro como el Cl<sup>-</sup>, convierte el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en HOCl; este es un agente antimicrobiano que destruye las bacterias mediante halogenación o mediante

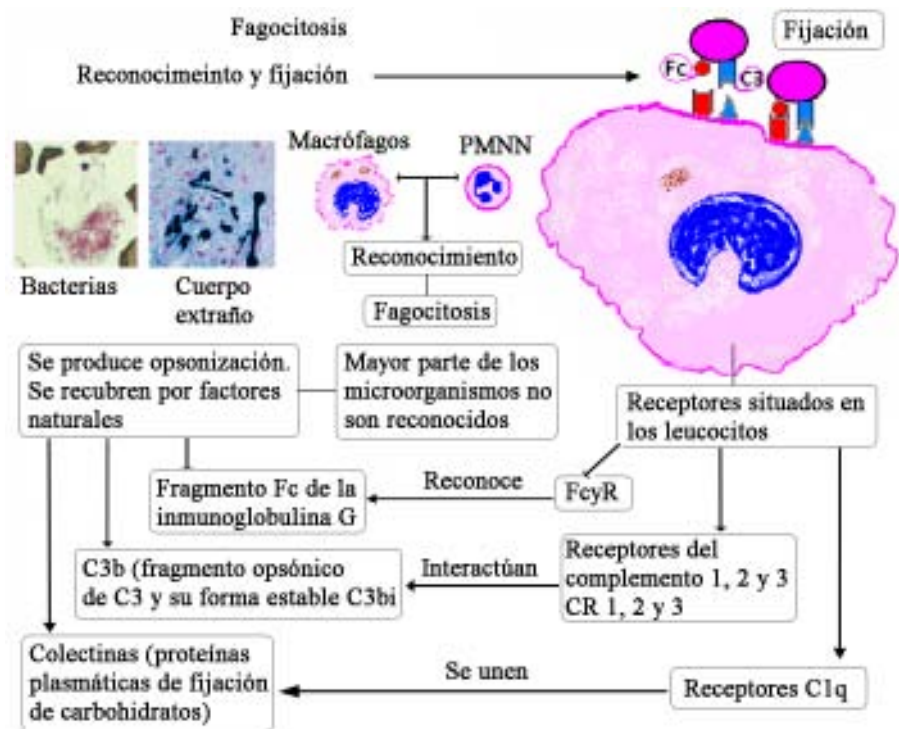


Figura 3.6. Fagocitosis. Reconocimiento y fijación.

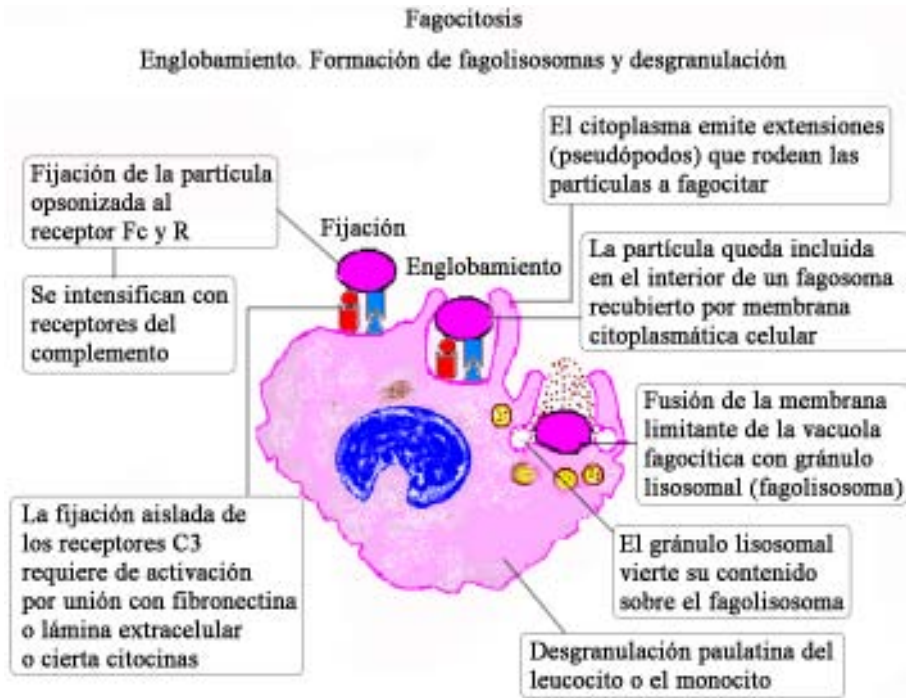


Figura 3.7. Fagocitosis. Englobamiento. Formación de fagolisosomas. Desgranulación.

la oxidación de proteínas y lípidos; es el sistema bactericida más eficaz de los neutrófilos, existe un mecanismo similar eficaz frente a los hongos, virus, protozoos y helmintos.

La destrucción de las bacterias también se puede conseguir por mecanismos independientes del oxígeno, por acción de sustancias contenidas en los gránu-

los de los leucocitos, estas son: la proteína bactericida por incremento de la permeabilidad.

Tras su destrucción, las bacterias son degradadas en el interior de los fagolisosomas por acción de las hidrolasas ácidas de los gránulos azurófilos, el pH del fagolisosoma disminuye entre 4 y 5, punto óptimo para la acción de estas enzimas (Fig. 3.8).

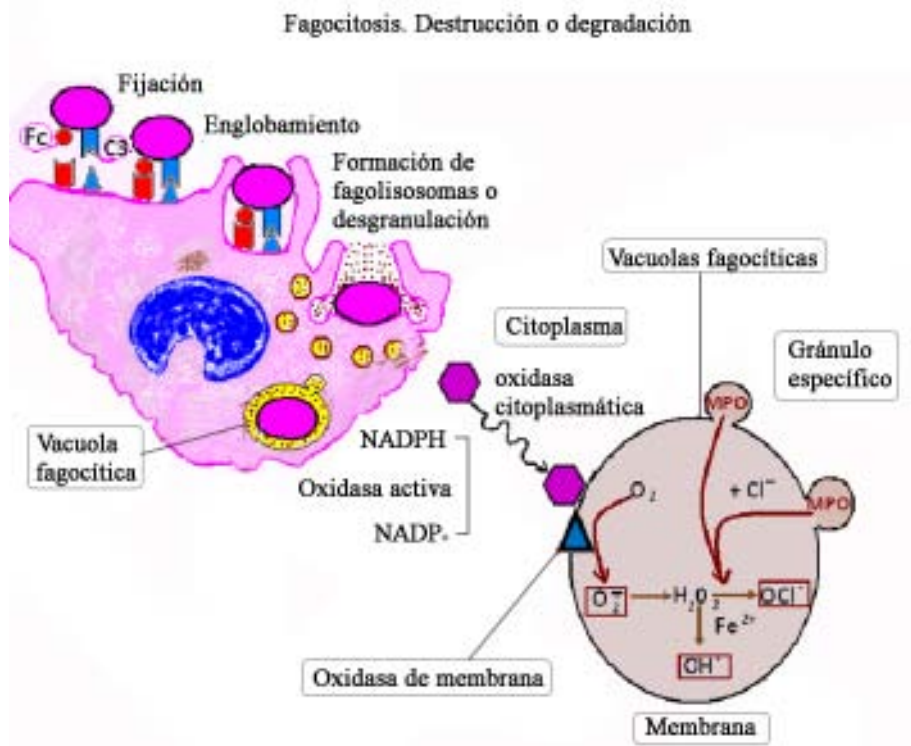


Figura 3.8. Fagocitosis. Destrucción o degradación.



Los cambios hemodinámicos y celulares de este proceso se resumen como sigue.

- Fenómenos vasculares. Cambios hemodinámicos.
- Vasoconstricción pasajera.
  - Dilatación arteriolar.
  - Aumento del flujo sanguíneo arteriolar.
  - Apertura de nuevos lechos capilares y venulares.
  - Congestión venosa de salida.
  - Aumento de la permeabilidad.
  - Concentración de hematíes.
  - Estasis sanguínea (estancamiento).
  - Fenómenos leucocitarios.

Fenómenos leucocitarios.

- Marginación. Disposición periférica de los leucocitos en la sangre.
- Rodamiento. Adosamiento transitorio del leucocito al endotelio vascular.
- Pavimentación. Adhesión firme y revestimiento por leucocitos del endotelio vascular.
- Transmigración. Salida de los leucocitos del vaso a los tejidos vecinos, a través de la pared vascular, esto se lleva a cabo por diapédesis (emisión de pseudópodos).
- Quimiotaxis. Migración unidireccional de los leucocitos al sitio de la lesión

- Conglomeración. Disposición de los leucocitos alrededor del sitio lesionado.
- Fagocitosis. Leucocitos polimorfonucleares en las primeras horas posteriormente los macrófagos.

La fagocitosis se realiza en 3 etapas:

1. Reconocimiento.
2. Englobamiento con formación de la vacuola autofágica.
3. Destrucción mediante la liberación de enzimas (Fig. 3.9).

*Resumen de la respuesta inflamatoria aguda.* La característica fundamental de los fenómenos vasculares es el aporte sanguíneo hacia la zona de lesión, que se debe fundamentalmente a la dilatación arteriolar y a la apertura de nuevos lechos capilares. El aumento de la permeabilidad vascular da lugar a la salida y acumulación de líquido rico en proteínas en el espacio extravascular, es decir, de exudado. Las proteínas del plasma abandonan los vasos, principalmente a través de las uniones ensanchadas entre las células endoteliales de las vénulas o por lesión directa de las propias células endoteliales. Los leucocitos, entre los que inicialmente predominan los neutrófilos, se orientan hacia la periferia vascular, se adhieren al endotelio mediante las moléculas de adhesión, realizan la

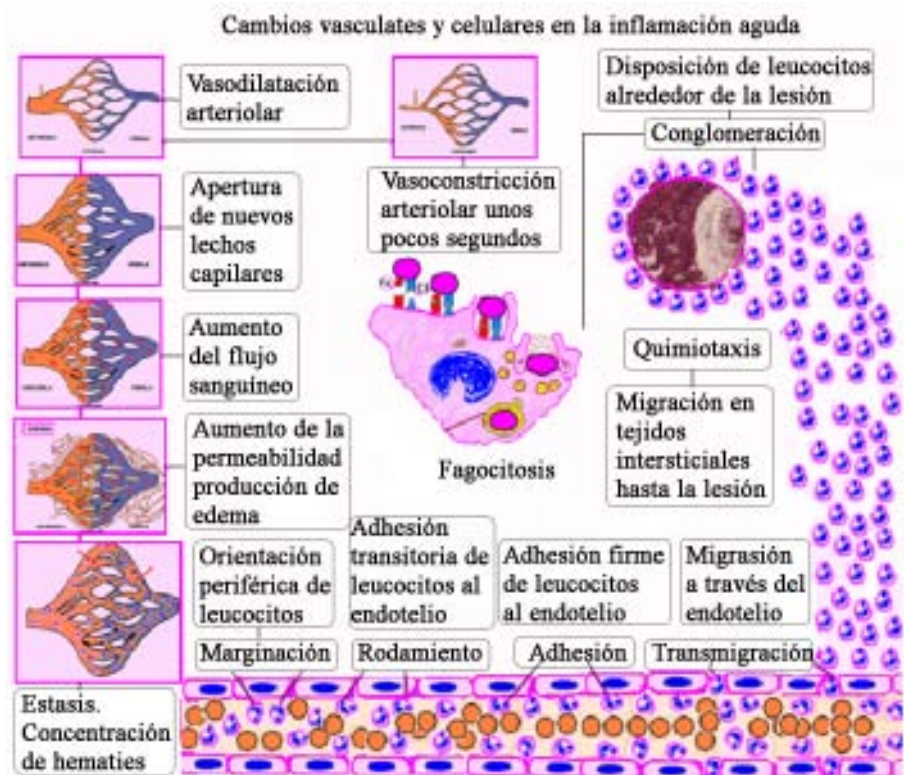


Figura 3.9. Cambios vasculares y celulares que se producen en la inflamación aguda.

transmigración a través del trismo y migran hasta la zona de lesión bajo la influencia de factores quimiotácticos. Posteriormente se produce la fagocitosis del agente lesivo, lo que puede dar lugar a la muerte de los microorganismos. Durante la quimiotaxis y la fagocitosis, los leucocitos activados pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas hacia el medio ex-tracelular, lo que, a su vez, puede ser la causa de lesión tisular.

### Mediadores químicos

La respuesta vascular y celular de las formas aguda y crónica de la inflamación, están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células y que son activados por el propio estímulo inflamatorio. Estos mediadores actúan de forma aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la respuesta inflamatoria e influyen en su evolución, son la causa de los acontecimientos que se producen en la inflamación.

Los mediadores se originan del plasma o de las células (Fig. 3.10):

- Los mediadores derivados del plasma como el complemento, se encuentran presentes en formas precursoras que deben ser activadas, habitualmente a

través de una serie de fragmentaciones proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas.

- Los mediadores derivados de las células permanecen secuestrados en gránulos intracelulares como: la histamina en los gránulos de los mastocitos, que deben ser secretados o son sintetizados de nuevo; las prostaglandinas y citocinas, en respuesta a un estímulo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son: las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos/macrófagos y los mastocitos, aunque las células mesenquimales (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios también pueden ser inducidos para elaborar alguno de los mediadores.
- La mayor parte de los mediadores realizan su actividad biológica uniéndose inicialmente a receptores específicos situados en las células diana, aunque, algunos de ellos presentan actividad enzimática directa como: las proteasas lisosomales; o producen una lesión de tipo oxidativo como: los metabolitos del oxígeno.
- Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana. Estos segundos mediadores pueden ser idénticos o similares a los iniciales, aunque también pueden dar lugar a efectos opuestos a éstos. Su acción es la de amplificar, o contrarrestar en ciertas circunstancias, la acción del mediador inicial.

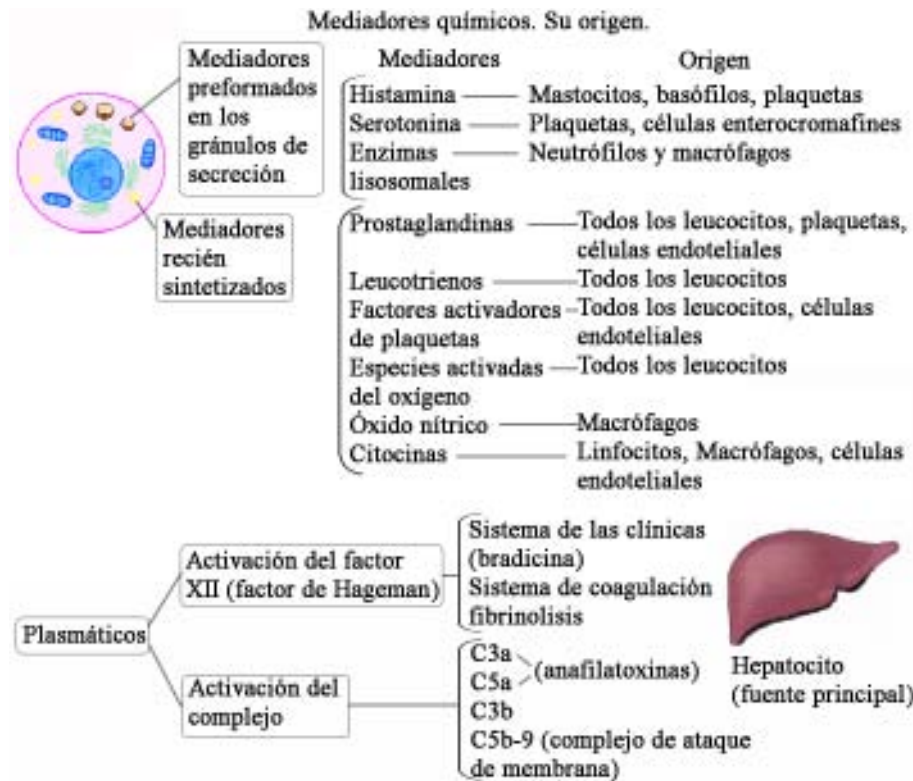


Figura 3.10. Mediadores químicos. Su origen.

- Los mediadores pueden actuar sobre uno o algunos tipos de célula diana, o sobre múltiples tipos de células; a su vez, su efecto puede ser diferente según el tipo de célula y tejido sobre el que actúan.
- Una vez activados y liberados de la célula, la mayoría de los mediadores duran muy poco tiempo, se de-gradan como; los metabolitos del ácido araquidónico; o son inactivados por acción de enzimas como: la cininasa que inactiva la bradicinina; o bien son «barridos» (los antioxidantes «barren» los metabolitos tóxicos del oxígeno) o inhibidos como: los inhibidores del complemento). Por tanto, existe un sistema de control y equilibrio en la regulación de las acciones de los mediadores.
- La mayor parte de los mediadores pueden producir efectos perjudiciales (Fig. 3.11).

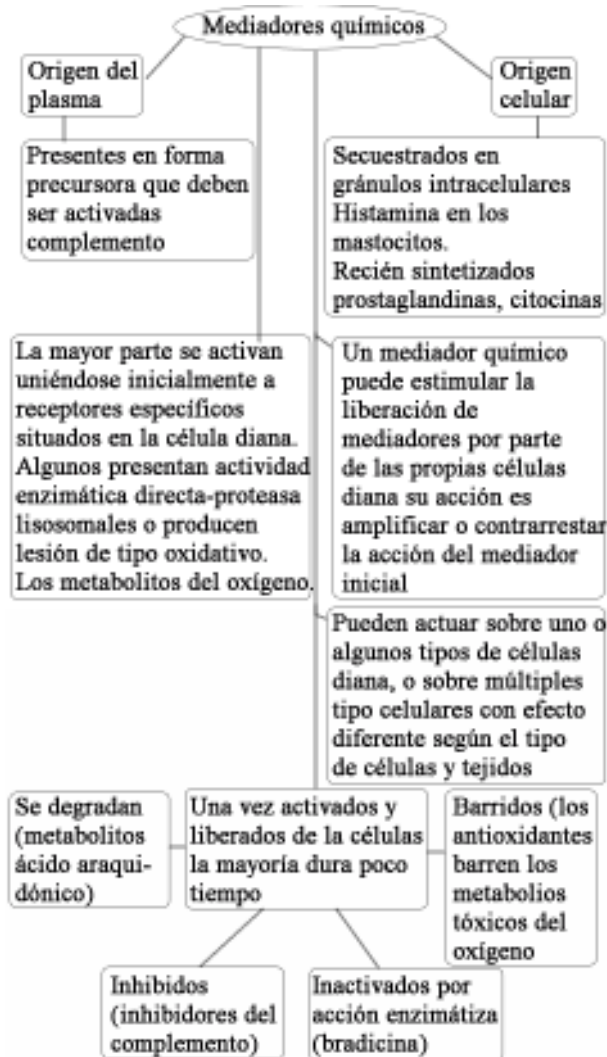


Figura 3.11. Mediadores químicos funcionales.

### Aminas vasoactivas

Las dos aminas, histamina y serotonina, son importantes ya que están disponibles en reservas preformadas, siendo de los primeros mediadores liberados durante la inflamación.

**Histamina.** La histamina está ampliamente distribuida en los tejidos, es más abundante en los mastocitos que están presentes normalmente en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se puede observar en los basófilos y plaquetas de la sangre.

En los gránulos de los mastocitos existe histamina que es liberada por la degranulación, que se produce en estas células en respuesta a diversos estímulos:

1. Lesiones de tipo físico como los traumatismos, el frío y el calor.
2. Las reacciones inmunitarias en las que se produce la unión o fijación de anticuerpos a los mastocitos.
3. Los fragmentos del complemento denominados anafilatoxinas (C3a y C5a).
4. Proteínas liberadoras de histamina, derivadas de los leucócitos.
5. Neuropeptidos (p. ej., sustancia P).
6. Citocinas (IL-1, IL-8).

En el ser humano, la histamina causa la dilatación de las arteriolas y el incremento de la permeabilidad vascular de las vénulas; sin embargo, produce constricción de las arterias de mayor calibre. Se considera que es el principal mediador de la fase inmediata de incremento de la permeabilidad vascular, dando lugar a contracción endotelial y ensanchamiento de las uniones entre las células endoteliales de las vénulas. Actúa sobre la microcirculación principalmente a través de los receptores H<sub>1</sub> (Fig. 3.12).

**Serotonina.** La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo con acciones similares a las de la histamina. Se encuentra en las plaquetas y células enterocromafines.

La liberación de serotonina (e histamina) de las plaquetas; se estimula cuando las plaquetas se agregan tras su contacto con el colágeno, la trombina, el difosfato de adenosina (ADP) y los complejos antígeno-anticuerpo. La agregación plaquetaria con la liberación de serotonina e histamina también son estimuladas por el factor activador de plaquetas (PAF) derivado de los mastocitos durante las reacciones mediadas por IgE. De esta forma, la reacción de liberación plaquetaria produce un aumento de la permeabilidad durante las reacciones inmunitarias.

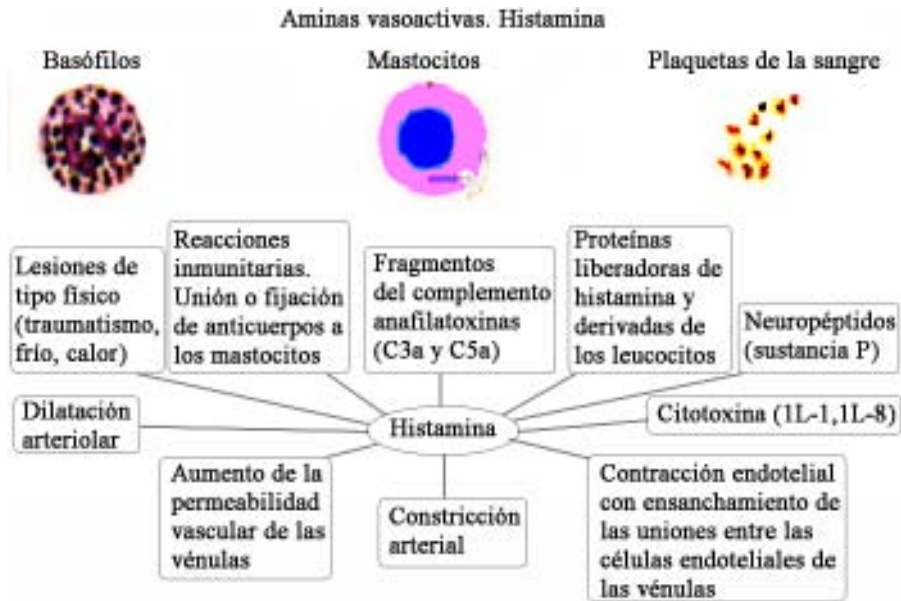


Figura 3.12. Histaminas. Células que la liberan. Estímulos y acciones que produce.

## Proteasas plasmáticas

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por tres factores relacionados entre sí y derivados del plasma:

- Los sistemas del complemento.
- Sistemas de las cininas.
- Sistema de la coagulación.

*Sistema del complemento.* El sistema del complemento está constituido por 20 proteínas (junto a sus productos de fragmentación) con una mayor concentración en el plasma. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios innatos y adaptativos de defensa frente a microorganismos, siendo el objetivo final la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (MAC). En el proceso, se elaboran diversos componentes del complemento, que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.

- Fenómenos vasculares: C3a, C5a y, en menor medida, C4a (denominados anafilatoxinas) son los productos de fragmentación de los componentes correspondientes del complemento. Estos productos incrementan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación principalmente mediante la liberación de histamina desde los mastocitos. C5a también activa la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico (AA) en los neutrófilos y monocitos, dando lugar a un incremento en la liberación de mediadores inflamatorios.

- Adhesión, quimiotaxis y activación de los leucocitos: C5a es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. También incrementa la adhesión de los leucocitos al endotelio mediante la activación de los propios leucocitos y el aumento de la intensidad de unión de las integrinas de superficie a su ligador endotelial.
- Fagocitosis: C3b y C3bi, cuando se fijan a la pared celular bacteriana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por parte de neutrófilos y macrófagos, que presentan receptores para C3b en su superficie.

*Sistema de las cininas.* El sistema de las cininas genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas cininógenos y mediante proteasas específicas llamadas calicreinas. El sistema de las cininas produce la liberación del nonapéptido vasoactivo bradisinina, un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular. La bradisinina también causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al ser inyectada en la piel. Estos efectos son similares a los de la histamina.

*Sistema de la coagulación.* La inflamación y el sistema de la coagulación son procesos íntimamente conectados. El sistema de la coagulación se divide en dos vías que confluyen, culminando en la activación de la trombina y en la formación de fibrina.

La vía intrínseca de la coagulación comprende una serie de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el factor de Hageman, una proteína sintetizada

por el hígado que circula en forma inactiva hasta que establece contacto con el colágeno o la membrana basal, o bien hasta que activa las plaquetas (como ocurre en el área de lesión endotelial).

Dos componentes específicos del sistema de la coagulación activado actúan como enlaces entre la coagulación y la inflamación:

1. Trombina. La activación del sistema de la coagulación da lugar a la activación de la trombina (factor IIa), a partir de la protrombina precursora (factor II), esta a su vez, fragmenta el fibrinógeno soluble circulante para generar un coágulo insoluble de fibrina. Durante esta conversión, se forman fibrinopéptidos, que inducen un incremento de la permeabilidad vascular y estimulan la actividad quimio-táctica de los leucocitos. La trombina también presenta propiedades inflamatorias, como las que dan lugar a un aumento en la adhesión leucocitaria y en la proliferación de fibroblastos.
2. Factor Xa. Las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación convergen en el punto en el que el factor X se convierte en factor Xa. Esta proteasa de la coagulación, al unirse al receptor efector de la proteasa celular-1, actúa como un mediador de la inflamación aguda, causando un aumento de la permeabilidad vascular y de la exudación leucocitaria.

De esto se pueden extraer algunas conclusiones:

- La bradicinina, C3a y C5a (como mediadores del incremento de la permeabilidad vascular); C5a como mediador de la quimiotaxis, y la trombina que ejerce sus efectos sobre muchos tipos celulares son los más importantes in vivo. C3y C5 se pueden generar en las reacciones inmunitarias clásicas, la activación de la vía alternativa del complemento, las proteínas de la vía lectina y agentes con escasa especificidad inmunitaria como la plasmina. La calicreina y algunas proteasas de la serina que se encuentran en el tejido normal.
- El factor de Hageman activado (factor XIIa) inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria. El sistema de las cininas, de la coagulación, fibrinolítico y del complemento.

### Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Al ser activadas las células por diversos estímulos, los lípidos de sus membranas se remodelan para generar mediadores lipídicos biológicamente activos que

actúan como señales intra o extracelulares. Los productos derivados del metabolismo del AA ejercen su acción sobre diversos procesos biológicos, como la inflamación y la hemostasia.

Los metabolitos del AA, también denominados eicosanoides, son sintetizados mediante 2 clases principales de enzimas: ciclooxigenasas (prostaglandinas y trombosanos) y lipoxigenasas (leucotrienos y lipoxinas). Los eicosanoides pueden mediar en casi cualquier paso de la inflamación, el tromboxano produce vasoconstricción. El desequilibrio tromboxano-prostaciclina ha sido implicado en el inicio de la formación de trombos en los vasos sanguíneos coronarios y cerebrales.

Los leucotrienos en el incremento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y adhesión leucocitaria y las prostaglandinas en la vasodilatación, estas participan también en el dolor y la fiebre en la inflamación.

Las lipoxinas tienen diferentes acciones proinflamatorias y antiinflamatorias. Inhiben la quimiotaxis y adhesión de los neutrófilos, pero estimulan la adhesión de los monocitos, la vasodilatación y atenúa las acciones de vasoconstricción estipulada por LTC<sub>4</sub>.

### Factor activador de las plaquetas

El factor activador de las plaquetas es otro mediador bioactivo derivado de los fosfolípidos. Su denominación está en relación con su descubrimiento inicial como un factor derivado de basófilos sensibilizados con IgE y estimulados con antígeno, que causa su liberación y agregación plaquetaria, con múltiples efectos inflamatorios (Tabla 5.1). Su composición química, es una acetil-gliceril-éter-fosforilcolina (AGEPC).

Tabla 5.1 Efectos inflamatorios

Orígenes	Principales actividades inflamatorias
Mastocitos-basófilos	Incremento de la actividad inflamatoria.
Neutrófilos	Agregación leucocitaria.
Monocitos-macrófagos	Adhesión leucocitaria.
Endotelio	Cebado de leucocitos-quimiotaxis.
Plaquetas	Activación plaquetaria.
Otros	Estimulación de otros mediadores.

Además de la estimulación plaquetaria, el factor activador de las plaquetas produce vaso y broncoconstricción, y con concentraciones extremadamente bajas induce vasodilatación e incremento de la permeabilidad venular, con una potencia superior a la de la histamina. También induce la adhesión

leucocitaria al endotelio (al potenciar la fijación de la integrina leucocitaria), la quimiotaxis, la degranulación y el estallido oxidativo. Pudiendo dar lugar a la mayor parte de las características cardinales de la inflamación. Estimula la síntesis de otros mediadores, especialmente los eicosanoides, por los leucocitos y otras células.

## Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas producidas por muchos tipos celulares (principalmente, linfocitos y macrófagos activados, pero también células endoteliales, células epiteliales y células del tejido conjuntivo) que regulan la función de otros tipos celulares. Se sabe que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares y que producen efectos adicionales que desempeñan un papel importante en la inflamación aguda y crónica.

Las citocinas generadas por los fagocitos mononucleares suelen denominarse monocinas, mientras que las producidas por linfocitos activados se denominan linfocinas. Las interleucinas representan una amplia familia de citocinas elaboradas por células hematopoyéticas y cuya principal acción se realiza sobre los leucocitos. Las quimiocinas son citocinas que tienen la capacidad de estimular el movimiento leucocitario (quimiotaxis) y el movimiento dirigido (quimiotaxis), siendo importantes en la inflamación. Muchos factores de crecimiento clásicos actúan como citocinas y, por el contrario, muchas citocinas tienen propiedades de estimulación del crecimiento.

Las citocinas se producen durante las respuestas inmunitaria e inflamatoria, y la secreción de estos mediadores está fuertemente regulada y tiene un carácter transitorio. Muchos tipos celulares generan múltiples citocinas. Aunque muchas citocinas presentan funciones múltiples, se pueden agrupar en cinco clases, según sea su función principal o sea la naturaleza de la célula diana.

*Citocinas que regulan la función leucocitaria.* Estas citocinas regulan la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos. En esta categoría se incluyen IL-2 y IL-4, que estimulan el crecimiento linfocitario, así como la IL-10 y TGF- $\beta$ , que son reguladores negativos de las respuestas inmunitarias.

*Citocinas implicadas en la inmunidad natural.* Incluye dos citocinas inflamatorias importantes, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ : los interferones de tipo 1 (IFN- $\alpha$  y IFN- $\beta$ ) e IL-6.

*Citocinas que activan las células inflamatorias.* Estas citocinas activan los macrófagos durante las

respuestas inmunitarias mediadas por células, y son IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  (linfotóxina), IL-5, IL-10 e IL-12.

*Quimiocinas.* Este grupo de citocinas se caracteriza por inducir actividad quimiotáctica en diversos leucocitos.

*Citocinas que estimulan la hematopoyesis.* Estas citocinas actúan como mediadores del crecimiento y diferenciación de los leucocitos inmaduros. Como ejemplos se incluyen IL-3, IL-7, ligando c-kit, CSF de granulocitos-macrófagos, CSF de granulocitos, y factor de células madre o precursoras.

## Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un mediador pleiotrópico de la inflamación liberado por las células endoteliales. Su acción principal es la vasodilatación a través de la relajación del músculo liso de la pared vascular, también puede ser sintetizado por los macrófagos y por grupos neuronales específicos del cerebro. Existen tres tipos diferentes de NOS:

1. La endotelial (eNOS).
2. La neuronal (nNOS).
3. La inducida por citocinas (iNOS).

El eNOS y nNOS se expresan de manera constitutiva con niveles bajos y se pueden activar rápidamente por el incremento en los iones de calcio citoplasmático en presencia de calmodulina. La entrada de calcio en estas células da lugar a una producción rápida de NO. Por el contrario, iNOS es inducida cuando los macrófagos son activados por las citocinas como: la TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  u otros agentes; no requiere el incremento intracelular de calcio (Fig. 3.13).



Figura 3.13. Síntesis del óxido nítrico en el endotelio y en los macrófagos.

El NO desempeña un importante papel en la función vascular durante las respuestas inflamatorias, es un potente vasodilatador. Además de la relajación del músculo liso vascular, el NO desempeña otras funciones importantes en la inflamación. Reduce la agregación y adhesión de las plaquetas, inhibe varias características de la inflamación inducida por mastocitos, y actúa como regulador del reclutamiento leucocitario en los procesos inflamatorios agudos.

Existen alteraciones en la producción de NO por parte del endotelio en la arteriosclerosis, la diabetes y la hipertensión. La producción de NO por acción de la iNOS por los macrófagos activados está implicada en la patología del shock séptico. Los elevados niveles de producción de NO por parte de diversas células parecen limitar la replicación de bacterias, helmintos, protozoos y virus (así como también de células tumorales), con el riesgo de una lesión inflamatoria potencial sobre las células y tejidos del huésped.

## Constituyentes lisosomales de los leucocitos

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosomales que, al ser liberados, pueden contribuir a la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos presentan dos tipos principales de gránulos.

Los gránulos específicos (o secundarios) de menor tamaño contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina.

Los gránulos azurófilos (o primarios) de mayor tamaño contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa).

Ambos tipos de gránulos pueden vaciar su contenido en vacuolas fagocitarias que se forman alrededor del material fagocitado, o bien el contenido puede ser liberado tras la muerte celular.

## Radicales libres derivados del oxígeno

Los radicales libres derivados del oxígeno pueden ser liberados al espacio extracelular por los leucocitos tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria. Su producción, depende de la activación del sistema oxidativo NADPH.

El anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) son las principales

especies que se producen en el interior de la célula, y estos metabolitos se pueden combinar con el NO para formar otros productos intermedios reactivos del nitrógeno.

La liberación extracelular de cantidades bajas de estos potentes mediadores puede incrementar la expresión de las quimiocinas (p. ej., IL-8), las citocinas y las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial, amplificando la cascada que da lugar a la respuesta inflamatoria. En concentraciones mayores, la liberación de estos potentes mediadores puede producir lesión en el huésped. Están implicados en las siguientes respuestas:

- Lesión de células endoteliales con el incremento resultante en la permeabilidad vascular. Cuando son activados, los neutrófilos adherentes no solamente producen sus propias especies tóxicas, sino que también estimulan la oxidación de la xantina en las propias células endoteliales, dando lugar, de esta manera, a la elaboración de una mayor cantidad de superóxido.
- Inactivación de las antiproteasas, como la  $a_1$ -antitripsina: este mecanismo da lugar a una actividad de proteasa sin control, con el consiguiente incremento en la destrucción de la matriz celular.
- Lesión de otros tipos celulares (células tumorales, eritrocitos, células parenquimatosas).

El suero, los líquidos tisulares y las células diana poseen mecanismos antioxidantes protectores frente a estos radicales derivados del oxígeno y de efectos potencialmente perjudiciales, los antioxidantes son:

- La proteína sérica fijadora del cobre, ceruloplasmina.
- La fracción sérica libre de hierro, transferrina.
- La enzima superóxido dismutasa que se encuentra o puede ser activada en diversos tipos celulares.
- La enzima catalasa que destoxifica el  $H_2O_2$ .
- La glutatión peroxidasa, también con una gran capacidad de destoxicación del  $H_2O_2$ .

Por tanto, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en una reacción inflamatoria determinada depende del equilibrio entre la producción e inactivación de estos metabolitos por parte de células y tejidos.

## Neuropéptidos

Los neuropéptidos, al igual que las aminas vaso-activas y los eicosanoides, desempeñan un papel

en el inicio de una respuesta inflamatoria. Los péptidos de pequeño tamaño, como la sustancia P y la neurocinina A, pertenecen a una familia de neuropéptidos taquicinina presentes en los sistemas nerviosos central y periférico.

Las fibras nerviosas que contienen sustancia P son muy abundantes en el pulmón y el sistema gastrointestinal. La sustancia P posee muchas funciones biológicas, como la transmisión de las señales dolorosas, la regulación de la tensión arterial y la estimulación de la secreción por parte de células inmunitarias y endocrinas, aunque se caracteriza sobre todo por ser un potente mediador del incremento de la permeabilidad vascular. Actúa uniéndose a un receptor acoplado a proteína G, que posee siete regiones transmembrana (NK-IR).

### Resumen de los mediadores químicos de la inflamación aguda

Se reflejan los mediadores más importantes y sus acciones, así como algunos mediadores que pueden ser relevantes in vivo (Fig. 3.14).

En relación con el aumento de la permeabilidad vascular, en las fases iniciales de la inflamación, están implicados la histamina, las anafilatoxinas (C3a y C5a), las cininas, los leucotrienos C, D y E, el PAF y la sustancia P, en la quimiotaxis, el fragmento C5a del complemento, los productos de la lipoxigenasa (LTB<sub>4</sub>), otros lípidos con capacidad de inducir quimiotaxis y las quimiocinas.

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la vasodilatación, el dolor, la fiebre e intensifi-

cación del edema. La IL-1 y el TNF en las interacciones que se producen entre el endotelio y los leucocitos, y en las reacciones de fase aguda. Los productos lisosomales y los radicales derivados del oxígeno son los responsables más probables de la destrucción tisular mantenida. El NO está implicado en la vasodilatación y en la citotoxicidad.

En resumen: las reacciones vasculares causan cambios en el flujo sanguíneo laminar con pérdida de la corriente central de los elementos formes, su polarización hacia las paredes vasculares y aumento de la permeabilidad con escape de líquido al espacio extravascular.

Los eventos celulares (el rodamiento, la adhesión, transmigración, quimiotaxis y fagocitosis) con el avance de la biología molecular en los últimos años se han logrado comprender mejor. Cada uno de estos procesos depende de la presencia o expresión de las moléculas de adhesión intercelular (MAIC) que van cambiando de un evento a otro facilitando cada uno.

La rapidez del proceso depende de si están preformadas o si se comienzan a transcribir cuando llega el estímulo a la célula. La MAIC E-selectina está presente en las membranas de los gránulos de las células endoteliales y se expresan por la acción de la histamina y el factor activador de las plaquetas, mientras que la MAIC P-selectina induce su síntesis en la célula con la presencia de las citocinas (factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina 1(IL-1)). La MAIC L-selectina es propia de la fase de rodamiento y se expresa en los polimorfonucleares neutrófilos (PMNn) y en la transmigración.

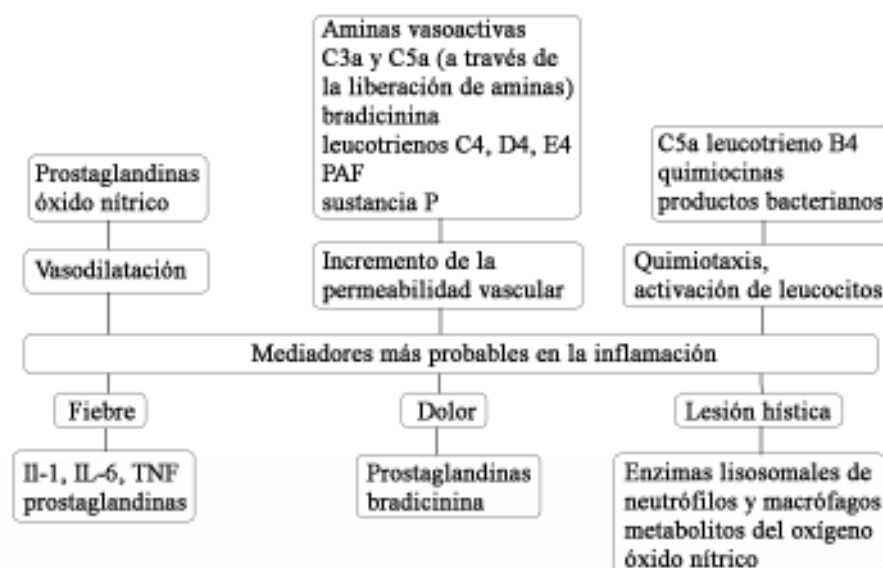


Figura 3.14. Mediadores más probables en la inflamación.



La quimiotaxis se estimula con productos bacterianos (péptidos con N-formil metionina terminal), lípidos, por activación del sistema del complemento (C5a), la producción de leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) o citocinas (en particular quimiocinas del tipo IL-8). Los receptores de la membrana activan la proteína G, que al interactuar con la fosfolipasa C, degrada el lípido de membrana fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>) en inositol 1,4,5 fosfato (IP<sub>3</sub>) y el diacilglicerol (DGA), el IP<sub>3</sub> propicia la liberación de calcio del retículo endoplásmico que ensambla los filamentos monoméricos de actina y miosina en polímeros lineales en el borde delantero de los pseudópodos con entrecruzamiento lo que propicia el movimiento de la célula. El movimiento depende del patrón de receptores y del gradiente de quimiocinas presente.

Para la fagocitosis se necesitan opsoninas como son los fragmentos Fc de la IgG, C<sub>3</sub>b y C<sub>3</sub>b<sub>1</sub> del sistema del complemento y proteínas plasmáticas fijadoras a carbohidratos como la manosa. Cuando los receptores se unen a las opsoninas, pseudópodos citoplasmáticos engloban la sustancia. En este evento se liberan especies reactivas del oxígeno que destruyen sustancias extrañas y activan la peroxidación lipídica.

La acción de los mediadores juega un papel crucial en el evento de la inflamación, ellos pueden estar preformados o formarse de «novo» tras el efecto del estímulo.

De los lípidos de la dieta y del ácido linoleico, un fosfolípido de membrana, se forma el ácido araquidónico (AA), por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Este es la encrucijada entre dos productos lipídicos biológicamente activos, si se estimula la ciclooxigenasa que producen las familias de las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano con importantes efectos en la vasodilatación y el edema en la inflamación, y el tromboxano que tiene efectos de vasoconstricción y de agregación plaquetaria. Si se activa la lipooxigenasa, se forman los leucotrienos con acción de vasoconstricción, aumento de la permeabilidad y quimiotaxis.

El factor de agregación plaquetaria, de origen lipídico se acetila y activa, se une a receptores de la proteína G y posibilita la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la broncoconstricción, adhesión leucocitaria y quimiotaxis.

Las citocinas, se unen a receptores de membrana regulado por señales exógenas y endógenas, tienen acción pleotrópica y redundante con funciones especiales sobre diferentes células. Las IL-3 y IL-7 tienen

acción sobre la maduración de los leucocitos, la IL-2 y IL-4 sobre el crecimiento linfocitario, mientras la IL-10 y factor de crecimiento transformante β ejercen una regulación negativa.

La IL-1β y el FNT-α tienen una función muy importante en la fase aguda de la inflamación y de hecho son los responsables del efecto de activación de los PMNn. Activan el endotelio favoreciendo la agregación plaquetaria, la coagulación y estimulan la proliferación de fibroblastos. Las quimoquinas (IL-8) son un tipo especial de sustancia producida por los leucocitos con función quimiotáctica.

El Óxido Nítrico es un importante mediador, responsable de la relajación del músculo liso, regulador del reclutamiento de leucocitos y disminuye la agregación plaquetaria el cual se induce por citocinas (FNT-α e interferon γ).

En el sistema del complemento, C<sub>3</sub>a, C<sub>5</sub>a y C<sub>4</sub>a son anafilotoxinas, aumentan la permeabilidad y la vasodilatación, y activan la lipoxigenasa. C<sub>5</sub>a es además quimiotáctico para la adherencia de PMNn influyendo sobre la activación de las integrinas, y C<sub>3</sub>b y C<sub>3</sub>b<sub>1</sub> participa en la fagocitosis como opsoninas para PMNn y macrófagos.

La alteración en la función de un órgano y la liberación de mediadores de la inflamación, así como el aumento del número y actividad las MAIC contribuyen al daño e intensifican la lesión endotelial.

## Evolución de la inflamación aguda

Aunque las alteraciones de la hemodinámica, de la permeabilidad y de los leucocitos se han descrito de forma secuencial, y este podría ser su orden, todos estos fenómenos se producen de forma simultánea.

Existen muchas variables que pueden modificar este proceso básico, entre las que se incluyen, la naturaleza e intensidad de la lesión, la zona y el tejido afectados, y el tipo de respuesta del huésped. La inflamación aguda puede presentar una de las cuatro siguientes formas de evolución.

1. Resolución completa. Cuando el agente o estímulo lesivo se puede neutralizar, todas las reacciones inflamatorias vuelven a la normalidad del tejido donde se produjo la lesión; esto se denomina resolución, y es la más habitual en los casos en los que la lesión es limitada y de corta duración, y en aquéllos en los que la destrucción tisular ha sido escasa con regeneración celular parenquimatosa. La resolución implica la neutralización de los me-

diadores químicos con el retorno subsiguiente de la permeabilidad vascular normal, la interrupción de la infiltración leucocitaria; la muerte (principalmente por apoptosis) de los neutrófilos y, finalmente, la eliminación del líquido de edema, proteínas, leucocitos, cuerpos extraños y restos necróticos. Los linfáticos y los fagocitos desempeñan un papel importante en estos acontecimientos (Fig. 3.15).

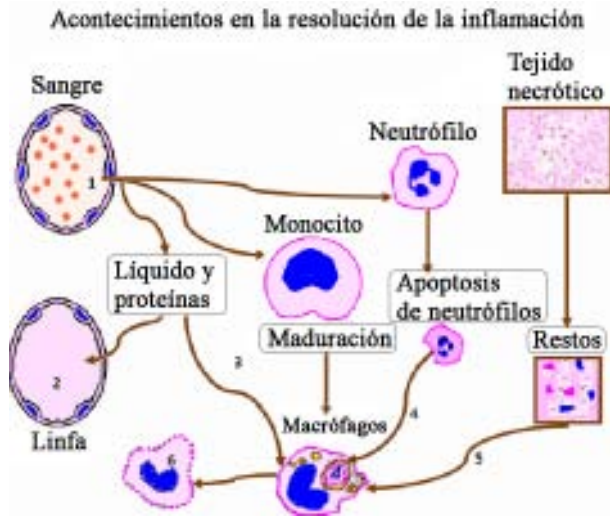


Figura 3.15. Acontecimientos en la resolución de la inflamación. Representación esquemática de los 6 mecanismos.

2. Formación de absceso. Observada fundamentalmente en las infecciones por microorganismos piógenos como: estafilococo, estreptococo, gonococo.
3. Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fi-brosis). Se produce cuando ha existido una destrucción tisular sustancial, en tejidos fundamentalmente que no regeneran, o cuando se produce abundante exudación de fibrina. Cuando el exudado fibrinoso de tejidos o cavidades serosas como la pleura, pericardio, peritoneo, no puede ser reabsorbido de forma adecuada, prolifera tejido conjuntivo en la zona del exudado, convirtiéndolo en una masa de tejido fibroso; este proceso se denomina organización.
4. Progresión de la respuesta tisular hacia inflamación crónica. Esta forma de evolución puede seguir a la inflamación aguda o ser crónica desde el principio. La transición entre la forma aguda y la crónica se produce cuando la respuesta de inflamación aguda no puede resolverse, por la persis-

tencia del agente lesivo o la presencia de alguna interferencia en el proceso normal de curación. Ejemplo: la neumonía (infección bacteriana pulmonar) puede iniciarse como un foco de inflamación aguda, cuando existe la imposibilidad de resolución por cualquier causa puede dar lugar a destrucción tisular extensa con formación de una cavidad y persistencia de la inflamación, conllevando finalmente a un absceso crónico pulmonar.

Otro ejemplo de inflamación crónica con persistencia del estímulo es la úlcera péptica del estómago o del duodeno. Las úlceras pépticas pueden persistir durante meses o años y se manifiestan por la presencia de reacciones inflamatorias agudas y crónicas (Fig. 3.16).

## Clasificación de la inflamación según el exudado inflamatorio

### Inflamación serosa

La inflamación serosa se caracteriza por la salida de un fluido acuoso pobre en proteínas que, según el tamaño de la lesión. Procede del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (a los que se les ha denominado derrame). Las ampollas cutáneas que se producen en casos de quemadura o de infección viral representan grandes acumulaciones de líquido seroso, localizado en el interior de la epidermis de la piel o inmediatamente por debajo de la misma (Fig. 3.17).

### Inflamación fibrinosa

Cuando la lesión es más intensa y se produce mayor permeabilidad vascular, las paredes de los vasos son atravesadas por moléculas de mayor tamaño como la fibrina. El exudado fibrinoso es característico de la inflamación de las cavidades corporales, como el pericardio y la pleura. Desde el punto de vista histológico, la fibrina aparece como una trama de hilos o fibrillas eosinófilas, y en ocasiones como un coágulo amorfo.

Los exudados fibrinosos son eliminados por la fibrinólisis, mientras que los restos celulares y necróticos por los macrófagos, este proceso se denomina resolución, lo que favorece el restablecimiento de la estructura normal del tejido donde ha ocurrido el proceso inflamatorio.



Figura 3.16. Evolución de la inflamación aguda.

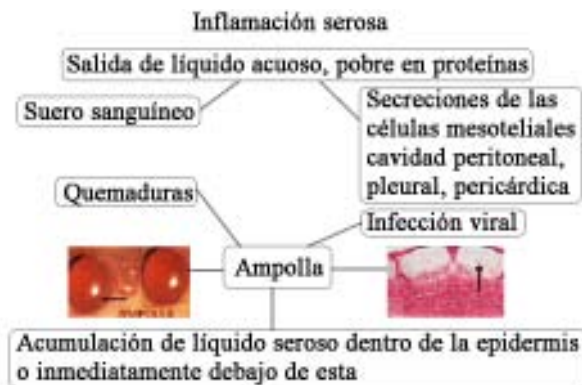


Figura 3.17. Inflamación serosa.

En los casos en que la fibrina no es eliminada la proliferación de fibroblastos y vasos neoformados da lugar a cicatrización u organización, en el interior de la cavidad pericárdica causa un engrosamiento fibroso y opaco del pericardio y epicardio en la zona de exudación, o bandas fibrosas que compartimentan el saco pericárdico (Fig. 3.18). Es típica de la carditis reumática observada en la fiebre reumática (enfermedad inmunológica) y en otros procesos como el infarto agudo del miocardio, la base de la úlcera péptica crónica entre otros.

### Inflamación supurativa o purulenta

Caracterizada por la aparición de abundante pus y exudado purulento, constituido por neutrófilos, células

necróticas y líquido de edema. Ciertos microorganismos denominados bacterias piógenas, como el estafilococo, estreptococo, gonococos, colibacilos, dan lugar a esta forma de supuración localizada; se observa en las apendicitis agudas y en los abscesos (Fig. 3.19).

**Hemorrágica.** Se produce en casos de una lesión grave que causa rotura de vasos o cuando hay salida de eritrocitos por diapédesis; no se considera un verdadero exudado, casi siempre es combinada o mixta con otros exudados supurado, fibrinoso; se observa fundamentalmente en la tuberculosis y en las neoplasias malignas.

**Mixtas.** Es la combinación de los anteriormente descritos ejemplos: serofibrinoso, fibrinohemorrágico, fibrinosupurado.

En la figura 3.20 se expone un resumen de los tipos de inflamación según el carácter del exudado.

## La inflamación como respuesta del organismo al agente causal.

### Características generales

Cualquier agente lesivo para el organismo puede desencadenar el proceso inflamatorio.

Agentes físicos, químicos, biológicos, inmunológicos, etc. (Fig. 3.21).



Figura 3.18. Inflamación fibrinosa.

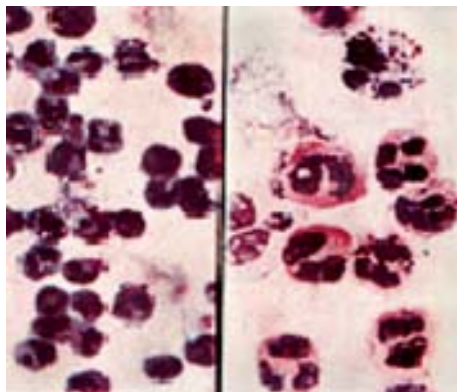


Figura 3.19. Inflamación supurativa o purulenta, constituida por polimorfonucleares neutrófilos.



Figura 3.20. Clasificación de la inflamación según el carácter del exudado.



Figura 3.21. Clasificación de la inflamación según el agente causal.

**Inflamación piógena o supurada.** Caracterizada por la aparición de abundante pus y exudado purulento, constituido por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Ciertos microorganismos denominados bacterias piógenas (productoras de pus) como: el estafilococo, estreptococo, gonococos, colibacilos dan lugar a esta forma de supuración localizada. Un ejemplo frecuente de esta inflamación supurativa aguda es las apendicitis agudas, neumonías y los abscesos (Fig. 3.22).

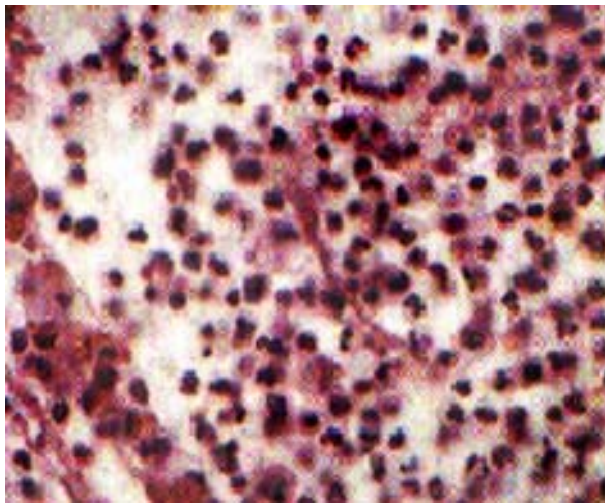


Figura. 3.22. Inflamación piógena o supurada. Neumonía. Abundantes polimorfonucleares neutrófilos.

**Reacción inflamatoria granulomatosa.** La inflamación granulomatosa es un patrón característico de reacción inflamatoria crónica, en el que el tipo celular predominante es un macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (epiteliode).

Se puede observar en algunas enfermedades inmunitarias e infecciosas crónicas. La tuberculosis representa la enfermedad típica dentro de los procesos inflamatorios crónicos con cuadro histológico granulomatoso; aunque se puede observar este tipo de inflamación en otras enfermedades como: brucelosis, beriliosis, sífilis, algunas infecciones micóticas y reacciones a sustancias lipídicas irritantes (Fig. 3.23).

El denominador común a estas reacciones es la persistencia de irritantes dentro de los macrófagos; se caracteriza por un acumulo microscópico de macrófagos transformados en células epitelioides, rodeadas de un collar de leucocitos mononucleares fundamentalmente linfocitos y en ocasiones células plasmáticas, con frecuencia las células epitelioides se

fusionan; forman a menudo las células gigantes de tipo Langhans (con núcleos de pequeño tamaño que pueden ser hasta más de 20, situados en la periferia, en forma de herradura) o células gigantes a cuerpo extraño, con núcleos de orientación central, los granulomas más evolucionados aparecen rodeados por un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo.

Existen dos tipos de granulomas que difieren en su patogenia (Fig. 3.24). Los granulomas a cuerpo extraño están causados por cuerpos extraños relativamente inertes, estos se pueden producir por talco, hilo de sutura u otras fibras. Aquí las células epitelioides y las células gigantes se disponen en la superficie, rodeando al cuerpo extraño el que se encuentra en el centro.

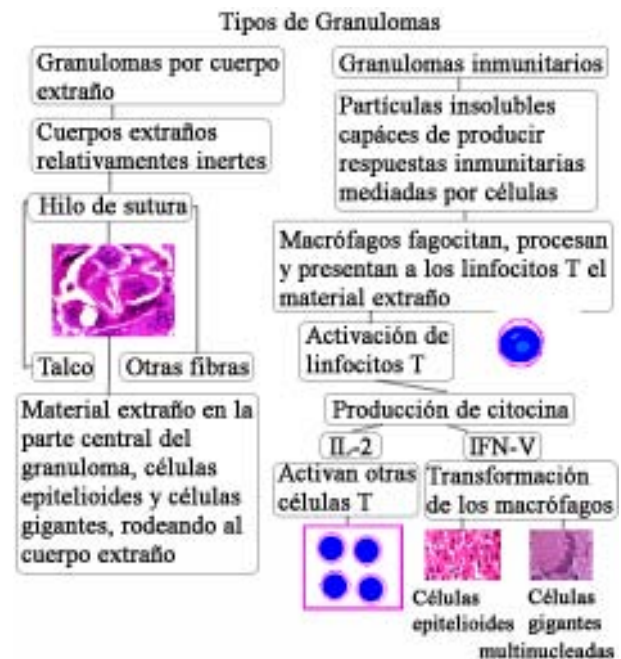


Figura 3.24. Tipos de granulomas. cuerpo extraño inmunitario.

Los granulomas inmunitarios. Están producidos por partículas insolubles que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria por células. En estas respuestas, los macrófagos fagocitan el material extraño, lo presentan a los linfocitos T apropiados, activándolos. Las células T de respuesta producen citocinas, como IL-2, que activan otras células T, así como la IFN- $\gamma$ , importante para la transformación de los macrófagos en células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

El prototipo de granuloma inmunitario es el producido por el bacilo de la tuberculosis (Fig. 3.25), el granuloma se denomina tubérculo y se caracteriza clásicamente por la presencia de necrosis caseosa

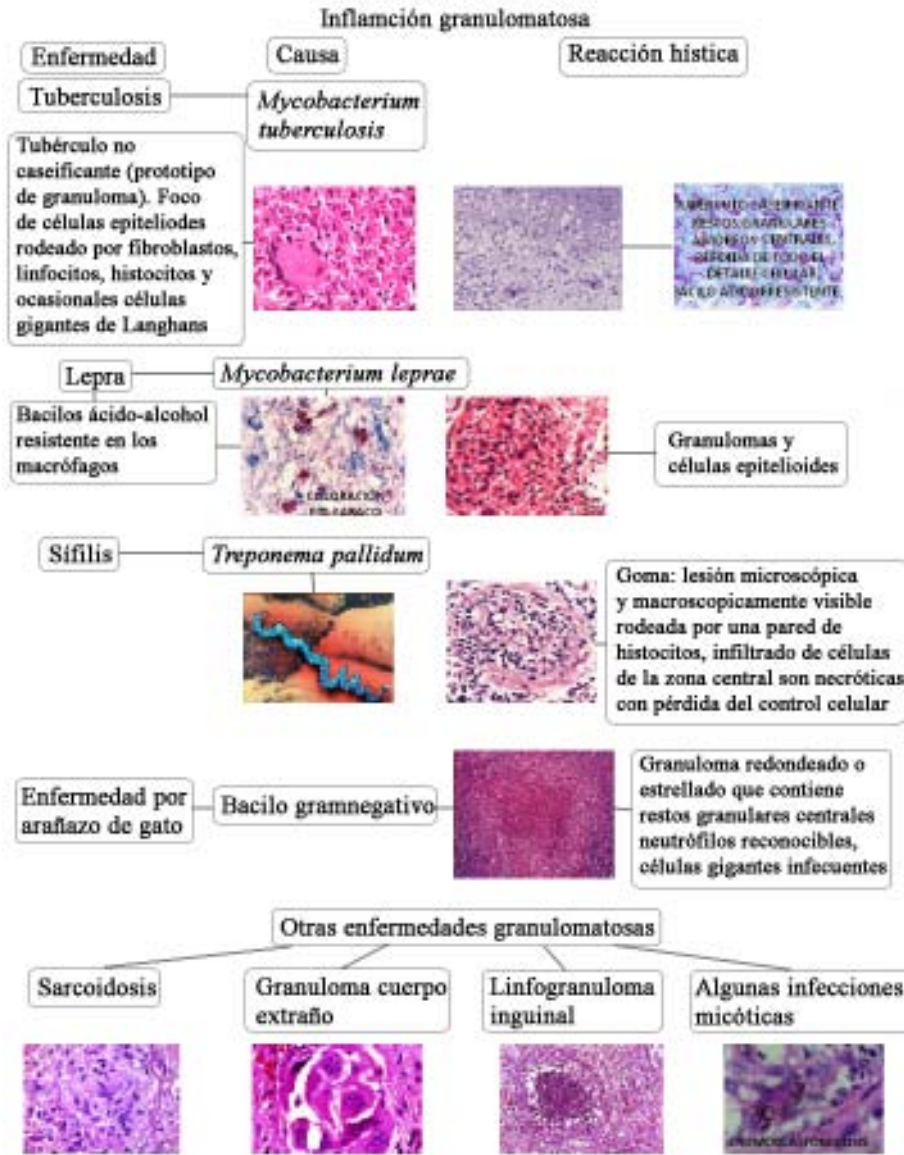


Figura 3.23. Procesos que cursan con relación inflamatoria crónica de tipo granulomatosa.

central; por el contrario en otras enfermedades granulomatosas no es frecuente observar la necrosis caseosa; se deben realizar en todas estas enfermedades técnicas de tinciones especiales para determinar, si es posible el agente etiológico que produjo el proceso de afección.

En resumen, es un tipo especial de reacción inflamatoria crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos modificados (células epitelioides) y que está iniciada por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. Para la formación de los granulomas parece ser necesaria la presencia de productos irritantes no digeribles, de una reacción inmunitaria mediada por células T frente al agente irritante o de ambas.

**Inflamación por salmonelas. Salmonelosis.**

Agente causal *Salmonella typhi* que produce la fiebre tifoidea y paratifoidea. La infección se produce por vía oral, mediante la ingestión de los microorganismos que al llegar a las placas de Peyer en el ileon provocan úlceras, que son ovaladas con el diámetro mayor en sentido longitudinal.

Histológicamente se observan las úlceras con proliferación de histiocitos y linfocitos. Macrófagos cargados de bacterias y hematíes lo que denomina eritrofagocitosis (Figs. 3.26 y 3.27). Se caracteriza por bacteriemia temprana con reacciones inflamatorias generalizadas, ataque difuso del sistema retículo endotelial provocando cambios celulares como: tumefacción e hipertrofia de las células reticuloendoteliales del bazo, hígado y tejido linfoide de toda la economía.

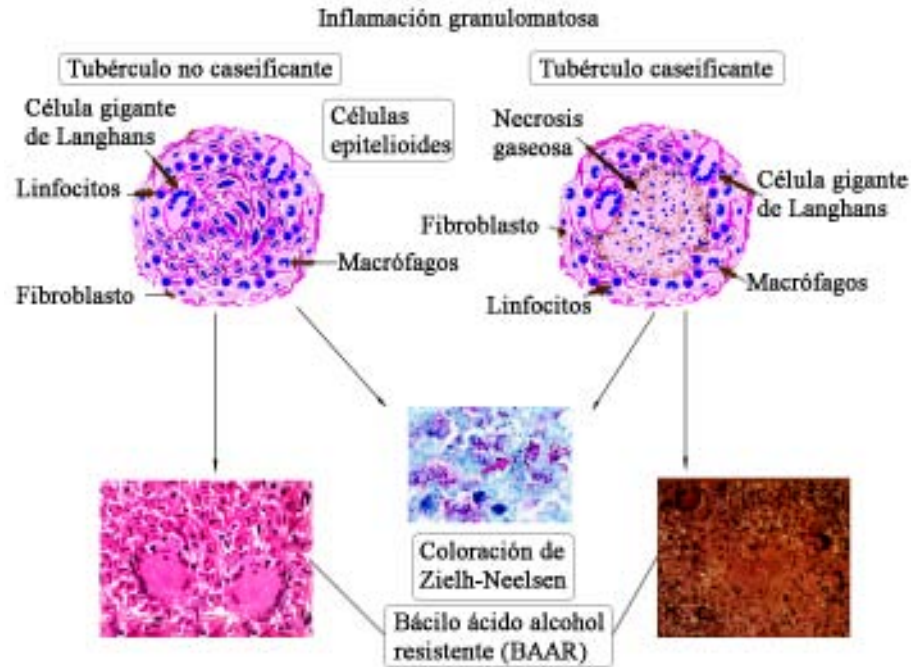
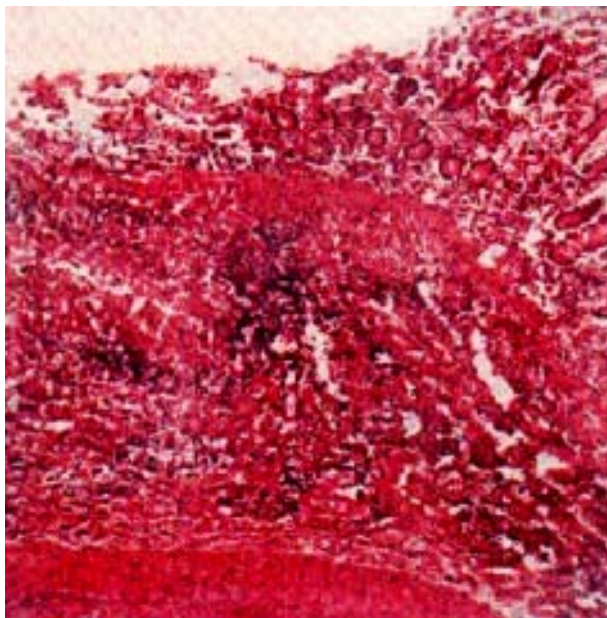


Figura 3.25. Granuloma inmunitario. Tuberculosis.



Figuras 3.26. Úlceras tifoídica. Membrana mucosa desnuda. Sustitución de placas de peyer por histocitos.

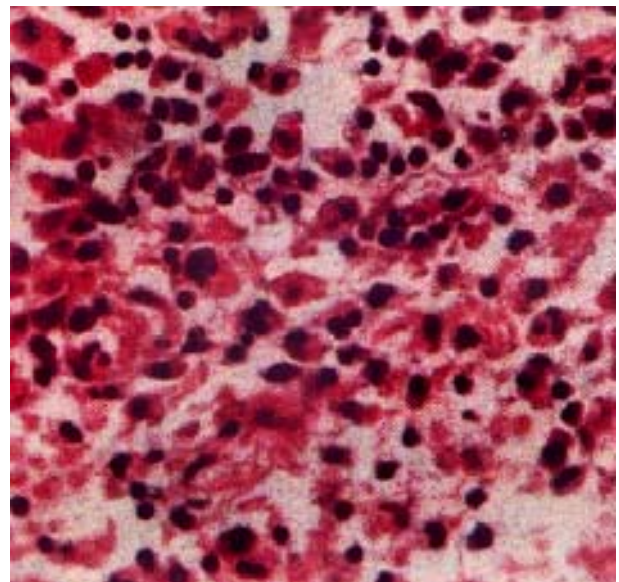


Figura 3.27. Infiltrado de histocitos y linfocitos. macrófagos cargados de bacterias y hematíes. Eritrofagocitosis.

**Reacción a los microorganismos que se propagan.** En el caso del estreptococo, no sólo produce reacción inflamatoria supurada, además pueden producir cuadros inflamatorios distintos de los otros microorganismos piógenos. Ejemplo: el estreptococo Beta hemolítico del grupo A de Lancefield muy virulento que produce lesiones que se propagan entre las

células, espacios intersticiales e hísticos dando lugar a la celulitis o flemón. Este cuadro de propagación de la inflamación se atribuye a la elaboración de fibrinolisin (estreptocinasa) y hialuronidasas por estas bacterias, que disgregan la sustancia de cemento del tejido conectivo y de esta manera permiten que se extienda el nido original de la infección; estas infecciones se

introducen fácilmente en los linfáticos produciendo linfangitis, linfadenitis y a menudo bacteriemia; dato importante es la tendencia a producir reacciones inmunológicas de aparición tardía resultando en graves enfermedades como glomerulonefritis aguda y fiebre reumática. Algunos clostridios como *C. Botulinum*, causan infecciones en propagación más graves que las estreptocócicas.

**Inflamaciones virales.** Los cambios son distintos a los originados por las bacterias. Infiltrado mononuclear de linfocitos y macrófagos localizados en sitios intersticiales de vasos sanguíneos de pequeño calibre. En algunas enfermedades de tipo viral se producen alteraciones específicas con inclusiones celulares como es la enfermedad de inclusión citomegálica, el herpes virus y la infección por papiloma virus humano, donde se observa el coilocito (Fig. 3.28).

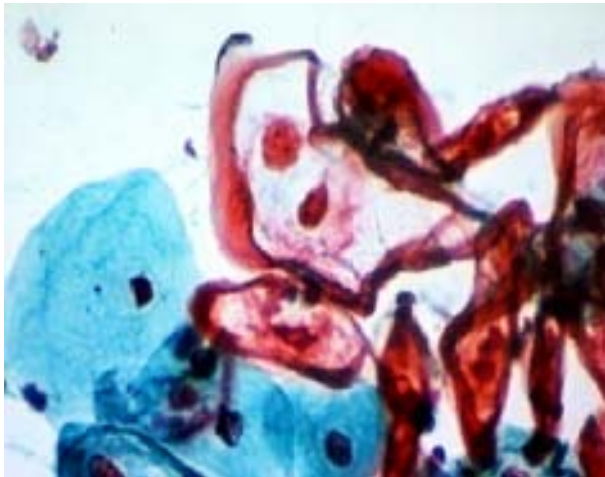


Figura 3.28. Infecciones por papiloma virus humanos. Coilicitosis.

**Reacción inflamatoria inmunológica.** Las reacciones inmunológicas suscitan cambios característicos de lesión, depósitos de sustancias fibrinoides que se producen por la localización de complejos inmunitarios en las paredes, infiltración de linfocitos, células plasmáticas, se observan en las enfermedades inmunológicas fiebre reumática, lupus eritematoso donde se afecta el riñón produciendo una nefritis lúpica (Fig. 3.29).

### Tipos de inflamación según su localización

Según su localización la inflamación se puede clasificar en 4 tipos, aunque actualmente esta clasificación no es muy utilizada.

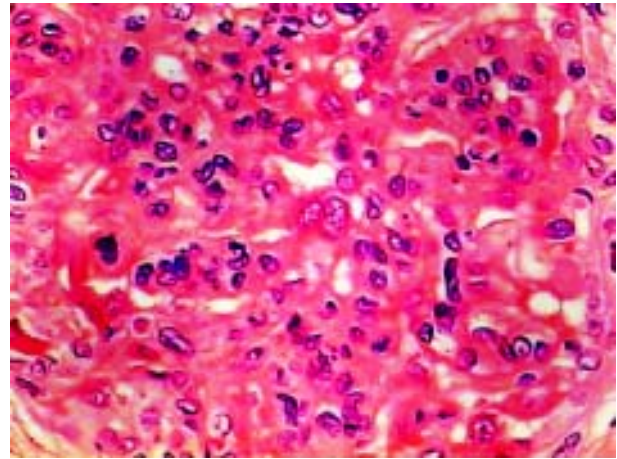


Figura 3.29. Nefritis lúpicas.

Las variedades incluidas en esta clasificación corresponden a:

- Absceso.
- Úlcera.
- Inflamación membranosa o pseudomembranosa.
- Inflamación catarral.

A continuación se exponen estos tipos de inflamación (Fig. 3.30).



Figura 3.30. Diversos tipos de inflamación.

**Absceso.** Colección localizada y focal de tejido inflamatorio purulento (pus), causada por supuración enclavada en un tejido, órgano o espacio circunscrito, depende de la siembra profunda por bacterias piógenas en un tejido.

Al inicio es un acumulo focal de neutrófilos en una cavidad, al evolucionar puede extenderse a causa de la necrosis progresiva.



*Macroscópicamente.* Cavidad circunscrita, con contenido amarillo espeso purulento.

*Histológicamente.* En el centro restos granulados, amorfos, acidófilos y semilíquidos constituidos por leucocitos y células tisulares necróticas, alrededor de este foco necrótico se puede observar una zona de neutrófilos preservados, por fuera tejido de granulación (proliferación vascular y fibroblástica) rodeado por una cicatriz fibrosa, con el tiempo se tabica por un tejido conectivo vascularizado, limitándose de esta forma su diseminación.

*Evolución.* Abrirse a la superficie, transformarse en un quiste, reabsorberse o calcificarse. (Fig. 3.31).

**Úlceras.** Una úlcera es una solución de continuidad, defecto local, o excavación en la superficie de un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento) del tejido inflamatorio necrótico.

La ulceración solo se puede producir cuando existe un área inflamatoria necrótica sobre o cerca de una superficie. Se observa con más frecuencia en:

- La necrosis inflamatoria de la mucosa de la boca, estómago, intestino y aparato genitourinario.
- En las inflamaciones subcutáneas de las extremidades inferiores de los individuos ancianos con alteraciones de la circulación, que predisponen a extensas necrosis (Fig. 3.32).



Figura 3.32. Localización de la úlcera.

Estas lesiones son más frecuentes en el tracto digestivo, la úlcera péptica del estómago y duodeno. En la fase aguda, existe un denso infiltrado polinuclear y dilatación vascular en los márgenes del defecto. En las fases de cronicidad aparecen en los márgenes y base de la úlcera proliferación fibroblástica, cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

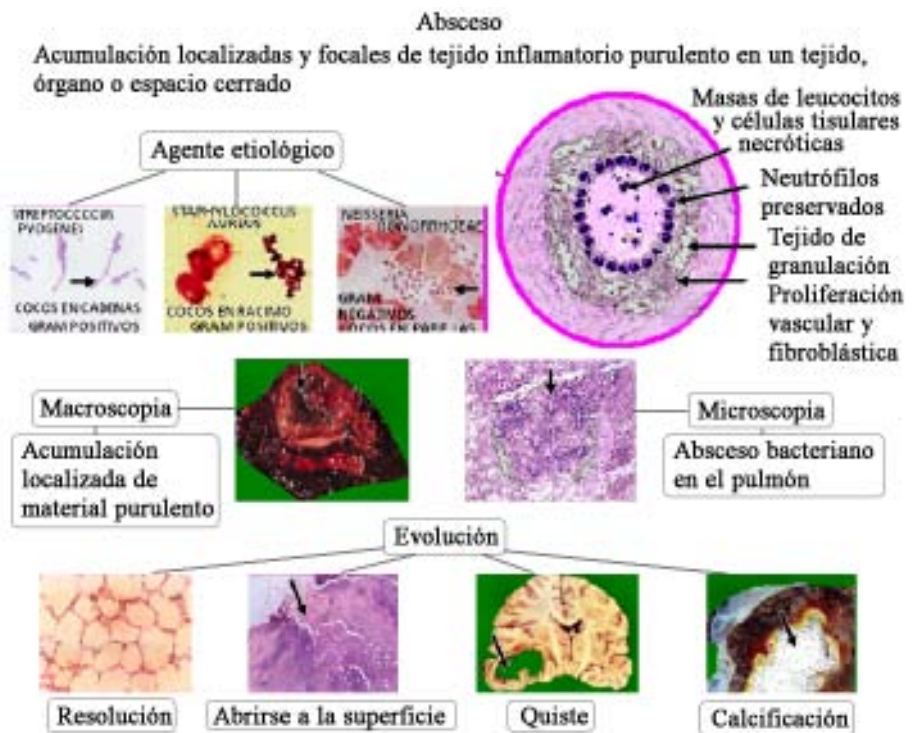


Figura 3.31. Causas, aspecto morfológico y evolución del absceso.

**Úlcera gastroduodenal.** Se localizan en primer lugar en el duodeno, cara anterior, seguida de cara posterior de la primera porción duodenal y en estómago,

*Macroscópicamente.* Redondas u ovaladas que miden desde 0,5 a 4 cm presentan dos bordes regulares, ligeramente elevados y una base limpia.

*Microscópicamente.* Se observa al nivel de la base una primera capa constituida por restos necróticos y fibrina, por debajo se observa un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, por debajo tejido de granulación y todo descansa en una cicatriz fibrosa (Fig. 3.33).

*Complicaciones.* En la úlcera gastroduodenal se pueden producir: dolor en epigastrio a veces rebelde a tratamiento, sangrado digestivo alto, cuando es por la boca se denomina (hematemesis) y cuando es por las heces fecales se llama (melena). Este sangrado es oscuro como borra de café, penetración sobre todo las úlceras duodenales que penetran en páncreas, perforación con peritonitis, es un cuadro grave que si no se diagnostica y se opera puede llevar al paciente a la muerte.

**Pseudomembranosa.** Es la formación de una membrana que está constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos, se observa solo en superficies mucosas como: Faringe, laringe, tubo digestivo (Figs. 3.34 y 3.35), resultado de una lesión inflamatoria aguda desencadenada por una toxina necrosante por ejemplo: la difteria.

*Macroscópicamente.* Membrana semejante al caucho, blanco grisáceo, sucio que reviste la superficie inflamada y erosionada.

*Microscópicamente.* Restos necrosados, fibrina y neutrófilos.

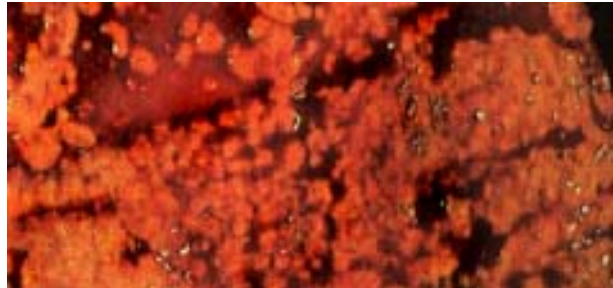


Figura 3.34. Colitis pseudomembranosa. Membrana blanco grisácea, aspecto sucio.

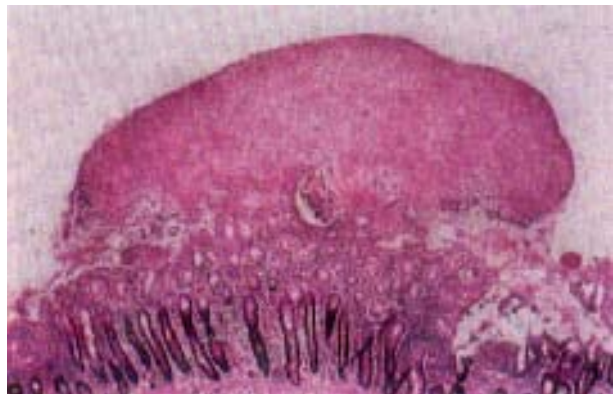


Figura 3.35. Colitis pseudomembranosa. Restos necrosados, fibrina y neutrófilos.

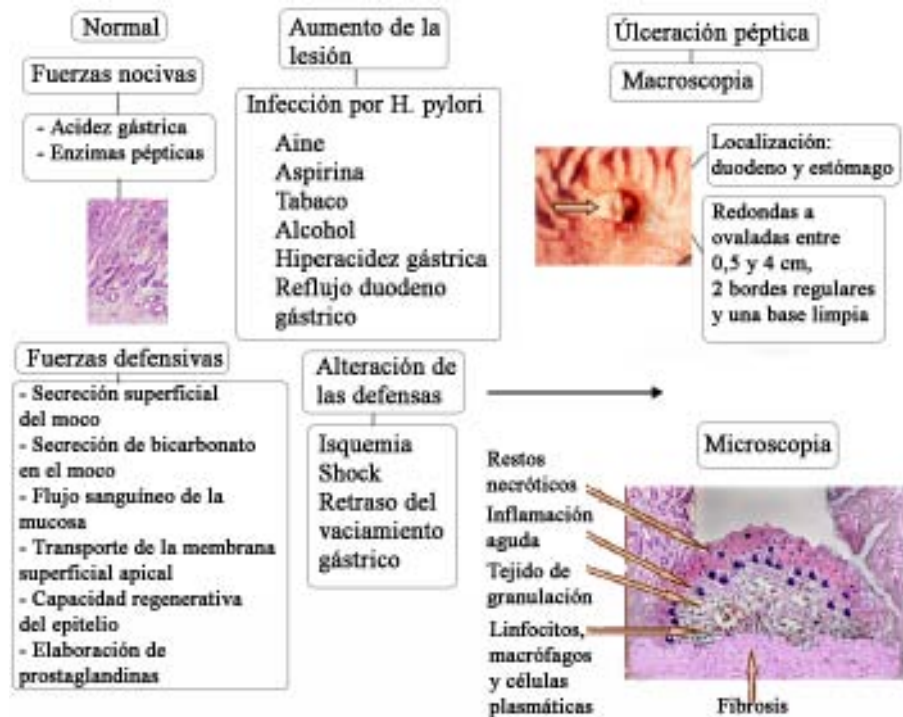


Figura 3.33. Úlcera gastroduodenal.

**Catarral.** Se observan en estados inflamatorios que afectan cualquier mucosa con capacidad de secretar mucus provocando una elaboración excesiva de mucina.

### Inflamación crónica

La inflamación crónica se considera que es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses), en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Aunque puede ser la evolución de un cuadro de inflamación aguda, con frecuencia la inflamación crónica se inicia de forma insidiosa como una respuesta solapada de baja intensidad, y a menudo asintomática.

La inflamación crónica se observa en los siguientes procesos:

- Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos, como el bacilo de la tuberculosis, el *Treponema pallidum* causante de la sífilis y algunos hongos. Estos microorganismos presentan una patogenicidad baja e inducen una reacción inmunitaria que se denomina hipersensibilidad retardada. A veces adopta patrón histológico específico denominado reacción granulomatosa.

- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos y endógenos. Como ejemplos de estos se pueden citar los materiales inertes no degradables, como las partículas de sílice que inhaladas durante un tiempo prolongado producen silicosis (neumopatía inflamatoria). La aterosclerosis que se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido principalmente por componentes lipídicos plasmáticos endógenos de carácter tóxico.
- Autoinmunidad. En ciertas afecciones, se producen reacciones inmunitarias contra los propios tejidos de la persona que las padece, lo que se denominan enfermedades autoinmunitarias. En estas los antígenos propios inducen la reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y que da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso (Fig. 3.36).

**Componentes celulares o hísticos.** La inflamación crónica se caracteriza por:

1. Infiltración por células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que refleja reacción persistente a la lesión.
2. Destrucción tisular, inducida principalmente por las células inflamatorias.
3. Intentos de reparación mediante sustitución por

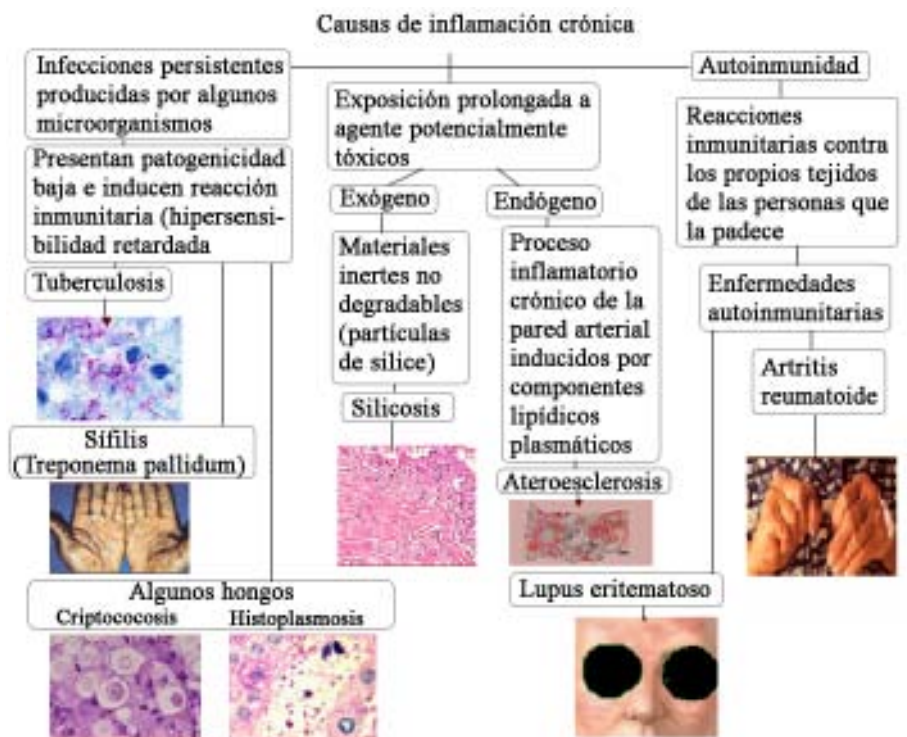


Figura 3.36. Causas de inflamación crónica.

tejido conjuntivo del tejido lesionado, con proliferación de vasos de pequeño calibre (angiogénesis) y en especial con fibrosis, también forma parte de la curación y reparación de las heridas (Fig. 3.37).



Figura 3.37. Inflamación crónica.

**Infiltración por mononucleares: células y mecanismos.** El macrófago es la principal célula de la inflamación crónica, son solo uno de los componentes del sistema mononuclear fagocítico. Este sistema está constituido por células procedentes de la médula ósea

muy relacionadas entre sí, entre estas se encuentran los monocitos en la sangre y los macrófagos en los tejidos.

Están distribuidos de forma difusa en el tejido conjuntivo o se agrupan en algunos órganos como: En el hígado (células de Kupffer), en el bazo y los ganglios linfáticos (histiocitos sinusoidales), y en los pulmones (macrófagos alveolares). Todos ellos se originan a partir de un precursor común situado en la médula ósea, este también origina los monocitos de la sangre, los que desde aquí migran a diferentes tejidos y se transforman en macrófagos, la vida media de los monocitos en la sangre es de aproximadamente un día, mientras los macrófagos tisulares pueden durar varios meses. La transformación de las células precursoras desde la médula ósea hasta los macrófagos tisulares está regulada por diversos factores de crecimiento y diferenciación, citocinas, moléculas de adhesión e interacciones celulares.

Los monocitos migran en fases relativamente iniciales de la inflamación aguda y al cabo de 48 horas constituyen el tipo predominante celular. La extravasación de los monocitos está controlada por los mismos factores que participan en la migración de los neutrófilos, es decir, las moléculas de adhesión y los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y de activación (Fig. 3.38).

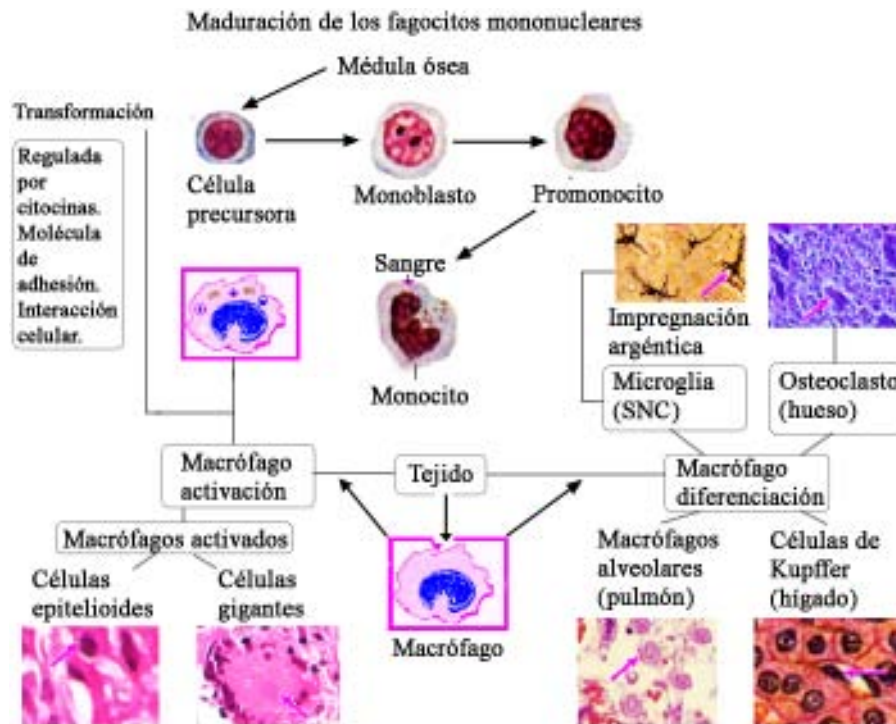


Figura 3.38. Maduración de los fagocitos mononucleares.

Cuando el monocito alcanza el tejido extravascular, se transforma en una célula fagocitaria de mayor tamaño, el macrófago. Además de la función de fagocitosis, los macrófagos pueden ser activados, mediante este proceso aumentan de tamaño, incrementan sus niveles de enzimas lisosomales, su metabolismo es más activo y se incrementa su capacidad para fagocitar y destruir los microorganismos que ingiere. Tras su activación por mediadores químicos como: las citocinas dentro de las que se encuentra la IFN- $\gamma$ , secretadas por los linfocitos T sensibilizados, las endotoxinas bacterianas, otros mediadores químicos y proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina, los macrófagos secretan una gran variedad de productos biológicamente activos, que cuando no están contrarrestados son mediadores importantes en la destrucción tisular, en la proliferación vascular y en la fibrosis característica de la inflamación crónica (Fig. 3.39).

En las inflamaciones de corta duración, los macrófagos desaparecen cuando se elimina el agente irritante, se destruye o se moviliza hacia los vasos y ganglios linfáticos. En la inflamación crónica persiste la acumulación de macrófagos mediada por diferentes mecanismos en relación con el tipo de lesión.

1. Reclutamiento continuado de monocitos procedentes de la circulación, lo que se debe a las moléculas de adhesión y de los factores quimiotácticos.
2. Proliferación local de macrófagos tras su migración desde el torrente sanguíneo, considerada anteriormente como un proceso infrecuente, en la actualidad se sabe que es muy notable en las placas de ateroma.

3. Inmovilización de los macrófagos en la zona de la inflamación. Ciertas citocinas (factor inhibidor de los macrófagos) y lípidos oxidados pueden producir esta inmovilización (Fig. 3.40).



Figura 3.40. Mecanismos para la acumulación de macrófagos.

El macrófago es una figura central en la inflamación crónica debido a la cantidad de sustancias biológicamente activas que puede producir. Algunas son tóxicas para las células como (los metabolitos del

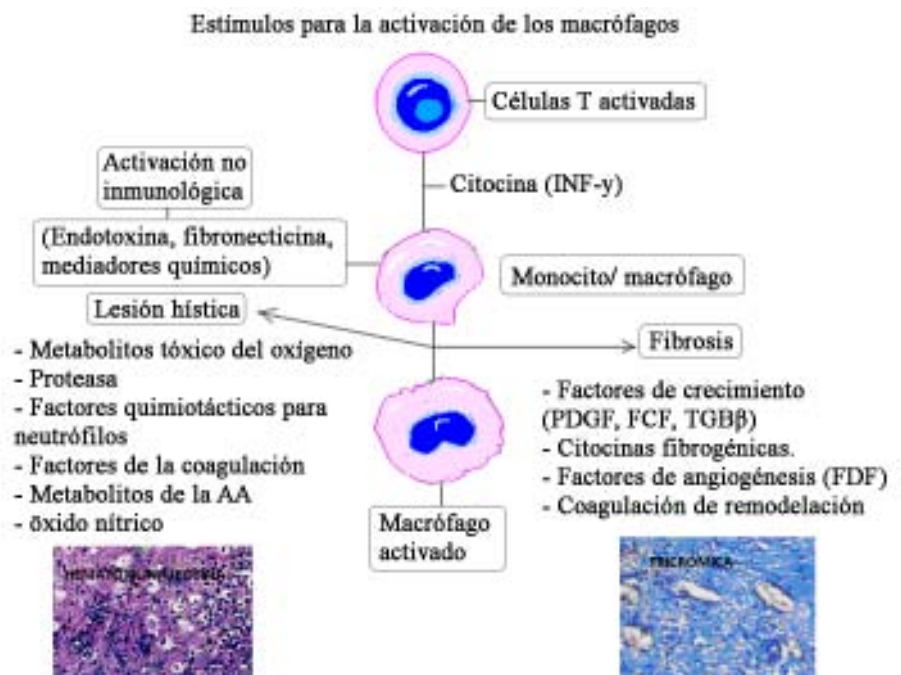


Figura 3.39. Estímulos para la activación de los macrófagos.

oxígeno y del NO, o para la matriz extracelular (proteasas); otras atraen a otros tipos celulares (como citocinas y factores quimiotácticos) y otras dan lugar a la proliferación de fibroblastos, al depósito de colágeno y a la angiogénesis como (los factores de crecimiento); este arsenal de mediadores hace de los macrófagos poderosos aliados para la defensa del organismo frente a los invasores, aunque en el caso en que los macrófagos son activados inadecuadamente puede ser la causa de destrucción tisular, por lo tanto la destrucción tisular es una de las características claves de la inflamación crónica.

### Otras células de la inflamación crónica

Otras células componentes de la inflamación crónica son: los linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos.

*Los linfocitos.* Se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células y por causas desconocidas en cuadros de inflamación mediadas por mecanismos no inmunitarios. Los linfocitos de diferente tipo (T o B) o estado (activados o células T de memoria) utilizan distintas moléculas de adhesión ( $\alpha_4$ /VCAM-1 e ICAM-1/LFA-1) y quimioquinas (RANTES, linfotactina), para migrar hacia la zona de inflamación.

Presentan una relación recíproca con los macrófagos en la inflamación crónica. Los linfocitos se pueden activar por el contacto con el antígeno, secretando linfocinas (IFN- $\gamma$ ), uno de los principales factores estimuladores de monocitos y macrófagos, los macrófagos activados producen citocinas como las monocinas, que activan los linfocitos, que por su parte, secretan mediadores inflamatorios; y se establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria (Fig. 3.41).

*Las células plasmáticas* elaboran anticuerpos dirigidos bien contra el antígeno que persiste en la zona de inflamación o bien contra los componentes tisulares alterados (Fig. 3.42).

*Los mastocitos* presentan una amplia distribución en los tejidos conjuntivos, y participan en las reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Los mastocitos en su superficie contienen el receptor que fija la porción Fc del anticuerpo IgE (FceRI). En las reacciones agudas, los anticuerpos IgE unidos a los receptores Fc de las células reconocen específicamente el antígeno, y estas células presentan degranulación con liberación de mediadores, como la histamina y los productos de oxidación del AA.

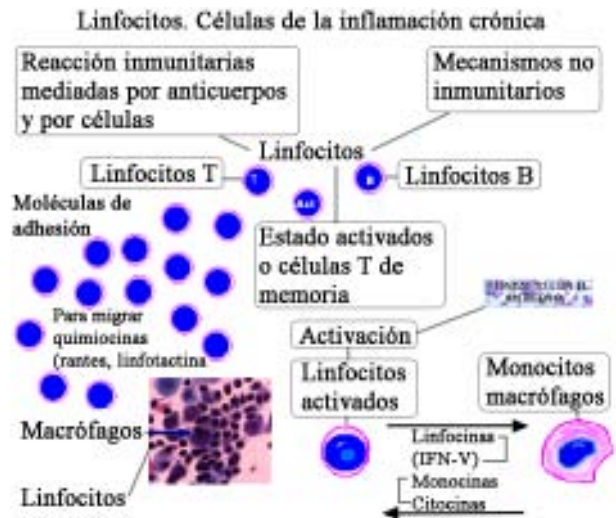


Figura 3.41. Participación de los linfocitos en la respuesta inflamatoria crónica.

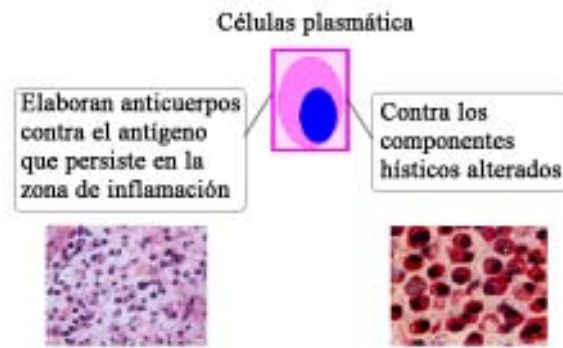


Figura 3.42. Participación de las células plasmáticas en la respuesta inflamatoria crónica.

Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones anafilácticas frente a alimentos, veneno de los insectos o fármacos, frecuentemente con resultados catastróficos. Cuando esta adecuadamente regulada, esta respuesta puede ser beneficiosa para el huésped. Algunos tipos específicos de infestación parasitaria se acompañan de niveles aumentados de IgE y activación de los mastocitos. Estas células pueden participar en respuestas inflamatorias de carácter más persistente al elaborar citocinas como el TNF- $\alpha$ , que incrementa la infiltración leucocitaria en la zona de la respuesta (Fig. 3.43).

*Los eosinófilos* son también característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, y de las infestaciones parasitarias. La acumulación de los eosinófilos implica su extravasación de la sangre hacia los tejidos mediante procesos similares a los de otros leucocitos. El proceso de direccionamiento de-



Figura 3.43. Mastocitos en la inflamación crónica.

pende de la eotaxina, un miembro de la familia C-C de las quimiocinas. La eotaxina es peculiar en esta clase de quimiocinas, y se une solo a un receptor (CCR-3) expresado únicamente en los eosinófilos. La eotaxina tiene la capacidad de cebar selectivamente a los eosinófilos para la quimiotaxis, dirigir su migración y activar la actividad inflamatoria en las células atraídas.

Los eosinófilos poseen gránulos que contienen proteína básica principal, una proteína catiónica que es tóxica para los parásitos y que también puede inducir lisis de las células epiteliales de los mamíferos. Por tanto, estas células pueden producir un efecto beneficioso en las infecciones parasitarias, pero contribuyen a la lesión tisular en las reacciones inmunitarias (Fig. 3.44).

El neutrófilo es la célula característica de la inflamación aguda, sin embargo en muchas formas de inflamación crónica de meses de duración, se siguen observando abundantes neutrófilos. Esto se debe a la persistencia de bacterias o de mediadores producidos por los macrófagos o por las células necróticas; en la inflamación bacteriana crónica de los huesos (osteomielitis), los neutrófilos pueden persistir durante muchos meses.

Cuando un agente lesivo persiste semanas a años puede producir respuestas inflamatorias crónicas que se caracterizan por ser proliferativa fibroblástica y no exudativa, las células predominantes en el infiltrado

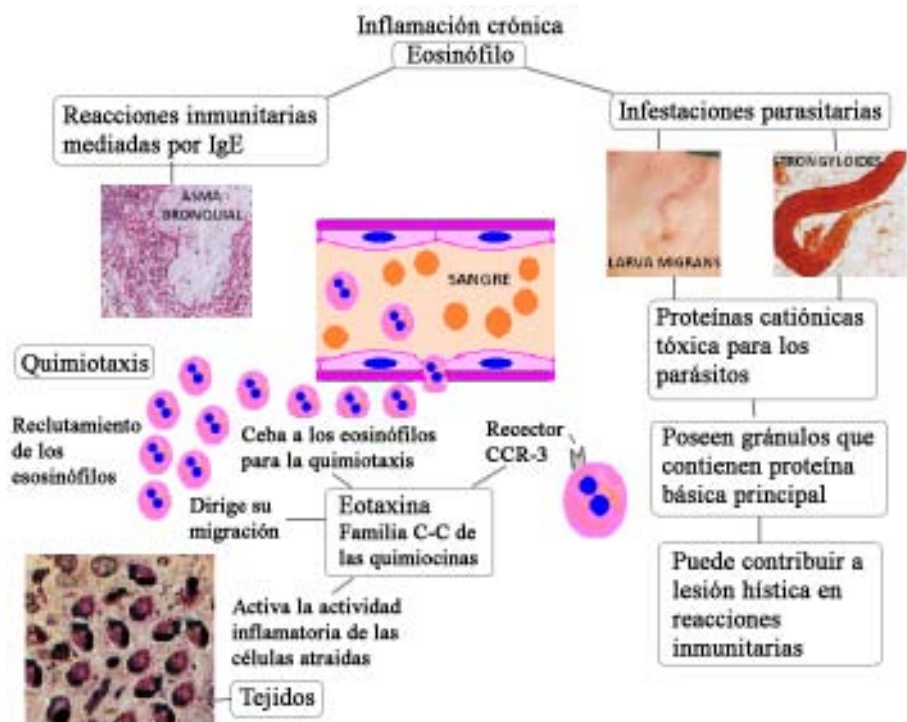


Figura 3.44. Inflamación crónica

son los macrófagos y linfocitos, además puede haber células plasmáticas, eosinófilos, mastocitos y a veces neutrófilos. A menudo va seguida de cicatrización importante con deformidades resultantes produciendo: adherencias interasas, estenosis del intestino entre otras.

La intensidad de la reacción, su causa específica y el tejido y la zona concretos implicados en la misma son los factores que dan lugar a las variaciones morfológicas en los patrones básicos de la inflamación aguda y crónica (Fig. 3.45).

### Papel del sistema fagocítico

#### Vasos y ganglios linfáticos en la inflamación

El sistema de vasos y ganglios linfáticos filtra los líquidos extravasculares y junto al sistema de los fagocitos mononucleares, constituye una segunda línea de defensa, siempre que la reacción inflamatoria local no sea capaz de con-tener y neutralizar la lesión.

En la inflamación aumenta el flujo linfático, lo que ayuda a drenar el líquido de edema del espacio extravascular, como las uniones interce-lulares de los linfáticos son laxas, el líquido del interior de los mismos se equilibra con el líquido extravascular. A la linfa no sólo pasa el líquido, sino que también pueden hacerlo los leucocitos y detritus celulares. En el siste-

ma colector linfático existen válvulas que hacen que el flujo sea siempre en sentido proximal. Delicadas fibrillas, en ángulo recto con las paredes de los linfáticos, se extienden al tejido adyacente y sirven para mantener la permeabilidad de estos canales.

En las lesiones graves, el drenaje puede transportar el agente causal, ya sea químico o bacteriano. Los linfáticos pueden inflamarse secundariamente (linfangitis), y también pueden hacerlo los ganglios de drenaje (linfadenitis) y se puede observar, por ejemplo en la infección de una mano, líneas rojas que recorren todo el brazo hasta la axila, siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos, acompañándose del aumento de tamaño, doloroso, de los ganglios axilares. El aumento de tamaño de los ganglios suele deberse a la hiperplasia de los folículos linfoides e hiperplasia de las células fagocíticas que tapizan los senos ganglionares. Esta constelación de cambios histológicos ganglionares se denomina linfadenitis reactiva o inflamatoria.

En ocasiones, las barreras secundarias controlan la diseminación de la infección, pero en algunos casos estas barreras son sobrepasadas y los microorganismos drenan a través de canales progresivamente de mayor calibre y se introducen en la circulación sanguínea, ocasionando una bacteriemia. La siguiente línea de defensa la forman las células fagocíticas del hígado, bazo y médula ósea, pero en las infecciones masivas las bacterias se diseminan a zonas alejadas

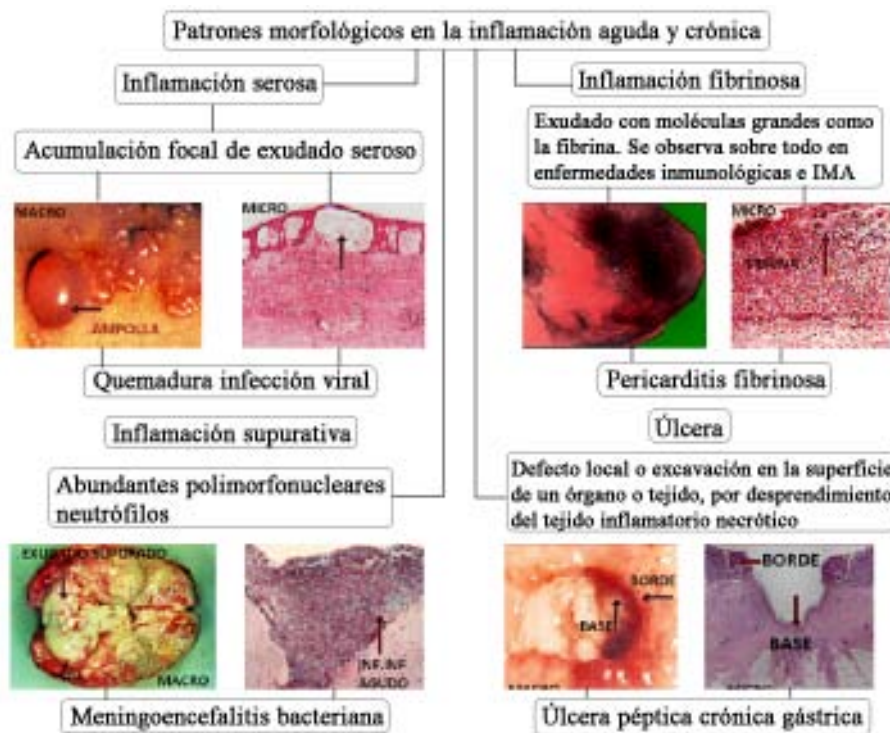


Figura 3.45. Patrones morfológicos en la inflamación aguda y crónica.



del organismo. Son localizaciones preferentes para su implantación: las válvulas cardíacas, las meninges, los riñones y las articulaciones, de tal forma que se pueden desarrollar cuadros de endocarditis, meningitis, abscesos renales y artritis séptica (Fig. 3.46).

### Efectos sistémicos de la inflamación

Cuando se producen procesos como: una faringitis o una infección respiratoria importante, el proceso se acompaña de manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. La fiebre es una de las más prominentes, sobre todo cuando la inflamación se acompaña de infección. La fiebre depende de señales humorales procedentes del organismo. Está coordinada por el hipotálamo, e incluye una amplia gama de respuestas endocrinas, autónomas y conductuales. Esta reacción de fase aguda tiene los siguientes componentes:

- Endocrinometabólicos: secreción de proteínas de fase aguda por el hígado (entre ellas, proteína C reactiva (CRP), amiloide sérico A (SAA), amiloide sérico P (SAP), complemento y proteínas de la coagulación): incremento en la producción de glucocorticoides, que activan una respuesta fren-

te al estrés: y disminución en la secreción de vasopresina, con reducción del volumen de líquido corporal necesario para mantener la temperatura.

- CRP, SAA y SAP son proteínas con una estructura exclusiva en disco pentagonal que, de la misma manera que las colectinas descritas previamente, se unen a las paredes de las células microbianas y pueden actuar como opsoninas y fijar complemento. También se unen a la cromatina, facilitando posiblemente la eliminación de los núcleos celulares necróticos. Su concentración en el suero puede aumentar varios cientos de veces durante la inflamación. Sus efectos son beneficiosos durante la inflamación aguda pero, pueden causar amiloidosis secundaria en la inflamación crónica.
- Autónomos: una redirección del flujo sanguíneo desde el lecho cutáneo hasta los lechos vasculares profundos, con objeto de minimizar la pérdida de calor a través de la piel; incremento de la frecuencia del pulso y de la presión arterial, y disminución de la sudación.
- Conductuales: temblor, escalofríos (en busca de calor) anorexia, somnolencia y malestar.

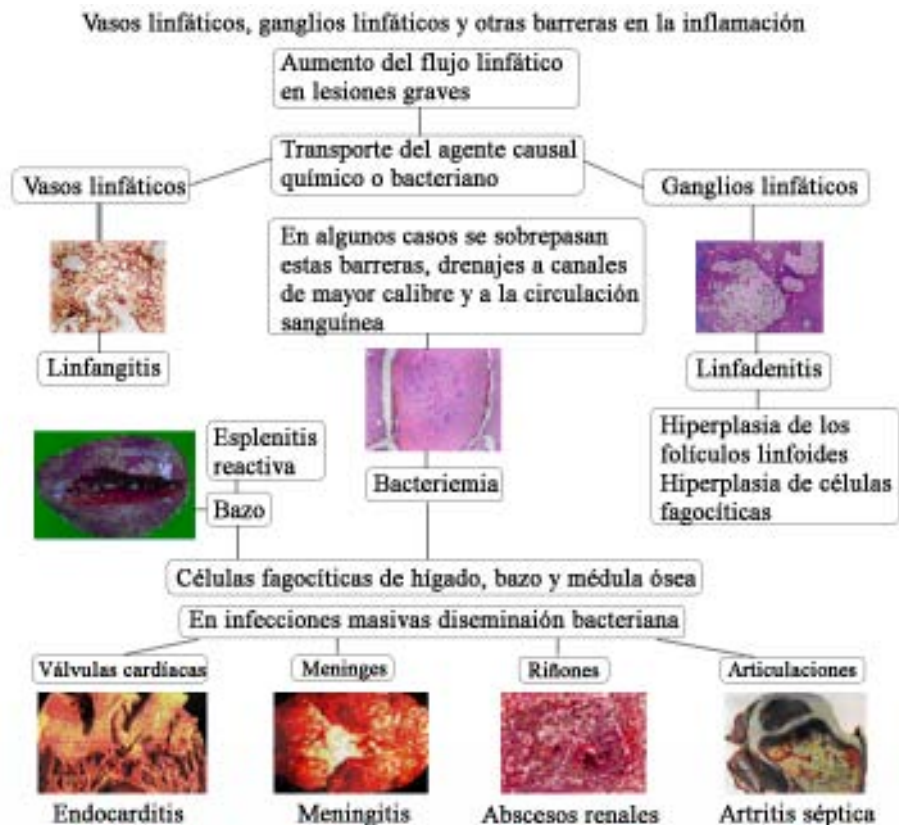


Figura 3.46. Vasos linfáticos, ganglios linfáticos y otras barreras en la inflamación.

La manifestación principal de la fiebre es la elevación de la temperatura corporal, habitualmente entre 1 y 4 °C, lo que puede mejorar la eficacia de la capacidad destructiva de los leucocitos y probablemente altera la replicación de muchos microorganismos.

Las citocinas desempeñan un papel importante en la fiebre: IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  son producidos por los leucocitos y otros tipos celulares, en respuesta a los agentes infecciosos, y a las reacciones inmunológicas y tóxicas, y son liberados a la circulación. IL-1 actúa directamente y también a través de la inducción de IL-6, que produce efectos muy similares en el inicio de las reacciones de fase aguda. Entre las citocinas. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y los interferones pueden causar fiebre, actuando como pirógenos endógenos primarios.

Las citocinas periféricas envían señales al cerebro para causar fiebre, mediante cuatro mecanismos:

1. Pueden introducirse en el cerebro a través de las regiones que carecen de barrera hematoencefálica (áreas específicas de la superficie de los ventrículos cerebrales).
2. Pueden atravesar la barrera hematoencefálica mediante mecanismos específicos de transporte.
3. Pueden transmitir señales al cerebro a través del nervio vago.
4. Pueden activar la vasculatura cerebral estimulando la liberación de mediadores como las prostaglandinas (PGE), el NO o las citocinas

(IL-1 b), que actúan sobre las células cerebrales parenquimatosas.

Ejemplo, en una respuesta inflamatoria de grado leve en la que los niveles periféricos de citocinas son bajos. La señal de éstas puede ser transmitida por el nervio vago. Por el contrario, en una sepsis más importante los niveles de citocinas circulantes son elevados y es más importante la ruta vascular para la activación cerebral. Una vez generada, la señal se transmite desde el hipotálamo anterior al posterior y hasta el centro vasomotor, con objeto de inducir las respuestas (Fig. 3.47).

La leucocitosis es una característica frecuente de las reacciones inflamatorias, especialmente de las inducidas por infección bacteriana.

El recuento leucocitario suele ascender hasta 15 000 ó 20 000 células/mL, aunque en ocasiones alcanza niveles extraordinariamente altos, de 40 000 a 100 000 células/mL. Estas elevaciones extremas se denominan reacciones leucemoides, debido a que son similares a los recuentos leucocitarios que se obtienen en la leucemia.

La leucocitosis se debe inicialmente a la liberación acelerada de células a partir de la reserva celular postmitótica de la médula ósea (efecto producido por IL-1 y TNF), y se acompaña de un aumento en el número de neutrófilos más inmaduros en la sangre

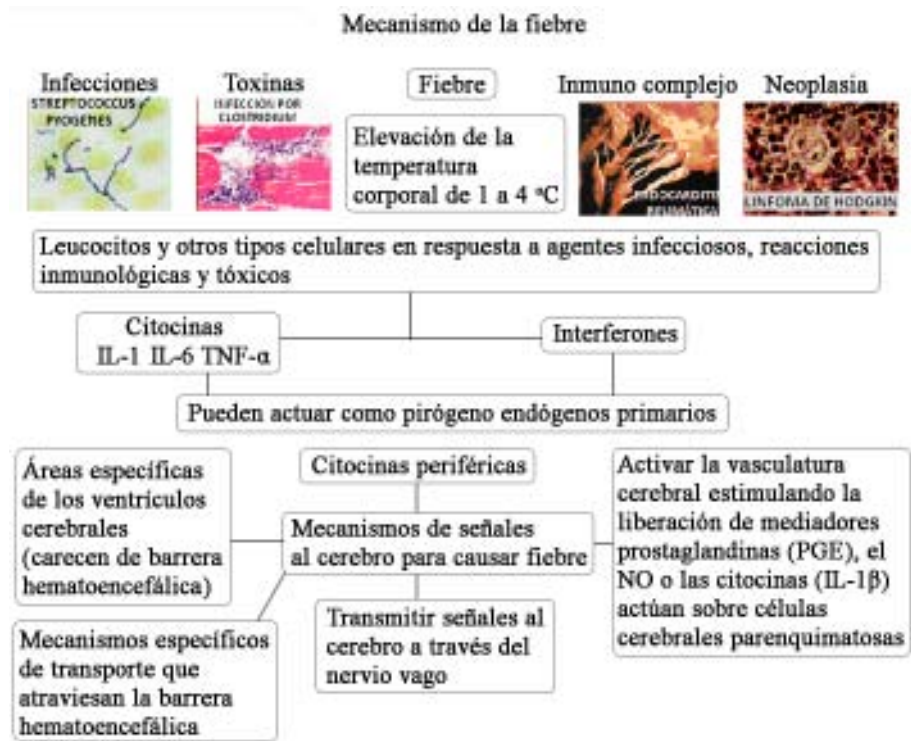


Figura 3.47. Causas y mecanismos de la fiebre

(desviación a la izquierda). Sin embargo, la infección prolongada induce también la proliferación de precursores en la médula ósea, debido al aumento en la producción de CSF. La IL-1 y el FNT también son mediadores en esta estimulación de la producción de CSF.

La mayor parte de las infecciones bacterianas inducen neutrofilia, aunque la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y la rubéola son excepciones y evolucionan con leucocitosis, debido al aumento absoluto en el número de linfocitos (linfocitosis). En otro grupo de enfermedades, en el que se incluyen el asma bronquial, la fiebre del heno y las infestaciones parasitarias, se puede observar un incremento en el número absoluto de eosinófilos, lo que constituye la eosinofilia.

Ciertas infecciones (fiebre tifoidea e infecciones producidas por virus, rickettsias y ciertos protozoos) cursan con una disminución del número de leucocitos circulantes (leucopenia).

La leucopenia también se puede observar en las infecciones que superan toda capacidad de defensa de los pacientes ya debilitados por cáncer diseminado o tuberculosis fuera de control.

Aunque en este punto finaliza la exposición de los acontecimientos moleculares y celulares que aparecen en la inflamación aguda y crónica, todavía se deben considerar los cambios inducidos por el intento del organismo para curar la lesión: el proceso de reparación. La reparación se inicia casi tan pronto como empiezan los cambios inflamatorios e incluye varios procesos, como la proliferación celular, la diferenciación celular y el depósito de matriz extracelular.

### La inflamación como defensa del organismo o como factor dañino

Es un mecanismo de defensa del organismo, ante agentes lesivos de cualquiera de los tipos analizados, físicos, químicos, biológicos entre otros, pero en algunas circunstancias su estimulación puede ser exagerada, creando efectos dañinos al organismo como reacciones inmunológicas.

### El proceso reparativo

**La renovación fisiológica.** Es el proceso en el cual en el organismo vivo hay sustitución de las células que envejecen por células nuevas idénticas a las

predecesoras, hay una constante renovación fisiológica, siendo muy variable la vida media entre las distintas células. Por ejemplo: los pocos días de vida de los leucocitos polimorfo nucleares, hasta muchos años de vida calculado en decenios en el caso del linfocito T, responsables de la memoria inmunológica; sin embargo el número total de estas células se mantiene constante, con muy pocas variaciones en el individuo sano. La renovación fisiológica es más activa en la piel, mucosas y órganos hematopoyéticos.

**La disminución en la renovación fisiológica.** Para que las células se regeneren es necesario que existan las células madres, cuando no existen o están disminuidas como en el caso de las espermatogonias en los túbulos seminíferos del testículo, se produce hipoespermatogénesis o en caso extremo azoospermia con esterilidad masculina. En el caso de la anemia aplásica al no existir las células precursoras en la médula ósea hay disminución de la serie eritroide. En la mucosa intestinal se produce atrofia de las vellosidades de intestino delgado (yeyuno) con síndrome de mala absorción (Fig. 3.48).



Figura 3.48. Túbulos seminíferos con azoospermia y esterilidad masculina. Médula ósea con anemia aplásica. Mucosa de intestino delgado (yeyuno) con atrofia de las vellosidades y síndrome de mala absorción.

**Reparación o restitución.** Consiste en el restablecimiento más o menos completo de la estructura y función de los tejidos dañados por heridas, traumatismos, infección y otras formas de lesión.

### Formas del proceso reparativo

- Comprende dos procesos distintos:
1. La regeneración o sustitución de las células lesionadas por otras de la misma clase. Se efectúa a

expensas del parénquima del órgano lesionado, algo parecido a la renovación fisiológica a veces sin que queden huellas residuales de la lesión anterior.

2. La cicatrización, la cual comienza cuando se establece la lesión y termina con el restablecimiento de la continuidad anatómica de los tejidos, y consiste en el depósito de sustancias extracelulares, propias del tejido conjuntivo (fibras colágenas, elásticas y sustancia fundamental), llamada fibroplasia o fibrosis y deja una cicatriz permanente.

La cicatrización por segunda intención se acompaña de un tercer proceso, la contracción; este se observa en las lesiones de la piel, cuando hay pérdida extensa de epitelio, y consiste en la aproximación progresiva de los bordes de la herida, por lo que disminuye el defecto que debe llenar la cicatriz (Fig. 3.49).

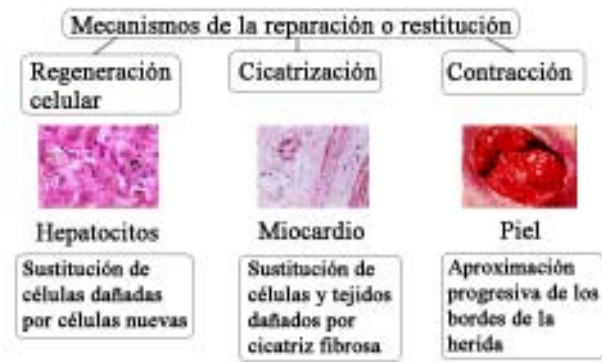


Figura 3.49. Mecanismo de reparación o restitución (regeneración celular, cicatrización y contracción observada en la cicatrización por segunda intención sobre todo en la piel).

La morfofostasia es el conjunto de mecanismos que mantiene constante la forma y el tamaño de los órganos y que regula el equilibrio de las células y los tejidos en el organismo. Estos mecanismos son la renovación fisiológica, la regeneración parenquimatosa, la cicatrización y la contracción.

**Regeneración celular.** Según el poder de regeneración las células se dividen en:

- Lábiles.
- Estables.
- Permanentes.

*Células lábiles.* Son células en división constante. Las células proliferan durante toda la vida en condiciones normales para sustituir o reemplazar a las células que se van destruyendo continuamente.

Ejemplo: epitelios que recubren la piel y las mucosas estratificadas como: cavidad bucal, vagina y cuello uterino; los que revisten las mucosas de todos los conductos excretores de las glándulas como: glándulas salivales, páncreas, vías biliares; el epitelio cilíndrico del aparato respiratorio, del tracto gastrointestinal, del útero, las trompas de Falopio; epitelio transicional del tracto urinario y otros.

Estos epitelios mantienen la integridad anatómica, gracias a la migración y proliferación de las células de reserva que renuevan constantemente los elementos perdidos.

Un ejemplo elocuente de esta capacidad de renovación se observa en la mucosa endometrial, que se pierde y se renueva en cada ciclo de aproximadamente 28 días. Cuando se produce la pérdida del epitelio por una lesión pequeña, la proliferación de este a partir de los bordes de la lesión, se efectúa de manera rápida; cuando la lesión es amplia se produce un defecto profundo o úlcera y la renovación epitelial solo llega a su fin cuando el tejido conectivo ha rellenado el defecto.

Se consideran además como células lábiles los órganos hematopoyéticos como: médula ósea, bazo, ganglios linfáticos. En la mayoría de estos tejidos la regeneración se produce a partir de células madres o precursoras, con capacidad de regeneración ilimitada, capaces de seguir varias líneas de regeneración (Fig. 3.50).

*Células quiescentes (o estables).* Muestran normalmente una actividad mitótica escasa, con un nivel bajo de replicación, sin embargo estas células ante ciertos estímulos pueden dividirse rápidamente, son capaces de reconstruir el tejido de que proceden. Se considera que se encuentran en la fase G<sub>0</sub>, del ciclo celular pero pueden ser estimuladas y pasar a la fase G<sub>1</sub>.

A este grupo pertenecen las células parenquimatosas de los órganos glandulares como: hígado, glándulas salivales, glándulas endócrinas; células derivadas del mesénquima como: fibroblastos, osteocitos, condrocitos, músculo liso y células endoteliales vasculares. Es necesario una lesión para que las células se regeneren, por ejemplo en el hígado cuando se realiza una hepatectomía subtotal se regenera en 3 meses, o también después de haber sufrido una lesión tóxica, viral o por agentes químicos. Para conseguir una regeneración organizada, es necesario que se mantenga la armazón o sea el estroma que sirve de sostén a las células parenquimatosas (especialmente la membrana basal) y forme un andamiaje que permita la multiplicación ordenada de las células parenquimatosas.



Figura 3.50. Células lábiles. Células en división constante, a este grupo pertenecen los epitelios y las células hematopoyéticas.

Cuando se destruye la membrana basal las células pueden proliferar, produciéndose masas desorganizadas de células que han perdido su semejanza con la arquitectura inicial. Por ejemplo en la hepatitis viral, la regeneración de los hepatocitos puede hacerse de manera que el lobulillo hepático se reconstruye por completo. En cambio en el absceso hepático que se destruyen los hepatocitos y la trama de tejido conjuntivo va seguido de la formación de una cicatriz.

El tejido conjuntivo y las células mesenquimatosas (fibroblastos, células endoteliales, fibras musculares lisas, condrocitos y osteocitos), son elementos quiescentes que proliferan al producirse una lesión, sobre todo los fibroblastos que proliferan mucho y constituyen la respuesta del tejido conjuntivo a la inflamación (Fig. 3.51).



Figura 3.51. Células quiescentes o estables.

*Células permanentes (no divisibles).* No experimentan división mitótica por estar reprimidos los programas genéticos que participan en esta, no pueden entrar en mitosis en la vida postnatal. A estas células pertenecen la mayoría de las células nerviosas, así como las células miocárdicas y de la musculatura esquelética. Una lesión extensa determina pérdida de la función.

Ejemplo: las neuronas del sistema nervioso central que son destruidas se pierden definitivamente, y son sustituidas por una proliferación de los elementos de sostén del sistema nervioso central (células de la glía). Las fibras de la musculatura esquelética poseen cierto poder de regeneración, que en su mayor parte parece deberse a una transformación de las células satélite que está unida a las vainas del endomisio.

En cuanto al músculo cardíaco, aunque el miocardio posee capacidad regenerativa, esta es limitada y las lesiones más extensas del corazón van seguidas de la aparición de cicatrices de tejido conectivo. Se describen también como células permanentes los conos y bastones de la retina (Fig. 3.52).



Figura 3.52. Células permanentes, no divisibles.

## Recientes avances en la regeneración celular

Muchos son los avances que se han obtenido en los últimos tiempos, acerca de la regeneración celular. Nuevos conceptos de la biología del desarrollo, definidos en los últimos 20 años, han apoyado y ampliado viejos principios sobre la capacidad regenerativa y de reparación tisular de determinadas poblaciones celulares. La utilización de células derivadas de estas poblaciones con el propósito de regenerar o sustituir células dañadas o defectivas y lograr restaurar o establecer la función tisular requerida, constituye la base de la terapia y de trasplante celular propuesta para diversas enfermedades crónicas y defectos genéticos, asociados con la afectación o pérdida de tipos celulares específicos.

Estas células, cuyo potencial regenerativo o generativo es apreciado en la actualidad por su indiscutible valor terapéutico, son denominadas células madre. Una célula madre debe ser clonogénica, capaz de autorenovación ilimitada por divisiones simétricas y bajo condiciones experimentales adecuadas, así como generar células diferenciadas de virtualmente cualquier tipo de tejido. Esta cualidad es conocida como plasticidad de diferenciación, distingue a las células madre pluripotentes con capacidad de diferenciarse al cruzar las fronteras de línea, tejido e incluso capa germinal, de los precursores o progenitores tisulares, que aseguran el recambio celular solo dentro de los límites de su propio tejido de origen; esto ha sido demostrado mediante la realización de experimentos trascendentales relacionados con las células madres y el comportamiento de éstas en condiciones *in vivo* o *in vitro*. Una célula madre posee la capacidad de replicarse y diferenciarse dando lugar a diversos tipos de células de diferentes linajes con características y funciones especializadas como miocitos, neuronas o hepatocitos.

Las células madre se pueden clasificar de tres maneras:

1. Según su potencial de diferenciación en:
  - a) Células totipotenciales.
  - b) Células pluripotenciales.
  - c) Células multipotenciales.
  - d) Células unipotenciales.

El término «totipotencial» (del latín *totus*, que significa completo) hace referencia al potencial que tienen estas células de generar un embrión completo (tejido embrionario y extraembrionario).

«Pluri» (del latín *pluris*, que significa muchos o varios) es utilizado para describir las células madre pluripotentes, que pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo.

Las células madre multipotenciales son aquellas que pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias; por ejemplo, células madre que dan origen a tejidos derivados exclusivamente del endodermo como tejido pancreático o pulmonar.

La última categoría corresponde a las células madre unipotenciales, que corresponden a las células que solo pueden generar células hijas que se diferencian a lo largo de una sola línea celular, tal como su nombre lo refiere (del latín *unus*: uno).

2. Según el tejido de origen, las células madre pueden proceder del embrión o de un organismo adulto, de ahí que se hable de:
  - a) Células madre embrionarias.
  - b) Células madre adultas.

Las células madre embrionarias pueden ser obtenidas a partir de las primeras etapas de formación del embrión cuando el óvulo fecundado es una esfera compacta o mórula. Las células madre se pueden encontrar en la mayoría de los tejidos de un individuo totalmente desarrollado como la médula ósea, el sistema neuronal, el sistema gastrointestinal, el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el hígado, el páncreas y el pulmón.

En un principio se pensó que las células madre adultas estaban predeterminadas a diferenciarse a un tipo celular procedente de su mismo tejido de origen o al menos de su misma capa embrionaria; sin embargo, esta idea ha sido reevaluada por varios grupos de investigadores cuyos estudios sugieren que las células madre adultas son capaces de diferenciarse funcionalmente a células especializadas procedentes de capas embrionarias distintas a las de su origen; incluso, algunos de estos grupos han sido capaces de probar la pluripotencialidad de células madre adultas procedentes de la médula ósea o de sistema nervioso central.

3. Según su capacidad de repoblación tisular *in vivo* en corto, medio o largo plazo de regeneración.

Además de las diferentes clasificaciones que son dadas a las células madre, también generan gran inte-

rés los diferentes modelos de diferenciación celular a los que pueden ser conducidas, desde el modelo convencional célula madre-célula hija, hasta procesos de transdiferenciación, dediferenciación y rediferenciación celular.

Existen cuatro modelos que explican los posibles mecanismos que llevan a las células madres adultas a diferenciarse a células de un tejido diferente al original en respuesta a cambios del microambiente o procesos de reparación tisular:

1. El primer modelo de diferenciación celular es el que una célula progenitora restringida hacia un solo linaje, da origen a células de su misma estirpe.
2. El segundo modelo es la capacidad que tienen las células madre adultas de diferenciarse en progenitores más activos que pueden dar origen a células de linajes celulares diferentes; tal es el caso de la célula madre hematopoyética, la cual puede generar dos progenitores celulares diferentes (progenitor mieloide y progenitor linfoide) que dan origen a su vez a linajes celulares diferentes.
3. En el tercer modelo, conocido como transdiferenciación, las células madre de un tejido particular bajo condiciones de un microambiente diferente al original, adquieren la capacidad de generar células de muy diversos linajes.
4. El último modelo hace referencia a la capacidad que poseen las células maduras de dediferenciarse y rediferenciarse a células del mismo tejido que le dio origen, o a un tejido diferente.

Es así como estos modelos son aplicados en la actualidad para entender el fenómeno de la «plasticidad» que ha sido reconocido en este tipo de células.

La plasticidad de las células madre se reconoce como la capacidad que poseen estas células para generar grupos celulares diferentes a los de su tejido de origen; tal es el caso de la plasticidad identificada en las células madre hematopoyéticas que pueden formar hepatocitos y miocitos en condiciones controladas.

Recientemente un equipo multidisciplinario de Valladolid implantó, por primera vez en España, células madre en el corazón de un hombre de 66 años, aquejado de insuficiencia cardiaca grave a causa de un infarto agudo de miocardio. Las células madre hematopoyéticas habían sido extraídas del mismo paciente por aspiración de la médula ósea. La intención es que estas células pluripotenciales se diferencien en miocardiocitos regenerando de esta manera el tejido cardiaco y contribuyendo a mejorar la función cardiaca del paciente.

Esta terapia experimental lleva a tratar hoy el tema de la cardiomioplastia celular, es decir, la regeneración de un corazón dañado mediante la implantación de células madre. No obstante, en las pruebas clínicas será necesario esperar algunos años para comprobar la evolución de los tejidos cardiacos tratados con estas nuevas técnicas. Aunque actualmente todavía se acepta que todos los esfuerzos realizados hasta ahora para tratar de regenerar un corazón dañado, han obtenido resultados modestos y tampoco la utilización de células madres capaces de convertirse en células cardiacas ha dado resultados suficientemente buenos hasta la fecha.

Se han realizado algunos estudios que plantean incluso que el tejido nervioso es capaz de regenerarse y vemos los experimentos del Programa de Regeneración de Médula Espinal. Project del Hospital Jackson Memorial de Florida, donde ya se aprecia regeneración del órgano a los 30 días de iniciado el proceso. También se han realizado, investigaciones de nervio facial seccionado experimentalmente en ratones y de nervio medial en humanos, los que señalan resultados exitosos al aplicar láser de baja potencia.

Por la acción del láser sobre las células del endotelio vascular se incrementa la actividad mitótica y se producen aceleradamente yemas o brotes de los vasos existentes para la neoformación de microvasos.

Estas consideraciones deben formar parte del concepto actual sobre regeneración tisular y forman parte de los denominados «conceptos genéricos sobre regeneración de tejidos». Todo órgano es capaz de regenerarse y solamente varía el tiempo requerido para lograrlo, y como fue referido en los estudios cardíacos, en las pruebas clínicas será necesario esperar algunos años para comprobar la evolución.

## Resumen sobre el crecimiento y la diferenciación celular

El crecimiento y la diferenciación celular presuponen la integración de numerosas señales celulares. Algunas de estas señales proceden de los factores de crecimiento de estructura polipeptídica, citocinas e inhibidores de crecimiento. Otros provienen de los elementos integrantes de la MEC y actúan a través de las vías de señalización dependientes de las integrinas. Aunque hay vías exclusivas capaces de ser activadas por determinados tipos de receptores. La intercomunicación que existe entre los sistemas de señalización permite que se integren las señales que controlan la proliferación celular y otros fenómenos propiamente celulares.

## La reparación por tejido conjuntivo. Fibrosis

*Definición de cicatrización.* En términos generales se define reparación tisular como la reposición de células dañadas o destruidas, por células similares o diferentes a ellas. Reparación biológica es la capacidad que posee el organismo de repararse a sí mismo.

La destrucción de un tejido acompañada de lesiones tanto de las células parenquimatosas como de la armazón o estroma, se observa en las inflamaciones necrosantes y es algo característica de la inflamación crónica, por tanto la reparación no puede realizarse solo mediante la regeneración de células parenquimatosas, ni siquiera en órganos con capacidad para ello, siendo sustituidas estas células no regeneradas por elementos del tejido conjuntivo lo que produce fibrosis y cicatrización.

Este proceso es parte de la reacción local inespecífica del tejido conectivo vascularizado, su resultado es restituir la continuidad anatómica del tejido lesionado rellenando los defectos con el depósito de sustancia intercelular fibras colágenas, elásticas y glucosaminglucanos.

Popularmente se le adjudica el término cicatrización a una herida cuando sana, pero este proceso es mucho más profundo y complejo de lo que parece e involucra una serie de acontecimientos biológicos. Algunos autores también definen este proceso como reparación mediante tejido conjuntivo, fibroplasia o fibrosis; como la cicatrización de una herida por un tejido que no es completamente restaurado en arquitectura o función, por lo que una cicatriz se puede considerar funcionalmente imperfecta, es importante resaltar que ella cubre el defecto en el tejido y permite que el parénquima residual continúe funcionando. Producida una lesión de tejidos (con o sin solución de continuidad), se pone en marcha un complejo proceso desencadenado por estímulos químicos y físicos iniciados en las células y el medio que las rodea y cuyo resultado final es la reparación del daño tisular.

Para que se produzca reparación es importante que se elimine y descombre el tejido dañado, necrótico o infectado, y esto sólo puede producirlo el mecanismo de la inflamación. Por esto se dice que inflamación y reparación son dos pasos del mismo proceso, pues no puede haber reparación sin inflamación.

La curación consiste en proporciones variables de dos procesos distintos:

1. La regeneración.
2. El depósito de tejido fibroso o formación de cicatriz.

Este proceso es la respuesta tisular a:

- Una herida fundamentalmente en la piel.
- Procesos inflamatorios en órganos internos.
- Necrosis celular en órganos incapaces de regeneración.

Las heridas superficiales, como las cutáneas donde solo se daña el epitelio, pueden curar por regeneración epitelial. Las heridas cutáneas por incisión y escisión que dañan a la dermis, se curan a través de la formación de cicatrices de colágeno. El proceso de cicatrización también se produce en el miocardio o cerebro después de un infarto, el tejido original no se reconstruye y es reemplazado por tejido colágeno.

El proceso de cicatrización desde el punto de vista estructural comprende cuatro fenómenos.

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
2. Migración y proliferación de los fibroblastos.
3. Depósito de MEC.
4. Desarrollo y organización del tejido fibroso también llamado remodelación (Fig. 3.53).

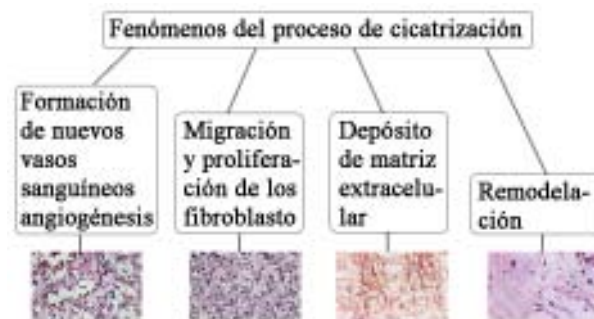


Figura 3.53. Fenómenos del proceso de cicatrización.

La reparación comienza poco después de la inflamación, a veces a las 24 horas sí la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales comienzan a proliferar, de 3 a 5 días se produce un tipo de tejido especializado llamado tejido de granulación. Este término proviene del aspecto blando, granuloso y rosado de la superficie de las heridas, con rasgos histológicos característicos como: la formación de neovasos (angiogénesis) y la proliferación de fibroblastos. Estos nuevos vasos son permeables, y dejan pasar las proteínas y los hematíes al espacio extracelular, por lo que el tejido de granulación reciente suele ser edematoso.



## Angiogénesis

La formación de los vasos sanguíneos se debe a dos procesos:

1. La vasculogénesis, en la que los precursores de las células endoteliales llamados angioblastos, forman la primitiva red vascular durante el desarrollo embrionario.
2. La angiogénesis o neovascularización, en la que los vasos neoformados generan brotes capaces de formar nuevos vasos. Este es un proceso importante y esencial para la inflamación crónica y la fibrosis, para el crecimiento tumoral y para la formación de una circulación colateral.

Para que se desarrollen neovasos capilares durante la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas:

- La degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular.
- Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico.
- Proliferación de las células endoteliales, inmediatamente por detrás del borde de avance de las células que migran.
- Maduración de las células endoteliales, que incluye también a la inhibición del crecimiento y la remodelación en forma de tubos capilares.
- Reclutamiento de las células periendotheliales (incluidos los pericitos de los pequeños capilares y las fibras musculares lisas de los vasos más gruesos) que sirven de sostén a los tubos endoteliales, proporcionando una función celular accesoria al vaso (Fig. 3.54).



Figura 3.54. Etapas del proceso de angiogénesis.

Estos pasos son regulados por las interacciones entre los factores de crecimiento, las células vasculares y la MEC.

## Factores de crecimiento y sus receptores

Aunque hay muchos factores de crecimiento que poseen poder angiogénico, la mayoría de las pruebas indican que el VEGF y las angiopoyetinas son las que desempeñan un papel especial en la vasculogénesis y la angiogénesis.

En la fibrosis intervienen dos procesos:

1. Emigración y proliferación de los vasos en el sitio de la lesión.
2. Depósito de MEC por esas células.

*Proliferación de los fibroblastos.* El tejido de granulación contiene muchos vasos sanguíneos recién formados; el VEGF favorece la angiogénesis, pero también es responsable de un marcado aumento de la permeabilidad vascular. Esto último da lugar a un depósito intenso de proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y la fibronectina del plasma en la MEC y proporciona un estroma provisional para la penetración de los fibroblastos y las células endoteliales.

La migración de los fibroblastos hacia el sitio de la lesión y su ulterior proliferación son desencadenadas por numerosos factores de crecimiento, como el TGF- $\beta$ , PDGF, EGF, FGF, y las llamadas citocinas fibrogénicas, interleucina 1 (IL-1) y TNF- $\alpha$ . Estos factores de crecimiento proceden de las plaquetas, de diversas células inflamatorias y del endotelio activado.

Los macrófagos, son importantes elementos celulares constitutivos del tejido de granulación, al migrar y activarse en la herida, producen desbridamiento, síntesis de matriz y angiogénesis, liberando a su vez citocinas que favorecen la fibroplasia y que activan a los linfocitos para que estos liberen linfocinas tales como: interferones (IFN) e Interleucinas (IL). A manera de retroalimentación, el IFN- $\gamma$  actúa en macrófagos y monocitos induciéndolos a liberar otras citocinas como TNF- $\alpha$  e interleucina responsables de la desaparición de los residuos extracelulares de fibrina y de otras sustancias extrañas que se encuentran en el sitio de la reparación, estas células elaboran también TGF- $\beta$ , FPDGF y el FGF, y por tanto favorecen la migración y proliferación de fibroblastos.

Además de los macrófagos puede haber mastocitos, eosinófilos y linfocitos. Cada una de estas células puede favorecer, directa o indirectamente, la migración y proliferación de los fibroblastos. El TGF- $\beta$  parece ser el

factor de crecimiento más importante que participa en la fibrosis inflamatoria, dada la multitud de efectos que favorecen el depósito de tejido fibroso, es elaborado por la mayoría de las células del tejido de granulación, y produce migración y proliferación de los fibroblastos, mayor síntesis de colágeno y fibronectina, y menor degradación de la MEC por parte de las metaloproteinasas, posee también acción quimiotáctica sobre los monocitos y produce angiogénesis *in vivo*.

*Depósito de la matriz extracelular.* A medida que avanza la reparación, disminuye el número de células endoteliales y de fibroblastos que proliferan. Los fibroblastos adquieren más capacidad de síntesis y depositan mayores cantidades de MEC. Los colágenos fibrilares forman la mayor parte del tejido conjuntivo en los sitios donde hay reparación, además de ser importantes para la resistencia que adquieren las heridas durante su curación. La síntesis de colágeno por los fibroblastos comienza entre el 3ro al 5to día y se mantiene durante varias semanas dependiendo del tamaño de la herida. Muchos de los factores de crecimiento que regulan la proliferación de los fibroblastos, estimulan también la síntesis de la MEC.

La síntesis de colágeno aumenta gracias a varios factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF- $\beta$ ) y a las citocinas (IL-1, IL-4) que son secretadas por los leucocitos y los fibroblastos durante la curación de las heridas. Sin embargo la acumulación final del colágeno depende, no solo de su síntesis, sino también de su degradación. Finalmente el armazón del tejido de granulación se convierte en una cicatriz formada por fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC. A medida que la cicatriz se desarrolla, prosigue la regresión vascular para transformarse finalmente el tejido de granulación ricamente vascularizado en una cicatriz pálida y avascular.

La migración celular es estimulada por el aumento de la permeabilidad vascular causada por la inflamación y por la liberación de prostaglandinas junto a un gradiente de concentración de sustancias quimiotácticas tales como: Factores del Complemento, Interleucina 1, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), TGF- $\beta$ , Factor Plaquetario-4 y productos bacterianos.

Las células endoteliales forman nuevos capilares y los fibroblastos proliferan para favorecer el depósito de colágeno, que es la proteína predominante de la cicatriz.

Las finas fibras de colágeno neoformadas se unen mediante entrecruzamiento con las fibras de colágeno preexistente en el borde de la herida y poco a poco se remodelan, engruesan y organizan siguiendo las líneas

de tensión de la herida, incrementando por ende la potencia tensil de la cicatriz. A la semana, la herida adquiere solo el 3 % de su potencia, a las tres semanas 20 % de su resistencia final y a los tres meses adquiere 80 % de resistencia.

La degradación del colágeno durante la cicatrización comienza en fase temprana con gran actividad durante la inflamación. La acumulación de la matriz durante la cicatrización ocurre por un equilibrio entre el depósito de material nuevo y su degradación.

*Remodelación tisular.* Para que el tejido de granulación sea sustituido por una cicatriz es necesario que se produzcan cambios en la composición de la MEC. Algunos factores del crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas del tejido conjuntivo modulan la síntesis y activación de las metaloproteinasas, enzimas que sirven para degradar estos componentes de la MEC y cuya actividad depende de los iones de zinc. Las metaloproteínas son colagenasas intersticiales, que descomponen a los colágenos fibrilares de los tipos I, II y III; gelatinasas (o colagenasas de tipo IV), que degradan al colágeno amorfo y la fibronectina; estromelicinas, que actúan sobre diversos componentes de la MEC, como los proteoglucanos, la laminina, fibronectina; y el grupo de las metaloproteinasas de la matriz unidas a la membrana, que son proteasas asociadas a la superficie celular. Estas enzimas son producidas por: fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales. y su secreción es inducida por ciertos estímulos como: los factores de crecimiento (PDGF, FGF), las citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), la fagocitosis y los estreses físicos, e inhibidas por el TGF- $\beta$  y los esteroides. Las colagenasas descomponen al colágeno.

Siendo el resultado final de síntesis y degradación, la remodelación de la armazón o trama del tejido conjuntivo, característica importante en la inflamación crónica y en la reparación de las heridas (Fig. 3.55).

Desde el punto de vista morfológico, tanto macroscópico como microscópico existen diferencias entre el tejido de granulación y la cicatrización fibrosa.

El tejido de granulación macroscópicamente se observa de aspecto edematoso, vascularizado, de color rojizo y al examen histológico está constituido por una proliferación de vasos sanguíneos y de fibroblastos. Cuando ya se ha producido la cicatrización fibrosa como es el caso del infarto antiguo del miocardio el área lesionada se observa de color blanquecino avascular y al examen histológico está constituido por tejido conectivo fibroso (Fig. 3.56).



Figura 3.55. Principales tejido de granulación y la cicatrización fibrosa.

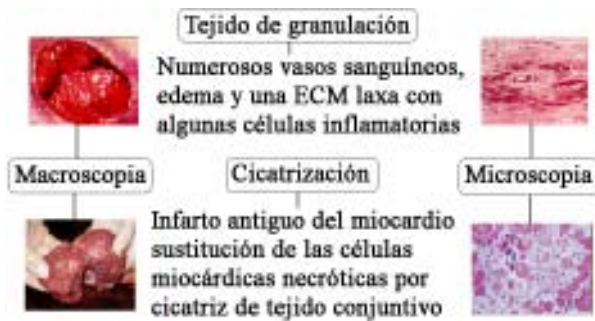


Figura 3.56. Tejido de granulación.

## Curación de las heridas

La curación de las heridas es un fenómeno complejo pero ordenado, que comprende varios procesos.

- Inducción de un proceso inflamatorio agudo desencadenado por la lesión inicial.
- Migración y proliferación de las células parenquimatosas y elementos del tejido conjuntivo.
- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y tejido de granulación.
- Síntesis de las proteínas de la MEC (matriz extracelular) y depósito de colágeno.
- Remodelación de los componentes de los tejidos conjuntivo y parenquimatoso).
- Contracción de la herida.
- Adquisición de la resistencia por la herida.

La curación de las heridas de la piel nos servirá para ilustrar los principios generales de la curación de las heridas que son aplicables a todos los tejidos, aunque

cada órgano tiene células especializadas que proporcionan alguna especificidad de órgano a los fenómenos de la curación.

Desde el punto de vista estructural el proceso de cicatrización o curación se divide en 2 formas que son:

1. Curación o cicatrización por primera intención.
2. Curación o cicatrización por segunda intención.

*Curación por primera intención* (heridas con bordes aproximados). También conocida como cicatrización por primera intención o simple. Se produce en heridas quirúrgicas limpias y asépticas, con pérdidas de tejido pequeñas, los bordes de la herida aproximados por la sutura, quedando un espacio estrecho entre ellas ocupado por un coágulo que contiene fibrina y hematíes; la deshidratación forma la costra que cubre la herida aislando el tejido lesionado del exterior:

- A las 24 horas aparecen neutrófilos en los bordes de la incisión que se dirigen hacia el coágulo de fibrina. Los rebordes epidérmicos seccionados se engruesan al multiplicarse las células basales,
- A las 24 a 48 horas, los espines de células epiteliales de los bordes migran y proliferan en los bordes dérmicos de la incisión, depositando los elementos integrantes de la membrana basal según desplazamiento. Finalmente se fusionan en la línea media por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial delgada y continua.
- Al tercer día los neutrófilos son sustituidos en gran parte por macrófagos.
- El tejido de granulación invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión, los bordes contienen ya fibras colágenas, al principio están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre la epidermis.
- Al quinto día el espacio de la incisión se ha llenado de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. Las fibrillas de colágeno son más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal, obteniéndose una arquitectura bien desarrollada con una superficie queratinizada.
- En la segunda semana se deposita colágeno, hay proliferación de fibroblastos, desaparece en gran parte el infiltrado, edema y vasos, comienza a palidecer la herida, se acumula colágeno en el sitio de incisión y van desapareciendo los conductos vasculares.

- Al final del primer mes. La cicatriz está formada por un tejido conjuntivo celular sin infiltrado inflamatorio y cubierto por una epidermis íntegra, los anejos destruidos en la línea de incisión se pierden definitivamente. A partir de este momento aumenta la resistencia elástica de la herida, pero se necesitan meses para que esta sea máxima.

Aunque las lesiones cutáneas curan completamente se produce una cicatriz densa de tejido conectivo, y puede que el resultado final no sea perfecto desde el punto de vista funcional. Los anejos epidérmicos no se regeneran y en la malla de colágeno mecánicamente eficiente, situado en la zona dérmica no lesionada, persiste una cicatriz densa de tejido conjuntivo (Fig. 3.57).

*Curación o cicatrización por segunda intención o compleja (heridas con bordes separados).* Cuando la destrucción de células y tejidos es mayor, con grandes pérdidas, se observa en: Infartos, quemaduras profundas, úlceras inflamatorias, abscesos y heridas que dejan grandes defectos, el proceso de reparación es más complicado, el denominador común de todos estos casos es un gran defecto tisular que es necesario rellenar.

La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir del todo la arquitectura inicial, para conseguir la reparación completa es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante, esta se conoce como unión secundaria o curación por segunda intención.

La cicatrización por unión secundaria se caracteriza por:

1. Existe más fibrina, residuos necróticos y exudados, que deben ser eliminados, por lo tanto la reacción inflamatoria es mayor.
2. Se forma mayor cantidad de tejido de granulación. Cuando se produce un gran defecto en los tejidos profundos, como una víscera, el tejido de granulación con sus numerosos leucocitos depuradores de residuos, se encarga totalmente del cierre de la herida, porque el drenaje superficial es imposible.
3. Uno de los aspectos que más distingue la curación por unión primaria de la secundaria es el fenómeno de retracción de la herida, que ocurre en las grandes heridas superficiales, conocido también como contracción al que se debe en gran parte el cierre de la discontinuidad del tejido, por aproximación de sus bordes; se plantea que se debe a miofibroblastos alterados que poseen características ultraestructurales de las fibras musculares lisas (Fig. 3.58).

Que una herida cure por primera o por segunda intención depende de la naturaleza de la herida. Cuando la lesión es por primera intención el tejido lesionado se sustituye por un tejido estructural y funcional semejante al de origen en la mayoría de los casos; en aquellas lesiones amplias que afectan órganos sin posibilidad de que exista la regeneración celular, se produce una sustitución por tejido cicatricial con el objetivo de rellenar el defecto. Las diferencias entre estos dos tipos de cicatrización atendiendo a sus características histológicas están representadas en la (Fig. 3.59).

Aspectos morfológicos de la cicatrización por primera intención

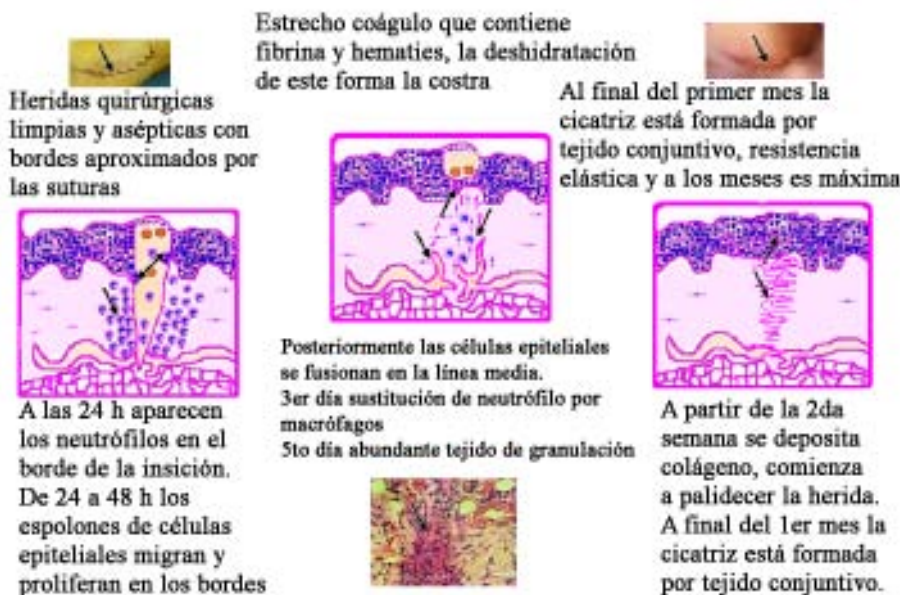


Figura 3.57. Aspectos morfológicos de la cicatrización por primera intención.



Figura 3.58. Diferencias entre la cicatrización por unión primaria y secundaria.

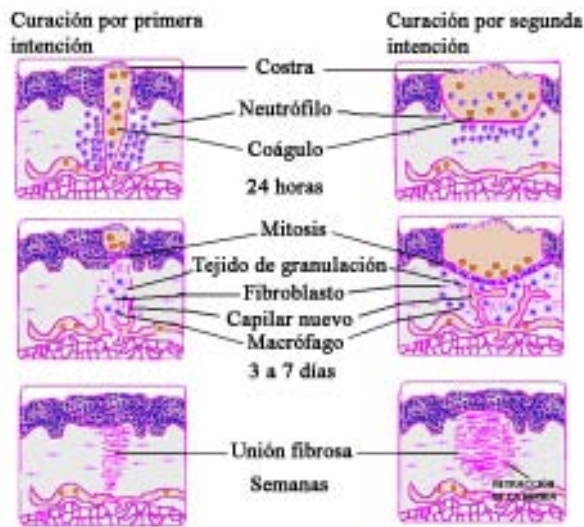


Figura 3.59. Fases de la curación de las heridas por primera y segunda intención.

### Contracción de la herida: red de miofibroblastos-fibronectina

Aproximación de bordes por miofibroblastos: ocurre a lo largo de la herida y no, a lo ancho. Es más intensa en cicatrizaciones secundarias y en heridas infectadas. La contracción de la herida se caracteriza por un movimiento centrípeto de los bordes de la herida que se da como resultado de la propiedad

contráctil de ciertos fibroblastos en el tejido de granulación, denominados miofibroblastos.

Los miofibroblastos presentan microfilamentos intracitoplasmáticos y son morfológicamente, antigénicamente, y químicamente parecidas a las células del músculo liso. Los miofibroblastos del tejido de granulación son estimulados por el músculo liso para realizar esta contracción. Estos se han encontrado en cicatrices hipertróficas y queloides y en el tejido afectado por desórdenes fibrocontráctiles, aunque estas células normalmente desaparecen una vez cicatrizada la herida. Estas células se adhieren a los tejidos aledaños y entre ellos por medio de sus microfilamentos contráctiles intracelulares a las glicoproteínas (fibronectina) de la membrana celular creando una unión tanto funcional como estructural.

### Resistencia de las heridas

Se pudiera preguntar cuánto tiempo tarda una herida cutánea en conseguir su máxima resistencia, y qué sustancias contribuyen a esa resistencia. Cuando a la semana se retiran las suturas la resistencia de la herida es de un 10 % aproximadamente de la que tiene la piel íntegra, pero luego aumenta rápidamente en las cuatro semanas siguientes. Después, durante el tercer mes, aproximadamente que sigue a la producción de la herida, la resistencia sigue aumentando, aunque más lentamente, y finalmente alcanza una meseta que supone alrededor del 70 al 80% de la resistencia elástica que tiene la piel intacta, y que puede permanecer así durante toda la vida. La recuperación de la resistencia elástica se consigue porque la producción de colágeno supera a su degradación en los dos primeros meses y por las modificaciones estructurales que experimentan las fibras colágenas (entrecruzamientos, mayor tamaño de las fibras), cuando más adelante se interrumpe la síntesis del colágeno.

Resumiendo, la curación de las heridas cutáneas, como modelo de reparación tisular, es un proceso dinámico y variable. Se divide generalmente en tres fases:

1. Fase de inflamación (precoz y tardía).
2. Formación de tejido de granulación y reepitelización.
3. Contracción de la herida con depósito de MEC y remodelación tisular.

Las heridas cutáneas simples curan por primera intención y las heridas cutáneas grandes curan por

segunda intención, generando una cantidad considerable de tejido cicatricial. Los distintos mecanismos que se producen en momentos diferentes provocan la liberación de señales químicas, que sirven para modular ordenadamente la migración, proliferación y diferenciación de las células, así como la síntesis y degradación de las proteínas de la MEC; estas proteínas influyen directamente sobre los fenómenos celulares y regulan la reactividad celular a los factores solubles del crecimiento.

## Resumen de los aspectos morfológicos de la cicatrización en sus diferentes etapas

Se caracteriza por las 4 etapas:

1. Actividad celular.
2. Neoformación vascular.
3. Depósito de sustancia extracelular.
4. Maduración de la cicatriz.

*Actividad celular.* Proliferación de fibroblastos.

*Neoformación vascular.* Hay proliferación vascular que alcanza el máximo a los 4 a 6 días posteriormente van desapareciendo durante semanas o meses caracterizan la cicatrización por segunda intención.

*Depósitos de sustancias extracelular.* Síntesis y secreción de diversas sustancias con diferentes funciones y posteriormente los fibroblastos secretan sustancia colágena.

*Maduración de la cicatriz.* Debe aportar tensión y elasticidad a los tejidos se obtiene por abundante cantidad de fibras colágenas.

## Importancia de la regeneración y de la cicatrización

Permite la sustitución del tejido lesionado por un tejido estructural y funcional semejante al de origen en la mayoría de los casos, en aquellas lesiones amplias que afectan órganos sin posibilidad de que exista la regeneración celular, se produce una sustitución por tejido cicatricial con el objetivo de rellenar el defecto.

## Cicatrización anormal

La curación de las heridas puede complicarse, si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación. Estas anomalías se dividen en tres grupos.

1. Formación deficiente de la cicatriz.
2. Formación excesiva de los componentes de la reparación.
3. Aparición de contracturas.

*La formación insuficiente de tejido de granulación o del agarre de una cicatriz puede causar dos complicaciones:*

- Dehiscencia.
- Ulceración.

*Dehiscencia:* es la separación de los planos anatómicos previamente suturados de una herida. Cuando se refiere particularmente a la pared abdominal, y la separación de sus planos es parcial, encontrándose las vísceras cubiertas por la piel y el peritoneo se denomina eventración. Cuando la separación de los planos es completa y hay exposición de vísceras se conoce como evisceración. La dehiscencia de la herida, es más frecuente en las operaciones quirúrgicas sobre el abdomen ejemplo: en intestino, estómago.

*Ulceración:* es frecuente en los miembros inferiores, sobre todo en pacientes con trastornos circulatorios (aterosclerosis periférica) y en la diabetes mellitus.

La formación excesiva de los elementos que intervienen en el proceso de reparación, también puede causar complicaciones en la curación de las heridas. Cuando se acumulan cantidades excesivas de colágeno, se producen cicatrices hipertróficas, estas se deben a trastornos en el proceso normal de cicatrización, por estructura desordenada y por depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular, estas cicatrices pueden ser de aspecto tumoral, llamadas queloides o cicatrices hipertróficas.

El queloide se produce por una sobreproducción de tejido fibroblástico en el conjuntivo de la dermis que crece y separa los bordes epidérmicos con anormal metabolismo del colágeno y anormal producción de fibras colágenas. La causa del desarrollo del queloide no está claramente establecida. La formación de queloides depende al parecer de una predisposición individual y por razones no conocidas es más frecuente en sujetos de la raza negra.

Otra alteración de la curación de heridas es la formación excesiva de tejido de granulación que sobresale sobre la piel o mucosa circundante e impide realmente la reepitelización, esto se conoce como granulación exuberante. La granulación excesiva hay que eliminarla por cauterización o extirparla quirúrgicamente, esta proliferación excesiva de tejido

de granulación se observa en: el granuloma piógeno, epulis de la mucosa oral, carúncula en la mucosa uretral.

Raras veces las lesiones traumáticas o las cicatrices de una incisión van seguidas de proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo, estas lesiones se denominan desmoides o fibromatosis agresiva. La retracción del tamaño de una herida, es parte del proceso de la curación normal, cuando este proceso se exagera hablamos de contractura, que acaba produciendo deformidades de la herida y de los tejidos circundantes.

Las contracturas tienden a aparecer en las palmas de las manos, en las plantas de los pies y cara anterior del tórax, se producen generalmente después de quemaduras graves y pueden llegar a comprometer los movimientos de las articulaciones, cuando se produce contracción excesiva sobre una articulación. Trapdoor en heridas curvas, el tejido dentro de la herida se levanta por efecto de la contracción (Fig. 3.60).



Figura 3.60. Aspectos anormales de la reparación de las heridas.

## Factores locales y generales que influyen en la curación de las heridas

### Generales

*Nutrición* influye en la curación de las heridas, puede alterarse el proceso de cicatrización y particularmente la actividad celular y la síntesis de colágeno en las deficiencias de proteínas, carbohidratos, zinc y vitaminas A, B y C. El riesgo de dehiscencia aumenta en pacientes con hipoalbuminemia. La cicatrización es-

tará afectada en pacientes con pérdida de peso reciente de 15-25 % de su peso corporal inicial con disminución de proteínas.

*Estado metabólico*, puede alterar la curación de las heridas como en la diabetes mellitus, que se acompaña de retraso en la curación, tiene una influencia indirecta deletérea sobre la cicatrización por su efecto sobre la disminución de la perfusión microvascular de los bordes y todos los otros procesos relacionados con la hiperglucemia especialmente si esta se encuentra sin control. En presencia de un paciente controlado, la frecuencia de complicaciones sobre todo en intervenciones gastrointestinales, no tienen diferencia estadística significativa con los normales. También influyen en este proceso otros trastornos metabólicos como: el hipertiroidismo, hipotiroidismo, etc, que alteran el proceso de cicatrización y que generalmente son de causa multifactorial.

*Estado circulatorio*. La deficiente circulación tornará más lento el proceso cicatricial. Un riego sanguíneo insuficiente por aterosclerosis o por alteraciones de las venas puede modificar la curación de las heridas.

*Hormonas*. En la práctica clínica, los glucocorticoides, poseen efectos antiinflamatorios sobre varios componentes de la inflamación y la fibroplasia. Los corticoides, inhiben la migración y marginación de los leucocitos, alteran la respuesta inflamatoria, favorecen la acción colagenolítica y disminuyen la producción de colágeno, además interfieren con la epitelización y detienen la neovascularización. Las hormonas, como los glucocorticoides, poseen efectos antiinflamatorios sobre varios componentes de la inflamación y la fibroplasia.

Existen otros factores sistémicos:

- **Edad.** Todas las etapas del proceso de cicatrización declinan progresivamente con la edad.
- **Raza.** En la raza negra existe una alta predisposición a cicatrización anormal con queloides.
- **Peso.** El tejido adiposo, que es abundante en el excesivo peso, es el más vulnerable de todos los tejidos al trauma y a la infección, por su restringido aporte sanguíneo.
- **Deshidratación.** En la deshidratación se aminora la oxigenación sanguínea, lo que entorpece el metabolismo celular y la excreción hormonal.
- **Factores Adversos.** En buenas condiciones generales de salud, toda herida debe cicatrizar.

Existen factores que en ocasiones modifican o dificultan este proceso dentro de estos podemos mencionar:

- Tabaquismo: Los efectos nocivos del tabaco se manifiestan a nivel de la microcirculación sobre: las células endoteliales, plaquetas, coagulación y arterias.
- Alcoholismo crónico: Produce malnutrición, alteración de la síntesis proteica y retraso de la migración celular.
- Quimioterapia: estas drogas alteran la síntesis de DNA y RNA, la división celular y la síntesis de proteínas. Su efecto negativo en la cicatrización es en la fase proliferativa; Radioterapia: tiene efectos agudos inflamatorios y efectos crónicos de isquemia que alteran el proceso de cicatrización.

## Locales

*Infección:* es la causa aislada más importante de retraso de la curación. Considerando que la infección impide la normal cicatrización, y que tanto los microorganismos que se encuentran en el paciente como en el personal médico, quirófanos y áreas hospitalarias constituyen una amenaza; la prioridad principal es mantener una técnica estéril y aséptica para evitar infecciones.

*Factores mecánicos* como la movilización precoz de las heridas, pueden retrasar la curación.

*Cuerpos extraños.* Se considera cuerpo extraño todo lo que el organismo detecte como extraño, o el sistema inmunológico del huésped lo vea como ajeno, tal es el caso de bacterias, el hilo de sutura, fragmentos de vidrio, acero, hueso constituyen obstáculos para la curación.

*Tamaño, la localización y la clase de herida* influyen en la curación afrontamiento incorrecto de los bordes de la herida (Fig. 3.61).

## Alteraciones funcionales

Las alteraciones funcionales dependen de los daños permanentes; algunas se resuelven con una recuperación casi absoluta de la estructura y la función normales, la lesión y la respuesta inflamatoria producen una cicatriz residual, que aunque la cicatrización sea funcionalmente imperfecta, permite al parénquima restante seguir funcionando con mayor o menor actividad. En cambio cuando la cicatriz es grande o está situada en órganos vitales como el corazón en el infarto agudo del miocardio, el tejido fibroso no solo representa la pérdida de la función del músculo afectada, sino que puede producir alteraciones permanentes para el miocardio residual sobrecargado.

## Importancia médica del proceso reparativo

El éxito de la cicatrización, siempre que se pueda actuar sobre la causa que produzca el proceso, está determinado por la presencia de un entorno favorable a nivel local y general, que permita al organismo restablecer las condiciones previas al tejido lesionado.

A pesar de que la respuesta de un tejido ante la agresión inducida o traumática es repararse a través de un proceso de inflamación, regeneración, proliferación fibroblástica y remodelación, existen una serie de aspectos que influyen y caracterizan esta reparación y que son de gran interés sobre todo en el ámbito quirúrgico.

En la mayoría de los casos el cirujano y el equipo que labora en su entorno juega un papel fundamental en crear las condiciones necesarias para lograr una cicatrización satisfactoria y con el mínimo de tejido afectado para ello, este debe ser manipulado con suavidad, evitando: desecación, trauma por separación excesiva, ligaduras enérgicas y en masa que involucra extensas áreas de tejido y que puede llevar a la necrosis o muerte tisular, o espacios muertos en el cierre de la herida que permiten la acumulación de suero o sangre que favorecen el crecimiento de microorganismos infecciosos.

Es de vital importancia que a la hora de ser tratado, las curas se realicen teniendo en cuenta todas las medidas de asepsia y antisepsia. La desbridación de tejidos desvitalizados y la eliminación de cuerpos extraños es fundamental para evitar o resolver procesos infecciosos en las heridas, evitar la propagación de la sepsis e incluso la adquisición de otro microorganismo por contaminación, ya que una curación por unión primaria como es el caso de la incisión quirúrgica, sino se toman todas estas medidas se puede contaminar, aumentar la pérdida de tejido y convertirse en una curación por unión secundaria, lo que determinaría que el proceso inflamatorio y / o reparativo sea mayor con una evolución prolongada del paciente.

## PREGUNTAS DE AUTOCONTROL

1. Mencione las causas que producen inflamación ejemplificando cada una de ellas.
2. ¿Cómo se clasifica la inflamación según el tiempo de evolución y cuáles son los aspectos morfológicos de estos procesos?



3. Mencione los cambios hemodinámicos que se producen en el proceso inflamatorio.
4. Diga cuáles son los principales mediadores químicos que intervienen en el proceso inflamatorio y cuál es la acción que realizan.
5. Paciente con un cuadro de diarreas, fiebre y dolor abdominal, cae en shock y fallece se le diagnostica una Colitis membranosa o pseudomembranosa. ¿Qué alteraciones morfológicas usted pudiera encontrar?
6. Paciente que presenta fiebre, dolor torácico y una colección localizada de pus enclavada en el pulmón derecho. ¿Qué diagnóstico usted haría y que alteraciones morfológicas encontraría?
7. Paciente que al realizarle una gastroduodenoscopia presenta una solución de continuidad, defecto o excavación localizada en la primera porción duodenal. ¿Qué proceso presenta y que complicaciones se pudieran producir en este?
8. Un paciente con un infarto del miocardio que sobrevive al mismo. De acuerdo a la regeneración celular. ¿Qué tipo celular sería el afectado y que características tienen estas? De acuerdo con proceso de cicatrización. ¿Qué tipo de cicatrización se produciría y cuáles serían sus características?
9. Paciente operado de apendicitis aguda. ¿Qué tipo de cicatrización se produce y cuáles son sus características?
10. Cite los procesos de cicatrización anormal que usted conoce. ¿En qué consisten estos?
11. ¿Cuáles son los factores relacionados con el huésped que pueden intervenir en el proceso de reparación?
12. Existen una serie de factores locales y generales que se asocian con el proceso de reparación: indique con una V las que considera verdaderas y con un F las que considera falsas.

\_\_\_\_\_ La presencia de cuerpos extraños es un factor local en el proceso de cicatrización reparación.

\_\_\_\_\_ Los trastornos inmunológicos influyen en este proceso.

\_\_\_\_\_ Los trastornos nutricionales no influyen en el proceso de cicatrización.

\_\_\_\_\_ La diabetes mellitus influye en el proceso de cicatrización reparación.

\_\_\_\_\_ La coaptación de los bordes no influye en este proceso.

\_\_\_\_\_ En el proceso reparativo intervienen factores como: estado nutricional y estado inmunológico.

\_\_\_\_\_ La regeneración parenquimatosa es la sustitución de las células dañadas por otras.

\_\_\_\_\_ En la inflamación solo participan fenómenos celulares.

\_\_\_\_\_ La cicatrización por primera intención se produce en las lesiones traumáticas con objetos romos.

\_\_\_\_\_ La insuficiencia de oxígeno retarda el proceso reparativo.

13. Marque con una X las posibles evoluciones de la cicatrización que se pueden producir en un paciente que ha sufrido un accidente y ha tenido lesiones por fricción del tórax y el antebrazo.

\_\_\_\_\_ Cicatrización por primera intención.

\_\_\_\_\_ Formación de queloide.

\_\_\_\_\_ Cicatrización por segunda intención.

14. Paciente de 45 años de edad que acude al médico con fiebre, dolor en hemitórax derecho diagnosticándose un absceso pulmonar, diga:

a) Agente etiológico que con mayor frecuencia produce este proceso.

b) Atendiendo a la inflamación, qué clasificación se utiliza para su estudio.

c) Características macroscópicas.

d) Características Histológicas.

e) Evolución de este proceso.

f) Atendiendo al proceso de reparación que tipo de cicatrización se produce

g) Diga dos características de este proceso.

15. Paciente de 76 años al que se le realiza diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, de este proceso diga:

a) Clasificación etiológica.

b) Clasificación atendiendo al tipo de inflamación.

c) Características fundamentales histológicas de la lesión que se produce.

d) Tipo de cicatrización que se produce y principales características de la misma.

16. Identifique con una X la respuesta correcta: Atendiendo al poder de regeneración:

Las células hepáticas pertenecen a:

\_\_\_\_\_ Células permanentes

\_\_\_\_\_ Células lábiles

\_\_\_\_\_ Células estables

El epitelio escamoso estratificado del cuello uterino pertenece a:

\_\_\_\_\_ Células permanentes

\_\_\_\_\_ Células lábiles

\_\_\_\_\_ Células estables

Las neuronas pertenecen a:

- \_\_\_\_\_ Células permanentes
- \_\_\_\_\_ Células lábiles
- \_\_\_\_\_ Células estables

17. De acuerdo com el tema inflamación-reparación, coloque la letra que le corresponde en la columna A en la columna B, sobran elementos en la columna B.

- | A                           | B   |
|-----------------------------|---|
| a- Fagocitosis              | ___ Colección de detritus celulares y neutrófilos                               |
| b- Marginación              | ___ Engloban las bacterias.   |
| c- Absceso                  | ___ Inflamación granulomatosa   |
| d- Inflamación crónica      | ___ Manguitos perivascu-lares   |
| e- Cicatrización secundaria | ___ Cicatrización anor mal.   |
| f- Inflamación aguda        | ___ Predominio de eosinó-filos.   |
| g- Ampolla                  | ___ Puede haber contrac-tura o retracción.                                      |
| h- Infección por virus      | ___ Líquido translúcido con escasas células.                                    |
| i- Célula estable           | ___ Respuesta proliferativa.  |
| j- Queloide                 | ___ Orientación periférica de los leucocitos a lo largo del endotelio vascular. |
|                             | ___ Modificaciones anató-micas vasculares y exudativas.                         |
|                             | ___ Osteocitos y fibroblastos.  |

18. Paciente de 43 años que ingresa por presentar dolor en epigastrio intenso, rebelde a tratamiento, que al practicársele un Rx de esófago, estómago y duodeno le diagnostican una úlcera péptica crónica. De este proceso diga:

- a) Como se define la lesión.
- b) Aspectos morfológicos macroscópicos que se pueden observar.
- c) Aspectos morfológicos histológicos.

19. Paciente que después de una intervención quirúrgica, presentó dehiscencia de la sutura e infección de la herida por estafilococo, atendiendo a sus conocimientos de este proceso diga:

- a) Tipo de cicatrización que se produjo.
- b) Características de la misma.
- c) Factores que influyen en este proceso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alvarado MA. Cicatrización de los procedimientos quirúrgicos en endodoncia. Venezuela, 2001-2002 e-mail: alealvaradomaso@cantv.net.
- Anderson WAD, Scotty TM. Synopsis of Pathology. 10ma ed. St Louis: The C.V. Mosby Company; 1980.
- Awad ZT, Puri V, LeBlanc K, Stoppa R, Fitzgibbons RJ Jr, Iqbal A, et al. Mechanisms of ventral hernia recurrent after mesh repair and a new proposed classification. *J Am Coll Surg.* 2005;201:132-140.
- Barbul A, Regan MC. Biology of Wound Healing. In Fisher JA. *Surgical Basic Science.* St. Louis, Mosby-Yearbook, 1993. Pp 67-89.
- Bauer JJ, Harris MT, Gorfine SR, KreeI I. Rives-Stoppa procedure for repair of large incisional hernias: experience with 57 patients. *Hernia.* 2002;6:120-123.
- Bonner JC. Osornio-Vargas AR, Badgett A. Differential proliferation of rat lung fibroblasts induced by the platelet-derived growth factor-AA, -AB, and -BB isoforms secreted by rat alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5:539.
- Borrajero MI, Fernandez Brito JE, Rivero AJ, Cabrera AJ, Paramio RA, Garrido MC y cols. Elementos de Anatomía Patológica General. Texto Provisional, Cuba, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Docencia Médica Superior, 1982. Pp. 106-161.
- Calderón W: Heridas y Suturas. En: W. Calderón y A. Yuri (eds). *Cirugía Plástica.* Santiago, Sociedad de Cirujanos de Chile 2001. Cap. 8. Pp. 135-145.
- Capote CA, Robinson RI, Díaz AL, Sarrias PC, Sondón FM, Sans PN, et al. Manual Introductorio. *Morfofisiopatología Humana I.* 2007;89-101.
- Castellanos J, Díaz L, Gay O. Medicina en odontología. 2a edición. México: Editorial El Manual Moderno; 2002.
- CD. Proyecto Policlínico Universitario. Patología general. 2005. Video clases de la asignatura Patología General.
- Cicatrización Cutánea. Manual de Cirugía Plástica. Sociedad Española de Cirugía Plástica. [www.secpre.org](http://www.secpre.org).
- Cirugía Plástica Esencial. Plasticidad de las células madre adultas. 2005: [www.stemcells.nih.gov/infoCenter/itemCellBasics.asp](http://www.stemcells.nih.gov/infoCenter/itemCellBasics.asp).
- Cocks RA, Chang TY, Rainer TH. Leucocyte L-Selectina is up-regulated after mechanical trauma in adults. *J Trauma* 1998; 45 (1): 1-7.
- Cohen IK, Diegelman RF, Crossland MC. Cuidado y Cicatrización de heridas. *Principios de Cirugía.* Interamericana Mc Graw Hill.1995; 287: 309.
- Cooper GM. *The Cell: A molecular Approach.* Washington, ASM Press, 2000.
- Cosío BG. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 15 – 23.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología Estructural y Funcional.* 6ta. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, España,2000. Pp. 53-119.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología Estructural y Funcional.* 7ma. Ed. McGraw-Hill-Interamericana, España,2006. Pp. 87-117.
- Darnell J, Lodish H, Baltimore D. *Biología celular y molecular.* 2da edición. Edición Omega SA, Barcelona 1993.
- Diehl AM, Rai RM. Regulation of signal transduction during regeneration. *FASEB J.* 1996; 10:215.
- Donado M. *Cirugía bucal. Patología y técnica.* 2.ª edición. Barcelona: III Masson; 2001.
- Encuentro internacional sobre cicatrización 22-II-2007. En este foro se discutirán los últimos avances en investigación relacionados con la cicatrización y sus soluciones terapéuticas.
- Faries PL, Simon RL, Martella AJ, Lee MJ, Machiedo GW. Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J Trauma* 1998; 44(6): 1031-1036.

- Fauler J, Tsikas D, Holch M. Enhanced urinary excretion of leukotriene-E<sub>4</sub> by patients with multiple trauma with or without adult respiratory distress syndrome. *Clin Sci* 1991; 80: 497-504.
- Fausto N. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *FAS(3) J.* 1995; 9:1527.
- Felzani Ricardo. Cicatrización de los tejidos con interés en cirugía bucal. Revisión de la literatura. 2005: 43;3.
- Ferguson M, Whitby D, Shah M, et al. Scar Formation: The Spectral Nature of Fetal and Adult Wound Repair. *Plast Reconstr Surg* 1996, 97:854.
- Gailit J, Clark RA. Wound repair in the context of extracellular matrix (review). *Curr Opin Cell Biol.* 1994;6:717.
- Ganong W. Fisiología médica. 18.ª edición. México: Editorial El Manual Moderno; 2002.
- García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C. Respuesta a la agresión: Valoración e implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva* 1997;21:13-28.
- Garrett S. Periodontal regeneration around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996; 1: 621-66.
- Gay C. Cirugía periapical. En: Canalda C, Brau E. editores. Endodoncia. Barcelona. Masson. 2001: 300-321.
- Glat P, Longaker M. Wound Healing. En: Aston S, Beasley R, Thorne CH. Plastic Surgery. Nueva York: Lippincott-Raven, 1997;capítulo 1.
- Goris RJ, Boekhurt TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-1115.
- Goya T, Morisaki T, Torisu M. Immunologic assessment of host defense impairment in patients with septic multiple organ failure: relationship between complement activation and changes in neutrophil function. *Surgery* 1994; 115: 145-155.
- Granick M, Long Ch, Ramasastry S. (ed). Wound Healing: State of the Art. Clinics in Plastic Surgery. Philadelphia, WB Saunders. 1998; 25:3.
- Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM.. Stem cells of the alveolar epithelium. *Lancet.* 2005;366:249-60.
- Gulbins H. *Heart Surgical Forum.* 2002; 5:28-34.
- Hunt T. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophages. *Surgery.* 1984. 96(1):48-54.
- Hunt T K, Williams H: Cicatrización e Infección de heridas. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Mc Graw Hill Interamericana. 1997;589:605.
- Inoue M, Kratz G, Hagerstrand A. Collagenase expression is rapidly induced in wound-edge keratinocytes after acute injury in human skin, persist during healing, and stop at reepithelization. *J Invest Dermatol;* 1995;104: 479.
- Ishikawa K, Tanaka H, Matsuoka T, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto H. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia. *J Trauma* 1998; 44 (6): 1047-1055.
- Juliano R L, Haskill S: Signal Transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol.* 1993;120: 577.
- Karlma B, Matsumoto S, Higashi H, Hilsushima R. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Molecular Medicine Today* 1999; 3: 123-132.
- Kawakami M, Kaneko N, Anada H, Terai CK, Okada Y. Measurement of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha levels in tissues and plasma after thermal injury in mice. *Surgery* 1997; 121: 440-448.
- Körbling, M. y Zeev, E. Adult Stem Cells for Tissue Repair. *N Engl J Med.* 2003;349: 570-582.
- Körbling, M. y Zeev, E. Modelo de de-diferenciación y re-diferenciación. *N Engl J Med.* 2003;349: 570-582.
- Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchetti J, et al. Organ failure, infection and systemic inflammatory response syndrome re associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1998; 45(5): 900-906.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular cell biology.* 4ta ed. New York. W.H.Freeman 2000.
- Lo CJ, Cryer HG, Fu M, Rosalo F. Regulation of macrophage eicosanoid generation is dependent on nuclear factor kB. *J Trauma* 1998; 45 (1): 19-24.
- March CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to Gram negative bacterial infection. In *The Sepsis Syndrome.* Clinics in Chest Medicine 1996; 17(2): 183-193.
- Mast B A. Reparación Biológica en otros tejidos. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Mc Graw Hill. Interamericana. 1997;535:550.
- Mishima S, Xu D, Lu Q, Deitch EA. The relationships among nitric oxide production, bacterial translocation and intestinal injury after endotoxin challenge in vivo. *J Trauma* 1998; 44(1): 175-182.
- Moreno-Egea A, Torralba JA, Girela E, Corral M, Bento M, Cartagena J, et al. Immediate, early, and late morbidity with laparoscopic ventral hernia repair and tolerance to composite mesh. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2004;14:130-5.
- Novedades en Odontología (2003). Plasma rico en factores de crecimiento. Recuperado el 27 de mayo del 2003 en [www.clpadros.es/noved.htm](http://www.clpadros.es/noved.htm)
- Odontologica.com (2003). Gel de plasma rico en plaquetas acelera y aumenta el crecimiento óseo. Recuperado el 28 de mayo del 2003 en <http://www.webodontologica.com>
- Ogilvie R F. Histopatología. 5ta.ed.México: Interamerica S.A; 1960.
- Orlic D. *Pediatr Transplant.* 2003;7:86-88.
- Paladines O. La Herida Quirúrgica. Texto de Cirugía. Poligráfica. 1999;133:146.
- Pequeñas lesiones benignas en la encía podrían mejorar su salud.2007: Fuente: [www.ada.org](http://www.ada.org).
- Phillips L. Wound Healing. Clinics in Plastic Surgery. Philadelphia. 2003;30:1.
- Quaini F. *N Engl J Med.* 2002; 346:5-15.
- Rafii S. *Semin Cell Dev Biol.* 2002; 13:61-67.
- Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *Faseb J.* 1994; 8:823.
- Raspall G. Cirugía maxilofacial. España: Editorial Médica Panamericana; 1997.
- Rodríguez-Pardo V. Células madre. Conceptos generales y perspectivas de investigación. *Revista de la Facultad de Ciencias Pontificia Universidad Javeriana.* 2005;10:5-14.
- Rohrich R, Robinson J. Wound Healing. *Select Read Plast Surg.* 1999; 9:1-40.
- Sailer H, Patarola G. Atlas de cirugía oral. España: III Masson; 1999.
- Schumpelick V, Klinge U, Junge K, Stumpf M. Incisional abdominal hernia: the open mesh repair. *Langenbecks. Arch Surg.* 2004;389:1-5.
- Simon SI, Burns AR, Taylor AD, Gopalan PR, Lynan EB, Skler LA, Smith CW. L selectin (CD62L) cross linking signals neutrophil adhesive functions via Mac-1 (CD11b/CD18) b 2-integrin. *J Immunol* 1995; 155(3): 1502-1514.
- Spindler KP, Kuhn JE, Dunn W, Matthews CH, Harrell FE, Dittus RS. Reading and Reviewing the Orthopaedic Literature: A Systematic, Evidence-based Medicine Approach. *American Academy of Orthopedic Surgeons.* 2005;13:4
- Steed D. Wound Healing. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia, WB Saunders. 2003: 83;3.
- Stokke T, Burchardi H, Hensel J, Hörl WH. Experimental studies on the adult respiratory distress syndrome. Effects of induced DIC, granulocyte and elastase in mini pigs. *Eur J Clin Invest* 1985; 15: 415-421.
- Thornton FJ, Barbul A. Cicatrización en las Vías Gastrointestinales. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Mc Graw Hill Interamericana. 1997;553:568.
- Tyrone J, Mustoe T. Fundamentos de la Curación de Heridas. En:

- Weinzwieg J.(ed). Secretos de la Cirugía Plástica. 1ra Edición (traducción). México: McGraw-Hill Companies, 2001. Cap. 1. Pag. 2-7.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... Crit Care Med 1997; 25(2): 372-374.
- Vries Reilingh TS, Van Geldere D, Langenhorst B, De Jong D, Van Der Wilt GJ, Van Goor H, et al. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques. Hernia. 2004;8:56-9.
- Wang MH, Dieterflad H, Feist W, Brade H, Kusumoto S, Rietschel ET, Ueber AJ. Inhibition of endotoxin induced interleukin-6: production by synthetic lipid A partial structures in human peripheral blood mononuclear cells. Infection and Immunity 1991; 59(12): 4655-4664.
- White MB, Barbul A. Principios Generales de la Cicatrización. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica Mc Graw Hill Interamericana. 1997; 515:527.
- Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, Numasaki M, Ueda S, et al. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. J Immunol. 2004;172:1266-72.

# Trastornos metabólicos

## CONTENIDO

Trastornos metabólicos. Definición. Trastornos metabólicos locales y generales. Formas congénitas y adquiridas.

Trastornos metabólicos de los minerales. Calcio. Hipercalcemia. Clasificaciones Calcificaciones patológicas, Tipos. Patogenia.

Trastornos metabólicos de los carbohidratos. Diabetes Mellitus. Definición. Tipos. Patogenia. Aspectos morfológicos generales.

Trastornos metabólicos de las proteínas. Amiloidosis. Definición Formas. Aspectos morfológicos. Alteraciones funcionales.

Trastornos metabólicos de los lípidos. Definición. Tipos. Lipidosis generalizada. Aterosclerosis. Definición. Tipos de lesión ateromatosa. Evolución de la Aterosclerosis.

## OBJETIVO

Identificar los trastornos metabólicos, atendiendo a su clasificación y diferenciación según Patogenia.

## Introducción

El metabolismo corporal es el conjunto de reacciones químicas, catalizadas por enzimas, que permiten a las células y los tejidos mantener la vida.

Los procesos metabólicos culminan con la transformación de compuestos orgánicos, con liberación de energía y eliminación de sus desechos, o en la síntesis de otros compuestos orgánicos que se incorporan al organismo.

Son múltiples las enfermedades que afectan al metabolismo y como parte de estos trastornos, se producen alteraciones estructurales de células y tejidos o deficiencias funcionales de naturaleza compleja que pueden producir graves daños y muerte celular o del sujeto, cuando afectan órganos vitales.

## Definición

Son las alteraciones que se producen en el organismo por trastornos en alguno de los metabolitos, y esta afectación puede producirse al nivel de células y tejidos, de vasos o en el plasma.

Las enfermedades metabólicas se clasifican según su extensión en localizadas y generalizadas dependiendo de que se afecte un órgano específico ó varios órganos;

Teniendo en cuenta su origen se clasifican en congénitas y adquiridas: Congénitas son aquellas que las se nace y casi siempre se debe a un trastorno enzimático, y adquiridas aquellas que se presentan posteriormente al nacimiento; y según el metabolito afectado se clasifican en trastornos de los minerales, pigmentos, lípidos, carbohidratos y proteínas (Fig. 4.1).

## Clasificación de las enfermedades metabólicas según su extensión

Según su extensión se clasifican en locales y generales. Los trastornos locales se deben a trastornos que afectan solo una estructura u órgano, como en la colesterosis que es un trastorno en el metabolismo de los lípidos que afecta la vesícula biliar; por el contrario se consideran generales aquellos que afectan a varios órganos como la diabetes mellitus.



Fig. 4.1. Clasificación de las enfermedades metabólicas según su extensión, origen y metabolito afectado.

### Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen

Cualquier factor o nutriente del organismo, puede ser afectado por un trastorno metabólico y, de acuerdo con su origen, estos trastornos se dividen en congénitos y adquiridos.

Las formas congénitas son en su inmensa mayoría, deficiencias enzimáticas de carácter genético, que se transmiten casi siempre de forma recesiva. La falta de actividad enzimática puede ser debida a tres causas fundamentales:

1. Ausencia total de una enzima catalizadora.
2. Enzima presente, pero con alteraciones en la secuencia estructural de los aminoácidos que impiden la acción enzimática.
3. Presencia de la enzima, pero falta de acción por presencia de inhibidores o falta de copuladores.

La presencia de una anomalía enzimática hereditaria producirá un bloqueo en una vía metabólica, cuyas consecuencias pueden ser:

1. Aumento del sustrato en sangre y a veces en orina.
2. Disminución del producto, también en sangre y en orina.
3. Bloqueos secundarios de otras vías metabólicas por un aumento del sustrato.
4. Trastornos funcionales y estructurales de diferentes tejidos y células (Fig. 4.2).

### Características generales de los trastornos metabólicos congénitos y adquiridos

Las glucogenosis son un ejemplo típico de enfermedades metabólicas congénitas, que produce grave

daño celular y déficit funcional, en cualquiera de sus variantes, en la cual el glucógeno, al no ser metabolizado por la enzima correspondiente, se acumula en el citoplasma de la célula muscular, cardíaca, hepática, renal u otras, e interfiere seriamente el funcionamiento de estos órganos (Fig. 4.3).

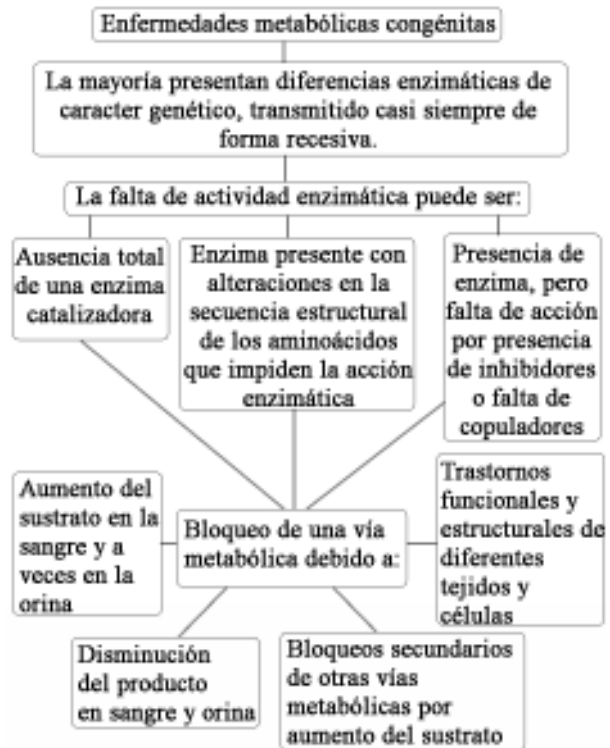


Fig. 4.2. Enfermedades metabólicas congénitas. Causas y consecuencias



Fig. 4.3. Características generales de las enfermedades congénitas y adquiridas.

Los defectos metabólicos adquiridos se deben a la interacción entre el organismo y el ambiente, no determinan alteraciones del genoma y en su mayoría pueden ser prevenidos o curados. Se dividen en *carenciales*, cuando existe déficit de algún nutriente o cofactor determinado, y en *tóxicos*, cuando interviene algún factor nocivo, de origen exógeno o endógeno. Comprende un grupo numeroso de procesos.

Los tóxicos de origen endógeno son elementos producto del propio metabolismo, que normalmente se eliminan, y no producen daño, pero en determinadas circunstancias los mecanismos de transformación o eliminación fallan y estos se acumulan.

Las sustancias tóxicas exógenas son extraordinariamente variadas y pueden ser de origen medicamentoso o industrial y un grupo considerable que es de origen bacteriano.

La acción de una sustancia, ya sea exógena o endógena, que se comporta como tóxico, puede interferir diversas funciones celulares y producir daño.

Los trastornos metabólicos de origen carencial comprenden los déficits vitamínicos, como el raquitismo, el escorbuto, el beri-beri, o de otra naturaleza como el bocio coloide o la osteoporosis.

## Trastornos metabólicos de los minerales

Los minerales y sus compuestos, pueden ser importantes elementos como causa de trastorno metabólico, aunque estas alteraciones casi siempre son secundarias a deficiencias hormonales, enzimáticas, vitamínicas, etc. Estos trastornos pueden afectar al calcio, fósforo, hierro, zinc y magnesio.

## Trastornos metabólicos del calcio

El calcio es un componente fundamental del cuerpo humano, donde cumple importantes funciones. La primera es la formación de hueso, mediante el fenómeno de la osificación de la matriz osteoide, que elaboran las células óseas. También interviene, como elemento ionizado, en la coagulación de la sangre y en el mantenimiento de la excitabilidad normal del músculo. El metabolismo del calcio está en estrecha relación con el del fósforo, por lo que las alteraciones de uno repercuten en el otro.

La hormona paratiroidea, la calcitonina y la vitamina D tienen como función principal favorecer la absorción, el metabolismo y la excreción del calcio en el organismo.

Existen múltiples procesos en los que el calcio plasmático aumenta y produce hipercalcemia, o disminuye y da origen a la hipocalcemia.

**Hipercalcemia.** La hipercalcemia se define como niveles elevados de calcio iónico en la sangre, es la causa de la calcificación metastásica y también acentúa la calcificación distrófica. Existen cuatro causas principales en los grupos de pacientes que presentan hipercalcemia.

1. Aumento de la secreción de hormona paratiroides (PTH), con la consiguiente reabsorción ósea, como en el hiperparatiroidismo debido a tumores paratiroides y en la secreción ectópica de PTH por tumores malignos.
2. Destrucción de tejido óseo, en tumores primarios de la médula ósea como: mieloma múltiple y leucemia; en cuadros de metástasis óseas difusas como: cáncer de mama, cáncer de próstata; cuando se produce metabolismo óseo acelerado como: enfermedad de Paget; o en casos de inmovilización.
3. Trastornos relacionados con la vitamina D como la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis (los macrófagos activan un precursor de la vitamina D) y la hipercalcemia idiopática de la infancia (síndrome de Williams), caracterizada por una sensibilidad anómala frente a la vitamina D.
4. Insuficiencia renal, que causa la retención de fosfato, con hiperparatiroidismo secundario.

Otras causas menos frecuentes son la intoxicación por aluminio, que se observa en pacientes sometidos a diálisis renal crónica, y el síndrome de la leche y alcalinos, que se debe a la ingestión excesiva de calcio y de antiácidos absorbibles como la leche o el carbonato cálcico.

**Hipocalcemia.** La hipocalcemia es un trastorno motivado por niveles muy bajos de calcio iónico en la sangre, lo cual origina serios trastornos de la función muscular como tetanias, e irritabilidad extrema de los músculos. Se debe casi siempre a una hipofunción paratiroidea, a graves trastornos en la ingestión o absorción del calcio, deficiencias de vitamina D, e insuficiencia renal crónica.

## Calcificaciones patológicas

La calcificación patológica implica un depósito anormal de sales de calcio, junto con cantidades más pequeñas de hierro, magnesio y otras sales minerales. Es un proceso frecuente, que se observa en diversas afecciones patológicas. Existen dos formas de calci-

ficación patológica. Cuando el depósito se presenta localmente en tejidos no viables o muertos, es decir en tejidos previamente lesionados, se conoce como *calcificación distrófica*, en estos casos los niveles séricos de calcio son normales y no existen trastornos en su metabolismo. Por el contrario, el depósito de sales de calcio en tejidos vivos, no lesionados, se conoce como *calcificación metastásica* y casi siempre refleja un trastorno en el metabolismo del calcio, con hipercalcemia.

**Calcificación distrófica.** Esta alteración se observa en áreas de necrosis (coagulativa, caseosa o licuefactiva) y también en focos de necrosis enzimática de la grasa, por lo que se puede ver en la tuberculosis, infartos, abscesos, entre otros procesos. La calcificación es casi inevitable en los ateromas de la aterosclerosis avanzada. También se desarrolla con frecuencia en las válvulas cardíacas lesionadas o envejecidas, como se observa en la estenosis calcificada de la válvula aórtica. Cualquiera que sea el lugar de depósito, las sales de calcio aparecen macroscópicamente como gránulos o grumos blancos y finos, a menudo percibidos como depósitos arenosos.

**Morfología.** Histológicamente, con la tinción habitual de hematoxilina y eosina, las sales de calcio tienen un aspecto basófilo, granular amorfo y, a veces, grumoso. Pueden ser intracelulares, extracelulares o ambas. Con el paso del tiempo, se puede formar hueso *heterotópico* en el foco de calcificación. En ocasiones puede dar lugar a configuraciones laminadas, denominadas *cuerpos de psamoma* debido a su parecido con los granos de arena. El meningioma y algunos cánceres papilares como tiroides y ovario, desarrollan con frecuencia cuerpos de psamoma. Cuando las sales de calcio se almacenan a lo largo de las finas espículas de asbesto en el pulmón, surgen concreciones, creando formas exóticas, en forma de cuentas de rosario (Fig. 4.4).

**Patogenia.** En la calcificación distrófica, la vía final común es la formación de mineral de fosfato de calcio cristalino en forma de una apatita similar a la hidroxiapatita del hueso. El proceso tiene dos fases principales: iniciación (o nucleación) y propagación; ambas pueden producirse a nivel intracelular y extracelular. La iniciación de la calcificación intracelular se produce en las mitocondrias de células muertas o agonizantes que acumulan calcio. Los iniciadores de la calcificación distrófica extracelular son los fosfolípidos localizados en vesículas unidas a la membrana, en el cartílago y el hueso, se conocen como

vesículas de matriz, y en la calcificación patológica derivan de la degeneración o de células envejecidas. La calcificación distrófica es con frecuencia causa de disfunción orgánica. Esto es lo que ocurre en el caso de la enfermedad valvular calcificada y en la aterosclerosis.

### Calcificación metastásica

Esta alteración puede producirse en tejidos normales siempre que haya hipercalcemia.



Fig. 4.4. Formas de calcificación distrófica.

La calcificación metastásica puede producirse en todo el organismo, pero afecta principalmente a los tejidos intersticiales de la mucosa gástrica, riñones, pulmones, arterias sistémicas y venas pulmonares. Aunque las localizaciones son muy diferentes, todos estos tejidos pierden ácido y, por tanto, presentan un compartimiento alcalino interno que les predispone a la calcificación metastásica. En todas estas localizaciones, las sales de calcio se parecen morfológicamente a las descritas en la calcificación distrófica. Así, pueden aparecer como depósitos amorfos no cristalinos o bien, en otras ocasiones, como cristales de hidroxiapatita. En general, las sales minerales no causan ninguna disfunción clínica, pero a veces una afectación masiva de los pulmones produce alteraciones radiográficas acentuadas y déficit respiratorios. Los depósitos masivos en el riñón (nefrocalcinosis) pueden causar, con el tiempo, lesión renal (Fig. 4.5)

### Calcinosis

La calcinosis consiste en la deposición de sales de calcio en la piel, tejido celular subcutáneo, músculos y tendones. Las vísceras no se afectan.



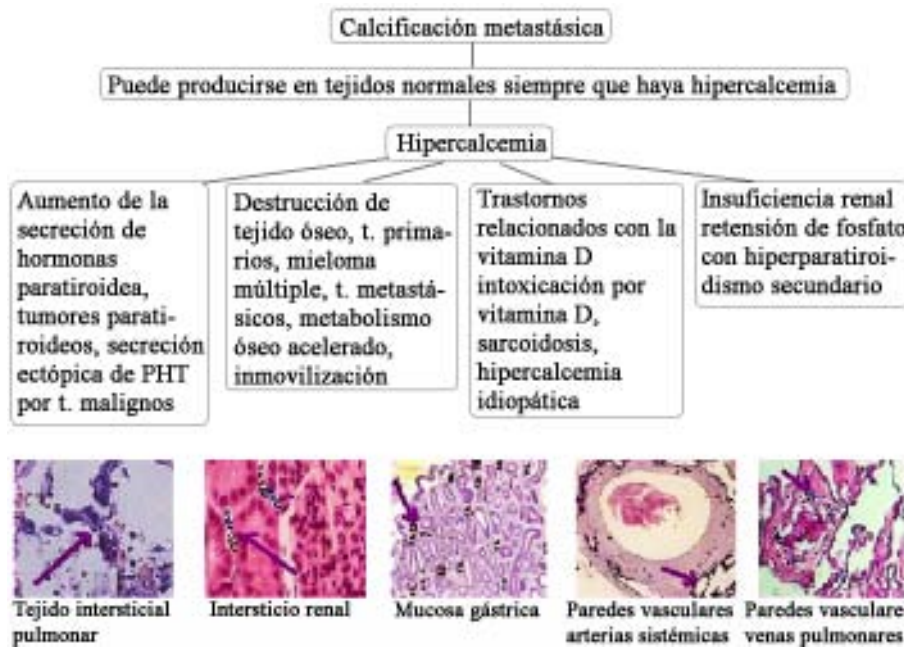


Fig. 4.5. Hipercalcemia. Causas y formas de calcificación metastásica.

La forma generalizada es grave y lleva a grandes limitaciones. No se conoce su causa. El aspecto de estas calcificaciones es el de masas amorfas de sales de calcio, con reacción inflamatoria reactiva a células gigantes, linfocitos e histiocitos.

Esta forma afecta a personas jóvenes en las cuales la paratiroides y el calcio sérico son normales.

## Trastornos metabólicos de los pigmentos

### Pigmentos. Definición

Los pigmentos son sustancias con color, algunas de las cuales son constituyentes normales de las células como la melanina, mientras que otras son anormales y se acumulan en las células sólo en circunstancias especiales. Una variedad importante de los trastornos metabólicos son las alteraciones producidas por los pigmentos, sustancias de diferente composición química, que imparten color a células, tejidos y líquidos biológicos.

### Clasificación

Los pigmentos se dividen en exógenos, si proceden del exterior del organismo, y endógenos, sintetizados

o producidos en el metabolismo de diferentes sustancias por nuestro propio organismo (Fig. 4.6).

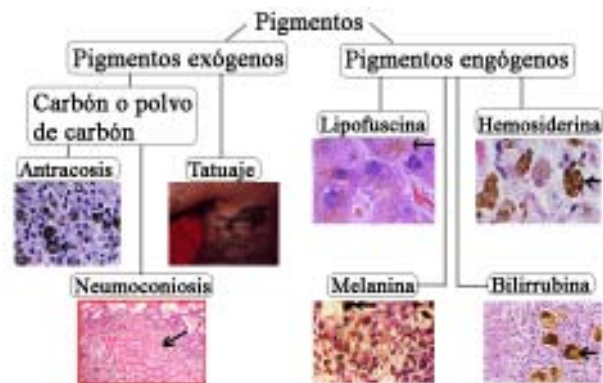


Fig. 4.6. Clasificación de los pigmentos. Ejemplos de pigmentos exógenos y endógenos.

**Exógenos.** El *pigmento exógeno* más común es el *carbón o polvo de carbón*, que es un contaminante del aire prácticamente universal en la vida urbana moderna. Al inhalarse es recogido por los macrófagos alveolares y transportado a través de los vasos linfáticos, hacia los ganglios linfáticos de la región tráqueobronquial. Las acumulaciones de este pigmento ennegrecen los tejidos de los pulmones (*antracosis*) y los ganglios linfáticos afectados. La antracosis generalmente no produce alteraciones funcionales.

En los mineros del carbón y en las personas que viven en ambientes muy contaminados, los agregados del polvo de carbón pueden inducir una reacción fibroblástica, e incluso un enfisema, ocasionando una

enfermedad pulmonar grave conocida como *neumoconiosis del trabajador del carbón*.

El *tatuaje* es una forma de pigmentación exógena localizada de la piel. Los pigmentos inoculados son fagocitados por los macrófagos dérmicos, en donde residen durante el resto de la vida de la persona. Los pigmentos no provocan habitualmente ninguna respuesta inflamatoria. Se puede producir la acumulación de otros depósitos como: sales de plata, de bismuto y otros metales como plomo, mercurio, lo que es poco frecuente.

**Endógenos.** Dentro de estos se encuentra la lipofuscina, es un pigmento insoluble, conocido como lipocromo, pigmento del “desgaste natural” o pigmento del envejecimiento. La lipofuscina está compuesta por polímeros de lípidos y fosfolípidos que forman complejos con proteínas, lo que sugiere que deriva de la peroxidación lipídica de los lípidos polinsaturados de las membranas subcelulares, este pigmento no es dañina para las células ni sus funciones. Su importancia reside en que es el signo revelador de la lesión por radicales libres y la peroxidación lipídica.

En los cortes tisulares, aparece como un pigmento amarillo-parduzco, finamente granular, intracitoplásmico y, a menudo, perinuclear. Se observa en las células que experimentan cambios regresivos lentos, y es especialmente notable en el hígado y el corazón de pacientes ancianos, o pacientes con malnutrición grave y caquexia por cáncer.

**Melanina.** Es un pigmento endógeno, de color pardonegruzco, que se forma cuando la enzima tirosinasa cataliza la oxidación de la tirosina a dihidroxifenilalanina en los melanocitos. La melanina es el único pigmento endógeno de color pardo negruzco. Puede dar lugar a alteraciones morfológicas, tanto por su ausencia o disminución como por el aumento de su depósito.

El albinismo es una afección hereditaria que se caracteriza por la ausencia total o parcial del pigmento melánico en la piel. El aspecto de estos enfermos es característico, debido a la despigmentación general de la piel, cejas, pestañas, ojos y cabellos. En la capa basal de la epidermis existen los melanocitos (células formadoras de pigmentos) en número normal, pero estas células no fabrican la melanina debido al déficit hereditario de tirosina.

El aumento de melanina se produce generalmente en forma localizada, y se presenta en diferentes lesiones que van desde las llamadas efélides o pecas, a manchas entre varios milímetros a 5 cm, de color “café

con leche” en la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen”.

Se denomina cloasma a alteraciones pigmentarias en placas, en áreas extensas y que frecuentemente se presentan en la cara, especialmente durante la gestación.

Una pigmentación melánica generalizada puede producirse también en la insuficiencia suprarrenal crónica o enfermedad de Addison.

La alteración más importante en relación con las células productoras de la melanina, es el melanoma, que es una neoplasia maligna que crece localmente y produce metástasis múltiples.

Los pigmentos endógenos en su mayoría son derivados de hemoproteínas, como la hemoglobina y los citocromos. Las alteraciones más importantes de estos pigmentos, son las producidas por la hemosiderina, que es un pigmento que se debe a una acumulación anormal de hierro por desintegración de sales de hierro, formándose un compuesto soluble llamado ferritina y uno insoluble que es la hemosiderina, que da lugar a dos tipos diferentes de alteraciones conocidas como hemosiderosis y hemocromatosis. La hemosiderina es un pigmento cristalino o granular, de color amarillo oro a pardo. En las células se almacena en asociación con una proteína, la apoferritina, formando micelas de ferritina. La ferritina es un constituyente de la mayor parte de los tipos celulares. Cuando existe un exceso local o sistémico de hierro, la ferritina forma gránulos de hemosiderina, que se pueden ver con facilidad con el microscopio óptico.

**Hemosiderina.** El exceso de hierro hace que la hemosiderina se acumule dentro de las células y tejidos, que puede ser localizada o como un trastorno sistémico. La hemosiderosis localizada se debe a pequeños focos de hemorragia o congestión severa de órganos con destrucción de hematíes. Un ejemplo de hemosiderosis localizada es la congestión pasiva crónica pulmonar y hepática, donde existe localmente destrucción de hematíes con depósito de hemosiderina en macrófagos, nombrándose a estos macrófagos pigmentados en el pulmón “células de la insuficiencia cardíaca.

**Hemosiderosis.** Siempre que existan causas para una sobrecarga sistémica de hierro, la hemosiderina se deposita en muchos órganos y tejidos proceso que se conoce como hemosiderosis. Es la forma generalizada y se observa un depósito de hemosiderina en el

hígado, el bazo, los ganglios y la médula ósea y se debe a: 1) exceso de la absorción de hierro de la dieta por la mucosa intestinal; 2) la utilización incorrecta del hierro; 3) a una destrucción continuada de hematíes en anemias hemolíticas y 4) transfusiones de sangre a repetición. En la hemosiderosis generalizada, primeramente se observa el depósito de hemosiderina en las células reticuloendoteliales de los órganos afectados. Con la acumulación progresiva, las células parenquimatosas de todo el organismo (principalmente en el hígado, páncreas, corazón y órganos endocrinos) se pigmentan, pudiendo presentarse en otras localizaciones como la piel y las glándulas salivales.

El hierro puede visualizarse en los tejidos mediante la reacción histoquímica del azul de Prusia, en la que el ferrocianuro potásico incoloro es convertido por el hierro en ferrocianuro férrico de color azul-negro.

En la mayor parte de los casos de hemosiderosis sistémica, el pigmento no lesiona las células parenquimatosas ni deteriora la función del órgano.

## Hemocromatosis

### Definición

Es el más importante de los trastornos metabólicos de los pigmentos. Es una enfermedad transmitida genéticamente, con un carácter autosómico recesivo y se caracteriza por una tríada clínica consistente en cirrosis pigmentaria, diabetes y pigmentación bronceada en la piel. Es producida por un gran acumulo de pigmento férrico de tipo hemosiderina, que afecta el hígado, el páncreas, el bazo y el corazón. Es más frecuente en el sexo masculino en una proporción de alrededor 9:1, y su escasa frecuencia en el sexo femenino se ha relacionado con la pérdida periódica de hierro en la menstruación.

### Patogenia

En la hemocromatosis no se ha podido demostrar categóricamente el mecanismo mediante el cual se produce el trastorno del metabolismo del hierro. Se han propuesto varias hipótesis, como es el aumento de la absorción del hierro por la mucosa duodenal, o la ausencia de una proteína del jugo gástrico llamada gastroferrina, que regula la absorción de hierro y finalmente un aumento de la síntesis de hierro en los tejidos. Este tipo de hemocromatosis es conocida como idiopática o primaria, ya que un exceso de hierro

parenteral, producen lesiones muy semejantes, conocidas como hemocromatosis exógena o secundaria.

### Aspecto morfológico

Las lesiones anatómicas son producidas por grandes acúmulos de hemosiderina. El hígado aparece moderadamente aumentado de volumen y peso, presenta un color pardo achocolatado, con su superficie nodular difusa y los nódulos presentan diferentes tamaños, desde pocos milímetros hasta 1cm. Al corte, se observa aumentado en consistencia, con tejido conectivo en bandas que rodean los nódulos pardos achocolatados. El aspecto general, es el de una cirrosis a nódulos finos. En el estudio microscópico se observa abundante depósito de pigmento de hemosiderina en las células hepáticas, células de Kupffer, en los tractos fibrosos y en las áreas de colapso o necrosis, en la reacción de azul de Prusia (coloración de Pers) se tiñe de color azul.

En el páncreas se observa el mismo color pardo achocolatado del hígado, aunque en menor intensidad, estando presente el depósito de hemosiderina en células acinares, en los conductos y en los islotes de Langerhans. Estas alteraciones se acompañan de moderada fibrosis intersticial. No se ha podido demostrar que la presencia de hemosiderina en las células produzca la diabetes. Se observa el pigmento de hemosiderina en las células reticuloendoteliales del bazo y los ganglios; en la piel, el color bronceado se debe al aumento de melanina en la capa basal y no al escaso pigmento de hemosiderina que se observa en el corion (Fig. 4.7).

**La bilirrubina** es el principal pigmento que se encuentra en la bilis. Procede de la desintegración de la hemoglobina pero no contiene hierro. Su formación y excreción normales son vitales para la salud y su aumento por encima de 2 a 3 mg por 100 mL de suero, produce coloración amarillenta de piel y

mucosas, llamada ictericia. Son diferentes los trastornos de la bilirrubina que producen ictericia, y pueden citarse los siguientes: producción excesiva del pigmento, como en las anemias hemolíticas, que dan lugar a los llamados ícteros hemolíticos; obstrucción del paso de la bilirrubina conjugada desde los hepatocitos al intestino, produciendo la llamada ictericia obstructiva; fallo de hepatocito en el metabolismo de la bilirrubina, a consecuencia de una hepatitis, un daño tóxico o un déficit enzimático, lo que origina la llamada ictericia hepatocelular (Fig. 4.8).

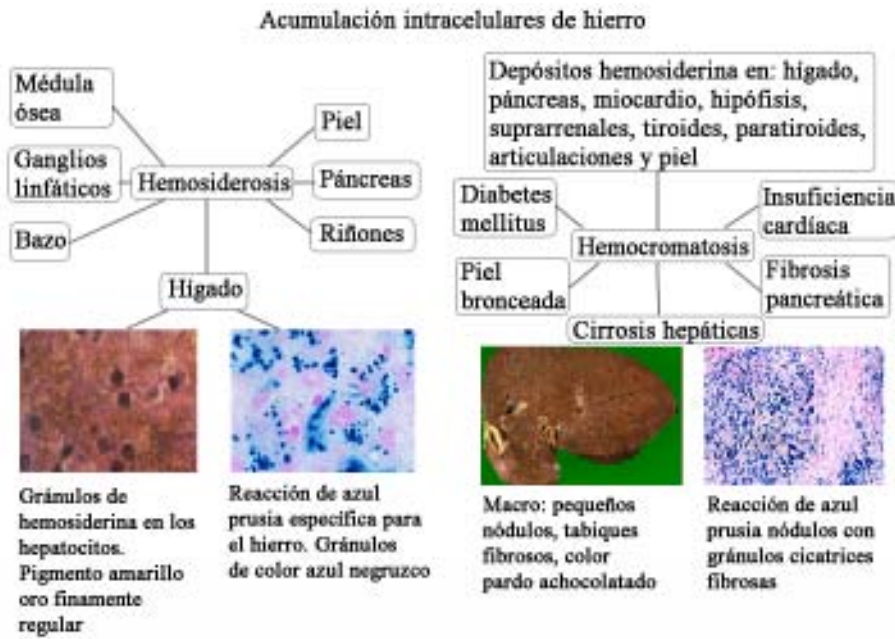


Fig. 4.7. Procesos que se producen por acumulación intracelular de hierro.

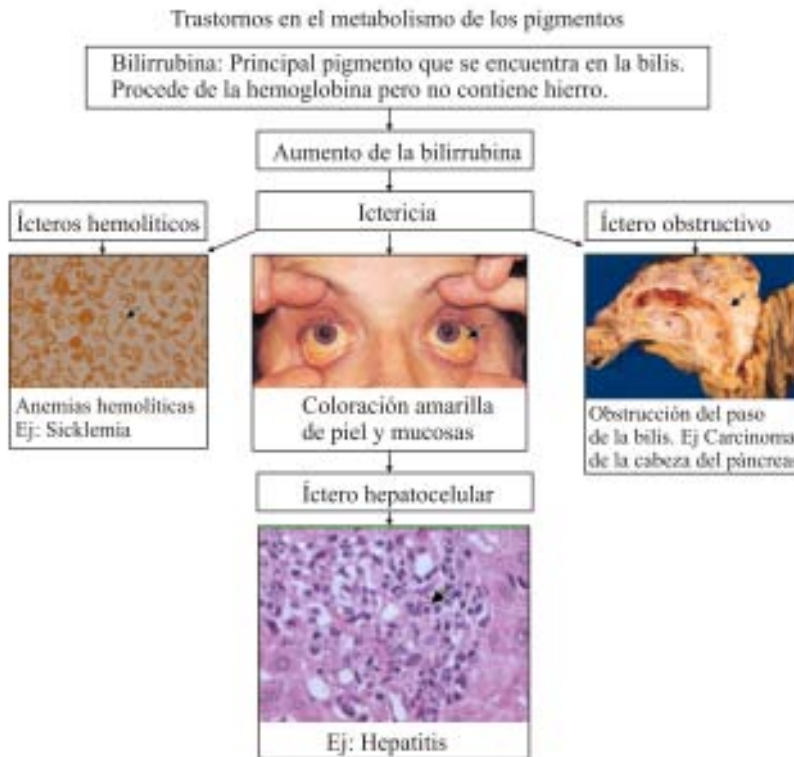


Fig. 4.8. Trastornos en el metabolismo de la bilirrubina. Diferentes tipos de ícteros.

### Trastornos metabólicos de los carbohidratos

Los carbohidratos constituyen una importante fuente de alimentación para el hombre y en su metabolismo observamos que pueden pasar a la sangre como monosacáridos (glucosa, galactosa, etc.); pueden

almacenarse en forma de glucógeno y pueden transformarse en grasas mediante la lipogénesis.

El más importante de los carbohidratos es la glucosa y las alteraciones en las cifras de este monosacárido en sangre producen importantes trastornos clínicos relacionados con la función de glándulas endocrinas como el páncreas y la hipófisis.

La importancia mayor de los trastornos metabólicos de los carbohidratos, es que la diabetes mellitus forma parte de estas enfermedades y que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en muchos países incluyendo Cuba.

## Diabetes Mellitus

**Definición.** La diabetes mellitus o diabetes sacarina, es una enfermedad metabólica hereditaria, con un carácter autosómico recesivo. Es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, caracterizada por un defecto o el déficit de la respuesta de secreción de insulina, con alteración en la utilización de los carbohidratos (glucosa) y la consiguiente hiperglucemia y alteraciones de los metabolismos lipídico y proteico. Alrededor del 3 % de la población mundial, unos 100 millones de personas sufren diabetes, lo que hace de este proceso una de las enfermedades no contagiosas más frecuentes. Está caracterizada por glucosuria, hipercolesterolemia y en ocasiones cetoacidosis y está comprendida entre las primeras causas de muerte. Predomina en la edad media y en la vejez.

La diabetes mellitus se clasifica en tipo 1 juvenil o insulino dependiente, la tipo 2 no insulino dependiente o del adulto y otros tipos donde se incluyen diferentes tipos de diabetes secundaria a diferentes procesos (Cuadro 4.1).

Según la clasificación que aparece en el Texto de Anatomía Patológica de Robbins: Patología estructural y funcional (Cuadro 4.2), la diabetes mellitus se clasifica de la siguiente manera:

**Cuadro 4.1. Diabetes mellitus. Clasificación**

Tipo 1	Destrucción de las células betas con deficiencia absoluta de insulina.	
	A- Autoinmune	B- Idiopática
Tipo 2	Resistencia a la insulina con deficiencia relativa, o defecto secretor con o sin resistencia a la insulina	
Otros tipos	a	Defectos genéticos en la función de las células B cromosoma 20, HNF 4cc (MODY 1) cromosoma 7 glucosinasa (MODY) cromosoma 12, hnf 1 CC (MODY 3), etc.
	b	Defectos genéticos en la acción de la insulina tipo 1. Iprechaunismo, diabetes lipoatrófica, etc.
	c	Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatopatía fibrocalculosa, fibrosis quística, pancreatitis, neoplasias, etc.
	d	Endocrinopatías: síndrome de cushing, acromegalia, glucagonoma y feocromocitoma, etc.
	e	Inducidas por medicamentos o quicios: Ácido nicotínico, glucocorticoides, tiazidas, hormonas tiroideas, dilantin, etc.
	f	Infecciones: Rubéola congénita, citomegalovirus y otras.
	e	Formas raras de trastornos inmunes específicos: síndrome de autoinmunidad insulínica, anticuerpos contra receptores de la insulina.
	h	Otros síndromes genéticos a veces asociados con diabetes: síndrome de Down, Ataxia de Friederich, Corea de Huntington.

## Incidencia

**La diabetes tipo 1.** También llamada DMID (Diabetes Mellitus insulino dependiente), antes conocida como diabetes juvenil, representa alrededor del 10 % de todos los casos de diabetes primaria.

La mayor parte de diabéticos, entre el 80-90 % de los afectados sufren la llamada **diabetes tipo 2**, o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), antiguamente denominada diabetes mellitus del adulto.

El tercer grupo conocido como diabetes juvenil **de inicio** en la madurez (MODY) se debe a defectos genéticos de la función de las células  $\beta$ . Se observa en menos del 5 % de los diabéticos. Se caracteriza por hiperglucemia leve y se trasmite con carácter autosómico dominante.

Aunque los tipos más importantes obedecen a mecanismos patogénicos diferentes, las complicaciones a largo plazo en los vasos sanguíneos, riñones, ojos, nervios son similares y constituyen las causas más importantes de morbilidad y mortalidad asociadas a la diabetes.

## Fisiología de la insulina

La homeostasis normal de la glucosa está estrechamente regulada por tres procesos relacionados entre sí: la producción de glucosa en el hígado, la captación y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, y la secreción de insulina. El gen de la insulina se expresa en las células  $\beta$  de los tejidos pancreáticos. El estímulo más importante para la síntesis y liberación de la insulina es la glucosa.

**Cuadro. 4.2. Diabetes mellitus. Clasificación. Robbins**

Dibetes primaria	Tipo 1 (DMID). Tipo 2 (DMID). Defectos genéticos en la función de las células β (Incluida la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY) - Cromosomas 20, HNF 4 a (MODY 1) - Cromosomas 7, Glucosinasa (MODY 2) - Cromosomas 12, HNF 1a (MODY 3) DNA mitocondrial Otros defectos genéticos
Dibetes secundaria	Infecciosa (Rubéola, citomegalovirus). Endocrinopatías (Tumores suprarrenales, hipofisarios). Fármacos (Corticosteroides, pentamidina, vacor). Otros trastornos genéticos (Síndrome de Down) Diabetes mellitas gestacional

La insulina es una de las hormonas anabólicas más importantes. Es necesaria para: 1) el transporte de glucosa y aminoácidos a través de las membranas celulares, 2) la formación de glucógeno en el hígado y en los músculos esqueléticos. 3) la conversión de la glucosa en triglicéridos. 4) la síntesis de ácidos nucleicos y 5) la síntesis de proteínas.

Su principal función metabólica consiste en aumentar la velocidad del transporte de la glucosa hacia el interior de determinadas células del organismo. Estas células son: las musculares estriadas (incluyendo el miocardio), los fibroblastos y los adipocitos (Fig. 4.9) que en conjunto representan alrededor de las dos terceras partes del peso corporal total. Junto a estos efectos metabólicos, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina inician la síntesis de ADN en determinadas células y estimulan su crecimiento y diferenciación.

Uno de los primeros efectos importantes de la insulina en los tejidos efectores consiste en la translocación de las proteínas (o unidades) de trans-

porte de glucosa (GLUT) del aparato de Golgi a la membrana plasmática, lo que facilita la captación celular de glucosa. Existen distintas formas de GLUT, que difieren según la distribución en los tejidos.

Una característica peculiar de la diabetes mellitus es la alteración de la tolerancia a la glucosa. En los diabéticos y en los pacientes con estadios preclínicos de la enfermedad, la glucemia alcanza niveles excesivamente elevados que se mantienen durante períodos prolongados. Esto se puede producir por una falta absoluta de liberación de insulina pancreática, alteración de la respuesta de los tejidos a la insulina o ambas cosas.

**Patogenia.** La insulina facilita el transporte o la penetración de la glucosa en las células, en particular en las musculares, los fibroblastos y los adipocitos, suprime la gluconeogénesis y glucogenólisis y favorece la síntesis de ácidos grasos y la lipogenolisis a partir de un exceso de carbohidratos dietéticos. Teniendo en cuenta la acción metabólica de la insulina, su déficit o ausencia, altera el metabolismo de la forma siguiente:

Cuando hay déficit de insulina se afectan los carbohidratos y se disminuye la utilización de la glucosa por las células y tejidos con la consiguiente hiperglucemia; aumenta la gluconeogénesis en el hígado y la glucogenolisis hepática y muscular, factores que también contribuyen a la hiperglucemia. Los lípidos, se movilizan de sus depósitos y los ácidos grasos libres aumentan en la circulación, produciéndose cantidades excesivas de acetil-CoA y cuerpos cetónicos, lo que origina acetosis y acidosis. Parte del acetil-CoA eliminado se desvía y produce una síntesis excesiva de colesterol. Las proteínas, disminuyen su biosíntesis y predomina el catabolismo proteico.



Fig. 4.9. Funciones de la insulina.

**La diabetes Tipo 1.** Se debe a una carencia intensa y absoluta de insulina, causada por la reducción de la masa de células  $\beta$ , durante la infancia, evidente y grave en la pubertad. Los pacientes dependen de la administración de insulina para su supervivencia, de ahí el nombre de DMID, sin ella desarrollan grandes complicaciones como cetoacidosis aguda y coma diabético.

La destrucción de las células de los islotes se debe a 3 mecanismos relacionados entre sí: La susceptibilidad genética, autoinmunidad y agresión ambiental (virus, otras).

La susceptibilidad genética. Se cree está relacionada con alelos específicos de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que predisponen a determinadas personas a desarrollar autoinmunidad frente a las células  $\beta$  de los islotes. La reacción autoinmunitaria se desarrolla de forma espontánea, o a consecuencia de un acontecimiento ambiental que altera a las células  $\beta$ , haciendo que se vuelvan inmunogénicas.

La diabetes franca aparece cuando la mayoría de las células  $\beta$  han sido ya destruidas. Se observa infiltración linfocitaria rica en linfocitos (insulinitis).

Factores ambientales.

*Virus:* Se plantea que los virus producen una lesión leve de las células  $\beta$ , a la que sigue una reacción autoinmunitaria frente a antígenos secuestrados en las células intactas y alteradas por los virus en personas con susceptibilidad ligada al HLA.

*Otros.* Se ha descrito el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1 en los niños que ingieren derivados de la leche de vaca en etapas tempranas de la vida (antes de los 4 meses). La pentamidina, usada en el tratamiento de infecciones por parásitos, se asocia en ocasiones a la aparición brusca de una diabetes.

**La diabetes Tipo 2.** Desempeña un papel importante la forma de vida, como la obesidad y los factores genéticos que son más importantes que en la tipo 1.

A diferencia de la diabetes tipo 1, en la de tipo 2 no existe relación alguna con los genes HLA. Por el contrario, los estudios epidemiológicos indican que la diabetes tipo 2 parece ser el resultado de un conjunto de múltiples defectos o polimorfismos genéticos, cada uno de los cuales aportan su propio riesgo y es modificado por los factores ambientales.

Los dos defectos metabólicos que caracterizan a la diabetes tipo 2 son:

1- Una alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$ .

2- Disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina).

La obesidad se observa en el 80 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo la obesidad abdominal la que ejerce un impacto mayor. El catabolismo de la grasa intraabdominal produce ácidos grasos libres que llegan al hígado, pero es relativamente resistente a los efectos moduladores de la insulina.

En la actualidad se está prestando gran interés al papel desempeñado por la amilina en la patogenia de la diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 2 es un trastorno complejo y multifactorial en el que existen tanto una alteración de la liberación, con déficit relativo de insulina, como una resistencia a ella en los órganos efectores. La resistencia a la insulina, a menudo asociada a la obesidad, produce un estrés excesivo para las células  $\beta$ , que pueden ser incapaces de enfrentar la necesidad de mantener un estado permanente de hiperinsulinismo. Los factores genéticos están implicados en la enfermedad.

## Defectos genéticos de la función de las células $\beta$

Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY).

Alrededor de un 2 a 5 % de la diabetes no corresponde con los tipos 1 ó 2, y pueden confundirse clínicamente con cualquiera de ellos., como en estos casos existe un defecto de secreción de insulina, sin pérdidas de células  $\beta$ , se realiza un estudio detallado de estas familias. En la actualidad, parece que la MODY es el resultado final de un grupo heterogéneo de defectos genéticos de la función de las células  $\beta$ , caracterizado por:

- Herencia autosómica dominante.
- Comienzo precoz, generalmente antes de los 25 años.
- Alteración de la función de las células  $\beta$ , peso normal, ausencia de anticuerpos anti GAD y ausencia de síndrome de resistencia a la insulina.

Se han identificado 4 tipos distintos de defectos genéticos, unos se caracterizan por una intensa alteración de la secreción de insulina por las células  $\beta$  (MODY 1 y MODY 3), mientras que otros presentan una ligera hiperglucemia crónica (MODY 2), causada por la disminución de la respuesta de las células  $\beta$  a la glucosa.

### Alteraciones morfológicas generales

En la diabetes mellitus se producen lesiones en numerosas estructuras anatómicas, siendo más evidentes en el páncreas, los vasos sanguíneos, los riñones, el hígado, los ojos y los nervios periféricos. De las lesiones más importantes se pueden señalar los siguientes órganos.

**Páncreas.** Las lesiones pancreáticas son inconsistentes y rara vez son útiles para el diagnóstico. Los cambios peculiares son más frecuentes en la diabetes tipo 1 que en la 2. Pueden encontrarse 1 ó varias de las siguientes alteraciones (Fig. 4.10).

Los islotes de Langerhans pueden ser normales en el estudio microscópico, pero en muchos casos pueden observarse alteraciones evidentes como:

- Reducción del número y del tamaño de los islotes. Más frecuente en la diabetes tipo 1, la mayoría de los islotes son pequeños y difíciles de identificar.
- Infiltración leucocitaria de los islotes. (insulinitis), formada principalmente por linfocitos T, similar a la encontrada en el modelo de diabetes autoinmunitaria. Esta lesión puede identificarse en los diabéticos tipo 1 en el momento de la presentación clínica de la enfermedad. La distribución de la insulinitis puede ser irregular. También puede encontrarse un infiltrado de eosinófilos en los lactantes diabéticos que no sobreviven al período posnatal.
- En algunos islotes normales al microscopio de luz, en el microscopio electrónico se observa desgranulación de las células beta, reflejo del agotamiento de la insulina almacenada en las células que ya han sufrido daños.
- En la diabetes tipo 2 la reducción de la masa celular de los islotes puede ser más sutil.
- Sustitución por amiloide de los islotes en la diabetes tipo 2. Se observa como un depósito de mate-

rial amorfo, rosado, que comienza en el interior y alrededor de los capilares y entre las células. En estadios avanzados la sustitución de los islotes puede ser prácticamente total, también puede encontrarse fibrosis. Esta alteración es más frecuente en los casos de diabetes tipo 2 de larga evolución. El amiloide está formado por fibrillas de amilina procedentes de las células  $\beta$ . Pueden encontrarse lesiones similares en los ancianos no diabéticos, en los cuales forma parte del proceso de envejecimiento.

- El aumento del número y tamaño de los islotes es especialmente característico de los recién nacidos no diabéticos hijos de madres diabéticas. Es probable que la hiperplasia de los islotes del feto sea consecuencia de la hiperglucemia materna.

### Sistema vascular

Los diabéticos desarrollan lesiones en los vasos de todos los calibres y son responsables de alteraciones isquémicas en el corazón, encéfalo y miembros inferiores y alteraciones morfológicas y funcionales del riñón y la retina.

### Arterias

**La aterosclerosis.** La aorta y las arterias de grande y mediano calibre, sufren una aterosclerosis grave acelerada. Esta aterosclerosis es más intensa y precoz en los diabéticos en relación con los no diabéticos; cualquier arteria puede estar afectada, pero se observa más frecuentemente en la aorta, las coronarias, los vasos cerebrales y en las arterias musculares de las extremidades. Se plantea que el exceso de los niveles de lípidos en sangre de los diabéticos favorece esta ateromatosis intensa y precoz. La causa de muerte más frecuente en la diabetes es el infarto de

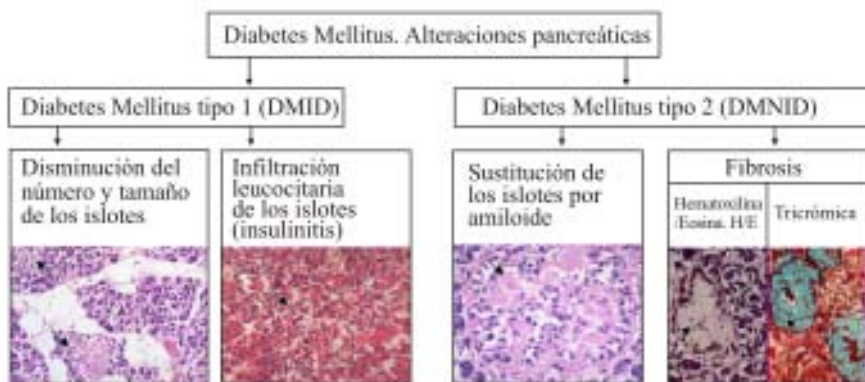


Fig. 4.10. Alteraciones histológicas observadas con mayor frecuencia en la diabetes mellitus tipo 1 y en la diabetes mellitus tipo 2.



miocardio, causado por la aterosclerosis de las arterias coronarias. La gangrena de las extremidades inferiores, debida a la enfermedad vascular avanzada, es unas 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general.

**Arteriolas.** Las arteriolas se afectan sobre todo en los pacientes con enfermedad de larga duración y gravedad, destacándose las arteriolas renales, este proceso es más frecuente e intenso en los diabéticos que en el resto de la población. Microscópicamente se observa un engrosamiento hialino y amorfo de la pared vascular con una disminución de la luz, que determinan cambios isquémicos progresivos, denominando a esta lesión arteriolosclerosis hialina. Esta lesión vascular se asocia a la hipertensión, en los diabéticos tiene la característica que afecta la arteriola aferente y eferente y se ha observado en ancianos no diabéticos sin hipertensión.

## Capilares

A este nivel existe una lesión llamada microangiopatía diabética, se observa un engrosamiento difuso PAS positivo de las membranas basales de los pequeños vasos al nivel multivisceral, con fenómenos isquémicos que producen daño hístico. Dicho engrosamiento es más evidente en la piel, el músculo esquelético, la retina, los glomérulos renales y la médula renal. Sin embargo también puede apreciarse en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Con microscopía tanto electrónica como óptica, se observa un notable engrosamiento de la lámina basal que separa el parénquima o las células endoteliales del tejido que las rodea, este engrosamiento se debe a la aposición de capas concéntricas, de material hialino, compuesto predominantemente por colágeno tipo IV (Fig. 4.11).

A pesar del aumento del grosor de las membranas basales, los capilares en los diabéticos tienden a dejar salir mayor cantidad de proteínas plasmáticas que los capilares normales. La microangiopatía es la base de algunas formas de neuropatía diabética.

## Riñón

Este órgano es muy afectado en el diabético y presenta alteraciones en diferentes estructuras renales, constituye la diana principal de las alteraciones diabéticas. La insuficiencia renal es la segunda causa de muerte en esta enfermedad, superada solo por el infarto del miocardio.

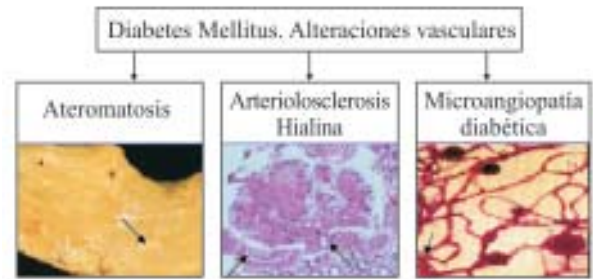


Fig. 4.11. Alteraciones vasculares observadas en la diabetes mellitus. Ateromatosis (formación de placas de ateroma en sus diversos grados). La arteriolosclerosis (engrosamiento hialino de las paredes arteriolas con engrosamiento de las paredes de las 2 arteriolas aferente y eferente) y la microangiopatía (engrosamiento de la membrana de los capilares de la retina).

Son tres las lesiones que pueden encontrarse. 1) lesiones glomerulares, 2) lesiones vasculares renales, principalmente arteriolosclerosis y 3) lesiones túbulointersticiales, aunque las lesiones más significativas se observan en los glomérulos, con un engrosamiento difuso o nodular de los capilares glomerulares conocido como glomeruloesclerosis difusa o la glomeruloesclerosis nodular intercapilar (enfermedad de Kimmestiel-Wilson).

En la forma difusa se observa aumento de la matriz mesangial, asociado a proliferación mesangial y de forma constante al engrosamiento de la membrana basal (PAS positivo) de los capilares con obliteración de la luz, cuando la glomeruloesclerosis es importante, se manifiesta con un síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia y edema.

La glomeruloesclerosis nodular se refiere a una lesión de los glomérulos caracterizada por depósitos nodulares de una matriz laminar en el centro mesangial del lobulillo, estos nódulos tienden a desarrollarse en la periferia del glomérulo, desplazando las asas capilares del glomérulo a posiciones más periféricas. Es frecuente que estas asas capilares formen halos alrededor de los nódulos, produciendo una imagen característica que se denomina lesión de Kimmelstiel-Wilson. En los glomérulos no afectados por la glomerulosclerosis nodular se observa la glomerulosclerosis difusa.

La aterosclerosis y la arteriolosclerosis renales forman parte de la afectación general de los vasos sanguíneos de los diabéticos, se observa la arteriolosclerosis hialina con afectación de las arteriolas aferentes y eferentes. La arteriolosclerosis de los vasos eferentes es muy rara o inexistente en las personas no diabéticas.

La pielonefritis es la inflamación aguda o crónica de los riñones que suele iniciarse en el intersticio, para

propagarse después a los túbulos. Aunque afecta más a personas diabéticas y se manifiestan con mayor gravedad, se puede observar en personas no diabéticas.

Existe un patrón especial de pielonefritis aguda, la papilitis necrotizante, que es mucho más frecuente en los diabéticos que en el resto de los pacientes (Fig. 4.12).

### Complicaciones oculares en la diabetes

Las alteraciones visuales, incluso a veces la ceguera total es una de las complicaciones más temidas en la diabetes de larga evolución, se puede observar la retinopatía, catarata y el glaucoma.

### Neuropatía diabética

En la diabetes se puede afectar el sistema nervioso central y el periférico. El patrón más frecuente de afectación consiste en una neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores, que afecta especialmente a la función sensitiva aunque también afecta a la función motora. En el hígado se puede producir esteatosis hepática.

### Trastornos funcionales y significación clínica de la diabetes mellitus

En las etapas iniciales de la enfermedad, las manifestaciones clínicas provienen de los trastornos

metabólicos, manifestándose las anomalías bioquímicas en poliuria, polidipsia y polifagia. La poliuria se produce por una diuresis osmótica relacionada con la glucosuria, al igual que la polidipsia, que se relaciona también con hiperosmolaridad sanguínea. La polifagia se relaciona con la incapacidad de utilizar la glucosa como fuente de energía.

Los diabéticos de más de 10 años de evolución, comienzan a presentar numerosos síntomas dependientes de su enfermedad vascular generalizada, con la aparición de alteraciones debido a la retinopatía, la neuropatía y las lesiones de nervios periféricos. Se producen infartos del miocardio y cardiopatía arteriosclerótica, accidentes vasculares encefálicos isquémicos y gangrena de los miembros inferiores. La nefropatía diabética puede producir hipertensión arterial y síndrome nefrótico, con una alta incidencia de lesiones de pielonefritis aguda y crónica.

En la diabetes mellitus se presentan variaciones clínicas que se caracterizan por la edad de comienzo, la gravedad de los síntomas, la forma de controlarla.

Estadios de la diabetes.

1. Normal.
2. Tolerancia a la glucosa alterada.
3. Diabetes Mellitus. No requiere insulina.
4. Diabetes Mellitus. Requiere insulina para el control.
5. Diabetes Mellitus: Requiere insulina para sobrevivir la tolerancia a la glucosa.

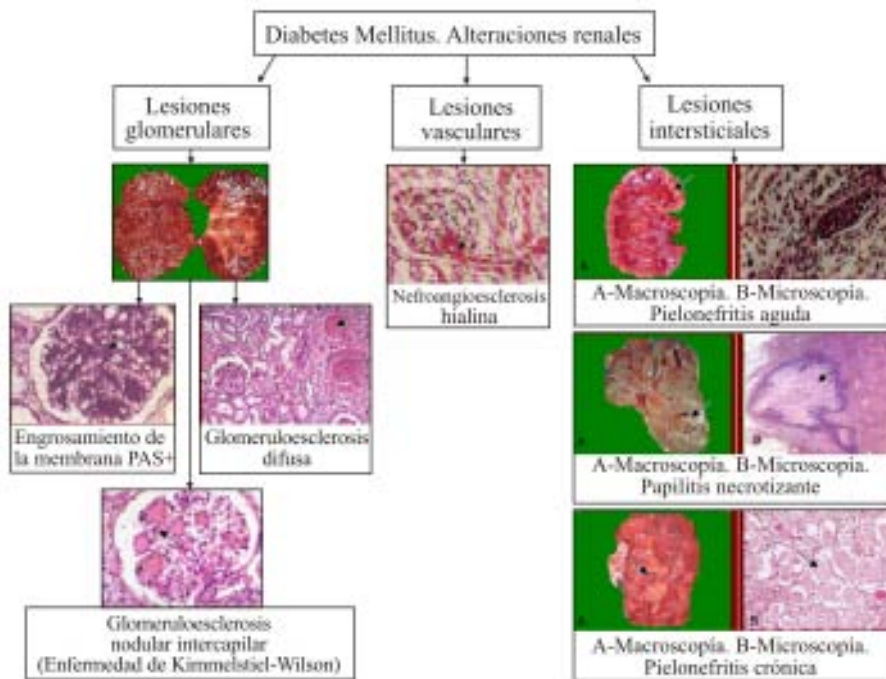


Fig. 4.12. Alteraciones renales observadas en la diabetes mellitus. Lesiones en los glomérulos, vasos sanguíneos (arteriolas) y túbulo-intersticiales

Se han establecido cuatro etapas de la enfermedad:

1. Prediabetes. Se le considera un estado teórico por el que pasan todos los enfermos que han desarrollado diabetes. Se señala una predisposición genética y en esta etapa no hay sintomatología clínica.
2. Diabetes latente o subclínica. Es la etapa en la cual la curva de tolerancia a la glucosa es normal, salvo mediante la administración de cortisona o trastornos clínicos como el embarazo, las infecciones y los traumatismos. No hay sintomatología clínica.
3. Diabetes química. Es la etapa en la cual se presenta hiperglucemia y curva de tolerancia anormal después de la ingestión de alimentos. Esta etapa puede persistir por años. No hay sintomatología clínica.
4. Diabetes manifiesta. Es la etapa con hiperglucemia en ayunas y postprandial, acompañada por una variada sintomatología clínica, con los problemas metabólicos y vasculares propios de la enfermedad.

## Trastornos metabólicos de las proteínas

### Amiloidosis

Es un grupo de enfermedades, en las que en muchas ocasiones hay mecanismos inmunológicos involucrados y tienen alteraciones histopatológicas muy similares. El amiloide, sustancia que se observa en estos procesos, es una sustancia proteínica patológica, que se produce como trastorno importante del metabolismo de las proteínas, con depósito de una sustancia extracelular, amorfa, ópticamente homogénea, eosinófila e hialina y transparente, que se sitúa entre las células de diversos órganos y tejidos.

### Clasificación

Independientemente de las características químicas, el depósito de amiloide puede localizarse en un órgano o depositarse en varios órganos o sistemas de aquí que se clasifiquen en órgano específico y sistémico.

Desde el punto de vista etiológico, si se conoce la causa es secundaria y si no se conoce es primaria.

La sustancia amiloide se deposita en diversos órganos y puede estar acompañada de alteraciones previas sistémicas o de esos órganos y que dan lugar a múltiples criterios para clasificar las diferentes variedades de la enfermedad.

1. Amiloidosis generalizada con enfermedad predisponente reconocida (amiloidosis secundaria):
  - a) Acompaña a infecciones crónicas, principalmente tuberculosis, osteomielitis, bronquiectasias y sífilis.
  - b) Acompaña a enfermedades inflamatorias crónicas de causa insegura, principalmente artritis reumatoide, colitis ulcerativa idiopática, enteritis regional, lupus eritematoso y otras enfermedades del tejido conjuntivo.
  - c) Acompaña a neoplasias, principalmente mieloma de células plasmáticas, enfermedad de Hodgkin y carcinoma de células hepáticas.
2. Amiloidosis generalizada que no acompaña a ninguno de los trastornos predisponentes conocidos (amiloidosis primaria).
3. Amiloidosis heredofamiliar:
  - a) Fiebre mediterránea familiar con amiloidosis generalizada.
  - b) Polineuropatía amiloide familiar.
  - c) Neuropatía amiloide familiar.
  - d) Amiloidosis cardiaca familiar.
  - e) Carcinoma medular tiroideo amilodótico.
4. Amiloidosis de órganos aislados:
  - a) Amiloidosis senil del corazón, cerebro, vesículas seminales.
  - b) Tumor amiloide de la lengua.
  - c) Amiloidosis de los islotes de Langerhans en la diabetes sacarina.

### Aspectos morfológicos

Macroscópicamente, el amiloide es un complejo proteico que por colorearse de una manera similar al almidón por el yodo, produce un color amarillo, de ahí recibió este nombre por Virchow, que fue el primero en describirlo, si se le añade a esto ácido sulfúrico, diluido toma un color azul violeta (Cuadro 4.3).

El diagnóstico de amiloidosis, depende de la identificación del material. Con el microscopio óptico y técni-

**Cuadro. 4.3. Clasificación de la amiloidosis.**

CATEGORÍA CLÍNICO-PATOLÓGICA	ENFERMEDADES ASOCIADAS
Amiloidosis (Generalizada) Discrasias de inmunocitos con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de célula B
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria) Amiloidosis asociada a hemodiálisis Amiloidosis hereditaria - Fiebre mediterránea familiar - Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos) - Amiloidosis sistémica senil	Enfermedades inflamatorias crónicas  Insuficiencia renal crónica
<b>AMILOIDOSIS LOCALIZADA</b>	
Cerebral senil Endocrina - Carcinoma medular de tiroides - Islotes de Langerhans Amiloidosis auricular aislada	Enfermedades de Alzheimer    Diabetes tipo II

cas habituales de tinción aparece como una sustancia extracelular amorfa, eosinófila e hialina, para diferenciarla de otras sustancias hialinas la técnica histoquímica mas utilizada es la del Rojo Congo, que bajo luz ordinaria confiere un color rosa o rojo a los depósitos hísticos y que produce una intensa birrefringencia verde del amiloide teñido cuando se observa con un microscopio con luz polarizada. Se usan, además otras coloraciones como: el cristal violeta donde se observa la sustancia teñida de color rojo púrpura y *alcian blue* teñida de verde.

Los estudios de microscopia electrónica han demostrado que el amiloide está constituido por una estructura fibrilar con fibrillas delgadas y fibras más gruesas dispuestas en estructuras circulares.

El órgano que más se lesiona es el riñón, y las alteraciones morfológicas producen graves trastornos en su funcionamiento.

Macroscópicamente pueden estar moderadamente aumentados de volumen, o tener tamaño normal, su consistencia está aumentada y son de color gris pálido. Al microscopio, las acumulaciones comienzan en la matriz mesangial y en la membrana basal glomerular, al pasar el tiempo aumentan los depósitos con deformidad del penacho glomerular, produciéndose en los glomérulos un depósito total de amiloide, que los destruye, aunque el grado de lesión no es igual en todos los glomérulos; se observa depósito de amiloide en las arteriolas y alrededor de los túbulos renales.

El bazo se puede observar de tamaño normal o adquirir un tamaño, dos o tres veces superior a lo normal, y pesar hasta 800 g. El amiloide puede depositarse en los folículos esplénicos, con deformidad y aumento de volumen de los mismos y producir pequeños gránulos visibles a simple vista o puede depositarse en el tejido conectivo y en los senos esplénicos; estos depósitos al aumentar de tamaño, se fusionan, produciéndose áreas irregulares con aumento de su consistencia, de color grisáceo.

En el hígado, el depósito de amiloide puede ser mínimo o alcanzar grandes proporciones, con intensa hepatomegalia. El depósito comienza a situarse en el espacio de Disse y, al aumentar, desplaza a las células y los sinusoides, produciendo áreas aumentadas de color blanco, grisáceas, con pérdida de hepatocitos (Fig. 4.13).

En el resto de los órganos se observa de igual forma, con un aumento de volumen y consistencia, formándose pequeños nódulos o áreas más grandes, de color gris, que sustituye las estructuras normales del órgano.

### Trastornos funcionales

Se puede observar insuficiencia renal crónica o producirse un síndrome nefrótico, con proteinuria importante y uremia, siendo estas manifestaciones clínicas las más frecuentes; la hepatoesplenomegalia no produce trastornos funcionales importantes y en la amiloidosis cardiaca, pueden manifestarse desde

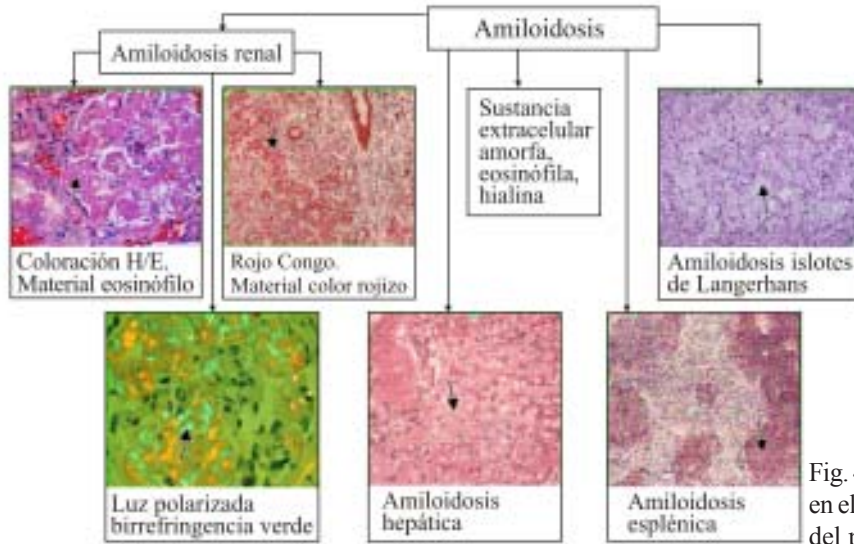


Fig. 4.13. Amiloidosis. Alteraciones histológicas en el riñón, hígado, bazo e islotes de Langerhans del páncreas.

trastornos de la conducción, hasta insuficiencia cardiaca irreducible.

Es importante señalar que en las diferentes formas de amiloidosis, los trastornos funcionales dependen de las alteraciones que se producen en los órganos afectados y en la extensión de estas lesiones y que son diferentes según las formas señaladas en la clasificación.

## Trastornos metabólicos de los lípidos

**Definición.** Los trastornos metabólicos de los lípidos son procesos complejos. Entre los principales componentes del grupo, están los esteroides, los fosfolípidos y las grasas neutras o triglicéridos, y cada uno de ellos pueden, en forma aislada o combinada, formar parte de un trastorno metabólico.

Estos trastornos son causa importante de daño celular y de alteraciones degenerativas de los tejidos.

**Tipos.** Estos trastornos se clasifican en locales y generales.

Los trastornos locales afectan órganos o tejidos aislados y, en dependencia del tipo de órgano o tejido alterado y de la intensidad del daño, será su importancia funcional; ejemplo de trastorno local del metabolismo de las grasas neutras o triglicéridos es la infiltración grasa intersticial del músculo estriado, del páncreas o de los ganglios linfáticos, que ocurre con frecuencia en personas obesas.

Aunque el proceso es muy evidente desde el punto de vista morfológico, la significación funcional no resulta siempre importante. Se han señalado, no obstante, trastornos cardíacos consecutivos a una infiltración grasa intensa.

Los depósitos de colesterol o sus ésteres, pueden producirse en diversos tejidos, como expresión de trastorno metabólico de este lípido y de daño secundario a los tejidos.

Otras formas de trastorno localizado del metabolismo de los lípidos, lo constituyen los depósitos en la dermis de los párpados que producen xantelasma y en la mucosa vesicular, donde dan lugar a la colesterolesis vesicular (Fig. 4.14).



Fig. 4.14. Alteraciones localizadas de los lípidos. Infiltración grasa del páncreas, xantelasma, colesterolesis.

## Lipidosis generalizada

Las lipidosis constituyen el trastorno más importante del metabolismo de los lípidos, y consisten en alteraciones estables del plasma o de los tejidos con deposición de sustancias lipídicas de variada naturaleza. Estas alteraciones pueden acompañarse o no de alteraciones en los lípidos sanguíneos.

### La xantomatosis

La xantomatosis consiste en la formación de múltiples nódulos en la piel (Fig. 4.15) y en otros órganos, formados por histiocitos cargados de lípidos (grasa neutra o colesterol), que se producen como trastorno primario del metabolismo de estos elementos o como fenómeno secundario a otras enfermedades, como la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la cirrosis biliar y otras. Pueden verse las xantomatosis en la hiperlipemia idiopática y en la hipercolesterolemia primaria.



Fig. 4.15. Xantomatosis. Presencia de múltiples nódulos blandos, amarillos en la piel.

### Las lipidosis

**Enfermedad de Tay-Sachs** (Gangliosidosis GM2: Déficit de la subunidad  $\alpha$  de la hexosaminidasa).

Los gangliósidos GM2 son tres enfermedades de depósito lisosomal causadas por la incapacidad para catabolizar los gangliósidos GM2.

La enfermedad de Tay-Sachs, la forma más frecuente de gangliosidosis GM2, se debe a mutaciones que afectan al locus de la subunidad  $\alpha$ , que está situado en el cromosoma 15 y provoca un déficit intenso de hexosaminidasa A.

Los gangliósidos se acumulan en muchos tejidos (ejemplo corazón, hígado, bazo), pero el cuadro clínico está dominado por la afectación de las neuronas del sistema nervioso central, autónomo y de las neuronas de la retina. En el examen histológico, las neuronas aparecen balonizadas y ocupadas por vacuolas citoplas-

máticas que son lisosomas muy distendidos y repletos de gangliósidos. Las tinciones de la grasa, como Oil Red y Negro Sudán son positivas.

Con el tiempo hay destrucción progresiva de las neuronas, proliferación de la microglia y depósitos de lípidos complejos en los fagocitos del tejido cerebral. También se afecta el cerebelo y las neuronas de los ganglios basales del tronco encefálico, de la médula espinal, de los ganglios de las raíces dorsales, así como las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las células ganglionares de la retina están igualmente repletas de gangliósidos GM2, sobre todo en los bordes de la mácula.

Los lactantes afectados parecen normales al nacer, pero empiezan a tener síntomas y signos unos seis meses después. Hay deterioro mental y motor, que comienza por incoordinación motora y obnubilación mental, y que empeora hasta provocar flacidez muscular, ceguera y demencia progresiva.

A veces al comienzo de la enfermedad aparecen las manchas rojo cereza en el fondo de ojo de casi todos los pacientes, que son características aunque no patognomónicas. Al cabo de 1 a 2 años el paciente llega a un estado vegetativo completo, verdaderamente dramático, que va seguido de la muerte a la edad de 2 a 3 años.

### Enfermedad de Niemann-Pick: tipo A y B

Los tipos A y B de la enfermedad de Niemann-Pick son dos procesos afines que se caracterizan por la acumulación en los lisosomas de esfingomielina como un déficit hereditario de esfingomielinasa. Se ha clonado el gen mutante, localizado en 18q11-12, pero se desconoce la base nuclear del trastorno del metabolismo del colesterol. El déficit de esfingomielinasa de tipo A, representa del 75 al 80 % de todos los casos. Es la forma infantil, con extensa afectación neurológica, marcada acumulación visceral de esfingomielina, con muerte precoz en los 3 primeros años de la vida. En la enfermedad de Niemann-Pick tipo B, los pacientes presentan visceromegalia, en general no tienen afectación del sistema nervioso central, y suelen llegar a la edad adulta.

**Morfología.** La forma infantil clásica de tipo A, presenta una mutación que produce un déficit casi completo de esfingomielinasa. La esfingomielina es un componente de las membranas celulares e incluye las organelas, el déficit enzimático impide la degrada-

ción de este lípido y la esfingomielina se acumula progresivamente en los lisosomas, especialmente en las células del sistema mononuclear fagocítico. Las células afectadas, debido a la distensión de los lisosomas, repletos de esfingomielina y colesterol, aumentan de tamaño, con abundantes vacuolas pequeñas bastante uniformes, lo que proporciona un aspecto esponjoso al citoplasma. En los cortes por congelación del tejido en fresco, las vacuolas se tiñen con los colorantes de la grasa, como el Sudan negro y el *oil red*. Mediante la microscopía electrónica se confirma que las vacuolas son lisosomas hinchados secundariamente y suelen contener cuerpos membranosos citoplásmicos parecidos por su aspecto a láminas concéntricas de mielina. A veces los lisosomas adoptan la forma de una empalizada de láminas paralelas dando lugar a los llamados cuerpos de cebra.

Los fagocitos espumosos, cargados de lípidos se encuentran en el bazo, hígado, ganglios linfáticos, amígdalas, aparato digestivo, y en los pulmones. La afectación del bazo produce una esplenomegalia masiva, que supone a veces hasta 10 veces el peso del bazo normal, pero la hepatomegalia no suele ser tan marcada. Todos los ganglios linfáticos presentan en general un aumento de tamaño de moderado a intenso.

En el cerebro, las circunvoluciones están encogidas y los surcos ensanchados, con afectación difusa de las neuronas, alcanzando a todas las zonas del sistema nervioso. La lesión histológica predominante es la vacuolización y balonamiento de las neuronas que, con el tiempo, causan la muerte de las células y la pérdida de sustancia cerebral. De un tercio a la mitad de los afectados presenta una mancha retiniana de color rojo cereza, de aspecto y origen parecido a la de la enfermedad de Tay Sachs, a diferencia que el metabolito acumulado es la esfingomielina.

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer desde el nacimiento pero son más evidentes a los 6 meses de edad. Los lactantes suelen tener un típico abdomen prominente, debido a la hepatoesplenomegalia. Cuando aparecen los síntomas, van seguidos de retraso progresivo del crecimiento, vómitos, fiebre y adenopatías generalizadas, además de un deterioro creciente de la función psicomotora. La muerte generalmente se produce durante el primer o segundo año de vida.

El diagnóstico se confirma por análisis bioquímico determinando la actividad de la esfingomielinasa en biopsias de hígado o de médula ósea. El gen de la esfingomielinasa ha sido clonado, y se puede identificar a los portadores y a los individuos afectados por los tipos A y B por análisis por sondas de DNA.

## Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es un grupo de trastornos autosómicos recesivos, causado por las mutaciones del gen que codifica la glucocerebrosidasa.

Este proceso es la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente. El gen afectado codifica la cerebrosidasa, una enzima que normalmente separa residuos de glucosa de la ceramida. Como consecuencia de ello, los glucocerebrósidos se acumulan en las células fagocitarias principalmente pero también, en algunas formas en el sistema nervioso central. Los glucocerebrósidos se forman constantemente en el catabolismo de los glucolípidos, procedentes sobre todo de las membranas celulares de los leucocitos y de los hematíes viejos.

Se distinguen 3 subtipos clínicos de la enfermedad de Gaucher. El más frecuente, que se observa alrededor de un 99 % de los casos, es el tipo I, o forma crónica no neuronopática, en el que el depósito de glucocerebrósidos se limita a los fagocitos mononucleares de todo el cuerpo sin afectar al cerebro. En esta forma predominan las manifestaciones esplénicas y esqueléticas.

El tipo II, o enfermedad de Gaucher neuronopática aguda, es la forma cerebral aguda del lactante. En los tejidos de estos pacientes no existe prácticamente ninguna actividad glucocerebrosidasa detectable. También hay hepatoesplenomegalia en esta forma de la enfermedad de Gaucher, pero el cuadro clínico está dominado por las alteraciones progresivas del sistema nervioso central que conducen a la muerte prematuramente. A veces se distingue una tercera forma, el tipo III, que es intermedia entre los tipos I y II. Suele tratarse de pacientes jóvenes que tienen las manifestaciones generales del tipo I, pero además presentan una afectación progresiva del sistema nervioso central, suele comenzar en el segundo o tercer decenio de la vida. Estas formas tienen carácter familiar, y se deben a distintas mutaciones alélicas del gen estructural de la enzima.

**Morfología.** En todas las formas de enfermedad de Gaucher, los glucocerebrósidos se acumulan en enormes cantidades dentro de las células fagocitarias de todo el cuerpo. Estos fagocitos hinchados, conocidos como células de Gaucher, se encuentran en el bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, timo y placas de Peyer. Pueden verse células parecidas en los tabiques alveolares y espacios aéreos del pulmón.

A diferencia de las otras enfermedades por depósitos de lípidos, las células de Gaucher rara vez presentan vacuolas, y en su lugar tienen un citoplasma fibrilar que se ha comparado al papel de seda arrugado. Las células de Gaucher suelen ser grandes y miden a veces hasta 100 µm de diámetro; tienen uno o más núcleos oscuros y excéntricos. La tinción con el ácido peryódico de Schiff (PAS) suele ser intensamente positiva. Con el microscopio electrónico, se descubre que el aspecto fibrilar del citoplasma se debe a unos lisosomas alargados, estirados y cargados de lípidos, que se depositan formando filas de doble capa.

Al acumularse las células de Gaucher, se producen varias lesiones anatómicas macroscópicas. En el tipo I, el bazo aumenta de tamaño y puede llegar a pesar hasta 10 kg. Su aspecto puede ser uniforme, pálido o de superficie moteada por acumulaciones focales de células de Gaucher. Adenopatías pequeñas a moderadas en todo el cuerpo. En la médula ósea se pueden observar pequeñas erosiones óseas localizadas, o grandes masas blandas de color gris y aspecto tumoral que producen deformidades esqueléticas o destruyen el hueso con la producción de fracturas.

En los pacientes con afectación cerebral, las células de Gaucher aparecen en los espacios de Virchow-Robin, y las arteriolas están rodeadas de células adventiciales hinchadas. No hay depósitos de lípidos en las neuronas, pero estas aparecen arrugadas y sufren una destrucción progresiva.

La evolución clínica de la enfermedad de Gaucher, depende del tipo clínico. En el tipo I se observa durante la vida adulta y se caracteriza por esplenomegalia y afectación ósea. Lo más frecuente es que haya pancitopenia o trombocitopenia secundaria a hiperesplenismo, a veces se pueden producir fracturas óseas y dolores óseos.

En los tipos II y III predominan los trastornos funcionales del sistema nervioso central, con convulsiones y deterioro mental progresivo, pero también se afectan otros órganos, como el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

Se resume que como consecuencia del déficit enzimático intracelular, la degradación de ciertos metabolitos se detiene, y se acumulan dentro de las células histiocitarias o nerviosas, con el consiguiente trastorno estructural por acumulación progresiva de estas sustancias.

La enfermedad de Tay-Sachs (Gangliosidosis GM2), se acumulan gangliósidos en tejidos como el corazón, hígado, bazo, pero la afectación fundamental se produce en las neuronas del sistema nervioso central, autónomo y de la retina, con deterioro mental y motor, ceguera, demencia progresiva, al cabo de 1 a 2 años

el paciente llega a un estado vegetativo completo, seguido de la muerte a la edad de 2 a 3 años. La enfermedad se produce por un déficit de la subunidad  $\alpha$  de la hexosaminidasa A.

En la enfermedad de Gaucher, se acumulan glucocerebrósidos en las células macrofágicas en el bazo, el hígado, los ganglios y la médula ósea, lleva a serios trastornos de este sistema, con hepatoesplenomegalia masiva y anemia progresiva. La enzima  $\alpha$  deficitaria en la enfermedad de Gaucher, es la  $\alpha$ -glucosidasa, de origen lisosomal.

Existen tres formas, la del adulto o tipo I, la infantil o tipo II, en esta última los productos no degradados se acumulan también en el sistema nervioso y la tercera forma tipo III que es intermedia entre el I y el II. Son pacientes jóvenes que tienen manifestaciones generales del tipo I.

La enfermedad de Niemann-Pick (A y B) es otra acumulación de lípidos no degradados, la A o forma infantil entre otros órganos produce extensa afectación neurológica, con muerte precoz en los tres primeros años de vida y la tipo B que en general no afecta el sistema nervioso central y suelen llegar a la edad adulta, la esfingomielina y los fosfolípidos se acumulan, en los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, los huesos, los pulmones y otros órganos, con anemia progresiva, hepatoesplenomegalia e infecciones a repetición (Fig. 4.16).

## ATEROSCLEROSIS

**Definición.** Significa literalmente endurecimiento de las arterias; es un término genérico que engloba tres clases de enfermedades vasculares, que tienen en común el engrosamiento y la pérdida de la elasticidad de las paredes vasculares.

**Clasificación** (Fig. 4.17):

- Aterosclerosis denominada también ateromatosis. Es la forma más frecuente, caracterizada por la formación de placas de ateroma y placa fibrosa en la íntima, que a menudo tienen un núcleo central rico en lípidos, dispuesto en grumos.
- La esclerosis calcificada de la túnica media de Monckeberg. Depósito de calcio en las arterias musculares de mediano calibre, sobre todo en personas mayores de 50 años. Estas calcificaciones a veces se osifican, forman anillos transversales discretos y se perciben como nódulos en la palpación. Estas no estrechan la luz, a veces estas arterias pueden presentar también aterosclerosis.



- La arteriolosclerosis. Tiene dos formas anatómicas: hialina e hiperplásica, se produce un engrosamiento de las paredes vasculares y se estrecha la

luz, pudiendo provocar distalmente lesiones isquémicas. Esta se asocia a hipertensión arterial y diabetes mellitus.

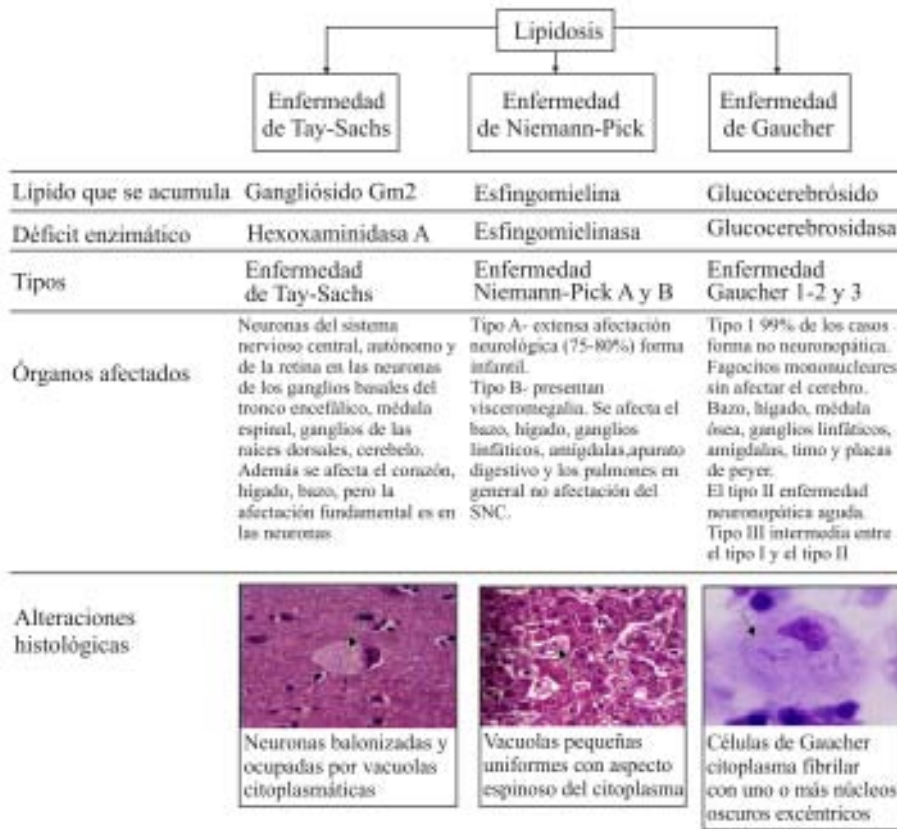


Fig. 4.16. Lipidosis. Enfermedad de Tay-Sachs, Enfermedad de Niemann-Pick y Enfermedad de Gaucher

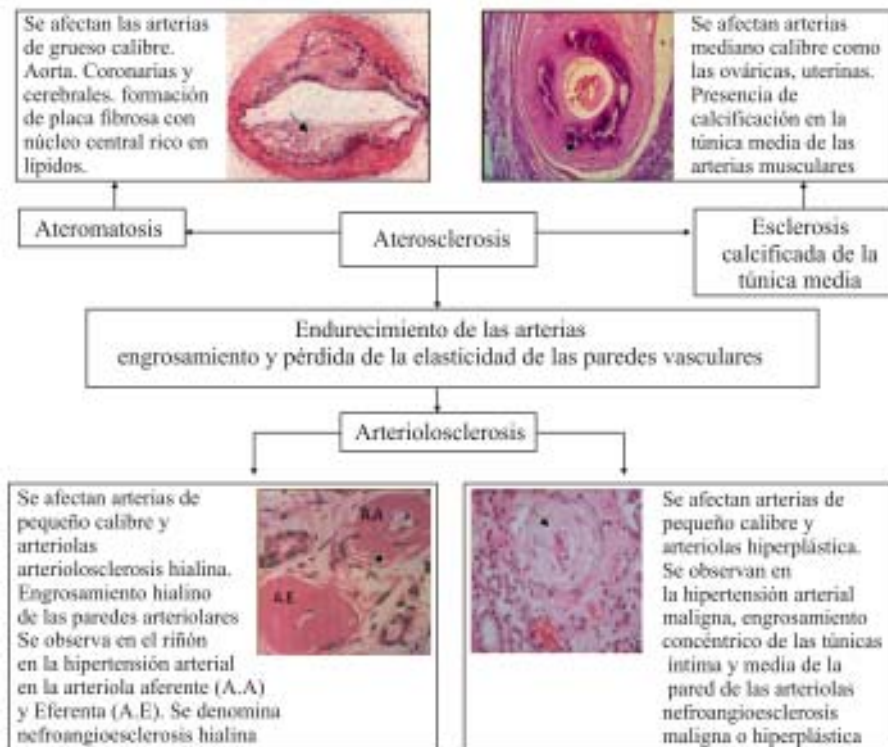


Fig. 4.17. Clasificación de la aterosclerosis. Ateromatosis.

**Ateromatosis.** Son lesiones de la íntima, llamadas ateromas o placas fibroadiposas, que afectan fundamentalmente los vasos de grueso calibre, estas lesiones son causa frecuente de obstrucción vascular con isquemia e infarto sobre todo en corazón y cerebro.

**Patogenia.** Se han destacado dos hipótesis para explicar la aterogénesis. Una plantea la proliferación celular de la íntima, en respuesta al paso de las proteínas y lípidos del plasma desde la sangre al interior de la pared arterial y la otra defiende que la organización y el crecimiento repetido de los trombos provocan la formación de placas. La opinión contemporánea sobre la patogenia de la aterosclerosis acepta elementos de esas teorías y los complementa con los factores de riesgo que son:

Principales.

<b>No modificables:</b>	<b>Posiblemente modificables.</b>
Aumento de la edad	Hiperlipemia
Sexo masculino	Hipertensión arterial.
Antecedentes familiares	Tabaquismo.
Alteraciones genéticas.	Diabetes.

**Menores, dudosos o no cuantificados**

Obesidad, inactividad física, estrés (personalidad de tipo A), homocisteína, déficit post menopáusico de estrógenos, dieta rica en carbohidratos, consumo de alcohol, lipoproteínas, consumo de grasa.

Otros factores de aterogénesis.

Oligoclonalidad de las lesiones. El desarrollo de la placa ateromatosa podría aplicarse también admitiendo que el primer fenómeno fuera la proliferación de las células musculares lisas. Según datos las poblaciones monoclonales se deben a grupos de clones celulares preexistentes.

**Infección.** En placas humanas se han aislado virus como el virus herpético y el citomegalovirus, recientemente se ha encontrado en las placas de ateroma la *Chlamydia pneumoniae*.

Se considera que la aterosclerosis es una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio y que se producen los siguientes acontecimientos.

- Aparecen zonas focales de lesión endotelial crónica, que producen aumento de la permeabilidad del endotelio y adhesión leucocitaria.
- Paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular, sobre todo LDL que es rica en colesterol, también lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto a la modificación de esas proteínas por la oxidación.

- Adhesión de los monocitos sanguíneos y otros leucocitos al endotelio con emigración a la íntima y su transformación en macrófagos y células espumosas.
- Adhesión de las plaquetas a las áreas denudadas o a los leucocitos adherentes.
- Liberación por parte de las plaquetas, macrófagos o células vasculares activadas, de factores que inducen la emigración de las células musculares lisas desde la media a la íntima.
- Proliferación de las células musculares lisas en la íntima y producción de matriz extracelular, que da lugar a acumulación de colágeno y proteoglicanos.
- Intensa acumulación de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas) como extracelularmente.

**Papel de la lesión endotelial.** Se señala que los dos determinantes importantes de las alteraciones endoteliales sean:

- 1- Los trastornos hemodinámicas que acompañan a la función circulatoria normal.
- 2- Los efectos nocivos de la hipercolesterolemia.

**Papel de los lípidos:**

- La hiperlipemia crónica y especialmente la hipercolesterolemia pueden alterar la función endotelial.
- En la hiperlipemia crónica, las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima, en los sitios donde existe aumento de la permeabilidad vascular
- Al cambiar la oxidación de los lípidos por la acción de los radicales libres, se producen LDL oxidadas (modificadas), pueden favorecer la aparición de lesiones.

**Papel de los macrófagos.** Mientras persiste la hipercolesterolemia, se produce adhesión de los monocitos, emigración de las células musculares lisas al subendotelio y acumulación de lípidos dentro de los macrófagos y de las células musculares lisas, produciéndose finalmente conglomerados de células espumosas en la íntima que se observan como estrías grasas, si la hipercolesterolemia mejora, estas estrías grasas pueden retroceder.

**Papel de la proliferación de músculo liso.** Si la hipercolesterolemia u otro estímulo sigue actuando, persiste la proliferación de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular en la íntima, siendo estos procesos los que convierten principalmente a la estría grasa en un ateroma fibroadiposo bien

desarrollado y así se explica el aumento progresivo de las lesiones ateroscleróticas.

**Evolución progresiva de las lesiones.** En la primera etapa de la aterogénesis, la placa de la íntima está constituida por un conglomerado central de células espumosas formadas a partir de los macrófagos y de las células musculares lisas. Más adelante el ateroma celular/graso se altera al depositarse más colágeno y proteoglicanos, el tejido conjuntivo rodea la íntima formando una envoltura fibrosa, así se forma el ateroma fibrograso, posteriormente dan lugar a las placas fibrosas. Con frecuencia las placas se rompen y forman un trombo sobreañadido, lo que se asocia a fenómenos clínicos catastróficos. Si el paciente sobrevive, el trombo puede organizarse, lo que favorece el aumento de tamaño de la placa.

En resumen el mecanismo patogénico de la aterogénesis, se considera a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular a diversos fenómenos que comienzan en los primeros años de la vida. Hay muchos mecanismos que contribuyen a la formación y evolución progresiva de la placa, como las alteraciones funcionales del endotelio, el depósito y oxidación de los lípidos, la proliferación de las células musculares lisas, el depósito de matriz extracelular y la trombosis.

**Aspecto morfológico:** Las lesiones esenciales de la aterosclerosis son el engrosamiento de la íntima y una acumulación de lípidos que produce las características placas ateromatosas, estas son precedidas por las estrías grasas.

La lesión aterosclerótica inicial o lesión grado 1, denominada estría adiposa o banda de grasa se caracteriza macroscópicamente por presentar estrías amarillentas, muy bien puestas en evidencia por técnicas histológicas especiales para teñir las grasas, como Sudán IV.

Estas lesiones iniciales suelen localizarse en algunas regiones específicas de la arteria como en las bifurcaciones, trifurcaciones, curvaturas, o sea donde el flujo sanguíneo sufre modificaciones.

Microscópicamente están formadas por células llenas de vacuolas de grasas, en su mayoría son macrófagos pero también existen otras también cargadas de lípidos que son de músculo liso (CML), en general a todas las que muestran este patrón se les conoce con el nombre de células espumosas, lipófagos o aterocitos, con las técnicas histológicas de hematoxilina y eosina adquieren un aspecto vacuolado.

Esta lesión generalmente no protruye hacia la luz arterial, es de consistencia blanda y no altera de manera importante la elasticidad, la flexibilidad, la distensibilidad de la pared y por lo tanto no modifica el flujo sanguíneo. Se observa desde los primeros años de la vida y se localiza en los niños principalmente en la aorta.

La placa adiposa, es la acumulación de grasas, con incremento de la cantidad de macrófagos y células musculares lisas repletas de grasa (células espumosas), que produce un abultamiento que protruye hacia la luz arterial, miden entre 0,3 a 1,5 cm de diámetro aproximadamente, a veces mayores. Al corte la superficie tiende a ser blanda y de color amarillenta. El exceso de macrófagos y su excesiva ingestión de grasas lo llevan a romperse y liberar esta grasa, en la íntima arterial, lo que inicia la formación de un núcleo central de depósito de grasas extracelular.

La placa fibrosa es la lesión aterosclerótica grado 2 constituye la evolución progresiva de la estría y de la placa adiposa. Es una lesión elevada, dura, prominente, que protruye hacia la luz arterial, de color blanco perlado y con bordes generalmente hiperhémicos. Contribuye a la obstrucción y consecuente estenosis de la luz arterial miden entre 0,3 a 1,5 cm de diámetro aproximadamente. Estos cambios influyen en la evolución progresiva de esta placa hacia otras más graves y predisponen a los fenómenos de aterotrombosis, tan peligrosos para el paciente. Esta placa divide la íntima arterial en tres zonas importantes desde el punto de vista hemodinámico y hemorreológico, la anterior a la lesión, la de la lesión y la posterior a la lesión.

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de abundantes células de músculo liso (CML) transformadas de su variedad fenotípica contráctil (CMLc) a su variedad sintética (CMLs) y abundante material de la matriz del tejido conectivo, segregado por ellas, colágeno en diferentes estadios de maduración, fibras colágenas, elastina y sus correspondientes fibras elásticas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, glicolípidos, fibronectina, laminina, vitronectina, versican, tenasina, etc.

En la placa fibrosa suele observarse un núcleo central de lípidos extracelulares, con cristales de colesterol y abundantes células espumosas, rodeado de la cápsula fibrosa colagenizada y hialinizada que le da el nombre a esta lesión. Se ha interpretado esta disposición como la reacción de agresión de los lípidos en la íntima arterial y la respuesta del tejido conectivo tratando de limitar la progresión del reciente depósito de lípidos.

La placa grave, corresponde con la lesión aterosclerótica grado 3, se les llama a las placas complicadas y calcificadas descritas desde 1957 por el grupo de expertos de la OMS. La calcificación en focos dispersos o masivos. Esta placa grave (complicada o calcificada) es la continuidad biológica evolutiva de la progresión patológica de la placa fibrosa.

Es una placa fibrosa que ha sufrido alguna de las alteraciones siguientes: fisura del endotelio, ruptura del endotelio con inicio de la formación de un trombo, presencia de grupos de plaquetas agregadas y adheridas al endotelio iniciando la formación de un trombo con trombosis ya establecida en la pared arterial. Esta es la complicación más temida, que pueden producirse en las lesiones dislaceradas es decir que han sufrido rotura, ulceración, erosión o hemorragia. Los trombos pueden ocluir parcial ó totalmente la luz, hemorragia intraplaca, o presencia de depósitos de calcio en la íntima y media arterial. Se definió como placa calcificada aquella en que el depósito de calcio era muy intenso y dominaba el cuadro histopatológico. Las arterias pueden convertirse en tubos tan rígidos como una cañería, la aorta puede adquirir la fragilidad de una cáscara de huevo (Fig. 4.18).

**Dilatación aneurismática.** Al principio es una enfermedad de la íntima, pero en los casos graves se afecta la capa media de los grandes vasos con atrofia, acompañada de la pérdida del tejido elástico, provocando una debilidad y dilatación de la pared.

La aorta abdominal es el sitio más afectado por la aterosclerosis y sobre todo alrededor del origen de sus principales ramas vasculares.

Después de la aorta abdominal inferior los vasos más afectados son las coronarias, poplíteas, porción descendente de la aorta torácica, carótidas internas y vasos del polígono de Willis.

Las lesiones suelen ser excéntricas (afectan solo una parte de la circunferencia de la pared arterial).

Las placas ateroscleróticas están formadas por tres componentes.

- 1- Células como fibras musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos.
- 2- La matriz extracelular de tejido conjuntivo, que contiene colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
- 3- Depósitos intracelulares y extracelulares de lípidos.

En la periferia de las lesiones suele haber signos de neovascularización (proliferación de pequeños vasos sanguíneos).

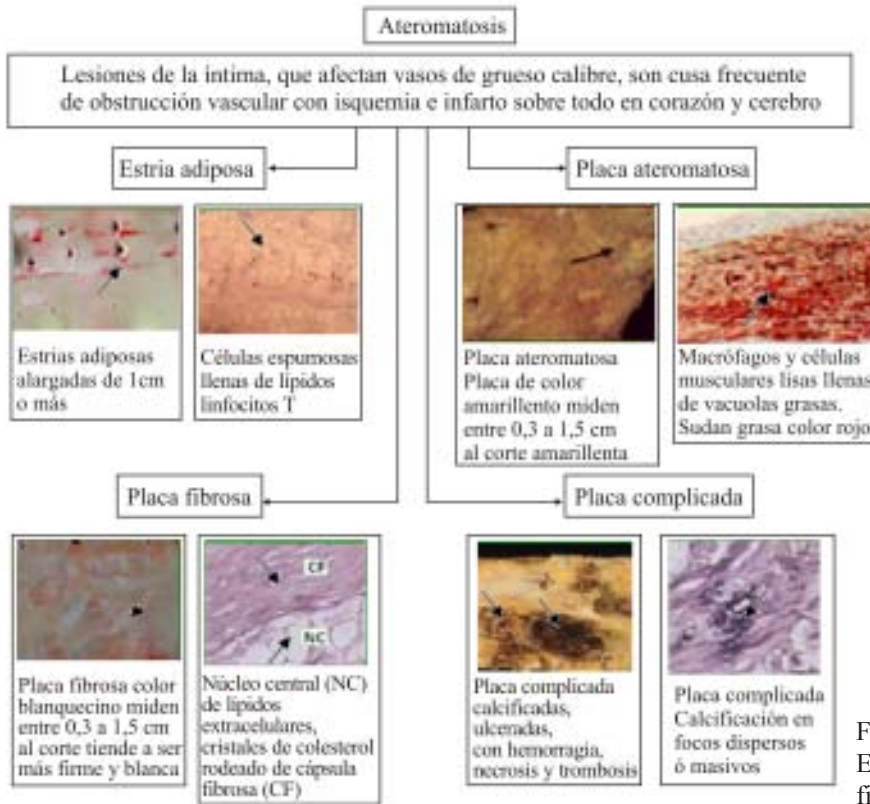


Fig. 4.18. Clasificación de la ateromatosis. Estria adiposa. Placa adiposa. Placa fibrosa. Placa grave ó complicada.

**Trastornos funcionales.** Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son las de sus complicaciones (trombosis, calcificación, dilatación aneurismática) y de los accidentes isquémicos (corazón, cerebro y miembros inferiores y otros órganos).

Los trastornos funcionales dependen fundamentalmente de las complicaciones que se producen a consecuencia de este proceso y de la envergadura que tenga el tejido lesionado, sobre todo por que favorece la formación de trombos, isquemia de los tejidos y los consecuentes infartos sobre todo de órganos tan importantes como el corazón y el cerebro que pueden provocar la muerte en muchos de los pacientes que los presentan.

**PREGUNTAS DE AUTOCONTROL**

1. Paciente femenina de 50 años, obesa que manifiesta presentar un cuadro clínico de diabetes mellitus que se comprueba con las glicemias altas.

De acuerdo a los conocimientos adquiridos sobre esta enfermedad diga:

2. De los siguientes enunciados marque con una X los que correspondan a la variante de Diabetes que padeció el paciente (tipo II).
- Déficit absoluto de insulina.
  - Asociada a la herencia.
  - Se presenta en adultos.
  - Generalmente resuelve con hipoglicemiantes orales
  - Representa el 15% de los diabéticos.

- a) Identifique con una X las alteraciones morfológicas que caracterizan a este tipo de diabetes.
- Glomeruloesclerosis nodular intercapilar ó Enfermedad de Kimmelstiel-Wilson.
  - Insulinitis de los islotes pancreáticos.
  - Hialinización de los islotes de Langerhans.

b) Este proceso presenta repercusión en diferentes órganos y una serie de alteraciones morfológicas, en la aorta se puede observar \_\_\_\_\_

En los riñones se pueden afectar los glomérulos produciéndose \_\_\_\_\_ en el intersticio se puede producir \_\_\_\_\_ y en los vasos sanguíneos renales \_\_\_\_\_

En el estudio histológico del páncreas se observa abundante infiltrado inflamatorio crónico en los islotes

de langerhans siendo mas frecuente en la diabetes \_\_\_\_\_, en el páncreas se pueden observar otras alteraciones como: \_\_\_\_\_, al realizarle un fondo de ojo se plantea que tiene una retinopatía diabética que esto es una \_\_\_\_\_

3. De acuerdo a los conocimientos adquiridos en el tema de trastornos metabólicos. Complete los siguientes enunciados según corresponda:

- a) La Amiloidosis es un trastorno metabólico de: \_\_\_\_\_.
- b) Mencione el órgano diana inicial afectado en la Diabetes Mellitus: \_\_\_\_\_.
- c) La Hemocromatosis se caracteriza histológicamente por el depósito en los tejidos de: \_\_\_\_\_.
- d) La calcificación distrófica se produce en tejidos \_\_\_\_\_.
- e) En la enfermedad de Gaucher el lípido que se acumula es: \_\_\_\_\_.
- f) La aterosclerosis es un trastorno metabólico de \_\_\_\_\_.
- g) En las arteriolas en la diabetes mellitus se produce: \_\_\_\_\_.
- h) La coloración especial más utilizada en el diagnóstico de la amiloidosis es: \_\_\_\_\_.
- i) El pronóstico de las enfermedades metabólicas de tipo congénito es \_\_\_\_\_.
- j) En la enfermedad de Tay Sachs se acumulan los \_\_\_\_\_.

4. Atendiendo a los conocimientos adquiridos en el tema de trastornos metabólicos, marque con una X la o las respuestas correctas en los siguientes enunciados.

- a) Las enfermedades metabólicas congénitas se caracterizan por:
- Aparecen frecuentemente en los adultos.
  - Son casi siempre anomalías enzimáticas, producidas por mutaciones y alteraciones del genoma.
  - La edad y el sexo influyen en estos procesos

b) Dentro de las alteraciones producidas por disturbios en el metabolismo del calcio está la calcinosis se caracteriza por:

\_\_\_\_\_ Depósitos de sales de calcio de carácter amorfo sobre tejidos alterados, degenerados o necróticos

\_\_\_\_\_ Acúmulos de Ca en finas bandas, en tejidos normales no óseos, generalmente no hay disfunción clínica.

\_\_\_\_\_ Depósitos de Ca en la piel, TCS, músculos y tendones.

c) La Hemocromatosis es una alteración metabólica que se produce por acumulación excesiva de hierro.

\_\_\_\_\_ Los órganos más afectados son el pulmón y el páncreas.

\_\_\_\_\_ Se hereda con carácter autosómico recesivo.

\_\_\_\_\_ Se observa pigmentación cutánea y diabetes.

d) La ateromatosis está se caracteriza por:

\_\_\_\_\_ Presencia de placas con calcificación y trombosis a nivel de aorta abdominal.

\_\_\_\_\_ Presencia de placa fibroadiposa subintimal

\_\_\_\_\_ Engrosamiento hialino de las arteriolas.

e) La diabetes mellitus es una enfermedad que se produce como trastorno del metabolismo de los carbohidratos produciendo diferentes alteraciones morfológicas:

\_\_\_\_\_ Papilitis necrotizante

\_\_\_\_\_ Desgranulación de células en el microscopio electrónico.

\_\_\_\_\_ Glomerulonefritis membranosa

5. Según los conocimientos alcanzados acerca de los trastornos del metabolismo. Correlacione los elementos de la columna A con la columna B, según corresponda.

COLUMNA A.

COLUMNA B.

a- Enfermedad de Niemann Pick

\_\_\_\_\_ Acumulo de sales cálcicas en el intersticio renal subintimal.

b- Calcificación metastásica.

\_\_\_\_\_ Placas fibroadiposas

c- Albinismo \_\_\_\_\_ Trastorno adquirido del metabolismo de los pigmentos

d- Xantelasma \_\_\_\_\_ Cirrosis pigmentaria

\_\_\_\_\_ Coloración amarillenta de piel y mucosas

e- Amiloidosis \_\_\_\_\_ Trastorno localizado del metabolismo de los lípidos.

f- Aterosclerosis \_\_\_\_\_ Acumulación de esfingomielina y fosfolípidos.

g- Ictericia \_\_\_\_\_ Pertenece a las glucogenosis.

\_\_\_\_\_ Trastorno del metabolismo de las proteínas

## BIBLIOGRAFÍA

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C. Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación; 1982. p.308-37.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Cano SF, Jara CA. La osteodistrofia renal y la paratohormona supresora de la remodelación ósea. Rev chil. pediatr. 2006; 77(2):127-37.

CD. Proyecto Policlínico Universitario. Patología general. 2005. Video clases de la asignatura Patología General.

Chatkin G, Pipkin M, Pinto JA, Silva VD, Chatkin JM. Amiloidose traqueobrônquica primária. J. bras. pneumol. 2008; 34(7):528-31.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Dantas JR, Almeida M, Barone B, Campos F, Kupfer R, Milech, A. Avaliação da função pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 1 de acordo com a duração da doença. Arq. bras. endocrinol. metab. 2009;53(1):64-71.

Dexheimer LS, Célia SA. Manifestações cutâneas do diabete de melito. Acta méd. (Porto Alegre). 2008;29:424-35.

Douthat W, Gosalves G, Espeche JC, Pernasetti M, Arteaga JD, De la Fuente J. Cardiovascular mortality and hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease(ESRD). Exp. méd. 2007;25:71-5.

Feitosa GS, Seydell T, Feitosa AC, Maranhão RC, Ramires JA. Transferências lipídicas para HDL em diabéticos tipo 2: associações com microalbuminúria, estatina e insulina. Arq. bras. cardiol. 2009;92(2):100-06.

Fernández-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P, Sternby NH. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth. A multinational investigation of WHO/International Society Federation Cardiology (1986-1996), using atherometric system. Nutr Metab Cardiovasc Dis . 1999; 9 (5):210-9.

- Fernández-Britto JE, Wong R, Contreras D, Nordet P, Sternby NH. Aterosclerosis en la juventud (II): Patomorfología y Morfometría utilizando el sistema aterométrico en los centros colaboradores de 11 países de la OMS. . Investigación Multinacional de la OMS/ISFC (1986-1996). *Clin Invest Arteriosclerosis*. 2000; 12(2):67-76.
- Gambeta AJ, Haladjian M, Castillos J, Seré G, Blanco C, Sayaguez L A. Obesidad y factores de riesgo cardiovascular en la edad pediátrica. *Arch. pediatr. Urug.* 2008; 79(1):7-14.
- Góis AF. Progressão da aterosclerose coronária entre os grupos diabéticos e não diabéticos avaliada pela coronariografia, em portadores de doença multiarterial, submetidos ao tratamento clínico, cirúrgico ou angioplastia. São Paulo; 2007.
- González F, Campos PR, Hurtado de Mendoza A. Aterosclerosis cerebral: evaluación de la calidad de los diagnósticos premortem. *Rev. cuba. med. mil.* 2008;37(2).
- Goubergrits L, Affeld K, Fernandez-Britto J, Falcon L. Geometry of the human common carotid artery. A vessel cast study of 86 specimens. *Pathol Res Pract.* 2002;198(8):543-1.
- Goubergrits L, Affeld K, Fernandez-Britto J, Falcon L. Investigations of geometry and Atherosclerosis in the human carotid bifurcations. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology.* 2003;13 (1): 31-47.
- Lima LM, Carvalho MG, Fonseca NC, García JC, Sousa M. Doença arterial coronariana: ausência de associação entre o índice apoB/apoA-I e o grau de ateromatose. *Rev Bras anal clin.* 2008;40(2):91-5.
- Lozano BJE. Enfermedad de Gaucher. *Acta méd. colomb.* 2006;31(4):416-21.
- Monteiro CM, Oliveira L, Izar M, Helfenstein T, Santos A, Fischer S. Early glucometabolic profile in patients with acute coronary syndromes and metabolic síndrome. *Arq. bras. cardiol.* 2009;92(2):94-9.
- Montessi J, Almeida E, Vieira J, Horta C, Abreu M. Amiloidose pulmonar: relato de caso de achado radiológico da apresentação nodular em grande fumante. *J. bras. pneumol.* 2007;33(3):343-46.
- Muniz L, Fernandes J, Mathias P, Fontes C M. Clareamento externo: uma solução conservadora para dentes com calcificação distrófica: relato de caso clínico com trinta meses de acompanhamento. *Rev. Dental press estét.* 2005; 2):57-65.
- Novik AV. Sexualidad y enfermedades endocrinas. *Bol. Hosp. Viña del Mar.* 2008; 64(1/2):63-8.
- Passerotti HA, Santoro M, Tsuji DP, Imamura R, Caniello M. Amiloidosis superior: relato de caso e revisão e de literatura. *Rev. bras. otorrinolaringol.* 2008;74(3):462-66.
- Poveda SC, Messa O, Muñoz L, Flores F. Rinoscleroma traqueobronquial calcificado. *Rev. colomb. cancerol.* 2008; 12(4):219-23.
- Santos JW, Schneider A, Bertolazzi A, Michel GT, Silva LV, Melo CR. Primary tracheobronchial amyloidosis. *J. bras. pneumol.* 2008;34:881-4.
- Sanz PN, Estrada EE, Sandón ME, Bello MM, Maartinez I. Programa Nacional de Medicina Integral Comunitaria. Morfofisiopatología II. Venezuela; 2005.
- Santos JW, Schneider A, Bertolazzi A, Michel GT, Silva LV, Melo CR. Primary tracheobronchial amyloidosis. *J. bras. pneumol.* 2008;34:881-4.
- Soares AL, Sousa MO, Freitas FR, Borges MA, Rosário PW, Lages GF. Frequência do polimorfismo da glicoproteína IIIa de plaquetas (PIA2) em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2009;31(1):15-18.
- Sternby NH, Fernandez-Britto JE, Nordet P. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96. *Bull World Health Organ.* 1999; 77(3):250-7.
- Undurraga M, Jadue A. Amiloidosis endobronquia. *Rev. chil. enferm. respir.* 2005;21(3):193-99.
- Wilches R, Vega H, Echeverri O, Barrera LA. Los haplotipos colombianos de la mutación N370S causante de la enfermedad de Gaucher pueden provenir de un haplotipo ancestral común. *Biomédica (Bogotá).* 2006;26(3):434-35.

# Trastornos circulatorios

## CONTENIDO

Trastornos por variaciones en el paso de sustancia a través de la pared vascular. Edema Definición. Formas. Edema generalizado. Edema localizado. Etiopatogenia. Evolución del edema. Hiperemia. Definición. Formas. Hiperemia activa. Hiperemia generalizada. Hiperemia localizada. Hemorragia. Definición. Tipos. Patogenia. Importancia funcional y efectos locales y generales.

Trastornos por oclusión de la luz vascular. Trombosis. Definición. Etiopatogenia. Cambio en la pared vascular, en el flujo y en la composición de la sangre. Definición. Tipos. Embolia pulmonar. Embolia de la gran circulación. Embolia adiposa. Embolia gaseosa. Embolia de líquido amniótico. Embolia tumoral. Consecuencia del proceso obstructivo de la luz vascular. Isquemia. Definición. Tipos según intensidad y duración Infarto. Definición. Tipos. Patogenia. Aspecto morfológico. Trastornos funcionales en el infarto. Evolución.

Trastornos circulatorios generales. Definición. Trombosis de la microcirculación (CID). Definición. Etiología y Patogenia. Aspectos morfológicos del shock. Trastornos funcionales.

## OBJETIVOS

1. Identificar los trastornos circulatorios atendiendo a su clasificación según su extensión o grado de afectación, los distintos tipos, su patogenia y cambios morfológicos y funcionales que originan, precisando los mas importantes y destacando la evolución de estos procesos.
2. Explicar la importancia de los trastornos circulatorios como causa y complicaciones en diversas enfermedades y su importancia en la practica médica.

## Introducción

La normalidad y funcionamiento de las células y los tejidos depende de la integridad de la circulación sanguínea para ceder el oxígeno y de una hemostasis normal de los líquidos. Dentro de los principales trastornos hemodinámicos y del mantenimiento del riego sanguíneo se encuentran: el edema, la congestión vascular, la hemorragia, la trombosis, la embolia, el infarto y el shock, siendo todas ellas desencadenadas por trastornos del riego sanguíneo o del equilibrio de los líquidos, y pueden causar gran morbilidad e incluso mortalidad. Por ejemplo en la cardiopatía isquémica ó en las valvulopatías, se produce un aumento de la presión hidrostática de los vasos pulmonares, y puede ser la complicación final de una cardiopatía isquémica o valvular. La hemorragia y el shock pueden ser las secuelas mortales de lesiones como los traumatismos, las infecciones. Las trombosis, embolias e infartos son responsables de tres de las causas más importantes de morbi-mortalidad en la población del mundo occidental: el infarto de miocardio, la embolia pulmonar y los accidentes cerebrovasculares (ictus).

## Edema

**Definición.** El término edema indica una acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos ó en las cavidades corporales del organismo.

## Formas

1. Localizado. En una zona determinada Ejemplo. Miembros inferiores. Cavidades corporales. Pericardio. Hidropericardio. Pleural. Hidrotórax. Cavidad peritoneal. Hidroperitoneo o ascitis.



2. Generalizado o en anasarca. Es un edema intenso y generalizado con gran hinchazón del tejido subcutáneo, afecta preferentemente la cara, miembros inferiores, tórax. Se observa fundamentalmente en el síndrome nefrótico, siendo las causas más frecuentes que producen el mismo: glomerulonefritis membranosa en el adulto. Nefrosis lipóide o daño mínimo en los niños.

Variaciones fisiopatológicas del edema (Fig. 5.1).

En general, los principales factores que facilitan el desplazamiento de los líquidos entre los espacios vascular e intersticial son las fuerzas opuestas de la presión hidrostática vascular, por un lado, y de la presión coloidsmótica del plasma, por otro. Toda salida de líquido normal por el extremo arteriolar de la microcirculación hacia el intersticio se compensa prácticamente con la entrada de líquidos a la circulación por el extremo de las vénulas; la pequeña cantidad de líquido intersticial sobrante suele ser drenada por los linfáticos.

Cuando se produce el aumento de la presión capilar o la disminución de la presión coloidsmótica, se puede producir un aumento del líquido intersticial, y se acumula líquido extravascular, el aumento de la presión hidrostática tisular y de la presión coloidsmótica del plasma consiguen finalmente restablecer el equilibrio, haciendo que el agua sobrante penetre de nuevo en las vénulas. El exceso de líquido del edema intersticial se elimina gracias al drenaje linfático que,

finalmente, lo devuelve a la sangre por el conducto torácico; la obstrucción linfática por cicatrices o un tumor pueden dificultar el drenaje de los líquidos y provocar edema.

Una retención primaria de sodio y del agua que, obligadamente, le acompaña, en el curso de una nefropatía también produce edemas.

El líquido de edema que aparece en los trastornos hidrodinámicos suele ser un *trasudado* con escasas proteínas, con una densidad inferior a 1012. Por el contrario, y debido al aumento de la permeabilidad vascular, el edema inflamatorio es un *exudado* rico en proteínas, y su densidad suele ser superior a 1020.

### Etiopatogenia

#### Trastornos generales

A- Aumento de la presión hidrostática de la sangre. Se observa sobre todo en la insuficiencia cardiaca congestiva con afectación funcional del ventrículo derecho, en la insuficiencia cardíaca izquierda congestiva el aumento de la presión hidrostática en las venas es un aspecto importante, este se asocia a disminución del gasto cardíaco con hipo perfusión renal, lo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciendo retención de sodio y agua por los riñones (aldosteronismo secundario), esto aumenta el volumen intravascular y eleva el gasto cardíaco.

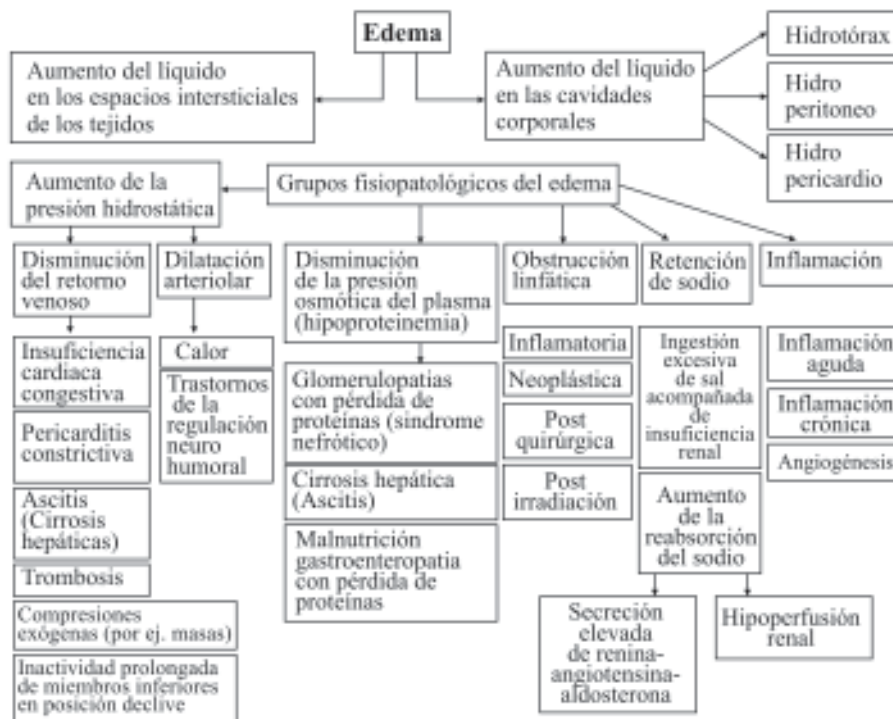


Fig. 5.1. Grupos fisiopatológicos del edema.

B- Disminución de la presión osmótica del plasma. El descenso de la presión osmótica del plasma puede deberse a una pérdida excesiva o menor síntesis de albúmina, la proteína sérica con mayor responsabilidad en mantener la presión coloidosmótica.

Una causa importante de pérdida de albúmina es el síndrome nefrótico, caracterizado por la mayor permeabilidad de los capilares glomerulares y edema generalizado ó en anasarca, además se observa en las hepatopatías difusas como la cirrosis hepática y en la malnutrición proteica.

La disminución de la presión osmótica del plasma produce desplazamiento de los líquidos hacia el tejido intersticial con disminución del volumen del plasma. Al igual que en la insuficiencia cardiaca congestiva el edema desecandenido por la hipoproteinemia se acentúa por la retención de sal y agua.

C- Retención de sodio y agua. La retención de sodio y agua son factores que favorecen a algunas formas de edema, también puede ser una causa primaria de edema. El aumento de sal, unido al exceso de agua, produce elevación de la presión hidrostática de la sangre (debida a la expansión de volumen de líquido intravascular) y disminución de la presión coloidosmótica vascular.

La retención de sal puede aparecer ante la reducción aguda de la función renal, como ocurre en la glomerulonefritis postestreptocócica y en la insuficiencia renal aguda. La retención de sal puede producir aumento de la tensión osmótica del líquido intersticial.

La retención de sodio se puede ver en el hiperaldosteronismo primario.

**Trastornos locales**

- A- Aumento de la presión hidrostática de la sangre. Puede deberse a disminución del drenaje venoso (obstrucción venosa). Por ejemplo la trombosis venosa profunda de miembros inferiores produce edema circunscrito a la pierna afectada.
- B- Aumento de la permeabilidad vascular (Urticaria, edema angioneurótico).
- C- Obstrucción linfática. La reducción del drenaje linfático y el linfedema consiguiente suele ser localizado, la obstrucción puede ser de origen inflamatorio o neoplásico.

Es frecuente que la filarías produzca una obstrucción parasitaria con fibrosis masiva de los vasos y

ganglios linfáticos de la región inguinal, lo que puede producir edema en los genitales externos y miembros inferiores tan intenso que se llama elefantiasis.

En el cáncer de mama uno de los tratamientos usados se basa en el vaciamiento de ganglios linfáticos de la axila, además de tratamiento con radiaciones. La resección de los vasos linfáticos, las cicatrices resultantes de la cirugía y las radiaciones pueden producir intenso edema del brazo (Fig. 5.2).

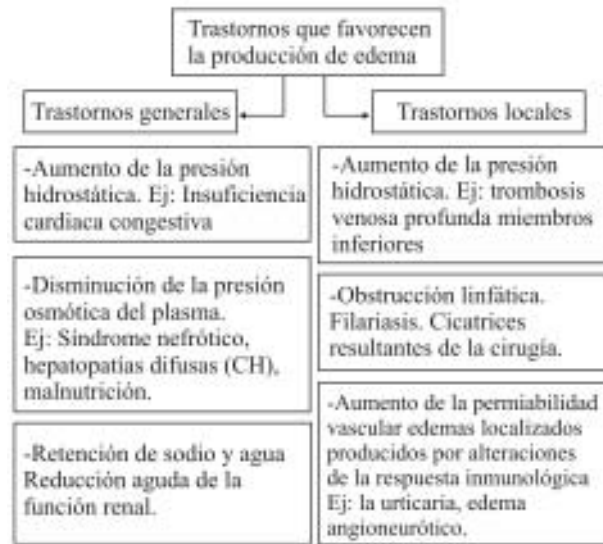


Fig. 5.2. Trastornos que favorecen la producción de edema.

**Aspectos morfológicos**

El edema es más fácil de reconocer a simple vista. Microscópicamente el líquido de edema suele manifestarse por una hinchazón celular sutil, acompañada se separación de los elementos de la matriz extracelular, puede aparecer en cualquier órgano o tejido, pero es más frecuente en el tejido subcutáneo, los pulmones y el cerebro.

**Edema subcutáneo**

Puede distribuirse de forma distinta según su origen. Puede ser difuso o relativamente más intenso en los lugares expuestos a presión hidrostática máxima, en tal caso la distribución del edema suele depender de la gravedad y se denomina edema declive. El edema de las partes declives en bipedestación afecta las piernas y en caso de encamamiento la región sacra es un signo destacado de insuficiencia cardiaca congestiva, fundamentalmente ventricular derecho se le conoce como edema cardíaco (Fig. 5.3).

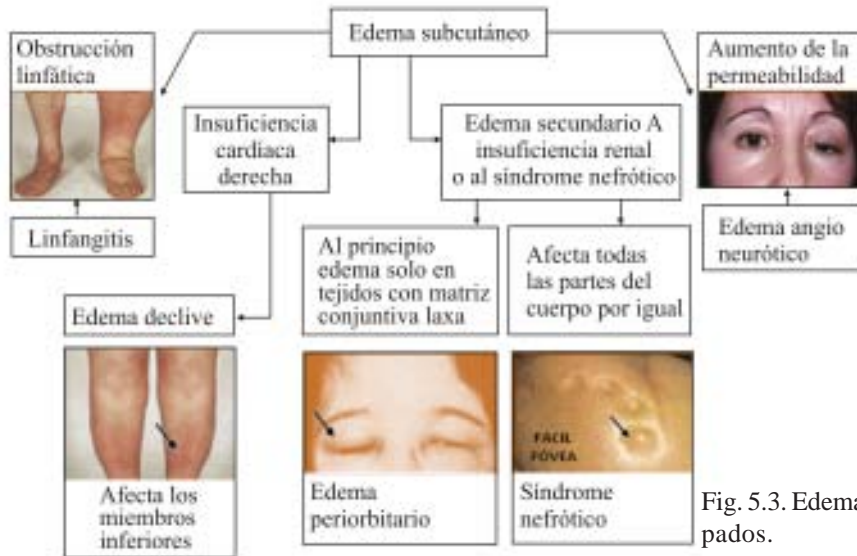


Fig. 5.3. Edema subcutáneo. Miembros inferiores y párpados.

El edema secundario a insuficiencia renal o al síndrome nefrótico es generalmente más intenso que el cardíaco, y afecta a todas las partes del cuerpo por igual, al inicio puede manifestarse en los tejidos con una matriz conjuntiva laxa, como los párpados produciendo el edema peri orbitario. Posteriormente se afectan todas las partes del cuerpo y al oprimir con el dedo el tejido subcutáneo edematoso, se desplaza el líquido intersticial, y queda una depresión que conserva la forma del dedo y se llama fóvea, es un edema de fácil Godet.

### Edema pulmonar

Se observa sobre todo en la insuficiencia cardíaca izquierda, también aparece en los trastornos renales, como la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infecciones pulmonares y en las reacciones de hipersensibilidad.

**Macroscópicamente.** Los pulmones pesan dos a tres veces más que lo normal y los cortes muestran un líquido espumoso teñido de sangre, que corresponde a una mezcla de aire, líquido de edema y eritrocitos extravasados.

**Histología.** Precipitado intersticial granuloso, acidófilo que separa los elementos celulares y las fibras del tejido. Donde puede producir mayores consecuencias es en el encéfalo y pulmón, con severos trastornos de la función lo que puede provocar la muerte del paciente (Fig. 5.4).

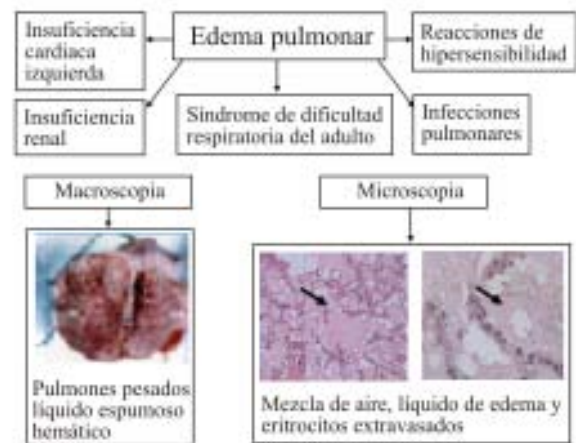


Fig. 5.4. Causas y aspectos morfológicos del edema pulmonar.

### Edema cerebral

Puede estar localizado en el lugar de una lesión como: en el absceso o una neoplasia, o puede ser generalizado, como en la encefalitis, en las crisis hipertensivas o en la obstrucción del drenaje venoso del encéfalo. Los traumatismos pueden producir edema local o generalizado, según la naturaleza e intensidad de la lesión. Cuando el edema es generalizado macroscópicamente el cerebro aparece hinchado a simple vista, con los surcos estrechados y las circunvoluciones ensanchadas y aplanadas, con signos de haber estado aplastada contra la bóveda craneal rígida (Fig. 5.5).

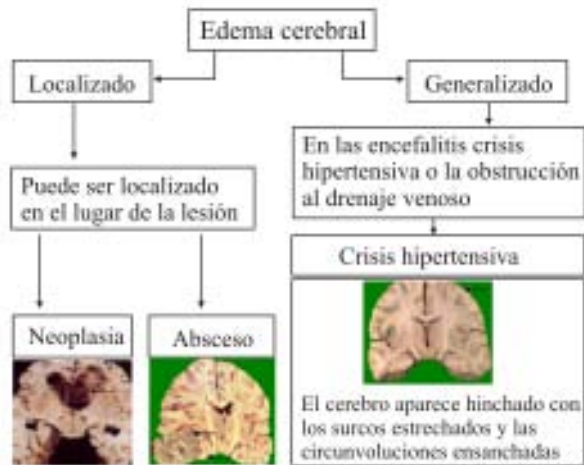


Fig. 5.5. Causas y alteraciones morfológicas del edema cerebral.

### Importancia funcional

Las consecuencias del edema son variables: pueden provocar desde una simple molestia hasta la muerte. El edema subcutáneo de la insuficiencia cardíaca o renal, es importante por ser un signo de enfermedad subyacente, aunque cuando es intenso puede retrasar la curación de las heridas. El edema pulmonar puede causar la muerte por dificultad de la función ventilatoria normal. El líquido no solo se acumula alrededor de los capilares de los tabiques alveolares, sino que ocupa los espacios alveolares, lo que facilita la infección bacteriana.

El edema cerebral es grave y puede causar la muerte rápidamente, puede producir una hipertensión endocraneana con hernia a través del agujero occipital, apareciendo lesiones de los centros bulbares que provocan la muerte.

### Hiperemia y congestión

**Definición.** Aumento local del volumen de sangre en un tejido determinado. La hiperemia es un proceso activo, por aumento del riego sanguíneo tisular que sigue a una dilatación arteriolar, como se observa durante el ejercicio con enrojecimiento del tejido, debido a ingurgitación con sangre oxigenada. La congestión es un proceso pasivo consecutivo al escaso vaciamiento de la sangre tisular. Puede ser generalizada como en la insuficiencia cardíaca, o localizada como consecuencia de una obstrucción venosa aislada. El tejido presenta un color azulado (cianosis), especialmente cuando se acumula hemoglobina reducida en los tejidos afectados.

La congestión de los lechos capilares está íntimamente ligada a la aparición de edema, por lo que la

congestión y el edema suelen observarse conjuntamente.

En la congestión de larga duración, llamada congestión pasiva crónica, el estancamiento de la sangre poco oxigenada produce hipoxia crónica, que puede conducir a la degeneración o la muerte de las células parenquimatosas, acompañada a veces de cicatrices microscópicas.

**Dos tipos:** Activa. Fisiológica por el ejercicio, enfermedad o estados inflamatorios. Estados nerviosos. Por ejemplo rubor de la cara.

Pasiva. Insuficiencia cardíaca generalizada

Ventrículo izquierdo (anterógrada). Pulmón de estasis pasivo crónico.

Ventrículo derecho (retrógrada). Congestión venosa en todo el circuito de la gran circulación, afecta fundamentalmente al hígado.

### Aspecto morfológico

**Congestión pulmonar aguda.** Se caracteriza por unos capilares alveolares ingurgitados con sangre, puede haber edema de los tabiques alveolares, focos de hemorragia intraalveolar o ambas cosas.

**Congestión pulmonar crónica.** Pulmón de estasis pasivo crónico. Induración parda pulmonar.

Microscópicamente se observa dilatación de los capilares con dilataciones aneurismáticas de la pared en las que se pueden producir pequeñas rupturas con micro hemorragias, con el tiempo se produce engrosamiento, cicatrización o fibrosis de los tabiques alveolares con macrófagos cargados de hemosiderina en los espacios alveolares (células de insuficiencia cardíaca).

En la congestión hepática aguda, la vena central y los sinusoides hepáticos están distendidos por la sangre, e incluso puede haber degeneración central de los hepatocitos.

En la congestión pasiva crónica del hígado, las regiones centrolobulillares presentan macroscópicamente una coloración parda rojiza y un aspecto algo deprimido (debido a la pérdida de células), destacando frente a las zonas circundantes del hígado no congestivo y de color bronceado (hígado en nuez moscada).

Microscópicamente hay signos de necrosis centrolobulillar con pérdida de hepatocitos y hemorragia, además de macrófagos cargados de hemosiderina. En la congestión hepática intensa y prolongada puede haber fibrosis hepática visible que es la mal llamada cirrosis cardíaca o esclerosis cardíaca hepática (Fig. 5.6).



Fig. 5.6. Hiperemia y congestión. Causas y aspectos morfológicos.

**Evolución de la hiperemia**

La congestión de los lechos capilares está íntimamente ligada a la aparición del edema, por lo que la congestión y el edema suelen observarse conjuntamente. En la congestión pasiva crónica el estancamiento de la sangre produce hipoxia crónica, degeneración o

la muerte de las células parenquimatosas, acompañada a veces de cicatrices microscópicas.

**Hemorragia**

Es la salida o extravasación de sangre del interior de los vasos hacia los tejidos, cavidades o el exterior del organismo producida por una rotura vascular.

**Tipos**

**Petequias.** Hemorragia puntiforme o minúsculas de 1 a 2 mm observadas en la piel, mucosas y superficies serosas. Se acompañan normalmente de aumento local de la presión intravascular, de cifras bajas de plaquetas (trombocitopenia), de una función plaquetaria defectuosa (como en la hiperazoemia) o de déficit de los factores de la coagulación (Fig. 5.7).

**Púrpura.** Las hemorragias algo mayores de 3mm, aproximadamente de un cm. Pueden asociarse a los mismos procesos patológicos citados, así como a los traumatismos, inflamaciones locales de los vasos (vasculitis) o a fragilidad vascular exagerada.

**Equimosis.** Son hematomas subcutáneos que miden por encima de 1 a 2 cm, pueden aparecer después de un traumatismo, pero cualquiera de los procesos citados puede exagerarlos, los eritrocitos se destruyen y son fagocitados por macrófagos; seguidamente la hemoglobina de color rojo azulado se convierte en

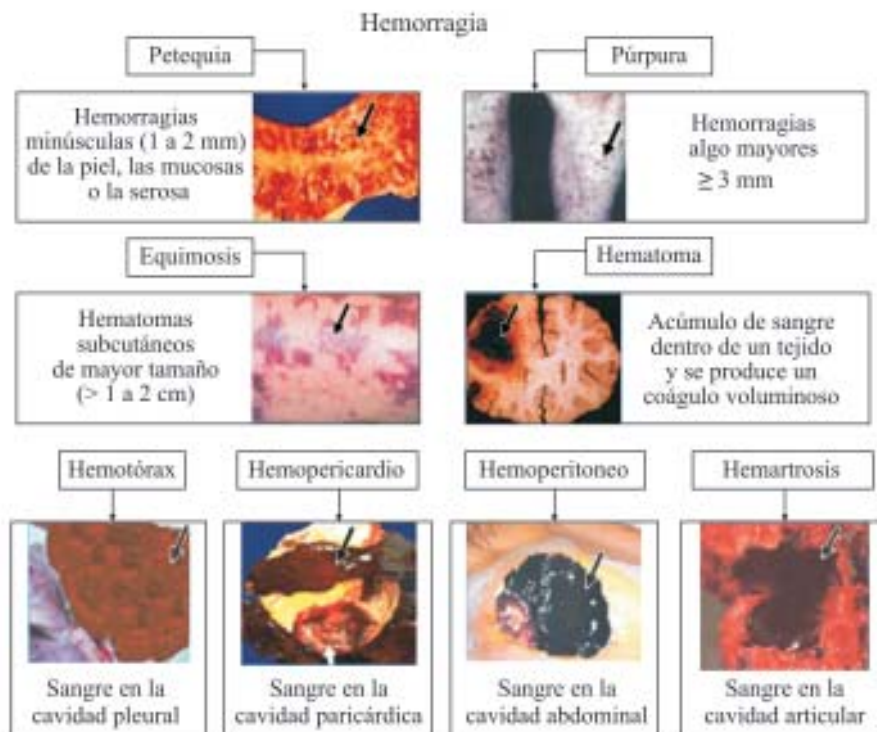


Fig. 5.7. Tipos de hemorragia. Petequia, púrpura, equimosis, hematoma y hemorragia en cavidades corporales.

bilirrubina de color azul verdoso y finalmente en hemosiderina de color castaño dorado, dando lugar a los característicos cambios de color de estas lesiones.

**Hematoma.** Acumulación de sangre dentro de los tejidos con producción de coágulo. Esta colección puede observarse en diferentes órganos como hígado, riñón, cerebro, bazo, retroperitoneal.

**Hemotórax.** Acumulación de sangre en la cavidad pleural, se puede producir por infiltración neoplásica de la pared de un vaso importante.

**Hemoperitoneo.** Acumulación de sangre en la cavidad abdominal. Se puede observar por rotura de un aneurisma de aorta abdominal, ruptura esplénica, hepática.

**Hemopericardio.** Acumulación de sangre en la cavidad pericárdica. Se puede ver por la rotura de la pared miocárdica en el infarto agudo del miocardio.

**Hemartrosis.** Acumulación de sangre en la cavidad articular.

### Importancia funcional. Efectos locales y generales. Evolución de la hemorragia

La importancia clínica de las hemorragias depende de la cantidad y la velocidad con que se pierde la sangre. Las pérdidas rápidas por encima del 20 % pueden provocar un shock hemorrágico (hipovolémico).

La importancia funcional de la hemorragia depende del lugar donde se ha producido el sangrado y la cuantía del mismo. Ejemplo: pequeñas colecciones de sangre en el cerebro pueden provocar la muerte en el paciente, sin embargo cuando son en otros sitios por ejemplo en el tejido subcutáneo o cuando se repone el volumen sanguíneo no ocurre esto. Por lo tanto la evolución favorable o no, depende de la cuantía del sangrado, la localización del mismo y la rapidez con que se tomen las medidas terapéuticas.

## HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

La hemostasia normal es el resultado de una serie de procesos regulados que cumplen dos funciones importantes: 1- Mantener la sangre en estado líquido sin coágulos anormales dentro de los vasos sanguíneos, y 2- Estar preparados para formar rápidamente un tapón hemostático localizado en el punto de lesión vascular.

El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la trombosis como resultado de una activación inadecuada de los procesos hemostáticos normales, como la

formación de un coágulo de sangre (trombo) en los vasos no lesionados, o la oclusión trombótica de un vaso, con lesión de escasa importancia.

Tanto la hemostasia como la trombosis dependen de tres factores generales: la pared vascular, las plaquetas y la cascada de la coagulación.

### Hemostasia normal

Existen una serie de fenómenos de la hemostasia que ocurren sucesivamente en el lugar de una lesión vascular:

- Después de la lesión inicial, se produce una vasoconstricción arteriolar de breve duración, que en gran parte se atribuye a *mecanismos neurógenos reflejos* y que se acentúa con la secreción local de ciertos factores, como la *endotelina*, un potente vasoconstrictor derivado del endotelio. Pero su efecto es pasajero, y la hemorragia reaparecería si no fuera por la activación de las plaquetas y de los sistemas de la coagulación.
- La lesión endotelial descubre la matriz extracelular subendotelial y permite a las plaquetas adherirse y activarse. En unos minutos, los productos secretados atraen a otras plaquetas y se forma el tapón hemostático.
- El factor tisular, es un factor procoagulante unido a la membrana y sintetizado por el endotelio, queda al descubierto en el sitio de la lesión. Este factor actúa junto a los factores secretados por las plaquetas para activar la cascada de la coagulación, y culmina con la activación de la trombina la que convierte al fibrinógeno disuelto en la sangre en fibrina insoluble, que acaba depositándose localmente.
- La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas forman un sólido tapón permanente que impide cualquier nueva hemorragia. En esta fase, se ponen en marcha los mecanismos de contrarregulación como el activador del plasminógeno tisular, para que el tapón hemostático quede circunscrito al sitio de la lesión.

## ENDOTELIO

Las células endoteliales regulan varios aspectos de la hemostasia que, a menudo, son opuestos. Por una parte estas células tienen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas; y por otro lado, al producirse una lesión o al activarse, son capaces de ejercer *funciones procoagulantes*. El endotelio puede ser

activado por agentes infecciosos, factores hemo-dinámicos, mediadores del plasma y por las citocinas.

El equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas endoteliales determina básicamente si se produce la formación del trombo, su propagación o su disolución.

## PLAQUETAS

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal. Aparecen en la circulación, después de una lesión vascular, las plaquetas se ponen en contacto con los elementos integrantes de la matriz extracelular, que normalmente están separados por el endotelio íntegro: esos constituyentes son: el colágeno, los proteoglucanos, la fibronectina y otras glucoproteínas de adhesión.

Al entrar en contacto con la matriz extracelular, las plaquetas sufren tres procesos generales: 1) adhesión y cambio de forma, 2) secreción (proceso de liberación), y 3) agregación. El fibrinógeno es también un cofactor importante en la agregación plaquetaria; las plaquetas activadas por el ADP se unen al fibrinógeno, y éste a su vez se une a otras plaquetas mediante los receptores de glucoproteínas, formándose así grandes agregados de plaquetas.

Los tapones hemostáticos contienen también hematíes y leucocitos; los leucocitos se adhieren a las plaquetas por la molécula de adhesión selectina-P, y al endotelio utilizando varios receptores de adhesión; contribuyen a la reacción inflamatoria que acompaña a la trombosis. La trombina también estimula directamente la adhesión de los neutrófilos y monocitos y, por desdoblamiento del fibrinógeno, genera los productos de degradación de la fibrina, que poseen acción quimiotáctica.

El conjunto de los fenómenos plaquetarios puede resumirse así (Fig. 5.8)

## CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La cascada de la coagulación constituye el tercer componente del proceso de la hemostasia y es el factor que más contribuye a la trombosis.

Consiste en una serie de pasos que convierten a las proenzimas inactivas en enzimas activadas, y que terminan en la formación de trombina. Después la trombina convierte al fibrinógeno (proteína fibrilar soluble) en fibrina (proteína fibrilar insoluble).

### Resumen de los fenómenos plaquetarios

Las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular en sitios lesionados del endotelio y se activan.

Una vez activadas, secretan los productos que contienen sus granulaciones como: ADP y sintetizan  $TXA_2$

También exponen complejos de fosfolípidos importantes para la vía intrínseca de la coagulación.

El ADP liberado favorece la formación de un tapón hemostático primario, que finalmente se convierte (A través del ADP, trombina, y  $TXA_2$ ) en un tapón secundario más grande y definitivo.

El depósito de fibrina actúa estabilizando y sirviendo de anclaje a las plaquetas agregadas.

Fig. 5.8. Principales fenómenos plaquetarios.

Además de catalizar los últimos pasos de la cascada de la coagulación, la trombina desarrolla numerosos efectos sobre la circulación local y el proceso inflamatorio, reduciendo la intensidad del proceso hemostático.

- Clásicamente, las vías de la coagulación se dividen en vía extrínseca y vía intrínseca, que confluyen en el punto donde se activa el factor X. La vía intrínseca se inicia in vitro mediante la activación del factor Hageman (factor XII), mientras que la vía extrínseca se pone en marcha por el factor tisular, una lipoproteína celular que queda al descubierto en los sitios de lesión de los tejidos.
- Una vez activada, la cascada de la coagulación debe quedar restringida al sitio concreto de la lesión vascular para evitar que todo el árbol vascular se coagule. La coagulación, además de ser un proceso en el que la actividad de los factores procoagulantes está restringida a los sitios donde hay fosfolípidos expuestos, está regulada también por tres clases de anticoagulantes naturales: 1) las antitrombinas. 2) las proteínas C y S son dos proteínas dependientes de la vitamina y 3) La plasmina, derivada de la activación enzimática del precursor circulante plasminógeno desintegra la fibrina y dificulta su polimerización.
- Las células endoteliales actúan regulando el equilibrio coagulación/anticoagulación mediante la liberación de inhibidores de activadores del plasminógeno (PAI).

## TROMBOSIS

Es la formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas a expensas de los diversos constituyentes de la sangre.

**Patogenia.** Hay tres factores importantes que favorecen la formación del trombo y que constituyen la tríada de Virchow (Fig. 5.9).

- 1- Cambios en las paredes vasculares, sobre todo lesión endotelial.
- 2- Alteraciones del flujo sanguíneo normal, como la turbulencia y el estasis.
- 3- Alteraciones de la sangre que provocan diátesis trombótica o hipercoagulabilidad.

**Lesión endotelial.** Es el factor que predomina y por sí solo puede provocar trombosis. Importante para la formación de trombos en el corazón como: en el infarto de miocardio o en una valvulitis, y en la circulación arterial como en las placas ulceradas en la aterosclerosis o cuando hay lesiones vasculares de origen traumático o inflamatorio (vasculitis).

Las lesiones pueden deberse a un estrés hemodinámico asociado a la hipertensión arterial, a las turbulencias de la corriente sanguínea que circulan por unas válvulas cicatrizadas o a las endotoxinas bacterianas, otras causas como: la hemocistinuria, la

hipercolesterolemia, irradiación o los productos absorbidos del humo del cigarrillo, pueden producir lesión endotelial. Independientemente de su causa el resultado final de la lesión endotelial es la exposición del colágeno subendotelial, al igual que otros activadores de las plaquetas lo que va seguido de adhesión plaquetaria, de exposición del factor tisular y de agotamiento local de la prostaciclina y del activador plaquetario (PA).

**Alteraciones del flujo sanguíneo normal.** Las turbulencias favorecen las trombosis arterial y cardiaca, al causar lesiones o alteraciones funcionales del endotelio, y al formar contracorrientes y embolsamientos locales de sangre; la estasis es un factor importante en la aparición de trombosis venosa. El riego sanguíneo normal es laminar los elementos celulares circulan en la parte central del vaso separados del endotelio vascular por una capa de plasma que se desplaza más lentamente, por lo que la estasis y la turbulencia:

- 1- Desbaratan el flujo laminar poniendo las plaquetas en contacto con el endotelio.

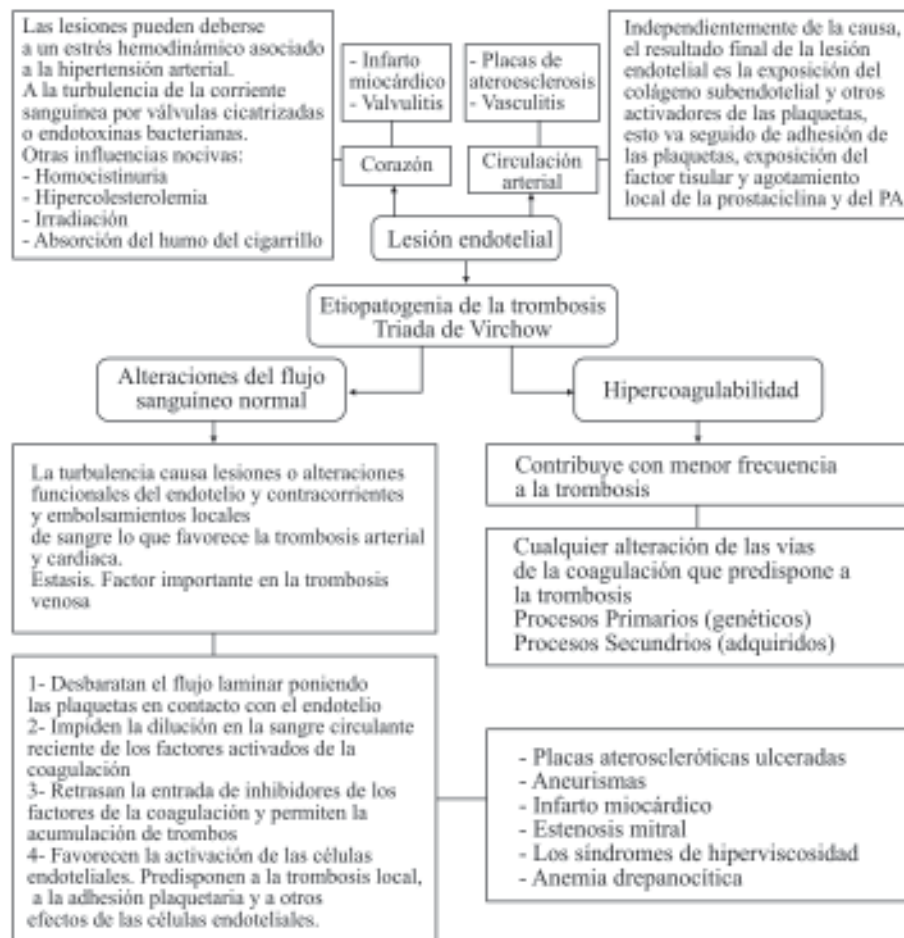


Fig. 5.9. Etiopatogenia de la trombosis (tríada de Virchow).



2. Impiden que los factores activados de la coagulación se diluyan en la sangre circulante.
3. Retrasan la entrada de inhibidores de los factores de la coagulación y permiten la acumulación de trombos.
4. Favorecen la activación de las células endoteliales, predisponiendo a la trombosis local, a la adhesión plaquetaria y a otros efectos de las células endoteliales.

La turbulencia y la estasis favorecen la trombosis en varias circunstancias clínicas como:

- Las placas ateroscleróticas ulceradas.
- Los aneurismas. Dilataciones anormales de la aorta y otras arterias.
- Los infartos del miocardio, estenosis mitral, fibrilación auricular, dilatación auricular.
- Los síndromes de hiperviscosidad como la policitemia, los hematíes deformados de la anemia drepanocítica.

**Hipercoagulabilidad.** Contribuye con menor frecuencia a las trombosis. Se divide en procesos primarios (genéticos) como mutaciones del gen del factor V son las más frecuentes, defectos de la fibrinólisis y secundaria o adquirida que se divide en: con mayor riesgo de trombosis como: reposo o inmovilización, infarto del miocardio, cáncer, coagulación intravascular diseminada y con menor riesgo de trombosis como: fibrilación auricular, miocardiopatías, consumo de tabaco (Fig. 5.9).

### Morfología de los trombos

Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular; dentro de las cavidades cardíacas; en la cúspide de las válvulas, o en las arterias, venas o capilares. Varían de forma y tamaño, dependiendo del lugar de origen y las circunstancias que conducen a su desarrollo,

Los trombos pueden ser arteriales y venosos, algo característico de todas las trombosis es que están fijadas al vaso o a la pared cardíaca por una zona, que es la más sólida y consistente.

### Diferencias entre los trombos arteriales y venosos. Aspectos morfológicos

#### Arteriales

Los trombos arteriales o cardíacos suelen iniciarse en un punto del endotelio lesionado como la placa

aterosclerótica o sometido a turbulencia en las bifurcaciones vasculares. Los trombos arteriales tienden a crecer retrógradamente a partir del sitio de fijación.

**Macroscópicamente.** Son masas de color blanco grisáceo, friables, secas formadas por una red enmarañada de fibrina y plaquetas, mezcladas con cierta cantidad de eritrocitos y leucocitos en degeneración, tienen aspecto laminar, denominado líneas de Zahn, estas se deben a que alternan capas claras, formadas por plaquetas unidas entre sí por fibrina, y capas oscuras, que son más ricas en hematíes. Se les denominan trombos blancos o de aglutinación. Los trombos que se forman en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta suelen estar adheridos a las estructuras adyacentes y se les denominan trombos murales. Las contracciones miocárdicas anormales (en las arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio) producen trombos murales intracardíacos. Los trombos arteriales suelen ser oclusivos, las localizaciones más frecuentes en orden decreciente son las arterias coronarias, cerebrales y femorales. Estos trombos están firmemente adheridos a la pared arterial lesionada.

**Venosos.** Los trombos venosos aparecen en las zonas con estasis sanguínea. Se denominan trombos de coagulación rojos o de estasis. Se extienden siguiendo la dirección de la corriente sanguínea, La cola de un trombo que crece no siempre está bien sujeta y, especialmente en las venas, tiende a fragmentarse y a causar embolias. Casi siempre son oclusivos.

Es frecuente que se forme un largo cilindro dentro de la luz de la vena. Recuerdan más la sangre coagulada fuera del organismo por lo que es necesario diferenciarlos de los coágulos post mortem. Estos últimos son gelatinosos con una porción declive rojo oscura, ya que los hematíes sedimentan por la acción de la gravedad y un sobrenadante en grasa de pollo de color amarillo, además no suelen estar fijados a la pared subyacente, en cambio los trombos rojos son más consistentes, anclados casi siempre por un punto, y al corte muestran líneas mal definidas de fibrina de color gris pálido, con aspecto húmedo.

La flebotrombosis, afectan en 90 % de los casos las venas profundas de los miembros inferiores, de mayor importancia clínica los situados por encima de la rodilla ya que son los que con mayor frecuencia llevan a tromboembolismo pulmonar, en menor proporción se observan en miembros superiores, plexos peri prostáticos, venas ováricas y periuterinas, en determinadas circunstancias, pueden encontrarse en los senos duros, la vena porta o la vena hepática (Fig. 5.10).

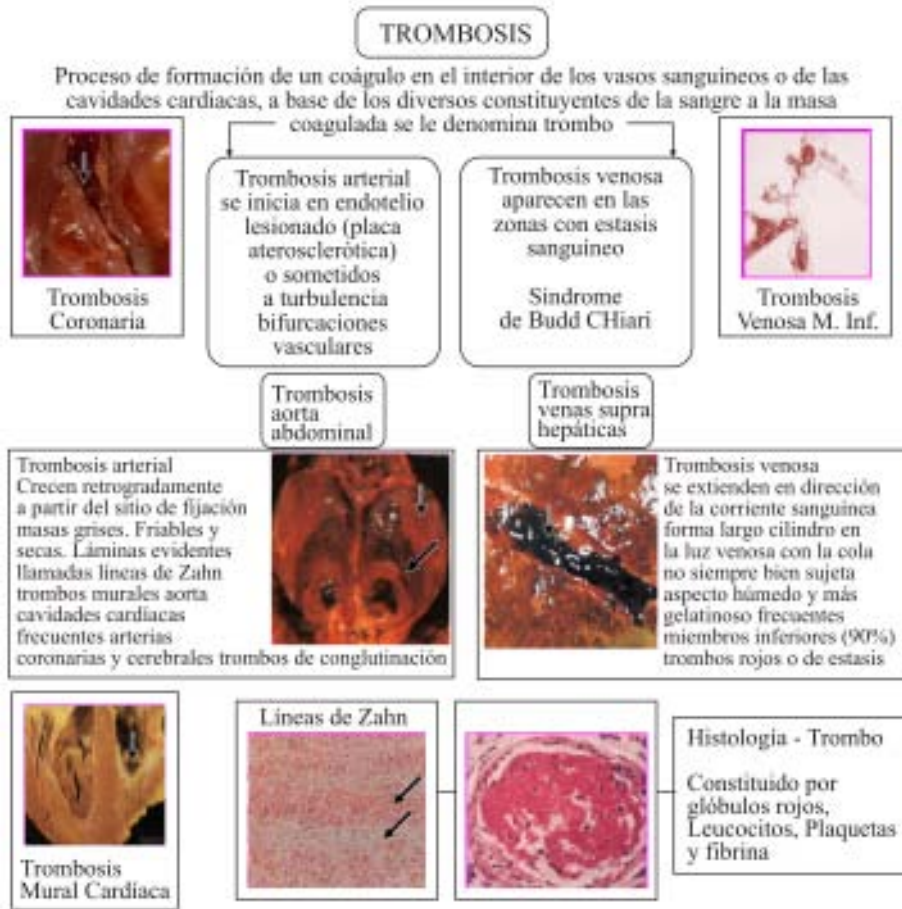


Fig. 5.10. Aspectos morfológicos de los trombos.

En circunstancias especiales, los trombos pueden formarse sobre las válvulas cardíacas. Las infecciones bacterianas o fúngicas vehiculadas por la sangre pueden implantarse y causar una lesión valvular, formando grandes masas trombóticas o vegetaciones (endocarditis infecciosa). También pueden formarse vegetaciones estériles sobre válvulas no infectadas en los pacientes con estados de hipercoagulabilidad, en la llamada endocarditis trombótica no bacteriana. Menos frecuente en la endocarditis verrucosa (de Libman-Sacks), no infecciosa, atribuible a niveles elevados de inmunocomplejos circulantes, y que puede observarse en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**Evolución o destino del trombo**

Cuando el paciente sobrevive a las consecuencias inmediatas de una obstrucción vascular trombótica, los trombos en los días o semanas siguientes (Fig. 5.11) experimentan uno o varios de los cuatro fenómenos siguientes:

1. Propagación. Puede aumentar su contenido en plaquetas y fibrina y acabar provocando obstrucción de algún vaso importante.

- 2- Embolia. Se produce cuando el trombo se desprende y se desplaza a otros puntos de la circulación, dando origen a un émbolo.
- 3- Disolución. Queda suprimido ó desaparece por la acción fibrinolítica. La activación de las vías de la fibrinólisis puede dar lugar a una retracción e incluso a la lisis total de los trombos recientes.
- 4- Organización y recanalización. Los trombos pueden causar inflamación y fibrosis (organización) y al final pueden recanalizarse y permitir que se reanude el flujo sanguíneo, o incorporarse a la pared vascular con engrosamiento de la misma. Los trombos antiguos tienden a organizarse. Posteriormente se forman conductos capilares, que al anastomosarse conectan los dos extremos del trombo y restablecen, en cierto grado, la continuidad de la luz original. Esta recanalización puede convertir al trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo, que se incorpora a la pared vascular.

El único indicio que quizás quede en el sitio de la trombosis original es una masa fibrosa. En ocasiones, en

lugar de organizarse, el centro del trombo sufre un proceso de digestión enzimática, posiblemente como consecuencia de la liberación de enzimas lisosomales por los leucocitos y plaquetas atrapadas.



Fig. 5.11. Evolución o destino del trombo.

Esto es especialmente probable en los grandes trombos situados dentro de una dilatación aneurismática o de una cavidad cardíaca. Si se produce una siembra bacteriana, el trombo degradado de esa forma es un medio de cultivo, capaz de causar la formación del llamado *aneurisma micótico*.

### Correlación clínica

La importancia clínica de los trombos se debe fundamentalmente a: 1) producen la obstrucción de arterias y venas, y 2) son la fuente de posibles embolias. Cada una de estas eventualidades depende del sitio ocupado por el trombo y del tipo de trombo. Los trombos venosos pueden causar congestión y edema en los lechos vasculares distales al sitio obstruido, pero mucho más grave es que los trombos, sobre todo los que se forman en las venas profundas de las piernas, son responsables de la embolia pulmonar, una causa importante de muerte. Por el contrario, aunque los trombos arteriales pueden producir embolias, es mucho más importante su papel en la obstrucción vascular, causando infartos miocárdicos o cerebrales.

**Trombosis venosa (flebotrombosis).** Con gran diferencia, los trombos venosos predominan en las venas superficiales o profundas de las piernas. Los

trombos superficiales suelen aparecer en el sistema de la safena, especialmente cuando hay varicosidades.

Estos trombos pueden producir congestión local, hinchazón, y dolor espontáneo o provocado al palpar o comprimir el trayecto de la vena afectada, pero casi nunca causan embolias. Sin embargo, el edema local y la disminución del retorno venoso predisponen a la infección de la piel suprayacente afectada en casos de traumatismos ligeros, lo que puede conducir al desarrollo de úlceras varicosas. Los trombos profundos de las venas más gruesas a nivel de la rodilla o por encima de ella pueden producir embolias. Aunque pueden causar dolor local y edema distal, la obstrucción venosa puede quedar compensada rápidamente al desviarse la sangre por conductos colaterales. Por consiguiente, las trombosis venosas profundas son completamente asintomáticas en un 50 % aproximadamente de los pacientes afectados, y sólo se diagnostican retrospectivamente cuando ya han producido embolias.

Independientemente de las circunstancias clínicas específicas, la edad avanzada, el reposo en cama y la inmovilización aumentan el riesgo de trombosis venosas profundas; la falta de actividad física anula el efecto de bomba que los músculos de los miembros inferiores ejercen normalmente sobre la sangre y que favorece el retorno venoso, haciendo que éste se vuelva más lento.

**Trombosis arterial.** El infarto de miocardio puede asociarse a contracciones discinéticas del miocardio, así como a lesiones del endocardio adyacente, creando un sitio que favorece la formación de un trombo mural. La cardiopatía reumática puede causar estenosis de la válvula mitral, seguida de dilatación de la aurícula izquierda; la simultánea fibrilación auricular aumenta la estasis sanguínea auricular. La aterosclerosis es un importante factor de la trombosis, debido a la alteración del flujo sanguíneo y a la pérdida de la integridad vascular. Los trombos murales cardíacos y aórticos pueden producir también embolias periféricas. Prácticamente todos los tejidos pueden resultar afectados, pero el cerebro, los riñones y el bazo son los órganos en los que más abundan las embolias, debido al gran volumen de sangre que reciben.

Resumiendo: Un trombo actúa como cuerpo extraño desencadenando una reacción inflamatoria de neutrófilos, los que emigran hacia el trombo, provocando por la acción enzimática (reblandecimiento piriforme). Puede acompañarse de siembra bacteriana. Lo frecuente es que a la respuesta inflamatoria siga la respuesta reparativa, con capilares y fibroblastos

recién formados que invaden el trombo, lo cual lo fija al sitio de origen. Posteriormente todo el trombo se penetra por capilares y fibroblastos (organización del trombo). Los capilares se organizan, se anastomosan y forman vías que permiten a la sangre atravesar el trombo (recanalización del trombo).

La importancia clínica de los trombos es que producen obstrucción de arterias y venas y son fuente de posibles embolias. A menudo se forman en ventrículo izquierdo (infarto o miocardiopatías). En la aurícula (Cardiopatía reumática). Como resultado de acciones post quirúrgicas. En placas de ateroma en aorta y otras arterias.

Sitios más frecuentes de los trombos arteriales: pulmón, cerebro, extremidades inferiores, bazo y riñones y de los trombos venosos: venas de los miembros inferiores.

## EMBOLIA

Consiste en el desplazamiento por la sangre de una masa sólida, líquida o gaseosa que, arrastrada ó transportada por la corriente sanguínea, acaba enclavándose en un sitio distante al de su lugar de origen o de su punto de penetración en el sistema cardiovascular. Prácticamente el 99 % de todas las embolias se deben a un fragmento desprendido de un trombo de ahí el nombre habitualmente usado de tromboembolia. Son menos frecuentes las embolias producidas por gotitas de grasa, burbujas de aire o de nitrógeno, residuos ateroscleróticos (embolias de colesterol), fragmentos de un tumor o de la médula ósea, o bien cuerpos extraños. Si no se especifica otra cosa, hay que suponer que toda embolia se origina a partir de un trombo.

Los émbolos se detienen en vasos pequeños donde no es posible pasar, y así causan una oclusión vascular parcial o completa. La posible consecuencia de estos fenómenos tromboembólicos es la necrosis isquémica del tejido a irrigar, lo que se conoce como infarto. Según su lugar de origen, las masas desprendidas pueden enclavarse en cualquier punto del árbol vascular; las consecuencias clínicas se comprenden mejor según las embolias se produzcan en la circulación pulmonar o en la circulación general.

### Tipos

**Embolia sistémica, de la circulación general o de la gran circulación.** Los émbolos se desplazan por las arterias de la circulación periférica. Fragmentos de trombos se desprenden, la mayoría (80 %) proce-

dentos de trombos murales intracardiacos, sobre todo provenientes de las cavidades cardíacas izquierdas afectadas por un infarto agudo del miocardio de la pared del ventrículo izquierdo o una dilatación de la aurícula izquierda secundaria a una valvulopatía reumática. El resto se inicia, sobre todo en aneurismas aórticos, en trombos formados sobre placas ateroscleróticas ulceradas, o al fragmentarse y desprenderse alguna vegetación valvular, un 10 a 15 % de las embolias periféricas son de origen desconocido y sólo un pequeño número son *embolias paradójicas*.

Las embolias arteriales pueden aparecer en muchos sitios; el punto de enclavamiento depende del sitio de origen del émbolo y del volumen de sangre que atraviesa los tejidos.

Los lugares donde principalmente se producen las embolias arteriales son los miembros inferiores (75 %) y el cerebro (10 %), afectando mucho menos al intestino, riñones, bazo y miembros superiores. Las consecuencias de las embolias de la circulación general dependen de que el órgano afectado disponga de circulación colateral, de la vulnerabilidad de los tejidos a la isquemia y del calibre del vaso ocluido; sin embargo, en general, las embolias arteriales producen un infarto tisular en el territorio irrigado por el vaso obstruido. Las embolias venosas a diferencia de las embolias arteriales tienden a enclavarse en un solo lecho vascular (el pulmón).

### Embolia grasa

Se observa después de fracturas de un hueso largo (que contiene médula grasa), menos frecuentes en quemaduras o traumatismos de los tejidos blandos. Al lesionarse la médula o el tejido adiposo, la grasa se libera y penetra en la circulación al romperse los sinusoides de los vasos medulares o las vénulas de otros tejidos. Aproximadamente un 90 % de los individuos que han sufrido lesiones esqueléticas graves presentan embolias grasas de origen traumático, y sólo menos del 10 % de los casos tienen signos clínicos. El síndrome de la embolia grasa aparece 1 a 3 días después de la lesión, y comienza bruscamente con taquipnea, disnea y taquicardia. Histológicamente se observan glóbulos microscópicos de grasa en la circulación.

Como los lípidos desaparecen de las preparaciones histológicas durante el procesamiento, se necesitan técnicas especializadas con cortes por congelación y tinciones de la grasa como: el oil-red y las coloraciones de Sudan III ó IV, para demostrar los microglóbulos de grasa.

**Embolia gaseosa.** Las burbujas de gas que penetran en la circulación pueden obstruir el flujo sanguíneo y causar lesiones isquémicas distales, se puede producir la penetración durante las intervenciones obstétricas o como consecuencia de lesiones de la pared torácica. Las burbujas actúan como obstáculos físicos y pueden confluir formando masas espumosas suficientemente grandes para ocluir vasos importantes.

Una variedad especial de embolia gaseosa, llamada enfermedad por descompresión, es la que aparece en los individuos que experimentan cambios bruscos de la presión atmosférica sobre todo los buzos y submarinistas, los trabajadores submarinos. Cuando se respira aire a gran presión (p. ej., durante una inmersión en el mar), hay mayores cantidades de gases (especialmente de nitrógeno) que están disueltos en la sangre y los tejidos. Si el submarinista asciende (se despresuriza) con demasiada rapidez, el nitrógeno se desprende de los tejidos, y el que está disuelto en la sangre forma burbujas que producen las embolias gaseosas.

En su forma aguda, la aparición de burbujas de gas en la musculatura esquelética y en los tejidos articulares y de sostén es un proceso doloroso que se ha denominado enfermedad de los buzos. Las embolias gaseosas pueden causar isquemia localizada en diversos tejidos, como el cerebro y el corazón.

En los pulmones pueden aparecer edema, hemorragias, y atelectasias o enfisema localizados, que dan lugar a un cuadro de dificultad respiratoria. La forma más crónica de la enfermedad de descompresión es la llamada *enfermedad de las cámaras neumáticas*, donde la repetición de las embolias gaseosas en el sistema esquelético provoca la aparición de numerosos focos de necrosis isquémica, localizados principalmente en ambas cabezas femorales, tibias y húmeros.

### Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es una complicación grave, pero poco frecuente del parto y del posparto inmediato. Su mortalidad supera al 80 %, por lo que la embolia de líquido amniótico se ha convertido en una causa importante de mortalidad materna. Su comienzo se caracteriza por la aparición brusca de disnea, cianosis, hipotensión y shock, seguido de convulsiones y coma. Si la paciente supera la crisis inicial, suele aparecer edema pulmonar y, en un 50 % de pacientes, hay CID debida al escape de sustancias con poder trombógeno procedentes del líquido amniótico.

La causa subyacente es el paso de líquido amniótico a la circulación materna a través de un desgarro de las membranas placentarias y la rotura de las venas uterinas. Por eso, los hallazgos clásicos consisten en la aparición, en el seno de la circulación pulmonar, de células epiteliales escamosas desprendidas de la piel fetal, de lanugo, grasa de la vérnix caseosa y mucina procedente del aparato respiratorio o digestivo del feto. También hay intenso edema pulmonar y cambios debidos a lesión alveolar difusa, así como trombos de fibrina en la circulación general, como expresión de la CID.

**Otros.** Cuerpos extraños, parasitarios, bacterias, tumorales, entre otros (Fig. 5.12).

La morfología y los trastornos funcionales dependen del órgano afectado, y las alteraciones morfológicas son dependientes del tipo y calibre de la oclusión vascular y la capacidad de producción de infarto en estos órganos.

**Embolia pulmonar.** En más del 95% de los casos proceden de trombos situados en las venas profundas de las piernas y por encima del nivel de la rodilla, estos fragmentos se desprenden y viajan por la circulación atraviesan hemicardio derecho hasta que penetran en la circulación pulmonar. Dependiendo de su tamaño, la masa desprendida puede obstruir la arteria pulmonar principal y enclavarse en su bifurcación (émbolo en silla de montar) o alcanzar las ramificaciones arteriolas más pequeñas. Con frecuencia, las embolias son múltiples, quizá sucesivas, o se produce una lluvia de pequeños émbolos procedentes de una gran masa única; en general, el paciente que ha tenido una embolia pulmonar está expuesto a tener más.

- La mayoría de las embolias pulmonares (60 a 80 %) son silenciosas clínicamente porque son pequeñas.
- En los casos que la oclusión sea de 60 % ó más la muerte viene de forma súbita por un cor pulmonale agudo o un shock cardiogénico (colapso cardiovascular).
- La obstrucción embólica de arterias de mediano calibre puede producir hemorragia pulmonar, habitualmente no produce infarto ya que recibe sangre a través de la circulación bronquial, sin embargo una oclusión similar en un paciente con insuficiencia cardíaca izquierda que la irrigación bronquial está disminuida produce un gran infarto.
- La obstrucción embólica del extremo arteriolar de las pequeñas ramas pulmonares no suele acompañarse de infarto.
- Las embolias múltiples pueden causar con el tiempo, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha (Fig. 5.13).

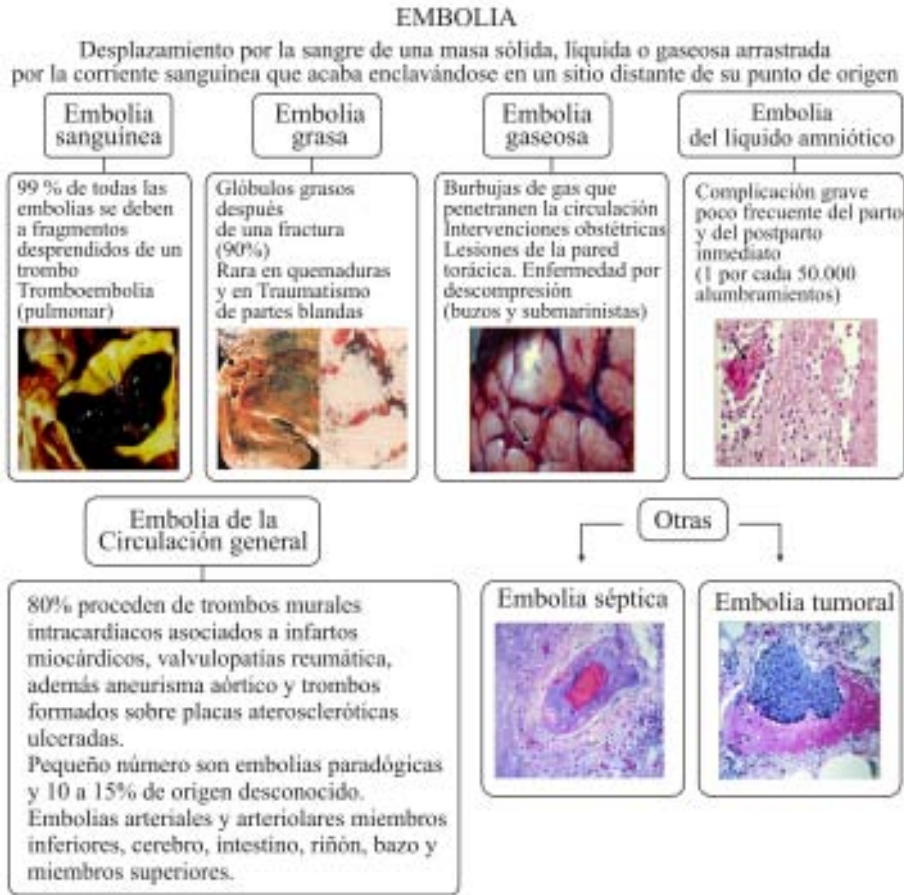


Fig. 5.12. Tipos de embolias.

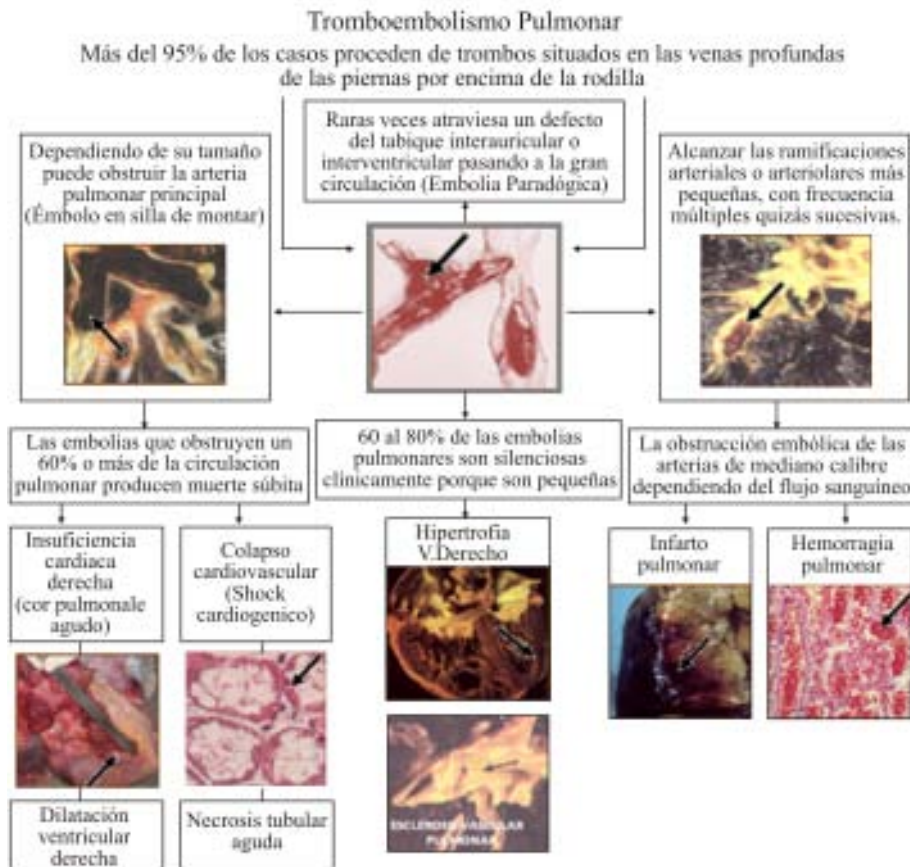


Fig. 5.13. Tromboembolismo pulmonar. Lugar de origen y alteraciones morfológicas que produce dependiendo del calibre vascular ocluido.

Raras veces cuando hay un defecto de tabique a nivel del corazón (comunicación interauricular ó inter-ventricular), el émbolo puede alcanzar las cavidades izquierdas y se conoce como **embolia paradójica**.

## INFARTO

**Definición.** Es una zona localizada de necrosis isquémica de un órgano o tejido, debida a la interrupción del riego arterial o del drenaje venoso. En Cuba las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las primeras causas de morbimortalidad y la mayoría de ellas son atribuibles a infartos miocárdicos o cerebrales. El infarto pulmonar es una complicación frecuente de diversos procesos patológicos, el infarto intestinal es mortal con frecuencia, y la necrosis isquémica de los miembros inferiores (gangrena) es un serio problema para la población diabética.

**Etiopatogenia.** Casi el 99 % de todos los infartos se deben a procesos embólicos ó trombóticos y casi todos ocurren por oclusiones arteriales. En ocasiones aparece un infarto por otros mecanismos como el vasoespasma local, el crecimiento de un ateroma debido a hemorragia dentro de la placa, o la compresión extrínseca de un vaso por un tumor. Otras causas poco frecuentes de infarto son: la torsión de los vasos (como en la torsión testicular o en el vólvulo intestinal), la isquemia por compresión, debida a edema o al atrapamiento en un saco herniario, y la rotura traumática de los vasos que riegan un tejido. Aunque las trombosis venosas también pueden causar infartos, lo más frecuente es que provoquen simplemente obstrucción y congestión venosa. Los infartos causados por trombosis venosas se producen en órganos con una sola vena de drenaje, como el testículo y el ovario.

### Tipos de infartos

Los infartos se clasifican según su coloración (que refleja la intensidad de la hemorragia), y según coexista o no infección microbiana. Los infartos pueden ser rojos (hemorrágicos) o pálidos (anémicos) y pueden ser también sépticos o blandos.

- **Los infartos rojos o hemorrágicos aparecen:**
  - 1) en los oclusiones venosas (como en la torsión del ovario);
  - 2) en los tejidos laxos (como el pulmón), que favorecen la acumulación de la sangre en la zona infartada;
  - 3) en los tejidos con doble circulación (pulmón e intestino delgado), que permiten el paso de la sangre desde el vaso no obstruido a la zona necrótica;
  - 4) en los tejidos que han

sufrido previamente una congestión debida a un retorno venoso lento; y 5) al restablecerse el riego sanguíneo en un sitio sometido anteriormente a oclusión arterial y necrosis.

- **Los infartos pálidos o blancos** aparecen en las oclusiones arteriales únicas ó en los órganos sólidos o macizos como: corazón, bazo y riñón donde la consistencia del tejido reduce la intensidad de la hemorragia que podría aparecer en la zona de necrosis isquémica. Al extravasarse la sangre de los lechos capilares vecinos, puede haber un infarto hemorrágico pasajero, pero después se torna pálido.

### Aspectos morfológicos

Son generalmente de forma cuneiforme o en cuña, con el vaso ocluido en el vértice y la base al área más externa o sea hacia la periferia del órgano, cuando esa base es la superficie de una serosa, es frecuente que esté cubierta por exudado fibrinoso. Los bordes laterales pueden ser irregulares.

Al principio, todos los infartos están mal definidos y son algo hemorrágicos.

En las dos clases de infartos, los bordes tienden a quedar mejor delimitados con el tiempo, una vez que se rodean de un estrecho borde de hiperemia atribuible a la inflamación de la periferia de la lesión.

A las 24 horas se precisa mejor la separación los hemorrágicos mantienen el color rojo. Los anémicos se observan de color blanco amarillento. En los órganos macizos, hay lisis de los escasos hematíes extravasados por eso, los infartos pálidos se vuelven habitualmente cada vez más pálidos y mejor circunscritos con el tiempo. En los órganos esponjosos, en cambio, la hemorragia es demasiado intensa y la lesión no palidece, al cabo de unos días, los infartos se vuelven más densos y parduzcos por depósito de pigmento de hemosiderina.

**Micro.** El rasgo histológico predominante es la necrosis isquémica ó por coagulación. Si la oclusión vascular ha ocurrido minutos ó pocas horas antes de la muerte del paciente, puede que no haya signos histológicos demostrables, aparecen horas después de ocurrida la lesión, hasta después de las 12 a 18 horas no se observa la necrosis.

A las pocas horas se inicia la reacción inflamatoria en los bordes del infarto, que suele quedar bien definida en 1 a 2 días. El material necrótico es el que induce esta inflamación; pasado un tiempo suficiente aparece una degradación paulatina del tejido muerto, acompañada de fagocitosis de los restos celulares por los

neutrófilos y macrófagos. La respuesta inflamatoria va seguida de un proceso de reparación que comienza en los bordes conservados seguida de respuesta fibroblástica reparadora.

En los tejidos estables o lábiles, puede verse cierta regeneración del parénquima en la periferia, donde ha quedado respetada la estructura del estroma subyacente finalmente son sustituidos por tejido fibroso (Fig. 5.14).

El cerebro es una excepción a esta generalización en las lesiones isquémicas del sistema nervioso se observa necrosis por licuefacción.

Pueden aparecer **infartos sépticos**, cuando las embolias se originan al fragmentarse una vegetación

bacteriana de una válvula cardíaca o cuando hay siembra de microorganismos en un área de tejido necrótico. En tales casos el infarto se convierte en un absceso acompañado del correspondiente incremento de la respuesta inflamatoria.

**Factores que condicionan la gravedad de la lesión**

1. **Condiciones del riego sanguíneo.** El factor que más importancia tiene para determinar si una oclusión produce ó no lesión es la existencia o ausencia de otros vasos capaces de mantener el riego sanguíneo. Hay algunos órganos como el pulmón

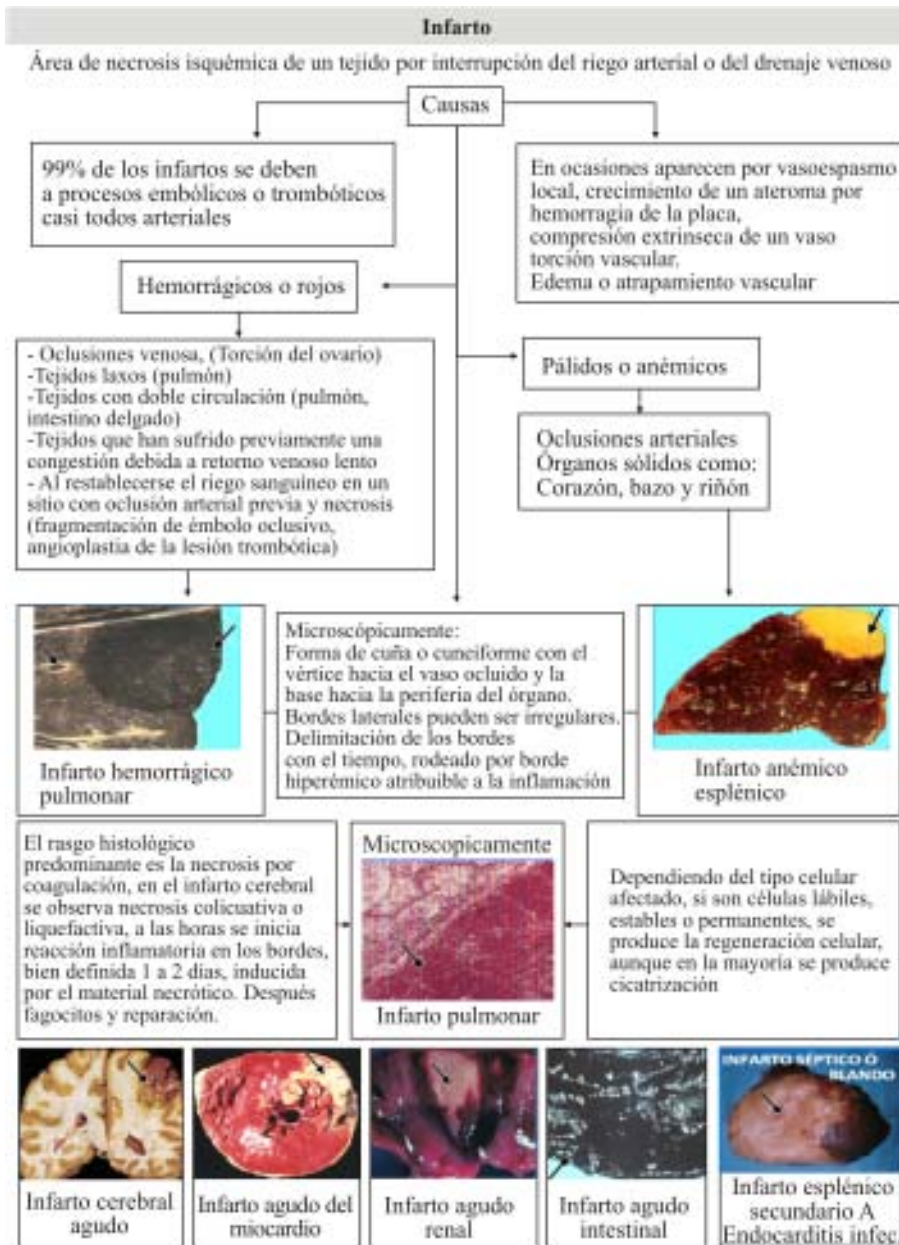


Fig. 5.14. Causas y aspectos morfológicos de los infartos.



y el hígado que tienen una doble circulación, por ejemplo el pulmón recibe sangre por las arterias pulmonares y por las bronquiales, cuando existe una obstrucción pulmonar de vasos de arteriolas o arterias de pequeño calibre, sí el paciente tiene un buen sistema cardiovascular no se produce infarto ya que las arterias bronquiales son capaces de suministrar la irrigación a esta área, en caso de que el paciente tenga una insuficiencia cardiaca la irrigación bronquial es insuficiente y si hay una oclusión se puede producir un daño mayor.

Cuando hay circulación arterial paralela como ocurre en la mano y antebrazo (arterias radial y cubital) en caso de oclusión de una, la otra puede suministrarle la sangre. En cambio la circulación arterial esplénica y renal son terminales y la oclusión de estos vasos provoca infarto.

1. **Velocidad con que aparece la oclusión.** Las oclusiones que se producen lentamente es menos probable que produzcan infartos porque dan tiempo a que se desarrolle la circulación colateral, en ocasiones este puede aumentar lo suficiente para impedir que se produzcan infartos.
2. **Vulnerabilidad a la hipoxia.** La sensibilidad de un tejido a la hipoxia influye en la posible aparición de un infarto. Las neuronas por ejemplo cuando se les priva de su riego sanguíneo durante 3 a 4 minutos sufren daños irreversibles. Las células miocárdicas son menos sensibles pero con una isquemia de 20 a 30 min se destruyen.
3. **Contenido de oxígeno en la sangre.** La presión parcial de oxígeno en la sangre también determina la evolución de una oclusión vascular. La obstrucción parcial de un vaso pequeño, que produciría un infarto en un paciente con anemia o cianosis, carecería de efectos nocivos sí la tensión de oxígeno fuera normal (Fig. 5.15).

**Trastornos funcionales.** Dependen del tejido afectado y de la extensión del proceso, en los infartos agudos del miocardio, se pueden producir alteraciones funcionales que pueden llevar a la muerte al paciente como trastornos del ritmo, de la conducción, choque, al igual que en los infartos cerebrales que en la mayoría de los pacientes dejan secuelas permanentes. Sin embargo en otros órganos como el bazo, riñón a veces solo queda la lesión como una cicatriz sin dar manifestaciones de trastornos funcionales en los pacientes.

**Evolución.** La evolución puede ser variable, en muchos casos se produce un proceso reparativo con

#### Factores que influyen en la aparición de un infarto

##### CONDICIONES DEL RIEGO SANGUÍNEO

Existencia o ausencia de otros vasos capaces de mantener el riego sanguíneo. Ejemplo: Pulmón, doble circulación pulmonar y bronquial. Hígado, arteria hepática y vena porta. Mano y antebrazo: Arteria radial y cubital. Cuando hay riego único. Esplénica y renal. La oclusión vascular suele producir infarto.

##### VELOCIDAD CON QUE APARECE LA OCLUSIÓN

Las oclusiones que se producen lentamente facilitan el desarrollo de la circulación colateral. Ejemplo: Pequeñas anastomosis interarteriolas entre las 3 arterias coronarias principales del corazón, lo que puede impedir que aparezca el infarto.

##### VULNERABILIDAD A LA HIPOXIA

Existen tejidos más sensibles a la hipoxia que otros. Ej: las neuronas cuando se les priva de su riego sanguíneo durante 3 a 4 min, sufren daño irreversible. Las células miocárdicas se destruyen de 20 a 30 min, con isquemia y los fibroblastos son viables después de muchas horas de isquemia.

##### CONTENIDO DE OXÍGENO EN LA SANGRE

La presión parcial de oxígeno en la sangre determina la evolución de una oclusión vascular. Ej: Paciente con anemia o cianosis, insuficiencia cardiaca congestiva con afectación del riego sanguíneo y la ventilación, con contenido de oxígeno inferior a pacientes normales, una oclusión de un vaso pequeño o parcial puede desencadenar un infarto.

Fig. 5.15. Factores que favorecen la producción de un infarto.

sustitución por un tejido conjuntivo, quedando una cicatriz permanente, en otros casos, las lesiones son extensas con serios trastornos funcionales y la muerte de los pacientes, encontrándose los infartos miocárdicos y cerebrales dentro de las primeras causas de muerte en el mundo.

## Trastornos circulatorios generales

### Trombosis de la microcirculación. Coagulación Intravascular diseminada (CID)

**Definición.** Formación brusca o insidiosa de trombos de fibrina y plaquetas diseminados por la microcirculación sobre todo dentro de los capilares.

**Etiopatogenia.** La CID se produce por diversos procesos como: complicaciones obstétricas dentro de ellas: la rotura prematura de membranas, placenta previa, infusión de líquido amniótico, feto muerto retenido; transfusiones de sangre incompatibles; crisis hemolítica aguda de cualquier causa; quemaduras; traumatismos extensos; circulación extracorpórea; infecciones; neoplasias avanzadas; reacciones inmunológicas y otras.

En la CID se producen los siguientes hechos:

1. Deficiencia de los factores de la coagulación principalmente de fibrinógeno.
2. Trombocitopenia.
3. Aparición de anticoagulantes en la circulación.
4. Fibrinólisis excesiva.
5. Tendencia hemorrágica anormal

Junto a la formación de numerosos trombos hay un rápido consumo de plaquetas y proteínas de la coagulación de ahí el sinónimo de coagulopatía de consumo; al mismo tiempo se activan los mecanismos de la fibrinólisis y como consecuencia un proceso que inicialmente era trombótico puede evolucionar hasta convertirse en un serio problema hemorrágico.

La CID no es una enfermedad primaria, sino una posible complicación de cualquier proceso que se acompañe de extensa activación de la trombina.

Estas alteraciones se relacionan directamente con:

1. Liberación de tromboplastina hística, que activa el mecanismo extrínseco de la coagulación.
2. Activación del mecanismo intrínseco de la coagulación.
3. Depleción de los inhibidores de la coagulación sanguínea que se presentan en estado normal.
4. Trastornos de los mecanismos de depuración en el

sistema linforreticular en el hígado, en relación con factores activados de la coagulación.

5. Lentitud importante del flujo sanguíneo.

Independiente de las causas que la originan, esta presenta tres consecuencias:

1. La formación diseminada de microtrombos en capilares y conductos vasculares de pequeño calibre que producen isquemia de los tejidos y órganos.
2. Los microtrombos constituyen un mecanismo patogénico para la hemólisis de los glóbulos rojos, que producen anemia hemolítica microangiopática.
3. Pueden sobrevenir diátesis hemorrágicas.

**Aspectos morfológicos.** El diagnóstico de certeza es con el microscopio, se observan trombos de fibrina en la microcirculación que afecta fundamentalmente: cerebro, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales, bazo, hígado, testículos, piel (Fig. 5.16); sin embargo no hay ningún tejido respetado, y a veces se encuentran trombos en unos tejidos y en otros no, los riñones afectados pueden presentar pequeños trombos glomerulares, que a veces recuerdan una hinchazón reactiva de las células endoteliales, en casos graves puede haber microinfartos, incluso necrosis cortical bilateral.

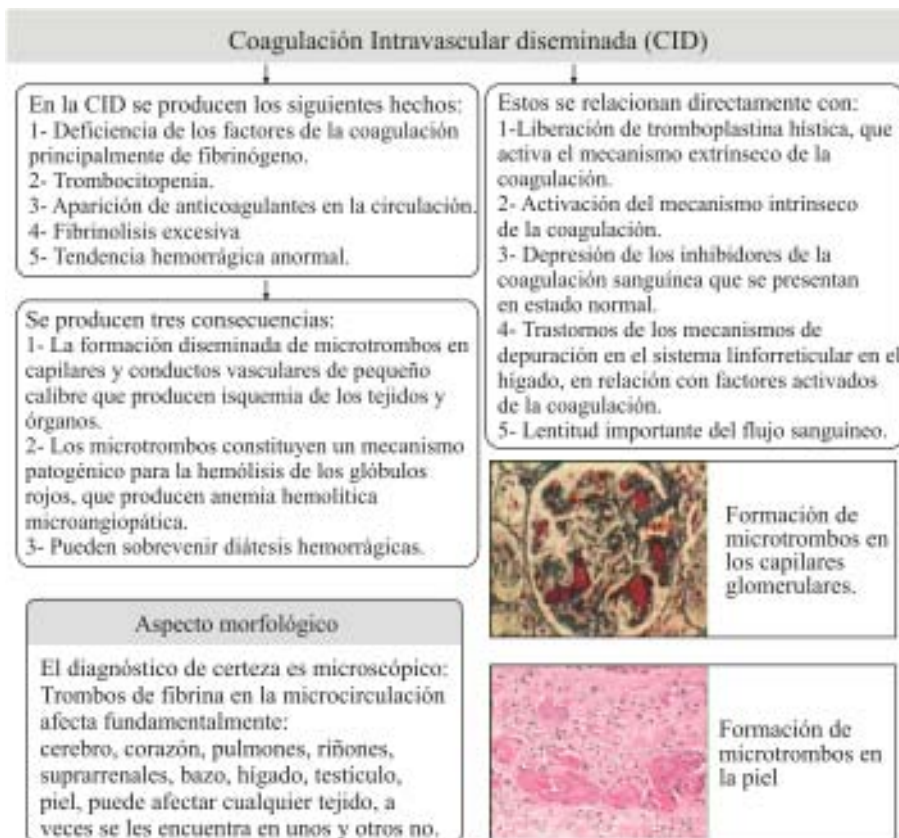


Fig. 5.16. Coagulación intravascular diseminada. Mecanismos y aspectos morfológicos.

En los capilares alveolares pueden encontrarse numerosos trombos de fibrina, asociados a edema pulmonar con exudación de fibrina y membranas hialinas, que recuerdan el

síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En el sistema nervioso central, los microinfartos pueden estar causados por trombos de fibrina complicados en ocasiones con hemorragias simultáneas recientes, estos son la base de los síntomas y signos neurológicos que aparecen en este síndrome. Probablemente esta relacionada con las hemorragias suprarrenales masivas (síndrome de Waterhouse- Friderichsen) que se produce en la meningococemia y con la necrosis hipofisaria posparto de Sheehan.

Las manifestaciones hemorrágicas de la CID, no son distintas de las que aparecen en los procesos hereditarios y adquiridos que alteran los mecanismos de la hemostasia

**Trastornos funcionales.** Causa graves daños de la función de los órganos preferentemente riñón y cerebro.

**Evolución.** La evolución puede ser variada desde una rápida recuperación, ó ser fatal para el paciente en muchos casos provocando la muerte, por la dificultad para tratar los mismos ya que hay un cuadro combinado de trombosis y hemorragia.

**Choque.** El choque, o colapso cardiovascular es la vía final común de varios fenómenos clínicos como: hemorragias graves, traumatismos, quemaduras extensas, grandes infartos de miocardio, embolia pulmonar masiva o sepsis microbianas. Independientemente del proceso patológico subyacente, el choque es un estado de hipoperfusión generalizada causado por la disminución del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo circulatorio eficaz, es decir es una insuficiencia circulatoria periférica. El resultado final es la hipotensión arterial seguida de reducción de la perfusión tisular y la hipoxia celular. Inicialmente los efectos hipóxicos y metabólicos de la hipoperfusión producen una lesión celular reversible, pero la persistencia del estado de choque conduce finalmente a lesiones tisulares irreversibles, que pueden culminar con la muerte del paciente.

Se describen tres clases de choque que son: el choque cardiogénico, el hipovolémico y el séptico (Fig. 5.17).

Los mecanismos que se producen en el choque cardiogénico y el choque hipovolémico son bastante sencillos, consisten básicamente en una reducción del gasto cardíaco, sin embargo el choque séptico es más complicado.

- El choque cardiogénico se debe al fallo de la bomba miocárdica. Puede ser debido a una lesión intrínseca del miocardio como el infarto, arritmias ventriculares, a compresión extrínseca (taponamiento cardíaco) ó a obstrucción del tracto de salida en la embolia pulmonar.
- El choque hipovolémico es secundario a pérdidas del volumen de sangre o del plasma. Pueden producirlo las hemorragias, las pérdidas hídricas por quemaduras graves, vómitos, diarreas ó los traumatismos.
- El choque séptico se debe a una infección microbiana generalizada. Lo más frecuente es que aparezca durante una infección por gram negativos (choque endotóxico), pero también pueden producirlo las infecciones por agentes grampositivos y por hongos.

Se describen otros tipos de shock con menos frecuencia como:

- El choque neurógeno que se produce como un accidente de la anestesia o tras una lesión de la médula espinal, que provocan la pérdida del tono vascular y un remanso de sangre en la periferia.

LAS TRES CLASES PRINCIPALES DE CHOQUE		
Tipo de choque	Ejemplos clínicos	Mecanismos principales
Choque cardiogénico	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmias Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Fallo de la bomba cardíaca debido a la lesión miocárdica intrínseca, a compresión extrínseca o a obstrucción del tracto de salida
Choque hipovolémico	Hemorragias Pérdida de líquidos por: Vómitos, diarrea, quemaduras o traumatismos	Volumen insuficiente de sangre o plasma
Choque séptico	Infecciones microbianas Arrolladoras Shock endotóxico Sepsis por Gram positivos Sepsis por hongos Superantígenos	Vasodilatación periférica y remansos sanguíneos; Activación / lesión Endotelial ; lesiones inducidas por los leucocitos; coagulación intravascular diseminada; activación de la cascada de citocinas.

Fig. 5.17. Clases principales de choque. Ejemplos clínicos y mecanismos principales de producción.

El choque anafiláctico que se produce como una reacción de hipersensibilidad generalizada mediada por la IgE, se acompaña de vasodilatación y aumento de la permeabilidad en los vasos de la circulación general. La intensa vasodilatación produce un aumento brusco del lecho vascular, que queda insuficientemente relleno por el volumen de sangre circulante normal. Los resultados son: hipotensión, hipoperfusión tisular y anoxia celular. (Fig. 5.18).

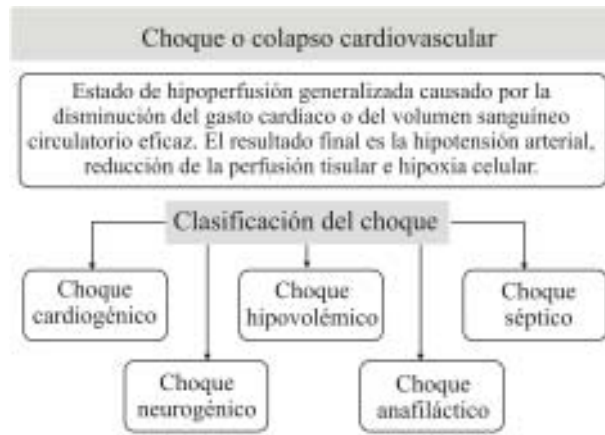


Fig. 5.18. Definición y tipos de shock.

**Patogenia del choque séptico.** El choque séptico tiene una mortalidad del 25 al 75 %. El choque séptico se debe a la diseminación y desarrollo de una infección inicialmente localizada como: un absceso, peritonitis, neumonía, que penetra en la corriente sanguínea. La mayoría de los casos de choque séptico se deben a bacilos gramnegativos productores de endotoxinas, de ahí el término de choque endotóxico. También pueden desencadenar el choque séptico unas moléculas análogas que se encuentran en las paredes de las bacterias grampositivas y los hongos.

En el síndrome del choque séptico se producen:

- Vasodilatación generalizada (hipotensión).
- Disminución de la contractilidad miocárdica.
- Lesión y activación extensas del endotelio, que produce adhesión leucocitaria generalizada y lesiones alveolo capilares del pulmón (síndrome de dificultad respiratoria del adulto).
- Activación del sistema de la coagulación, lo que acaba produciendo CID.

La hipoperfusión consecutiva a los efectos combinados de la extensa vasodilatación, el fallo de la bomba miocárdica y la CID provocan el fracaso funcional de muchos órganos, como el hígado, los riñones y el sistema nervioso central entre otros (llamado también síndrome de la reacción inflamatoria generalizada).

El paciente suele fallecer salvo que la infección subyacente y el exceso de lipopolisacáridos (LPS) sean dominados rápidamente. Hay un grupo interesante de proteínas bacterianas, llamadas *superantígenos*, que producen también un cuadro clínico similar al del shock séptico. (Entre ellas, la *toxina-1 del síndrome del choque tóxico*, elaborada por los estafilococos y responsable del *síndrome del choque tóxico*). Los superantígenos son activadores policlonales de los linfocitos T, que producen cascadas de citocinas inflamatorias parecidas a las que ocurren en los pasos finales del choque séptico. Sus acciones son capaces de causar diversas manifestaciones clínicas, que van desde una erupción difusa hasta la vasodilatación, hipotensión y la muerte (Fig. 5.19).

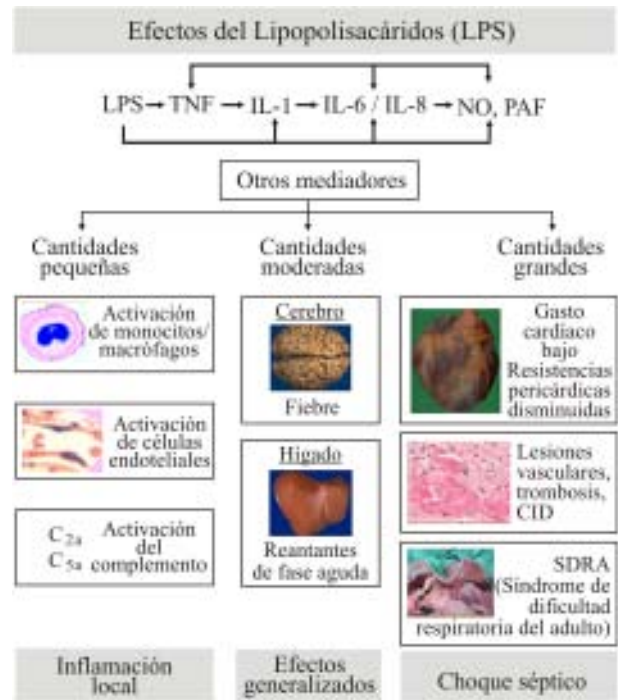


Fig. 5.19. Efectos de los lipopolisacáridos (LPS) y de las moléculas efectoras inducidas secundariamente.

**Fases del choque.** El choque es un proceso dinámico que, si no se corrige, conduce a la muerte. Salvo que la agresión sea masiva y rápidamente mortal como la hemorragia masiva por rotura de un aneurisma aórtico, el choque tiende a pasar por tres fases. Dichos fenómenos han sido demostrados más claramente en el choque hipovolémico, aunque también son comunes a las otras formas del choque:

1. Una primera fase no progresiva, durante la cual se activan de forma refleja los mecanismos compensadores y se mantiene el riego sanguíneo de los órganos vitales.

2. Una fase progresiva, caracterizada por hipoperfusión tisular, empeora la descompensación circulatoria y los trastornos metabólicos como la acidosis.
3. Una fase irreversible, que se produce después de que el organismo ha sufrido lesiones celulares y tisulares tan intensas que, aunque se corrija el fracaso hemodinámico, ya no es posible la supervivencia (Fig. 5.20).



Fig. 5. 20. Fases del choque. Fase no progresiva. Fase progresiva y Fase irreversible.

**Morfología.** Las alteraciones celulares y tisulares inducidas por el choque se deben fundamentalmente

a las lesiones causadas por la anoxia; como el choque se caracteriza por el **fracaso de muchos órganos y aparatos**, las lesiones celulares pueden aparecer en cualquier tejido, pero son especialmente evidentes en el cerebro, pulmones, riñones, supra-renales y tubo digestivo. (Fig. 121)

**El cerebro** puede presentar la llamada encefalopatía isquémica. Edema cerebral con lesiones neuronales. Se puede producir tumefacción, cromatolisis y destrucción final de las neuronas, lo que explica los profundos cambios del sensorio que experimentan estos pacientes.

**Riñones** muestran normalmente extensas lesiones tubulares debidas a la isquemia (**necrosis tubular aguda**) que comienzan a las 24 horas aproximadamente de iniciado el choque y aumenta de intensidad durante los 7 a 10 días siguientes. Las alteraciones morfológicas que se producen en este órgano permiten realizar el diagnóstico de choque.

Macroscópicamente. Se observan aumentados de volumen con un color pálido, la corteza es más ancha y pálida y las pirámides cianóticas de color rojo oscuro.

Microscópicamente. La isquemia produce extensas lesiones tubulares (necrosis tubular aguda). Se destruyen las células de los túbulos contorneados distales que se ven hinchadas y con cambios grasos. Posteriormente se descaman a la luz de los túbulos, mueren y se desintegran, se demuestra destrucción focal de células y su membrana basal, lo que se denomina tubulorrexis y en la luz tubular se observan los cilindros hemoglobinúricos ó pigmentarios, sí el paciente

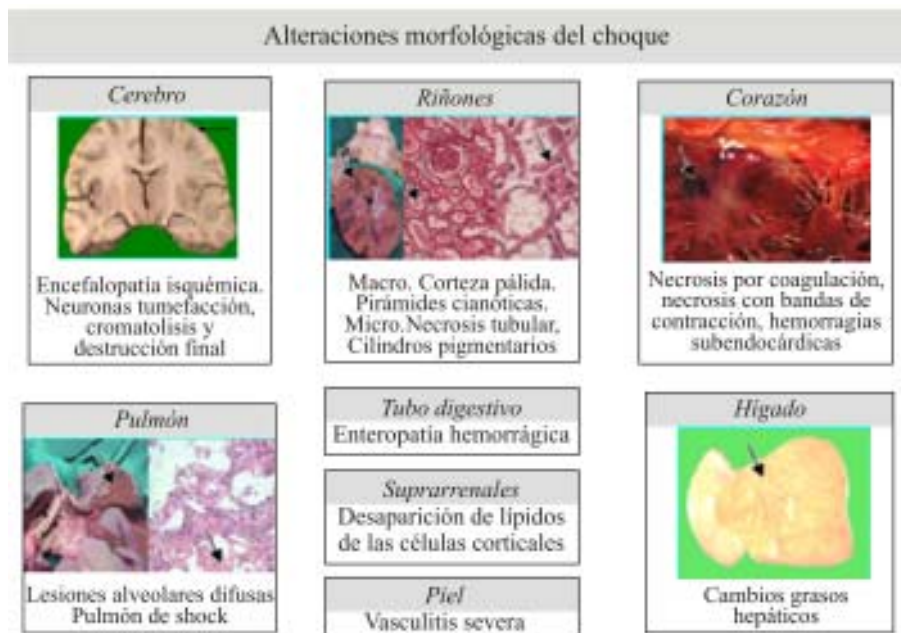


Fig. 5. 21. Alteraciones morfológicas que se observan en el choque.

sobrevive, al 5ro ó 6to día se reinicia la actividad de recuperación. La oliguria, la anuria y los trastornos electrolíticos constituyen los principales problemas clínicos.

**Corazón.** Se presenta hinchazón en las células miocárdicas acompañadas de cambios grasos. Puede sufrir una necrosis por coagulación localizada o difusa, hemorragias subendocárdicas, o una necrosis con bandas de contracción.

Estas lesiones aunque carecen de valor para diagnosticar el choque, ya que pueden verse en casos de reperfusión cardíaca tras una lesión irreversible o después de la administración de catecolaminas, suelen ser mucho más extensas en los estados de choque.

**Pulmones.** Es raro que los pulmones se afecten en el choque hipovolémico puro, porque estos órganos resisten bien la hipoxia. Pero cuando el choque se debe a traumatismos o a una sepsis bacteriana, pueden aparecer lesiones alveolares difusas el llamado pulmón de choque.

**Macroscópicamente.** Se observan húmedos, pesados, pastosos, carentes de aire.

**Microscópicamente.** Congestión vascular, edema intra-alveolar e intersticial. Los tabiques interalveolares se encuentran notablemente engrosados por el edema y la congestión y las células de revestimiento alveolar se separan de la pared capilar subyacente.

**Suprarrenales.** Las lesiones suprarrenales en el choque son las que se observan en todas las formas de estrés; lo esencial es la desaparición de los lípidos que contienen normalmente las células de la corteza, que les dan el aspecto de células compactas. Al microscopio electrónico estas células se han observado llenas de organitos que aceleran la formación de hormonas corticosuprarrenales. Esto no indica agotamiento suprarrenal, sino más bien que las células vacuoladas, relativamente inactivas, se transforman en células metabólicamente activas que utilizan los lípidos depositados en ellas para sintetizar los esteroides. Los cambios son reversibles si el paciente sobrevive.

El tubo digestivo puede presentar hemorragias y necrosis dispersas por la mucosa, lo que se llama enteropatía hemorrágica.

**En el hígado** pueden aparecer cambios grasos, este hígado graso se presenta a las 24 ó 48 horas de establecido el choque. Si hay déficit de perfusión intenso, necrosis hemorrágica central.

**Piel.** Vasculitis severa (eritema), parecido al herpes simple, aparecen entre el 4to y 6to día y desaparecen entre los 12 y 15 días, si el paciente sobrevive al choque.

A excepción de la pérdida de neuronas y miocitos, prácticamente todas las lesiones tisulares pueden volver a la normalidad si el paciente sobrevive. La mayoría de los pacientes que han sufrido lesiones irreversibles debidos a un choque grave fallecen antes de que los tejidos se puedan recuperar.

**Evolución clínica.** Las manifestaciones clínicas dependen del agente nocivo desencadenante. En el choque hipovolémico y cardiogénico, el paciente presenta hipotensión arterial, pulso rápido, débil y filiforme, taquipnea, piel fría, sudorosa y cianótica. El choque séptico es desencadenado por la entrada de microorganismos o sus toxinas en el torrente circulatorio del huésped y compromete de forma inmediata la vida.

En los hemocultivos tomados a los pacientes que lo padecen suelen aparecer bacilos gramnegativos o cocos grampositivos; sin embargo, una gran variedad de microorganismos que incluyen hongos, protozoos y virus pueden iniciar este síndrome. Clínicamente, los pacientes manifiestan signos de infección tales como fiebre, escalofríos, taquicardia y desarrollan inestabilidad hemodinámica que se evidencia por hipotensión arterial sistémica.

Los avances que se han producido en los últimos diez años en biología molecular e inmunología han permitido una mejor comprensión de la fisiopatología del choque séptico demostrando que, en gran parte, es la propia respuesta inflamatoria del huésped la responsable del mismo. Fisiológicamente, la liberación de mediadores proinflamatorios juega un importante papel en la defensa del huésped y el mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, durante una infección grave la sobreproducción de mediadores y la pérdida de mecanismos de autorregulación puede conducir a una disfunción multiorgánica y a la muerte en pocas horas o días.

A pesar de los avances conseguidos en técnicas de soporte vital y del empleo de antimicrobianos cada vez más potentes, la tasa de mortalidad del choque séptico apenas se ha modificado en los últimos años manteniéndose en cifras que oscilan entre el 40 % y el 60 %. Por este motivo se están investigando nuevas posibilidades terapéuticas dirigidas a frenar y controlar la respuesta inflamatoria del huésped.

Este rápido ascenso se relaciona con el empleo de procedimientos médicos invasivos y técnicas de soporte vital que han permitido aumentar las expectativas de vida de pacientes de alto riesgo: neonatos, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas subyacentes, inmunodeprimidos, etc. Paradójicamente, el

empleo de nuevos y más potentes antimicrobianos ha favorecido la aparición de microorganismos multirresistentes.

Dependiendo de la situación del huésped y de la severidad de la infección, esta respuesta inflamatoria intensificada, conjuntamente con las toxinas bacterianas, puede causar un potente efecto vascular, inestabilidad hemodinámica, disfunción multiorgánica y la muerte.

La primera amenaza para la vida deriva de la catástrofe subyacente que ha precipitado el estado de choque (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia intensa o infección bacteriana incontrolada). Sin embargo, las lesiones cardíacas, cerebrales y pulmonares secundarias al estado de choque empeoran rápidamente el problema. Además, los trastornos electrolíticos y la acidosis metabólica agravan aún más la situación. Si el paciente sobrevive a las complicaciones iniciales, entra en una segunda fase dominada por la insuficiencia renal y marcada por una oliguria progresiva y un grave desequilibrio hidroelectrolítico.

El pronóstico depende de la causa del choque y de su duración. Alrededor de un 80 a 90% de los pacientes jóvenes y sanos que padecen un choque hipovolémico sobreviven cuando el tratamiento es adecuado, mientras que el choque cardiogénico asociado a un infarto de miocardio extenso y el choque séptico por gramnegativos conllevan unos índices de mortalidad de hasta el 75 %, incluso aplicando los mejores cuidados terapéuticos actualmente disponibles.

Es muy importante ante un paciente con un sangrado profuso inmediatamente sí es externo hacer compresión para evitar el mayor sangrado, canalizar vena y pasar líquido ó si se puede sangre para mantener su vida.

### **Daño Multivisceral. Definición**

En la década del 70 con el desarrollo de la terapia intensiva y el alargamiento de la vida de los pacientes surge el fallo multiorgánico, su diagnóstico cada vez ha sido más frecuente en los pacientes críticos, denominado síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), con un elevado número de pacientes que fallecen por este síndrome, esto mostró nuevas facetas del fenómeno salud-enfermedad. El Síndrome de Disfunción Múltiple de Órganos (SDMO) se plantea que es como una amenaza aguda a la homeostasis, una respuesta estereotipada a una agresión fisiológica intensa donde la secuencia de órganos dañados sigue

un curso predecible. Ha sido una importante causa de muerte para pacientes críticamente enfermos.

A las alteraciones morfológicas encontradas en las autopsias de estos pacientes se llamó Daño Múltiple de Órganos (DMO). Es una respuesta inflamatoria sistémica por la acción de factores causales (trauma, quemaduras, choque, sepsis severa, intoxicaciones, intervenciones quirúrgicas extensas) que comparten vías patogénicas comunes. Importantes eventos como la propia reacción inflamatoria sistémica, la translocación bacteriana, las especies reactivas del oxígeno y la apoptosis explican la patogenia de este binomio, SDMO/DMO.

Se previene cuanto más temprano se piense en él y se prepare al organismo para afrontarlo. Una vez desencadenada la respuesta inflamatoria sistémica que le sirve de base, es difícil y costoso, hasta para la vida del paciente, revertir la situación.

Para alcanzar esta prevención sería importante pensar en que el factor más importante es la prontitud con que se administren moduladores de la respuesta tisular en los pacientes tras haber ocurrido el factor causal.

El daño multiorgánico o multivisceral se define como un conjunto de trastornos morfológicos frecuentes en pacientes críticos, asociados con diversos factores causales y por tanto vinculado a cualquier especialidad, edad ó sexo, donde primordialmente ocurre un daño inmunológico que se concatena con un daño sistémico y que de acuerdo a su intensidad puede evolucionar hacia la muerte inmediata, regresar o manifestarse evolutivamente con un síndrome de daño multiorgánico (SDMO).

Los requisitos para su diagnóstico son: Presencia de factor causal y afectación de tres ó más órganos, en los que se pueden observar las siguientes alteraciones (Fig. 5.22).

En el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO), se produce una respuesta inflamatoria sistémica. La intensidad del factor causal provoca que el proceso con afectación local, se amplifique en el ámbito sistémico por complejas vías de interacción. El SDMO se expresa como una fase final de hipermetabolismo con daño microvascular en respuesta a un proceso inflamatorio sistémico, complicado por la translocación bacteriana y de toxinas a través de la barrera intestinal producida por la hipoperfusión de la mucosa intestinal. La respuesta de cada paciente varía con la severidad y duración de la enfermedad, el estrés, el estado de nutrición previo y la intensidad de la respuesta inmune.

Manifestaciones del daño multivisceral	
PULMÓN	Edema pulmonar de permeabilidad neurogénico, mixto
RIÑÓN	Nefrosis osmótica. Necrosis tubular aguda.
CEREBRO	Edema cerebral. Anoxia cerebral.
HÍGADO	Esteatosis hepática. Colestasis intrahepática. Tumefacción de células hepáticas. Hepatitis reactiva.
CORAZÓN	Infarto subendocárdico, tumefacción de células miocárdicas. Miocarditis focal inespecífica
PÁNCREAS	Pancreatitis focal inespecífica. Tumefacción de células del páncreas.
SANGRE	Coagulación intravascular diseminada (CID)
BAZO, GLANGIOS LINFÁTICOS, HÍGADO	Disreactividad del tejido linfoide
TUBO DIGESTIVO ALTO	Úlceras e inflamaciones agudas de esófago, Gastro-duodenal
TUBO DIGESTIVO BAJO	Enterocolitis aguda inespecífica (incluye la necrotizante)
VESÍCULA BILIAR	Colecistitis aguda alitiástica.
SUPRARRENAL	Depleción lipídica cortical

Fig. 5.22. Alteraciones morfológicas que se pueden observar en el Daño Multivisceral (DMV).

### PREGUNTAS DE AUTOCONTROL

- ¿En qué consiste el edema y cuáles son las causas que lo pueden provocar?
- El edema pulmonar se observa fundamentalmente en la insuficiencia cardiaca izquierda. Mencione los procesos que con mayor frecuencia pueden producir este cuadro. ¿Explique porque mecanismo se puede producir?
- Paciente con estenosis mitral y congestión mantenida pulmonar lo que la lleva a un pulmón de estasis pasivo crónico. ¿Qué alteraciones morfológicas encontraría en el mismo?
- Mencione la clasificación de las hemorragias y aspectos que caracterizan los diferentes tipos.
- Paciente con una trombosis venosa profunda en el miembro inferior derecho. Diga que evolución puede tener este proceso.
- ¿Cómo se clasifican los émbolos y cuáles son los más frecuentes?
- Paciente con una trombosis de la arteria renal derecha lo que conlleva a que el territorio irrigado por este vaso sufra un proceso de anoxia con un infarto renal. Señale las características morfológicas que se encontrarían en este paciente.
- Paciente con un infarto agudo del miocardio que presenta un déficit de la perfusión generalizado con daño celular sistémico y manifestaciones clínicas de hipotensión arterial, pulso débil y filiforme, palidez, frialdad, con diagnóstico de un Choque cardiogénico y fallece. ¿Qué órganos se afectarían y que alteraciones morfológicas se encontrarían en los mismos?
- Paciente masculino, blanco de 60 años de edad con antecedentes de HTA y diabetes mellitus tipo II, que sufre fuerte dolor de cabeza con caída brusca al suelo, pérdida del conocimiento, relajación de esfínteres, es llevado de urgencia por el CIUM a una unidad hospitalaria donde le constatan cifras tensionales elevadas hay que intubarlo y acoplarlo, se le diagnostica una Hemorragia Cerebro-meningea, en su evolución aparece fiebre, secreciones endotraqueales, diagnosticándose una Bronconeumonía, a los 5 días hace cuadro de sudoración, frialdad, hipotensión, pulso débil y filiforme, cianosis periférica, el médico dice que el paciente presenta un Choque.
- Marque con una X la causa que lleva a este paciente al Choque.
  - \_\_\_\_\_ Traumática.
  - \_\_\_\_\_ Embolia pulmonar.
  - \_\_\_\_\_ Infecciones no controladas.
  - \_\_\_\_\_ Taponamiento cardíaco.
  - \_\_\_\_\_ Quemaduras graves.
- Marque con una X que tipo de Choque ha sufrido este paciente.
  - \_\_\_\_\_ Choque Hipovolémico
  - \_\_\_\_\_ Choque Cardiogénico
  - \_\_\_\_\_ Choque Séptico.
  - \_\_\_\_\_ Choque Neurogénico.
  - \_\_\_\_\_ Choque Mixto.
- Mencione los órganos más afectados en el Shock y su morfología.
- Paciente femenina de 70 años de edad con antecedentes de ser fumadora y padecer de varices en miembros inferiores que acude por dolor en miembro



inferior derecho y le diagnostican una trombosis venosa, por lo que es ingresada con tratamiento y de forma súbita comienza con disnea intensa, dolor torácico y fallece, diagnosticándosele clínicamente un tromboembolismo pulmonar por lo que se le hace la necropsia:

- De este cuadro diga:
  - a) ¿Cuáles son los factores que pueden haber favorecido a este proceso? (3)
  - b) Aspecto morfológico de este proceso (3).
  - c) Qué esperas encontrar en los vasos pulmonares.
  - d) Que esperas encontrar en el parénquima pulmonar si el paciente estuvo más de 24 horas en este cuadro pulmonar.

14. En las siguientes características generales que se relacionan a continuación, identifique con una X, las de la variante de trombos que provocó este embolismo:

Nota: Puede seleccionar más de una opción

- Generalmente están muy adheridos al endotelio vascular con severas alteraciones del mismo.
- Están constituidos por haces de fibrina entremezclados con los elementos de la sangre completa
- Más del 95 % se originan en las grandes venas profundas de los miembros inferiores, venas poplíteas, femorales o ilíacas.
- Son llamados “Trombos pálidos o de coagulación”, por ser masas friables, secas y pálidas
- Son llamados “Trombos rojos o de éstasis”, por ser húmedos, gelatinosos y de color rojo oscuro.

15. En la relación a las siguientes afirmaciones, indique con una V las que considera verdaderas y con una F las que considera falsas:

La CID (Coagulación Intravascular Diseminada) es una enfermedad primaria que se caracteriza por la complicación de cualquier trastorno que se asocie a activación de la trombina por vía intrínseca o extrínseca

La organización de un trombo es muy importante, porque siempre se propaga y causa obstrucción de la luz vascular.

Los sitios más frecuentes de localización de embolias arteriales son: el cerebro, las extremidades inferiores, el bazo y los riñones.

El SDMO ( Síndrome de Disfunción Múltiple de Órganos) se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia inmunológica que desencadenan la disfunción progresiva de ór-

ganos y sistemas, y puede causar la muerte con frecuencia, si no se asume un tratamiento enérgico y rápido.

Los sitios más frecuentes de localización de embolias arteriales son: el cerebro, las extremidades inferiores, el bazo y los riñones.

16. Complete los siguientes enunciados según corresponda:

Paciente con trombosis venosa periprostática, estos trombos se caracteriza por: Al desprenderse un fragmento se transforma en un  que se define como  atraviesa el hemicardio derecho y llega al árbol vascular arterial pulmonar, sí afecta las ramas de grueso calibre se produce un tromboembolismo en  que puede provocar la muerte por un  en otros casos puede alojarse en vasos sanguíneos de menor calibre lo que puede dar lugar a un  el que se caracteriza por ser de color  ya que el pulmón es un tejido  el mismo es de forma  con disposición del vaso ocluido hacia el  histológicamente se observa

17. En el transcurso de la asignatura, usted adquirió conocimientos sobre los trastornos circulatorios, basado en ello relacione los elementos de la columna A con los de la B (solo corresponde uno de B a uno A).

A	B
a) Proceso que se asocia a insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/> Petequia <input type="checkbox"/> Estasis pasivo capilares pulmonar
b) Formación de microtrombos en capilares alveolares y glomerulares	<input type="checkbox"/> Necrosis tubular aguda cilindros pigmentarios
c) Se produce en quemaduras graves	<input type="checkbox"/> Embolia gaseosa.
d) Se observa en los buzos cuando ascienden bruscamente	<input type="checkbox"/> CID (coagulación Intravascular diseminada)

- e) Se caracteriza por hemorragias puntiformes  Shock hipovolémico  Púrpura
- f) Trombos arteriales  Se adhieren a la pared del vaso, presentan líneas de Zahn
- g) Riñón de shock  Hígado de estasis pasivo crónico.

18. Los trastornos circulatorios son causa importante de morbi-mortalidad en la práctica médica cotidiana, enlace los elementos de la columna A con el elemento de la columna B que corresponda. A cada elemento de la columna A corresponde un elemento en la columna B. (Sobran elementos en B que no se corresponden con A.

- | A  | B   |
|--|---|
| a) Paso de líquido, escamas corneas, lanugo fetal a la gran circulación.                   | <input type="checkbox"/> Shock<br><input type="checkbox"/> Lesión aterosclerótica |
| b) Depósito subintimal de lípidos sobre todo colesterol y sus ésteres con cubierta fibrosa | <input type="checkbox"/> Trasudado<br><input type="checkbox"/> Congestión activa  |
| c) Edema generalizado  | <input type="checkbox"/> Embolia aérea.   |
| d) Líquido de edema en la cavidad abdominal  | <input type="checkbox"/> Anasarca.  |
| e) Hemorragia puntiforme   | <input type="checkbox"/> Embolia de líquido amniótico.                            |
| f) Líquido de edema con densidad inferior a 1012   |   |
| g) Insuficiencia generalizada circulatoria (micro-circulación)                             | <input type="checkbox"/> Ascitis<br><input type="checkbox"/> Petequia.            |

## BIBLIOGRAFÍA

Anderson WAD, Scotty TM. Synopsis of Pathology. 10ma ed. St Louis: The C.V. Mosby Company; 1980.

Borrajero MI, Fernandez Brito JE, Rivero AJ, Cabrera AJ, Paramio RA, Garrido MC. et al. Elementos de anatomía patológica general. Texto Provisional. Cuba: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Docencia Médica Superior; 1982.

CD. Proyecto Policlínico Universitario. Patología general. 2005. Video clases de la asignatura Patología General.

Cooper GM. The Cell: A molecular Approach. Washington: ASM Press; 2000.

Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ta. Ed. España: McGraw-Hill-Interamericana; 2000. p 121-47.

Crowley K, Phelan D. Septicemia and the prevention of multiorgano failure. The intensive care perspective. Ir Med J. 1990; 83(3): 121-24.

Deitch EA. Multiple Organ Failure. En: Advances in Surgery. Mosby Year Book Inc. St Louis; 1993.

Dolinin VA. Irreversible conditions after trauma and gunshot wounds. Vestn Khir. 1990; 144(2): 64-8.

Faries PL, Simon RL, Martella AJ, Lee MJ, Machiedo GW. Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. J Trauma. 1998; 44(6): 1031-36.

Fauler J, Tsikas D, Holch M. Enhanced urinary excretion of leukotriene-E<sub>4</sub> by patients with multiple trauma with or without adult respiratory distress syndrome. Clin Sci. 1991; 80: 497-504.

Feins AM, Grant MM, Nierderman MS, Kantrowitz N. Neutrophil-endothelial cell interaction in critical illness. Chest. 1991; 99(6): 1956-62.

Figuroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev. 1991; 4(3): 359-95

Goya T, Morisaki T, Torisu M. Immunologic assessment of host defense impairment in patients with septic multiple organ failure: relationship between complement activation and changes in neutrophil function. Surgery. 1994; 115: 145-55.

Hyern T, Fowler AA. Adult respiratory distress syndrome cause morbidity and mortality. Fed Prod . 1986; 45: 2 -29.

Jiménez Vilches PL, León Gil C, Lucena, Calderón F. Shock séptico. Aspectos etiopatogénicos. Clínica y tratamiento. Servicio de Medicina Intensiva y Urgencias. Sevilla. Medicine . 1998; 7(73): 3384-93

Jochum M, Gippner-Steppert C, Machleider W, Fritz H. The role of phagocyte proteinases and proteinase inhibitor in multiple organ failure. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150:123-30.

Karlma B, Matsumoto S, Higashi H, Hilsushima R. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. Molecular Medicine Today. 1999; 3: 123-32.

Kiyohara Y, Komada F, Iwakawa S, Hirai M, Funa T, Okumura K. Improvement in wound healing by Epidermal Growth Factor (EGF) Ointeren-II. Effect of protease inhibitor, Nafamostato on stabilization and efficacy of EGF in burn. J Pharmacobio Dyn. 1991; 14: 47-52.

Leatherman J, Schmit PG Feve, hyperdynamia shock and multiple system organ failure. A pseudosepsis syndrome associated whit chronic salicylate intoxication. Chest. 1991; 100: 139 -96.

Liberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchettini J. et al.. Organ failure, infection and systemic inflammatory response syndrome re associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. J Trauma. 1998; 45(5): 900-6.

Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Molecular cell biology. 4ta ed. New York: W.H.Freeman ; 2000.

March CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to Gram negative bacterial infection. In The Sepsis Syndrome. Clinics in Chest Medicine. 1996; 17(2): 183-93.

- Montero González T, Hurtado de Mendoza J. Literatura Complementaria. Tema VI: "Daño Multivisceral". ISCM-H .Ciudad de La Habana ; 2005.
- Noel P, Nelsol S, Bokulic R, Dypton H, Lipscomb G, Summer W. Pentoxifylline inhibits lipopolysaccharide induced serum tumor necrosis factor and mortality. *Life Sci.* 1990; 47(2): 1023-29.
- Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. *Concepts in emergency and critical care. JAWA.* 1991, 266(4): 548-54.
- Rothe G, Kellerman W, Valet G. Flow cytometric parameters of neutrophil function as early indicators of sepsis or trauma related pulmonary or cardiovascular organ failure. *J Lab Clin Med.* 1990; 115(1): 52-61.
- Sakar H, Katayama Y, Metsuyama T. Changes in lymphocyte subset, neutrophil function and complement levels in patients with complications following open heart surgery. *Resuscitation.* 1990; 38: 29-30.
- Shormaker WC. Controversies in the pathophysiology and fluid management of postoperative adult respiratory distress syndrome. *Symposium on critical care. Surg Clin North Am.* 1985; 65(4): 939-43.
- Stokke T, Burchardi H, Hensel J, Hörl WH. Experimental studies on the adult respiratory distress syndrome. Effects of induced DIC, granulocyte and elastase in mini pigs. *Eur J Clin Invest.* 1985; 15: 415-21.
- Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med.* 1997; 25(2): 372-374.
- Zhi-Yong S, Hong-Ming Y. The concept and diagnosis of multiple systems organ failure. *Chinese Medical Journal.* 1994; 107(8): 563-69.

## CONTENIDO

Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular. Definición. Tipos. Agenesia. Aplasia. Hipoplasia. Atresia. Ectopia. Heterotopia. Hamartoma. Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular. Definición. Tipos. Atrofia. Hipertrofia. Hiperplasia. Metaplasia. Displasia. Anaplasia. Aspectos morfológicos generales.

Neoplasias. Definición. Nomenclatura. Clasificación de las Neoplasias por su histogénesis. Por su comportamiento biológico. Por su grado de diferenciación celular. Nomenclatura. Naturaleza del cáncer. Etiología del cáncer. Factores ambientales. Factores genéticos. Bioquímica general de la carcinogénesis. Caracteres biológicos generales. Crecimiento y diferenciación celular. Oncogenes y factores de crecimiento.

Caracteres morfológicos de las neoplasias y de células neoplásicas. Diferenciación celular y anaplasia. Marcadores celulares. Caracteres de las neoplasias benignas. Caracteres de los tumores malignos. Tumores epiteliales. Crecimiento y desarrollo de las neoplasias. Procesos pre-malignos. Etapa in situ o pre-invasiva. Etapa infiltrante. Metástasis tumoral. Tipos de metástasis. Evolución de las neoplasias. Factores inmunológicos. Antígenos tumorales.

Diagnóstico precoz del cáncer. Importancia. Métodos y medios de diagnóstico. Cáncer avanzado. Neoplasias más importantes en nuestro medio. Neoplasia de Pulmón. Neoplasia de mama. Neoplasia de colon. Neoplasia de cuello uterino. Caracteres generales de estas neoplasias. Factores de riesgo. Prevención.

## OBJETIVOS

1. Diferenciar las células según los trastornos congénitos y adquiridos del crecimiento.
2. Explicar el mecanismo patogénico y las alteraciones morfológicas.
3. Explicar el término neoplasia, teniendo en cuenta la naturaleza de la transformación maligna, cambios en el genoma celular, en la carcinogénesis, y la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, así como también las causas.
4. Identificar las características morfológicas generales de las células tumorales benignas y malignas y de tumores epiteliales y conjuntivos más frecuentes.
5. Establecer las características del crecimiento, la diferenciación celular, y la presencia de marcadores tumorales en una neoplasia.
6. Identificar los tipos de infiltración y de metástasis tumoral según evolución natural.
7. Explicar los factores inmunológicos u hormonales que se considera influyen en el origen y desarrollo de una neoplasia y su importancia.
8. Identificar las neoplasias en sus diferentes estadios, incluyendo la etapa in situ, pre-invasiva o pre clínica de su desarrollo, así como los factores de riesgo y prevención.
9. Diferenciar las neoplasias malignas más frecuente en nuestro medio: pulmón, mama, próstata, cuello uterino y colon.

## Introducción

Con el aumento del promedio de edad en las personas, se incrementa la presencia del cáncer en la población y más aún si no protegemos la capa de ozono

que obstaculiza la acción de los rayos ultravioleta sobre las personas y es causa de cáncer de la piel, si no evitamos las explosiones nucleares, modificamos estilos de vida y se toman otras medidas educativas que permitan evitar las causas conocidas ya como productoras de algunos de ellos esta enfermedad se convertirá en una gran epidemia para las próximas generaciones.

En Cuba se ha convertido en un problema de salud, para la mujer el cáncer de mama y de cuello uterino y para el hombre el de Próstata y Pulmón, para los cuales nuestro gobierno cuenta con programas bien estructurados y con recursos suficientes para detectarlos en etapas tempranas en que se manifiestan como lesiones pre-malignas y con tratamientos eficaces para esa etapa curan en un porcentaje alto la mayoría de ellos.

## Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular

**Definición.** La diferenciación celular es el proceso mediante el cual las células embrionarias, por la maduración, adquieren las características y funciones de una célula adulta. La diferenciación es una característica general de todas las especies y se expresan en el funcionamiento de los diferentes sistemas y órganos del organismo, fundamentalmente el encéfalo.

Cualquier alteración de este normal desarrollo ya sea en la etapa embrionaria o después de adulta creará un trastorno en el crecimiento y la diferenciación celular, de ahí la definición. Estos trastornos pueden afectar a un solo órgano o tejido o ser múltiples con un grado de afectación variable. Hay anomalías graves que son incompatibles con la vida y producen la muerte desde la etapa embrionaria o fetal. Otras son tolerables y aunque se manifiestan como deficiencias estructurales o funcionales, permiten una supervivencia prolongada y otros no afectan órganos vitales, pasan inadvertidos y sólo se diagnostican de manera incidental en el transcurso de una intervención quirúrgica o estudios necrópsicos.

**Tipos.** Agenesia. Aplasia. Hipoplasia. Atresia. Ectopia. Heterotopia. Hamartoma

### Aspectos morfológicos generales

**Agenesia.** Se define como la ausencia completa de un órgano y del esbozo embrionario que debió darle origen. En la agenesia del cuerpo caloso, existe ausen-

cia de los haces de sustancia blanca que constituyen las proyecciones corticales entre ambos hemisferios. Este trastorno se puede observar también en el riñón, y cuando es total bilateral es incompatible con la vida y suele encontrarse en los mortinatos. La agenesia unilateral renal es una anomalía rara que es compatible con una vida normal si no existen otras alteraciones. También se observa la agenesia testicular, la anencefalia y la agenesia del páncreas estas dos últimas incompatibles con la vida.

**Aplasia.** Es un trastorno del crecimiento y la diferenciación celular en la cual un órgano o tejido no se desarrolla, debido a un fracaso del desarrollo de su esbozo embrionario, es decir no hay desarrollo del órgano o tejido, aunque existe el esbozo embrionario que debió darle origen. Se puede observar en el riñón, el útero, en el proceso denominado aplasia eritrocitaria pura que es una forma rara de hipofunción medular que consiste en aplasia específica de los elementos eritroides de la médula ósea con el resto de los elementos de la granulopoyesis y trombopoyesis normales.

**Hipoplasia.** Es el desarrollo incompleto en tamaño y peso de un órgano o tejido, con un menor número de células, es una forma menos grave que la aplasia. La hipoplasia renal es un defecto que impide a los riñones desarrollarse para alcanzar su tamaño normal. Cuando es bilateral se acompaña de insuficiencia renal en la primera infancia, pero con mayor frecuencia es un defecto unilateral. La hipoplasia se puede observar en el timo dando lugar al síndrome de DiGeorge. También se puede observar en el pulmón y en útero (Fig. 6.1).

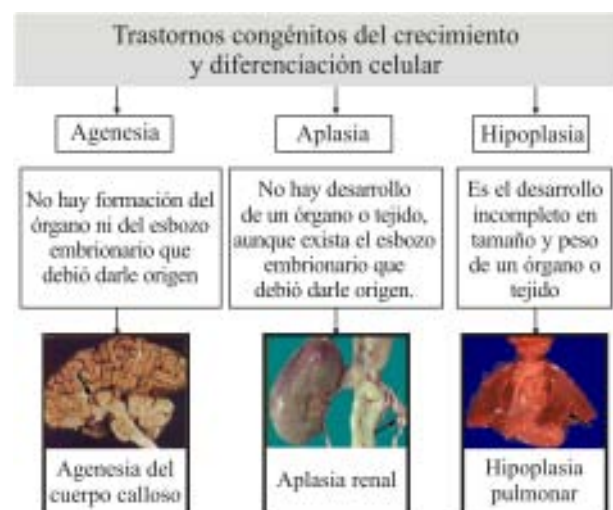


Fig. 6.1. Trastornos congénitos del crecimiento y diferenciación celular. Agenesia del cuerpo caloso, aplasia cutis e hipoplasia pulmonar.

**Atresia**

Es la falta de desarrollo y permeabilización de un conducto u orificio que debe abrirse normalmente, por tanto es la falta de abertura normal de una víscera hueca como el esófago, la tráquea o el intestino. La atresia intestinal puede afectar a cualquier segmento del intestino, la más frecuente es la atresia duodenal. La atresia y las fístulas esofágicas son relativamente frecuentes. Se caracteriza porque falta un segmento del órgano y en su lugar se encuentra un cordón fino y sin luz, con dos extremos en fondo de saco, que comunican respectivamente con la faringe y el estómago, se asocia con frecuencia a fístulas. La atresia puede ser observada en otras localizaciones como: las vías biliares, la vagina y las válvulas cardíacas aórtica, pulmonar y tricúspide.

**Ectopia**

Es la localización anatómica anormal de un órgano, el mismo está fuera del lugar que le corresponde. Ejemplo: Ectopia renal, cardíaca, embarazo ectópico tubario, del ovario.

**Heterotopia (Coristoma)**

Es una localización anómala de una parte de un órgano o tejido, se aplica a las células o tejidos microscópicamente normales, pero que su localización es anormal. Se puede observar en: restos de tejido pancreático en la pared del estómago o del intestino delgado; pequeña masa de células suprarrenales en los riñones, los ovarios, epidídimo; tejido mamario en la axila.

**Hamartoma**

Es un sobrecrecimiento de células o tejido normal de forma desorganizada, constituido por los mismos elementos del órgano en que se produce, aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los encontrados en el resto del órgano, no reproducen la arquitectura normal del tejido circundante y presentan predominio de alguno de sus componentes, sin tendencia a continuar creciendo, están en los límites entre malformación y tumores verdaderos.

Ejemplo. Hamartomas hepáticos, mamarios, pulmón (Fig. 6.2).

**Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular**

Definición. Las células pueden responder a estímulos fisiológicos excesivos o a estímulos patológicos y desarrollar diversos procesos de adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas. En estas respuestas celulares de adaptación, las células alcanzan un nuevo estado de equilibrio alterado, preservando su viabilidad y modulando su función como respuesta a esos estímulos. Algunas de estas adaptaciones implican cambios en el crecimiento, tamaño o diferenciación de la célula. Las adaptaciones patológicas pueden presentar los mismos mecanismos subyacentes que las fisiológicas, y permitirle a la célula la supervivencia en su ambiente, lo que quizás, evita la lesión celular. Las respuestas de adaptación pueden incluir también la acomodación intracelular y el almacenamiento de productos en cantidades anormales.

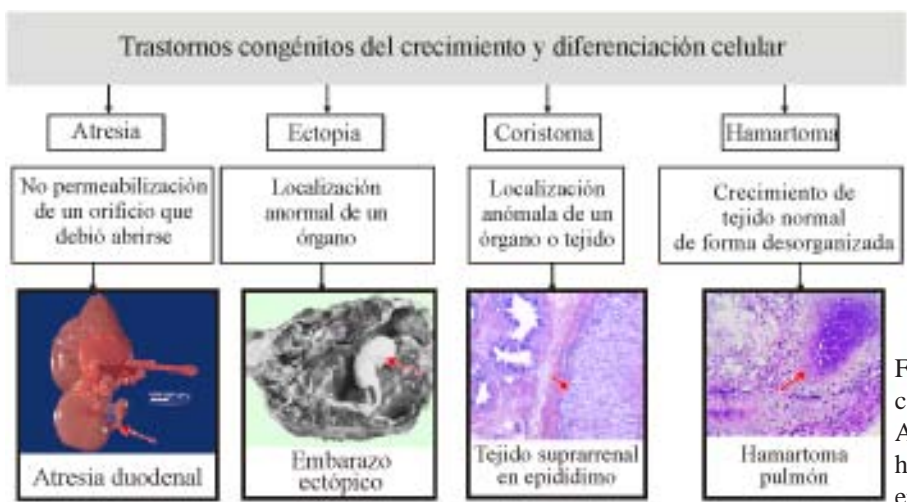


Fig. 6. 2. Trastornos congénitos del crecimiento y diferenciación celular. Atresia duodenal, embarazo ectópico, heterotopia de tejido suprarrenal en epidídimo, hamartoma de pulmón.

Tipos. Hiperplasia. Hipertrofia. Atrofia. Metaplasia. Displasia. Anaplasia

## Aspectos morfológicos generales

### Hiperplasia

En la hiperplasia se produce un aumento de volumen de un órgano o tejido a expensas de un incremento en el número de células. La hiperplasia y la hipertrofia son dos procesos diferentes, sin embargo es frecuente que aparezcan juntos y es probable que puedan iniciarse a través de los mismos mecanismos. La hiperplasia tiene lugar si la población celular tiene capacidad para sintetizar ADN, lo que les permite la división mitótica. La hiperplasia puede ser fisiológica o patológica.

#### Hiperplasia fisiológica

La hiperplasia fisiológica se puede clasificar en: 1) hiperplasia hormonal, cuyo mejor ejemplo puede ser la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina durante la pubertad y el embarazo, así como la hiperplasia fisiológica que se produce en el útero grávido, y 2) hiperplasia compensadora, por ejemplo, la que se produce cuando se extirpa quirúrgicamente una parte del hígado (hepatectomía parcial) y es capaz de regenerarse.

### Hiperplasia patológica

La mayor parte de las formas de hiperplasia patológica representan casos de estimulación hormonal excesiva o efectos de factores de crecimiento sobre las células efectoras. Un ejemplo de hiperplasia inducida por estimulación hormonal es la hiperplasia del endometrio. Tras un período menstrual normal, se produce una fase rápida de actividad proliferativa.

Esta proliferación está potenciada por las hormonas hipofisarias y por los estrógenos de origen ovárico, en algunos casos se altera el equilibrio entre los estrógenos y la progesterona. Este desequilibrio da lugar a un incremento absoluto o relativo en la cantidad de estrógenos o de ambas hormonas, con la consiguiente hiperplasia de las glándulas endometriales.

La hiperplasia es también una respuesta importante de las células del tejido conjuntivo en la curación de heridas, en la que los fibroblastos proliferantes y los vasos sanguíneos ayudan a la reparación. En estas circunstancias, los factores de crecimiento son los responsables de la hiperplasia. La estimulación por factores de crecimiento también está implicada en la hiperplasia que acompaña a ciertas infecciones virales, como las producidas por los virus del papiloma humano, que dan lugar a verrugas cutáneas y a diversas lesiones mucosas constituidas por masas de epitelio hiperplásico (Fig. 6.3).

### Hipertrofia

La hipertrofia es el aumento del tamaño de un órgano a expensas del aumento del tamaño de las células.

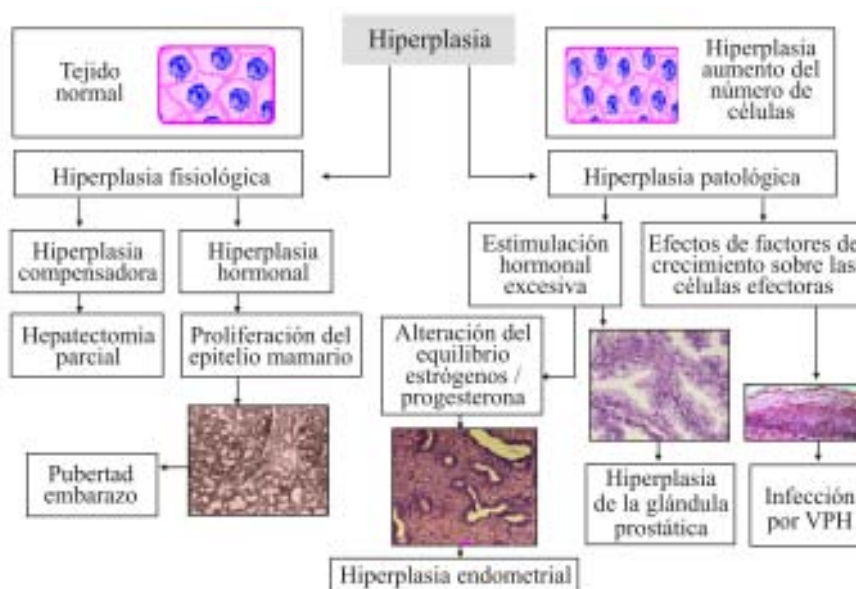


Fig. 6.3. Adaptación celular. Hiperplasia. Hiperplasia fisiológica e hiperplasia patológica.

Así pues, el órgano hipertrofiado no posee células nuevas, sino células más grandes. El mayor tamaño de las células no se debe a tumefacción o hinchazón celular, sino a la síntesis de más componentes estructurales.

La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica y está provocada por una mayor demanda funcional o por una estimulación hormonal específica. El crecimiento fisiológico masivo del útero durante el embarazo es un buen ejemplo de hipertrofia acompañada de hiperplasia. La hipertrofia celular es estimulada por las hormonas estrogénicas a través de los receptores estrogénicos del músculo liso, los cuales permiten que las hormonas interactúen con el ADN nuclear, que finalmente conduce a un aumento de la síntesis de proteínas del músculo liso y del tamaño celular. De la misma forma, la prolactina y los estrógenos causan hipertrofia de las mamas durante la lactancia. Éstos son ejemplos de hipertrofia fisiológica secundaria a estimulación hormonal.

Un ejemplo de hipertrofia como respuesta adaptativa es el aumento del volumen muscular que se puede observar en dos contextos. Las células del músculo estriado, tanto el cardíaco como el esquelético, son las que gozan de mayor capacidad de hipertrofia, debido quizás a que no se pueden adaptar a un aumento de las demandas metabólicas mediante división mitótica y formación de más células que compartan el trabajo. El estímulo que conduce con mayor frecuencia a la hipertrofia del músculo estriado parece ser principalmente el aumento de la cantidad de trabajo sobre todo el trabajo intenso. En el corazón, el estímulo más frecuente es la sobrecarga hemodinámica crónica, bien

por hipertensión o bien por algún defecto valvular (Fig. 6.4).

### Atrofia

La disminución en el tamaño de la célula por una pérdida de sustancias celulares se conoce como atrofia, cuando se afecta un número suficiente de células, conlleva a la disminución del tamaño del órgano o tejido. Representa una forma de respuesta adaptativa. La atrofia puede ser fisiológica o patológica. La atrofia fisiológica es frecuente durante las fases iniciales del desarrollo. Algunas estructuras embrionarias, como la notocorda o el conducto tirogloso, sufren atrofia durante el desarrollo fetal. El útero disminuye de tamaño al poco tiempo del parto, en lo que constituye una forma de atrofia fisiológica. La atrofia patológica depende de la causa básica y puede ser localizada o generalizada. Las causas más frecuentes de atrofia son las siguientes (Fig. 6.5):

- Disminución de la cantidad de trabajo (atrofia por falta de utilización): Cuando se produce la fractura de un hueso en un miembro y se inmoviliza éste con una escayola, o cuando el paciente requiere reposo completo en cama, el músculo esquelético se atrofia rápidamente. La rápida disminución inicial del tamaño celular es reversible cuando se vuelve a reanudar la actividad física. Si la falta de utilización del músculo es más prolongada, las fibras musculares esqueléticas disminuyen en número y tamaño y se acompañan de un aumento de la reabsorción ósea que conduce a la osteoporosis por falta de utilización.

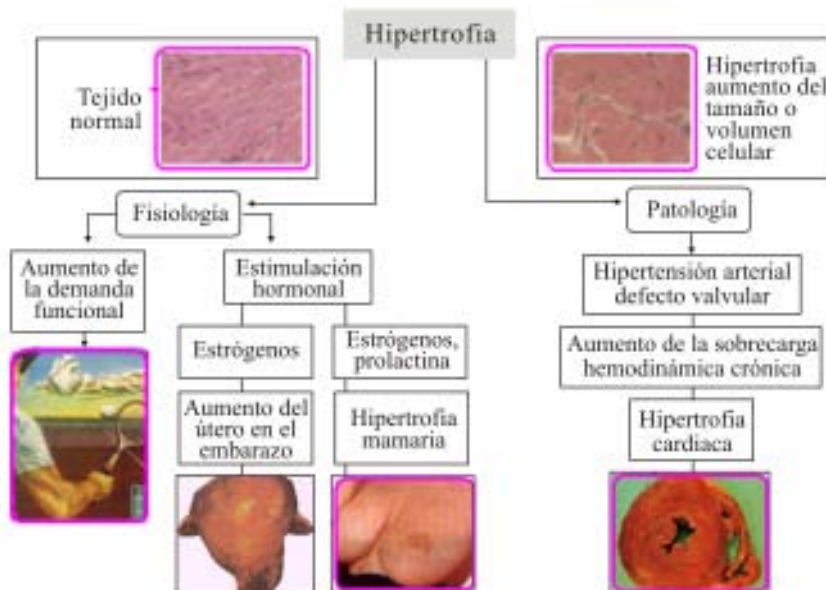


Fig. 6.4. Adaptación celular. Hipertrofia.



- Pérdida de inervación (atrofia por denervación):

La función normal del músculo esquelético depende de su inervación. La lesión de los nervios conduce rápidamente a una atrofia de las fibras musculares inervadas por el mismo.

- Disminución del aporte sanguíneo: la disminución del aporte sanguíneo (isquemia) a un tejido debido a enfermedad arterial oclusiva da lugar a la atrofia de ese tejido a causa de la pérdida progresiva de células del mismo. En los adultos mayores, el cerebro sufre una atrofia progresiva, debido posiblemente a que la aterosclerosis disminuye su aporte vascular.
- Nutrición insuficiente: la malnutrición proteico-calórica intensa (marasmo) da lugar a la utilización del músculo esquelético como fuente de energía, después del agotamiento de otras reservas energéticas como los depósitos de grasa. Este proceso conduce a una importante pérdida de la masa muscular.
- Pérdida de la estimulación endocrina: Muchas glándulas endocrinas, la mama y los órganos de reproducción dependen de la estimulación endocrina para su función normal. La pérdida de la estimulación estrogénica tras la menopausia conduce a una atrofia fisiológica del endometrio, del epitelio vaginal y de la mama.
- Envejecimiento (atrofia senil): el proceso de envejecimiento se acompaña de la pérdida de células.

Desde el punto de vista morfológico, se observa en los tejidos que contienen células permanentes, especialmente en el cerebro y el corazón.

- Presión: la compresión tisular durante un cierto período de tiempo puede causar atrofia. Un tumor benigno que aumenta de tamaño puede causar la atrofia de los tejidos adyacentes comprimidos. Probablemente, la atrofia en este contexto es el resultado de los cambios isquémicos secundarios a un aporte sanguíneo que queda comprometido por la masa en crecimiento.

Los cambios celulares fundamentales son idénticos en todos estos contextos, y representan un retroceso de la célula hacia un tamaño más pequeño en el que todavía es posible su supervivencia. La atrofia consiste en una reducción de los componentes estructurales de la célula. En el músculo, las células contienen menos mitocondrias y miofilamentos, así como una cantidad menor de retículo endoplásmico. Al equilibrar el volumen celular con los niveles menores de aporte sanguíneo, de nutrición o de estimulación trófica, se alcanza un nuevo punto de equilibrio. Aunque las células atroficas pueden presentar un grado menor de función, no están muertas. Los mecanismos bioquímicos responsables de la atrofia no se conocen con exactitud, aunque probablemente afecten el equilibrio entre la síntesis y degradación de las proteínas. La regulación de la degradación de las proteínas desempeña probablemente un papel clave en la atrofia.

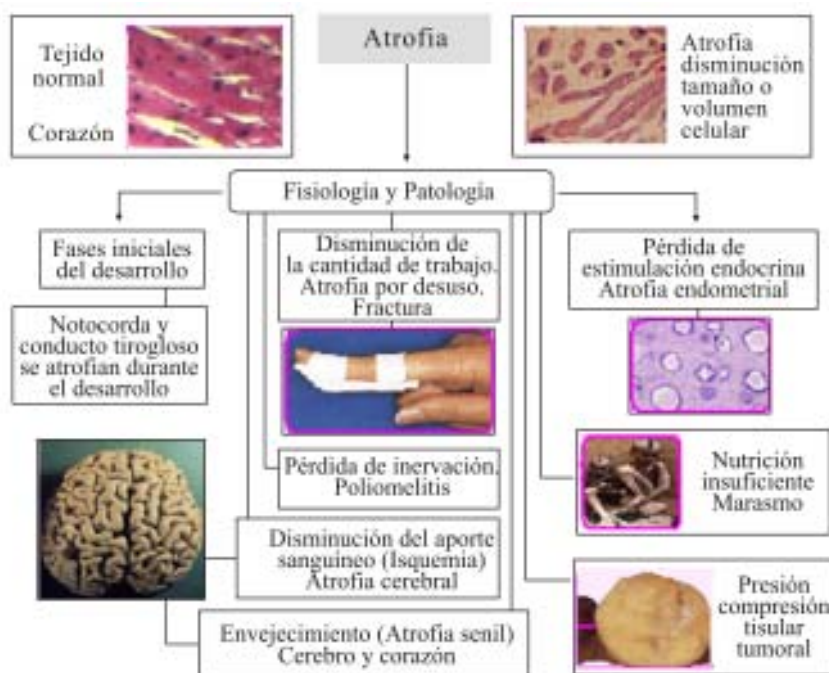


Fig. 6.5. Adaptación celular. Atrofia fisiológica y atrofia patológica.

La atrofia en muchas situaciones se acompaña de un incremento importante en el número de vacuolas, estas vacuolas están rodeadas por membrana y permanecen en el interior de la célula, contienen fragmentos de componentes celulares, destinados a la destrucción; los lisosomas descargan su contenido de enzimas proteolíticas en estas vacuolas. Algunos de los restos celulares que existen en el interior de las vacuolas autofágicas pueden resistir la digestión y permanecer como cuerpos residuales rodeados por membrana, como un sarcófago en el citoplasma. Un ejemplo de estos cuerpos residuales lo constituyen los gránulos de lipofuscina. Cuando están presentes en cantidades suficientes, imparten una coloración marrón al tejido (atrofia parda).

Obviamente, la atrofia puede progresar hasta el punto en que las células son lesionadas y mueren. Si el aporte sanguíneo es insuficiente incluso para mantener la vida de las células atroficas, se pueden producir lesión y muerte celulares. Entonces, el tejido atrofico queda sustituido por tejido graso.

## Metaplasia

La metaplasia es un proceso frecuente. Es un cambio reversible en el cual una célula adulta (epitelial o mesenquimal) es sustituida por otra célula adulta de otro tipo. También puede representar la sustitución adaptativa de unas células más sensibles al estrés por otros tipos celulares que soporten mejor las condiciones adversas, es decir que sean más resistentes. Es un cambio progresivo de estructura de un nivel de organización inferior a uno superior, casi siempre como respuesta a cualquier forma de estimulación, irritación crónica o acción hormonal, sobre el tejido, por lo que se acompaña con mucha frecuencia de un proceso inflamatorio crónico.

Este proceso se localiza con mayor frecuencia en el aparato respiratorio, en respuesta a la irritación crónica, sobre todo en el fumador habitual de cigarrillos, las células epiteliales cilíndricas ciliadas normales de la tráquea y los bronquios a menudo son sustituidos, difusa o focalmente, por células epiteliales escamosas estratificadas. Se observa también en el cuello uterino en el endocervix, donde el epitelio cilíndrico mucoproducción endocervical es sustituido por un epitelio escamoso. En esta localización se puede sustituir completamente el epitelio endocervical y recibe el nombre de metaplasia escamosa directa, o pueden existir los 2 epitelios el cilíndrico y el escamoso y sería la

metaplasia escamosa indirecta, debidas fundamentalmente a la irritación crónica.

Los cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, el páncreas o los conductos biliares pueden causar una sustitución del epitelio cilíndrico secretor normal por un epitelio escamoso estratificado no funcionando.

El déficit de vitamina A (ácido retinoico) induce una metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio, y el exceso de vitamina A suprime la queratinización.

En todos estos casos, el epitelio escamoso estratificado, puede sobrevivir en unas condiciones en las que el epitelio especializado, probablemente habría sucumbido. Aunque las células escamosas metaplásicas del aparato respiratorio son capaces de sobrevivir, se pierde un importante mecanismo de protección: la secreción de moco. Por tanto, la metaplasia epitelial es un arma de doble filo y, en muchas circunstancias, representa un cambio indeseable. Si se mantienen los estímulos que predisponen a la metaplasia, se puede inducir una transformación cancerosa de este epitelio, de este modo, el tipo habitual de cáncer en el aparato respiratorio está constituido por células escamosas. También se puede producir una metaplasia del epitelio escamoso al epitelio de tipo cilíndrico, como ocurre en la esofagitis de Barret, en la que el epitelio escamoso del esófago es sustituido por células cilíndricas de tipo intestinal. Los cánceres resultantes que se pueden originar son adenocarcinomas (de origen glandular).

La metaplasia del tejido conjuntivo es la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo (tejidos todos derivados del mesoderma), en otros tejidos que normalmente no contienen estos elementos. Por ejemplo, la formación de hueso en el músculo (que se denomina miositis osificante) se observa a veces tras una fractura ósea. Este tipo de metaplasia no representa de forma tan clara una respuesta adaptativa (Fig. 6.6).

## Displasia

Son los cambios que se producen en la forma, volumen y organización celular, en lo que destacan la pérdida de la uniformidad de las células individuales y de su orientación arquitectónica. Muestran un pleomorfismo considerable y los núcleos son hiper cromáticos. Las mitosis son más abundantes de lo habitual, aunque con un patrón casi siempre normal, pero a menudo aparecen en localizaciones anormales dentro del epitelio, pudiendo aparecer en todos los niveles.

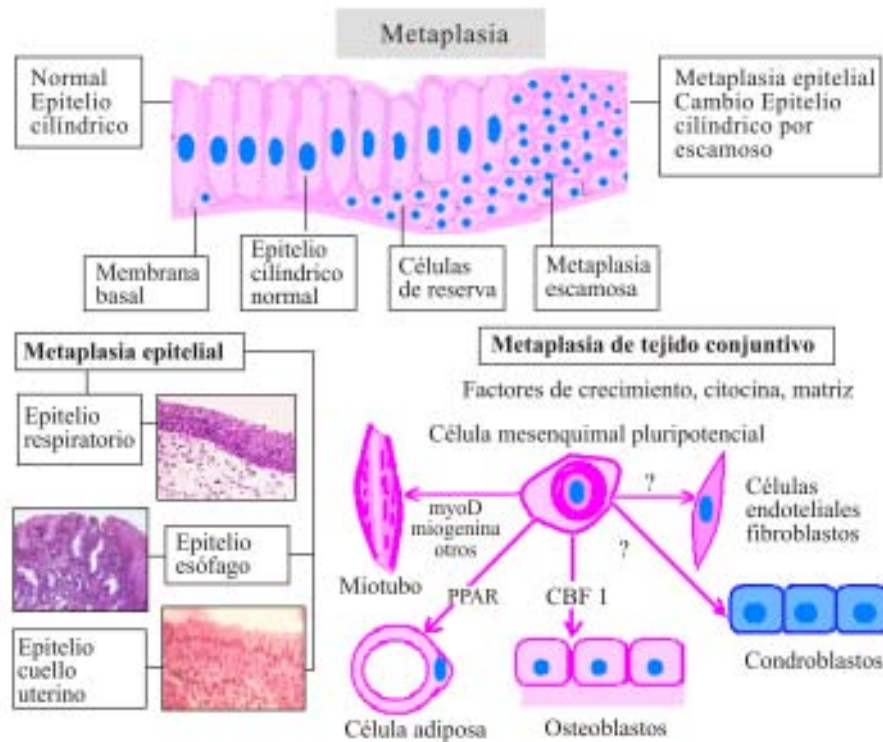


Fig. 6.6. Adaptación celular. Metaplasia epitelial y metaplasia de tejido conjuntivo.

El epitelio afectado con mayor frecuencia es el de cuello uterino, donde se invoca como causa fundamental de estas lesiones la infección por papiloma virus humano (VPH). La replicación viral ligada a la diferenciación celular es asociada a un efecto citopatógeno denominado coilocitosis. Ese criterio morfológico es común a todos los tipos de VPH. Estas lesiones son caracterizadas por una acantosis del epitelio sin modificaciones en las capas basales que permanecen bien organizadas. La coilocitosis frecuentemente se asocia a una disqueratosis, una hiper o una paraqueratosis. No deben ser consideradas como cancerosas, aunque constituyen parte del continuo de lesiones que pueden terminar en un cáncer del cuello uterino. La lesión por VPH en la clasificación de Bethesda se incluye dentro de las lesiones intraepiteliales de bajo grado de malignidad. El cáncer de cuello uterino es generalmente precedido por estas lesiones y se les denominan: lesiones intraepiteliales, displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Estas pueden tener diferentes grados desde ligeras hasta severas en relación con la altura del epitelio implicado en la lesión (Fig. 6.7). Según las diferentes clasificaciones se dividen en displasia ligera, neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) o lesiones intraepiteliales malpighianas de bajo grado (sistema de Bethesda); y displasia moderada, severa y carcinoma in situ, neoplasia intraepitelial II y

III (NIC II y NIC III) o lesiones intraepiteliales de alto grado (en el sistema de Bethesda). Las alteraciones leves o moderadas que no afectan la totalidad del epitelio pueden ser reversibles y cuando se elimina la o las causas que la provocan, el epitelio puede recuperar la normalidad, en casos en que no se realiza un tratamiento adecuado, la lesión puede regresar espontáneamente o evolucionar a carcinoma in situ, microinfiltrante e infiltrante de cuello uterino.

Las características fundamentales de los coilocitos son: la presencia de núcleos hiper cromáticos, irregulares, rodeados por un halo citoplasmático con contornos bien marcados, algunas células pueden ser binucleadas y en la periferia del halo el citoplasma se presenta como una orla densa, eosinófila.

En las lesiones de bajo grado se observa disqueratosis. La disqueratosis es caracterizada por pequeñas células alargadas o elípticas con citoplasma eosinófilo que se originan en la superficie del epitelio. En estas lesiones se afectan las células malpighianas superficiales o intermediarias, con núcleo aumentado moderadamente de tamaño, hiper cromatismo moderado. La cromatina es granulosa o reticular. Se presente aumento moderado en la relación núcleo/citoplasma.

Las lesiones intra malpighianas de alto grado, NIC II (Displasia moderada) y NIC III (Displasia severa

y Carcinoma in situ) se caracterizan porque presentan aumento acentuado de volumen celular, pleomorfismo, citoplasma eosinófilo, cromatina reticular o granulosa, a veces se distribuye en bloques densos, engrosamiento de la membrana nuclear, aumento del volumen nuclear. El cociente de relación núcleo/citoplasma está aumentado. Se pueden observar coilocitos. Las lesiones de bajo y alto grado según Betesda, presentan características celulares que permiten diferenciarlas (Cuadro 6.1).

## ANAPLASIA

Trastorno del crecimiento y la diferenciación celular de naturaleza neoplásica. Es el proceso de dediferenciación, reproducción y crecimiento anárquico, marcado por una serie de cambios irreversibles, con un grado completo de desorganización estructural, a mayor anaplasia menor diferenciación o sea menor semejanza con el tejido de origen. Se caracteriza por los siguientes cambios morfológicos:

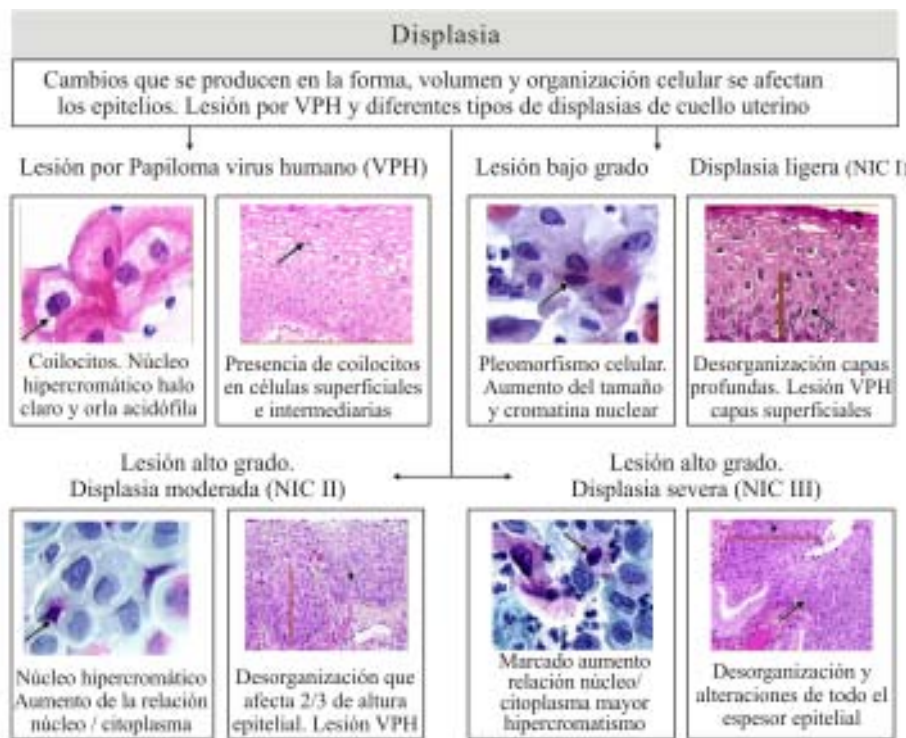


Fig. 6.7. Lesión por VPH. Displasia ligera, moderada y severa de cuello uterino.

Cuadro 6.1. Signos morfológicos del diagnóstico citológico de las lesiones intraepiteliales malpighianas.

	Lesiones de bajo grado	Lesiones de alto grado
Núcleo birrelación	Aumento moderado de volumen,	Aumento acentuado volumen.
Cromatina	Granulosa o reticular Hiperocromatismo moderado	Granulaciones más groseras. Hiperocromatismo nítido.
Membrana nuclear	Dentada, más no espesada	Fuertemente dentada y espesada.
Nucléolos	No aparentes	Más o menos aparentes.
Mitosis	Escasas	Escasas.
Relación núcleo/citoplasma	Aumento moderado	Muy aumentado.
Citoplasma	Basófilo o anfófilo discretas variaciones de tamaño y de forma.	Eosinófilo si es queratinizado o basófilo; variaciones acentuadas de tamaño y de forma.

- Pleomorfismo: variación en el tamaño y la forma, celular.
- Morfología nuclear anormal: los núcleos son hipercromáticos, contienen abundante ADN y se tiñen intensamente, son muy grandes en relación con la célula y muy variables en su forma, la cromatina está agrupada en grumos distribuidos a lo largo de la membrana nuclear. Los núcleos contienen grandes nucléolos.
- Mitosis: son abundantes, reflejan la actividad proliferativa de las células. La característica morfológica más importante de las neoplasias malignas es la presencia de figuras de mitosis atípicas con husos tri-, cuatri- o multipolares.
- Pérdida de la polaridad: orientación desordenada de las células neoplásicas.
- Otros cambios: formación de células gigantes multinucleadas, presencia de necrosis isquémica (Fig. 6.8).

su génesis, su morfología y comportamiento biológico incluyendo las interacciones del tumor con el paciente y la forma en que este responde al tumor. Literalmente se ha definido una neoplasia como un nuevo crecimiento, que consiste en una proliferación celular que sufre cambios morfológicos, funcionales y bioquímicos, que no son regidos por las leyes biológicas que controlan a las células normales y que una vez que ha ocurrido la transformación, la célula no regresa a la normalidad, ataca al huésped y compite con las células normales por el suministro de energía y los sustratos nutritivos.

### Se dividen en benignas y malignas

Neoplasia benigna o tumor benigno, aquel que por su crecimiento lento, y su comportamiento biológico, no debe comprometer la vida del paciente y por lo general puede ser curado.

Neoplasia maligna o tumor maligno, es aquel proceso neoplásico que por su naturaleza, su desarrollo y su comportamiento biológico, es capaz de terminar con la vida del paciente mediante la destrucción de órganos vitales. Presenta carácter progresivo, porque crecen y se extienden en el tiempo y en el espacio. Poseen carácter irreversible, porque una vez iniciados los trastornos del crecimiento y la diferenciación celular que las caracteriza no regresan, independientemente de que cesen las causas que lo originaron. Presentan distorsión del crecimiento, porque experimentan proliferación celular anárquica, excesiva y no regulada.

Derivan de células que normalmente mantienen una capacidad de proliferación. La diferenciación estructural y funcional está alterada, es decir, se aparta de los patrones normales. Surgen por mutaciones de genes que regulan el crecimiento celular, la apoptosis o la reparación del ADN, ya que se conoce que la persistencia tumoral se debe a alteraciones genéticas celulares hereditarias que se transmiten a la progenie de células tumorales.

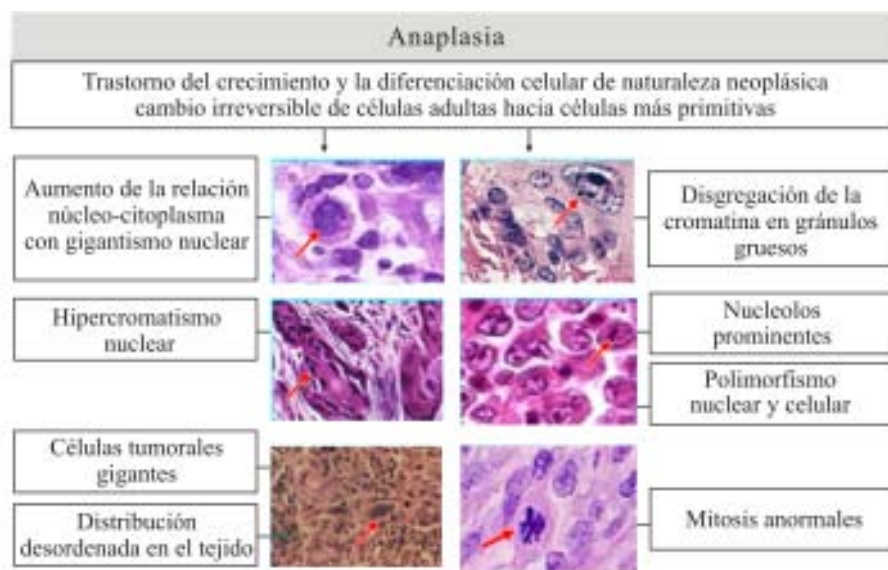


Fig. 6.8. Anaplasia celular. Se observan cambios nucleares y de relación núcleo citoplasma como características de las neoplasias malignas.

Estos detalles son el criterio más seguro de malignidad.

Este proceso es de carácter irreversible y progresivo independientemente de la causa o causas que lo producen.

## Neoplasias. Definición

El término de neoplasias ha sido muy controversial. Los procesos neoplásicos son complejos en cuanto a

Todas las neoplasias benignas o malignas tienen dos componentes básicos:

- 1- Parénquima formado por las células neoplásicas proliferantes.
- 2- Estroma de sostén constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos.

## Clasificación de las neoplasias por su histogénesis

Las neoplasias según su histogénesis se clasifican en neoplasias simples, mixtas y compuestas. Las simples se clasifican en: epiteliales y mesenquimatosas.

Se consideran neoplasias epiteliales aquellas que se originan de los epitelios y de las células parenquimatosas como: hígado, riñón, glándulas suprarrenales, pulmón etc.; y las neoplasias mesenquimatosas son aquellas que se originan del estroma de sostén como: músculo liso y estriado, tejido óseo, cartilaginoso, vasos sanguíneos etc.

**Por su comportamiento biológico.** Las neoplasias se clasifican en neoplasias benignas y neoplasias malignas

**Por su grado de diferenciación celular.** Las neoplasias que guardan una mayor semejanza con el tejido donde se originan son más diferenciadas, en la medida en que estos procesos se parecen menos al tejido de origen es decir guardan una menor semejanza con este tejido son menos diferenciadas.

Las benignas están constituidas por elementos muy semejantes al tejido donde se originan y las malignas pueden tener diferentes grados de diferenciación desde las que guardan mayor semejanza con este tejido hasta las que no se asemejan, de ahí que se clasifican como bien diferenciadas, moderadamente diferenciadas, pobremente diferenciadas e indiferenciadas.

Para la **nomenclatura** hay que tener en cuenta los elementos anteriormente descritos, es decir su histogénesis, su comportamiento y el grado de diferenciación.

## Neoplasias formadas por un solo tipo de células. Neoplasias epiteliales

### Tumores epiteliales benignos

Las neoplasias epiteliales benignas y de órganos parenquimatosos reciben el nombre de adenomas cuando forman patrones glandulares, así como los tumores derivados de las glándulas, aunque no reproduzcan

necesariamente su patrón. Se pueden observar en epitelio glandular gástrico, intestino, epitelio de revestimiento de conductos y en órganos parenquimatosos como: riñón, hígado, pulmón y glándulas endocrinas (tiroides, paratiroides, hipófisis, suprarrenal) y se les denomina: adenoma renal etc.

Cuando un adenoma crece y desarrolla estructuras quísticas como en el ovario, páncreas etc., reciben el nombre de cistadenoma.

Los cistadenomas se caracterizan porque forman una cavidad quística, se localizan con mayor frecuencia en el ovario y se les denomina de acuerdo al epitelio de revestimiento. Los revestidos por un epitelio cilíndrico ciliado se les denominan cistadenomas serosos. Los que tienen un revestimiento de células epiteliales altas y cilíndricas con mucina en la parte apical se les denomina cistadenomas mucinosos. Si forman estructuras papilares que penetran en espacios quísticos se les denomina cistadenoma papilar.

**Papiloma escamoso.** Neoplasias benignas originadas en epitelio escamoso de piel, cuello de útero, esófago, mucosa de la cavidad oral. Crecen reproduciendo, estructuras en forma de dedo de guante o verrugosa que protruyen desde las superficies epiteliales.

**Papiloma transicional.** Son las lesiones que se localizan en el epitelio urotelial que es de tipo transicional se observa en la vejiga, pelvis, uréteres.

**Pólipo.** Cuando la neoplasia, produce una proyección visible a simple vista sobre una superficie mucosa y crece hacia la luz, por ejemplo en el estómago, intestino, cuello uterino, mucosa nasal.

### Tumores epiteliales malignos

A las neoplasias de origen epitelial malignas se les denomina carcinomas.

**Adenocarcinoma.** Sí se originan de epitelio glandular o de glándulas como: hígado, riñón, glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal, hipófisis), por ejemplo: adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma gástrico y se especifica el grado de diferenciación.

**Carcinoma escamoso.** Sí es originado en los epitelios escamosos como: esófago, cuello uterino, mucosa de cavidad oral, laringe, se denominan por ejemplo: carcinoma escamoso de esófago, especificando el grado de diferenciación.

**Carcinoma transicional.** Sí se originan en epitelio transicional de vejiga, uréteres, pelvis renal y se les denomina sí es de vejiga: carcinoma transicional de vejiga.

**Carcinomas indiferenciados** de células grandes o pequeñas. Son las neoplasias malignas que no se asemejan al tejido que les dio origen. (Fig. 6.9).

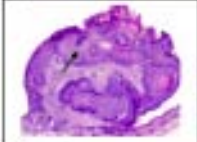
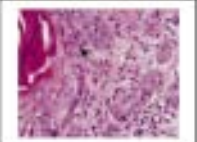

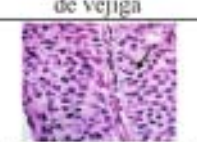

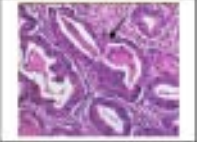
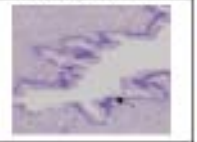
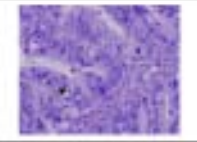
Clasificación de las neoplasias epiteliales benignas y malignas			
Neoplasia benigna Epitelio escamoso	Neoplasia maligna Epitelio escamoso	Neoplasia benigna Epitelio transicional	Neoplasia maligna Epitelio transicional Carcinoma transicional de vejiga
			
Papiloma escamoso estructuras de forma verrugosa	Carcinoma escamoso Presencia de queratina	Papiloma de células transicionales	Epitelio transicional carcinoma transicional de vejiga
Neoplasia benigna Epitelio glandular	Neoplasia maligna Epitelio glandular	Cistadenoma papilar de ovario Epitelio glandular	Neoplasia maligna
			
Adenoma pediculado de Colon. Tallo fibrovascular prolif. glandular	Adenocarcinoma glándulas con atipia celular	Pequeñas papilas uniformes revistiendo la superficie	Epitelio glandular cistadeno carcinoma papilar de ovario

Fig. 6. 9. Clasificación de las neoplasias epiteliales benignas y malignas.

**Neoplasias benignas mesenquimatosas.** Se designan añadiendo el sufijo -oma al nombre de la célula de que proceden siguiendo en general esta regla: tumor benigno originado en las células fibro-blásticas se llama fibroma, un tumor cartilaginoso es un condroma.

**Neoplasias malignas mesenquimatosas.** Los tumores malignos que nacen en los tejidos mesenquimales suelen denominarse sarcomas, del griego sar (caroso), porque en general poseen muy poco estroma conjuntivo y en consecuencia su estroma es blando. El esquema utilizado para su denominación es el mismo que en las neoplasias benignas con la utilización del sufijo sarcoma ejemplo: fibrosarcoma, condrosarcoma (Cuadro. 6.2).

Hay excepciones como las neoplasias linfoides malignas que se denominan Linfomas.

Las originadas en los melanocitos- Melanomas.

**Tumores mixtos.** Habitualmente derivados de una capa germinativa. Se observan con mayor frecuencia en las glándulas salivales preferentemente en la parótida, aunque se pueden ver en otras localizaciones como en la piel. Estos poseen elementos epiteliales diseminados en un estroma con componentes mesenquimatosos como: estroma mixoide, cartílago, incluso hueso. Se les denomina a la variante benigna, Adenoma pleomorfo o tumor mixto benigno y a la variante maligna (tumor mixto maligno).

Hay neoplasias con dos elementos epiteliales por ejemplo: neoplasia maligna de epitelio escamoso y epitelio glandular. Carcinoma escamoso y adenocarcinoma y neoplasia maligna de epitelio glandular con metaplasia escamosa. Adenoacantoma.

Neoplasias con elementos epiteliales y mesenquimatosos. Carcinosarcomas.

**Teratomas.** Son las neoplasias constituidas por elementos de más de una línea germinativa endodermo, ectodermo y mesodermo, por lo que pueden contener cartílago, hueso, epitelios, pelos y cualquier otro tejido, a veces tejidos inmaduros. Se localizan fundamentalmente en el ovario aunque se pueden ver en testículo, región sacra, etc. Pueden ser quísticos y sólidos, benignos y malignos. A los benignos quísticos se les denomina quiste dermoides y a los malignos se les denominan teratocarcinomas. Los localizados en los ovarios generalmente son benignos, mientras que los localizados en testículos en muchas ocasiones son malignos.

Tumores con nombres especiales o epónimos llevan el nombre del descubridor como:

Tumor de Wilms. Neoplasia maligna renal que se observa en niños.

Sarcoma de Ewing. Neoplasia maligna ósea o extraósea. Tumor de células pequeñas, redondas y azules.

Cuadro 6.2 Nomenclatura de los tumores.

<b>I-Simples (formados por un tipo celular). Tejido de origen</b>	<b>Benigno</b>	<b>Maligno</b>
<b>a)-Tumores de origen mesenquimatoso</b>		
<b>1-Tejido conjuntivo y sus derivados.</b>		
- Tejido fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma.
- Tejido fibroso embrionario	Mixoma	Mixosarcoma
- Tejido adiposo	Lipoma	Liposarcoma.
- Tejido cartilaginoso	Condroma	Condrosarcoma
- Tejido óseo	Osteoma	Osteosarcoma
<b>2. Endotelio y tejidos relacionados</b>		
- Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
- Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
- Sinovial		Sarcoma Sinovial.
- Mesotelio		Mesotelioma
- Membranas meníngeas	Meningioma	Meningioma agresivo (invasor)
<b>3. Células sanguíneas y afines</b>		
- Células hematopoyéticas		Leucemias
- Tejido linfoide		Linfomas
<b>4. Músculo</b>		
- Músculo liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
- Músculo estriado	Rabdomioma	Rabdomiomasarcoma
<b>b)-Tumores epiteliales.</b>		
-Epitelio escamoso estratificado	Papiloma escamoso	Carcinoma Escamoso
-Células basales de la piel o los anejos		Carcinoma Basocelular
-Revestimientos epiteliales.		
	Glándulas o conductos	Adenomacarcinoma
	Papiloma	Carcinoma papilar
	Cistadeno	Cistadenocarcinoma
- Vías respiratorias		Carcinoma bronquial
		Carcinoide
- Neuroectodermo	Nevo	Melanoma maligno
- Epitelio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
- Hepatocitos	Adenoma Hepático	Hepatocarcinoma
- Vía urinaria (epitelio de transición)	Papiloma transicional	Carcinoma transicional
- Placentario (trofoblasto)	Mola Hidatiforme	Coriocarcinoma
- Testicular (Células germinales)		Seminoma
Carcinoma embrionario		
<b>Más de un tipo de células neoplásicas: tumores mixtos, habitualmente derivados de una capa germinal</b>		
- Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (Tumor mixto)	Tumor mixto maligno
- Mama	Fibroadenoma	Cistosarcoma fillodes maligno
- Primordio renal		Tumor de Wilms
<b>Más de un tipo de células neoplásicas, derivado de más de una línea germinal: teratógeno</b>		
- Células totipotenciales de las gónadas o de los restos embrionarios	Teratoma maduro, Quiste dermoide	Teratoma Inmaduro Teratocarcinoma



Enfermedad de Hodgkin. Neoplasia maligna de tejido linfoide.

Sarcoma de Kaposi. Neoplasia maligna de origen vascular

A continuación se observan algunas de las neoplasias mesenquimatosas y de otros orígenes más frecuentes (Fig. 6.10 y 6.11).

**Naturaleza del cáncer.** Dependiendo de su naturaleza las neoplasias presentan una serie de caracte-

terísticas que generalmente permiten su clasificación. En la mayoría de los casos, la distinción entre una neoplasia benigna y una maligna de bajo y alto grado desde el punto de vista morfológico puede hacerse con considerable certeza, sin embargo en ocasiones el tumor desafía cualquier intento de clasificación. Ciertas características anatómicas indican inocuidad, mientras que otras son indicio de un potencial canceroso.

Neoplasias mesenquimatosas			
Fibroma (benigno)	Fibrosarcoma (neoplasia maligna)	Rapdomiosarcoma (neoplasia maligna)	Rapdomioma (benigno)
Tejido fibroso fibrocytos maduros sin atipia celular	Tejido fibroso elementos fusiformes con atipia celular	Músculo estriado rbdomioblastos redondos o alargados Células en renacuajo	Músculo estriado Fibras musculares estriadas sin atipia
Lipoma (benigno)	Liposarcoma (neoplasia maligna)	Leiomiomasarcoma (neoplasia maligna)	Leiomioma (benigno)
Tejido adiposo adipocitos o células adiposas maduras	Tejido adiposo adipocitos con atipia = gardo de diferenciación	Músculo liso células malignas núcleos forma de cigarro	Músculo liso núcleos alargados extremos romos
Condroma (benigno)	Condrosarcoma (neoplasia maligna)	Osteosarcoma (neoplasia maligna)	Osteoma (benigno)
Tejido cartilaginoso condrocitos maduros y matriz hialina	Tejido cartilaginoso condrocitos atípicos = gardo de diferenciación	Tejido óseo células tumorales con = grados de diferenciación	Tejido óseo, tejido reticular y laminar normal
Hemangioma (benigno)	Angiosarcoma (neoplasia maligna)	Melanocarcinoma (neoplasia maligna)	Nevus compuesto (benigno)
Vasos sanguíneos canales vasculares sin atipia celular	Vasos sanguíneos conductos vasculares atipia estirpe endotelial	Origen neuroectodérmico células con nucleolos cromat. gruesa melanina	Origen neuroectodérmico nidos de células névicas epidérmicas y dérmicas

Fig. 6.10. Aspectos morfológicos de algunas de las variedades de neoplasias benignas y malignas.

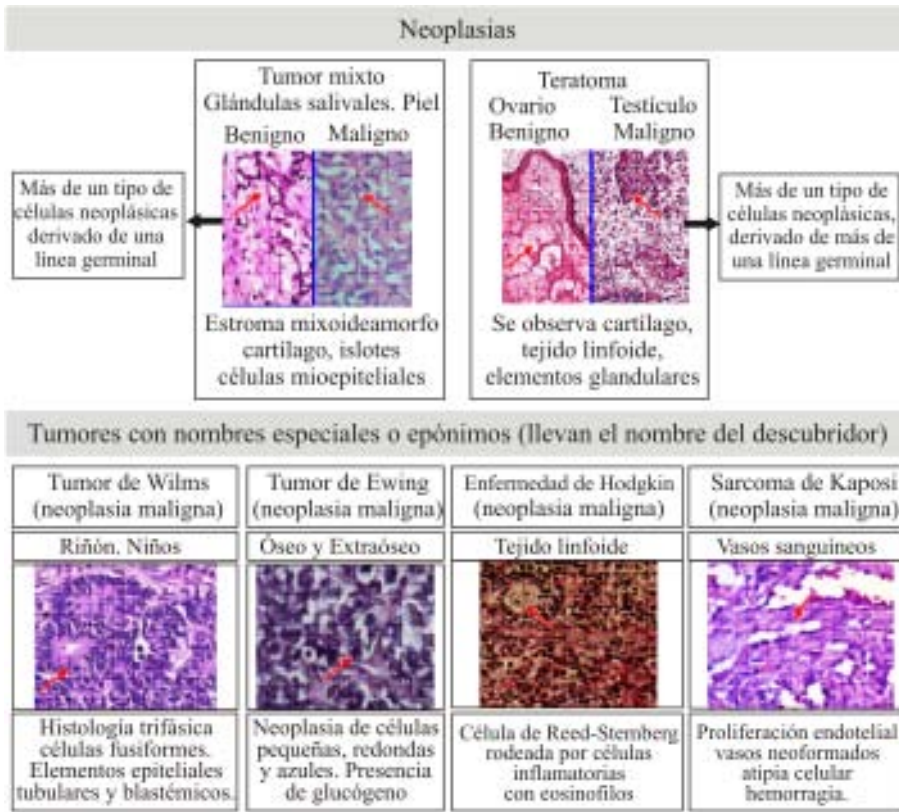


Fig. 6.11. Aspectos morfológicos de algunas de las variedades de neoplasias de más de un tipo celular, más de una capa germinativa y con nombres especiales.

Todo diagnóstico morfológico constituye una predicción sobre la futura evolución de la neoplasia, a pesar de que a veces esta predicción puede ser modificada por la discrepancia entre el aspecto morfológico y la conducta biológica, y tumores que al examinarlos presentan un aspecto morfológico no agresivo, pueden evolucionar con naturaleza agresiva, aunque esto no es lo habitual y se observa en una minoría de los casos. Por lo general existen criterios que permiten distinguir la naturaleza de las neoplasias, la posible evolución y el comportamiento de éstos se atiende a esta distinción.

**Etiología del cáncer.** Hay diferentes teorías al respecto, lo más aceptado hoy día es que el origen de su gran mayoría es multifactorial.

**Factores ambientales**

Existen diferencias entre la variedad, la incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer en las distintas partes del mundo. Por ejemplo el carcinoma gástrico es más frecuente en Japón que en Estados Unidos, mientras que el carcinoma de pulmón es más frecuente en Estados Unidos que Japón. La mortalidad por carcinoma de cuello uterino es más frecuente en Haití y Nicaragua mientras que las más bajas tasas se observan en Canadá y Países Escandinavos.

Existe influencia en los factores ambientales relacionados con el medio ambiente, los hábitos alimentarios y hábitos personales. Los riesgos pueden estar ligados a exposiciones personales y se destaca su asociación con algunos factores de riesgo para algunas neoplasias como: la obesidad y el consumo de alcohol que aumenta el riesgo de carcinoma de orofaringe, laringe, esófago y gástrico; el tabaco, fundamentalmente el consumo de cigarrillos influye sobre el desarrollo del cáncer de pulmón, de la boca, faringe, laringe, esófago, páncreas y vejiga. En el cáncer de mama como un riesgo potencial se plantea el consumo de una elevada ingestión calórica, consumo de carnes rojas, leche y productos lácteos, grasas saturadas y sacarosa.

**Edad**

La edad influye en la aparición del cáncer, la mayoría de los carcinomas se observan por encima de los 55 años.

Dependiendo de la variedad del cáncer se afecta uno u otro grupo de edad. Entre las neoplasias más frecuentes de la lactancia y la infancia se encuentran el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, algunos tumores cerebrales, las leucemias agudas y los rhabdomiomas.

La mortalidad por cáncer se observa con mayor frecuencia en las edades comprendidas entre los 55 y 74 años.

**Teoría genética.** Padres a hijos (heredo-familiar) por mutaciones ya establecidas. La carcinogénesis es un proceso de pasos múltiples, tanto fenotípica como genotípicamente. Las mutaciones hereditarias de los genes que intervienen en la reparación del ADN; los genes que intervienen en el crecimiento y la apoptosis celular.

Predisposición hereditaria al cáncer. Abarcan solo del 5 al 10 % de todos los cánceres humanos

- **Síndromes de cáncer hereditario. Síndromes de cáncer hereditario AD (Autosómica Dominante).** Retinoblastoma familiar; Poliposis adenomatosa cólica familiar (PAF); Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN); Neurofibromatosis tipo 1 y 2; Síndrome de Von Hippel-Lindau.

Alrededor del 40 % de los retinoblastomas son familiares. La poliposis adenomatosa familiar del colon es un riesgo alto para el desarrollo del cáncer colónico. Transmisión de un solo gen mutado (herencia clásica). Tienen herencia Autosómica Dominante. Los tumores afectan un tejido y localización determinada. Suelen asociarse a un fenotipo indicador específico. Pueden tener expresividad variable y penetrancia reducida.

-Cánceres familiares. Dentro de este grupo de cánceres se describen los carcinomas de mama, ovario, tumores cerebrales y carcinomas de colon a diferencia de los carcinomas descritos en el síndrome de cáncer hereditario estos cánceres de colon aparecen sin pólipos precedentes. Las características de estos tumores son: una edad temprana de aparición, aparición del tumor en dos o más parientes de primer grado y aparición de algunos tumores bilaterales o múltiples. En estos tumores no se conoce con seguridad el patrón de transmisión. Los análisis de segregación de grandes familias suelen revelar una predisposición dominante, pero es imposible descartar una herencia multifactorial.

- **Síndromes AR (Autosómica recesiva), con defectos de la reparación del ADN.**

Xeroderma pigmentoso; Ataxia talangiectasia; Síndrome de Bloom; Anemia de Fanconi. Se caracterizan por inestabilidad de los cromosomas o del ADN.

## Carcinógenos y carcinogénesis

Se denominan carcinógenos a las diversas sustancias o elementos capaces de producir un cáncer.

**Carcinogénesis:** es el proceso mediante el cual se origina y desarrolla un cáncer por la acción de un carcinógeno.

Una nueva hipótesis de carcinogénesis es basada en el estudio de los tumores cerebrales. Desde hace algunos años se viene desarrollando la hipótesis de las "células madre tumorales", según la cual no todas las células presentes en un tumor tienen la misma capacidad de proliferar y mantener el crecimiento del mismo, sólo una pequeña fracción de células del tumor, denominadas "células madre tumorales", poseerían una elevada capacidad de proliferación y auto-renovación. Se ha determinado la presencia de estas células en cáncer de mama, leucemia y tumores cerebrales, entre otros. Se cree que las células madre tumorales son resistentes al tratamiento farmacológico, de ahí la importancia de su estudio.

**Los carcinógenos pueden ser:** químicos, la radiación, los virus oncogénicos y algunas hormonas. Las sustancias químicas y las radiaciones actúan dañando los genes, los virus introducen sus propios genes dentro de las células y la herencia transmite alteraciones en los genes que hacen que la persona sea más susceptible al cáncer.

**Bioquímica general de la carcinogénesis.** La potencia carcinógena de una sustancia química depende no solo de la reactividad inherente de sus derivados electrófilos, sino también del equilibrio entre las reacciones de activación y de inactivación metabólica.

-Agentes alquilantes de acción directa. La ciclofosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán y otros, se usan como fármacos antineoplásicos pero se ha confirmado que inducen neoplasias linfoides, leucemias y otras formas de cáncer.

- Hidrocarburos aromáticos policíclicos. Para actuar necesitan pasar por una transformación metabólica y pueden inducir tumores en una amplia variedad de tejidos y especies. Aplicadas en la piel provocan cánceres cutáneos, inyectadas por vías subcutáneas producen sarcomas e introducidas en un órgano producen carcinomas. Se producen durante la combustión del tabaco fundamentalmente cigarrillos y contribuyen a la producción de cáncer de pulmón y vejiga.

- Aminas aromáticas y colorantes nitrogenados. Producen hepatocarcinoma.

- La Beta-naftilamina se asocia al cáncer de vejiga.
- Carcinógenos naturales (aflatoxina B1) es hepatocarcinógeno.
- Nitrosaminas y amidas, en el cáncer gástrico.
- Agentes diversos como el amianto que se asocia a carcinomas broncogénicos, mesotelioma y gastrointestinales; cromo y níquel en cáncer de pulmón; arsénico en cáncer de piel; cloruro de vinilo en hemangiosarcoma.
- **Teoría biológica.**
- **Virus ARN oncogénicos.** Virus de la leucemia de células T humano tipo I.

**Virus de la hepatitis C.** Este virus se transmite fundamentalmente por vía sanguínea aunque se describen otras vías de transmisión como: la actividad sexual de alto riesgo, el trasplante de órganos sólidos, exposición ocupacional, hemodiálisis y niño de madre infectada entre otras. En la actualidad la hepatitis por virus C, ha cobrado gran importancia en el aporte de casos. La revista médica británica "The Lancet" la ha calificado como uno de los problemas de salud pública más graves del mundo. Se ha considerado al virus de la Hepatitis C, la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática con incremento de hepatocarcinoma y la más común indicación para trasplante hepático en los Estados Unidos, Australia y algunos países de Europa.

- **Virus ADN oncogénicos.** Dentro de estos se encuentran el VPH; virus de Ebstein Barr; virus de la hepatitis B y virus herpes del sarcoma de Kaposi.

Virus del Papiloma humano (VPH). La infección genital por VPH se adquiere por la vía sexual fundamentalmente. El principal factor de riesgo es el número de compañeros sexuales. Es una de las enfermedades de transmisión más frecuentes; se estima que 70 % de las personas con actividad sexual normal adquieren la infección a lo largo de la vida, pero la mayoría de ellas son asintomáticas y se resuelven espontáneamente. Se considera que el VPH 16/18 se relaciona con un grupo de alto riesgo oncogénico, responsables de más del 85 % de todos los cánceres cérvico-uterinos y sus lesiones precursoras. El descubrimiento, desarrollo y evaluación de una vacuna contra el VPH constituye uno de los aspectos más importantes en la profilaxis de esta infección, teniendo en cuenta la importancia en el desarrollo de las lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. El principio fundamental de estas vacunas es la inhibición de la entrada del virus a la célula hospedera, usualmente mediante la inducción

de anticuerpos neutralizantes. Hasta el momento se han desarrollado dos vacunas profilácticas: una cuadrivalente que contiene partículas similares al virus de dos genotipos de alto riesgo (16 y 18), y dos de bajo riesgo (11 y 6), responsables estos últimos del 90 % de las verrugas genitales y de la papilomatosis respiratoria recurrente y una vacuna bivalente que contiene partículas similares al virus de VPH 16 y 18.

- Virus Ebstein Barr. Este virus es un miembro de la familia herpes, se ha visto implicado en la patogenia de cuatro tipos de cánceres humanos:
- Linfoma de Burkitt, sobre todo la forma africana. Es una neoplasia de linfocitos B que afecta sobre todo a niños de África Central y Nueva Guinea.
- Linfomas de células B en pacientes inmuno-deprimidos sobre todo infectados por VIH y los receptores de trasplantes de órganos. Algunos casos de Linfoma de Hodgkin.
- Carcinomas nasofaríngeos. Este virus infecta a las células epiteliales de la orofaringe y a los linfocitos B en los cuales penetra a través de la molécula CD21 expresada en todos estos linfocitos.
- Virus de la hepatitis B. En la hepatitis viral B los grupos considerados de mayor riesgo son: madres infectadas por el virus, personas que viven con los portadores, promiscuos sexuales, consumidores de drogas, transfundidos múltiples y trabajadores de la salud. Se transmite por contacto de la sangre, el semen, la saliva, las lágrimas, las heridas abiertas, los fluidos vaginales y de la madre al bebé durante el parto. Se considera la vía sanguínea la más importante, se asocia al hepatocarcinoma.
- Helicobacter Pylori. La infección por este microorganismo se asocia a los linfomas tipo malt o maltomas y a los carcinomas de estómago.
- **Teoría física.** Carcinogénesis por radiación.
- Rayos ultravioleta procedentes del sol incrementan la incidencia de los carcinomas escamosos, baso celulares y posiblemente melanocarcinoma de la piel, la capacidad para ello se atribuye a la formación de dímeros de pirimidina en el DNA.
- Radiación ionizante (Rayos X gamma, beta, protones, neutrones) son carcinógenos asociados fundamentalmente a leucemias, carcinoma de tiroides, mama, pulmón.
- **Teoría multifactorial.** La teoría multifactorial plantea que el cáncer es el producto final de una diversidad de factores, tanto intrínsecos como extrínsecos, que actuando de forma escalonada o sinérgica, desarrollan el cambio neoplásico, como serían la predisposición o estado genético, la influencia de

carcinógenos de diversos tipos, la existencia de células con capacidad latente de diferenciación, el estado metabólico y hormonal del organismo y otros factores como la edad y el estado inmunológico. Invoca varios factores actuando sobre las células en el desarrollo de las neoplasias. Por ejemplo en algunos pacientes con cáncer de pulmón, además del componente hereditario se puede asociar el hábito de fumar cigarrillos, lo que incrementa este proceso. De igual manera en algunos pacientes con cáncer de colon, además del componente

hereditario, se relaciona con los hábitos alimentarios. (Fig. 6.12).

A pesar de que el origen del tumor depende en gran medida de factores ambientales: la ausencia de antecedentes familiares no implica inexistencia de componente genético. Las variaciones genéticas (polimorfismos) de las enzimas influyen en la susceptibilidad al cáncer. Ej: Polimorfismo loci P450 aumenta la susceptibilidad hereditaria de los fumadores a padecer cáncer de pulmón); la predisposición genética al cáncer contribuye a la mayoría de los tumores espontáneos humanos.

Carcinógenos- Carcinogénesis			
Sustancias o elementos capaces de producir un cáncer	Proceso durante el cual se origina y desarrolla un cáncer por la acción de un carcinógeno		
Sustancias químicas	- Agentes alquilantes de acción directa	Ciclofosfamida, Clorambucilo, Busulfan, Mefalan	Neoplasias linfoides Leucemias Otras formas de cáncer
	- Hidrocarburos aromáticos policíclicos		Cáncer de pulmón
	- Aminas aromáticas y colorantes nitrogenados		Hepatocarcinoma
	- La Betanaftilamina		Cáncer de vejiga
	- Carcinógenos naturales (Aflatoxina B1)		Hepatocarcinoma
	- Nitrosaminas y aminas		Cáncer gástrico
	- Agentes diversos	Amianto	Carcinomas broncogénicos mesoteliomas y gastrointestinales
		Cromo, Níquel	Cáncer de pulmón
		Arsénico	Cáncer de piel
		Cloruro de vinilo	Hemangiosarcoma
Agentes biológicos	- Virus RNA oncogénicos	Virus de la leucemia células T humano tipo 1	
		Virus de la hepatitis C	Hepatocarcinoma
	- Virus DNA	Papiloma virus humano (PVH)	Carcinoma de cuello uterino
		Virus de Epstein Barr	Linfoma de Burkitt Linfomas de células B (inmunodeprimidos) Carcinoma nasofaríngeo
		Virus de la Hepatitis B	Hepatocarcinoma
	- Helicobacter Pylori		Adenocarcinoma gástrico Linfoma tipo Malt (Maltomas) Gástrico
Agentes Físicos	- Rayos ultravioletas (SOL)		Carcinomas escamosos de piel basocelulares de piel e incluso melanocarcinoma de piel.
	- Radiación ionizante (Rayos X, Gamma, Beta protones y neutrones)		Leucemias, carcinomas de tiroides, mama, pulmón y glándula salival.
Multifactorial Imbrica varios factores en la producción del cáncer como:	Alteración genética asociada a hábito alimentario.		Cáncer de Colon
	Alteración genética asociada a hábito de fumar.		Cáncer de Pulmón
	Alteración genética asociada a infección por Virus de Epstein Barr.		Linfoma de Burkitt

Fig. 6.12. Principales carcinógenos que se invocan en la producción de carcinogénesis. (Tomado de Robbins).

### Caracteres biológicos generales

De todas las características de las células y tejidos neoplásicos, la más importante es el carácter autónomo de su desarrollo. Este grado de autonomía puede ser variable, según el tipo de tumor. El carácter progresivo le permite crecer y extenderse en el tiempo y el espacio y eventualmente comprometer la vida del organismo. El crecimiento neoplásico, una vez iniciado generalmente no regresa, independientemente que cese la causas o causas que puedan haberlo originado. Otro detalle es la distorsión de su crecimiento, que se hace excesivo y de su capacidad de diferenciación estructural y funcional que la apartan de los patrones normales.

Se ha determinado que muchas veces en el centro de la carcinogénesis se encuentra una lesión genética no letal y que dicha lesión genética (o mutación) puede adquirirse por la acción de agentes ambientales tales como: sustancias químicas, radiación, virus; o puede heredarse con la línea germinal.

Aunque un proceso neoplásico se diferencia por sus características de otros trastornos del crecimiento y la diferenciación celular, como son las hiperplasias, displasias y metaplasias, realmente una neoplasia puede iniciarse a partir de estos procesos como precursores a través de una lenta etapa de cambios progresivos, que alteran la estructura y funciones celulares.

La concepción global de célula neoplásica está representada por las etapas precursoras con sus cambios progresivos y de iniciación, las neoplasias benignas muy semejantes a las normales y las malignas con grados variables de semejanza con el tejido de origen.

### Crecimiento y diferenciación celular

Casi todos los tumores benignos crecen de forma lenta a lo largo de años, formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen y que no tienen capacidad de infiltrar, invadir y metastatizar a lugares lejanos. Como crecen y se expanden lentamente, suelen desarrollar un ribete de tejido conjuntivo o cápsula fibrosa que los separa del tejido donde asientan, por eso se concluye que crecen lentamente, generalmente son encapsulados y crecen por expansión. Esa encapsulación tiende a mantener limitadas a las neoplasias benignas, dando lugar a masas aisladas, fácilmente palpables y móviles, que pueden ser enucleadas en una intervención quirúrgica.

Por el contrario la mayoría de las neoplasias malignas crecen por infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido que las rodea, están mal delimitadas

y carecen de una separación bien definida de este tejido. No reconocen los límites anatómicos normales. Esta tendencia a la infiltración dificulta su extirpación quirúrgica. Este crecimiento rápido, a veces con un ritmo errático, acaba por diseminarse y matar al paciente. En general la velocidad de crecimiento de los tumores es proporcional a su grado de diferenciación, por lo que los tumores más malignos crecen de forma más rápida que los menos malignos.

**Protooncogenes.** Son los genes celulares normales que pueden ser convertidos en oncogenes activos por mutación. Ellos codifican componentes de los mecanismos de control de crecimiento normal de la célula (factores de crecimiento, receptores, enzimas señaladoras y factores de transcripción). Los factores de transcripción activados "ponen en marcha" a los genes requeridos para el crecimiento y la proliferación celular.

**Oncogenes.** Genes virales o celulares cuya presencia, sobreactividad o ambas, pueden inducir el desarrollo del cáncer, actuando solos o en combinación con otro gen, "dando instrucciones a las células" para que produzcan proteínas que estimulen la división y el crecimiento excesivo de las mismas.

Los oncogenes o genes que provocan el cáncer, derivan de los protooncogenes, resultan de la mutación de protooncogenes, que codifican versiones alteradas (o cantidades excesivas) de las proteínas de control del crecimiento, alterando el mecanismo de señalamiento del crecimiento de las células.

Después de diferentes estudios se llegó a la conclusión que el ADN de los tumores que se originan espontáneamente contiene secuencias oncogénicas y oncogenes. Los protooncogenes pueden pasar a oncogenes mediante:

1. La transducción retroviral (v-oncs): el retrovirus infecta la célula, inserta su ADN e induce la producción mayor de oncoproteína (mutagénesis de inserción).
2. Por amplificación: múltiples copias de protooncogene dan lugar a grandes cantidades de oncoproteína cuya función se exagera (ocurre casi siempre en estados avanzados del tumor y tiene mal pronóstico).
3. Por reordenamiento cromosómico: fundamentalmente, translocaciones: Ejemplo: -Cromosoma de Philadelphia en la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) t(9,22)(q34;q11)  
-Linfoma de Burkitt: 3 tipos de translocaciones que involucran al gen c-myc en el cromosoma 8:80 %---t(8;14)(q24;q32); 15%---t(2;8)(q24;p11); 5%--- t(8;22)(q24;q11).

Los oncogenes codifican proteínas llamadas oncoproteínas, parecidas a los productos normales de los oncogenes con la diferencia de que las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes y su producción por las células transformadas no depende de los factores de crecimiento u otras señales externas.

**Factores de crecimiento.** Dentro de los factores de crecimiento que estimulan la proliferación normal celular se encuentran el factor de crecimiento epidérmico (EGF); el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (platelet derived growth factor, PDGF); factor de crecimiento de los fibroblastos (Fibroblasts growth factor, FGF); factores de crecimiento del endotelio vascular (Vascular endothelium growth factor, VEGF) entre otros. Se sospecha que muchos de estos factores de crecimiento intervienen en la tumorigénesis. Las mutaciones de los genes que codifican los factores de crecimiento pueden convertirlos en oncogénicos. Se ha comprobado que varios tumores humanos como los astrocitomas (tumor cerebral) y los osteosarcomas (Tumor óseo) producen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el mismo tumor expresa receptores para el propio factor de crecimiento, sometiéndose así a estimulación autocrina, considerándose esto como un elemento importante en la patogenia de varias neoplasias. En los carcinomas que expresan niveles elevados de receptores de factores de crecimiento epidérmico (EGF) suele detectarse factor transformador de crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ). En varios tumores gastrointestinales y mamarios hay activación de un grupo de oncogenes relacionados entre sí, que codifican proteínas homólogas a los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF10); los melanomas expresan bFGF, un miembro de la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos y este no es expresado por los melanocitos normales. Aunque se ha documentado la estimulación autocrina de las células transformadas, mediada por los factores de crecimiento, no basta el aumento de la producción de estos factores para que se produzca la transformación neoplásica. La gran proliferación celular contribuye al fenotipo maligno incrementando el riesgo de que en esa población celular se produzcan nuevas mutaciones espontáneas o adquiridas.

### Receptores de los factores de crecimiento

Varios de los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana con un ligando de unión situado fuera de la célula y un dominio intracitoplasmático formado por tirosina cinasa. En las formas normales la actividad cinasa sufre activación transitoria cuando el

receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue la dimerización del receptor y la fosforización por la tirosina de los sustratos que forman parte de la cascada de la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren dimerización y activación persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente y el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan las mitosis.

En los tumores humanos, a través de varios mecanismos como: mutaciones, reordenamientos de los genes o su expresión excesiva activan los factores de crecimiento.

Proteínas de transducción de señales. Existe un grupo de oncoproteínas con funciones similares a las de las proteínas citoplasmáticas normales que intervienen en la transducción de señales, la mayoría se encuentran en la membrana plasmática interna, donde reciben las señales extracelulares, por ejemplo mediante la activación de los receptores de los factores de crecimiento y las transmiten al núcleo celular. La mutación del gen *ras*, es la anomalía más frecuente de los oncogenes dominantes identificada en los tumores humanos.

### Proteínas nucleares de transcripción

Todas las señales de las vías de transducción finalmente penetran en el núcleo y entran en contacto con los genes que responden a ellas con avance de la célula hacia el ciclo mitótico, este proceso de replicación y división celular está regulado por una familia de genes cuyos productos se encuentran en el núcleo, donde controlan la transcripción de los genes relacionados con el crecimiento. En el núcleo se localizan un grupo de oncoproteínas, entre ellas los productos de los oncogenes *myc*, *myb*, *jun* y *fos* y de éstas el gen *myc* es el más implicado en los tumores humanos, no solo controla el crecimiento celular sino que también puede dirigir la muerte celular a través de la apoptosis. Cuando la activación de *myc* se produce en ausencia de señales de supervivencia (factores de crecimiento), la célula sufre apoptosis, por tanto el crecimiento y la muerte celular están íntimamente relacionados.

En contraste con la expresión regulada de *c-myc* durante la proliferación celular normal, las versiones oncogénicas se expresan con forma persistente o con expresión excesiva de la proteína *myc*, lo que puede conducir a una transcripción continua de genes y a una posible transformación neoplásica, esto se observa en el linfoma de Burkitt, neuroblastoma, carcinoma de células pequeñas de pulmón etc. (Fig. 6.13).

Algunos oncogenes. Modos de activación y tumores asociados.			
Categoría	Protooncogen	Mecanismo	Tumor humano asociado
<i>Factores de crecimiento</i>			
PDGF cadena beta	SIS	Sobreexpresión	Astrocitoma, Osteosarcoma
Factores de crecimiento de los fibroblastos	hts-1	Sobreexpresión	Cáncer gástrico
	int-2	Amplificación	Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
<i>Receptores de factores de crecimiento</i>			
Familia del receptor EGF	erb- B1	Sobreexpresión	Carcinoma epidermoide de pulmón
	erb- B2	Amplificación	Cánceres de mama, ovario, pulmón y estómago.
	erb- B3	Sobreexpresión	Cánceres de mama.
Receptor CSF-1	fms	Mutación puntual	Leucemia.
	rel <sup>B</sup>	Mutación puntual	Necroplasia endocrinas múltiples 2A y 2B. Carcinoma medular de tiroides, Carcinomas papilares esporádicos de tiroides.
<i>Proteínas involucradas en la transducción de la señal</i>			
Unión a GTP	ras	Mutaciones puntuales	Distintos cánceres humanos incluyendo: Pulmón, Colon y Páncreas; muchas leucemias
No receptor de Tirosina cinasa	abl	Translocación	Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia linfoblástica aguda
<i>Proteínas reguladoras nucleares</i>			
Activadores de la transcripción	myc	Translocación	Linfoma de Burkitt
	N- myc	Amplificación	Neuroblastoma
	L-myc	Amplificación	Carcinoma de células pequeñas de pulmón
<i>Reguladores del ciclo celular</i>			
Ciclinas	ciclina D	Translocación Amplificación	Linfoma de Manto. Cánceres de mama, hígado, esófago
Cinasa dependiente de la ciclina	CDK -4	Amplificación o mutación puntual	Glioblastoma, Melanoma, Sarcoma

Fig. 6.13. Algunos oncogenes y su asociación con tumores humanos. Tomado de Robbins.

### Ciclinas y cinasas dependientes de la ciclina

El resultado final de todos estos estímulos del crecimiento es que las células en reposo entran en el ciclo celular, la progresión ordenada de las células a través de distintas fases del ciclo celular depende de las ciclinas, de las cinasas dependientes de las ciclinas (CDK) y de sus inhibidores. En varios cánceres humanos se han encontrado mutaciones de los genes que codifican a estos reguladores del ciclo celular, con expresión excesiva de ciclina D como en los de mama, esófago, hígado y algunos linfomas. En otros como los melanomas, sarcomas y glioblastomas existe una amplificación del gen CDK4.

### Activación de los oncogenes

Los protooncogenes pueden emitir señales innecesarias de estimulación del crecimiento. Estos protooncogenes se transforman en oncogenes mediante

mecanismos divididos en dos grupos: cambios en la estructura del gen (síntesis de una proteína con función aberrante (oncoproteína); y cambios en la regulación de la expresión del gen (potenciación o producción incorrecta de proteínas promotoras del crecimiento normal). El oncogén sufre transformación cancerosa al producir la oncoproteína que es la forma de expresión del oncogén esta está representada por ocho clases diferentes que se relacionan a continuación (Fig. 6.14).

- *Mutaciones puntuales.* El oncogén ras es el mejor ejemplo de activación secundaria a una mutación puntual, se han identificado varias mutaciones distintas que producen una reducción de la actividad GTPasa de las proteínas ras. Existen muchos tumores humanos portadores de mutaciones ras, con frecuencias diferentes entre unos u otros tumores pero muy altas en algunos tipos como: colangiocarcinomas (90 %).



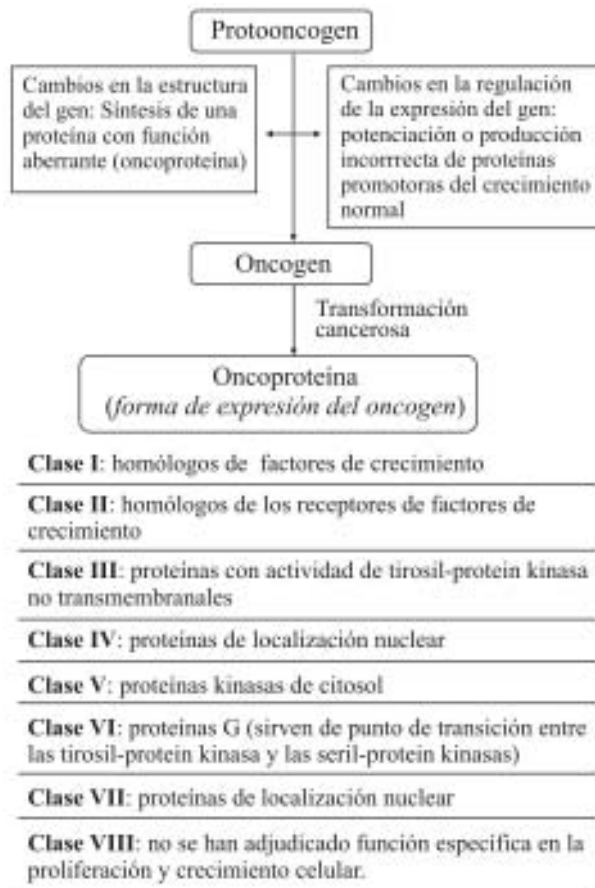


Fig. 6.14. Protooncogén, oncogén y oncoproteína.

La genética molecular de los tumores del complejo pancreático biliar ha sido extensamente estudiada con una alta incidencia de tumores de la vesícula biliar y menor de tumores de páncreas, ampolla de Vater y de vías biliares. La asociación de mutaciones del gen K-ras con este tipo de tumores ha sido documentada. El oncogen K-ras se ubica sobre el cromosoma 12p12. Las proteínas codificadas se localizan en la membrana plasmática y participan en la vía de transducción de señales y diferenciación celular.

La mutación de este gen es el evento genético más común de la carcinogénesis humana. Más del 90 % de las mutaciones se han encontrado en el codón 12 y con menor frecuencia en los codones 13 y 61. Además de los tumores de vesícula biliar y páncreas esta mutación se observa en tumores de colon, endometrio y tiroides 50 % y del 30 % en los carcinomas de pulmón y leucemias mieloides.

Existen diversos métodos para la detección de mutaciones de K-ras, uno de los más usados corresponde a una técnica combinada de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y RFLP utilizando enzimas de restricción. En algunos otros tipos de tumores como

cuello uterino y mama las mutaciones ras son raras o inexistentes por tanto aunque las mutaciones ras son muy frecuentes en algunos tumores su presencia no es esencial para la carcinogénesis.

**Reordenamientos cromosómicos.** Existen dos tipos de reordenamiento cromosómico que pueden activar protooncogenes: **las translocaciones y las inversiones, siendo más** frecuentes las translocaciones las que pueden activar a los protooncogenes de dos maneras:

1. En los tumores linfoides, las translocaciones específicas dan lugar a la sobreexpresión de los protooncogenes, situándolos bajo los elementos reguladores de los loci de la inmunoglobulina o del receptor de la célula T.
2. En muchos tumores hematopoyéticos las translocaciones permiten que secuencias normalmente no relacionadas y pertenecientes a dos cromosomas distintos se recombinen y formen genes híbridos que codifican proteínas quiméricas promotoras del crecimiento.

### Amplificación de genes

La activación de protooncogenes junto a la sobreexpresión de sus productos puede ser debida a reduplicaciones y amplificaciones muy repetidas de sus secuencias de DNA. Esta amplificación puede hacer que la célula tumoral posea varios cientos de copias del protooncogén. Las técnicas de hibridación molecular con las sondas de ADN adecuadas permiten detectar fácilmente los genes amplificados. En algunos casos los genes producen cambios citogenéticos que pueden ser identificados microscópicamente.

Se observan dos patrones: estructuras pequeñas y múltiples, de tipo cromosoma, denominadas diminutos dobles y regiones de tinción homogénea.

En el neuroblastoma se produce amplificación de N-myc y en el cáncer de mama de c-erb B2. En el cáncer de pulmón microcítico existe una estrecha correlación entre la amplificación de L-myc y de N-myc y la progresión de la enfermedad. Otros genes amplificados son c-myc en carcinomas de mama, ovario y pulmón y el de la ciclina D en el carcinoma de mama y varios carcinomas epidermoides.

### Genes supresores del cáncer

Los genes supresores tumorales son genes normales cuya ausencia puede conducir al cáncer. Si una célula pierde un par de genes supresores de tumor o si son inactivados por mutación, su falta de funcionamiento

puede permitir que el cáncer se desarrolle. Los individuos que heredan un riesgo incrementado de desarrollar cáncer frecuentemente nacen con una copia defectuosa del gen supresor de tumor.

Los genes supresores tumorales "ordenan" a las células producir proteínas que restringen el crecimiento y la división celulares y la pérdida de estas proteínas permite que la célula crezca y se divida de forma incontrolada.

A diferencia de los protooncogenes que codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular, los productos de los genes supresores del cáncer frenan la proliferación celular (Cuadro 6.3). El término gen supresor del cáncer es erróneo ya que la función fisiológica del gen es regular el crecimiento celular y no en evitar la formación de tumores. Los astrocitomas son el tipo de tumor intracraneal más frecuente, característico por invadir las regiones cerebrales próximas. Se han estudiado los siguientes genes supresores tumorales: PTEN (10q23.3); MGMT (10q26.1); dos efectores de Ras: RASSF1A (3p21.3) y NORE1A (1q32.1); BLU (3p21.3); y CDKN2A (9p21) que codifica dos proteínas alternativas: p14ARF y p16INK4A.

### Moléculas que regulan la transcripción nuclear y el ciclo celular

Todas las señales positivas y negativas convergen en el núcleo y ahí se decide la división celular, en el núcleo se encuentran varios de los productos de los genes supresores del cáncer (Rb, WT-1 y p53).

**Gen Rb.** Este gen fue el primero descubierto de los supresores del cáncer. Su producto pRb, es una fosfoproteína nuclear que interviene en la regulación del ciclo celular. Se expresa en todos los tipos celulares en los que existe una forma activa (hipofosforilada) y una forma inactiva (hiperfosforilada). Las células

en reposo (en G0 o comienzo de la fase G1) contienen la forma hipofosforilada activa de pRb, que impide la replicación celular. El estado de fosforilación de pRb es un acontecimiento determinante crucial en la progresión del ciclo celular. Las mutaciones o pérdidas de los genes Rb que se encuentran en los tumores se localizan en una región que interviene en la unión E2F. Cuando se producen las mutaciones o pérdidas de los genes Rb en la línea germinal predisponen al desarrollo de retinoblastomas (de aquí su nombre de Rb) y en menor grado a osteosarcomas. Se han descrito mutaciones somáticas adquiridas en los glioblastomas, carcinomas de células pequeñas del pulmón, cánceres de mama y carcinomas de vejiga.

*La pérdida del control normal del ciclo celular es esencial para la transformación maligna y en la inmensa mayoría de los cánceres humanos existe una mutación de al menos uno de los cuatro reguladores clave del ciclo celular (p16, ciclina D, CDK4, Rb).*

**Gen p53.** Está situado en el cromosoma 17p13.1; Es la diana más frecuente de las mutaciones humanas. Más del 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. La pérdida homocigótica del gen p53 aparece prácticamente en todos los tipos de cánceres y se encuentran en las neoplasias responsables de las tres primeras causas de muerte: pulmón, colon y mama.

Mediante mecanismos desconocidos la p53 advierte que el ADN se encuentra dañado y ayuda a su reparación, provocando una parada en G1e induciendo a los genes que intervienen en la reparación del ADN, impidiendo así la transcripción de genes que intervienen en la reparación del DNA, si el ADN no se puede reparar la p53 conduce a la célula hacia la apoptosis, por lo que se le ha llamado a esta proteína el guardián del genoma. En caso de pérdida homocigótica de p53,

Cuadro 6.3. Genes supresores tumorales.

Rb	13q14	Importante regulador del crecimiento en numerosos tejidos. Descubierto estudiando el retinoblastoma.
p53	17p13.1	"Guardián del genoma", mutaciones en el 50% de los cánceres humanos. Advierte el daño del ADN, repara deteniendo el ciclo celular o envía a la apoptosis.
WT1	11p13	En estado normal, se une a EGR1 y EGR2 e inhibe crecimiento de tejido renal. En estado mutado ocasiona Tumor de Wilms o Nefroblastoma.
NF1	17q11.2	Codifica neurofibromina (2818aa), que suprime ras. Sí mutación en el gen, ras queda libre de control y se produce transformación cancerosa.
DCC	18p	Supresor tumoral para cáncer colorrectal.
WHL	3p	Enfermedad de Von Hippel Lindau, incluye carcinoma renal, hemangioblastoma y feocromocitoma.
BRCA 1 17q12-21	BRCA 2 13q12-13	Las mutaciones hacen más susceptible a las mujeres a cáncer de mama y ovario (ambos) y BRCA 1 además en colon y próstata.

el ADN dañado no puede ser reparado, las mutaciones se convierten en fijadas cuando la célula se divide y las células no retornan lo que las lleva a la transformación maligna.

Además de las mutaciones somáticas y hereditarias, existen otros mecanismos que pueden inactivar las funciones del gen p53, dentro de estas se incluyen las proteínas transformadoras de varios virus ADN como: la proteína E6 de los virus del papiloma humano, pueden unirse y degradar a p53.

La proteína captadora de p53, la mdm2, que normalmente reduce su actividad se encuentra sobre expresada en un grupo de sarcomas de tejidos blandos humanos, por amplificación del gen que la codifica. Esta actúa como un producto de un oncogén estimulando una degradación rápida de p53.

La radiación y la quimioterapia ejercen sus efectos induciendo una lesión del ADN y la consiguiente apoptosis. Por tanto los tumores que conservan genes p53 normales tienen mayores probabilidades de responder a estos tratamientos que los portadores de genes p53 mutantes.

Genes BRCA-1 y BRCA-2. El BRCA-1 se encuentra en el cromosoma 17q12-21 y el BRCA-2, en el cromosoma 13q12-13, son dos genes supresores del cáncer que se asocian al carcinoma de mama y a otros tipos diversos de cáncer, las personas que heredan mutaciones de estos genes son muy propensas a padecer del cáncer de mama, las mutaciones en el BRCA-1 en la línea germinal tienen alto riesgo para el cáncer de ovario y un ligero aumento de riesgo para el cáncer de colon y próstata. Las mutaciones del gen BRCA-2 se asocian de un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama masculina, el ovario y posiblemente próstata, páncreas y laringe. En el cáncer de mama guardan relación con las formas familiares, pero no con las formas esporádicas.

### Moléculas que regulan la transducción de señales

Los productos de los genes supresores del cáncer podrían intervenir en la regulación a la baja de señales promotoras del crecimiento, como es el caso de los productos de los genes NF-1 y APC. Las mutaciones de la línea germinal que afecta a los loci NF-1(17q11.2) y APC (5q21) se asocian a tumores benignos precursores de carcinomas que se desarrollan más tarde. Por ejemplo en la poliposis adenomatosa familiar del colon, las personas nacen con un alelo mutante y desarrollan cientos de pólipos y uno o varios de ellos se transforman y dan lugar a cáncer de colon.

La proteína APC se encuentra en el citoplasma, donde establece interacciones con otras proteínas intracelulares como la  $\beta$ -catenina, ésta puede penetrar en el núcleo y activar la transcripción de los genes promotores del crecimiento. Una función importante de la proteína APC consiste en la degradación de la  $\beta$ -catenina, contribuyendo así a que sus niveles citoplasmáticos se mantengan bajos. Estas mutaciones además de los cánceres de colon se han observado en los melanomas.

El gen NF-1 es similar al anterior, las personas que heredan un alelo mutante desarrollan numerosos neurofibromas benignos, este proceso recibe el nombre de neurofibromatosis tipo-1. Algunos de ellos acaban por convertirse en neurofibrosarcomas, además los niños con este proceso corren un riesgo mayor de desarrollar leucemia mieloide aguda.

### Receptores de superficie celular

Los receptores de los inhibidores del crecimiento como TGF- $\beta$  y proteínas que regulan las adherencias celulares como las cadherinas, son moléculas que se expresan sobre la superficie celular y que pueden regular el crecimiento y comportamiento celular. La unión de TGF- $\beta$  a sus receptores, estimula la transcripción de los genes inhibidores del crecimiento, efecto mediado parcialmente por la estimulación de la síntesis de inhibidores de la cinasa dependiente de las ciclinas (CDK9), inhiben las acciones de los complejos ciclina/CDK. Se han descrito mutaciones del receptor de TGF- $\beta$  y de su vía de señalización en algunos cánceres de colon. En los tumores de esófago, colon, mama, ovario y próstata se ha observado una disminución de la expresión de la cadherina E en la superficie celular, al igual que sucede en otros genes supresores del cáncer, las mutaciones del gen de las cadherina E en la línea germinal pueden predisponer al desarrollo de carcinomas gástricos familiares.

### Otros genes supresores del crecimiento tumoral

- *Gen NF-2.*: Las mutaciones del gen NF-2 predisponen al desarrollo de neurofibromatosis de tipo 2, estos pacientes desarrollan schwannomas bilaterales del nervio acústico, algunos meningiomas yependimomas esporádicos.
- *VHL*: Las mutaciones de la línea germinal del gen de Von Hippel-Lindau (VHL) en el cromosoma 3p se asocian a cánceres renales, feocromocitomas, hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes renales hereditarios.

- WT-1: el gen WT-1, localizado en el cromosoma 11p13, se asocia al desarrollo del tumor de Wilms, tanto hereditario como esporádico, con mutaciones inactivadoras del locus en ambas formas.

### Genes que regulan la apoptosis

El primer gen antiapoptótico identificado fue el bcl-2. Con el descubrimiento de este gen comenzó a observarse que el 85 % de los linfomas de células B de tipo folicular poseen una translocación característica, t(14;18)(q32;q21). La expresión excesiva de bcl-2 protege a los linfocitos de la apoptosis y les permite sobrevivir durante largos períodos, de esta forma se produce una acumulación constante de linfocitos B, con desarrollo de adenopatías e infiltración de la médula ósea.

Aunque la familia de los genes bcl-2 desempeña un papel importante en la regulación de la apoptosis, los genes p53 y el protooncogén c-myc están asociados al cáncer íntimamente relacionados con este fenómeno.

El mecanismo molecular de la muerte celular inducida por estos dos genes establece intersecciones con las vías de acción de bcl-2. La sobreexpresión de bcl-2 puede rescatar a las células de la apoptosis iniciada por c-myc, por lo que parece que myc y bcl-2 colaboran en la tumorigénesis: c-myc desencadena la proliferación, mientras que bcl-2 evita la muerte celular, incluso en situaciones de limitación de factores de crecimiento, de tal manera que ambos genes colaboran para facilitar el desarrollo del cáncer.

### Genes que regulan la reparación del ADN

Las personas que nacen con mutaciones hereditarias que afectan a las proteínas reparadoras del ADN, sufren un aumento del riesgo de desarrollar cáncer. Como ejemplo de ello se encuentra el síndrome cáncer hereditario sin poliposis, estos se producen generalmente en ciego y colon proximal. Los genes implicados en la reparación del ADN no son oncogénicos por sí mismos, pero permiten la aparición de mutaciones en otros genes durante el proceso de la división celular normal. Las personas afectadas heredan una copia defectuosa de uno de los diversos genes de la reparación. Los pacientes con Xeroderma pigmentosum tienen a desarrollar cáncer de la piel. Los pacientes con ataxia telangiectasia tienen susceptibilidad para desarrollar neoplasias linfoides malignas.

### Telómeros y cáncer

Al estudiar el envejecimiento tras un determinado número de divisiones las células se detienen en un estado terminal en el que ya no pueden dividirse y que se conoce como senectud celular. En la medida en que las células se dividen se produce una cierta disminución de estructuras especializadas denominadas telómeros, situados al final de los cromosomas. Cuando el acortamiento de los telómeros supera un nivel la pérdida de la función causa la fusión termino-terminal del cromosoma y la muerte celular. En las células germinales, el acortamiento de los telómeros se evita gracias a la función continuada de la enzima telomerasa, lo que explica la capacidad de estas células para autorreplicarse. La mayoría de las células somáticas carecen de esta enzima por lo que sufren pérdida progresiva de sus telómeros. Por tanto el acortamiento de los telómeros es un mecanismo supresor del cáncer.

Bases moleculares del cáncer. A continuación se observa el esquema del flujo de las bases moleculares del cáncer. En el mismo se señalan los diferentes agentes adquiridos que lesionan el ADN celular y los diferentes pasos que se producen entre una célula normal y una célula cancerosa (Fig. 6.15)

### Bases moleculares de la carcinogénesis de múltiples pasos

Las bases moleculares de la carcinogénesis están siendo rápidamente exploradas y documentadas. Ya se dispone en la clínica de dianas inmunológicas, marcadores biológicos y hormonales y se asiste al desarrollo de tratamientos con anticuerpos conjugados contra tales dianas, que están cambiando el panorama de especialidades como Oncología, Inmunología, etc.

Estudios epidemiológicos, experimentales y moleculares han demostrado que los tumores malignos se deben a una concatenación prolongada de acontecimientos, por lo que todos los cánceres humanos investigados presentan múltiples alteraciones genéticas implicadas en la activación de varios oncogenes y la pérdida de dos o más genes supresores del cáncer. Un ejemplo es el del carcinoma del colon.

Las lesiones evolucionan a través de una serie de estadios morfológicamente identificados de hiperplasia, adenoma y carcinoma. *Lo primero que ocurre es la inactivación del gen supresor del cáncer APC, le sigue la activación de ras y, por último en 18q de algún gen supresor del cáncer no identificado y de los genes p53.*

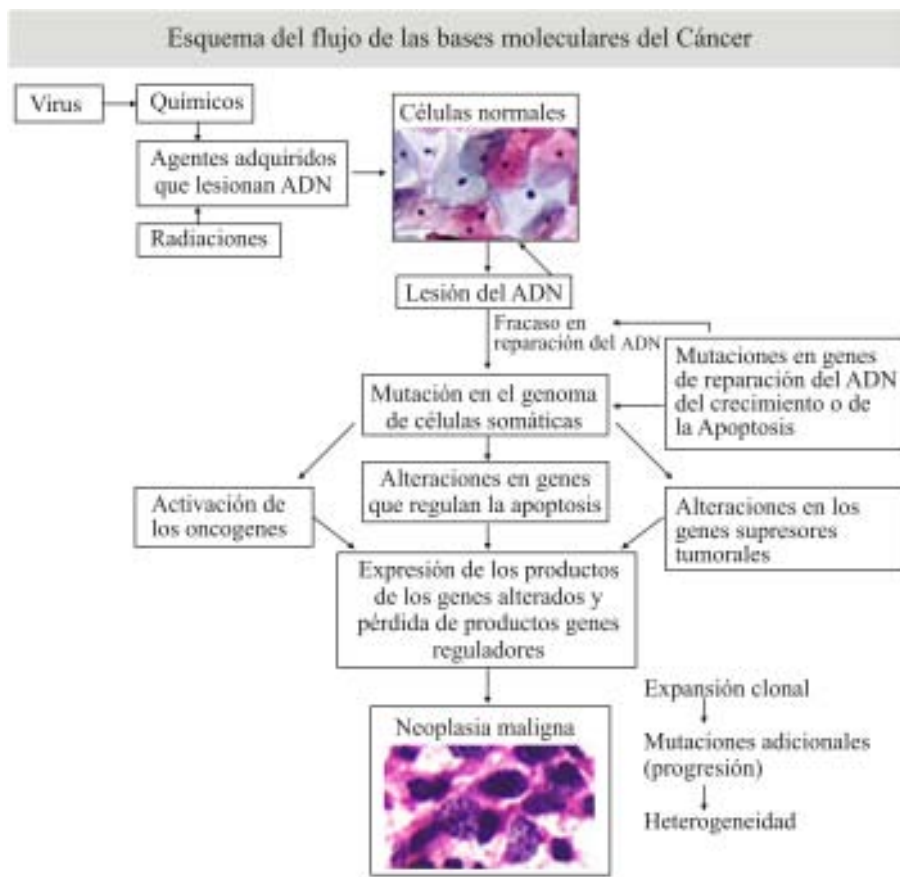


Fig. 6.15. Esquema del flujo de las bases moleculares del cáncer.

### Alteraciones del cariotipo en los tumores

La lesión genética que activa los oncogenes o que inactiva a los genes supresores del cáncer puede ser sutil como una mutación puntual o grande como para ser detectada en el cariotipo. En algunas neoplasias, las alteraciones del cariotipo son aleatorias y frecuentes. En algunas leucemias, linfomas y tumores no hematopoyéticos se han detectado anomalías específicas. Las anomalías estructurales no aleatorias más frecuentes de las células tumorales son:

1. Translocaciones equilibradas.
2. Deleciones y
3. Manifestaciones citogenéticas de amplificación de genes.

Pueden encontrarse pérdidas o adquisiciones de cromosomas completos. Es importante el estudio de las alteraciones cromosómicas de las células tumorales.

En primer lugar, la clonación molecular de genes en la vecindad de los puntos de rotura o de las deleciones cromosómicas útiles para la identificación de los oncogenes como: *bcl-e*, *c-abl* y de los genes supresores del

cáncer como: *APC*, *Rb*. En segundo lugar algunas alteraciones del cariotipo son específicas para tener valor diagnóstico y en algunos casos para predecir la evolución clínica.

La elevada frecuencia con que se encuentran, en los linfomas y leucemias, translocaciones específicas no sólo de tejido sino de tipo tumoral. También en tumores de hueso y tejidos blandos donde ha sido posible demostrar no sólo translocaciones específicas de la mayoría de los diferentes tipos de sarcoma a excepción del histiocitoma fibroso maligno - como alteraciones cromosómicas específicas (translocaciones, aneusomias, cromosomas en anillo etc.). El estudio de factores de transcripción a nivel del núcleo, y de receptores de factores de crecimiento a nivel de la membrana celular. Tanto unos como otros pueden ser oncogénicos cuando, por ejemplo, mutados o amplificados, influyen en la etiopatogenia de las neoplasias. Independientemente de estos avances de la biología molecular el microscopio óptico continúa siendo el instrumento más adecuado en el análisis de esta desorganización y la histopatología el método por excelencia en el diagnóstico del cáncer.

## Caracteres morfológicos de las neoplasias y de células neoplásicas

### Diferenciación celular y anaplasia

Los términos diferenciación y anaplasia se aplican a las células que forman el parénquima de las neoplasias. Diferenciación es el término que indica el grado en que las células parenquimatosas recuerdan las células normales tanto morfológica como funcionalmente. Los tumores bien diferenciados son aquellos que están compuestos por células similares a las células maduras normales del tejido donde se originan, a diferencia de los tumores poco diferenciado o indiferenciados que están compuestos por células de aspecto primitivo, no especializado. Por lo general todos los tumores benignos están bien diferenciados, por ejemplo a mayor aumento es difícil diferenciar las células de músculo liso normal de las células de un leiomioma (tumor benigno), la diferencia es macroscópica ya que estos tumores forman un nódulo, lo que pone de manifiesto la naturaleza tumoral de la lesión.

Las neoplasias malignas por el contrario varían desde las bien diferenciadas a indiferenciadas, las que son totalmente compuestas por células indiferenciadas son anaplásicas. Se considera a la ausencia de diferenciación o anaplasia como la característica clave de la transformación maligna.

Anaplasia literalmente significa la vuelta de un grado de mayor diferenciación a otro más bajo. Sin embargo hay pruebas de que todos los cánceres se originan en células precursoras presentes en todos los tejidos especializados. Por tal motivo el cáncer bien diferenciado se produce por la maduración o especialización que las células indiferenciadas adquieren al proliferar, mientras que los tumores malignos indiferenciados derivan de la proliferación sin maduración de las células transformadas. La ausencia de la diferenciación, por tanto no es consecuencia de la desdiferenciación.

La ausencia de diferenciación o anaplasia se caracteriza por ciertos cambios morfológicos y funcionales. Tanto las células como sus núcleos revelan un característico *pleomorfismo* con alteraciones de forma, tamaño, relación núcleo-citoplasma y afinidad tinte.

La célula y el núcleo son irregulares, algunas más grandes que alternan con otras más pequeñas de aspecto más primitivo, hipercromáticas. La cromatina suele formar gránulos gruesos lo que le confiere un

aspecto en sal y pimienta, generalmente adosada internamente a la membrana nuclear. Son comunes los grandes nucléolos. En las neoplasias indiferenciadas se observan mitosis frecuentes como consecuencia de la gran actividad de proliferación celular, siendo indicadores morfológicos de malignidad las mitosis atípicas o anormales (tripolares, cuádrupolares y multipolares).

Otra característica importante de la anaplasia es la formación de células gigantes tumorales, algunas de las cuales poseen un núcleo solitario, enorme y otras son multinucleadas. En las células gigantes cancerosas el núcleo es hipercromático y grande en relación con la totalidad de la célula.

Los tejidos neoplásicos muestran grados variables de distorsión estructural, pérdida de la polaridad de las células, hipercelularidad y en grados pronunciados de desorganización, vemos la anaplasia, o sea, la anarquía de distribución y estructura del tejido, que en ocasiones impide reconocer su origen.

Este crecimiento tumoral requiere de un aporte sanguíneo y a menudo el estroma vascular es escaso, por lo que muchos tumores anaplásicos sufren necrosis isquémica sobre todo en la zona central.

A veces algunos tumores que se denominan bien diferenciados aunque malignos, reproducen el tejido de origen y permiten su identificación, aunque sea en las metástasis ejemplos de estos son: los hepatocarcinomas, melanocarcinomas, carcinomas del tiroides. A pesar de las excepciones, cuando un tumor sea más anaplásico y crezca más rápidamente, menor probabilidad tendrá de desarrollar una actividad funcional especializada.

**Marcadores celulares.** La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos ha facilitado la identificación de productos celulares y marcadores de superficie.

El patrón de inmunotinción depende de la presencia de células neoplásicas, de la tinción de fondo y de la concentración del anticuerpo así como de la localización de la tinción (membrana, núcleo, citoplasma). Los tumores anaplásicos de células pequeñas son difíciles de diferenciar de un linfoma o en ocasiones de un sarcoma de células pequeñas. Así mismo un carcinoma anaplásico de células grandes es difícil de diferenciar de un linfoma de células grandes, un melanoma o sarcoma y es en este tipo de circunstancias donde adquiere valor el uso de la Inmunohistoquímica (IHQ).

En general los siguientes marcadores son utilizados en el diagnóstico de los carcinomas: citoqueratinas

(CK) positiva en todos. La mayor parte de los adenocarcinomas son positivos para citoqueratina 7, 8, 18 y 19; los carcinomas escamosos son positivos para queratinas más complejas como: 4, 5, 14, 15 y 16. El carcinoma de células pequeñas de pulmón: citoqueratina positivo, neurofilamentos ocasionalmente; sinaptofisina y cromogranina pueden ser positivos, AME (antígeno de membrana epitelial) positivo; CEA (antígeno carcinoembrionario) positivos.

En el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma periférico y mesotelioma pleural. Característicos de origen mesotelial: Calretinina, CK-5 y 6, trombosmodulina, vimentina; Origen pulmonar: TTF-1, CEA, MOC-31; Ambos: Antígeno de membrana epitelial (EMA), pan-queratinas; Carcinomas neuroendocrinos: Sinaptofisina, cromogranina y queratinas; En el carcinoma de Tiroides: citoqueratina, Calcitonina positiva; Adenocarcinoma prostático: APE (Antígeno prostático específico) positivo.

Linfomas: En ocasiones es importante la distinción de los linfomas de alto grado con carcinomas anaplásicos y sarcomas. Marcadores como la vimentina y CK son particularmente de ayuda. Estos marcadores son sensibles, específicos y complementarios. Independientemente del tipo, los linfomas son positivos para vimentina y negativos para CK en más del 80 % de los casos. En términos generales, entre el 86 y el 100 % de los linfomas son positivos para ACL, y el linfoma T es el más frecuentemente negativo para ACL. En general, si el ACL y la vimentina son positivos y la CK negativa se puede asumir que se trata de un linfoma no Hodgkin.

El antígeno de membrana epitelial (EMA) es positivo en los linfomas anaplásicos Ki-1 (CD30) y en el 12 % de otros Linfomas no hodgkinianos (LNH); también es positivo en las células de Reed-Sternberg y en los plasmocitomas. Las células dendríticas de los centros germinales de los ganglios linfáticos reactivos y de los LNH son positivas para CK, esto contrasta con el resto de las células. La expresión de los LNH puede ser: ACL positivo; Vimentina positivo; CK negativo; AME solo algunos tipos. El panel sugerido para el estudio de los linfomas es: ACL, vimentina, CK, cadenas kappa/lambda, y marcadores de superficie B y T.

Linfoma de Hodgkin: CD30- 100 % +; CD15- 85 % +; CD20- /% +; AME +/-; Pan T- (-).

Linfoma no Hodgkin: Linfoma B: CD20; CD10; CD19; CD21; CD22; CD23; Bcl 2, Bcl 6; LF; Bcl 1; LM; EMA, Ki1.

Linfoma no Hodgkin T: TdT; Cd45RO (UCHL-1) CD3; TDT: Linfoblástico; CD1; CD2; CD4; CD5; CD7; CD8; LTP; CD56; CD57; TIA: LNK.

Melanoma: el diagnóstico debe basarse en un panel vimentina positiva; proteína S-100 positiva; HMB-45 positivo;

Sarcomas: la vimentina es positiva en prácticamente todos los sarcomas no musculares, teniendo en cuenta que algunos carcinomas como los renales y endometriales también expresan vimentina, y que ciertos sarcomas como el sinovial y el epiteliode, coexpresan vimentina y CK. Los marcadores musculares como desmina y mioglobina son útiles en el diagnóstico de rhabdomyosarcomas y leiomiomas-sarcomas; el factor VIII en las neoplasias vasculares; la proteína S-100 es positiva en liposarcomas, cordomas, condrosarcomas, schwannomas y sarcomas de células claras, y algunos de ellos como el cordoma coexpresan CK. El panel sugerido en el diagnóstico de sarcomas es: Vimentina positiva; CK y AME negativos en la mayoría de los sarcomas; desmina positiva en miosarcomas; S-100 positiva en algunos tipos; tumores de células redondas, pequeñas y azules en niños (TCRPA). Estas neoplasias constituyen un grupo heterogéneo y de comportamiento biológico variado. Sólo mediante morfología puede ser muy difícil diferenciarlos. El ACL es de gran utilidad para diferenciar linfomas de otros TCRPA, con excepción del linfoma anaplásico, que coexpresa además CK; el Mic-2 es altamente sensible y específico para los tumores neuroectodérmicos/sarcoma de Ewing, pero no puede ser utilizado para distinguir entre ambas entidades. Los neuroblastomas son positivos para neurofilamentos y para el Ac del neuroblastoma, NB84. Los rhabdomyosarcomas son positivos para marcadores musculares y vimentina.

Marcadores de Proliferación: anticuerpos contra antígenos de proliferación han demostrado tener significado pronóstico en algunos tumores como: Ki67 en carcinoma de mama, cuya expresión se relaciona con negatividad para reaccionar a receptores de estrógenos.

Factor de crecimiento epidérmico (EGFR): en el caso del carcinoma gástrico sólo el 3.8 % son positivos cuando están en etapa temprana, mientras el 34 % en etapas avanzadas.

Receptores de estrógenos. En el cáncer de mama este marcador es muy importante para predecir el comportamiento biológico, recurrencias, y respuesta a tratamiento.

Metástasis. La utilidad de la IHQ para establecer sitio primario de las neoplasias ha sido demostrada en muchos órganos, principalmente para carcinomas prostáticos, tiroideos, pulmonar, hepático, melanomas, entre otros.

En la figura. 6.16 se exponen algunos de estos marcadores y las neoplasias en que se observan con mayor frecuencia.

**Caracteres de las neoplasias benignas. Caracteres de los tumores malignos**

En el comportamiento biológico del tumor, en su benignidad o malignidad influyen una serie de factores que dependen de los propios procesos tumorales o intrínsecos, o del huésped, o paciente en que se desarrolla y que son los extrínsecos.

Los factores intrínsecos o propios del tumor son varios y muy importantes. La estructura y grado de diferenciación, se basa en la semejanza que existe entre el tejido de origen y el neoplásico, que en general en los procesos benignos es semejante a los tejidos de origen y en los malignos se aparta progresivamente de ellos. Este factor es el que permite reconocer y diagnosticar los tumores y para lo cual se requiere un entrenamiento riguroso y el empleo de los procedimientos técnicos que ponen de manifiesto esas estructuras.

El grado de diferenciación de las neoplasias se correlaciona en general en su grado de malignidad,

aunque esto no es absoluto, y también con su velocidad de crecimiento.

Los tumores benignos crecen lentamente y tienen muy escasas mitosis generalmente normales y los malignos crecen con rapidez, los más indiferenciados se acompañan de marcada anaplasia y de gran número de mitosis y su curso es agresivo como regla.

La forma de crecer es otra característica importante. Los tumores benignos crecen por expansión, lentamente, comprimen los tejidos vecinos y frecuentemente son encapsulados, mientras que los malignos crecen por infiltración, destruyendo los tejidos vecinos y excepcionalmente tienen cápsula.

La presencia de metástasis, resulta el carácter definitivo de malignidad de un tumor. Toda metástasis neoplásica corresponde a un tumor maligno, independientemente de la estructura del tumor, su tamaño, tiempo de evolución, etc.

Sí un tumor parece benigno por sus características y desarrolla una metástasis, se debe clasificar como maligno. No todos los tumores malignos sin embargo, desarrollan metástasis y en estos casos la malignidad se manifiesta por su morfología y carácter infiltrativo local.

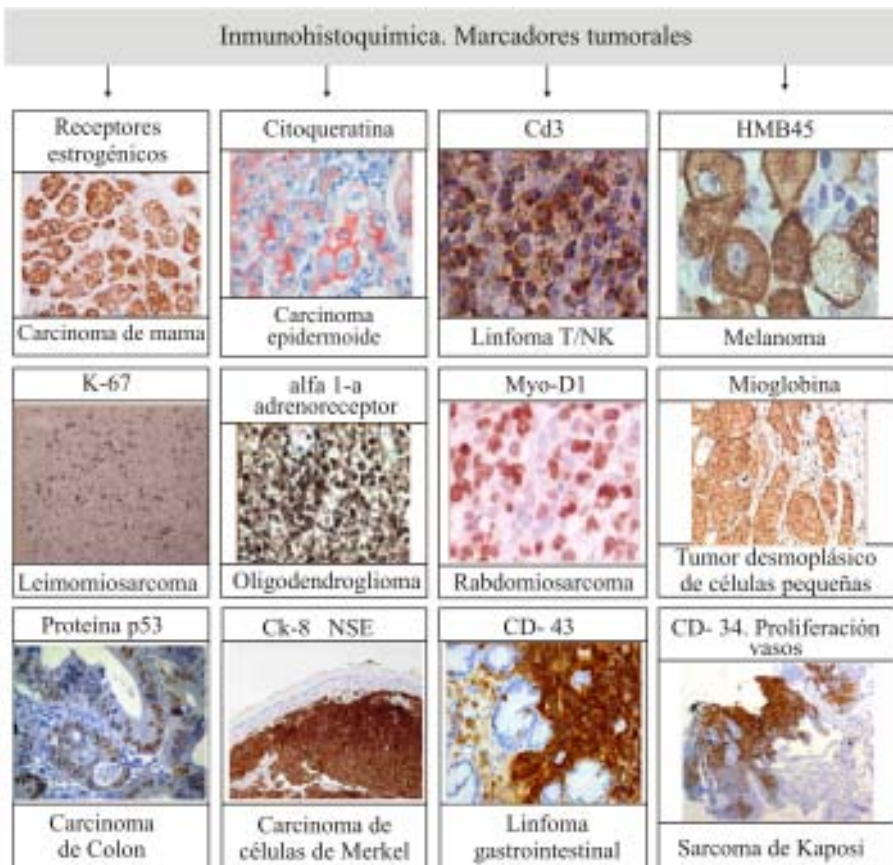


Fig. 6.16. Inmunohistoquímica. Algunos marcadores tumorales.



Entre los factores extrínsecos se puede señalar el sitio o localización, esto resulta decisivo para su visibilidad, diagnóstico y tratamiento. Un tumor maligno de la piel puede ser tratado precozmente y curado, mientras que un tumor benigno de páncreas, hipófisis o acueducto de Silvio, puede permanecer oculto y conducir a la muerte.

La extensión local o la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico es fundamental para el tratamiento y para establecer el pronóstico, pues en dos tumores del mismo tipo, la existencia en uno de extensión regional o a distancia, hace variar por completo la terapéutica y la perspectiva de vida del paciente (Fig. 6.17).

### Crecimiento y desarrollo de las neoplasias

La evolución natural de la mayoría de las neoplasias malignas se divide en cuatro fases:

1. Transformación o cambio maligno de la célula diana.
2. Crecimiento de las células transformadas.
3. Invasión local
4. Metástasis a distancia

En el complejo proceso de formación de una masa tumoral por los descendientes clonales de una célula transformada intervienen muchos factores. Entre estos se puede mencionar algunos intrínsecos de la propia célula tumoral como el tiempo de duplicación de las

Diferencias entre las neoplasias benignas y malignas

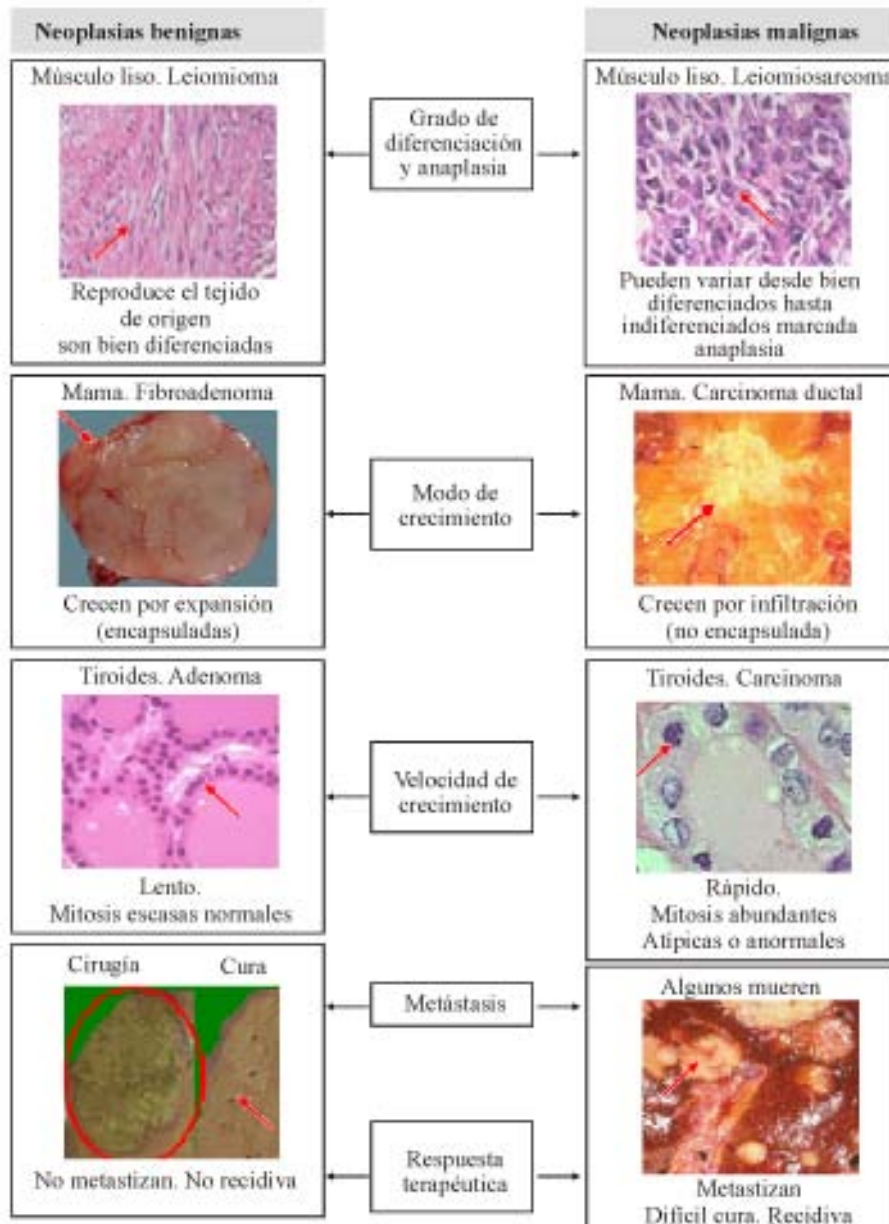


Fig. 6.17. Diferencias entre las neoplasias benignas y malignas.

mismas. Estos factores se dividen en 1) cinética del crecimiento de las células tumorales; 2) angiogénesis; y 3) progresión y heterogeneidad de los tumores.

**Cinética del crecimiento.** Cuando un tumor sólido se hace clínicamente detectable, ha cumplido ya una parte importante de su ciclo vital, lo que obstaculiza su tratamiento.

Se considera que en muchos tumores el tiempo total de ciclo celular es igual o incluso más largo que el de las células normales correspondientes, por lo que se puede llegar a la conclusión de que el crecimiento de los tumores no se asocia, en general a la duración menor del ciclo celular. El crecimiento progresivo de los tumores y la velocidad a la que crecen dependen de la pérdida de la relación entre las células que se producen y las células que se eliminan, en la medida en que se produzca un mayor número de células o se elimine un menor número más rápido será el crecimiento tumoral.

- La velocidad de crecimiento del tumor depende de la fracción de crecimiento y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida de células. La fracción de crecimiento de algunas leucemias, linfomas y carcinomas de células pequeñas de pulmón es relativamente alta, mientras que hay tumores como el carcinoma de colon y el de mama que tienen una fracción de crecimiento baja por lo que crecen a un ritmo más lento.
- La fracción de crecimiento de las células tumorales ejerce un profundo efecto sobre su sensibilidad a la quimioterapia. La mayor parte de los agentes anticancerosos actúan sobre las células que se encuentran en el ciclo celular, los tumores que crecen más lentamente alrededor de un 5 % de las células se encuentran en el ciclo celular por lo que estos tumores son relativamente insensibles al tratamiento con los fármacos que destruyen las células en división. Por lo tanto la quimioterapia actúa más sobre los tumores que crecen rápidamente y a veces se puede lograr que se curen. En los tumores de crecimiento lento como colon y mama se combinan las terapéuticas y cuando se hace resección o radiaciones disminuye el número de células, las que quedan entran en el ciclo celular y de esta manera se pueden eliminar con la quimioterapia.

El período de latencia para que un tumor sea clínicamente detectable es impredecible, probablemente de años, por lo que por lo general los cánceres humanos solo se diagnostican cuando se encuentran en una etapa bastante avanzada de su ciclo vital.

## Angiogénesis tumoral

La velocidad del crecimiento tumoral depende también de la irrigación, los tumores no crecen más de 1 a 2 mm excepto que estén vascularizados. La neovascularización tiene un efecto doble en el crecimiento tumoral, por una parte aporta elementos nutritivos y oxígeno y por otra parte las células endoteliales neoformadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de factores de crecimiento. La angiogénesis es necesaria no sólo para mantener el crecimiento del tumor, sino también para que este pueda metastatizar, por lo que la angiogénesis es necesaria para la malignidad.

La angiogénesis es un proceso complejo mediante el cual se produce el retoño o nueva formación de capilares a partir de una red vascular pre-existente. Se basa en el principio biológico de que el aumento de la masa de un órgano genera la necesidad de perfusión y ésta se satisface con la formación de nuevos vasos sanguíneos. Está regulada por los denominados factores angiogénicos, que son sustancias provenientes de las células endoteliales, estromales, de la sangre, de la matriz extracelular y de las células cancerosas. Se clasifican en Favorecedores o Inhibidores y actúan a manera de "interruptor" según el conocido "angiogenic switch mechanism" descrito por Hanahan y Folkman.

En el momento actual se conocen numerosos factores favorecedores: factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PDGF), etc. Estudio realizado en tumores cerebrales han detectado un incremento del factor angiogénico Ang-2, VEGF y PDGF-BB, en el plasma de pacientes con tumores cerebrales. Esto está en dependencia con el tipo de tumor y la progresión tumoral.

Parece que el gen p53 natural inhibe la angiogénesis, estimulando la síntesis de la molécula angiogénica trombospondina-1. Se sospecha que existe otro gen supresor del cáncer, localizado en 16p, que también inhibe la angiogénesis y otros como el angiostatín, etc. El equilibrio entre ellos determinará la actividad proangiogénica o anti-angiogénica.

Estudios previos indican que la agresividad de los tumores sólidos como son: el crecimiento, la invasión y su potencialidad metastásica dependen de la angiogénesis.

La cuantificación y densidad de la angiogénesis en una gran variedad de neoplasias malignas ha sido

estudiada con el objetivo de predecir el comportamiento biológico y pronóstico de las mismas. Varios estudios señalan que un alto grado de angiogénesis (aumento del número de vasos y mayor densidad vascular) está asociado con un incremento de la proliferación celular, mayor riesgo de metástasis, recurrencia y peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, colon rectal, próstata, vejiga, neuroblastoma, ovario, gastrointestinal, glándulas salivales, gliomas cerebrales, etc. De igual forma el estudio de factores angiogénicos favorecedores en varios tipos de neoplasias malignas se ha correlacionado con parámetros clínico patológicos, reportándose su expresión como índice de pronóstico desfavorable en las mismas. La base molecular del cambio angiogénico no se conoce por completo.

### **Progresión y heterogeneidad de los tumores**

La progresión tumoral es la evolución a lo largo del tiempo de algunas neoplasias como la de colon que adquieren un potencial maligno mayor y se hacen más agresivas. Existe una progresión ordenada de las lesiones preneoplásicas, tumores benignos y tumores malignos infiltrantes. Este fenómeno histológico está relacionado con la aparición de subpoblaciones de células que difieren en varios atributos fenotípicos tales como la capacidad de invasión, la velocidad de crecimiento y la sensibilidad a los fármacos antineoplásicos.

Aunque la mayoría de los tumores malignos son de origen monoclonal, las células que los constituyen son muy heterogéneas en el momento en que se hacen clínicamente evidentes.

Muchos autores consideran que las células transformadas son genéticamente inestables, lo que pudiera relacionarse con la pérdida de p53. Las células tumorales son propensas a sufrir una tasa elevada de mutaciones aleatorias espontáneas durante su expansión clonal, algunas de estas mutaciones pueden ser letales y otras producen crecimiento celular, cuando afectan a protooncogenes o genes supresores del cáncer, todos estos mecanismos llevan a la formación de subclones sometidos a presiones de selección de tipo inmunitario o no, por lo tanto un tumor en crecimiento tiende a enriquecerse en aquellos subclones que vencen los obstáculos y muestran capacidad para sobrevivir, crecer, infiltrar y provocar metástasis. Aunque la progresión es más evidente una vez diagnosticado el tumor, se producen muchas multiplicaciones durante la fase de latencia, por lo que la generación de heterogeneidad se inicia mucho antes de que el tumor se haga clínicamente evidente.

### **Mecanismos de invasión y metástasis**

Las características biológicas fundamentales de los tumores malignos son la invasión y las metástasis y éstas constituyen las causas más importantes de morbimortalidad relacionadas con el cáncer. Para que las células tumorales malignas se desprendan de la masa primaria y penetren en los vasos linfáticos o sanguíneos pasan por una serie de fases, cada paso de esta cadena está sometido a múltiples influencias, lo que hace posible la muerte celular en cada uno de los eslabones de esta cadena. La cascada metastásica puede dividirse en dos fases: 1- invasión de la matriz extracelular y 2- diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales.

#### **Invasión de la matriz extracelular**

Hay dos tipos de matriz extracelular: membranas basales y tejido conjuntivo intersticial. Aunque tienen una organización distinta, ambos están formados por: colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos. Un carcinoma rompe primero la membrana basal, después atraviesa el tejido conjuntivo intersticial y accede a la circulación a través de la membrana basal de los vasos. Este ciclo se repite cuando el émbolo sale del vaso en una localización distante del tumor primario. La infiltración de la matriz extracelular es un proceso activo que puede dividirse en varios pasos: 1- Separación de las células tumorales del resto de la masa tumoral. 2- Fijación a los componentes de la matriz. 3- Degradación de la matriz extracelular y 4- Emigración de las células tumorales.

#### **Diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales**

Cuando las células tumorales penetran en la circulación son muy vulnerables a la destrucción por las defensas inmunitarias naturales y adaptativas. Al parecer las células citolíticas naturales son muy importantes en el control de la propagación hematogena de los tumores. Las células tumorales tienden a agruparse entre ellas y con las plaquetas. Estos agregados plaquetas-células tumorales parecen potenciar la supervivencia y capacidad de implantación de las células tumorales. La detención y la extravasación de los émbolos tumorales en lugares distantes a la neoplasia primitiva, implica su adherencia al endotelio y el paso de la membrana basal, en lo que intervienen moléculas de adherencia y enzimas proteolíticas.

**Procesos premalignos**

Son una serie de alteraciones de los tejidos, que cuando se estudian con el tiempo muestran un índice significativo de evolución hacia una neoplasia maligna.

Las displasias epiteliales de diferentes sitios, como en el cuello uterino, los bronquios, laringe, esófago, la piel y otros cuando adquieren cierto grado de atipia, constituyen procesos con potencialidad evolutiva al cáncer pudiendo dar lugar a los carcinomas escamosos de cuello uterino y carcinoma broncogénico pulmonar entre otros.

Existen otros procesos que se consideran lesiones pre-malignas como: La gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal en el cáncer gástrico.

Las lesiones actínicas de la piel. Queratosis actínica en el carcinoma escamoso de piel.

La poliposis familiar (adenomatosis múltiple del colon) es francamente precancerosa, así como la colitis

ulcerativa crónica de más de diez años de evolución, en el adenocarcinoma de colon.

La hiperplasia atípica o adenomatosa del endometrio es precursora del cáncer endometrial.

Las lesiones névicas de unión, con grandes nidos que coalescen, sustituyendo las células basales dan lugar a los nevos displásicos que pueden evolucionar a melanocarcinoma de piel.

Leucoplaquia. A carcinoma escamoso de las mucosas, más frecuente en la cavidad oral.

Hiperplasias atípicas (mama, próstata). Carcinoma mamario y adenocarcinoma próstata.

Xeroderma pigmentoso. En el desarrollo de carcinomas basocelulares de la piel (Fig. 6.18).

**Etapa in situ o preinvasiva. Etapa infiltrante**

El carcinoma intraepitelial (CIE) es también conocido como "carcinoma in situ" se trata de auténticos

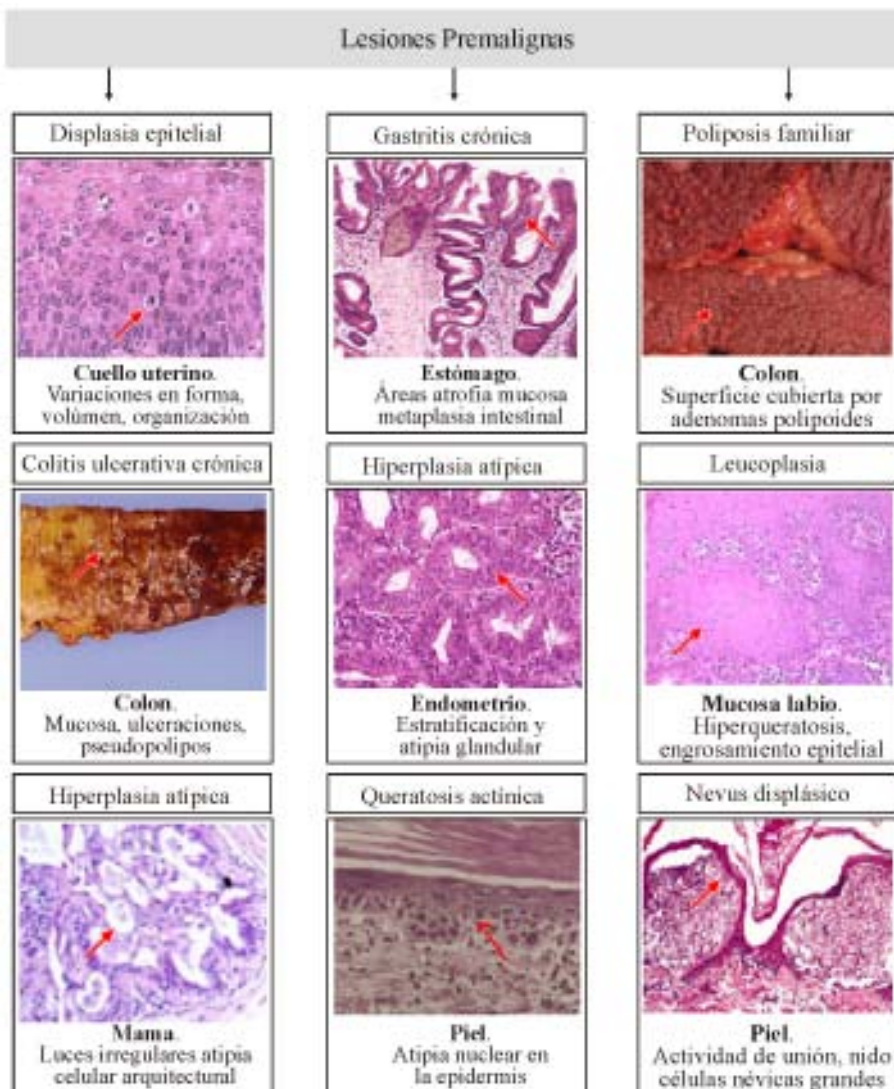


Fig. 6.18. Principales lesiones que son consideradas como pre malignas o precursoras de neoplasias malignas.

procesos cancerosos no invasivos que respetan la membrana basal y se desarrollan en superficie, ocupando el espesor del epitelio donde se originan.

El carcinoma in situ se considera una neoplasia preinfiltrante o pre invasiva. Esta etapa incipiente de las lesiones malignas generalmente no da síntomas clínicos y en muchas localizaciones no es determinada por los métodos diagnósticos convencionales: Rx, ultrasonografía etc. En la mayoría de los casos la neoplasia se diagnostica después que alcanza un tamaño considerable y se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad, a excepción de las neoplasias de piel donde las lesiones son visibles desde estadios tempranos; y cuello uterino donde existe un programa de detección precoz de las lesiones premalignas y malignas, basado fundamentalmente en la prueba citológica, que cuando se aplica adecuadamente, se pueden diagnosticar la mayoría de las lesiones como de bajo y alto grado (según la clasificación de Bethesda).

El carcinoma in situ de cuello uterino, aparece preferentemente a nivel del orificio externo del canal endocervical, en la unión exo-endocervical o escamocolumnar como también se le conoce, precedido muchas veces por metaplasia escamosa o lesión por VPH, que, con posterioridad, se transforma en displasia y finalmente en carcinoma. Estas lesiones pueden permanecer intraepiteliales durante años, o pueden avanzar hacia la infiltración rápidamente. La extensión se produce superficialmente con un carácter horizontal, sustituyéndose progresivamente el epitelio endocervical, extendiéndose en el canal y en las formaciones glandulares endocervicales.

Se pueden reconocer varios tipos de carcinomas intraepiteliales escamosos, dependiendo del tipo celular.

En la variante queratinizante las células son diferenciadas, la mayoría tienen un citoplasma fuertemente queratinizado, espeso y con contorno irregular, nucléolos a veces visibles, los núcleos grandes e hiper cromáticos a veces (en tinta china). Su forma puede ser redondeada, alargada, elíptica, irregular o fusiforme. La relación núcleo citoplasma puede ser hasta de 1-1. En esta variedad se pueden observar las perlas córneas.

La otra variante corresponde al carcinoma de células grandes, se observan células de forma poligonal, oval, redondeada, elíptica irregular o alargada, los núcleos de forma oval, redonda o irregular, aumentados de tamaño e hiper cromáticos, revestidos por una

membrana visible. La cromatina es reticular o granulosa, densa. Los nucléolos son pequeños o no visibles, algunos núcleos tienen un aspecto opaco. El citoplasma es cianófilo o eosinófilo, el núcleo ocupa en gran número de células la mitad. El número de células atípicas aumenta con la gravedad de la lesión.

En las lesiones más severas las células atípicas pueden ser numerosas, la tercera variedad es totalmente anaplásica, desdiferenciada o indiferenciada. Está formada por células escamosas de pequeño tamaño, citoplasma basófilo, intensamente teñido, sin glucógeno y con núcleo ovoide, observándose numerosas atípicas. Dentro de las lesiones de alto grado se incluye el NIC II, NIC III y Carcinoma in situ.

Histológicamente se trata de una neoplasia con todas las características de malignidad confinadas al epitelio, la característica fundamental es que la membrana basal está conservada y el corion subyacente aparece sin reacción inflamatoria.

La etapa infiltrante en las lesiones epiteliales se produce cuando las células neoplásicas infiltran la membrana basal y se extienden al estroma que lo rodea. El cuello uterino es una de las localizaciones donde con mayor frecuencia se pueden establecer los diagnósticos de carcinoma microinfiltrante e infiltrante, mediante la biopsia, se plantea el diagnóstico de carcinomas microinfiltrantes aquellas lesiones con una infiltración menor de 3-5mm en profundidad y menor de 7mm en extensión, que además como elemento adicional para el diagnóstico se acompaña de marcada reacción inflamatoria crónica del corion; y para los carcinomas infiltrantes aquellas lesiones en que la infiltración sea mayor de lo anteriormente referido.

### **Metástasis tumoral. Tipos de metástasis**

Son propias de las neoplasias malignas las que tienen como propiedad específica el proceso de diseminación y su crecimiento comprende dos formas diferentes: la invasión local por infiltración y las metástasis a distancia.

**Infiltración.** Se produce por invasión y destrucción local directa del órgano o tejido de origen extendiéndose hacia los órganos o estructuras vecinas, esta tendencia a la infiltración dificulta en gran medida la extirpación quirúrgica la que debe realizarse con un margen considerable de tejido aparentemente normal a su alrededor, junto a las metástasis la infiltración es la característica más fiable de malignidad por ejemplo: un carcinoma de cuello uterino que en su etapa in situ posee características citológicas de malignidad sin

infiltración de la membrana basal, cuando la infiltración sobrepasa ésta, pueden evolucionar por diferentes etapas desde: carcinoma microinfiltrante; que infiltre el cuello uterino; que se extienda hacia el cuerpo uterino; o a las estructuras adyacentes como: vagina, vejiga, recto etc.

**Metástasis.** Son implantes tumorales que no guardan continuidad con el tumor primario, definen una lesión como maligna, ya que los tumores benignos no metastizan, es la propagación y establecimiento a distancia de elementos neoplásicos procedentes de la lesión primitiva, por ejemplo el carcinoma de cuello uterino puede metastizar a hígado, pulmón. Esto se debe a la propiedad de las células tumorales de penetrar en los tejidos, invadir los vasos y viajar dentro de ellos con la circulación sanguínea o linfática, o de desprenderse en una superficie serosa o epitelial y reimplantarse (Fig. 6.19).

Todos los cánceres pueden metastizar con pocas excepciones. Entre ellas se encuentran: las neoplasias malignas de las células gliales del sistema nervioso central (gliomas) y los epitelomas (carcinomas basocelulares de la piel). Cuanto más rápido crece, mayor es su tamaño y más agresivo es un tumor, mayores son las probabilidades de que metastice o haya metastizado, sin embargo esto no es una regla ya que existen neoplasias pequeñas, bien diferenciadas, de crecimiento lento que metastizan ampliamente y por el contrario otras grandes, con crecimiento rápido

y poco diferenciadas que se mantienen localizadas por años, por lo que a partir del estudio morfológico del tumor primario no se pueden hacer predicciones sobre la probabilidad de metástasis. La diseminación metastásica reduce considerablemente la posibilidad de curación.

En el tejido u órgano donde se detiene el émbolo tumoral, se desarrolla un nuevo tumor, con las mismas o muy parecidas características del proceso primitivo.

**Vías de diseminación**

Los cánceres pueden diseminarse a través de tres vías

1. Siembra en cavidades y superficies orgánicas.
2. Diseminación linfática.
3. Diseminación hematógena.

**Siembra en cavidades y superficies orgánicas**

Cuando la neoplasia maligna alcanza la superficie serosa penetra en un campo abierto, esto se produce con mayor frecuencia en la cavidad peritoneal, también se observa en la cavidad pleural, la pericárdica, la subaracnoidea y las cavidades articulares. Es característica de los carcinomas de ovario, en ocasiones se pueden confinar a la superficie de la cubierta de los órganos sin infiltrar los mismos. A veces los carcinomas mucinosos de ovario y apéndice al alcanzar la cavidad producen el pseudomixoma peritoneal.

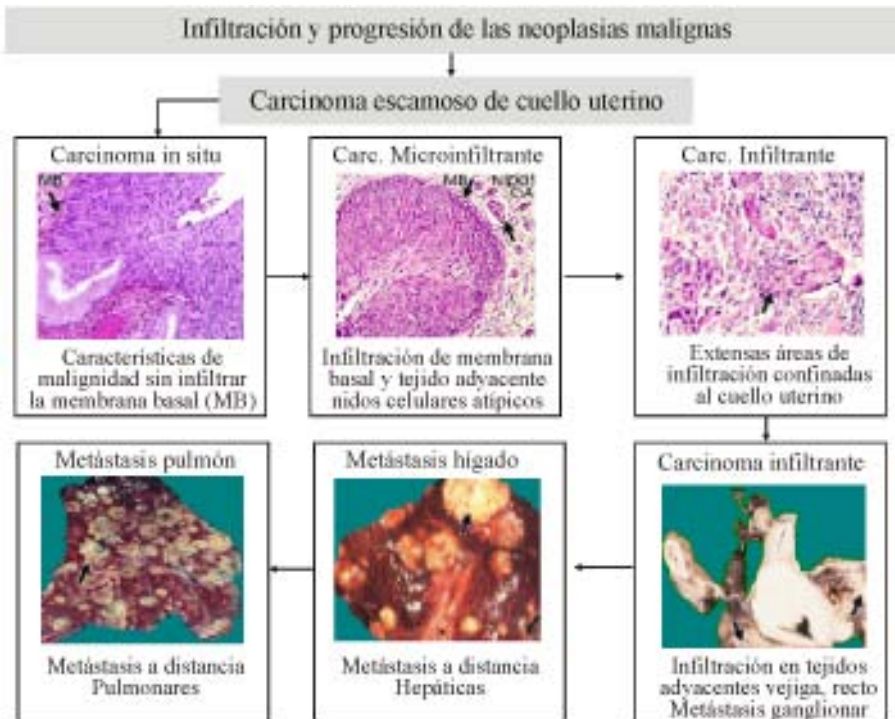


Fig. 6.19. Procesos que representan las diferentes etapas evolutivas de la neoplasia de cuello uterino desde la etapa in situ, la etapa infiltrativa y la diseminación por infiltración local y a distancia.

### Diseminación linfática

Es el transporte por los vasos linfáticos, es la vía más frecuente de los carcinomas, aunque también puede ser utilizada por los sarcomas con menor frecuencia.

Se observa en el cáncer de mama hacia los ganglios axilares y en el cáncer de pulmón a los ganglios peritraqueobronquiales, perihiliares y mediastínicos. A veces en ganglios próximos a una neoplasia maligna se observan adenopatías, pero no necesariamente significa que la lesión primaria haya metastizado. En estos ganglios se puede observar hiperplasia folicular reactiva.

### Diseminación hematológica

Esta vía es típica de los sarcomas, aunque también es utilizada por los carcinomas. Las arterias de paredes más gruesas resisten la infiltración mejor que las venas, sin embargo puede haber extensión por vía arterial cuando las células tumorales pasan a través de los capilares o de los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares, o cuando las propias metástasis pulmonares dan lugar a nuevos émbolos tumorales. Cuando la diseminación es venosa, las células que alcanzan la sangre siguen el flujo venoso de drenaje donde asienta la neoplasia, siendo los órganos más afectados el hígado y pulmón, que reciben, el primero toda circulación del lecho portal y la circulación general llega a los pulmones desde las cavas. El carcinoma renal suele invadir las ramas de la arteria y la vena renal pudiendo alcanzar en ocasiones el lado derecho del corazón. El hallazgo histológico de trombosis tumoral en los pequeños vasos de un tumor primario constituye un signo ominoso, aunque esto no indica el desarrollo necesariamente de metástasis (Fig. 6.20)

### Etapas de desarrollo de las neoplasias

La clasificación de las neoplasias de acuerdo con la etapa del desarrollo en que se encuentran es un elemento de importancia fundamental para poder decidir una conducta terapéutica correcta y establecer un pronóstico. Ambos pasos en este tipo de enfermedad son trascendentales. Es evidente que esto es un proceso tan complejo que no resulta siempre fácil, ya que por principios generales dos procesos nunca son completamente idénticos de manera que dos cánceres aunque tengan gran parecido y se clasifiquen igual resultarán siempre diferentes en algo.

Por estas razones, al clasificar y agrupar las neoplasias de acuerdo con su etapa de desarrollo, se toman solamente los caracteres esenciales o básicos que permiten una generalización, y se omiten las secundarias o inconstantes que sólo se encuentran en un número limitado de ellos. La gradación del cáncer se realiza mediante el grado de diferenciación de las células tumorales y por el número de mitosis existentes en el tumor, ya que se admite que estos dos factores son proporcionales a la agresividad de la neoplasia. De esta forma, los cánceres se clasifican como grados I a IV, según aumenta la anaplasia.

Por otra parte, una clasificación en etapas debe ser algo comprensible, funcional y fácil de aplicar y debe basarse en la historia natural de la enfermedad. Para la clasificación de etapas se toman tres elementos básicos de la evolución del proceso, que forman la sigla TNM.

1. El tamaño del tumor primario que se identifica como T.
2. La propagación a ganglios y estructuras regionales o N.
3. La propagación a tejidos u órganos distantes en forma de metástasis o M.



Fig. 6.20. Vías de diseminación de las neoplasias malignas.

Estos tres factores son de importancia fundamental y tienen que ser establecidos antes de decidir cualquier conducta terapéutica y dar un pronóstico.

En el factor T se valora el tamaño del tumor en centímetros, su crecimiento y extensión a estructuras vecinas o cercanía a áreas vitales y se clasifica en T0, T1, T2, T3.

En el factor N se determina si existen o no metástasis a ganglios regionales y se clasifican en N0, N1 y N2.

En el factor M se establece si existen o no metástasis a distancia y se clasifican en M0 y M1.

De la conjugación de estos factores y sus variantes surge la conclusión de estadio o etapa, que son cinco para la generalidad de los procesos.

Etapa 0. Para los tumores epiteliales in situ, no infiltrante todavía.

Etapa I. Para los procesos localizados completamente en el órgano de origen.

Etapa II. Para cuando el tumor se ha extendido a estructuras vecinas, sin metástasis.

Etapa III. Cuando el tumor ya tiene metástasis a ganglios regionales.

Etapa IV. Cuando existen metástasis a distancia.

Hay tumores como los melanomas que por sus características precisan más detalles y se establecen las subetapas, que complejizan la clasificación, aunque esta permite un lenguaje común entre patólogos, cirujanos, oncólogos y clínicos, en su estudio y tratamiento.

**Evolución de las neoplasias.** La evolución de las neoplasias depende en gran medida del estadio en que se diagnostique, de la variedad histológica y de las características biológicas propias de cada paciente. Las neoplasias que se diagnostican en estadios precoces donde es posible la resección total de la lesión mediante la intervención quirúrgica complementada con los tratamientos de quimioterapia o radioterapia puede tener una evolución favorable, sin embargo aquellas neoplasias en estadios avanzados con infiltración a estructuras adyacentes y metástasis su evolución puede ser desfavorable y el cáncer provocarle la muerte en un período corto de tiempo.

Aunque la evolución de estos pacientes ya con metástasis es muy irregular y a veces impredecible. Hay metástasis que evolucionan en forma latente o inactiva hasta por diez años o más y otras con gran rapidez en tres meses. Un mismo tipo de tumor, de igual localización y tamaño, puede metastatizar y llevar a la muerte a un paciente en seis meses y a otro en seis años, o simplemente curar. Los factores que influyen en el inicio, desarrollo y progresión de una

neoplasia, actúan también sobre la evolución de las metástasis.

**Factores inmunológicos.** La transformación neoplásica es el resultado de una serie de alteraciones genéticas, algunas de las cuales pueden dar lugar a la expresión de antígenos sobre la superficie celular que son consideradas como extraños por el sistema inmunitario.

Ehrlich propuso que el reconocimiento por los mecanismos inmunitarios de las células tumorales autólogas podría ser un mecanismo positivo capaz de eliminar a las células transformadas. Más tarde Thomas y Burnet formalizaron este concepto con el término de vigilancia inmunitaria para referirse al reconocimiento y destrucción de las células tumorales no propias cuando aparecen, por lo que cuando se desarrolla un cáncer indica que la vigilancia inmunitaria es imperfecta, pero esto no anula la posibilidad de que otros puedan haber sido eliminados.

### Mecanismos efectores antitumorales

Tanto la inmunidad celular como la humoral pueden ejercer actividad antitumoral

*Linfocitos T citotóxicos.* En el ser humano ejercen una función protectora frente a las neoplasias asociadas a virus (linfoma de Burkitt provocado por el VEB o los tumores inducidos por el VPH).

*Células citolíticas naturales.* Las células citolíticas naturales son linfocitos capaces de destruir células tumorales sin necesidad de sensibilización previa. Tras su activación por la IL-2, lisan una amplia variedad de tumores humanos, entre ellos muchos que parecen no ser inmunogénicos para las células T. Por tanto estas células podrían proporcionar la primera línea de defensa frente a muchos tumores.

*Macrófagos.* Los macrófagos activados in vitro tienen cierta toxicidad selectiva frente a las células tumorales. Las células T y citolíticas naturales podrían colaborar con los macrófagos en la reactividad antitumoral ya que el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) una citocina fabricada por las células T y citolíticas naturales es un potente activador de los macrófagos, los que pueden destruir a las células tumorales por: producción de metabolitos reactivos del oxígeno, secretando factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), además ejerce efectos líticos para diversas células tumorales.

*Los mecanismos humorales.* Estos también pueden participar en la destrucción de las células tumorales a través de dos mecanismos: activación del complemento e inducción de la ADCC por las células citolíticas naturales.



### Immunovigilancia

Aunque hay evidencias de que en pacientes con SIDA o con síndrome de inmunodeficiencias congénitas es mayor la frecuencia de cánceres, la mayoría de estos procesos aparecen en personas que no tienen ninguna inmunodeficiencia clara, por lo que es evidente que las células tumorales deben desarrollar mecanismos para escapar o evadirse del sistema inmunitario de los huéspedes inmunocompetentes. Entre estos mecanismos se encuentran:

- Crecimiento selectivo de variantes sin antígenos.
- Pérdida o disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad.
- Ausencia de coestimulación.
- Inmunosupresión.
- Apoptosis de las células T citotóxicas.

### Antígenos tumorales

Estos se dividen en dos grupos: antígenos específicos de tumores (AET), existentes solo en las células tumorales y antígenos asociados a tumores (AAT), que se encuentran tanto en las células tumorales como en las normales.

La identidad de los AET en humanos permaneció oculta hasta que se conoció la base molecular del reconocimiento llevado a cabo por las células T. Cuando se supo que los receptores de las células T reconocen los péptidos captados en la hendidura de unión de los antígenos de la molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), se hizo evidente que los AET capaces de desencadenar la respuesta de las células T citotóxicas deben derivar de péptidos que sólo existen en las células tumorales y que son presentados sobre la superficie celular por las moléculas de clase 1 del MHC.

### Antígenos compartidos específicos de los tumores

Estos antígenos son codificados por genes presentes en prácticamente todos los tejidos adultos, pero expresados por algunos tumores de distintos tipos histológicos. Los antígenos MAGE son específicos de los tumores, por ejemplo el antígeno MAGE 1 (antígeno 1 del melanoma), descubierto inicialmente en los melanomas aparece también en carcinomas de pulmón, hígado, estómago, esófago y vejiga urinaria. Por el momento se han descubierto 12 genes MAGE localizados en el cromosoma Xq. Se identifican también antígenos similares denominados GAGE, BAGE y

RAGE, en diversos tumores humanos. Como los antígenos MAGE se encuentran en muchos tumores es posible que puedan administrarse antígenos de forma inmunogénica a los pacientes con cáncer, con la idea de potenciar las células T específicas de estos antígenos.

Las mucinas son otro tipo de proteínas que pueden dar origen a AET. En algunos carcinomas pancreáticos, ováricos y mamarios, las células T citotóxicas son capaces de reconocer péptidos derivados de mucinas de la superficie celular anormalmente glucosiladas.

### Antígenos específicos de los tejidos

Estos antígenos se encuentran tanto en las células tumorales como en las normales. Tanto los melanocitos normales como las células del melanoma expresan tirosinasa. Las células T citotóxicas específicas pueden reconocer los péptidos derivados de esta enzima proteica que las moléculas HLA presentan sobre la superficie celular. Estas células T pueden destruir tanto a las células tumorales como a los melanocitos normales de la piel, en algunos pacientes la regresión espontánea del melanoma va acompañada de áreas locales de despigmentación como si las células T citotóxicas hubieran destruido a ambas células tumorales y melanocitos normales, por lo que ante un tratamiento de inmunización activa frente a los péptidos derivados de la tirosinasa hay que tener en cuenta que el ojo y el encéfalo contienen también melanocitos.

### Antígenos resultantes de mutaciones

Este tipo de antígenos derivan de las regiones de protooncogenes y de genes supresores del cáncer que sufren mutaciones en las células tumorales. Se han generado células T citotóxicas frente a varios de estos antígenos entre ellos péptidos derivados de los productos de los genes mutantes p53, K-ras, CDK4 y bcl-c-abl.

### Expresión excesiva de antígenos

Estos están formados por proteínas codificadas por genes que no están mutados, pero cuya expresión por el tumor es excesiva. A estos pertenecen la proteína c-erb-B. La erb-B2 es una proteína perteneciente a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico, parece demostrarse como una herramienta de pronóstico y predicción igualmente valiosa en el tratamiento de tumores de mama, pulmón, colon, etc., expresada en exceso por los carcinomas de mama

y ovario. Aunque existe en las células normales de estos órganos su expresión es por debajo del umbral necesario para ser reconocidas por los linfocitos T citotóxicos. Se trata de una proteína cuya amplificación/sobreexpresión está asociada a crecimiento tumoral agresivo y de mal pronóstico. Esta amenaza está siendo convertida en una oportunidad gracias al desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra dicha proteína, convertida así en diana terapéutica de nuevos fármacos. Antes de iniciar el tratamiento con dicho fármaco hay que examinar el tejido tumoral mediante inmunohistoquímica o hibridación *in situ*, para ver si hay o no sobreexpresión HER-2, lo que se ha hecho hasta ahora en la aparición de enfermedad metastásica.

### Antígenos virales

Las células T también pueden reconocer antígenos derivados de virus oncogénicos. El mejor ejemplo es el de los pépticos procedentes de la proteína E7 del VPH 16. Como este virus se encuentra en muchos carcinomas de cuello uterino las células T citotóxicas pueden lisar las células cancerosas.

### Otros antígenos tumorales

Los antígenos oncofetales o antígenos embrionarios, se expresan normalmente en los tejidos embrionarios pero no en los tejidos normales en los individuos adultos. Es probable que su expresión en algunos tipos de cánceres se deba a la pérdida de represión de determinados programas genéticos. Dentro de estos la alfa-fetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA).

Los antígenos de diferenciación son peculiares del estado de diferenciación en el que el cáncer se detiene. El CD10 (antígeno CALLA), un antígeno expresado en los linfocitos B durante sus primeras fases de diferenciación, aparece en las leucemias y linfomas de células B, el antígeno prostático específico se expresa en el epitelio prostático normal como canceroso, ambos son marcadores de diferenciación útiles para el diagnóstico de los tumores linfoides y prostático.

Uno de los descubrimientos oncológicos más importantes en los últimos 50 años sobre el cáncer de mama, ha sido la identificación de los receptores de estrógenos y de progesterona. Los pacientes con tumores que expresan estos receptores serán probablemente más beneficiadas de terapia hormonal que las pacientes negativas para estos mismos receptores (Forbes 1997).

### Diagnóstico precoz del cáncer

El diagnóstico precoz del cáncer es aquel que se realiza en estadios tempranos de la enfermedad. Es de gran importancia para el futuro del o de la paciente, ya que en estas etapas las conductas son menos agresivas y el pronóstico puede ser más favorable.

Este diagnóstico precoz a veces no es posible por la localización de algunas neoplasias que evolucionan asintomáticas y que prácticamente cuando se diagnostican ya se encuentran en estadios avanzados. Como ya se planteó, existen programas de tamizaje bien organizados como el programa de detección precoz de las neoplasias de cuello uterino que cubren la mayoría de las mujeres en riesgo, complementados por un buen diagnóstico, detección y tratamiento de las lesiones en etapa temprana, mediante el cual un gran número de las pacientes se diagnostican con lesiones de neoplasia intraepitelial cervical (NIC I, II y III), aunque es de señalar que esto no ha tenido influencia en la disminución de la tasa de mortalidad por este proceso, ya que de acuerdo a los estudios realizados por la Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC, International agency for the research of cancer), esta enfermedad ocupa el segundo lugar entre los tumores malignos de la población femenina.

Hay otras neoplasias que tienen programas para la detección de la enfermedad en estadio precoz como el cáncer de mama. Las lesiones *in situ* en la mama pueden asociarse a micro calcificaciones, las que pueden diagnosticarse mediante la mamografía y esto repercute en la curación de estas pacientes. Además es importante en el diagnóstico de esta neoplasia el autoexamen y el examen médico para determinar estas lesiones. El examen mediante tacto rectal, complementado con la realización del PSA (prostatic specific antigen) (el que se encuentra aumentado en la neoplasia intra prostática (PIN) y en el cáncer de próstata. En el cáncer de colon mediante la realización de colon por enema. El cáncer de pulmón puede ser detectado por Rx de tórax.

### Importancia del diagnóstico en esta etapa

Cuando por alguno de estos métodos el cáncer se diagnostica en etapas tempranas el tratamiento y pronóstico de los pacientes es mucho menos agresivo y favorable y muchos pacientes pueden incluso ser curados; por el contrario cuando se diagnostica en estadios avanzados generalmente la evolución y pronóstico de los pacientes es desfavorable y la muerte sobreviene en períodos cortos de tiempo, dependiendo de la localización, diferenciación y diseminación del proceso.

## Métodos y medios de diagnóstico

El diagnóstico histológico en la mayoría de los casos no es difícil, los dos extremos de benignidad-malignidad se realizan sin problema, sin embargo el diagnóstico es más difícil en los casos intermedios o "borderline", donde es importante la correlación clínico-patológica para llegar al diagnóstico con la mayor certeza y en los casos indiferenciados donde el diagnóstico debe completarse con otras técnicas diagnósticas para poder arribar a una conclusión diagnóstica. También para que se realice un buen diagnóstico la muestra debe ser adecuada, representativa y bien conservada. Otro método muy utilizado para el diagnóstico de los tumores es la aspiración con aguja fina, sobre todo en las lesiones fácilmente palpables como: mama, tiroides, ganglios linfáticos, tumores de partes blandas o dirigida mediante estudios imagenológicos en órganos profundos como: pulmón, suprarrenal, hígado etc. Esto ya se comentó en el capítulo 1, es una técnica muy utilizada sobre todo en las lesiones superficiales.

Las extensiones citológicas (Pap), es una técnica utilizada ampliamente para detectar las lesiones premalignas y malignas de cuello uterino, además se utiliza cuando se sospecha malignidad en: el carcinoma endometrial, broncogénico, próstata, vejiga y carcinoma gástrico, para la identificación de células tumorales. En los líquidos abdominal, pleural, articular y cefalorraquídeo. El estudio de las células facilita la evaluación pudiendo determinar mediante la observación de células aisladas o en pequeños grupos, la cohesión celular y las características de anaplasia que indican malignidad.

Aunque estos dos métodos siguen siendo los más utilizados en el diagnóstico del cáncer como se explicó anteriormente, constantemente se añaden nuevas técnicas de apoyo a los mismos, algunas más estudiadas y ampliamente utilizadas como la inmunohistoquímica y otras como los métodos moleculares abriéndose paso con rapidez.

## Inmunocitoquímica e inmunohistoquímica

En algunas neoplasias malignas es necesario determinar su variedad histológica y origen mediante técnicas que complementan el diagnóstico de rutina con hematoxilina y eosina. Se han utilizado en la clasificación de los tumores malignos indiferenciados, estos desde el punto de vista cito e histológico no conservan elementos de diferenciación lo que hace que el patrón cito arquitectural pueda corresponder con tumores de diferentes orígenes como: algunos carcinomas

anaplásicos, linfomas malignos, melanomas y sarcomas difíciles de diferenciar en ocasiones por las técnicas de rutina.

Cuando se van a seleccionar los anticuerpos para llegar a una conclusión diagnóstica es necesario elegir el panel de anticuerpos apropiado para cada caso y no elegir un solo anticuerpo, la selección del panel de anticuerpos (Ac), depende de una adecuada interpretación morfológica. Este método puede emplearse en diferentes especímenes tanto en el estudio de células (inmunocitoquímica) como en los tejidos (inmunohistoquímica).

Los estudios de inmunocitoquímica se pueden emplear en: citología exfoliativa, líquidos, improntas, biopsia pos aspiración con aguja fina (BAAF). El método puede ser utilizado en frotis secos al aire, fijados en alcohol o procesados en citocentrífuga.

Los anticuerpos (Ac) disponibles pueden ser policlonales o monoclonales, así mismo su sensibilidad y especificidad es variable; por otra parte la diferenciación de muchos tumores ofrece un amplio espectro, por eso es indispensable el uso de controles. Los anticuerpos monoclonales específicos han facilitado la identificación de productos celulares y marcadores de superficie sobre todo en los tumores malignos indiferenciados. Aunque ya se ha referido en el capítulo 1 y en el desarrollo del epígrafe correspondiente a los marcadores celulares.

En la clasificación de los tumores malignos indiferenciados. Se han utilizado:

Filamentos intermedios: Citoqueratina (CK) - En los carcinomas; desmina.- neoplasias de origen muscular.

En la clasificación de leucemias y linfomas. La inmunocitoquímica (en unión con la inmuno-fluorescencia) resulta también útil para la clasificación de los tumores de células T, B y del sistema mononuclear fagocitario.

Determinación del lugar de origen de los tumores metastásicos. Muchas veces el diagnóstico de la neoplasia se realiza por el estudio de las metástasis. En ocasiones resulta difícil determinar el origen de la neoplasia primaria, pero en algunos casos es difícil, en estos casos la detección inmunohistoquímica de antígenos específicos de tejidos u órganos permitirá identificar el origen del tumor como el antígeno prostático específico (carcinoma de próstata) y tiroglobulina (carcinoma de tiroides).

Detección de moléculas con significado pronóstico o terapéutico. Receptores de estrógenos y progesterona. En el cáncer de mama.

Cultivos de tejidos: Como se señaló en el capítulo 1, se han realizado algunos estudios en tumores de tejidos blandos en tumores fibroblásticos como: fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, liposarcomas, sarcoma sinovial. Liposarcoma. Cultivo al 27 día. En fases más avanzadas del cultivo, gran número de células poseen múltiples gotas lipídicas citoplásmicas, que les dan una morfología semejante a la de los lipoblastos (Fig. 6.21).

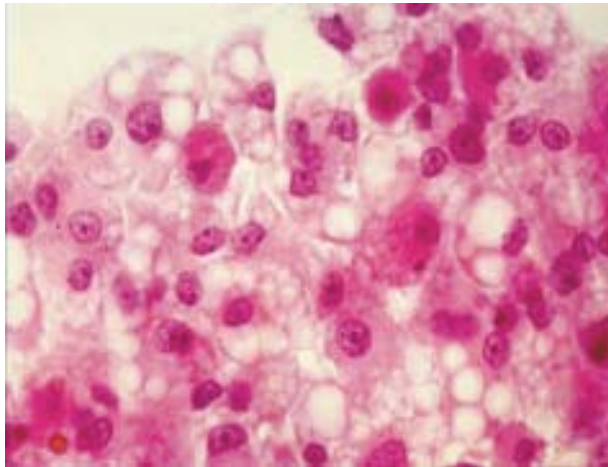


Fig. 6. 21. Cultivo de tejido. Liposarcoma.

**Morfometría:** Consiste en el análisis computarizado de imágenes microscópicas. A través de este análisis se puede realizar conteo de objetos (número de células positivas a una tinción, reacción o inmunohistoquímica; relación o porcentaje entre varios tipos de células), mediciones lineales (profundidad de invasión, microinvasión o invasión franca, índice de Breslow en melanomas, tamaño exacto del componente invasor en cáncer de mama), medidas exactas de tamaño y forma de los núcleos de una determinada población celular y sus variaciones y el análisis de la intensidad del color del núcleo en relación con contenido cromosómico.

**Hibridación in situ (ISH):** Es una técnica microscópica histoquímica, que permite la detección y localización de secuencias específicas de ADN o ARN en estructuras biológicas situadas sobre un portaobjetos. Del método ya se hizo referencia en el capítulo 1.

**Citometría de flujo:** Esta técnica permite el estudio de los ácidos nucleicos (ADN y ARN), el análisis de las propiedades inmunitarias celulares, la cuantificación de componentes celulares por anticuerpos específicos y el estudio del ciclo celular, brinda un análisis

objetivo siempre más profundo de las células y de sus constituyentes, con la posibilidad de comprender mejor la patología celular, facilitando la medición cuantitativa y rápida de varias características de las células como: los antígenos de membrana y el contenido en ADN.

La identificación de los antígenos de membrana mediante la citometría de flujo se utiliza ampliamente en la clasificación de las leucemias y los linfomas. Se sabe que existe una relación entre el contenido anormal de ADN y el pronóstico de distintos tipos de neoplasias malignas. En general parece que la aneuploidía se asocia a un peor pronóstico en el cáncer de mama en estadios precoces, en el carcinoma de vejiga urinaria, de pulmón, de próstata y colorrectal.

**Diagnóstico molecular.** Son varias las técnicas moleculares que se aplican al diagnóstico y en algunos casos al pronóstico de los tumores. Con anterioridad ya fueron relacionados algunos aspectos de vital importancia con relación al diagnóstico molecular y el cáncer.

- Diagnóstico de las neoplasias malignas. Estas técnicas son útiles para diferenciar las proliferaciones benignas (policlonales) de células T o B de las malignas (monoclonales). Es posible identificar las proliferaciones monoclonales B o T según reordenamientos clonales de sus genes de receptores de antígenos. Neoplasias hematopoyéticas (leucemias y linfomas) se asocian a translocaciones específicas que activan a los oncogenes. La detección molecular de las translocaciones es muy útil en el diagnóstico de algunos sarcomas.
- Pronóstico de los tumores malignos. La amplificación del gen N-myc y las deleciones de 1p constituyen factores de mal pronóstico en los pacientes con neuroblastoma.
- Detección de la enfermedad residual mínima. La detección de las transcripciones bcr-c-abl con PCR proporciona una medida de las células leucémicas residuales en los pacientes con leucemia mieloide crónica tratada. Las mutaciones específicas de K-ras en las muestras de heces de los pacientes tratados de carcinoma de colon permiten detectar la posible recidiva del tumor.
- Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer. Las mutaciones de varios genes en la línea germinal como: BRCA1, BRCA2 y el protooncogén RET se asocian a riesgo alto de determinados cánceres.

## Cáncer avanzado

**Neoplasias más importantes en nuestro medio. Caracteres generales de estas neoplasias. Factores de riesgo. Prevención**

### Neoplasia de Pulmón

Estas neoplasias engloban los procesos de los bronquios, del parénquima y de la pleura, siendo de mayor importancia las neoplasias de los bronquios, en especial los carcinomas del epitelio bronquial. Es el tumor visceral maligno más frecuente en los varones, representa la tercera parte de los fallecidos por cáncer en el hombre, aunque en los últimos tiempos se ha incrementado en la mujer, lo que para algunos autores está en relación con el incremento del hábito de fumar en este sexo. Afecta con mayor frecuencia las edades entre los 40 y 70 años, siendo más afectadas la sexta y séptima décadas de la vida.

### Etiopatogenia

**Consumo de tabaco.** Su relación depende fundamentalmente de la cuantía del consumo diario de tabaco (más frecuente en fumadores de cigarrillos); la tendencia a inhalar el humo y la duración del hábito de fumar. Los fumadores desarrollan alteraciones atípicas e hiperplasias epiteliales. Entre las sustancias cancerígenas que se han encontrado en el humo del tabaco, se encuentran: (hidrocarburos aromáticos policíclicos como el (benzo[alfa]pireno) y los agentes promotores, como los derivados del fenol. También se han encontrado elementos radioactivos como: (polonio-210, carbono-14, potasio-40) y otros contaminantes como arsénico, níquel, mohos y aditivos.

**Riesgos industriales.** Radiaciones, el uranio, amianto, níquel, cromatos, carbón, gas mostaza, arsénico, berilio y hierro, trabajadores de periódicos, minas de oro y las personas que trabajan con halo éter.

**Contaminación atmosférica.** La contaminación atmosférica por radón, sobre todo en locales cerrados o en viviendas ubicadas donde existe este producto en el suelo.

**Factores Genéticos.** La observación ocasional de grupos familiares ha sugerido que existe una predisposición genética.

**Cicatrices.** A veces se localiza en las proximidades de una cicatriz y se le ha denominado cáncer cicatricial. Estos tumores se asocian fundamentalmente a las cicatrices producidas en zonas de infartos

antiguos, cuerpos extraños de metal, heridas e infecciones granulomatosas como la tuberculosis.

### Clasificación

Las lesiones pulmonares según la Clasificación de la OMS, 1999 se clasifican como sigue a continuación.

1. Tumores epiteliales.
  - 1.1. Benignos:
    - 1.1.1. Papilomas:
      - 1.1.1.1. Papiloma de células escamosas: Exofítico. Invertido;
        - 1.1.1.2. Papiloma glandular;
        - 1.1.1.3. Papiloma de células escamosas mixtas.
      - Glandular:
        - 1.1.2. Adenomas;
          - 1.1.2.1. Adenoma alveolar;
          - 1.1.2.2. Adenoma papilar;
          - 1.1.2.3. Adenomas tipo glándulas salivares: (Adenoma de glándulas mucosas. Adenoma pleomórfico. Otros);
            - 1.1.2.4. Cistadenoma mucinoso;
            - 1.1.2.5. Otros.
        - 1.2. Lesiones preinvasivas:
          - 1.2.1. Displasia escamosa/carcinoma in situ;
          - 1.2.2. Hiperplasia adenomatosa atípica;
          - 1.2.3. Hiperplasia de células endocrinas pulmonar idiopática difusa.
    - 1.3. Malignas:
      - 1.3.1. Carcinoma de células escamosas;
        - 1.3.1.1. Papilar;
        - 1.3.1.2. Células claras;
        - 1.3.1.3. Células pequeñas;
        - 1.3.1.4. Basaloide
      - 1.3.2. Carcinoma de células pequeñas;
        - 1.3.2.1. Carcinoma de células pequeñas combinado
      - 1.3.3. Adenocarcinoma;
        - 1.3.3.1. Acinar;
        - 1.3.3.2. Papilar;
        - 1.3.3.3. Carcinoma bronquialveolar:
          - 1.3.3.3.1. No mucinoso (Clara/neumocito tipo II);
          - 1.3.3.3.2. Mucinoso;
            - 1.3.3.3.3. Mixto mucinoso y no mucinoso o tipo células intermedias;
        - 1.3.3.4. Adenocarcinoma sólido con mucina;
        - 1.3.3.5. Adenocarcinoma con subtipos mixtos;
        - 1.3.3.6. Variantes:
          - 1.3.3.6.1. Adenocarcinoma fetal bien diferenciado;
          - 1.3.3.6.2. Adenocarcinoma mucinoso (coloide);
          - 1.3.3.6.3. Cistadenocarcinoma mucinoso;

- 1.3.3.6.4. Adenocarcinoma células en anillo de sello;
  - 1.3.3.6.5. Adenocarcinoma de células claras].
  - 1.3.4. Carcinoma de células grandes:
    - 1.3.4.1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes;
      - 1.3.4.1.1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado);
    - 1.3.4.2. Carcinoma basaloide;
    - 1.3.4.3. Carcinoma como linfoepitelioma;
    - 1.3.4.4. Carcinoma de células claras;
    - 1.3.4.5. Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide
  - 1.3.5. Carcinoma adenoescamoso
  - 1.3.6. Carcinoma con elementos sarcomatoides o sarcomatosos pleomórficos:
    - 1.3.6.1. Carcinomas con células en huso y o células gigantes;
      - 1.3.6.1.1. Carcinoma pleomórfico;
      - 1.3.6.1.2. Carcinoma células en huso;
      - 1.3.6.1.3. Carcinoma células gigantes];
    - 1.3.6.2. Carcinosarcoma
    - 1.3.6.3. Blastoma pulmonar;
    - 1.3.6.4. Otros.
  - 1.3.7. Tumor Carcinoide:
    - 1.3.7.1. Carcinoide típico;
    - 1.3.7.2. Carcinoide atípico
  - 1.3.8. Carcinomas tipo de glándula salival:
    - 1.3.8.1. Carcinoma mucoepidermoide;
    - 1.3.8.2. Carcinoma adenoideo quístico;
    - 1.3.8.3. Otros
  - 1.3.9. Carcinoma inclasificables.
2. Tumores de tejidos blandos:
- 2.1. Tumor fibroso localizado;
  - 2.2. Hemangioendotelioma epiteliode;
  - 2.3. Blastoma pleuropulmonar;
  - 2.4. Condroma;
  - 2.5. Pseudotumor fibroso calcificado de la pleura;
  - 2.6. Tumor miofibroblástico peribronquial congénito;
  - 2.7. Linfangiomatosis pulmonar difusa;
  - 2.8. Tumor de células redondas pequeñas desmoplástico;
  - 2.9. Otros
3. Tumores Mesoteliales
- 3.1. Benigno:
    - 3.1.1. Tumor adenomatoide
  - 3.2. Maligno:
    - 3.2.1. Mesotelioma epiteliode;
    - 3.2.2. Mesotelioma sarcomatoide;
      - 3.2.2.1. Mesotelioma desmoplástico;

- 3.2.3. Mesotelioma bifásico;
  - 3.2.4. Otros
4. Tumores misceláneos:
- 4.1. Hamartoma;
  - 4.2. Hemangioma esclerosante;
  - 4.3. Tumor de células claras;
  - 4.4. Neoplasias de células germinales:
    - 4.4.1. Teratoma maduro o inmaduro,
    - 4.4.2. Tumor de células germinales maligno;
  - 4.5. Timoma;
  - 4.6. Melanoma;
  - 4.7. Otros
5. Enfermedad linfoproliferativa:
- 5.1. Neumonía intersticial linfoide;
  - 5.2. Hiperplasia linfoide nodular;
  - 5.3. Linfoma de Células B marginal de bajo grado del tejido linfoide asociado a mucosa.;
  - 5.4. Granulomatosis linfomatoide
6. Tumores secundarios
7. Tumores inclasificados
- 8- Lesiones parecidas a tumores
- 8.1. Tumor lets;
  - 8.2. Nódulos meningoteliodes múltiples;
  - 8.3. Histiocitosis de células de Langerhans;
  - 8.4. Pseudotumor inflamatorio (tumor miofibroblástico inflamatorio);
  - 8.5. Neumonía organizada;
  - 8.6. Tumor amiloide;
  - 8.7. Granuloma hialinizante;
  - 8.8. Linfangioleiomiomatosis;
  - 8.9. Hiperplasia neumonítica micronodular multifocal;
  - 8.10. Endometriosis;
  - 8.11. Pólipo inflamatorio bronquial;
  - 8.12. Otros

Las 4 variedades de neoplasias malignas más frecuentes son: carcinoma epidermoide (25 al 40 %); adenocarcinoma (25 al 40 %); carcinoma indiferenciado de células pequeñas (20 al 25 %) y carcinoma indiferenciado de células grandes (10 al 15 %).

**Caracteres y evolución clínica.** Es una neoplasia muy insidiosa y agresiva, más frecuente en el sexto decenio de la vida. Las principales manifestaciones son: Tos con expectoración, pérdida de peso, dolor torácico y disnea. No es raro que el tumor se descubra por alguna manifestación de diseminación metastásica fundamentalmente en cerebro. El pronóstico es malo en la mayoría de los pacientes, siendo la supervivencia global pese a los tratamientos utilizados de un 9 % a los 5 años, el carcinoma epidermoide y el

adenocarcinoma tienen un pronóstico algo mejor que las variantes indiferenciadas, los que suelen estar en fase avanzada en el momento del diagnóstico. Los pacientes con carcinomas indiferenciados de células pequeñas sobreviven entre 6 a 17 semanas si no se tratan.

El diagnóstico se realiza por estudios radiológicos, exámenes citológicos del esputo, ya que muchas de estas neoplasias descaman células que se obtienen con la expectoración sobre todo las que se localizan centralmente, es importante que se realice una buena obtención de la muestra para que la investigación pueda ser de utilidad, la broncoscopia flexible permite que en las lesiones de localización central se puedan obtener muestras para estudio histológico o estudios citológicos de lavados y cepillados bronquiales, en las lesiones periféricas se puede realizar la punción aspirativa con aguja fina de la masa tumoral, orientada con estudios ultrasonográficos lo que puede facilitar el diagnóstico.

Se han utilizado diferentes tratamientos los tumores solitarios, localizados y menores de 4 cm de diámetro, la resección quirúrgica consigue hasta un 40 % de supervivencia a los 5 años en los diagnosticados como carcinoma epidermoide y de 30 % en los diagnosticados como adenocarcinomas y carcinoma de células grandes. Son utilizados otros tratamientos como: Las radiaciones y la quimioterapia. Estos son más efectivos en el carcinoma de células pequeñas, aunque la mayor parte de los pacientes tienen metástasis a distancia cuando se hace el diagnóstico.

"Desde el punto de vista de la actitud terapéutica a adoptar sigue siendo fundamental la segregación de los carcinomas pulmonares en 2 grupos distintos":

Carcinomas pulmonares microcíticos y no microcíticos. (Citología)

Teniendo en cuenta la relación entre el estadio de la neoplasia y la supervivencia se plantea a los 5 años que:

Los carcinomas de células no pequeñas (no microcíticos)

I-47 %, II-26 %, III-8 %, IV-2 %

Carcinomas de células pequeñas (microcíticos)

I-20 %, II-15 %, III-8 %, IV-1 %

### Tumores pulmonares epiteliales malignos

Desde el punto de vista citológico las principales variedades de neoplasias de pulmón se caracterizan por las siguientes alteraciones (Fig. 6.22).

#### Carcinoma de Células Escamosas

El extendido muestra células grandes, achatadas, pleomórficas frecuentemente aisladas, citoplasma denso, eosinófilo, con límites bien definidos; ocasionalmente, citoplasma cianófilo, núcleo hiper cromático, irregular, angulado, que exhibe cromatina gruesa, eventualmente presencia de perlas córneas, ocasionalmente células en forma de fibras o renacuajo. Fondo necrótico, pudiéndose identificar algunas células fantasma.

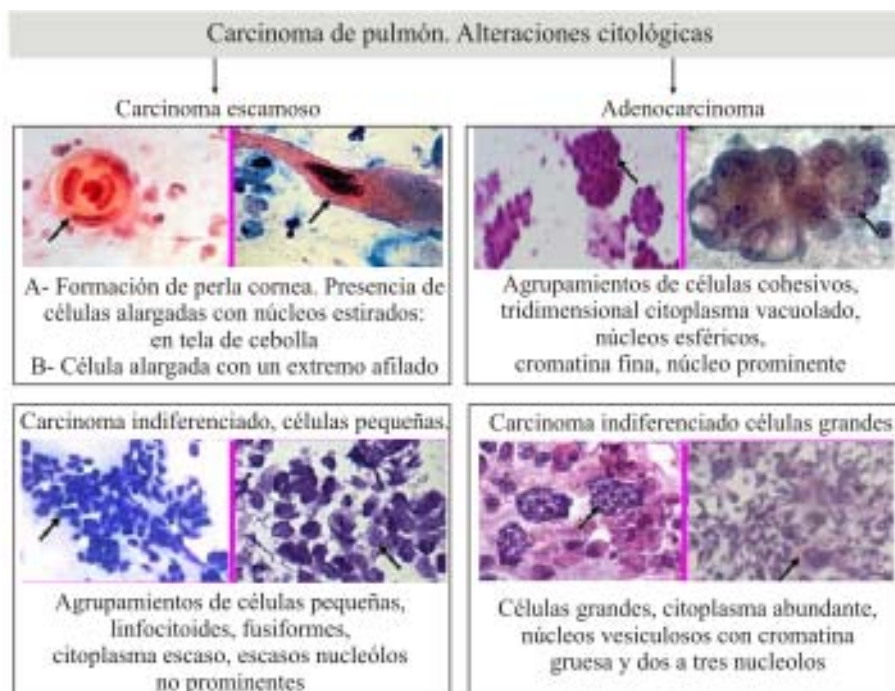


Fig. 6.22. Alteraciones citológicas de las variedades más frecuentes de carcinoma de pulmón.

## Adenocarcinomas

Agrupamientos cohesivos de células que se disponen de forma tridimensional. Células uniformes, citoplasma finamente vacuolados y cianófilo, núcleos esféricos, algo regulares, con discretas variaciones de tamaño. Cromatina fina y nucléolos prominentes.

### Adenocarcinomas bronquioloalveolares

Células con dimensiones reducidas, citoplasma ligeramente vacuolado y núcleo esférico u oval, con cromatina finamente granular, nucléolos no visibles fácilmente, algunas células recuerdan los macrófagos, siendo el diagnóstico diferencial a veces difícil.

### Carcinoma indiferenciado de células pequeñas

Agrupamientos de células pequeñas linfocitoides, fusiformes y células intermedias, diseminadas por todo el extendido; algunas células aisladas, citoplasma escaso, núcleo esférico u oval, cromatina finamente granular y densa (sal con pimienta), escasos nucléolos no prominentes.

### Carcinoma indiferenciado de grandes células

Células con grandes dimensiones, citoplasma abundante y frecuentemente cianófilas, núcleos vesiculosos con cromatina gruesa y con 2 a 3 nucléolos evidentes. Diagnóstico de exclusión para carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas poco diferenciados.

## Morfología

Predominan en el pulmón derecho en una proporción 6:4, en los lóbulos superiores y dentro de ellos en el segmento anterior, le siguen los lóbulos inferiores, lóbulo medio y la llingula. Con respecto a su localización se dividen en 2 grupos centrales y periféricos. Los centrales se localizan en los grandes bronquios y en los bronquios hasta la cuarta generación, generalmente alrededor del hilio. Los periféricos se originan en los bronquios de quinta generación. La mayoría de los carcinomas de pulmón son broncogénos y estos están representados por las siguientes variedades histológicas: carcinoma escamoso; carcinoma indiferenciado de células pequeñas; adenocarcinoma; y carcinoma indiferenciado de células grandes.

Macroscópicamente. Son tumores de diversos tamaños, pueden ser pequeños al principio y aparecer como un engrosamiento bronquial, si está en el hilio engruesa marcadamente la zona como una masa que

obstruye la luz e infiltra la pared, posteriormente se propaga al parénquima, de color blanquecino, con áreas de hemorragia, friable, pueden tener áreas de necrosis, en algunos casos ulcerarse y cavitarse. Si obstruyen el bronquio el aire no puede pasar. Si se extienden a la pleura, se acompañan de derrame pleural. Generalmente los carcinomas escamosos e indiferenciados de células pequeñas tienen localización central, mientras que los adenocarcinomas se localizan en la periferia del pulmón.

Lo más importante al hacer el diagnóstico es diferenciar las células por su tamaño en dos grandes grupos: los carcinomas indiferenciados de células pequeñas o carcinomas microcíticos y los carcinomas no microcíticos que incluyen: el carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma indiferenciado de células grandes, su importancia estriba en que la terapéutica en estos dos grupos de neoplasias es diferente.

Carcinoma Escamoso. Esta variedad histológica se caracteriza por la formación de globos córneos, la presencia de puentes intercelulares y la queratinización individual celular, acompañada anaplasia celular con mitosis atípicas frecuentes.

Metastizan a ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado etc. Es la variedad que más se relaciona con el hábito de fumar.

### Carcinoma Indiferenciado de células pequeñas

Se caracteriza por la presencia de células pequeñas combinadas de aspecto linfocitoide, fusiformes y con algunas células más grandes.

Adenocarcinoma. Este es el tipo histológico más frecuente en no fumadores en algunos países y el más prevalente en varones jóvenes y mujeres. Mayor frecuencia de los patrones mixtos. Se caracteriza por la formación de estructuras glandulares con diferentes grados de diferenciación. Se pueden observar otras variedades con formación de papilas (papilares) y con secreción mucosa denominados adenocarcinoma mucoproducción.

Carcinoma indiferenciado de células grandes. Se plantea que en muchas ocasiones provienen de un carcinoma escamoso o un adenocarcinoma que se ha indiferenciado, en ellos observamos la presencia de células grandes y gigantes (Fig. 6.23)

## Tumores pulmonares epiteliales malignos

Existen algunas características aplicadas a la clasificación microcíticos y no microcíticos se señalan algunas de las características de los microcíticos.





Fig. 6.23. Clasificación de las neoplasias de pulmón de origen broncogénico.

### Carcinoma microcítico

Desaparece de la nueva clasificación la variante de células intermedias.

Se considera únicamente la variante de carcinoma microcítico combinado cuando >10 % del tumor presenta ese segundo subtipo histológico.

### Rasgos morfológicos característicos

Cromatina en sal y pimienta, Sin nucléolo

Amoldamiento nuclear, 2 tipos celulares "efecto Azzopardi", filamentos de cromatina en citología, etc.

**Evolución.** La evolución del carcinoma broncogénico se produce habitualmente en las siguientes formas anatomoclínicas. La obstrucción bronquial con atelectasia y procesos neumónicos secundarios, la forma pleural con derrame e infiltración difusa de esta estructura, la forma nodular parenquimatosa localizada, la infiltración bronquial y diseminación hacia el hilio y mediastino, la forma extrapulmonar, en que el tumor primitivo es pequeño y se hace evidente una metástasis, ya sea dentro del tórax o fuera de él, y por último, la forma mixta, en que están presentes dos o más de las formas señaladas.

Las metástasis a distancia del carcinoma pulmonar, se producen en el cerebro, las suprarrenales, el hígado y los huesos, así como en los ganglios cervicales, axilares y abdominales.

**Neoplasia de mama.** Los carcinomas de la mama constituyen los procesos malignos de las estructuras epiteliales de la mama, acinos lobulillares y conductos.

Mundialmente el cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres. Tiene su pico de incidencia entre los 45 y 55 años. La mitad de los casos se localizan en el cuadrante supero externo de la mama, y con frecuencia son bilaterales.

Etiopatogenia.

**Factores genéticos.** Existe una predisposición genética, los antecedentes familiares representan un factor de riesgo, por herencia, en muchas pacientes de un gen autosómico dominante, se pueden ver mutaciones esporádicas de un gen p53.

**Factores hormonales.** El exceso de estrógenos endógenos, es decir el desequilibrio hormonal desempeña un papel importante por ejemplo: duración elevada de la vida reproductora, nuliparidad, y edad avanzada cuando se tiene el primer hijo implican una mayor exposición a los picos de estrógenos que aparecen durante el ciclo menstrual. Los tumores funcionantes de ovario que elaboran estrógenos se asocian al cáncer de mama. El epitelio normal de la mama tiene receptores para estrógenos y progesterona. Estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama.

**Factores ambientales.** Diversos aspectos de la dieta en particular la dieta con grasas saturadas, el consumo de una elevada ingestión calórica, consumo de carnes rojas, leche y productos lácteos y sacarosa. Por lo contrario en esta neoplasia algunos hábitos alimentarios sugieren un efecto protector como: cier-

tos vegetales, frutas, pescado, fibra, vitamina B12 y folato, varios fitoestrógenos, licopeno y grasas poliinsaturadas.

Algunos estudios han sugerido el consumo de café y de alcohol relacionado con esta neoplasia, aunque existen retractores a esta teoría. Se plantea la infección por un virus análogo en el cáncer de mama, clasificado como un retrovirus. Existe la preocupación de ciertos contaminantes ambientales como los pesticidas órgano clorado, que pueden producir efectos estrogénicos en el ser humano.

### Clasificación de los tumores mamarios

**Benignos:** lipoma; hamartoma; adenoma tubular; adenoma de la lactancia; adenoma apocrino; fibroadenoma; fibroadenoma juvenil; tumor filodes benigno; Adenoma del pezón. P. florida; papiloma intraductal; otros tumores mesenquimales (raros).

**Malignos:** Carcinoma ductal in situ; carcinoma ductal infiltrante; carcinoma ductal con enfermedad de Paget; carcinoma ductal papilar; carcinoma lobulillar insitu; carcinoma lobulillar infiltrante; carcinoma medular; carcinoma mucinoso coloide; carcinoma tubular; carcinoma secretorio (juvenil); carcinoma apocrino; carcinoma metaplásico; carcinoma con células gigantes osteoclasticas; carcinoma quístico; carcinoma con diferenciación endocrina; carcinoma rico en glucógeno; carcinoma rico en lípidos; carcinoma cribiforme invasor; carcinoma inflamatorio; carcinoma oculto con metástasis axilares; carcinoma adenoide quístico.

Tumores no epiteliales: Tumor filodes maligno; linfoma; angiosarcoma, etc.

De estas neoplasias las variedades que se observan con mayor frecuencia son las que se relacionan a continuación:

Carcinoma no infiltrante o in situ.

Carcinoma intraductal. Comedocarcinoma, cribiforme.

Carcinoma lobulillar in situ.

Carcinoma infiltrante.

Carcinoma ductal infiltrante.

Carcinoma lobulillar infiltrante

Otros. Carcinoma tubular, coloide, medular, papilar.

### Aspectos citológicos

Las principales características de malignidad en los frotis de la biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) se relacionan a continuación: celularidad abundante en grupos irregulares, tridimensionales, con células que

se desprenden de los bordes y elementos sueltos ("disgregación"). En tumores escirrosos, es decir con marcada desmoplasia, la celularidad puede ser muy escasa, e incluso proporcionar, repetidamente, "material insuficiente". Los núcleos son grandes, están amontonados, y presentan amoldamientos entre ellos. La atipia es variable, pero hay polimorfismo y anisonucleosis, núcleos de cromatina gruesa y nucléolos. Puede haber multinucleaciones y un número muy variable de mitosis, a veces atípicas.

El citoplasma a veces es vacuolado y está mal definido. El fondo suele ser sucio, serohemorrágico, necrótico o inflamatorio. Normalmente, no debe haber mioepitelio ni grupos "benignos". Es un rasgo muy fiable de malignidad la existencia de grupos de estroma adiposo adheridos a grupos con atipia citológica. Como norma general, se puede considerar como muestra mínima seis grupos epiteliales cohesivos, cada uno de ellos con un mínimo de cinco células ductales.

Evidentemente, es necesario reconsiderar estas limitaciones cuando se valoran mamas muy fibrosas, nódulos fibroadiposos o la punción de un quiste, que, lógicamente, no proporcionan, normalmente, los grupos epiteliales que la norma pretende controlar. Con la PAAF se pueden lograr tres objetivos: 1- establecer la malignidad, 2- identificar el tipo histológico, y 3- estudiar factores pronósticos.

Por lo que se refiere al tipo histológico, puede ser muy difícil de establecer, y es poco relevante si se va a proceder a una resección quirúrgica de la lesión. Entre los factores pronósticos puede ser muy bien establecido el grado nuclear, y es posible emplear el material de punción para estudiar factores de proliferación, grupos genéticos y comportamiento hormonal; datos que normalmente se estudian en el material de biopsia, más abundante. La mayor utilidad se enfoca, por tanto, a establecer el carácter de la lesión, y para ello, la malignidad del frotis tiene criterios establecidos.

**Carcinoma ductal infiltrante**, constituye un 50 % de las lesiones de la mama en forma pura, y un 20 % como parte de un tipo histológico mixto (con carcinoma tubular, lobulillar, mucinoso, etc): Las características citológicas del carcinoma ductal infiltrante de mama son: celularidad abundante en grupos y en elementos sueltos; tridimensionalidad en los grupos, con células desprendidas en sus bordes; celularidad monomorfa, células de talla variable, con bordes angulosos y moldeamientos o verdaderas Fig.s de "canibalismo"; aumento en la relación núcleo-citoplasma; atipia nuclear franca, con anisocariosis, cromatina gruesa y

nucléolos prominentes, multinucleación y mitosis; citoplasmas mal definido, a veces vacuolado; fondo sucio, serohemorrágico, necrótico o inflamatorio ausencia de células mioepiteliales; grupos de estroma adiposo adherido a grupos tumorales; en las formas mixtas, grupos de la porción no ductal. No se debe hacer un diagnóstico de malignidad en presencia de núcleos desnudos. No se debe hacer un diagnóstico de malignidad en ausencia de células malignas aisladas (Koss).

Se pueden reconocer otras variedades como: las lesiones con crecimiento **comedocarcinoma** (carcinoma intraductal de alto grado). Extensiones con fondo necrótico e inflamatorio. Pequeños fragmentos y células sueltas claramente malignas. Calcificación ocasional. Los carcinomas ricos en lípidos muestran una celularidad con citoplasmas amplios y claros y núcleos rechazados a la periferia de la célula. El carcinoma cribiforme presenta grupos tridimensionales con espacios redondeados vacíos en su interior.

En el **carcinoma lobulillar** (10 % de los cánceres de mama), la celularidad es más pequeña, en conglomerados densos, "tubos" celulares e hileras. Los núcleos son algo más pequeños y uniformes, y abundan los núcleos desnudos. Son muy frecuentes las vacuolas intracitoplásmicas (hay una variante en que casi todas las células presentan vacuola grande PAS+ y núcleo rechazado: carcinoma de células en "anillo de sello"). Las células en "anillo de sello" sin clara vacuola citoplasmática son más propias de un carcinoma ductal.

En el **carcinoma medular** (1-6 %). El estroma escaso, los conglomerados son más laxos, sincitiales y con abundantes células aisladas. Son células grandes. Márgenes mal definidos, citoplasma frágil. Núcleos grandes, sueltos, muy atípicos, cromatina gruesa, varios nucléolos prominentes. El fondo suele tener abundantes linfocitos y células plasmáticas.

El carcinoma **coloide** de mama (2,5 %), presenta fondo mucoso (mucina extracelular) muy abundante y filamentosa, en las preparaciones se observa como un material metacromático de color rojo con PAS, verdosa tenue con el PAP y de color magenta con el Diff-Quik, entre la que destacan grupos de epitelio compactos y redondeados, células tumorales con escasa atipia, núcleo redondeado y citoplasma amplio y eosinófilo, a veces vacuolado, ocasionalmente en anillo de sello.

El carcinoma **papilar**, es una lesión rara (1-2 %) fácil de sospechar en citología. Tiene abundante celularidad en conglomerados muy grandes y muy densos, con bordes marcados, en empalizada, y eje fibrovascular central. Células sueltas o fragmentos celulares. La celularidad presenta cromatina gruesa y

atipia leve o moderada. El fondo es muy hemático y hay histiocitos con hemosiderina, además, con frecuencia, se observa calcio. Precisa diferenciación de las lesiones papilares atípicas, en las que hay mioepitelio, más uniformidad nuclear, así como epitelio apocrino y células espumosas.

Quizá la lesión más difícil de identificar como carcinoma sea la forma tubular (2 %), ya que la atipia es muy escasa. La celularidad se encuentra conformando "**tubos**" rectos o doblados, con sus extremos angulados. La celularidad de los tubos es muy densa y los núcleos presentan cromatina borrosa, mal definida. El fondo de las muestras carece del mioepitelio característico del frotis "benigno". Como diagnóstico diferencial, el adenoma tubular presenta los grupos más placulares y acinares que tubulares.

Igualmente raro es el **carcinoma apocrino**, caracterizado por células aisladas o en pequeños grupos, de citoplasma amplio y granular, azulado, de borde mal definido. Hay anisonucleosis marcada, núcleos voluminosos, cromatina gruesa y nucléolo prominente, en un fondo con mayor o menor componente necrótico. Necesita ser diferenciado del epitelio apocrino benigno procedente de quistes, que descama en placas más uniformes sobre un fondo seroso. Cuando forma parte de un cuadro más complejo, como es una mastopatía fibroquística, presenta un fondo con mioepitelio, sin necrosis y con epitelio ductal benigno

### Tumor Filodes

Son lesiones que pueden alcanzar un gran tamaño, y cuya benignidad o malignidad es difícil de confirmar incluso con material histológico, por lo que la citología tiene un importante reto en este campo.

Frotis: placas de epitelio muy similares a las del fibroadenoma, con mioepitelio, y placas de estroma. Cuanto más estroma y mayor anaplasia haya en él, las posibilidades de que la lesión sea maligna son más altas. A veces se asocia atipia del epitelio glandular (Fig. 6.24).

## Morfología

### Carcinoma intraductal (comedocarcinoma)

Histológicamente. Se caracteriza por la presencia de grupos sólidos de células malignas de alto grado con necrosis en la parte central del cúmulo celular. Con frecuencia en la zona de necrosis se observan calcificaciones. Son frecuentes la fibrosis periductal concéntrica y la inflamación crónica.

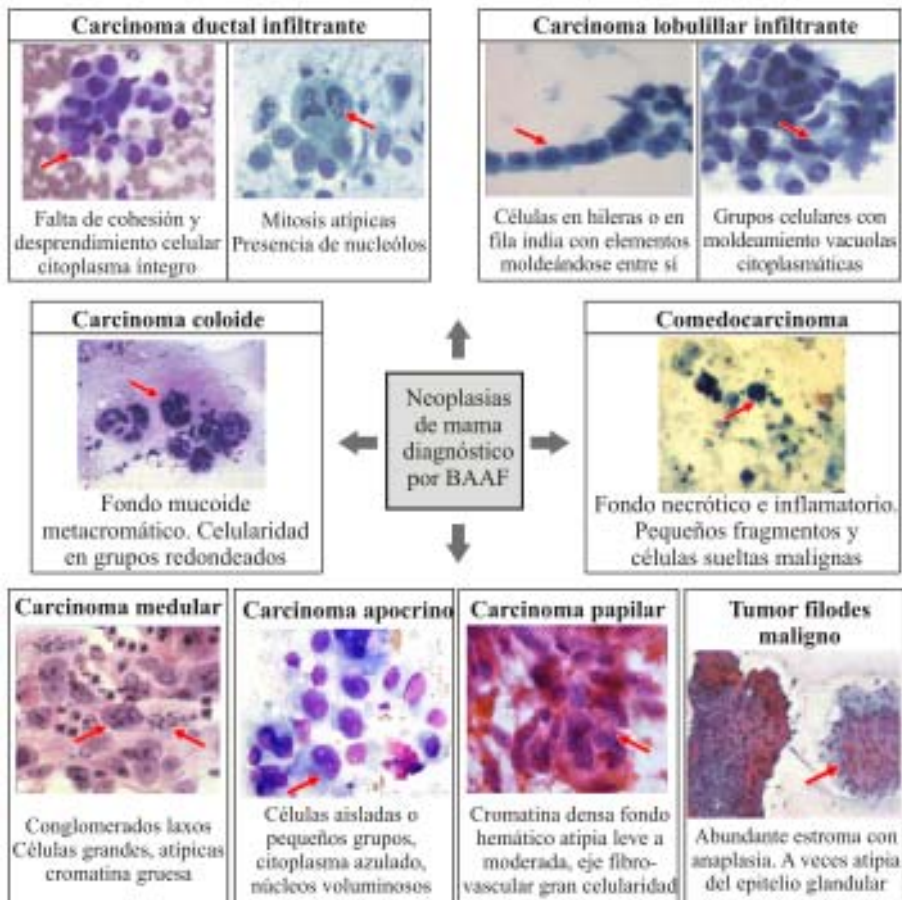


Fig. 6.24. Alteraciones de las neoplasias de mama en muestras obtenidas mediante BAAF.

**Carcinoma lobulillar in situ**

Histológicamente. Se caracteriza por una proliferación de células monomorfas, pequeñas, con escaso citoplasma, núcleos redondeados, regulares, sin nucléolos, que distienden los conductos terminales y los acinos lobulillares, células mioepiteliales presentes. A veces presentan crecimiento en trébol con dos tipos celulares.

**Carcinoma ductal infiltrante**

Macro. Nódulos duros, mal delimitados, que miden entre 1 a 4-5 cm de diámetro, adherido a planos profundos, fijo, en casos más avanzados se observa retracción de la piel, del pezón, y se pueden observar áreas ulceradas. Al corte de color grisáceo amarillento con estrías amarillas, consistencia dura, al cortarlo da sensación de arenilla.

Micro. Células malignas formando túbulos, cordones, nidos sólidos, masas anastomosadas y proliferación de tejido conectivo. Mitosis anormales.

Carcinoma lobulillar infiltrante. Puede ser bilateral y multicéntrico. Macroscópicamente el tumor es

elástico y mal delimitado, de color blanco rosado, con zonas amarillentas, superficie externa áspera, al corte lisos, con áreas finamente granulares de color café marrón. En el estudio histológico se observan filas de células tumorales infiltrantes, con frecuencia constituidas por una sola célula en hilera o en forma de fila india dispersas en la matriz fibrosa.

**Carcinoma medular de mama**

Macro. Miden de 2 a 3 cm a veces masas de aspecto carnosas grandes, consistencia blanda, bien delimitada. Histológicamente constituidos por grupos de células sólidas de tipo sincitial grandes con núcleo vesicular y nucléolo prominente y moderado a intenso infiltrado linfoplasmocitario alrededor del de las células tumorales.

**Carcinoma Coloide (mucinoso)**

Macroscópicamente. Este tumor es extremadamente blando y tiene consistencia y el aspecto de la gelatina, color gris azulado pálido, puede estar bien delimitado y simular una lesión benigna. En el estudio

histológico se observan grandes lagos de mucina amorfa casi translúcida con pequeños islotes de células neoplásicas aisladas o formando pequeñas glándulas.

**Carcinoma tubular**

Histológicamente. Están constituidos solamente por túbulos algunos de los cuales muestran un aspecto angulado y carecen de células mioepiteliales, las células tumorales están en contacto directo con el estroma por lo que con una coloración de PAS se hace evidente la ausencia de membrana basal lo que facilita el diagnóstico diferencial con algunas lesiones esclerosantes benignas.

**Carcinoma papilar**

**Histología.** Son tumores con una arquitectura papilar, estas papilas se caracterizan por ser más largas que anchas, ramificadas y complejas.

**Enfermedad de Paget de mama.** La enfermedad de Paget es una forma de carcinoma ductal in situ que

se extiende desde los conductos del pezón hasta la piel del pezón y la areola. La característica histológica es la infiltración de la epidermis por células malignas, denominadas células de Paget que son células grandes, con citoplasma amplio claro y núcleos pleomórficos (Fig. 6.25).

**Evolución.** La evolución natural del carcinoma de mama es la de diseminarse a los ganglios regionales de la axila, los supraclaviculares y posteriormente al pulmón, los huesos, el hígado, el cerebro, etc. Este proceso varía según el tipo de tumor, según su hormono dependencia, y la etapa en que se realiza el diagnóstico. Cuanto más pequeño es el tumor al ser operado, mejor es el pronóstico, pero en tumores muy sensibles a las hormonas un diámetro pequeño puede coincidir con una diseminación metastásica.

La hormono dependencia tiene gran significación en la evolución y terapéutica de las neoplasias de la mama y en múltiples centros oncológicos se estudia exhaustivamente en cada tumor su sensibilidad a diferentes hormonas, que no son solamente los estrógenos,

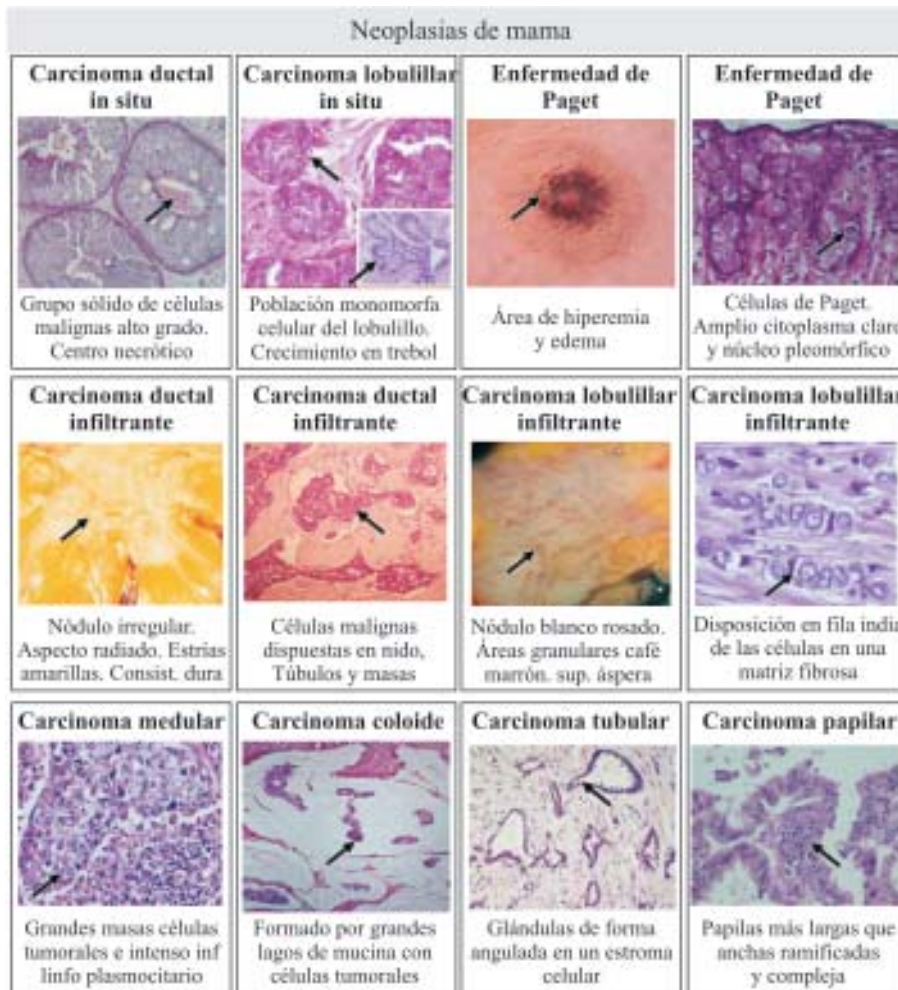


Fig. 6. 25. Neoplasia de mama. Alteraciones morfológicas. (Algunas variedades macroscópicas e histológicas.

sino también la progesterona, los andrógenos, las gonadotropinas, la prolactina y otras. Debe señalarse que esta hormona dependencia en los carcinomas de mama es de carácter temporal, pues aunque se suprime la fuente de hormonas estimuladoras, la neoplasia se hace lenta, se detiene por un tiempo, pero al fin sigue su evolución en forma autónoma y se disemina. El diagnóstico precoz, mediante el auto examen riguroso por la mujer y la sospecha ante cualquier induración de la mama, la cual debe ser exhaustivamente valorada y extirpada para su estudio histológico, es la mejor conducta que puede establecerse ante este proceso que lleva a la muerte anualmente a miles de mujeres.

**Neoplasia de próstata.** El carcinoma de próstata es la forma más frecuente de cáncer en los varones y la segunda causa de muerte por este cáncer. Se observa por encima de los 50 años de edad. Independiente de estos casos que mueren a causa del carcinoma, existe otra forma anatómica que se descubre de forma casual como un foco microscópico en el examen post-mortem o en una muestra quirúrgica extraída por otra causa como por ejemplo una hiperplasia nodular, alrededor de un 90 % de estas lesiones cursa asintomáticas durante la vida del paciente.

**Etiología.** Se plantea que tienen una carga genética débil. La dieta se considera un factor de riesgo sobre todo la dieta rica en grasas saturadas.

Se plantea una mayor frecuencia en negros africanos. Su asociación con el consumo de tabaco es débil, al igual que con los niveles hormonales e influencias ambientales.

El diagnóstico se realiza fundamentalmente por el tacto rectal, lo que facilita determinar las características de la próstata por la consistencia. Por los niveles séricos y en orina del antígeno prostático específico (PSA), el que se eleva y por la biopsia por punción con la obtención de cilindro de tejido. La citología se plantea que es poco útil para el diagnóstico del carcinoma de próstata.

### Neoplasia de próstata. Clasificación OMS

- Tumores epiteliales.
  - Adenocarcinoma acinar invasor; Carcino-sarcoma; Neoplasia intraprostática de alto grado (PIN de alto grado); Adenocarcinoma ductal.
  - Tumores uroteliales.
  - Carcinoma urotelial (papilar/sólido).
  - Tumores escamosos.
  - Carcinoma epidermoide; Carcinoma adenoescamoso.

- Tumores de células basales.
- Adenoma de células basales. Carcinoma de células basales.
- Tumores neuroendocrinos.
- Tumores Carcinoides; Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina; Carcinoma microcítico; Paragangliomas; Neuroblastoma.
- Tumores del estroma.
- Tumor estromal de potencial incierto de malignidad; Sarcoma del estroma prostático.
- Tumores mesenquimatosos.
  - Leiomioma; Rabdomioma; Condrosarcoma.; Angiosarcoma
  - Tumores hematolinfoides.
  - Tumores misceláneos

**Adenocarcinoma Acinar.** Es la variedad histológica más frecuente de las neoplasias de la próstata.

Macroscópicamente se caracteriza porque tiene una coloración blanquecina, de consistencia firme y aspecto arenoso, cuando está incrustado en el parénquima es más fácil palparlo que verlo, las áreas de la neoplasia contrastan con el aspecto esponjoso de la glándula normal o hiperplásica. Puede extenderse localmente a la cápsula, cuello vesical y vesículas seminales, con frecuencia metastiza a los ganglios linfáticos regionales. La diseminación hematogena se produce fundamentalmente en los huesos (vértebras y pelvis) produciéndose fracturas patológicas.

Histológicamente la mayoría de las lesiones son adenocarcinomas que producen patrones glandulares bien definidos, para su clasificación se utiliza la escala de Gleason (Fig. 6.26). En esta escala dependiendo del patrón de crecimiento, extensión y diferenciación de la lesión se da un puntaje desde 1 hasta 5, en la evaluación de la biopsia se deben examinar 2 áreas del tumor, a las que se les da un puntaje independiente, por ejemplo un área puede tener un puntaje de 3 puntos y otra área tener un puntaje de 4 puntos, se suman ambas y se obtendría un conteo final de 7 puntos, por lo que el total de puntos oscila entre 2 y 10.

El patrón en general está constituido por glándulas o acinos pequeños aislados o fusionados revestidos por una única capa de epitelio cúbico o cilíndrico de escasa altura los núcleos son grandes, están vacuolados con uno o más nucléolos prominentes, la forma y tamaño de los núcleos varía pero en general no hay pleomorfismo intenso. Las imágenes de mitosis son raras. Hay otros elementos que ayudan en el diagnóstico como: los cristaloides y el estroma fibroso hialinizado.

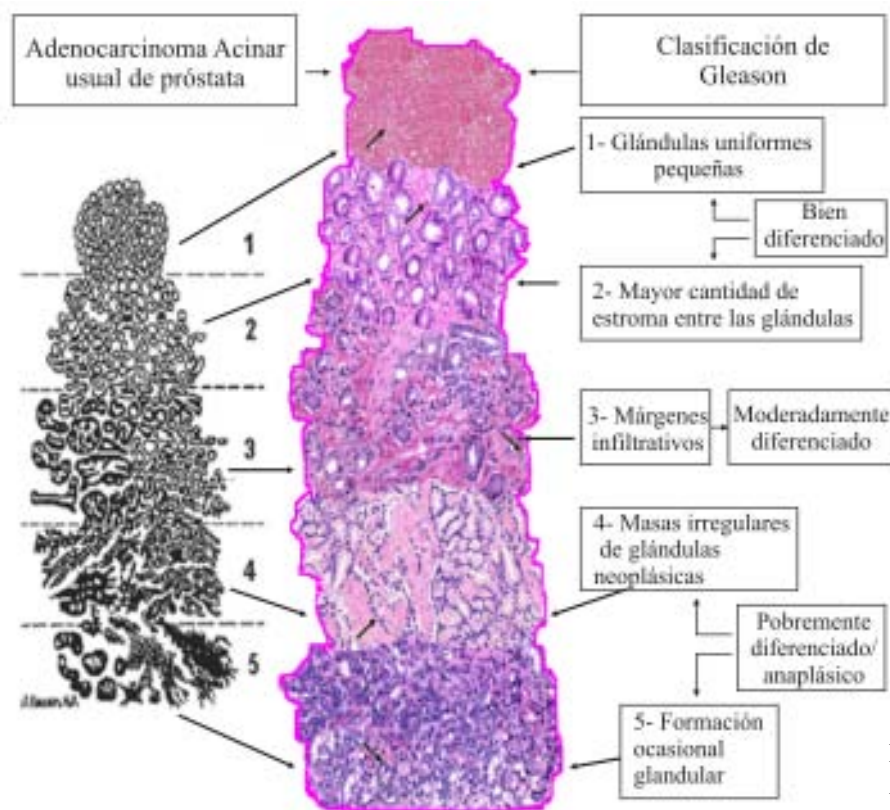


Fig. 6.26. Clasificación de Gleason. Adenocarcinoma acinar usual de próstata.

El patrón cribriforme, cuando ocupa todo el cilindro se le da un puntaje en la escala de Gleason de 4 puntos y el patrón de comedocarcinoma en la escala de Gleason recibe un puntaje de 5 puntos. En los tumores bien diferenciados el hallazgo más fidedigno de neoplasia maligna es la infiltración de la cápsula y de los vasos linfáticos y sanguíneos perineurales. Alrededor del 80 % de los carcinomas poseen áreas de lesiones precursoras Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) La correlación entre el diagnóstico realizado por biopsia obtenida por cilindro y por la pieza es muy alta entre (90 y 95 %), aunque en general existe tendencia a dar grados más bajos.

Con respecto *al valor pronóstico* se plantea.

- 2-4: buen pronóstico
- 5-7: intermedio
- 8-10: mal pronóstico.

En el carcinoma de próstata se deben tener en cuenta algunos aspectos como:

- El diagnóstico de PIN de alto grado en las biopsias cilíndricas determina una estrecha vigilancia (niveles de PSA) y repetición de la biopsia.
- El diagnóstico de carcinoma invasor en los cilindros necesita de una correcta valoración del por-

centaje en cada lóbulo (predice el volumen tumoral) y del grado de Gleason.

- Es importante señalar la existencia de invasión seminal y perineural en los cilindros, y del borde quirúrgico en las piezas.
- La tendencia del patólogo es a dar un grado menor.
- Dificultad en valorar las "lesiones tumorales cribriformes" y los grados 1 y 2 de Gleason.

**Neoplasia de colon. Carcinoma colorrectal.** Se estima que alrededor del 98 % de todos los cánceres del intestino grueso son adenocarcinomas, en muchas ocasiones en una secuencia adenoma-carcinoma, producen síntomas relativamente precoces y en un estadio generalmente curable mediante la extirpación.

**Etiopatogenia.** Afecta preferentemente los pacientes con edad entre los 60 y 79 años, cuando se produce en pacientes más jóvenes deben sospecharse una colitis ulcerosa preexistente o un síndrome de poliposis (Adenomas múltiples). El desarrollo del **carcinoma** a partir de una lesión adenomatosa recibe el nombre de secuencia adenoma-carcinoma. Son factores de riesgo para esta enfermedad los hábitos dietéticos, la obesidad y el sedentarismo. Se han considerado dentro de los factores dietéticos que se relacionan con estos procesos.

1. Un aporte energético excesivo en relación con las necesidades.
2. Un bajo contenido de fibras vegetales no absorbibles.
3. Un contenido elevado de carbohidratos refinados.
4. La ingestión de carnes rojas.
5. Una menor ingestión de micronutrientes protectores.

**Morfología**

La mayor parte se originan en el colon sigmoides, ciego y colon ascendente. Generalmente son lesiones únicas, la mayoría son esporádicos, solo en un porcentaje bajo afectan a pacientes con síndrome familiares. Los tumores de la parte proximal ciego y colon ascendente tienden a crecer como masas polipoides y exofíticas, rara vez causan obstrucción. Los carcinomas de la parte distal fundamentalmente sigmoides tienden a ser lesiones anulares, que afectan a toda la luz intestinal, produciendo las llamadas constricciones "en servilletero", con bordes sobre elevados, perlados y duros, a veces ulceradas sobre todo en la región central. Estas variedades tienden a infiltrar la pared del intestino y pueden aparecer como masas subserosas o serosas blancas y duras.

Microscópicamente. Las características entre las neoplasias de colon en las mitades derecha o izquierda son similares. Se tratan en su gran mayoría de

adenocarcinomas en los que su diferenciación puede variar desde células cilíndricas altas semejantes a los adenomas pero que infiltran la submucosa y la muscular propia a masas formadas por células indiferenciadas, es decir pueden tener diferentes grados de diferenciación bien, moderadamente y pobremente diferenciado. Muchos producen mucina hacia la luz o hacia la pared intestinal (Fig. 6.27).

**Manifestaciones clínicas y evolución**

Los pacientes que padecen de cáncer de colon permanecen asintomáticos durante años, las neoplasias de colon derecho se manifiestan por fatiga, debilidad y anemia ferropénica, estas lesiones sangran y pueden ser descubiertas en estadios precoces, siempre que se haga un examen completo del colon. Las lesiones en el lado izquierdo se manifiestan por hemorragias ocultas, cambios en el hábito intestinal o molestias de tipo cólico. Estas neoplasias tienden a ser más infiltrantes que las lesiones proximales en el momento del diagnóstico, por lo que su pronóstico es algo peor.

Es una máxima clínica que la anemia ferropénica en un varón anciano significa cáncer gastrointestinal hasta que no se demuestre lo contrario. Las manifestaciones generales del tipo de debilidad, mal estado general y pérdida de peso son ominosas, ya que suelen indicar que la enfermedad está extendida. Todos los cánceres colorrectales se propagan por extensión

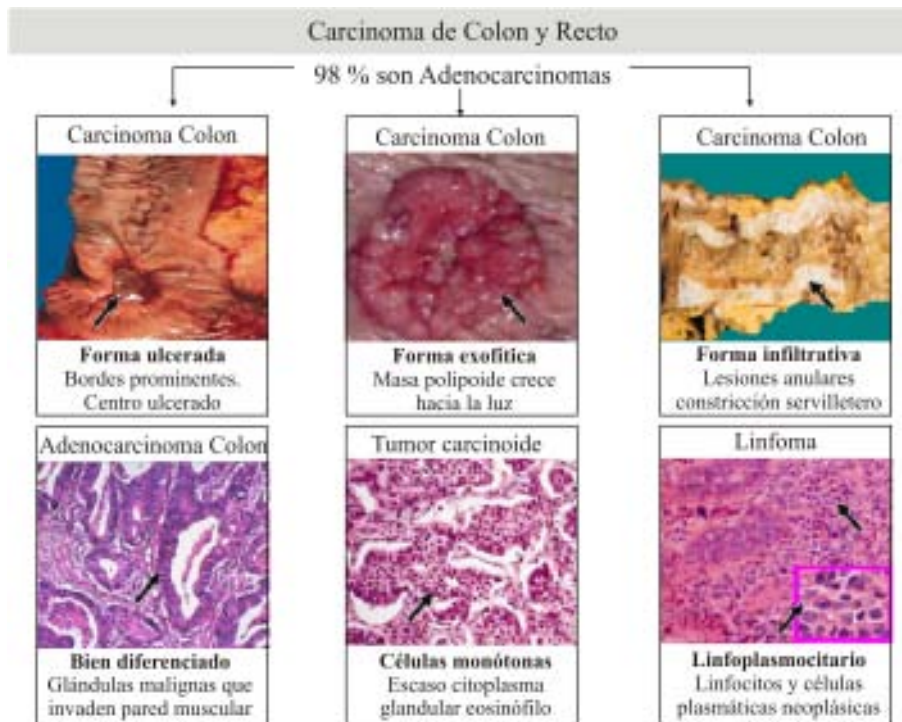


Fig. 6. 27. Clasificación de las neoplasias de colon y recto.



directa hacia las estructuras adyacentes y por metástasis a través de los vasos linfáticos y sanguíneos. Las metástasis por orden de frecuencia se producen a los ganglios regionales, el hígado, los pulmones y los huesos, a los que siguen otros muchos lugares como la membrana serosa, el encéfalo y otros. El factor más importante en el cáncer colorrectal es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico

### Neoplasia de cuello uterino

**Definición.** Se considera como carcinoma del cuello uterino, a las neoplasias malignas epiteliales que se originan en este órgano a expensas del epitelio que lo reviste (ya sea escamoso o ya sea columnar).

Las neoplasias de cuello uterino atendiendo al grado de invasión se clasifican en:

Carcinoma escamoso in situ

Carcinoma escamoso microinfiltrante

Carcinoma escamoso infiltrante.

De acuerdo con la histología.

Carcinoma epidermoide o escamoso, a expensas del epitelio pavimentoso, que es el más frecuente, con sus variedades:

- Carcinoma escamoso de células grandes queratinizante.
- Carcinoma escamoso de células grandes no queratinizante.
- Carcinoma escamoso de células pequeñas.
- Adenocarcinoma.. Se origina del epitelio columnar o glandular endocervical.
- Carcinoma indiferenciado o pobremente diferenciado. Generalmente corresponde a un carcinoma escamoso que se ha indiferenciado.

### Criterios Citológicos de malignidad

Volumen nuclear aumentado; Aumento de la relación núcleo-citoplásmica; hiper Cromatismo; anisocariosis; Atipias nucleares; Cromatina en grumos gruesos con espacios vacíos; Marginalización centrífuga de la cromatina; Distribución de grumos cromáticos en la cara interna de la pared nuclear adoptando el aspecto de "membrana cromática"; Engrosamiento e irregularidades de la membrana nuclear; Nucléolos presentes; Mitosis atípicas; Anisocitosis marcada; Afinidad tintorial citoplásmica variable.

### Citología de los carcinomas escamosos cervicales

Los carcinomas infiltrantes son siempre lesiones muy inflamatorias, hemorrágicas y necrobióticas.

La celularidad es abundante, salvo cuando el extendido está diluido por la sangre.

En medio de un fondo hemorrágico-necrobiótico-inflamatorio podemos tener una gran variación de células epiteliales desde diferenciadas no queratinizadas o queratósicas hasta poco diferenciadas.

Células carcinomatosas diferenciadas.

Existen tres tipos:

- **Las células en fibra.** Se trata de células alargadas, fusiformes con extremos más o menos afilados. Su porción central es amplia, conteniendo el núcleo. El citoplasma es cianófilo, ocasionalmente anfófilo o policromatófilo. El núcleo aparece alargado, muy denso y atípico. Las células en fibra se descaman aisladamente o en grupos.
- **Las células en renacuajo.** Estas células adoptan un aspecto dilatado en un extremo, en donde se sitúa el núcleo, mientras que en el otro extremo, aparece afilado como la cola de un renacuajo. El o los núcleos son más o menos ovales y atípicos tienen afinidad tintorial citoplásmica semejante a la de las células fibra. Se descaman de modo aislado.
- **Otros tipos celulares.** Son células más o menos redondeadas, con límites netos. Núcleos atípicos. El citoplasma muestra una afinidad tintorial idéntica a las células en fibra. Se descaman aisladas o en grupos pequeños. Se distinguen de las células carcinomatosas poco diferenciadas al poseer un citoplasma más abundante y unos contornos celulares muy netos.

### Células carcinomatosas poco diferenciadas

Son células escamosas de tipología basal o parabasal. Se descaman aisladamente en pequeños grupos. El núcleo es voluminoso, con una relación núcleo/citoplásmica aumentada y portadoras de los criterios morfológicos de malignidad descritos previamente.

El citoplasma es escaso, limitándose a un fino lecho perinuclear. El citoplasma es cianófilo, aunque también puede ser anfófilo o policromatófilo. Los contornos celulares son imprecisos en base al grado de citolisis. Podemos encontrar núcleos desnudos atípicos. (Fig. 6.28).

### Alteraciones morfológicas en los cortes histológicos

Carcinoma in situ. Es una neoplasia epitelial maligna, limitada al epitelio de revestimiento del cuello. Es una lesión intraepitelial, que no rebasa la membra-

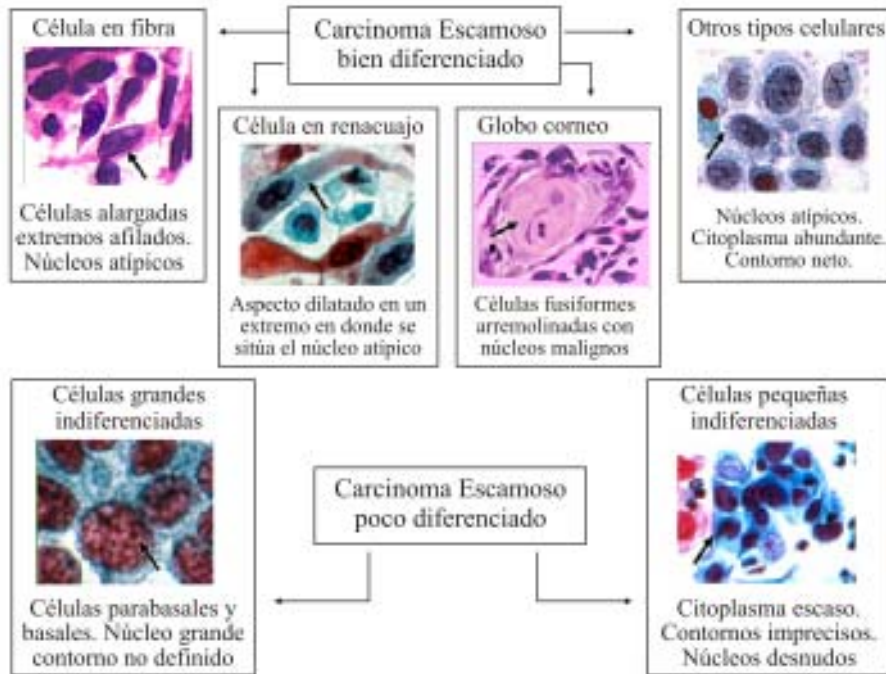


Fig. 6.28 .Alteraciones citológicas de los carcinomas escamosos infiltrantes.

na basal. Cuando los primeros grupos de células penetran en la membrana basal y se sitúan en el estroma conjuntivo del corion deja de ser un carcinoma in situ y se transforma en un carcinoma microinfiltrante. Se considera por muchos autores que la evolución de un carcinoma in situ a un carcinoma invasor varía entre siete a diez años, siendo el promedio de edad de las mujeres con carcinoma in situ, diez años menor que las que padecen carcinoma invasor.

**Carcinoma Escamoso invasor.** Cuando se ha producido infiltración, y ésta es de más de 3-5 mm de profundidad o 7 mm de extensión, se considera por algunos autores se trata de un carcinoma escamoso invasor, sí es menor la infiltración se considera como un carcinoma microinvasor.

**Macroscópicamente** El carcinoma de cuello uterino se manifiesta con 3 patrones diferentes: fungoso (exofítico), ulcerado e infiltrante. La variedad más frecuente es la fungosa que produce una masa neoplásica que sobresale por encima de la mucosa. El área afectada se puede observar como una zona endurecida, prominente, fibrótica, ligeramente irregular y fácilmente sangrante, de color grisáceo rojizo, que puede interesar el orificio del cuello y extenderse al canal endocervical. En dependencia del estadio evolutivo, estará circunscrito al cuello uterino o extendido a: peritoneo, la cúpula vaginal, los parametrios, la vejiga, uréteres, recto, también se afectan los ganglios linfáticos locales y a distancia las metástasis aparecen en el hígado, pulmones, médula ósea y otras estructuras.

**Microscópicamente.** El 95 % están formados por células relativamente grandes, unas veces queratinizadas (bien diferenciados) y otras no queratinizadas (moderadamente diferenciados). Un pequeño subgrupo de tumores son carcinomas epidermoides de células pequeñas y presentan un pronóstico muy malo, estos tumores con frecuencia se asocian a la infección por el papiloma virus humano (VPH) de alto riesgo tipo 18.

**Adenocarcinoma in situ**

**Citología:** los adenocarcinomas "in situ" se descaman muy poco; las células malignas mantienen los caracteres glanduliformes con la presencia de vacuolas de mucosecreción más o menos abundantes en el seno de un citoplasma cianófilo. Los núcleos están aumentados de tamaño con hiperromatismo y presencia de criterios de malignidad entre los que se encuentran unos nucléolos voluminosos, múltiples y atípicos. Los frotis por lo general son límpios y poco hemorrágicos, no habiendo fenómenos de necrobiosis.

El reconocimiento de la naturaleza "in situ" de un adenocarcinoma es difícil sino imposible en la práctica, ya que este diagnóstico se basa fundamentalmente en la falta de reacción inflamatoria, hemorragia y necrosis.

**Histología:** se trata de una zona del revestimiento endocervical de diversa extensión, mostrando una hiperplasia celular y una desdiferenciación que conducen a una estratificación o pseudo-estratificación del

epitelio glandular. Este se tiñe más intensamente, con localización variable de los núcleos, los que presentan los criterios clásicos de malignidad. La mucosecreción persiste, si bien en menor cantidad que en las células endocervicales normales. Estas zonas de adenocarcinoma "in situ" pueden desarrollarse sobre la superficie de la endocervix, extendiéndose en las glándulas. La membrana basal que envuelve las formaciones glandulares transformadas está intacta. El corion peri glandular no tiene naturaleza reactiva.

Los **adenocarcinomas** del cuello, asientan casi siempre hacia el canal, donde a veces no son visibles, o crecen en forma vegetante o papilar a través del orificio cervical.

### Adenocarcinoma endocervical (más o menos diferenciado)

**Citología:** Estos carcinomas se caracterizan por la presencia de células glandulares atípicas, aisladas o agrupadas en placas; son cilíndrico-cúbicas o redondeadas, dependiendo del grado de diferenciación. El

citoplasma es cianófilo más o menos vacuolizado y su núcleo es atípico. Las muestras suelen ser muco-inflamatorias y con frecuencia hay células necrobióticas. Las tinciones que ponen en evidencia el moco como el mucicarmin, azul de alcian, etc. pueden resultar útiles para confirmar el diagnóstico.

En la variante indiferenciada, no aparece mucosecreción y el carácter endocervical no es reconocible, sólo las formas más diferenciadas pueden ser objeto de un diagnóstico citológico correcto.

**Histología:** El aspecto microscópico muestra habitualmente un adenocarcinoma bien diferenciado, con estructuras glandulares muy bien definidas, secreción de mucus en forma de vacuolas, y moderada anaplasia celular. Las glándulas son muy parecidas a las endocervicales (Fig. 6.29).

**Adenocarcinoma endometrioide.** Es idéntico al adenocarcinoma endometrial, pueden ser más o menos diferenciados. Por tanto el diagnóstico citológico se basa en los mismos criterios, no pudiéndose señalar su origen endocervical.

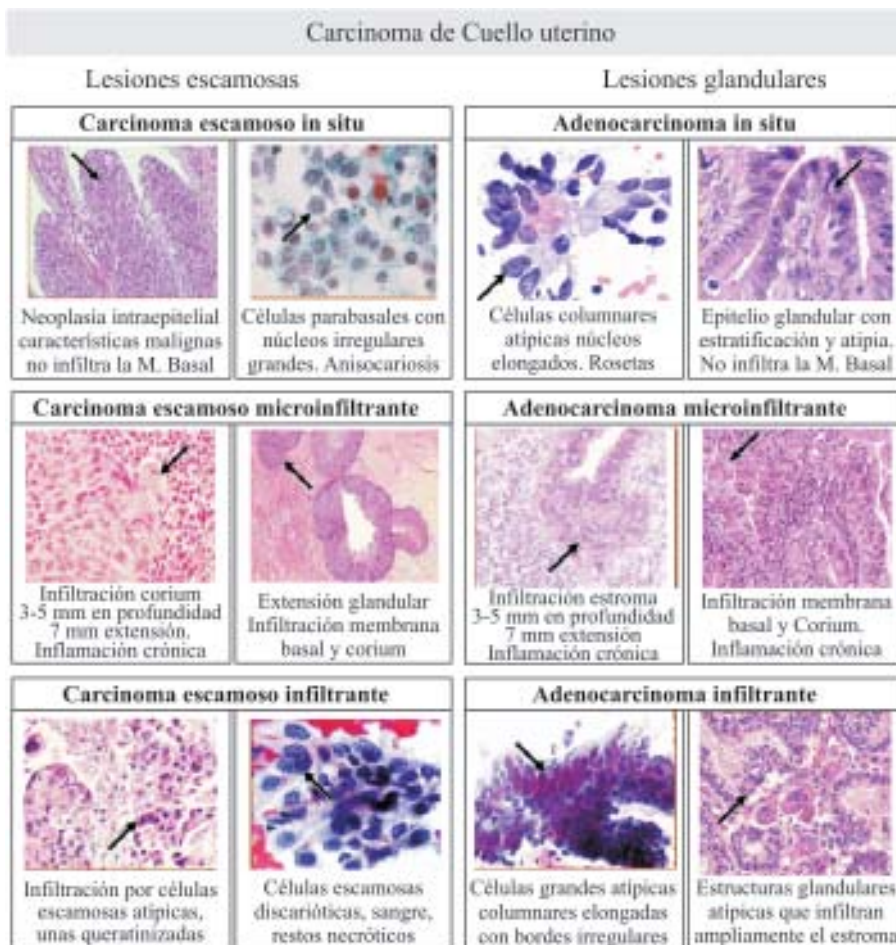


Fig. 6.29. Clasificación de las neoplasias de cuello uterino escamosas y glandulares.

### Adenocarcinoma adeno-escamoso (o muco-epidermoide)

**Citología.** El diagnóstico citológico suele ser muy difícil, ya que el patólogo está más influenciado por la proliferación escamosa, epidermoide, que por el componente glandular. Sólo se pueden reconocer aquellas variantes en las que la proliferación glandular es más diferenciada.

**Histología:** Presenta una doble proliferación maligna, glandular y epidermoide. Es un carcinoma mixto caracterizado por la presencia de un adenocarcinoma y un carcinoma escamoso. Con frecuencia el componente glandular se encuentra poco diferenciado.

### Adenocarcinoma tipo adeno-acantoma

**Citología.** También el diagnóstico citológico es difícil. Para lograrlo se deben detectar placas adenocarcinomas en las que hay una parte de metaplasia malpighiana reconocible. Ello es excepcional y por tanto el diagnóstico citológico habitual de estos casos es el de adenocarcinoma.

**Histología:** Corresponde a un adenocarcinoma con placas de metaplasia escamosa más o menos bien diferenciadas, sin carácter tumoral maligno.

Adenocarcinoma de células claras

Pueden tener un origen diverso:

Paramesonefroide, es decir, mülleriano

Mesonefroide, es decir, wolffiano

Características clínicas y evolución.

La clasificación de etapas clínicas de la evolución del carcinoma de cuello, partiendo de la etapa 0, que sería el carcinoma in situ, etapa I confinado al cuello del útero, etapa II se extiende más allá del cuello afecta vagina en su parte superior sin afectar el tercio inferior, ni se extiende a la pared pélvica, etapa III El carcinoma se extiende a la pared pélvica, en la exploración al tacto rectal no existe espacio entre el tumor y la pared pélvica, en esta etapa se extiende al tercio inferior de la vagina, llega a la etapa 4, en esta etapa puede infiltrar la pared de vejiga, recto, es la forma diseminada con metástasis y toma de ganglios lumboaórticos o metástasis a distancia.

### Evolución y complicaciones

La evolución depende del estadio en que se diagnostique la enfermedad, por el estudio citológico de

las células, complementado por la colposcopia y biopsia sí es necesario, se pueden detectar lesiones premalignas y malignas en estadios tempranos, donde con la terapéutica adecuada las pacientes se curan con conización o histerectomía en más de un 99 % de los casos. No ocurre lo mismo con los casos donde el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, carcinoma invasivo, donde después de un estadiamiento de la paciente se determina si debe ser operada, la cirugía es más agresiva acompañándose la histerectomía de anexectomía bilateral, del tercio superior de vagina y vaciamiento ganglionar, además se complementa según criterios clínico-oncológicos de tratamiento con radioterapia y otros según se considere. La evolución de las pacientes es tórpida y las pacientes mueren en cortos períodos de tiempo por diseminación de la neoplasia y metástasis a ganglios linfáticos, vagina, vejiga, parametrio, pulmón, cerebro.

### Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por una tríada, que incluye: El examen citológico o prueba citológica de cuello uterino. Colposcopia y Biopsia. Cuando estos exámenes son realizados sistemáticamente en el caso de la prueba citológica y según indicación médica los otros dos, el diagnóstico y tratamiento adecuado influye en la evolución y el pronóstico de estas pacientes.

### Evolución general de los procesos malignos

La evolución y el pronóstico de estos procesos neoplásicos depende de la etapa en que se diagnostiquen de esta manera aquellas neoplasias en estadios iniciales por lo general experimentan cura, sin embargo las que se producen en etapas avanzadas llevan al paciente a la muerte.

### PREGUNTAS DE AUTOCONTROL

1. Enumere los trastornos congénitos del crecimiento y diferenciación celular ejemplificando cada uno de ellos.
2. Ponga ejemplos y diga en que consisten cada uno de los trastornos adquiridos de crecimiento y diferenciación celular.
3. ¿Cuáles son las características de la anaplasia?
4. Mencione algunos de los carcinógenos que intervienen en los procesos neoplásicos y a cuáles de ellos dan origen.

5. Refiérase a las neoplasias premalignas y a qué procesos malignos pueden dar lugar cada una de ellas.
6. Realice un cuadro comparativo entre las neoplasias benignas y malignas

Características morfofuncionales	Tumores benignos	Tumores malignos
Diferenciación/Anaplasia		
Velocidad de crecimiento		
Invasión local		
Metástasis		
Respuesta al tratamiento quirúrgico		

7. ¿Cómo se clasifican las neoplasias atendiendo a su histogénesis?
8. Atendiendo a la nomenclatura de las neoplasias marque con una V sí es verdadero o con una F si es falso, según corresponda.
- La neoplasia maligna de tejido cartilaginosa se denomina condrosarcoma.
  - La neoplasia benigna de tejido fibroso se denomina fibroma.
  - La neoplasia maligna de músculo liso se denomina rhabdomyosarcoma.
  - La neoplasia maligna de la mucosa gástrica se denomina adenocarcinoma.
  - La neoplasia benigna de tejido adiposo se denomina leiomioma.
9. ¿Diga en qué consiste el carcinoma in situ de cuello uterino y cuál es la importancia diagnóstica en esta etapa?
10. ¿Qué aspectos tenemos que tener en cuenta para la diferenciación de las neoplasias benignas y malignas?
11. Las neoplasias malignas pueden diseminarse. Refiérase a las vías por la que estos procesos se pueden propagar a otros sitios.
12. ¿Cuáles son los tipos más frecuentes histológicos de cáncer pulmonar y cuál de estas variedades se asocia más con el hábito de fumar?
13. ¿Cuál es el aspecto macroscópico que puede adoptar la neoplasia de colon?
14. Ejemplifique los exámenes citológicos e histológicos más utilizados para el diagnóstico de cáncer de pulmón, cuello uterino y mama.
15. Explique la relación que existe entre la displasia y el cáncer.
16. Paciente femenina de 55 años que acude a su médico de familia por presentar un nódulo en el cuadrante supero-externo de la mama derecha, duro, adherido a los planos profundos. Además al exa-

minarla en médico encuentra un aumento de volumen de los ganglios linfáticos axilares derecho, de consistencia dura. Atendiendo al enunciado anterior seleccione la respuesta correcta:

- Método anatomopatológico que utilizarías para llegar a un diagnóstico:
    - \_\_\_\_\_ citología exfoliativa.
    - \_\_\_\_\_ Microscopia electrónica.
    - \_\_\_\_\_ Biopsia incisional.
    - \_\_\_\_\_ Inmunofluorescencia.
    - \_\_\_\_\_ Biopsia excisional.
    - \_\_\_\_\_ Inmunohistoquímica.
  - De acuerdo con las características de la lesión el proceso neoplásico que presenta la paciente. (Puedes seleccionar más de una opción)
    - \_\_\_\_\_ Neoplasia maligna
    - \_\_\_\_\_ Neoplasia in situ
    - \_\_\_\_\_ Neoplasia epitelial
    - \_\_\_\_\_ Neoplasia benigna
    - \_\_\_\_\_ Displasia.
  - La causa más probable del aumento de volumen de los ganglios.
    - \_\_\_\_\_ Necrosis
    - \_\_\_\_\_ Inflamación crónica
    - \_\_\_\_\_ Fibrosis
    - \_\_\_\_\_ Metástasis
    - \_\_\_\_\_ Edema.
17. Paciente que presenta un aumento de volumen en la pierna izquierda al realizarle un Rx de la pierna se observa una tumoración en la tibia que rompe la cortical e infiltra las partes blandas, se le realiza un ultrasonido y se observan múltiples lesiones nodulares hepáticas. Se le realiza una biopsia de la lesión de la pierna, de la misma responda los siguientes enunciados. Seleccione las características que tienen las células en el tejido examinado:
- \_\_\_\_\_ Núcleos hipercromáticos.
  - \_\_\_\_\_ Mitosis atípicas
  - \_\_\_\_\_ Vacuolas claras en el citoplasma
  - \_\_\_\_\_ Nucléolos prominentes
  - \_\_\_\_\_ Eosinofilia citoplasmática marcada.
  - \_\_\_\_\_ Pleomorfismo nuclear y celular
  - \_\_\_\_\_ Pérdida de la polaridad celular
- Según la nomenclatura ¿cómo se denomina el tumor maligno de hueso?.

- Mencione las posibles vías de diseminación de este tumor.
- Seleccione los parámetros que debe tener en cuenta para diferenciar esta neoplasia de una neoplasia benigna.
  - a) \_\_\_\_\_ Presencia de cápsula
  - b) \_\_\_\_\_ Presencia de metástasis
  - c) \_\_\_\_\_ Presencia de mitosis atípicas
  - d) \_\_\_\_\_ Localización del tumor
  - e) \_\_\_\_\_ Crecimiento lento

18. Resuma en un cuadro los principales factores carcinogénicos que se invocan en la producción del cáncer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N-(2-chloroethyl) - N'-cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.* 1998; 58:135-41.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.
- Al-Kaisini N. *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.
- Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmunoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.
- Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.
- Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.
- Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.
- Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col. Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.
- Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis.* 2005; 26:703-11.
- Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.
- Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol.* 2008; 82(17): 8316-29.
- Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology.* 1998; 114: 462-70.
- CD. Proyecto Policlínico Universitario. Patología general. 2005. Video clases de la asignatura Patología General.
- Cerroni L. Cutaneous granulomas and malignant lymphomas. *Dermatology.* 2003; 206:78-80.
- Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2001; 1(3):197-203.
- Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.
- Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Belouir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Dabbs DJ. Immunocytochemistry. In *Diagnostic Immunohistochemistry.* Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.
- Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cancer treatment strategies. *Mol Interv.* 2006; 6:140-8.
- De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.
- Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvico-uterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.
- Dirks PB. Brain tumor stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:12-3.
- Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.
- Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ, Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.
- Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatómicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79-102.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-55.
- Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. *Molecular cell biology.* 4th Ed. England. W.H. Freeman and Company; 2002. p 15,287,654,931.
- Hernández Alcántara S. *Rev med HGM.* 2007 sep-Oct; 6( 5).
- Hesson L, Bièche I, Krex D, Criniere E, Hoang-Xuan K, Maher E. Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene.* 2004; 23:2408-19.
- Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res.* 2002; 93:883-7.
- Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology.* 2003; 206: 157-60.

- Ilhan A, Gartner W, Nezirli D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res.* 2009;29(2):731-6.
- Inda MM, Guillaud-Bataille M, Perot C, Rey JA, Bello MJ, Fan X. CGH en tumores neuroectodérmicos primitivos (PNETs) del sistema nervioso central. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología. ISCM-H. Ciudad de La Habana; 2005.
- Klock C, Tadeu Rebouças I. The relationship between C-erbB2/neu oncogene overexpression and axillary lymph node metastasis in invasive breast carcinomas. Brasil. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Ko HM, Jhu IK, Yang SH, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytol.* 2003;47:727-32.
- Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.
- Liu BB, Qin LX, Liu YK. Adult stem cells and cancer stem cells: tie in or tear apart? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131:631-8.
- Lozano-Asencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y el Caribe. *Salud pública Méx.* 2009; 51:147-56.
- Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif.* 2005; 38:347-55.
- Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.
- Maillet M, Llombart BA, González DM. Manual para el diagnóstico del cáncer uterino Curso de postgrado en citopatología clínica. La Habana; 2000.
- Mancha S, Guerrero D, Cíez N, Bértolo C, Caballero MC, Lera JM. Metilación del gen TSLC1 en asociación con variables anatomopatológicas y moleculares en cáncer de colon esporádico. España. VIII congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2006.
- Mandic A, Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Ann Oncol.* 2004; 15(4):197-200.
- Marquina I, Pascual M, Fuertes A, Álvarez R, Angulo E, Martínez P. Masa mediastínica con diagnóstico poco frecuente. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Martín R, Duque A, Gutiérrez D, Alava E, Hernández J, Santamaría L. Sarcoma de células claras de tendones y aponeurosis (Melanoma maligno de partes blandas). Presentación de un caso. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Marín O. Espectro de linfomas de estirpe celular B en Jujuy, Noroeste de Argentina. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular aplicados a su diagnóstico. España. VIII congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2006.
- Meneses C, Ortiz S, Luque C, Santos L, Piccinni D. Tumor mulleriano mixto maligno. Consideraciones morfológicas e inmunohistoquímicas. Argentina. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Moro E, Figols J, Alvira M, Fernández-García H, Burmer G, Roush C. Menor supervivencia y peor pronóstico en oligodendrogliomas con alta inmunorreactividad para el alfa-1a-adrenoceptor. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Mu DQ, Peng YS, Xu QJ. Values of mutations of K-ras oncogene at codon 12 in detection of pancreatic cancer: 15-year experience. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:471-5
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
- Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1-10.
- Nazzari O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil. Obstet, Gin.* 2006; 71(5):341-48.
- O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477-505.
- Oliver TG, Wechsler-Reya RJ. Getting at the root and stem of brain tumors. *Neuron.* 2004; 42:885-8.
- O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2004;11(1):1-9.
- Ozkara SK, Ustun MO, Paksoy N.:The gray zone in breast fine needle aspiration cytology. How to report on it? *Acta Cytol.* 2002;46(3):513-8.
- Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.* Madrid: McGraw-Hill. Interamericana; 2000. p. 277-348.
- Pérez M, Arbolaéz M, La Rosa JL, Cid Rios M. Evaluación pronóstica y terapéutica de la utilización del método cualitativo en la determinación de la hormonodependencia. Villa Clara. CUBA. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Pesant O, Collazo S, Rodríguez MA, Cortina E, Machado I. Infiltración cutánea por linfoma anaplásico sistémico CD30+. Presentación de un caso. Cuba. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Pinedo F, Salamanca J. Carcinoma de células de Merkel. España. VIII congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2006.
- Ren YX, Xu GM, Li ZS, Song YG. Detection of point mutation in K-ras oncogene at codon 12 in pancreatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2004;10:881-4.
- Roa JC, Roa I, de Aretxabala X, Melo A, Faria G, Tapia O. Mutación del gen K-ras en el cáncer de la vesícula biliar. *Rev Med Chil.* 2004;132:955-60.
- Robertson KD. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene.* 2001; 20(24): 3139-55.
- Rodríguez MA, Pesant O, Collazo S, Ochoa C, Arteaga E. Melanoma Maligno Metastático. Presentación de un caso.

- Cuba. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Rubio A, Mayorga M, Zaldumbi L, González C, Val-Bernal F, Mazorra F. Sarcoma de Kaposi gastrointestinal: Descripción de tres casos. España. VIII congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2006.
- Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis - based cancer therapies. *J. Clin Oncol.* 2002; 20(18): 3906-27.
- Schmidt-Bäumler A, Martín M, Pérez V, López L, Miralles E. Tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.
- Sobrinho-Simões M. Morfologia e biologia molecular em patologia cirúrgica oncológica. A proeminência da morfologia e a quasi-futilidade das análises genéticas e moleculares no dia a dia da patologia oncológica" publicado no número de Setembro de 1999 da Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Song MS, Song SJ, Ayad NG. The tumour suppressor RASSF1A regulates mitosis by inhibiting the AP-Cdc20 complex. *Nat Cell Biol.* 2004; 6:129-37.
- Thompson J. The revised American Joint Committee on Cancer staging system for melanoma. *Semin Oncol.* 2002; 29:361-9.
- Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Gómez-Dantés H, López-Carrillo L.
- Dieta y cáncer de mama en latinoamérica: Salud pública Méx. 2009;51:181-90.
- Vogelstein. KKB. Colorectal tumors. In: Bert V, editor. The genetic basis of Human cancer. Second ed. New York: Mac Graw Hill; 2002. p. 583-612.
- Wen S, Stolarov J, Myers MP. PTEN controls tumor-induced angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:4622-7.
- Wong Navarro R, Navarro Fos S, Ruiz Sauri A, Llombart Bosch A. Angiogénesis en los sarcomas de los tejidos blandos. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.
- Yung A, Snow J, Jarrett P. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma and cytophagic histiocytic panniculitis. *Aust J Derm* 2001; 42:183-187.
- Zeller JL, Cassio Lynn MA, Glass RM. Carcinoma de cuello uterino. *JAMA.* 2007; 298(19):2336.
- Zuccari D, Castro R, Gavioli A, Mancini U, Tajara E, Frade S et al. The maspin expression in canine mammary tumors: an immunohistochemical and molecular study. *Pesqui. vet. Bras.* 2009;29(2):167-73.