



## Patología general



Nancy Ríos Hidalgo

# Patología general



**ecimed**  
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2014

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Patología general / Nancy Ríos Hidalgo, et al. ----  
La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2014.  
274 p.: il., tab. (Ciencias básicas)

-

-

Patología, Patología Clínica,  
Condiciones Patológicas, Signos y Síntomas,  
Condiciones Patológicas Anatómicas

QZ 4

Edición: Lic. Lázara Cruz Valdés  
Diseño: Ac. Luciano Ortelio Sánchez Núñez  
Realización: José M. Oubiña González  
Emplante: Xiomara Segura Suárez

© Nancy Ríos Hidalgo, 2014  
© Sobre la presente edición:  
Editorial Ciencias Médicas, 2014

ISBN 978-959-212-884-2

Editorial Ciencias Médicas  
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas  
Calle 23 No. 654, entre D y E. El Vedado,  
La Habana, 10400, Cuba  
Teléfono: 836 1893  
Correo electrónico: [ecimed@infomed.sld.cu](mailto:ecimed@infomed.sld.cu)  
[www.ecimed.sld.cu](http://www.ecimed.sld.cu)

## AUTORES

Dra. *Nancy Ríos Hidalgo*  
Profesora Titular  
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica  
Profesora Consultante

Dr. *Rolando Ochoa Asse*  
Doctor en Ciencias  
Profesor Titular  
Especialista de II Grado en Inmunología

Dr. *Juan José Ríos Rodríguez*<sup>†</sup>  
Profesor Auxiliar  
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica  
Profesor Consultante

Dra. *María Antonia Goti Parada*  
Profesora Auxiliar  
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica  
Profesora Consultante

Dr. *Juan Carlos Pérez Cárdenas*  
Profesor Auxiliar  
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica

Dra. *María de los Ángeles Ferrer Rodríguez*  
Asistente  
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica

Dra. *Elina Kessel Bauzá*  
Asistente  
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica

Dra. *María de Jesús Magáz Cáceres*  
Profesora Auxiliar  
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica  
Profesora Consultante

Dra. *Carmen Guerra Fournier*  
Asistente  
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica

Dra. *Odalys Valdés Díaz*  
Asistente  
Especialista de I Grado en Inmunología

## **PREFACIO**

La asignatura Anatomía Patológica cuenta, en la actualidad, con un libro de texto, que aunque moderno, sigue los conceptos del país editor en cuestión (EE.UU.) y no se ajusta adecuadamente ni a nuestro programa de pregrado, ni a las condiciones propias de Cuba; además, está concebido para un nivel de mayor complejidad, como lo es el posgrado de la especialidad y por eso se adecua mucho mejor para la formación de los residentes de Anatomía Patológica.

Existe otro libro de texto de la especialidad, elaborado por un colectivo de profesores cubanos que data de 1987 y tampoco se ajusta a las necesidades actuales, acorde con el perfil de salida del médico general básico.

El libro que se presenta, está ajustado a las necesidades propias de la asignatura Anatomía Patológica, en el cual los temas se han conformado según el programa actual de esta en Cuba; para su confección, se consultaron y compilaron los materiales didácticos con textos e imágenes existentes en las conferencias de Anatomía Patológica, elaborados en inglés por la Dra. Nancy Ríos Hidalgo, durante su misión en Etiopía, los cuales, posteriormente actualizó y tradujo al español para su trabajo en la Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello” de Holguín.

Se seleccionaron todas las conferencias de Inmunología que el Dr.C. Rolando Ochoa Azze preparó para la docencia en la Escuela Latinoamericana de Medicina y todas las conferencias que el colectivo de profesores de esta institución confeccionó y utilizó en el centro durante 7 años de trabajo. Este libro, además de poseer material actualizado, tiene características que lo hacen novedoso y se muestran a continuación.

En la introducción se hace un recuento histórico de la especialidad, no considerado en libros anteriores y necesarios para la formación integral de los educandos.

En el capítulo correspondiente a los métodos de la anatomía patológica se hace una descripción a través de imágenes de todo el procesamiento de las muestras

en un departamento de patología, algo poco reflejado en otros libros de textos y que permite comprender mejor todos estos procesos técnicos, necesarios para efectuar un estudio adecuado y un diagnóstico final correcto.

En el capítulo referente a lesión y muerte celular se tratan aspectos de bioética, que además de ser algo nuevo para la asignatura, resultan importantes en la formación médica; también se enfatiza en el tema de la muerte encefálica y la necesidad de criterios diagnósticos correctos sobre esta, con vistas a la utilización de órganos para trasplante.

En los temas: Lesión y muerte celular, Inflamación-reparación, Trastornos metabólicos, circulatorios y neoplásicos, Enfermedades infecciosas, Trastornos inmunológicos y Enfermedades ambientales y carenciales, se presentan ejemplos de patologías básicas y comunes con las cuales, los actuales estudiantes, se enfrentarán en su futura práctica diaria como médicos generales integrales que serán los que ayudarán a comprender la asociación y relación biunívoca de la anatomía general y específica y su interrelación con la clínica.

El capítulo de Trastornos inmunológicos, confeccionado por un Doctor en Ciencias en la especialidad, aborda, de manera sencilla, todos los epígrafes fundamentales del tema, pero con la profundidad y actualización necesarias para el nivel de un estudiante.

La incorporación en cada capítulo de la autoevaluación de su contenido, con presentación de situaciones y cuadros clínicos de pacientes que presentan enfermedades causadas por la lesión básica estudiada, lleva al estudiante a interpretar y valorar, dinámicamente, el proceso patológico, teniendo en cuenta como elemento fundamental las relaciones causa-efecto y estructura-función que transcurren en este.

La vinculación de las situaciones de problemas, siempre que fue posible, con la atención primaria de salud incide en la orientación profesional hacia la medicina general integral.

Este libro fue confeccionado en la Escuela Latinoamericana de Medicina, con la finalidad de facilitarles el estudio de la asignatura de Anatomía Patológica a nuestros estudiantes y para contribuir con el perfeccionamiento de esta en la institución.

Se ha utilizado durante seis cursos académicos con gran aceptación y mucho éxito, por todos los estudiantes y profesores de esta disciplina en la escuela y obtuvo además Premio Relevante en el Forum de Ciencia y Técnica Provincial en el año 2008.

Teniendo en cuenta estos resultados y que está estructurado según el programa vigente en Cuba de la asignatura, acorde con los objetivos de cada tema y con lo más esencial, importante y actualizado de los tópicos que en cada capítulo se desarrollan, consideramos que puede ser utilizado también, en otras carreras de las ciencias médicas y en cualquiera de los escenarios docentes existentes en las diferentes provincias de Cuba.

*Los autores*



## **CONTENIDO**

### **CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA/ 1**

- Importancia de la anatomía patológica/ 2
- Historia de la anatomía patológica/ 2
- Estado de salud/ 6
- Enfermedad/ 6
- Clasificación de las enfermedades según su origen/ 7
  - Enfermedad natural (espontánea)/ 7
  - Enfermedad experimental/ 8
  - Enfermedad de causa desconocida/ 8
- Bibliografía/ 8

### **CAPÍTULO 2. MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA/ 10**

- Biopsia/ 10
  - Importancia/ 10
  - Tipos de biopsias/ 10
- Citología/ 11
- Necropsia/ 13
  - Tipos de necropsias/ 14
  - Importancia de la necropsia/ 15
  - Histoquímica e inmunocitoquímica/ 19
  - Histoautorradiografía/ 20
  - Microscopio electrónico/ 20
  - Microscopio ultravioleta/ 20
  - Cultivo de tejidos/ 21
- Bibliografía/ 21
- Autoevaluación/ 23

### **CAPÍTULO 3. LESIÓN O DAÑO CELULAR/ 25**

- Lesión celular (daño celular)/ 25
  - Adaptación celular/ 26
  - Agentes lesionantes/ 26
  - Multicausalidad de la enfermedad/ 27

Clasificación de la lesión celular (daño celular) según su intensidad/	27
Lesión o daño celular reversible/	32
Hinchazón celular/	33
Cambios grasos (metamorfosis grasa)/	34
Lesión o daño celular irreversible/	37
Trastornos funcionales y evolución de la lesión celular irreversible/	40
Alteraciones subcelulares en la lesión celular/	47
Muerte total/	48
Muerte encefálica/	50
Otras definiciones de muerte encefálica/	50
Alteraciones estructurales y funcionales en la muerte encefálica/	50
Estado vegetativo persistente/	51
Bioética/	52
Bibliografía/	53
Autoevaluación/	54

#### **CAPÍTULO 4. INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN/ 59**

Inflamación/	59
Inflamación según el tiempo de duración: aguda y crónica/	60
Factores que modifican la reacción inflamatoria/	70
Inflamación acorde con el tipo de exudado, el agente causal y la localización/	74
Proceso reparativo. Regeneración y cicatrización/	78
Bibliografía/	85
Autoevaluación/	86

#### **CAPÍTULO 5. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS/ 91**

Dinámica de la respuesta inmune/	91
Órganos linfoides primarios y secundarios/	91
Órganos linfoides secundarios constitutivos/	92
Respuesta inmune primaria y secundaria/	95
Hipersensibilidad/	96
Tipos de inflamación mediadas por la respuesta inmune/	97
Clasificaciones más utilizadas para estos fenómenos de hipersensibilidad/	101
Autoinmunidad y amiloidosis/	102
Enfermedad autoinmune y fenómeno autoinmune/	103
Mecanismos patogénicos de las enfermedades autoinmunes/	103
Mecanismos de daño hístico/	105
Clasificación de las enfermedades autoinmunes/	105

Trasplante y rechazo/	111
Clasificación del trasplante/	111
Rechazo/	112
Bases moleculares y celulares del reconocimiento a un aloinjerto/	113
Tipos de rechazo/	113
Trasplante de médula ósea/	117
Inmunodeficiencias/	117
Características generales/	118
Infección VIH/sida/	118
Morfología del sida/	120
Inmunodeficiencias determinadas por defectos genéticos/	127
Bibliografía/	128
Autoevaluación/	129

## **CAPÍTULO 6. TRASTORNOS METABÓLICOS/ 132**

Trastornos del metabolismo corporal/	132
Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen y sus principales diferencias/	132
Diabetes mellitus/	140
Arteriosclerosis/	149
Bibliografía/	155
Autoevaluación/	156

## **CAPÍTULO 7. TRASTORNOS CIRCULATORIOS/ 160**

Trastornos circulatorios debidos al paso de sustancias a través de la pared vascular/	160
Edema/	160
Hiperemia/	164
Hemorragia/	165
Trastornos circulatorios debidos a obstrucción de la luz vascular/	167
Trombosis/	167
Embolia/	170
Infarto/	173
Trastornos circulatorios generales/	177
Coagulación intravascular diseminada/	177
Shock/	179
Daño multiorgánico/	184

Bibliografía/ 185  
Autoevaluación/ 187

## **CAPÍTULO 8. ENFERMEDADES INFECCIOSAS/ 191**

Enfermedades bacterianas agudas/ 195  
Enfermedades virales/ 196  
Micosis/ 197  
Protozoarios/ 198  
Helmintos/ 199  
Respuesta inflamatoria a la infección/ 200  
Bibliografía/ 204  
Autoevaluación/ 205

## **CAPÍTULO 9. NEOPLASIAS/ 206**

Trastornos congénitos y adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular/ 206  
Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular/ 206  
    Concepto/ 207  
    Características/ 207  
    Causas/ 207  
Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular/ 209  
    Tipos/ 209  
    Neoplasias/ 214  
    Inmunología de los tumores/ 221  
    Componentes de una neoplasia/ 223  
    Lesiones precancerosas/ 233  
Bibliografía/ 249  
Autoevaluación/ 251

## **CAPÍTULO 10. ENFERMEDADES AMBIENTALES Y NUTRICIONALES/ 253**

Exposiciones ambientales y laborales/ 254  
Enfermedades nutricionales/ 266  
Bibliografía/ 272  
Autoevaluación/ 273

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA

Patología, del griego *pathos* (enfermedad o dolencia) y *logos* (tratado) es la rama de las ciencias naturales que trata sobre las causas, los mecanismos y los efectos de la enfermedad en cualquier ser viviente, por lo que según su campo de actividad, se divide en vegetal, animal y humana. Estudia las desviaciones de la estructura, fisiología, bioquímica celular y molecular normales.

Campos de estudio:

- Teratología: estudio del trastorno del desarrollo de los seres vivos.
- Nosología: estudia los procesos o enfermedades adquiridas.

Ramas de la patología:

- Etiología: trata sobre la causa o causas de la enfermedad.
- Patogenia: estudia cómo el agente etiológico llega al organismo y los mecanismos y desarrollo de la enfermedad.
- Fisiopatología: alteraciones funcionales de órganos, aparatos y sistemas.
- Semiología: estudia los signos y síntomas de la enfermedad.
- Clínica: reúne los aspectos semiológicos para conformar agrupaciones o síndromes y relaciona la sintomatología de las diferentes enfermedades, constituye el estudio integral del enfermo en lo relacionado con la enfermedad y la atención de esta.
- Terapéutica: encargada de curar al enfermo.
- Anatomía patológica: estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de los órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades. Existen otras ramas de las ciencias que se incorporan a esta y sirven para profundizar y complementar los conocimientos, además de las clásicas (anatomía, histología, citología) se añaden: bioquímica, genética, inmunología, microbiología, radiología, histoquímica, microscopía de fluorescencia, microscopía electrónica, cultivo de tejidos, etcétera.

Ramas de la anatomía patológica:

- General: estudia los cambios estructurales o básicos, comunes a varias enfermedades (inflamación).
- Especial: estudia las enfermedades que afectan órganos o aparatos específicos (cirrosis hepática).

El estudio de la anatomía patológica es fundamental para el estudiante de medicina porque obtiene los conocimientos básicos para comprender las alteraciones estructurales que origina la enfermedad, puede comprender los síntomas y signos, los trastornos funcionales y la evolución del proceso. Adquiere un hábito científico en el que las relaciones: causa-efecto y estructura-función están presentes en el estudio de la entidad.

### **Importancia de la anatomía patológica**

Basados en su concepto y en la concepción moderna y dinámica de esta, se aprecia que aborda la enfermedad como un proceso complejo (desarrollo, evolución, alteración de la función, morfología y estructura).

En la actualidad existen técnicas modernas que han ampliado el campo de exploración de la especialidad y por eso se proyecta, además, hacia la etapa precoz de la enfermedad y sus precursores con el objetivo de llegar a la prevención de esta. Se hace necesario que los estudiantes de ciencias médicas identifiquen la asignatura Anatomía patológica, no solo como una asignatura útil para el conocimiento de las enfermedades, si no como la que les forma el pensamiento científico integral, que les permita enfrentar, entender y crear, en un futuro de vertiginoso desarrollo científico.

Además de la importancia docente que ya se ha visto de la anatomía patológica para el desarrollo de los médicos y estudiantes de medicina, esta cumple también funciones para el hombre y para la sociedad porque hace posible la detección precoz de enfermedades en el individuo, permite a la institución asistencial, el control de calidad de la actividad clínica y quirúrgica, mediante las reuniones de piezas frescas y de evaluación de la actividad quirúrgica; permite obtener una estadística confiable de los procesos morbosos que actúan en las diferentes regiones geográficas y a nivel nacional, lo que hace posible que los organismos de salud adopten medidas concretas en sus políticas y acciones.

### **Historia de la anatomía patológica**

En el transcurso de la historia de la medicina, incluso A.C se destacan las figuras siguientes:

- Imhotep (2690-2610 a.C.), Egipto: médico, astrólogo, arquitecto de las pirámides y renombrado por sus estudios de Patología y Fisiología. Considerado

- el Dios de la Medicina por los egipcios, quienes practicaban el embalsamamiento para preservar los cadáveres y en sus primeros papiros se describe el estudio anatómico sistémico (Fig. 1.1).
- Hammurabi (reinó de 1792 a 1750): escribió su famoso *Código de Leyes*, en el cual también aparecían las leyes para los médicos (Fig. 1.2).
  - Rig-Veda (1500 d.C.) Ayurveda (*sánscrito ayus*, ‘vida’, y *veda*, ‘conocimiento’) India: antiguos sistemas escritos de prácticas médicas, describen cómo prevenir enfermedades y algunas autopsias con métodos imperfectos.
  - Hipócrates (460-377 a.C.), Grecia: se considera el Padre de la Medicina, revela el rudimentario conocimiento de la anatomía que imperaba en su época.
  - Herophilus de Calcedonia (335-280 a.C), nacido en Calcedonia, hoy Turquía: médico en Alejandría, fue el primero que basó sus conclusiones en la disección del cuerpo humano.
  - Erasistrato (304-250 a.C.), Grecia: fundó la Escuela de Anatomía en Alejandría, realizó autopsias humanas y estudió las funciones de los órganos de la digestión en animales vivos.
  - Galeno (129-199 d.C.), Grecia: el médico más sobresaliente de la antigüedad, después de Hipócrates, practicó autopsias en guerreros, criminales ejecutados, recién nacidos fallecidos y gladiadores heridos y efectuó descripciones de las mismas (Fig. 1.3).
  - Avicena (980-1037): conocido como Ibn Sina, filósofo y médico islámico persa. Efectuó los primeros intentos para establecer una relación causal para la enfermedad humana.
  - Leonardo Da Vinci (1452-1519), Italia: artista florentino, pintor, escultor, arquitecto, ingeniero, científico, planteó la relación de las proporciones del cuerpo humano con figuras geométricas, basado en colecciones de modelos vivos y cálculos de los dibujos anatómicos efectuados de 30 necropsias (Fig. 1.4).



Fig. 1.1. Imhotep.



Fig. 1.2. Hammurabi.

- Antonio Di Paolo Benieviene (siglo xv), Italia: efectuó 10 necropsias en 100 pacientes clínicos estudiados. Escribió libros sobre las causas ocultas de las enfermedades.
- Andreas Vesalius (1514-1564), Bélgica: médico y anatomista belga, sus disecciones del cuerpo humano esclarecieron falsas concepciones antiguas del mismo y escribió un texto de 7 volúmenes sobre la estructura del cuerpo humano.
- William Harvey (1578-1657), Inglaterra: médico que descubrió circulación de la sangre y su propulsión por el corazón.
- Marcello Malpighi (1628-1694), Italia: fisiólogo italiano, cuyos descubrimientos de la anatomía microscópica sentaron el curso de la fisiología y la histología modernas. Fue el primero en describir los glóbulos rojos de la sangre, los componentes microscópicos del hígado, cerebro, riñones, bazo, huesos y capa interior de la piel (Fig. 1.5).
- Antonio von Leeuwenhoek (1632-1723), Holanda: pionero en descubrimientos sobre protozoos, células rojas de la sangre, sistema capilar y ciclo de vida de los insectos. Construyó los primeros 200 microscopios rudimentarios que incrementaban la imagen 300 veces (Fig. 1.6).
- Giovanni Battista Morgani (1682-1771), Italia: anatomista, fundador de la Anatomía Patológica. Con el análisis de 700 pacientes clínicos con sus autopsias, estableció la relación entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades y las modificaciones morfológicas en órganos y tejidos, y escribió su obra cumbre *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, publicada en 1761 (Fig. 1.7).
- Marie François Xavier Bichat (1771-1802), Francia: primero que señaló las distintas texturas de las diferentes partes del cuerpo y empleó el término tejido (Fig. 1.8).



Fig. 1.3. Galeno.



Fig. 1.4. Leonardo da Vinci.



Fig. 1.5. Marcello Malpighi.



Fig. 1.6. Antoni van Leeuwenhoek.



Fig. 1.7. Giovanni Battista Morgani.



Fig. 1.8. Marie F. Xavier Bichat.

- René Laënnec (1781-1826), Francia: junto con el médico Gaspart Laurent Bayle estableció formas y estadios de la tuberculosis como enfermedad.
- Karl von Rokitansky, (1804-1878), checo-vienes: supervisó más de 70 000 autopsias y realizó personalmente alrededor de 30 000, en 45 años de práctica activa, dándole un gran impulso a la patología como ciencia, fue el primero en detectar el origen bacteriano de la endocarditis, aportó la descripción detallada de las modificaciones provocadas a nivel de los órganos por numerosas enfermedades, entre estas la aterosclerosis, las enfermedades de la sangre y de los nervios. Planteó la teoría humoral de la enfermedad, pero la anticientificidad de esta no resistió el juicio crítico de algunos científicos de la época.
- Rudolph Virchow (1821-1902), Alemania: patólogo, arqueólogo y antropólogo, fundador de la Patología celular. Confirmó que las células siempre se forman por división de otras células y que el proceso se origina en el núcleo, de ahí su famosa teoría *omnis cellula e cellula* (toda célula se origina de otra

célula). Fue el primero en demostrar que la teoría celular se aplica tanto a los tejidos enfermos, como a los tejidos sanos; es decir, que las células enfermas derivan de las células sanas de tejidos normales. Describió los depósitos de sustancias grasas en la pared arterial (Fig. 1.9).

- Lauren Ackerman (1905-1993), EE.UU.: el surgimiento y desarrollo de la patología quirúrgica como disciplina fue debido al trabajo de los patólogos americanos Francis Delafield, William Henry Welch, James Swing, Arthur Purdy Scout, y Ackerman.
- Thomas Stephen Cullen (1868- ?), Baltimore, EE.UU.: desarrolló los procedimientos de la sección congelada, popularizada en 1895, lo cual hizo posible un diagnóstico rápido, casi instantáneo durante la cirugía y que estableció firmemente el Departamento de Patología próximo al salón de operaciones.

Más adelante se desarrollaron las técnicas de la citología exfoliativa, por cepillado, raspado y aspiración, con el objetivo de detectar células malignas. Inaugurada en 1927 por el rumano, Victor Babés, la práctica de la citología exfoliativa se desarrolló y popularizó por un anatomista americano de descendencia griega, George Papanicolaou (Fig. 1.10).



**Fig. 1.9.** Rudolph Virchow.



**Fig. 1.10.** George Papanicolaou.

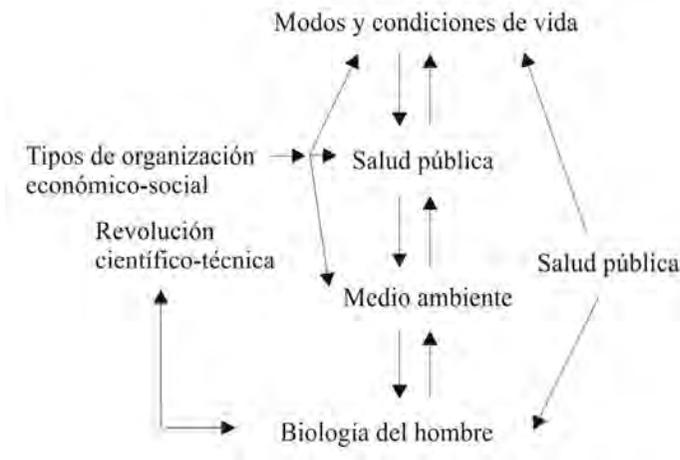
## Estado de salud

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el perfecto equilibrio psíquico, físico y biosocial del individuo, respecto al medio.

## Enfermedad

Cuando hay ruptura de ese equilibrio.

Determinante de la salud de la población es el sistema: hombre-sociedad-naturaleza (Fig. 1.11).



**Fig. 1.11.** Sistema hombre-sociedad-naturaleza.

El concepto de enfermedad se debe ver estrechamente vinculado al concepto de salud, que consiste en el equilibrio estable entre las esferas psicológicas, biológicas y sociales del individuo con el medio en que vive, y cuya ruptura, no restituida, ocasiona la enfermedad.

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

### Carta de Ottawa. Canadá

Primera conferencia sobre promoción de salud en 1984.

Requisitos:

- Paz, higiene, educación, vivienda, alimentación, ingresos, ecosistema estable, conservación de los recursos, justicia social y equidad.

## Clasificación de las enfermedades según su origen

### Enfermedad natural (espontánea)

Es la que se origina espontáneamente, en un ser humano o ser biológico en general, sin que intervenga la voluntad o intención de nadie.

La mayoría de las enfermedades son de origen natural y teniendo en cuenta este factor, se pueden clasificar en:

- Congénitas (genéticas, transmitidas).

– Adquiridas:

- Agentes físicos: accidentes de tránsito, arma atómica, radiaciones, cambios de temperatura y presión.
- Agentes químicos: intoxicaciones, insecticidas, industria plástica, contaminación ambiental.
- Agentes biológicos: más frecuentes (virus, bacterias, hongos, helmintos).
- Trastornos inmunitarios: sida, congénitos, adquiridas, rechazo trasplante de órgano.
- Trastornos circulatorios: locales, generales, aterosclerosis.
- Trastornos carenciales: hipovitaminosis, hipoproteinemias, distrofias.
- Factores psicogénicos y socioeconómicos: drogas, alcohol, depresiones en el capitalismo, hacinamiento, desempleo, desnutrición predominante en el Tercer Mundo.
- Iatrogenia: acción, tratamiento mal adecuado.

### Enfermedad experimental

Es la que se provoca en el animal de experimentación, con el objeto de estudiar aspectos no conocidos, en relación con la causa, la patogenia, la fisiopatología, la morfología, la terapéutica o la evolución de esos procesos.

El estudio experimental de las enfermedades ha proporcionado grandes adelantos a las ciencias biomédicas, en beneficio del ser humano.

Los investigadores de las enfermedades de causa infecciosa, tóxica, neoplásica u de otros orígenes, han tenido en el animal de experimentación una fuente constante de experiencias y de saber.

### Enfermedad de causa desconocida

Gran número de enfermedades tienen una causa bien precisada. Otras obedecen a diversos factores multicausales, donde es difícil precisar el fenómeno inicial, y otras son de causa desconocida. A estas enfermedades se les denomina, enfermedades idiopáticas. Este término en realidad oculta la ignorancia sobre gran número de procesos y en la medida en que progresa la ciencia, más enfermedades consideradas de causa desconocida se van explicando científicamente.

### Bibliografía

- Anderson, T.R. (1987). *Patología de Muir's*. Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. 8 ed. Editorial Científico Técnica. La Habana.
- Cabrera, H. (2001). *Introducción a la patología*. Instituto Superior de Ciencia Médicas de la Habana. Ministerio de Salud Pública. La Habana.
- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 25-37.

- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana.
- Gómez Barry, H. (1969). *Patología*. Tomo I. Editorial Ciencia y Técnica. La Habana. p 1-5.
- Hurtado de Mendoza Amat, J (2009). *Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. p. 4-61.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 8th. Ed. New Cork: Saunders•Published.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 1-8.



## Capítulo 2

# MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

### Biopsia

Biopsia, del griego *bios* (vida) *opsia* (observar) es el procedimiento por medio del cual se obtiene un fragmento de tejido de un ser vivo, con el objetivo de someterlo a un estudio microscópico y establecer un diagnóstico.

### Importancia

Es uno de los métodos diagnósticos más rigurosos y confiables sobre los que descansa la terapéutica a aplicar en un paciente y, además, es de utilidad para evaluar a la misma acción terapéutica, definir pronóstico, evolución y extensión de una lesión.

Cuando el fragmento de tejido obtenido mediante la biopsia es adecuado, suficiente y técnicamente bien elaborado, es un diagnóstico de importancia para el paciente; sin embargo, no siempre esta investigación cumple sus objetivos debido a mala manipulación del médico o del personal auxiliar, o por incorrecta confección del modelo de solicitud de la biopsia.

En este sentido es útil enfatizar en la necesidad para el anatomopatólogo de recibir junto con la biopsia, una solicitud con suficientes datos clínicos y/o de laboratorios, que le permita realizar una correcta interpretación de los hallazgos morfológicos e histológicos.

### Tipos de biopsias

Se distinguen por el modo en que se obtiene el fragmento de tejido:

- Incisional: es la extirpación de un fragmento de la lesión que se debe estudiar.

- Excisional: extirpación de toda la lesión junto con un margen adecuado de tejido periférico sano. Es el tipo de biopsia más recomendable en las lesiones pequeñas u accesibles, las cuales pueden ser estudiadas íntegramente y establecer sus relaciones con los tejidos sanos.
- Aspiración o punción: obtención de un cilindro de tejido por medio de un trócar diseñado para tales efectos, que se introduce en un órgano afectado. Este tipo de biopsia es útil en órganos profundos o no accesible, como el riñón, el hígado, la próstata, la médula ósea etc. Este procedimiento tiene riesgos de sangrados y el fragmento no siempre es suficiente para realizar un diagnóstico.
- Transoperatoria o por congelación: biopsia generalmente incisional, que se le realiza a un paciente en el transcurso del acto quirúrgico para un diagnóstico orientador, que se debe brindar en breve tiempo al cirujano para tomar una decisión sobre la conducta a seguir. Ha recibido el nombre de por congelación, dado que esta biopsia, se envía de inmediato al laboratorio de anatomía patológica para ser procesada mediante congelación rápida del tejido, cortada y coloreada en breve tiempo, para ser observada al microscopio por el patólogo y dar la información requerida de inmediato al salón de operaciones.

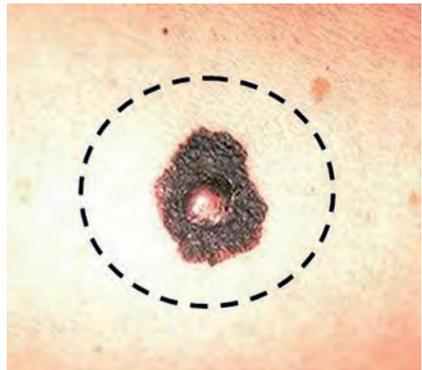
Este tipo de biopsia implica una gran responsabilidad para el médico patólogo, pues de ella se derivan acciones inmediatas que pueden repercutir en la vida y/o calidad de vida del paciente (Figs. 2.1-2.4).

## Citología

Es el estudio microscópico de células obtenidas de las superficies de revestimiento epitelial, cavidades del cuerpo o conductos, que se desprenden hacia



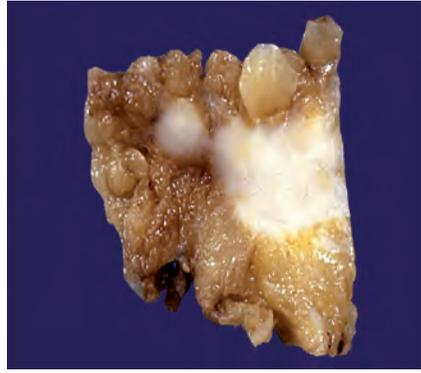
**Fig. 2.1.** Biopsia incisional.



**Fig. 2.2.** Biopsia excisional.



**Fig. 2.3.** Biopsia por punción con trócar (obtención de un cilindro de tejido).

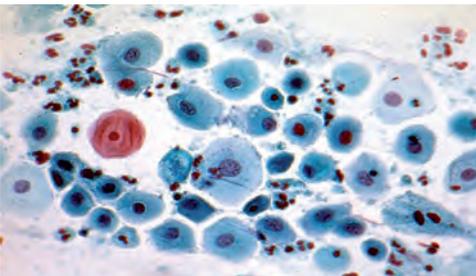


**Fig. 2.4.** Biopsia por congelación.

los contenidos normales o patológicos (líquido peritoneal o exudado) que se encuentran en estos (Figs. 2.5 y 2.6).



**Fig. 2.5.** Citología por aspiración con aguja fina.



**Fig. 2.6.** Citología.

Métodos para la obtención de la muestra citológica:

- Citología por aspiración con aguja fina (CAAF), punción por aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF): se le da

este nombre a la extracción de células y diminutos fragmentos de tejido que se obtienen mediante la punción y movimientos de una aguja hipodérmica fina seguido de succión con una jeringuilla que tiene la ventaja de que puede aplicarse, hoy en día, a cualquier lesión, ya sean superficiales y de fácil acceso (ganglios linfáticos, tiroides, mama), o profundas (páncreas, pulmón), guiados por ultrasonido con pocas molestias y riesgo para el paciente. Puede ser también guiada por estereotaxia para lesiones no palpables, o con microcalcificaciones.

- Citología exfoliativa: en ocasiones se pueden tomar directamente las células exfoliadas por raspado de la superficie como por ejemplo en el cuello uterino; por arrastre de una masa líquida como en el lavado bronquial, o de una secreción normal o patológica.
- Citología de líquidos corporales: ascítico, pleural, pericárdico, sinovial y cefalorraquídeo.

## Importancia

Los estudios citológicos son de gran importancia y amplia aplicación para el diagnóstico precoz de enfermedades, el diagnóstico de enfermedades ya establecidas, evaluación del funcionamiento de algunos órganos y valoración de la terapéutica empleada.

Igual que la biopsia se utiliza en cualquier alteración o enfermedad de diversos aparatos, tejidos u órganos como los bronquios, las cavidades serosas, la mucosa cervicovaginal, el esófago, el estómago, la cavidad oral, la orina, la secreción mamaria, etcétera.

La indicación fundamental de los exámenes citológicos es el diagnóstico de cáncer y sobre todo de sus formas precoces o preclínicas en cualquier tejido. También se aplica al estudio de alteraciones funcionales del ovario, trastornos del embarazo y también en estudios genéticos.

El estudio citológico por su bajo costo y fácil realización se utiliza en programas masivos de detección de cáncer como en los programas de detección precoz del cáncer cervicouterino.

El diagnóstico se realiza en tres formas fundamentales: negativo de malignidad, sospecho, o positivo de malignidad. Una prueba citológica puede ser no útil y, en ocasiones se acompaña de un estudio de biopsia para confirmar diagnóstico y definir grados de extensión de la lesión.

## Necropsia

De *nekros* (cadáver) y *opsia* (observar). También puede utilizarse el término necropsia; es el estudio de un cadáver mediante la observación cuidadosa, in-

cluyendo la apertura de sus cavidades y la exploración de sus órganos y tejidos, con el objetivo de conocer las causas de muerte o enfermedades que afectaron al individuo.

## Tipos de necropsia

### Clínica

Cuando esta persigue esclarecer las causas de muerte como consecuencia de una enfermedad natural (infarto, neoplasias, neumonía, etc.).

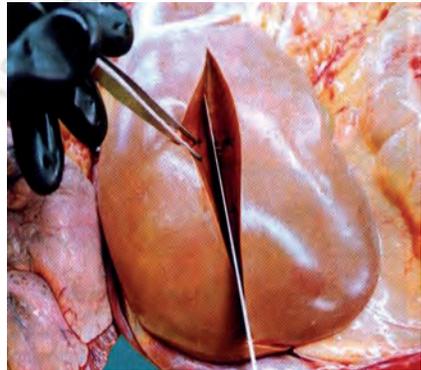
### Médico legal o forense

Cuando persigue dilucidar las causas de muerte provocada o violenta (o sospechoso de ello) de una persona. Por ejemplo: Accidente, caída, quemado, ahogado, etcétera.

La primera se realiza generalmente en la sala de autopsia de un centro hospitalario por el médico patólogo, mientras que la segunda, generalmente se efectúa en centros destinados a este fin vinculado con las autoridades policiales, y la efectúa el médico legal o forense (Figs. 2.7 y 2.8).



**Fig. 2.7.** Necropsia. Cortesía de la doctora Daysi Ferrer. Instituto de Medicina Legal. La Habana.



**Fig. 2.8.** Necropsia (corte en el hígado). Cortesía de la doctora Daysi Ferrer. Instituto de Medicina Legal. La Habana.

Objetivos de la necropsia:

- Determinar la causa de muerte.
- Rectificar los certificados de defunción.
- Efectuar estudios estadísticos.
- Elaborar política de salud.

- Docencia.
- Fines jurídicos.

## **Importancia de la necropsia**

Tiene importancia para la institución hospitalaria, pues controla la calidad de la atención que esta ofrece, la que se discute en las diferentes reuniones científicas del hospital y en los denominados comités de evaluación de la mortalidad, presidido por un patólogo y en los cuales se analizan la historia clínica del fallecido, el diagnóstico clínico del paciente, los complementarios que se le indicaron, el tratamiento impuesto, el resultado de la necropsia y la coincidencia diagnóstica anatomoclínica.

La necropsia tiene importancia docente, porque permite al médico de asistencia corroborar su eficiencia y detectar sus errores y sobre todo constituye una fuente de conocimientos de extraordinario valor para los estudiantes de medicina ya sea por la actuación directa sobre la necropsia o por el material ilustrativo que de esta se deriva.

Para el sistema de salud nacional, brinda la estadística necesaria y confiable que permite trazar los planes de salud de un país lo que aporta los datos necesarios para que la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueda establecer los planes globales de atención a las áreas más necesitadas del mundo. Es evidente que la importancia de la necropsia es tan amplia que se sale de los marcos de una opinión particular.

## **Laboratorio de anatomía patológica**

Estructura:

- Morgue.
- Laboratorio.
- Citología.
- Secretaría.
- Archivo.
- Diagnóstico.

Funciones de la anatomía patológica:

- Asistencial.
- Docencia.
- Investigativa.
- Administrativa.

Técnica histopatológica:

- Descripción de la muestra, toma de fragmentos y numeración de esta en el pase de biopsia, donde son recibidas, llegan identificadas y fijadas en formol (Figs. 2.9-2.11).
- Fijación de la muestra en formol al 10 % por 24 h o más.

- Revisión de las muestras antes de ser colocadas en el procesador automático. Deshidratación: alcohol 70, 80, 95, absoluto (se utiliza el alcohol en grados ascendentes en el procesador automático donde se colocan las muestras en bolsas de gasa).
- Aclaramiento: xilol, 1-4 vasos (en el procesador automático) (Fig. 2.12).
- Impregnación parafina 56 grados: dos últimos vasos del procesador automático. Las muestras se mantienen posteriormente en parafina líquida hasta su inclusión.
- Inclusión en parafina: confección de bloques de parafina donde se colocan los tejidos y se identifican con su número correspondiente (Fig. 2.13).
- Tallado de los bloques de parafina y colocados en hielo para endurecerlos (Fig. 2.14).
- Corte de los bloques de parafina en micrótomos verticales y/o horizontales (Figs. 2.15 y 2.16).
- Obtención de secciones de tejido de 5 a 10  $\mu$  y colocadas en baño de María.
- Se colocan las secciones de tejido en las láminas cubreobjetos, previamente impregnadas las mismas de albúmina o clara de huevo e identificadas con el número correspondiente colocado con lápiz diamante.
- Se desparafinan las láminas en la estufa antes de la coloración.
- Coloración que puede ser manual o automática y en el siguiente orden: xilol, alcohol en grados descendentes, agua, hematoxilina que colorea el núcleo y da reacción basófila de color azul-violeta, agua, alcohol-ácido, agua, secar, eosina que colorea el citoplasma, da reacción acidófila de color rosado, alcohol en grado ascendente (1-4), xilol (1-4).
- Montaje con bálsamo de Canadá y colocar cubreobjeto en cada lámina.
- Revisión de las láminas y roturarlas con el número colocado en cartulina para su identificación (Figs. 2.17-2.22).
- Biopsia por congelación mediante el criostato, fijación física y coloración (Figs. 2.23 y 2.24).



**Fig. 2.9.** Toma de biopsia.



**Fig. 2.10.** Pase de biopsia (medición de un útero).



**Fig. 2.11.** Pase de biopsia (corte del útero con fibromas).



**Fig. 2.12.** Procesador automático.



**Fig. 2.13.** Inclusión en parafina.



**Fig. 2.14.** Bloques de parafina en hielo tallándose.



**Fig. 2.15.** Corte en micrótopo horizontal.



**Fig. 2.16.** Corte en micrótopo vertical.



**Fig. 2.17.** Coloración manual.



**Fig. 2.18.** Revisión de lámina.



**Fig. 2.19.** Montaje de cubreobjetos e identificación de la lámina portaobjeto.



**Fig. 2.20.** Identificación de la lámina portaobjeto mediante rótulo en cartulina.



**Fig. 2.21.** Coloración automática.



**Fig. 2.22.** Otro ejemplo de coloración automática.



Fig. 2.23. Criostato.



Fig. 2.24. Criostato. Corte de tejido congelado.

## Histoquímica e inmunocitoquímica

Relacionada con la actividad química de las células y los tejidos. La presencia de ciertos colores en las células indica que ha ocurrido una reacción química específica, además la densidad del color dentro de las células puede servir como índice de la intensidad de la reacción.

Los métodos histoquímicos son, en particular, exitosos para el estudio de enzimas y sustancias catalíticas que controlan y dirigen muchas de las actividades celulares. Mucho del conocimiento sobre las enzimas se ha obtenido al remover las mismas en las células que las originan, no fue hasta el advenimiento de la histoquímica que los anatomistas han podido ver a través del microscopio cuales células portan enzimas específicas o medir como se activan esas enzimas en las células bajo diferentes condiciones.

La inmunocitoquímica es una de las ramas de la histoquímica que ha recibido una considerable atención recientemente. A nivel del microscopio de luz, las técnicas de anticuerpos fluorescentes son un método sensible para la localización de polisacáridos específicos y proteínas. La base de esta técnica es que el organismo reacciona con sustancias proteicas extrañas, los antígenos y elabora sustancias específicas, los anticuerpos, los cuales se combinan e inactivan los antígenos.

Las moléculas de los colorantes fluorescentes están vinculadas químicamente a las moléculas de los anticuerpos y los sitios de sus reacciones con los antígenos pueden ser visualizados con el microscopio ultravioleta. Este método es para identificar las proteínas hormonales, la localización intracelular de varias enzimas y los sitios de proteínas contráctiles como la miosina. Este método permite al investigador localizar el sitio preciso de la reacción antígeno-anticuerpo.

## Histoautorradiografía

Es una técnica importante de la histoquímica relacionada con el uso de los isótopos radiactivos de varios elementos químicos que están presentes en las células y los tejidos. Los elementos o compuestos marcados con isótopos radiactivos son administrados a materiales vivos, permitiendo que el investigador siga la vía que toman las sustancias a través de los tejidos.

El grado de concentración y dilución de los elementos dentro de los constituyentes específicos celulares puede estimarse por medio de las radiaciones emitidas de dichos tejidos. La técnica de marcar compuestos con isótopos radiactivos hace posible el estudio de la distribución y concentración de los isótopos en secciones de tejidos similares a aquellos estudiados en el microscopio de rutina.

Este estudio, conocido como autorradiografía se complementa poniendo en contacto las secciones del tejido radiactivo con películas fotográficas y emulsiones que son sensitivas a la radiación.

## Microscopio electrónico

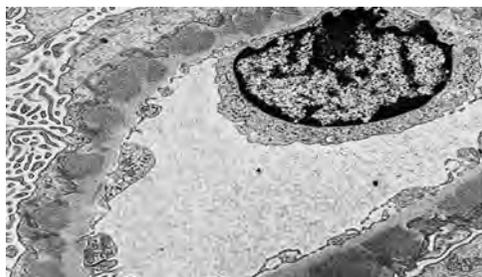
El límite de resolución de este microscopio es aproximadamente  $2 \text{ \AA}$ . Permite observar las células y las estructuras de los tejidos más allá de lo que se ve con el microscopio de luz. Las estructuras más pequeñas que las macromoléculas individuales pueden ser observadas, se les denomina estructuras finas o ultraestructuras.

Los científicos usan este microscopio en diversos campos de la investigación, incluyendo medicina, biología, química, metalúrgica, entomología y física.

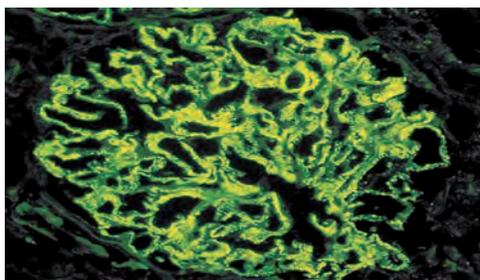
Desde la introducción del microscopio electrónico en el año 1930, este ha revolucionado el estudio de las estructuras microscópicas y las superficies. Los microscopios electrónicos han resultado una poderosa herramienta científica para a la investigación de la estructura básica de la materia, específicamente en el campo de la biología y de la ciencia de los transistores. Mediante estos microscopios se han tomado fotos extraordinarias de las "caras" de los insectos, formas de microorganismos y la estructura superficial de nuevas moléculas de aleaciones de alta tecnología y otras sustancias. Estos resultan de gran importancia para la patología clínica de los centros médicos (Fig. 2.25).

## Microscopio ultravioleta

Este sistema permite incrementar la resolución el doble de un microscopio ordinario ( $0,1 \mu$ ). La luz ultravioleta se emplea en el microscopio fluorescente. La fluorescencia puede ocurrir naturalmente en la muestra o puede resultar de la introducción de un colorante fluorescente unido a un componente específico de la muestra. Esto es útil en el estudio de la inmunocitoquímica (Fig. 2.26).



**Fig. 2.25.** Microscopía electrónica aplicada a biopsia renal.



**Fig. 2.26.** Inmunofluorescencia aplicada a biopsia renal.

## Cultivo de tejidos

Esta es otra técnica del siglo xx en la investigación anatómica, la cual se relaciona con el cultivo de células y tejidos de organismos complejos fuera del organismo vivo; esta técnica permite el aislamiento de unidades vivas, mediante las cuales el investigador puede observar directamente los procesos de crecimiento, multiplicación y diferenciación celular. El cultivo de tejidos ha añadido una nueva dimensión a la ciencia anatómica.

## Bibliografía

- Cabrera, H. (2001). *Introducción a la patología*. Instituto Superior de Ciencia Médicas de la Habana. Ministerio de Salud Pública. La Habana.
- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 25-37.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.

Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.

Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.

Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin´s pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p.359 y 360.

The Internet Pathology Laboratory for Medical Education (1994). WebPath. Florida State University.College of Medicine.1994.

Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000.



## Autoevaluación

### Introducción a la patología y métodos de estudio de la anatomía patológica

#### Preguntas

- Complete los enunciados siguientes:
  - Rama de la patología que estudia de manera integral al enfermo: \_\_\_\_\_.
  - Estudio microscópico de células obtenidas de las superficies de revestimiento epitelial: \_\_\_\_\_.
  - Extracción de células y diminutos fragmentos de tejido: \_\_\_\_\_.
  - Una de las funciones de la anatomía patológica es: \_\_\_\_\_.
  - Rama de la patología que estudia las alteraciones funcionales de órganos, aparatos y sistemas: \_\_\_\_\_.
- Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  - \_\_\_\_ La anatomía patológica estudia la causa o causas de la enfermedad.
  - \_\_\_\_ La clínica estudia sus signos y síntomas.
  - \_\_\_\_ La patogenia estudia los mecanismos y desarrollo de la enfermedad.
  - \_\_\_\_ La fisiopatología comprende las alteraciones funcionales de órganos, aparatos y sistemas.
  - \_\_\_\_ La semiología comprende el estudio integral del enfermo.
- Complete los enunciados siguientes:
  - La toma de un fragmento de tejido durante el acto quirúrgico para dilucidar el carácter benigno o maligno de una lesión se denomina biopsia \_\_\_\_\_.
  - La extracción de una lesión en su totalidad en un ser vivo se denomina biopsia \_\_\_\_\_.
  - El método de estudio de la anatomía patológica más utilizado en el diagnóstico precoz de las lesiones del cuello uterino es \_\_\_\_\_.
  - El método de estudio de la anatomía patológica más utilizada en el diagnóstico de las lesiones palpables de la mama se denomina \_\_\_\_\_.
  - La necropsia utilizada en el estudio de los fallecidos en el caso de una muerte por infarto cardíaco es de tipo \_\_\_\_\_.
- Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  - \_\_\_\_ Si se extrae un fragmento de tejido que incluya toda la lesión en un sujeto vivo se denomina biopsia incisional.
  - \_\_\_\_ La biopsia es un método usado en anatomía patológica para llegar a un diagnóstico, y cuando la muestra constituye un fragmento de la lesión se denomina excisional.
  - \_\_\_\_ La obtención de un cilindro de un tejido por medio de un trócar es la biopsia por punción.
  - \_\_\_\_ El estudio microscópico de células obtenidas de las superficies de revestimiento epitelial, cavidades del cuerpo o conductos constituye un método de anatomía patológica denominado citología.
  - \_\_\_\_ La necropsia clínica se utiliza en el estudio de los fallecidos en el caso de muerte por accidente de tránsito.
- Enlace ambas columnas.

Columna A	Columna B
____ Biopsia incisional.	1. Se realiza durante el acto quirúrgico para diagnóstico orientador.

- \_\_\_\_\_ Necropsia clínica. 2. Se obtiene un cilindro de tejido por medio de un trócar.
- \_\_\_\_\_ Biopsia excisional. 3. Extirpación de un fragmento de la lesión.
- \_\_\_\_\_ Biopsia aspirativa 4. Estudio de un fallecido por infarto cerebral o por punción.
- \_\_\_\_\_ Biopsia por congelación. 5. Extirpación de toda la lesión.
6. Estudio de un fallecido por accidente de tránsito.
6. Paciente femenina de 64 años que presenta nódulo duro y fijo en el cuadrante superior y externo de la mama derecha.
- A. ¿Qué métodos de estudio usted utilizaría para el diagnóstico de esta lesión?
- B. Ordénelos según su indicación.
7. Paciente femenina con hemorragia intermenstrual, dolor durante el coito y flujo vaginal fétido. A la exploración ginecológica muestra lesión tumoral del cuello uterino.
- A. Mencione que estudio anatomopatológico utilizaría para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino.
- B. En esta paciente qué otros métodos anatomopatológicos usted recomendaría que puedan posteriormente ser utilizados.
8. Durante una intervención quirúrgica por un nódulo del tiroides, el cirujano toma una muestra de la lesión y la envía a patología para su rápida evaluación.
- A. ¿Qué método anatomopatológico utilizó para esta orientación inicial?
- B. Mencione la utilidad del mismo.
9. Paciente de 84 años que presenta sangrado rectal. Se le realiza colonoscopia y se encuentra pólipo rectal que se reseca totalmente.
- A. Método utilizado para el diagnóstico histico.
- B. Si no puede extirparse toda la lesión, cuál otro tipo de biopsia se realizaría.
10. La citología por aspiración con aguja fina (CAAF) es un método de estudio que se ha ido extendiendo por sus características.
- A. Describa las ventajas del mismo.
- B. Señale 5 condiciones clínicas en que usted lo realizaría.
11. Los estudios citológicos son de uso rutinario en las unidades asistenciales de salud.
- A. Mencione 5 condiciones en los que usted lo indica.
- B. Características fundamentales de esta investigación.
12. De las siguientes propuestas que a continuación se relacionan, señale con una C en las que indicaría una necropsia clínica y con ML las que considere médico legal.
- \_\_\_\_\_ Paciente de 70 años que muere por descarga eléctrica.
- \_\_\_\_\_ Paciente de 18 años que fallece por ingestión de sobredosis de psicofármaco.
- \_\_\_\_\_ Paciente que muere por sumersión en el mar.
- \_\_\_\_\_ Paciente que fallece por cáncer del pulmón.
- \_\_\_\_\_ Paciente que sufre fractura de cadera por caída y muere 8 días después del ingreso por bronconeumonía.
- \_\_\_\_\_ Paciente que es atropellado por una bicicleta con fractura del fémur y muere 2 días después del ingreso por embolia pulmonar.
- \_\_\_\_\_ Paciente operado de oclusión intestinal que fallece en el posoperatorio por iatrogenia.
- \_\_\_\_\_ Paciente con quemaduras del 30 % de la superficie corporal que muere por septicemia a gérmenes gramnegativos.
- \_\_\_\_\_ Paciente que muere súbitamente en el trayecto a su trabajo.
- \_\_\_\_\_ Paciente con un infarto del miocardio que muere en el transcurso de una revascularización coronaria.
13. Fundamente la importancia de la necropsia clínica como método investigativo y de control de la calidad de la atención hospitalaria.

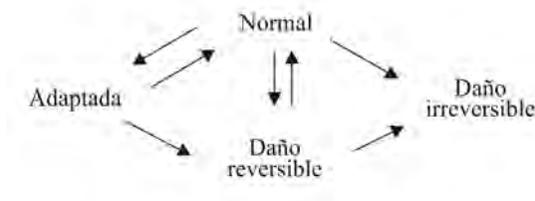
## Capítulo 3

# LESIÓN O DAÑO CELULAR

Las células se adaptan a situaciones del medioambiente que repercuten sobre esta. Mientras que pueden adaptarse a una modificación del medio, no experimentan daño.

Ejemplos: hipertrofia celular de los músculos del atleta, hiperplasia celular en la glándula mamaria en el embarazo, atrofia celular en los músculos de una extremidad inmovilizada por el yeso.

Cuando la capacidad de adaptación de las células se excede resulta un daño celular (Fig. 3.1).



**Fig. 3.1.** Representación esquemática de la adaptación y el daño celular.

### Lesión celular (daño celular)

Es el conjunto de alteraciones bioquímicas y morfológicas que se originan en una célula después que sobre ella actúa un agente lesivo; tanto si la adaptación no es posible o si se exceden los límites de esta.

## **Adaptación celular**

Es un estado nuevo, alterado o reactivo, intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma (esfuerzos fisiológicos más excesivos) o a algunos estados patológicos, en el que la célula preserva su viabilidad y modula su función en respuesta a tales estímulos.

## **Agentes lesionantes**

Cualquier influencia perjudicial externa o interna, que actúan sobre la célula y trastorna su capacidad para conservar de manera uniforme su homeostasis normal o adaptada.

El resultado de la lesión celular depende no solo de la naturaleza y mecanismo de acción del agente lesivo, además de su duración o tiempo de exposición y de su intensidad o magnitud, sino también del tipo, estado y adaptabilidad de la célula o capacidad de adaptación

Causas de lesión o daño celular:

### 1. Hipoxia:

- Aterosclerosis.
- Trombosis.
- Embolia.
- Anemia (intoxicación por CO<sub>2</sub> que bloquea el transporte de O<sub>2</sub>).
- Insuficiencia cardiorrespiratoria e inadecuada oxigenación de la sangre (asma bronquial).

### 2. Agentes físicos:

- Traumatismo mecánico: absorción de energía radiante (accidentes de tránsito), provoca lesiones de partes blandas, óseas y/o craneoencefálicas.
- Cambios de temperatura: 31-41 °C de temperatura corporal normal:
  - Bajas: reacción local, que puede ser directa: con cristalización del agua intracelular o indirecta: lenta con vasoconstricción, vasodilatación y edema o rápida con isquemia; reacción sistémica, que puede dar vasoconstricción, vaso dilatación, hiperemia periférica, disminución de la temperatura a los órganos vitales e insuficiencia circulatoria.
  - Altas: quemaduras superficiales; lesiones térmicas internas por inhalaciones y golpe de calor (más de 41 °C de fiebre, ejercicio intenso).
- Cambios de presión atmosférica:
  - Aplastamiento: subida o bajada súbita de presión. Puede ocurrir en buzos, aviadores.
  - Embolia gaseosa.
  - Hipoxia sistémica.
- Electricidad: tipo de corriente, intensidad, tensión, trayectoria, resistencia, tejidos, duración.
- Radiaciones:
  - Electromagnética (rayos X, rayos gamma).

- Partícula con carga (rayos beta, rayos alfa, protones).
  - Partículas sin carga (neutrones).
3. Agentes químicos:
    - Venenos.
    - Sustancia inocuas en concentraciones elevadas (glucosa).
    - Fármacos.
    - Alcoholismo.
    - Narcóticos.
  4. Agentes biológicos:
    - Virus (intracelulares).
    - Bacterias (extracelulares).
    - Parásitos (pueden causar trastornos inmunológicos).
    - Hongos (pueden ocasionar trastornos inmunológicos).
    - Rickettsias (intracelulares).
  5. Trastornos inmunitarios:
    - Reacción anafiláctica.
    - Lupus eritematoso sistémico (LES).
    - Tiroiditis de Hashimoto.
    - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
  6. Trastornos genéticos:
    - Malformaciones congénitas (síndrome de Down).
    - Drepanocitemia.
  7. Desequilibrios nutricionales:
    - Déficit vitamínico, lípidos, proteínas (desnutrición).
    - Exceso (obesidad).

## Multicausalidad de la enfermedad

En la práctica médica casi siempre coinciden varios factores en un paciente, cuando se desarrolla una enfermedad. Toda causa origina un efecto y este a su vez puede convertirse en causa o engendrar otro efecto diferente (relación causa-efecto y efecto-función).

## Clasificación de la lesión celular (daño celular) según su intensidad

### Lesión celular reversible

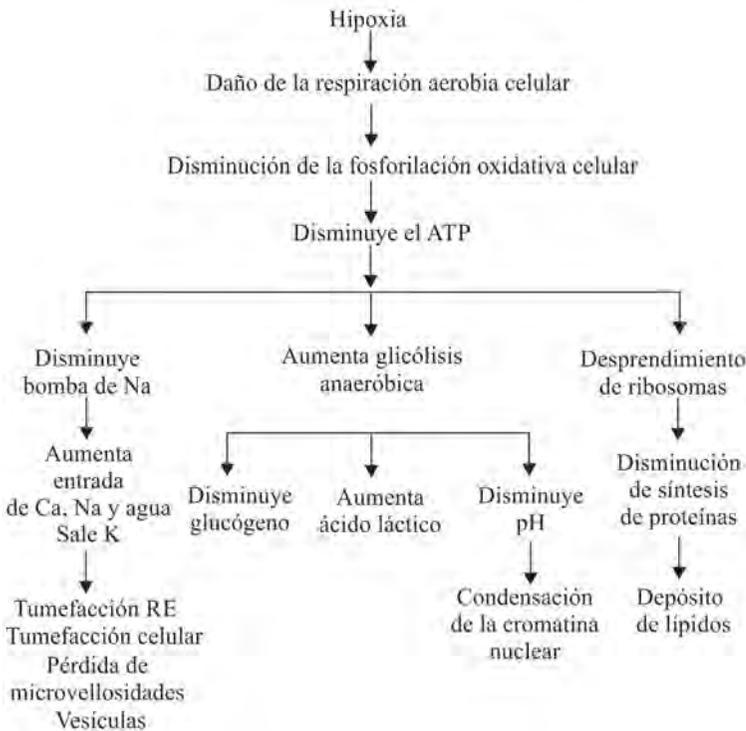
Son los cambios bioquímicos y morfológicos que sufren las células como resultante de una lesión no mortal, los cuales desaparecen una vez que el agente lesivo ha dejado de actuar.

**Lesión celular irreversible**

Son los cambios bioquímicos y morfológicos que sufren las células como resultante de una lesión mortal, las cuales son irrecuperables, aunque el agente lesivo deje de actuar.

Mecanismos de lesión celular reversible por hipoxia (Fig. 3.2):

- Sistemas intercelulares vulnerables a un agente lesivo:
  - Mantenimiento de la integridad de la membrana celular (homeostasis osmótica).
  - Respiración aerobia (fosforilación oxidativa y producción de ATP).
  - Síntesis de proteínas enzimáticas y estructurales.
  - Preservación del aparato genético celular.
- Elementos estructurales y bioquímicos celulares están relacionados y por eso siempre hay variedad de efectos secundarios independientes del agente lesivo.
- Existen cambios morfológicos celulares solo cuando se altera de forma crítica algún sistema bioquímico celular.
- Reacción celular a agente lesivo depende del tipo y gravedad del agente y tipo, estado y adaptabilidad celular.



**Fig. 3.2.** Patogenia de la hipoxia (lesión celular reversible).

## Lesión celular reversible

La hipoxia lleva a una pérdida de la generación de ATP por las mitocondrias; el agotamiento de ATP tiene muchos efectos inicialmente reversibles:

- El fracaso en el transporte de membrana de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa causa que el sodio penetre en el interior de la célula y que el potasio salga de ella; también hay un aumento de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , así como una liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los depósitos intracelulares. La ganancia isosmótica de agua, tumefacción o edema celular, y dilatación del retículo endoplásmico; también aumenta la tumefacción celular debido a la carga osmótica por acumulación de productos de degradación metabólica.
- Se origina una alteración del metabolismo de la energía celular. Con la hipoxia, las células utilizan la glucólisis anaeróbica para la producción de energía (el metabolismo de la glucosa deriva del glucógeno). En consecuencia, los depósitos de glucógeno se agotan rápidamente, con acumulación de ácido láctico y disminución del pH intracelular.
- Ocasiona una disminución de la síntesis proteica por el desprendimiento de ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, esto afecta el transporte lipídico desde la célula hacia el espacio extracelular y por eso se origina cúmulo de lípidos intracitoplásmicos.

## Patogenia de la lesión química

La patogenia de la lesión química se muestra en la figura 3.3.

Resumen de la lesión química:

- El tetracloruro de carbono puede penetrar por vía respiratoria, gastrointestinal o inyección parenteral y afecta principalmente el hígado y los riñones; se utiliza en la industria del lavado en seco en las tintorerías, su efecto tóxico se debe a su conversión por la oxidasa de función mixta P-450 del retículo endoplásmico (RE) del hígado y otros órganos en  $\text{CCl}_3$  (radical libre tóxico altamente reactivo) y  $\text{Cl}^-$ .
- Los radicales libres causan autooxidación de los ácidos grasos poliélicos presentes en el interior de los fosfolípidos de la membrana. Reaccionan con  $\text{O}_2$  y dan peróxidos orgánicos (peroxidación lipídica autocatalítica).
- Disminuye la síntesis de proteínas.
- Aparece hinchazón del retículo endoplásmico rugoso (RER) a las 2 h.
- Se observa disociación de los ribosomas del RER.
- Cúmulo de lípidos porque no hay síntesis de apoproteínas y aparece el hígado graso.
- Se incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática.
- Aparece edema.

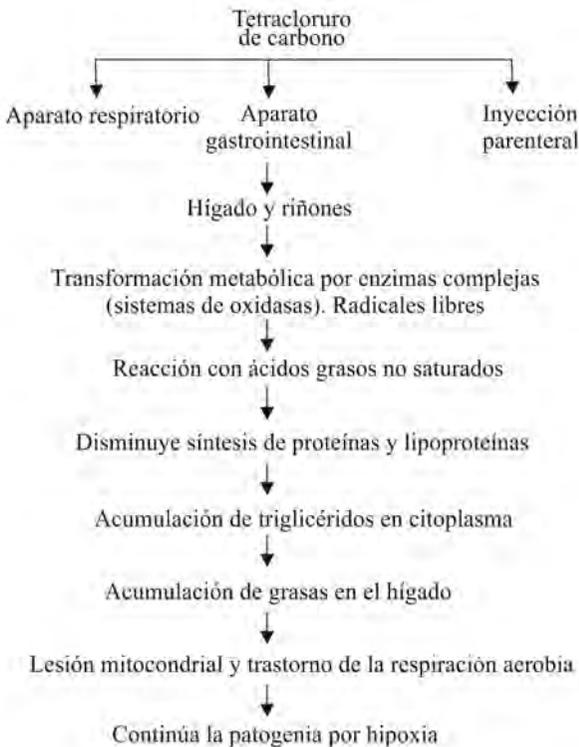
- Hay entrada masiva de calcio en la célula. Puede ocurrir muerte celular por inactivación de las mitocondrias y desnaturalización de proteínas.

Lesión inducida por radicales libres:

- Se observa en lesión química por radiación, en el envejecimiento celular, en  $O_2$  tóxico, destrucción tumoral por macrófagos, en muerte microbiana por fagocitos la lesión inflamatoria y otros.
- Tienen un único electrón no emparejado en la órbita externa que es reactivo e inestable, entra en reacción con moléculas de membranas y ácidos nucleicos que provocan reacciones autocatalíticas pues las moléculas con las que reaccionan se convierten también en radicales libres.

Los efectos relevantes de los radicales libres son:

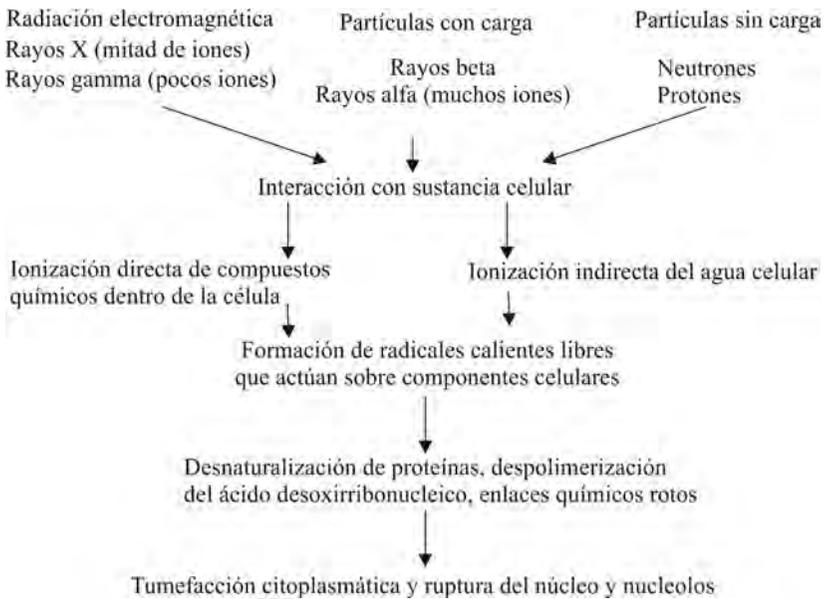
- Peroxidación de los lípidos de las membranas: el OH ataca los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de membrana que dan peróxido y reacción en cadena (propagación) o lo capta la vitamina E para la fosforilización.
- Modificación oxidativa de las proteínas: oxidación de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos.
- Lesiones en el ADN.



**Fig. 3.3.** Patogénesis de la lesión química.

- Los radicales libres pueden:
- Reducirse espontáneamente.
  - Sistemas enzimáticos o no enzimáticos que los inactivan:
    - Antioxidantes vitamina E, A, ácido ascórbico, glutatión.
    - Fe y Cu pueden catalizar reacción.
    - Enzimas (catalasa, supraóxido dismutasa, glutatión peroxidasa).

La patogenia de la radiación ionizante se muestra en la figura 3.4.



**Fig. 3.4.** Patogenia de la radiación ionizante.

## Tipos de lesión o daño celular reversible

### 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 (sociedad) y su interrelación con el medioambiente.

Los niveles de organización biológica aceptados habitualmente son los siguientes: molécula/macromoléculas/complejos supramoleculares/organelos subcelulares/célula/tejidos/órganos/ aparatos y sistemas/individuos multicelulares/organismos multiindividuales.

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

Cuando se estudian las células en el daño reversible se observan las alteraciones morfológicas siguientes:

**Microscopio de luz.** Al actuar el agente sobre la célula, disminuye el volumen celular, hay edema intracelular, disminuye la densidad óptica del citoplasma y ocurren cambios grasos en la célula.

Si el agente prolonga su acción ocurren pseudópodos y evaginaciones de la membrana citoplasmática y hay aglutinación de la cromatina nuclear.

**Microscopio electrónico.** Cambios ultraestructurales generales:

- Hinchazón generalizada.
- Hinchazón del retículo endoplásmico.
- Dispersión de ribosomas.
- Hinchazón de mitocondrias.
- Densidades pequeñas en mitocondrias.
- Agregación de partículas intramembranasas.
- Autofagia por los lisosomas.
- Aglutinación cromatina nuclear.
- Vesículas.

Estadios de la lesión:

- Dilatación del retículo endoplásmico, pérdida de ribosomas, vesículas de la membrana plasmática, mitocondrias permanecen intactas.
- Aumenta el espacio entre los organelos intracelulares, condensación del espacio interno y externo de las mitocondrias, matriz densa.

## **Lesión o daño celular reversible**

### **Lesión no mortal de la célula**

Antiguamente mal denominada degeneraciones. Se consideran degeneraciones el cúmulo de sustancia a nivel intracelular o citoplasmático y las infiltraciones, el cúmulo de sustancia a nivel intersticial o intercelular.

Clasificación:

- Antigua: tumefacción celular, vacuolización hidrópica, metamorfosis grasa y otras degeneraciones (hialina, mixomatosa, fibrinoide y mucoide).
- Actual:
  - Hinchazón celular: cambios hidrópicos o degeneración vacuolar.
  - Cambios grasos.

## Hinchazón celular

Es la expresión primaria de daño celular no mortal, reversible. Aumenta el diámetro celular por desplazamiento del agua extracelular al interior de la célula. Se afectan la respiración aerobia, la síntesis de ATP y la bomba de sodio, por lo que se acumula el sodio intracelular, se incrementa la presión osmótica intracelular y por eso entra agua en la célula y causa tumefacción de esta a nivel citoplasmático.

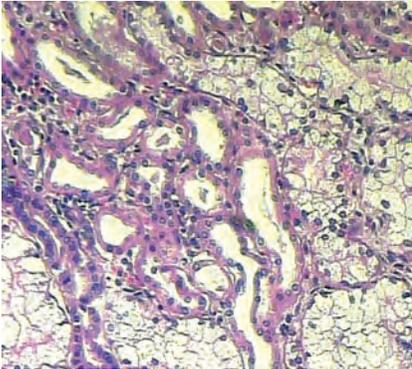
El órgano afectado aumenta de peso, se ve turgente y de color pálido.

Microscópicamente es difícil apreciar el cambio, pues solo se observa en ocasiones compresión de la microvasculatura del órgano a nivel de sinusoides hepáticos o red capilar renal por ejemplo.

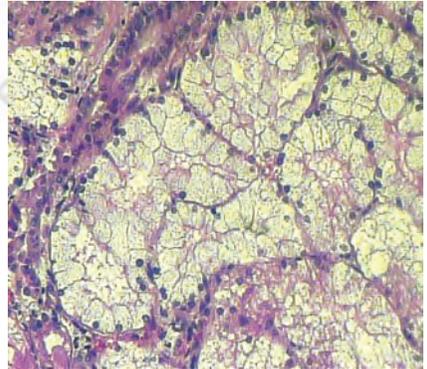
Esta lesión carece de efecto funcional.

Si el agua sigue entrando en la célula ocurre segmentos secuestrados del retículo endoplásmico con agua en su interior y aparecen vacuolas claras intracitoplasmáticas proceso denominado vacuolización hidrópica.

Esta lesión se con frecuencia en las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales del riñón, en el hígado y en el corazón (Figs. 3.5 y 3.6).



**Fig. 3.5.** Cambios hidróticos en el riñón.



**Fig. 3.6.** Vacuolización hidrópica dentro de los túbulos contorneados en el riñón.

Se observa en el envenenamiento por cloroformo, tetracloruro de carbono, infecciones, fiebre elevada e hipopotasemia.

Los órganos se ven pálidos, aumentados de volumen, de peso y de consistencia y microscópicamente se observan vacuolas dispersas o fusionadas en el citoplasma que a veces empujan el núcleo. Es necesario descartar por histoquímica la grasa mediante las coloraciones de Sudán y el glucógeno mediante el PAS, si ambas son negativas se corrobora el agua intracitoplasmática.

No disminuye la función del órgano y constituye una forma moderadamente grave de daño celular, es reversible.

### **Cambios grasos (metamorfosis grasa)**

Cúmulo anormal de grasa dentro del citoplasma de las células y estas se adaptan fácil al cambio.

Patogenia general:

- Síntesis excesiva de triglicéridos: inanición con movilización de grasas de depósito o en el alcoholismo.
- Disminución de la utilización de triglicéridos: en la difteria se elaboran exotoxinas que trastornan el metabolismo de la carnitina, que es un factor en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.
- Trastornos en la exportación o salida de las lipoproteínas: por disminución en su síntesis o por trastornos en la liberación de las mismas a la circulación. Envenenamiento por tetracloruro de carbono, fósforo, etionina, por déficit de colina.
- Suma de trastornos (Fig. 3.7).

### **Hígado**

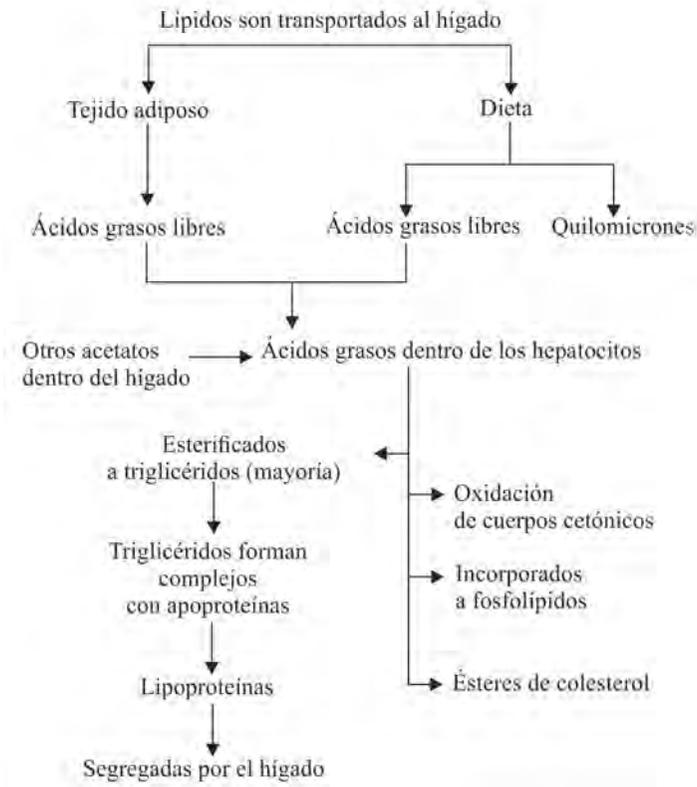
Si es este el órgano afectado se ve aumentado de volumen, de peso (5-6 kg), consistencia blanda, untuoso al tacto. La esteatosis hepática aparece cuando los triglicéridos en el hígado exceden el 5 % del peso (Fig. 3.8).

Microscópicamente se observan vacuolas de grasa intracitoplasmáticas, que crecen se fusionan y a veces fusionan células y dan quistes grasos (Fig. 3.9). La esteatosis puede ser:

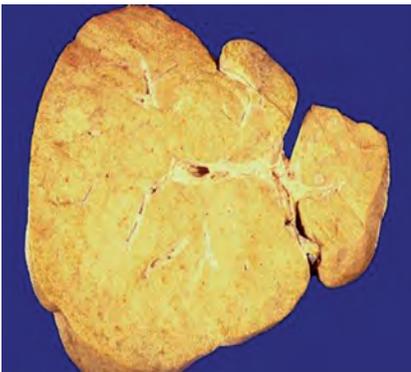
- Macrovacuolar: en el caso del alcoholismo en el 80-90 % (a las 3-4 semanas de abstinencia desaparece), obesidad, diabetes mellitus.
- Microvacuolar: en el caso del embarazo, síndrome de Reye, degeneración alcohólica, daño inducido por fármacos (tetraciclina parenteral, salicilatos), trastornos metabólicos congénitos.

La esteatosis hepática está causada por uno de los mecanismos siguientes:

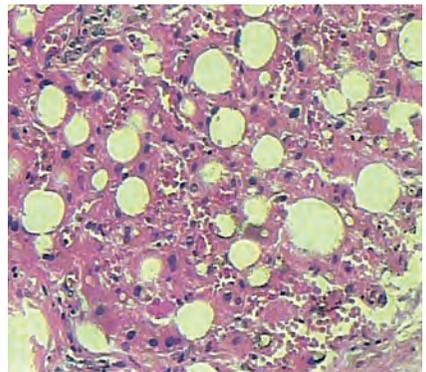
- Entrada excesiva de ácidos grasos libres en el hígado (por ejemplo: inanición, tratamiento con corticoides).
- Aumento de la síntesis de ácidos grasos.
- Disminución de la oxidación de ácidos grasos en la anoxia.
- Aumento de la esterificación de ácidos grasos a triglicéridos, debido a un aumento de  $\alpha$  glicerofosfato (por ejemplo: secundario al alcohol, inanición).
- Trastorno de la secreción de lipoproteínas (alcohol, administración de ácido orótico).



**Fig. 3.7.** Patogenia de la esteatosis.



**Fig. 3.8.** Cambios grasos en la esteatosis hepática.



**Fig. 3.9.** Vacuolas citoplasmáticas de lípidos desplazando los núcleos de los hepatocitos.

## Corazón

Tiene dos patrones de afectación desde el punto de vista macroscópico:

- Hipoxia moderada: aspecto tigróide con bandas amarillas que alternan con miocardio rojizo normal y que tiene relación con la vascularización e irrigación del miocardio. Se observa en las anemias.
- Hipoxia más intensa: todo el miocardio se ve amarillo de forma difusa. Se observa en las miocarditis diftericas.

En ambos casos aparecen vacuolas citoplasmáticas diminutas que contienen grasa.

## Riñones

Macroscópicamente se ven aumentados de volumen, de peso y de color amarillo y microscópicamente se observan vacuolas intracitoplasmáticas en los tubos contorneados proximales, si la lesión es grave la lesión afecta también los contorneados distales y colectores y a veces se libera la grasa en la luz tubular.

Para identificar la grasa es necesario hacer cortes por congelación y coloraciones especiales como *oil red*, Sudán IV, etc.; para descartar el glucógeno se realiza PAS, ácido periódico de Schiff, si todas las coloraciones dieran negativas las vacuolas son de agua.

Cuando el cúmulo de grasa es ligero, el mismo carece de efecto sobre la función celular y del órgano y casi siempre es reversible, solo si es muy grave, se convertirá en lesión irreversible y causa entonces muerte celular.

## Otras lesiones

Existen otras formas de lesión o daño celular reversible:

- Degeneración hialina: cambio celular hístico que ocasiona aspecto homogéneo y vítreo, rosado, que puede verse en tejido fibroso colágeno, amiloideo, paredes de arteriolas en TA elevada, hepatocitos del alcoholismo crónico, epitelio de los túbulos contorneados proximales en el riñón en el caso de la intoxicación por mercurio.
- Degeneración mucoide: secreciones mucinosas excesivas en las inflamaciones y neoplasias.
- Degeneración mixomatosa: cúmulo de sustancia de cemento dentro del tejido conectivo (mucopolisacáridos sintetizados por células mesenquimatosas).
- Degeneración fibrinoide: se observa un depósito amorfo, eosinófilo en los tejidos o paredes de vasos sanguíneos parecido a la fibrina. Se ve en focos de lesión inmunológica, posee proteínas plasmáticas, tales como fibrina,

albúmina, globulina Ig y complemento, también puede verse en úlcera péptica crónica en su base y vellosidades placentarias por incremento de la permeabilidad vascular.

## Lesión o daño celular irreversible

Sobreviene cuando las células sufren una lesión mortal y se desencadenan una serie de reacciones bioquímicas irreversibles que conducen a la muerte celular. El daño celular irreversible se origina por los mismos mecanismos patogénicos que el daño celular reversible, solo que en este caso el resultado es la muerte de la célula, ya que el agente lesionante se mantiene ejerciendo su efecto dañino por un tiempo más prolongado o con cantidad mayor.

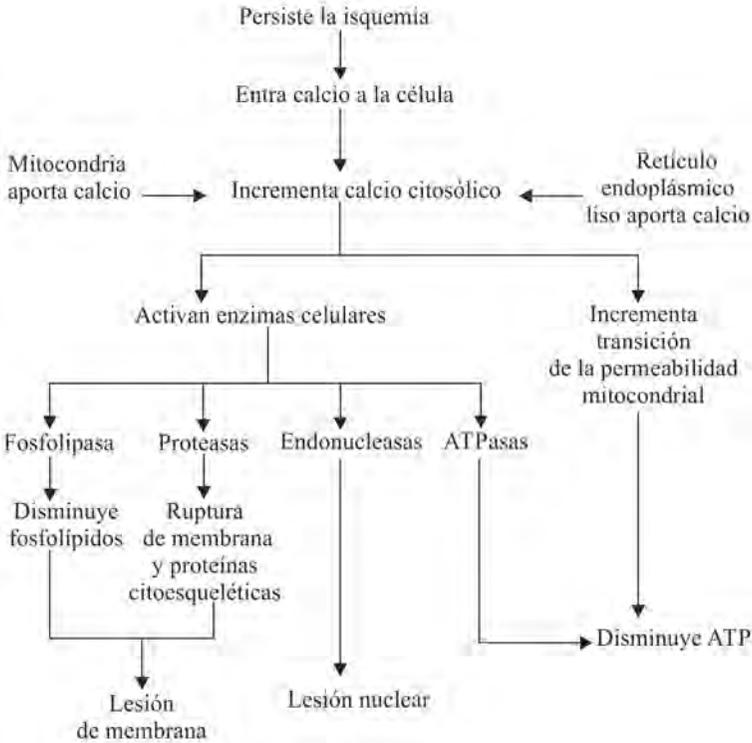
## Patogenia de la lesión celular irreversible

Todos los cambios descritos, en la lesión celular reversible y que se repiten en el esquema actual, se recuperan si se restablece la oxigenación (Fig. 3.10).

Si la isquemia persiste, se origina una lesión irreversible, transición que depende en gran medida de la importancia del agotamiento de ATP y de la disfunción de membrana, sobre todo de las membranas mitocondriales:

- El agotamiento de ATP induce un cambio de transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM) en la membrana de la mitocondria; la formación de poros da lugar a una disminución del potencial de membrana y a la difusión de solutos.
- La disminución del ATP también da lugar a la liberación de citocromo C, componente soluble de la cadena de transporte de electrones, que es un componente fundamental en la producción de la apoptosis.
- El aumento del calcio citosólico activa las fosfolipasas de membrana, lo que lleva a una pérdida progresiva de fosfolípidos y a la lesión de la membrana; la disminución de ATP también lleva a una disminución de la síntesis de fosfolípidos.
- En las células isquémicas se acumulan ácidos grasos libres y lisofosfolípidos producto de la degradación de los fosfolípidos, los cuales son directamente tóxicos para las membranas.
- El aumento del calcio citosólico activa además las proteasas intracelulares, lo que causa degradación de los elementos citoesqueléticos intermedios, dejando la membrana celular susceptible a la tensión y a la fractura, sobre todos por el edema celular. También se activan las ATPasas que aceleran el agotamiento del ATP y las endonucleasas que están asociadas con al fragmentación nuclear.

En la hipoxia puede continuar la energía glucolítica, pero en la isquemia se interrumpe la producción de energía anaeróbica, una vez que se agotan los sustratos glucolíticos o queda inhibida la glucólisis por acumulación de metabolitos que tendrán que eliminar por el flujo sanguíneo.



**Fig. 3.10.** Patogenia de la hipoxia (daño celular irreversible).

Por eso la isquemia lesiona los tejidos más rápido que la hipoxia.

Se plantea, que aunque los cambios nucleares son por disminución del pH, después hay pH neutro o alcalino a medida que la lesión se hace irreversible y que la acidosis protege frente a lesión letal por el efecto inhibitor del pH bajo sobre la reacción enzimática como la actividad de la fosfolipasa y la permeabilidad mitocondrial.

Como consecuencia de la muerte celular se escapan enzimas intracelulares, las cuales brindan parámetros importantes de lesión y muerte celular, estas enzimas llegan a la sangre y pueden medirse su concentración en esta. Ejemplos: infarto del miocardio: transaminasas oxalacética, hepatitis viral: transaminasas séricas, pancreatitis: amilasas. Estas enzimas degradan el material intracelular, incluyendo los organelos y la membrana. El conjunto de estos cambios morfológicos que indican la muerte celular reciben el nombre de necrosis.

### Autólisis

Cuando la necrosis resulta de la acción de las enzimas catalíticas intracelulares procedentes de los lisosomas.

## Heterólisis

Cuando provienen de enzimas extracelulares de lisosomas de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN).

Los fenómenos autolíticos o su combinación con los heterolíticos motivan la destrucción completa y la digestión de la célula muerta.

Es importante señalar que en la necrosis, la muerte focal del tejido ocurre en un organismo vivo, no hay datos morfológicos característicos a nivel del microscopio de luz o del microscopio electrónico que indiquen inequívocamente el momento en que la célula ha muerto y las células mueren un tiempo antes que el daño mortal pueda identificarse morfológicamente.

La duración exacta de la hipoxia necesaria para causar una lesión irreversible varía mucho según el tipo de célula, el estado nutricional y hormonal del animal.

Susceptibilidad de las células a la necrosis isquémica:

- Alta: neuronas de 3 a 5 min.
- Intermedia: miocardio, hepatocitos, epitelio renal. De 30 min a 2 h.
- Baja: fibroblastos, epidermis, músculo estriado. Varias horas.

En el infarto del miocardio por ejemplo, después de las 12 h es que se visualizan cambios macroscópicos en el músculo cardíaco; sin embargo enseguida hay trastornos en el electrocardiograma y posterior hay aumento de enzimas en sangre.

Este foco necrótico incita la activación de las defensas corporales y se rodea de una reacción inflamatoria. Esto diferencia la necrosis de la autólisis de los tejidos que ocurre en caso de muerte total, esta es difusa en vez de focal y no está rodeada por células inflamatorias.

Se puede afirmar que las células necróticas son células muertas, pero que las células muertas necesariamente no son necróticas.

## Alteraciones morfológicas al microscopio de luz de la lesión o daño celular irreversible

El núcleo presenta datos morfológicos característicos de muerte celular. Las alteraciones son:

- Picnosis: contracción y aumento de la basofilia de los núcleos.
- Cariorrhexis: fragmentación nuclear.
- Cariólisis: desvanecimiento de la basofilia celular.

Las alteraciones citoplasmáticas preceden a las nucleares y consisten en mayor eosinofilia (incremento de la tinción rosada), lo que representa mayor acidofilia y disminución de la basofilia conforme los ribosomas en el citoplasma se desorganizan y experimentan lisis.

## **Alteraciones ultraestructurales**

El estadio III corresponde al daño celular irreversible, donde la alteración más sobresaliente ocurre en las mitocondrias:

- Aumentan, de manera considerable, de tamaño.
- Simplificación o ausencia de las criptas mitocondriales.
- Aspecto transparente de la matriz mitocondrial.
- Ruptura y discontinuidad de la membrana externa.
- Inclusiones de proteínas coaguladas y otras de material calcificado.

Otros organelos muestran interrupciones en las membranas celulares, desaparición de lisosomas y ribosomas, desorganización e hipercromatismo del contenido nuclear.

Los hechos determinantes de la lesión hipóxica letal son:

- Incapacidad de inversión de la disfunción mitocondrial (falta de fosforilación oxidativa y producción de ATP para la reperfusión y reoxigenación).
- Trastornos intensos de la función de la membrana.

## **Trastornos funcionales y evolución de la lesión celular irreversible**

En la muerte celular, las células están totalmente incapacitadas para realizar ninguna función: control de la homeostasia, motilidad, síntesis, exportación de la homeostasis, síntesis, exportación de sustancias y reproducción.

Por ejemplo: células secretorias dejan de producir secreción, fibras miocárdicas no se contraen y no pueden transmitir los estímulos rítmicos, etcétera.

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.

El daño del epitelio tubular del riñón puede ocasionar insuficiencia renal aguda, la cual provoca la muerte del paciente si no se trata.

El daño de las células motoras del asta anterior de la médula espinal ocasiona parálisis muscular severa que persiste.

El daño de las células esplénicas aparentemente tiene poca importancia pues una esplenectomía total es compatible con una vida saludable.

Reacción a la necrosis:

- Alrededor de esta puede ocurrir inflamación.
- Puede reblandecerse y romperse.
- Puede ser reemplazada por células nuevas.
- Puede suceder cicatrización si la lesión de necrosis fue extensa.
- Calcificación cuando persiste largo tiempo la necrosis.

## Necrosis

Es el conjunto de cambios morfológicos que indican muerte celular.

Espectro de cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en el tejido vivo, derivados en gran parte a la acción degradativa progresiva de las enzimas sobre la célula mortalmente lesionada.

Existen diversos tipos de necrosis, cada una de las cuales se originan por diversas causas y tienen aspecto morfológico diferente.

Tipos de necrosis:

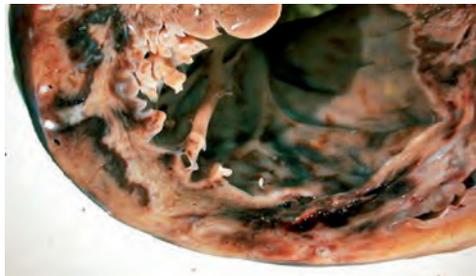
- Necrosis de coagulación.
- Necrosis colicuativa o liquefactiva.
- Necrosis enzimática de las grasas.
- Necrosis caseosa.

**Necrosis de coagulación.** Se origina por un cese súbito del flujo sanguíneo en un órgano determinado. Por ejemplo: corazón, riñón, bazo, menos comúnmente por toxinas bacterianas potentes; sustancias químicas como fenol, mercuriales, etc. Siempre que en un órgano o tejido se produzca una anoxia, las células experimentan necrosis de coagulación, con excepción del tejido cerebral.

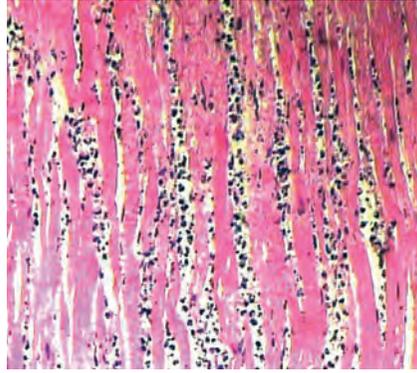
*Macro.* Los focos de necrosis de coagulación varían, si son recientes se ven pálidos, firmes y algo tumefactos; posteriormente son amarillentos y se reblandecen (Fig. 3.11).

*Micro.* Los focos de necrosis temprana, contienen células más eosinófilas que las normales, sin alteración de los detalles celulares, según progresan, la eosinofilia se hace más intensa, generalmente hay pérdida de los núcleos, pero aun conservando la forma celular básica que permite identificar el contorno celular (imagen en fantasma) (Fig. 3.12).

**Necrosis colicuativa.** Se origina a nivel cerebral por lesiones isquémicas, por oclusión de arterias cerebrales o posteriores a un traumatismo cerebral masivo, también se observa en lesiones bacterianas focales por microorganismos piógenos como estafilococos, estreptococos, *E. coli*.



**Fig. 3.11.** Infarto del miocardio.

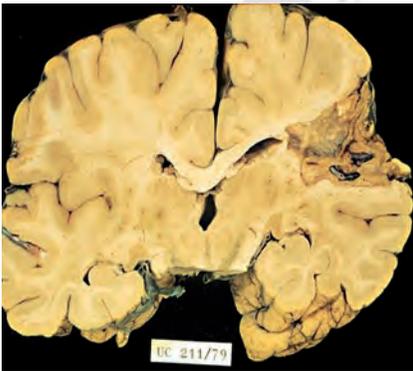


**Fig. 3.12.** Necrosis de coagulación.

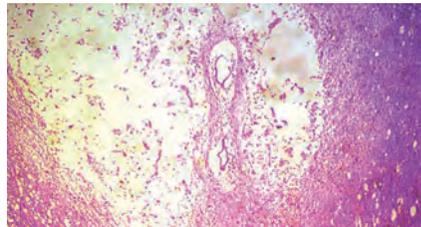
Cuando se origina la isquemia a nivel de los tejidos, se liberan enzimas potentes que ocasionan degradación focal del tejido, este se reblandece y se licúa; y se convierte en un líquido proteináceo. Predomina la autólisis y heterólisis sobre la desnaturalización de las proteínas.

*Macro.* El área necrótica es blanda y el centro está licuado. Evolutivamente el tejido y las células experimentan proteólisis y digestión progresiva y se forma una cavidad quística.

*Micro.* El contenido de la cavidad consiste en restos celulares necróticos y células gliales entre estos que contienen material fagocitado (Figs. 3.13 y 3.14).



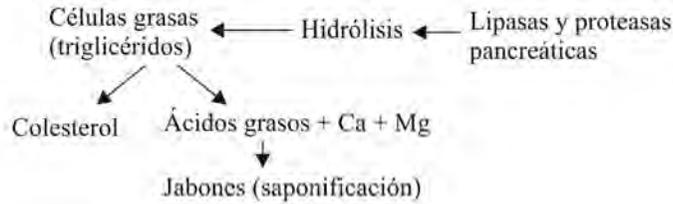
**Fig. 3.13.** Infarto cerebral.



**Fig. 3.14.** Necrosis colicuvativa.

**Necrosis enzimática de las grasas.** Cuadro morfológico muy específico de muerte celular que se origina solamente durante una pancreatitis aguda.

Durante esta se liberan las enzimas pancreáticas lipasas y proteasas, las cuales atacan y destruyen al parénquima pancreático, las células adiposas del páncreas, así como otros depósitos de grasas a nivel de la cavidad peritoneal (Fig. 3.15).

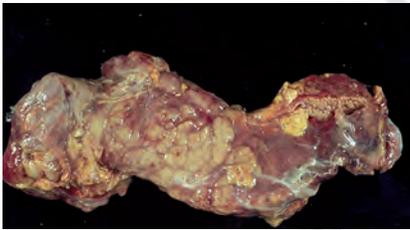


**Fig. 3.15.** Patogenia de la necrosis enzimática de las grasas.

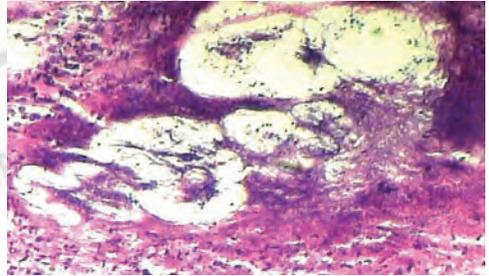
En la necrosis enzimática de las grasas ocurre liberación anormal de lipasas pancreáticas activadas de las células y de los conductos acinares. Estas enzimas causan licuefacción de las membranas celulares de los adipocitos y se hidrolizan los triglicéridos contenidos en el interior de estos. Los ácidos grasos liberados se combinan con el calcio y el magnesio y ocurre un proceso de saponificación grasa, en el cual se forman jabones.

*Macro.* La necrosis se observa como depósitos pequeños, firmes, amarillo-blanquecinos, a nivel del tejido adiposo peripancreático, mesenterio y epiplón.

*Micro.* Focos de células grasas necróticas, de contornos vagos, se observa la presencia de jabones en forma de depósitos granulosos, basófilos y amorfos (Figs. 3.16 y 3.17).



**Fig. 3.16.** Pancreatitis aguda.



**Fig. 3.17.** Necrosis enzimática de las grasas.

En forma general todos los focos necróticos por lo regular están rodeados de una reacción inflamatoria aguda.

**Necrosis caseosa.** Es una variante de la necrosis de coagulación que se observa cuando al muerte celular se origina por algunos microorganismos especialmente el bacilo TB, el cual se plantea tiene efecto histotóxico severo debido a sustancia lipoides de alto peso molecular presentes en el bacilo capaces de producir necrosis. Es una combinación de la necrosis colicuativa y de coagulación.

*Macro.* Los focos de necrosis son de color blanco amarillento, delimitado del tejido vecino normal, blando, granular, friable, como el queso seco.

*Micro.* Se observan restos granulosos amorfos, de color rosado, en los casos típicos rodeados por una reacción inflamatoria crónica granulomatosa (Fig. 3.18).

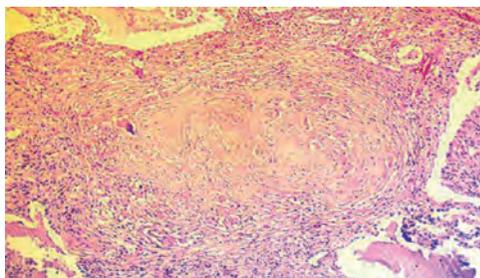


Fig. 3.18. Necrosis caseosa.

### Otros tipos de necrosis

Son cuadros morfológicos denominados con el término de necrosis, pero que en la realidad no representan cuadros netos de muerte celular.

**Necrosis traumática de las grasas.** Consiste en una zona de células adiposas destruidas, rodeadas de reacción inflamatoria aguda que se origina en los depósitos de grasa subcutánea, especialmente a nivel de la mama femenina. Se invoca etiología traumática en un 50 % de los casos.

Cuando aparece en la mama tiene gran importancia clínica por cuanto puede confundirse con un tumor.

**Necrosis gangrenosa.** Se aplica cuando un miembro generalmente la pierna, ha perdido su riego sanguíneo y posteriormente es atacado por agentes bacterianos. Los tejidos de la pierna sufren una necrosis de coagulación que se modifica por la acción colicuativa de bacterias y leucocitos. Si predomina el cuadro de necrosis de coagulación es una gangrena seca, si predomina la acción colicuativa es entonces una gangrena húmeda.

### Evolución y trastornos funcionales de los tejidos necrosados

**Necrosis por coagulación en el miocardio.** Alteraciones que origina funcionalmente en la etapa aguda. Su posible evolución hacia la reparación con la presencia de una cicatriz fibrosa.

**Necrosis por coagulación en el hígado.** Su gran reserva funcional y su gran posibilidad de regenerar nuevas células que sustituyan a las necróticas.

**Necrosis colicuativa en el cerebro.** Deja secuelas permanentes en el paciente, ya que las neuronas no pueden multiplicarse y si afectan sitios vitales ocasionan la muerte o lesiones muy invalidantes.

### Apoptosis

Se deriva de la palabra griega: *apo*: separación y *ptosis*: caída.

**Definición.** Es una forma de muerte celular, cuyo objetivo es el de 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 esta.

Se considera una muerte programada, la cual ocurre como parte del desarrollo normal, de la renovación de células, tejidos y órganos. Durante el desarrollo embrionario los dedos se esculpen en la mano embrionaria en forma de pala por un proceso de apoptosis entre ellos: insuficiencia de la apoptosis se han implicado en la división celular sin control que ocurre en el cáncer. Las apoptosis anormales, debido a insuficiencias de los mecanismos de control, pueden ser un factor causal en las enfermedades autoinmunes. Es la responsable de respuestas fisiológicas, adaptativas y patológicas.

**Mecanismos de la apoptosis.** El proceso de la apoptosis se divide en una fase de iniciación, donde hay activación de las caspasas y una fase de ejecución cuando las enzimas causan la muerte celular.

La fase de iniciación se origina por dos vías diferentes:

*Vía extrínseca (muerte iniciada en el receptor).* Donde actúan los ligandos específicos de muertes, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y el ligando Fas. Estos receptores de muerte se multimerizan y forman sitios de unión para las proteínas adaptadas que se aproximan a la caspasa 8 y la activan, lo cual lleva a una activación posterior en cascada de las caspasas.

*Vía intrínseca (mitocondrial).* Al aumentar la permeabilidad mitocondrial se liberan moléculas proapoptóticas en el citoplasma, tales como Bak, Bax y Bim, ya que normalmente existen proteínas antiapoptóticas (Bcl2 y Bcl-x) para regular la apoptosis o inhibirla, si estas faltan, la permeabilidad de la membrana mitocondrial se incrementa y se liberan proteínas, principalmente citocromo c que se une a la proteína Apaf-1 y activa la caspasa 9.

*Fase de ejecución.* Actúan las caspasas 3 y 6 sobre muchos componentes celulares, desdoblan las proteínas citoesqueléticas y la matriz nuclear, las cuales desestructuran el citoesqueleto y conducen a la degradación nuclear.

Puede observarse en general:

- El desarrollo.
- Mecanismos homeostáticos para el mantenimiento de la población celular.
- Mecanismos de defensa en las reacciones inmunitarias.
- Células lesionadas por enfermedades o agentes lesivos.
- Envejecimiento.

Se observa de forma específica en:

- Destrucción programada de las células durante la embriogénesis.
- Involución dependiente de hormona (células endometriales destruidas en el ciclo menstrual, atresia folicular ovárica en la menopausia).
- Deleción celular en poblaciones celulares en proliferación (epitelio de las criptas intestinales).

- Muerte celular en tumores.
- Muerte de PMN en la inflamación aguda.
- Muerte celular inducida por células T citotóxicas (rechazo, injerto).
- Atrofia de órganos parenquimatosos por obstrucción de conductos (páncreas, parótida).
- Enfermedades virales (hepatitis).
- Muerte celular por estímulos nocivos en bajas dosis.

Las diferencias entre necrosis y apoptosis se muestran en la figura 3.19 y en la tabla 3.1.

Morfología (Fig. 3.20):

- Constricción celular: células disminuyen de tamaño, citoplasma denso, organelos agrupados.
- Condensación de la cromatina periférica: debajo de la membrana nuclear en masas densas, de diversas formas y tamaños, el núcleo puede romperse.
- Formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos: células con vesiculación en la superficie y después fragmentación en cuerpo apoptóticos rodeados por membrana y compuestos por citoplasma con organelos y con o sin fragmento nuclear.
- Fagocitosis de las células o cuerpo apoptóticos: por células adyacentes parenquimatosas o macrófagos y se degradan por lisosomas con rapidez.
- No induce inflamación.

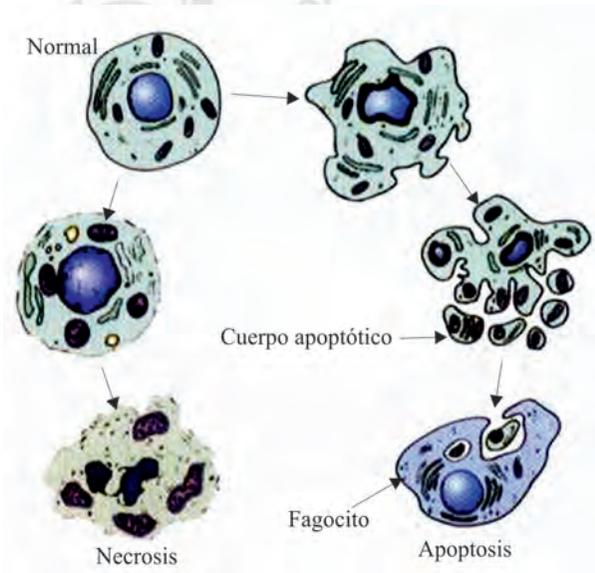
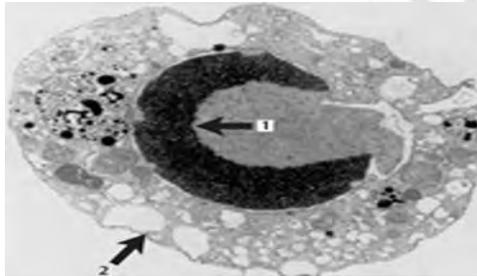


Fig. 3.19. Necrosis y apoptosis.

**Tabla 3.1.** Diferencias entre necrosis y apoptosis

Aspecto analizado	Necrosis	Apoptosis
Estímulo	Hipoxia, toxinas	Fisiológica y patológica
Histología	Hinchazón celular Necrosis por coagulación Rotura de los organelos	Células aisladas Condensación periférica de la cromatina Cuerpos apoptóticos
Mecanismos de descomposición del DNA	Al azar, depleción difusa de ATP Lesión de membrana Lesión de radicales libres	Internucleosomal (patrón de fragmentación en escalera del DNA) Endonucleasa
Reacción histica	Inflamación	No hay inflamación Fagocitosis de los cuerpos apoptóticos

**Fig. 3.20.** Apoptosis con microscopio electrónico (TEM) x 5 000.

**Proteínas de estrés (*shock* térmico) y lesión celular.** Se encuentran presentes en células normales participando en su metabolismo y protegiéndolas de daños en las lesiones isquémicas o tóxicas; estas moléculas parecen ser esenciales para la supervivencia celular en los tejidos sometidos a una agresión. Por ejemplo; de estas proteínas Hsp 70, Hsp 60 (chaperoninas) y ubiquitininas.

### Alteraciones subcelulares en la lesión celular

Los procesos de lesión celular se asocian con alteraciones en los organelos celulares o en el citoesqueleto, algunas coexisten con la lesión letal, otras son formas más crónicas de lesión celular y otras respuestas adaptativas que afectan a organelos celulares específicos.

## Tipos de alteraciones subcelulares

**Lisosomas.** Contienen enzimas hidrolíticas que intervienen en la descomposición del material fagocitado mediante los mecanismos de heterofagia o autofagia.

**Retículo endoplásmico (inducción de hipertrofia).** Aumenta de volumen y se origina mayor síntesis de enzimas para detoxificar fármacos (barbitúricos, alcohol,  $\text{CCl}_4$ ).

**Mitocondrias.** Disfunción en la lesión celular aguda, alteran su morfología y número en procesos patológicos (se observa en déficit nutricionales, tumores).

**Anomalías citoesqueléticas.** Se originan por daño en los microtúbulos, en los filamentos de actina fina, filamentos de miosina gruesos y proteínas contráctiles provocando deficiencias en la quimiotaxis, fagocitosis, motilidad de espermatozoides e inmovilización de los cilios del epitelio respiratorio. Las acumulaciones de filamentos se pueden observar en los cuerpos de Mallory y las proteínas asociadas a los microtúbulos en la enfermedad de Alzheimer.

## Envejecimiento celular

**Definición.** Representa 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, siendo multifactorial por el programa molecular endógeno de la senescencia celular además de la exposición a lo largo de la vida a influencias adversas.

Funciones celulares que declinan con la edad:

- Fosforilación oxidativa por las mitocondrias.
- Síntesis de ADN y ARN, de las proteínas estructurales y enzimáticas y los receptores celulares.
- Captación de nutrientes.
- Reparación de lesión cromosómica.

**Morfología.** Núcleos anormalmente lobulados e irregulares, mitocondrias vacuoladas pleomórficas, disminución del RE y distorsión del aparato de Golgi. Acumulación de pigmento lipofucsina.

## Muerte total

Desde el punto de vista biológico es la muerte de todas las células individuales que constituyen el cuerpo y no solamente la suspensión del latido cardíaco o la respiración.

La muerte no se origina bruscamente sino de forma lenta y progresiva. Por lo tanto existe un primer tiempo en que ocurre la muerte funcional y en un segundo tiempo la muerte de los tejidos.

No todos los tejidos experimentan la muerte al mismo tiempo. Por ejemplo: el tejido nervioso muere rápidamente, otros como el tejido muscular y el conjuntivo permanecen vitales por un tiempo mayor.

Alteraciones funcionales y estructurales en la muerte total:

- Falta de respiración y latido cardíaco.
- *Algor mortis*: es el enfriamiento del cuerpo, ocurre en las partes expuestas como manos y cara: 4 min, 4 h, el tronco con ropa: 6-12 h, la persona delgada se enfría más rápido que la obesa.
- *Livor mortis*: son las manchas cadavéricas, causadas por la distensión pasiva de los vasos por la sangre en las zonas de declive que sale pasivamente al mover el cadáver. En los sujetos pletóricos: 20 min-1 h, en los anémicos: 1-4 h. Completas y fijas en sitio de localización a las 12 h (Fig. 3.21).
- Cambios oculares: *rigor mortis*: primero hay flaccidez, después aparece la rigidez cadavérica, comienza de la mandíbula hacia abajo; de 5-7 h en la cara, 9-10 h hombros, brazos y piernas, 12 h todo el cuerpo, comienza a desaparecer a las 24 h, mientras más rápido comienza, más rápido desaparece (Fig. 3.22).
- Descomposición posmortem: enzimas en páncreas y estómago, 24-48 h comienza a verse color verdoso en el abdomen, por la acción de las enzimas pancreáticas y gástricas y el sulfato de metahemoglobina y el sulfato de hierro (Figs. 3.23 y 3.24).



**Fig. 3.21.** *Livor mortis*.



**Fig. 3.22.** *Rigor mortis*.

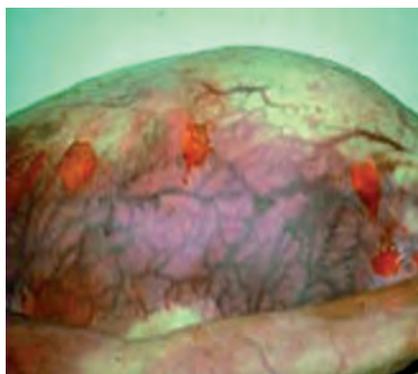


Fig. 3.23. Descomposición cadavérica.



Fig. 3.24. Descomposición cadavérica.

## Muerte encefálica

Este término se utiliza en pacientes que presentan traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales, hemorragias cerebrales, en los cuales a pesar de que tienen una función cardíaca normal, el cerebro ya está muerto.

Por tanto la muerte y el paro cardíaco ya no son siempre sinónimos. En estos casos donde existe la falta completa e irreversible de la función encefálica, debe de considerarse equivalente a la muerte, pues entraña necesariamente la muerte del resto del organismo más tarde o temprano.

## Otras definiciones de muerte encefálica

Caso irreversible de todas las funciones del encéfalo o sea de los hemisferios cerebrales, del tallo encefálico y del cerebelo.

Pérdida irreversible de la conciencia (capacidad y contenido) a partir del análisis del SR (sistema reticular) por ser la función más integrativa del organismo y que provee los atributos humanos esenciales.

## Alteraciones estructurales y funcionales en la muerte encefálica

### Estructurales

*Macro.* Cerebro muy blando, puede desintegrarse al extraerlo, edematoso con aumento de peso, puede estar intensamente necrótico con áreas de liquefacción o puede ser circunscrito. Las áreas más afectadas son las circunvoluciones basales, sustancia gris, cerebelo y tallo cerebral.

*Micro.* Existen numerosos focos de necrosis con muerte y degeneración neuronal seguida de autólisis. Es de notar la ausencia de reacciones reparativas alrededor de las lesiones.

## Funcionales

Definen los criterios para su diagnóstico:

- Existencia de daño estructural intratable.
- Excluir intoxicaciones por medicamentos o encefalopatías metabólicas tratables.
- Ausencia de hipotermia provocada previa.
- Ausencia de *shock* cardiovascular previo.

El paciente debe tener durante un mínimo de 12 h los síntomas y signos siguientes:

- Estado de coma profundo (ausencia de funciones cerebrales corticales).
- Ausencia de respiración espontánea o apnea comprobada por 15 min.
- Ausencia de reflejos de tallo encefálico (pupilas fijas y midriáticas, reflejos oculoencefálico, corneal, vestíbulo ocular y nasofaríngeo, todos ausentes).
- Pueden conservarse respuestas a reflejos espinales.
- EEG plano o isoelectrico (silencio eléctrico cerebral o inactividad eléctrica cerebral) no actividad por encima de 2 microvolts (30-60 min). Repetirlo a las 24 h.
- Angiografía cerebral (no penetra la sangre al cerebro).
- Prueba de atropina negativa (EV 15 s, 5, 10 y 15 min; si hay incremento por 5 pulsos por minutos no hay muerte).
- Período de observación durante 30 min y a las 6 h nuevamente.
- Pruebas confirmatorias para un diagnóstico precoz (EEG opcional, potenciales evocados y electroretinograma).

Como la determinación de este tipo de muerte conlleva a la suspensión de una terapéutica intensiva y maniobras de resucitación y al posible uso de los órganos para trasplante, es necesario que esta se haga utilizando un criterio cuidadoso y específico, por eso hay que hacer el análisis del paciente con intervalos de 6-8 h, 3 veces el grupo de pruebas establecidas (potenciales evocados y EEG). Actualmente se puede establecer el diagnóstico en 4 h.

## Estado vegetativo persistente

En 1972 la revista “The Lancet” publicó por primera vez este término. Es una condición clínica caracterizada por inconsciencia, con preservación total o parcial de las funciones del tallo y el hipotálamo.

Los pacientes pueden estar 1-3 meses inconscientes en observación y despertar parcialmente a los 22 meses, a los 6 años inclusive.

No puede homologarse con la muerte encefálica y resulta una controversia bioética internacional actualmente; constituye un atentado contra la dignidad del ser humano si se considerara igual a la muerte encefálica.

## Bioética

Sistema de conocimientos que estudia interdisciplinariamente los problemas creados en el marco del progreso científico-técnico en el área biológica y médica y su repercusión en la sociedad y sus sistemas de valores.

Humaniza a la medicina y ayuda a todos los pacientes.

### Principios de la bioética

**Beneficencia.** *Hacer el bien, prevenir el mal.* Maximizar los posibles beneficios y minimizar posibles daños y equivocaciones a los pacientes y familiares o personas ligadas al paciente. Debe proporcionarse bienestar del enfermo o persona enferma o estudiada, no debe causarse perjuicios a esta. El principio de no-maleficencia prohíbe infringir daño o herida sin beneficios compensatorios. Se relaciona con la máxima *primum non nocere* (ante todo, o primeramente no dañar)

**Autonomía.** Capacidad de autogobierno de los seres humanos y de auto-determinación (información previa y consentimiento informado, integridad física, psíquica y social del individuo). Hay que preservar los derechos de las personas y de los familiares, respetar la dignidad personal y aquella que va a ser intervenida o tratada debe tener libertad de elección. En el contexto médico, el respeto por la autonomía individual significa permitir que el paciente escoja si acepta o rechaza tratamientos médicos específicos.

El consentimiento informado puede definirse como la toma de decisiones autónomas y competentes del paciente y/o de su representante legal, con el fin de recibir atención médica o de participar en alguna investigación científico médica. Es un proceso compartido de toma de decisiones que está basado en el respeto mutuo y la participación.

Nacer con dignidad, vivir, morir con dignidad y regulación de la reproducción con dignidad.

**Eutanasia.** Dejar de vivir. Puede ser: “activa” (suicidio asistido) y “pasiva” (retirar soporte médico). La eutanasia “voluntaria” (activa o pasiva) significa que la acción se emprende por orden del paciente; en la “no voluntaria” el paciente no ha hecho tal exigencia o es incapaz de hacerla y la eutanasia “involuntaria”, la acción se realiza en contra del paciente.

**Ética al final de la vida.** Tenerla presente en la toma de órganos para trasplante, vida artificial, disposición o actitud ante la muerte, cuidados del paciente moribundo y prolongación de la vida.

**Justicia.** Tratar de forma semejante a los pacientes que comparten una característica y de forma diferente a los otros que no sean partícipes del rasgo en cuestión. Hay que ser equitativos al distribuir el servicio de salud en una sociedad. La justicia requiere que se dé a la persona lo que es debido.

En la especialidad de Anatomía Patológica resulta imprescindible tratar todos los principios de la Bioética expuestos.

Cuando se aplican determinados métodos de estudio (por ejemplo, en la biopsia) se debe tener en cuenta que el diagnóstico que se emita, determina la conducta posterior con el paciente, lo cual imprime una alta responsabilidad para el técnico que procesa la muestra tomada y para el patólogo que realiza el diagnóstico.

En el caso de los pacientes fallecidos, en primer lugar, para efectuar una necropsia, se debe respetar la decisión del propio paciente antes de su fallecimiento y la de los familiares; además, finalmente se deben cumplir todas las normas éticas establecidas en los hospitales docentes para la atención de un cadáver.

## Bibliografía

- Acosta. Bioética desde una perspectiva cubana. La Habana: 1997. p 25-36, 228-245.
- Anderson, T.R. (1987). *Patología de Muir's*. Compendio de Anatomía Patológica y Patología General. 8 ed. La Habana: Ed. Científico Técnica.
- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 53 - 58, 63 - 105.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. P 2 -30, 41-43.
- Dix J. (2000). *Color atlas of forensic pathology*. Washington DC: CRC Press LLC.
- Goti Parada, M.A., E. Rubio Bernal, M. López Vergara, I. Arribas Llópiz, M. Vidal Aldana (2004). *Apoptosis. Material complementario*. Departamentos de Anatomía Patológica y Bioquímica. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p. 47-118.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Mitchell, R.N., V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto (2007). *Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A. p 4-30.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Ríos Rodríguez, J.J., M.A. Goti Parada, M.A. Ferrer Rodríguez, I. Arriba Llópiz (2004). *Criterios para el diagnóstico de muerte total y muerte encefálica*. Material complementario. Departamento de Anatomía Patológica. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p 1-17. Chapter 1. Cell Injury.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 9-33.
- Ursus-Nikolaus, R, M. Werner (2004). *Color atlas of pathology*. New York: Thieme Stuttgart. p. 132.

## Autoevaluación

### Lesión o daño celular

#### Preguntas

1. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:  
Entre las principales características de la lesión celular reversible se encuentran:
  - a)  Pícnosis.
  - b)  Disminución de la respiración aerobia celular.
  - c)  Entrada de agua a la célula.
  - d)  Lesión mitocondrial severa.
  - e)  Hinchazón del retículo endoplásmico.
2. Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  - a)  La adaptación celular que se observa en tejidos sometidos a una carga de trabajo superior a la habitual, constituye una forma de daño o lesión celular.
  - b)  La hinchazón del retículo endoplásmico es una manifestación del daño celular reversible.
  - c)  Las células que conservan sus contornos celulares, el citoplasma eosinofílico y coagulado, así como también la pérdida del núcleo, son características de la necrosis liquefactiva o colicuativa.
  - d)  Se denomina cariólisis a la pérdida de los núcleos en el daño celular irreversible.
  - e)  La necrosis por coagulación se caracteriza por mantener la arquitectura del tejido afectado.
3. Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  - a)  La apoptosis se caracteriza por afectar a células aisladas.
  - b)  Las células muertas no son necesariamente células necróticas.
  - c)  El livor mortis o manchas cadavéricas comienzan siempre por las manos y pies, independientemente de la posición del cadáver.
  - d)  La ausencia de reflejos de tallo encefálico es uno de los signos de muerte encefálica.
  - e)  La muerte total y la muerte encefálica son sinónimos.
4. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:  
Entre las principales características de la apoptosis se encuentran:
  - a)  Cariólisis.
  - b)  Constricción celular.
  - c)  Induce la inflamación.
  - d)  Condensación de la cromatina periférica.
  - e)  Células aumentadas de tamaño.
5. Defina el daño celular, relacionándolo con la adaptación celular y el concepto de homeostasis normal.
  - a) Mencione causas de daño celular y ponga ejemplos.

b) ¿Qué tipos de lesión celular pueden originarse, atendiendo a la intensidad del estímulo?

6. Paciente que presenta trastornos del equilibrio hidromineral por *shock* y se le constató, poco antes de la muerte, cifras bajas de potasio en sangre (hipopotasemia). Se realiza la necropsia:

a) ¿Qué lesión espera usted encontrar a nivel del riñón de este paciente y cuál es la patogenia de esta?

b) ¿En qué otros estados patológicos puede observarse esta lesión y diga en qué otros órganos puede observarse esta?

c) ¿Cuáles serían las características macroscópicas y microscópicas que presentarían los riñones?

d) Si se observa esta lesión al microscopio electrónico ¿cuáles serían las alteraciones ultraestructurales que se observan a nivel de las células?

e) ¿Cómo haría usted el diagnóstico diferencial de esta lesión con la tumefacción celular desde el punto de vista morfológico?

f) ¿Qué características microscópicas tendría el riñón del paciente si no muere y se realiza una biopsia cuando las cifras de potasio son normales? Argumente su respuesta.

7. Paciente alcohólico que presenta a la exploración física un hígado que rebasa 4 cm del reborde costal (hepatomegalia) y se le realiza una biopsia hepática:

a) ¿Qué lesión espera usted encontrar en el hígado de este paciente? ¿Qué concepto usted tiene de esta? ¿Cuáles son los órganos que con mayor frecuencia se afectan?

b) En el caso de este paciente que es un alcohólico ¿Cuál es el mecanismo por el cual se acumula grasa en el hepatocito? ¿En qué otro estado se puede acumular grasa por este mecanismo?

c) Describa las características macroscópicas y microscópicas de un hígado graso.

d) Explique que usted cree que pasará a nivel hepático si este paciente cumple el tratamiento impuesto y deja de ingerir bebidas alcohólicas y al cabo de 9 meses se le repite la biopsia, argumente su respuesta.

e) ¿Qué pasará en el caso de que el paciente haga todo lo contrario, no asista a la consulta y al cabo de 2 años se le repitiera la biopsia, argumente su respuesta?

f) Explique la patogenia de un hígado graso en una intoxicación por tetracloruro de carbono.

g) ¿Cuáles serían las características macroscópicas y microscópicas?

h) Explique el diagnóstico diferencial de una vacuola clara intracitoplasmática a nivel de la célula.

8. Paciente de 9 meses de edad ingresado en un hospital de un país del Tercer Mundo (subdesarrollado) que presenta una difteria y que fallece, se le realiza la necropsia:

a) ¿Qué lesión espera usted encontrar en el corazón de este paciente? ¿Cómo se observa esta desde el punto de vista morfológico?

- b) ¿Usted cree que se puede observar esta lesión también a nivel hepático? Explique el mecanismo por el cual puede originarse también un hígado graso, en un paciente con una difteria.
9. Paciente que presenta parasitismo intestinal intenso con marcada palidez cutáneo-mucosa y cifras bajas de hemoglobina (anemia):
- a) ¿Cree usted que el corazón de este paciente puede presentar alguna lesión morfológica? ¿Cuál? Describa las características macroscópicas y microscópicas.
- b) ¿Cree usted que este paciente puede presentar una insuficiencia cardíaca producto de esta lesión? Argumente su respuesta.
- c) Si a este paciente se le impone tratamiento antiparasitario y sus cifras de hemoglobina se normalizan, ¿qué usted espera que se origine a nivel del corazón? Argumente su respuesta.
- d) Además de las anemias, existen otras causas que causan la hipoxia en los tejidos y son capaces de causar lesión celular. Explique estas.
- e) Explique cómo los agentes físicos actúan ocasionando daño celular.
10. Técnico de rayos X que asiste al policlínico laboral y el médico dictamina que debe ser separado de su puesto de trabajo por 6 meses, pues su exploración física y complementarios indican que ha recibido un exceso de radiaciones.
- a) ¿Cree usted que esta conducta es correcta? Argumente su respuesta.
- b) ¿Cuál es el mecanismo por el cual las radiaciones ionizantes ocasionan lesión celular?
11. Paciente de 45 años de edad, que padece de la presión arterial y de trastornos cardíacos (cardiopatía isquémica) que acude al cuerpo de guardia con dolor precordial intenso, transpiración, se realiza ECG y se le diagnóstica infarto del miocardio agudo; se ingresó en sala de Medicina, donde por complicaciones fallece a los 3 días, independientemente del tratamiento intensivo que le fue impuesto, se realiza necropsia:
- a) Diga qué tipo de daño celular se encontrará en el corazón del paciente y describa las características morfológicas macroscópicas y microscópicas del corazón.
- c) Si este paciente fallece en el cuerpo de guardia con menos de 6 h de comenzado el cuadro clínico qué lesiones usted encontraría en el corazón. Argumente su respuesta.
- d) Si el paciente es dado de alta a la semana del ingreso con evolución satisfactoria, ¿cómo estará el corazón del mismo al mes, desde el punto de vista morfológico?
12. Paciente de 70 años de edad, aterosclerótico que sufre pérdida del conocimiento, trastornos de la motilidad y sensibilidad en el hemicuerpo izquierdo, que ingresa en sala de medicina con el diagnóstico de accidente vascular encefálico de tipo trombótico y que a pesar del tratamiento fallece a la semana de ingreso; se le realizó la necropsia:
- a) Diga qué tipo de daño celular se encontrará en el cerebro del mismo y como se produce este.

- b) Características macroscópicas y microscópicas de la lesión cerebral.
13. Paciente de 40 años de edad, alcohólico crónico que ingresa con un cuadro abdominal agudo, dolor en barra en el abdomen en sala de Cirugía, se diagnóstica una pancreatitis aguda hemorrágica y aunque se impone tratamiento adecuado, fallece a los 4 días del ingreso.
- a) Señale tipo de daño celular que puede existir en el páncreas del paciente y explique su patogenia.
  - b) Describa las alteraciones morfológicas macroscópicas y microscópicas del páncreas.
14. Paciente de 35 años de edad con el diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar, que no realiza el tratamiento indicado de tipo ambulatorio por su Médico de Familia y que se complica, por lo que ingresa en sala de infeccioso, donde tras una evolución tórpida fallece.
- a) Diga qué tipo de daño celular esperaría usted encontrar en los pulmones y cuál microorganismo lo produce.
  - b) Describa las alteraciones morfológicas macroscópicas y microscópicas de los pulmones afectados.
15. Paciente de 70 años de edad con el diagnóstico de una aterosclerosis generalizada severa que fallece por una bronconeumonía, en la necropsia se encuentra además una oclusión de su arteria renal derecha de origen aterosclerótico con un infarto renal derecho reciente.
- a) Diga qué tipo de daño celular esperaría usted encontrar en el riñón.
  - b) Describa las alteraciones morfológicas macroscópicas y microscópicas del riñón.
  - c) Señale las alteraciones generales que se encuentran en el daño irreversible a nivel nuclear
  - d) ¿Cómo se observarían las lesiones ultraestructurales del daño celular irreversible a nivel celular?
16. Paciente de 70 años de edad con antecedentes de cardiopatía isquémica, que vive solo y que se encontró fallecido por un familiar, se llama al Médico de Familia para que confirme el diagnóstico y confeccione el certificado de defunción, al conversar con los familiares le explica que opina haya fallecido de un infarto del miocardio, el cual debe ser confirmado por la necropsia, pero que resultó evidente para él, al efectuar la inspección del cadáver, que el este tenía aproximadamente 12 h de fallecido.
- a) ¿En qué criterios considera usted se habrá basado el médico para emitir esta afirmación?
  - b) Argumente acerca de la responsabilidad del médico cuando debe certificar la muerte de un paciente: consideraciones humanas y éticas.
17. Paciente de 68 años de edad que fallece en su casa de noche mientras dormía, los familiares lo encuentran en ese estado al amanecer y llaman al Médico de la Familia, el cual lo atendía por hipertensión arterial y diabetes mellitus, cuando este llega ante el cadáver, le manifiesta a la familia que tiene aproximadamente menos de 4 h de fallecido.

- a) ¿En qué criterios considera usted se habrá basado el médico para plantear esto?
18. Paciente de 30 años de edad que sufre traumatismo craneal severo por accidente automovilístico, es ingresado en un estado de gravedad extrema en sala de terapia intensiva y a pesar del tratamiento cae en estado de coma profundo que mantiene durante una semana, en la entrevista el médico de asistencia le explica a los familiares que el paciente presenta una muerte encefálica.
- a) Defina la muerte encefálica.
- b) Diga qué criterios funcionales debió utilizar el facultativo para emitir su diagnóstico.
- c) Describa las alteraciones morfológicas macroscópicas y microscópicas que debe presentar el encéfalo del paciente.
- d) ¿Cuál es la diferencia entre muerte encefálica y muerte total?
- e) Haga algunas consideraciones en relación con la muerte encefálica y los trasplantes de órganos.
- f) Aspectos éticos de la muerte encefálica.
19. Se le realiza a una paciente menopáusica histerectomía con anexectomía por fibroma uterino y al examinar los ovarios el patólogo plantea encontrar cambios apoptóticos en estos.
- a) Defina la apoptosis
- b) ¿Qué cambios morfológicos microscópicos deben existir en los ovarios de la paciente?
- c) ¿Conoce usted otros estados patológicos o fisiológicos donde puedan observarse estos cambios?
- d) Enumere las diferencias entre la necrosis y la apoptosis.

## Capítulo 4

## INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN

### Inflamación

Es la reacción del tejido vivo vascularizado a una agresión local (Robbin) para destruir, diluir o aislar el agente lesivo y, a su vez, pone en marcha una serie de complejos procesos que, en la medida de lo posible, curan y reconstruyen el tejido dañado.

Es la respuesta activa de defensa del organismo a un daño histórico con la producción de reacciones nerviosas, vasculares, humorales y celulares a nivel del tejido lesionado, que da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares (Fig. 4.1).



Fig. 4.1. Inflamación.

Por tanto el terreno de la respuesta inflamatoria es:

- Vasos sanguíneos: plasma y células sanguíneas (granulocitos o leucocitos y plaquetas).
- Tejido conectivo que lo rodea: células (fibroblastos y células cebadas) y sistema extracelular (colágeno, elastina y membrana basal).

La respuesta inflamatoria si bien es un mecanismo de defensa puede ser perjudicial, de ahí la existencia de los antiinflamatorios que controlan y modifican la respuesta inflamatoria.

Es necesario definir algunos términos antes de describir las características de la inflamación:

- Edema: es un exceso de fluido en el tejido intersticial o en las cavidades serosas, este fluido puede ser un exudado o un trasudado.
- Exudado: salida de líquido, proteínas y células de la sangre desde el sistema vascular hasta el tejido intersticial o las cavidades del organismo. Es un líquido extravascular de carácter inflamatorio que presenta una concentración elevada de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020,
- Trasudado: es un líquido con bajo contenido en proteínas y un peso específico inferior a 1.012. Es esencialmente un ultrafiltrado del plasma y se debe a un desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular.
- Pus: exudado de origen inflamatorio rico en leucocitos (la mayor parte neutrófilos) y en restos de células parenquimatosas.

## Inflamación según el tiempo de duración: aguda y crónica

### Inflamación aguda

Duración breve, minutos hasta 1 o 2 días. Las modificaciones anatómicas principales son vasculares y exudativas. Se origina marcada congestión vascular y producción de líquido y proteínas y elementos celulares que emigran (neutrófilos, macrófagos y escasos linfocitos).

Desde el punto de vista morfológico y clínico se caracteriza por:

- Calor y rubor, por la vasodilatación y aumento de la vascularización.
- Tumor por la formación de exudado inflamatorio.
- Dolor por la participación de fibras nerviosas.
- Impotencia funcional.

Los cuatro primeros signos fueron descritos por Celso, escritor romano, no médico en el siglo I ADC (30 AC-38 DC) y aun están vigentes:

- John Hunter en el 1793 la llamó reacción inespecífica y no inflamación.
- Virchow describió un quinto signo: la impotencia funcional, cuando habló de la patología celular.
- Julius Cohnheim en 1839-1884 la describió microscópicamente.

- Elie Metchinkoff describió la fagocitosis.
- Thomas Lewis describió los mediadores químicos.

Debe destacarse la gran frecuencia con que diariamente se ocasiona inflamación aguda en diversos órganos y tejidos del organismo (amigdalitis aguda, apendicitis aguda, etc.).

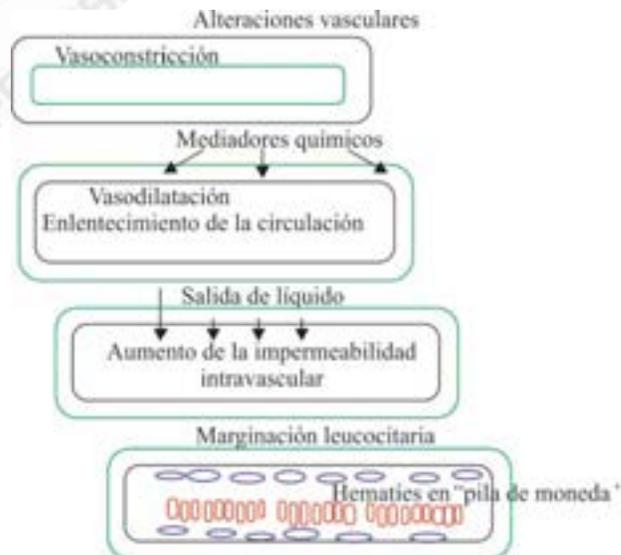
### Mecanismo de producción

Se originan una serie de acontecimientos sucesivos y simultáneos:

- Cambios vasculares o hemodinámicos.
- Cambios en la permeabilidad de los vasos.
- Liberación de mediadores químicos.
- Fenómenos leucocitarios.
- Formación de exudado inflamatorio.

Cambios hemodinámicos:

- Inicialmente vasoconstricción ligera.
- Vasodilatación con aumento del riego sanguíneo (calor y rubor).
- Aumento de la permeabilidad vascular con salida de líquido rico en proteína hacia el espacio extravascular, por acción de mediadores químicos (histamina, cininas) que originan un enlentecimiento del flujo sanguíneo y estasis.
- Aglomeración de hematíes en forma de “pilas de monedas”.
- Orientación periférica de los leucocitos en los capilares (marginación leucocitaria) (Fig. 4.2).



**Fig. 4.2.** Alteraciones vasculares de la inflamación aguda.

Mecanismos por los cuales atraviesan las células sanguíneas el endotelio en la inflamación:

- Contracción de las células endoteliales con ensanchamiento de las uniones intercelulares y formación de aberturas intercelulares. Dura 15-30 min. Proceso reversible, activado por la histamina, bradicinina, leucotrieno. Respuesta inmediata transitoria. Afecta vénulas de 20-60  $\mu$  de diámetro.
- Reorganización del citoesqueleto y de los mecanismos de unión intercelular (retracción del endotelio). Activado por citocinas, factor necrosis tumoral, interferón gamma. Proceso reversible. Demora 4-6 h en aparecer y dura 24 h más o menos.
- Lesión endotelial directa con necrosis y despegamiento de las células endoteliales (lesiones con necrosis):
  - Respuesta inmediata sostenida: afecta vénulas, capilares y arteriolas. Se inicia enseguida, posterior a la lesión.
  - Filtración prolongada retardada: afecta vénulas y capilares, comienza 2-12 h y dura horas o días. Se ve en lesiones térmicas, rayos X, rayos ultravioleta.
- Lesión endotelial mediada por leucocitos: se ve al inicio de la inflamación por liberación de  $O_2$  tóxico y enzimas proteolíticas.
- Filtración a través de los capilares en vasos neoformados en zonas de regeneración (angiogénesis), hay permeabilidad hasta que las yemas se diferencian.
- Aumenta la transcitosis: vesículas y vacuolas pasan a través del citoplasma constituyendo canales que se conectan entre sí y se localizan en las uniones intercelulares (organelos vesiculovacuolares).

### Mediadores químicos

Los mediadores químicos son la causa de los acontecimientos de la inflamación aguda.

Principios generales a todos los mediadores químicos:

- Se originan del plasma y están presentes en forma precursora.
- Se originan de las células, secuestrados en gránulos intracelulares que deben ser secretados o sintetizados de nuevo.
- Las principales células que secretan o sintetizan mediadores químicos son: plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células cebadas.

Un mediador químico:

- Puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana.
- Pueden actuar sobre unas pocas y múltiples tipos de células a la vez y su efecto ser diferente.
- Duran poco tiempo después de activados.
- La mayor parte causa efectos perjudiciales.

Tipos de mediadores químicos:

- Aminas vasoactivas:
  - Histamina (células cebadas, basófilas y plaquetas) ocasionan dilatación arteriolar, constricción de arterias y aumento de la permeabilidad de las vénulas.
  - Serotonina: almacenada en células cebadas de ratas y ratones, en plaquetas y células enterocromafines.
- Proteasas plasmáticas:
  - Sistema del complemento: C5a y C3a aumentan la permeabilidad vascular, dan vasodilatación, actúan en la quimiotaxis (C5a) y causan adhesión en la fagocitosis.
  - Cininas, bradicinina: aumentan la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación y dolor.
  - Sistema de coagulación: factor Hageman incrementa la permeabilidad, trombina incrementa la adhesión.
- Metabolitos del ácido araquidónico:
  - Tromboxano, leucotrienos C4, D4, E4: vasoconstricción.
  - Prostaglandinas: vasodilatación, fiebre y dolor.
  - Leucotrienos C4, D4, E4: aumentan la permeabilidad vascular.
  - Leucotrieno B4: quimiotaxis.
- Factor activador de plaquetas: vaso y bronquioconstricción, a concentraciones bajas induce vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular.
- Citocinas: linfocitos y macrófagos activados. Quimiotaxis por activación leucocitaria.
- Óxido nítrico: distiende el músculo liso de las paredes vasculares, reduce la agregación y adhesión plaquetaria. Vasodilatación y citotoxicidad.
- Constituyentes lisosómicos de los leucocitos: gránulos específicos y azurófilos. Proteasas ácidas y neutras.
- Radicales libres derivados de  $O_2$ .
- Otros: neuropéptidos, factor de crecimiento derivado de plaquetas y transformador del crecimiento beta.

Resumen de los mediadores:

- Incremento de la permeabilidad: histamina, anafilotoxina (C3a y C5a) bradicininas, leucotrienos (C, D, E) y FAP.
- Quimiotaxis: fragmento C5a, productos bacterianos, interleucina IL-8, productos de lipoxigenasa (LTB4).
- Edema, vasodilatación, dolor y fiebre: prostaglandinas.
- Dolor: bradicininas.
- Fiebre: IL1, ILF, FNT (factor de necrosis tumoral).
- Interacción endotelio-leucocitos y reacción fase aguda: interleucina 1 y factor de necrosis tumoral.
- Destrucción hística: productos lisosomales de PMN y macrófagos y radicales libres de  $O_2$ .
- Vasodilatación y toxicidad: óxido nítrico.

### Fenómenos leucocitarios

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación es el aporte de leucocitos a la zona de lesión. Los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños. Los leucocitos pueden prolongar la inflamación e inducir lesión hística al liberar enzimas, mediadores químicos y radicales tóxicos de oxígeno.

La secuencia de acontecimientos se divide en tres pasos:

1. En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
2. Trasmigración a través del endotelio (diapédesis o migración).
3. Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

**Marginación.** A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo, en la fase inicial de la inflamación, se incrementa la permeabilidad vascular y los leucocitos que normalmente ocupan la parte central del flujo vascular acompañando a los eritrocitos, son desplazados hacia la periferia poniéndose en contacto con el endotelio vascular por los cúmulos o pilas de moneda de los eritrocitos.

**Rodamiento.** Los leucocitos de forma individual y en filas se colocan sobre el endotelio y se adhieren de forma transitoria, aquí actúan la selectina P, L y E.

**Pavimentación o adhesión.** Los leucocitos posteriormente se adhieren firmemente en el endotelio en algún otro punto al primero donde se adhirieron al inicio en la fase de rodamiento y revisten o tapizan el endotelio, aquí actúan las integrinas y las inmunoglobulinas.

**Diapédesis o migración.** Los leucocitos dirigen pseudópodos hacia las uniones de las células endoteliales, se introducen apretadamente y se sitúan entre la célula endotelial y la membrana basal, después atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular. Estos fenómenos están determinados por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales y los mediadores químicos, factores quimiotácticos y citocinas que influyen en este proceso modulando la reacción.

Los receptores de adhesión son:

- Selectina. ELAM-1 (endotelio), P-selectina y GMP140 (endotelio y plaquetas), L-selectina o LAM-1 (leucocitos).
- Inmunoglobulinas. ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular -1. VCAM-1 o molécula de adhesión vascular-1.
- Integrinas de leucocitos. Integrina beta2 LFA-1 y MAC-1 para ICAM-1, integrina beta 1 VLA-4 para VCAM-1.

La diapédesis leucocitaria al igual que el incremento de la permeabilidad vascular se origina predominantemente en las vénulas, excepto en los pulmones. Los neutrófilos tienen una vida corta, salen a las 6-24 h y desaparecen a las 24-48 h, los monocitos salen a las 24-48 h.

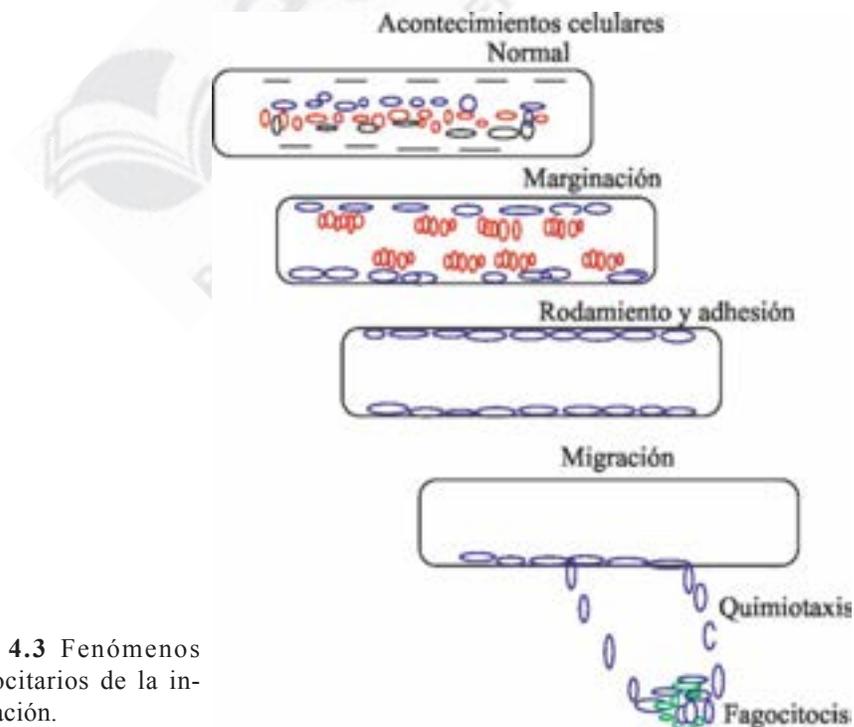
**Quimiotaxis.** Migración unidireccional de los leucocitos hacia el foco de lesión, mediante locomoción orientada según el gradiente químico, todos los granulocitos responden a esto, los monocitos también y en menor grado los linfocitos. En el foco de lesión existen factores quimiotácticos que reacciona con los receptores de las membranas celulares de los leucocitos. Los agentes quimiotácticos son:

- Exógenos: productos bacterianos.
- Endógenos:
  - Componentes del sistema del complemento: C5a.
  - Productos de la vía de la lipoxigenasa: leucotrieno B4.
  - Citocinas: IL-8.

Los factores quimiotácticos activan la locomoción por el calcio citosólico, proteínas reguladoras de la actina, miosina y también la activación leucocitaria: metabolitos del ácido araquidónico, degranulación y secreción de enzimas lisosomales y activación del estallido oxidativo y modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria.

**Cebamiento.** Fenómeno recién descubierto en la activación de los linfocitos que es incremento de la velocidad e intensidad de la actividad leucocitaria por exposición a la citosina y FNT.

**Fagocitosis.** Los neutrófilos y macrófagos desarrollan su acción de defensa; los neutrófilos funcionan mediante la liberación de enzimas lisosómicas y los macrófagos por su gran capacidad fagocitaria, constituyen la principal célula de limpieza y pueden inclusive fusionarse formando células gigantes (Fig. 4.3).



**Fig. 4.3** Fenómenos leucocitarios de la inflamación.

Los pasos de la fagocitosis son:

- Reconocimiento y contacto con la partícula que va a ser digerida antes necesitan ser recubiertas por factores naturales u opsoninas, que se unen a receptores de los leucocitos:
  - Fragmento Fc de la IgG, opsonina más importante.
  - Fragmento opsónico de C3, C3b.
- Englobamiento: el citoplasma emite pseudópodos que rodean la partícula que va a ser fagocitada hasta que la partícula queda incluida en el fagosoma, la membrana de la vacuola se fusiona con los gránulos lisosomales.
- Destrucción o degradación: la destrucción de las bacterias se consigue por mecanismos dependientes del O<sub>2</sub> (metabolismo derivados del O<sub>2</sub> en estallido oxidativo y por proteínas bactericida por incremento de la permeabilidad, la lisozima, lactoferrina, proteína básica principal, defensinas.

Se liberan productos leucocitarios: enzimas lisosomales, metabolitos activos del O<sub>2</sub> y productos del metabolismo del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos).

#### Exudado inflamatorio

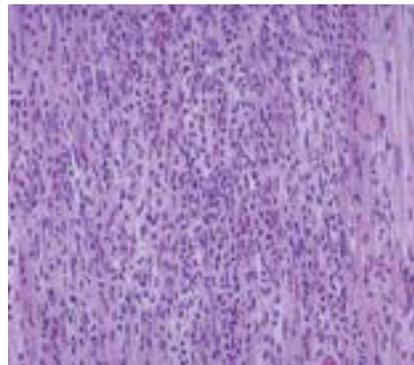
Se origina a nivel del foco de lesión, por incremento de la permeabilidad vascular con salida de líquido del espacio intravascular al espacio extravascular y que contiene proteínas y elementos formes de la sangre:

- Líquido: plasma donde están en suspensión las proteínas.
- Celular: constituido por leucocitos de la sangre y otros elementos celulares de los tejidos.

Su composición varía según agente causal y tipo de tejido: PMN y macrófagos en proceso agudo (Figs. 4.4 y 4.5).



**Fig. 4.4** Apendicitis aguda.



**Fig. 4.5.** Infiltrado inflamatorio de neutrófilos y macrófagos dentro de la capa muscular del apéndice.

## Inflamación crónica

La inflamación crónica se considera que es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) en la que se puede observar simultáneamente signos de inflamación activa, la destrucción hística e intentos de curación. Puede evolucionar desde un cuadro de inflamación aguda, pero con frecuencia se inicia de forma insidiosa, como una respuesta solapada de baja intensidad, a menudo asintomática.

Se observa en:

- Infecciones persistentes: TB, hongos, *Treponema pallidum* (sífilis). Patogenicidad baja e inducen reacción inflamatoria e hipersensibilidad retardada.
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos endógenos o exógenos: silicosis, aterosclerosis.
- Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES).

La respuesta proliferativa fibroblástica no exudativa se caracteriza por:

- Infiltración de células mononucleares: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- Destrucción celular inducida por células inflamatorias.
- Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo:
  - Angiogénesis: proliferación de vasos sanguíneos de pequeño calibre.
  - Fibrosis (Fig. 4.6).

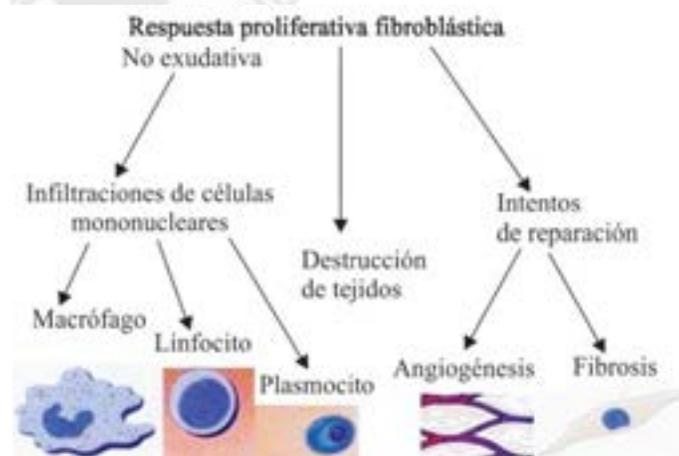


Fig. 4.6. Inflamación crónica.

## Mecanismos de la inflamación crónica

El macrófago es la *prima donna* de la inflamación crónica. Es uno de los componentes del sistema mononuclear fagocítico (SMF) o sistema retículo endotelial (SER), que está constituido por células procedentes de la médula ósea (monocitos de la sangre que duran 1 día y macrófagos de los tejidos que duran varios meses).

En la inflamación aguda el macrófago desaparece cuando es posible eliminar el agente irritante, por destrucción o porque se movilizan a vasos y ganglios linfáticos.

En la inflamación crónica existen 3 mecanismos (Fig. 4.7) para que se acumulen los macrófagos.

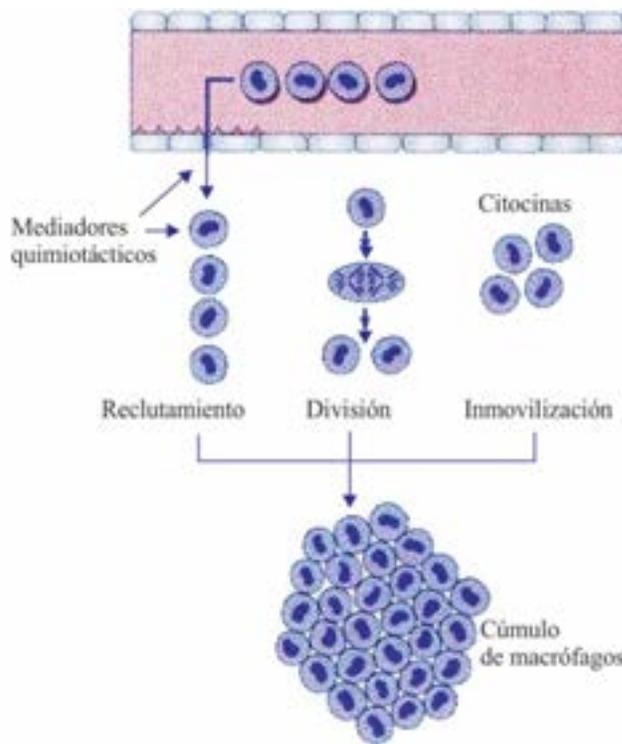


Fig. 4.7. Mecanismos para la acumulación de macrófagos.

**Refuerzo continuado de monocitos procedentes de la circulación.** Por las moléculas de adhesión y factores quimiotácticos: C5a, citocinas, IL-8 quemoquinas, factor de crecimiento y fibronectina. Ocurre el reclutamiento.

**División.** Ocurre proliferación local de macrófagos. Se ve en los ateromas.

**Inmovilización de macrófagos en la zona de la inflamación por citocinas.** Factor inhibidor de macrófagos y lípidos oxidados.

El macrófago (Fig. 4.8) desempeña una función clave por el gran número de sustancias biológicamente activas que pueden causar fibrosis y lesión de tejidos.



**Fig. 4.8.** Macrófagos activados y sustancias que producen.

*Lesión histica.* Metabolitos tóxicos del  $O_2$ , factores quimiotácticos para neutrófilos, factores de coagulación, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico.

*Fibrosis.* Factores de crecimiento: PDGF: factor de crecimiento derivado de plaqueta, FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos, TGF $\beta$ : factor transformador del crecimiento; citocinas fibrogénicas, factores de angiogénesis, colagenasa de remodelaje.

Este impresionante arsenal de mediadores hace de los macrófagos poderosos aliados para la defensa del organismo frente a los invasores, aunque todo este armamento también puede ser la causa de lesiones hísticas considerables, en los casos en los que son activados inadecuadamente, por tanto la destrucción hística es una de las características de la inflamación crónica.

Los linfocitos también están presentes en la inflamación crónica; se movilizan tanto en las reacciones inmunitarias como no inmunitarias. Los linfocitos T y B utilizan distintas moléculas de adhesión y mediadores químicos (citocinas) para migrar hacia la zona de inflamación (Fig. 4.9). Presentan reacción recíproca con macrófagos.

**Base de la reacción inflamatoria crónica.** Los linfocitos se activan por contacto con Ag; el linfocito activado secreta linfocina; la cual estimula al macrófago mediante la interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). La citocina producida por los macrófagos activados actúan sobre el linfocito. Un ejemplo de la inflamación crónica se encuentra en un paciente con pielonefritis crónica (Figs. 4.10 y 4.11).

**Otras células de la inflamación crónica.** Linfocitos, plasmocitos, eosinófilos y mastocitos.

*Linfocitos.* Esta célula junto al macrófago establece las bases para que persista la reacción inflamatoria al secretar linfocinas, interferón gamma y monocina. Utiliza moléculas de adhesión y mediadores químicos para migrar hacia la zona de inflamación.

*Células plasmáticas.* Elaboran anticuerpos contra el antígeno que persiste en las zonas de inflamación o contra los componentes hísticos activados.

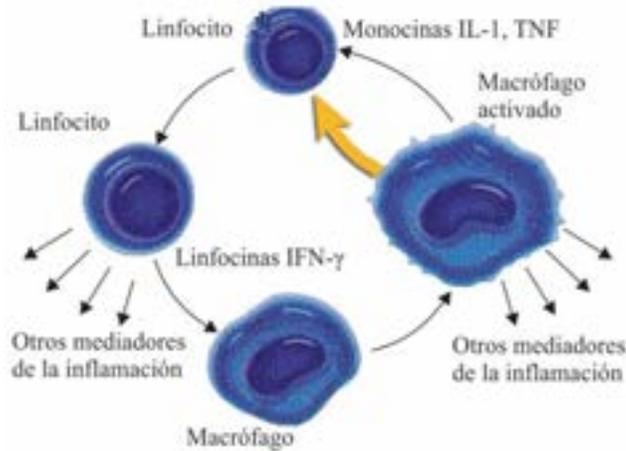


Fig. 4.9. Interacción macrófagos-linfocitos.



Fig. 4.10. Pielonefritis crónica.

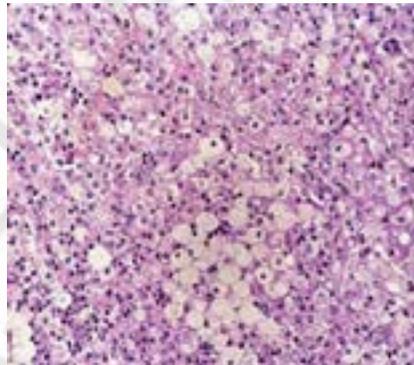


Fig. 4.11. Infiltrado inflamatorio mononuclear con abundantes macrófagos.

*Eosinófilos.* Característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, e infestaciones parasitarias. Presentan capacidad de fagocitosis y pueden ser activados.

*Mastocitos.* Participan en las reacciones agudas y persistentes, en las primeras liberan histaminas, en las crónicas elaboran citocina e incrementan los leucocitos.

Se debe tener presente que el polimorfonuclear neutrófilo es la célula característica de la inflamación aguda, pero se puede observar en procesos crónicos.

## Factores que modifican la reacción inflamatoria

### Factores relacionados con el agente causal

**Extensión de la lesión.** Es evidente que las lesiones pequeñas desencadenan menos reacción inflamatoria que las grandes. Condicionan la extensión del daño un conjunto de influencias que incluyen: cantidad, penetración, resistencia a la

neutralización, potencia patógena del agente invasor. Esta última variable entraña por ejemplo: la virulencia de los agentes biológicos, la toxicidad de los fármacos y agentes químicos y la citotoxicidad y penetración de la energía radiante.

**Persistencia o duración de la lesión.** Está condicionada también a la naturaleza del agente atacante. Un pinchazo con un alfiler desencadena una ligera reacción inflamatoria, pero si el pinchazo es con una astilla de madera, que no se extrae, la reacción inflamatoria es persistente.

Los agentes biológicos resistentes condicionan una respuesta inflamatoria más prolongada que aquellos que son susceptibles a tratamiento.

Algunos microorganismos resistentes a la fagocitosis o cuando son fagocitados, viven dentro de los macrófagos y persiste la reacción inflamatoria, como en la lepra.

De esta manera la aparición de resistencia microbiana a los antibióticos influye en la persistencia del agente y la duración y gravedad de la respuesta inflamatoria.

#### Factores relacionados con el huésped

**Edad.** Generalmente se señala que todas las respuestas inflamatorias y reparativas son más lentas en ancianos que en jóvenes, determinado por el riesgo vascular.

**Estado nutricional.** El déficit de proteínas y de vitamina C enlentecen la respuesta inflamatoria y reparativa.

**Trastornos hematológicos.** Dependientes de deficiencia de neutrófilos y diátesis hemorrágica, modifican la calidad de la respuesta inflamatoria. En los déficit de neutrófilos: leucemia, pancitopenia, agranulocitosis, los enfermos se tornan susceptibles a enfermedades bacterianas y son incapaces de dominarlas.

**Inmunidad.** Los mecanismos inmunológicos desempeñan una función importante en la fase inflamatoria de la respuesta de la lesión. Por ejemplo: anticuerpos naturales y adquiridos.

**Diabetes mellitus.** Más susceptibles a la tuberculosis, micosis, infecciones cutáneas y urinarias.

**Hormonas.** Las hormonas esteroideas suprarrenales (cortisona, hidrocortisona) tienen efecto antiinflamatorio, que bloquean o retardan la respuesta inflamatoria.

**Suficiencia del riego sanguíneo.** La vascularización del foco lesionado es un factor fundamental en la respuesta inflamatoria.

**Tejido donde ha ocurrido la lesión.** Se aprecia en detalle en el epígrafe de la clasificación de la inflamación según la localización.

Se ha observado la importancia del proceso inflamatorio en general como mecanismo de defensa, pero se debe destacar que este proceso puede ser también responsable de muchos de los síntomas y complicaciones de numerosas

enfermedades. Por ejemplo: en la tuberculosis, la necrosis hística y el exudado inflamatorio ocasionan la formación de cavidades.

En la difteria un exudado fibrinoso espeso, obstruye la porción alta de las vías respiratorias. Los émbolos múltiples en la endocarditis bacteriana están constituidos por fibrina, bacterias y células inflamatorias, en la reparación de esta pueden ocurrir cicatrices deformantes y bridas fibrosas que limitan la movilidad y función de las válvulas cardíacas. Afortunadamente estos resultados constituyen más bien la excepción y no la regla en las inflamaciones.

### Función del sistema linfático y el sistema monocítico fagocítico en la inflamación

Estos sistemas constituyen líneas secundarias de defensa que se ponen en acción siempre que la reacción inflamatoria local no detiene y neutraliza la lesión.

El sistema linfático filtra y limpia los líquidos extravasculares.

Los vasos linfáticos en proceso inflamatorio no se colapsan, conservan su permeabilidad y primero se llenan con líquido rico en proteínas, leucocitos y restos celulares, después el fibrinógeno se convierte en fibrina, por el desarrollo de la necrosis y se obstruyen los vasos linfáticos.

Puede haber linfangitis (propagación del foco de lesión a estructuras secundarias por inflamación de vasos linfáticos), linfadenitis (inflamación de los ganglios regionales de drenaje).

En los ganglios linfáticos hay hipertrofia e hiperplasia de células reticulares de los folículos y reticuloendoteliales de los senos, adquieren propiedad fagocítica y engloban leucocitos dañados, restos celulares y bacterias.

Por los linfáticos pueden llegar al torrente sanguíneo y dar bacteriemia y después siembras en los tejidos.

EL SMF está constituido por diferentes tipos de células, cuya función es eliminar por fagocitosis los desechos que hay en la sangre:

- Células madre comprometidas.
- Monoblastos de la médula ósea.
- Promonocitos y monocitos de la sangre.
- Diferentes macrófagos de los tejidos como son:
  - Hígado: células de Kupffer.
  - Pulmones: macrófagos alveolares.
  - Tejido conectivo: histiocitos.
  - Médula ósea: macrófagos.
  - Bazo y ganglios linfáticos: macrófagos libres y fijos.
  - Cavidades serosas: macrófagos pleurales y peritoneales.
  - Sistema nervioso: células microgliales.
  - Huesos: osteoclastos.

- Piel: células de Langerhans.
- Tejido linfoide: células dendríticas.

### Inflamación crónica granulomatosa

La inflamación granulomatosa es un patrón característico de inflamación crónica en que el tipo celular predominante es el macrófago activado, cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (célula epitelioide) y se origina por agentes infecciosos y no infecciosos. Su patogenia está relacionada con la presencia de productos irritantes no digeribles, reacciones inmunitarias o ambas.

**Etiología.** TB, sarcoidosis, lepra, brucelosis, sífilis, beriliosis, linfogranuloma inguinal, micosis, lípidos irritantes.

**Granuloma.** Acumulación microscópica de macrófagos, transformados en células epitelioides, rodeados por un collar de leucocitos mononucleares, principalmente linfocitos y en ocasiones células plasmáticas.

Las células epitelioides son rosadas, pálidas con bordes imprecisos, con frecuencia se fusionan y forman células gigantes de 40-50  $\mu\text{m}$ , con 20 o más núcleos en la periferia (Langhans) o centrales (cuerpo extraño).

Los granulomas más evolucionados presentan en la periferia un anillo de fibroblastos y tejido conectivo.

Tipos de granulomas:

- Por cuerpo extraño: secundario a cuerpo inerte (talco por consumo de drogas, hilos de suturas).
- Inmunitario: por partículas de microorganismos no digeribles y la inmunidad mediada por células T frente al agente patógeno. TB, sarcoidosis, lepra, sífilis, brucelosis, micosis, beriliosis, linfogranuloma inguinal, enfermedad por arañazo de gato (bacilo gramnegativo: *Bartonella henselae*).

La TB tiene una necrosis central caseosa y alrededor el infiltrado crónico granulomatoso (Figs. 4.12-4.14).



Fig. 4.12. Tuberculosis pulmonar.

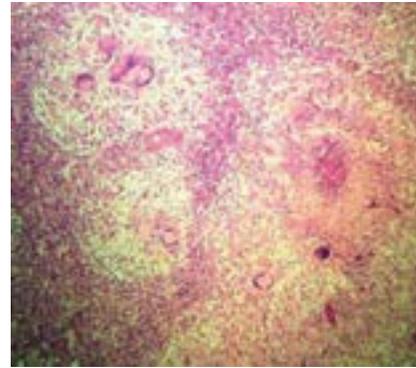
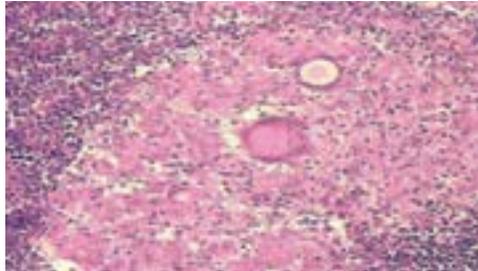


Fig. 4.13. Granuloma TB.



**Fig. 4.14.** Células gigantes de Langhans, células epiteloideas, fibroblastos y linfocitos.

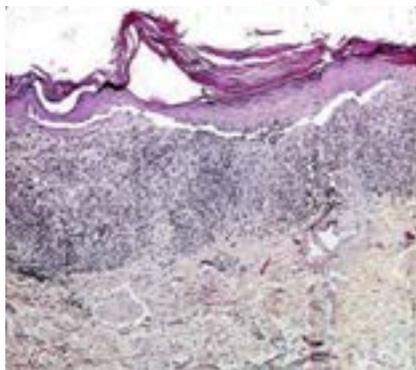
Inflamación acorde con el tipo de exudado, el agente causal y la localización

Inflamación según el carácter del exudado

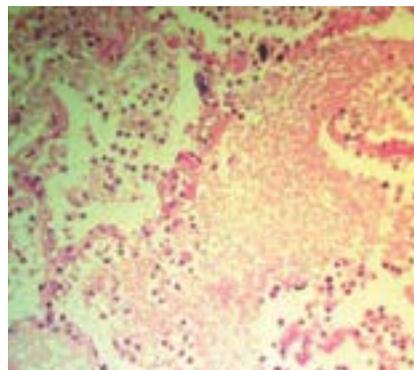
**Serosa.** Salida abundante de líquido acuoso, pobre en proteínas y células, derivado del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales (peritoneo, pleura, pericardio, articulaciones) Por ejemplo: ampolla, pleuritis (Fig. 4.15).

Microscópicamente aparecen espacios anormales entre las células ocupadas por un precipitado granuloso fino, posiblemente de proteínas.

**Fibrinosa.** Lesión más intensa, mayor incremento de la permeabilidad vascular, moléculas grandes como la fibrina salen de los vasos al intersticio. Tiene abundantes proteínas plasmáticas, fibrinógeno y precipitación de masas de fibrina. Por ejemplo: bronconeumonía, pericarditis reumática (aspecto de pan y mantequilla) (Fig. 4.16).



**Fig. 4.15.** Inflamación serosa. Ampolla.



**Fig. 4.16.** Inflamación fibrinosa.

Microscópicamente se observa una malla enmarañada, eosinófila y filiforme de fibrina, a veces como un coagulo amorfo y macizo, acompañado de PMN. El exudado fibrinoso facilita el crecimiento de fibroblastos y yemas capilares que llevan a la cicatrización.

Cuando el exudado fibrinoso se elimina por fibrinólisis se dice que hay resolución del mismo y queda normal el tejido.

Cuando el exudado no se elimina y hay proliferación de fibroblastos y vasos neoformados aparece organización del mismo y cicatrización.

**Supurada.** Hay producción abundante de pus o exudado purulento. Característico de las bacterias piógenas, tales como: estafilococos, neumococos y meningococos. Por ejemplo: apendicitis, colecistitis aguda, amigdalitis, piodermitis, absceso (Fig. 4.17).

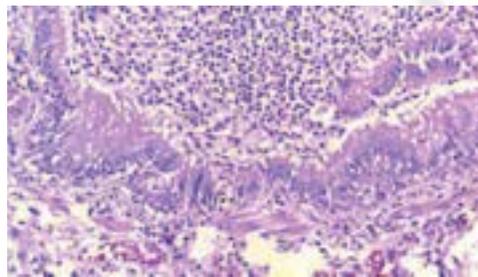


Fig. 4.17. Inflamación supurada.

El exudado está constituido por abundantes proteínas y PMN.

**Hemorrágico.** Lesión grave con ruptura de vasos o diapédesis de eritrocitos. Casi siempre acompaña a otro tipo de exudado. Hay abundantes glóbulos rojos extravasados. Se puede observar en lesiones neoplásicas. De forma general la reacción puede ser mixta.

#### Inflamación según el tipo de agente

Muchos de los agentes lesivos, fundamentalmente los microbianos causan reacciones inflamatorias bastantes características, las cuales pueden orientar a identificarlos. Sin embargo el diagnóstico específico del agente solo se tiene con la utilización de técnicas microbiológicas.

**Microorganismos piógenos.** Tienen a producir pus espeso a nivel del sitio de la lesión, pueden invadir la sangre y causar bacteriemia y siembra en sitios alejados de la infección primaria. Por ejemplo: endocarditis bacteriana (ver Fig. 4.17).

**Infecciones que se propagan (celulitis).** Algunos microorganismos como los estreptococos beta hemolíticos del grupo A se caracterizan por causar infecciones que se propagan, de manera que el exudado se abre paso entre las células, al nivel de los espacios intersticiales, las que originan el cuadro de celulitis. Esta

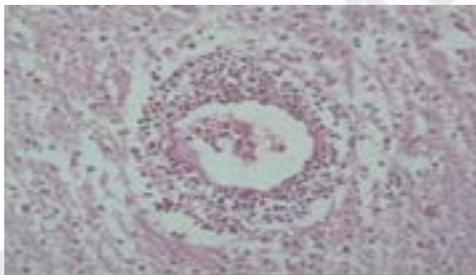
forma de propagación se atribuye a la elaboración de fibrinolisisina o hialuronidasa por parte de la bacteria, que son enzimas que disgregan la sustancia de cemento del tejido conectivo, lo que permite que se extienda el foco original de infección. Por ejemplo: celulitis

**Salmonella.** Reacciones inflamatorias generalizadas con ataque difuso del sistema reticuloendotelial que se traduce por aumento del volumen del bazo, hígado y tejidos linfoides del cuerpo con conglomerados focales o nódulos de histiocitos en ellos. Por ejemplo: fiebre tifoidea.

**Granulomas.** Ya descritos (ver las figuras 4.12-4.14).

**Daño por reacción inmunológica.** Cuadro característico en los que se destaca el depósito de sustancia fibrinoide e infiltración de linfocitos y células plasmáticas en los sitios afectados.

**Virus.** Lesiones con localización intersticial y perivascular y en las cuales hay un infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos. Por ejemplo: meningoencefalitis viral (Fig. 4.18).



**Fig. 4.18.** Meningoencefalitis viral.

**Rickettsia.** Lesiones con localización intersticial y perivascular y en las cuales hay un infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos. Por ejemplo: enfermedad de las montañas rocosas.

#### Inflamación según su localización

La morfología de la reacción inflamatoria se modifica, en gran medida, por el tejido y el sitio específico atacado, por eso se reconocen los cuadros siguientes:

**Abscesos.** Colección localizada de pus causada por la supuración de un tejido u órgano, que se origina por la siembra de bacterias piógenas a este nivel.

Se caracteriza por formar una cavidad por destrucción inflamatoria de los tejidos, que contiene una mezcla de polimorfonucleares, células necróticas, restos de detritus celulares y semilíquidos, alrededor haya dilatación vascular, proliferación parenquimatosa y fibroblástica, reparación con macrófagos. Por ejemplo: absceso cerebral, absceso hepático, renal, etcétera.

*Evolución posible de un absceso.* Alcanzar la superficie del órgano, digestión proteolítica, incisión y drenaje quirúrgico, reabsorción del producto acuoso, formación de quistes, formación de calcificaciones.

**Úlcera.** Es una solución de continuidad o defecto de la superficie de un órgano, epitelio o mucosa, causada por el esfacelo de tejido necrótico, inflamatorio; solo ocurre cuando hay una zona inflamatoria necrótica en una superficie o cerca de esta. Por ejemplo: úlceras gastroduodenal, en miembros inferiores y en cuello uterino (Fig. 4.19).



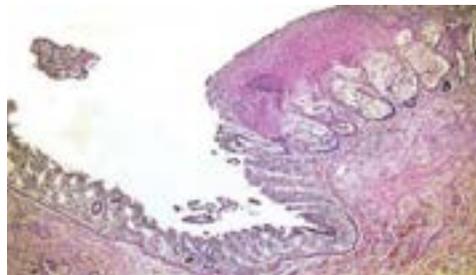
**Fig. 4.19.** Úlcera gástrica.

*Morfología.* Circular o ovalada de 0,5 a 4 cm o más, paredes perpendiculares y base ancha.

*Microscopia óptica.* Úlcera aguda. PMN y dilatación vascular en las márgenes de la lesión.

Úlcera crónica. En las márgenes y base proliferación fibroblástica, cicatrización y células mononucleares.

**Inflamación membranosa o pseudomembranosa.** Se caracteriza por la formación de una membrana constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos. Se observa exclusivamente en superficies mucosas de faringe, laringe, vías respiratorias y tracto intestinal. La formación de la membrana se origina por una reacción inflamatoria aguda desencadenada por una toxina con necrosis poderosa que causa la muerte y descamación de células epiteliales superficiales. Por ejemplo: exotoxina diftérica y también el *Clostridium difficile* en la mucosa intestinal (Fig. 4.20).



**Fig. 4.20.** Colitis pseudomembranosa.

**Catarral.** Se caracteriza por la elaboración excesiva de mucina en estados inflamatorios que afectan cualquier mucosa que tienen capacidad de secretar moco.

## Proceso reparativo. Regeneración y cicatrización

### Concepto de reparación

Sustitución de células muertas o lesionadas por células sanas, con el restablecimiento más o menos completo de la estructura y función normal de los tejidos que se han dañado por heridas, traumatismos, infecciones, etcétera.

Se debe diferenciar el proceso de reparación de la renovación fisiológica, proceso mediante el cual el organismo sustituye las células que envejecen por otras células jóvenes con iguales propiedades. Por ejemplo: la producción de eritrocitos en la médula, la descamación normal de las células epidérmicas.

En ambos procesos, el recambio normal y las alteraciones patológicas tienen como resultado la conservación o recuperación del equilibrio anatómico y funcional de células y tejidos, lo cual es denominado morfostasis.

### Formas del proceso reparativo

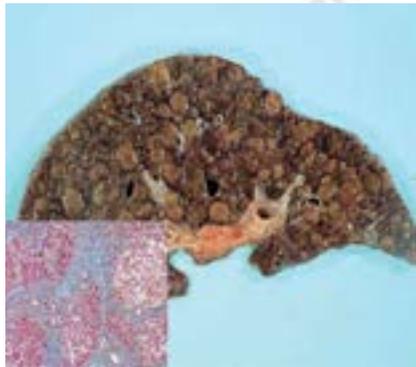
¿Cuáles son los tejidos que forman un órgano?

**Parénquima.** Parte noble y funcional.

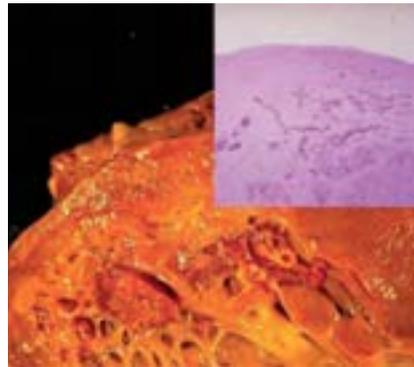
**Estroma.** Tejido conectivo de sostén a través del cual llegan los vasos sanguíneos.

La reparación consta de 3 mecanismos:

1. Regeneración: se origina a expensas del parénquima del órgano lesionado (Fig. 4.21).
2. Cicatrización: se realiza por células del estroma o tejido conectivo (Fig. 4.22).
3. Contracción: proceso que se origina principalmente en la piel, cuando hay pérdida extensa del epitelio y consiste en la aproximación progresiva de los bordes de la herida para disminuir el defecto que debe llenar la cicatriz.



**Fig. 4.21.** Cirrosis hepática con nódulos de regeneración.



**Fig. 4.22.** Infarto antiguo del miocardio con cicatrización.

El tipo de proceso reparativo que se lleva a cabo en un órgano lesionado depende de la capacidad de regeneración que tienen sus células, por ejemplo la gran capacidad de regeneración que tienen los tejidos de animales inferiores (lagartijas, estrella de mar, etc.) a diferencia del hombre, donde la especialización de sus células determina limitaciones de multiplicación en algunos tipos de células.

En el hombre las células del cuerpo se han clasificado en 3 grupos de acuerdo con su capacidad de proliferación (Fig. 4.23):

1. Células lábiles: aquellas que se encuentran proliferando toda la vida, se multiplican constantemente sustituyendo a aquellas que caducan y envejecen. Por ejemplo: piel; células epiteliales que recubren: boca, vagina, cuello uterino, epitelio respiratorio, tubo digestivo, trompas de Falopio, mucosa endometrial; células de la médula ósea (Fig. 4.24).
2. Células estables: aquellas que conservan su capacidad de regeneración, aunque en estado normal no lo hacen. Por ejemplo: Células parenquimatosas de los órganos glandulares: hígado, páncreas, glándulas salivales, glándulas de la piel, células de los túbulos renales; células mesenquimatosas: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, músculo liso (Fig. 4.25).

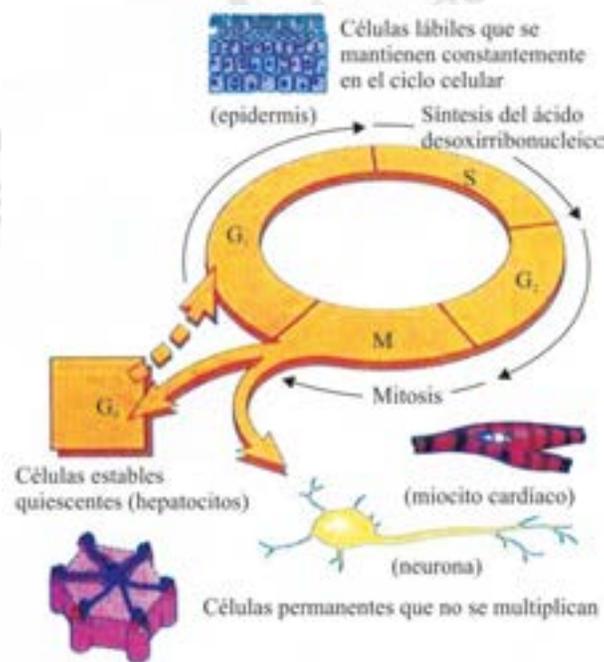


Fig. 4.23. Poblaciones celulares y fases del ciclo celular.

Sin embargo, se debe señalar que aunque las células lábiles y estables pueden proliferar, esto no significa, obligadamente, que las lesiones de estos tejidos experimenten una reconstrucción completa a la estructura normal, para eso es necesario que se conserve la armazón subyacente o estroma de sostén de las células parenquimatosas.

3. Células permanentes: aquellas que o se reproducen después del nacimiento, por lo general células muy especializadas que no se dividen en la vida posnatal, por lo que una lesión extensa determina una pérdida de la función. Por ejemplo: neuronas, conos y bastoncillos de la retina, fibras musculares miocárdicas y estriadas (Fig. 4.26).

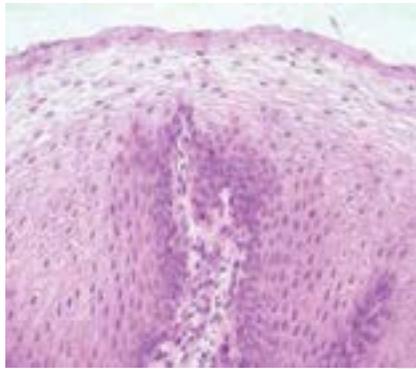


Fig. 4.24. Células lábiles.

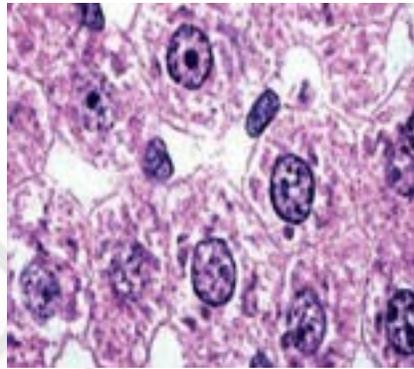


Fig. 4.25. Células estables.

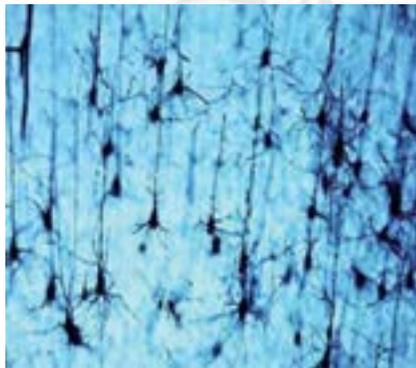


Fig. 4.26. Células permanentes.

Resumiendo:

- Los órganos lesionados constituidos por células lábiles y estables siguen la reparación por regeneración parenquimatosa, siempre y cuando se haya conservado la armazón de sostén de los tejidos. Los órganos lesionados constituidos por células permanentes siguen la reparación a expensas del tejido conectivo, con pérdida de la función especializada.

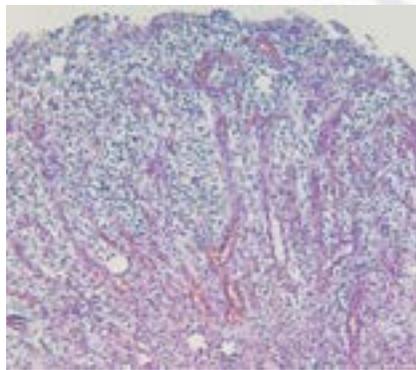
En términos generales y prácticos se puede decir que la mayor parte de las lesiones corporales experimentan reparación a expensas por regeneración acompañados de mayor o menor cantidad de tejido conectivo.

La forma ideal de reparación es la regeneración porque se recupera no solo la integridad anatómica, sino también la función especializada del órgano.

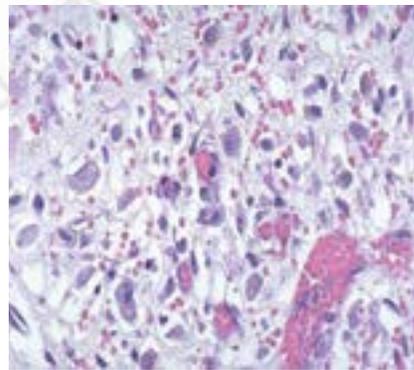
### Cicatrización

Es característica de la inflamación crónica y en las inflamaciones con necrosis cuando se destruyen las células parenquimatosas y la armazón o estroma. La cicatrización comienza muy temprano en la evolución de la inflamación, cuando los macrófagos comienzan a digerir los causantes en la lesión que han sobrevivido al ataque de los neutrófilos así como los detritos celulares. Se señala que 24 h después de la lesión, los fibroblastos y las células endoteliales comienzan a proliferar formando a los 3 o 5 días un tejido especializado (tejido de granulación) que es el rasgo fundamental de curación de la inflamación.

El tejido de granulación debe su nombre a su aspecto macroscópico, ya que es granular, blando y rosado, al observarse en la superficie de las heridas y microscópicamente presenta proliferación de pequeños vasos neoformados y fibroblastos (Figs. 4.27 y 4.28).



**Fig. 4.27.** Tejido de granulación.



**Fig. 4.28.** Tejido de granulación.

La cicatrización se origina a partir de una reacción local inespecífica del tejido conectivo vascularizado que trata de restituir la continuación anatómica del tejido lesionado, mediante el depósito de sustancia intercelular (fibras colágenas, elásticas, etc.).

Clínicamente se han descrito dos tipos de cicatrización:

1. Por primera intención o unión primaria: no existe pérdida de tejido (herida quirúrgica) (Figs. 4.29 y 4.30).
2. Por segunda intención o unión secundaria: lesiones donde hay pérdida mayor de tejido (quemaduras, heridas infectadas, úlceras) (Figs. 4.31 y 4.32).



**Fig. 4.29.** Cicatrización por primera intención (cortesía de la doctora Pura Avilés Cruz. Hospital Docente “Vladimir I. Lenin”, Holguín.



**Fig. 4.30.** Cicatrización por primera intención (cortesía de la doctora Pura Avilés Cruz. Hospital Docente “Vladimir I. Lenin”, Holguín.



**Fig. 4.31.** Cicatrización por segunda intención.



**Fig. 4.32.** Cicatrización por segunda intención (cortesía de la doctora Pura Avilés Cruz. Hospital Docente “Vladimir I. Lenin”, Holguín.

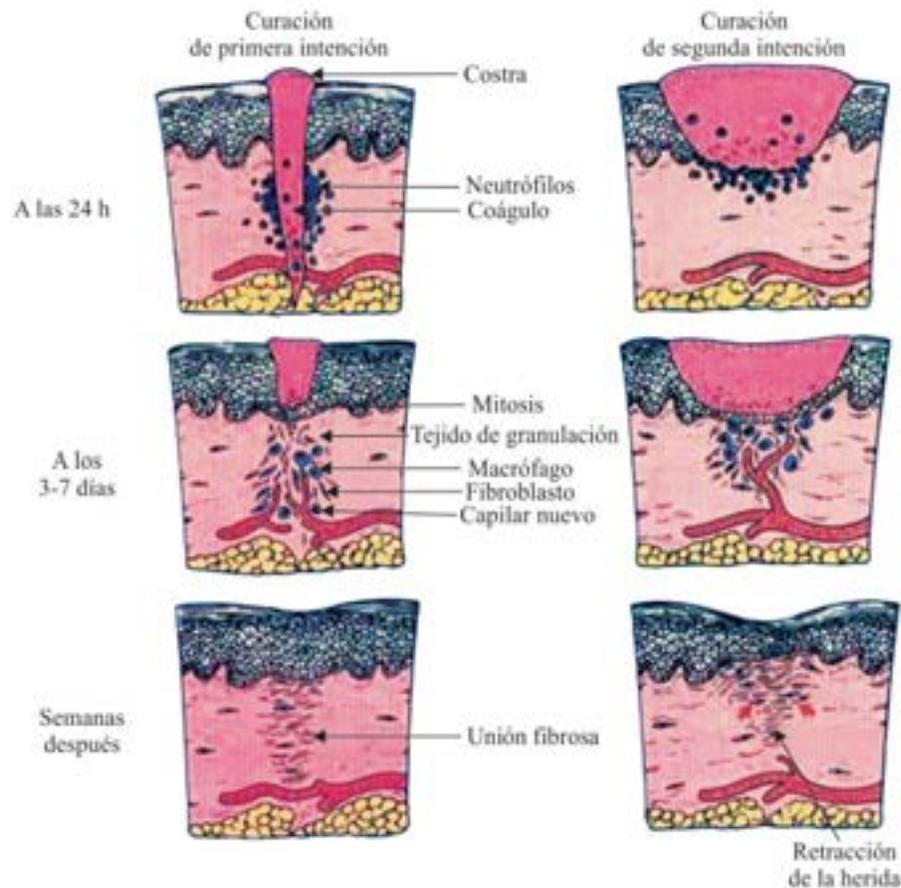
En ambos tipos de cicatrización (Fig. 4.33) se distinguen cuatro procesos:

1. **Actividad celular:** la primera reacción es la proliferación de fibroblastos con abundantes mitosis en los tejidos vecinos a la lesión y que se movilizan en dirección a esta. Con posterioridad se convierten en fibrocitos y originan sustancia extracelular hasta que queda constituida la cicatriz.
2. **Neoformación vascular:** comienza a las 48-72 h de establecida la lesión y continua durante varios días, posteriormente van disminuyendo volviéndose paulatinamente pálida la cicatriz.
3. **Depósito de sustancias:** existen dos fases, inicialmente se origina la sustancia amorfa y posteriormente aparecen las fibras colágenas.
4. **Maduración de la cicatriz:** está dada por abundante cantidad de fibras colágenas.

Se debe señalar que en las dos etapas iniciales, dada por la proliferación de fibroblastos y la presencia de abundantes vasos de neoformación aparece el tejido de granulación, el cual es característico fundamentalmente de la unión por segunda intención.

Mecanismos implicados en la curación de las heridas:

- Inducción de una inflamación aguda por la propia herida.
- Regeneración de células parenquimatosas (CP).
- Emigración y proliferación de CP y tejido conjuntivo.
- Síntesis de proteína de la membrana extracelular.
- Remodelaje (tejido conjuntivo y parénquima).
- Colagenización y reforzamiento de la cicatriz.



**Fig. 4.33.** Cicatrización por primera intención (izquierda) y segunda intención (derecha).

Diferencias entre las uniones primaria y secundaria:

- Pérdida de mayor cantidad de tejido.
- Necesidad de eliminar mayor cantidad de exudado y restos necróticos, por lo que hay mayor reacción inflamatoria.

- Formación de mayor cantidad de tejido de granulación.
- Contracción de la herida por miofibroblastos.
- Cicatriz más abundante.
- Pérdida de faneras.
- Cicatrización más lenta.

La importancia médica del proceso reparativo radica en que mediante esta, el organismo es capaz de mantener la estructura y función de los diferentes órganos afectados lesionados o en su defecto la pérdida total o disminución de sus funciones. Su conocimiento permite elaborar un criterio médico de la evolución de una enfermedad determinada y la repercusión funcional que puede tener esta (Fig. 4.34).

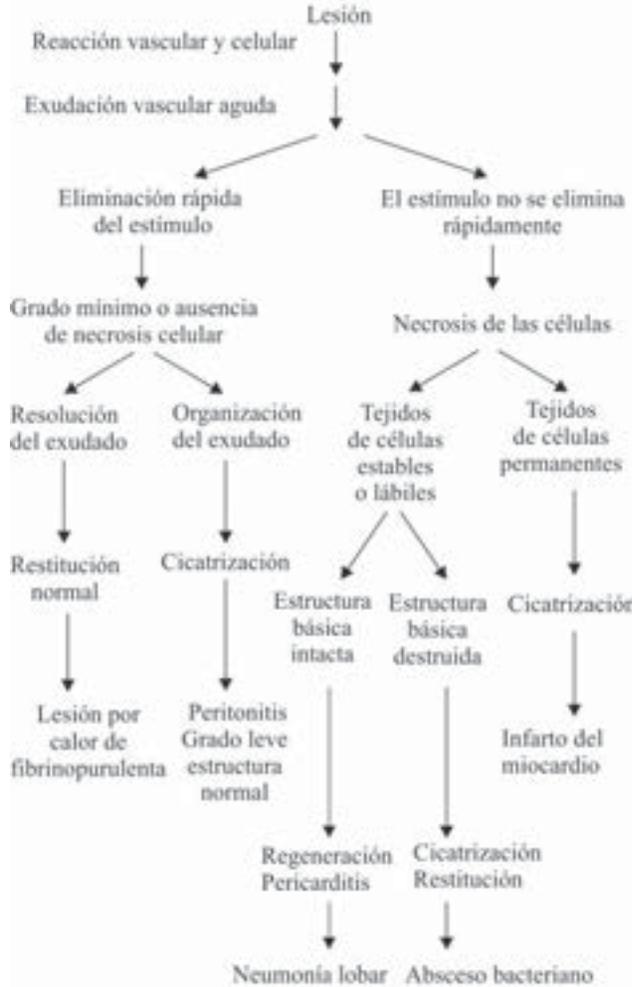


Fig. 4.34. Mecanismo de acción de la reparación.

**Cicatrización anormal.** A veces la cicatrización se origina de forma anormal, apareciendo cicatrices hipertróficas, queloides, etcétera.

*Factores que dificultan el proceso de reparación de los tejidos.* Estos son generales y locales.

Generales:

- Edad.
- Nutrición.
- Trastornos hematológicos.
- Inmunidad.
- Hormonas (los glucocorticoides reducen la reabsorción de calcio y fósforo en el riñón y provocan osteoporosis, llevan a la lisis selectiva de las células T deteriorando la inmunidad humoral y celular, bloquean la transcripción de genes de citocina y la elaboración de muchos factores macrofágicos involucrados en la respuesta inflamatoria: interleucina-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral, también disminuyen la expresión, por parte de las células endoteliales de las moléculas de adhesión (ECAM-1 e ICAM-1) críticas por la adhesión y emigración de neutrófilos; por lo que son vulnerables a las infecciones microbianas y provocan mala cicatrización en las heridas.

Locales:

- Insuficiencia del riego sanguíneo.
- Cuerpos extraños.
- Infecciones.
- Afrontamiento incorrecto de los bordes de la herida.
- Tipo de tejido donde ocurre la lesión.

## Bibliografía

- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 106-162.
- Colectiv de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 53 – 90, 95-120.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p. 47-118.
- Lumen histology*. Loyola University. Chicago. Stritch School of Medicine. 2001. Disponible en: <http://www.medldean.luc.edu/lumen/index.html>. Consulta 3 Marzo 2002.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Mitchell, R.N., V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto (2007). *Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A. p 31-76.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p 18-34.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p18 57-81.

## Autoevaluación

### Proceso inflamatorio. Inflamación aguda

#### Preguntas

1. Complete los enunciados siguientes:

1. La salida de los leucocitos del espacio intravascular se denomina \_\_\_\_\_.
2. El cúmulo de líquido extracelular rico en proteínas se denomina \_\_\_\_\_.
3. El cúmulo de líquido en el tejido intersticial o en cavidades serosas se denomina \_\_\_\_\_.
4. La principal célula de la inflamación crónica es \_\_\_\_\_.
5. La acción de limpieza por los leucocitos en la zona de lesión se denomina \_\_\_\_\_.

2. Enlace ambas columnas:

Columna A	Columna B
_____ Edema	1. Cúmulo de líquido extracelular pobre en proteínas
_____ Trasudado	2. Cúmulo de líquido extracelular rico en proteínas
_____ Exudado	3. Cúmulo de líquido en el tejido intersticial o en cavidades serosas
_____ Marginación	4. Migración de los leucocitos hacia el foco de lesión
_____ Quimiotaxis	5. Cambio de posición de leucocitos en corriente sanguínea
	6. Exudado de origen inflamatorio rico en leucocitos (mayoría neutrófilos)

3. Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:

- a) \_\_\_\_\_ En la inflamación crónica granulomatosa el tipo celular predominante es el polimorfonuclear neutrófilo.
- b) \_\_\_\_\_ La inflamación crónica granulomatosa se observa en la sífilis.
- c) \_\_\_\_\_ El proceso de migración de leucocitos hacia el foco de lesión se denomina quimiotaxis.
- d) \_\_\_\_\_ En la inflamación aguda no hay recuperación morfofuncional de los tejidos dañados.
- e) \_\_\_\_\_ En la inflamación crónica hay destrucción celular y fibrosis.

4. Complete los enunciados siguientes:

1. La salida de abundante líquido acuoso, pobre en proteínas y células se denomina inflamación \_\_\_\_\_.
2. El cúmulo de células epiteliales, linfocitos, células gigantes y fibroblastos se denomina \_\_\_\_\_.

3. La inflamación de localización perivascular constituida por linfocitos y monocitos se observa en\_\_\_\_\_.
4. A la solución de continuidad o defecto de la superficie de un epitelio o mucosa se denomina \_\_\_\_\_.
5. La inflamación de tipo difusa originada por los estreptococos beta hemolíticos del grupo A se denomina \_\_\_\_\_.
5. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:  
Entre las principales características del absceso se encuentran:
  - a) \_\_\_ inflamación de tipo localizada.
  - b) \_\_\_ causada por gérmenes piógenos.
  - c) \_\_\_ causada por virus.
  - d) \_\_\_ inflamación de tipo difuso.
  - e) \_\_\_ presencia de abundantes polimorfonucleares.
6. Paciente de 20 años de edad que hace dos días presenta fiebre elevada, dolor en fosas lumbares y ardor al orinar, en el parcial de orina se encuentran leucocitos abundantes:
  - a) Diga el tipo de inflamación según el tiempo de evolución.
  - b) ¿Qué características tendrá el exudado?
  - c) Explique los componentes hemodinámicos que se originan en la inflamación aguda.
  - d) Explique los fenómenos leucocitarios.
  - e) Mencione los principales mediadores químicos que usted conoce, su origen y funciones.
7. Paciente masculino de 15 años de edad que padece de amigdalitis desde los 2 años de edad y que ahora hace 3 días presenta fiebre elevada, dificultad para tragar y en la exploración física se observan las amígdalas enrojecidas con depósitos de pus:
  - a) Diga el tipo de inflamación según el tiempo de duración y el tipo de exudado.
  - b) Mencione el microorganismo que pudo haber causado esta inflamación.
  - c) Explique las características del exudado.
8. Paciente masculino de 40 años, alcohólico que presenta vómitos abundantes con estrías sanguinolentas, se le realiza gastroscopia y se observa enrojecimiento de toda la mucosa gástrica:
  - a) Diga el tipo de inflamación según el tiempo de duración.
  - b) Explique las características de las células del exudado.
9. Paciente de 18 años de edad, femenina, con el antecedente de padecer de una fiebre reumática y que ahora presenta fiebre, soplo cardíaco y un roce pericárdico, se le diagnóstica una pericarditis.
  - a) Diga el tipo de inflamación según el tiempo de duración y según el carácter del exudado.
  - b) Describa las características morfológicas de esta inflamación.
  - c) Explique la posible evolución de esta.

10. Paciente de 20 años de edad que sufre una herida en la planta del pie, la cual no recibe tratamiento adecuado y se infecta, acude al médico, el cual constata enrojecimiento difuso del pie y del tercio inferior de la pierna, con aumento de la temperatura y dolor en la piel.
  - a) Diga el tipo de inflamación que presenta el paciente, de acuerdo con el agente causal.
  - b) Explique a qué se debe este cuadro difuso y diseminado.
11. Paciente de 12 años de edad, de un país del Tercer Mundo, atendido por un médico internacionalista cubano por presentar fiebre, diarreas, aumento de volumen de ganglios linfáticos y hepatosplenomegalia (aumento de volumen del hígado y del bazo). El facultativo sospecha que presenta una fiebre tifoidea, ya que hay un brote epidémico en esa región:
  - a) Diga cuál pudiera ser el agente causal de este proceso inflamatorio.
  - b) ¿A qué se atribuye el cuadro clínico de este paciente?
12. Paciente de 40 años de edad, desnutrido, alcohólico que ingresa por fiebre, dolor torácico intenso, tos y expectoración purulenta. En los rayos X de tórax se observa a nivel de lóbulo inferior del pulmón derecho una imagen cavitada con contenido líquido:
  - a) Diga el tipo de inflamación según su localización.
  - b) Describa las características morfológicas de esta inflamación.
13. Paciente de 38 años de edad, masculino y fumador que presenta dolor en epigastrio y acidez, se le realiza una gastroscopia y se observa lesión ulcerada en el antro gástrico.
  - a) Defina el término empleado por el especialista.
  - b) Mencione otras localizaciones donde pueda encontrarse este tipo de lesión.
  - c) Describa las características macroscópicas de una úlcera aguda y crónica.
14. Paciente de 30 años de edad que, de forma brusca, presenta cefalea, vómitos y fiebre elevada, se le realiza punción lumbar (PL) y se diagnostica un proceso viral del sistema nervioso central (SNC).
  - a) Diga el tipo de inflamación según el tiempo de duración.
  - b) Describa las características microscópicas de esta inflamación a nivel del encéfalo.
15. Paciente femenina de 25 años de edad que confeccionando los alimentos en su casa sufre quemaduras de la mano con presencia posteriormente de ampollas a ese nivel.
  - a) Diga el tipo de inflamación que presenta de acuerdo con el tiempo de duración y carácter del exudado.
  - b) Describa las características morfológicas de este.
  - c) Mencione ejemplos donde puede observarse también este tipo de exudado.
  - d) ¿Cómo se observa este exudado desde el punto de vista microscópico?
16. Paciente de 5 años de edad de un país del Tercer Mundo que presenta fiebre, dificultad respiratoria y a la deglución y que se le diagnostica una difteria.

- a) Diga el tipo de inflamación que presenta de acuerdo con su localización, cómo se origina esta.
- b) Describa las características morfológicas de esta inflamación.
17. Paciente femenina de 30 años de edad que fallece a consecuencia de un lupus eritematoso sistémico, enfermedad donde se causan reacciones inflamatorias de etiología inmunológica.
- a) ¿Qué alteraciones se pueden encontrar a nivel de las paredes de los vasos sanguíneos de esta paciente?
18. Paciente femenina de 30 años de edad con antecedentes de dolor en bajo vientre, leucorrea, motivo por el cual acude a su médico y se diagnostica una cervicitis aguda.
- a) Diga las células que participan en la inflamación del cuello uterino.
- b) De acuerdo con su capacidad de proliferar cómo se clasifican las células de este órgano.
- c) ¿Cómo se repararía el tejido lesionado? Argumente su respuesta.
19. Paciente de 70 años de edad que presenta cuadro respiratorio de meses de evolución que fallece y que, a nivel del vértice del pulmón derecho, se observa lesión fibrocáseosa cavitada con fibrosis de la pleura adyacente.
- a) Diga el tipo de inflamación según el agente causal.
- b) Describa las características morfológicas de esta inflamación.
- c) Mencione otras enfermedades que usted conozca donde pueda encontrarse este tipo de inflamación.
20. Paciente masculino de 25 años de edad que producto de una pielonefritis aguda se le pone tratamiento con antibióticos, no cumple con las dosis indicadas e ingiere dosis excesivas del medicamento, por lo que aunque cura de su proceso inflamatorio, presenta posteriormente una complicación, ya que disminuyen de forma severa los leucocitos de la sangre (leucopenia).
- a) Diga qué tipo de reparación debió ocurrir en los túbulos renales de esta paciente. Argumente su respuesta.
- b) Diga qué tipo de reparación debe ocurrir en la médula ósea de esta paciente. Argumente su respuesta.
21. Paciente femenina de 28 años de edad con antecedentes de dispositivo intrauterino (DIU) desde hace 5 años que padece de inflamaciones pélvicas a repetición, por lo que acudió al ginecólogo, el cual diagnosticó una endometritis e impuso tratamiento, ya desde hace 1 mes refiere ha mejorado francamente su sintomatología.
- a) Diga qué tipo de reparación debió ocurrir a nivel del útero (endometrio) de esta paciente. Argumente su respuesta.
22. Paciente masculino de 35 años de edad que presenta trastornos digestivos de 15 días de evolución, consulta el médico de familia y le constata aumento de volumen del hígado (hepatomegalia) y ligera coloración amarilla de piel y mucosa (íctero), le realiza complementarios donde se aprecian alteraciones de la función hepática.

- a) Diga qué tipo de reparación debe ocurrir a nivel del hígado de este paciente. Argumente.
23. Paciente femenina de 40 años de edad que con antecedentes de una sinusitis aguda mal tratada hace un absceso cerebral como complicación y fallece.
- a) Defina el término absceso.
- b) Diga qué tipo de reparación debe ocurrir a nivel del cerebro de esta paciente. Argumente.
24. Paciente masculino de 50 años de edad con antecedentes de padecer de dolores precordiales, ingresa con el diagnóstico de un infarto del miocardio agudo, se recupera y es dado de alta a las 2 semanas del hospital.
- a) Diga qué tipo de reparación debe ocurrir en el músculo cardíaco. Argumente su respuesta.
25. Paciente femenina de 45 años de edad que es intervenida de urgencia por una apendicitis aguda, la cual evoluciona satisfactoriamente.
- a) Diga qué tipo de cicatrización debe ocurrir en la herida abdominal de esta paciente.
- b) Describa sus características morfológicas.
26. Paciente masculino de 20 años de edad que sufre accidente automovilístico con heridas extensas en ambos miembros inferiores con pérdida de tejido abundante.
- a) Diga qué tipo de cicatrización debe ocurrir en esta paciente.
- b) Describa sus características morfológicas.
- c) Compare este caso con el descrito anteriormente y explique las diferencias fundamentales entre estos dos tipos de pacientes al ocurrir los procesos de cicatrización en estos.

## Capítulo 5

### TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

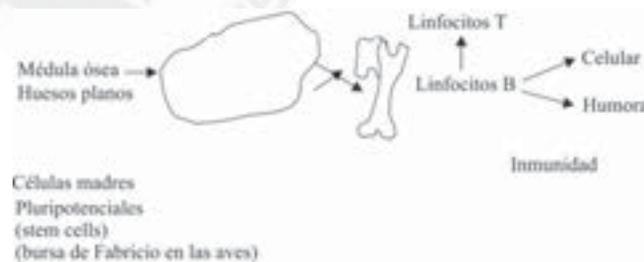
#### Dinámica de la respuesta inmune

#### Órganos linfoides centrales, primarios o generadores

Se denominan órganos linfoides centrales, aquellos donde los linfocitos alcanzan la madurez fenotípica y funcional.

Los órganos linfoides primarios son el timo y la médula ósea, en estos los linfocitos (células B y T) se diferencian a partir de las células madres linfoides, proliferan, se seleccionan, maduran hasta convertirse en células funcionales.

Las respuestas inmunitarias celulares y humorales se originan en los órganos y los tejidos linfoides secundarios o periféricos (Fig. 5.1).



**Fig. 5.1.** Órganos linfoides primarios.

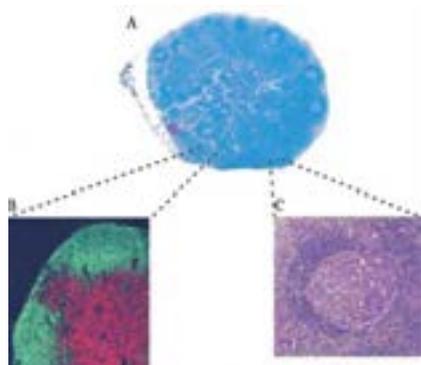
#### Órganos linfoides periféricos o secundarios

Una vez que han madurado los linfocitos, migran hacia los órganos periféricos, que son el sitio anatómico donde se inicia y se desarrolla la respuesta de los linfocitos a los inmunógenos. ¿Quién no ha tenido una adenopatía ante determinada infección?

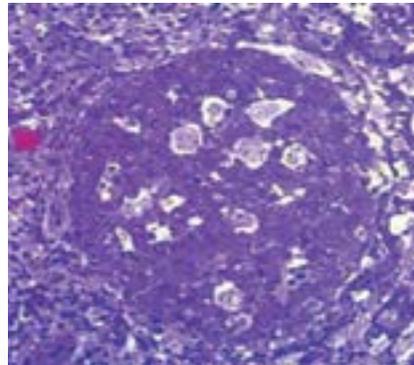
Órganos linfoides secundarios constitutivos

Los ganglios linfáticos (Figs. 5.2 y 5.3) y el bazo, donde se inician las respuestas inmunes, denominada respuesta primaria.

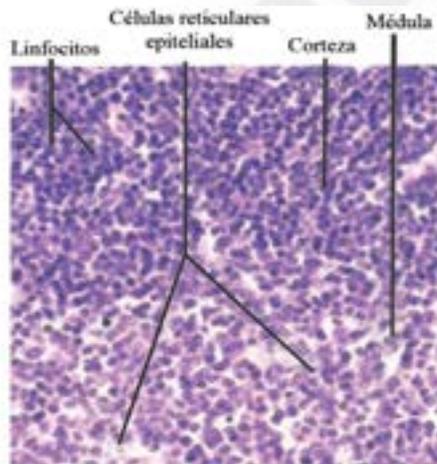
En estas se encuentran áreas pobladas por linfocitos que maduraron en el timo (T) (Fig. 5.4) y áreas pobladas por linfocitos B (Tabla 5.1).



**Fig. 5.2.** Ganglio linfático: A. Organización del ganglio (corteza con folículos y médula). B. Linfocitos B (en verde) y linfocitos T (en rojo). C. Centro germinal.



**Fig. 5.3.** Linfonodo.



**Fig. 5.4.** Timo.

**Tabla 5.1.** Localización de los diferentes tipos de linfocitos en los órganos linfoides secundarios

Órgano linfoide secundario	Zona linfocitos T (principalmente CD4 <sup>+</sup> )	Zona linfocitos B
Ganglio linfático	Corteza perifolicular	Folículos linfoides primarios y secundarios
Bazo	Vaina linfoide periarteriolar	Folículos y centros germinales

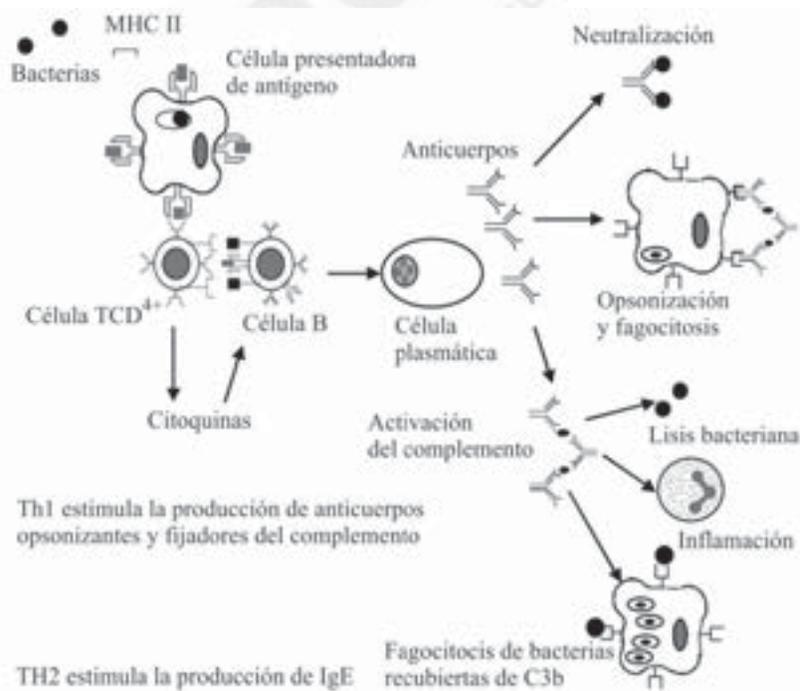
En estos órganos se encuentran además gran número de células dendríticas importantes en la cooperación celular. La diferencia fisiológica fundamental está dada en que el bazo es el lugar principal de la respuesta de los inmunógenos procedentes de la sangre y los ganglios linfáticos de la linfa. Otros tejidos linfoides periféricos, importantes en la generación de la respuesta secundaria, son el sistema inmunitario de mucosas (placas de Peyer, anillo de Waldeyer) y el cutáneo (dermis y epidermis).

### Células del sistema inmunitario. Cooperación celular

¿Estas células funcionan de manera aislada? El funcionamiento del sistema inmune se muestra en la tabla 5.2 y en la figura 5.5.

**Tabla 5.2.** Funciones de las células del sistema inmunitario

Clase	Funciones
Linfocito B	Anticuerpos
Linfocito Th (CD4 <sup>+</sup> )	Crecimiento y diferenciación de células B. Activación macrófagos
Linfocito Tc (CD8 <sup>+</sup> )	Lisis de células infectadas, o tumorales, rechazo de injertos. Activación macrófagos
Citocidas naturales NK	Lisis de células infectadas, tumorales. ADCC
Células dendríticas	Principales células presentadoras de antígeno



**Fig. 5.5.** Funcionamiento del sistema inmunitario.

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) I y II son vitales para el reconocimiento del inmunógeno, se comportan como verdaderas huellas dactilares de la célula que dan la individualidad. La función fisiológica fundamental de las moléculas de histocompatibilidad de la superficie celular consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas. Las de clase I se encuentran sobre todas las células nucleadas y las de clase II fundamentalmente sobre células que participan en la presentación antigénica.

Las moléculas de superficie CD4 y CD8 permiten dividir las células T en cooperadoras o citotóxicas. A su vez la población de células T cooperadoras, puede subdividirse en Th1 y Th2. La subpoblación Th1 sintetiza y secreta IL-2 e interferón gamma (IFN $\gamma$ ), y participan activamente en la activación de la fagocitosis y la inducción de anticuerpos opsonizantes y fijadores del complemento.

La Th2, sintetiza y secreta IL-4 e IL-5, e induce, mediante mecanismos de cooperación celular, la síntesis de otras inmunoglobulinas, como la IgE importante en los fenómenos de hipersensibilidad inmediata. A diferencia de estos linfocitos se encuentran otros de mayor tamaño, denominados citocidas naturales, natural killer (NK), o células nulas, al no poseer receptores ni del tipo de las células T, ni inmunoglobulinas sobre su superficie, como las células B.

Participan activamente en la defensa inespecífica destruyendo células tumorales o afectadas por virus sin necesidad de sensibilización previa, reconociendo la ausencia de péptidos propios, así como mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), ya que poseen receptores para el fragmento Fc de la IgG. Secretan además IFN $\gamma$  favoreciendo la diferenciación de las células T.

Aunque los linfocitos T y B son las células que reconocen y responden a los inmunógenos, en las fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune participan otras células no linfoides, denominadas células accesorias, imprescindibles para una adecuada activación celular. Entre estas se tienen las células dendríticas interdigitantes, ubicadas en el intersticio de los órganos, denominadas de Langerhans en la piel, importantes en la cooperación celular con los linfocitos T, y las células dendríticas foliculares, en los centros germinales de los folículos linfoides.

Los fagocitos mononucleares; monocitos y macrófagos, además de la importante función en los mecanismos inespecíficos de defensa, son células que participan también en la cooperación celular, como se observa luego, y efectoras de la inmunidad tanto celular, en los fenómenos de hipersensibilidad retardada, como humoral mediante el mecanismo de la opsonofagocitosis.

Los linfocitos T específicos para un inmunógeno, no lo reconocen en su forma libre, ni soluble, sino como péptidos unidos de forma no covalente a productos génicos del CMH, es decir los inmunógenos son procesados por las células presentadoras de antígeno (CPA), como es el caso de los macrófagos y las células dendríticas, y presentadas en el contexto de CMH II a los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> que lo reconocen mediante el complejo receptor de células T.

Interactúan además los linfocitos T y las CPA mediante una serie de moléculas con función de adhesión o transducción. Se encuentran entre las más importantes CD4 y CD8 que se adhieren a MHC II o I respectivamente, por fuera del sitio de reconocimiento del inmunógeno, y CD28 a B7-1 y B7-2 importante en la transducción de señales.

Estas interacciones celulares activan los linfocitos T, que en el caso de los cooperadores para la inmunidad humoral, requiere una nueva cooperación entre el linfocito B y el T activado.

En este caso además de los procesos descritos, se añade la interacción entre el CD40 del linfocito B y su ligando sobre las células T CD4<sup>±</sup> que lleva a la completa diferenciación de las células B y su transformación en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Para el linfocito B, las inmunoglobulinas de superficie constituyen el receptor del inmunógeno.

Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> participan en la fase efectora de la respuesta inmune mediante el reconocimiento de péptidos extraños en el contexto de CMH I.

La cooperación celular implica no solo la interacción estrecha entre CPA y linfocitos, sino la generación de diferentes moléculas mensajeras denominadas citocinas, que se caracterizan porque:

- Son producidas por varios tipos celulares.
- Se originan en la fase de activación y efectora.
- Actúan sobre diferentes tipos celulares (pleiotropismo).
- Ejerce sus efectos uniéndose a receptores específicos sobre las células diana, a través de las vías autocrina, paracrina y endocrina.
- Sus acciones son con frecuencia redundantes.
- Influyen en la acción de otras citocinas (sinergia o antagonismo).
- Median y regulan los mecanismos inespecíficos de defensa (por ejemplo: IL-1, factor de necrosis tumoral (FNT), participan en el crecimiento, activación y diferenciación linfocitaria (por ejemplo: IL-2, IFN g) y estimulan la hematopoyesis.

## Respuesta inmune primaria y secundaria

### Respuesta primaria

Eventualidades que suceden cuando un inmunógeno se pone en contacto por primera vez con el sistema inmune de un individuo.

### Respuesta secundaria

Se origina cuando el sistema inmune del individuo se pone nuevamente en contacto con el inmunógeno que previamente había inducido una respuesta inmune.

## Diferencias entre las respuestas primaria y secundaria

Estas diferencias se presentan en la tabla 5.3.

**Tabla 5.3.** Diferencias entre las respuestas primaria y secundaria

Categorías	Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Latencia	5-10 días	1-3 días
Intensidad de respuesta	Menor	Mayor
Duración	Menor	Mayor
Isotipo de anticuerpos	IgM > IgG	IgG
Afinidad	Menor	Mayor
Memoria		XXX

**Latencia.** Es el intervalo desde la penetración del inmunógeno y la aparición (o detección) de anticuerpos o linfocitos T activados en sangre periférica, al ser menor en la respuesta secundaria demuestra la memoria inmunológica.

**Intensidad.** Es el máximo de la respuesta inducida.

**Duración.** Es el período desde la aparición de los efectores de la respuesta inmune, como lo son por ejemplo los anticuerpos, hasta su desaparición.

**Memoria.** Demostrada por la respuesta modificada cualitativamente ante una posterior puesta en contacto con el mismo inmunógeno. La respuesta primaria está presente en todos los inmunógenos, la secundaria solo es inducida por inmunógenos proteicos.

Los inmunógenos que inducen una respuesta secundaria se conocen como timodependientes al requerir de la cooperación de los linfocitos T, como sucede con inmunógenos proteicos, en oposición a los timoindependientes, como los lipopolisacáridos que no son capaces de alcanzar una respuesta secundaria.

Es en los órganos linfoides constitutivos donde se inician las respuestas primarias. Las respuestas efectoras y de memoria son sistémicas y ocurren en tejidos periféricos.

## Hipersensibilidad

### Inflamación mediada por los efectores de la respuesta inmune

#### Definición

Se ha observado en el sistema inmune en la defensa contra microorganismos; sin embargo, en ocasiones puede producir daño.

**Hipersensibilidad.** Fenómeno mediante el cual el sistema inmune de un individuo responde ante una sustancia extraña provocando lesiones hísticas,

que pueden ser de variada magnitud y gravedad. Esta forma de respuesta tiene también la característica de poseer memoria y especificidad inmunológica. La hipersensibilidad tiene carácter inmune, atendiendo a esto, se requiere de un proceso inicial primario de sensibilización, al llegar nuevamente este inmunógeno se presenta el fenómeno de hipersensibilidad tal y como se describe en la respuesta secundaria de la dinámica de la respuesta inmune.

## Tipos de inflamación mediadas por la respuesta inmune

### Con participación de anticuerpos de la clase IgE

**Hipersensibilidad anafiláctica.** Las características de las reacciones alérgicas, como los asmáticos, etc., se caracterizan por:

- Ante todo tener en cuenta el factor herencia. Patrón multigénico. Atópicos son los individuos que tienden a desarrollar respuestas de hipersensibilidad. En EE.UU. el 10 % y en Cuba entre el 15 y el 20 % de la población tienen una base alérgica.
- Producción de IgE como respuesta secundaria a un inmunógeno característico, denominado alérgeno y mediada por células Th2.
- Unión de la IgE a receptores Fc de elevada afinidad sobre mastocitos y basófilos. Los mastocitos se localizan en tejidos periféricos cerca de vasos sanguíneos, nervios y en localización subepitelial. Basófilos circulantes.
- Interacción del antígeno con la IgE.
- Activación celular y liberación de mediadores.

Mediadores preformados o primarios:

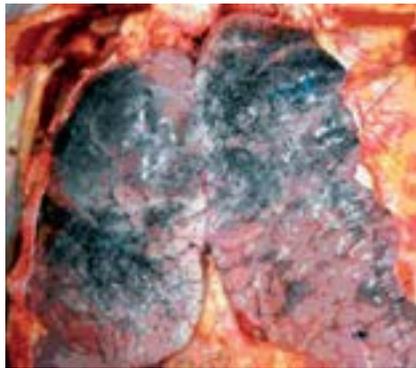
- Aminas biógenas o vasoactivas: histamina, adenosina. Contracción del músculo liso bronquial e intestinal y aumento de la secreción de glándulas nasales, bronquiales y gástricas. Relajación del músculo liso vascular y vasodilatación.
- Enzimas (proteasas) y glucoproteínas de gránulos (heparina, condroitín sulfato).
- Mediadores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos que amplifican la respuesta inflamatoria.

Mediadores de nueva síntesis (responsables de la prolongación del cuadro):

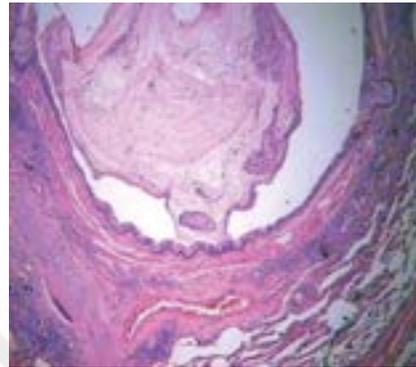
- Mediadores lipídicos: leucotrienos C4, D4 y E4, originan broncoconstricción prolongada. Prostaglandinas PGD2, Factor activador de las plaquetas PAF.
- Citocinas: FNT, interleuquinas y quimioquinas, responsables de la reacción de fase tardía que ocurre entre 2 y 8 h de la exposición al alérgeno, con infiltrados inflamatorios ricos en eosinófilos, además de neutrófilos, basófilos, monocitos y TCD4<sup>+</sup>. Las células atraídas al foco inflamatorio amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria.

Este tipo de hipersensibilidad puede ser local como en el asma bronquial, en la cual ocurre vasoconstricción de la musculatura lisa que disminuye la luz

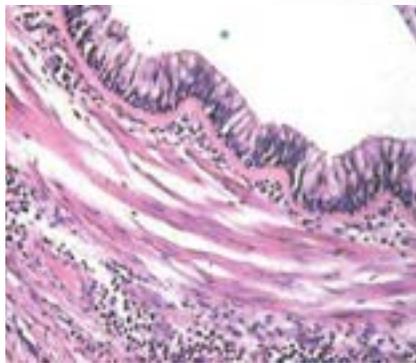
bronquial, engrosamiento de la membrana basal, y además vasodilatación capilar que causa edema de la mucosa, incremento en la secreción de glándulas nasales y bronquiales y se originan tapones mucosos que contribuyen a ocluir la luz bronquial engrosamiento de la membrana basal, además hay hipertrofia de la musculatura lisa, hiperplasia de glándulas mucosas, infiltrado inflamatorio a eosinófilos y linfocitos, así como edema de la pared bronquial. En la luz bronquial hay espirales de Curschmann, cristales de Charcot Leyden y eosinófilos (Figs. 5.6-5.9).



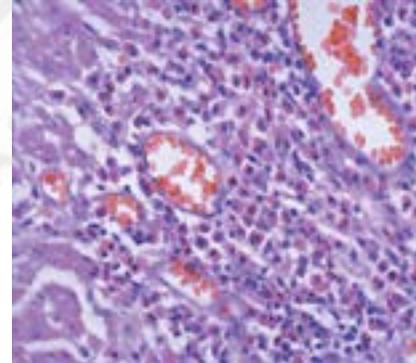
**Fig. 5.6.** Asma bronquial con cambios enfisematosos.



**Fig. 5.7.** Tapón mucoso en el asma bronquial.



**Fig. 5.8.** Hipertrofia de la musculatura lisa y engrosamiento de la membrana basal.



**Fig. 5.9.** Dilataciones de vasos capilares, infiltrado inflamatorio de eosinófilos y linfocitos con edema de la pared bronquial.

Puede ser generalizada como en el *shock* anafiláctico, es el principal ejemplo de hipersensibilidad sistémica, el alérgeno llega de forma sistémica. Por ejemplo: penicilina, picadura de abeja etc. y el *shock* se origina por vasodilatación y exudación de plasma en los lechos venosos de todo el organismo.

**¿Es peligrosa una primera inyección de penicilina?** Siempre hay que ser cuidadoso, pero atendiendo a la dinámica de la respuesta inmune, las primeras exposiciones son la sensibilizante y las ulteriores la desencadenante del cuadro,

sin definirse claramente las dosis necesarias para alcanzar una sensibilización, de ahí que la penicilina siempre haya que ponerla bajo vigilancia médica.

**¿Por qué en el desarrollo ontogénico del sistema inmune apareció la IgE?** Como mecanismo de defensa frente a helmintos, mediante el incremento del peristaltismo y el reclutamiento de eosinófilos que los destruyen con el contenido de sus gránulos citoplasmáticos.

Con participación de anticuerpos de clase IgM e IgG dirigidos contra antígenos en las células

**Hipersensibilidad citotóxica.** Existen otros mecanismos que provocan inflamación en los cuales participan efectores humorales de la respuesta inmune que no es la IgE.

¿Qué ocurre en un recién nacido Rh+ de una madre múltipara Rh-? Eritroblastosis fetal, destrucción de hematíes, en este caso por anticuerpos de la clase IgG de la madre que atraviesan la placenta.

¿Qué ocurre ante un error de transfusión; por ejemplo: un individuo A+ que recibe sangre B+? También una anemia hemolítica aguda, en este caso por anticuerpos preformados IgM anti B.

*Lisis mediada por anticuerpos y complemento.* Los anticuerpos (IgM o IgG) reaccionan con el antígeno en la superficie celular, causando la activación del sistema del complemento, formándose el complejo de ataque de membrana que perfora la bicapa lipídica.

Los anticuerpos y fragmentos derivados de la activación del complemento, como C3b, opsonizan las células y la hacen susceptible a la fagocitosis.

Debe tenerse en cuenta además el reclutamiento y la activación de células inflamatorias, dado por fragmentos derivados del complemento, como C5a y producción de citocinas inflamatorias.

*Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).* No se implica la fijación del complemento, en este caso las células diana revestidas por anticuerpos son lisadas por células con receptores Fc mediante el mecanismo ADCC sin necesidad de ser fagocitados. Tanto los monocitos, como los neutrófilos y las células NK pueden ser células efectoras. Este mecanismo es importante para la destrucción de células muy grandes para la fagocitosis, como ocurre con los parásitos y en el rechazo de injertos.

¿En qué sitio anatómico ocurre la destrucción? En la circulación, como sucede con las células circulantes como los hematíes donde la lisis es mediada por anticuerpos y complemento, y en el hígado y bazo fundamentalmente para la fagocitosis y ADCC.

*Disfunción celular mediada por anticuerpos.* En algunos casos los anticuerpos dirigidos contra los receptores de superficie alteran la regulación funcional sin provocar lesión celular, ni inflamación, al menos en los primeros estadios, por ejemplo: enfermedad de Graves Basedow contra el receptor de la TSH provocando hipertiroidismo, la diabetes mellitus insulinoresistente por anticuerpos contra el receptor de la insulina.

Muchas de estas enfermedades son reacciones contra elementos del propio organismo, este mecanismo es importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes que se estudian posteriormente.

¿Estos mecanismos solo provocan daño hístico o tienen importancia en la respuesta contra los microorganismos? Son los mismos que se emplean en la defensa contra microorganismos.

Con participación de anticuerpos IgG que se unen a antígenos solubles en la circulación

**Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos.** ¿Cuál es el tratamiento ante una mordida de serpiente? ¿Cómo se obtienen los antisueros? ¿Qué puede suceder, si es necesario emplear en ulteriores ocasiones el mismo suero antiofídico? Se está ante un ejemplo de enfermedad del suero. También puede ser observada en otras enfermedades como la glomerulonefritis aguda posstreptocócica y el dengue.

**Inmunopatogenia.** Producción de anticuerpos IgG específicos, siguiendo los mecanismos descritos en la dinámica de la respuesta inmune; formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación, pequeños y medianos en ligero exceso de antígeno; depósito de los inmunocomplejos en los tejidos. Sitios de ultrafiltración y presión hidrostática elevada, como los glomérulos renales, articulación, plexo coroideo y el inicio de la reacción inflamatoria

*Activación del complemento:* producción de opsonina C3b, de factores quimiotácticos de granulocitos y monocitos, generación de anafilotoxinas C3a y C5a que aumentan la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso, formación del complejo de ataque de membrana (C5-9).

*Activación de neutrófilos y macrófagos a través de receptores Fc.* Se origina la fagocitosis de los complejos con generación de sustancias proinflamatorias (prostaglandinas), péptidos vasodilatadores, sustancias quimiotácticas que aumentan el reclutamiento celular y producción de enzimas lisosómicas entre otros.

*Agregación plaquetaria y activación del factor Hageman.* Facilitando la formación de microtrombos.

**Lesión hística.** La lesión recibe el nombre de vasculitis (glomerulonefritis, artritis, etc.) aguda con necrosis con depósitos fibrinoides e intenso infiltrado celular, principalmente neutrófilos.

Este tipo de hipersensibilidad no solo puede ser generalizada o sistémica, sino también local.

**Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus).** Vasculitis aguda en individuos hiperinmunizados con exceso de anticuerpos y precipitación local. Por ejemplo: refuerzos de vacunas.

Con participación de linfocitos T activados

**Hipersensibilidad mediada por células o retardada.** Este tipo de hipersensibilidad es producida por los linfocitos T específicamente sensibilizados y

comprende las reacciones de hipersensibilidad retardada iniciadas por las células TCD4<sup>+</sup> y la citotoxicidad directa mediada por las células TCD8<sup>+</sup>.

**Mecanismos de lesión.** Estos mecanismos son dos:

*Hipersensibilidad retardada.* El ejemplo clásico es la prueba de Mantoux, producida por la inyección intracutánea de tuberculina, en una persona ya sensibilizada (de nuevo respuesta secundaria), se puede observar induración con una intensidad máxima entre 24 y 72 h. Este mecanismo es el principal patrón de respuesta inmunitaria frente a diferentes microorganismos intracelulares como el *Mycobacterium tuberculosis* y también en la dermatitis por contacto. Se estimulan linfocitos T CD4<sup>+</sup> de la subpoblación Th1, que originan IL-2 con efecto autocrino y paracrino, IFN $\gamma$  activador de los macrófagos, que se agregan y transforman morfológicamente, generando un patrón de inflamación granulomatosa. Los macrófagos secretan diversos factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno y puede producirse fibrosis y lesión funcional. Se originan además diversas citocinas inductoras de inflamación.

*Citotoxicidad mediada por células T.* Producida por linfocitos T CD8<sup>+</sup> citolíticos. Desempeña una función importante en el rechazo de injertos y en la resistencia frente a infecciones virales y otros agentes patógenos intracelulares como el *Mycobacterium tuberculosis*. En el caso de las infecciones virales, este último mecanismo es muy importante. Se toma como ejemplo la infección por el virus de la hepatitis B; en los hepatocitos infectados, los péptidos virales se asocian a moléculas MHC I en el interior de las células y son transportados a la superficie y reconocidos por los linfocitos T citolíticos, lisando las células infectadas comportándose como “microcirujanos”, en este caso y teniendo en cuenta que el virus no es citopático, esta vía es la única capaz de eliminar la infección, aunque en ocasiones pueda llevar a daño orgánico severo.

### Clasificaciones más utilizadas para estos fenómenos de hipersensibilidad

De acuerdo con el tiempo en que demoran en aparecer las manifestaciones:

- Inmediatas: antes de transcurridas 24 h de la exposición.
- Retardadas: después de 24 h del contacto desencadenante.

De acuerdo con los efectores:

- Mediada por anticuerpos.
- Mediada por linfocitos T específicamente sensibilizados.

Según el mecanismo de daño hístico (propuesta por Gell y Coombs en 1963):

- Hipersensibilidad tipo I anafiláctica.
- Hipersensibilidad tipo II citotóxica.
- Hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos.
- Hipersensibilidad tipo IV mediada por células o retardada.

Estas clasificaciones pueden relacionarse, como es el caso de la hipersensibilidad tipo IV o retardada, la I, II y III son mediadas por anticuerpos e inmediatas, siendo la tipo I el ejemplo más característico por la rapidez en que aparecen las lesiones.

## Autoinmunidad y amiloidosis

### Tolerancia

La tolerancia inmunitaria es un estado en el que la persona es incapaz de desarrollar una respuesta inmune adecuada ante un antígeno específico. La autotolerancia es la ausencia de respuesta frente a los antígenos del propio individuo. Esto es lo que permite *vivir*, evitando la autoagresión del sistema inmune.

### Clasificación

#### **Tolerancia central y periférica, de células T y B, tolerancia oral**

Según el sitio anatómico donde ocurre: tolerancia central y periférica; según las células que adquieren la tolerancia: tolerancia de células T y B.

**Tolerancia central.** Consiste en la delección clonal de los linfocitos T y B autorreactivos durante su maduración en los órganos linfoides centrales.

*Células T.* En el proceso de maduración de los linfocitos T en el timo, estos pasan por un proceso de selección positiva, en el que vivirán aquellos que reconocen el CMH propio, quedando eliminados aquellos que no lo reconocen, es decir por ausencia de selección positiva. Por otra parte las células T en desarrollo que expresan receptores de alta afinidad para los autoantígenos sufren un proceso de selección negativa. El mecanismo involucrado es la muerte clonal por apoptosis.

*Células B.* Cuando una célula B en desarrollo encuentra un antígeno con determinada naturaleza y concentración en la médula ósea, como es el caso de antígenos multivalentes de membrana, sufre un proceso de muerte por apoptosis. Cuando las concentraciones son muy bajas puede producirse anergia funcional.

Sin embargo, autoantígenos que no existen en los órganos centrales y potencialmente clones de linfocitos autorreactivos pasan a la periferia, de ahí que existan por ejemplo: células linfoides en personas sanas con receptores contra tiroglobulina y ADN. Por estas razones son necesarios los mecanismos de tolerancia periférica.

**Tolerancia periférica.** En esta se encuentran las células T y las células B.

*Células T:*

- Muerte clonal inducida por la activación. Muy importante para evitar la activación incontrolada de las células T durante la respuesta inmune. Ocurre mediante apoptosis mediada por el sistema fas-fas ligando.

- Anergia clonal. Inactivación funcional prolongada o irreversible, que se origina ante el reconocimiento del antígeno sin la presencia de coestimulación. Se requiere de 2 señales para una completa activación celular, la primera dada por el reconocimiento de péptidos asociados a moléculas del CMH propias situadas sobre las CPA y la segunda señal por la interacción entre moléculas en la superficie de los linfocitos T y de las células accesorias.
- Supresión por células T. Existen subpoblaciones de células T con capacidad supresora.

#### *Células B:*

- Anergia clonal. Cuando la célula B encuentra un antígeno en ausencia de células T colaboradoras, lo que impide su completa diferenciación, de forma similar a como sucede con la célula T.
- Exclusión folicular. Cuando las células B maduras no pueden completar su diferenciación al ser excluidas de los centros germinales.

**Tolerancia oral.** La administración oral de ciertos antígenos provoca más bien tolerancia que activación, como lo son los alimentos de la dieta y la flora bacteriana del lumen intestinal.

## Enfermedad autoinmune y fenómeno autoinmune

Ante todo se debe tener esclarecido que, en ocasiones, se originan autoanticuerpos, frecuentes en personas sanas de edad avanzada. Además, cuando se originan lesiones hísticas se forman autoanticuerpos inocuos y pasajeros que pueden desempeñar una función fisiológica para eliminar detritus celulares. Por ejemplo: en el infarto del miocardio agudo se originan anticuerpos contra células del miocardio. Se está hablando de fenómeno autoinmune.

En la enfermedad autoinmune, además de demostrarse una reacción autoinmune, debe demostrarse que no es secundaria a daño hístico y no debe encontrarse alguna otra causa de enfermedad. La enfermedad autoinmune es una causa de enfermedad importante, al menos en los EE.UU. el 2 % de la población está afectada.

## Mecanismos patogénicos de las enfermedades autoinmunes

### Factores inmunitarios

Fracaso de la tolerancia periférica:

- Ruptura de la anergia de las células T: cuando las CPA aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras como puede producirse tras una infección con inflamación local. Se recupera así la segunda señal de activación.

- Fracaso de la muerte celular inducida por activación: por defecto en la vía apoptótica que lleva normalmente a la muerte de las células T potencialmente autorreactivas.
- Pérdida de la supresión mediada por células T: pérdida de células T con capacidad supresora. No demostrada en el hombre.
- Simulación molecular: algunos inmunógenos de agentes infecciosos tienen epitopos idénticos a algunos componentes del organismo. Por ejemplo: estreptococo  $\beta$  hemolítico y glicoproteínas cardíacas. Responsable por reacción cruzada de la fiebre reumática.
- Activación linfocitaria policlonal: activación no específica del antígeno. El LPS bacteriano (endotoxina) es un potente activador linfocitario de células B.
- Liberación de antígenos secuestrados: es decir autoantígenos que no se ponen normalmente en contacto con las células del sistema inmune durante su desarrollo; como sucede con antígenos oculares y testiculares, lo que puede explicar la uveítis postraumática y la orquitis posvasectomía.
- Exposición de determinantes propios crípticos: se refiere a determinantes antigénicos secuestrados o escondidos molecularmente, no siendo por tanto epitopos dominantes.

#### Factores genéticos

Demostrada por:

- Agrupamiento familiar de diversas enfermedades autoinmunes.
- Relación entre el sistema CMH o HLA, sobre todo los de clase II, y las enfermedades autoinmunes.

Por ejemplo: HLA B27 riesgo relativo del 90 % de padecer espondilitis anquilosante y DR3/DR4 riesgo relativo entre el 15-20 % de padecer de diabetes insulino dependiente.

#### Factores microbianos

Explicados en los factores anteriores:

- Virus y otros microorganismos con epitopos capaces de establecer reacciones cruzadas con autoantígenos.
- La inflamación secundaria a las infecciones bacterianas puede llevar a la activación de moléculas coestimuladoras de las CPA, facilitando la pérdida de superantígenos que pueden activar a células linfoides autorreactivas.

#### Otros factores

Se encuentran los factores siguientes:

- Alteraciones anatómicas en los tejidos: como ya se señaló, la inflamación, lesión isquémica, traumatismos, pueden exponer antígenos secuestrados

- (por ejemplo: proteínas intraoculares, esperma) o llevar a la producción de neoantígenos.
- Influencias hormonales: dada entre otras cosas por el carácter inmunopotenciador de las hormonas femeninas. Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres, como sucede con el LES que es 10 veces más frecuente.

### Mecanismos de daño hístico

Los mecanismos de daño hístico responden a fenómenos de hipersensibilidad, por ejemplo en la diabetes mellitus insulino dependiente las células beta de los islotes de Langerhans son destruidas por hipersensibilidad retardada y tipo II citotóxica, en el lupus eritematoso sistémico (LES) son características las lesiones por inmunocomplejos circulantes (hipersensibilidad tipo III). La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es producida por un fenómeno de hipersensibilidad tipo II citotóxica, mediada por autoanticuerpos contra autoantígenos eritrocitarios.

### Clasificación de las enfermedades autoinmunes

Los trastornos autoinmunitarios forman un espectro en uno de cuyos extremos se encuentran cuadros en que los autoanticuerpos van dirigidos contra un solo órgano o tejido, lo que se traduce en una lesión hística localizada (por ejemplo: tiroiditis de Hashimoto), son las enfermedades autoinmunes organoespecíficas, en el otro extremo las enfermedades autoinmunes organoinespecíficas, como el lupus eritematoso sistémico con una gran cantidad de autoanticuerpos.

Esta clasificación es cuestionada, ya que realmente las organoespecíficas tienen manifestaciones autoinmunes en otros tejidos, como sucede en la tiroiditis autoinmune con una alta incidencia de autoanticuerpos responsables de la anemia perniciosa y viceversa. En las no-organoespecíficas, muchas manifestaciones sistémicas se deben al depósito de inmunocomplejos en el riñón, articulaciones y piel.

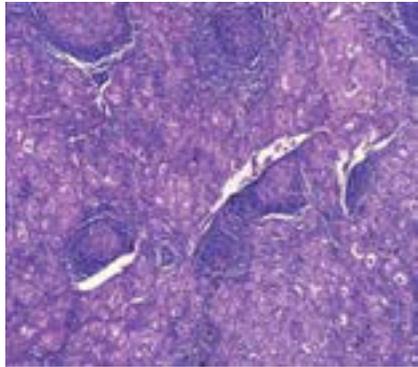
### Enfermedades autoinmunes organoespecíficas

**Tiroiditis de Hashimoto.** Enfermedad que se observa predominantemente en el sexo femenino y donde hay aumento de volumen difuso y simétrico de la glándula tiroidea, con cápsula intacta, de color gris bronceado, al corte dura y ligeramente nodular.

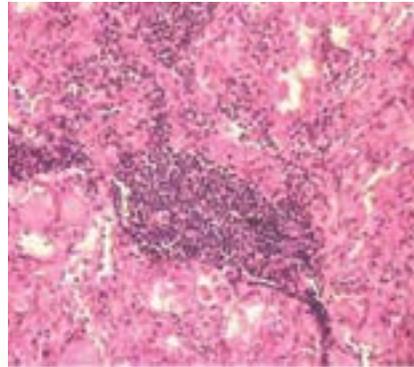
Microscópicamente hay infiltrado intenso del tiroides por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, a veces forman nódulos linfoides, con destrucción

epitelial de la glándula y fibrosis que a veces sustituye el parénquima tiroideo. La tiroiditis lleva finalmente al hipotiroidismo (Figs. 5.10 y 5.11).

La activación de T CD4<sup>+</sup> que cooperan con las células B para producir autoanticuerpos contra peroxidasas tiroideas, tiroglobulina y otros componentes del tiroides. Parece ser que también las células T CD8<sup>+</sup> citolíticas participan activamente en el daño hístico.



**Fig. 5.10.** Tiroiditis de Hashimoto. Infiltrado inflamatorio crónico, folículos linfocitarios, folículos atróficos y fibrosis.



**Fig. 5.11.** Tiroiditis de Hashimoto. Infiltrado inflamatorio crónico, células de Hurthle's que rodean los folículos atróficos.

#### Enfermedades autoinmunes órgano-inespecíficas

**Lupus eritematoso sistémico.** Es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por inflamación aguda y crónica en múltiples órganos y tejidos (piel, articulaciones, riñón y membranas serosas) mediada por autoanticuerpos, en especial anticuerpos antinucleares, aunque también contra otros componentes citoplasmáticos y eritrocitarios.

*Patogenia.* La causa por supuesto es desconocida, obviamente el defecto fundamental recae en la pérdida de la autotolerancia.

Factores genéticos:

- Es mayor el riesgo cuando existen antecedentes familiares.
- Asociación con moléculas del CMH (HLA-DQ).
- En el 6 % de los pacientes se han detectado déficit de C2 o C4.

Factores no genéticos o ambientales:

- Fármacos (por ejemplo: hidralazina, isoniazida) pueden inducir una respuesta similar al LES.
- Exposición a la luz ultravioleta exagera la enfermedad.
- Hormonas sexuales: en años fértiles es 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Exacerbaciones en la menstruación y la gestación.

Mecanismos de daño hístico:

- Mediada por T CD4<sup>+</sup> autorreactivas que inducen la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos.
- La mayor parte de las lesiones viscerales se debe a inmunocomplejos (hipersensibilidad tipo III) lo que explica las lesiones en glomérulos renales, articulaciones y piel.
- Los autoanticuerpos antieritrocitos, leucocitos y plaquetas, ejercen sus efectos a través de un mecanismo de hipersensibilidad tipo II.

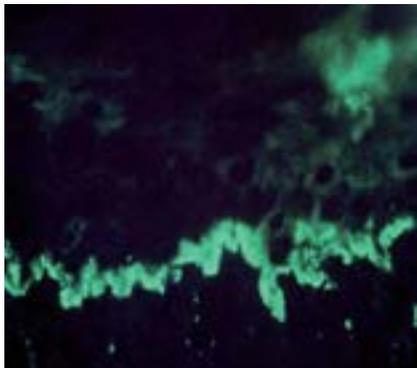
*Diagnóstico.* El diagnóstico clínico y laboratorio requiere de varios criterios. Las células LE son fagocitos conteniendo el núcleo desnaturalizado de una célula dañada y ANA (anticuerpos antinucleares), denominados cuerpos de hematoxilina. Aunque todavía se indican para el diagnóstico, realmente no son específicos de la enfermedad.

Los ANA son muy importantes para el diagnóstico. Los anticuerpos frente al DNA de doble cadena y el antígeno Smith son prácticamente diagnósticos de LES.

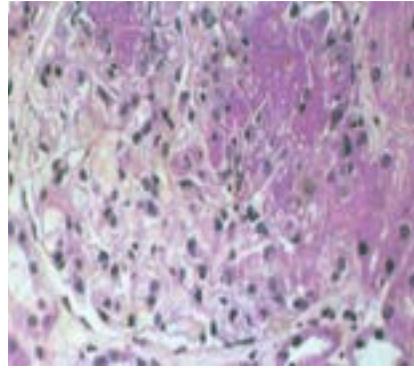
Los principales órganos o estructuras afectadas son las siguientes:

- Piel: lesión en alas de mariposas en puente de nariz y regiones malares (eritematomáculo papulosas). Micro: hay inflamación y degeneración fibrinoide en la pared vascular. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal epidérmica y en las zonas de depósito fibrinoide (tanto en la piel dañada como en la sana) (Fig. 5.12).
- Vasos sanguíneos: existe una vasculitis con necrosis aguda que afecta las pequeñas arterias y arteriolas con presencia de depósitos fibrinoides en la pared vascular.
- Riñones: es el órgano más afectado, pudiendo presentar diversos tipos de glomerulonefritis (nefritis lúpica). Las lesiones glomerulares son ocasionadas por el depósito de complejos ADN-anti ADN al nivel del glomérulo. Cuando estos depósitos aparecen a nivel subendotelial se origina un engrosamiento de la pared de los capilares glomerulares conocida como lesión en asa de alambre, todos estos depósitos son de inmunoglobulinas y pueden ser observados a través de las técnicas de inmunofluorescencia (Figs. 5.13-5.19).
- Bazo: hay fibrosis periarteriolar concéntrica en “tela de cebolla” de las arterias central y penicilares (Fig. 5.20).
- Corazón: se observan vegetaciones en la válvula mitral y tricuspídea generalmente de pequeño tamaño, la denominada endocarditis de Libman Sacks. Microscópicamente hay aumento de la sustancia fundamental y necrosis fibrinoide (Fig. 5.21).
- Serosas: poliserositis. Inflamación de las membranas serosas.
- Articulaciones: artritis.
- SNC: vasculitis.

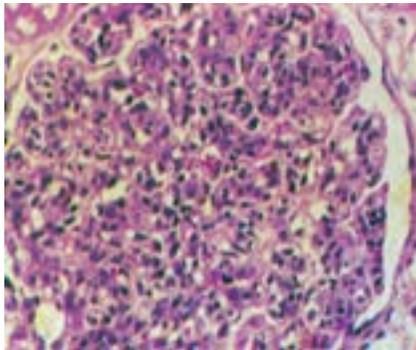
En cualquiera de estos órganos u otros afectados pueden observarse cuerpo shematoxilínicos producidos por los anticuerpos antinucleares. Los núcleos de las células se tornan homogéneos y violáceos (solo se observan en un 20 % de los casos y son patognomónicos del LES).



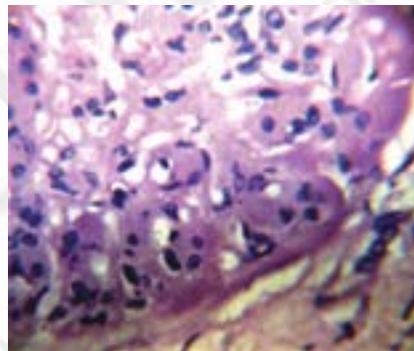
**Fig. 5.12.** IgM positiva en la piel.



**Fig. 5.13.** Glomerulonefritis proliferativa focal.



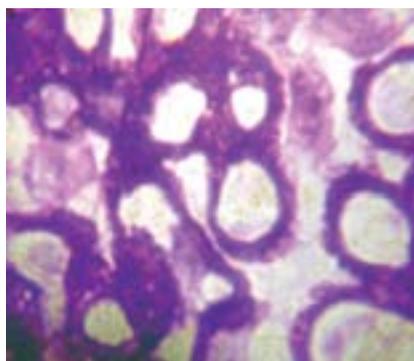
**Fig. 5.14.** Glomerulonefritis proliferativa difusa.



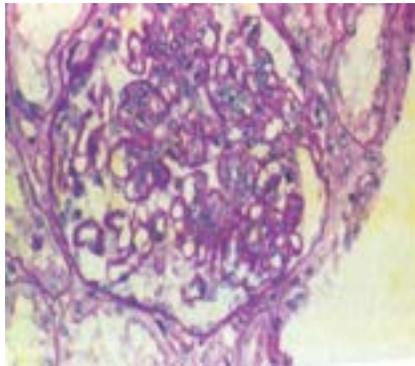
**Fig. 5.15.** Glomerulonefritis membranosa (HE).



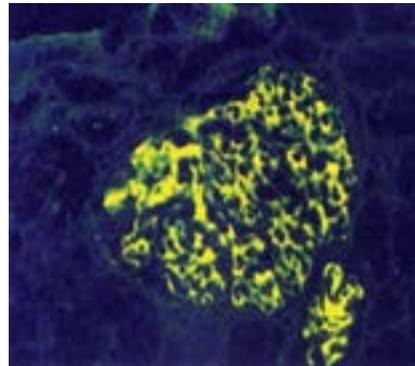
**Fig. 5.16.** Glomerulonefritis membranosa (plata metenaina).



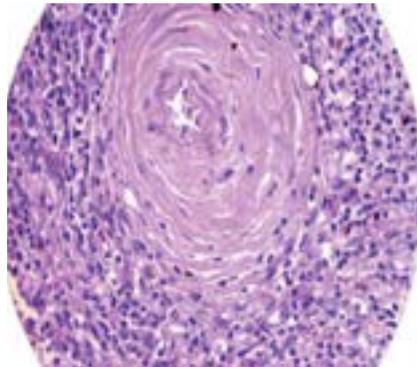
**Fig. 5.17.** Glomerulonefritis membranosa (PAS).



**Fig. 5.18.** Nefritis lúpica que muestra glomerulos con numerosas lesiones en asa de alambre.



**Fig. 5.19.** Depósitos con inmunofluorescencia, coloreados con anti-IgG (tipo proliferativa difusa).



**Fig. 5.20.** Fibrosis periarterial concéntrica en “tela de cebolla” de arterias penicilares en el bazo.



**Fig. 5.21.** Endocarditis de Libman Sacks de la válvula mitral.

### Amiloidosis

No es una enfermedad, sino un grupo de enfermedades que se caracteriza por el depósito de amiloide. Aunque no está demostrado se considera que en la patogenia de la amiloidosis participan mecanismos inmunológicos.

El amiloide es una sustancia proteinácea patológica que se deposita entre las células de varios tejidos y órganos en una amplia variedad de situaciones clínicas, relacionadas con un exceso de proteínas precursoras y/o deficiencias en su degradación. El amiloide no es una sustancia químicamente única, aunque en todos los casos tiene una característica configuración en láminas cruzadas con plegamiento beta. Con las técnicas habituales de tinción el amiloide es una sustancia extracelular amorfa, hialina y eosinófila que a medida que se deposita rodea y provoca la atrofia de las células adyacentes, se utilizan coloraciones especiales de rojo congo, cristal violeta para confirmar la presencia de la sustancia amiloide.

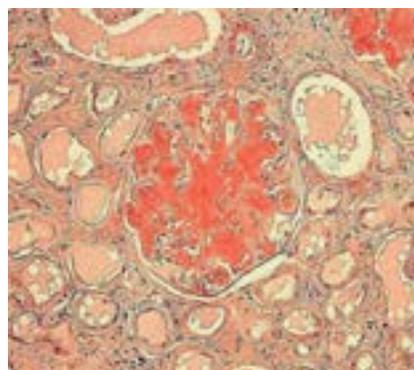
*Clasificación.* Según la localización del amiloide puede ser sistémico o localizado. Según su etiología puede ser primaria (cuando se asocia a discrasias inmunocitarias) o secundaria a procesos inflamatorios crónicos. Se han descrito además formas familiares de amiloidosis, casi todas raras.

*Morfología;*

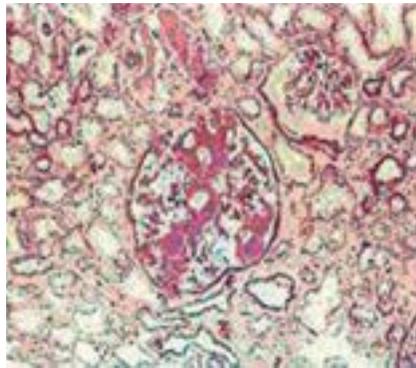
- Riñones: aumentados de volumen, color gris pálido, duro, ondulaciones, en casos avanzados retraídos y contraídos por estenosis vascular por depósito amiloide. Micro: depósitos glomerulares, tejidos intersticiales peritubulares y arteriales, al progresar el glomérulo puede quedar lleno de masas o cordones entrelazados de amiloide, engrosamiento hialino rosado de paredes arteriales y arteriolas, lleva a la isquemia, atrofia tubular y fibrosis (Figs. 5.22-5.24).
- Corazón: aumentado de volumen, duro, pequeños nódulos puntiformes rosados o grises endocárdicos que tiene el aspecto de gotas de rocío. Pueden producirse depósitos vasculares y subepicárdicos (Fig. 5.25).
- Bazo: puede pasar inadvertido macro o producir esplenomegalia moderada de hasta 800 g. Se piensa que los depósitos comienzan perifoliculares y por motivos completamente desconocidos tienden a adoptar uno de estos patrones siguientes:
  - En sagú (tapioca): limitado a los folículos esplénicos, depósitos en gránulos macro y micro.
  - Lardáceo (tocino): zonas como mapas geográficos, respeta los folículos y hay depósito en la pulpa esplénica (senos y tejido conectivo).
- Hígado: aumentado de volumen, pálido, duro, blanco grisáceo, depósito que causa atrofia de hepatocitos porque toma el espacio de Disse y células de Kupffer (Fig. 5.26 y 5.27).
- Otros órganos: glándulas suprarrenales, tiroides, hipófisis, tubo digestivo desde la cavidad oral hasta el ano, vías respiratorias (laringe a bronquiolos) cerebro y nervios periféricos.



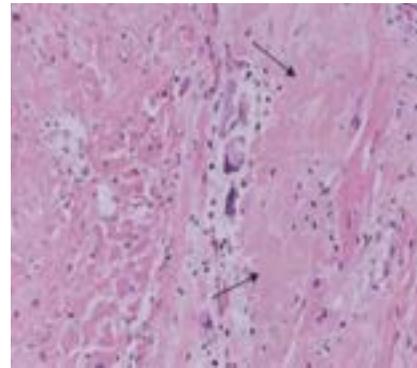
**Fig. 5.22.** Depósitos amiloides al nivel renal.



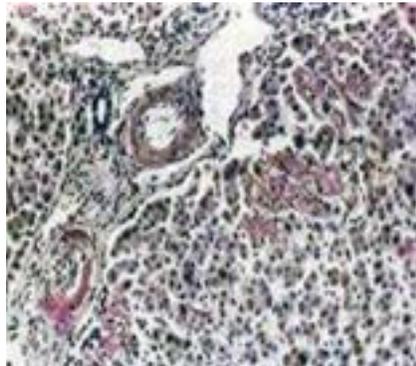
**Fig. 5.23.** Depósitos amiloides al nivel glomerular.



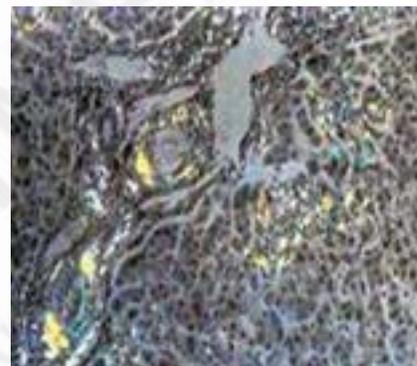
**Fig. 5.24.** Vista microscópica de depósitos amiloides al nivel glomerular.



**Fig. 5.25.** Depósitos amiloides al nivel cardíaco.



**Fig. 5.26.** Depósitos amiloides en paredes de los vasos y sinusoides hepáticos.



**Fig. 5.27.** Birrefringencia en los depósitos hepáticos con luz polarizada.

## Trasplante y rechazo

### Concepto de trasplante, donante y receptor

Trasplante es el proceso mediante el cual se toman células, tejidos u órganos (denominados injerto) de un individuo y se colocan en otro individuo diferente; donante es el individuo que provee el injerto y receptor es el que recibe el injerto.

### Clasificación del trasplante

Según localización el trasplante puede ser ortotópico, ubicado en su localización anatómica normal, o heterotópico en un sitio diferente.

Según disparidad genética puede ser:

- Autotrasplante: cuando ocurre un autoinjerto, es decir el tejido trasplantado es tomado del organismo del propio sujeto receptor; por ejemplo: trasplantes de piel en quemados.
- Isotrasplante o trasplante isogénico: cuando el sujeto donante y receptor son genéticamente idénticos; por ejemplo: gemelos monocigóticos.
- Alotrasplante o trasplante alogénico: cuando ocurre un aloinjerto; es decir, cuando donante y receptor son de la misma especie, pero no están relacionados genéticamente. El trasplante renal y la transfusión sanguínea son ejemplos de alotrasplante.
- Xenotrasplante o trasplante xenogénico: cuando el donante y el receptor pertenecen a especies diferentes.

## Rechazo

### Concepto

Lamentablemente, en muchas ocasiones, ocurre el fenómeno del rechazo, el cual se define como reacción de rechazo de injerto al conjunto de fenómenos que se observan en el receptor y el tejido trasplantado cuando entre estos existe disparidad genética. Es un proceso complejo en el que intervienen tanto la inmunidad de tipo celular como los anticuerpos circulantes (Tabla 5.4).

Por ejemplo: la transfusión sanguínea es el trasplante de células sanguíneas circulantes de un individuo a otro, cuando son incompatibles genera un intenso rechazo (Tabla 5.5).

**Tabla 5.4.** Presencia de rechazo en los tipos de trasplante

Tipos de trasplante	Presencia de rechazo
Autotrasplante	No
Isotrasplante	No
Xenotrasplante	Intenso
Alotrasplante	Si

**Tabla 5.5.** Rechazos de transfusión sanguínea

Grupos o antígenos	O	A	B	AB
Anticuerpos	Anti A anti B	Anti B	Anti A	—

## Bases moleculares y celulares del reconocimiento a un aloinjerto

### Mecanismos efectores del rechazo

En la clase de dinámica de la respuesta inmune se refirió al complejo de histocompatibilidad mayor del hombre (CMH), también conocido como complejo del antígeno del leucocito humano (HLA), y que su función fisiológica fundamental consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas del antígeno.

Los antígenos de histocompatibilidad son codificados fundamentalmente por genes localizados en el cromosoma 6. Los productos de los genes del CMH se clasifican en tres grupos. Los antígenos de clase I están localizados en la superficie de todas las células nucleadas y las plaquetas y están codificados por 3 loci; HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los de clase II codificados por la región HLA-D, dividido en HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR y localizados en la superficie de las células del sistema inmune. Los de clase III codifican proteínas con componentes del sistema del complemento.

Estas moléculas son, en extremo, polimórficas y representan la base molecular del alorreconocimiento, participan no solo en la presentación antigénica, sino al mismo tiempo constituyen los principales antígenos que inducen el rechazo del injerto. Este complejo puede considerarse como las huellas dactilares celulares que dan la identidad.

Las bases celulares están dadas por las células y mecanismos que intervienen en las fases de reconocimiento, activación y efectora del sistema inmune.

Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> participan activamente en el reconocimiento alogénico.

Los linfocitos T del receptor reconocen a los inmunógenos del injerto presentados por las CPA del receptor. A esta vía se le ha denominado vía indirecta.

En varios libros se describe una denominada vía directa en que las células T del receptor reconocen las moléculas del CMH en una CPA del donante, esto contradice las teorías de la restricción de la respuesta al CMH propio, y aunque se ofrecen diversas teorías para explicarlo, no hay ninguna con suficiente aval científico.

Estas células también participan en el mecanismo de daño hístico mediado por el mecanismo de hipersensibilidad tipo IV.

Los aloanticuerpos se forman por un mecanismo similar al que estimula a las células B a formar anticuerpos frente a proteínas extrañas. La hipersensibilidad tipos II y III es el mecanismo humoral principal de daño hístico.

### Tipos de rechazo

El rechazo del injerto se clasifica generalmente en función de criterios histopatológicos y no en función de los mecanismos efectores inmunitarios. Basados

en la experiencia del trasplante renal, el patrón histopatológico se denomina hiperagudo, agudo y crónico (Figs. 5.28 y 5.29).

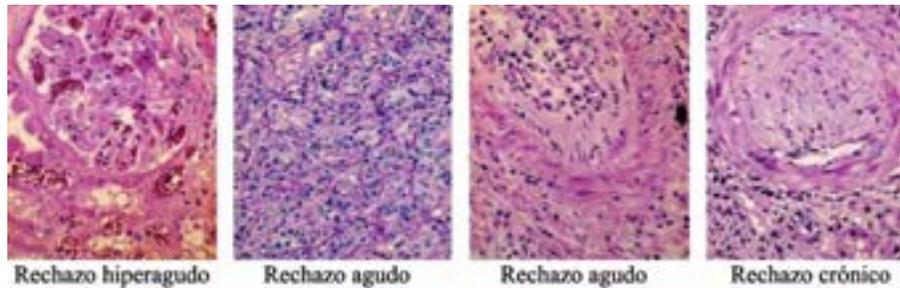


Fig. 5.28. Lesiones histopatológicas de rechazo.

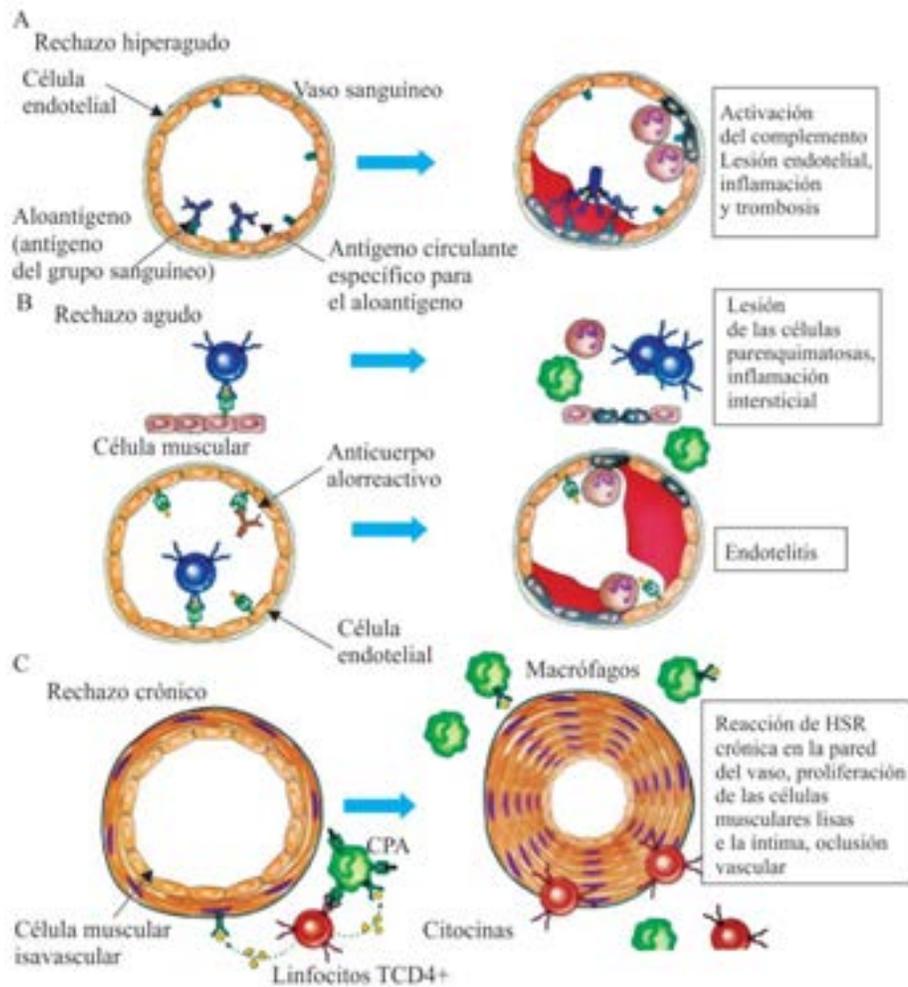
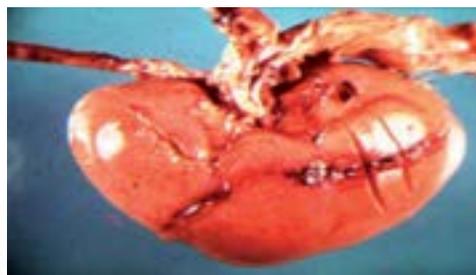


Fig. 5.29. Mecanismos inmunitarios de rechazo.

### Rechazo hiperagudo

Se origina minutos u horas después del trasplante, y por anticuerpos previamente formados. Las lesiones histológicas son las características de la reacción de Arthus, con depósito de inmunocomplejos en paredes vasculares, lesiones endoteliales, infiltrado de neutrófilos y trombos de fibrina y plaquetas. Posteriormente aparece la necrosis fibrinoide. En el caso de la reacción postransfusional, el rechazo es mediado por un fenómeno de hipersensibilidad tipo II (Fig. 5.30 y Tabla 5.6).



**Fig. 5.30.** Rechazo renal hiperagudo.

**Tabla 5.6.** Tipos de rechazos

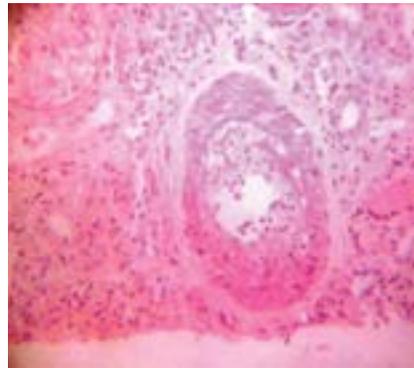
Tipos de rechazo	Mecanismos efectores	Lesiones histológicas
Hiperagudo	Hipersensibilidad II-III	Vasculitis, lesiones endoteliales, infiltrado de neutrófilos, microtrombos
Agudo	Hipersensibilidad II, III Hipersensibilidad IV	Vasculitis aguda con lesiones similares a los rechazos hiperagudos, pero más moderados Celular agudo con infiltrado células mononucleares (linfocitos), edema, hemorragias intersticiales
Crónico	Hipersensibilidad IV	Fibrosis íntima, atrofia tubular, fibrosis intersticial

### Rechazo agudo

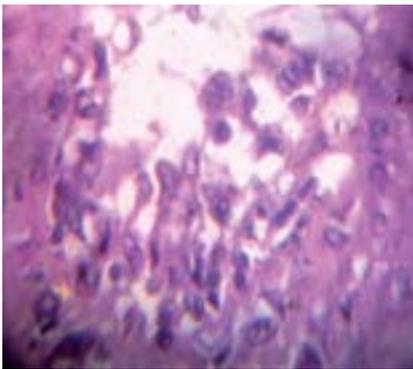
- Aparece en días, meses o años (Figs. 5.31-5.33). Se manifiesta de dos formas:
1. Vasculitis aguda del rechazo (rechazo humoral): la lesión histológica es una vasculitis con necrosis con necrosis endotelial. Mediado por mecanismos de hipersensibilidad tipo II y III. Se observa infiltrado de neutrófilos, depósitos de inmunoglobulinas, complemento, fibrina y trombosis. En la vasculitis subaguda la principal alteración tiene lugar en la íntima.
  2. Rechazo celular agudo: lo más frecuente, precedido por aumento de la creatinina con signos de insuficiencia renal. Histológicamente pueden encontrarse infiltrados de células mononucleares como linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, edema y hemorragias intersticiales. Como pueden observar es mediado por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV.



**Fig. 5.31.** Rechazo renal agudo.



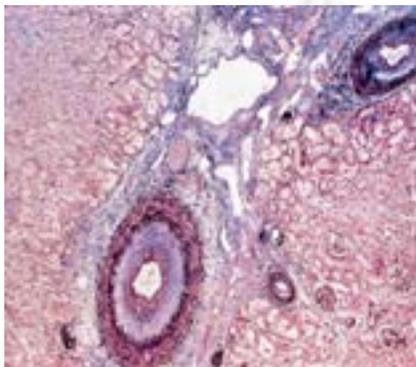
**Fig. 5.32.** Rechazo renal agudo.



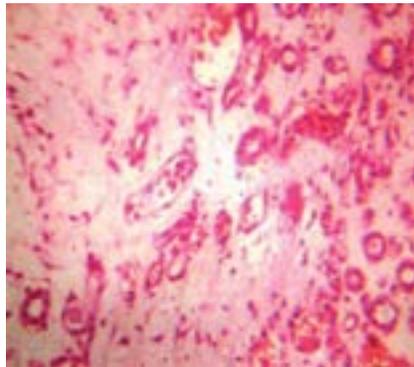
**Fig. 5.33.** Rechazo renal agudo.

#### Rechazo crónico

La hipersensibilidad tipo IV es la responsable de este tipo de rechazo (Figs. 5.34 y 5.35). Se observa elevación progresiva de la creatinina y los cambios vasculares consisten en densa fibrosis de la íntima en las arterias, que provoca isquemia renal



**Fig. 5.34.** Vista microscópica de rechazo renal crónico.



**Fig. 5.35.** Rechazo renal crónico (imagen microscópica).

en estos trasplantes y lleva a la atrofia tubular con fibrosis intersticial y retracción del parénquima.

Prevención del rechazo:

- Haciendo menos inmunogénico el injerto, mediante el cumplimiento de las denominadas “leyes del trasplante”. Mayor compatibilidad posible entre los antígenos del CMH (HLA). Compatibilidad ABO y pruebas cruzadas negativas (entre los linfocitos del donante y el suero del receptor).
- Tratamiento inmunosupresor: azatriopina, ciclosporina, esteroides, anticuerpos monoclonales contra células T; pero se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, por lo que hay que buscar un equilibrio delicado.
- Otros: inducción de tolerancia mediante bloqueo de receptores sobre CPA. Politransfusiones.

### Trasplante de médula ósea

Se observa en el tratamiento contra algunas neoplasias malignas, anemias aplásicas e inmunodeficiencias. En el caso de neoplasias, tales como linfomas y leucemias, además de que están inmunodeprimidos por la enfermedad de base, generalmente se le dan al receptor radiaciones a elevadas dosis para la destrucción de la médula previa el trasplante.

La inmunodepresión marcada del sistema inmune provoca la enfermedad de injerto contra huésped *graft-versus host* (GVH), no es posible el rechazo por el receptor que carece de sistema inmune, en este caso son las células inmunocompetentes del donante el que agrede al receptor (al revés).

La GVH aguda en días o semanas, las manifestaciones clínicas predominantes son las que involucran el sistema inmune, epitelios de la piel, hígado e intestino, por lo que aparecen infecciones por CMV, dermatitis, ictericia y diarrea sanguinolenta. La GVH crónica con extensas lesiones cutáneas, hepatopatía crónica e infecciones.

La clonación terapéutica con células del propio enfermo “normales” puede ser la mejor alternativa para el tratamiento de diversas enfermedades malignas, así como el empleo de *stem cells* para “repoblar” la médula ósea en inmunodeficiencias y anemias aplásicas.

## Inmunodeficiencias

### Definición

Las inmunodeficiencias agrupan un conjunto de enfermedades en ocasiones graves, provocadas por defectos de componentes del sistema inmune, incluyendo los mecanismos de estimulación y amplificación de la respuesta.

Se consideran no solo deficiencias en los mecanismos involucrados en las fases de reconocimiento y activación, también en la fase efectora, incluyendo los anticuerpos, actividad de las células T, deficiencias en los fagocitos y en el sistema del complemento.

### Características generales

La predisposición a las infecciones, sobre todo por los gérmenes denominados “oportunistas” como estudian en agentes biológicos y la predisposición a padecer cáncer, está relacionada con la afectación de las funciones de defensa y vigilancia del sistema inmune.

La asociación con autoinmunidad, paradójicamente, ciertas inmunodeficiencias se asocian a una mayor incidencia de autoinmunidad.

### Infección VIH/sida

Enfermedad producida por un retrovirus, caracterizada por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias, consunción y degeneración del SNC.

### Epidemiología

Hasta el presente año se estima que unos 70 millones de personas están afectadas, más del 90 % en el Tercer Mundo. La repercusión social es inmensa, téngase en cuenta que hay países en los cuales más del 40 % de la población sexualmente activa está infectada (pueden desaparecer).

### Vías de transmisión

Son todas las que faciliten el intercambio de sangre o líquidos orgánicos que contengan virus o células infectadas:

- La transmisión sexual es el modo de infección predominante, sobre todo en varones homosexuales o bisexuales, aunque cada vez se incrementa más en los heterosexuales.
- La drogadicción por vía parenteral y el empleo de sangre o hemoderivados son conductas de riesgo.
- La infección de madres infectadas a hijos cobra cada vez mayor importancia.

### Influencia del medioambiente social

En el que la inequidad de acceso a los servicios, la falta de educación y hábitos inadecuados lleva a conductas de riesgo y a la vulnerabilidad de ciertos grupos poblacionales.

## Etiología

**Retrovirus humano.** Familia lentivirus. Dos formas genéticamente distintas, pero relacionadas; VIH-1 y VIH-2 (importante en África Occidental).

Núcleo con proteína principal de la cápside p24; 2 copias de RNA genómico y las enzimas virales proteasa, transcriptasa inversa e integrasa. Glucoproteínas virales de envoltura gp120 y gp41 (gp36 en VIH-2).

## Inmunopatogenia

**Inmunodepresión profunda que afecta a la inmunidad celular.** Esta depresión se debe a infección y pérdida de células T CD4<sup>+</sup> (“los directores de orquesta del sistema inmune”), así como alteración funcional de las que sobreviven. Los macrófagos y las células dendríticas también son infectados. Los principales blancos del VIH radican en el sistema inmune y el SNC:

1. Mecanismos implicados en la entrada del virus a las células T, macrófagos y células dendríticas:
  - El CD4<sup>+</sup> es receptor de alta afinidad para gp120 del VIH, luego esta glicoproteína se combina con otros correceptores de quimiocinas (CCR5 en macrófagos y linfocitos T o CXCR4 en células T). En gp41 se origina un cambio conformacional que lleva a la fusión con la membrana celular y el genoma penetra. Por transcripción inversa se forma el cDNA, en las células T en división llega al núcleo y se integra al genoma del huésped.
2. Mecanismos que explican la pérdida de células T CD4<sup>+</sup>:
  - Infección productiva que lleva a la lisis celular.
  - Pérdida de precursores inmaduros de T CD4<sup>+</sup>; bien por infección directa de las células progenitoras o por infección de las células accesorias que participan en la diferenciación de los linfocitos T.
  - Fusión de células infectadas y no infectadas, mediadas por gp 120, con formación de sincitios (células gigantes) y muerte celular.
  - Apoptosis de linfocitos T CD4<sup>+</sup> no infectados, mediada por la unión de gp120 soluble a CD4<sup>+</sup>.
  - Esta depleción linfoide puede observarse en el timo en estadios avanzados de la enfermedad.
3. Defectos cualitativos de células T:
  - Reducción (incluso inversión) del índice CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (normalmente 2:1).
  - Mayor disminución en la subpoblación Th1 que la Th2.
  - Pérdida de células de memoria T CD4<sup>+</sup>, ya que estas expresan mayores niveles de correceptores.
  - Disminución en la producción de citocinas.
4. Alteraciones en la función de las células B:
  - Activación policlonal de células B.
  - Incapacidad para responder frente a nuevos antígenos.

- La activación policlonal de las células B es la responsable de la hiperplasia folicular que se observa en biopsias de adenopatías, aunque a medida que la enfermedad progresa se detecta involución folicular y atrofia de los ganglios.
- 5. Infección de células accesorias, macrófagos y células dendríticas:
  - Los macrófagos y las células dendríticas foliculares son importantes reservorios del VIH.
  - Las células accesorias protegen al virus de la respuesta inmune (lo que ha llevado al fracaso de la terapéutica antiviral).
  - Los macrófagos son un vehículo seguro para transportar el VIH a diversas partes del organismo, en especial el SNC. Las células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos donde se infectan los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.
- 6. Patogenia de la afectación del sistema nervioso central. Infección de macrófagos/microglías. El trastorno neurológico depende de:
  - Citotoxicidad mediada por citocinas inflamatorias.
  - Citotoxicidad directa de gp41 y gp120 a las neuronas.

Es frecuente la encefalopatía progresiva “complejo demencia-sida”. En necropsias, se observa en el encéfalo una reacción inflamatoria crónica con infiltrados de nódulos de microglía. Estos nódulos incluyen células gigantes multinucleadas de origen macrófagico, que se debe a la fusión de células infectadas y no infectadas.

### Morfología del sida

Las alteraciones anatómicas en los tejidos, excepto las lesiones cerebrales no son ni específicas, ni diagnósticas.

Infecciones oportunistas:

- Criptosporidiosis (Fig. 5.36).
- *Pneumocystis carini*.
- Toxoplasmosis.
- Candidiasis.
- Criptococcosis.
- Coccidiodomicosis.
- Histoplasmosis.
- *Mycobacterium tuberculosis, kansaii, xenopi, malmoense*, MAI complex (*M. avium, M. intracellulare*).
- Nocardiosis.
- Salmonellosis.
- Citomegalovirus.
- Herpes simple virus.

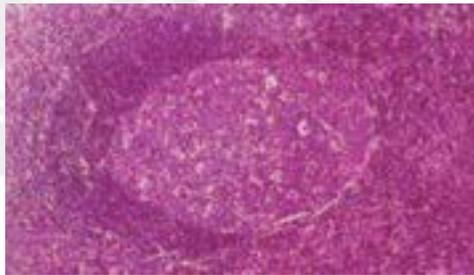
- Varicela-zoster virus.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.



**Fig. 5.36.** Cryptosporidiosis.

#### Ganglios linfáticos

Al inicio muestran hiperplasia folicular inespecífica con ligera hiperplasia paracortical (carencia de corona de linfocitos) e infiltración de células plasmáticas en la médula; las alteraciones afectan fundamentalmente la zona de células B por su activación policlonal de células B e hiperplasia  $\gamma$ , los senos medulares con incremento de la celularidad, histiocitos, células B y células plasmáticas (Fig. 5.37).



**Fig. 5.37.** Ganglio linfático con hiperplasia folicular inespecífica.

Cuando el sida está completamente desarrollado hay involución folicular y depleción linfocítica generalizada, porque se interrumpe la proliferación de células B. Hay abundantes agentes patógenos oportunistas.

La respuesta inflamatoria es escasa o atípica por la inmunosupresión. El bacilo TB no estimula la formación de granulomas por déficit de células  $CD4^+$  y no se diagnostican si no se realizan tinciones especiales. Puede haber hialinización de centros germinales y ganglios linfáticos pequeños y atróficos. La depleción linfoide también ocurre en el bazo y en el timo.

## Tumores

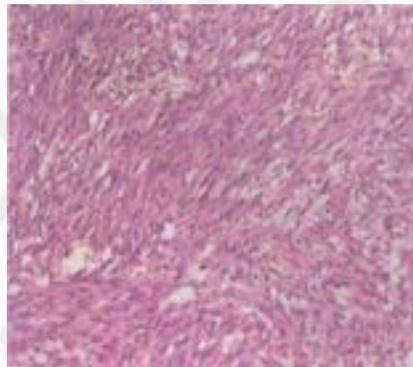
El más frecuente es el sarcoma de Kaposi, seguido del linfoma de Hodgkin de ganglios, hígado, tubo digestivo y médula ósea y en tercer lugar las neoplasias difusas de células de alto grado de malignidad, relacionadas con la proliferación policlonal de células B, mantenidas por largo tiempo con deterioro de la función de las células T.

### Sarcoma de Kaposi

Este es un tumor maligno que se origina en los vasos sanguíneos de la piel y aparece como placas o nódulos de color púrpura o marrón oscuro y afecta de forma simétrica los miembros, principalmente inferiores (Fig. 5.38-5.45).



**Fig. 5.38.** Sarcoma de Kaposi en miembro superior.



**Fig. 5.39.** Sarcoma de Kaposi.



**Fig. 5.40.** Sarcoma de Kaposi en cavidad bucal.



**Fig. 5.41.** Sarcoma de Kaposi en miembro inferior.



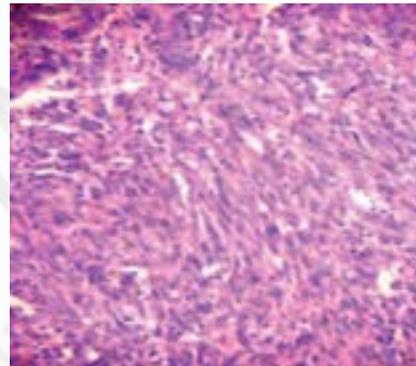
**Fig. 5.42.** Sarcoma de Kaposi ocular.



**Fig. 5.43.** Sarcoma de Kaposi en miembro inferior.



**Fig. 5.44.** Sarcoma de Kaposi en velo del paladar.



**Fig. 5.45.** Imagen microscópica del sarcoma de Kaposi.

Las membranas mucosas se afectan también y con menos frecuencia las vísceras.

Existen cuatro variantes:

1. Crónico (clásico o europeo).
2. Adenopático (endémico o africano).
3. Asociado a trasplante.
4. Asociado al sida o epidémico, presente en el 25 % de los casos con la enfermedad.

#### Otras neoplasias

Linfomas: 6 % de los casos.

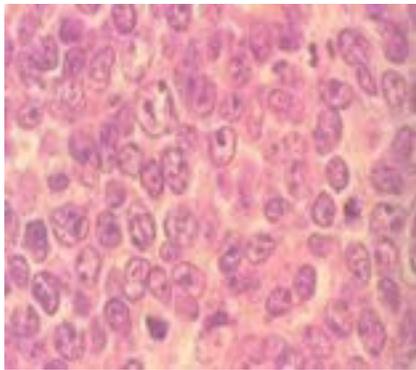
- Sistémico (80 %).
- Primario del CNS (20 %).
- Cavidades del cuerpo: gastrointestinal y otras.

Linfomas de células B de alto grado de malignidad, la mayoría de las neoplasias (Fig. 5.46):

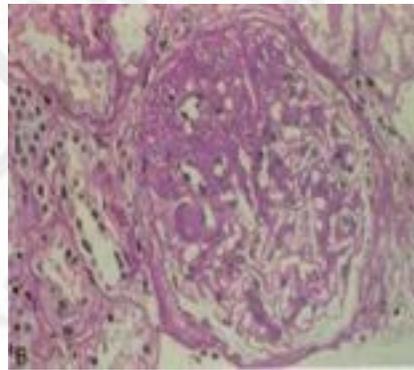
- Linfoma de Hodgkin, la minoría de las neoplasias.
- Micosis fungoides.
- Carcinoma epidermoide de cuello uterino.

Otras lesiones viscerales:

- Riñón: glomerulosclerosis segmentaria focal (Fig. 5.47). Colapso de la membrana basal, aumento de la matriz mesangial y depósitos hialinos con gotitas de grasa. Se han identificado proteínas de VIH en células epiteliales.
- Músculos periféricos: miopatía inflamatoria.
- Sistema nervioso central: el 90 % de los pacientes con sida tienen lesiones neurológicas, incluyendo infecciones oportunistas y linfoma primario del SNC, entre 40 y 60 % de los casos hay signos clínicos de dichas lesiones.



**Fig. 5.46.** Linfoma de células B de alto grado de malignidad.



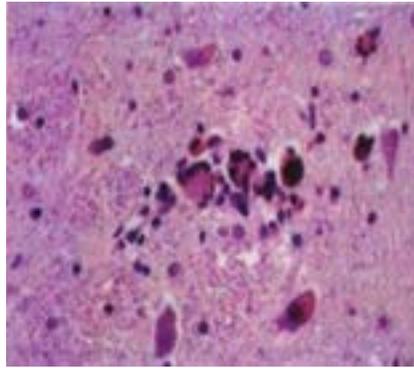
**Fig. 5.47.** Glomerulosclerosis segmentaria focal.

El SNC constituye el órgano diana importante para el virus, se han detectado Ag virales no solo en las células del sistema monocítico-macrofágico, sino también en neuroglías y neuronas, pero en menor cantidad. Se cree que el macrófago constituye el vector y principal reservorio del virus en el SNC.

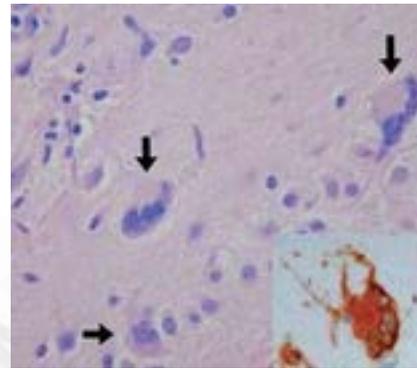
Síndromes atribuidos por efecto directo del virus en el sistema nervioso central

**Encefalitis subaguda.** Es la lesión más importante del SNC. El 28 % de los pacientes tiene demencia. Cerebro con meninges normales, ligera dilatación

ventricular, surcos ensanchados, pero grosor cortical normal, aunque en la TAC se observa atrofia cortical difusa. Histológicamente se observa inflamación crónica con nódulos microgliales, los cuales a veces muestran necrosis y gliosis reactiva, estos nódulos se encuentran cerca de los pequeños vasos subcorticales de la sustancia blanca, cerebelo y tallo encefálico (Figs. 5.48 y 5.49).



**Fig. 5.48.** SNC. Encefalitis subaguda con inflamación crónica y nódulos microgliales.



**Fig. 5.49.** Encefalitis subaguda con células gigantes multinucleares y macrófagos.

Las células gigantes multinucleadas de origen macrófago son una de las características más importantes de los nódulos pues constituyen el principal vector y reservorio de los virus en el SNC, por esta razón los VIH pueden ser detectados en esas células con estudios ultraestructurales y métodos inmunohistoquímicos. Existe también en algunos casos en la sustancia blanca áreas multifocales o difusas de palidez de la mielina con tumefacción axonal y gliosis asociada.

**Meningitis aséptica aguda.** Edema cerebral con infiltrado mononuclear de linfocitos perivascular. Esto ocurre en el 10 % de los pacientes durante la seroconversión.

**Mielopatía vacuolar.** En el 20-30 % de los pacientes con sida hay trastornos de la médula espinal debido a vacuolización de la sustancia blanca y cúmulo de lípidos en macrófagos. Las lesiones afectan principalmente las columnas laterales de la médula espinal.

#### Sistema nervioso periférico

**Neuropatía periférica.** En el 95 % de los casos con sida hay desmielinización inflamatoria focal parecida al síndrome de Guillain-Barré.

### Sida en los niños (congénito)

Se encuentra microcefalia con retraso mental y retraso del desarrollo motor con espasticidad de los miembros. Microscópicamente hay calcificaciones en los vasos grandes y pequeños y parénquima en los ganglios basales y sustancia blanca cerebral profunda.

También puede observarse pérdida de la mielina hemisférica o un retardo en la mielinización, en muchos casos se observan células gigantes multinucleadas y nodulillos microgliales y el virus de VIH presente en el tejido cerebral.

**Tratamiento.** Antirretrovirales e inhibidores de proteasas; limitan la infección, pero no se ha demostrado que se elimine el virus y vacunas de difícil obtención por el polimorfismo viral.

### Prevención: sexualidad responsable

¿Es el VIH la causa más frecuente de inmunodeficiencia?

Existen otras causas más comunes se encuentran en el medio natural y social.

Otras causas de inmunodeficiencias adquiridas como:

- La desnutrición en estos países es la principal causa de inmunodeficiencia humoral y celular. Las alteraciones metabólicas globales en estos individuos afectan la maduración y función de las células del sistema inmune.
- Otras infecciones como el sarampión, el HTLV-I, parasitismo crónico (en especial el paludismo), *Mycobacterium tuberculosis*, enfermedades micóticas, entre otras.
- El cáncer causa inmunodeficiencia por afectación directa de las poblaciones celulares del sistema inmune, como es el caso del linfoma de Hodgkin, y las metástasis.
- Inmunosupresión ligada a procedimientos terapéuticos, tales como la radioterapia y quimioterapia antineoplásica, y los empleados para la prevención del rechazo en el trasplante.
- Radiaciones secundarias a accidentes (por ejemplo: accidente de Chernobil) o las relacionadas con conflictos armados (uranio empobrecido).
- Pérdida del bazo; quirúrgica después de traumatismo, por tratamiento de ciertas enfermedades hematológicas o por infarto en la anemia de células falciformes.
- Enfermedades autoinmunes.
- Drogadicción.
- Inmunosenectud.
- Estrés.

## Inmunodeficiencias determinadas por defectos genéticos

Pueden subdividirse según la vertiente de la inmunidad que esté predominantemente afectada, así como los mecanismos efectores de amplificación. Así se tiene:

- Inmunodeficiencia celular. Defectos primarios de linfocitos T.
- Inmunodeficiencia humoral. Defectos primarios de linfocitos B y producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencia combinada. Defectos mixtos de células T y B.
- Alteraciones congénitas de los fagocitos y otras células accesorias.
- Defectos del complemento.

Ejemplos:

- Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X. Se caracteriza por ausencia de precursores de las células B. Los centros germinales de los órganos linfoides periféricos son escasos. Padecen de infecciones por microorganismos en los que la vertiente humoral es importante para su control, como lo son los cocos piógenos.
- Síndrome de Di George. Déficit de células T por hipoplasia o ausencia del timo. Se asocia a otras malformaciones.
- Inmunodeficiencia combinada grave. Defecto de células T con alteraciones secundarias de la inmunidad humoral.
- Enfermedad granulomatosa crónica por defecto en la producción del anión superóxido que representa un mecanismo microbicida fundamental de los fagocitos.
- El déficit del CAM se caracteriza por aumento de la susceptibilidad a infecciones por Neisseria.

La inmunodeficiencia más común es la denominada “inmunodeficiencia transitoria del lactante” (todas en general muy poco frecuentes.) que se observa entre los 6 meses y los 2-3 años de edad por inmadurez fisiológica del sistema inmune y cuando el niño ha perdido las inmunoglobulinas que adquieren pasivamente de la madre.

### Criterios de clasificación de las inmunodeficiencias

¿Cuáles serían los criterios de clasificación de las inmunodeficiencias?

- Según la vertiente de la inmunidad y los mecanismos efectores afectados.
- Según estén o no determinados genéticamente o adquiridas: se tienen entonces las inmunodeficiencias primarias (congénitas) y secundarias o adquiridas.

## Bibliografía

- Abbas AK, Libman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6ta ed. 2008. p. 384, 385.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 201-267.
- Geneser F. Histología. 3era ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000. cap. 16. p. 22.
- Griffith's. 5 minute. Clinical Consult. 2001-2002.
- Junqueira (2007). *Histología*. 7ma ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana; Cap. 14. p 14.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p.193-267.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Male, D., J. Brodoff, D.B. Roth, I. Roitt I (2007). *Inmunología*. 7ed. España: Elsevier. p 3-246, 299-324, 342-492.
- Mitchell, R.N., V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto (2007). *Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A. p 132-167.
- Ochoa, R (2007). *Inmunoepidemiología y estrategias de vacunación*. Capítulo 2 y 4. Disponible en: <http://www.finlay.sld.cu/ediciones.htm>. Consulta 23 octubre 2007.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p 54-70, 358, 599.
- Sites, D.P., A.I. Terr, T. Parslow (1998). *Inmunología básica y clínica*. 9ed. México: Editorial El Manual Moderno. p 3-225, 389-432, 447-518.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 100-105.

## Autoevaluación

### Trastornos inmunológicos

#### Preguntas

1. Diga si las afirmaciones siguientes son verdaderas (V) o falsas (F).
  - La respuesta inmune primaria tiene un período de latencia larga.
  - En la respuesta inmune primaria predomina la Ig M.
  - la respuesta inmune secundaria es menos duradera.
  - En la respuesta inmune secundaria abundan las células de memoria.
  - En la respuesta inmune primaria la concentración de anticuerpos es mayor que en la secundaria.
2. Diga si las afirmaciones siguientes son verdaderas (V) o falsas (F).
  - En la hipersensibilidad tipo II el antígeno se encuentra en la superficie de la membrana celular.
  - Los mecanismos de daño en la hipersensibilidad tipo I ocurren por interacción del alérgeno con la IgE y desgranulación del mastocito.
  - Los mecanismos de daño en la hipersensibilidad tipo II generalmente se originan por interacción del antígeno particulado (se encuentra en la superficie celular) con el anticuerpo y la activación del sistema del complemento.
  - La hipersensibilidad tipo III es mediada por inmunocomplejos.
  - El daño hístico de la hipersensibilidad tipo IV está mediado por componentes celulares.
3. Diga si las afirmaciones siguientes son verdaderas (V) o falsas (F).
  - Los autotrasplantes donantes-receptor son genéticamente diferentes.
  - Los alotrasplantes existen diferencias genéticas.
  - Los xenotrasplantes donantes-receptor son de la misma especieEn los autotrasplantes existe reacción de rechazo.
  - Los alotrasplantes donante y receptor son de la misma especie.
4. Diga si las afirmaciones siguientes son verdaderas (V) o falsas (F).
  - El daño hístico en el lupus es producido por hipersensibilidad tipo II y III.
  - La tiroiditis de Hashimoto es un ejemplo de enfermedad autoinmune sistémica.
  - En la miastenia grave, los anticuerpos están dirigidos contra los receptores de acetilcolina.
  - Los anticuerpos antieritrocitos son los responsables de la anemia hemolítica autoinmune.
  - La tolerancia central ocurre en los órganos linfoides periféricos.
5. Diga si las afirmaciones siguientes son verdaderas (V) o falsas (F).
  - Las inmunodeficiencias se clasifican en primarias y secundarias.

- \_\_\_\_\_ Los trastornos de la fagocitosis son considerados inmunodeficiencias.
- \_\_\_\_\_ Los defectos en el complemento no conllevan a inmunodeficiencias.
- \_\_\_\_\_ Las enfermedades neoplásicas son causa de inmunodeficiencias secundarias.
- \_\_\_\_\_ La desnutrición proteico-calórica no afectan al sistema inmune.
6. Paciente de 10 años de edad, femenina que con antecedentes de padecer desde pequeña de catarro frecuentes, comienza a presentar falta de aire, tos seca, estertores roncós y sibilantes desde que se mudan sus padres para La Habana. La llevan a un hospital pediátrico, le diagnostican una crisis de asma bronquial y la remiten al alergista.
- Diga que trastorno inmunológico presenta la paciente.
  - Tipo de hipersensibilidad. Patogenia.
  - Otras enfermedades que puedan dar este tipo de hipersensibilidad.
7. Paciente de 30 años de edad con antecedentes de ser alérgico a la sulfa, tiene infección de las vías urinarias y acude al cuerpo de guardia, sin un interrogatorio adecuado, le indican allí un antibiótico que contiene sulfa; después de tomar el medicamento, hace cuadro de falta de aire intenso, cianosis y es traído al cuerpo de guardia de nuevo de forma urgente.
- Diga que le ha ocurrido al paciente.
  - Tipo de hipersensibilidad. Patogenia.
8. Paciente RN de madre Rh-, que tiene antecedentes de 2 partos anteriores. El RN presenta Rh+, íctero, anemia, hepatosplenomegalia y fallece.
- Diga que trastorno inmunológico presenta el RN.
  - Tipo de hipersensibilidad. Patogenia.
  - Otras enfermedades que puedan presentar este tipo de hipersensibilidad.
9. Paciente de 10 años que recibió vacuna toxoide tetánico y que sin corresponderle reactivación le pusieron en la escuela de nuevo otra dosis de vacuna y presentó un fenómeno de Arthus local.
- Explique que tipo de hipersensibilidad ocurrió. Patogenia.
10. Paciente de 30 años de edad con antecedentes de amigdalitis a repetición, hace cuadro de hipertensión arterial, edema, albuminuria y se le diagnóstica un trastorno renal crónico por el médico de la familia.
- Diga como usted explica el trastorno renal en este paciente. Tipo de hipersensibilidad.
  - Cite otras enfermedades de hipersensibilidad tipo III.
11. Paciente de 50 años de edad convivente con un caso de Hansen lepromatoso y le hacen estudio de lepromina que da positivo.
- Diga que significado tiene esta prueba. Tipo de hipersensibilidad que la explica.
  - Cite otros ejemplos.
12. Paciente femenina de 40 años de edad con aumento de volumen difuso y simétrico de la glándula tiroidea, con cápsula intacta, de color gris broncea-

- do, al corte dura y ligeramente nodular; clínicamente presenta un cuadro de hipotiroidismo.
- a) Diga que enfermedad presenta. Patogenia.
  - b) Características anatomopatológicas de esta.
13. Paciente femenina de 35 años de edad, cuadro de fiebre, dolores articulares, cefalea, taquicardia, hipertensión arterial, eritrosedimentación elevada, anemia, células LE en sangre positiva.
- a) Diga que enfermedad presenta. Patogenia.
  - b) Caracteres anatomopatológicos de esta.
14. Paciente de 80 años de edad con el diagnóstico de una amiloidosis que fallece por trastornos cardiovasculares.
- a) ¿Qué lesiones anatomopatológicas pueden presentar los siguientes órganos de este paciente?: corazón, riñón, bazo e hígado.
  - e) ¿Qué coloraciones especiales utilizaría usted para el diagnóstico certero de la enfermedad.
15. Enumere los tipos de trasplantes que usted conoce según la disparidad genética.
16. Paciente de 26 años, femenina, que se le realiza trasplante renal por presentar una insuficiencia renal crónica en estadio terminal. Evoluciona desfavorablemente y presenta un cuadro de rechazo, el cual pudiera ser: hiperagudo, agudo y/o crónico
- Describe los mecanismos efectores que intervienen en este y las características anatomopatológicas de cada caso.
17. Paciente de 30 años, masculino, VIH positivo que presentó numerosas complicaciones en su evolución, con trastornos neurológicos severos y que fallece en un cuadro de sida completamente desarrollado.
- a) Enumere las infecciones oportunistas más frecuentes en estos tipos de pacientes.
  - b) Describa las lesiones que pueden presentar los ganglios linfáticos.
  - c) Mencione las neoplasias más frecuentes que pueden ocurrir en estos casos.
  - d) Describa los síndromes neurológicos que pueden aparecer en estos pacientes y las lesiones anatomopatológicas que los caracterizan.
  - e) Mencione otros órganos que puedan también afectarse en los pacientes con sida.

## Capítulo 6

# TRASTORNOS METABÓLICOS

### Trastornos del metabolismo corporal

El metabolismo corporal es el conjunto de reacciones catabolizadas por enzimas, que permiten a las células y a los tejidos mantener la vida.

Los procesos metabólicos culminan con la transformación de compuestos orgánicos, con liberación de energía y eliminación de desechos, o en la síntesis de otros que se incorporan al organismo.

Son múltiples las enfermedades que afectan al metabolismo y como parte de estos trastornos, se originan alteraciones estructurales de células y tejidos o deficiencias funcionales de naturaleza compleja que pueden ocasionar graves daños y muerte celular o del sujeto, cuando afectan órganos vitales.

### Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen y sus principales diferencias

En la tabla 6.1 se muestran la clasificación de las enfermedades congénitas y adquiridas.

Clasificación de los trastornos metabólicos según el nutriente o metabolito afectado:

- Minerales: hierro, calcio, fósforo, cinc, magnesio.
- Pigmentos: hierro, melanina, bilirrubina.
- Lípidos: aterosclerosis.
- Hidratos de carbonos: diabetes mellitus.

**Tabla 6.1.** Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen y principales diferencias

Congénitas	Adquiridas
Anomalías enzimáticas producidas por mutaciones y alteraciones del genoma	Resultado de la interacción del organismo y el medio
Nacimiento o primera infancia	Edad influye por los factores socioeconómicos
Raro ligadas al sexo	Sexo influye por los factores socioeconómicos
No influye la ocupación	Influye la ocupación
Poco frecuentes	Muy frecuentes
Terapéutica sintomática poco efectiva	Terapéutica y profilaxis eficaz
No se reproducen en laboratorios	Pueden reproducirse en laboratorio
Pronóstico malo	Pronóstico bueno
Por ejemplo: glucogenosis	Por ejemplo: carenciales: raquitismo, bocio coloide Tóxicas exógenos: drogas, industriales, bacterias Tóxicos endógenos: uremia

### Trastornos metabólicos de los minerales

Los minerales y sus compuestos pueden ser elementos que causen trastornos metabólicos, aunque estas alteraciones casi siempre son secundarias a deficiencias hormonales, enzimáticas, vitamínicas, etc. Estos trastornos pueden afectar al calcio, fósforo, hierro, cinc o magnesio.

**Trastornos del metabolismo del calcio.** El calcio es un componente fundamental del cuerpo humano, donde cumple importantes funciones: formación de hueso, como elemento ionizado en la coagulación de la sangre y el mantenimiento de la excitabilidad normal del músculo.

Existen múltiples procesos en los que el calcio plasmático aumenta y ocasiona hipercalcemia, o disminuye y da origen a hipocalcemia.

*Hipercalcemia.* Los estados de elevación del calcio sérico, pueden verse en múltiples procesos patológicos como son el hiperparatiroidismo, tanto primario como secundario. Primario por tumor o hiperplasia de esta glándula, también en los estados de hipervitaminosis D y en los procesos extensos de destrucción ósea, sarcoidosis, síndrome de leche y alcalinos, enfermedad de Addison, etc.

Como consecuencia de este alto nivel de calcio en sangre, pueden producirse calcificaciones patológicas en diversos tejidos.

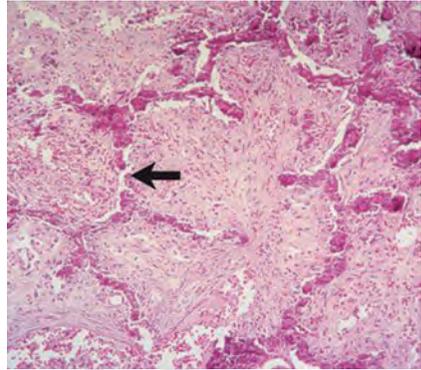
La calcificación patológica es el depósito anormal de sales de calcio junto a cantidades menores de otras sales minerales. Ocurre, con frecuencia, en gran variedad de circunstancias. Los tipos más frecuentes observados son:

- Calcificación distrófica.
- Calcificación metastásica.
- Calcinosis.
- Formaciones calculosas o litiasis.

*Calcificación metastásica.* Es secundaria a una hipercalcemia y se origina como una deposición de calcio en finas bandas en tejidos normales, no óseos. El material calcificado se deposita en la mucosa gástrica, intersticio renal, septos alveolares del pulmón, etc. (Figs. 6.1 y 6.2).



**Fig. 6.1.** Calcificación metastásica renal: 1. Calcificación intersticial renal. 2. Glomérulo renal.

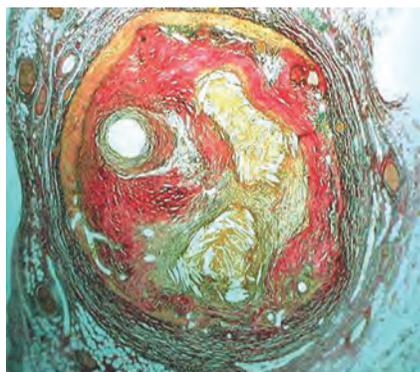


**Fig. 6.2.** Calcificación metastásica pulmonar.

*Calcificación distrófica.* Se origina por deposición de sales de calcio de carácter amorfo, sobre tejidos alterados, degenerados o muertos. Por ejemplo: nódulos caseosos del pulmón, paredes vasculares con aterosclerosis, tumores degenerados, etc. Aunque la calcificación distrófica puede ser simplemente la indicación de una lesión celular previa, con frecuencia causa disfunción del órgano. Este es el caso de las valvulopatías calcificadas y de la aterosclerosis. Puede haber calcio sérico normal y ausencia de trastorno del metabolismo (Figs. 6.3 y 6.4).



**Fig. 6.3.** Calcificación de la válvula aórtica.



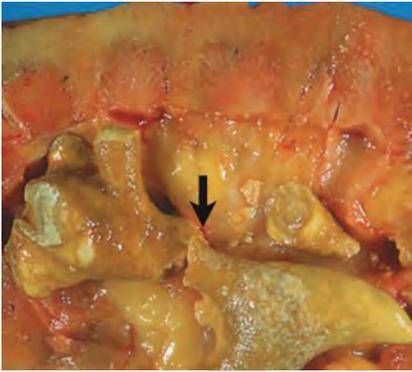
**Fig. 6.4.** Calcificación de la pared de la arteria coronaria.

**Calcinosis.** Puede ser circunscrita o generalizada y consiste en la deposición de sales de calcio en la piel y el tejido celular subcutáneo, músculos y tendones. Las vísceras no se afectan.

La forma generalizada es grave y lleva a grandes limitaciones. Se desconoce la causa. Estas calcificaciones son masas amorfas de sales de calcio con reacción inflamatoria reactiva a células gigantes, linfocitos e histiocitos.

Afecta a personas jóvenes en las cuales las paratiroides y el calcio sérico son normales.

**Litiasis.** Pueden ser únicas o múltiples, estar constituidas de sales de calcio, fosfatos, magnesio y colesterol, entre otros y además pueden localizarse principalmente en riñones y conductos estertores renales, vejiga, vesicular y conductos biliares, conductos y glándulas salivares, etc. (Figs. 6.5 y 6.6)



**Fig. 6.5.** Litiasis renal.

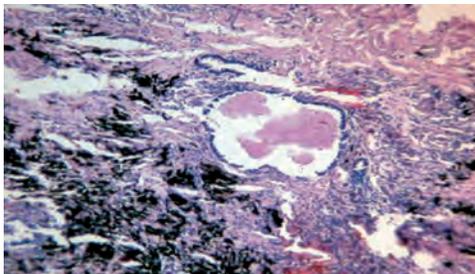


**Fig. 6.6.** Litiasis de vesícula biliar.

## Trastornos metabólicos de los pigmentos

**Pigmentos.** Sustancias coloreadas algunas de las cuales son constituyentes normales de las células (melanina) otras son anormales y se acumulan en las células bajo circunstancias especiales. Imparten color a las células, tejidos y líquidos biológicos.

**Carbón.** Antracosis, neumoconiosis (Fig. 6.7).



**Fig. 6.7.** Antracosis pulmonar.

**Lipofucsina.** Pigmento amarillo parduzco, granular, intracitoplasmático a menudo perinuclear en células con cambios regresivos (hígado y corazón).

**Melanina.** Color pardo negruzco.

**Bilirrubina.** Pigmento de la bilis, derivada de la hemoglobina, pero no contiene hierro, se localiza en las sinusoides biliares, células de Kupffer y hepatocitos como un depósito globular, amorfo, verde parduzco a negro, cuando los agregados de este pigmento son grandes se denominan lagos biliares. Se observa en la ictericia provocada por el síndrome obstructivo.

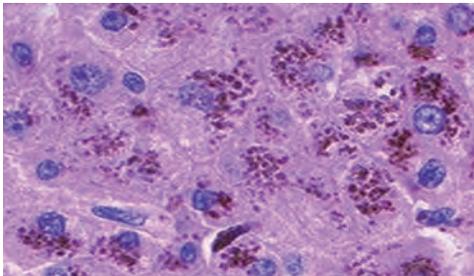
## Hierro

La hemosiderina es un pigmento amarillo oro a parduzco, granular o cristalino, derivado de la hemoglobina en cuya forma se deposita el hierro en las células. Este pigmento representa agregaciones de micelas de ferritina. La ferritina es el compuesto soluble y la hemosiderina el insoluble.

En circunstancias normales se puede ver una pequeña cantidad de hemosiderina en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, bazo, hígado, todos estos participando activamente en la destrucción de los hematíes.

**Hemosiderosis.** Es el depósito de hemosiderina en células y tejidos, puede ser localizada y generalizada.

- Localizada: por ejemplo: equimosis. Se debe a pequeños focos de hemorragia o congestión severa de órganos con destrucción de los hematíes. Otro ejemplo es la congestión pasiva crónica pulmonar y hepática (Fig. 6.8), donde existe localmente destrucción de hematíes con depósito de hemosiderina en macrófagos (células de insuficiencia cardíaca en el pulmón).
- Generalizada: depósito de hemosiderina en hígado, bazo, ganglios, médula ósea, y se debe a:
  - Incremento en la absorción de hierro en la dieta.
  - Alteración en la utilización del hierro.
  - Anemia hemolítica.
  - Transfusiones repetidas (representa una sobrecarga de hierro).



**Fig. 6.8.** Hemosiderosis hepática.

La hemosiderina se deposita primeramente en las células reticuloendoteliales de los órganos afectados y después en las células parenquimatosas. Generalmente no se originan alteraciones en la función de estos órganos.

**Hemocromatosis.** El término hemocromatosis es la designación genérica para todos los síndromes por sobrecarga de hierro, marcados por:

- Incremento progresivo de los depósitos de hierro corporal total.
- El depósito de grandes cantidades de hierro en forma de ferritina en las células parenquimatosas del hígado, corazón páncreas y otros órganos.
- Lesión tanto morfológica como funcional de los órganos y lugares que soportan el depósito de hierro más importante.

Pueden verse varias formas de hemocromatosis sobre la base de cúmulo de hierro.

*Hemocromatosis idiopática (primaria, hereditaria).* Es con mucho la más grave expresión de la enfermedad, es claramente un error congénito del metabolismo del hierro, que se trasmite como un rasgo autosómico recesivo, con plena expresión en los homocigotes y en ocasiones expresión parcial en heterocigotes. Más frecuente en el sexo masculino (9:1)

**Patogenia.** Se origina una excesiva absorción intestinal de hierro, de 0,5 a 1 g por año. Los mecanismos no se conocen con certeza. Los síntomas se desarrollan una vez que se han acumulado 20 g de hierro en el organismo. Parece que el mecanismo fundamental de la enfermedad es la toxicidad directa del hierro a los tejidos mediante peroxidación lipídica, estimulación de colágeno por el hierro e interacciones directas del hierro al DNA que conduce a alteraciones letales o predisponen al carcinoma hepático.

**Morfología.** Los rasgos principales son:

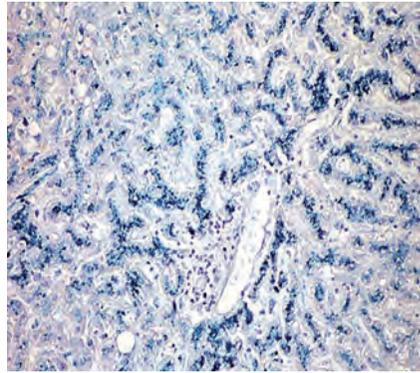
- Depósitos excesivos de hemosiderina en orden decreciente de intensidad: hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, suprarrenales, tiroides, paratiroides, articulaciones, piel.
- Cirrosis micronodular pigmentada del hígado.
- Atrofia y fibrosis del páncreas.
- Corazón: hipertrofiado, gránulos en las fibras miocárdicas, fibrosis leve.
- Sinovial: pigmento (sinovitis aguda).
- Testículos disminuidos de tamaño.

Hay una tríada característica de CH pigmentaria micronodular, diabetes y pigmentación bronceada de la piel por incremento de melanina.

*Hígado.* Aumentado de volumen y peso, color achocolatado, superficie nodular difusa, nódulos de diferentes tamaños, hasta 1 cm, aspecto de una cirrosis hepática a nódulos finos. Microscópicamente hay abundante depósito de pigmento de hemosiderina en las células hepáticas y de Kupffer, en tractos fibrosos y áreas de necrosis (Figs. 6.9 y 6.10).



**Fig. 6.9.** Hemocromatosis con toma hepática.



**Fig. 6.10.** Hemocromatosis hepática (azul de Prusia).

*Páncreas.* Intensamente pigmentado, pardo achocolatado con fibrosis intersticial difusa, puede estar algo atrófico, disminuido de tamaño. Microscópicamente hay hemosiderina en células acinares, conductos y en los islotes de Langerhans. No se ha podido demostrar que la presencia de hemosiderina en las células beta produzca la diabetes.

*Piel.* Color bronceado por aumento de la melanina en la capa basal y no por el escape del pigmento de hemosiderina.

### Trastornos metabólicos de las purinas

**Gota.** Se caracteriza por la aparición de ataques transitorios de artritis aguda, desencadenados por la cristalización de los uratos en el interior y en la vecindad de las articulaciones, que dan lugar posteriormente a una artritis gotosa crónica y al depósito de masas de uratos tanto articulares como en otras localizaciones (con formación de tofos). La hiperuricemia es un factor indispensable para el desarrollo de la gota siendo el ácido úrico el producto final del metabolismo de las purinas. La progresión ocasiona una enfermedad incapacitante grave de no ser tratado.

Variedades:

- Gota primitiva por defecto enzimático conocido o desconocido: 90 % de los casos.
- Gota secundaria: 10 %.

Morfología (Figs. 6.11-6.14):

- Artritis aguda y gotosa crónica.
- Tofos en distintas localizaciones.
- Nefropatía gotosa.



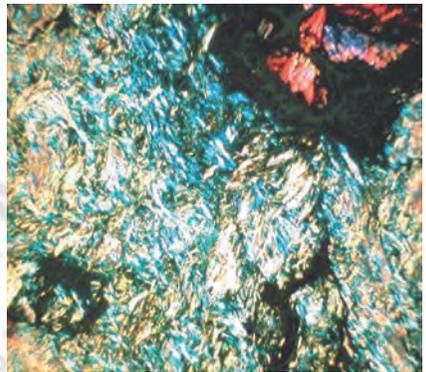
**Fig. 6.11.** Artritis gotosa crónica (Tofo).



**Fig. 6.12.** Artritis gotosa crónica (Tofo).



**Fig. 6.13.** Artritis gotosa crónica (Tofo).



**Fig. 6.14.** Tofo gotoso.

## Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbonos constituyen una importante fuente de alimentación para el hombre y en su metabolismo, puede pasar a la sangre como monosacáridos (glucosa, galactosa), almacenarse en forma de glucógeno y transformarse en grasas, mediante la lipogénesis.

**Glucogenosis.** Grupo de afecciones de origen congénito (lactantes y niños pequeños) con evolución generalmente fatal que ocasiona almacenamiento de glucógeno en diferentes órganos por anomalías en la síntesis o catabolia del glucógeno por falta de enzimas que intervienen en el metabolismo de este hidrato de carbono.

Variedades anatómicas:

- Enfermedad de von Gierke (tipo I): déficit de la enzima glucosa 6 fosfatasa. Depósito de glucógeno intracitoplasmático en el hígado y a nivel de los túbulos en los riñones, también hay una pequeña cantidad de lípidos en el hígado. Los pacientes tienen hepatomegalia y renomegalia.

- Enfermedad de Pompe (tipo II): déficit de la enzima alfa glucosidasa. Depósito generalizado de glucógeno, con toma principalmente de miocardio (cardiomegalia) y músculo estriado.
- Enfermedad de Forbes (tipo IV): déficit de la enzima amilo-1-6 glucosidasa. Depósito fundamentalmente en hígado, cerebro, corazón y músculos estriados.
- Síndrome de Mc Ardle (tipo V): déficit de fosforilasa muscular.
- Tipo VII: déficit de fosfofructoquinasa muscular y otros.

## Diabetes mellitus

Enfermedad metabólica hereditaria con carácter autosómico recesivo, caracterizado por falta absoluta o relativa de insulina, que provoca trastornos en la utilización del hidrato de carbono y las alteraciones de los metabolismos lipídicos y proteicos. Presenta hiperglucemia en ayunas, glucosuria, hipercolesterolemia y cetoacidosis. Predomina en la edad media y la vejez. Es la octava causa de muerte en Cuba y el 3 % de la población mundial la padece (100 millones de personas).

Clasificación:

- Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) tipo I, antiguamente denominada diabetes juvenil (10 %).
- Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) tipo II, antiguamente diabetes del adulto. (80-90 %).
- Tipo secundaria: pancreatitis, tumores, cirugía, hemocromatosis, síndrome de Down, síndrome de Cushing, síndrome carcinoide, feocromocitoma, fármacos, etcétera.
- Mody: diabetes juvenil de inicio en la madurez. Defecto genético en la secreción de insulina sin pérdida de las células  $\beta$ . Autosómica dominante, hiperglucemia leve (Mody 1, 2, 3, según el cromosoma afectado sea 2, 7 y 12 respectivamente). Representa menos del 5 % (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2.** Diferencias entre diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II

Aspectos	DMID (tipo I)	DMNID (tipo II)
Clínica	Inicio antes de los 20 años	Inicio después de los 20 años
	Peso normal	Obesidad
	Insulinemia baja	Insulinemia normal o alta
	Anticuerpos frente a células de islote	No anticuerpos
	Cetoacidosis muy frecuente	Cetoacidosis rara
Genética	Concordancia: 50% con gemelos	Concordancia: 90-100%
HLA-D	Ligado a HLA-D	No se asocia a HLA
Patogenia	Autoinmunidad	Resistencia a la insulina
	Mecanismos inmunopatológicos	Deficiencia relativa de insulina
	Deficiencia profunda de insulina	
Células de los islotes	Insulinitis temprana	No insulinitis
	Atrofia y fibrosis acentuadas	Atrofia focal y amiloide
	Depleción de células $\beta$	Depleción leve de células $\beta$

## Patogenia

**DMID (tipo I).** Es producto de la falta grave o absoluta de insulina causada por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  de los islotes.

*Autoinmunidad pancreática o agresión autoinmunitaria.* Autoanticuerpos contra componentes del citoplasma y la membrana de las células de los islotes, linfocitos T  $CD4^+$  provocan lesión celular mediante la activación de los macrófagos y linfocitos  $CD^{+8}$  citotóxicos matan directamente a las células  $\beta$ . También localmente, las citocinas formadas lesionan las células.

*Susceptibilidad o predisposición genética.* Tiene un patrón complejo de asociaciones genéticas, la más importante es con el locus HLA del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC). Estos predisponen a ciertos individuos al desarrollo de autoinmunidad frente a las células  $\beta$  de los islotes.

*Factores ambientales.* Algunos agentes víricos se han considerado como posibles desencadenantes del ataque autoinmune (parotiditis, sarampión, gripe coksackie B, rubéola, mononucleosis infecciosa) lesionando células  $\beta$ ; también se plantean toxinas químicas; en otros casos la leche de vaca.

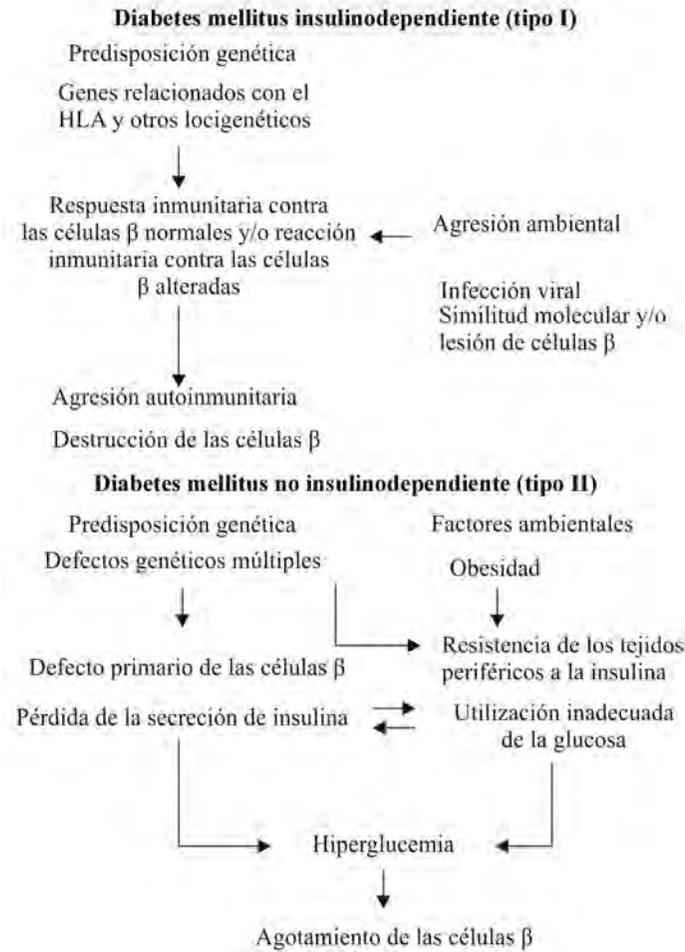
Hay una hipótesis que plantea que los virus causan lesión leve de células  $\beta$ , a la que sigue reacción autoinmunitaria frente a antígenos hasta entonces secuestrados en células intactas y ahora alteradas por virus en personas con susceptibilidad ligada a HLA.

Otra hipótesis plantea una respuesta inmunitaria frente a proteína viral que comparte secuencias de aminoácidos con una proteína de células  $\beta$ .

**DMNID (tipo II).** La enfermedad aparece como resultado de una colección de múltiples defectos genéticos y modificados por factores ambientales. No existe hallazgo que sugiera una base autoinmune. Los defectos metabólicos principales son: la disfunción de la célula  $\beta$  y la resistencia a la insulina:

- Disfunción de las células  $\beta$ : secreción inadecuada de insulina tanto cualitativa, porque se pierde el patrón pulsátil oscilante de la secreción de insulina y además cuantitativa donde hay disminución de la masa de células  $\beta$ , degeneración de islotes y depósito de la amilina, que es un péptido de 37 aminoácidos que es sintetizado por las células  $\beta$ , se almacena junto a la insulina, se secreta con ella y se acumula en el espacio sinusoidal por fuera de dichas células, en contacto con la membrana celular y es semejante al amiloide.
- Resistencia a la insulina: puede ser leve, cuando hay disminución del número de receptores de insulina en los monocitos, adipocitos, hematíes y hepatocitos; y puede ser grave, cuando hay alteraciones y defectos en los posreceptores de la insulina, por tanto hay una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la insulina. Esta es más importante (Fig. 6.15).

Se plantea en general que hay alteraciones en la secreción de la insulina por las células  $\beta$ , y disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.



**Fig. 6.15.** Esquema de la diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I) y diabetes no insulino dependiente (tipo II).

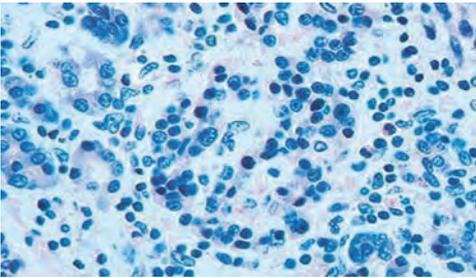
Entre los factores ambientales, la obesidad tiene la asociación más fuerte, y la resistencia a la insulina es la base subyacente, ya que en la obesidad hay altos niveles de ácidos grasos libres circulantes e intercelulares que pueden interferir con la función de la insulina (lipotoxicidad) y una variedad de citocinas liberadas por el tejido adiposo (adipocinas) como leptina, adiponectina y resistina

**Morfología**

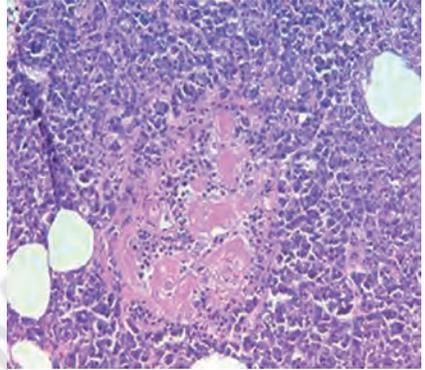
Páncreas:

- Islotes normales.
- Hialinización islotes.
- Infiltrado inflamatorio linfocitario dentro de los islotes (insulitis) (ver Fig. 6.16).
- Disminución global del número y tamaño de los islotes (DM tipo I).

- Disminución del número de células  $\beta$  (DM tipo I).
- Disminución de la masa de islotes (DM tipo II).
- Sustitución islotes por depósitos de amilina parecido al amiloide (DM tipo II) (ver Fig. 6.17).
- Fibrosis.
- Adenomas.
- Aumento del número y tamaño de los islotes con infiltrado de eosinófilo en lactantes de madres diabéticas.



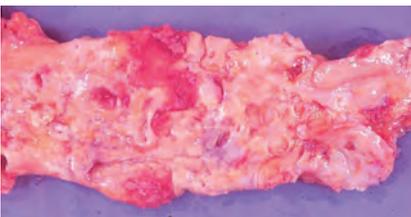
**Fig. 6.16.** Insulinitis en islote de Langerhans.



**Fig. 6.17.** Depósitos amiloides en islote pancreático.

#### Vasos sanguíneos:

- Arterias: aterosclerosis acelerada de aorta, coronarias, cerebro, renales. Gangrena de miembros inferiores (Figs. 6.18 y 6.19).
- Arteriolas: arteriolosclerosis hialina (engrosamiento hialino, amorfo en las paredes vasculares de las arteriolas).
- Capilares: microangiopatía en riñones, nervios, músculo estriado, retina, engrosamiento PAS<sup>+</sup>.



**Fig. 6.18.** Aterosclerosis aórtica severa.



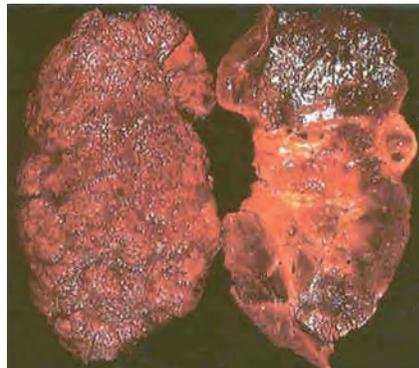
**Fig. 6.19.** Gangrena diabética.

La diabetes mellitus tiene relación con la hipertensión arterial porque la adherencia de las plaquetas a las paredes de los vasos es mayor, posiblemente por el incremento de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> con reducción de la prostaciclina.

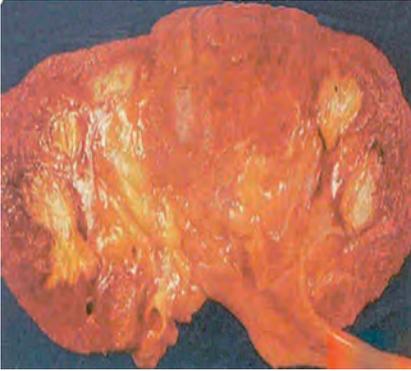
La microangiopatía tiene relación con la hiperglucemia con aumento del colágeno tipo IV y de su síntesis por disminución de los protoglicanos.

Riñones (Figs. 6.20-6.30):

- Glomérulos:
  - Glomerulosclerosis difusa: aumento de la matriz mesangial. Engrosamiento difuso PAS<sup>+</sup> de capilares.
  - Glomerulosclerosis nodular (enfermedad de Kimmelstiel Wilson: KW): Nódulos hialinos en las asas capilares por aumento de la matriz mesangial PAS<sup>+</sup>.
  - Glomerulosclerosis obliterativa: las áreas mesangiales se expanden, obliteran las células mesangiales y acaban por ocupar totalmente el glomérulo.
  - Lesiones exudativas: capuchón de fibrina: depósitos homogéneos de proteínas plasmáticas en forma de semiluna que recubre al capilar en la periferia de un lóbulo y gota subcapsular: engrosamiento eosinófilo y focal de la lámina parietal de la cápsula de Bowman, PAS<sup>+</sup>.
- Vasos:
  - Arteriolosclerosis hialina de arteriolas aferentes y eferentes.
- Intersticio:
  - Pielonefritis aguda: inflamación supurada intersticial parcheada y necrosis tubular.
  - Pielonefritis crónica: con infiltrado inflamatorio crónico intersticial, fibrosis cortical, atrofia de túbulo renales en unas zonas, con hipertrofia y dilatación en otras, con presencia dentro de la luz de estos, de cilindros coloides que se conoce como tiroidización.
  - Papilitis necrosantes: una forma especial de pielonefritis aguda con necrosis de las papilas renales.
- Túbulo:
  - Cúmulo de glucógeno.
  - Cambios grasos.



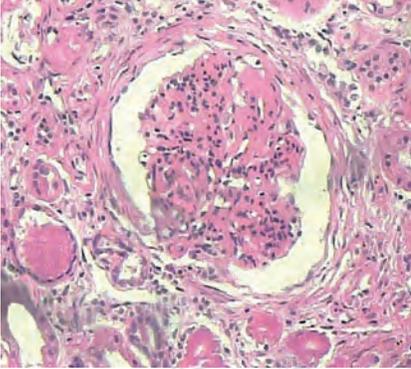
**Fig. 6.20.** Riñón de un diabético de larga duración.



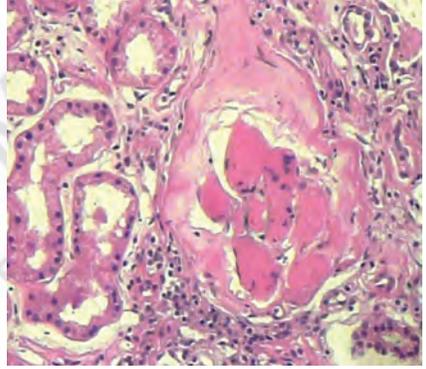
**Fig. 6.21.** Papilitis necrosantes.



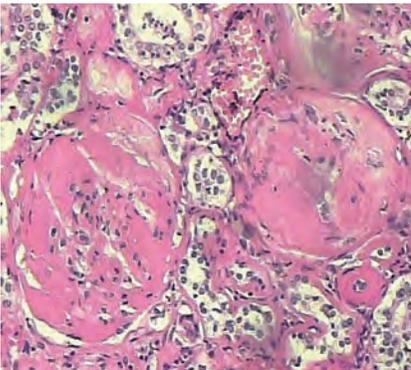
**Fig. 6.22.** Papilitis necrosantes.



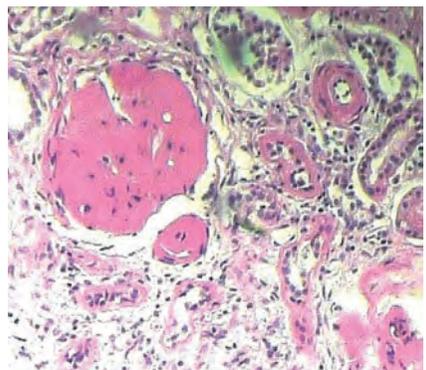
**Fig. 6.23.** Glomerulosclerosis difusa.



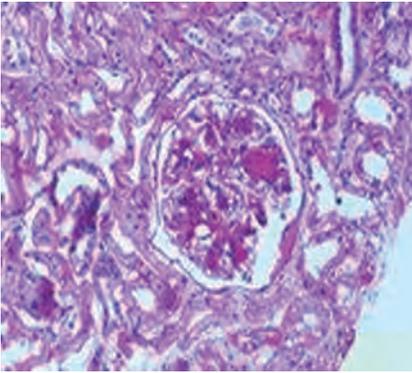
**Fig. 6.24.** Glomerulosclerosis nodular.



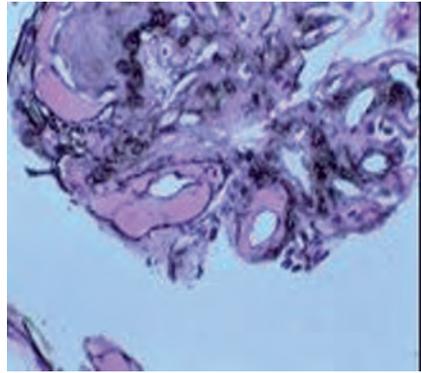
**Fig. 6.25.** Glomerulosclerosis obliterativa.



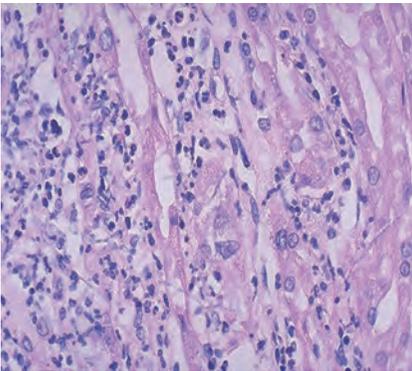
**Fig. 6.26.** Glomerulosclerosis obliterativa y arteriosclerosis hialina.



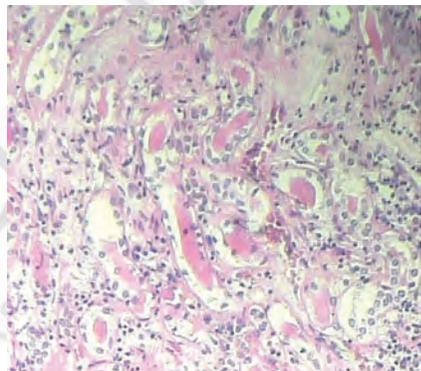
**Fig. 6.27.** Gota subcapsular en la cápsula de Bowman.



**Fig. 6.28.** Arteriosclerosis hialina de las arteriolas aferente y eferente.



**Fig. 6.29.** Pielonefritis crónica.



**Fig. 6.30.** Tiroidización y atrofia tubular renal.

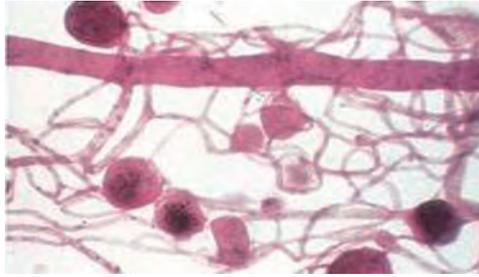
Ojos: retinopatía diabética, la mitad de los pacientes que la presentan tiene KW y de estos casi seguro tienen microaneurismas (Fig. 6.31).

- Retinopatía no proliferativa:

- Microangiopatía.
- Degeneración de pericitos.
- Microaneurismas capilares.
- Hemorragias retinianas.
- Exudados serosos.
- Depósitos algodinosos.
- Edema de la retina.
- Dilataciones venosas.

- Retinopatía proliferativa:

- Neovascularización.
- Fibroplasia.
- Hemorragia del vítreo.



**Fig. 6.31.** Microaneurismas retinianos.

Sistema nervioso periférico:

- Neuropatía periférica simétrica:
  - Nervios, motores y sensitivos de miembros inferiores.
- Mononeuropatías:
  - Obturador, femoral, ciático.
- Neuropatía autónoma:
  - Vejiga, testículo.

Piel:

- Infecciones cutáneas.
- Xantomas diabéticos.

Lesiones morfológicas diagnósticas de la diabetes mellitus:

- Riñón: enfermedad de Kimmelstiel-Wilson; arteriolosclerosis hialina de la arteriola eferente y gota subcapsular.
- Ojo: microaneurismas retinianos.

La diabetes mellitus de más de 10 años de evolución presenta síntomas dependientes de la enfermedad generalizada; isquemia miocárdica (IMA), cerebrales (AVE), retinopatía, nefropatía, neuropatías, gangrena.

## Trastornos del metabolismo de los mucopolisacáridos

Estos trastornos son:

- Degeneración mucoide: elaboración excesiva de secreciones mucinosas por células donde existe un proceso inflamatorio o en células neoplásicas.
- Degeneración mixoide: acumulación de sustancias de cemento dentro del tejido conectivo, que posee diversos mucopolisacáridos sintetizados por las células mesenquimales.

**Mucopolisacaridosis.** Enfermedad por depósitos lisosómicos que se deben a deficiencias de las enzimas que degradan el dermatán sulfato, heparán sulfato, el condroitín sulfato o el queratán sulfato. Los pacientes que padecen esta enfermedad son a menudo de estatura baja, con alteraciones de la pared

torácica y huesos malformados, porque las células mesenquimales sobre todos los condrocitos desempeñan una función importante en el metabolismo de los mucopolisacáridos de la matriz extracelular.

## Trastornos del metabolismo de los lípidos

Son trastorno complejos debido a la gran variedad de elementos que forman este tipo de nutrientes (esteroles, fosfolípidos, triglicéridos) y cada uno de estos pueden en forma aislada o combinada formar parte de un trastorno metabólico.

Se clasifican en locales y generalizadas.

Locales:

- Infiltración grasa intersticial del músculo estriado, páncreas, ganglios linfáticos.
- Metamorfosis grasa.
- Depósitos de colesterol (ateroma).
- Xantelasma.
- Colesterolosis vesicular.

Generalizada: lipidosis.

- Xantomatosis: se observa en la diabetes mellitus, hipotiroidismo, cirrosis biliar.
- Enfermedad de Gaucher: cúmulo de glucocerebrósidos en células macrofágicas del bazo, hígado, ganglios linfáticos, médula ósea, cerebro; se ve hepatosplenomegalia. existen tres subtipos:
  - Tipo I del adulto, se ve en judíos, no afecta el cerebro, solo toma bazo, hígado y músculos.
  - Tipo II cerebral aguda infantil, con toma predominante del SNC.
  - Tipo III, intermedio.

La célula de Gaucher se plantea tiene patrón en papel de seda arrugado en el citoplasma no por vacuolas, sino por organización fibrilar dentro del mismo.

- Enfermedad de Niemann Pick: déficit de esfingomielinasa, lo cual lleva al cúmulo de esfingomielina y colesterol en células reticuloendoteliales y parénquima de muchos órganos. Hay cinco tipos del A al E: del 75 al 80 % son del tipo A, que es la forma infantil grave con trastornos neurológicos, caquexia progresiva y muerte a los 3 años, afecta el hígado, bazo, ganglios, médula ósea, amígdalas, tubo digestivo, pulmones, cerebro y ojos. Lleva a la muerte al niño en poco tiempo. Se hacen coloraciones de *oil red* y Sudán negro positivas, PAS positiva de forma variable.
- Enfermedad de Tay Sachs: déficit de hexosaminidasa A, la cual cataliza la degradación del gangliósido GM2, por lo que hay cúmulo de dicho gangliósidos en corazón, hígado, bazo y predomina en SNC y SNA, también afecta la retina con mancha rojo cereza en la mácula; enfermedades también denominadas gangliosidosis GM2 Tipo 1, son autosómica recesiva, lleva al

deterioro neurológico del niño, atrofia cerebral y muerte a los 2 o 3 años. Coloración positiva de *oil red* y Sudán negro.

## Arteriosclerosis

Literalmente significa endurecimiento de las arterias. Enfermedad que afecta paredes de los vasos sanguíneos y que precipitan sustancias que modifican la consistencia de las mismas y que alteran el calibre y la forma de su luz vascular, todo lo cual trae como consecuencia una disminución en el flujo sanguíneo de los tejidos por estos irrigados.

Variedades morfológicas:

- Aterosclerosis.
- Esclerosis calcificada de la túnica media de Monckéberg.
- Arteriolosclerosis.

## Aterosclerosis

Constituye la segunda causa de muerte y morbilidad en Cuba desde 2012. Afecta: aorta, coronarias, cerebrales, renales, lleva a infarto del miocardio (segunda causa de muerte) y AVE (tercera causa de muerte). La lesión arterial por lo regular da síntomas cuando ocasiona insuficiencia arterial.

Se plantea que comienza al nacer y se caracteriza por formaciones crecientes de lesiones en arterias de mediano y grueso calibre.

Epidemiología y frecuencia:

- Edad: desde la niñez. Sexo masculino más frecuente.
- Antecedentes familiares, dietas, hábitos sociales, etcétera.

Factores de riesgo:

- En general: obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, alteraciones metabólicas (diabetes mellitus), sedentarismo, etcétera.
- Principales no modificables: edad, sexo masculino, antecedentes familiares, alteraciones genéticas.
- Principales posiblemente modificables (mayores): hiperlipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus.
- Menores dudosos o no cuantificados: obesidad, inactividad física, estrés, homocisteína, déficit posmenopáusico de estrógenos, dieta rica en hidratos de carbonos, consumo de alcohol, lipoproteínas, consumo de grasa trans no saturada, *Chlamydia pneumoniae*.

Patogenia: teorías actuales:

- Respuesta a agresión: respuesta a lesión endotelial. La más aceptada.
- Hipótesis monoclonal, no clara.
- Trastornos del control del crecimiento en las células de la media (músculo liso), por pérdida de inhibidores de la proliferación.

Se considera una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio:

- Lesión endotelial crónica: hiperlipidemias, hipertensión arterial, tabaquismo, factores hemodinámicos, toxinas, virus, reacciones inmunitarias (colesterol y LDL).
- Aumento de la permeabilidad del endotelio y adhesión leucocitaria.
- Pasan lipoproteínas LDL, VLDL al interior de la pared vascular; oxidación de las lipoproteínas.
- Adhesión de monocitos sanguíneos al endotelio.
- Migración a la íntima, transformación en macrófagos y células espumosas.
- Adhesión de plaquetas a áreas denudadas.
- Liberación de factores (plaquetas y macrófagos) que inducen migración de células de músculo liso de la media a la íntima.
- Proliferación de células de músculos liso en la íntima y producción de matriz extracelular (colágeno y protoglicano).
- Intenso cúmulo de lípidos intracelular y extracelular.

La hipercolesterolemia provoca incremento de la producción del superóxido, desactivación del óxido nítrico (factor de relajación endotelial), cúmulo de lipoproteína en la íntima donde hay incremento de la permeabilidad.

Se plantea por algunos autores que el primer fenómeno es la proliferación del músculo liso por inducción de sustancias exógenas (colesterol, productos de oxidación o virus oncogénico).

Actualmente se plantea también origen infeccioso de la aterosclerosis: virus (enfermedad de Marek: atero en pollos) virus que ocasionan vasculitis, virus herpético, citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae* demostrado.

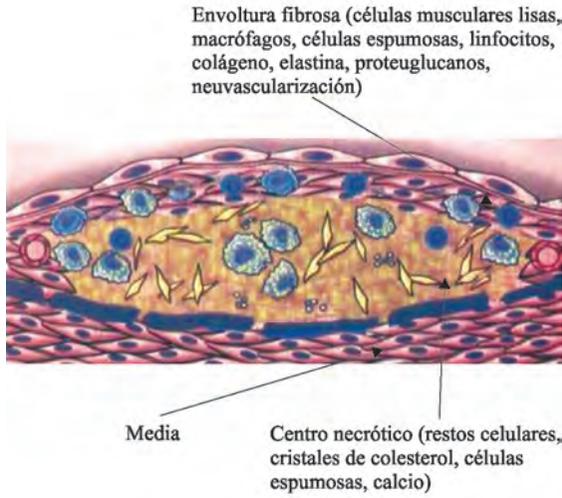
**Morfología.** Ateroma. Lesión básica, es una placa focal, elevada en la íntima, con un núcleo lipídico, fundamentalmente de colesterol, habitualmente complejo con proteínas y ésteres de colesterol y una cubierta fibrosa.

Las placas de ateroma tienen dos componentes:

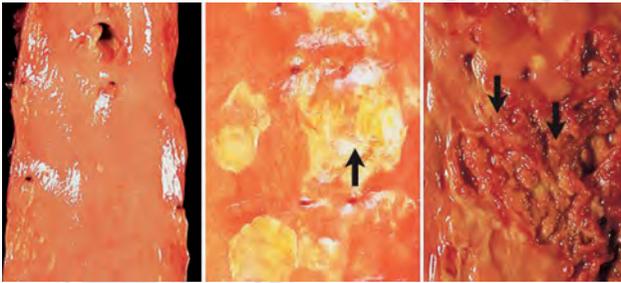
- Cubierta fibrosa: células de músculo liso, macrófagos, células espumosas, linfocitos, fibras colágenas y elásticas, glicoproteínas.
- Centro necrótico: masa desorganizada de material lipídico, cristales de colesterol, restos celulares, células espumosas cargadas de lípidos, calcio, fibrina, trombos y otras proteínas plasmáticas.

Variedades:

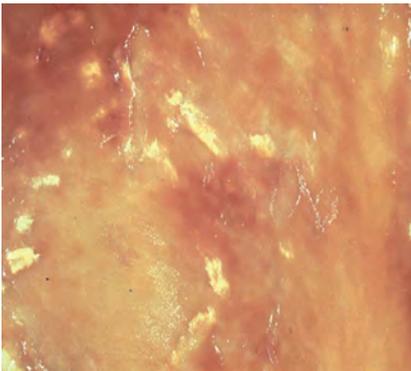
- Estrias adiposas, bandas adiposas o lesión grado I: hay depósitos focales de lípidos, no hay elevación en la luz y son lesiones amarillentas que se tiñen de rojo con Sudán IV.
- Placas fibrosas o lesión grado II: lesión íntima elevada, firme, gris pálida, translúcida, parcial o totalmente coloreada con Sudán IV.
- Placa grave, o lesión grado III: trombosis, fragmentación, ulceración, sangrado, abscedación, calcificación, dilatación aneurismática (Figs. 6.32-6.40 y Tabla 6.3).



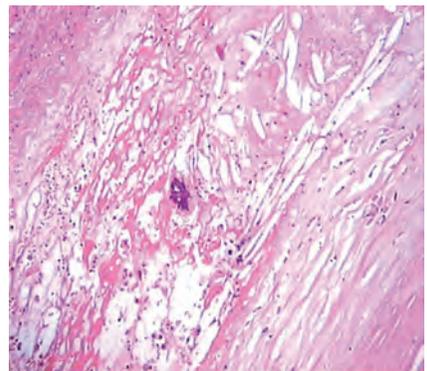
**Fig. 6.32.** Componentes de la placa de ateroma.



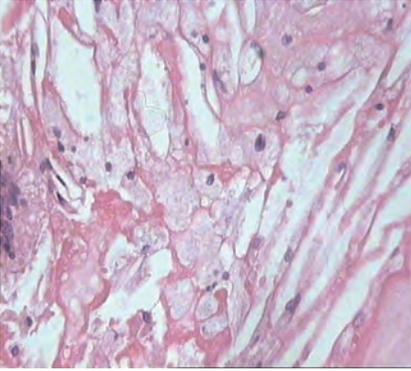
**Fig. 6.33.** Comparación entre aorta normal (izquierda), aorta con placas de ateromas (centro) y aorta con lesiones graves con trombosis y ulceraciones (derecha).



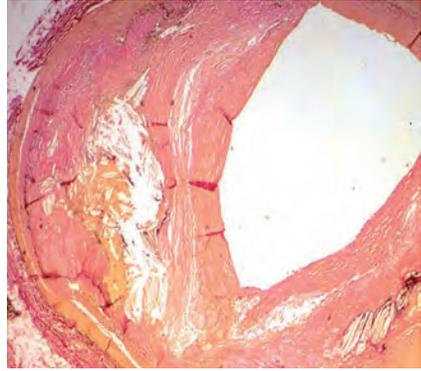
**Fig. 6.34.** Aterosclerosis ligera (estrías adiposas).



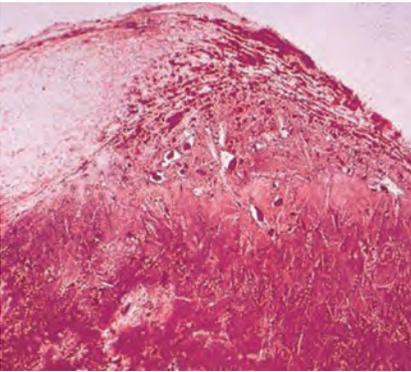
**Fig. 6.35.** Placa ateromatosa con material amorfo, cristales de colesterol y hemorragias.



**Fig. 6.36.** Placa ateromatosa a mayor aumento donde se observan numerosos cristales de colesterol.



**Fig. 6.37.** Aterosclerosis coronaria (coloración de Verhoff).



**Fig. 6.38.** Placa de ateroma (coloración de oil red).



**Fig. 6.39.** Aneurisma aterosclerótico.



**Fig. 6.40.** Aneurisma aterosclerótico.

**Tabla 6.3.** Estadios de la placa de ateroma según Asociación Americana I al VI

Estría adiposa	Placa fibrosa-fibroateroma	Placa grave o complicada
Tipos I-II-III-IV	Tipo-V	Tipo-VI

**Trastornos funcionales.** Dependen de la localización (arterias elásticas y musculares) y tipo de lesiones afectando corazón, cerebro, riñones, miembros inferiores e intestino.

**Evolución.** Comienza en la infancia, los síntomas aparecen a partir de la mediana edad.

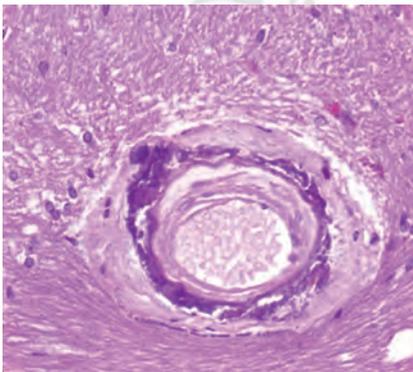
**Importancia clínica.** Infarto del miocardio, infarto cerebral, aneurisma de la aorta, gangrena, infarto mesentérico, muerte súbita, cardiopatía isquémica crónica.

### Esclerosis calcificada de Monckéberg

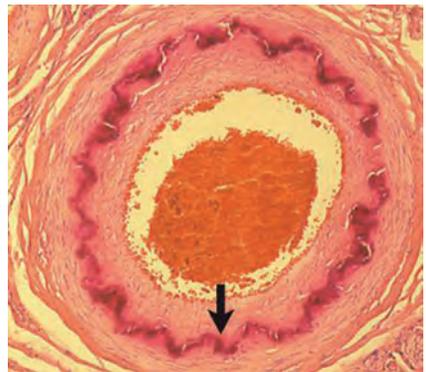
Proceso raro antes de los 50 años. No da síntomas.

Se ve principalmente en las arterias femorales cubital, radial, tibial y genitales, las cuales se encuentran dilatadas y duras.

Microscópicamente se observa el músculo liso de la túnica media de las arterias, focalmente remplazado por un tejido fibroso, hialino, pálido, acelular, con calcificaciones distróficas concéntricas y donde puede observarse, en ocasiones, metaplasia ósea, permaneciendo el endotelio arterial intacto (Figs. 6.41 y 6.42).



**Fig. 6.41.** Esclerosis calcificada de la túnica media de Monckéberg.



**Fig. 6.42.** Esclerosis calcificada de la túnica media de Monckéberg (coloración de Verhoff).

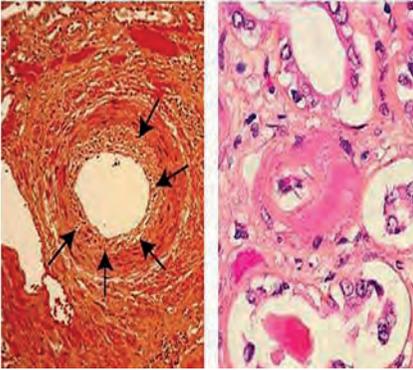
### Ateriosclerosis

Variedades:

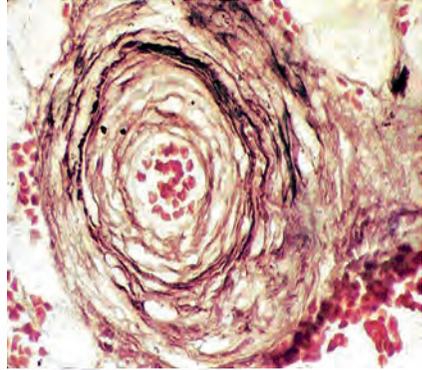
1. Hialina: engrosamiento hialino, rosado de la pared de las arteriolas de riñones, páncreas, suprarrenales, vesícula biliar y mesenterio fundamentalmente. Se

observa en pacientes con hipertensión arterial sistólica mayor que 160-180 mm Hg. También se ve en pacientes diabéticos (Fig. 6.43).

2. Hiperplástica: engrosamiento laminado, concéntrico en tela de cebolla de la pared de las arteriolas con disminución progresiva del calibre. Pacientes con hipertensión arterial diastólica mayor que 110 mm Hg (Fig. 6.44).



**Fig. 6.43.** Arteriosclerosis hialina. Coloración de Verhoff (izquierda) y coloración de hematoxilina eosina (derecha).



**Fig. 6.44.** Arteriosclerosis hiperplástica.

## Trastornos metabólicos de las proteínas

**Proteínas plasmáticas.** Hipoproteinemia, hipo o agammaglobulinemia, trastornos de los factores de coagulación, presencia de proteínas anormales (mieloma múltiple).

**Alteraciones genéticas del metabolismo de los aminoácidos.** Albinismo, drepanocitemia, fenilcetonuria.

**Cambio hialino.** Alteración dentro de la célula o el espacio extracelular que proporciona un aspecto homogéneo vítreo y rosado a cortes hísticos teñidos con HE es producida por diversas alteraciones y no representa un patrón específico de acumulación. Se utiliza de forma general como un término hístico descriptivo. Ejemplos:

*Cuerpos de Russell.* Cuerpo hialino alcohólico de Mallory, tejido fibroso colágeno de las cicatrices, paredes arteriolas en la hipertensión y diabetes mellitus y amiloide.

*Sustancia amiloide.* Deposito amorfo, intensamente eosinófilo, agrupado dentro de los tejidos o en las paredes de los vasos sanguíneos, por lesión arteriolar o coagulopatía, que ocasiona aumento de la permeabilidad de los vasos de pequeño calibre al fibrinógeno y otras proteínas del plasma. Por ejemplo: lesiones inmunológicas, base de úlcera péptica crónica, vellosidades placentarias. Estudiado en trastornos inmunitarios.

## Bibliografía

- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 293-298, 308-334.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). Planes de clases de las conferencias. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). Robbins Patología estructural y funcional. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 45-48, 164-170, 267-273, 524-536, 910-912, 951-966, 1008-1010, 1017.
- Díaz Valdés YN, Moreno Miravalles MI, Paula Piñera BM, Gutiérrez Alba NE, López Marín L, Fernández-Britto Rodríguez JE. Estudio patomorfológico de la aterosclerosis coronaria y su consecuente lesión miocárdica, en 150 necropsias. *Rev Cubana Invest Biomed*. La Habana. 28 (3): jul. sept., 2009.
- Fernandez-Britto JE, Castillo Herrera JA. Aterosclerosis. Editorial. *Rev Cub Invest Biomed*. 24(3):2005.
- Kemp WL, Burns DK, Brown TH: The big picture Pathology. USA: The McGraw-Hill Companies. Inc; 2008. p 353.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). Robins and Cotran. Pathologic basis of disease. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p 1189-1205.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Ministerio de Salud Pública (2012). *Anuario Estadístico de Salud* 2012, La Habana.
- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 302-206, 656-665.
- Ríos Hidalgo N. (2001). Patología general. Libro de texto y digital. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). General Pathology. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). Essentials of Rubin's pathology. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 198-203, 235, 367, 490-494, 622.
- Schrier Robert W.. Atlas of Diseases of the Kidney. 1999. Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine Denver. Disponible en: <http://www.kidneyatlas.org/book4/adk4-01.pdf>. Consulta: 12 enero 2000.
- Stevens, A. (2000). Texto y atlas de anatomía patológica. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 504-507.
- Teleconferencia No 10 del Proyecto Policlínico Universitario. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Dr. Cs. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez
- Tema V del Proyecto Policlínico Universitario. CD Libros Electrónicos para el 4to semestre de Medicina. Copyright (c) 2006.
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education (1994). WebPath. Florida State University. College of Medicine. 1994.
- Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000.
- Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner, Color Atlas of Pathology. New York: Thieme Stuttgart; 2004. p. 79, 91, 135, 137, 139.

## Autoevaluación

### Trastornos metabólicos

#### Preguntas

1. Para la frase incompleta que se presenta a continuación, uno o varios de los complementos propuestos son correctos para completar la frase, responda cuál o cuáles de los complementos son correctos encerrando en un círculo la letra inicial de cada una de las alternativas de respuestas propuestas.

a) Calcificación metastásica: tipo de calcificación patológica que ocurre en el organismo, y esta:

1. Es secundaria a una hipercalcemia.
2. Ocurre en una placa de ateroma.
3. Ocurre en la mucosa gástrica sana.
4. Afecta a personas jóvenes en las cuales las paratiroides y el calcio sérico son normales.
5. Ocurre en el intersticio renal sin lesión previa.

Alternativas de respuestas:

- A. Si solamente son correctas 1, 2 y 3.
- B. Si solamente son correctas 1 y 4.
- C. Si solamente son correctas 1, 3 y 5.
- D. Si solamente es correcta el 1.
- E. Si solamente son correctas 2 y 4.

b) Calcificación distrófica: tipo de calcificación patológica que ocurre en el organismo, y esta:

1. Es secundaria a una hipercalcemia.
2. Ocurre en una placa de ateroma.
3. Ocurre en un nódulo caseoso.
4. Ocurre en el intersticio renal sin lesión previa.
5. Puede tener calcio sérico normal.

Alternativas de respuestas:

- A. Si solamente son correctas 1, 2 y 3.
- B. Si solamente son correctas 1 y 4.
- C. Si solamente es correcta el 2.
- D. Si solamente son correctas 2, 3 y 5.
- E. Si solamente son correctas 2 y 4.

c) Hemosiderosis: trastorno del metabolismo del hierro, y esta:

1. Puede ser localizada y generalizada.
2. Puede ocurrir en pacientes con transfusiones de sangre repetidas.
3. Trae trastornos severos de la función del órgano afectado.
4. Puede tener lesiones hepáticas y pulmonares
5. No daña la función del órgano afectado.

Alternativas de respuestas:

A. Si solamente son correctas 1, 2 y 3.

B. Si solamente son correctas 1 y 4.

C. Si solamente son correctas 1, 3 y 5.

D. Si solamente es correcta el 1.

E. Si solamente son correctas 1, 2, 4 y 5.

d) Hemocromatosis: trastorno del metabolismo del hierro, y esta:

1. Presenta un incremento progresivo de los depósitos de hierro corporal total.

2. Presenta atrofia y pigmentación cerebral.

3. Presenta cirrosis hepática pigmentaria.

4. Presenta atrofia y fibrosis pancreática.

5. Presenta piel y mucosas con marcada palidez.

Alternativas de respuestas:

A. Si solamente son correctas 1, 2 y 3.

B. Si solamente son correctas 1, 3 y 4.

C. Si solamente son correctas 1, 3 y 5.

D. Si solamente es correcta el 3.

E. Si solamente son correctas 2 y 4.

e) Diabetes mellitus: trastorno del metabolismo de los hidratos de carbonos, lípidos y proteínas, y esta:

1. Puede ser primaria y secundaria.

2. Presenta con gran frecuencia aterosclerosis asociada.

3. No se asocia con trastornos oculares.

4. Presenta glomerulosclerosis intercapilar nodular renal.

5. Presenta necrosis enzimática de las grasas en el páncreas.

Alternativas de respuestas:

A. Si solamente son correctas 1, 2, 3 y 5.

B. Si solamente son correctas 1, 3 y 4.

C. Si solamente son correctas 2, 3 y 5.

D. Si solamente es correcta el 1.

E. Si solamente son correctas 1, 2 y 4.

f) Arteriosclerosis: trastorno metabólico que se caracteriza por:

1. Lesión de la membrana basal de forma generalizada.

2. La aterosclerosis y la arteriolosclerosis son unas de sus variedades morfológicas.

3. Ser trastornos infrecuentes en este medio.

4. La obesidad, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son factores favorecedores de algunos de estos procesos.

5. Atrofia y fibrosis pancreática.

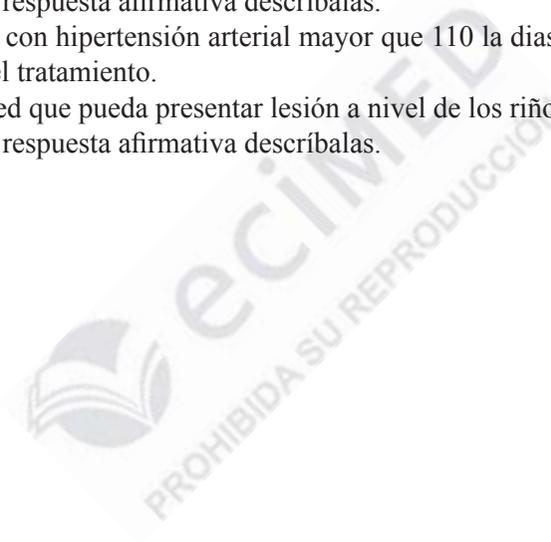
Alternativas de respuestas:

A. Si solamente son correctas 1, 2, 3 y 5.

B. Si solamente son correctas 1, 2 y 3.

- C. Si solamente es correcta el 2.  
D. Si solamente son correctas 2 y 4.  
E. Si solamente son correctas 1, 2 y 5.
2. Clasificación de las enfermedades metabólicas según su origen y diferencias entre las mismas.
3. Mencione las lipidosis generalizadas que usted conoce y mencione sus principales características teniendo en cuenta enzimas afectadas y repercusión anatomopatológica.
4. Mencione las glucogenosis que usted conoce y mencione sus principales características teniendo en cuenta enzimas afectadas y repercusión anatomopatológica.
5. Paciente de 30 años de edad con cifras elevadas de glucemia en sangre y colesterol elevado, el facultativo le realiza complementario y le plantea una diabetes mellitus insulino dependiente.
- a) Explique la patogenia de este trastorno del metabolismo de los hidratos de carbonos.
6. Paciente de 50 años de edad con cifras elevadas de glucemia y obeso, que acude a su médico de la familia que diagnostica una diabetes mellitus no insulino dependiente.
- a) Explique la patogenia de este trastorno del metabolismo de los hidratos de carbonos.
7. Paciente de 65 años de edad que fallece posterior a una amputación de MI izquierdo, como complicación de una diabetes mellitus de 15 años de evolución. Se le realiza la necropsia. ¿Qué lesiones anatomopatológicas pueden presentar los siguientes órganos de este paciente?:
- a) Vasos sanguíneos.  
b) Páncreas.  
c) Ojos.  
d) Piel y SNC.  
e) Glomérulos, vasos, túbulos e intersticio renal.  
f) Lesiones específicas de la diabetes mellitus.
8. Paciente de 20 años de edad con un hiperparatiroidismo e hipercalcemia.
- a) Diga que tipo de calcificación patológica pudiera tener este paciente.  
b) ¿Cuál es su morfología?
9. Paciente con una TB pulmonar y presencia de lesiones caseosas con áreas de calcificación.
- a) ¿Qué tipo de calcificación patológica presenta este paciente y por qué?  
b) ¿Con qué otras localizaciones puede observarse esta?
10. Paciente que padece de anemia hemolítica con crisis frecuentes de hemólisis.
- a) ¿Qué trastorno del metabolismo puede presentar este paciente?  
b) Describa las alteraciones morfológicas y funcionales que ocasionan estas.
11. Paciente masculino con lesiones pigmentadas de la piel, hepatomegalia nodular y glucemia elevada en sangre.

- a) ¿Qué trastorno metabólico presenta este paciente? Defínelo.
- b) Describa las alteraciones morfológicas y funcionales que pueden observarse en este paciente.
12. Paciente de 50 años de edad que fallece por un IAM y presenta en la necropsia además del infarto una aterosclerosis complicada.
- a) Señale los factores de riesgo para esta enfermedad.
- b) Patogenia
- c) ¿Qué lesión la caracteriza?
- d) Describa los diferentes tipos de lesión aterosclerótica.
13. Paciente con hipertensión arterial mayor que 160-180 mm Hg la sistólica de varios años de evolución que no realiza bien el tratamiento que el médico de familia le indica.
- a) ¿Cree usted que pueda presentar lesión a nivel de los riñones?
- b) De ser su respuesta afirmativa descríbalas.
14. Paciente con hipertensión arterial mayor que 110 la diastólica mantenidas a pesar del tratamiento.
- a) ¿Cree usted que pueda presentar lesión a nivel de los riñones?
- b) De ser su respuesta afirmativa descríbalas.



## Capítulo 7

# TRASTORNOS CIRCULATORIOS

### Trastornos circulatorios debidos al paso de sustancias a través de la pared vascular

#### Edema

Es la acumulación anormal de líquido en espacios intercelulares de los tejidos o en las cavidades corporales.

Existen dos tipos principales de edema: inflamatorio, por aumento de la permeabilidad vascular y no inflamatorio causado por alteraciones de las fuerzas hemodinámicas a través de la pared capilar.

Trasudado: cuando la densidad del edema es inferior a 1 012 (líquido no inflamatorio); por ejemplo: insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

Exudado: cuando la densidad del edema es superior a 1 012 (líquido inflamatorio); por ejemplo: empiema.

Variedades de edema:

- Localizado:
  - Hidropericardio.
  - Hidrotórax.
  - Ascitis.
- Generalizado:
  - Anasarca tejido celular subcutáneo (TCS).

#### Patogenia

En el mecanismo biológico del control de la circulación de los líquidos entre la sangre y los tejidos, intervienen numerosos factores que se encuentran en constante intercambio.

Estos factores son:

- Los que conservan los líquidos dentro de los vasos.
- Los que lo desplazan hacia los tejidos o cavidades.
- Presión hidrostática de la sangre.
- Osmolaridad del líquido intersticial.
- Presión coloidosmótica de la sangre.
- Presión intersticial.

## Causas de edema

### Trastornos generales

Incremento de la presión hidrostática de la sangre:

- Alteración del retorno venoso:
  - Insuficiencia cardíaca congestiva: la presión venosa en la aurícula derecha aumenta, así como la presión venular capilar, lo que lleva a trasudación excesiva de líquido, también hay disminución de la filtración glomerular con retención de sal y agua que lleva a incremento del volumen sanguíneo.
  - Pericarditis constrictiva.
  - Cirrosis hepática.
  - Obstrucción por estrechamiento venoso: trombos, compresión extrínseca e inactividad de miembros inferiores.
- Dilatación arteriolar:
  - Calor.
  - Déficit neurohumoral o exceso.

Disminución de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemias):

- Glomerulopatías (incrementa la permeabilidad de la membrana en los glomérulos, lo que lleva a escape de albúmina en la orina).
- Cirrosis hepática.
- Desnutrición.
- Gastroenteropatía.

Retención de sodio (se incrementa la tensión osmótica del líquido intersticial):

- Ingestión excesiva de sal con función renal disminuida.
- Incremento de la reabsorción tubular de sodio:
  - Perfusión renal disminuida.
  - Incremento de la secreción de renina, angiotensina, aldosterona.

Obstrucción linfática:

- Inflamatoria.

- Neoplásico.
- Posquirúrgico.
- Posradiación.

### Trastornos locales

Incremento de la presión hidrostática de la sangre:

- Obstrucción venosa por compresión.
- Trombos.

Incremento de la permeabilidad vascular:

- Urticaria.
- Edema angioneurótico.

Obstrucción linfática:

- Traumatismos.
- Neoplasias.
- Tratamiento quirúrgico.
- Parasitismo (filaria).
- Tratamiento radiactivo.

### Morfología del edema

Depende de:

- Enfermedad de base.
- Tiempo de instauración.
- Tipo de tejido.

**Edema cardíaco.** Se aprecia en las porciones declives de pacientes ambulatorios (miembros inferiores) y en la porción sacra de los pacientes encamados, las áreas afectadas tienen color azulado.

**Edema renal.** Es de forma generalizado, con toma preferente de la cara y con color pálido.

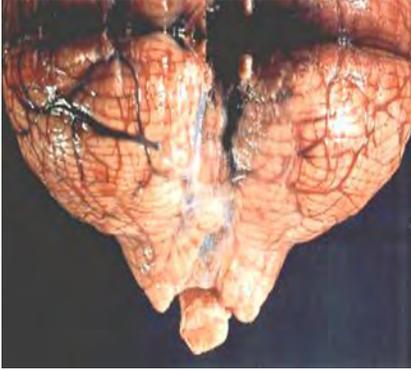
*Macrocópicamente.* Los órganos afectados tienen aumento de volumen, de peso, son pálidos, está distendida su cápsula y al corte dejan escapar líquido abundante.

*Microscópicamente.* Tienen un precipitado intersticial, granuloso, acidófilo entre los elementos celulares y las fibras.

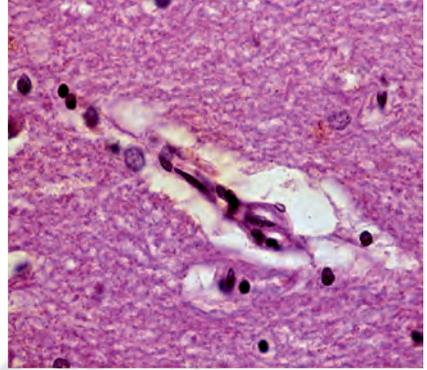
**Edema cerebral.** Se observa en hipertensión arterial, traumatismos, infecciones, obstrucciones venosas, neoplasias, etcétera.

El cerebro aumenta de peso, las cisuras y surcos se estrechan, las circunvoluciones se ensanchan y se aplanan en sitios de contacto con el cráneo. La sustancia blanca se aprecia blanda y gelatinosa, ensanchamiento de la capa periférica de la gris y los ventrículos se comprimen. A medida que el cerebro se expande, pueden producirse herniaciones cerebrales.

Microscópicamente se observa ensanchamiento del espacio interfibrilar del parénquima cerebral, la sustancia gris y blanca tienen aspecto laxo, hay tumefacción de neuronas y neuroglías, los espacios perivasculares (Virchow-Robin) se encuentran ensanchados, con un halo pálido alrededor de los vasos pequeños (Figs. 7.1 y 7.2).



**Fig. 7.1.** Edema cerebral. Herniación amigdalina.



**Fig. 7.2.** Edema cerebral. Espacios perivasculares ensanchados.

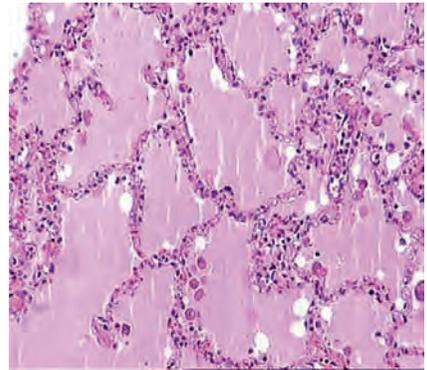
**Edema pulmonar.** Se observa en la Insuficiencia cardíaca, *shock*, infecciones, hipersensibilidad, enfermedades renales.

Los pulmones están húmedos, pesados, subcrepitantes, más notable en los lóbulos inferiores, cuando el proceso está más avanzado se afectan todos los lóbulos, tiene consistencia gelatinosa, como caucho, al corte escapa líquido sanguinolento espumoso por mezcla de sangre, aire y edema.

Microscópicamente hay precipitado de proteína coagulada, granular y rosada dentro de los alvéolos, congestión y dilatación de los capilares alveolares; con posterioridad se puede infectar y causar neumonía hipostática (Figs. 7.3 y 7.4).



**Fig. 7.3.** Edema pulmonar.



**Fig. 7.4.** Edema pulmonar.

## Hiperemia

Es el aumento de la sangre que ocasiona dilatación de los vasos microscópicamente de un tejido u órgano afectado y se traduce por un área de enrojecimiento en la zona lesionada.

### Variedades

**Activa.** La dilatación arterial o arteriolar causa incremento del flujo sanguíneo a los lechos capilares, con apertura de capilares inactivos y enrojecimiento de la zona. Se origina por mecanismos neurógenos simpáticos o por la liberación de sustancias vasoactivas.

Se ve en el ejercicio físico mantenido, estados inflamatorios locales, rubor, nerviosismo, etcétera.

**Pasiva (congestión).** Trastorno del drenaje venoso, con coloración azulada-rojiza en las partes afectadas por remanso de sangre venosa.

Puede ser generalizada, como en la insuficiencia cardíaca congestiva, o local como en coágulos y neoplasias. Cuando falla el ventrículo izquierdo hay congestión venosa pulmonar; cuando falla el ventrículo derecho hay congestión venosa de la gran circulación.

### Morfología

Los órganos aumentan de volumen, peso y consistencia, al corte sale sangre y edema, en la activa es de color rojo claro, en la pasiva es de color azuloso.

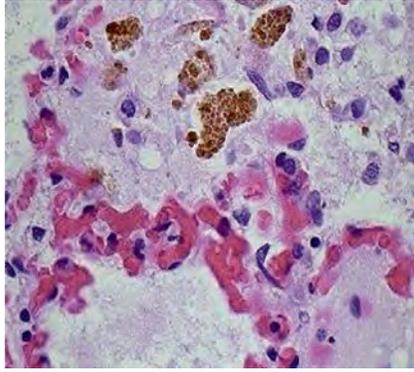
La hiperemia pasiva afecta a los pulmones, hígado y bazo y se ve de forma importante en la estenosis mitral.

**Pulmones.** Están aumentados de peso, tienen color pardo anaranjado, como el color de las hojas secas.

Microscópicamente los capilares están dilatados, llenos de sangre, a veces tortuosos con aneurismas, hay hemorragias intraalveolares, macrófagos cargados de hemosiderina (células cardíacas), pueden destruirse los tabiques interalveolares y con el tiempo en los pulmones los tabiques ensanchados se fibrosan.

La hipertensión pulmonar prolongada puede causar el engrosamiento progresivo de las paredes arteriales y arteriolas dando hipertensión pulmonar (Fig. 7.5).

**Hígado.** La congestión pasiva crónica se observa en la insuficiencia cardíaca derecha, en la obstrucción de la vena cava inferior (muy raro) o de las venas suprahepáticas. Macroscópicamente, el hígado se ve aumentado de volumen, de color pardo-rojizo, sobresalen las venas centrolobulillares, de color azuloso, alrededor de ella se ve un área amarillenta que le da un aspecto de nuez moscada.

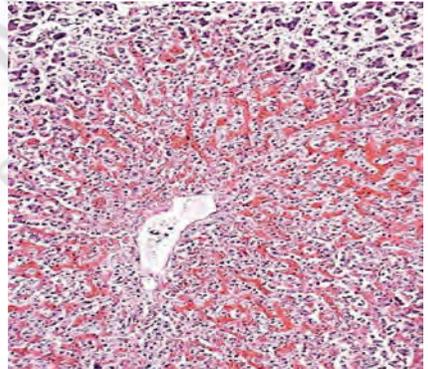


**Fig. 7.5.** Estasis pasivo crónico pulmonar.

Microscópicamente se observan las venas centrales y las sinusoides vasculares de las regiones centrolobulillares, distendidos por la sangre, atrofia del parénquima hepático por hipoxia crónica, que puede llevar a la necrosis hepática centrolobulillar en un proceso severo. Los hepatocitos de la periferia, que sufren menos hipoxia presentan degeneración grasa (Figs. 7.6 y 7.7).



**Fig. 7.6.** Hígado en nuez moscada.



**Fig. 7.7.** Distensión y congestión de sinusoides alrededor de la vena centrolubulillar.

## Hemorragia

Es la salida de sangre del interior de los vasos hacia los tejidos, cavidades corporales o exterior del organismo.

Variedades:

- Petequias: lesiones de pequeño tamaño (1-2 mm), como cabezas de alfiler, en piel, mucosas y superficies serosas (Fig. 7.8).
- Púrpuras: lesiones de un tamaño igual o mayor que 3 mm (Fig. 7.9).
- Equimosis: lesiones subcutáneas mayores de 1 a 2 cm, manchas más extensas (Fig. 7.10).
- Hematoma: cúmulo de sangre dentro del tejido y origina coágulos.

- Hemotórax: presencia de sangre en la cavidad pleural.
  - Hemopericardio: presencia de sangre en la cavidad pericárdica (Fig. 7.11).
  - Hemoperitoneo: presencia de sangre en la cavidad abdominal.
- Patogenia:
- Traumatismo con lesión de las paredes vasculares.
  - Neoplasia.
  - Infecciones (TB).
  - Aneurismas arteriales.
  - Aterosclerosis.
  - Diátesis hemorrágica (alterados los componentes de la sangre).
  - Síndromes purpúricos.
  - Hemofilia.

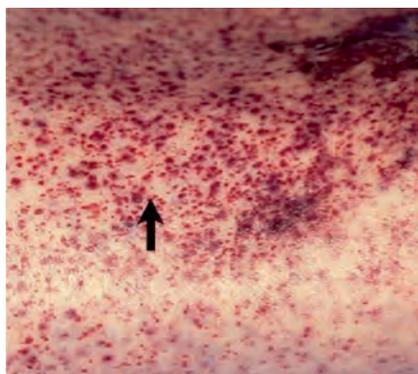


Fig. 7.8. Petequias.



Fig. 7.9. Púrpuras.



Fig. 7.10. Equimosis.

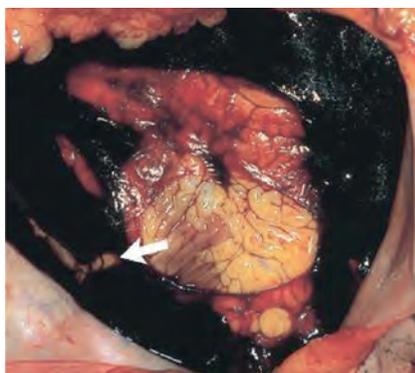


Fig. 7.11. Hemopericardio.

### Importancia clínica

Depende del volumen de la sangre perdida, de la rapidez con que escapa la sangre y del sitio de la hemorragia.

## Trastornos circulatorios debidos a obstrucción de la luz vascular

### Trombosis

Es el proceso de formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas, a base de los constituyentes de la sangre. Proceso patológico producido por la formación de una masa de sangre coagulada dentro del árbol vascular no interrumpido; representa una extensión patológica de la homeostasis normal.

Trombo: masa coagulada.

Patogenia:

- Trastornos de los mecanismos homeostáticos.
- Lesionan un órgano o tejido cualquiera.
- Formación del trombo.
- Oclusión parcial o completa de un vaso.
- Atrofia isquémica o necrosis focal o total del tejido lesionado (infarto); por ejemplo: infarto del miocardio, enfermedades cerebrovasculares.

### Factores que favorecen la formación del trombo

**Cambios en las paredes vasculares (alteraciones endoteliales).** Se observa más en los trombos arteriales y en el corazón. Infarto del miocardio, vasculitis, valvulitis, aterosclerosis, hipertensión arterial (Figs. 7.12 y 13):

- Enfermedad vascular.
- Lesiones del endotelio.
- Colágena expuesta.
- Aglutinación de plaquetas.
- Fenómenos de coagulación.
- Mediadores químicos aumentan la permeabilidad del endotelio y exponen la colágena.

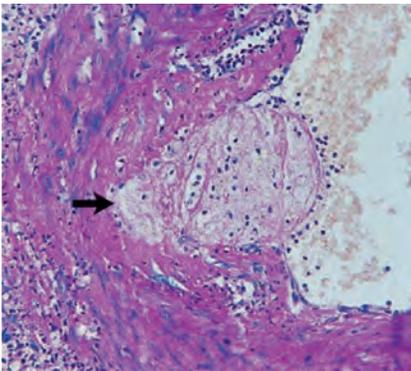


Fig. 7.12. Trombosis en defecto endotelial.

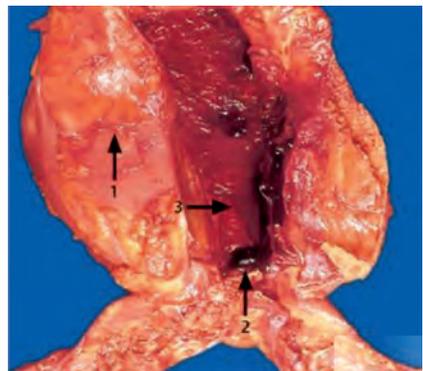


Fig. 7.13. Trombo mural.

**Trastornos en la evolución de la sangre (turbulencia y estasis).** Se observa en trombosis arterial y cardíaca la turbulencia y en trombosis venosa el estasis. Producen contracorrientes y bolsas de estancamiento de sangre.

- Impide la dilución y aclaramiento de los factores de la coagulación por el hígado y el sistema retículo endotelial o sistema monocítico fagocítico: SMF.
- Se rompe el flujo laminar y las plaquetas entran en contacto con el endotelio.
- La turbulencia lesiona el endotelio y los elementos de la sangre.

**Alteraciones de la sangre (hipercoagulabilidad).** Se observa en trastornos genéticos y adquiridos como encamamiento, infarto del miocardio, quemaduras, neoplasias, fracturas, coagulación intravascular diseminada (CID) y anticonceptivos.

En general hay:

- Incremento del número de las plaquetas
- Incremento de la adhesividad plaquetaria.
- Incremento de los factores VII y VIII.
- Disminución de la actividad fibrinolítica.

## Morfología

**Trombo.** Masa aglutinada de glóbulos rojos, leucocitos granulosos, plaquetas y fibrina.

Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular, de forma y tamaños variables. Cuando se forman en el corazón o en la aorta presentan las líneas de Zahn (capas de plaquetas más pálidas con algo de fibrina y capas de eritrocitos) (Figs. 7.14 y 7.15).



**Fig. 7.14.** Trombo organizado.



**Fig. 7.15.** Líneas de Zahn.

*Trombos murales.* Son los trombos sobrepuestos a una pared de una estructura subyacente, se originan en las amplias luces.

Las diferencias entre los trombos arterial y venoso se muestran en las figuras 7.16 y 7.17, y se presentan además en la tabla 7.1.



**Fig. 7.16.** Trombo arterial.



**Fig. 7.17.** Trombo venoso.

**Tabla 7.1.** Diferencias entre el trombo arterial y el trombo venoso

Trombo arterial	Trombo venoso
Crecimiento retrógrado	Crecimiento hacia el corazón
Blanco	Rojos
Masas grises, muy adheridas	Masas rojizas, adheridas
Friables	Gelatinosas
Secos	Húmedas
Habitualmente oclusivos	Siempre son oclusivos
Capas de fibrina y plaquetas	Parecidos a trombos posmortem, pero tienen alguna fibrina
	Tiende a fragmentarse y formar émbolos

Ejemplos:

Trombosis venosas: congestión y edema en zonas declives, úlceras varicosas, tromboembolia pulmonar.

Trombosis arterial: infarto del miocardio y cerebral.

Evolución del trombo:

- Propagarse e incrementar el volumen.
- Obstrucción del vaso.
- Émbolo.
- Destruído por acción fibrinolítica.
- Organización.

Resumen de los acontecimientos:

- El trombo actúa como un cuerpo extraño en el vaso.
- Aparece inflamación aguda.

- Actúan enzimas lisosómicas.
- Reblandecimiento puriforme del trombo.
- Reparación en el trombo.
- Fijación del trombo.
- Organización del trombo.
- Tunelización del trombo. Fibrosis de la pared.
- Engrosamiento de la pared del vaso.

## Embolia

Es la masa intravascular (sólida, gaseosa, o cuerpo extraño) transportado por el torrente sanguíneo hacia zonas lejos de su origen.

### Caracteres generales

La mayoría proviene de trombos (99 %), de ventrículo izquierdo (infarto del miocardio), aurículas (cardiopatías reumáticas), posterior a cirugía, placas de ateromas, etcétera.

Pueden ser venosos o arteriales (enfermedades del corazón o de las grandes arterias).

Circulan por las arterias y donde la luz es menor que el trombo las ocluyen: cerebro, miembros inferiores, bazo, riñones y posteriormente causan infarto con necrosis de los tejidos.

Tipos de embolia según su naturaleza:

- Aérea.
- Grasa.
- Cuerpo extraño.
- Parasitaria.
- Líquido amniótico.
- Bacterianas.
- Tumorales.
- Pulmonar.
- De la gran circulación.

**Embolia pulmonar.** Es la más frecuente y de mayor mortalidad, causa alrededor de 200 000 muertes por año en los EE.UU.

Se observa en pacientes encamados, quemados, traumatismos, fracturas y operados; el 95 % provienen de los miembros inferiores y de las venas de la pelvis en segundo lugar.

Los émbolos desprendidos van a la aurícula derecha, de ahí al ventrículo derecho y finalmente a las arterias pulmonares.

Dependen del volumen del vaso ocluido y del estado del sistema cardiovascular, pueden ser causas de muerte súbita o pueden dar infarto si son menores y si no hay buena circulación colateral bronquial; no siempre son sinónimos de infarto (Figs. 7.18 y 7.19).



**Fig. 7.18.** Tromboembolia pulmonar.



**Fig. 7.19.** Tromboembolia pulmonar en "silla de montar".

Evolución:

- Fibrinólisis: 70 %.
- Infarto: 15 %.
- Hipertensión pulmonar: 5 %.
- Muerte: 10 %.

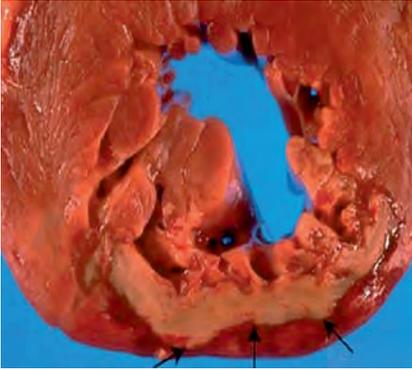
Pueden ser:

- Émbolos voluminosos ("silla de montar" en ramas gruesas): causan muerte súbita sin infarto.
- Émbolos pequeños en la periferia que pueden o no dar infartos:
  - Circulación cardiovascular suficiente: las arterias bronquiales mantienen el parénquima y continúan sufriendo la sangre, por lo que hay hemorragia, sin infarto.
  - Circulación cardiovascular insuficiente: en las cardiopatías o enfermedades pulmonares que no hay riego adecuado de sangre, aparecen hemorragia e infarto.

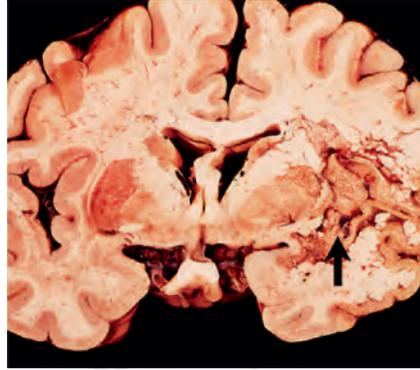
**Embolia de la gran circulación.** Se puede ver en:

- Trombos de ventrículo izquierdo en el infarto del miocardio, miocardiopatías, aterosclerosis, aneurismas, etc. (80 %) (ver Fig. 7.13).
- Trombos de aurícula izquierda en la cardiopatía reumática, posterior a cirugía cardíaca (20 %).

Por ejemplo: las placas de ateromas de la aorta pueden desprender fragmentos que viajan a miembros inferiores (75 %), cerebro, bazo y riñones (10 % respectivamente), miembros superiores (8 %) y casi siempre ocasionan infartos (Figs. 7.20 y 7.21).



**Fig. 7.20.** Infarto del miocardio.



**Fig. 7.21.** Infarto cerebral.

**Embolia aérea.** Ocasionada por la entrada de burbujas de aire o de gas específico (principalmente nitrógeno) a la gran circulación, que pasan a los pulmones (al menos 100 mL) y que ocasionan obstrucción del flujo sanguíneo. Se puede originar durante las intervenciones obstétricas, traumatismos torácicos y en la enfermedad de descompresión o de los buzos (en que existen mayores cantidades de gases durante la inmersión, particularmente nitrógeno, están disueltos y si se origina ascenso rápido el nitrógeno se desprende de los tejidos y el que está disuelto en la sangre forma burbujas).

Por lo general se origina en el músculo esquelético y tejidos articulares produciendo dolor. Pueden causar isquemia localizada en cerebro y corazón. En los pulmones hay edema, hemorragia y atelectasia. El tratamiento es en una cámara hiperbárica con oxígeno a mayor presión para poder redissolver el gas.

**Embolia amniótica.** Se observa en 1 de cada 50 000 partos y el 80 % causan mortalidad. Puede producirse en complicaciones graves del parto, cuando por causas de contracciones uterinas severas ocurre la apertura de senos venosos y hay paso de líquido amniótico y su contenido a la circulación materna, por lo que se observan células epiteliales escamosas de la piel fetal, lanugo, grasa del vérmix caseoso, mucus del aparato digestivo y respiratorio y elementos sólidos del feto a los vasos pulmonares y capilares alveolares de la madre, hay liberación de tromboplastina y ocurre coagulación intravascular diseminada (CID) en el 50 % de los casos; hay también edema pulmonar intenso y lesión alveolar difusa. Tiene un comienzo súbito, con disnea brusca, cianosis, hipotensión, *shock*, convulsiones y coma (Fig. 7.22).

**Embolia grasa.** Se puede observar glóbulos microscópicos de grasa después de una fractura ósea de un hueso largo con salida de médula ósea, también en quemaduras o traumatismos extensos de tejidos blandos. La grasa se libera al lesionarse la médula ósea o el tejido adiposo y penetra en la circulación al romperse las sinusoides de los vasos medulares o las vénulas de otros tejidos.

El síndrome de la embolia grasa aparece de 2 a 3 días después del traumatismo y comienza, de manera brusca, con taquipnea, disnea y taquicardia, ya que los glóbulos de grasa van a la microcirculación de los pulmones y también existen síntomas neurológicos como irritabilidad, inquietud o puede llegar al coma.

En su forma plenamente desarrollada es mortal en el 10 % de los casos. En la patogenia de este síndrome intervienen dos factores: la obstrucción mecánica y la lesión bioquímica por la acción de los ácidos grasos sobre el endotelio.

Para la observación al microscopio se necesita efectuar procesamiento por congelación a los fragmentos y realizar técnicas especiales para colorear la grasa en el interior de los vasos (*oil red*, Sudán, etc.) (Fig. 7.23).

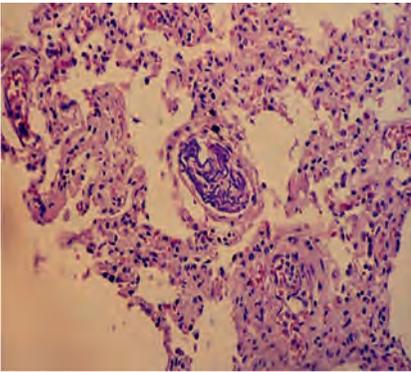


Fig. 7.22. Embolia de líquido amniótico.

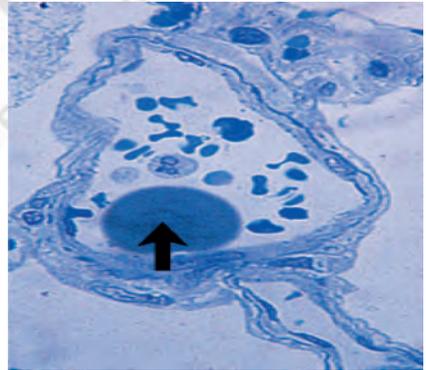


Fig. 7.23. Embolia grasa.

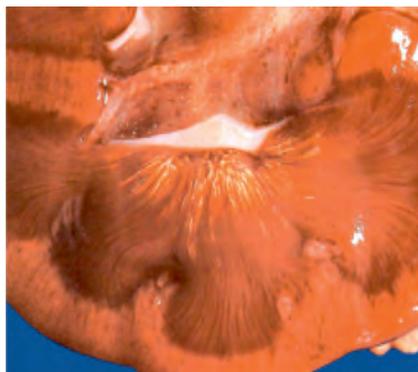
## Infarto

Es la zona localizada de necrosis isquémica en un órgano o tejido por oclusión de su riego arterial o venoso. No siempre hay infarto y a veces no siempre hay oclusión total del vaso.

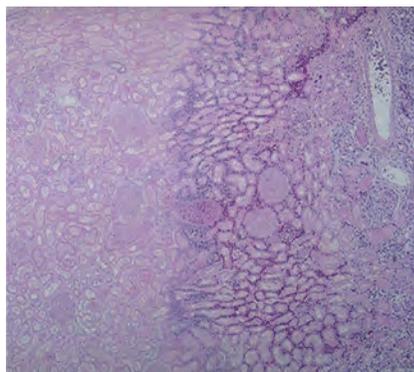
## Tipos

**Anémico o blanco.** Oclusión arterial en tejidos sólidos. Los infartos arteriales son primero hemorrágicos en los órganos sólidos, donde la consistencia de los

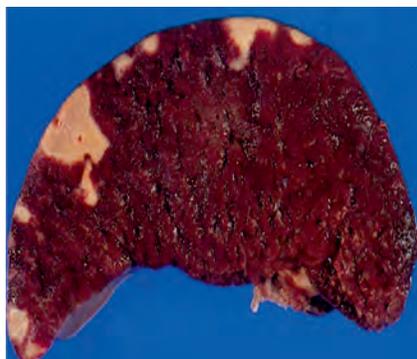
tejidos reduce la intensidad de la hemorragia y después de 24 a 48 h se tornan pálidos. A las pocas horas, se inicia reacción inflamatoria aguda, en los bordes del infarto, que queda bien definida en 1 a 2 días. Se observa en el corazón, riñón, bazo, etc. (Figs. 7.24-7.26).



**Fig. 7.24.** Infarto renal anémico.



**Fig. 7.25.** Imagen "en fantasma" (infarto renal).



**Fig. 7.26.** Infarto esplénico anémico.

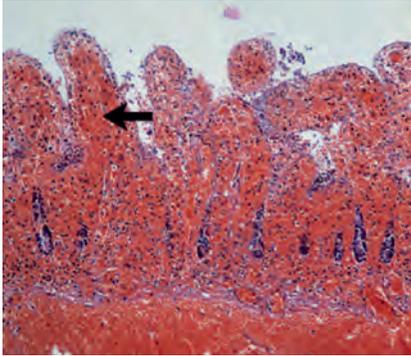
**Hemorrágico o rojo.** Oclusión venosa (torsión del ovario), tejidos laxos (pulmón), tejidos con doble circulación (pulmón, intestino delgado), tejidos que han tenido congestión previa por retorno venoso lento y al restablecerse el riego sanguíneo en sitios sometidos a oclusión anterior.

Los infartos venosos de testículos y ovarios son hemorrágicos y los de tejido laxo como los pulmones, aunque las oclusiones sean arteriales (Fig. 7.27-7.29).

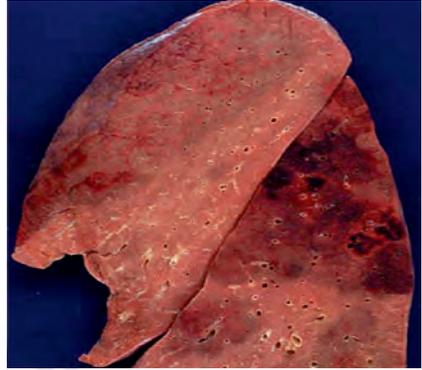
## Morfología

Tiene forma cuneiforme (cuña), vértice hacia el sitio de origen, la base hacia la periferia del órgano, bordes hiperémicos, que pueden ser irregulares, de

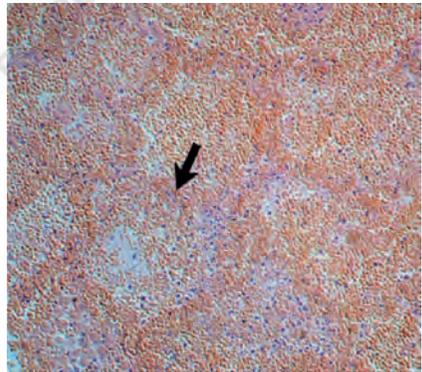
acuerdo con la zona irrigada por los vasos próximos, con el tiempo los bordes se delimitan mejor. A las 24 h están bien delimitados, color intenso; a los pocos días se ve blanco amarillento los pálidos y rojo oscuros los hemorrágicos (ver Figs. 7.20, 7.24, 7.26 y 7.28). Microscópicamente hay necrosis de coagulación. El infarto lleva respuesta inflamatoria inmediata y posteriormente reparación.



**Fig. 7.27.** Infarto intestinal hemorrágico.



**Fig. 7.28.** Infarto pulmonar hemorrágico.



**Fig. 7.29.** Vista microscópica de infarto pulmonar hemorrágico.

Si conlleva a la muerte súbita del paciente no se observa lesión porque no hay tiempo suficiente para establecerse esta.

## Isquemia

Forma más frecuente de lesión celular en medicina inducida por la falta de oxígeno debido a la pérdida del aporte sanguíneo por alteraciones del flujo arterial o reducción del drenaje venoso en un tejido.

En la hipoxia continua la producción de energía glucolítica está afectada y por tanto también la respiración oxidativa aerobia.

La isquemia compromete el aporte de sustratos para la glucólisis, en los tejidos isquémicos se interrumpe la producción de energía de origen anaeróbico; además, tiende a lesionar los tejidos con mayor rapidez que la hipoxia.

### **Tipos de isquemia según su intensidad y duración**

#### **Lesión isquémica reversible:**

- Pérdida de la fosforilación oxidativa y disminución en la producción de ATP.
- Disminución de actividad de la bomba de sodio, se acumula sodio, sale potasio produciendo tumefacción celular y dilatación del retículo endoplásmico.
- Incremento de glucólisis anaerobia: el monofosfato de adenosina estimula las enzimas fosfofructocinasa y fosforilasa.
- Se agotan las reservas de glucógeno, la glucólisis acumula ácido láctico y fosfatos inorgánicos disminuyendo el pH.
- Reducción de la síntesis de proteína por desprendimiento de ribosomas del RER.
- Se dispersa el citoesqueleto y se forman vesículas en la superficie celular.
- Figuras de mielina (de membranas plasmáticas y organelos).

*Morfología.* Mitocondrias hinchadas, retículo endoplásmico dilatado y células hinchadas.

#### **Lesión isquémica irreversible:**

- Alteraciones del citoesqueleto.
- Pérdida de los fosfolípidos de membranas.
- Especies reactivas de oxígeno.
- Productos de fragmentación de los lípidos.
- Pérdida de aminoácidos intracelulares.

*Morfología.* Intensa tumefacción de las mitocondrias, lesión extensa de las membranas plasmáticas e hinchazón de los lisosomas.

Factores que modifican la gravedad de la isquemia, reperfusión:

- Aumenta generación de radicales libres de oxígenos (células parenquimatosas, endoteliales y leucocitos) mitocondrias lesionadas.
- Las especies reactivas de oxígeno incrementan las alteraciones de permeabilidad mitocondrial.
- Producción de citosina y aumento de la expresión de moléculas de adhesión por células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas aumentando los PMN que ocasionan una lesión adicional.

Factores que condicionan la gravedad de la lesión resultante de una oclusión vascular:

- Estado general de la sangre y sistema cardiovascular: disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, o velocidad y volumen del riego de los tejidos. Se ve en la drepanocitemia y aterosclerosis.

- Tipo anatómico de riego arterial:
  - Doble riego arterial: pulmones, hígado.
  - Sistema arterial paralelo: cubital-radial y cerebro.
  - Riego arterial único con anastomosis: intestino.
  - Riego arterial único sin anastomosis: riñón.
- Ritmo de desarrollo de la oclusión:
  - Las oclusiones lentas se toleran mejor, pues dan tiempo a actuar la circulación colateral.
- Vulnerabilidad del tejido para la isquemia:
  - El tejido cerebral es muy sensible y los tejidos mesenquimatosos muy resistentes.

## Trastornos circulatorios generales

### Coagulación intravascular diseminada

Es un proceso trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico que aparece complicando secundariamente a diversas enfermedades. Se caracteriza por activación de la cascada de la coagulación dando lugar a la formación de microtrombos en la microcirculación de todo el cuerpo, pero que adopta con frecuencia una distribución desigual y caprichosa. Estos trombos están formados principalmente por cúmulos de plaquetas y fibrina.

Como consecuencia de la diátesis trombótica hay consumo de plaquetas, fibrina y factores de coagulación, seguidamente se activan los mecanismos fibrinolíticos.

Patogenia:

- Complicaciones obstétricas (desprendimiento prematuro de la placenta, feto muerto retenido, embolia de líquido amniótico).
- Transfusiones de sangre incompatible.
- Crisis hemolítica aguda.
- Infecciones bacterianas.
- Quemaduras.
- Traumatismos extensos.
- Circulación extracorpórea.
- Cáncer avanzado.
- Reacciones inmunológicas.

En la coagulación intravascular diseminada (CID) se origina lo siguiente:

- Deficiencia de los factores de la coagulación (principalmente fibrinógeno).
- Trombocitopenia.
- Aparición de anticoagulantes en la circulación.

- Fibrinólisis excesiva.
- Tendencia hemorrágica anormal.

Se produce una diátesis hemorrágica; se origina una utilización rápida o sobreutilización de los factores de la coagulación, incluidas plaquetas, lo que ocasiona deficiencias de estos en la circulación y al mismo tiempo se activa el sistema fibrinolítico, lo cual contribuye aun más a la tendencia hemorrágica. No se considera una entidad patológica neta, sino una reacción fisiopatológica a diversos trastornos subyacentes, los cuales guardan relación con uno o varios de los factores siguientes:

- Liberación de tromboplastina hística, que activa el mecanismo extrínseco de la coagulación.
- Activación del mecanismo intrínseco de la coagulación (daño endotelial).
- Depleción de los inhibidores de la coagulación sanguínea que se presentan en estado normal.
- Trastornos de los mecanismos de depuración en el sistema fagocítico monocítico en el hígado, en relación con los factores activados de la coagulación.
- Lentitud importante del flujo sanguíneo.

Independientemente de las causas clínicas que originan la CID, esta presenta tres consecuencias:

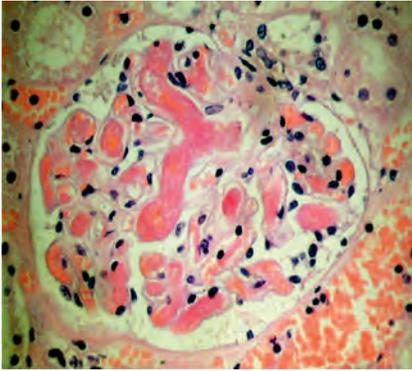
1. La formación diseminada de microtrombos en capilares y conductos vasculares de pequeño calibre que ocasiona isquemia en los tejidos y órganos.
2. Los microtrombos constituyen un mecanismo patogénico para la hemólisis de los glóbulos rojos que causa anemia hemolítica microangiopática.
3. Puede sobrevenir diátesis hemorrágica.

## **Morfología**

Prácticamente en todos los órganos aparecen trombos localizados en los capilares de la microcirculación, siendo los más frecuentes: riñón, pulmones, testículos, corazón, suprarrenales (síndrome de Waterhouse-Friederichsen en la meningococemia), SNC, bazo, glándulas endocrinas (infarto súbito del lóbulo anterior de la hipófisis: necrosis hipofisaria post parto de Sheehan). Se acompaña de hemorragias o infarto que destruyen áreas importantes de órganos vitales (Figs. 7.30-7.33).

Evolución:

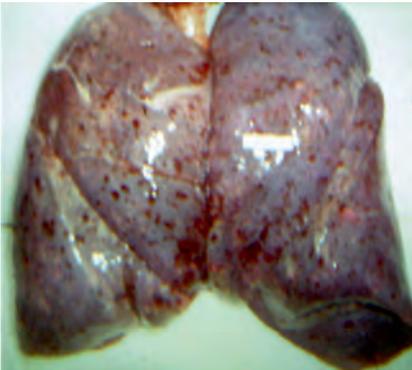
- Curación rápida con recuperación plena.
- Secuelas: curación, muerte, lesiones permanentes.
- Muerte.



**Fig. 7.30.** Trombos en los capilares glomerulares en coagulación intravascular diseminada.



**Fig. 7.31.** Coagulación intravascular diseminada renal.



**Fig. 7.32.** Coagulación intravascular diseminada pulmonar.



**Fig. 7.33.** Hemorragia suprarenal en la meningococemia: síndrome de Waterhouse-Friederichsen.

## Shock

Es el estado de insuficiencia circulatoria hemodinámica que ocasiona riego sanguíneo insuficiente en los tejidos, con un aporte o utilización inadecuada de oxígeno por las células.

También se considera un estado de hipoperfusión generalizada, causado por disminución del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo circulatorio eficaz. Hipotensión, disminución de la perfusión hística, hipoxia celular irreversible y a veces la muerte del paciente.

Se caracteriza por desproporción en el volumen de sangre circulante y el volumen del sistema circulatorio que necesita moverse, o sea que el volumen de sangre adecuado circulante no se mantiene.

Causas:

- Hemorragias graves.
- Traumatismos.
- Quemaduras.
- Infarto del miocardio.
- Taponamiento cardíaco.
- Embolia pulmonar masiva.
- Infecciones bacterianas no controladas.

Síntomas clínicos:

- Hipotensión arterial.
- Pulso débil.
- Piel fría y húmeda.
- Taquicardia.
- Alteraciones de la respiración y el sensorio.
- Cianosis.
- Oliguria.

Clasificación:

1. Hemorrágico o hipovolémico por pérdida de sangre, líquido (vómitos, diarreas), quemaduras.
2. Quemaduras.
3. Traumático.
4. Quirúrgico.
5. Cardiogénico.
6. Séptico (bacterias gramnegativas).

Clasificación según Robbins:

- Cardiogénico (infarto del miocardio, tromboembolia pulmonar).
- Hipovolémico (hemorragias, quemaduras).
- Estancamiento de la sangre periférica (infecciones bacterianas, neuropatías).
- Otras (anafiláctico, coagulación intravascular diseminada).

## Estadios del shock

Es un trastorno progresivo que puede causar la muerte y tiende a evolucionar en tres etapas:

1. Fase inicial no progresiva: se activan mecanismos compensatorios reflejos y se preserva la perfusión de órganos vitales (taquicardia, vasoconstricción periférica y conservación de líquido por el riñón).
2. Fase progresiva: se caracteriza por hipoperfusión hística y comienzo de desequilibrios circulatorios y metabólicos cada vez mayores (los órganos

vitales sufren hipoxia, hay glucólisis anaerobia y acidosis láctica, las arteriolas se dilatan dando remanso periférico, confusión y la diuresis comienza a disminuir).

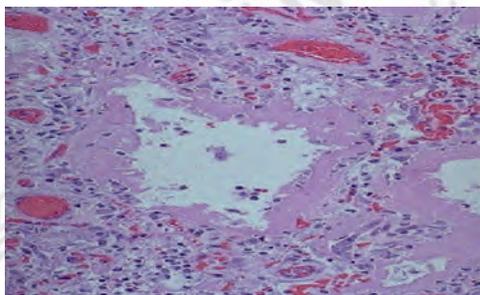
3. Fase irreversible: se inicia cuando la lesión celular e hística es tan grave, que aun cuando se corrige los trastornos hemodinámicas, la supervivencia no es posible (fracaso renal completo por necrosis tubular aguda).

## Morfología

**Pulmones.** De *shock* o del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) o lesión alveolar difusa o edema pulmonar de permeabilidad.

*Macroscópicamente.* Pulmones pesados, duros, rojos, pastosos y sin aire.

*Microscópicamente.* Existe congestión vascular, edema intraalveolar e intersticial y también inflamación. Además de la congestión y el edema, hay depósito de fibrina y las paredes alveolares están recubiertas por membranas hialinas, las células tipo II experimentan proliferación, puede haber fibrosis intraalveolar si el paciente no fallece (Fig. 7.34).



**Fig. 7.34.** Membranas hialinas en el *shock*.

**Riñones.** Son unos de los más afectados, con necrosis tubular aguda.

*Macroscópicamente.* Riñones aumentados de volumen, pálidos, con la corteza ensanchada, las pirámides cianóticas y congestionadas, de color rojo-púrpura.

*Microscópicamente.* Se afectan las luces de los túbulos contorneados proximales (TCP), las células se ven hinchadas con cambios grasos y vacuolización hídrica. La necrosis comienza focal en los TCP, se extiende a las ramas ascendentes del asa de Henle, en las zona necróticas los túbulos están dilatados con pérdida de microvellosidades, células descamadas en la luz (tubulonecrosis), puede haber destrucción de la membrana basal (tubulorrexis), hay cilindros hialinos eosinófilos y granulados, pigmentos en los túbulos distales y colectores (glucoproteína urinaria), hay edema intersticial, leucocitos en los vasos rectos y glomérulos intactos. Si el paciente sobrevive al quinto o sexto días se reinicia la actividad de recuperación por regeneración epitelial (Figs. 7.35 y 7.36).

Cuando la necrosis tubular es de etiología hipóxica o isquémica la lesión de los túbulos proximales es en parche o focal, cuando la necrosis es de etiología tóxica la lesión es difusa, en ambas existe la lesión del asa de Henle (Figs. 7.37 y 7.38).

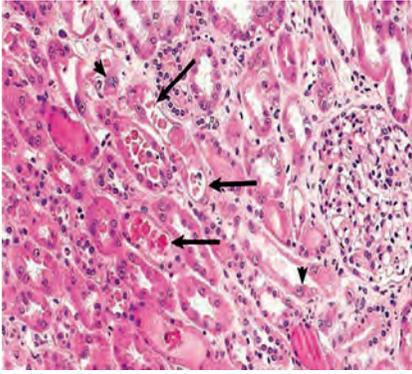


Fig. 7.35. Necrosis tubular aguda causada por el shock.

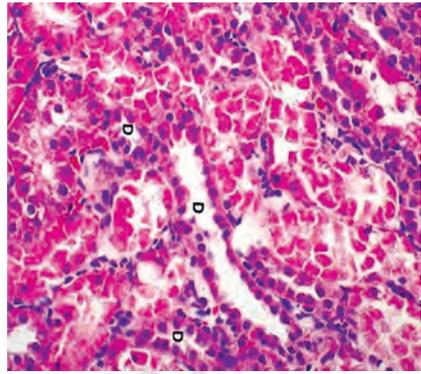


Fig. 7.36. Necrosis tubular aguda por toxina.

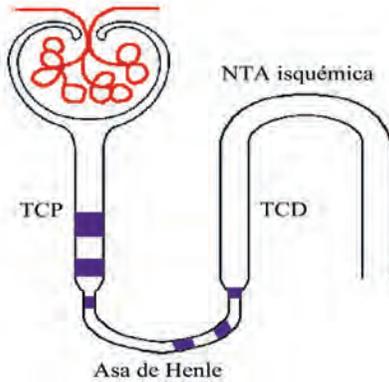


Fig. 7.37. Necrosis tubular aguda de tipo hipóxico.

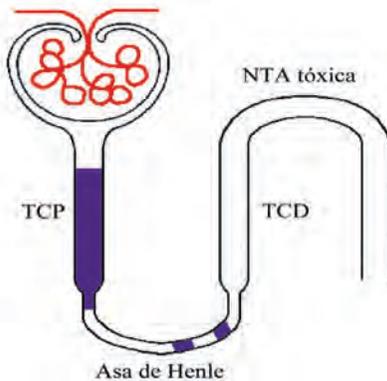
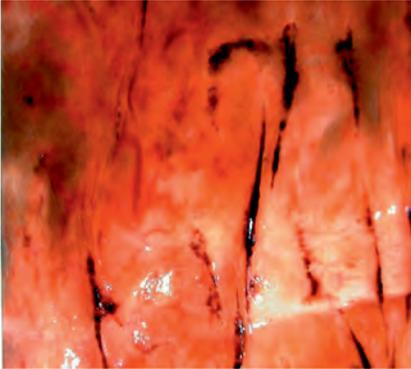


Fig. 7.38. Necrosis tubular aguda de tipo tóxico.

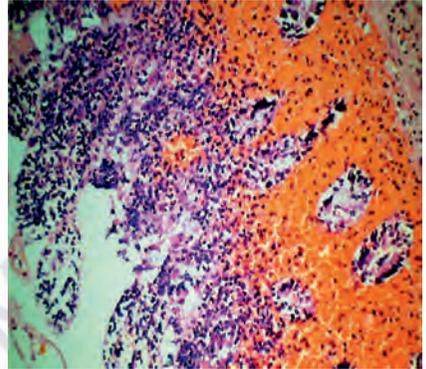
**Encéfalo (encefalopatía isquémica).** Edema con tumefacción de neuronas, después de 24 h de evolución se afecta el sector Sommer en el hipocampo y las células de Purkinge del cerebelo, hay infarto lineal parasagital occipital lateral (Fig. 7.39).

**Tubo digestivo.** Hemorragias dispersas en la mucosa o submucosa y zonas de necrosis, gastroenteropatía hemorrágica (Fig. 7.40).

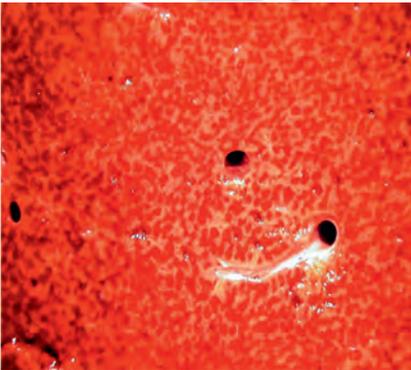
**Hígado.** Acumulación grasa en hepatocitos, puede haber necrosis central hemorrágica (Figs. 7.41 y 7.42).



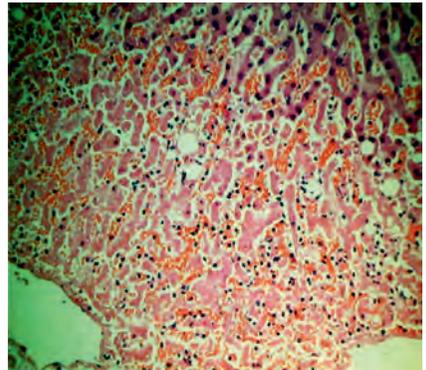
**Fig. 7.39.** Infartos lineares en la encefalopatía hipóxica.



**Fig. 7.40.** Enteropatía hemorrágica.



**Fig. 7.41.** Necrosis central hemorrágica en el *shock*.



**Fig. 7.42.** Imagen microscópica de la necrosis central hemorrágica en el *shock*.

**Suprarrenales.** Desaparición focal de lípidos dentro de las células corticales, que le dan aspecto de células compactas, necrosis aislada que originan cavidades aisladas o seudotúbulos.

**Corazón.** Edema, cambios grasos, hemorragias y necrosis subepicárdicas y subendocárdicas, lesión zonal (lista en bandas transversales opacas).

**Piel.** Eritema por vasculitis severa.

Evolución:

- Curación.
- Secuelas.
- Muerte.

## Daño multiorgánico

Se aplicó la definición del daño multiorgánico (DMO) al conjunto de trastornos morfológicos frecuentes en pacientes críticos, asociado a diversos factores causales y, por tanto, vinculado a cualquier especialidad médica, edad o sexo, donde primordialmente ocurre un daño inmunológico que se concatena con un daño sistémico, y que de acuerdo con su intensidad puede evolucionar hacia la muerte inmediata, regresar o manifestarse evolutivamente con un síndrome de daño multiorgánico (SDMO).

La presencia del DMO no tiene que ser necesariamente causa de muerte. Este puede incluirse como otro diagnóstico. El DMO puede manifestarse de inmediato y provocar la muerte del paciente o puede ser menos severo y regresar espontánea o terapéuticamente. Estas dos posibilidades generalmente no dan lugar a manifestaciones clínicas de SDMO o son muy discretas. La tercera posibilidad es cuando estas se presentan de modo evidente y permiten el diagnóstico del SDMO. En este caso la mayor parte de los pacientes mueren y solo una minoría logra sobrevivir cuando los cuidados intensivos son eficaces, y adecuada la respuesta del organismo.

El SDMO es un síndrome, el conjunto de síntomas y signos, las alteraciones funcionales en un paciente.

El DMO son las alteraciones morfológicas, estructurales, que se diagnostican mediante la autopsia cuando están o estuvieron presentes los factores causales que explican la evolución del paciente fallecido. El diagnóstico del SDMO es premortem y lo realiza el médico asistencial, quien recoge los elementos clínicos y humorales y el del DMO *posmortem*, que lo realiza un patólogo con las técnicas convencionales que realiza en la necropsia.

## Patogenia

Los requisitos seguidos para el diagnóstico del DMO son: La presencia de un factor causal y tres o más órganos afectados por las manifestaciones que se muestran en la Tabla siguiente. Las variables estudiadas para llegar a estas conclusiones fueron: sexo, edad, especialidades de egreso, estadía hospitalaria, causas de muerte, manifestaciones y órganos más afectados (Tabla 7.2).

Resumen del daño multiorgánico:

- Cuando un factor causal desata en el organismo una respuesta inmediata, fundamentalmente inmunológica que se hace sistémica y da lugar a productos

tóxicos que ocasionan principalmente lesiones endoteliales y anóxicas en diversos órganos, se está en presencia de un DMO.

- Es válido el diagnóstico de DMO cuando están presentes un factor causal y tres o más órganos con manifestaciones del DMO.
- El DMO, de acuerdo con su magnitud, puede producir la muerte inmediata, la regresión espontánea o terapéutica, o manifestarse clínicamente como un SDMO.

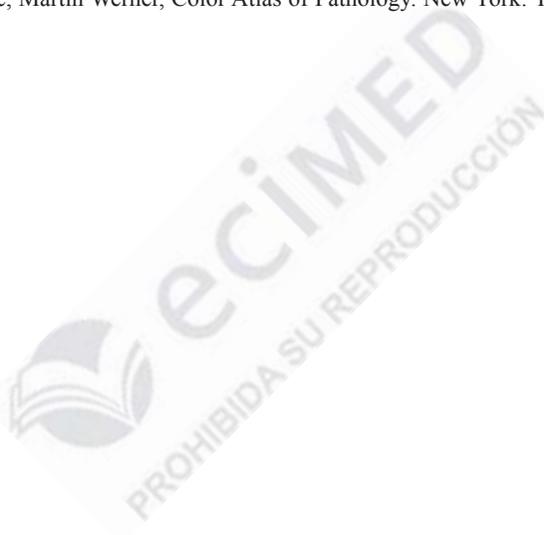
**Tabla 7.2.** Manifestaciones en los órganos afectados por el daño multiorgánico

Manifestaciones	Órganos afectados
Disreactividad del tejido linfoide	Bazo, ganglio, hígado, etc.
Edema pulmonar de permeabilidad	Pulmón
Edema pulmonar neurogénico	Pulmón
Edema pulmonar mixto	Pulmón
Nefrosis osmótica	Riñón
Necrosis tubular aguda	Riñón
Úlceras o inflamaciones agudas	Tubo digestivo alto
Esófago-gastroduodenales	Tubo digestivo alto
Enterocolitis aguda inespecífica	Tubo digestivo bajo
Esteatosis hepática	Hígado
Colestasis intrahepática	Hígado
Tumefacción celular hepática	Hígado
Hepatitis reactiva	Hígado
Colecistitis aguda alitiásica	Vesícula biliar
Tumefacción celular del páncreas	Páncreas
Pancreatitis focal inespecífica	Páncreas
Coagulación intravascular diseminada	Sangre
Depleción lipídica cortical	Suprarrenales
Infarto subendocárdico	Corazón
Tumefacción celular del miocardio	Corazón
Miocarditis focal inespecífica	Corazón
Edema cerebral	Cerebro
Anoxia cerebral	Cerebro

## Bibliografía

- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 271-286, 304-307.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cook, R.A., B. Stewart (2004). *Color atlas of anatomical pathology*. 3rd. ed. Edinburgh: Churchill Livingston. p 10, 42 y 136.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 121-146, 670-673.
- Hurtado de Mendoza Amat (1994). *El daño multiorgánico en autopsias realizadas en Cuba en 1994*.
- Hurtado de Mendoza Amat, J (2009). *Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. p. 93-108.

- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p 119-144.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Ministerio de Salud Pública (2012). *Anuario Estadístico de Salud 2012*, La Habana.
- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 77-99.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 117-130.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 122-132.
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education (1994). *WebPath*. Florida State University. College of Medicine. 1994.
- Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000.
- Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner, *Color Atlas of Pathology*. New York: Thieme Stuttgart; 2004. p. 386-429.



## Autoevaluación

### Trastornos circulatorios

#### Preguntas

1. Complete los enunciados siguientes:

- La acumulación anormal de líquido en espacios intercelulares de los tejidos o en las cavidades corporales se denomina \_\_\_\_\_.
- El aumento de la sangre que origina dilatación de los vasos microscópicamente de un tejido u órgano afectado y se traduce por un área de enrojecimiento en la zona lesionada se denomina \_\_\_\_\_.
- Los trombos de tipo húmedo, gelatinosos, de colores rojos y siempre oclusivos son los de tipo \_\_\_\_\_.
- Como complicación de una fractura ósea de un hueso largo, puede ocurrir una embolia de tipo \_\_\_\_\_.
- Las hemorragias diminutas en el interior de la piel, mucosas o en serosas se denominan \_\_\_\_\_.

2. Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:

- \_\_\_\_\_ Generalmente los infartos de testículos y ovarios son de tipo anémico o blanco.
- \_\_\_\_\_ La mayoría de los infartos tienen forma de cuña, con el vértice hacia el vaso ocluido.
- \_\_\_\_\_ El edema no inflamatorio puede ser causado por disminución de la presión coloidosmótica del plasma.
- \_\_\_\_\_ La petequia es una forma de hemorragia extensa de más de 2 cm de diámetro.
- \_\_\_\_\_ El anasarca es una variedad de edema de tipo localizado.

3. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:

Entre las principales características del trombo arterial se encuentran:

- \_\_\_\_\_ Color blanco.
- \_\_\_\_\_ Gelatinoso.
- \_\_\_\_\_ Friable.
- \_\_\_\_\_ Rojo.
- \_\_\_\_\_ Crecimiento retrógrado.

4. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:

El *shock* es un tipo de trastorno circulatorio general, y el mismo puede ser causado por:

- \_\_\_\_\_ Hemorragias severas.
- \_\_\_\_\_ Tumor hepático benigno.
- \_\_\_\_\_ Infarto del miocardio.

- d) \_\_\_ Tuberculosis primaria.
- e) \_\_\_ Embolia pulmonar masiva.

5. Seleccione las respuestas correctas, marcando con una X:

La coagulación intravascular diseminada es un tipo de trastorno circulatorio general, y el mismo puede ser causado por:

- a) \_\_\_ Complicaciones obstétricas.
- b) \_\_\_ Cáncer avanzado de pulmón.
- c) \_\_\_ Tumor renal benigno.
- d) \_\_\_ Transfusiones de sangre incompatible.
- e) \_\_\_ Diabetes mellitus controlada.

6. Paciente de 68 años de edad, masculino, con antecedentes de padecer de insuficiencia cardíaca congestiva desde hace varios años, por lo que lleva tratamiento que, en ocasiones, no cumple adecuadamente, acude al médico de familia por presentar aumento de volumen de miembros inferiores entre otros síntomas y signos.

- a) Describa las características del edema cardíaco.
- b) Explique su patogenia.

7. Paciente de 28 años de edad, femenino, con antecedentes de padecer de una glomerulonefritis crónica desde su niñez y aunque lleva tratamiento, en ocasiones presenta recaída de su enfermedad, ahora acude a consulta de Nefrología por presentar edema facial y de miembros.

- a) Describa las características del edema renal.
- b) Explique su patogenia.

8. Paciente de 40 años de edad, masculino, con antecedentes de padecer de alergia alimentaria a los mariscos, que ingiere de forma casual un *sandwich* confeccionado con pasta de atún. Se le presenta una hipersensibilidad tipo I anafiláctica y dentro de las alteraciones morfológicas presenta un edema pulmonar.

- a) Describa las características morfológicas microscópicas y macroscópicas de este..

9. Paciente de 35 años de edad, femenina, con antecedentes de accidente de tránsito en el cual sufre traumatismo encefálico severo y fallece a causa de este. En la necropsia se encuentra un edema cerebral severo

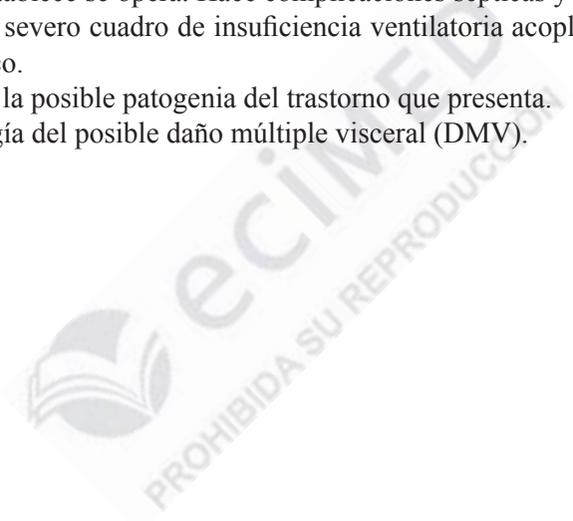
- a) Describa las características morfológicas macroscópicas y microscópicas de este.

10. Paciente de 45 años de edad, masculino, con antecedentes de padecer de estenosis mitral e insuficiencia cardíaca izquierda, por lo que presenta congestión venosa pulmonar y hepática provocada por su enfermedad de base.

- a) Defina la hiperemia, enumere sus variedades, menciones las principales diferencias entre estas y ejemplifique.
- b) Describa las características de la congestión pasiva crónica pulmonar macro y microscópicas.
- b) Describa las características de la congestión pasiva crónica en el hígado macro y microscópicas.

11. Paciente de 55 años de edad, femenina, obesa que es intervenida quirúrgicamente por un fibroma uterino y se le realiza histerectomía total con anexectomía bilateral, permanece encamada por más de una semana y no se moviliza adecuadamente, por lo que se complica y fallece de forma súbita por una tromboembolia pulmonar.
  - a) Explique el mecanismo de producción de esta embolia en la paciente.
  - b) Características morfológicas del pulmón.
12. Embolia pulmonar de la pequeña circulación:
  - a) Características de los pulmones cuando la circulación cardiovascular es suficiente.
  - b) Características de los pulmones cuando la circulación cardiovascular es insuficiente.
13. Paciente de 60 años de edad, masculino, ingresado por un Infarto del miocardio de cara posterior de ventrículo izquierdo, que presenta trastornos del ritmo y hace un cuadro de embolia de la gran circulación.
  - a) Enumere los órganos que pueden afectarse.
  - b) Mencione otros procesos patológicos donde pueda ocurrir una embolia de este tipo.
14. Paciente de 20 años de edad, masculino, buzo que presenta un cuadro de embolia gaseosa como complicación de una descompresión brusca.
  - a) Explique el mecanismo de producción de la embolia.
  - b) Describa las características morfológicas de los pulmones.
  - c) Pueden otros órganos u otros sitios en el organismo afectarse también.
15. Paciente de 18 años de edad, masculino que sufre un accidente de tránsito con fractura abierta de ambos miembros inferiores y fallece por un cuadro de una embolia grasa.
  - a) Explique el mecanismo de producción de la embolia.
  - b) Describa las características morfológicas de los pulmones.
16. Paciente de 27 años de edad, femenina que durante el parto sufre trastornos de las contracciones uterinas y como complicación fallece por causa de una embolia de líquido amniótico.
  - a) Explique el mecanismo de producción de la embolia.
  - b) Describa las características morfológicas de los pulmones.
17. Infarto:
  - a) Definición.
  - b) Tipos, diferencias entre estos y órganos más afectados en cada tipo.
  - c) Morfología.
  - d) Factores que condicionan su gravedad.
18. Paciente de 40 años de edad, masculino que sufre de forma accidental quemaduras graves, se ingresa y a pesar de los cuidados fallece en un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID).
  - a) Definición.

- b) Patogenia.
  - c) Morfología y órganos afectados.
  - d) Enumere otros trastornos que puedan producir este trastorno circulatorio general.
19. Paciente de 50 años de edad, masculino que sufre un infarto del miocardio que lo lleva a un cuadro de *shock* cardiogénico.
- a) Definición del trastorno.
  - b) Enumere otras causas que puedan causarlo.
  - c) Características morfológicas de los riñones.
  - d) Características morfológicas de los pulmones.
  - e) Características morfológicas del resto de los órganos afectados.
20. Paciente masculino, 24 años que recibe herida por arma de blanca en flanco izquierdo del abdomen. Se choquea a su llegada al centro hospitalario y cuando se restablece se opera. Hace complicaciones sépticas y fallece a los 10 días en un severo cuadro de insuficiencia ventilatoria acoplado a ventilador mecánico.
- a) Explique la posible patogenia del trastorno que presenta.
  - b) Morfología del posible daño múltiple visceral (DMV).



## Capítulo 8 ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las grandes epidemias constituyeron un azote para la humanidad a través de los siglos, solo con el advenimiento de los antibióticos, las vacunas y las nuevas tecnologías, estas han disminuido, pero lamentablemente aun contribuyen a la mortalidad de más de 10 millones de personas cada año en los países subdesarrollados y en los países desarrollados continúan siendo un problema como ocurre en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), debilitadas por una enfermedad crónica, o con tratamiento con inmunosupresores.

Hay que prevenir y trazar líneas estratégicas para el tratamiento de estas, para lograr su disminución y erradicación al menos parcial.

Las enfermedades infecciosas que aparecen nuevas se les denominan emergentes (hepatitis C, gastritis por *Helicobacter pylori*, diarrea por rotavirus) y a las conocidas que vuelven a incrementar su incidencia se les conoce como reemergentes.

Resulta importante señalar el enfoque sistémico con el cual deben ser analizadas este tipo de patologías y la vinculación que debe efectuarse con las enfermedades infecciosas y las diferentes reacciones que estas generan a nivel de los tejidos.

Definiciones:

No es lo mismo el término enfermedad infecciosa, que el término infección:

- Infección: invasión de los tejidos por un agente patógeno o parásito animal.
- Enfermedad: consecuencias que la infección causa en el organismo, por daño anatómico y funcional.
- Portador sano: Cuando el individuo padeció la enfermedad manifiesta o subclínica y en el momento actual no es más que un reservorio del germen.

- Período de incubación: período variable que media entre la entrada e invasión del agente biológico al organismo y sus manifestaciones clínicas.

Ejemplos de períodos de incubación:

- Salmonellas (6-72 h).
- Estreptococos (1-3 días).
- Gonorrea (2-7 días).
- Dengue (5-7 días).
- Amebas (2-4 semanas).
- VIH (1-3 meses, incluso años).

Síntomas y signos clínicos de las enfermedades infecciosas: malestar, fatiga, dolores generalizados, sudación, frío, incremento de la temperatura corporal, taquicardia, polipnea, postración, leucocitosis, leucopenia, etcétera.

Cuando el agente biológico traspasa las barreras de defensa se extiende al cuerpo e invade la sangre y los órganos, puede ocurrir una bacteriemia y septicemia.

Las enfermedades infecciosas son trasmisibles y pueden originar epidemias si no se toman medidas rápidas y activas cuando aparecen. Son susceptibles a la profilaxis y al tratamiento; la resistencia a los antibióticos en la actualidad ha traído impacto en estas, incrementando la frecuencia en algunas y la virulencia en otras.

El desarrollo de una adecuada respuesta inmunitaria en el organismo es una característica relevante de estas.

Para el desarrollo de las enfermedades infecciosas, esta debe transmitirse y diseminarse y por eso resulta importante analizar el mecanismo de la infección:

- Puerta de entrada del agente biológico: puede ser respiratoria, digestiva, urogenital, piel y mucosas.
- Expansión y diseminación: atraviesa los planos de menor resistencia y se disemina por las serosas, vía linfática y sanguínea, por lo que distantes al sitio de penetración pueden existir manifestaciones de la enfermedad.
- Liberación y transmisión de los microorganismos.

Formas de acción del agente:

- Penetran en el huésped y causan la muerte de forma directa.
- Liberan endotoxinas y exotoxinas que destruyen las células a distancia por enzimas que degradan los componentes hísticos o por lesión de los vasos sanguíneos que originan necrosis isquémica.
- Inducen respuesta celular en el huésped y resulta un arma de doble filo, dirigidas al agresor, pero que ocasionan lesión hística, cicatrización como secuelas y reacciones de hipersensibilidad.

Los agentes infecciosos se escapan del sistema inmune por varios mecanismos y a esto se le conoce como:

- Evasión inmunitaria del agente infeccioso:
  - Inaccesibilidad de la respuesta inmunitaria.
  - Resistencia a la lisis mediada por complementos y fagocitosis.
  - Modificación o eliminación de antígenos.
  - Producción de inmunosupresión específica o inespecífica.

Los factores que determinan la aparición de las enfermedades infecciosas pueden ser dependientes de las propiedades y respuestas del huésped al agente infeccioso y de las propiedades específicas del agente causal interactuando ambos en todo momento con el medioambiente.

Factores dependientes del huésped:

- Nutricionales.
- Enfermedades metabólicas.
- Trastornos inmunitarios.
- Fármacos (esteroides y antibióticos).
- Edad.
- Alcoholismo.

Factores dependientes del agente infeccioso:

- Patogenicidad: propiedad o capacidad de un agente infeccioso de producir daño en su interacción con el huésped.
- Virulencia: capacidad de un microorganismo para causar enfermedad al ser humano, aun penetrando en pequeñas cantidades.

Clasificación de las enfermedades infecciosas según el agente causal:

- Bacterias.
- Clamidias.
- Rickettsias.
- Micoplasma.
- Virus.
- Priones.
- Hongos.
- Protozoos.
- Helminetos.
- Ectoparásitos.
- Bacteriófagos, plásmidos y trasposones.

Algunos agentes infecciosos o sus productos pueden observarse en los cortes de tejidos por las técnicas de rutina de anatomía patológica de hematoxilina y eosina, como los cuerpos de inclusión del citomegalovirus y del herpes virus, cúmulos bacterianos, hongos, muchos protozoos y todos los helmintos. Sin embargo otros se ven mejor con coloraciones especiales de histoquímica con-

vencional que identifican los microorganismos por características de sus paredes o de las cubiertas celulares, o después de unirse con anticuerpos específicos.

Independientemente de la técnica de tinción los microorganismos se ven mejor en el borde de progresión de la lesión que en el centro de esta, especialmente si existe necrosis, por lo que la toma de un fragmento representativo y la adecuada fijación, son elementos de suma importancia para poder efectuar un adecuado diagnóstico.

## Histoquímica convencional

Localiza sustancias químicas conocidas en las células y en los tejidos, dentro de su agregado estructural y así enlaza los métodos y resultados de la histología y morfología clásica, con los métodos y resultados de la química y en especial de la bioquímica.

A pesar de los nuevos avances tecnológicos, con otros métodos investigativos de anatomía patológica, tales como: inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, cultivos de tejidos y avances de la biología molecular, esto se hacen inaccesible por diversas razones y entre estas el alto costo; por esto debe hacerse énfasis en la histoquímica convencional y otras técnicas de rutina par el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

Entre las técnicas de histoquímica convencional se encuentran:

- Gram: mayoría de las bacterias.
- Ácido alcohol resistente: micobacterias.
- Plata: hongos, amebas, *pneumocystis*.
- PAS: hongos, amebas.
- Mucicarmin de Best: criptococos.
- Giemsa: *campylobacter*, *leishmania*, paludismo.
- Sondas de anticuerpos: virus, rickettsias.
- Cultivos: todos los agentes infecciosos.
- Sondas de ADN: virus, bacterias, protozoarios.

A pesar de los métodos especiales investigativos de anatomía patológica señalados anteriormente, los estudios morfológicos en muchas ocasiones no pueden definir las especies de microorganismos, determinar la sensibilidad de los fármacos y características de la virulencia, por lo que siempre es necesario realizar estudios microbiológicos y cultivo de tejido y establecer una adecuada correlación clínico morfológica.

Se debe aclarar que cada agente puede tener sus peculiaridades tanto en relación con su patogenia, como las alteraciones morfológicas que provoca en los tejidos y la posible evolución de la enfermedad.

## Enfermedades bacterianas agudas

Los agentes infecciosos penetran por la superficie y las diferentes puertas de entrada, donde puede localizarse o diseminarse a través de los tejidos con rapidez en su proceso de extensión o pueden ser detenidos en los ganglios y vasos linfáticos o continuar su diseminación por estos y por la sangre y causar una bacteriemia.

Otra vía de llegada a la circulación puede ser por propagación directa desde el foco inflamatorio (Figs. 8.1-8.4).



Fig. 8.1. Absceso pulmonar.

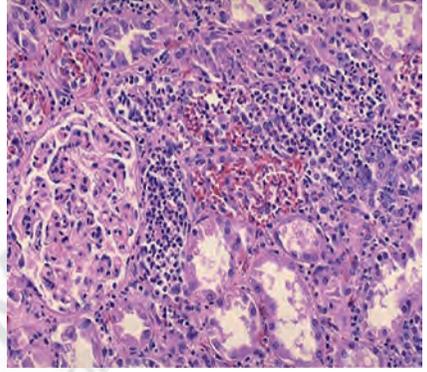


Fig. 8.2. Microabscesos renales.

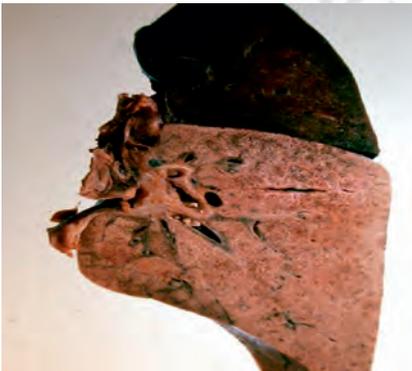


Fig. 8.3. Neumonía lobar.

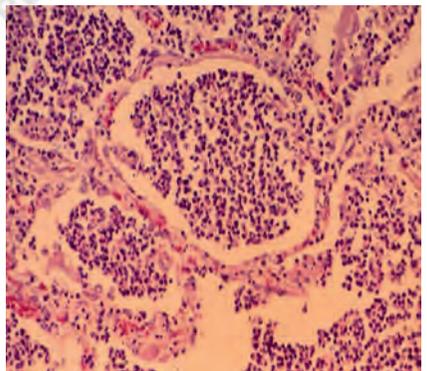


Fig. 8.4. Neumonía neumocócica.

Cuadros morfológicos:

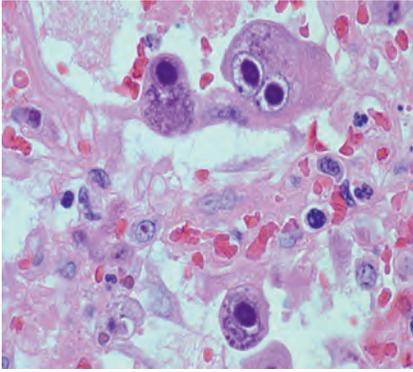
- Reacciones supurativas y abscesos: estreptococos, estafilocos, neumococos y meningococos.
- Reacciones tóxicas con inflamación intersticial: *clostridium*, difteria, estreptococo beta hemolítico.
- Reacciones tóxicas con inflamación difusa mononuclear: espiroquetas.
- Reacciones granulomatosas: TB, lepra, *pasteurella*.

Evolución:

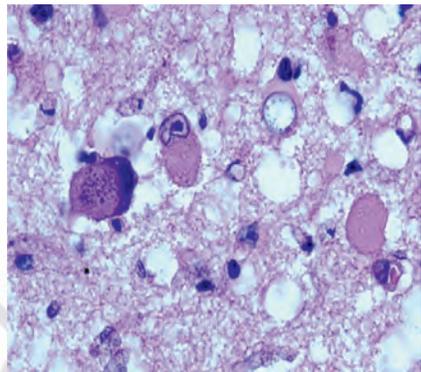
- Suele ser favorable debido al uso de los antibióticos, pero usados con prescripción facultativa siempre.

## Enfermedades virales

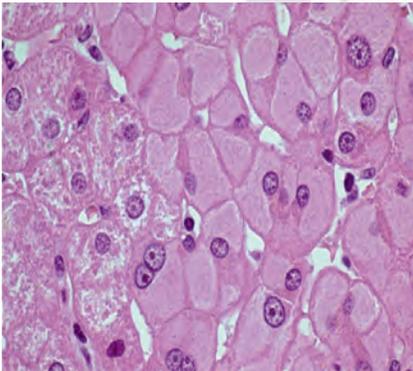
Son de alta frecuencia en el humano y se relacionan grandemente con la inmunidad, ya que se introducen en el citoplasma celular y tienen la capacidad de replicarse en algunas células (Figs. 8.5-8.8).



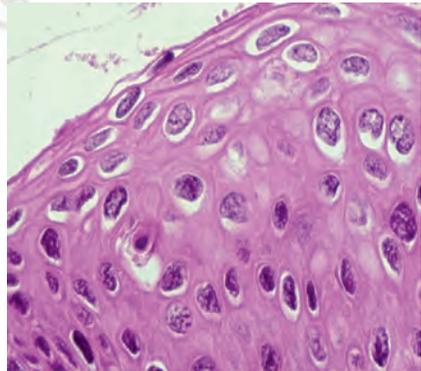
**Fig. 8.5.** Citomegalovirus en pulmón.



**Fig. 8.6.** Herpes virus en pulmón.



**Fig. 8.7.** Hepatitis aguda por virus B.



**Fig. 8.8.** Papilomavirus humano en cuello uterino.

Vías de penetración viral en algunas células:

- Traslocación a través de las membranas celulares.
- Fusión de la cubierta viral en la membrana plasmática.
- Endocitosis del virus mediada por receptores y fusión de las membranas endosomales.

Clasificación de los agentes virales, atendiendo a la afinidad de los tejidos y órganos donde asientan:

- Dermatotópicos (piel).
- Neurotópicos (SNC).
- Infecciones respiratorias.
- Infecciones digestivas.
- Infecciones oculares.

Cuadros morfológicos:

- Cambios regresivos intracelulares.
- Proliferación celular de virus oncogénicos.
- Reacciones inflamatorias mononucleares secundarias, perivasculares e intersticiales.
- Conglomerados virósicos intranucleares o intracitoplasmáticos, eosinófilos o cuerpos de inclusión.

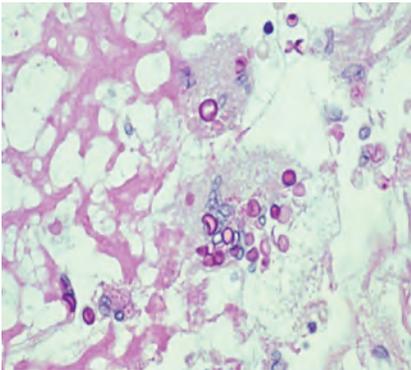
Evolución:

- Pueden provocar inmunidad prolongada y permanente, como en el sarampión, o transitoria como en el catarro común.

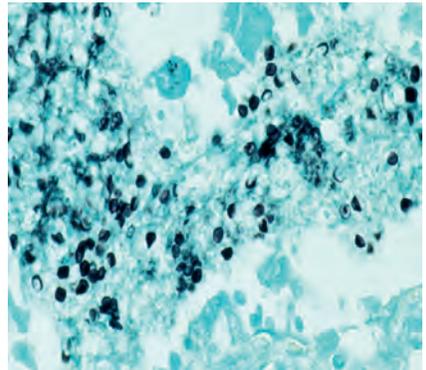
## Micosis

Pueden ser superficiales o circunscritas como la tiña corpórea o profundas como la histoplasmosis, criptococcosis, *Pneumocystis carinii*.

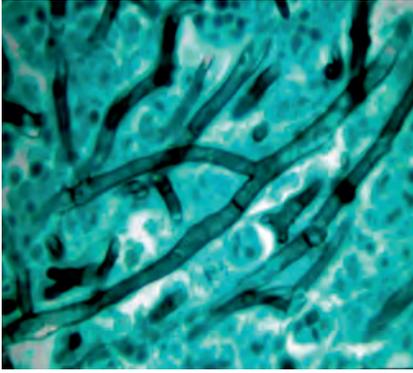
Pueden ser primaria o secundarias en la evolución de una enfermedad bacteriana o viral con tratamiento de antibióticos de amplio espectro o como consecuencia de una enfermedad crónica debilitante (Figs. 8.9-8.12).



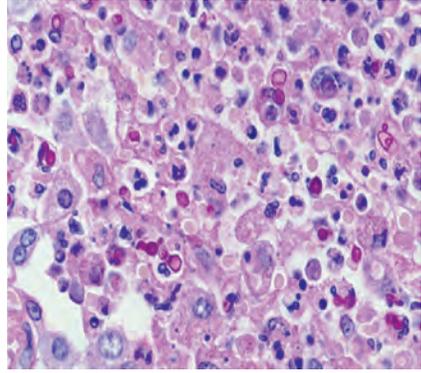
**Fig. 8.9.** *Cryptococcus neoformans* con PAS (cerebro).



**Fig. 8.10.** *Pneumocystis carinii* con plata (pulmón).



**Fig. 8.11.** *Aspergillus* con plata (pulmón).



**Fig. 8.12.** *Candida albicans* con PAS (pulmón).

Cuadros morfológicos:

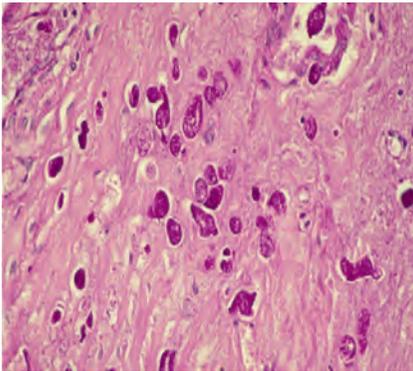
- De forma general su respuesta morfológica está caracterizada por una respuesta crónica granulomatosa y en otras por una respuesta inflamatoria mononuclear intersticial e incluso supurativa.

Evolución:

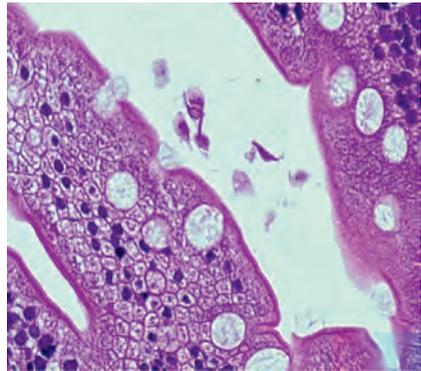
- Depende de la severidad de la lesión y de las enfermedades debilitantes (neoplasia malignas terminal).

## Protozoarios

Son organismos unicelulares que causan infección por factores socioeconómicos y climatológicos, transmitiéndose por contaminación de alimentos, agua con heces fecales o vectores (Figs. 8.13 y 8.14).



**Fig. 8.13.** *Entamoeba histolytica* (colon).



**Fig. 8.14.** *Giardia lamblia* (duodeno).

Cuadros morfológicos:

1. *Entamoeba histolítica*: origina microabscesos y úlceras en el colon, por vía sanguínea puede alcanzar el hígado y provocar absceso, también puede diseminarse a otros órganos.
2. *Giardia lamblia*: se localiza fundamentalmente en el duodeno, donde provoca atrofia de vellosidades e infiltrado inflamatorio mixto de la lámina propia.

## Evolución

Variables con tendencia a la cronicidad en la mayoría de las ocasiones.

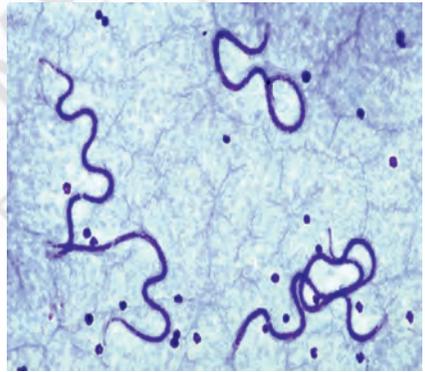
## Helmintos

Son agentes multicelulares muy diferenciados.

La infección depende también de factores socioeconómicos y climatológicos con contaminación del agua y de los alimentos (Figs. 8.15 y 8.16).



**Fig. 8.15.** *Ascaris lumbricoides*.



**Fig. 8.16.** Microfilarias.

Clasificación:

- Nematodos.
- Cestodos.
- Trematodos.

Cuadros morfológicos:

- Puede causar hemorragia intestinal y pulmonar, inflamación y puede causar un síndrome obstructivo por el cúmulo de estos en la luz intestinal.

Evolución:

- Variable.

En contraste con la diversidad molecular de los agentes biológicos los patrones morfológicos de respuesta hística a estos son bastante limitados, indepen-

dientemente de que las respuestas inflamatorias en los tejidos siempre se van a caracterizar por al interacción entre el microorganismo y el huésped.

## Respuesta inflamatoria a la infección

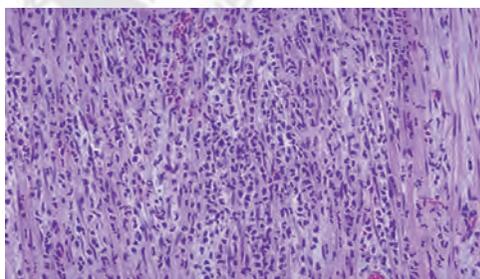
Espectros:

- Supurativa.
- Mononuclear y granulomatosa.
- Citopática-citoproliferativa.
- Necrosis.
- Crónica y cicatrización.

Es por este motivo que para cada médico sea tan importante poder interpretar estos cuadros morfológicos, pues mediante estos puede poder diagnosticar y tomar una adecuada conducta de acción ante estos.

### Inflamación supurativa o a polimorfonucleares

Característica de la inflamación aguda, donde hay incremento de la permeabilidad vascular, infiltración leucocitaria fundamentalmente de PMN, que son atraídos al sitio de infección por sustancias quimiotácticas procedentes de las bacterias piógenas (cocos grampositivos, bacilos gramnegativos extracelulares) o los atraen por la liberación de endotoxinas que estimulan la interleucina 2 o factor de necrosis tumoral por los macrófagos (Fig. 8.17).



**Fig. 8.17.** Infiltrado inflamatorio de neutrófilos y macrófagos capa muscular del apéndice.

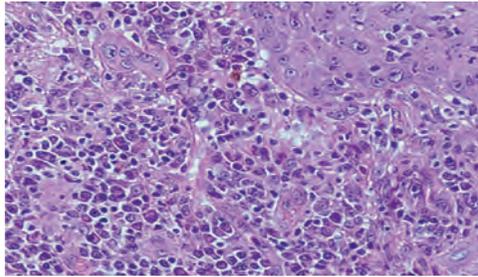
La infiltración por PMN da pus y el tamaño puede ser desde pequeños microabscesos formados en múltiples órganos durante una septicemia bacteriana hasta la afectación difusa de lóbulos pulmonares en infecciones neumocócica y el grado de destrucción de las lesiones depende de la localización del agente causal y del microorganismo causal.

Los neumococos respetan la pared alveolar y los estafilococos y klebsiellas las destruyen.

Puede verse esta inflamación en meningitis, apendicitis aguda, amigdalitis aguda, bronconeumonías, neumonías, etcétera.

### Inflamación mononuclear y granulomatosa

Infiltrado intersticial difuso predominantemente mononuclear que se puede observar como respuesta a espiroquetas, bacterias intracelulares, parásitos intracelulares, helmintos. El tipo de célula mononuclear depende de la respuesta del huésped al microorganismo, por ejemplo predominan las células plasmáticas en el chancro sífilítico y los linfocitos en la infección por VIH (Fig. 8.18).



**Fig. 8.18.** Infiltrado inflamatorio plasmocitario en sífilis secundaria.

La inflamación granulomatosa tiene lugar cuando se forman los granulomas que son cúmulos de macrófagos alterados, en ocasiones alrededor de un foco necrótico central, o se funden y forman células gigantes.

Es provocada por agentes de división lenta como el *Mycobacterium TB* o el histoplasma o de tamaño grande como los huevos de esquistosoma en presencia de inmunidad mediada por células T. En el caso del *Mycobacterium leprae* y la *leishmaniasis* algunos individuos desarrollan una importante respuesta inmunitaria y sus lesiones contienen escasos microorganismos.

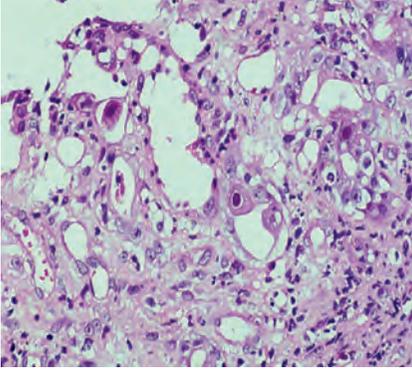
Las enfermedades granulomatosas pueden ser de difícil diagnóstico anatómopatológico.

### Inflamación citopática-citoproliferativa

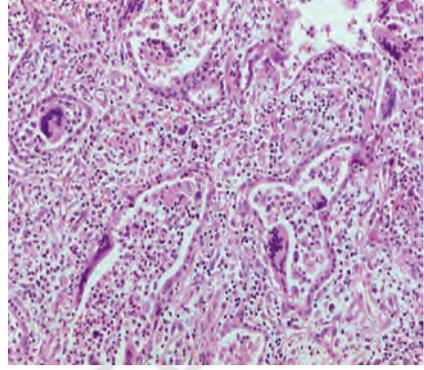
Son características de las infecciones por virus (Figs. 8.19 y 8.20) en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped, con varios patrones:

1. Formación de agregados virales visibles: cuerpos de inclusión.
2. Replicación del virus dentro de las células: CMV.
3. Inducen la fusión celular y hay presencia de células multinucleadas; herpes virus y sarampión.

4. Formación de ampollas, por pérdida de las adherencias celulares: herpes virus.
5. Proliferación de células estimuladas por el virus: papilomavirus
6. Proliferación neoplásica y alteraciones displásicas: papilomavirus, hepatitis B.



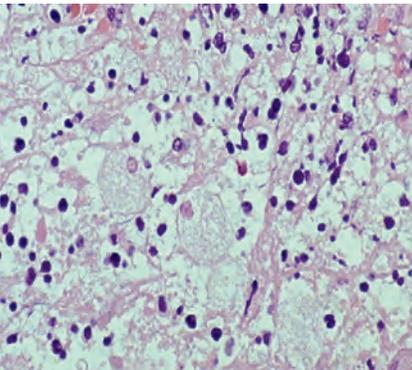
**Fig. 8.19.** Inclusiones virales en CMV.



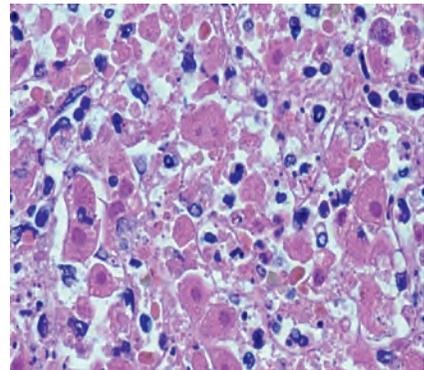
**Fig. 8.20.** Células gigantes en neumonía por virus del sarampión.

### Inflamación nectrotizante

El *Clostridium perfringens* y otros microorganismos que segregan toxinas muy potentes pueden producir una lesión hística tan rápida y grave que la muerte celular sea el rasgo predominante. Hay escasas células inflamatorias, necrosis isquémica con pérdida de la basófila nuclear y conservación del contorno celular. Puede verse también en la *Entamoeba histolítica* y en el herpes virus (Figs. 8.21 y 8.22).



**Fig. 8.21.** *Entamoeba histolítica*.

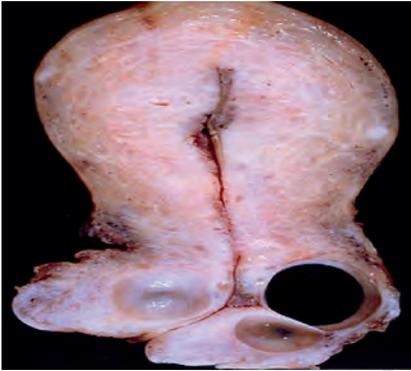


**Fig. 8.22.** Herpes simple.

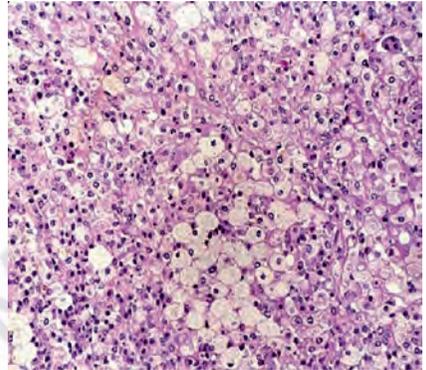
## Inflamación crónica y cicatrización

La vía común de muchas infecciones es la inflamación crónica, donde existe infiltrado inflamatorio mononuclear y la cual puede dar lugar a una curación total o a una extensa cicatrización, con fibrosis y retracción.

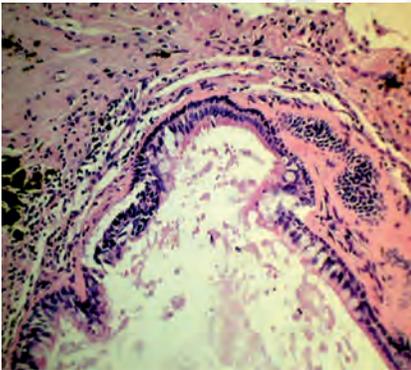
En algunos microorganismos relativamente inertes, la exuberante respuesta cicatrizal es la principal causa de disfunción, como se observa en la fibrosis hepática producida por huevos de esquistosoma o la pericarditis fibrosa constrictiva de la TB (Figs. 8.23-8.26).



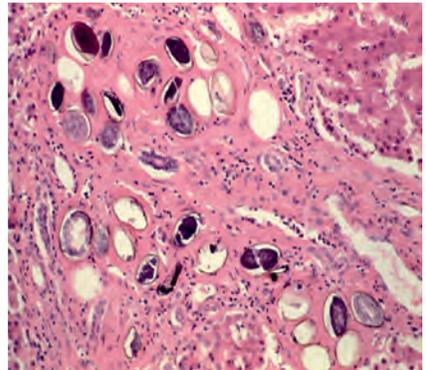
**Fig. 8.23.** Cervicitis crónica con quistes de Naboth.



**Fig. 8.24.** Infiltrado inflamatorio mononuclear con abundantes macrófagos.



**Fig. 8.25.** Bronquitis crónica.



**Fig. 8.26.** Esquistosomiasis hepática.

Es importante resaltar el peligro que puede traer el terrorismo para la exacerbación de las enfermedades infecciosas en la actualidad, así como los desastres naturales que pueden ocurrir en el mundo y que traen la unión de los agentes biológicos a los físicos, así como a la inadecuada alimentación.

## Bibliografía

Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p. 308-311, 322-334.

Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.

Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 349-424.

Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New York: Saunders•Published. p 343-414.

Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.

Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Compendio de Robbins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 205-238.

Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.

Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.

Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin´s pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 149-194.

Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 105-111.

Tema VIII del Proyecto Policlínico Universitario. CD Libros Electrónicos para el 4to semestre de Medicina. Copyright (c) 2006.

Teleconferencia No 15 del Proyecto Policlínico Universitario. Dra. Guadalupe Alfonso y Dra. Virginia Capó de la Paz.

## Autoevaluación

### Enfermedades infecciosas, bacterianas agudas y virales

1. Defina de forma sencilla los conceptos de:
  - a) Infección.
  - b) Enfermedad infecciosa.
  - c) Vías de entrada de la infección.
  - d) Infección supurativa.
  - e) Reacción granulomatosa.
2. Responda con una V las propuestas que usted considere correctas y con una F las que considere incorrectas.
  - El sida es una enfermedad de transmisión sexual, poco frecuente en África.
  - Las enfermedades diarreicas agudas son causa frecuente de mortalidad infantil en América Latina.
  - La salmonelosis, amebiasis intestinal y la giardiasis son enfermedades infectocontagiosas, cuya vía de entrada es la digestiva.
  - El consumo de agua tratada con cloro o hervida, así como la higiene personal y ambiental, tienen gran importancia en el control de las infecciones digestivas agudas.
  - La tuberculosis, una enfermedad frecuente en el siglo pasado en los países subdesarrollados, pero rara en estos días, es causada por un *Mycobacterium*.
  - Las enfermedades respiratorias altas y agudas (catarro común) se transmiten de persona a persona.
  - La vacunación, en los primeros años de vida, protege solamente contra las enfermedades de origen bacteriano más frecuentes.
  - La transmisión del virus de la hepatitis A es oral-fecal, al igual que el que ocasiona la hepatitis B y C.
  - El consumir agua hervida, lavar las verduras y controlar los vectores resulta de gran importancia en el control de las enfermedades infecciosas.
  - Los cocos piógenos son bacterias que se caracterizan por producir infecciones supuradas y abscesos en los tejidos.
3. Mencione las 5 causas más frecuentes de enfermedades infecciosas que afectan la población de su país.
  - a) Formas que usted considere importantes para el control o erradicación de estas.
  - b) Nombre la vía de entrada de la que causa mayor morbilidad y mortalidad.
4. ¿Qué factores relacionados con el agente infeccioso intervienen en la enfermedad infecciosa?
5. ¿Qué factores relacionados con el huésped intervienen en el desarrollo de una enfermedad infecciosa?
6. Describa el aspecto morfológico microscópico de las infecciones producidas por los agentes siguientes:
  - Virus.
  - Bacterias piógenas.
  - Micobacterias.
  - *Criptococo neoformans*.
  - Ameba histolítica.

## Capítulo 9

### NEOPLASIAS

#### **Trastornos congénitos y adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular**

En cuanto a la definición de los trastornos del crecimiento y la diferenciación celular es necesario tener en cuenta la adaptación celular, ya que las células deben adaptarse constantemente, incluso en condiciones normales, a los cambios que se originan en su ambiente y en este caso es fisiológica y suelen ser una respuesta de las células a la estimulación normal por hormonas o sustancias químicas endógenas como sucede en el aumento de volumen de las mamas y la inducción de la lactancia en el embarazo.

Las adaptaciones patológicas pueden compartir los mismos mecanismos, pero proporcionan a las células la capacidad de sobrevivir en su ambiente y quizás escapar a la lesión. La adaptación celular es, por tanto, un estado intermedio entre la célula normal y la célula lesionada sometido a tensiones. Las adaptaciones frecuentes del crecimiento, el tamaño y la diferenciación celulares son la base de muchos procesos patológicos.

Estos trastornos del crecimiento y la diferenciación celulares pueden ocurrir antes del nacimiento, en la vida intrauterina, y se originan por defectos en la morfogénesis o adquirirse después, por lo que estos procesos se clasifican en congénitos y adquiridos.

#### **Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular**

Los trastornos congénitos constituyen un capítulo extenso e importante de la patología por la frecuencia relativa con que se originan y las limitaciones que determinan en el desarrollo normal de una parte o de todo el organismo.

## Concepto

En su sentido más amplio las anomalías congénitas son alteraciones anatómicas o funcionales que resultan de aberraciones, deficiencias o daños del organismo en los procesos de desarrollo y crecimiento que ocurren antes del nacimiento.

## Características

La anomalía o su efecto pueden no hacerse aparente hasta un tiempo más o menos largo después del nacimiento y aun hasta la vida adulta.

Pueden estar limitadas a un solo órgano o ser múltiples y el grado de afectación puede ser variable.

Hay anomalías tan graves que son incompatibles con la vida y ocasionan la muerte desde la etapa embrionaria o fetal.

Otros se pueden manifestar como deficiencias estructurales o funcionales que permiten una supervivencia prolongada. Algunos pasan inadvertidos y son hallazgos quirúrgicos o necrópsicos.

## Causas

- Son variables.
- Genéticas.
  - Ambientales.
  - Multifactoriales.
  - Idiopáticas (al menos la mitad de los casos).

Dentro de las causas genéticas se consideran dos grupos, aquellas asociadas a aberraciones cromosómicas y las secundarias a mutaciones genéticas aisladas, aunque algunos hablan de un tercer grupo como resultado de una herencia multifactorial.

Los factores ambientales como radiaciones, infecciones virales (rubéola, varicela, citomegalovirus, herpes simple, parotiditis) y fármacos (psicofármacos, tóxicos, etc.) a los que se expone la madre durante el embarazo, pueden inducir malformaciones en el feto y en el niño.

## Tipos

**Aplasia.** No existe desarrollo del órgano o tejido, aunque existe esbozo embrionario que debió darle origen al mismo. Ausencia de un órgano debida a un fracaso del desarrollo de su anclaje. Puede ser unilateral o bilateral. Por ejemplo: aplasia renal, aplasia uterina.

**Agenesia.** Ausencia total del órgano y de su anclaje, no existe esbozo embrionario. Puede ser unilateral o bilateral. Por ejemplo: agenesia testicular, renal (Fig. 9.1).

**Hipoplasia.** Desarrollo incompleto de un órgano o tejido, alcanza un tamaño insuficiente, con un menor número de células, es una forma menos grave de aplasia. Por ejemplo: hipoplasia renal, pulmonar (Fig. 9.2).

**Atresia.** Falta de desarrollo y permeabilización de un conducto, orificio o cavidad que debe abrirse normalmente. Por ejemplo: atresia esofágica, intestinal, tricuspídea (Fig. 9.3).

**Ectopia.** Localización anómala de un órgano (situado donde no corresponde). Por ejemplo: ectopia renal, cardíaca.

**Heterotopia.** Localización anómala de un fragmento de órgano o tejido. Por ejemplo: tejido pancreático en pared intestinal de yeyuno (coristoma), mucosa gástrica en esófago o en divertículo de Meckel (Fig. 9.4).

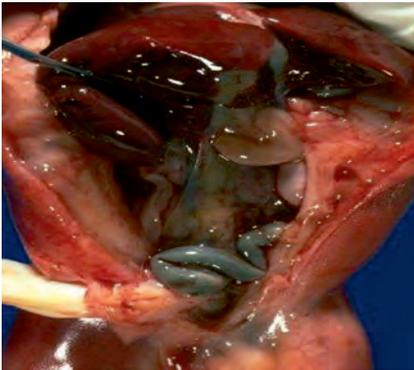


Fig. 9.1. Agenesia renal.



Fig. 9.2. Hipoplasia pulmonar.



Fig. 9.3. Atresia anal.

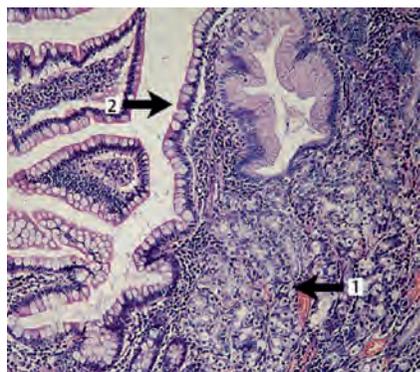


Fig. 9.4. Heterotopia de tejido gástrico (1). Epitelio intestinal (2).

**Hamartoma.** Están en el límite de la malformación y las neoplasias verdaderas. Masa desorganizada, pero madura de células especializadas propias de su localización. Masas de tejido normal que han crecido irregularmente con predominio de alguno de sus componentes en un órgano o tejido dado, sin tendencia a continuar creciendo. Por ejemplo: hamartomas vasculares, hepáticos, esplénicos.

**Teratomas.** Congénitos, pero como son verdaderos tumores se estudian posteriormente, en otro epígrafe.

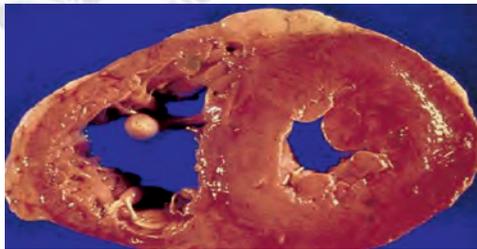
## Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular

Procesos de naturaleza adaptativa o reactiva, que se originan en algunos tejidos como consecuencia de causas muy variadas. Son de carácter reversible cuando cesa el estímulo que los origina.

### Tipos

#### Hipertrofia

Es el aumento de tamaño de las células y por tanto aumento de volumen del órgano. El aumento de tamaño de las células se debe a la síntesis de más componentes celulares ultraestructurales, no hay más agua (Fig. 9.5).



**Fig. 9.5.** Hipertrofia cardíaca concéntrica.

Puede ser:

- Fisiológica (fibra muscular lisa del útero en el embarazo).
- Patológica provocada por una mayor demanda funcional, como sucede en la HTA o en la estenosis aórtica que llevan a la hipertrofia del VI o por una estimulación hormonal específica.

La estimulación hormonal estrogénica a través de receptores estrogénicos del músculo liso, permiten a las hormonas interactuar con el ADN nuclear y aumentar la síntesis de proteínas del músculo liso y del tamaño celular.

El músculo estriado tiene mayor capacidad de hipertrofia, sea esquelético o cardíaco. Debido a que no se pueden adaptar a un aumento de las demandas metabólicas mediante división mitótica y formación de más células para compartir el trabajo.

El cambio ambiental más frecuente para la hipertrofia del músculo estriado es la cantidad de trabajo, se sintetizan más proteínas y filamentos, lográndose equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional.

Sea cual sea el mecanismo, al final se alcanza un límite, más allá del cual el agrandamiento de la masa muscular no puede compensar el aumento de trabajo.

## **Hiperplasia**

Es un aumento en el número de células de un órgano o tejido, el cual por tanto aumenta de volumen. Tiene lugar si la población celular es capaz de sintetizar ADN, permitiendo la división mitótica. Puede coexistir con la hipertrofia.

Puede ser:

- Fisiológica (como la que ocurre en el epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y en el embarazo).
- Patológica. Se debe a una estimulación hormonal excesiva (hiperplasia endometrial, tiroidea) o al efecto de factores de crecimiento sobre células diana.

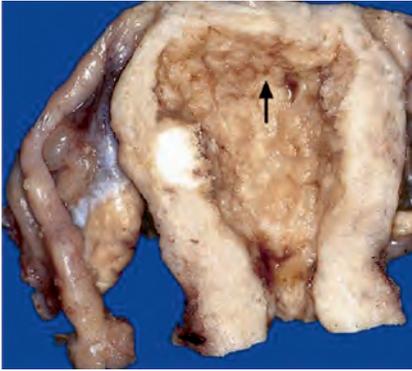
Tras un período menstrual normal se origina un rápido aumento de la actividad proliferativa, la cual puede ser considerada como una hiperplasia fisiológica. Esta proliferación está potenciada por hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos y se interrumpe por la elevación de los niveles de progesterona, 10 o 14 días antes de la menstruación.

Si se rompe el equilibrio entre estrógenos y progesterona, se origina un aumento relativo o absoluto de estrógenos o de ambos, dando lugar a una hiperplasia. Si cesa la estimulación estrogénica desaparece la hiperplasia.

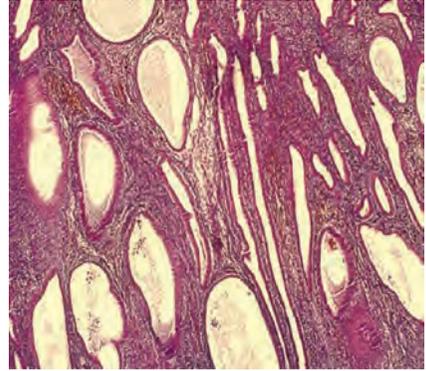
La hiperplasia patológica es un terreno fértil en la que al final puede surgir la proliferación cancerosa. Otro ejemplo es la hiperplasia tiroidea por déficit de yodo, causante de bocio (Figs. 9.6-9.9).

## **Atrofia**

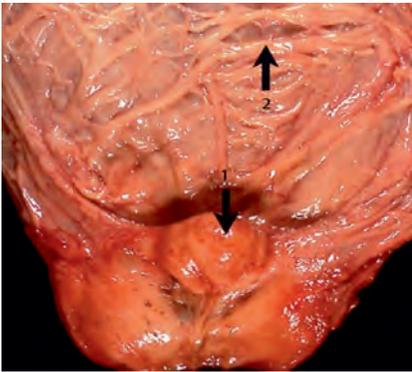
Es la disminución del tamaño de la célula por una pérdida de sustancias celulares. Es una forma de respuesta adaptativa. Cuando se afecta un número suficiente de células, el órgano disminuye de tamaño. La patogenia está en relación con un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas y puede ser localizada o generalizada.



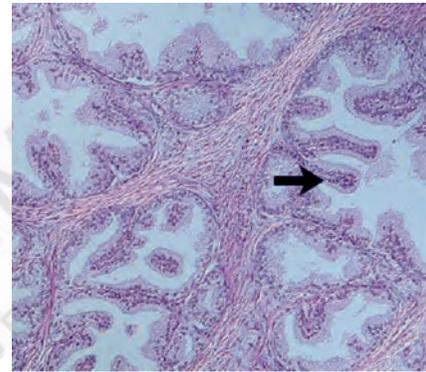
**Fig. 9.6.** Hiperplasia endometrial.



**Fig. 9.7.** Vista microscópica de hiperplasia endometrial.



**Fig. 9.8.** Hiperplasia prostática. 1. Próstata. 2. Vejiga.

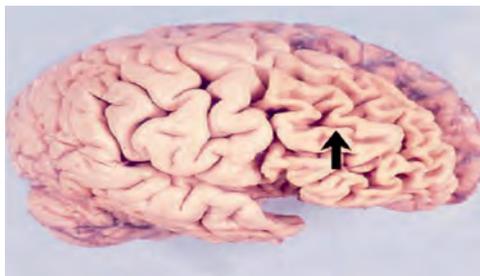


**Fig. 9.9.** Hiperplasia prostática.

Puede ser:

- Fisiológica (regresión tímica) o senil.
- Patológica:
  - Disminución de la cantidad de trabajo (extremidad inmovilizada).
  - Denervación o neurógena (poliomielitis).
  - Disminución de aporte sanguíneo (atrofia cerebral por aterosclerosis).
  - Nutrición insuficiente.
  - Pérdida de la estimulación endocrina (atrofia ovárica, testicular, tiroidea).

Al inmovilizar un miembro con un yeso o cuando hay falta de innervación, como en la poliomielitis se origina atrofia muscular. El cerebro al final de la vida adulta, sufre atrofia porque la arteriosclerosis reduce el volumen sanguíneo. La célula experimenta un retroceso hacia un tamaño menor que permite la supervivencia. Se alcanza un nuevo equilibrio entre el volumen celular y los menores niveles de aporte sanguíneo, nutrición o estimulación trófica (Fig. 9.10).



**Fig. 9.10.** Atrofia cerebral.

La atrofia representa una reducción en los componentes estructurales de la célula, contiene menos mitocondrias y miofilamentos y menor cantidad de retículo endoplásmico. En muchas situaciones se observan vacuolas autofágicas que contienen fragmentos de componentes celulares, algunos restos resisten la digestión y quedan en forma de cuerpos residuales rodeados de membrana que pueden perdurar (gránulos de lipofuscina).

## **Metaplasia**

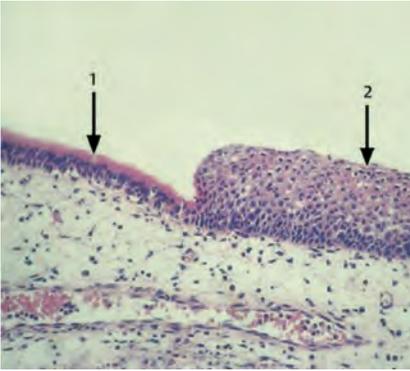
Es un cambio reversible en el cual una célula epitelial o mesenquimal, es sustituida por otra de un tipo diferente. Se origina un cambio estructural de un tejido de un nivel de organización inferior a uno superior, es progresivo y surge como respuesta a una estimulación, irritación o acción hormonal; es más frecuente en tejidos epiteliales, se acompaña de inflamación crónica y se origina a partir de las células de reserva.

**Metaplasia adaptativa.** Más frecuente es del epitelio cilíndrico o escamoso en el aparato respiratorio. En los fumadores las células cilíndricas ciliadas de la tráquea y bronquios son sustituidas focalmente por epitelio escamoso al igual que el epitelio de los conductos de muchas glándulas. Un déficit de vitamina A induce metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio y un exceso de vitamina A suprime la queratinización. Otro ejemplo es la sustitución del epitelio cilíndrico mono estratificado del endocérvix por uno escamoso poliestratificado. Puede verse además en estómago, páncreas, laringe, vejiga, etc. (Figs. 9.11 y 12).

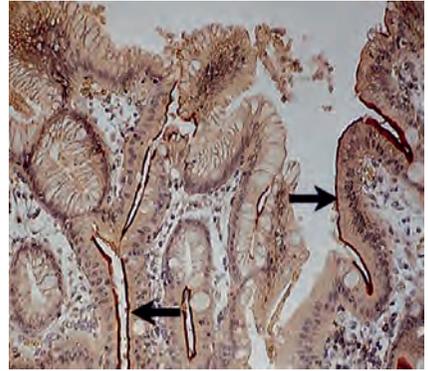
En todos estos casos el epitelio escamoso estratificado, más robusto, puede sobrevivir en condiciones en que el epitelio especializado no puede hacerlo.

Los estímulos que predisponen a la metaplasia, si se mantienen, pueden inducir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico.

La metaplasia puede originarse también en células mesenquimatosas, pero está menos claro de que se trate de una respuesta adaptativa. Por ejemplo: fibroblastos hacia condroblastos y osteoblastos, ciertos fármacos (citostáticos) pueden inducir este cambio.



**Fig. 9.11.** Metaplasia escamosa del epitelio respiratorio: 1. Epitelio respiratorio normal. 2. Epitelio metaplásico.

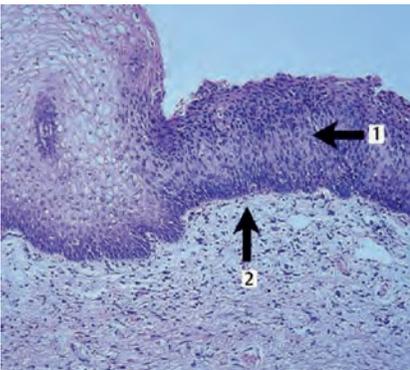


**Fig. 9.12.** Metaplasia intestinal en mucosa gástrica.

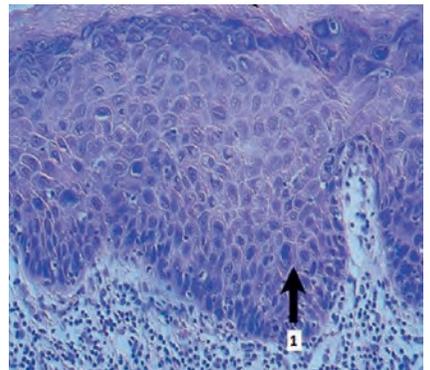
## Displasia

Proliferación desordenada no neoplásica casi siempre de células epiteliales que experimentan cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a irritación o inflamación crónica.

Es un trastorno de la maduración del tejido, reversible, puede ser clasificada en leve, moderada o severa. Es una pérdida de uniformidad de las células individuales, así como una pérdida de su orientación arquitectónica. Muestran marcado pleomorfismo con variaciones en el tamaño y la forma y con frecuencia poseen núcleos hiper cromáticos, que son anormalmente grandes para el tamaño de la célula. Se ven mitosis en localizaciones anormales del epitelio (Figs. 9.13 y 14).



**Fig. 9.13.** Displasia de cuello uterino: 1. Displasia severa. 2. Membrana basal.



**Fig. 9.14.** Displasia moderada de cuello uterino: 1. Displasia moderada.

En los epitelios escamosos las mitosis no se limitan a los estratos o capas basales y pueden aparecer en todos los niveles, incluyendo las capas superficiales. Existe notable anarquía de la arquitectura.

Puede ser:

- Epitelial: displasia laríngea, bronquial, cuello uterino.
- Mesenquimatosas: mamaria, ósea, renal.

La displasia precede casi invariablemente la aparición del cáncer aunque la displasia necesariamente no progresa hacia el cáncer.

## **Anaplasia**

Es un trastorno de naturaleza neoplásica, progresivo e irreversible, independientemente de la causa. Literalmente significa volver hacia atrás, implicando una reversión desde un alto nivel de diferenciación hacia uno menor. La falta de diferenciación o anaplasia se caracteriza por cierto número de alteraciones morfológicas y funcionales.

El grado de desorganización estructural es completo y la morfología celular se corresponde con la de tipo neoplásico. El proceso de diferenciación se hace anárquico, así como el de la reproducción y el crecimiento.

## **Neoplasias**

**Definición.** Literalmente significa “nuevo crecimiento”, una de las definiciones más aceptadas es la del oncólogo británico Rupert Willis que plantea que una neoplasia es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y no está coordinado con el mismo y que persiste, de esta manera excesiva, tras el cese de los estímulos que llevan lugar a este cambio.

*Otra definición.* Tejido de neoformación con grave trastorno del crecimiento y la diferenciación celular, que adquiere un desarrollo autónomo, fuera de las leyes del metabolismo y la morfostasis normal, que es de carácter irreversible y progresivo y que puede obedecer a múltiples causas capaces de producir mutaciones e importantes cambios genéticos y extragenéticos en la estructura celular.

En la actualidad las neoplasias ocupan en Cuba el primer lugar como causa de muerte, seguidas de las enfermedades cardiovasculares. Su incremento ha sido significativo en el presente siglo. Afectan ambos sexos y a cualquier edad, tienen mayor incidencia en la cuarta década de la vida en adelante.

Como sinónimo de neoplasia se han utilizado otros términos:

- Tumor: signo cardinal de la inflamación.
- Cáncer (cangrejo): se aplica a todas las neoplasias malignas.

Caracteres generales de las neoplasias:

- Carácter autónomo.
- Carácter progresivo.
- Carácter irreversible.
- Distorsión del crecimiento.
- Diferenciación estructural y funcional alterada.
- Mutaciones.

Caracteres generales de las células neoplásicas:

- Alteraciones de la forma (pleomorfismo celular y nuclear).
- Alteraciones en el tamaño.
- Mayor afinidad tintorial (hipercromatismo).
- Pérdida de la relación núcleo-citoplasma.
- Mitosis numerosas y atípicas.
- Células tumorales gigantes.
- Tejidos con distorsión estructural e hiper celular, pérdida de la polaridad celular, desorganización y anaplasia (anarquía de distribución y estructura del tejido que impide reconocer su origen).

## Etiología de las neoplasias

Es desconocida, se sabe que existen muchos factores que las promueven e influyen en su desarrollo y en general se acepta que es el resultado de varias causas actuando a la vez. Existen factores extrínsecos (químicos, físicos y biológicos) e intrínsecos (genéticos, hormonales, metabólicos e inmunológicos).

## Carcinógenos

Se ha estudiado profundamente y mediante estudios de laboratorio *in vitro* y con animales de experimentación se ha demostrado que en gran número de agentes son capaces de producir una transformación neoplásica en las células.

**Carcinógenos:** sustancias o elementos capaces de originar un cáncer en animales de experimentación.

**Carcinogénesis:** procesos mediante el cual se origina y desarrolla un cáncer por la acción de un carcinógeno.

La acción de estos carcinógenos también se ha puesto en prueba en el hombre, cuando por razones diversas, no experimentales el mismo se expone a esta.

Por ejemplo: el cáncer del escroto en deshollinadores ingleses en el año 1775, lo cual se asocia al hollín que se acumulaba en la ropa y en la piel y que el baño diario lo eliminó.

Aumento del cáncer de la piel y leucosis en la población de Hiroshima y Nagasaki por efecto de las radiaciones de la bomba atómica.

## Tipos de carcinógenos

**Extrínsecos.** Son múltiples y diversos y se plantea que en los medios urbanos de grandes ciudades existen en el ambiente más de 100 sustancias con estas características debido a la contaminación ambiental.

– Químicos:

- Agentes alquilantes (citostáticos como ciclofosfamida y busulfán llevan a la leucemia y al linfoma).
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (tabaco).
- Aminas aromáticas y colorantes azoicos (rojo escarlata).

– Físicos:

- Radiaciones ionizantes (rayos X y gamma).
- Radiaciones ultravioleta (luz solar).

– Biológicos:

- Oncornavirus (ARN) o retrovirus.
- Papovavirus (ADN) papiloma, hepatitis B-hepatocarcinoma.

**Intrínsecos.** Son de tipo genéticos y hormonales.

– Genéticos:

- Retinoblastoma.
- Neurofibromatosis.
- Poliposis familiar

– Hormonales:

- Estrógeno elevado: hiperplasia endometrial-adenocarcinoma.
- Andrógeno elevado: tumor prostático.

## Carcinogénesis química

Según modelos animales consta de dos etapas:

1. **Iniciación:** existen compuestos de acción directa que no requieren transformación química para su carcinogenicidad y otros compuestos de acción indirecta que requieren conversión metabólica. Resulta de la exposición de las células a una dosis adecuada del agente carcinógeno (iniciador). La célula iniciada se altera y es capaz de desarrollar tumor. Causa daño en el ADN, es rápida e irreversible. Si la dosis es fragmentada causa el mismo efecto que una dosis única.
2. **Promoción:** pueden inducir tumor en células iniciadas, Las alteraciones celulares que resultan de la aplicación de promotores no afectan el ADN directamente y son reversibles. Existe un umbral, por lo que dosis subumbrales o espaciadas carecen de efecto.

- Productos químicos que poseen actividad iniciadora y promotora:
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
  - Combustibles fósiles o combustiones incompletas.
  - Componentes de plantas o microbios.
  - Fármacos.

## Iniciación de la carcinogénesis

Este proceso se inicia por sustancias químicas de estructuras diversas, que pueden ser sintéticas o naturales. Se agrupan en dos clases:

1. Compuestos de acción directa, que no requieren transformación química.
2. Compuestos de acción indirecta o procarcinógenos, que requieren de conversión metabólica *in vivo* para producir carcinógenos finales capaces de transformar las células.

Tanto los carcinógenos de acción directa como los de acción indirecta tienen una propiedad común: son electrófilos altamente reactivos (tienen átomos deficitarios en electrones) que pueden reaccionar con lugares nucleofílicos de las células, que son ricos en electrones.

Estas reacciones electrofílicas atacan varios puntos ricos en electrones de las células diana, como el ADN, ARN y las proteínas, causando a veces muerte celular. En las células iniciadas la interacción no es letal y el objetivo primario es el ADN. Producen mutaciones.

Las alteraciones del ADN inducidas por carcinógenos no determinan necesariamente la iniciación, ya que las enzimas celulares pueden reparar varias formas de lesión del ADN.

Para que la alteración se herede, el molde de ADN alterado debe replicarse, por lo que la célula iniciada debe experimentar como mínimo un ciclo de proliferación para que dicha alteración se haga permanente.

## Promoción de la carcinogénesis

Los promotores no son mutágenos, pero inducen la proliferación celular, pueden causar secreción de factor de crecimiento, por similitud con la proteincinasa activan proteínas, pueden afectar la transducción de señales, inhibir fosfatasa de las proteínas y evitar desfosforilación de sustratos que promueven señales cuando están desfosforiladas.

Aunque los promotores no son mutágenos, existen pruebas que pueden afectar el ADN por otras vías como rotura de un solo filamento del ADN en algunas células, generando radicales libres derivados de oxígeno que puede producir muerte celular y a su vez una respuesta regenerativa.

La proliferación celular mantenida aumenta el riesgo de mutación y por tanto de transformación neoplásica, como sucede en la hiperplasia endometrial patológica o en lesión crónica de hepatocitos.

## Carcinogénesis por radiación

*Rayos ultravioleta.* Procedentes de la luz del sol (A, B y C según la longitud de onda). A la luz ultravioleta B se le atribuye su efecto carcinógeno por la formación de dímeros de pirimidina en el ADN, cuando no se reparan estos dímeros determinan errores mayores de transcripción y en algunos casos da lugar a cáncer. También causan mutaciones de oncogenes y genes supresores de tumores.

*Radiación ionizante.* Radiaciones electromagnéticas (rayos X y rayos gamma), partículas alfa, beta, protones y neutrones, son carcinógenas. Ejemplo: las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki donde se observó una mayor incidencia de leucemias mieloides.

*Radiaciones terapéuticas.* También son carcinógenas.

## Carcinogénesis por virus

Existe un elevado número de virus de ARN y ADN oncogénicos.

**Virus ADN.** Causan tumores en animales, pero se reconocen tres tipos de virus ADN humanos, que están implicados en la génesis de cáncer humano: de los papilomas, virus de Epstein Barr y virus de la hepatitis B.

*Virus de papiloma humanos.* Existen 65 tipos genéticos diferentes algunos están implicados en cáncer de cuello uterino y región ano genital. En la cerviz por transmisión sexual, el 16 y el 18 están presentes. En lesiones malignas el ADN viral está integrado al genoma de la célula, sugiriendo importancia para la transformación maligna.

*Virus de Epstein Barr.* Perteneciente a la familia del herpes virus implicados en la patogenia de 4 tumores humanos (linfoma de Burkitt, linfoma de células B, algunos casos de linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo), penetran linfocitos B a través de la molécula CD21, la infección es latente, las células no mueren, se immortalizan, evita la apoptosis, transactiva genes de virus y del huésped, importante para el crecimiento de células B.

*Virus de la hepatitis B.* En casos de carcinoma hepático, el ADN viral está integrado en el genoma de la célula del portador. Efecto multifactorial dando lesión crónica del hepatocito y codificación de elemento regulador que altera el crecimiento normal de hepatocitos.

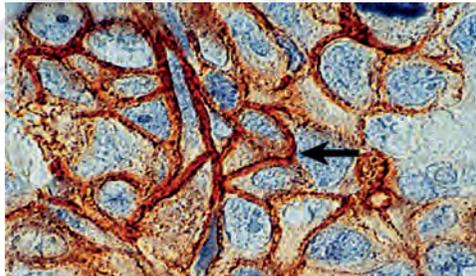
**Virus ARN.** Oncogenes, se conoce el virus de la leucemia de células T humano tipo I, con gran incidencia en Japón y en el Caribe, HTLV-I que presen-

tan tropismo por células CD4<sup>+</sup>, dando transformación neoplásica, estimula la proliferación de células T. Al principio la proliferación es policlonal con mayor riesgo de mutaciones y termina por sobrecrecimiento de población monoclonal de células T neoplásicas.

### Principios fundamentales de la base molecular del cáncer

- En el centro de la carcinogénesis se encuentra una lesión genética no letal.
- Las dianas principales de la lesión genética son:
  - Protooncogenes (promotores del crecimiento).
  - Genes inhibidores del crecimiento o supresores del cáncer.
  - Genes reguladores de la apoptosis o muerte celular programada.
  - Genes que regulan la reparación del ADN.
- La carcinogénesis es un proceso de pasos múltiples, tanto a nivel fenotípico como genético.

**Oncogenes.** Causantes del cáncer, derivan de protooncogenes, son genes celulares que promueven el crecimiento y la diferenciación celular. Los protooncogenes pueden volverse oncogénicos por transducción retroviral (v-oncs) o por influencias que modifican su conducta *in situ*, convirtiéndolos en oncogenes celulares (Fig. 9.15) (Tabla 9.1).



**Fig. 9.15.** Protooncogen erb-B2 (IH x 600).

**Tabla 9.1.** Algunos oncogenes y tumores en humanos asociados a estos

Protooncogenes	Neoplasias
sis	Astrocitoma, osteosarcoma
erb-B1	Carcinoma epidermoide de pulmón
erb-B2	Cáncer de mama, ovario, pulmón y estómago
erb-B3	Cáncer de mama

Los protooncogenes se transforman en oncogenes por:

- Cambios en la estructura del gen, que determinan la síntesis de un producto génico anormal (oncoproteína) de función aberrante.
- Cambios en la regulación de la expresión del gen que determinan la producción facilitada o inapropiada de proteína promotora del crecimiento estructuralmente normal.

**Genes supresores.** Los genes supresores del cáncer tienen una función reguladora. Al mutarse no regulan más la supresión del cáncer y sobreviene la proliferación neoplásica.

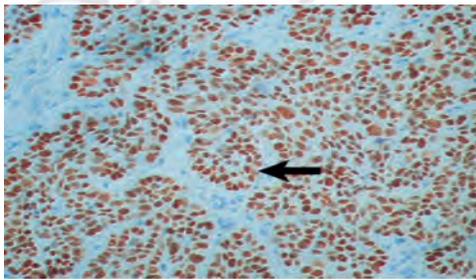
El más frecuente en muchos tumores es el p53, considerado el portero o policía molecular contra la formación del cáncer, está localizado en el cromosoma 17p13.1 (Fig. 9.16).

Existe pérdida de dicho gen en:

- 50 % del cáncer de pulmón.
- 70 % del cáncer de colon.
- 30-50 % del cáncer de mama.
- Leucemia, linfomas, sarcomas (Tabla 9.2).

**Genes reguladores de la apoptosis o muerte celular programada.** Estos son:

- Gen antiapoptótico o inhibidor de la apoptosis: bcl-2. Alrededor del 85 % de los linfomas de células B de tipo folicular poseen una translocación t(14;18)(q32; q21) y existe expresión excesiva de la proteína bcl-2.



**Fig. 9.16.** Protooncogen p53 acumula proteína (IH x 200).

**Tabla 9.2.** Algunos genes supresores y tumores humanos asociados a estos

Gen	Localización cromosómica	Neoplasia
Rb	13q14	Retinoblastoma, osteosarcoma
APC	5p21	Carcinoma colon
WT1	11p13	Tumor de Wilms

- Gen proapoptótico o estimulador de la apoptosis: bax, bad, y bcl-xS. El aumento de bax en ratones transgénicos inhibe el crecimiento de los tumores favoreciendo la apoptosis, la acción proapoptótica del gen p53 parece depender de la regulación al alza del gen bax.

**Genes que regulan la reparación del ADN.** Estos son:

- En el cáncer hereditario del colon sin poliposis se observan:
  - Mutaciones en la línea germinal de hMSH2 (2p16) en el 50 % de los casos.
  - Mutaciones en la línea germinal de hMLH1 en el 30 % de los casos.
  - Mutaciones en la línea germinal de hPSM1 y hPSM2 en el 20 % de los casos restantes
- Pacientes con *Xeroderma pigmentosum*: la luz ultravioleta causa entrecruzamiento de residuos de pirimidina, impidiendo así la replicación normal del ADN.
- Ataxia telangiectásica.

## Inmunología de los tumores

Como ya se ha señalado, la transformación neoplásica resulta de una serie de transformaciones genéticas, algunas de las cuales pueden determinar la expresión en la superficie celular de antígenos que el sistema inmune no reconoce como propios.

Determinados números de experimentos han demostrado en muchos tumores: antígenos específicos en animales y hombres: leucemias espontáneas de ratones, leucemia murina de tipo agudo, antígenos embrionarios asociados a tumores de hígado y de colon en humanos.

También se han originado infinidad de trabajos que demuestran anticuerpos específicos antitumorales, así como respuesta de inmunidad celular contra estos procesos.

Se han realizado numerosos trabajos referentes a la reacción linfoide y retículoendotelial de los ganglios regionales en neoplasias de la mama, el colon, el estómago y el pulmón.

Existen datos interesantes referentes al desarrollo de neoplasias en enfermos con trastornos inmunes:

- Niños con trastornos inmunodeficientes desarrollan neoplasias linforreticulares y carcinoma.
- Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (sida) desarrollan linfomas malignos (tumores de estómago, intestino), también sarcoma de Kaposi.
- Pacientes con miastenia gravis tiene una incidencia de neoplasias elevada (timomas y carcinomas).

En tumores inducidos experimentalmente y en algunos cánceres humanos se han demostrado antígenos que desencadenan respuesta inmune, que se clasifican en dos grupos:

1. Antígenos específicos de tumor, que solo existen en la superficie de las células tumorales. Estos antígenos desencadenan una respuesta de células T citotóxicas, derivan de péptidos presentes exclusivamente en el interior de las células tumorales y presentados sobre la superficie celular por moléculas clase I del HLA o MHC. Derivan de formas mutantes de proteínas celulares normales y también por activación de genes.
2. Antígenos asociados a tumor, que están presentes en las células tumorales y en algunas células normales. Se presentan tres clases generales:
  - Antígenos de hidrato de carbono asociados a tumor: formas anormales de glucoproteínas y su detección tienen valor diagnóstico.
  - Antígenos oncofetales: se expresan en tejidos en desarrollo y no en tejidos adultos. Entre estos está el alfafetoproteína y el antígeno carcinoembrionario.
  - Antígenos específicos de la diferenciación: peculiares del estado de diferenciación en el que se detienen las células cancerosas. Por ejemplo el antígeno CD 10 se expresa en linfocitos B precoces, leucemias y linfomas de células B; el antígeno prostático.

## **Mecanismos de la inmunidad tumoral**

Ante la presencia de antígenos específicos de origen tumoral, el organismo debe responder normalmente con la elaboración de anticuerpos; donde hay por lo menos tres células participantes: linfocitos (T y B), plasmocitos y macrófagos.

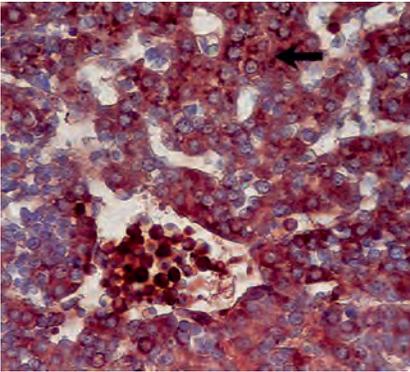
La inmunidad mediada por células y la humoral participan en la actividad antitumoral de la forma siguiente:

- Linfocitos T citotóxicos: en humanos tienen función protectora especialmente en neoplasias asociadas a virus. Se observan estas células en el interior de tumores.
- Células NK: son capaces de destruir células tumorales sin sensibilización previa, produciendo lisis directa de células tumorales.
- Macrófagos: colaboran con las células T en la reactividad antitumoral, debido a que el interferón gamma es una citocina de linfocitos T activadora de macrófagos.
- Humorales: actúan a través de la activación del complemento y la inducción de la DAC por las células NK.

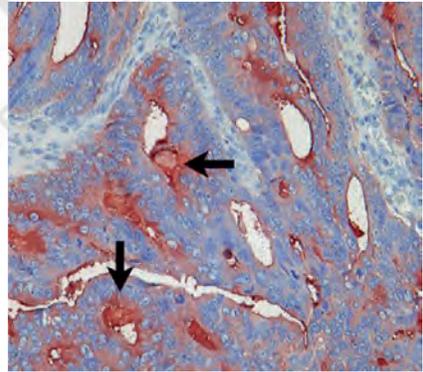
Ejemplos de algunos marcadores tumorales:

- Células epiteliales: citoqueratina: carcinomas, adenocarcinomas y mesoteliomas.

- Células mesenquimales: vimentina: sarcomas.
- Melanocitos: HMB-45: melanoma maligno.
- Inmunológicos: (Figs. 9.17 y 9.18).
  - AcMc: células T y B leucemia y linfomas.
  - Ig cadena pesada: leucemia B y linfomas.
  - Ig cadena ligera: leucemia B y linfomas.
  - Ag carcinoembrionarios: cáncer de colon, páncreas, broncogénico, gástrico, mama.
  - Alfa feto proteínas: carcinoma hepático, tumor de células germinales.
  - Antígeno oncofetal: carcinoma pancreático, broncogénico y gástrico.
- Hormonas:
  - Gonadotrofina coriónica: coriocarcinoma, MH, seminoma, testículo y ovario.
  - Lactógena: neoplasias trofoblásticas, calcitonina en carcinoma medular de tiroides.
- Enzimas:
  - Fosfatasa acida: carcinoma de próstata.
  - Galactosa: carcinoma pancreático.



**Fig. 9.17.** Alfafetoproteína en hepatocarcinoma (IH x 600).



**Fig. 9.18.** Ag carcinoembrionario en cáncer de colon (IH x 200).

## Componentes de una neoplasia

### Componentes básicos de una neoplasia

Todos los tumores benignos y/o malignos tiene dos componentes básicos:

1. Parénquima: células neoplásicas en proliferación, que constituyen y determinan su naturaleza.
2. Estroma de sostén: compuesto de tejido conectivo y vasos sanguíneos.

El crecimiento y la evolución de las neoplasias depende fundamentalmente de su estroma. Es imprescindible el aporte sanguíneo adecuado por el estroma y el tejido conectivo del estroma constituye la armazón del parénquima. A veces las células parenquimatosas estimulan la formación de abundante estroma colágeno que se denomina desmoplasia.

### **Clasificación de las neoplasias de acuerdo con su histogénesis**

Se clasifican de acuerdo con su origen en:

- Simples: formadas por un solo tipo celular. Pueden ser epiteliales y mesenquimatosas.
- Mixtas: formadas por dos o más tipos de células.
- Compuestas: formadas por células de las 3 capas germinativas (teratomas).

Pueden ser benignas como el teratoma quístico del ovario o malignas como el teratoma sólido del testículo.

### **Clasificación de las neoplasias de acuerdo con su diferenciación celular**

¿Qué es la diferenciación celular? No confundir con los términos utilizados en Histología, en Patología este término se aplica con referencia a las células parenquimatosas de la neoplasia y referente a la medida en que dichas células parenquimatosas se asemejan a las células normales del tejido que le dio origen, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional.

La diferenciación celular es el proceso mediante el cual una célula embrionaria, inmadura, adquiere en mayor o menor grado las características estructurales y funcionales de la etapa adulta o de madurez, por lo que aplicado al estudio de las neoplasias es el grado en que las células neoplásicas reproducen el tejido original permitiendo su identificación. El proceso de diferenciación puede variar incluso dentro de una misma neoplasia.

Teniendo en cuenta esto, las neoplasias pueden clasificarse en:

- Bien diferenciadas: las células reproducen fielmente el tejido de origen.
- Poco diferenciadas: lo hacen precariamente o con dificultad.
- Indiferenciadas o anaplásicas: pierden totalmente esta capacidad y no recuerdan el tejido que les dio origen.

Este criterio de diferenciación ha permitido clasificar las neoplasias relacionándolas con el grado de malignidad. Por ejemplo: por lo general todos los tumores benignos son bien diferenciados.

### **Clasificación de acuerdo con su comportamiento biológico**

**Malignas.** Son capaces de terminar con la vida del paciente, mediante la destrucción de órganos vitales y su diseminación.

**Benignas.** No deben comprometer la vida del paciente y por lo general pueden ser curadas.

A veces existen discrepancias entre el aspecto morfológico de un tumor y su comportamiento biológico. Por ejemplo: meningioma, el cual es un tumor benigno cerebral, pero que en ocasiones pueden ser resecaados y otras pueden causar la muerte del paciente por el sitio de su localización (Tabla 9.3).

**Tabla 9.3.** Diferencias entre las neoplasias benignas y malignas

Caracteres	Benignas	Malignas
Diferenciación	Bien diferenciadas, típico del tejido de origen	Falta de diferenciación con anaplasia
Modo de crecimiento	Crecen por expansión, por lo general cápsula	Crecen por expansión e infiltración. Raro cápsula
Rapidez de crecimiento	Lento, pueden detenerse y a veces regresan en parte	Rápido
Metástasis	Mitosis escasas y normales No se producen	Mitosis frecuentes y anormales Muy frecuentes
Tratamiento quirúrgico	Curan casi todas (respuesta al mismo)	Cura solo la minoría
Vida del paciente	No suelen comprometerla	Suelen comprometerla

## Nomenclatura

Está basada en el elemento parenquimatoso y en la clasificación histogenética.

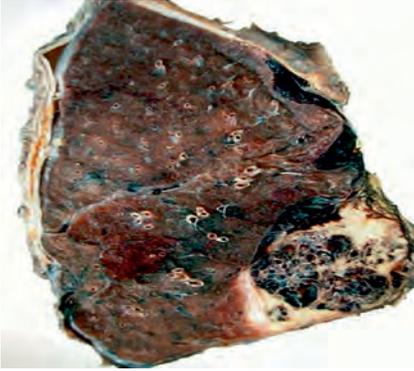
**Benignas.** OMA es el sufijo utilizado y significa en general benigno. Aunque tiene sus excepciones que sí son malignas: melanoma (derivado de melanocitos), hepatoma (derivado de hepatocitos), linfoma (derivado de células linfoides), hipernefroma (tumor maligno renal).

*Origen mesenquimatoso.* Se utiliza un prefijo que corresponde al tejido de procedencia y OMA el sufijo

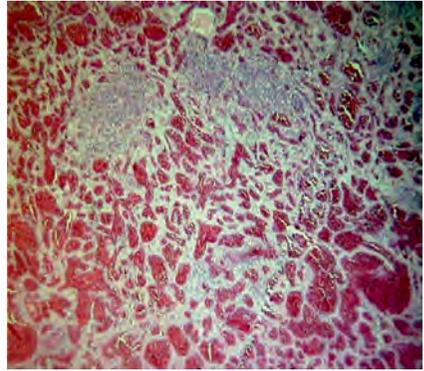
- Tejido graso: lipoma
- Tejido fibroso: fibroma
- Tejido óseo: osteoma
- Tejido vascular: angioma o hemangioma
- Tejido cartilaginoso: condroma, etc. (Figs. 9.19-9.22).

*Origen epitelial.* La nomenclatura se hace más irregular pues algunos se clasifican según:

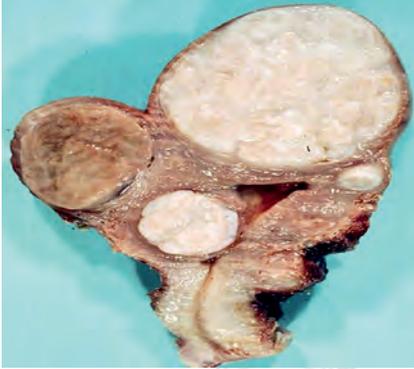
- Las células de origen:
  - Epitelio glandular: adenoma. Por ejemplo: adenoma mamario.



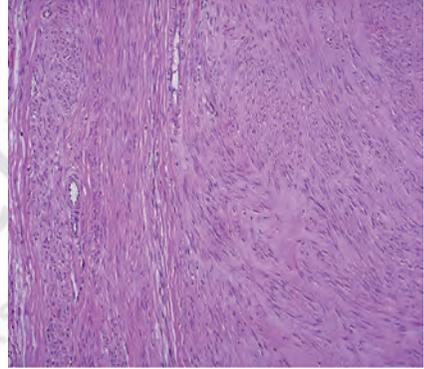
**Fig. 9.19.** Hemangioma pulmonar.



**Fig. 9.20.** Hemangioma.



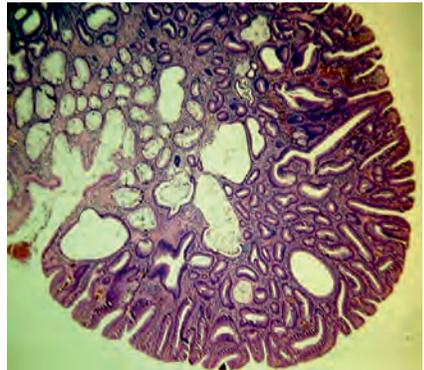
**Fig. 9.21.** Fibroleiomiomas uterino.



**Fig. 9.22.** Vista microscópica de fibroleiomioma uterino.



**Fig. 9.23.** Adenoma de colon.



**Fig. 9.24.** Vista microscópica de adenoma de colon.

A expensas de una glándula aunque no pueda formar estructuras: adenoma de colon (Figs. 9.23 y 9.24).

- Por su aspecto macroscópico:
  - Aspecto verrugoso o digitiforme: papiloma.
  - Epitelio glandular con cavidades quísticas: cistadenoma.
  - Epitelio glandular con cavidades quísticas y papilas: cistadenoma papilar.

**Malignas.** Son de origen mesenquimatoso y epitelial.

*Origen mesenquimatoso.* Se utiliza el prefijo según el tejido de origen y sarcoma de sufijo.

Ejemplos (Figs. 9.25-9.28):

- Tejido graso: liposarcoma.
- Tejido fibroso: fibrosarcoma.
- Tejido óseo: osteosarcoma.
- Tejido vascular: hemangiosarcoma.

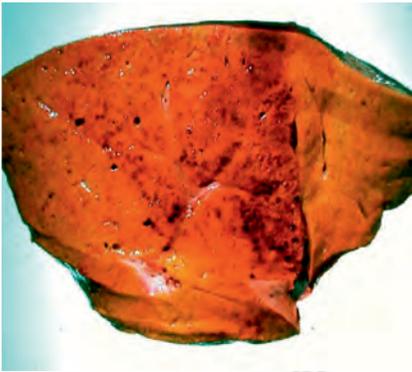


Fig. 9.25. Hemangiosarcoma hepático.

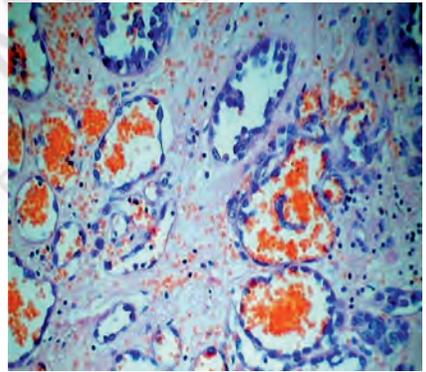


Fig. 9.26. Hemangiosarcoma.



Fig. 9.27. Liposarcoma retroperitoneal.

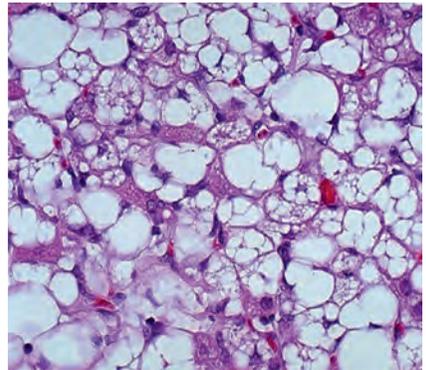


Fig. 9.28. Liposarcoma.

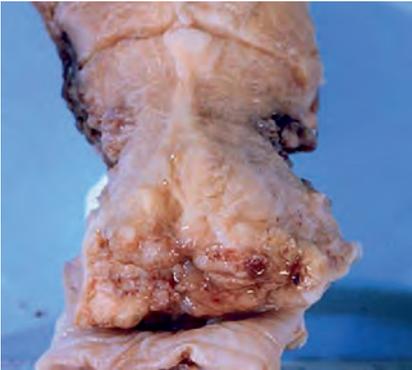
- Músculo liso: leiomiosarcoma.
- Músculo estriado: rbdomiosarcoma.

*Origen epitelial.* De cualquiera de las 3 capas germinativas se les denominan carcinomas. Estos se clasifican en:

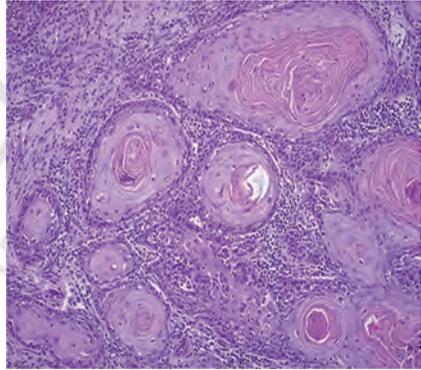
- Adenocarcinoma si el cuadro es glandular.
- Carcinoma epidermoide o de células escamosas: si derivan del epitelio pavimentoso o escamoso (Figs. 9.29-9.32).
- Epitelio glandular con cavidades quísticas y papilas maligno: cistadenocarcinoma seroso papilar (Figs. 9.33 y 9.34).

También existen tumores formados por elementos epiteliales y mesenquimatosos, ambos malignos y se denominan carcinosarcomas.

Algunos tumores deben su nombre a los científicos que los describieron por primera vez como el sarcoma de Kaposi (angiosarcoma), tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma de Hodgkin (variedad de linfoma maligno).



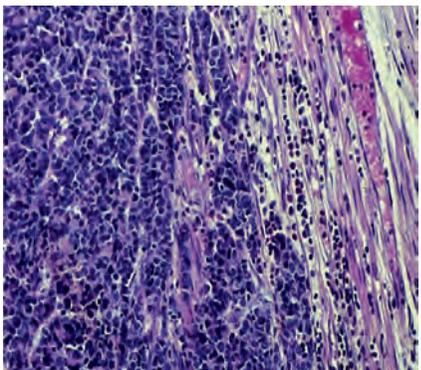
**Fig. 9.29.** Carcinoma invasor de cuello uterino.



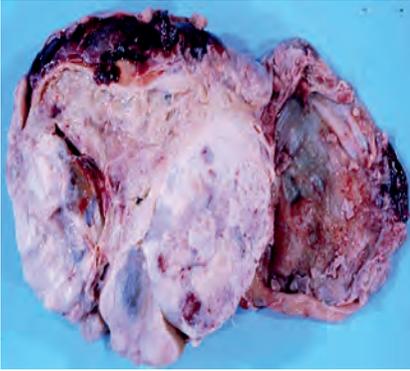
**Fig. 9.30.** Carcinoma epidermoide bien diferenciado.



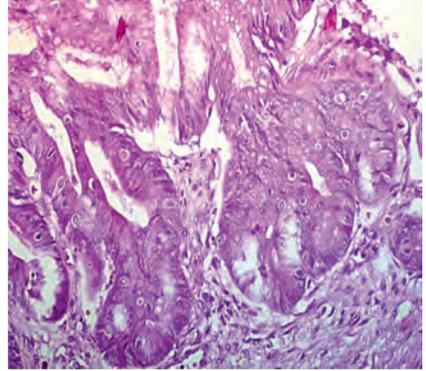
**Fig. 9.31.** Carcinoma epidermoide de pulmón.



**Fig. 9.32.** Carcinoma indiferenciado de pulmón.



**Fig. 9.33.** Cistadenocarcinoma mucinoso de ovario.

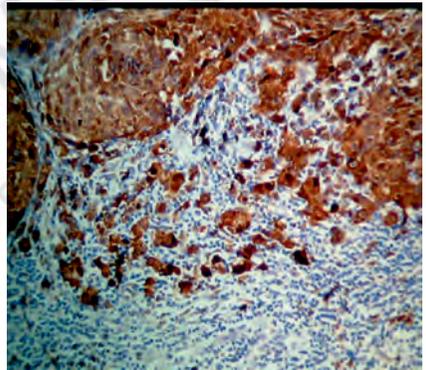


**Fig. 9.34.** Vista microscópica de cistadenocarcinoma mucinoso de ovario.

**Algunas neoplasias a tener en cuenta.** Neuroectodermo: nevus (benigna); melanoma (maligna) (Figs. 9.35 y 9.36). Epitelio corial (placenta): mola hidatiforme (benigna) y coriocarcinoma (maligna).



**Fig. 9.35.** Melanoma.



**Fig. 9.36.** Melanoma microscópico.

## Etapas del desarrollo del cáncer

La clasificación de la etapa del desarrollo en que se encuentran las neoplasias es un elemento fundamental para poder decidir una conducta terapéutica correcta y establecer un pronóstico.

En esta clasificación se toman tres elementos básicos:

- T: tamaño del tumor primario (T0, T1, T2, T3).
- N: propagación a ganglio o estructuras regionales (N0, N1, N2).
- M: presencia o no de metástasis (M0, M1).

De la conjugación de estos factores y sus variantes surgen cinco etapas:

Etapa 0: carcinoma *in situ*, tumor epitelial *in situ*, no infiltrante, no ha rebasado la membrana basal y está localizado en su sitio de origen.

Etapa I: localizado en el órgano de origen.

Etapa II: extensión a estructuras vecinas sin metástasis.

Etapa III: metástasis regionales.

Etapa IV: metástasis a distancia.

La etapa 0 es de suma importancia, es la etapa asintomática, silente, preclínica, cuando se diagnostica una neoplasia en esta etapa se puede producir un tratamiento efectivo e incluso puede curarse el paciente. Por ejemplo: carcinoma *in situ* de cuello uterino, piel, esófago, laringe, bronquio, etcétera.

**Carcinoma microminvasor.** Invade el corion submucoso con algunos grupos de células o células sueltas que proceden de la capa basal y se encuentran cercanas a esta, para posteriormente hacerse:

**Carcinoma infiltrante.** En el cual ya existe una invasión evidente del corion submucoso y todas las estructuras histológicas, además de muchas veces los tejidos y órganos adyacentes.

## Modo de crecimiento y propagación de las neoplasias

Uno de los aspectos en el crecimiento de los tumores es su naturaleza progresiva e indefinida.

Las neoplasias tienen dos componentes, el parénquima: que es la verdadera zona neoplásica de crecimiento activo, que origina la infiltración y las metástasis y, el estroma que es la parte de sostén conjuntivo, donde se desarrollan los vasos que nutren al tumor. Cuando el crecimiento tumoral no se acompaña de un sostén vascularizado, el tumor sufre degeneración y necrosis.

El crecimiento neoplásico puede dividirse en tres fases: la iniciación que es la etapa de transformación celular a la condición de células neoplásicas, la promoción que es la activación de la fase anterior a un proceso de franca proliferación y la progresión que es el proceso de desarrollo creciente del tumor. En ocasiones los tumores sufren regresión total, parcial o temporal, y se cree que los mecanismos de este proceso estén en relación con la interacción inmune huésped tumor.

Las células neoplásicas tienen características que contribuyen a su carácter invasor:

- Disminución de su adhesividad.
- Pérdida de la inhibición de reproducción por contacto.
- Aumento de la motilidad.
- Aumento de la orientación por contacto.
- Síntesis de enzimas y metabolitos que pueden dañar células y tejidos normales y que favorecen la penetración.

**Infiltración local.** Es la propagación progresiva de células neoplásicas a los tejidos normales luego de su destrucción y se origina en el propio órgano o tejido de origen y en órganos vecinos.

## Metástasis

Propagación y establecimiento a distancia de elementos neoplásicos procedentes de la lesión primitiva, lo que se debe a la propiedad de las células tumorales de penetrar en los tejidos, invadir los vasos y viajar dentro de ellos, sean sanguíneos o linfáticos o desprenderse de una superficie y reimplantarse.

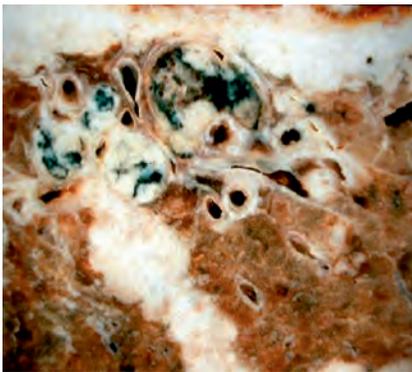
La recidiva tumoral es un término usado para expresar la reproducción local de un tumor que ha sido tratado y que aparentemente había desaparecido, no debe confundirse con la metástasis.

Vías de diseminación:

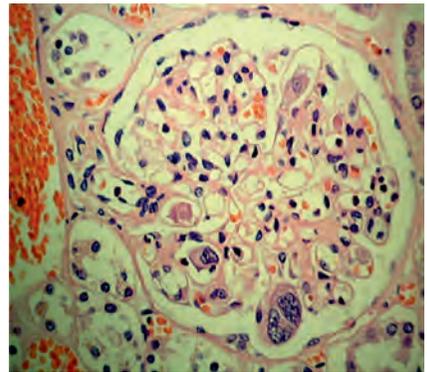
- Sanguínea: es la que predomina en la diseminación a órganos parenquimatosos y más alejados y es la forma más frecuente de propagación de los sarcomas.
- Linfática: es la forma predominante de diseminación de los tumores epiteliales o carcinomas.
- Implantación en superficies serosas y por conductos epiteliales: hay tumores (ovario, aparato digestivo), cuyas células se desprenden y se implantan en las superficies serosas como el peritoneo, la pleura, el pericardio. Algunos tumores epiteliales pueden originar metástasis por implantación a través de conductos epiteliales (tumores de pelvis renal o uréter que ocasionan metástasis en vejiga).

Para que las células tumorales se desprendan de la masa primaria y penetren vasos sanguíneos y linfáticos, son necesarios diferentes pasos que se dividen en dos fases: invasión de la matriz extracelular y diseminación vascular con alojamiento de las células tumorales.

Como es conocido la matriz extracelular está organizada por compartimentos separados que son: las membranas basales y tejido conectivo intersticial, que a su vez están constituidos por fibras colágenas, glucoproteínas y proteoglicanos (Figs. 9.37-9.40).



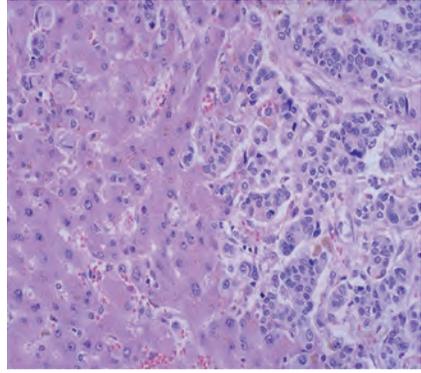
**Fig. 9.37.** Metástasis pulmonares.



**Fig. 9.38.** Metástasis renal de un carcinoma de pulmón.



**Fig. 9.39.** Metástasis renales y suprarrenales de un adenocarcinoma.



**Fig. 9.40.** Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma.

Por esta razón las células tumorales deben interactuar con esta matriz extracelular a través de un proceso activo que presenta las etapas siguientes:

**Desprendimiento de las células tumorales entre sí.** Las células normales están pegadas entre sí mediante moléculas de adhesión denominadas cadherinas que es una glucoproteína, las epiteliales mantienen juntas las células epiteliales. En tumores epiteliales, adenocarcinomas de mama y colon, presentan disminución de la expresión de cadherina E, lo que facilita que se desprendan del tumor primario y avancen en los tejidos vecinos.

**Unión a los componentes de la matriz.** Para penetrar en la matriz extracelular, las células tumorales primero se adhieren a los componentes de la matriz, mediada por la fijación de receptores para laminina y fibronectina. Las células normales poseen receptores de alta afinidad que las mantienen adheridas a la membrana basal, pero las células de carcinomas poseen mayor cantidad de receptores distribuidos en todo el perímetro de la membrana celular.

**Degradación de la matriz extracelular.** Se establece por la elevada producción de enzimas proteolíticas por las células tumorales, principalmente colagenasas tipo IV o por la inducción sobre los fibroblastos y macrófagos del estroma para que elaboren proteasas.

**Migración de las células tumorales.** Está mediada por la producción de citocinas por las células tumorales, como factor autocrino de motilidad; además, los productos de escisión de los componentes de la matriz (colágeno, laminina) tienen actividad quimiotáctica sobre las células tumorales. Estos productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados del colágeno y los proteoglicanos tienen actividades promotoras del crecimiento, angiogénesis y quimiotácticas.

En la circulación las células tumorales tienden a agregarse en cúmulos, favorecido por la adherencia a elementos formes de la sangre como las plaquetas. La formación de agregados-plaquetas parece facilitar la supervivencia y capacidad de implantación de las células tumorales.

La detención y extravasación de émbolos implica adherencia al endotelio y salida a través de la membrana basal.

Estas células tumorales se adhieren por presentar una molécula de adhesión, el CD44 que se expresa sobre los linfocitos T normales y es utilizada por estas células para migrar a lugares seleccionados del tejido linfoide.

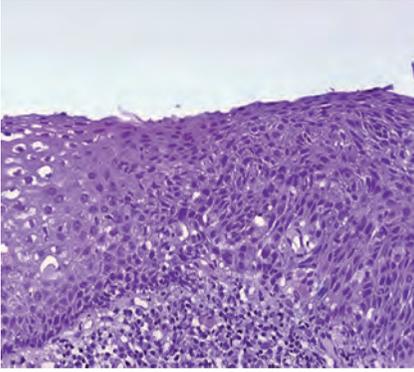
## Lesiones precancerosas

Todavía el origen cierto y el mecanismo del cáncer son desconocidos, pero existen factores que pueden actuar como promotores de las neoplasias y existen pruebas que el proceso de transformación celular es lento, progresivo y por etapas, aunque se existen un grupo de alteraciones de los tejidos que muestran un índice significativo de evolución hacia una neoplasia maligna y estas son las lesiones con alta potencialidad de desarrollar un cáncer, denominadas lesiones preneoplásicas o precancerosas.

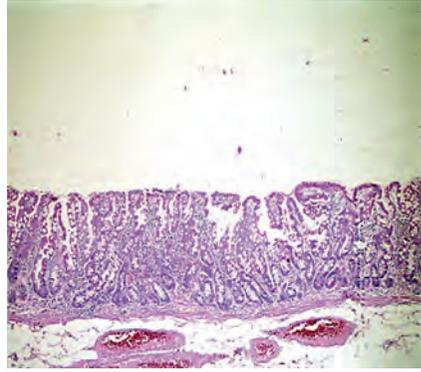
Debido a que la replicación celular está implicada en la transformación cancerosa, las proliferaciones regenerativas, hiperplásicas, y displásicas, constituyen un buen terreno.

Ejemplos:

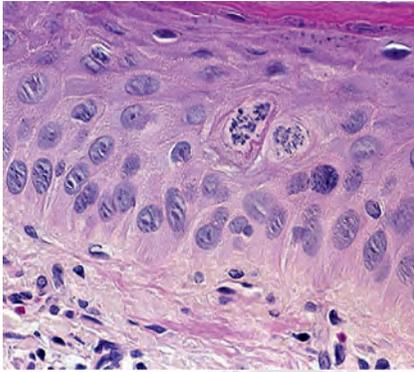
- Displasia epitelial laríngea.
- Displasia epitelial bronquial.
- Displasia epitelial esófago.
- Displasia epitelial de piel.
- Displasia epitelial de cuello uterino (Fig. 9.41).
- Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal (Fig. 9.42).
- Lesiones actínicas cutáneas (Fig. 9.43).
- Queratosis solar.
- Queratosis senil y labial.
- Leucoplasias orales, de vulva y de pene.
- Lesiones névicas de unión de la piel y mucosas (precuroras del melanoma) (Fig. 9.44).
- Xeroderma pigmentosum (Fig. 9.45).
- Poliposis familiar (adenomatosis múltiples del colon) (Figs. 9.46 y 9.47).
- Hiperplasia atípica o adenomatosa endometrial (Fig. 9.48).
- Colitis ulcerativa crónica (Figs. 9.49 y 9.50).



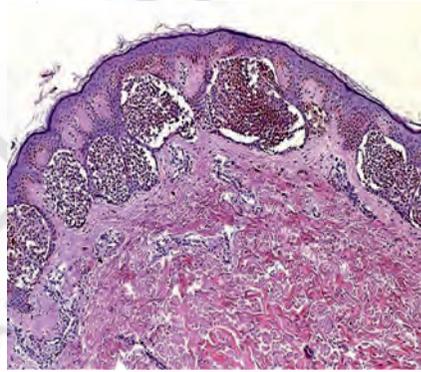
**Fig. 9.41.** Displasia de cuello uterino.



**Fig. 9.42.** Gastritis crónica atrófica.



**Fig. 9.43.** Queratosis actínica.



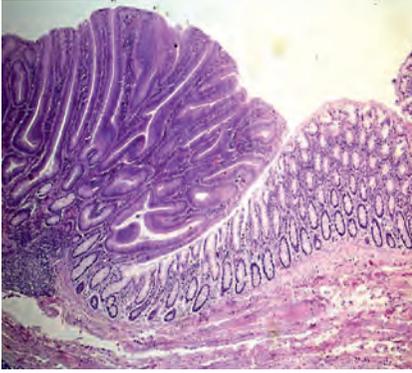
**Fig. 9.44.** Nevus de unión.



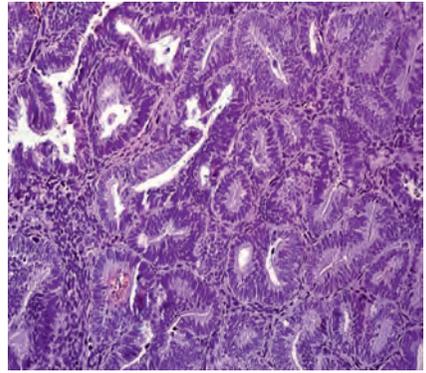
**Fig. 9.45.** Cáncer de piel en *Xeroderma pigmentosum*.



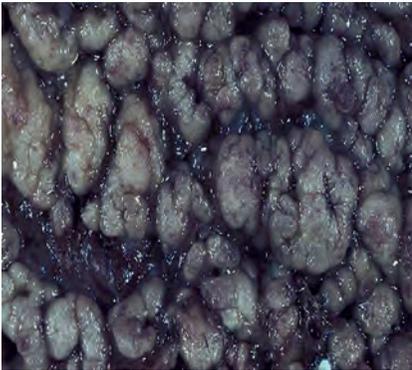
**Fig. 9.46.** Poliposis múltiple de colon.



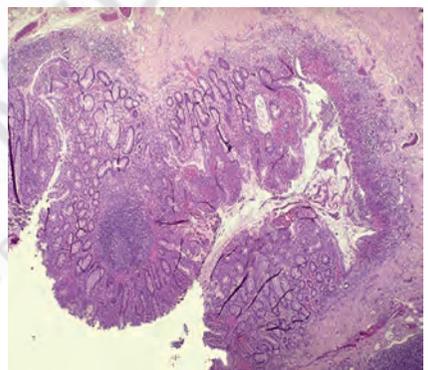
**Fig. 9.47.** Adenoma túbulo-veloso de colon.



**Fig. 9.48.** Hiperplasia atípica endometrial (alto grado).



**Fig. 9.49.** Colitis ulcerativa idiopática.



**Fig. 9.50.** Colitis ulcerativa.

### Consecuencias de las neoplasias

El crecimiento y desarrollo de una neoplasia tiene una serie de implicaciones para el huésped, que están relacionados con el tipo de tumor y su localización.

Los tumores benignos pueden ocasionar serios trastornos si comprimen o desplazan estructuras vitales, nervios, vasos, trayendo complicaciones al paciente.

La elaboración de hormonas, como hacen algunos tumores endocrinos causan síndromes de hiperfunción, con serias consecuencias.

Otras complicaciones de las neoplasias pueden ser la necrosis, la ulceración, la hemorragia, la infección y la transformación maligna de algunos tumores benignos.

En las neoplasias malignas las manifestaciones generales son mucho más serias, sumándose las derivadas del crecimiento y diseminación del tumor.

En ocasiones se originan síndromes de tipo endocrino-metabólicos, neurológicos, hematológicos y osteomioarticulares.

## Alteraciones funcionales de los tejidos neoplásicos

La función del tejido neoplásico puede estar próximo a lo normal, desaparecer o incluso mostrar actividad funcional que no existe en el tejido de origen. Está en relación con el grado de diferenciación y la rapidez de crecimiento de la neoplasia, cuanto menos diferenciada y mayor rapidez de crecimiento tenga una neoplasia, menos funcionabilidad.

La existencia de actividad funcional puede ser utilizada para el diagnóstico, Por ejemplo: la presencia de mucus, queratina, bilis, melanina ayudan a la clasificación de neoplasias y por tanto a definir la terapéutica y establecer un pronóstico.

## Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos son conjuntos de síntomas que afectan a los pacientes con cáncer y que no pueden explicarse por el efecto del tumor local, por el de las metástasis, ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor.

Estos síndromes afectan a alrededor del 10 % de los pacientes con enfermedades malignas. A pesar de su relativa infrecuencia, su diagnóstico es importante, ya que pueden:

- Constituir la primera manifestación de una neoplasia oculta.
- Causar importantes problemas clínicos que incluso lleguen a ser mortales.
- Simular una enfermedad metastásica y, por tanto, confundir el enfoque terapéutico.

**Endocrinopatías.** Constituyen algunos de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes Como las células originales de las que procede el cáncer no son endocrinas, la actividad funcional del tumor recibe el nombre de producción hormonal ectópica. La endocrinopatía más frecuente es el síndrome de Cushing. Alrededor del 50 % de los pacientes con este tipo de endocrinopatía tienen un carcinoma de pulmón, especialmente de células pequeñas. El síndrome se debe a la producción excesiva de hormona adrenocorticotropa (ACTH) o de péptidos de tipo ACTH.

**Hipercalcemia.** Probablemente, el síndrome paraneoplásico más frecuente es la hipercalcemia y, a la inversa, la hipercalcemia claramente sintomática está relacionada la mayor parte de las veces con alguna forma de cáncer, más que con un hiperparatiroidismo.

En la asociación entre cáncer e hipercalcemia intervienen dos procesos generales:

- La osteólisis inducida por el cáncer, ya sea este primitivo del hueso, como sucede con el mieloma múltiple, o metastático.

- La producción de sustancias con efecto hipercalcémico por los tumores extraóseos.

La hipercalcemia debida a las metástasis esqueléticas no constituye un síndrome paraneoplásico.

Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de mama, pulmón, riñón y ovario. En el caso del pulmón, la hipercalcemia se observa más a menudo en los carcinomas epidermoides que en los de células pequeñas (que se asocian sobre todo a endocrinopatías).

**Neuromiopáticos.** Adoptan formas diversas, entre las neuropatías periféricas, degeneración cortical cerebelosa, una polimiositis similar a una polimiotopía y un síndrome miasténico similar a la miastenia grave. No se conoce la causa de estos síndromes, aunque en algunos casos se han detectado anticuerpos presumiblemente dirigidos contra las células tumorales que establecen reacciones cruzadas con neuronas.

**Acantosis nigricans.** Se caracteriza por parches de color negro-grisáceo de hiperqueratosis verrucosa de la piel. Esta alteración adopta raras veces la forma de una enfermedad de tipo genético en jóvenes o adultos. Junto a ella, alrededor del 50 % de los casos afectan a personas generalmente mayores de 40 años y se asocian a algún tipo de cáncer. En ocasiones las alteraciones cutáneas aparecen antes de que se descubra la neoplasia.

**Osteoartropatía hipertrófica.** Afecta al 1 a 10 % de los pacientes con carcinomas broncogénicos, siendo más rara la asociación con otras formas de cáncer. Se caracteriza por:

- Neoformación perióstica, sobre todo de los extremos distales de los huesos largos, los metatarsianos, metacarpianos y las falanges proximales.
- Artritis de las articulaciones adyacentes.
- Acropaquias.

Aunque la osteoartropatía es rara en los pacientes sin cáncer, las acropaquias de los dedos de las manos pueden encontrarse en las hepatopatías, en las enfermedades pulmonares difusas en las cardiopatías congénitas cianóticas, en la colitis ulcerosa y en otros trastornos. La causa de la osteoartropatía hipertrófica se desconoce.

**Manifestaciones vasculares hematológicas.** En asociación con distintas formas de cáncer pueden encontrarse varias manifestaciones vasculares y hematológicas:

- A veces aparece una tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau) asociada a cánceres profundos, sobre todo carcinomas del páncreas o del pulmón.
- Existen diversos trastornos clínicos que pueden complicarse con una coagulación intravascular diseminada. La forma aguda de esta se asocia sobre todo a la leucemia promielocítica y al adenocarcinoma prostático.

- Sobre las válvulas cardíacas (principalmente del lado izquierdo) se forman vegetaciones fibrinosas no bacterianas, pequeñas y blandas, que afectan en especial a enfermos con adenocarcinomas secretores de moco en estadios avanzados. Estas lesiones, denominadas endocarditis trombótica no bacterianas, constituyen una fuente potencial de émbolos que pueden complicar aun más la evolución del paciente.

## Diagnóstico del cáncer

Cuando el mismo está plenamente establecido y en etapa tardía no resulta difícil el diagnóstico, pero lógicamente para el paciente ya no hay solución, por eso es necesario hacer todo lo posible por diagnosticarlo en etapa temprana y en gran número de casos en estos momentos una terapéutica adecuada aplicada con rigor y efectividad logra una curación radical del 90-99 %.

Existe una gran variedad de procedimientos diagnósticos en el campo de la radiología, la bioquímica y la inmunología que permiten detectar neoplasias en etapas tempranas (tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, etc.).

## Métodos diagnósticos de la anatomía patológica

Existen diversos métodos de anatomía patológica, que pueden ser hísticos y citológicos. Entre estos se encuentran:

- Estudio citológico de raspados, secreciones, exudados o de líquidos corporales.
- Biopsia por parafina.
- Biopsia por aspiración por aguja fina.
- Biopsias por congelación.
- Aplicación de técnicas modernas a los estudios anteriores:
  - Inmunocitoquímica.
  - Diagnóstico molecular.
  - Citometría de flujo.
  - Marcadores de tumores.

**Citología.** Se utiliza en procesos de mucosas o cavidades raspadas, secreciones, o exudados de mucosa cervicovaginal, pleura, cavidad peritoneal, orina, a partir de la clasificación de Papanicolau de 5 grados, actualmente se utiliza el término de NIC I, II, III, coinciden con la clasificación de displasia ligera, moderada y severa, además el carcinoma *in situ* se considera en el grupo del NIC III.

En general el diagnóstico citológico da una alta seguridad, pero a los efectos terapéuticos y pronósticos de las neoplasias la confirmación de la biopsia debe

ser realizada para mayor información, en la cual es importante la calidad y representatividad de la muestra.

En Cuba existe el programa Nacional del MINSAP para el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino, su pesquisa, etcétera.

## Neoplasia de pulmón

Constituyen en Cuba la primera causa de las neoplasias malignas en el hombre y la cuarta causa en la mujer, aunque engloban los procesos de los bronquios, parénquima y pleura, las primeras son las más frecuentes.

Resulta indudable lo relacionadas que están estas neoplasias con los factores ambientales y la presencia cada día mayor de contaminantes de todo tipo en este medio es evidente, dentro de estos el hábito de fumar es el más llamativo, lo cual está científicamente probado en la actualidad, además que se ha comprobado su influencia en el cáncer oral, laríngeo y esofágico.

Se incluyen aquí los procesos neoplásicos de bronquios, parénquima y pleura. La afectación más frecuente es a nivel bronquial.

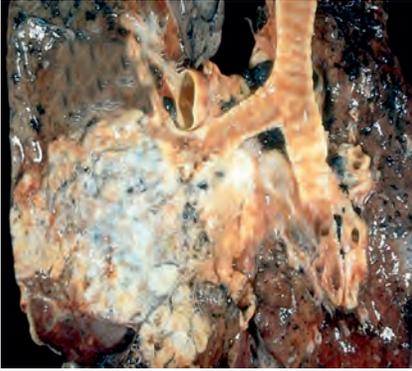
Clasificación histológica del carcinoma broncogénico:

- Carcinoma epidermoide o escamoso (más frecuente).
- Adenocarcinoma: bronquial o bronquiolo alveolar.
- Carcinoma de células pequeñas: en avena, intermedias o mixtas.
- Carcinoma de células grandes: indiferenciado, de células gigantes o de células claras.
- Carcinoma epidermoide combinado con adenocarcinoma.

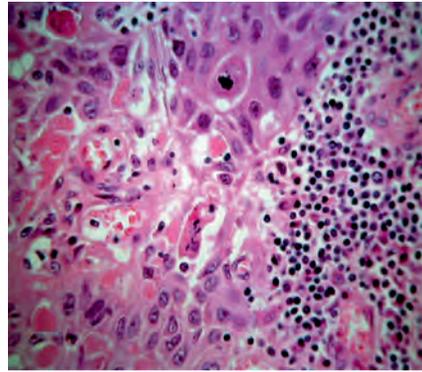
**Carcinoma escamoso.** Surge de bronquios gruesos, crece cercano al hilio pulmonar como una masa blanca grisácea, friable, con áreas de necrosis, de diámetro variable entre 2 y 8 cm que puede obstruir la luz, infiltrar la pared y propagarse al parénquima circundante. Está relacionado con el hábito de fumar. Microscópicamente las células epiteliales muestran un grado variable de diferenciación, perlas córneas, queratinización individual y anaplasia variable en relación con el grado de diferenciación (ver figuras 9.31 y 9.32). Puede ocurrir metástasis a ganglios parahiliares y mediastinales, parénquima pulmonar, cerebro, hígado y huesos (Figs. 9.51 y 9.52).

**Adenocarcinoma.** Tumor periférico, de bronquios finos, que infiltra parénquima y se extiende a pleura. Microscópicamente se observan estructuras glandulares y producción de mucus (Figs. 9.53 y 9.54).

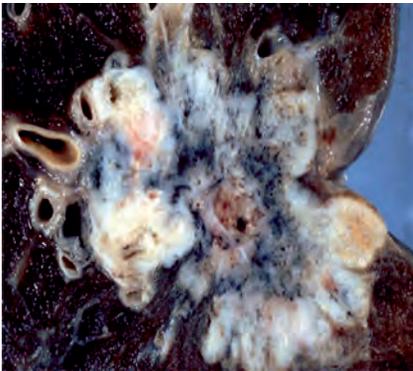
**Carcinoma indiferenciado de células pequeñas o en grano de avena.** Se origina en bronquios gruesos, es un tumor agresivo, de crecimiento rápido, que se disemina precozmente infiltrando o dando metástasis. Microscópicamente las células epiteliales son pequeñas, mostrando mitosis y anaplasia.



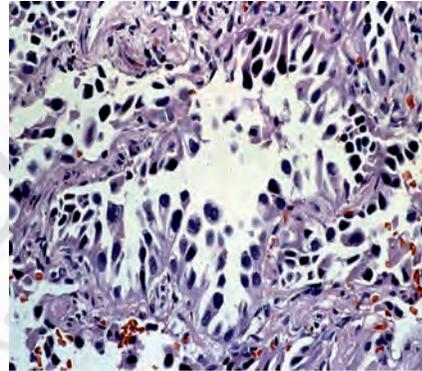
**Fig. 9.51.** Carcinoma epidermoide de pulmón.



**Fig. 9.52.** Vista microscópica de carcinoma epidermoide de pulmón.



**Fig. 9.53.** Adenocarcinoma de pulmón.



**Fig. 9.54.** Vista microscópica de adenocarcinoma de pulmón.

**Carcinoma indiferenciado de células grandes y gigantes.** Surge en bronquios gruesos, se extiende localmente, metastiza los ganglios del hilio, es agresivo y crece rápidamente. Microscópicamente se observan células de gran tamaño, pleomórficas, con elevado número de mitosis.

Las metástasis se originan en 1er lugar a los ganglios del hilio y mediastino y posteriormente al pulmón contralateral, encéfalo, huesos, hígado, etcétera.

### Otros tipos de neoplasias de pulmón

Tumor carcinoide, originado en bronquios, tiene un crecimiento lento, de baja malignidad, es neuroendocrino, por lo que cursa con manifestaciones humorales y clínicas.

Carcinoma bronquiolar o bronquiolo alveolar, se origina en la periferia y parénquima de pulmón, uninodular o multinodular, a veces difuso y bilateral,

tiene mal pronóstico por la ausencia de síntomas tempranos. Microscópicamente reproduce las estructuras bronquiolares y se encuentra mucus.

Las neoplasias de pulmón pueden presentarse de varias formas:

- Obstrucción bronquial con atelectasia.
- Neumonías.
- Derrame pleural.
- Nódulo localizado parenquimatoso.
- Infiltración y diseminación a hilio y mediastino.
- Metástasis (cerebro, suprarrenales, hígado, hueso y ganglios).

El diagnóstico se apoya en medios clínicos y radiológicos, pero su confirmación se hace por exámenes citológicos y biopsia:

- Examen citológico de esputo, citológico de lavado bronquial, citológico de cepillado bronquial, estos dos últimos por broncoscopia.
- BAAF siempre que la lesión sea abordable.
- Biopsia incisional o excisional.

## Neoplasia de mama

Constituyen en Cuba la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en la mujer, tienen igual comportamiento en el resto del mundo. Se observa entre los 40 y 50 años de edad, especialmente en mujeres que no han lactado, el mayor porcentaje son hormona-dependientes.

Es más frecuente en EE.UU. que en Japón, está bien definida su predisposición genética, su riesgo aumenta con la menarquia temprana y la menopausia tardía, más frecuente en nulípara, en obesas, asociadas a enfermedad fibroquística y en pacientes con neoplasia en mama contralateral o de endometrio.

La neoplasia de mama es poco frecuente antes de los 25 años, excepto en ciertos casos familiares. Puede ocurrir a cualquier edad posterior, con una incidencia máxima en la menopausia o después de esta.

La neoplasia benigna más frecuente es el fibroadenoma y es una neoformación compuesta tanto de tejido fibroso como glandular.

Ocurre en cualquier edad del período reproductivo de la vida, pero es algo más frecuente antes de los 30 años (Figs. 9.55 y 9.56).

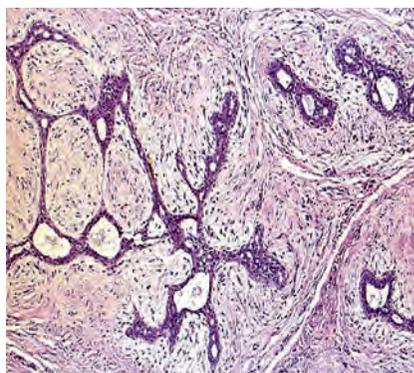
Los procesos tumorales malignos más frecuentes proceden de las estructuras epiteliales: acinos lobulillares y conductos.

Se puede presentar como:

- Nódulo firme adherido o no a piel o planos profundos.
- Fijación, infiltración y ulceración de la piel o retracción del pezón.
- Metástasis a ganglios.
- Enfermedad de Paget de la mama (carcinoma de conductos que invade piel y ocasiona manifestaciones de dermatitis de areola y pezón).



**Fig. 9.55.** Fibroadenoma de la mama.



**Fig. 9.56.** Fibroadenoma de la mama microscópico.

En su evolución y pronóstico influye el diámetro del tumor, la presencia o no de metástasis regionales y a distancia, entre otros factores.

La morfología es variable, macroscópicamente generalmente se observa una masa firme, gris amarillenta, mal delimitada, granulosa, de diámetro variable, con áreas de necrosis y tendencia a infiltrar. Microscópicamente el cuadro es variable, lo más importante es saber si es *in situ* o infiltrante luego de definir la variedad, en el caso de los *in situ* lobulillares, estos se limitan uno o varios lobulillos sin extenderse al estroma.

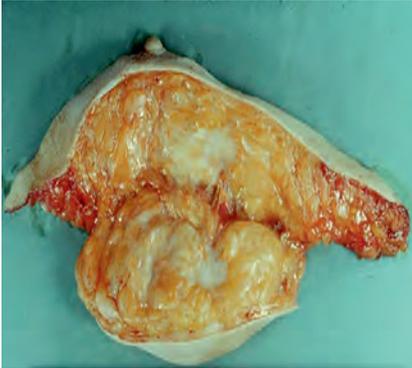
La diseminación es a ganglios axilares, supraclaviculares, pulmón, hueso, hígado y cerebro.

Clasificación histológica del cáncer de mama:

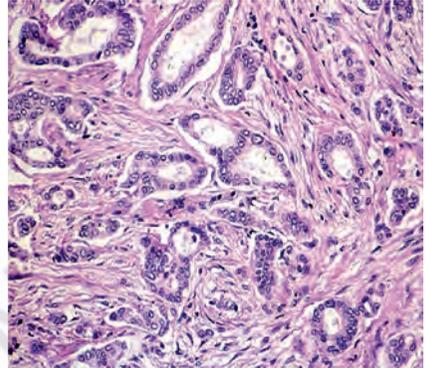
- No invasores:
  - Carcinoma intraductal.
  - Carcinoma intraductal con enfermedad de Paget.
  - Carcinoma lobulillar *in situ*.
- Invasores:
  - Carcinoma ductal.
  - Carcinoma ductal infiltrante con enfermedad de Paget.
  - Carcinoma lobulillar infiltrante.
  - Carcinoma medular.
  - Carcinoma coloide.
  - Carcinoma tubular.
  - Carcinoma adenoide quístico.
  - Carcinoma apocrino.
  - Carcinoma papilar infiltrante.

El carcinoma más frecuente es el ductal infiltrante y supone del 65 al 80 % de todos los cánceres mamarios.

Se presentan como nódulos bien delimitados, de consistencia pétreo y de un diámetro de 1 a 2 cm, la mayoría tiene un estroma denso de tejido fibroso que da una alta consistencia, dura, cartilaginosa (esclerótico), pueden tener anclaje infiltrante a la pared torácica, hojuelas en la piel y retracción del pezón, al corte origina un chirrido característico, puede tener necrosis y calcificaciones (Figs. 9.57 y 9.58).



**Fig. 9.57.** Carcinoma ductal infiltrante de la mama.



**Fig. 9.58.** Carcinoma ductal infiltrante de la mama microscópico.

El diagnóstico se realiza por:

- Citología de secreción de pezón (si hay secreción).
- CAAF.
- Biopsia por congelación.
- Biopsia excisional.
- Biopsia de ganglio metastásico.

## Neoplasia de cuello uterino

Las neoplasias malignas epiteliales pueden originarse a expensas de epitelio escamoso, columnar o glandular. Pueden ser *in situ*, microinvasor o invasor.

Por el tipo hístico pueden ser carcinomas escamosos (con sus variantes), indiferenciados o adenocarcinomas (originados en el epitelio columnar).

Existen condiciones precursoras o preneoplásicas como la displasia. La zona de la unión escamocolumnar de cuello y exocérnix son las más afectadas. El éxito frente al cáncer de cuello uterino está en el diagnóstico precoz en la etapa *in situ* y en su tratamiento.

*Carcinoma in situ de cuello o NIC*: tiene elevado pronóstico de curación cuando se diagnostica y se trata de forma adecuada.

La morfología macroscópica de un carcinoma *in situ* varía de un cuello normal a erosión o congestión exocervical.

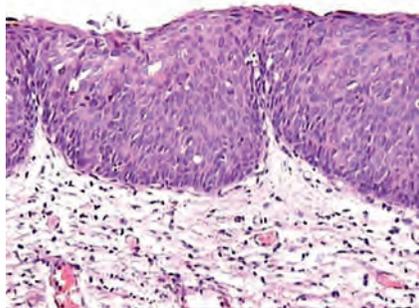
Microscópicamente: las células muestran grados variables de diferenciación, queratinización y anaplasia, pero los cambios están limitados al espesor del epitelio (Fig. 9.59).

*Carcinoma invasor*: macroscópicamente la zona afectada del cuello se muestra indurada, firme, irregular, sangrante, gris rojiza y puede estar circunscrita o extenderse a cúpula vaginal, parametrios o vejiga.

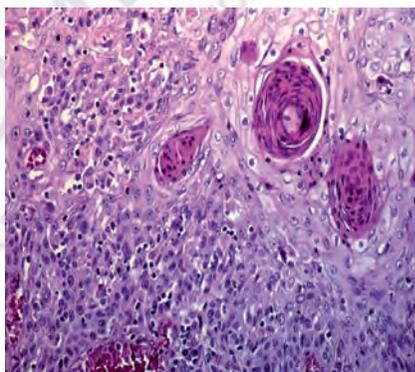
Microscópicamente: las células epiteliales tienen grados variables de diferenciación, muestran anaplasia e infiltración del tejido circundante (Fig. 9.60).

*Adenocarcinomas*. Casi siempre asientan en el canal endometrial, a veces no son visibles o crecen en forma vegetante o papilar, microscópicamente se observan estructuras glandulares, secreción de *mucus* y anaplasia moderada (Figs. 9.61 y 9.62).

El diagnóstico se realiza por citología exocervical o vaginal (Papanicolau), citología de aspiración endocervical y la biopsia que puede ser incisional



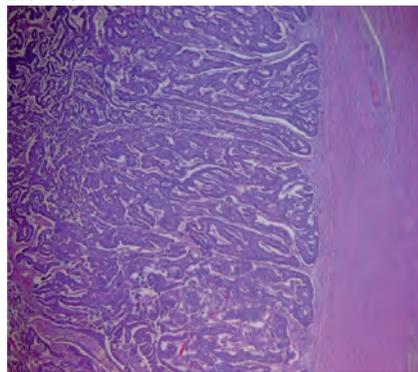
**Fig. 9.59.** Carcinoma *in situ* de cuello uterino.



**Fig. 9.60.** Carcinoma invasor de cuello uterino.



**Fig. 9.61.** Adenocarcinoma de cuerpo uterino.



**Fig. 9.62.** Adenocarcinoma de cuerpo uterino microscópico.

(ponche) o excisional, dependiendo del caso, y que es el método que confirma el diagnóstico citológico, el tipo de tumor y determina el grado de infiltración. Las neoplasias del endometrio requieren de la biopsia por curetaje o legrado diagnóstico para la toma de muestra.

## Neoplasia de estómago

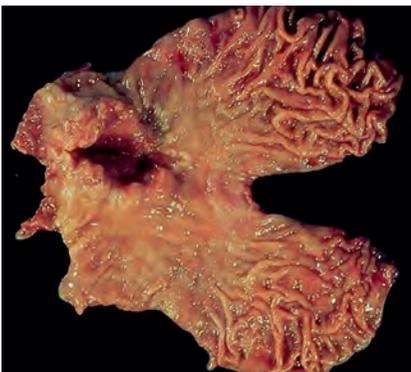
Los tumores epiteliales malignos, o sea los carcinomas, son los más frecuentes y afectan en mayor proporción al sexo masculino, por encima de 50 años. Según la morfología pueden ser vegetantes, infiltrantes o ulcerados.

Por el tipo celular existe la variante intestinal, la poco diferenciada y la variante en anillo de sello (con células productoras de *mucus*).

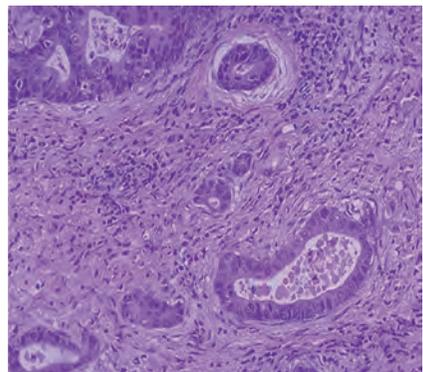
Según el grado de extensión pueden ser superficiales o invasor o infiltrante; se localizan más frecuentemente en el píloro, a nivel de curvatura menor y su patogenia está en relación con factores genéticos (familias con elevada incidencia), factores ambientales (hábito alimentario), y factores locales (lesiones preneoplásicas).

Morfología:

- Forma vegetante: crece hacia la luz y muestra necrosis y hemorragia frecuente, microscópicamente la variante intestinal es la más frecuente con glándulas bien diferenciadas.
- Forma ulcerada: en este caso la úlcera tiene bordes gruesos, prominentes, infiltrados, el fondo necrótico e irregular, microscópicamente las células tumorales infiltran la muscular, hay formación de glándulas y presencia de mucus (Figs. 9.63 y 9.64).
- Forma infiltrante difusa o esclerosa: origina endurecimiento y engrosamiento de la pared con marcada reacción estromal, las células son poco diferenciadas (Figs. 9.65 y 9.66).



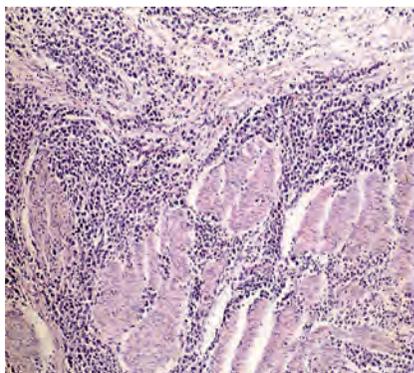
**Fig. 9.63.** Neoplasia gástrica ulcerada.



**Fig. 9.64.** Adenocarcinoma gástrico infiltrante.



**Fig. 9.65.** Neoplasia maligna gástrica infiltrante.



**Fig. 9.66.** Adenocarcinoma poco diferenciado infiltrante.

El carcinoma superficial se origina en el epitelio glandular de la lámina propia y se extiende a mucosa y submucosa, tiene mejor pronóstico.

El diagnóstico puede realizarse por biopsia incisional o frotis (examen citológico).

El cáncer gástrico evoluciona con progresión local en sus inicios, luego infiltra la pared y se propaga a ganglios, serosa y peritoneo, puede metastatizar hígado y pulmón.

### Neoplasia de próstata

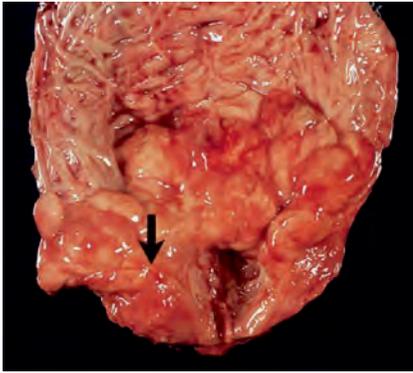
Es uno de los tumores malignos más frecuentes en el hombre; en algunos países es el más frecuente en el sexo masculino, en niveles por encima del cáncer de pulmón. Se observa por encima de los 50 años; mayor el riesgo en tanto mayor es la edad.

Se sospecha que en su origen, actúan algunos factores de riesgo, como la edad, la raza, los antecedentes, los niveles hormonales y factores ambientales.

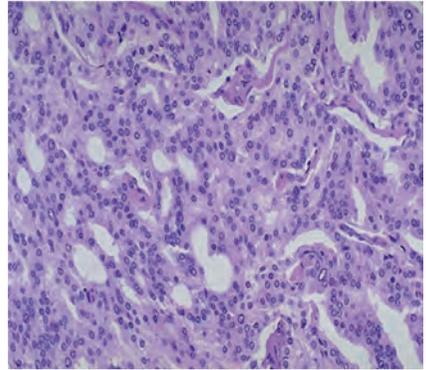
**Morfología.** Puede crecer en forma abierta o ser descubierta fortuitamente durante el estudio de una hiperplasia nodular prostática en la biopsia.

En el 70 % de los casos se origina en la zona periférica de la glándula prostática, es frecuente en lóbulo posterior y se hace palpable en el tacto rectal. La mayoría de las lesiones son adenocarcinomas (Figs. 9.67-9.70).

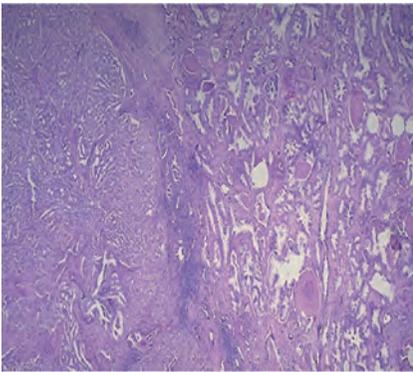
Se extienden localmente por invasión directa y por la vía linfática y sanguínea, afectan los huesos con lesiones osteolíticas, pero más frecuentes osteoblásticas y también como los ganglios linfáticos.



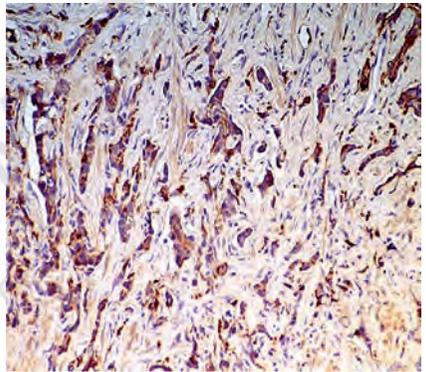
**Fig. 9.67.** Neoplasia maligna de próstata.



**Fig. 9.68.** Adenocarcinoma prostático.



**Fig. 9.69.** Adenocarcinoma prostático.



**Fig. 9.70.** Antígeno específico prostático (PSA) positivo con inmunoperoxidasa.

## Neoplasia colorrectal

Esta neoplasia tiene una mayor incidencia entre los 60 y 79 años de edad.

Cuando aparece en pacientes jóvenes, debe sospecharse una colitis ulcerativa persistente o una poliposis de colon, como enfermedades de base.

Entre los principales factores de riesgo están los siguientes: obesidad, estilos de vida sedentaria y dietéticos específicos como: aporte energético excesivo, bajo contenido de fibras vegetales, ingestión de carne roja, elevación de hidrato de carbono y disminución de micronutrientes protectores como vitaminas A, C y E.

La localización más frecuente es en el siguiente orden: colon sigmoidees y recto: 55 %, ciego y colon ascendente: 22 %, colon transverso: 11 %, colon descendente: 6 % y en otros sitios: 6 %.

El 99 % de estos tumores tiene localización única, pero puede existir más de un tumor; presentan diferencias en la clínica según sean del lado derecho o izquierdo. Del lado derecho: intensa anemia, fatigas y debilidad. y del lado izquierdo: causan obstrucción de la luz, por ser esta de menor calibre que el tumor.

Pueden causar metástasis a ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y huesos (Tabla 9.4).

### **Morfología**

*Macroscópicamente.* Pueden ser masas exofíticas de aspecto polipoide, especialmente en ciego y colon derecho o una masa anular con obstrucción en servilitero (puede ulcerarse), característica del colon distal; las dos formas penetran la pared intestinal a lo largo de muchos años.

*Microscópicamente.* Predomina el adenocarcinoma (Figs. 9.71-9.74).

Se diagnostica por colonoscopia, rectosigmoidoscopia y biopsia.

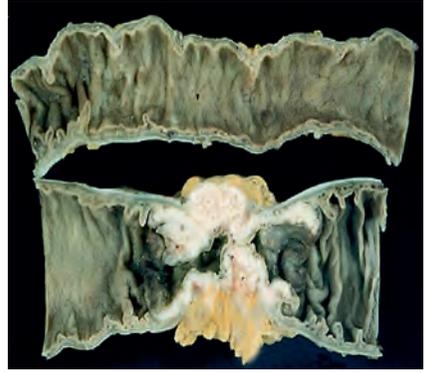
**Tabla 9.4.** Neoplasias más frecuentes en Cuba

Sexo masculino	Tasa por 100 000 habitantes
Tráquea, bronquios y pulmón	58,0
Próstata	48,0
Intestino, excepto recto	16,2
Laringe	13,0
Esófago	10,8
Vías urinarias	10,5
Otros tumores de tejido linfático y de órganos hematopoyéticos	9,6
Estómago	9,1
Labio, cavidad bucal y faringe	8,9
Páncreas	7,9
Sexo femenino	Tasa por 100 000 habitantes
Tráquea, bronquios y pulmón	32,5
Mama femenina	27,1
Intestino, excepto recto	20,9
Otras partes del útero y las no especificadas	10,3
Cuello uterino	10,9
Otros tumores de tejido linfático y de órganos hematopoyéticos	7,2
Páncreas	6,7
Estómago	6,0
Hígado y vías biliares intrahepáticas	5,9
Leucemia	5,0

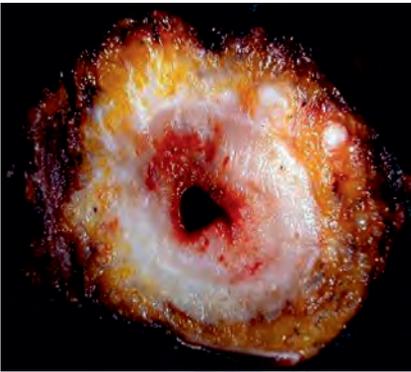
Fuente: Anuario estadístico de salud, Cuba, 2012.



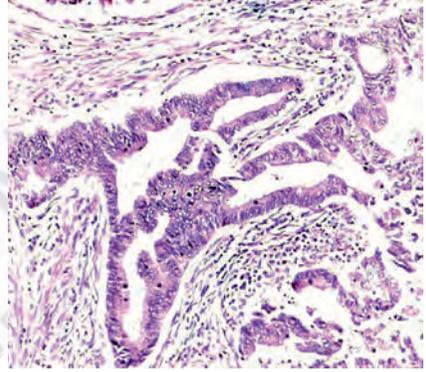
**Fig. 9.71.** Neoplasia de colon derecho.



**Fig. 9.72.** Neoplasia de colon izquierdo.



**Fig. 9.73.** Neoplasia infiltrante de recto.



**Fig. 9.74.** Adenocarcinoma de colon.

## Bibliografía

- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 60-63, 308-311, 322-334, 351-378, 385-394.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana.p. 34-40, 209-246, 267-294, 324-331, 341-342, 951-966, 1008-1010, 1017.
- Hurtado de Mendoza Amat, J (2009). *Autopsia. Garantía de calidad en la medicina*. Editorial Ciencias Médicas. La Habana.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. P. 269-342.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Ministerio de Salud Pública (2012). *Anuario Estadístico de Salud 2012*, La Habana.
- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: *Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional*. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 168-204.

- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin's pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 71-91.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 34-56.
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education (1994). WebPath. Florida State University. College of Medicine. 1994.
- Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000.



## Autoevaluación

### Neoplasias

#### Preguntas

- Feto muerto que en la necropsia no se encuentran los riñones.
  - Diga que posibles trastornos congénitos del crecimiento podría tener.
  - Establezca las diferencias entre estos.
  - Si los riñones se encuentran poco desarrollados, cual sería el trastorno.
- Feto muerto. Necropsia: vías biliares en forma de cordón fibroso no permeable.
  - Diga qué trastorno congénito presenta.
  - Mencione otros órganos donde puede ocurrir también el mismo.
- Mencione las diferencias entre hiperplasia e hipertrofia, y cite ejemplos de ambas
- Teniendo en cuenta el origen de la neoplasia, complete el cuadro con el nombre de la variedad benigna y maligna de esta:

Origen	Benigna	Maligna
Tejido fibroso		
Tejido óseo		
Epitelio escamoso estratificado		
Músculo liso		
Neuroectodermo		

- Teniendo en cuenta el origen de la neoplasia, complete el cuadro con el nombre de la variedad benigna y maligna de esta:

Origen	Benigna	Maligna
Músculo estriado		
Epitelio corial		
Tejido óseo		
Epitelio glandular		
Vasos sanguíneos		

- Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  - \_\_\_ Las metástasis y la invasión de tejidos vecinos son dos características que acompañan a las neoplasias benignas.
  - \_\_\_ La pérdida del gen P53 está relacionado con la aparición de aproximadamente la mitad de las neoplasias de pulmón.
  - \_\_\_ El carcinoma de próstata metastatiza con más frecuencia por vía sanguínea
  - \_\_\_ Los síndromes paraneoplásicos pueden provocar importantes problemas clínicos, incluso ser mortales.

5. \_\_\_ Cuanto mejor diferenciada sea la neoplasia y se parezca a su tejido de origen peor pronóstico tendrá esta
7. Identifique con verdadero (V) o falso (F) los enunciados siguientes:
  1. \_\_\_ La displasia epitelial de piel está considerada una lesión precancerosa
  2. \_\_\_ La disminución de la adhesividad de las células neoplásicas es una de las características que contribuyen a su carácter invasor.
  3. \_\_\_ El sarcoma derivado de tejido conectivo metastiza con más frecuencia por vía linfática.
  4. \_\_\_ El crecimiento lento y por expansión son dos características que acompañan a las neoplasias malignas.
  5. \_\_\_ Los síndromes paraneoplásicos pueden provocar una endocrinopatía por producción de hormonas ectópicas.
8. Paciente masculino, fumador desde hace 20 años que presenta lesiones en la mucosa bronquial causada por el humo del cigarrillo como irritante.
  - a) Defina el trastorno.
  - b) Mencione sus tipos principales y cite ejemplos.
9. Paciente femenina que presenta lesión en cuello uterino de más de 1 año de evolución que se le realiza citología y se recibe informe de NIC grado II.
  - a) Defina el trastorno adquirido que presenta la paciente.
  - b) ¿Cuál puede ser su evolución?
10. Diferencias entre neoplasias benignas y malignas.
11. Paciente de 32 años de edad, femenina que presenta lesión en cuello uterino de 2 años de evolución se realiza citología y se diagnostica una NIC III.
  - a) Defina esta.
  - b) Diferencia con el carcinoma *in situ*
  - c) Con el carcinoma microinvasor.
  - d) Con el carcinoma infiltrante.
12. Neoplasias:
  - a) Defina el término carcinógeno.
  - b) Defina el término carcinogénesis.
  - c) Tipos de carcinógenos y ejemplos de estos.
13. Lesiones precancerosas:
  - a) Definición.
  - b) Mencione ejemplos de estas.
14. Metástasis:
  - a) Definición.
  - b) Vías de diseminación y tipos de neoplasias que la utilizan.
15. Paciente masculino de 68 años de edad con lesión nodular de 2 cm en rayos X de tórax a nivel del hilio del pulmón derecho.
  - a) Conducta que se debe seguir con el paciente.
  - b) Tipos de biopsia a efectuar, de ser necesaria esta.
  - c) Posibilidades diagnósticas desde el punto de vista anatomopatológico.

# Capítulo 10

## ENFERMEDADES AMBIENTALES Y NUTRICIONALES

Son procesos que están relacionados con el progresivo deterioro ambiental, que amenaza seriamente la supervivencia de la humanidad, unido a un gran crecimiento demográfico que hace que las demandas superen a la producción.

Evidentemente la contaminación de aire aumenta cada día, así como la deforestación, pérdida de especies biológicas, disminución de la capa de ozono, el calentamiento de la Tierra, el hambre y la desnutrición, todo esto trae consigo serios y graves problemas que amenazan toda expresión de vida en el planeta.

Las lesiones producidas por la exposición con agentes químicos o físicos exógenos se conocen como enfermedades ambientales y laborales.

Las sustancias químicas exógenas son absorbidas tras su ingestión, inhalación o contacto con la piel y después se distribuyen a los diferentes órganos.

En su metabolismo dan lugar a productos más o menos tóxicos que la sustancia original. Más tarde uno de estos productos actúa contra macromoléculas de células diana, dando lugar al efecto tóxico. El punto de toxicidad suele ser el órgano en el que se origina el metabolismo o la excreción de metabolitos tóxicos.

Principios básicos del metabolismo xenobiótico:

- La mayor parte de estas sustancias xenobióticas son lipófilas, lo que facilita su transporte en el torrente sanguíneo mediante lipoproteínas y su capacidad de atravesar membranas lipídicas.
- Existen variaciones genéticas en el nivel de actividad de las enzimas que participan en el metabolismo de las sustancias xenobióticas.
- Los tóxicos lipófilos son metabolizados hacia metabolitos hidrófilos, dando lugar a la conjugación de los productos con sustratos endógenos que presentan mayor solubilidad y son fácilmente excretados.

- En el metabolismo de una sustancia química tóxica pueden estar implicadas múltiples vías. El predominio de una de las vías explica las diferencias en la toxicidad y potencial carcinógeno observadas entre las diferentes especies, sexos o grupos de edad.
- Los factores endógenos, como los nutricionales y hormonales alteran las actividades enzimáticas implicadas en el metabolismo de sustancias tóxicas.
- Los factores exógenos, como alcohol, fármacos y drogas, pueden inducir o inhibir diversas actividades de las enzimas que metabolizan sustancias exógenas.
- Otras vías de reparación pueden modificar la interacción entre el metabolito final y la macromolécula diana dando un aumento o disminución de la sensibilidad frente a los efectos tóxicos.

Todas las reacciones que ocurren pueden generar radicales libres de oxígeno como productos intermedios. Los mecanismos de defensa de las células son superóxido dismutasa, catalasa y la glutatión reductasa. Las vitaminas C y E así como los beta carotenos actúan como antioxidantes endógenos.

## **Exposiciones ambientales y laborales**

Exposiciones de tipo personal:

- Consumo de tabaco.
- Alcoholismo.
- Consumo de drogas (estimulantes del sistema nervioso central, depresoras del sistema nervioso central, narcóticos y alucinógenas).
- Fármacos (agentes antineoplásicos, inmunosupresores, sulfamidas, salicilatos, antiespasmódicos, penicilina, estrógenos exógenos y anticonceptivos orales, paracetamol, etc.).

Contaminación del aire exterior:

- Combustión de combustibles fósiles (vehículos de motor, plantas de energía y las fábricas).
- Reacciones fotoquímicas (ozono).
- Emisiones de las plantas de energía (liberación de dióxido de azufre y partículas hacia la atmósfera, óxidos de nitrógeno).
- Desechos de incineradoras, industrias y fundiciones (estas fuentes liberan aerosoles ácidos, metales y compuestos orgánicos).

Contaminación del aire de interiores:

- Monóxido de carbono.
- Dióxido de nitrógeno.
- Humo de la combustión de la madera.

- Formaldehído.
- Radón.
- Fibras de amianto.
- Fibras minerales manufacturadas.
- Bioaerosoles.

Exposiciones industriales:

- Compuestos orgánicos volátiles.

## Desarrollo de las lesiones por radiación

La radiación es energía que se distribuye a través del espectro electromagnético en forma de ondas (longitud de onda larga, frecuencia baja) o de partículas (longitud de onda corta, frecuencia elevada).

La radiación electromagnética caracterizada por ondas cortas y frecuencias bajas, se describe como radiación no ionizante; la ionizante puede aparecer en forma de rayos X, rayos gamma y rayos cósmicos; la radiación particulada se clasifica en partículas alfa, beta o electrones, protones, neutrones, mesones y deuterones (Fig. 10.1).

Las radiaciones ionizantes son las que causan lesión, primero originan ionización, liberación de calor y posteriormente lesiones químicas con formación de radicales libres y el ADN es el objetivo subcelular más importante de la radiación, ocurriendo lesiones enzimáticas y biológicas en el mismo.

Unas células pueden morir o presentar inhibición de la división celular y provocar efectos somáticos agudos, a nivel subclínico, o del sistema hematopoyético, gastrointestinal o del sistema nervioso; también pueden ocurrir mutaciones que provocan efectos carcinogénicos y otras veces aparecen transformación maligna de las células que llevan a la aparición de cáncer cutáneos, leucemia, osteosarcoma y cáncer de pulmón entre otros (Tabla 10.1 y Figs. 10.2-10.4).

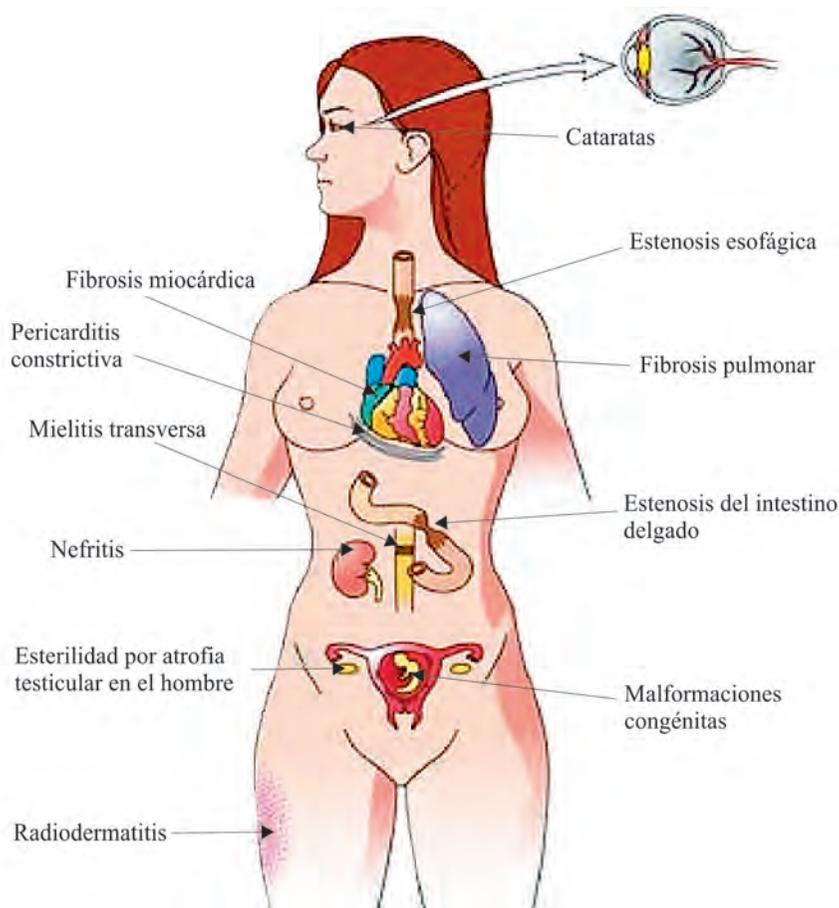
## Principales consecuencias del alcoholismo crónico

**Hígado.** Depósitos grasos: hepatitis aguda y cirrosis hepática.

**Sistema nervioso central.** *Síndrome de Wernicke.* Encefalopatía por déficit de tiamina. Presenta pigmentación simétrica paraventricular del tálamo, hipotálamo, ablandamiento, hemorragia, también en cuerpos mamilares, alrededor del acueducto de Silvio y IV ventrículo.

*Síndrome de Korsakoff.* Pérdida de memoria remota y reciente. A veces atrofia cerebral.

*Degeneración cerebelosa de células de Purkinje.*



**Fig. 10.1.** Complicaciones no neoplásicas de las radiaciones.

**Tabla 10.1.** Radiosensibilidad de tejidos normales y tumores

Radiosensibilidad	Lesión	Mecanismo
Alta	Linfoides, hematopoyéticas, espermatogonias, folículos ováricos	Leucemias, linfomas, seminoma, disgerminoma
Bastante alta	Reacciones aguda en los epitelios mucosos y gastrointestinales, folículos pilosos y endotelio	Carcinomas epidermoides de piel, cabeza, cuello y cervix
	Reacciones tardías: pulmón, riñón	Adenocarcinoma de mama
Media	Reacciones tardías: tubo digestivo, endotelio, epitelio glandular de mama y páncreas, epitelio de vejiga, cartílago de crecimiento, huesos y cerebro normal	Neuroblastoma
		Carcinoma de pulmón, esófago, páncreas, vejiga, meduloblastoma, Cáncer de ovario
Baja	Hueso, cartilago maduro, músculo, nervios periféricos	Gliomas, sarcomas, melanomas, carcinomas de células renales, osteosarcomas

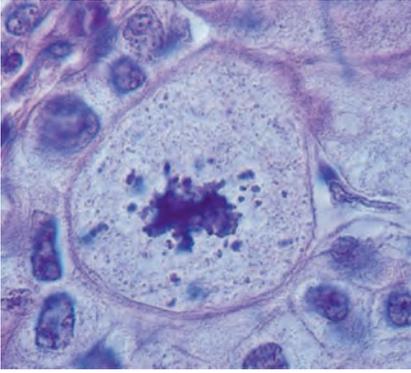


Fig. 10.2. Cariorexia por radiación.

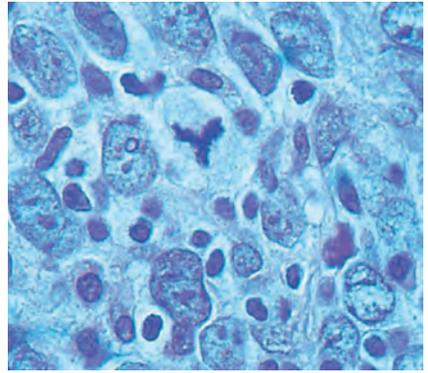


Fig. 10.3. Mitosis tripolar por radiación.



Fig. 10.4. Lesiones por radiación.

**Nervios.** Neuropatía periférica.

**Corazón.** Miocardiopatía congestiva.

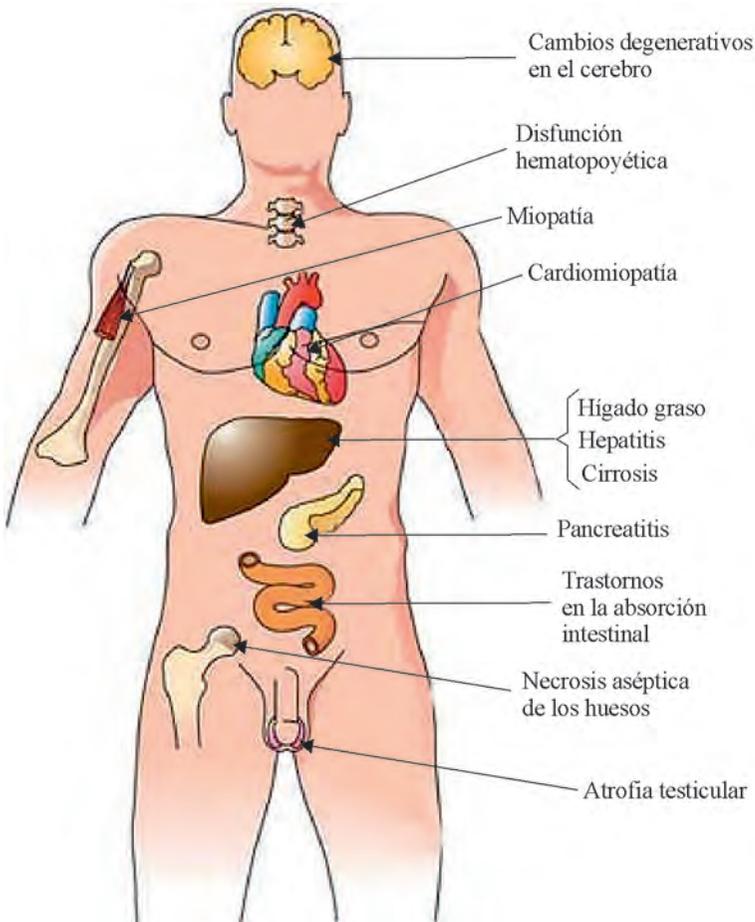
**Musculoesquelético.** Rabdomiólisis.

**Testículos.** Atrofia.

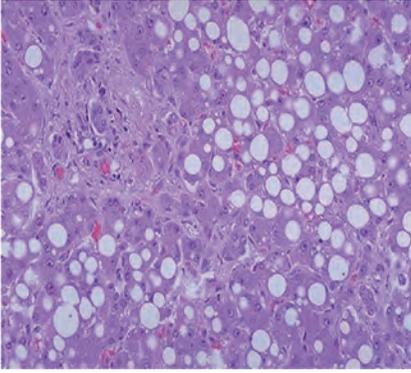
**Páncreas.** Pancreatitis.

**Síndrome alcohólico fetal.** Retraso del desarrollo físico y mental, malformaciones.

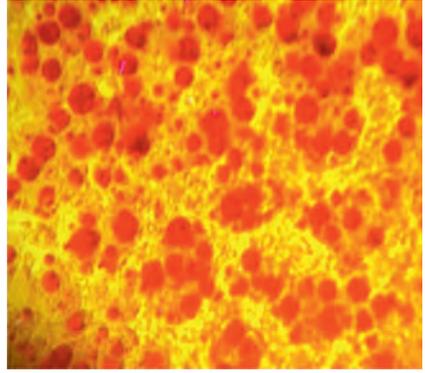
Estas consecuencias se muestran en las figuras 10.5-10.13.



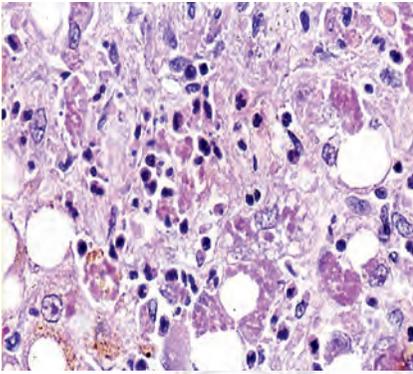
**Fig. 10.5.** Algunas consecuencias del alcoholismo.



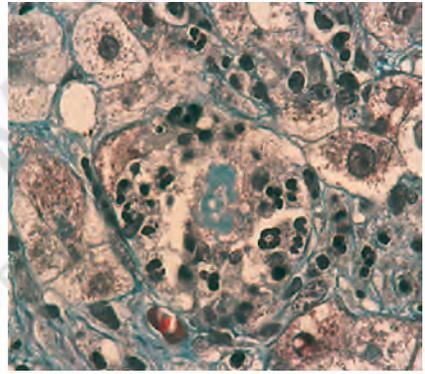
**Fig. 10.6.** Esteatosis hepática por alcoholismo.



**Fig. 10.7.** Esteatosis hepática (*oil red*).



**Fig. 10.8.** Vista microscópica de hepatitis alcohólica (cuerpos de Mallory).



**Fig. 10.9.** Hepatitis alcohólica (cuerpos de Mallory).



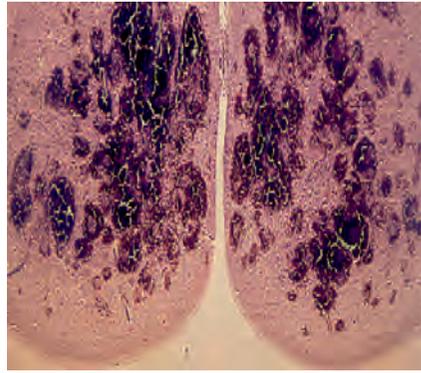
**Fig. 10.10.** Cirrosis hepática micronodular por alcoholismo.



**Fig. 10.11.** Hepatocarcinoma en paciente alcohólico.



**Fig. 10.12.** Síndrome de Wernicke (hemorragia en cuerpos mamilares).

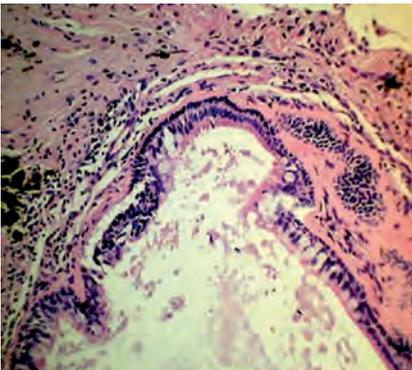


**Fig. 10.13.** Vista microscópica del síndrome de Wernicke.

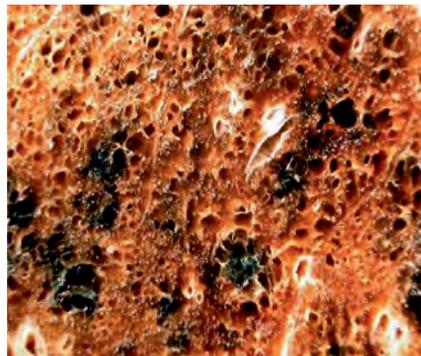
### Efectos nocivos del tabaco

Los efectos nocivos del tabaquismo se muestran en las figuras 10.14-10.22. A continuación se relacionan estos efectos nocivos:

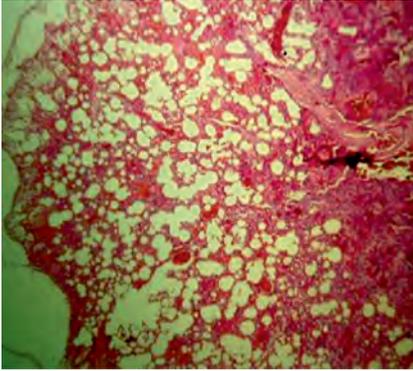
- Cáncer de pulmón.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:
  - Bronquitis crónica.
  - Enfisema.
- Infarto del miocardio.
- Aterosclerosis sistémica.
- Cáncer de laringe.
- Cáncer de esófago.
- Gastritis. Úlcera péptica.
- Cáncer de riñón.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de vejiga.



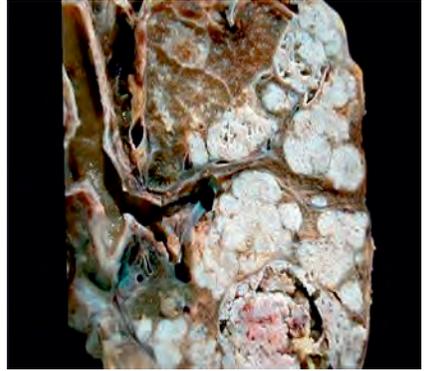
**Fig. 10.14.** Bronquitis crónica por tabaquismo.



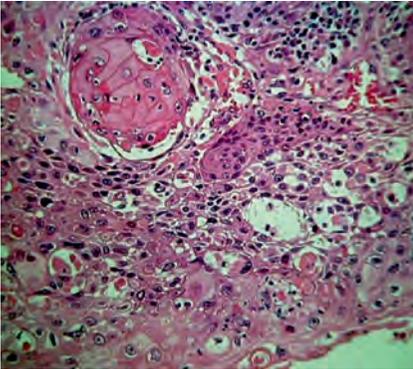
**Fig. 10.15.** Enfisema por tabaquismo.



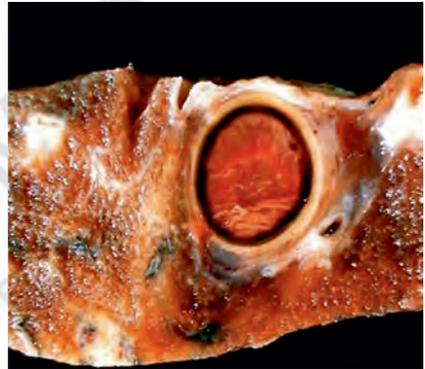
**Fig. 10.16.** Enfisema por tabaquismo.



**Fig. 10.17.** Cáncer broncogénico de pulmón.



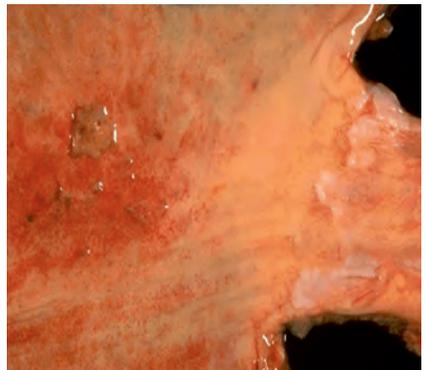
**Fig. 10.18.** Carcinoma epidermoide de pulmón.



**Fig. 10.19.** Aterosclerosis complicada.



**Fig. 10.20.** Aterosclerosis coronaria.



**Fig. 10.21.** Gastritis aguda y úlcera.

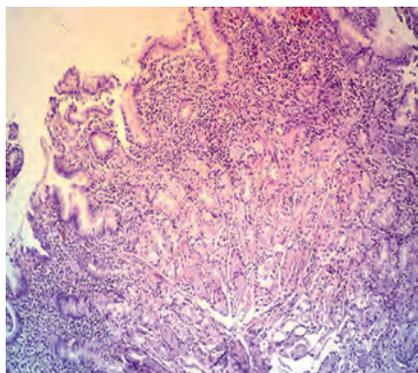


Fig. 10.22. Gastritis crónica.

### Principales consecuencias de la adicción a las drogas

Las consecuencias de la adicción a algunas drogas se muestran en las figuras 10.23-10.26.

#### **Heroína:**

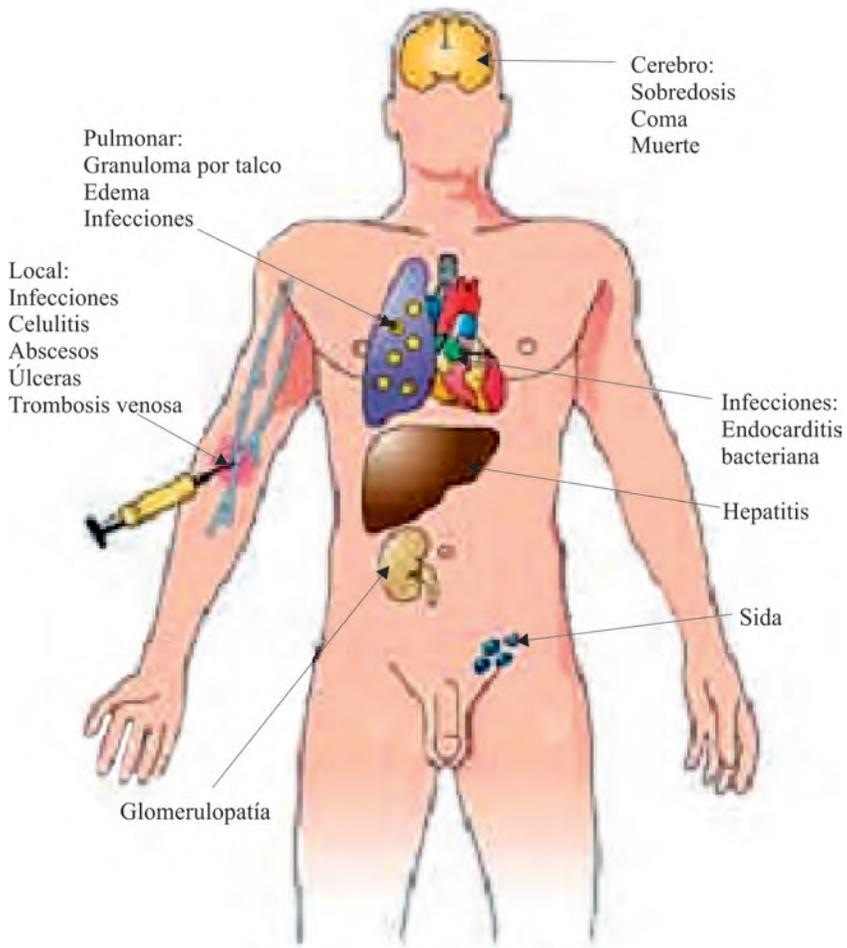
- Muerte súbita: arritmias, paro cardíaco, depresión respiratoria.
- Complicaciones pulmonares: edema, embolia séptica, abscesos, infecciones oportunistas, granulomas por cuerpo extraño.
- Complicaciones infecciosas: piel, tejido celular subcutáneo, válvulas cardíacas.
- Enfermedad renal: amiloidosis, glomeruloesclerosis focal.
- Ganglios linfáticos: granulomas por cuerpo extraño.

#### **Cocaína:**

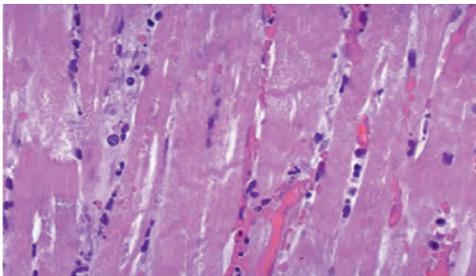
- Reacciones agudas:
  - Cardiovascular: taquicardia, hipertensión, infarto del miocardio, arritmias.
  - Psicológica: alucinaciones, ansiedad, paranoia.
  - SNC: trombosis, infarto, hemorragia.
- Reacciones crónicas:
  - Respiratoria: perforación del tabique nasal, disminución de la capacidad pulmonar, granulomas y fibrosis pulmonar.
  - Cardiovascular: cardiomiopatía dilatada.
  - Fetos de madres adictas: abortos espontáneos, hipoxia fetal.

#### **Marihuana:**

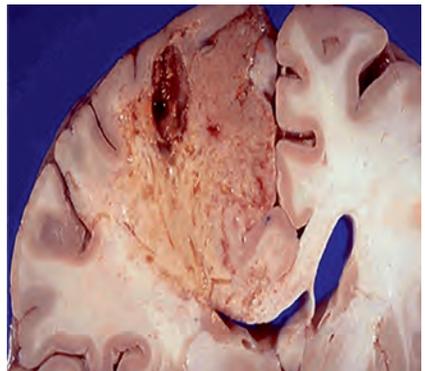
- Pulmonar: laringitis, faringitis, bronquitis aguda y crónica.
- SNC: deterioro psicomotor y cognoscitivo.
- Sistema reproductivo: disminución de la fertilidad, reducción testosterona circulante.
- Teratógeno embriofetal: crecimiento retardado, bajo peso al nacer.



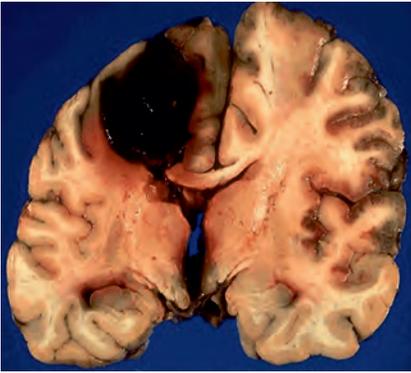
**Fig. 10.23.** Algunas consecuencias de las drogas.



**Fig. 10.24.** Bandas de necrosis miocárdica por cocaína.



**Fig. 10.25.** Infarto cerebral por cocaína.



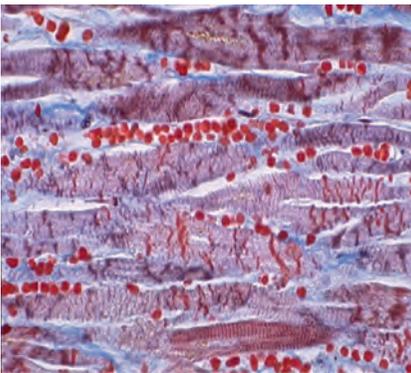
**Fig. 10.26.** Hemorragia intracerebral masiva por cocaína.

### Reacciones medicamentosas

Algunas reacciones medicamentosas adversas comunes y sus agentes causales se muestran en la tabla 10.2 (Figs. 10.27-10.31).

**Tabla 10.2.** Fármacos más complicados comúnmente en reacciones

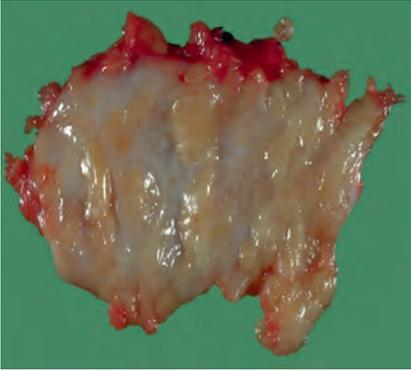
Agentes	Reacción	Base de la reacción
Antidepresivos Imipramina Nortriptilina	Convulsiones, paro cardiorrespiratorio	Potenciados por el alcohol y los barbitúricos
Paracetamol	Necrosis hepática, <i>shock</i> náuseas, diarreas	Sobredosis
Toxicidad aguda por aspirina	Desequilibrio hidroelectrolítico	Sobredosis (2-4 g niños y 10-30 g adultos)
Toxicidad crónica por aspirina	Tinitus, vértigo, convulsiones, coma, gastritis, úlcera	Ingestión prolongada de 3 o más gramos



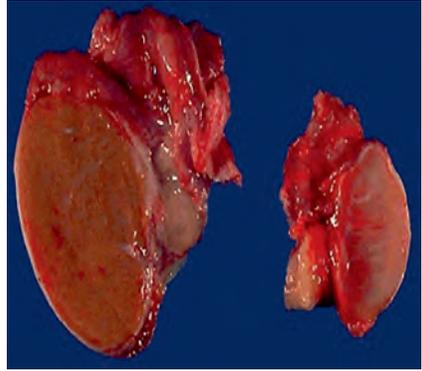
**Fig. 10.27.** Cambios isquémicos (bandas oscuras) por esteroides anabólicos.



**Fig. 10.28.** Hipertrofia cardíaca. Esteroides anabólicos.

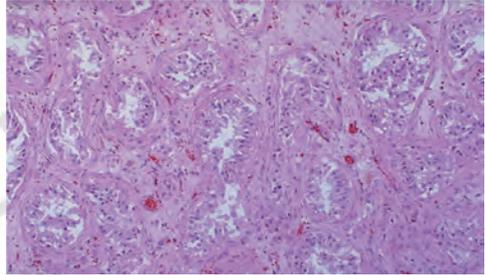


**Fig. 10.29.** Ginecomastia por esteroides anabólicos.



**Fig. 10.30.** Atrofia testicular. Esteroides anabólicos.

**Fig. 10.31.** Atrofia testicular por esteroides anabólicos.



## Plantas medicinales

El uso adecuado de muchas de estas plantas puede ser muy beneficioso para los pacientes con diversas afecciones, pero debe tenerse cuidado con numerosas sustancias usadas en la medicina natural y tradicional (MNT). Pues su uso no controlado puede provocar reacciones adversas, por lo que deben ser utilizadas siempre, bajo control del facultativo:

- Anís estrellado: el aceite esencial ocasiona delirio, congestiones cerebrales y convulsiones.
- Añil cimarrón: puede degradar la inteligencia del epiléptico.
- Aceite esencial de apasote: cefalea, náuseas, vértigo, muerte.
- Escoba amarga: dermatitis por contacto.
- Güira cimarrona: la pulpa puede provocar diarreas.
- Incienso: vómito, vértigos, convulsiones, alucinaciones, afecciones severas del SNC y la muerte en dosis mayores de 2 g en niños y 10 g en adultos.

## Enfermedades nutricionales

Constituyen el grupo más importante de enfermedades ambientales, existen muchas formas de desnutrición, como obesidad, avitaminosis, etc.; pero el mayor problema de la humanidad es la desnutrición proteico-calórico: Kwashiorkor y marasmo.

Causas de nutrición insuficiente:

- Ignorancia y pobreza.
- Alcoholismo crónico.
- Enfermedades agudas y crónicas.
- Restricciones dietéticas impuestas por el propio paciente.

**Kwashiorkor.** Desnutrición prolongada con respuesta inmunitaria disminuida y las infecciones empeoran el desequilibrio proteico-calórico. Se le denomina enfermedad del niño desplazado.

Se caracteriza por (Figs. 10.32 y 10.33):

- Pelo de textura fina, raíz laxa y signo de la bandera (bandas alternantes des pigmentadas o hiperpigmentadas).
- Dermatitis con zonas descamada, hiperpigmentación que alternan con zonas de hipopigmentación.
- Infecciones secundarias.

**Marasmo.** Se manifiesta por la ausencia total de calorías, con ausencia de grasa corporal y marcada atrofia muscular (Fig. 10.34).

Se caracteriza por:

- Interrupción completa del crecimiento.
- Pérdida total del tejido graso subcutáneo.
- Atrofia musculatura (brazo y piernas en palo de escoba, de los que cuelga la piel).
- Cara arrugada (aspecto de envejecimiento prematuro).
- Hambre voraz.
- Infecciones secundarias importantes.

Formas secundarias de desnutrición:

- Ingesta disminuida (mala dentadura, disfagia).
- Mala absorción (enfermedad pancreática, biliar, síndrome de mala absorción intestinal).
- Necesidades aumentadas (lactancia, embarazo, adolescencia, infancia, traumatismo, quemadura).
- Categorías especiales (nutrición parenteral total, interferencias en la absorción por fármacos y trastornos genéticos).

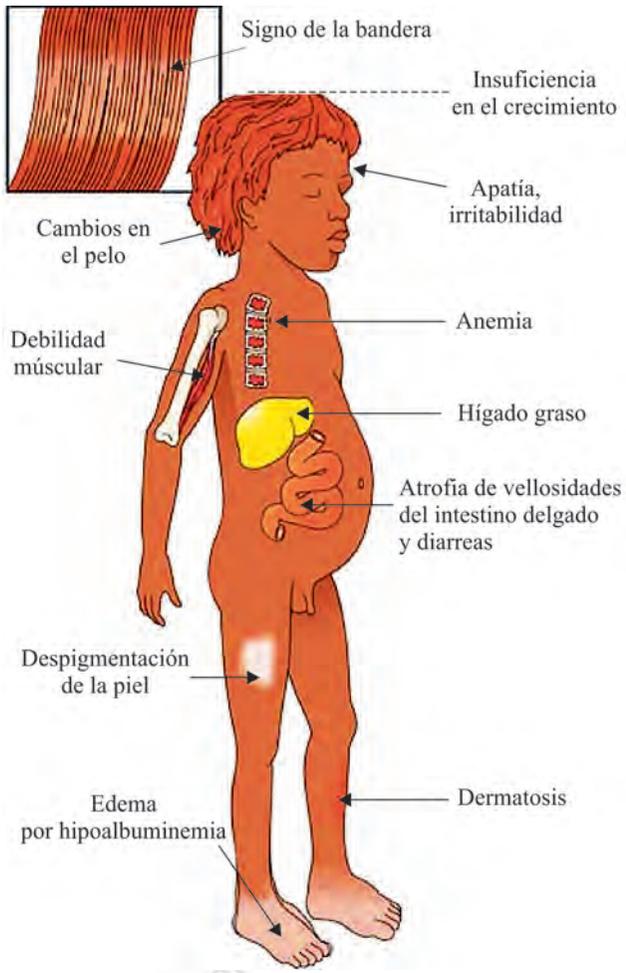


Fig. 10.32. Kwashiorkor.

## Vitaminas

Micronutrientes orgánicos que se encuentran en los alimentos y son esenciales porque participan como cofactores o grupos prostéticos en reacciones metabólicas vitales (Tabla 10.3).

## Obesidad

Trastorno del equilibrio energético, cuando la energía procedente de los alimentos supera de manera crónica el gasto energético y el exceso de calorías se almacena en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (Fig. 10.35).



Fig. 10.33. Kwashiorkor.



Fig. 10.34. Marasmo.

**Tabla 10. 3.** Vitaminas principales y síndromes carenciales

Vitamina A	Ceguera nocturna, xeroftalmia y ceguera Metaplasma escamosa Vulnerabilidad a infecciones
Vitamina D	Raquitismo en niños Osteomalacia en adultos
Vitamina E	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Diátesis hemorrágica
Vitamina B1	Beriberi Síndrome de Wernicke
Vitamina B2	Queilitis Estomatitis Glositis Dermatitis Vascularización corneal
Vitamina B6	Pelagra Demencia Dermatitis Diarreas
Vitamina C	Escorbuto



Fig. 10.35. Obesidad.

La obesidad central incrementa el riesgo de diversas enfermedades, tales como:

- Diabetes mellitas.
- Hipertensión arterial.
- Hipertrigliceridemia.
- Coronariopatía.

También otras, tales como:

- Síndrome de hipoventilación.
- Artropatía degenerativa.
- Accidente cerebrovascular.
- Cáncer de endometrio.
- Cáncer de mama.

### Terminología relacionada con el tema

**Medioambiente.** Conjunto de elementos bióticos y abióticos (energía solar, suelo, agua, aire) y bióticos (organismos vivos) que integran la delgada capa de la Biosfera. No solo se considera a la naturaleza, sino además a la tradición y a la cultura de los seres que viven en su interacción con ella.

En la “Cumbre de la Tierra” (Conferencia de Naciones Unidas sobre el Medioambiente y Desarrollo) en 1992, Río de Janeiro, asistieron delegados de 178 países.

El objetivo fue:

- Determinar que reformas medioambientales eran necesarias emprender a largo plazo, e iniciar el proceso para su implantación y supervisión internacional.

La II Cumbre de la Tierra en 1997, New York, asistieron delegados de 170 países, se comprobó que los objetivos acordados no se cumplieron, sobre todo los referidos a emisiones de dióxido de carbono a la atmósfera. No se pudo llegar a un acuerdo sobre la reducción de gases al 15 %.

El objetivo propuesto fue:

- Crear la Organización Mundial del Medioambiente y Tribunales Internacionales para los conflictos ecológicos.

En la Cumbre de la Tierra, el Comandante en Jefe alertó sobre la progresiva liquidación de las condiciones de vida de una importante especie biológica en riesgo de desaparecer: El Hombre, un mensaje que vale la pena recordar al mundo actualmente.

5 de Junio: “Día mundial del medioambiente”.

## Problemas medioambientales

### **Reservas de agua contaminadas con productos químicos tóxicos y nitritos.**

Enfermedades transmitidas por el agua que afecta a un tercio de la humanidad y matan a 10 millones de personas al año.

**Dióxido de carbono.** Aumenta la concentración de  $\text{CO}_2$  impide el escape al escape exterior de ondas largas, origina más calor y efecto “invernadero”.

**Deposición ácida.** Emisión de dióxido de azufre y óxido nitroso lo cual incrementa la luz solar, la humedad, los cambios oxidativos y formación de ácido sulfúrico y nitritos, lo cual condiciona la “lluvia ácida”.

**Destrucción del ozono.** El ozono protege el planeta de la acción nociva de los rayos ultravioletas. Por el uso de clorofluorocarbonos (CFC) que ataca el ozono, quitándole un átomo para formar monóxido de cloro y oxígeno.

**Hidrocarburos clorados.** Como pesticidas que sintetizan hidroxi-carbon-clorado para el control de las plagas. Estos productos penetran en la cadena alimentaria interfiriendo en el metabolismo del calcio y con posible efecto cancerígeno.

**Productos químicos tóxicos sintéticos.** Penetran en el medioambiente y persisten actuando contra el suelo, el agua, los alimentos provocando defectos congénitos, abortos, entre otros daños.

**Radiaciones.** Las centrales termonucleares liberan pequeñas cantidades de residuos nucleares que afectan el agua y los alimentos. Los accidentes como el de Chernobil, Ucrania en 1986. Los almacenes de productos nucleares conservan su reactividad por espacio de 700 a 1 millar de años. La radioterapia y las radiaciones para el diagnóstico, empleada como medios útiles provocan lesión celular, mutaciones, cáncer, o malformaciones.

**Pérdida de tierras vírgenes.** Destrucción de bosques, cerca de 15 000  $\text{km}^2$  al año, que lleva a la extinción a especies animales y alimentos. Se ven más afectados los países del tercer mundo por la deforestación.

**Demanda de agua y aire.** El incremento de la población conduce a la necesidad de más sistemas de riego para la industria. Los acuíferos subterráneos están contaminándose con agua salada. El 75 % de la población rural y el 20 % de la urbana no tienen acceso directo al agua no contaminada con productos químicos.

**Contaminación ambiental.** Contamina la atmósfera por residuos o productos secundarios gaseosos, líquidos, sólidos, que pueden poner en peligro la salud del hombre, los animales y las plantas, disminuyen la visibilidad o causan un olor desagradable.

**Cambios nutricionales.** El desarrollo actual de la nutrición como ciencia, ha permitido relacionar las alteraciones de la dieta con determinadas enfermedades. Estudios controlados aleatorizados, han demostrado los efectos de los cambios de regímenes de alimentos con la patogenia de algunas enfermedades, frecuentes causas de muerte.

Algunas medidas tomadas en Cuba frente a los problemas medioambientales:

- Cobrar menos aranceles a las empresas que importan tecnologías amigables con el medioambiente.
- Cuba labora sobre más de 2 192 fuentes contaminantes.
- Está tipificando los sitios con residuales y mal empleo en la producción.
- Las denominadas producciones limpias son las que minimizan los contaminantes que generan y el uso de productos tóxicos o el impacto sobre el medioambiente.
- La estrategia ambiental nacional es que cada organismo del estado elabore su propia estrategia e identifique sus principales problemas.
- Existe un Capítulo de Inversiones Ambientales en el Plan de la Economía Nacional.

## Salud ambiental

Es el diagnóstico, tratamiento y prevención de lesiones y enfermedades debidas a exposiciones frente a agentes químicos o físicos exógenos. Pueden ocurrir en el lugar de trabajo o provocados por voluntad afectando al medioambiente y a la salud de otros seres vivos.

Los médicos pueden ayudar a los pacientes a identificar los problemas específicos ambientales y laborales que dan lugar a efectos adversos sobre la salud. Educar a los pacientes acerca de la naturaleza y magnitud de estos riesgos y facilitar la adopción de pautas de conducta para disminuir sus riesgos constituye la labor principal.

## Bibliografía

- Colectivo de autores cubanos (1982). *Elementos de anatomía patológica*. La Habana. p 293-298, 308-334.
- Colectivo de profesores del Departamento de Anatomía Patológica (2002). *Planes de clases de las conferencias*. Escuela Latinoamericana de Medicina.
- Cook, R.A., B. Stewart (2004). *Color atlas of anatomical pathology*. 3rd. ed. Edinburgh: Churchill Livingston. p 187.
- Cotran, R.S., V. Kumar, T. Collins (2000). *Robbins Patología estructural y funcional*. 6ta. ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. p. 425-483.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2004). *Robins and Cotran. Pathologic basis of disease*. 7th. Ed. New Cork: Saunders•Published. p 415-468.
- Kumar, V., A.K. Abbas, N. Fausto, J. Aster (2010). *Robins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 8th. Ed. New York: Saunders•Published.
- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Compendio de Robins and Cotran. Patología estructural y funcional. 7th. Ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2007. p 239-278.
- Ríos Hidalgo, N. (2003). *General Pathology*. Teaching material. Collage of Health Sciences. Mekelle University. Ethiopia.
- Ríos Hidalgo N. (2001). *Patología general. Libro de texto y digital*. Facultad de Ciencias Médicas de Holguín.
- Rubin, E., H.M. Reisner (2009). *Essentials of Rubin´s pathology*. 5th. Ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins. p. 131-147.
- Stevens, A. (2000). *Texto y atlas de anatomía patológica*. 2nd. Ed. Nottingham: Harcourt Publishers Limited. p 112-121.
- Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner, *Color Atlas of Pathology*. New York: Thieme Stuttgart; 2004. p. 144, 337, 153, 155.
- Tema IX del Proyecto Policlínico Universitario. CD Libros Electrónicos para el 4to semestre de Medicina. Copyright (c) 2006
- The Internet Pathology Laboratory for Medical Education (1994). WebPath. Florida State University. College of Medicine. 1994.
- Disponible en: <http://www.medlib.med.utah.edu/webpath/html>. Consulta 2 Enero 2000.



## Autoevaluación

### Patología ambiental y nutricional

#### Preguntas

1. ¿Qué conoce usted por enfermedad ambiental o laboral?
2. El consumo de tabaco está relacionado con mayor morbilidad y mortalidad que cualquier otra exposición personal, ambiental o laboral.
  - a) ¿Qué tipo de cáncer se relaciona mayormente con el hábito de fumar?
  - b) ¿Qué otras afecciones, no tumorales, se relacionan con este?
3. El etanol es la sustancia química de la que más se abusa mundialmente. Marque con una X las lesiones que usted considere tienen relación con la ingestión exagerada del mismo.

---- Gastritis aguda	---- Neuropatía periférica
---- Esteatosis	---- Retraso mental
---- Hepatitis	---- Crecimiento intrauterino retardado
---- Cirrosis hepática	---- Malformaciones congénitas
---- Pancreatitis	---- Demencia
4. La drogadicción constituye un problema serio de salud, independientemente del estrato social y el desarrollo socioeconómico. ¿Qué usted recomienda para disminuir el consumo de drogas?
5. Defina el concepto de enfermedad nutricional.
6. Clasifique las enfermedades nutricionales según el déficit nutricional.
7. La contaminación ambiental se ha convertido en un problema internacional que afecta al planeta en su totalidad poniendo en grave peligro la propia existencia del mismo. Mencione diez medidas que propondría para disminuir esta contaminación.