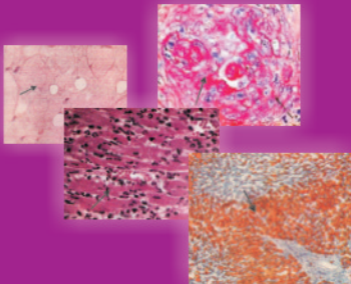


Anatomía Patológica

Temas para enfermería
Ciri6n · Herrera



Editorial Ciencias M6dicas

Anatomía Patológica

Temas para enfermería

Anatomía Patológica

Temas para enfermería

Dra. Gladys Cirión Martínez
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica
Dr. Miguel Ángel Herrera Pérez
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica



Ciudad de La Habana, 2005

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Ciri3n Mart3nez Gladys

Anatom3a Patol3gica. Temas para
enfermer3a/ Gladys Ciri3n Mart3nez,
Miguel 3ngel Herrera P3rez. La Ha-
bana: Editorial Ciencias M3dicas; 2005.

VI. 202p. Fig algs color

Incluye un 3ndice general. Incluye 6 temas. Bibliograf3a
al final de la obra.

ISBN 959-212-167-2

1.PATOLOGIA/educaci3n 2.PATOLOGIA CLINICA/educaci3n
3.ESTUDIANTES DE ENFERMERIA 4.LIBROS DE TEXTO

QZ18

Edici3n: Marina Castillo Duharte

Dise3o y Realizaci3n: Ac. Luciano Ortelio S3nchez N3ñez

Emplane: Maria Pacheco Gola

@ Gladys Ciri3n Mart3nez,
Miguel 3ngel Herrera P3rez, 2005

@ Sobre la presente edici3n:
Editorial Ciencias M3dicas, 2005

Editorial Ciencias M3dicas

Centro Nacional de Informaci3n de Ciencias M3dicas

Calle I No. 202 esquina a L3nea

El Vedado, Ciudad de La Habana

CP-10400, Cuba.

Tel3fono: (53-7) 553375

ecimed@infomed.sld.cu

Índice

INTRODUCCIÓN / 1

Tema 1 / 5

Introducción a la Anatomía Patológica / 5

La patología como ciencia. Definiciones / 5

Métodos de estudio de la anatomía patológica / 7

Estructura organizativa y funciones de un departamento de anatomía patológica / 15

Preguntas de retroalimentación / 17

Tema 2 / 18

Lesión o daño celular / 18

Daño celular. Definición y causas / 18

Lesión celular durante la isquemia-hipoxia / 23

Lesión reversible / 26

Lesión celular irreversible / 31

Muerte total / 39

Preguntas de retroalimentación / 43

Tema 3 / 45

Inflamación –reparación / 45

La inflamación. Definición, causas y clasificación / 46

Inflamación aguda / 46

Inflamación crónica / 56

Tipos de inflamación según su localización / 61

Características generales de la inflamación según el agente causal / 65

El proceso reparativo / 68

Factores que modifican la respuesta inflamatoria / 76

Factores que modifican o dificultan la reparación / 76

Preguntas de retroalimentación / 77

Tema 4 / 79

Trastornos inmunológicos / 79

Dinámica de la respuesta inmune / 80

Órganos centrales y periféricos del sistema inmune / 83

Eventos que se originan en el organismo al penetrar un inmunógeno / 86

Teorías sobre la respuesta inmune / 90

Trastorno o enfermedad inmunológica / 91

Hipersensibilidad / 92

Enfermedad autoinmune / 105

Inmunodeficiencias / 111

Trasplante de tejidos, órganos o células y rechazo al injerto / 118

Preguntas de retroalimentación / 122

Tema 5 / 123

Trastornos circulatorios / 123

Trastornos por variaciones en el paso de sustancias a través de la pared vascular / 124

Aterosclerosis / 130

Trastornos por obstrucción de la luz vascular / 137

Isquemia / 142

Infarto / 143

Trastornos circulatorios generales / 147

Preguntas de retroalimentación / 151

Tema 6 / 152

Neoplasias / 152

Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular / 153

Trastornos adquiridos del crecimiento y diferenciación celular / 154

Neoplasias / 158

Caracteres morfológicos generales de las neoplasias y de las células neoplásicas / 171

Diferencias entre neoplasias benignas y malignas / 175

Neoplasias de mayor importancia en nuestro medio / 178

Preguntas de retroalimentación / 197

Bibliografía / 199

Tema 1

Introducción a la Anatomía Patológica

Contenidos

- 1.1. La patología como ciencia. Definición. Campos de estudio de la patología. Nosología. Teratología. Ramas fundamentales de la patología. Etiología. Patogenia. Semiología. Fisiopatología. Anatomía Patológica. Clínica. Anatomía Patológica. Definición. División de la Anatomía Patológica: General. Especial. Importancia de la Anatomía Patológica.
- 1.2. Métodos de estudio de la Anatomía patológica. La biopsia. Definición. Tipos de biopsias. Indicaciones. Biopsia incisional. Excisional. Aspirativa. Transoperatoria Citología. Importancia del diagnóstico biopsico. La citología exfoliativa como método diagnóstico. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Aplicaciones e importancia de la citología y el PAAF. La necropsia. Definición. Tipos de necropsia. Necropsia clínica. Necropsia médico legal. Objetivos e importancia de la necropsia. Técnicas generales de Anatomía patológica y citología. La fijación. La inclusión en parafina. Los cortes por congelación. Métodos especiales o investigativos en Anatomía Patológica y su importancia en el diagnóstico definitivo.
- 1.3. La estructura organizativa y funciones de un departamento o Servicio de Anatomía Patológica, sus diferentes secciones y sus relaciones con la enfermería y las diferentes estructuras de nuestro sistema de salud.

Objetivos

- 1.1. Interpretar la definición de patología, sus diferentes campos de estudio y ramas, así como el carácter sistémico de la misma.
- 1.2. Identificar la Anatomía Patológica como ciencia eminentemente socio biológica, con su importancia en el desarrollo de la biomedicina, tanto en el campo docente asistencial, como en el investigativo y gerencial.
- 1.3. Clasificar e interpretar los métodos fundamentales de la Anatomía Patológica, sus objetivos, importancia, ventajas y limitaciones de cada uno.
- 1.4. Comprender la importancia del rol del licenciado en enfermería en la preparación del paciente o cadáver, la obtención de muestras, conservación y envío de las mismas, así como la instrucción a pacientes, familiares u otros individuos de la comunidad de los diferentes procedimientos de la Anatomía Patológica.

La patología como ciencia. Definiciones

Patología. Rama de las ciencias naturales que estudia las causas, mecanismos y efectos de la enfermedad en cualquier ser viviente. Se divide en patología animal, vegetal y humana. La patología comprende en general dos grandes campos: La teratología y la nosología.

Nosología. Estudia los procesos o enfermedades adquiridas como entidades aisladas o específicas.

Todo ello puede aplicarse al estudio de la enfermedad natural o a la provocada en el animal de experimentación, lo que constituye la patología experimental.

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

Ramas fundamentales de la patología:

- **Etiología.** Estudia la causa o causas que originan la enfermedad.
- **Patogenia.** Estudia los mecanismos de desarrollo de la enfermedad, es decir investiga como el agente etiológico llega al organismo y produce daño.
- **Semiología.** Define las manifestaciones (síntomas y signos) de las enfermedades.
- **Fisiopatología.** Estudia las alteraciones funcionales, se encarga de desentrañar los aspectos fisiológicos afectados por el agente de órganos, aparatos y sistemas.
- **Anatomía patológica.** Estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de las células, tejidos y órganos.
- **Clínica.** Es el elemento integrador, estudia la enfermedad de forma integral y su manejo, reúne los aspectos semiológicos para conformar agrupaciones o síndromes y relacionar la sintomatología de las diferentes enfermedades, con el fin de aplicar la terapéutica encargada de aliviar y/o curar al enfermo.

Anatomía patológica. Rama de la patología que estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de las células, tejidos, órganos y sistemas en el curso de la enfermedad, aplicando numerosos procedimientos y métodos, tanto a personas vivas, como a fallecidos y también a los animales de experimentación, estas son las biopsias, los exámenes citológicos, las necropsias y los métodos experimentales. Se divide en:

- **General.** Estudia aquellas alteraciones estructurales que son comunes a muchas enfermedades como son la inflamación, trastornos circulatorios, trastornos genéticos, trastornos inmunológicos, trastornos de la diferenciación y crecimiento celular que dan lugar a las neoplasias entre otros.
- **Especial.** Estudia aquellas alteraciones que se producen en enfermedades específicas ejemplo: Cardiopatía reumática, hipertensiva, nefropatía diabética, etc.

Importancia de la anatomía patológica. Se proyecta al estudio de la etapa precoz de la enfermedad con el objetivo de llegar a su prevención, haciendo un estudio completo, determinando en la mayoría de las ocasiones, la etiología y la patogenia, pudiendo predecir la evolución, el pronóstico y la terapéutica adecuada.

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

Tiene importancia docente porque permite al médico de asistencia corroborar su eficiencia y detectar sus errores y sobre todo constituye una fuente de conocimiento de extraordinario valor para los estudiantes de medicina, residentes y personal afín lo que eleva el nivel científico de este personal.

Para la institución hospitalaria es fundamental, pues controla la calidad de la atención que brinda, la que discute en las diferentes reuniones científicas del hospital y en los llama-

dos comités de evaluación de la calidad, donde se analizan los fallecidos en los comités de la mortalidad y los pacientes con biopsias en los comités de intervenciones quirúrgicas.

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

Métodos de estudio de la anatomía patológica

Biopsia

La biopsia (del griego bios vida, opsia observar), es un proceso mediante el cual se obtiene un fragmento de tejido de un ser vivo, con el objetivo de realizar estudio morfológico o estructural, llegando a conclusiones diagnósticas. Resulta uno de los métodos más rigurosos y confiables sobre los que descansa la terapéutica a aplicar en un paciente y sirve también a su vez para evaluar los resultados. Cuando el fragmento de tejido obtenido mediante la biopsia es adecuado, suficiente y técnicamente bien elaborado, permite un diagnóstico de gran importancia para el enfermo.

Indicaciones. El objetivo fundamental de la biopsia es llegar al diagnóstico cierto del proceso o enfermedad que se estudia, determinando la respuesta o evolución de una enfermedad. Es indicada siempre que existe una lesión o enfermedad que necesite de un diagnóstico definitivo, para poder tomar una decisión adecuada, es decir, si se trata de una lesión de tipo inflamatoria, neoplásica benigna o maligna entre otras, lo que facilitará en muchos casos la conducta clínica o quirúrgica a seguir.

Los tipos de biopsias se distinguen, fundamentalmente, por el modo en que se obtiene el fragmento de tejido:

- Incisional. Es cuando se extirpa un fragmento de la lesión para su estudio.
- Excisional. Es cuando se extirpa la lesión completa para su estudio.
- Transoperatoria o por congelación. Recibe este nombre la biopsia que se realiza a un paciente en el transcurso del acto quirúrgico y que el médico cirujano necesita un diagnóstico orientador para la toma de una decisión sobre el tratamiento a seguir. Esta biopsia se envía de inmediato al laboratorio de anatomía patológica para ser procesada mediante congelación rápida del tejido, se realizan los cortes y se colorean con hematoxilina y eosina, para ser observada al microscopio por el patólogo y dar la información requerida de inmediato.

Este tipo de biopsia implica una gran responsabilidad para el patólogo pues de este diagnóstico derivan acciones inmediatas que pueden repercutir en la vida y/o calidad de vida del paciente. El diagnóstico puede ser positivo en los casos en que se trate de una neoplasia maligna, negativos en los casos en que las lesiones no sean malignas y en otros casos, cuanto el patólogo debido al método de procesamiento empleado, no

puede dar un diagnóstico de certeza, se informa que se debe esperar por un procesamiento del fragmento de mayor calidad como es la inclusión en parafina.

Es utilizada en la operación de un nódulo de mama, tiroides, tumores cerebrales, pulmón, ovarios, en intestino o estómago para poder precisar los márgenes quirúrgicos y en otros casos que determine el cirujano, con previa coordinación con el patólogo.

· **Biopsia por aspiración.** Es la obtención de un cilindro de tejido por medio de un trocar diseñado para tales efectos, que se introduce en un órgano afectado. Este tipo de biopsia es útil en órganos profundos o no accesibles como: el riñón, hígado, próstata, médula ósea. Este proceder tiene riesgos de sangramientos y el fragmento no siempre es suficiente para realizar un diagnóstico.

Importancia del diagnóstico biopsico: La biopsia es de gran valor, al permitirnos llegar a un diagnóstico en el mayor porcentaje de los casos, en el transcurso de la enfermedad, determinando con gran exactitud las causas, que la producen. Facilita conocer si existe extensión tumoral a determinado límite de un tejido supuestamente sano. Resulta uno de los métodos más rigurosos y confiables, constituyendo un arma poderosa para beneficio del enfermo, siempre que se cumpla con la calidad y representatividad de la toma de la muestra, permitiendo tomar una conducta correcta desde el punto de vista terapéutico.

Citología

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

En ocasiones, podemos tomar directamente las células exfoliadas por raspado de la superficie como por ejemplo el cuello uterino; mediante la punción con aguja fina de una cavidad quística; por arrastre de una masa líquida como en el lavado bronquial o simplemente de una secreción normal o patológica como en la mama. El estudio microscópico de las células obtenidas de esta manera constituyen los llamados estudios citológicos, de gran importancia y amplia aplicación para el diagnóstico precoz de enfermedades, el diagnóstico de enfermedades ya establecidas, evaluación de funcionamiento de algunos órganos y valoración de la terapéutica empleada. Se utiliza en cualquier alteración o enfermedad de diversos aparatos, tejidos u órganos como los bronquios, las cavidades serosas, la mucosa cérvico-vaginal, el esófago, estómago, la cavidad oral, orina, secreción mamaria, entre otras.

Punción aspirativa con aguja fina (PAAF). 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, obteniendo células en lesiones palpables y de fácil acceso como nódulos de mama, tiroides, ganglios linfáticos o cualquier lesión profunda en hígado, pulmón, páncreas, suprarrenal, guiados por ultrasonido, en la mayoría de las ocasiones con pocas molestias y riesgos para el paciente, determinando en muchos casos el diagnóstico, sin necesidad de que se realice

una intervención quirúrgica, siendo un proceder menos agresivo para el paciente y con un menor costo en su diagnóstico.

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

Aplicaciones e importancia de la citología y el PAAF: 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 de la maduración ovular, así como en algunos 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 cérvico-uterino y cáncer mamario, basando su importancia en que son capaces de diagnosticar casi todas las lesiones en estadios pre-invasivas, siendo la etapa en que pueden tener curación (Fig. 1).

Fig. 1a. Toma de la muestra de citología de cuello uterino.

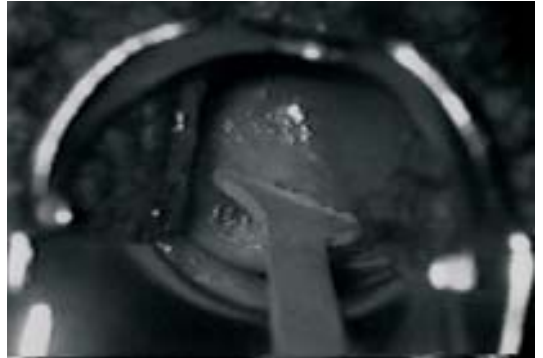
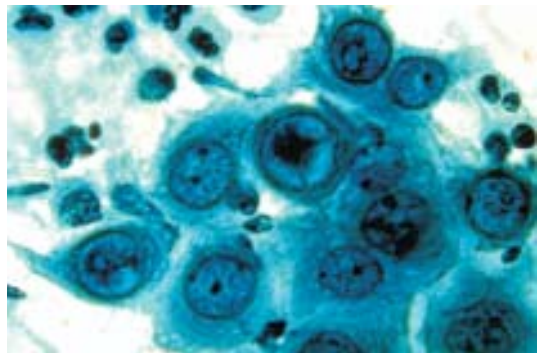


Fig. 1b. Citología de lesión alto grado cuello uterino. Alteraciones celulares. Núcleos con cromatina disgregada, pleomórficos, presencia de nucleolos.



Como ejemplo de esto tenemos:

El programa de citología cérvico vaginal. De gran importancia en la detección de lesiones pre malignas o tempranas en el cuello uterino, donde la realización periódica del estudio de las células exo y endocervicales permite determinar alteraciones en estadios iniciales, por enfermería en la realización de estos estudios en sus áreas de salud, lo que favorecerá la disminución de la morbi-mortalidad por cáncer cérvico-uterino, proceso que se encuentra entre las primeras causas de muerte en la mujer en el mundo, además facilitará determinar la causa que con mayor frecuencia produce estas lesiones que es la infección por Papiloma Virus Humano (HPV) lo que facilitará que estas pacientes puedan ser tratadas.

El programa de cáncer mamario. Dentro de este programa se encuentra la realización de la PAAF, a toda paciente con palpación de un área nodular o con tendencia nodular en la mama, así como aquellas que a través de la mamografía se detecten alteraciones radiológicas sospechosas de lesiones malignas (Fig. 2).

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



Fig. 2a. Examen clínico Palpación de un nódulo de mama.

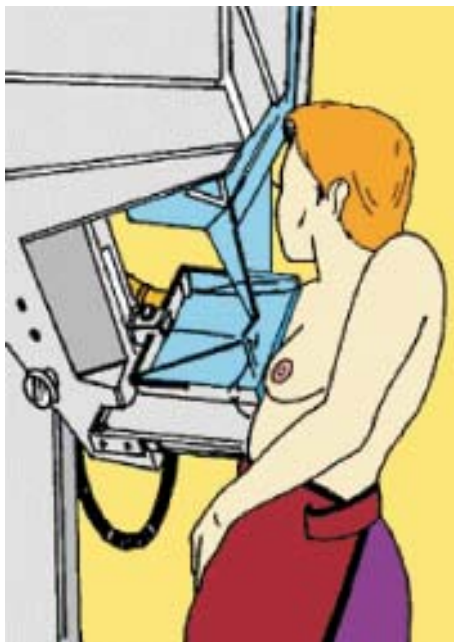


Fig. 2b. Mamografía. Determina lesiones sugestivas de malignidad

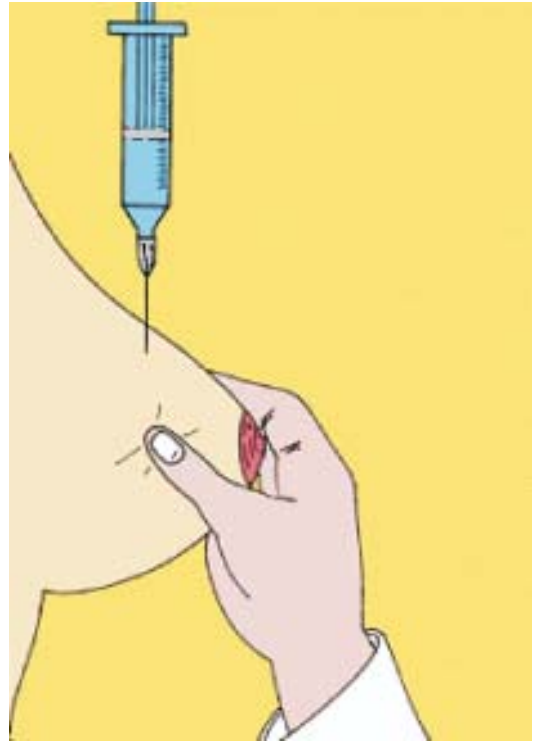


Fig. 2c. Técnica de PAA Fen nódulo de mama.

Necropsias

La necropsia (del griego nekros, cadáver y opsia, visión u observación), consiste en el estudio de un cadáver mediante su observación cuidadosa, incluyendo la apertura de sus cavidades y el examen de todos sus órganos y tejidos. El informe de todos estos datos constituye un documento que se denomina *Protocolo de Necropsia*. Este debe ser confeccionado, previo un estudio detallado por el patólogo, de la historia clínica del fallecido, de la cual hará un resumen como elemento inicial del protocolo. Tendrá una descripción cuidadosa de todas las alteraciones encontradas, tanto macroscópicas como microscópicas; en caso de que se realicen investigaciones especiales como bacteriológica, virológica, micológica, histoquímica, microscopia electrónica, se deberá colocar el resultado de las mismas, así como cuando sea posible la ilustración fotográfica de los hallazgos más significativos y una correlación anatomoclínica rigurosa, que explique todo el proceso desde su comienzo hasta su resultado final. Se divide en *necropsia clínica y médico legal*.

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

Necropsia médico legal. Cuando persigue dilucidar las causas de muerte provocada o violenta por ejemplo: en caso de suicidio, homicidio, accidentes.

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 vinculados con las autoridades policiales, y la efectúa el médico legal o forense.

Objetivos e importancia de la necropsia. El objetivo fundamental es determinar la causa de muerte, o la enfermedad fundamental que tuvo que ver con este proceso, permitiendo un estudio detallado y correlacionado entre las causas, el desarrollo, los resultados terapéuticos y el final de la enfermedad, con lo cual se puede profundizar en el conocimiento científico y mejorar el nivel de la atención hospitalaria.

También permite rectificar los certificados médicos de defunción, de acuerdo con los resultados y hacer estudios estadísticos rigurosos a partir de las verdaderas causas de mortalidad de la población.

En relación con la organización de salud, permite obtener elementos objetivos de gran valor para la elaboración de la política general de salud del país. Toda institución hospitalaria está en el deber de propiciar y garantizar un porcentaje elevado de estudios necrópsicos, aplicando una política educativa de persuasión con los familiares de los fallecidos para el logro de su asentimiento en la realización de esta investigación.

En el aspecto de la docencia, da la oportunidad de formar médicos y personal de salud con criterios más objetivos sobre las enfermedades y sus consecuencias.

Las necropsias médico-legales constituyen un arma poderosa, a los efectos de esclarecer la causa y las circunstancias de las muertes violentas, y una ayuda inestimable en el campo jurídico para la administración de justicia.

Para elevar el nivel científico de la institución mediante la correlación clínico patológico, posible con una necropsia bien realizada, constituye una investigación científica altamente especializada, cara y compleja, capaz de brindar una información de gran valor si se utiliza adecuadamente. En los momentos actuales, existe en algunos la falsa idea de que con el desarrollo, la necropsia ha perdido su importancia, cuando en realidad la eficiencia de la tecnología solo es posible avalarla con los estudios necrópsicos, lo que a su vez permite correlacionar las distintas enfermedades.

Una copia de las conclusiones finales y de la correlación anátomo clínica debe ser incluida en la historia clínica, para su análisis y discusión por el Comité de Mortalidad Hospitalaria, el que establecerá los criterios sobre la atención médica a ese paciente y determinará si existió alguna deficiencia. Influye en que se eleve la calidad de la atención médica, mediante la correlación clínico patológica, aspectos que se llevan a cabo en los análisis de piezas frescas y clínico patológicas, que son fuentes de estudio para la formación de todos los estudiantes en las diferentes carreras de la medicina y personal médico de cualquier especialidad.

En todo país subdesarrollado, resulta completamente necesaria la realización de la necropsia para determinar sus propios índices de mortalidad y morbilidad, y actuar de acuerdo con esa realidad.

Procesamiento de tejidos en el laboratorio

Los fragmentos de tejidos para su estudio se colocan lo más rápido posible en líquido fijador. Un fijador es una solución cuyos compuestos alteran la estructura química de las

proteínas, dándole mayor rigidez a sus cadenas polipeptídicas por el establecimiento de nuevos enlaces entre ellas, principalmente disulfúricos. Por esta razón mantienen los tejidos con la apariencia muy cercana al estado en que tenían en vida, deteniendo casi en su totalidad los fenómenos líticos que ocurrirían si se mantuvieran en estado normal. Esto permite la conservación y posterior estudio.

Los fijadores pueden ser simples (alcohol, formaldehído) o compuestos cuando se utiliza la mezcla de diferentes reactivos químicos.

Se han diseñado variados tipos de fijadores, de esta forma tenemos los llamados fijadores universales, pues su acción engloba todas las proteínas con la posibilidad de estudiar al menos de una forma general todos los tejidos, ejemplo el formol al 10 % tamponado que es el más utilizado. Además, existen los fijadores especiales en dependencia de los distintos tipos de tejidos y/o estructuras que quieren estudiar, como el Bouin.

El formol al 10 %, el más utilizado en la práctica habitual exige fragmentos que no sobrepasen los 5mm de espesor, con una proporción fijador/tejido (10/1), que se debe mantener al menos durante 24 horas para que la fijación sea adecuada.

Las citologías se fijan con alcohol o cito spray.

Los tejidos después de fijados, se colocan en el procesador de tejidos, el que consiste en un equipo que contiene 12 recipientes, 6 con alcohol etílico en grados de pureza creciente, 4 con xilol y 2 con parafina líquida a no más de 60 °C.

Al pasar los tejidos por el alcohol se deshidratan y este ocupa el lugar que tenía el agua en las células (80 % de la célula está compuesta de agua), seguidamente el xilol desplaza al alcohol, con el cual es miscible y ocupa su lugar dándole a la vez consistencia y aclaración al tejido. Posteriormente la parafina sustituye de igual manera al xilol y el tejido queda embebido en parafina.

Una vez procesados los fragmentos se incluyen en bloques de parafina, lo que se conoce como inclusión en parafina, para ser cortados en equipos especiales que son los micrótomos, los cortes se realizan a 4-6 micras de espesor y las secciones obtenidas se montan en láminas portaobjetos, que posteriormente son sometidas a las técnicas de coloración. Existe una gran variedad de técnicas de coloración para los diferentes tejidos y estructuras celulares, siendo la más utilizada la de hematoxilina y eosina (Fig. 3).

Hematoxilina tiñe el núcleo de azul oscuro (basófilo) y la eosina tiñe el citoplasma de color rosa (eosinófilo), estas técnicas son complementadas, en ocasiones, por otras técnicas especiales que ponen de manifiesto diferentes componentes celulares como son: los elementos de secreción citoplasmática, pigmentos, elementos fagocitados, estructuras extracelulares, como son los mucopolisacaridos, fibras reticulares o precolágenas, colágenas y elásticas y muchos otros elementos. Las más utilizadas el PAS (Ácido Peryódico de Shiff) , Van Giesson, Tricrómicas, Sudan III y IV, Verhoff y otras que permiten una alta especificidad al diagnóstico microscópico. Una vez teñidos los tejidos, se realiza el montaje de las preparaciones para su observación microscópica y posterior preservación.

Los cortes por congelación. Se realizan de forma inmediata en alrededor de 15 min, los fragmentos en fresco, en un proceso de congelación rápida de los tejidos por sustan-

cias congelantes como el CO_2 , nitrógeno líquido, el isopentano y otros. El corte de los tejidos se realiza en un equipo especial que se llama criostato, posteriormente se colorean con hematoxilina y eosina u otras coloraciones según corresponda para su diagnóstico.



Fig. 3a. Departamento de anatomía patológica. Laboratorio.



Fig. 3b. Departamento de anatomía patológica. Laboratorio.

Métodos especiales o investigativos en anatomía patológica y su importancia en el diagnóstico definitivo: A las ramas clásicas de la anatomía patológica, la histología y la citología, se añaden otras como la bioquímica, la genética, la inmunología, la microbiología, la radiología, con lo cual se profundizan y completan los conocimientos sobre los diferentes procesos patológicos. Además, se aplican otras ramas especiales de la técnica que son necesarias, a veces, para poder arribar a un diagnóstico concluyente en determinadas enfermedades, estos procedimientos requieren de una alta tecnología, de personas entrenados y reactivos o marcadores.

Dentro de estos métodos tenemos:

- La inmuo-histoquímica. Imprescindible en el diagnóstico eficaz de los linfomas no Hodgkin.
- Microscopia fluorescente. Útil para el diagnóstico de las glomerulopatías en el riñón y enfermedades ampollasas y de otros tipos que afectan la piel como: El lupus eritematoso sistémico.
- Microscopia electrónica. Para el estudio ultraestructural de muchos procesos.
- Cultivos de tejidos, historradiografías.
- Citometría de flujo, biología molecular entre otros.

Estructura organizativa y funciones de un departamento de anatomía patológica

El servicio de anatomía patológica es el área estructural que los médicos patólogos utilizan para el desarrollo de su actividad y para ello se apoya en un colectivo de trabajadores, compuesto por técnicos de citohistopatología, tanatólogos, personal de servicio y secretaria.

Su estructura depende de la complejidad y categorización del hospital donde se desempeña, siendo el prototipo nacional, el que se encuentra ubicada en los hospitales clínicos quirúrgicos.

En este servicio se realizan fundamentalmente las biopsias, necropsias y citologías. Las necropsias se efectúan en la sección de morgue, las biopsias y necropsias son procesadas en la sección de laboratorio, los exámenes citológicos son procesados en la sección de citología y dependiendo de la complejidad de los hospitales, pueden existir otras secciones como las de: Microscopía electrónica, inmunohistoquímica, biología molecular e informatización; en todas estas secciones siempre que sea posible, tiene un patólogo o técnico jefe de sección y con personal entrenado profesional o técnico, rotativo o fijo por secciones, lo que culmina con el diagnóstico médico.

La secretaria tiene la responsabilidad de la recepción, inscripción, mecanografía y asentamiento de los datos y diagnósticos, con el archivo de los documentos, láminas y bloques de parafina en sus lugares correspondientes y por el tiempo normado para cada uno de ellos.

Las funciones fundamentales del departamento son: asistenciales, docentes, investigativas y administrativas.

La asistencia médica se basa en la realización de los diagnósticos a través de las biopsias, citologías y necropsias, y su interrelación con todos los servicios del hospital en la discusión multidisciplinaria de casos interesantes, difíciles y de larga estadía, internados o no en el hospital; además, brinda los elementos, fundamentales, para la evaluación de la calidad en el proceso asistencial a través de los diferentes comités del centro.

La docencia es fundamental en la preparación científica a través de los programas básicos confeccionados de nuestra especialidad para los alumnos de medicina, estomatología, licenciatura en enfermería y tecnología de la salud, residentes, especialistas y profesores en su preparación para grados científicos, y demás carreras técnicas dentro de la salud.

Investigativa: A partir del arsenal científico que el trabajo diario nos brinda, son realizadas diferentes investigaciones científicas, sobre todo, dirigida a los principales problemas de la sociedad y también pueden ser introducidas investigaciones experimentales tanto de humanos como de animales, en estrecha coordinación con otras especialidades. Estos trabajos tienen la participación, además, de los profesionales y técnicos del servicio de alumnos de las diferentes especialidades de la salud, de residentes, de profesores para adquirir grados científicos y otros afines a la especialidad.

Administrativamente organiza, distribuye las tareas para un buen funcionamiento del servicio, controla la disciplina laboral y los medios básicos del mismo, logrando eficientes resultados en el desempeño. Brinda toda la información estadística para los análisis correspondientes de la calidad del trabajo, en todos los frentes del hospital.

La estructura del Sistema Nacional de Salud se divide en tres frentes fundamentales: Atención primaria; atención secundaria y atención terciaria.

La atención primaria tiene como objetivos fundamentales la prevención y promoción de salud. Es desarrollada a través de los policlínicos y consultorios del médico de la familia.

La atención secundaria tiene como objetivos fundamentales el diagnóstico y la terapéutica, así como la rehabilitación de aquellas enfermedades que no han sido posible dar solución en la atención primaria, a través de los centros hospitalarios.

La atención terciaria tiene como objetivo el estudio, diagnóstico y terapéutica de aquellas enfermedades que no han sido posible solucionar a nivel de las dos anteriores categorías y cumple, además, una función fundamental en la investigación y en la formación de especialistas y grados científicos dentro de nuestros profesores; y se desarrolla en los institutos.

La investigación científica y la docencia son elementos fundamentales en los diferentes niveles de salud.

Función del licenciado en enfermería

El licenciado en enfermería debe comprender la importancia de su función en la preparación del paciente o cadáver. En relación con el paciente, debe conocer que, cuando se solicite, por el médico, el estudio morfológico de una pieza, se debe acompañar de la solicitud de biopsia o estudio citológico, previamente confeccionada y que recoja todos los datos de identidad, diagnóstico clínico y resultados de exámenes complementarios que tengan relación con el proceso a investigar. Al colocar la pieza en el frasco, que debe ser inmediatamente, este debe estar bien identificado, con el fijador adecuadamente preparado, que se conserve la relación entre frasco, fijador y pieza, y trasladar al departamento de anatomía patológica con la solicitud de la pieza. Es importante que el frasco quede totalmente cerrado para evitar que se derrame el formol y que la pieza no tenga una fijación adecuada.

En caso de que se desee hacer el estudio de líquidos pleural o ascítico, es necesario que inmediatamente se traslade con la solicitud del estudio, al departamento de anatomía patológica, ya que la demora en el traslado puede producir lisis de las células y su calidad no sea óptima para diagnóstico.

En el caso de fallecidos debe, una vez realizadas las medidas, cubrir e identificar el cadáver, contactar con el departamento de admisión para que junto con la historia clínica, una vez que se realice el certificado de defunción, sea trasladado al departamento de anatomía patológica para la realización de la necropsia. Es importante, por la relación que existe entre este personal y los pacientes y familiares, explicar la importancia de la ne-

cropsia con el fin de determinar las causas que lo llevaron a la muerte, de establecer una correlación clínico-morfológica adecuada, por la importancia que reviste para la humanidad el poder conocer nuevas enfermedades, efectividad de la terapéutica, enfermedades de origen genético e infecto-contagiosas de gran interés para la familia y médicos en general, entre otras.

Preguntas de retroalimentación

1. ¿Cuáles son las ramas de la patología y en qué se basa cada una de ellas?
2. ¿En qué consiste una biopsia y cuáles son sus tipos?
3. ¿Cuál es la importancia de la anatomía patológica?
4. ¿Qué beneficios proporciona la biopsia transoperatoria o por congelación?
5. ¿Qué importancia tiene el programa de citología cérvico-vaginal?
6. ¿Cuáles son las indicaciones de la punción aspirativa con aguja fina y en que órganos se realiza esta investigación?
7. Ante una paciente con un nódulo de mama palpable, sería beneficioso realizar una punción aspirativa con aguja fina ¿Por qué?
8. ¿Cuál es la diferencia entre la necropsia clínica y la médico legal?
9. ¿Por qué decimos que es necesaria la realización de la necropsia?
10. ¿Cuál es la importancia de los comités de análisis de la mortalidad hospitalaria?
11. ¿Cuáles son las secciones con que cuenta un departamento de anatomía patológica?
12. Mencione los pasos fundamentales en el procesamiento de los tejidos, en el laboratorio de anatomía patológica.
13. ¿Cómo se inserta el trabajo de enfermería con el departamento de anatomía patológica? Argumente su respuesta.

Tema 2

Lesión o daño celular

Contenidos

- 2.1. Lesión o daño celular. Definición. Formas de lesión o daño celular según su intensidad. Causas de la lesión o daño celular. La hipoxia, agentes físicos, agentes químicos, agentes biológicos, nutricionales. Otras causas de daño celular. Papel causal multifactorial y su relación con el medio ambiente. Envejecimiento
- 2.2. Tipos de lesión celular reversible. Cambios hidrópicos. Cambio graso o metamorfosis grasa. Alteraciones morfológicas, funcionales y posibilidades evolutivas. Otras formas de degeneración.
- 2.3. La lesión celular irreversible o necrosis. Definición. Patrón básico de la muerte celular o necrosis. Tipos de necrosis. Necrosis de coagulación. Necrosis Caseosa. Necrosis liquefactiva. Necrosis enzimática de la grasa. Aspectos morfológicos, funcionales, y posibilidades evolutivas. Otras formas de necrosis. Necrosis gangrenosa. Necrosis traumática de la grasa. Necrosis fibrinoide.
- 2.4. Muerte total. Definición. Signos reales de la muerte. Importancia del dictamen de fallecimiento en relación con el perfil del licenciado de enfermería. Muerte encefálica. Definición. Importancia. Aspectos bioéticos.

Objetivos

- 2.1. Identificar y describir las diferentes formas de lesión celular reversible e irreversible o necrosis, así como sus posibilidades evolutivas.
- 2.2. Explicar y ejemplificar las diferentes causas de lesión celular, haciendo énfasis en el papel multifactorial y la relación con el medio ambiente.
- 2.3. Describir las alteraciones morfológicas y funcionales que caracterizan la muerte total como un proceso biológico.
- 2.4. Interpretar la definición de la muerte encefálica y la importancia de este proceso.

Daño celular. Definición y causas

Toda célula normal tiene una serie de mecanismos que son capaces de mantener la homeostasis normal y adaptarse a la influencia de ciertos estímulos, si el estímulo excede la capacidad de adaptación celular se producen una serie de alteraciones que se conoce como daño o lesión celular: Es la lesión que se produce en las células cuando son sometidas a influencias adversas siempre que excedan la capacidad de adaptación de las mismas.

De acuerdo con la intensidad del daño celular, este puede ser reversible o irreversible, el primero es cuando la célula es dañada pero puede recuperarse y volver a la normali-

dad, el segundo es cuando esto no es posible y, por lo tanto, es irreversible llevando a la muerte celular.

Causas de la lesión celular

La isquemia, es la causa más frecuente, se puede observar cuando hay una obstrucción del flujo sanguíneo, ejemplo: trombosis y embolia.

La hipoxia también es una causa importante, se produce cuando disminuye la cantidad de oxígeno en los tejidos, como en la insuficiencia cardiorrespiratoria, anemia, intoxicación por monóxido de carbono. En la hipoxia se puede mantener la producción de energía glucolítica.

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

Agentes físicos. Son causantes de lesión celular:

- Traumatismos. Las fuerzas mecánicas pueden dar lugar a lesiones de los tejidos blandos, de los huesos y de la cabeza. Pueden producir lesiones superficiales, profundas y asociadas a lesión visceral. Dentro de estas lesiones se pueden mencionar la abrasión, laceración, incisión, contusión, ruptura de vísceras como el bazo, hígado, fracturas óseas, hematomas epidural y subdural, etc.
- Lesiones térmicas. Los cambios de temperatura son causas frecuentes de lesiones, el calor, puede producir quemaduras, estas son causa frecuente de internación hospitalaria y de muerte en el mundo, el significado clínico de las quemaduras depende de los siguientes factores:
 - Profundidad de la quemadura.
 - Porcentaje de la superficie corporal afectada.
 - Posible presencia de lesiones internas debido a la inhalación de humo caliente y tóxico.
 - La rapidez y eficacia del tratamiento, especialmente, de control de los líquidos y electrolitos, así como de la prevención o control de las infecciones de la herida.

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

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

- Lesiones por electricidad. El paso de la corriente eléctrica a través del cuerpo puede:
 - Causar ningún efecto.
 - Causar muerte súbita por interrupción de los impulsos reguladores neurales, lo que provoca, por ejemplo, parada cardíaca.
 - Producir una lesión térmica en los órganos interpuestos en la trayectoria de la corriente.
- Lesiones por cambios en la presión atmosférica. Según el tipo de cambio, aumento o disminución de la presión atmosférica, su velocidad de instauración y la intensidad del cambio se pueden producir cuatro síndromes:
 - Enfermedad de las grandes alturas. La baja tensión de oxígeno da lugar a obnubilación mental progresiva, se puede acompañar de aumento en la permeabilidad capilar con edema generalizado y especialmente pulmonar.
 - Lesión por estallido. Implica un incremento violento de la presión atmosférica (estallido en el aire) o en el agua (estallido en inmersión). Se puede producir el colapso del tórax o la compresión violenta del abdomen, con rotura de órganos internos.
 - Embolia de aire o gás. Puede aparecer como complicación del buceo, del soporte ventilatorio mecánico con presión positiva y del tratamiento con oxígeno hiperbárico.
 - Enfermedad por descompresión (de los buzos). A medida que aumenta la profundidad bajo el agua y en consecuencia la presión atmosférica en la sangre y los líquidos tisulares se disuelven cantidades cada vez mayores de oxígeno y de gases acompañantes (nitrógeno y helio). Una vez que se inicia el ascenso (descompresión) los gases disueltos salen de la solución y forman burbujas las que pueden producir émbolos significativos en el torrente sanguíneo. Las burbujas de oxígeno son solubles en la sangre y los tejidos y se vuelven a disolver. El nitrógeno y el helio se disuelven muy lentamente en la sangre. Las burbujas periarticulares causan encorvamiento; las que se forman en los pulmones y los émbolos gaseosos dan lugar a dificultad respiratoria y dolor subesternal grave, que se denomina sofocación. Se pueden producir otras alteraciones del sistema nervioso central, oído interno y esqueléticas (enfermedad de los buzos del hueso).

Agentes químicos y fármacos. La lista de sustancias químicas que pueden producir lesión celular escapa a la recopilación. Sustancias químicas simples como la glucosa o la sal, en concentraciones hipertónicas, pueden causar una lesión celular de manera directa o por alteración de la homeostasis electrolítica de las células. Incluso el oxígeno es gravemente tóxico en concentraciones elevadas. Cantidades muy pequeñas de agentes conocidos como venenos dentro de ellos se pueden citar algunos como: cianuro, arsénico y sales de mercurio, pueden destruir un número suficiente de células en el transcurso de minutos u horas como para causar la muerte. Existen otras sustancias que forman parte de nuestra vida cotidiana, contaminantes ambientales y del aire, insecticidas y herbicidas; riesgos industriales y laborales como el monóxido de carbono y el asbesto; estímulos

sociales como el alcohol y las drogas, e incluso la cada vez mayor variedad de fármacos terapéuticos dentro de ellos antineoplásicos, salicilatos, antibióticos, paracetamol entre otros.

Agentes infecciosos. La gama de estos agentes va desde los virus submicroscópicos, rickettsias, bacterias, hongos hasta los grandes cestodos etc. Los mecanismos por los que este grupo heterogéneo de agentes biológicos causa lesión es diverso, dependiendo la lesión del tipo de agente que la produzca y el órgano afectado.

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

Trastornos genéticos. Los defectos genéticos como causa de lesión celular son de gran interés en la actualidad para los biólogos. La lesión genética puede provocar un defecto tan visible como las malformaciones congénitas asociadas al Síndrome de Down, Turner, o bien dar lugar a alteraciones tan sutiles como la sustitución de un aminoácido en la hemoglobina S de la anemia de células falciformes (Sicklemlia). Los diversos errores congénitos del metabolismo a partir de anomalías enzimáticas, generalmente, por carencia de alguna de ellas son ejemplos excelentes de lesión celular debida a alteraciones sutiles a nivel del ADN.

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

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

Papel causal multifactorial. En un número elevado de casos se necesita de varias causas para que se llegue a producir una enfermedad, se imbrican varios agentes perjudiciales, teniendo estrecha relación la intensidad de la lesión con el medio ambiente, que propicia los factores coadyuvantes para que estos procesos se puedan producir.

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

Mecanismos bioquímicos generales. Particularmente, los mecanismos vulnerables son la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa. No obstante, hay varios aspectos bioquímicos comunes que parecen ser importantes en la mediación de la lesión y la muerte celular por necrosis cualquiera que sea el agente provocador. Estos son los siguientes:

- **Agotamiento de ATP.** El ATP se produce por dos vías; la principal en los mamíferos, es la fosforilación oxidativa del di fosfato de adenosina (ADP), mediante una reacción que da lugar a la reducción del oxígeno por el sistema de transferencia de electrones por las mitocondrias. La segunda es la vía glucolítica, que permite la generación de ATP en ausencia de oxígeno, al utilizar la glucosa procedente de los líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno siendo muy utilizada en el hígado. El agotamiento de ATP y la disminución de la síntesis de ATP son consecuencias frecuentes de la lesión isquémica y de la lesión tóxica.
- **Oxígeno y radicales libres derivados del oxígeno.** Las células generan energía al reducir el oxígeno molecular a agua. Durante el proceso se sintetizan productos intermedios inevitables de la reacción mitocondrial. Algunas de estas formas son radicales libres que pueden alterar los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estas formas se denominan especies reactivas del oxígeno. Las células poseen sistemas de defensa para impedir la lesión producida por estos productos. El desequilibrio entre los sistemas de generación de radicales libres y de eliminación de éstos produce estrés oxidativo.
- **Calcio intracelular y pérdida de la homeostasis del calcio.** La isquemia y ciertas toxinas causan un aumento inicial de la concentración de Ca debido a la afluencia neta de calcio a través de membrana plasmática, y a la liberación de calcio desde las mitocondrias y el retículo endoplásmico. El aumento de Ca activa enzimas, como las fosfolipasas (favorecen la lesión de membrana), proteasas (fragmentan las proteínas de las membranas y citoesqueleto). ATPasas (aceleran el agotamiento de ATP) y las endonucleasas (asociadas con la fragmentación de la cromatina).
- **Defectos en la permeabilidad de la membrana.** Es un rasgo constante de todas las formas de lesión celular. Pueden ser el resultado de una serie de acontecimientos que impliquen el agotamiento de ATP y la activación de las fosfolipasas modulada por el calcio. Sin embargo, la membrana plasmática puede ser lesionada también por ciertas toxinas bacterianas, proteínas virales, componentes líticos del complemento productos de los linfocitos citolíticos y diversos agentes físicos y químicos.
- **Lesión mitocondrial irreversible.** Las mitocondrias se pueden lesionar por el incremento de calcio citosólico, por el estrés oxidativo, por la fragmentación de los fosfolípidos a través de las vías de las fosfolipasas A y de la esfingomielina y por los productos de

fragmentación lipídicos como los ácidos grasos libres y las ceramidas. La transición de permeabilidad mitocondrial irreversible representa un golpe mortal para la célula.

Lesión celular durante la isquemia–hipoxia

El primer punto de ataque de la hipoxia es la respiración aerobia de la célula es decir, la fosforilación oxidativa por las mitocondrias. A medida que disminuye la tensión de oxígeno en el interior celular se produce una pérdida de la fosforilación oxidativa y una disminución en la producción de ATP. El agotamiento resultante del ATP produce una amplia gama de efectos sobre muchos sistemas intracelulares:

- Se reduce la actividad de la bomba de sodio dependiente de energía y localizada en la membrana plasmática (Na, K- ATPasa sensible a la ouabaína). El fallo de este sistema de transporte activo, debido a la disminución en la concentración de ATP y al incremento de la actividad de la ATPasa, da lugar a una acumulación de sodio en el interior de la célula con salida de potasio hacia el exterior de la misma. El incremento neto del soluto se acompaña de un aumento isosmótico de agua, tumefacción celular y dilatación del retículo endoplásmico. Un segundo mecanismo para explicar la tumefacción celular en la isquemia es el incremento de la carga osmótica intracelular por la acumulación de catabolitos como fosfatos inorgánicos, lactato y nucleósidos de purina.
- Alteración del metabolismo energético celular. Al disminuir los niveles de oxígeno se interrumpe la fosforilación oxidativa y las células solo disponen de la glucólisis para producir energía. Este cambio hacia el metabolismo anaerobio está controlado por el metabolismo de la vía energética que actúan sobre enzimas glucolíticas, con aumento de la glucólisis anaerobia, para mantener la producción de energía mediante la generación de ATP a través del metabolismo de la glucosa procedente del glucógeno, agotándose rápidamente las reservas de glucógeno. La glucólisis produce la acumulación de ácido láctico y de fosfatos inorgánicos procedentes de la hidrólisis de los ésteres de fosfato, lo que disminuye el pH intracelular.
- Después se produce la alteración estructural del aparato de síntesis proteica con desprendimiento de los ribosomas del retículo endoplásmico granular y la disociación de los polisomas en monosomas, con la consiguiente reducción de la síntesis de proteínas.
- En la lesión celular reversible se pueden producir consecuencias funcionales. El músculo cardíaco deja de contraerse al cabo de 60 segundos de oclusión coronaria. La ausencia de contractilidad no significa muerte celular.

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

Si la isquemia persiste, se produce una lesión irreversible, esta lesión se asocia morfológicamente a una intensa tumefacción de las mitocondrias, lesión extensa de las membranas plasmáticas e hinchazón de los lisosomas. En la matriz mitocondrial aparecen densidades grandes floculentas y amorfas. Posteriormente se produce una afluencia masiva de calcio al interior de la célula. Hay una pérdida continuada de proteínas, enzimas, coenzimas y ácidos ribonucleicos a través de las membranas hiperpermeables. En esa etapa se produce la lesión de las membranas lisosomales, seguida por la salida de sus enzimas al citoplasma y la activación de sus hidrolasas ácidas, estos contienen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatasas, glucosidasas y catepsinas. La activación de estas enzimas conduce a una digestión enzimática de los componentes celulares, que se pone de manifiesto por la pérdida de ribonucleoproteína, desoxirribonucleoproteínas y glucógeno. El pH se hace neutro o alcalino a medida que la lesión se hace irreversible, en efecto, la acidosis protege frente a la lesión letal en muchos modelos de isquemia y reperfusión.

Tras la muerte celular, los componentes celulares son progresivamente degradados y existe un escape generalizado de enzimas celulares hacia el espacio extracelular, y a la inversa una entrada de macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial a las células agonizantes. La célula muerta puede ser reemplazada por grandes masas compuestas por fosfolípidos en forma de figuras de mielina. Estas son entonces fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. Se puede producir la calcificación de dichos residuos de ácidos grasos con formación de jabones de calcio.

La salida hacia el plasma de las enzimas intracelulares a través de la membrana plasmática proporciona parámetros clínicos importantes de muerte celular. El músculo cardíaco contiene transaminasas, deshidrogenasa láctica (LDH), creatina cinasa (CK) y proteínas específicas del músculo cardíaco (troponinas). La elevación de los niveles séricos de estas moléculas es un criterio clínico valioso de muerte celular en el infarto miocárdico.

Mecanismos de la lesión irreversible

Dos fenómenos caracterizan de forma constante la irreversibilidad.

El primero es la incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial que conduce a la depleción de ATP, y el segundo es la aparición de trastornos profundos en la función de la membrana. El agotamiento de ATP contribuye a las consecuencias funcionales y estructurales de la isquemia, y también puede dar lugar a lesión de membrana.

Gran número de pruebas indican que la lesión de la membrana celular es un factor central en la patogenia de la lesión celular irreversible. La pérdida de la función de la membrana mitocondrial, el aumento de la permeabilidad y los defectos ultraestructurales en la membrana plasmática se producen en las etapas más tempranas de la lesión irreversible.

Mecanismos bioquímicos que contribuyen a esta lesión de membrana:

1. Disfunción mitocondrial. El incremento de calcio citosólico junto con el agotamiento de ATP da lugar a un aumento en la captación de calcio por las mitocondrias.
2. Pérdida de los fosfolípidos de membrana.

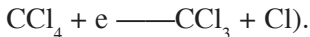
3. Alteraciones del citoesqueleto.
4. Especies reactivas de oxígeno. Los radicales libres del oxígeno, parcialmente, reducidos son moléculas muy tóxicas que lesionan las membranas celulares y otros constituyentes de las células. Existen los antioxidantes que bloquean el inicio de la formación de radicales libres o los inactivan, por ejemplo, recogen los radicales libres y finalizan la lesión producida por los mismos, dentro de éstos se pueden citar las vitaminas liposolubles E y A, así como el ácido ascórbico y el glutatión en el citosol.
5. Productos de fragmentación de los lípidos. Entre ellos los ácidos grasos libres no esterificados, la acil carnitina y los lisofosfolípidos.
6. Pérdida de aminoácidos intracelulares. Como la glicina que protege a las células hipóxicas de la lesión irreversible de la membrana.

En resumen, la hipoxia altera la fosforilación oxidativa y, por tanto, la síntesis de aportes vitales de ATP. La lesión de la membrana es crucial para el desarrollo de una lesión celular letal, y el calcio es un mediador importante de las alteraciones bioquímicas y morfológicas que conducen a la muerte celular.

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

- Algunas sustancias químicas pueden actuar directamente combinándose con algunos componentes moleculares u organelos celulares. Ejemplo, en la intoxicación por cloruro de mercurio. La lesión mayor se produce en las células que utilizan, absorben, excretan o concentran las sustancias químicas, en este caso las células más afectadas son del aparato gastrointestinal y del riñón. El cianuro intoxica directamente la citocromo oxidasa mitocondrial y bloquea la fosforilación oxidativa. Muchos agentes quimioterapéuticos antineoplásicos y antibióticos también inducen lesión celular mediante efectos citotóxicos directos.
- Otras sustancias pueden provocar lesión de la membrana y lesión celular por enlace covalente directo con las proteínas y los lípidos de la membrana. El mecanismo más importante de lesión de la membrana implica la formación de radicales libres reactivos y la consiguiente peroxidación de los lípidos.

El tetracloruro de carbono (CCl_4) se emplea en tintorerías, el efecto tóxico se debe a su conversión por la P-450 en el radical libre tóxico altamente reactivo CCl_3



Los radicales libres producidos localmente causan la autooxidación de los ácidos grasos poliélicos presentes en el interior de los fosfolípidos de la membrana. Ahí se inicia la descomposición oxidativa de los lípidos, tras reaccionar con oxígeno se forman peróxidos orgánicos; descomposición rápida de la estructura y función del retículo endoplásmico por descomposición del lípido, con lesión hepatocelular grave y extremadamente rápida en su inicio. A las dos horas, hinchazón del retículo endoplásmico liso y disociación de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso. Se reduce la salida de lípidos desde los hepatocitos, debido a su incapacidad para sintetizar la apoproteína que permite la forma-

ción de complejos con los triglicéridos facilitando la secreción de lipoproteína. El resultado de la intoxicación por CCl_4 es el hígado graso. Después se produce la lesión mitocondrial, ello va seguido por una entrada masiva de calcio y muerte celular.

El paracetamol (Tylenol), un analgésico empleado con frecuencia se detoxifica en el hígado, cuando se ingieren grandes cantidades de fármaco puede dar lugar a necrosis hepática.

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

Lesión reversible

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

Tumefacción celular

La tumefacción celular aparece siempre que las células son incapaces de mantener su homeostasis de iones y fluidos.

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

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

En la tumefacción celular, macroscópicamente el órgano se observa pálido con aumento de la turgencia y del peso. Microscópicamente el crecimiento celular se manifiesta por compresión de la microvasculatura de la red capilar de la corteza renal y en el hígado de las sinusoides hepáticas.

Vacuolización hidrópica. Si el agua sigue acumulándose dentro de las células, la tumefacción celular se acompaña de pequeñas vacuolas claras en el citoplasma; estas vacuolas representan segmentos distendidos del retículo endoplásmico, este patrón de lesión no letal o reversible se denomina cambio hidrópico o degeneración vacuolar (Fig. 4).

Macroscópicamente. Aumento de volumen y de la consistencia del órgano, con algo de palidez.

Al microscopio se observan vacuolas en el citoplasma, que se pueden fusionar y crear grandes espacios dilatados que a menudo desplazan el núcleo hacia un lado, con mayor

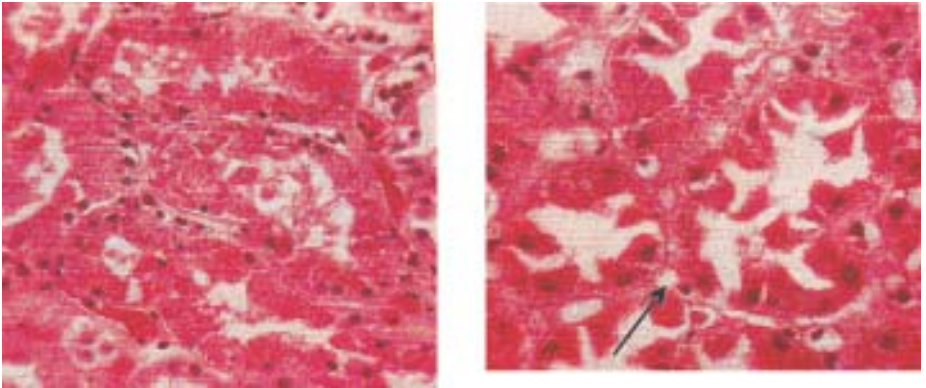


Fig. 4a y 4b. Vacuolización hidrópica. Menor y mayor aumento. Células hinchadas y granulosas. Luz tubular de forma estrellada. Pequeñas vacuolas en el citoplasma.

frecuencia en el riñón afectando, las células epiteliales de los túbulos contorneados proximales.

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

Cambio graso

Se produce en la lesión hipóxica y en diferentes formas de lesión tóxica o metabólica, como alcoholismo, desnutrición, inanición entre otras.

Patogenia:

1. La aparición de vacuolas grasas significa un aumento absoluto de lípidos intracelulares.
2. La cantidad de grasa manifiesta algún desequilibrio en la producción, la utilización o la movilización de la grasa.
3. Las alteraciones que conducen a cambios grasos son variadas de manera que la alteración morfológica es expresión de muchos tipos de lesión.
4. La metamorfosis grasa a menudo va precedida de una tumefacción celular.
5. Si bien es indicación de daño no mortal, a menudo anuncia muerte celular.

El hígado tiene una función central en el metabolismo de las grasas. La grasa llega en forma de ácidos grasos libres, liberados de la grasa de depósito por la lipoproteinlipasa, o como ácidos grasos adicionales en forma de quilomicrones de fuente alimentaria. La síntesis de triglicéridos a partir de los ácidos grasos ocurre dentro de las cisternas del retículo endoplásmico, se combinan o conjugan con proteínas formando lipoproteínas que llegan a la circulación. La acumulación de grasa en el hígado se puede producir por diferentes mecanismos:

1. Síntesis excesiva de triglicéridos. Llegan cantidades anormales de ácidos grasos o triglicéridos al hepatocito. Ejemplo: inanición, alcoholismo.

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

Aspectos morfológicos: Afecta preferentemente al hígado (Fig. 5).



Fig. 5a. Cambio graso del hígado (Esteatosis hepática). Nótase el color amarillento del órgano.

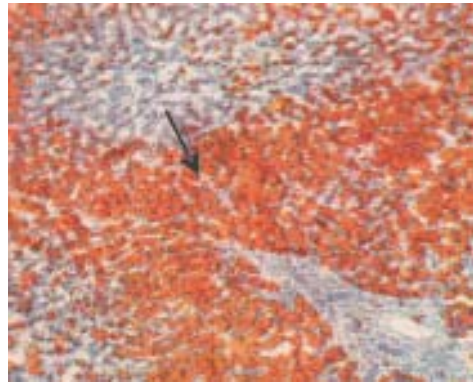


Fig. 5b. Degeneración grasa Hepática Presencia de vacuolas de diferentes tamaños.

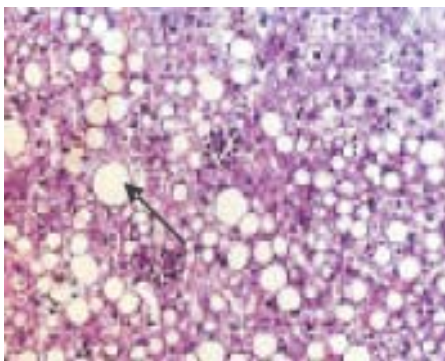


Fig. 5c. Degeneración grasa. Coloración de Sudan. Grasa de color naranja.

· **Hígado.** Macroscópicamente. Aumentado de tamaño, puede llegar a pesar hasta 5 a 6 kg de color amarillo, blando y aspecto grasiento y brillante. Histológicamente: Presencia de vacuolas de diferentes tamaños en el citoplasma que pueden desplazar el núcleo, a veces se fusionan y forman quistes grasos. No se tiñen con las técnicas de

hematoxilina y eosina. Para la coloración de la grasa es necesario aplicar técnicas especiales como el sudan III, IV o *oil red* que se colorea de color naranja.

- **Corazón.** Macroscópicamente, cuando existe una hipoxia moderada, como en los casos de anemia intensa, el corazón presenta bandas de color amarillo que alternan con bandas de miocardio normal, lo que le da un aspecto tigroide. Esto está relacionado con la vascularización del miocardio se supone que las zonas no afectadas son las más cercanas a los vasos sanguíneos, mientras que las bandas de color amarillo corresponden a las zonas más alejadas. En la hipoxia más intensa o en algunas formas de miocarditis como la miocarditis diftérica las células están atacadas uniformemente y todo el miocardio tiene un color amarillento y flácido.
- **Riñón.** Microscópicamente: Aumentados de volumen, pálidos y amarillos. Microscópicamente: Vacuolas diminutas en el citoplasma, alrededor del núcleo, más afectados los túbulos contorneados proximales.

Los cambios ultra estructurales de la lesión celular reversible son:

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

Otras formas de degeneración celular

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

Degeneración hialina: Se aplica a cualquier cambio celular o hístico que produce un aspecto homogéneo, vítreo y rosado al emplear los colorantes histológicos corrientes. Es producida por diversas alteraciones, ninguna de las cuales representa un cuadro específico de degeneración (Fig. 6).

Se observa en los siguientes procesos histológicos:

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

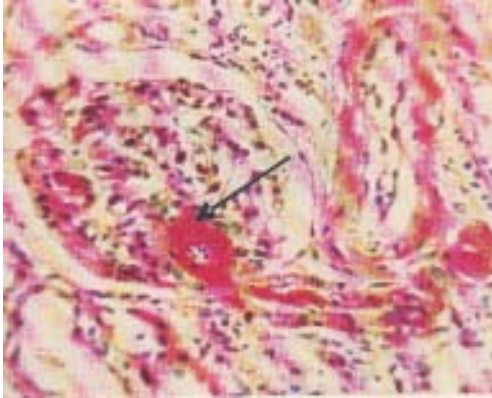


Fig. 6. Nefroangioesclerosis hialina.
Engrosamiento hialino de arteriolas renales.

Degeneración mucoide: Elaboración excesiva de secreciones mucinosas por células donde existe un proceso inflamatorio o en células neoplásicas, ejemplo, adenocarcinoma mucoproducente (Fig. 7).

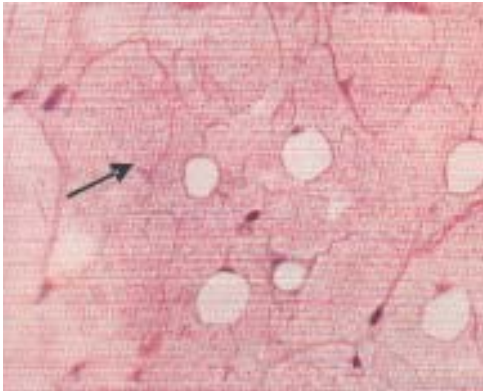


Fig. 7. Degeneración mucoide de médula ósea. La grasa medular ha sido sustituida por abundante sustancia mucinosa.

Degeneración fibrinoide: Depósito amorfo intensamente eosinófilo dentro de los tejidos o en las paredes de los vasos sanguíneos. Suele verse en focos de lesión inmunológica, aunque también puede observarse en procesos no inmunológicos como la base de una úlcera crónica, vellosidades placentarias (Fig. 8).

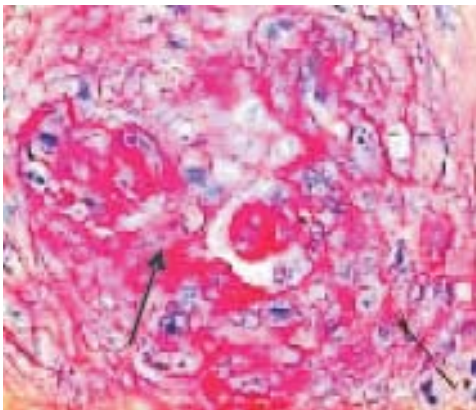


Fig. 8. Lupus Eritematoso.
Degeneración. Fibrinoide. Depósito eosinófilo en el glomérulo.

Degeneración mixomatosa: Puede observarse dentro del tejido conectivo, corresponde a la acumulación de sustancia de cemento con diversos mucopolisacáridos sintetizados por células mesenquimatosas (Fig. 9).

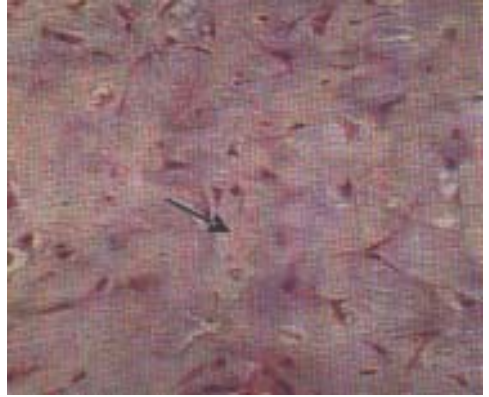


Fig. 9. Degeneración mixomatosa. Acumulación de sustancia de cemento.
Células de aspecto estrellado.

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

En casos que se mantenga la causa, puede evolucionar hacia un daño de tipo irreversible, donde se afecte la función del órgano e incluso se puedan producir alteraciones que comprometan la vida del paciente.

Lesión celular irreversible

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

Necrosis: Son los cambios morfológicos que se producen en la célula después que muere, por la acción de las enzimas de los lisosomas de las células muertas (autólisis) o por la acción de las enzimas de los lisosomas de los leucocitos (heterólisis).

Patrón básico de la muerte celular y necrosis. Alteraciones a nivel del núcleo y del citoplasma:

- **Núcleo.** Los cambios nucleares se manifiestan en alguno de los tres siguientes patrones.
 - Cariolisis. Disolución o desvanecimiento de la basofilia nuclear.
 - Picnosis. Contracción y aumento de la basofilia nuclear.
 - Cariorrexis. El núcleo total o parcialmente picnótico sufre una fragmentación.
- **Citoplasma.** Aumento de la acidofilia.

Al producirse estas alteraciones el núcleo se pierde y sólo se mantiene el contorno de la célula, lo que le da el aspecto de célula en fantasma, es decir, sin los detalles internos celulares.

Tipos de necrosis

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

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

Morfología. Infarto agudo del miocardio: Macroscópicamente depende del tiempo de evolución, en las primeras doce horas, no se producen cambios macroscópicos después de ese tiempo, el miocardio se observa pálido con cambio de coloración de gris, amarillo pálido a amarillo vivo alrededor de 7 al 10 días, que es el máximo de necrosis, por lo que en esta etapa se puede producir con mayor frecuencia la ruptura cardiaca con hemopericardio (Fig. 10).



Fig. 10a. Infarto agudo del miocardio.
Macroscópicamente. Área de color amarillo

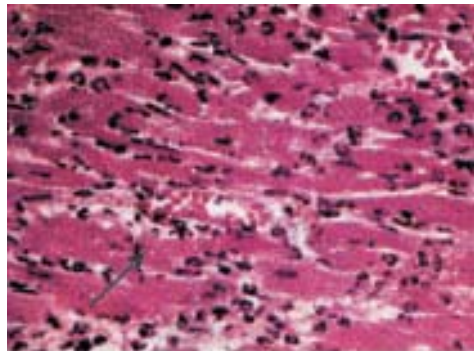


Fig. 10b. Micro necrosis de coagulación.
Infiltrado inflamatorio agudo.

Microscópicamente: Se observa la necrosis de coagulación, las células pierden los detalles nucleares, conservando el contorno externo, se denomina célula en fantasma o lápida sepulcral. Además se observa una reacción inflamatoria aguda (polimorfonucleares neutrófilos).

Necrosis caseosa. Tuberculosis pulmonar. Es la que se produce por micobacterias, es el tipo de necrosis que se observa en la tuberculosis, se produce por el bacilo de Koch. Es una forma específica de necrosis coagulativa (Fig. 11).



Fig. 11a. Necrosis caseosa.
Área de color blanco amarillento, semejante al queso

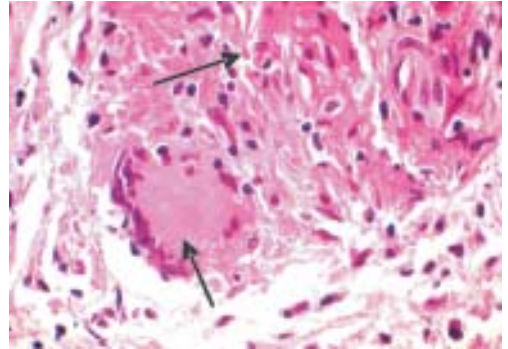


Fig 11b. Tuberculosis. Necrosis caseosa. Células gigantes de Langhans.

Macroscópicamente. Se observan focos blancos amarillentos, granulares, friables, que recuerda al queso seco, de ahí el nombre de caseosa, limitado por parénquima normal.

Histológicamente. El foco necrótico aparece como restos granulares amorfos en el centro, rodeados por células inflamatorias, linfocitos, fibroblastos y células gigantes de Langhans (células multinucleadas con núcleos dispuestos en herradura). A esta lesión se le denomina granuloma tuberculoso.

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

Necrosis licuefactiva o colicuvativa: Es característica de las infecciones bacterianas focales y ocasionalmente en las infecciones por hongos, dado que estos agentes constituyen estímulos poderosos para la acumulación de células inflamatorias. Por oscuras razones, la muerte hipóxica de las células del sistema nervioso central, evoca a menudo una necrosis licuefactiva, es decir, en el infarto cerebral se observa por la acción de las proteasas sobre las células muertas un líquido proteináceo o sea una masa líquida viscosa.

Infarto cerebral. Macroscopia: Se observa un área reblandecida, con el centro licuado, a veces con hemorragia asociada, con el tiempo se forma una cavidad quística.

Microscopia: Líquido con restos celulares y células inflamatorias en la pared red de capilares proliferados, células gliales y macrófagos (Fig. 12).

Necrosis enzimática de la grasa: Observada en la pancreatitis aguda por la acción de lipasas y proteasas potentes del páncreas que escapan de los conductos y destruyen, no sólo el tejido pancreático, sino que se extienden a la grasa intraabdominal.

Las lipasas liberadas actúan sobre los triglicéridos y se convierten en ácidos grasos y glicerol y la unión de estos ácidos grasos con el calcio forma la lesión típica de esta enfermedad denominada jabones (Fig. 13).

Macroscópicamente: Se observan depósitos pequeños, firmes, amarillos blanquecinos, los que se denominan jabones, rodeados por un margen enrojecido, muchas veces con afectación de los vasos y producción de hemorragia.

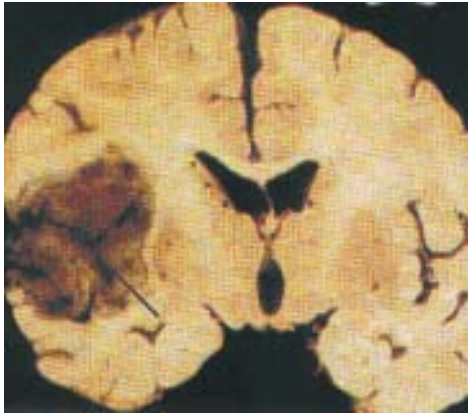


Fig. 12a. Infarto cerebral. Área reblandecida, hemorrágica.

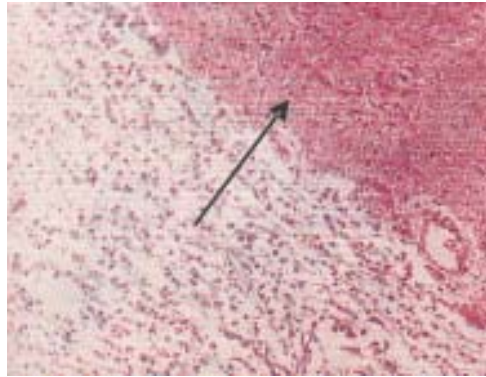


Fig. 12b. Infarto cerebral. Necrosis licuefactiva. Restos celulares y células inflamatorias en la pared red de capilares proliferados, células gliales y macrófagos.



Fig. 13a. Macroscopía. Necrosis enzimática de la grasa. Jabones. Depósitos amarillo blanquecinos.

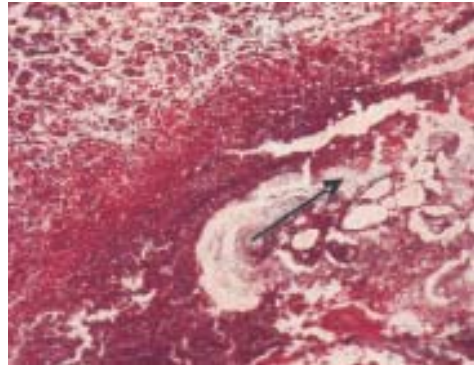


Fig. 13b. Histología. Necrosis enzimática de la grasa. Depósitos granulares, basófilos y amorfos.

Microscópicamente. Se caracterizan porque estos jabones son depósitos granulares, basófilos y amorfos, los que se rodean de una reacción inflamatoria aguda (polimorfonucleares neutrófilos) y áreas de hemorragia.

Trastornos funcionales

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

Por ejemplo: La necrosis extensa del epitelio tubular renal, produce una insuficiencia renal aguda, la cual provocara la muerte del paciente, al menos que sea sometido a

hemodiálisis hasta que los túbulis renales se regeneren por proliferación de las células vivientes.

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

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

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

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

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

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

Otras formas de necrosis

Necrosis gangrenosa: Se produce fundamentalmente en los miembros inferiores, se debe, sobre todo a anoxia o supresión de la irrigación en el miembro, lo que da lugar a una necrosis de coagulación y esto recibe el nombre de gangrena seca.

En otros casos, sobre ese tejido afectado se produce una infección por bacterias principalmente anaerobias, por lo que se suma a la necrosis de coagulación, la necrosis licuefactiva y en este caso se denomina gangrena húmeda.

Aunque es más frecuente en los miembros inferiores, se puede ver en otros órganos como vesícula biliar, apéndice cecal, ojo, etc. (Fig. 14).

Necrosis gaseosa: Es producida, fundamentalmente, por el clostridio perfringens (welchii), el C. Septicum y otras especies, invaden heridas traumáticas y quirúrgicas, y producen una mionecrosis anaerobia (gangrena gaseosa). La necrosis gaseosa, también conocida como gangrena gaseosa, es un proceso potencialmente mortal y se caracteriza por un edema llamativo y necrosis enzimática de las células musculares afectadas, entre 1 y 3 días después de la lesión. Un extenso exudado carente de células inflamatorias produce tumefacción de la zona afectada y de la piel suprayacente, dando lugar a gran-



Fig. 14. Necrosis gangrenosa del pie. Nótese el color negruzco del área afectada.

des ampollas que se rompen. En los tejidos gangrenosos aparecen burbujas de gas producidas por fermentaciones bacterianas. Cuando la infección progresa los músculos inflamados se vuelven blandos, de color azul negruzco, friable y semilíquido, como resultado de la masiva acción proteolítica de las enzimas bacterianas liberadas. Microscópicamente se observa una importante mionecrosis, extensa hemólisis y lesión vascular importante con trombosis (Fig. 15).

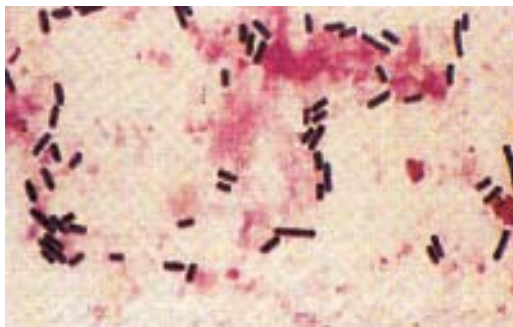


Fig. 15. Necrosis gaseosa. Infección por *Clostridium perfringens*.

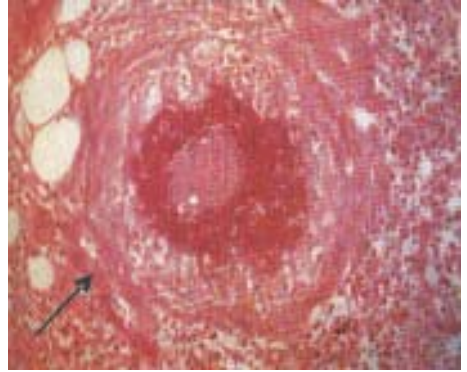
Necrosis traumática de la grasa: Se observa después de un trauma, a veces, no percibido por el paciente, sobre todo, en la mama femenina o en la región glútea.

Macroscópicamente: Se produce un área endurecida que clínicamente en la mama se confunde con una neoplasia maligna.

Microscópicamente: Se caracteriza por necrosis de la grasa, reacción inflamatoria constituida por: histiocitos espumosos, depósito de hemosiderina y células gigantes a cuerpo extraño.

Necrosis fibrinoide: Se observa histológicamente como un material intensamente eosinófilo, es la lesión que observamos, fundamentalmente, en las enfermedades inmunológicas, ejemplo: Lupus eritematoso sistémico (Fig. 16).

Fig. 16. Lesión vascular aguda con necrosis fibrinoide y edema tras la exposición a radiación ionizante.



Apoptosis

Este patrón morfológico de lesión celular es aceptado en la actualidad como una forma importante y distintiva de muerte celular. Aunque existen varias características que diferencian a la apoptosis de la necrosis por coagulación, hay un solapamiento y diversos mecanismos comunes entre ambos procesos de muerte celular. Además, algunos tipos de muerte celular se expresan como apoptosis o como necrosis, según la intensidad y duración del estímulo, la rapidez del proceso de muerte y la intensidad de depleción de ATP que sufre la célula.

Definición y causas. 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 acontecimientos génicos, cuya función específica es precisamente ésta, es una muerte celular programada. Se puede observar:

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

Es responsable de numerosas respuestas fisiológicas, adaptativas y patológicas, entre ellas las siguientes:

- La destrucción programada de las células durante la embriogénesis, abarcando la implantación, órgano génesis, involución del desarrollo y la metamorfosis.
- Involución dependiente de hormonas en el adulto, como por ejemplo: la destrucción de las células endometriales durante el ciclo menstrual, la atresia folicular del ovario en la menopausia, la regresión de la mama lactante.
- Deleción celular en las poblaciones celulares en proliferación, como el epitelio de la cripta intestinal.

- Muerte celular en tumores. Más frecuente durante la regresión, pero también en tumores con crecimiento activo.
- Muerte de los neutrófilos durante la respuesta inflamatoria aguda.
- Muerte de las células inmunitarias, tanto linfocitos B como T tras la depleción de citocinas.
- Muerte celular inducida por células T citotóxicas, como en el rechazo inmunitario celular y en la enfermedad injerto contra huésped.
- Atrofia patológica de los órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos, como la que sucede en el páncreas, glándula parótida y riñón.
- Lesión celular en ciertas enfermedades virales ejemplo, en la hepatitis viral, donde fragmentos celulares apoptóticos del hígado se conocen como cuerpos de Councilman.
- Muerte celular producida por diversos estímulos nocivos que son capaces de producir necrosis, pero cuando se administran en dosis bajas por ejemplo, el calor, radiación, fármacos citotóxicos, anticancerosos y posiblemente la hipoxia, pueden inducir apoptosis si el estímulo lesivo es leve, aunque las dosis elevadas del mismo estímulo causan la muerte celular con necrosis.

Morfología:

- Constricción celular. La célula tiene un tamaño menor, el citoplasma es denso y las organelas están más agrupadas.
- Condensación de la cromatina. Este es el rasgo más característico de la apoptosis. La cromatina se agrega en la periferia por debajo de la membrana nuclear, en masas densas bien delimitadas de diversas formas y tamaños. El núcleo puede romperse produciendo dos o más fragmentos.
- Formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos. A principio una intensa vesiculación en la superficie, después sufren fragmentación en numerosos cuerpos apoptóticos rodeados por membrana y compuestos de citoplasma y organelas muy agrupadas con o sin fragmento nuclear.
- Fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos por las células sanas adyacentes, ya sean células parenquimatosas o macrófagos. Los cuerpos apoptóticos se degradan con rapidez dentro de los lisosomas y las células adyacentes migran o proliferan para reemplazar el espacio ocupado por la célula apoptótica suprimida.

Las membranas plasmáticas permanecen intactas durante la apoptosis hasta las últimas fases de la misma.

El estudio histológico en tejidos teñidos con hematoxilina y eosina demuestra que la apoptosis afecta a células aisladas o a pequeños grupos de células.

La célula apoptótica. Aparece como una masa redondeada u oval de citoplasma intensamente eosinófilo, en cuyo interior se forman fragmentos de cromatina nuclear densa. Debido a que la constricción celular y la formación de cuerpos apoptóticos son rápidos, y que los fragmentos se fagocitan rápidamente, se degradan o se eliminan hacia la luz, en los tejidos se puede producir una apoptosis muy considerable antes de que ésta

sea aparente en la histología, además la apoptosis al contrario que la necrosis no induce inflamación lo que dificulta su detección histológica (Fig. 17).

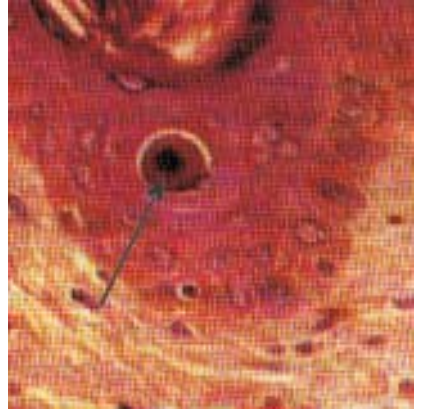


Fig. 17a. Célula apoptótica en la epidermis. Citoplasma acidófilo, núcleo pequeño.

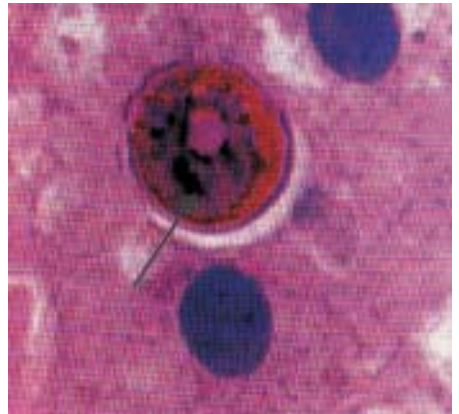


Fig. 17b. Célula hepática apoptótica en lesión mediada por mecanismos inmunitarios.

Muerte total

Definición: Significa desde el punto de vista biológico, la muerte de todas las células individuales que constituyen el cuerpo; y no sólo la suspensión del latido cardíaco o la respiración, que clínicamente y legalmente definen la muerte. Esta muerte celular se debe a la asfixia y a la acumulación gradual de productos de desecho dentro de la célula y en los espacios intersticiales, provocados por el fallo de estos dos mecanismos básicos.

La muerte no es un paro total e instantáneo de la vida, sino un fenómeno lento y progresivo. Es un proceso que se inicia en los centros vitales cerebrales o cardíacos para propagarse enseguida, progresivamente a todos los órganos y tejidos. Primero se produce la muerte funcional y después la muerte de los tejidos. Ejemplo, el tejido nervioso muere rápidamente cuando es privado de oxígeno, en cambio otros tejidos como el

conjuntivo, musculatura lisa intestinal, músculos esqueléticos, pueden mantener su funcionamiento después de varias horas del paro cardíaco, lo que conlleva a la muerte de todas las células que conforman el individuo, no siendo esta muerte celular a la misma vez.

Desde el punto de vista clínico, los signos de la muerte son la falta de respiración y de actividad cardíaca, es decir, es el cese de la función cardiorrespiratoria. La ausencia de latidos cardíacos a la auscultación con el estetoscopio, o la ausencia de contractibilidad del miocardio, demostrada por medio del electrocardiograma, si es necesario, establecen el cese de la circulación. Una observación cuidadosa, y la auscultación sobre la laringe es usualmente suficiente para determinar cuando la respiración aún persiste. En casos dudosos, el método clásico de colocar un espejo delante de la boca y nariz, se emplea a veces. El más mínimo empañamiento, significa que el paciente aún respira.

Los signos secundarios de la muerte total son: Algor mortis, lividez cadavérica, rigor mortis, cambios oculares y descomposición post mortem.

Algor mortis. Es el enfriamiento que se produce en el cuerpo. Con la muerte, los mecanismos corporales que regulan la temperatura desaparecen y, gradualmente cae hasta alcanzar la temperatura del ambiente, por radiación simple del calor. Las partes más expuestas, como las manos y la cara, se enfrían desde pocos minutos hasta cuatro horas. La piel más cercana al tronco, fundamentalmente donde está cubierto por ropas entre 6 a 12 horas.

Lividez cadavérica. Después de la muerte, la sangre tiende a acumularse en las partes declive, ingurgitando los vasos subcutáneos más finos, y dan origen en este lugar a manchas violáceas. Las manchas cadavéricas. La posición del cuerpo determina el sitio de la lividez. La distribución usual es dorsal, ya que la mayor parte de las personas mueren acostadas sobre el dorso. Aparecen primero en el cuello y hombros y se extienden entonces a todas las partes en declive. Aparecen de 20 minutos a 1 hora después de la muerte en los individuos pletóricos y de 1 a 4 horas en los anémicos, generalmente completa en 12 horas.

Rigor mortis. Rigidez muscular cadavérica. Es una manifestación de la contracción parcial de la musculatura esquelética, que se desarrolla después de la muerte. Tras un corto período de relajación, los músculos se endurecen y fijan las articulaciones tan firmemente, que el intento de mover los miembros pasivamente encuentra gran resistencia. La rigidez se inicia habitualmente en los músculos mandibulares y del cuello, se extiende al tronco y finalmente a las extremidades, primero las superiores y luego las inferiores. La aparición ocurre de 1 a 3 horas después de la muerte y alcanza su máxima intensidad hacia las 12 horas, desapareciendo de 24 a 48 horas siguientes.

Cambios oculares. Opacidad de la cornea, la que se recubre de una delgada película de secreción desecada, el globo ocular se contrae y la conjuntiva se arruga. Se puede producir desigualdad en el diámetro de las pupilas (anisocoria y un estrabismo aparente).

Descomposición post mortem. Es el proceso que ataca la integridad del cadáver y produce su destrucción. En este proceso intervienen:

1. La autólisis producida por las enzimas liberadas por las células corporales al degenerar, fundamentalmente a nivel del páncreas y del estómago que son ricos en enzimas

proteolíticas. Otros órganos parenquimatosos pueden mostrar esta digestión autolítica en menor grado.

2. La actividad bacteriana es probablemente el factor individual más importante en la desintegración del organismo. Entre estas bacterias, el grupo proteolítico resulta ser más efectivo, al determinar la putrefacción. Su penetración se produce a través del tubo digestivo. El agente fundamental es el *Clostridium welchii*. Este grupo de bacterias proteolíticas es el más efectivo en la división de las proteínas complejas de los tejidos, en compuestos más simples, incluyendo finalmente amoníaco, sulfuro de hidrógeno y otros. La fermentación de los glúcidos es también una parte importante del proceso.

Un signo externo común de la descomposición bacteriana, es la coloración verdosa de la pared anterior del abdomen, que aparece de 24 a 48 horas después de la muerte, sobre las regiones cecal o sigmoidea, que resulta de la presencia en los tejidos de sulfometahemoglobina y sulfuro de hierro, producidos por la acción sobre un derivado de la hemoglobina, del ácido sulfhídrico, formado en el intestino grueso. A esto le siguen otras modificaciones como el enfisema de los tejidos (gas en el interior de los tejidos), formación de flictenas (grandes vesículas o ampollas), etc.

Función del licenciado en enfermería

Es importante que el licenciado de enfermería conozca cabalmente cuando un paciente hace un paro cardiorrespiratorio y cómo llegar al diagnóstico de muerte total, a la hora de hacer un dictamen, pues será quien estará en contacto directo con el paciente y familiares, e informará al médico de asistencia y/o de guardia. Si existe un electrocardiograma se le debe realizar un electrocardiograma para confirmar que existe una línea isoeletrica. Una vez conocido que se trata de un fallecido debe tomar todas las medidas orientadas en sus normas de enfermería, para preparación y traslado del cadáver.

Muerte encefálica

En casos especiales, tales como traumas craneoencefálicos, hemorragia subaracnoidea, tumores cerebrales, lesión hipóxica cerebral grave, inflamaciones encefálicas entre otras, los métodos de reanimación moderna (masaje cardiaco, respiración artificial acoplada), pueden modificar de tal manera el proceso del final de la vida, que ya no es posible declarar la defunción, basándose exclusivamente en el paro respiratorio y circulatorio, ya que el efecto de los mismos puede ser suprimido, y el paciente mantenerse con una función cardiaca normal, aunque el cerebro ya esté muerto, ya que el sistema nervioso tiene gran vulnerabilidad a la isquemia. Esta falta de función debe considerarse equivalente a la muerte, pues entraña, necesariamente, la muerte del resto del organismo, más tarde o más temprano. Actualmente se hace énfasis en que el término muerte encefálica o cerebral indica el cese permanente de la función del tallo cerebral, lo que se acompaña de la destrucción macroscópica y microscópica del encéfalo, total o parcialmente.

En la autopsia el encéfalo muestra cambios de autólisis intravital, mientras que el resto de los órganos pueden estar conservados.

Macroscópicamente: El cerebro está extremadamente blando y puede desintegrarse al removerlo del cráneo. Aspecto edematoso, con peso aumentado. En algunos casos totalmente necrótico, con áreas de liquefacción. Las áreas más afectadas son las circunvoluciones basales, sustancia gris central, cerebelo y el tallo cerebral. Los ventrículos están colapsados. La porción proximal de la médula cervical presenta necrosis, a veces las alteraciones primarias están borradas por la extensa autólisis.

Aspecto microscópico: Un estudio detallado se dificulta a veces por la desintegración del encéfalo. Hay numerosos focos de necrosis cortical, con muerte y degeneración neuronal focal, seguida de autólisis. Considerables alteraciones se observan en la sustancia gris extracortical y el tallo cerebral, hemorragias y reblandecimientos focales, y lesiones neuronales de isquemia aguda o degenerativa, distribuidas difusamente; a veces, se produce marcada autólisis del tronco cerebral no pudiendo ser examinado.

Alteraciones funcionales: Estas alteraciones definen los criterios para su diagnóstico. Prerrequisitos:

1. Debe existir daño estructural intratable en el cerebro. Por ejemplo, un traumatismo grave, un tumor, o bien un origen anóxico claramente conocido, y un estado de coma flácido profundo.
2. Se debe excluir las intoxicaciones por drogas o encefalopatías metabólicas potencialmente tratables.
3. Ausencia de hipotermia provocada previamente.
4. Ausencia de un shock cardiovascular previo.

El paciente debe mantener los siguientes síntomas y signos del SNC durante un mínimo de 12 horas, sometido a observación constante:

1. Estado de coma. Las funciones cerebrales corticales deben estar ausentes. Las respuestas en forma de conducta o de tipo reflejo, por encima del agujero occipital, deben estar ausentes, empleando estímulos nocivos aplicados a cualquier punto del cuerpo.
2. La respiración espontánea debe de estar ausente. No debe haber movimientos respiratorios cuando el paciente es desconectado del ventilador mecánico, durante un tiempo suficiente, que permite asegurar, que la concentración arterial del CO_2 sobrepase el límite para estimular la respiración (de 1 a 3 minutos).
3. Los reflejos del tallo cerebral deben estar ausentes. Los criterios más importantes son:
 - a) Las pupilas deben estar fijas, midriáticas y no responder a una luz fuerte directa.
 - b) Los reflejos oculoencefálicos estarán ausentes, de modo que los ojos permanecerán en posición media, durante la rotación lateral rápida de la cabeza.
 - c) Ausencia del reflejo corneal.
 - d) Ausencia del reflejo vestíbulo-ocular. Este es probablemente el criterio más importante, considerado aisladamente. No habrá desviación de los ojos, durante o a continuación de la inyección lenta, en el conducto auditivo externo, de 20 mililitros de agua fría, siempre que la permeabilidad del conducto y el acceso a la membrana

timpánica, se haya establecido por examen previo. Un trauma local puede contraindicar esta prueba.

- e) El reflejo al estimular la nasofaringe o la tráquea, a través del tubo endotraqueal, que usualmente tiene colocado el paciente, o deberá estar ausente.
- f) No debe haber respuestas posturales de descerebración o decorticación, espontáneas o provocadas.

4. Pueden conservarse respuestas reflejas puramente espinales.

Al diagnóstico, además de los criterios clínicos, contribuye el estudio electroencefalográfico y angiográfico.

En el electroencefalograma se observa silencio eléctrico cerebral o inactividad eléctrica cerebral.

Angiografía cerebral: Se considera muerte cerebral o encefálica cuando practicada dos angiografías carotídeas, con un intervalo de tiempo de 25 minutos entre ambas, las mismas indican que no penetra sangre en el cerebro, que existe un paro circulatorio intracraneal.

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

Aspectos bioéticos. Para decidir si un paciente se encuentra en muerte encefálica hay que llevar a cabo un diagnóstico de certeza, clínico, electroencefalográfico y de ser posible con estudios angiográficos. Si se determina por la comisión de trasplante que el paciente es tributario para este fin, es necesario que exista la voluntad del paciente en vida de donar sus órganos, reflejado en el carné de identidad y que después de confirmar la muerte encefálica se le comunique a los familiares y estos den su consentimiento al respecto.

Preguntas de retroalimentación

1. Mencione las diferencias entre el daño celular reversible e irreversible.
2. ¿Cuáles son los tipos de daño reversibles?
3. Diga en qué consisten el cambio grasoso. Órganos afectados y aspectos morfológicos.
4. Explique los mecanismos de producción del daño celular reversible.
5. Ante un paciente que presenta dolor precordial que se irradia al brazo izquierdo acompañado de frialdad, palidez, sudoración. ¿Qué diagnóstico usted haría y qué alteraciones morfológicas encontraría en el corazón?
6. Paciente con lenguaje tropeloso, desviación de la comisura labial, hemiplejía izquierda que se diagnostica un infarto cerebral. Diga qué tipo de daño presenta y cuáles son las alteraciones histológicas del mismo.

7. Paciente que presenta dolor abdominal en barra de epigastrio e hipocondrio izquierdo. Se realiza una laparoscopia y se diagnostica una pancreatitis aguda. ¿Ante qué daño celular nos encontramos y qué alteraciones morfológicas se observarían?
8. ¿Qué tipo de necrosis se observa en la tuberculosis y cuáles son sus características morfológicas?
9. ¿Qué entiende por apoptosis y cuándo se observa este proceso?
10. Ante un paciente que se sospeche que tiene una muerte encefálica o cerebral. ¿Qué aspectos tendría en cuenta para realizar este diagnóstico?
11. Mencione los cambios que siguen a la muerte total.

Tema 3

Inflamación –reparación

Contenidos

- 3.1. La Inflamación. Definición. Causas. Clasificación de la inflamación según el tiempo de evolución. Aspectos morfológicos y funcionales de la inflamación en sus diferentes tipos: aguda y crónica. Reacciones generales inespecíficas.
- 3.2. La inflamación aguda. Fenómenos vasculares en la inflamación aguda. Papel de los mediadores químicos. El exudado inflamatorio. Composición celular y líquida. Orden de aparición de las células. La inflamación según el carácter del exudado: Serosa, fibrinosa, purulenta y hemorrágica.
- 3.3. Características generales de la inflamación según su localización. Absceso. Úlcera. Catarral. Pseudo membranosa. Características generales de la inflamación según el agente causal: Inflamación piógena o supurada. Reacción inflamatoria granulomatosa. Inflamación a salmonelas. Reacción a microorganismos que se propagan. Inflamaciones virales. Reacción inflamatoria inmunológica. Evolución de la inflamación en sus diferentes formas. La inflamación como defensa del organismo y como factor dañino.
- 3.4. El proceso reparativo. Definición. La renovación fisiológica. Células lábiles, estables y permanentes. Formas del proceso reparativo. La regeneración celular. La cicatrización. Neoformación vascular y de tejido de granulación. Deposición de sustancias intercelulares. Cicatrización simple o por primera intención. Cicatrización compleja o por segunda intención. Importancia de la regeneración y de la cicatrización. Aspecto morfológico de la cicatrización en sus diversas etapas. Cicatrización anormal. Ejemplos. Factores locales y generales en el proceso inflamación-reparación. Importancia de la labor de enfermería en la calidad óptima de este proceso.

Objetivos

- 3.1. Definir y clasificar la inflamación según el tiempo de evolución, tipo de exudado, agente causal y localización.
- 3.2. Enumerar las causas de inflamación y explicar el mecanismo de producción de la inflamación aguda.
- 3.3. Identificar y describir las alteraciones morfológicas y funcionales fundamentales de la inflamación aguda y crónica, así como sus posibilidades evolutivas.
- 3.4. Identificar y comparar las diferentes formas de reparación, así como la importancia funcional de estos procesos.
- 3.5. Interpretar los factores que modifican el proceso inflamación-reparación y la influencia del trabajo de enfermería en la óptima calidad de este proceso.

La inflamación. Definición, causas y clasificación

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

La inflamación es indispensable para localizar y destruir el agente patógeno, inicia un proceso de cura y reconstrucción del tejido lesionado. Es un proceso protector del organismo, si no existiera no se curarían las enfermedades. Desencadena respuestas humorales y tisulares. Las respuestas vascular y celular, de la inflamación están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células y que son activados por el propio estímulo inflamatorio. Los signos clínicos son rubor, calor, dolor e impotencia funcional.

Causas de la inflamación. Cualquier agente lesivo para el organismo puede desencadenar el proceso inflamatorio: Agentes físicos, químicos, biológicos, inmunológicos, etc.

Clasificación de la inflamación según el tiempo de evolución: Aguda y crónica.

Inflamación aguda

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

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

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

Trasudado. Líquido con bajo contenido en proteínas, peso específico inferior a 1.012, se debe, fundamentalmente, a desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular. En esta situación la permeabilidad del endotelio es normal.

Cambios vasculares: Cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos:

- Vasoconstricción pasajera seguida de vasodilatación: Afecta, inicialmente, las arteriolas y después da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares, ésta es la causa del aumento del flujo sanguíneo (esto produce enrojecimiento y aumento del calor).
- La lentificación o retraso de la circulación: Se debe al aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con salida de líquido rico en proteínas, desde la circulación hasta los tejidos extravasculares. La salida de líquido da lugar a la concentración de hemáties en los vasos de pequeño calibre y hay un aumento de la viscosidad sanguínea, es lo que se denomina éstasis.

- A medida que evoluciona el éstasis, se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina marginación leucocitaria. Más adelante los leucocitos se adhieren al endotelio vascular de forma transitoria (rodamiento) y con mayor intensidad después (pavimentación), atravesando la pared vascular para dirigirse al sitio de la lesión por medio de una serie de procesos.

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

- Formación de aberturas entre las células endoteliales en las vénulas. Este es el mecanismo más común y es activado por mediadores químicos como la histamina, bradicinina, leucotrienos, sustancia P y otros muchos. Es una respuesta inmediata transitoria (15 a 30 minutos).
- Reorganización del citoesqueleto. Esta es una respuesta relativamente retardada desde 4 a 6 horas hasta 24 o más. Las células endoteliales activan un mecanismo que da lugar a aberturas o brechas interendoteliales, con retracción entre sí, ha sido intermediada *in vitro* por mediadores como citocinas, interleucina-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón gamma, la hipoxia y la lesión subletal de las células endoteliales son las que activan este mecanismo.
- Lesión endotelial directa con necrosis y desprendimiento de las células endoteliales. Habitualmente se observa en las lesiones necrotizantes donde el estímulo lesivo afecta directamente al endotelio como ocurre en las quemaduras graves, infecciones bacterianas, en ella participan las vénulas, capilares y arteriolas. El desprendimiento de las células endoteliales se suele acompañar de adhesión plaquetaria y de trombosis.
- La filtración prolongada retardada. Se produce de 2 a 12 horas, dura varias horas incluso días, y afecta a vénulas y capilares. Se observa en lesiones térmicas de grado leve a moderado, rayos X, radiación ultravioleta y ciertas toxinas bacterianas, la lesión celular retardada se pudiera producir por apoptosis o por retracción endotelial a que dan lugar las citocinas.
- Lesión endotelial mediada por leucocitos. Los leucocitos se adhieren al endotelio por liberación de sustancias tóxicas, pueden producir la lesión o desprendimiento del endotelio con el consiguiente aumento de la permeabilidad, se observa, sobre todo, en las vénulas y capilares pulmonares y glomerulares, donde los leucocitos se adhieren al endotelio.
- Filtración a través de los vasos neoformados. Durante la reparación proliferan las células endoteliales y forman nuevos vasos sanguíneos, lo que se conoce como angiogénesis. Hasta que las células endoteliales se diferencian y se desarrollan las uniones intercelulares estas yemas capilares presentan permeabilidad a través de la pared.

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

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

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial (extravasación), se puede dividir en los siguientes pasos.

1. En la luz vascular: Marginación, rodamiento y adhesión.
2. Transmigración a través del endotelio, también denominada diapédesis.
3. Migración en los tejidos intersticiales hasta un estímulo quimiotáctico.

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

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

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

Pavimentación. Los leucocitos se adhieren, firmemente, al endotelio vascular, el que puede quedar revestido por leucocitos.

Tras su adhesión firme al endotelio, los leucocitos dirigen sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen, apretadamente, a través de las mismas y quedan entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente, atraviesan la membrana basal y salen al espacio extravascular. Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos.

Adhesión y transmigración. La adhesión y la transmigración de leucocitos están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de leucocitos y células endoteliales, y que los mediadores químicos (factores quimiotácticos y ciertas citocinas) influyen en estos procesos regulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias de moléculas: Las selectinas, las inmunoglobulinas. Incluye dos moléculas de adhesión endotelial. Las integrinas: Son glucoproteínas heterodiméricas de adhesión transmembrana y las glucoproteínas de tipo mucina.

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

Diversas sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como factores quimiotácticos.

Como agentes exógenos más comunes se encuentran los productos bacterianos y dentro de los mediadores químicos endógenos tenemos:

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

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

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

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

1. Reconocimiento y fijación. Este mecanismo se lleva a cabo en ocasiones, mediante la opsonización, los microorganismos son recubiertos de factores naturales denominados opsoninas dentro de éstas se encuentran el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG), el C3b, fragmento opsónico del C3 y las proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos denominadas colectinas.
2. Englobamiento. La fijación de la partícula opsonizada al receptor es suficiente para poner en marcha el englobamiento. Durante el englobamiento, el citoplasma emite prolongaciones (seudópodos) que rodean a las partículas que van a ser fagocitadas, lo que hace que la partícula quede incluida completamente en el interior de un fagosoma, cuya membrana procede de la membrana citoplasmática de la célula. Posteriormente esta vacuola fagocítica se fusiona con la de un gránulo lisosomal, de manera que el contenido de este se descarga en el fagolisosoma.
3. Destrucción o degradación. El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación, este se consigue, principalmente, por mecanismos dependientes del oxígeno, se forma H₂O₂, siendo las cantidades que se producen en el fagolisosoma insuficientes para permitir el efecto de destrucción eficaz de las bacterias. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO) que en presencia de un haluro como el Cl⁻, convierte el H₂O₂ en Col, que es un agente antimicrobiano que destruye las bacterias mediante halogenación o mediante la oxidación de proteínas y lípidos. Es el sistema bactericida más eficaz de los neutrófilos, existe un mecanismo similar eficaz frente a los hongos, virus, protozoos y helmintos.

La destrucción de las bacterias también se puede conseguir por mecanismos independientes del oxígeno, por acción de sustancias contenidas en los gránulos de los leucocitos, esta es la proteína bactericida por incremento de la permeabilidad.

En resumen, la respuesta inflamatoria aguda se caracteriza por:

Fenómenos vasculares. Cambios hemodinámicos:

1. Dilatación arteriolar.
2. Aumento del flujo sanguíneo arteriolar.
3. Apertura de nuevos lechos capilares y venulares.
4. Congestión venosa de salida.
5. Aumento de la permeabilidad.
6. Concentración de hematíes.
7. Estasis sanguíneo (estancamiento).
8. Fenómenos leucocitarios.

Fenómenos leucocitarios:

- . Marginación. Disposición periférica de los leucocitos en la sangre.
- . Rodamiento. Adosamiento transitorio del leucocito al endotelio vascular.
- . Pavimentación. Adhesión firme y revestimiento por leucocitos del endotelio vascular.
- . Transmigración. Salida de los leucocitos del vaso a los tejidos vecinos, a través de la pared vascular, esto se lleva a cabo por diapédesis (emisión de pseudópodos).
- . Quimiotaxis. Migración unidireccional de los leucocitos al sitio de la lesión.
- . Conglomeración. Disposición de los leucocitos alrededor del sitio lesionado.
- . Fagocitosis. Leucocitos polimorfonucleares en las primeras horas, posteriormente los macrófagos se realizan en 3 etapas. Reconocimiento, englobamiento con formación de la vacuola autofágica y destrucción mediante la liberación de enzimas.

Papel de los mediadores químicos

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

- Los derivados del plasma, por ejemplo, en el complemento, están presentes en formas precursoras que deben ser activadas a través de fragmentaciones proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente secuestrados en gránulos intracelulares ejemplo, la histamina en los gránulos de los mastocitos, o son sintetizados de nuevo por ejemplo, las prostaglandinas, citocinas) en respuesta a un estímulo. Las principales células que secretan o sintetizan mediadores son las plaquetas, los neutrófilos, los monocitos-macrófagos y los mastocitos, también algunas células mesenquimales como endotelio,

músculo liso, fibroblastos y la mayor parte de los epitelios también pueden ser inducidos para elaborar algunos de los mediadores.

- Algunos mediadores realizan su actividad biológica uniéndose, inicialmente, a receptores específicos situados en la célula diana.
- Un mediador químico puede estimular la liberación de mediadores por parte de las propias células diana.
- Los mediadores pueden actuar sobre uno o algunos tipos de células diana, o sobre múltiples tipos de células, a su vez su efecto puede ser diferente según el tipo de célula y tejido sobre el que actúan.
- Una vez activados y liberados de la célula, la mayoría de los mediadores dura muy poco tiempo.
- La mayor parte de los mediadores pueden producir efectos perjudiciales.

Aminas vasoactivas:

- Histamina. Presente en los mastocitos, tejido conjuntivo perivascular, basófilos y plaquetas de la sangre. Se libera en lesiones de tipo físico, traumatismos, el frío y el calor. Reacciones inmunitarias. La histamina causa dilatación de las arteriolas y el incremento de la permeabilidad vascular de las vénulas, produce constricción de las arterias de mayor calibre. Es el principal mediador de la fase inmediata de incremento de la permeabilidad vascular.
- Serotonina. Es un mediador vaso activo con acciones similares a la histamina. Se encuentra en las plaquetas y células enterocromafines.

Proteasas plasmáticas: Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por tres factores relacionados entre sí y derivados del plasma: Los sistemas del complemento, de las cininas y de la coagulación.

- Sistema del complemento. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios innatos o adaptativos de defensa frente al microorganismo y su objetivo final es la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (MAC). En el proceso se elaboran diversos componentes del complemento que producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización.
- Sistema de las cininas. El sistema de las cininas genera péptidos vaso activos a partir de proteínas plasmáticas denominadas cininógenos y mediante proteasas específicas llamadas calicreínas. Este sistema produce la liberación del nonapéptido vasoactivo bradicinina, un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular. La bradicinina también causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al ser inyectada en la piel.
- Sistema de la coagulación. Se divide en dos vías. La vía intrínseca de la coagulación que comprende una serie de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el factor de Hageman, una proteína sintetizada por el hígado que circula de forma inactiva hasta que establece contacto con el colágeno o la membrana basal, o bien hasta que activa las plaquetas.

De esto se pueden extraer algunas conclusiones:

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

Metabolitos del ácido araquidónico (AA). Prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas.

Acciones inflamatorias de los eicosanoides, el tromboxano produce vasoconstricción, los leucotrienos, incremento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y adhesión leucocitaria, y las prostaglandinas vasodilatación, éstas participan también en el dolor y la fiebre en la inflamación.

Factor activador de las plaquetas (PAF). El PAF es otro mediador bioactivo derivado de fosfolípidos.

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

Citocinas y quimiocinas. Son proteínas producidas por muchos tipos celulares (principalmente, linfocitos y macrófagos activados pero también células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo) que regulan la función de otros tipos celulares.

Óxido nítrico. El óxido nítrico (NO) es un mediador pleiotrópico de la inflamación, liberado por las células endoteliales, siendo su acción principal, vasodilatación a través de la relajación del músculo liso de la pared vascular, también puede ser sintetizado por los macrófagos y por grupos neuronales específicos del cerebro, desempeña un importante papel en la función vascular durante las respuestas inflamatorias. La producción excesiva de NO a partir del iNOS es un mecanismo compensador endógeno que disminuye el reclutamiento de leucocitos en las respuestas inflamatorias. Existen alteraciones en la producción de NO, por parte del endotelio, en la aterosclerosis, la diabetes y la hipertensión. El NO también actúa en la respuesta del huésped frente a la infección, con importante actividad antimicrobiana, al parecer limitando la replicación de bacterias, helmintos, protozoos y virus, así como de células tumorales.

Constituyentes lisosomales de los leucocitos. Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosomales.

Los neutrófilos contienen dos tipos de gránulos. Los gránulos específicos (o secundarios) de menor tamaño contienen lisozina, collagenasa, histaminasa, fosfatasa alcalina entre otros. Y los gránulos azurófilos (o primarios) de mayor tamaño que contienen mieloperoxidasas, factores bactericidas, hidrolasas ácidas, collagenasas inespecíficas, proteasas, entre otras. Ambos tipos de gránulos pueden vaciar su contenido en vacuolas fagocitarias, que se forman alrededor del material fagocitado, o bien el contenido puede ser liberado tras la muerte celular.

Radicales libres liberados del oxígeno. Los radicales libres derivados del oxígeno pueden ser liberados al espacio extracelular por los leucocitos tras la exposición a agentes quimiotácticos, inmunocomplejos o estimulación fagocitaria. Su estimulación depende de la activación del sistema oxidativo, la liberación en cantidades bajas puede incrementar la expresión de las quimiocinas, las citocinas y las moléculas de adhesión leucocitaria endotelial. En concentraciones mayores pueden producir lesión en el huésped como: Lesiones en células endoteliales con incremento de la permeabilidad vascular, inactivación de las antiproteasas, lo que da lugar a destrucción de la matriz celular y lesión de otros tipos celulares, como células tumorales, eritrocitos y células parenquimatosas. El suero, los líquidos tisulares y las células diana, poseen mecanismos antioxidantes protectores frente a estos radicales derivados del oxígeno y de efectos potencialmente perjudiciales. Los antioxidantes son:

- Ceruloplasmina (proteína sérica fijadora del cobre).
- Transferrina (fracción sérica libre de hierro).
- La enzima superóxido dismutasa.
- La enzima catalasa que destoxifica el H_2O_2 .
- La glutatión peroxidasa, también con una gran capacidad de destoxificación del H_2O_2 .

La influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en una reacción inflamatoria determinada, depende del equilibrio entre la producción e inactivación de estos metabolitos por parte de las células y los tejidos.

Neuropéptidos. Los neuropéptidos desempeñan un papel en el inicio de la respuesta inflamatoria. La sustancia P y la neurocinina A, pertenecen a una familia de neuropéptidos taquicinina en los sistemas nerviosos, central y periférico. Las fibras nerviosas que contienen sustancia P son muy abundantes en el pulmón y sistema gastrointestinal. La sustancia P posee muchas funciones biológicas, como la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la tensión arterial y la estimulación de la secreción por parte de células inmunitarias y neuroendocrinas, es un potente mediador del incremento de la permeabilidad vascular.

Resumen de los mediadores en la inflamación aguda

Tabla 1. Mediadores en la inflamación aguda.

Mediador	Origen	Permeabilidad vascular	Quimiotaxis	Otras
Histamina y serotonina	Mastocitos, plaquetas	-	-	
Bradicinina	Sutrato plasmático	+	-	Dolor
C3a	Proteína plasmática a través del hígado	+	-	Fragmento opsónico (C3b)
C5a	MAcrófagos	+	+	Adhesión leucocitaria, activación
Prostaglandinas	Mastocitos de los fosfolípidos de membrana	Potencia otros mediadores	-	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotreno B ₂	Leucocitos	-	-	Adhesión leucocitaria, activación
Leucotrenos C ₄ , D ₄ , E ₄	Leucocitos, mastocitos	+	-	Broncoconstricción, vasoconstricción
Metabolitos del oxígeno	Leucocitos	+	-	Lesión endotelial y tisular
PAF	Leucocitos, mastocitos	+	+	Broncoconstricción, cebado de leucocitos
IL-1 y TNF	Macrófagos, otros	-	+	Reacciones de fase aguda, activación endotelial
Quimiocinas	Leucocitos, otros	-	+	Activación leucocitaria
Óxido nítrico	Macrófagos, endotelio	+	+	Vasodilatación, citotoxicidad

Los mediadores más probables en la inflamación son:

- Vasodilatación. Prostaglandinas y óxido nítrico.
- Incremento de la permeabilidad vascular. Aminas vasoactivas C3a y C4a (a través de la liberación de aminas. Bradicininina, leucotrienos C4, D4, E4, PAF, sustancia P.
- Quimiotaxis, activación de leucocitos. C5a, leucotrieno B4, quimiocinas, productos bacterianos.
- Fiebre. IL-1, IL-6, TNF, prostaglandinas.
- Dolor. Prostaglandinas, bradicininina.

- Lesión tisular. Enzimas lisosomales de neutrófilos y macrófagos, metabolitos del oxígeno, óxido nítrico (Fig. 18a).

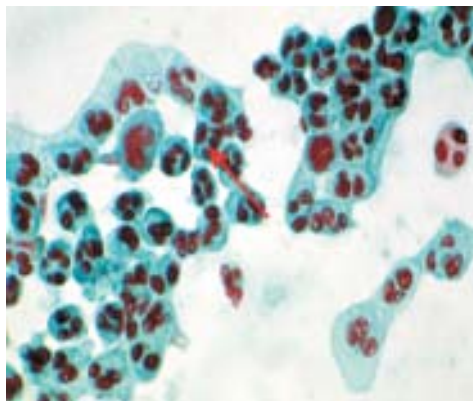


Fig. 18a. Inflamación aguda. Abundantes Polimorfonucleares neutrófilos

Evolución de la inflamación aguda

Aunque las alteraciones de la hemodinámica, de la permeabilidad y de los leucocitos se han descrito de forma secuencial, y este podría ser su orden, todos estos fenómenos se producen de forma simultánea. Existen muchas variables que pueden modificar este proceso básico, entre las que se incluyen, la naturaleza e intensidad de la lesión, la zona y el tejido afectados, y el tipo de respuesta del huésped. La inflamación aguda puede presentar una de las cuatro formas de evolución siguientes:

1. Resolución completa. Una vez que es posible neutralizar el agente o estímulo lesivo, todas las reacciones inflamatorias deberían finalizar con la vuelta a la normalidad del tejido donde se produjo la lesión, esto se denomina resolución. Los linfáticos y los fagocitos desempeñan un papel importante en estos acontecimientos.
2. Formación de absceso. Observada, fundamentalmente, en las infecciones por microorganismos piógenos como estafilococo, estreptococo, gonococo.
3. Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis). Se produce cuando ha existido una destrucción tisular sustancial, en tejidos fundamentalmente que no regeneran, o cuando se produce abundante exudación de fibrina. Cuando el exudado fibrinoso de tejidos o cavidades serosas como la pleura, pericardio, peritoneo, no puede ser reabsorbido de forma adecuada, prolifera tejido conjuntivo en la zona del exudado, convirtiéndolo en una masa de tejido fibroso; este proceso se denomina organización.
4. Progresión de la respuesta tisular hacia inflamación crónica. Esta forma de evolución puede seguir a la inflamación aguda o bien la respuesta puede ser crónica desde el principio. La transición entre la forma aguda y crónica se produce cuando la respuesta de inflamación aguda no puede resolverse, debido a la persistencia del agente lesivo o a la presencia de alguna forma de interferencia en el proceso normal de curación (Fig. 18b).



Fig. 18b. Evolución de la inflamación aguda.

Inflamación crónica

La inflamación crónica se considera que es de duración prolongada (semanas o meses), en la que se pueden observar, simultáneamente, signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Aunque puede ser la evolución de un cuadro de inflamación aguda, con frecuencia la inflamación crónica se inicia de forma insidiosa como una respuesta solapada de baja intensidad, y a menudo asintomática. La inflamación crónica se observa en los siguientes contextos:

- Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos, como el bacilo de la tuberculosis, el *treponema pallidum* causante de la sífilis y algunos hongos, estos microorganismos presentan una patogenicidad baja e inducen una reacción inmunitaria que se denomina hipersensibilidad retardada. A veces adopta patrón histológico específico denominado reacción granulomatosa.
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos y endógenos. Como ejemplos de éstos se pueden citar los materiales inertes no degradables, como las partículas de sílice que producen silicosis. La aterosclerosis que se considera un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, principalmente, por componentes lipídicos plasmáticos endógenos de carácter tóxico.
- Autoinmunidad. En ciertas afecciones, se producen reacciones inmunitarias contra los propios tejidos de la persona que las padece, lo que se denominan enfermedades autoinmunitarias. En éstas los antígenos propios inducen la reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y que da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso.

Características histológicas. La inflamación crónica se caracteriza por:

- Infiltración por células mononucleares, como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que refleja reacción persistente a la lesión.
- Destrucción tisular, inducida principalmente por las células inflamatorias.
- Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo del tejido lesionado, con proliferación de vasos de pequeño calibre (angiogénesis) y en especial con fibrosis.

Infiltración por mononucleares: Células y mecanismos

El macrófago es la principal célula de la inflamación crónica, es solo uno de los componentes del sistema mononuclear fagocítico. Este sistema está constituido por células procedentes de la médula ósea muy relacionadas entre sí; entre éstas se encuentran los monocitos en la sangre y los macrófagos en los tejidos. Estos están distribuidos de forma difusa en el tejido conjuntivo o se agrupan en algunos órganos como: En el hígado (células de Kupffer), en el bazo y los ganglios linfáticos (histiocitos sinusoidales), y en los pulmones (macrófagos alveolares). Todos ellos se originan a partir de un precursor común situado en la médula ósea, este también origina los monocitos de la sangre, los que desde aquí migran a diferentes tejidos y se transforman en macrófagos. La transformación de las células precursoras desde la médula ósea hasta los macrófagos tisulares está regulada por diversos factores de crecimiento y diferenciación, citocinas, moléculas de adhesión e interacciones celulares (Fig. 19).

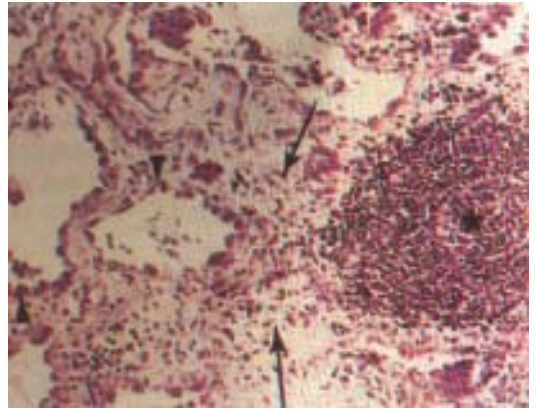


Fig. 19a. Inflamación crónica pulmón Infiltrado crónico, destrucción celular, fibrosis.

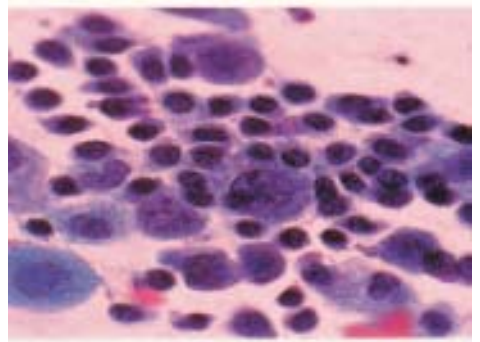


Fig. 19b. Inflamación crónica.
Linfocitos células de menor tamaño con escaso citoplasma. Macrófagos células de mayor tamaño.

Los monocitos migran en fases relativamente iniciales de la inflamación aguda y al cabo de 48 horas constituyen el tipo predominante celular. La extravasación de los monocitos está controlada por los mismos factores que participan en la migración de los neutrófilos, es decir, las moléculas de adhesión y los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y de activación. Cuando el monocito alcanza el tejido extravascular, se transforma en una

célula fagocitaria de mayor tamaño, el macrófago. Además de la función de fagocitosis, los macrófagos pueden ser activados; mediante este proceso aumentan de tamaño, incrementan sus niveles de enzimas lisosomales, su metabolismo es más activo y se incrementa su capacidad para fagocitar y destruir los microorganismos que ingiere. Tras su activación los macrófagos secretan una gran variedad de productos biológicamente activos, que cuando no están contrarrestados, son mediadores importantes en la destrucción tisular, en la proliferación vascular y en la fibrosis característica de la inflamación crónica.

En las inflamaciones de corta duración, los macrófagos desaparecen cuando se elimina el agente irritante, se destruye o se moviliza hacia los vasos y ganglios linfáticos. En la inflamación crónica persiste la acumulación de macrófagos mediada por diferentes mecanismos en relación con el tipo de lesión:

1. Reclutamiento continuado de monocitos procedentes de la circulación, lo que se debe a las moléculas de adhesión y de los factores quimiotácticos.
2. Proliferación local de macrófagos tras su migración desde el torrente sanguíneo, se sabe que es muy notable en las placas de ateroma.
3. Inmovilización de los macrófagos en la zona de la inflamación. Ciertas citocinas (factor inhibidor de los macrófagos) y lípidos oxidados pueden producir esta inmovilización.

El macrófago es una figura central en la inflamación crónica debido a la cantidad de sustancias biológicamente activas que puede producir. Algunas son tóxicas para las células como los metabolitos del oxígeno y del NO, o para la matriz extracelular (proteasas); otras atraen a otros tipos celulares (como citocinas y factores quimiotácticos) y otras dan lugar a la proliferación de fibroblastos, al depósito de colágeno y a la angiogénesis como los factores de crecimiento. Este arsenal de mediadores hace de los macrófagos poderosos aliados para la defensa del organismo frente a los invasores, aunque en el caso en que los macrófagos son activados inadecuadamente, puede ser la causa de destrucción tisular, por lo tanto, la destrucción tisular es una de las características claves de la inflamación crónica.

Otras células de la inflamación crónica

Otras células componentes de la inflamación crónica son: Los linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos:

- Los linfocitos: Se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células, y en cuadros de inflamación mediadas por mecanismos no inmunitarios. Los linfocitos (T o B) utilizan distintas moléculas de adhesión para migrar hacia la zona de la lesión. Presentan una relación recíproca con los macrófagos en la inflamación crónica.
- Las células plasmáticas elaboran anticuerpos dirigidos contra el antígeno que persiste en la zona de inflamación o contra los componentes tisulares alterados.
- Los mastocitos: Presentan una amplia distribución en los tejidos conjuntivos y participan en las reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones anafilácticas frente a alimentos, venenos, insectos y fármacos, frecuentemente con resultados catastróficos: cuando está regulada, esta respuesta puede ser beneficiosa para el huésped.

- Los eosinófilos: Son también característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y de las infestaciones parasitarias. Los eosinófilos poseen gránulos que contienen proteína básica principal, es tóxica para los parásitos pero también pueden producir lisis en las células epiteliales de los mamíferos. Por tanto estas células pueden producir un efecto beneficioso en las infecciones parasitarias, pero contribuyen a la lesión tisular en las reacciones inmunitarias (Fig. 20).

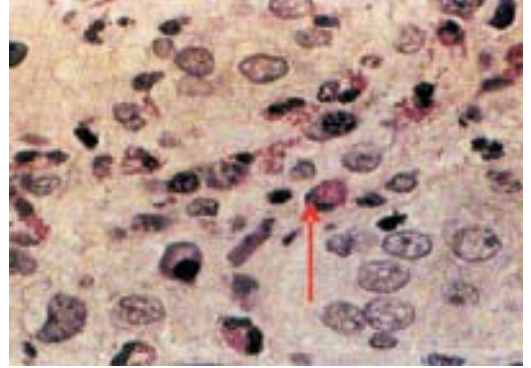


Fig. 20. Foco de inflamación con abundantes eosinófilos.

Cuando un agente lesivo persiste semanas a años, puede producir respuestas inflamatorias crónicas que se caracterizan por ser proliferativas fibroblásticas y no exudativas; las células predominantes en el infiltrado son los macrófagos y linfocitos, además pueden haber células plasmáticas, eosinófilos, mastocitos y a veces neutrófilos. A menudo va seguida de cicatrización importante con deformidades resultantes produciendo: Adherencias interasas, estenosis del intestino, entre otras.

Clasificación según el exudado inflamatorio

Inflamación serosa. Abundante líquido acuoso pobre en proteínas, deriva del suero sanguíneo o de la secreción de células serosas mesoteliales que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica denominado (derrame), en ampollas de quemaduras, infección viral donde se observan grandes acumulaciones de líquido seroso localizado en el interior de la epidermis o por debajo de esta (Fig. 21).



Fig. 21. Inflamación serosa. Ampolla cutánea. Separación de la epidermis y el dermis por acumulo seroso.

Inflamación fibrinosa. Cuando la lesión es más intensa y se produce mayor permeabilidad vascular, las paredes de los vasos son atravesadas por moléculas de mayor tamaño como la fibrina. El exudado fibrinoso es característico de la inflamación de las cavidades corporales, como el pericardio y la pleura. Desde el punto de vista histológico, la fibrina aparece como una trama de hilos o fibrillas eosinófilas, y en ocasiones como un coágulo amorfo. Los exudados fibrinosos son eliminados por la fibrinolisis, mientras que los restos celulares y necróticos, por los macrófagos; este proceso se denomina resolución. En los casos en que la fibrina no es eliminada, la proliferación de fibroblastos y vasos neoformados da lugar a cicatrización u organización, en el interior de la cavidad pericárdica causa un engrosamiento fibroso y opaco del pericardio y epicardio en la zona de exudación, es típica de la carditis reumática observada en la fiebre reumática (enfermedad inmunológica) (Fig. 22).

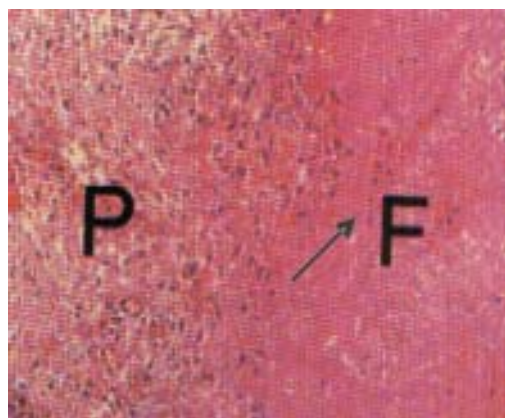


Fig 22. Inflamación fibrinosa. Se observa una trama rosada de exudado de fibrina (F).

Inflamación supurativa o purulenta. Caracterizada por la aparición de abundante pus y exudado purulento, constituido por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Ciertos microorganismos denominados bacterias piógenas como el estafilococo, estreptococo, gonococos, colibacilos, dan lugar a esta forma de supuración localizada, se observa en las apendicitis agudas y en los abscesos (Fig. 23).

Hemorrágico. Siempre que una lesión grave causa rotura de vasos o salida de eritrocitos por diapédesis, no se considera un verdadero exudado, casi siempre es combi-

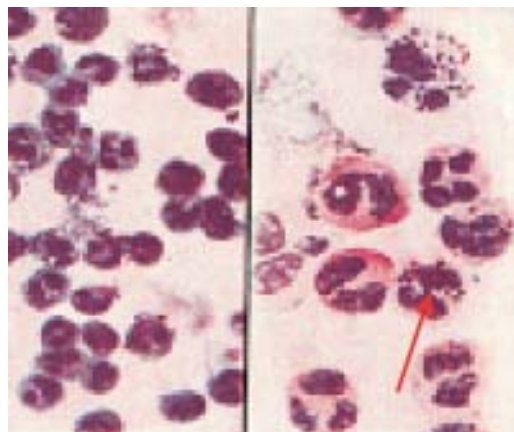


Fig. 23. Inflamación supurativa o purulenta. Constituida por polimorfonucleares neutrófilos.

nada o mixta con otros exudados supurado, fibrinoso, no es una forma característica de exudado, se observa fundamentalmente en la tuberculosis y en las neoplasias malignas.

Mixtas. Es la combinación de los anteriormente descritos ejemplos: serofibrinoso, fibrinohemorrágico, fibrinosupurado.

Tipos de inflamación según su localización

Absceso

Colección localizada de pus causada por supuración enclavada en un tejido, órgano o espacio circunscrito; depende de la siembra profunda por bacterias piógenas en un tejido.

Al inicio es un acúmulo focal de neutrófilos en una cavidad, al evolucionar puede extenderse a causa de la necrosis progresiva.

Macroscópicamente. Cavidad con contenido amarillo espeso purulento.

Microscópicamente: En el centro restos granulosos, amorfos, acidófilos y semilíquidos constituidos por leucocitos y células necróticas, alrededor de este centro neutrófilos conservados, por fuera tejido de granulación (proliferación vascular y fibroblástica) rodeado por una cicatriz fibrosa. Con el tiempo se tabica por un tejido conectivo vascularizado (Fig. 24).

Evolución: Abrirse a la superficie, transformarse en un quiste, reabsolverse o calcificarse.



Fig. 24a. Absceso pulmón. Colección localizada de pus.

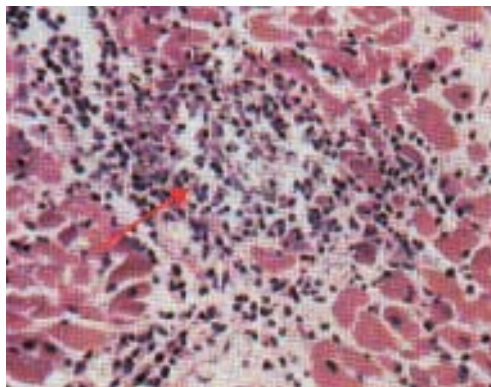


Fig. 24b. Microabsceso bacteriano en el miocardio. Acúmulos de neutrófilos.

Úlcera

Solución de continuidad, defecto o excavación local de un órgano, epitelio o mucosa causada por esfácelo o descamación del tejido necrótico inflamatorio. Localizaciones más frecuentes en la mucosa bucal, gástrica o intestinal; en las extremidades inferiores en la edad avanzada con trastornos circulatorios; cuello uterino.

Úlcera gastroduodenal: Se localizan en primer lugar en el duodeno, cara anterior seguida de cara posterior de primera porción duodenal y en estómago. Macroscópicamente: Redondas u ovaladas que miden desde 0,5 a 4 cm presentan dos bordes regulares, ligeramente elevados y una base limpia.

Microscópicamente: Se observa al nivel de la base una primera capa constituida por restos necróticos y fibrina, por debajo se observa un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, por debajo tejido de granulación y todo descansa en una cicatriz fibrosa (Fig. 25).

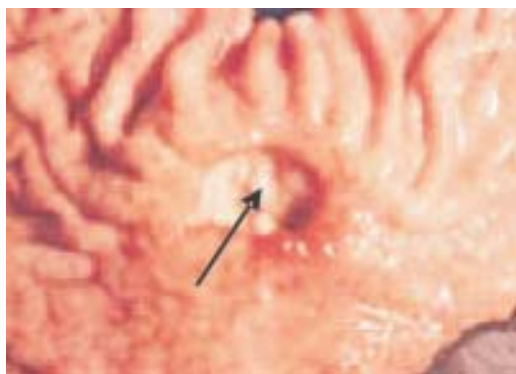


Fig. 25a. Úlcera gástrica.
Lesión en sacabocado de bordes regulares y base limpia.

Complicaciones: En la úlcera gastro-duodenal se pueden producir: Dolor en epigastrio a veces rebelde a tratamiento; sangramiento digestivo alto, cuando es por la boca se denomina (hematemesis) y cuando es por las heces fecales se llama (melena), este sangramiento es oscuro como borra de café, penetración, sobre todo las úlceras duodenales que penetran en páncreas; perforación con peritonitis, es un cuadro grave que si no se diagnostica y se opera puede llevar al paciente a la muerte (Fig. 26).

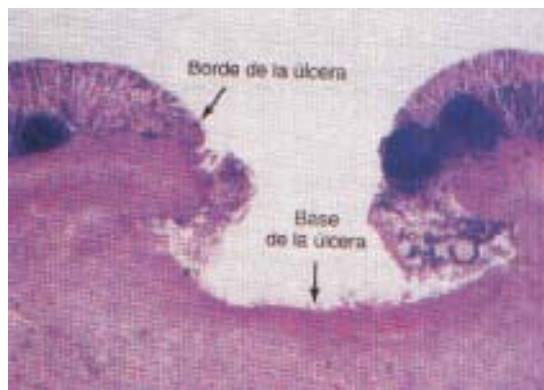


Fig. 25b. Cráter de Úlcera duodenal con exudado inflamatorio en su base.

Fig. 25c. Base de la úlcera. Restos necróticos y fibrina. Reacción inflamatoria aguda. Tejido de granulación, fibrosis.

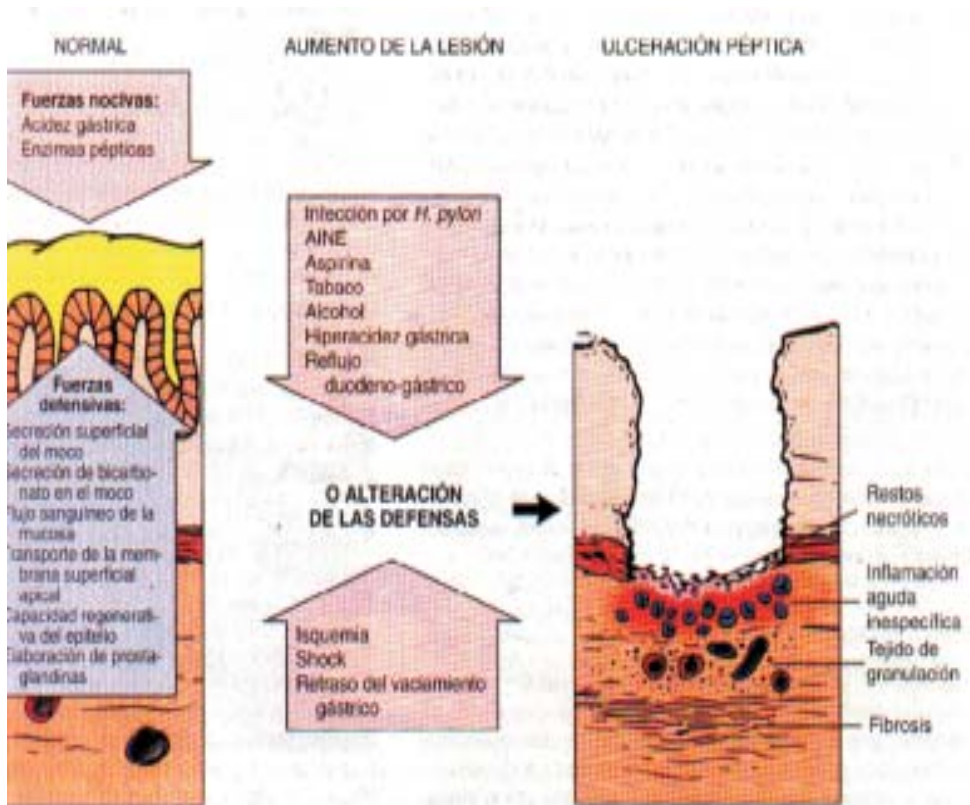
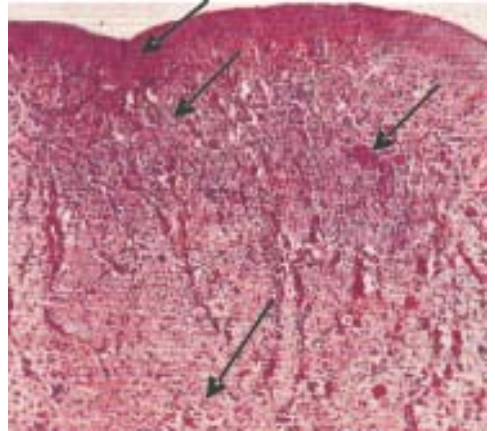


Fig. 26. Esquema de úlcera péptica.

Úlcera afectando el miembro inferior. Se observa fundamentalmente en pacientes con trastornos circulatorios



Fig. 27. Úlcera en región maleolar miembro inferior.

Catarral

Se observan en estados inflamatorios que afectan cualquier mucosa con capacidad de secretar mucus provocando una elaboración excesiva de mucina.

Pseudomembranosa: Es la formación de una membrana que está constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos, se observa sólo en superficies mucosas como: Faringe, laringe, tubo digestivo, resultado de una lesión inflamatoria aguda desencadenada por una toxina necrosante por ejemplo: La difteria.

Macroscópicamente: Membrana semejante al caucho, blanco grisáceo, sucio que reviste la superficie inflamada y erosionada.

Microscópicamente: Restos necrosados, fibrina y neutrófilos (Fig. 28).

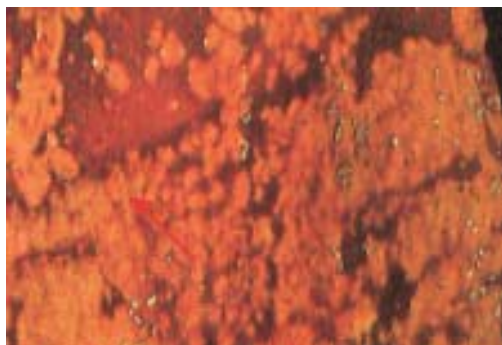


Fig. 28a. Colitis pseudomembranosa. Membrana blanco grisácea, aspecto sucio.

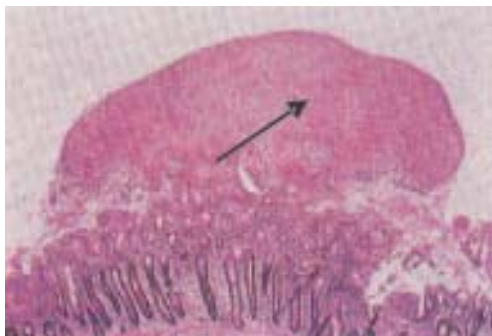


Fig. 28b. Colitis pseudomembranosa. Restos necrosados, fibrina y neutrófilos.

Características generales de la inflamación según el agente causal

Inflamación piógena o supurada: Son las inflamaciones en la que se elabora pus espeso, se producen por la acción bacteriana microorganismos piógenos como estafilococos y otros gérmenes piógenos (Fig. 29).

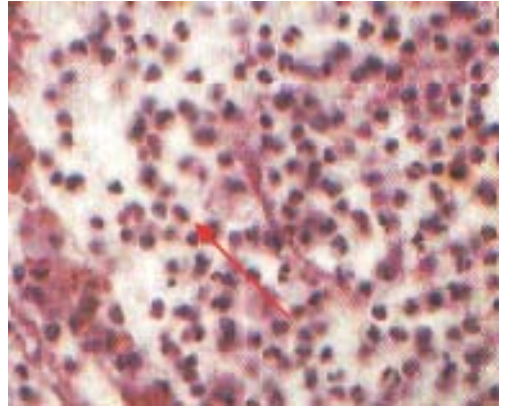


Fig. 29. Inflamación piógena o supurada. Neumonía. Abundantes polimorfonucleares neutrófilos.

Reacción inflamatoria granulomatosa: La inflamación granulomatosa es un patrón característico de reacción inflamatoria crónica, en el que el tipo celular predominante es un macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (epiteliode). Se puede observar en algunas enfermedades inmunitarias e infecciosas crónicas. La tuberculosis es el arquetipo de las enfermedades granulomatosas, aunque se puede observar este tipo de inflamación en otras enfermedades como sarcoidosis, enfermedad por arañazo de gato, linfogranuloma inguinal, lepra, brucelosis, beriliosis, sífilis, algunas infecciones micóticas y reacciones a sustancias lipídicas irritantes.

El denominador común a estas reacciones es la persistencia de irritantes dentro de los macrófagos, se caracteriza por un acúmulo microscópico de macrófagos transformados en células epitelioides, rodeadas de un collar de leucocitos mononucleares, fundamentalmente, linfocitos y en ocasiones células plasmáticas, con frecuencia las células epitelioides se fusionan y forman a menudo las células gigantes de tipo Langhans (con núcleos de pequeño tamaño que pueden ser hasta más de 20, situados en la periferia, en forma de herradura) o células gigantes a cuerpo extraño, con núcleos de orientación central, los granulomas más evolucionados aparecen rodeados por un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo.

Existen dos tipos de granulomas que difieren en su patogenia. Los granulomas a cuerpo extraño están causados por cuerpos extraños relativamente inertes, éstos se pueden producir por talco, hilo de sutura u otras fibras; las células epitelioides y las células gigantes se disponen en la superficie, rodeando al cuerpo extraño el que se encuentra en el centro.

Los granulomas inmunitarios. Están producidos por partículas insolubles que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria por células. En estas respuestas, los macrófagos fagocitan el material extraño, lo presentan a los linfocitos T apropiados, activándolos. El prototipo de granuloma inmunitario es el producido por el bacilo de la tuberculosis, el granuloma se denomina tubérculo y se caracteriza clásicamente por la presencia de necrosis caseosa central, por el contrario en otras enfermedades granulomatosas no es frecuente la necrosis caseosa; se deben realizar en todas estas enfermedades técnicas de tinciones especiales para determinar, si es posible el agente etiológico que produjo el proceso. En resumen, es un tipo especial de reacción inflamatoria crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos modificados (células epitelioides) y que está iniciada por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. Para la formación de los granulomas parece ser necesaria la presencia de productos irritantes no digeribles, de una reacción inmunitaria mediada por células T frente al agente irritante o de ambas (Fig. 30).

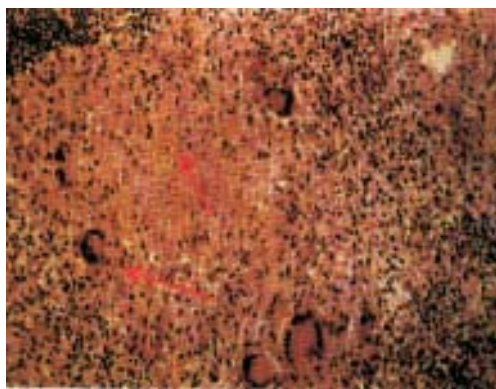


Fig. 30a. Inflamación granulomatosa. Necrosis caseosa central, células mononucleares y células gigantes de Langhans.

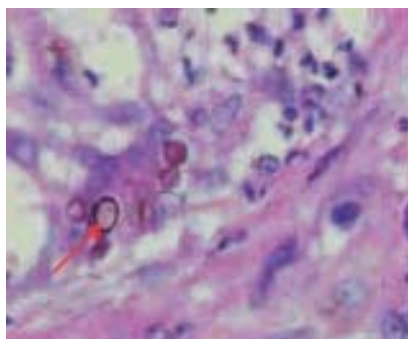


Fig. 30b. Reacción granulomatosa. Cromoblastomicosis. Esporas redondeadas en el interior de una célula gigante.

Inflamación por salmonelas. Salmonelosis Agente causal *Salmonella typhi* que produce la fiebre tifoidea y paratifoidea. La infección se produce por vía oral, mediante la ingestión de los microorganismos que al llegar a las placas de Peyer en el ileon provocan úlceras, que son ovaladas con el diámetro mayor en sentido longitudinal. Histológicamente se observan las úlceras con proliferación de histiocitos y linfocitos. Macrófagos cargados de bacterias y hematíes lo que se denomina eritrofagocitosis. Se caracteriza por bacteriemia temprana con reacciones inflamatorias generalizadas, ataque difuso del sistema retículo endotelial provocando cambios celulares como: Tumefacción e hipertrofia de las células reticuloendoteliales del bazo, hígado y tejido linfoide de toda la economía (Fig. 31).

Reacción a los microorganismos que se propagan. En el caso del estreptococo, no sólo produce reacción inflamatoria supurada, además pueden producir cuadros inflamatorios distintos de los otros microorganismos piógenos, ejemplo: El estreptococo Beta hemolítico del grupo A de Lancefield muy virulento, que produce lesiones que se

propagan entre las células, espacios intersticiales e hísticos dando lugar a la celulitis o flemón. Este cuadro de propagación de la inflamación se atribuye a la elaboración de fibrinolisin (estreptocinasa) y hialuronidasas por estas bacterias, que disgregan la sustancia de cemento del tejido conectivo y de esta manera permiten que se extienda el nido original de la infección; estas infecciones se introducen fácilmente en los linfáticos produciendo linfangitis, linfadenitis y a menudo bacteriemia, dato importante es la tendencia a producir reacciones inmunológicas de aparición tardía como graves enfermedades: la glomerulonefritis aguda y fiebre reumática. Algunos clostridios como *C. Botulinum*, causan infecciones en propagación más graves que las estreptocócicas.

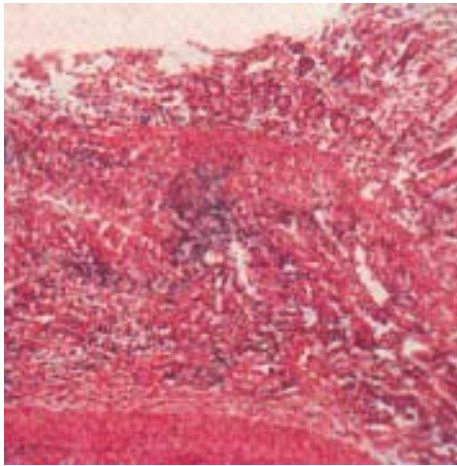


Fig. 31a. Úlcera Tifoídica. Membrana mucosa desnuda. Sustitución de placas de peyer por histiocitos.

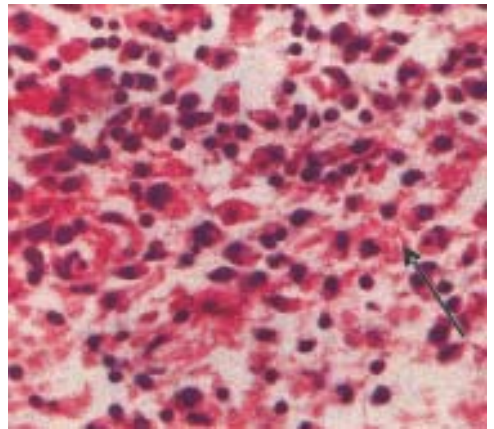


Fig. 31b. Infiltrado de histiocitos y linfocitos. Macrófagos cargados de bacterias y hematíes, Eritrofagocitosis.

Inflamaciones virales. Los cambios son distintos a los originados por las bacterias. Infiltrado mononuclear de linfocitos y macrófagos localizados en sitios intersticiales de vasos sanguíneos de pequeño calibre. En algunas enfermedades de tipo viral se producen alteraciones específicas con inclusiones celulares como es la enfermedad de inclusión citomegálica, el herpes virus y la infección por papiloma virus humano, donde se observa el coilocito (Fig. 32).



Fig. 32. Infección por papiloma virus humano. Coilocitosis.

Reacción inflamatoria inmunológica. Las reacciones inmunológicas suscitan cambios característicos de lesión, depósitos de sustancias fibrinoides que se producen por la localización de complejos inmunitarios en las paredes, infiltración de linfocitos, células plasmáticas, se observan en las enfermedades inmunológicas fiebre reumática, lupus eritematoso donde se afecta el riñón produciendo una nefritis lúpica (Fig. 33).

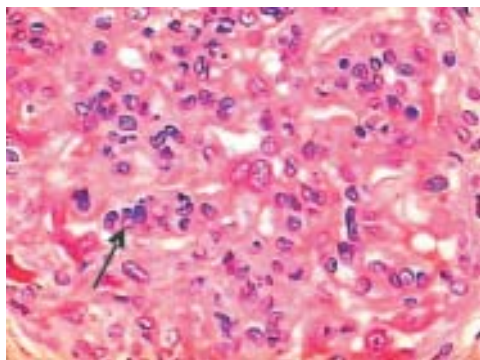


Fig. 33. Reacción inflamatoria inmunológica
Lupus Eritematoso Sistémico. Nefritis Lúpica.

Evolución de la inflamación en sus diferentes formas. Hacia la resolución de la lesión, puede producirse la cicatrización con secuelas permanentes, calcificación, transformación en quistes, etc.

La inflamación como defensa del organismo o como factor dañino. Es un mecanismo de defensa del organismo, ante agentes lesivos de cualquiera de los tipos analizados, físicos, químicos, biológicos entre otros, pero en algunas circunstancias su estimulación puede ser exagerada, creando efectos dañinos al organismo como reacciones inmunológicas.

El proceso reparativo

La renovación fisiológica. Es el proceso en el cual en el organismo vivo hay sustitución de las células que envejecen por células nuevas idénticas a las predecesoras. Ejemplo la piel, mucosas, médula ósea.

Ciclo celular y potencial de proliferación

Las células se clasifican en tres grupos atendiendo a su capacidad de proliferar o reproducirse: Células lábiles, células quiescentes o estables y células no divisibles o permanentes.

Células lábiles: Son células en división constante. Proliferan durante toda la vida en condiciones normales para sustituir o reemplazar a las células que se van destruyendo continuamente. Ejemplo: Epitelios que recubren la piel y las mucosas estratificadas como boca, vagina, cuello uterino, endometrio y órganos hemolinfopoyéticos como: Médula ósea, bazo, ganglios linfáticos. En la mayoría de estos tejidos la regeneración se produce a partir de células madres o precursoras (Fig. 34).

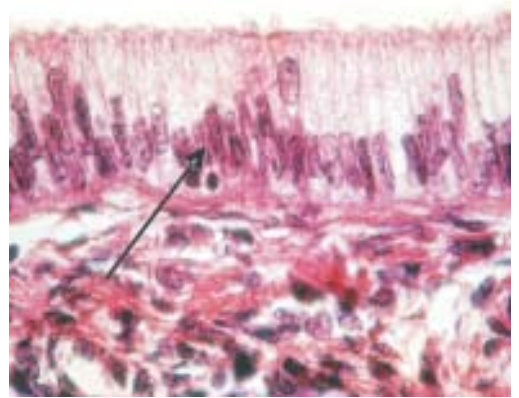


Fig. 34. Células lábiles. Epitelio endocervical.

Células quiescentes (o estables): Muestran normalmente una actividad mitótica escasa, sin embargo estas células pueden dividirse rápidamente ante ciertos estímulos, son capaces de reconstruir el tejido de que proceden. A este grupo pertenecen las células parenquimatosas de los órganos glandulares como: Hígado, glándulas salivales, glándulas endocrinas, células derivadas del mesenquima como: Fibroblastos, osteoblastos, condroblastos y músculo liso. Es necesaria una lesión para que las células se regeneren, por ejemplo en el hígado cuando se realiza una hepatectomía se regenera en 3 meses, pero para ello es necesario que se mantenga la armazón es decir el tejido de sostén (Fig. 35).

Células permanentes (no divisibles): No experimentan división mitótica por estar reprimidos los programas genéticos que participan en la misma, no pueden entrar en mitosis en la vida postnatal. Una lesión extensa determina pérdida de la función. Ejemplo: Las neuronas, conos y bastones de la retina, fibra muscular esquelética y miocárdica (Fig. 36).

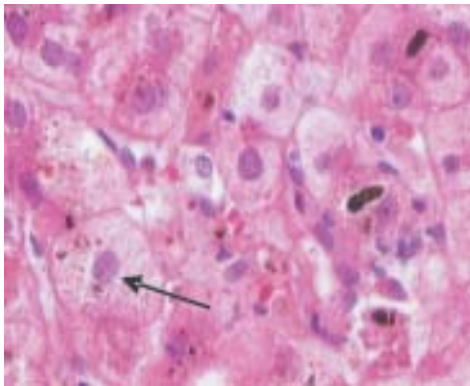


Fig. 35. Células quiescentes o estables. Hepatocito.

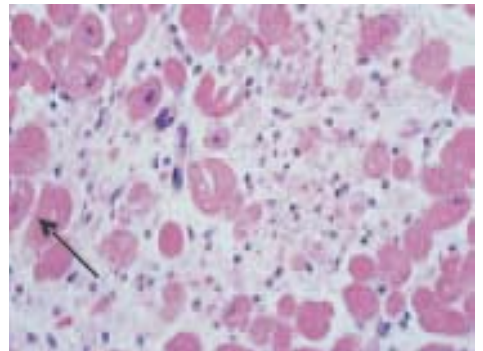


Fig. 36. Células permanentes. Fibras miocárdicas. Fibras afectadas sustituidas por tejido conjuntivo. Fibra miocárdica.

Formas del proceso reparativo

Comprende dos procesos distintos:

1. La regeneración, o sustitución de las células lesionadas por otras de la misma clase, a veces, sin que queden huellas residuales de la lesión anterior. Esto depende del tipo celular, lábiles, estables y permanentes, además para que se produzca la regeneración celular es preciso que se conserve el tejido de sostén.
2. La sustitución por tejido conjuntivo, llamada fibroplasia o fibrosis, que deja una cicatriz permanente.

En la mayoría de los casos, estos dos procesos contribuyen a la reparación, además tanto la regeneración como la fibroplasia dependen básicamente de los mismos mecanismos que intervienen en la migración, proliferación y diferenciación celular, así como de las interacciones célula-matriz. Para que la regeneración del tejido epitelial de la piel y las vísceras sea ordenada es necesario que exista membrana basal (BM); gracias a su integridad, se obtiene la especificidad y la polaridad celular, además de influir en la migración y crecimiento celular. La matriz extracelular (ECM) especializada funciona como una trama o andamiaje extracelular que ayuda a lograr una reconstrucción exacta de las estructuras preexistentes.

La reparación por tejido conjuntivo. Fibrosis. La destrucción de un tejido acompañada de lesiones, tanto de las células parenquimatosas como de la armazón o estroma, se observa en las inflamaciones necrosantes y es algo característico de la inflamación crónica. Por tanto la reparación no puede realizarse sólo mediante la regeneración de células parenquimatosas, ni siquiera en órganos con capacidad para ello, siendo sustituidas estas células no regeneradas por elementos del tejido conjuntivo, lo que produce fibrosis y cicatrización.

Este proceso es parte de la reacción local inespecífica del tejido conectivo vascularizado, su resultado es restituir la continuidad anatómica del tejido lesionado rellenando los defectos con el depósito de sustancia intercelular fibras colágenas, elásticas y glicosaminglicanos.

Este proceso comprende cuatro fenómenos:

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
2. Migración y proliferación de los fibroblastos.
3. Depósito de ECM.
4. Desarrollo y organización del tejido fibroso; también llamado remodelación.

La reparación comienza poco después de la inflamación, a veces a las 24 horas; si la resolución no ha tenido lugar, los fibroblastos y las células endoteliales comienzan a proliferar, de 3 a 5 días se produce un tipo de tejido especializado llamado tejido de granulación, formación de neovasos (angiogénesis) y la proliferación de fibroblastos.

De acuerdo con las circunstancias en que se producen la cicatrización, la curación puede ser por primera intención o unión primaria, y por segunda intención o unión secundaria.

Curación de las heridas

La curación de las heridas es un fenómeno complejo, pero ordenado, que comprende varios procesos:

- Inducción de un proceso inflamatorio agudo desencadenado por la lesión inicial.
- Regeneración de las células parenquimatosas.
- Migración y proliferación de las células parenquimatosas y elementos del tejido conjuntivo.
- Síntesis de las proteínas de la ECM (matriz extracelular).
- Remodelación de los componentes de los tejidos conjuntivo y parenquimatoso.
- Formación de colágeno y desarrollo de resistencia por la herida.

Curación por primera intención (heridas con bordes aproximados). También conocida como cicatrización por primera intención o simple.

Se produce en heridas quirúrgicas limpias y asépticas, pérdidas de tejido pequeñas, los bordes de la herida se aproximan por sutura, quedando un espacio estrecho entre ellas ocupado por un coágulo que contiene fibrina y hematíes; la deshidratación forma la costra que cubre la herida aislando el tejido lesionado del exterior. A las 24 horas aparecen neutrófilos en los bordes de la incisión que se dirigen hacia el coágulo de fibrina. Los rebordes epidérmicos seccionados se engruesan al multiplicarse las células basales, a las 24 a 48 horas, los espolones de células epiteliales de los bordes migran y proliferan en los bordes dérmicos de la incisión, depositando los elementos integrantes de la BM según desplazamiento. Finalmente se fusionan en la línea media por debajo de la costra superficial, produciéndose así una capa epitelial delgada y continua. Al tercer día los neutrófilos son sustituidos en gran parte por macrófagos. El tejido de granulación invade progresivamente el espacio vacío creado por la incisión, los bordes contienen ya fibras colágenas, al principio están dispuestas verticalmente y no mantienen unidos los bordes de la herida. Las células epiteliales siguen proliferando y engrosando la capa que cubre la epidermis.

Al quinto día el espacio de la incisión se ha llenado de tejido de granulación y la neovascularización es máxima. Las fibrillas de colágeno son más abundantes y comienzan a soldarse los bordes de la incisión. La epidermis recupera su espesor normal, obteniéndose una arquitectura bien desarrollada con una superficie queratinizada.

En la segunda semana se deposita colágeno, hay proliferación de fibroblastos, desaparece en gran parte el infiltrado, edema y vasos, comienza a palidecer la herida, se acumula colágeno en el sitio de incisión y van desapareciendo los conductos vasculares.

Al final del primer mes. La cicatriz está formada por un tejido conjuntivo celular sin infiltrado inflamatorio y cubierto por una epidermis íntegra, los anejos destruidos en la línea de incisión se pierden definitivamente. A partir de este momento aumenta la resistencia elástica de la herida, pero se necesitan meses para que esta sea máxima. Aunque las lesiones cutáneas curan completamente se produce una cicatriz densa de tejido conectivo, y puede que el resultado final puede que no sea perfecto desde el punto de vista funcional (Fig. 37).

Curación por segunda intención (heridas con bordes separados). Cicatrización por segunda intención o compleja. Cuando la destrucción de células y tejidos es mayor, con grandes pérdidas, se observa en: Infartos, quemaduras profundas, úlceras inflamatorias, abscesos y heridas que dejan grandes defectos, el proceso de reparación es más complicado, el denominador común de todos estos casos es un gran defecto tisular que es necesario rellenar. La regeneración de las células parenquimatosas no es suficiente para reconstruir del todo la arquitectura inicial, para conseguir la reparación completa es necesario que en los bordes se forme un tejido de granulación abundante, esta se conoce como unión secundaria o curación por segunda intención.

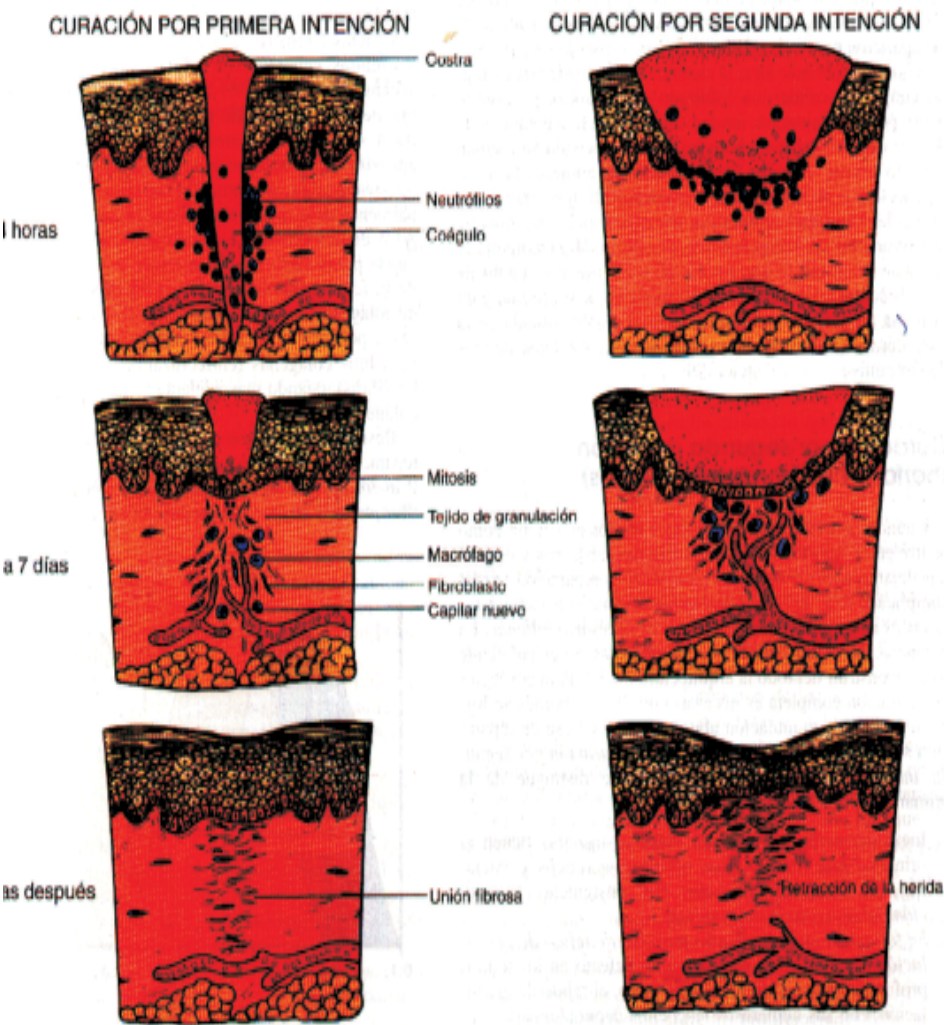


Fig 37. Esquema. Fases de la curación de las heridas por primera intención a la izquierda y por segunda intención a la derecha.

La curación secundaria se distingue de la primaria en los siguientes aspectos:

1. Existe más fibrina, residuos necróticos y exudado a ser eliminados, por lo tanto la reacción inflamatoria es mayor.
2. Se forma mayor cantidad de tejido de granulación.

Uno de los aspectos que más la distingue de la cicatrización por unión primaria es el fenómeno de retracción de la herida, conocido también como contracción, al que se debe en gran parte el cierre de la discontinuidad del tejido, por aproximación de sus bordes, se plantea que se debe a miofibroblastos alterados que poseen características ultraestructurales de las fibras musculares lisas. Que una herida cure por primera o por segunda intención depende de la naturaleza de la herida. Cuando la lesión es por primera intención el tejido lesionado se sustituye por un tejido estructural y funcional semejante al de origen en la mayoría de los casos, en aquellas lesiones amplias que afectan órganos sin posibilidad de que exista la regeneración celular, se produce una sustitución por tejido cicatrizal con el objetivo de rellenar el defecto.

Importancia de la regeneración y de la cicatrización. Permite la sustitución del tejido lesionado por un tejido estructural y funcional semejante al de origen en la mayoría de los casos, en aquellas lesiones amplias que afectan órganos sin posibilidad de que exista la regeneración celular, se produce una sustitución por tejido cicatrizal con el objetivo de rellenar el defecto.

Aspectos morfológicos de la cicatrización en sus diferentes etapas

Actividad celular. Neoformación vascular. Depósito de sustancia extracelular y maduración de la cicatriz.

Actividad celular. Proliferación de fibroblastos.

Neoformación vascular. Hay proliferación vascular que alcanza el máximo a los 4 a 6 días, posteriormente van desapareciendo durante semanas o meses y esto caracteriza la cicatrización por segunda intención (Fig. 38).

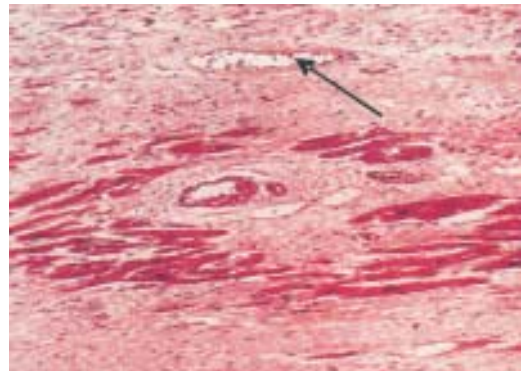


Fig. 38. Tejido de granulación. Aparecen numerosos vasos sanguíneos, edema y una ECM laxa con algunas células inflamatorias.

Depósitos de sustancias extracelular. Síntesis y secreción de glicosaminglicanos, posteriormente los fibroblastos secretan sustancia colágena.

Maduración de la cicatriz. Debe aportar tensión y elasticidad a los tejidos se obtiene por abundante cantidad de fibras colágenas (Fig. 39).

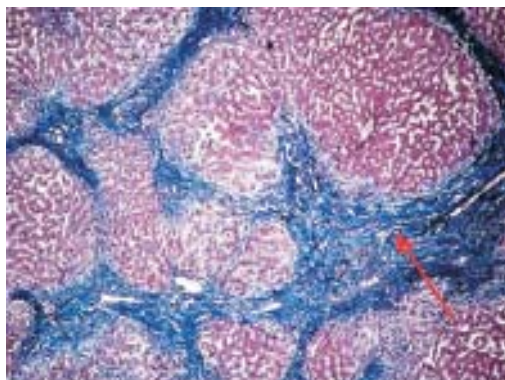


Fig. 39. Cirrosis hepática.
Cicatrización hepática con formación de nódulos
Tricrómica. Fibrosis color azul.

Cicatrización anormal. La curación de las heridas puede complicarse si se producen alteraciones en cualquiera de los procesos básicos de la reparación. Estas anomalías se dividen en tres grupos.

1. Formación deficiente de la cicatriz.
2. Formación excesiva de los componentes de la reparación.
3. Aparición de contracturas.

La formación insuficiente de tejido de granulación o del agarre de una cicatriz puede causar dos complicaciones: La dehiscencia de la herida, esta es más frecuente en las operaciones quirúrgicas sobre el abdomen ejemplo: en intestino, estómago. La ulceración es frecuente en los miembros inferiores, sobre todo en pacientes con trastornos circulatorios (aterosclerosis periférica) y/o diabéticos.

La formación excesiva de los elementos que intervienen en el proceso de reparación, también puede causar complicaciones en la curación de las heridas.

Si se acumulan cantidades excesivas de colágeno, pueden formarse cicatrices de aspecto tumoral, llamadas queloides o cicatrices hipertróficas. La formación de queloides depende al parecer de una predisposición individual y por razones no conocidas es más frecuente en sujetos de la raza negra (Fig. 40).

Otra alteración de la curación de heridas es la formación excesiva de tejido de granulación como se observa en él: Granuloma piógeno. Epulis mucosa oral. Carúncula en la mucosa uretral (Fig. 41).

Raras veces las lesiones traumáticas o las cicatrices de una incisión van seguidas de proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo, estas lesiones se denominan desmoides o fibromatosis agresiva (Fig. 42).

Fig. 40. Queloide. Nótese el aspecto tumoral de la lesión.



Fig. 41. Granuloma piógeno.
Exuberante tejido de granulación,
proliferación fibroendotelial y brotes capilares.

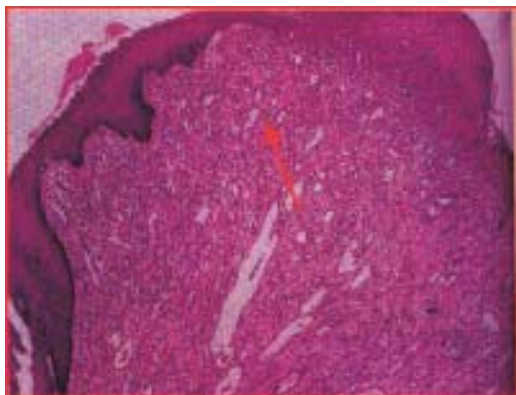
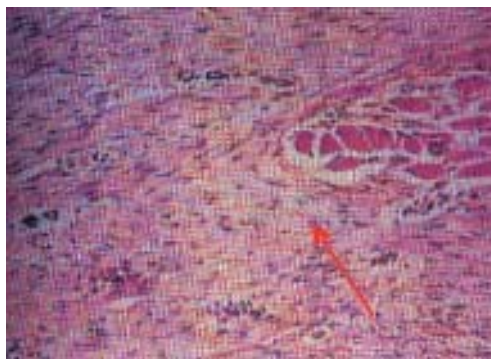


Fig. 42. Fibromatosis que se infiltra entre las células del músculo esquelético.



La retracción del tamaño de una herida, es parte del proceso de la curación normal, cuando este proceso se exagera hablamos de contractura, que acaba produciendo deformidades de la herida y de los tejidos circundantes. Las contracturas tienden a aparecer en las palmas de las manos, en las plantas de los pies y cara anterior del tórax, se producen generalmente después de quemaduras graves y pueden llegar a comprometer los movimientos de las articulaciones.

Factores que modifican la respuesta inflamatoria

Dependientes del agente causal. Extensión y duración de la lesión:

- **Duración.** Condicionada a la naturaleza y tiempo de exposición al agente causal. Si nos pinchamos con un alfiler, este se retira inmediatamente, produce una respuesta inflamatoria muy ligera, en cambio si nos introducimos una astilla de manera y permanece durante más tiempo la respuesta inflamatoria será mayor.
- **Extensión.** Depende de la cantidad, penetración, resistencia a la neutralización y potencial patógeno del agente invasor. La cantidad de microorganismos es importante en ocasiones para que se produzca la enfermedad; por ejemplo, pequeñas cantidades de salmonelas pueden ser ingeridas, pero son destruidas por los jugos gástricos, sin embargo cuando este microorganismo se ingiere en mayores cantidades y no pueden ser destruidos llegan al intestino delgado (íleon), en específico a las placas de peyer y producen la fiebre tifoidea. Existen microorganismos que se pueden encontrar, por ejemplo, en las heces fecales como el *E. coli*, sin embargo, cuando penetra en las vías urinarias puede producir infección renal. El organismo tiene una serie de mecanismos que permiten que al entrar en contacto con los microorganismos pueda neutralizar sus efectos nocivos, hay algunos microorganismos que son resistentes a esta neutralización, un ejemplo de ello es el *Mycobacterium tuberculosis*, que puede incluso ser fagocitado por el macrófago y vivir dentro de éste, cuando el macrófago se destruye el bacilo queda libre y puede provocar la tuberculosis. Virulencia (agentes biológicos), existen agentes que son muy virulentos que en muy pequeñas cantidades son capaces de provocar la muerte. Toxicidad (fármacos y agentes químicos). Cito toxicidad (radiaciones).

Relacionados con el huésped. Edad, estado nutricional como déficit de vitamina C y de proteínas, inmunidad, diabetes mellitus, hormonas, trastornos hematológicos, trastornos circulatorios, hormonales.

Factores que modifican o dificultan la reparación

Generales:

- La nutrición influye en la curación de las heridas, el déficit de proteínas y vitamina C, inhiben la síntesis de colágeno y retrasan la cicatrización.
- El estado metabólico, puede alterar la curación de las heridas como en la diabetes mellitus, que se acompaña de retraso en la curación.

- El estado circulatorio. Un riego sanguíneo insuficiente por aterosclerosis puede modificar la curación de las heridas.
- Las hormonas, como los glucocorticoides, poseen efectos antiinflamatorios sobre varios componentes de la inflamación y la fibroplasia.

Locales:

- La infección que es la causa aislada más importante de retraso de la curación.
- Los factores mecánicos, como la movilización precoz de las heridas, pueden retrasar la curación.
- Los cuerpos extraños como las suturas innecesarias o los fragmentos de vidrio, acero, hueso, constituyen obstáculos para la curación.
- El tamaño, la localización y la clase de herida influyen en la curación y afrontamiento incorrecto de los bordes de la herida.

Importancia de la labor de enfermería en la calidad óptima de este proceso

Ante un paciente con una lesión inflamatoria. Se debe conocer el agente etiológico, para poder determinar el tratamiento a seguir, es de vital importancia que a la hora de ser tratado, las curas se realicen teniendo en cuenta todas las medidas asepsia y antisepsia, para evitar la propagación de la sepsis e incluso la adquisición de otro microorganismo por contaminación; ya que una curación por unión primaria como es el caso de la incisión quirúrgica, sino se toman todas estas medidas se puede contaminar, aumentar la pérdida de tejido y convertirse en una curación por unión secundaria, lo que determinaría que el proceso inflamatorio y/o reparativo sea mayor con una evolución prolongada del paciente.

El trabajo ínter encuentros se realizará sobre un problema de salud relacionado con el uso de un método fundamental de la anatomía patológica (biopsia- necropsia). Debe tener Introducción, objetivos, desarrollo, conclusiones, recomendaciones y bibliografía.

Preguntas de retroalimentación

1. Mencione las causas que producen inflamación, ejemplificando cada una de ellas.
2. ¿Cómo se clasifica la inflamación según el tiempo de evolución y cuáles son los aspectos morfológicos de estos procesos?
3. Mencione los cambios hemodinámicos y fenómenos leucocitarios que se producen en el proceso inflamatorio.
4. Diga cuáles son los principales mediadores químicos que intervienen en el proceso inflamatorio y cuál es la acción que realizan.
5. Paciente con un cuadro de diarreas, fiebre y dolor abdominal, cae en shock y fallece, se le diagnostica una colitis membranosa o pseudo membranosa. ¿Qué alteraciones morfológicas usted pudiera encontrar?

6. Paciente que presenta fiebre, dolor torácico y una colección localizada de pus enclavada en el pulmón derecho. ¿Qué diagnóstico usted haría y que alteraciones morfológicas encontraría?
7. Paciente que al realizarle una gastroduodenoscopia presenta una solución de continuidad, defecto o excavación localizada en la primera porción duodenal. ¿Qué proceso presenta y que complicaciones se pudieran producir en el mismo?
8. Un paciente con un infarto del miocardio que sobrevive al mismo. De acuerdo con la regeneración celular. ¿Qué tipo celular sería el afectado y que características tienen estas? Y de acuerdo con el proceso de cicatrización. ¿Qué tipo de cicatrización se produciría y cuáles serían sus características?
9. Paciente operado de apendicitis aguda. ¿Qué tipo de cicatrización se produce y cuáles son sus características?
10. Cite los procesos de cicatrización anormal que usted conoce. ¿En qué consisten estos?
11. ¿Cuáles son los factores relacionados con el huésped que pueden intervenir en el proceso de reparación?
12. ¿Cuál es la importancia del personal de enfermería en el proceso de cicatrización?

Tema 4

Trastornos inmunológicos

Contenidos

- 4.1. Dinámica de la respuesta inmune. Órganos centrales y periféricos de la respuesta inmune. Eventos que se originan en el organismo al penetrar el inmunógeno. Respuesta inmune primaria. Respuesta inmune secundaria. Métodos de diagnóstico inmunológico. Teorías sobre la respuesta inmune. Críticas de estas teorías. Trastorno o enfermedad inmunológica. Definición. Clasificación.
- 4.2. Hipersensibilidad. Definición. Clasificación. Fenómeno de sensibilidad y de inmunización. Hipersensibilidad tipo I. Patogenia de la reacción. Cambios morfológicos. Trastornos funcionales. Evolución de la reacción de hipersensibilidad. Ejemplo: Asma Bronquial. Hipersensibilidad tipo II. Patogenia de la reacción. Cambios morfológicos. Reacción de Arthus. Mecanismos de la reacción de Arthus. Otros trastornos de este tipo. Enfermedad del suero. Trastornos funcionales de la reacción de hipersensibilidad tipo III. Evolución de estos procesos. Hipersensibilidad tipo IV. Patogenia de este proceso. Cambios morfológicos. Reacción tuberculínica. Trastornos de hipersensibilidad tardía. Alteraciones funcionales. Evolución de hipersensibilidad tardía.
- 4.3. Enfermedad autoinmune. Definición. Clasificación de estos procesos. Trastornos órgano-específicos. Trastornos sistémicos. Patogenia de la reacción autoinmune. Cambios morfológicos en estos procesos. Trastornos funcionales que se originan en diversos órganos y tejidos. Ejemplo: Lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune. Evolución de las enfermedades autoinmunes.
- 4.4. Inmunodeficiencias. Definición. Clasificación de las inmunodeficiencias según su origen. Inmunodeficiencias congénitas. Formas más importantes de las inmunodeficiencias congénitas. Trastornos funcionales y evolución de las inmunodeficiencias congénitas. Tipos de inmunodeficiencias adquiridas. Patogenia de las inmunodeficiencias iatrogénicas. El SIDA. Patogenia. Aspectos morfológicos y trastornos funcionales. Evolución del SIDA.
- 4.5. La tolerancia inmunológica en relación con el trasplante de tejidos. Tipos de trasplantes. Sistemas de histocompatibilidad mayor y menor. La reacción de rechazo. Definición.

Objetivos

- 4.1. Definir y clasificar las enfermedades o los trastornos inmunológicos según sus mecanismos patogénicos generales.
- 4.2. Identificar y clasificar la reacción de hipersensibilidad, explicar sus diferentes mecanismos etiopatogénicos, aspectos morfofuncionales y posibilidades evolutivas.
- 4.3. Identificar y clasificar las enfermedades autoinmunes, explicar los mecanismos etiopatogénicos básicos y sus posibilidades evolutivas.

- 4.4. Identificar y clasificar las inmunodeficiencias, explicar los mecanismos etiopatogénicos básicos y sus posibilidades evolutivas.
- 4.5. Identificar y clasificar el trasplante y la reacción de rechazo, explicar sus mecanismos patogénicos básicos y sus posibilidades evolutivas.

Dinámica de la respuesta inmune

En este aspecto estudiaremos lo que ocurre en los órganos linfoides y en el organismo en general, cuando un inmunógeno pasa la primera barrera de defensa y penetra en el organismo vivo, con las consecuentes reacciones celulares que suceden, y cuál es el comportamiento de cada uno de los tipos celulares que intervienen en la respuesta inmune y las teorías que tratan de explicar estas respuestas y sus mecanismos de acción.

La respuesta inmune se divide en celular y humoral.

Respuesta inmunológica celular

La respuesta inmune celular depende de los linfocitos derivados del timo (T), que en la sangre periférica representan el 60-70 % de los linfocitos totales. Estos se encuentran en áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y en los manguitos periarteriolas del bazo y tejido linfoide asociado a mucosas y piel.

Cada célula T está programada genéticamente para reconocer a un antígeno específico unido a la célula, mediante un receptor de la célula T específico del antígeno (TCR).

El TCR es un complejo formado por lo anteriormente esquematizado (Fig. 43).

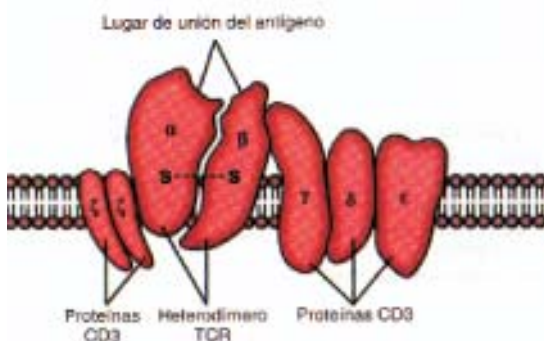


Fig. 43. Complejo receptor de la célula (T) TCR alfa y TCR beta unidas al complejo molecular CD3.

Las cadenas alfa y beta del TCR, heterodímero unido por puentes disulfuro, poseen cada una, una región variable (de unión al antígeno) y otra constante.

Este heterodímero está unido a un grupo de 5 cadenas polipéptidos (que forman el complejo molecular CD3), no son variables, no se unen al antígeno pero intervienen en la transducción de señales hacia la célula T. Además de las proteínas CD3, las células T

expresan otras muchas moléculas no polimórficas asociadas a su función, entre ellas CD4, CD8 y otras denominadas moléculas accesorias, como CD2, CD11a, CD28 y el ligando CD40/-(glucoproteínas 39); siendo las más importantes el CD4 y CD8. Estas se expresan en dos subgrupos celulares de células T excluyentes entre sí (CD4-60 % linfocitos T maduros y CD8-30 % de linfocitos T maduros) y actúan como correceptores en la activación de las células T, al unirse las moléculas CD4 a porciones no polimórficas del mayor complejo de histocompatibilidad (MHC) clase II, expresadas por las células que presentan al antígeno. Por el contrario, las moléculas CD8 se unen a las moléculas MHC de clase I. Gracias a estas propiedades, las células T cooperadoras/colaboradoras CD4+, sólo pueden reconocer a un antígeno en el contexto de los antígenos MHC de clase II. Mientras que las células T citotóxicas CD8+ reconocen a los antígenos unidos a las células sólo cuando están asociadas a los Antígenos MHC-I. Hoy se sabe que las células T necesitan dos señales para activarse (Fig. 44).

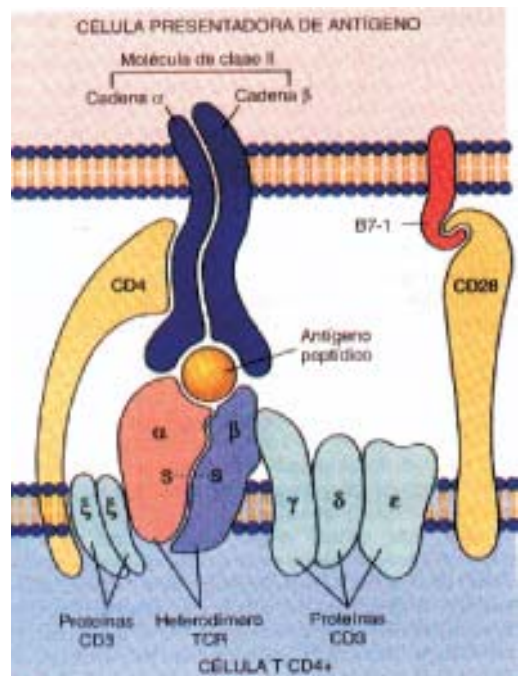


Fig. 44. Representación esquemática del reconocimiento de los antígenos por las células T CD4+.

La señal 1 se produce cuando el TCR es captado/ se une/ reconoce al antígeno adecuado en contexto MHC. Los correceptores CD4 o CD8 potencian esta señal.

La señal 2 tiene lugar cuando la molécula CD28 de la superficie de las células T interactúa con las moléculas coestimulantes B7-1 y B7-2, expresadas por las células presentadoras del antígeno; de no ocurrir la segunda señal las células T sufren apoptosis o se convierten en inactivas.

Las células T CD4+ y CD8+ llevan a cabo funciones distintas, pero algo superpuestas; puede considerarse que las primeras CD4+ son un regulador principal, el director de una orquesta sinfónica por así llamarlo. A través de la secreción de factores solubles (citocinas), las células T CD4+, influyen en la función de casi la totalidad de las demás células del sistema inmunitario, incluidas las otras células T, las células B, macrófagos y células citolíticas naturales (NK). La función esencial de las células T CD4+ queda trágicamente ilustrada cuando el HIV/VIH deteriora el sistema inmunitario mediante la destrucción selectiva de esta subpoblación celular.

Dos poblaciones funcionalmente distintas de células colaboradoras CD4+.

- Subgrupo 1 (TH1) sintetiza y secreta Interleucina-2 (IL-2) e interferón gamma, (IFN).
- Subgrupo 2 (TH2) producen IL-4, IL-5, IL-10.
- Esta distinción es importante porque las citocinas secretadas por estos dos subgrupos ejercen efectos distintos sobre el resto de las células del sistema inmunitario. En general, el subgrupo TH1 facilita la hipersensibilidad retardada, la activación de macrófagos y la síntesis de anticuerpos IgG2b, por su parte, el subgrupo TH2 ayuda en la síntesis de IgE.
- Las células T CD8+, similares a las CD4+, pueden secretar citocinas, sobre todo las del subgrupo TH1, pero ejercen sus funciones actuando principalmente como células citotóxicas.

Respuesta inmunológica humoral

La inmunidad humoral depende de los linfocitos B directamente. Constituyen del 10 al 20 % de la población de linfocitos circulantes en la sangre periférica, se encuentran también en la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, amígdalas y en órganos extralinfáticos como el tracto gastrointestinal (Fig. 45). En el ganglio linfático ocupan la corteza superficial, mientras que en el bazo ocupan la pulpa blanca; en ambas localizaciones forman los folículos linfoides, que al activarse, desarrollan centros germinales que se tiñen de forma más pálida que el resto.

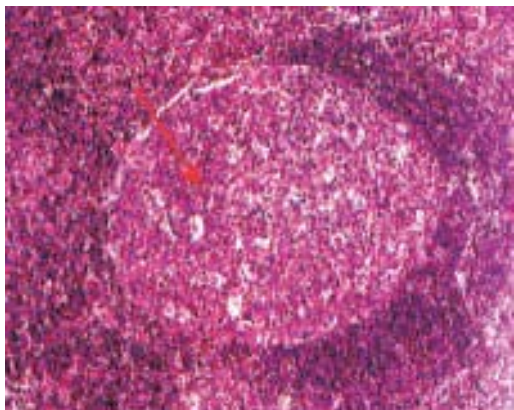


Fig. 45. Corteza de un ganglio linfático en la que se observa un folículo linfoide, área que contiene células B.

Al recibir una estimulación antigénica, las células B se transforman en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, que son las sustancias mediadoras de la inmunidad humoral. Las células B reconocen a los antígenos a través del compuesto receptor de antígeno de la célula B (BCR). La inmunoglobulina M (IgM), presente en la superficie de todas las células B, constituye el componente de unión al antígeno del BCR, igual que sucede en las células T, cada BCR posee una única especificidad antigénica.

Además de la IgM de membrana, el BCR posee un heterodímero de proteínas no polimórficas transmembrana: Ig alfa e Ig beta; al igual que las proteínas CD3 del TCR, las cadenas Ig alfa e Ig beta no se unen al antígeno, pero son imprescindibles para la transducción de la señal a través del Receptor. Además, las células B expresan también otras diversas moléculas no polimórficas esenciales para su función, entre ellas se encuentra el CD40. La molécula CD40 desempeña un papel importante en la interacción entre las células T colaboradoras y las células B. Las células T colaboradoras activadas expresan el ligando CD40 (gp 39) que se une de manera específica al CD40 expresado por las células B. Esta interacción es fundamental para la maduración de las células B y la secreción de anticuerpos IgG, IgA e IgE.

Hoy se sabe que las células B necesitan dos señales para activarse frente a antígenos solubles timo dependientes.

La señal 1 se produce cuando el BCR reconoce/se une al antígeno soluble adecuado.

La señal 2 tiene lugar cuando la molécula CD40 de las células B, interactúa con la molécula coestimuladora ligando CD40 (gp39), expresada sobre linfocitos T, intervienen además factores solubles, citocinas. Si el antígeno es soluble timo independiente, la activación ocurre sólo con la primera señal.

Órganos centrales y periféricos del sistema inmune

Existen órganos y células del sistema inmune que participan en todo el proceso de diferenciación para la producción de los efectores de la respuesta inmune.

Según su disposición y función los órganos del sistema inmune se clasifican en:

1. Órganos primarios, centrales o generadores.
2. Órganos secundarios, periféricos o diferenciadores.

Órganos linfoides primarios, centrales o generadores

En ellos se forman y maduran las células de la inmunidad: Linfocitos T y B; se proporciona el entorno para que dichos linfocitos adquieran su repertorio de receptores específicos para cada antígeno y se seleccionan de modo que posean autotolerancia.

Timo: Maduran los linfocitos T y se convierten en células inmunocompetentes (Fig. 46).

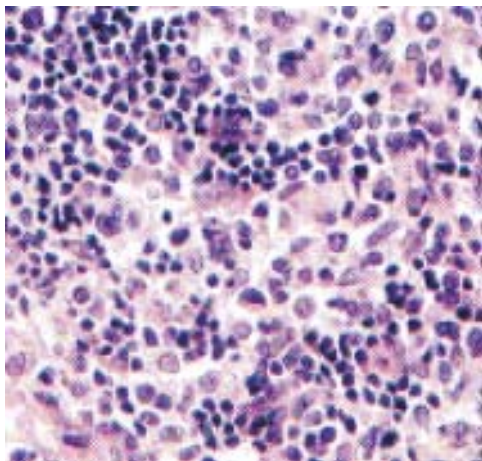


Fig. 46. Timo. Órgano central maduración de linfocitos T.

Médula ósea: Se generan y maduran los linfocitos B, hasta convertirse en células inmunocompetentes (Fig. 47).



Fig. 47. Médula ósea. Órgano central generan y maduran Linfocitos B.

Los progenitores (células madres indiferenciadas) de la serie linfoide, proceden de la médula ósea, en el caso de los linfocitos T, sufren el proceso de maduración en el timo (órgano plano y blando situado en la cavidad torácica, encima del corazón sus precursores vienen de la médula).

Los linfocitos T maduran, salen del timo como células T maduras vírgenes, inmunocompetentes con la potencialidad para convertirse en células efectoras a la llegada del inmunógeno, que brinda señales necesarias para su activación.

En el caso de los linfocitos B su generación y maduración ocurre en la médula ósea (equivalente de la bolsa o bursa de Fabricio en las aves). El resultado de la maduración es un linfocito B, inmunocompetente, maduro, como sucede con el linfocito T.

Las células T y B abandonan los órganos primarios después de su maduración y migran a otros sitios.

Órganos linfoides secundarios, periféricos o diferenciadores

En los órganos periféricos se almacenan y ejecutan sus funciones los linfocitos, previamente madurados en los órganos centrales. En estos órganos se proporciona el entorno para que los linfocitos interactúen entre sí y con otras células, y para que entren en contacto con el antígeno, además diseminan la respuesta inmune al resto del cuerpo (Fig. 48).

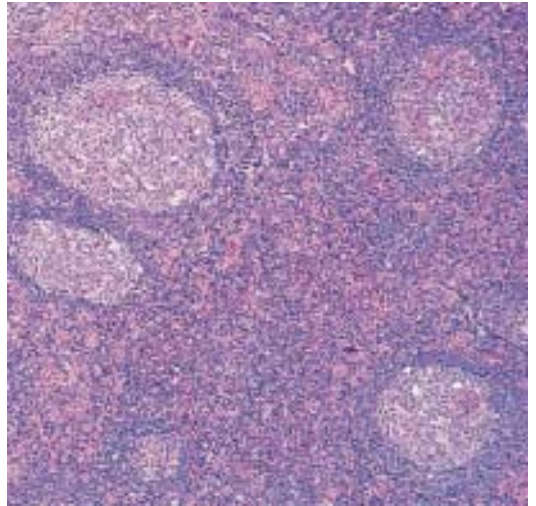


Fig. 48. Ganglio Linfático. Órgano linfoide secundario. Almacenan y ejecutan sus funciones los linfocitos.

¿Los linfocitos T migran desde los órganos linfoides secundarios y circulan por todo el cuerpo, a través de la sangre, y la linfa le brinda la posibilidad de encontrar antígenos en los tejidos periféricos? La mayoría de los linfocitos B no circula, se mantienen en los órganos linfoides secundarios. Tanto las células T como las B poseen Receptor de superficie, para interactuar con antígeno específico.

El sistema linfático que está formado por la red de vasos capilares y ganglios linfáticos, interpuestos a lo largo de estos, tiene la función, desde el punto de vista inmunológico, de capturar Antígenos de los líquidos corporales de los tejidos. El antígeno queda retenido en los ganglios linfáticos para su interacción con las células del sistema inmune; en el caso de que pase de largo, entrará en la circulación sanguínea, tendrá la oportunidad de ser captado por el bazo que está especializado en capturar antígenos transportados por la sangre (ejemplo: Infecciones sistémicas con bacteriemia).

Estos órganos secundarios son:

1. Ganglio linfático.
2. Bazo (Fig. 49).
3. Tejido linfoide asociado a piel y mucosas (amígdalas, adenoides, placas de peyer).

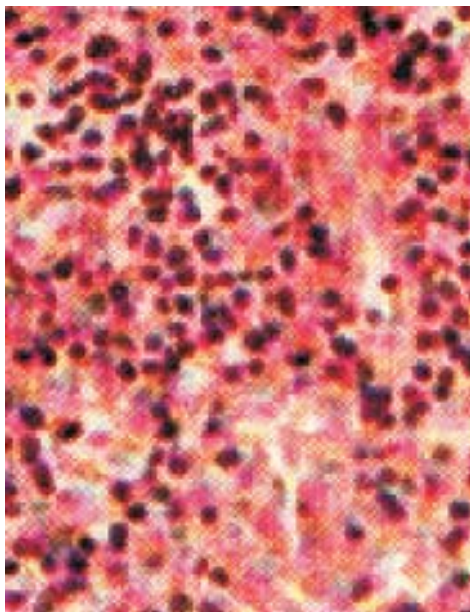


Fig. 49. Bazo. Órgano linfoide secundario. Almacenan y ejecutan sus funciones los linfocitos.

Sistema inmune de piel.

Sistema inmune de mucosas (MALT).

Malt recoge antígenos en las mucosas (tracto digestivo, respiratorio y urogenital) que constituyen posibles sitios de entrada de numerosos patógenos (tejido: acumula los linfocitos dispersos hasta estructuras más organizadas pero nunca rodeadas de cápsula). ¿Su respuesta es la reacción de IgA secretoria que recubre la superficie de la mucosa (epitelio)?

Eventos que se originan en el organismo al penetrar un inmunógeno

Tras la administración de un inmunógeno, que de modo habitual desencadena la formación de anticuerpos circulantes, se observan, en el bazo y los ganglios linfáticos de los animales de experimentación, ciertas alteraciones y transformaciones celulares características, que pueden comprobarse mediante el empleo de técnicas de los de coloración, como la de verde metilo pironina o por inmunofluorescencia. Uno o dos días después de la inyección del inmunógeno, en la pulpa esplénica aparece una dilatación de los senos, del borde folicular, y rodea al folículo un claro y ancho anillo limitado, más o menos nítidamente, que tiene apariencia de halo por lo laxo y claro del tejido. Las células endoteliales del seno se distienden en forma de red, el citoplasma no se tiñe con pironina y es poco o nada basófilo; el núcleo es grande y pálido. También se observa hiperplasia de las células reticulares por fagocitosis del inmunógeno, que se inicia tras su administración. En las vainas linfoides periarteriolas y en la pulpa interfolicular se desarrollan células pironinófilas o plasmoblastos que se disponen en cadeneta, aunque con tendencia

a diseminarse. Estas células emigran por vía linfática a los ganglios linfáticos, o van directamente a los folículos esplénicos vecinos; aquí se agrupan numerosas células indiferenciadas, alrededor de las que han migrado constituyendo los grandes grupos germinales.

Estos plasmoblastos continúan su diferenciación celular, la pirinofilia aumenta como expresión del aumento del retículo endoplásmico rugoso, lo cual las hace más eficientes como productoras de proteínas para enviar fuera de la célula; en este caso estas proteínas son los anticuerpos. Una vez completado su período de diferenciación, durante el cual han alcanzado su máxima eficiencia como células productoras de anticuerpos, les llamamos células plasmáticas. Las células plasmáticas son células altamente especializadas, incapaces de dividirse ni de sufrir una diferenciación ulterior; estas células mueren una vez realizada su función durante un período variable.

Los cambios celulares que tienen lugar cuando un inmunógeno se pone en contacto con las células inmunocompetentes situadas en los órganos linfáticos periféricos pueden resumirse de la forma siguiente:

El contacto del inmunógeno con la célula inmunocompetente constituye para ésta la señal que da inicio a un proceso simultáneo de división y diferenciación celular; cuando las células implicadas en el proceso han llegado a un estadio intermedio de diferenciación, es necesario, para que continúe, que se produzca un nuevo contacto con el inmunógeno, el cual permite que las células lleguen a su estadio final de diferenciación. Si el segundo contacto no se produce, las células que sólo se han diferenciado parcialmente, quedan listas para completar su diferenciación, cuando se produzca una nueva inyección de inmunógeno; a estas células se les llama células de memoria. El resultado final de estos procesos celulares es una población de células efectoras, que es mucho mayor que la población original de células inmunocompetentes, y además una población de células de memoria que han cumplido parcialmente su diferenciación y que están listas para terminarla ante un nuevo estímulo inmunogénico.

Respuesta inmune primaria

Respuesta primaria es aquella que se produce cuando un inmunógeno se pone en contacto por primera vez con el sistema inmune de un individuo. Luego de este contacto hay un período, que puede durar varios días, durante el cual los anticuerpos no son detectables en el suero sanguíneo: lo llamamos período o tiempo de latencia. La duración del período de latencia es variable, en dependencia del tipo y la cantidad de inmunógeno que se utilice, la vía de administración, la especie y el estado de salud del receptor, y la sensibilidad de la técnica de laboratorio usada para detectar los anticuerpos.

El período de latencia no indica el tiempo necesario para que se inicie la producción de anticuerpos en el nivel celular. Se ha comprobado que veinte minutos después de la exposición al inmunógeno ya hay síntesis de anticuerpo, pero resulta difícil detectarlo hasta que se produzca una cantidad suficiente para ello. En esta respuesta la cantidad de

anticuerpos producidos no es muy alta y la duración de estos en el suero sanguíneo es corta.

Respuesta inmune secundaria

Respuesta secundaria es aquella que se produce cuando el sistema inmune del individuo se pone en contacto con un inmunógeno, que previamente había provocado una respuesta inmune en ese mismo individuo. Esta respuesta secundaria se caracteriza porque el período de latencia es más corto que en la primaria; el título de anticuerpos que se alcanza es mucho mayor y estos anticuerpos permanecen en el suero sanguíneo durante un período mucho más prolongados. Las características de la respuesta secundaria se explican por la presencia de las células de memoria que se han formado durante la respuesta primaria, como estas células han cumplido parcialmente su período de diferenciación, llegan más rápido hasta el estadio de células productoras de anticuerpos y por ello hacen que el tiempo de latencia sea más corto. Por otra parte en la respuesta primaria la población de células capaces de responder a un determinado inmunógeno se ha multiplicado, esto explica que en la respuesta secundaria se alcance un mayor título de anticuerpos.

Cooperación celular en la respuesta inmune

Aunque la producción de anticuerpos es función de las células derivadas de los linfocitos B, se ha comprobado que para que se produzca la respuesta humoral contra ciertos inmunógenos, son necesarias la presencia y la colaboración de los linfocitos T derivados del timo. A los inmunógenos que necesitan la presencia de los linfocitos T para que se produzcan anticuerpos contra ellos, se les ha llamado inmunógenos timo-dependientes. Este fenómeno en virtud del cual los linfocitos T intervienen indirectamente en la síntesis de anticuerpos contra los inmunógenos timo-dependientes, ha recibido el nombre de cooperación celular. Existen otros inmunógenos que no necesitan la presencia de los linfocitos T para que se produzca una respuesta de formación de anticuerpos contra ellos; a estos inmunógenos se les denomina timo-independientes.

Hipótesis que tratan de explicar este fenómeno:

- a) **Concentración y presentación del inmunógeno:** En este mecanismo se supone que la función del linfocito T sea la de concentrar inmunógenos en su superficie y de esta forma presentarlo al linfocito B. Este mecanismo se ha puesto en duda, ya que adjudica al linfocito T una función pasiva y esto está en contradicción con experiencias que demuestran que esta célula debe ser metabólicamente activa para poder ejercer su efecto cooperador en la síntesis de anticuerpos.
- b) **Transmisión de la información genética:** Los defensores de esta hipótesis suponen que los linfocitos T y B contacten íntimamente y que el linfocito T transmita información genética al B. La molécula portadora de esta información sería RNA del linfocito T.

No existen evidencias experimentales que apoyen esta hipótesis; además, el mecanismo supuestamente es bastante particular, no se ha demostrado su existencia en otros sistemas donde existan interacciones celulares.

- c) Cooperación por mediadores solubles: Esta hipótesis supone que al interactuar con el inmunógeno el linfocito T libera sustancias solubles que estimulan la producción de anticuerpos por el linfocito B. Se ha demostrado experimentalmente que los linfocitos T, pueden realizar su efecto cooperador a través de una membrana que permita el paso de moléculas y no de células, lo cual va a favor de la factibilidad de este mecanismo.

Debemos decir que, aunque la existencia de la cooperación celular en la respuesta inmune está fuera de toda duda razonable, las hipótesis que tratan de explicar este fenómeno no son completamente satisfactorias ni explican todas las situaciones que pueden encontrarse experimentalmente.

Además de los linfocitos T, también los macrófagos pueden cooperar con los linfocitos B en la producción de anticuerpos, lo que no ha podido ser explicado de forma satisfactoria.

Mecanismos humores y celulares como respuesta a la infección

Mecanismos humores de defensa: A todos los que impliquen la activación de elementos no celulares del suero sanguíneo, proteínas plasmáticas.

Humores: Fluidos corporales.

En estos mecanismos pueden estar presentes elementos inespecíficos como específicos.

Mecanismos humores inespecíficos:

1. Lisis celular mediada por complemento (lisis bacteriana, de células tumorales, de hematíes envejecidos) por la vía alternativa.
2. Opsonización mediada por complemento (vía alternativa).

Opsonización: Preparación de la molécula para la fagocitosis.

El gran número de moléculas de C36 y C46 inducidas en la vecindad inmediata a la membrana microbiana opsoninas, es decir haciendo estas moléculas más susceptibles al englobamiento por el fagocito. Muchas clases de células poseen receptores para C36 y C46, éstas incluyen fagocitos, monocitos y polimorfonucleares neutrófilos que se unen a C36 por su receptor.

Aunque muchas reacciones de fagocitosis se producen en ausencia de complemento, la presencia de C36 sobre la célula blanco facilita la adherencia y digestión fagocitaria.

La bacteriolisis por complemento es más efectiva en la defensa frente a *Neisseria meningitidis*, gonorrea y neumococo.

Teorías sobre la respuesta inmune

Desde que se realizaron las primeras investigaciones en el campo de la inmunología, han surgido teorías que han tratado de explicar las peculiaridades de la respuesta inmune, tales como la especificidad y la heterogeneidad de esta respuesta.

Estas teorías pueden ser divididas en dos grupos:

1. Teorías instructivas.
2. Teorías selectivas.

Las teorías instructivas plantean que el inmunógeno, al ponerse en contacto con la célula inmunocompetente, la instruye para que forme el anticuerpo específico. Dentro de este grupo hay dos teorías que tuvieron gran difusión:

- La teoría de la matriz directa.
- La teoría de la matriz indirecta.

Teoría de la matriz directa. El inmunógeno penetra en la célula productora de anticuerpos y determina la naturaleza y el emplazamiento de los aminoácidos que formarán parte de la estructura de los anticuerpos.

Crítica. Después de los avances actuales en el conocimiento del mecanismo de síntesis de proteínas esta teoría es insostenible, por estar en manifiesta contradicción con los hechos comprobados acerca de este mecanismo.

Teoría de la matriz indirecta. Opone como explicación la inducción por el inmunógeno de un sistema enzimático, específico para cada inmunógeno y que sería el responsable de la síntesis del anticuerpo apropiado; las células hijas, además, tendrían la capacidad de sintetizar este sistema enzimático.

Crítica. La considerable cantidad de inmunógenos potenciales obligaría a admitir la existencia de un gran número de genes para codificar el sistema enzimático requerido para cada uno de los inmunógenos. Además, esta teoría no explica claramente cómo ese sistema enzimático intervendría en la síntesis de anticuerpo específico.

Las teorías selectivas plantean que el inmunógeno selecciona/interactúa con receptores específicos sobre determinadas células y esto conduciría a la aparición de la respuesta inmunitaria.

La teoría de las cadenas laterales (Erich): Erlich suponía que en las células del organismo existían receptores dotados de una afinidad específica para cada inmunógeno. La fijación de los inmunógenos sobre los receptores determinaría una intensa producción de estos receptores, los que, elaborados en un número elevado, no podrían permanecer fijos a las células y pasarían a la circulación como anticuerpos.

Teoría de la selección clonal (Burnet y Jerne): Desarrolla las ideas de Erlich sobre la función selectiva del inmunógeno en la inducción de la síntesis de anticuerpos. Según esta teoría, el total de células inmunocompetentes se divide en numerosos clones, cada uno de los cuales es específico para un inmunógeno determinado. Cuando un inmunógeno penetra en el organismo, selecciona las células del clon adecuado e interactúa con ellas, produciendo

do el proceso de división y diferenciación celular que hemos descrito anteriormente. Esta teoría da por sentado que las células de un mismo clon producen anticuerpos idénticos; en apoyo a esto se ha observado que en los mielomas (tumores malignos de células plasmáticas) los anticuerpos producidos son de una sola especie molecular.

De todas las teorías que tratan de explicar la respuesta inmune, la que más satisfactoriamente lo hace es la teoría de la selección clonal, por lo que esta teoría es hoy en día, ampliamente aceptada; sin embargo, esto no quiere decir que explique todas las interrogantes que pueden plantearse acerca de la respuesta inmunitaria, pero hasta el momento no se dispone de nada mejor.

Hasta aquí es comprensible la necesidad del sistema inmunitario para poder conservar un estado de salud adecuado. Que mediante las reacciones antígeno-anticuerpo, complemento o por la acción de los linfocitos B y T (respuesta inmunológica humoral y celular, respectivamente), el organismo es capaz de defenderse de agentes extraños que pueden serle dañinos con lo que evita la aparición de diversas enfermedades.

En resumen, la inmunidad tiene manifestaciones primarias y secundarias, ambas se distinguen por su período de latencia, tiempo de duración e intensidad de la respuesta. Las células que intervienen en esta respuesta sufren transformaciones y pasan de los estadios menos diferenciados, hasta el estadio de célula productora de anticuerpos o de célula específicamente sensibilizada, en el caso de la respuesta mediada por células. Cuando la diferenciación se detiene en un estadio intermedio se forman células de memoria. Los linfocitos T son los encargados de la respuesta mediada por células, y los B de la respuesta humoral; pueden ser distinguidos uno de otro por medio de marcadores de membrana plasmática. Ambas poblaciones linfocitarias pueden cooperar en la formación de anticuerpos para ciertos inmunógenos. Existen varios mecanismos que tratan de explicar el fenómeno de la cooperación celular; el más aceptado es el que plantea la existencia de mediadores solubles que ejerzan este efecto.

De las teorías propuestas para explicar la respuesta inmune, existen dos tipos, las instructivas y las selectivas que son las más aceptadas, y dentro de ellas la selección clonal de Burnet y Jerne.

Trastorno o enfermedad inmunológica

La respuesta inmunitaria engloba a todos los fenómenos que resultan de interacción de células específicas del sistema inmunitario con antígenos. Como consecuencia de esta interacción aparecen células que participan en las respuestas inmunitarias celulares, al igual que células que sintetizan o secretan una de las diversas clases de inmunoglobulinas. Los desarreglos del sistema de producción de anticuerpos o de los mecanismos inmunitarios celulares de la economía, producen gran número de trastornos inmunitarios. Los trastornos del sistema inmunitario pueden clasificarse:

1. Reacciones de hipersensibilidad.
2. Enfermedades autoinmunitarias causadas por reacciones inmunitarias contra el propio organismo.

3. Síndromes de deficiencia inmunitaria, debidos a defectos relativamente bien definidos, de tipo genético o adquirido, de algunos de los componentes de la respuesta inmunitaria global.
4. Amiloidosis. Una enfermedad mal conocida pero relacionada de alguna manera con la inmunidad.

Hipersensibilidad

Fenómeno mediante el cual el sistema inmunitario de un individuo responde ante una sustancia extraña a sí, de una forma alterada, excesiva, no controlada, aberrante y que trae como consecuencia lesiones hísticas que pueden ser de variada magnitud y gravedad. Esta forma de respuesta también tiene las características de poseer memoria y especificidad inmunológicas.

Clasificación:

- a) Según el tiempo de aparición de las manifestaciones después del segundo contacto con el antígeno (alergeno).
 - Inmediatas: Las manifestaciones aparecen antes de transcurridas 24 horas del contacto desencadenante con el antígeno y están relacionadas con la presencia de anticuerpos.
 - Retardadas: Las manifestaciones aparecen después de 24 horas del contacto desencadenante con el antígeno y están relacionadas principalmente con la presencia de linfocitos T específicamente sensibilizados.
- b) Según el mecanismo patogénico principal responsable del daño:
 - Hipersensibilidad tipo I o mediada por inmunoglobulinas E.
 - Hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpo inmunoglobulinas G e inmunoglobulinas M.
 - Hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos.
 - Hipersensibilidad tipo IV o mediada por células T.

Fenómeno de sensibilidad e inmunización: Cuando un individuo se pone en contacto por primera vez con un inmunógeno, su sistema inmune responde con producción de anticuerpos, estimulación de los linfocitos o ambos a la vez, decimos que ese organismo ha quedado inmunizado o sensibilizado.

Ha quedado inmunizado cuando al llegar la sustancia extraña de nuevo al organismo, este presenta la respuesta secundaria esperada (de defensa normal, de rechazo a ese agente con lesiones mínimas al propio individuo).

Ha quedado sensibilizado cuando al llegar la sustancia extraña de nuevo al organismo, se pone de manifiesto el fenómeno de hipersensibilidad con las consecuencias ya señaladas (lesión hística al propio individuo).

Hasta el momento, en muchos casos no es posible conocer previamente cuándo se producirá una inmunización o una sensibilización, aunque en algunos casos se ha aducido la presencia de factores genéticos así como su dependencia de: tipo de antígeno, dosis y vías de administración.

Hipersensibilidad tipo I

Puede definirse como una reacción inmunológica de desarrollo rápido, que ocurre momentos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo, unido a mastocitos o a basófilos en personas previamente sensibilizadas al antígeno en cuestión. En el hombre las reacciones de tipo I están mediadas por anticuerpos de tipo IgE (Fig. 50).

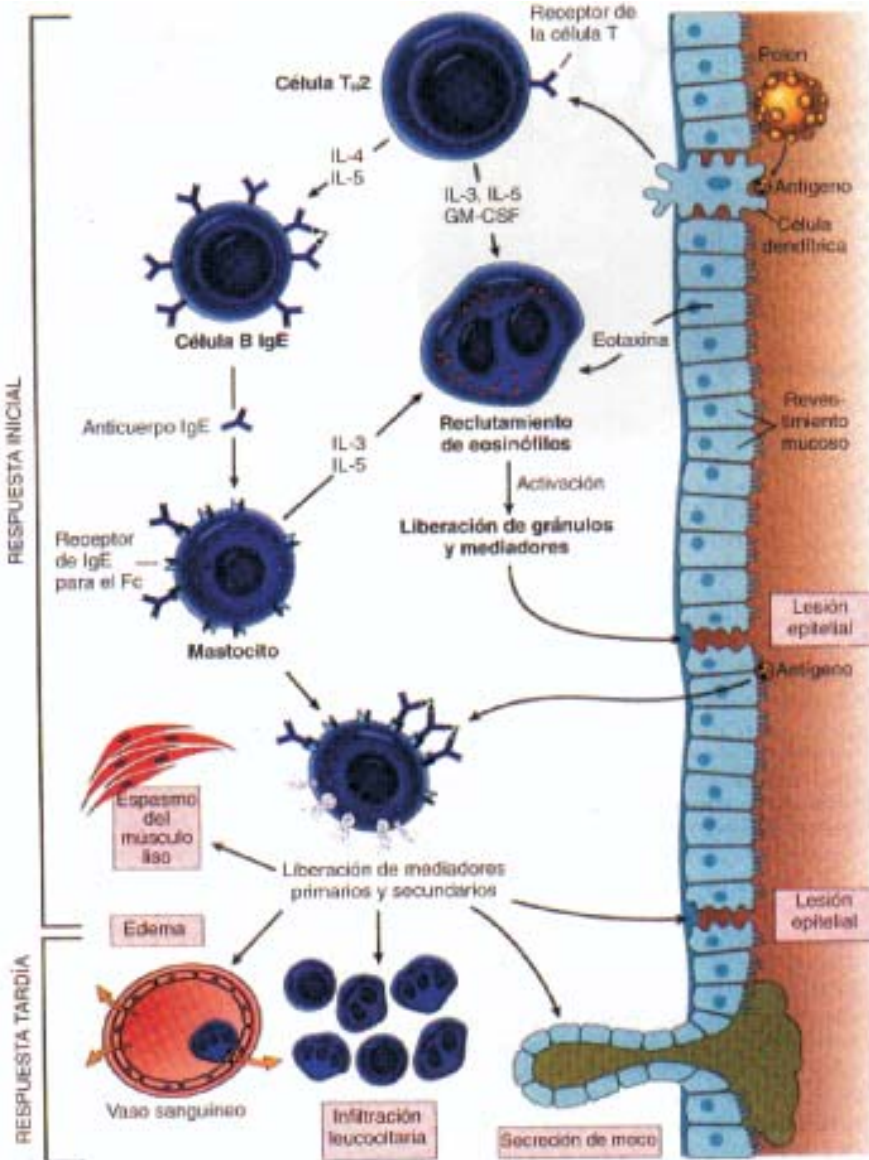


Fig. 50. Patogenia de la reacción de hipersensibilidad tipo I. Células T colaboradoras CD4 de tipo 2, TH2. En la fase tardía de la respuesta predominan la infiltración leucocitaria y la lesión del tejido.

La secuencia típica de eventos en la hipersensibilidad tipo I es como sigue:

1. Producción de IgE por las células B, en respuesta a un antígeno (sensibilización).
2. Unión de la IgE a receptores Fc específicos, sobre las superficies de las células cebadas y basófilos.
3. Interacción de un antígeno reintroducidos con la IgE unida dando lugar al siguiente paso.
4. Activación de las células cebada o basófilo y liberación de mediadores:
 - a) Mediadores preformados o primarios (almacenados en gránulos): Aminas biógenas (histamina, serotonina), Proteoglicanos (heparina, condroitin sulfato) y proteínas de gránulos (proteasas y Aril- sulfatasas).
 - b) Mediadores de nueva síntesis o secundarios:
 - Derivados lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación de plaquetas).
 - Citocinas (TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-3, GM-CSF).

Las manifestaciones clínicas y patológicas de la hipersensibilidad tipo I, son debidas a las acciones de los mediadores liberados. Las acciones fundamentales de este grupo de sustancias se efectúan en dos niveles:

1. Vasos sanguíneos: Aumento de la permeabilidad vascular (vasodilatación).
2. Musculatura lisa (contracción).

El antígeno desencadenante de la hipersensibilidad tipo I se denomina alérgeno (antígeno con determinadas características estructurales).

Este fenómeno de hipersensibilidad tipo I puede producirse por picaduras de insectos, inhalación de polen, de polvo de la casa que contiene productos de algunos insectos, pelo de animales, ingestión de determinados alimentos, empleo de algunos medicamentos, etc.

Según la localización de donde ocurren estas reacciones, las mismas pueden ser locales o generales, dependiendo del tipo de inmunógeno, la vía de ingreso al organismo y la dosis.

1. Locales: Las reacciones locales dependen de la puerta de entrada del alérgeno y adoptan formas de tumefacciones cutáneas localizadas (alergia cutánea, ronchas), exudado nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgicas), fiebre del heno, asma bronquial y gastroenteritis alérgica (alergia a los alimentos). Se producen generalmente por inhalación, ingestión o contacto de la piel con el alérgeno.
2. Generalizadas: Puede manifestarse como una enfermedad generalizada que suele producirse tras la inyección intravenosa de un alérgeno frente a un huésped ya sensibilizado. A menudo el estado de shock aparece minutos después de la inyección y a veces resulta mortal, es administrado por vía parenteral o cuando se absorben grandes cantidades por otra vía (ejemplo: shock anafiláctico por penicilina).

Evolución de la reacción de hipersensibilidad tipo I: Todo tipo de hipersensibilidad tipo I comienza 5 a 10 minutos después del contacto del organismo con el alérgeno (reacción habón y eritema y desaparece en menos de 1 hora) (Fig. 51).

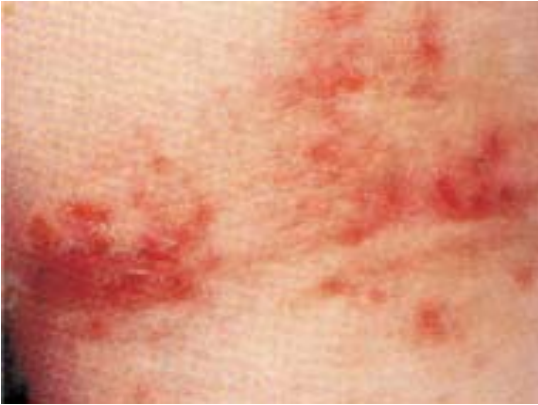


Fig. 51a. Hipersensibilidad tipo I. Lesiones cutáneas localizadas, eritematosas con formación de habones.

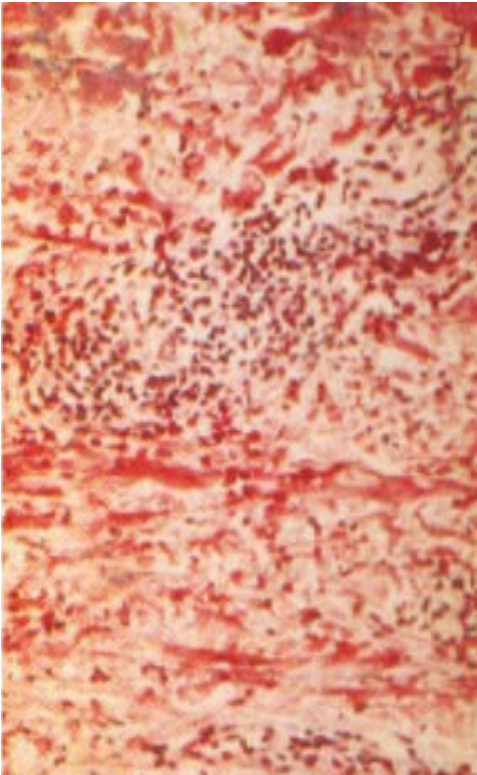


Fig. 51b. Hipersensibilidad tipo I. Reacción inflamatoria con eosinófilos, neutrófilos y otras células inflamatorias.

Aparece una reacción de fase tardía que comienza entre 2 a 4 horas después del desencadenamiento de muchas reacciones de hipersensibilidad I (en este tiempo el ha-

bón y eritema han desaparecido). Esta reacción consiste en acumulación de leucocitos inflamatorios (neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células T CD4 Th2). La inflamación es máxima por 24 horas y desaparece gradualmente. Es un mecanismo de defensa del hospedero contra algunas infecciones por helmintos y de larvas de insectos).

Ejemplo de enfermedad:

Asma Bronquial. Enfermedad crónica con ataques de disnea y sibilantes, originada por crisis repentinas de broncospasmo. El órgano diana es el pulmón y en específico los bronquios (Fig. 52).

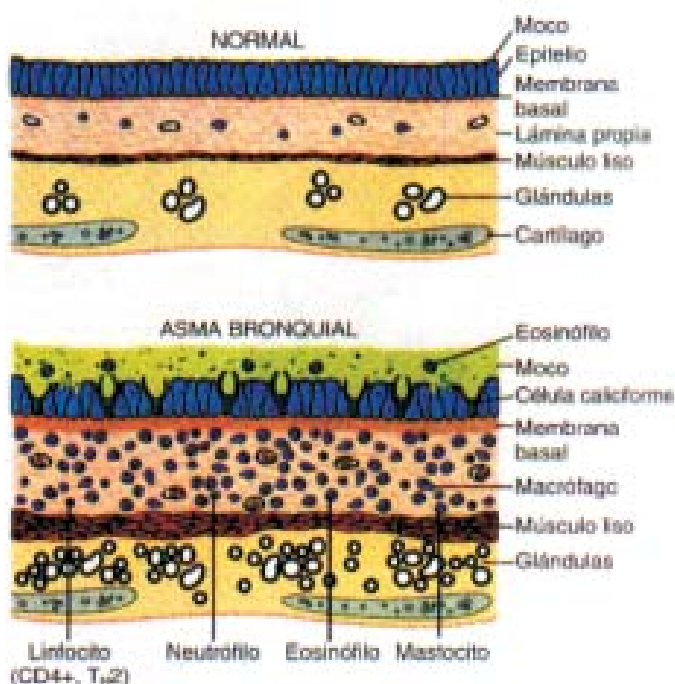


Fig. 52. Asma bronquial. Esquema comparativo de bronquiolo normal y de un paciente con asma.

Patogenia: Clasificada en tres tipos, extrínseca, intrínseca y mixta:

- Extrínseca-atópica. Antígenos ambientales como polvo, polen, caspas de animales y alimentos.
- Intrínseca. No se pueden demostrar alérgenos. Mecanismo de producción anafiláctica o atópica.
- Mixtas. Combinaciones de las anteriores.

Aspectos morfológicos:

- Macroscopia: Bronquios y bronquiolos con tapones mucosos, espesos, adherentes, a menudo los ocluyen por completo. Pulmones hiperinflados, pueden existir zonas no aireadas (atelectasia).
- Microscopia. Tapones mucosos intrabronquiales, engrosamiento de la pared bronquial con presencia de inflamatorio de eosinófilos y linfocitos, edema, en algunos sitios pérdida

del epitelio, en la luz los llamados espirales de Curschmann, cristales de Charcot Leyden y eosinófilos. La membrana basal epitelial está engrosada, el músculo liso hipertrofiado e hiperplasia glandular mucosa.

Trastornos funcionales: Dificultad respiratoria (disnea) con respiración sibilante y alargamiento de la fase espiratoria.

Evolución: Depende del cuadro, algunos pacientes evolucionan satisfactoriamente, en otros casos la evolución tórpida con estatus asmático, lo que puede llevarlo a la muerte. Se pueden asociar complicaciones como neumonías, bronquitis, bronquiectasias y en los casos crónicos, enfisema pulmonar, atelectasia, cor pulmonar crónico e insuficiencia cardíaca. El ataque agudo puede complicarse con neumotórax y enfisema subcutáneo.

Hipersensibilidad tipo II

La hipersensibilidad II está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos existentes en la superficie de las células o en otros componentes del tejido. Las lesiones son debidas a la unión de anticuerpos específicos a antígenos tisulares fijos o células circulantes, y no al depósito de inmunocomplejos formados en la circulación. En la mayoría de los casos dichos anticuerpos son autoanticuerpos, aunque ocasionalmente ellos pueden ser producidos inmunológicamente con un componente de los tejidos propios. Dichos anticuerpos son de clase IgM o IgG, y ellos causan enfermedad al activar diferentes mecanismos efectores (Fig. 53).

Mecanismos efectores de daño tisular mediado por anticuerpos y de trastornos funcionales: En las reacciones inmunológicas normales, las funciones protectoras de los anticuerpos son mediadas por neutralización del antígeno, activación del sistema del complemento y reclutamiento de células inflamatorias del hospedero. Los mismos mecanismos efectores son responsables de las consecuencias patológicas de anticuerpos o depósitos de inmunocomplejos. Mecanismos:

1. Lisis de células, mediada por complemento (MAC).
2. Reclutamiento y activación de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos).
3. Fagocitosis de células unidas a anticuerpos (opsonización).
4. Lisis de células unidas a anticuerpos por células NIC.
5. Los anticuerpos pueden causar efectos patológicos por unión a moléculas importantes funcionalmente y /o alterar funciones celulares sin causar daño/destrucción tisular, ejemplo:
 - Enfermedad de Graves Basedow (contra receptores TSH estimulantes).
 - Miastenia Gravis (contra receptores acetilcolina Bloquea).
 - Anemia Perniciosa (contra factor intrínseco).
 - Anemia hemolítica autoinmune.

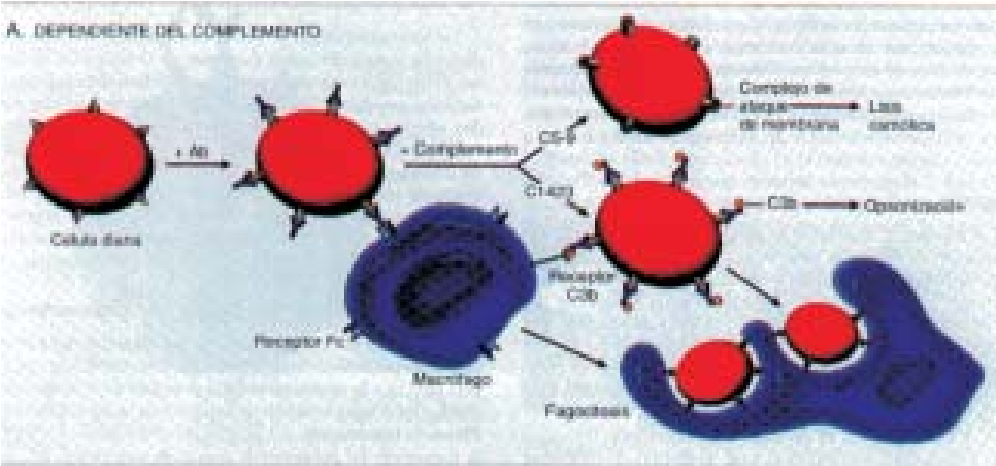


Fig. 53a. Hipersensibilidad tipo II mediada por anticuerpos. Reacciones dependientes del complemento que conducen a la lisis de las células o que las hacen susceptibles a la fagocitosis.

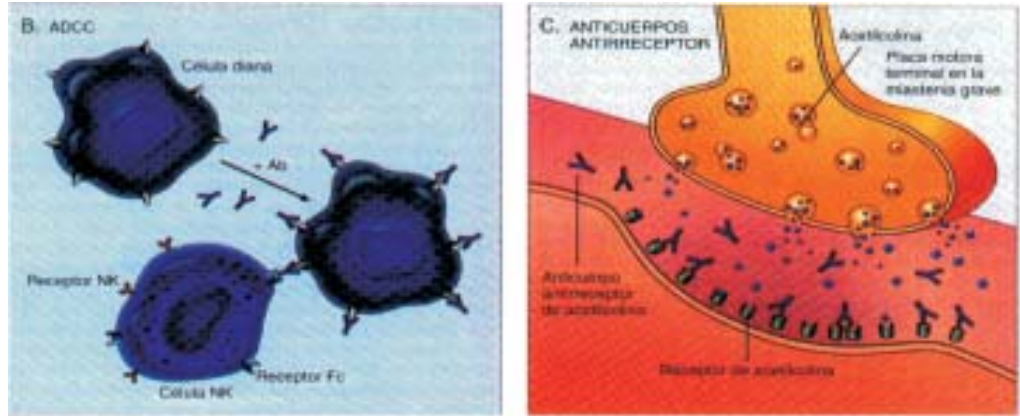


Fig. 53b. Citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo.

Fig. 53c. Alteración de la función normal de los receptores por los anticuerpos antirreceptor.

El daño de los hematíes se realiza por autoanticuerpos, que reaccionan con varios determinantes antígenicos de la superficie de los hematíes. El anticuerpo puede ser de clase IgG o IgM, y puede ser detectado en la superficie del hematíe por la prueba de la antiglobulina. Cuando está presente en bajas concentraciones en la superficie celular, la IgG puede tener o no efecto. En concentraciones más altas ella lleva a la unión del hematíe a los macrófagos, los que tienen receptores para el Fc de la IgG; esta unión puede conducir al daño de la membrana del hematíe y en su fagocitosis y destrucción por los macrófagos.

Histológicamente: Los hematíes se observan enteros o en vías de fragmentación dentro de los macrófagos, especialmente en la pulpa roja del bazo, y sinusoides de los ganglios linfáticos y del hígado. Los anticuerpos IgG pueden también activar el complemento y ocasionar lisis intravascular de las células. Lo que también promueve la unión de los

hematíes a los macrófagos. Los anticuerpos IgM pueden en ocasiones, aglutinar los hematíes, particularmente donde la circulación es lenta (como en la pulpa del bazo).

Hipersensibilidad tipo III

La hipersensibilidad tipo III, está mediada por inmunocomplejos (compuestos de un antígeno soluble y un anticuerpo específico), dichos compuestos son formados en la circulación y pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos de cualquier parte del cuerpo (Fig. 54). Esto da lugar fundamentalmente a activación del complemento, también a activación local de leucocitos, con daño tisular resultante. Los antígenos que inducen la RIH patogénica pueden ser antígenos extraños o propios, y los anticuerpos en los complejos son IgM o IgG.

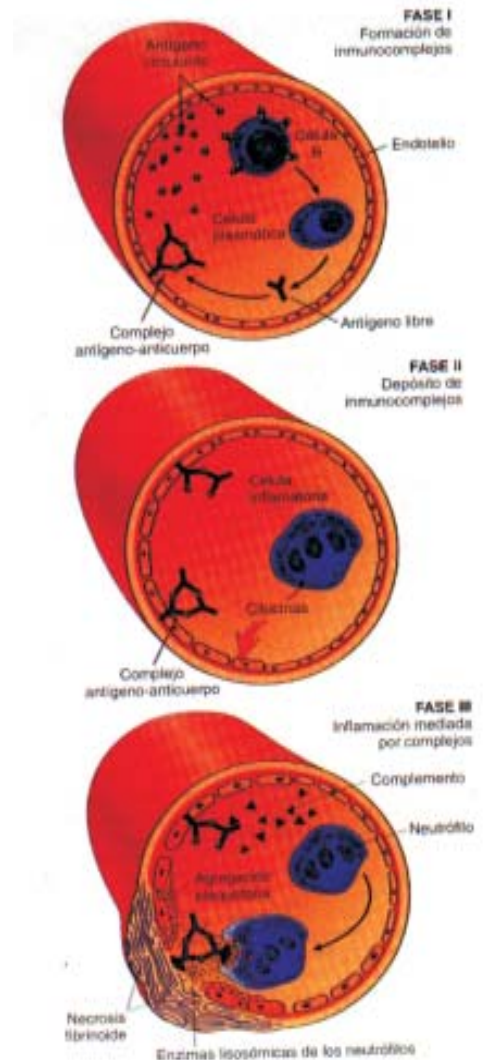


Fig. 54. Ilustración esquemática de las tres fases sucesivas de la inducción de la hipersensibilidad sistémica tipo III (Inmunocomplejos).

Las características patológicas de estas enfermedades reflejan él o los sitios de deposición de inmunocomplejos circulantes y no son determinadas por la fuente celular del antígeno.

Mecanismos efectores de daño celular mediado por inmunocomplejos:

1. Lisis de células mediada por complemento (MAC).
2. Reclutamiento y activación de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos).
3. Fagocitosis de células unidas a anticuerpos (opsonización).
4. Lisis de células unidas a anticuerpos por células NIC.

Ejemplos: Experimentales. Reacción de Arthus; reacción de Arthus reversa; enfermedad del suero.

Varias enfermedades en humanos son la contraparte clínica de la enfermedad del suero y de la reacción de Arthus.

Hallazgos morfológicos de daño tisular en la hipersensibilidad tipo III:

1. Necrosis. Contiene fibrina debido a la salida de proteínas plasmáticas (necrosis fibrinoide).
2. Infiltrados celulares compuestos predominantemente de neutrófilos. Por inmunofluorescencia se pueden detectar depósitos de anticuerpos, componentes del complemento y moléculas de antígeno.

Ejemplos de enfermedad:

- Lupus eritematoso sistémico (glomerulonefritis y artritis).
- Depósito de inmunocomplejos de ADN o nucleoproteína con anticuerpos.
- Poliarteritis nudosa (Vasculitis).
- Depósito de inmunocomplejos de antígeno de superficie. Hepatitis B con anticuerpo.

Reacción de Arthus. Enfermedad local por inmunocomplejos. Se define como un área localizada de necrosis tisular, debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos. Descrita por Arthus en 1903, quien inyecta repetidamente a conejos con suero de caballos, al alcanzar los animales un alto título de anticuerpos circulantes a las proteínas de suero de caballo, notó que la inyección subcutánea del suero de caballo producía una reacción aguda localizada que se desarrollaba en unas pocas horas y a veces progresaba hasta la necrosis. Demostrándose que la reacción era producida por la inyección local de un antígeno soluble en diversos tejidos de los animales con un nivel alto del correspondiente anticuerpo precipitante en la sangre. Puede ser producida también en animales inmunizados pasivamente por la inyección intravenosa de anticuerpos precipitados (reacción pasiva de Arthus) (Fig. 55).



Fig. 55. Enfermedad local por inmunocomplejos. Reacción de Arthus.

Histología. El examen histológico muestra los cambios típicos de la inflamación aguda, congestión de vasos sanguíneos, exudado inflamatorio, pavimentación y migración de polimorfonucleares neutrófilos, agregación de plaquetas en pequeños vasos sanguíneos y según la severidad, hemorragias, trombosis y necrosis fibrinoide.

Reacción de Arthus en el hombre. Fue observada en la práctica médica en los días en que se administraban los preparados para la prevención y tratamiento de la difteria y el tétanos.

Se ha demostrado que es el fundamento de la alveolitis alérgica extrínseca, un ejemplo de ello es el pulmón del granjero (inhala gran cantidad de bacterias que existen en el heno mohoso) (Fig. 56). Las reacciones de Arthus en el hombre son inhibidas por la administración de glucocorticoides.

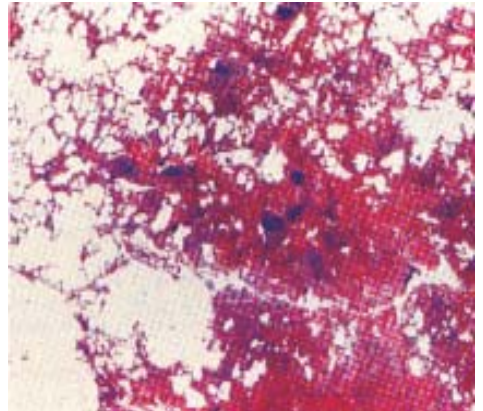


Fig. 56. Pulmón del granjero. Alveolitis alérgica.

Enfermedad del suero. Es una reacción generalizada comúnmente conocida como Enfermedad del suero o enfermedad por complejos inmunes circulantes. Esta enfermedad es producida por la presencia de antígenos en exceso, el que forma complejos inmunes solubles circulantes que se depositan en los riñones y las articulaciones, etc.

En el hombre, los complejos antígeno-anticuerpos son formados en el plasma, tanto como resultado de la administración de proteínas extrañas como de drogas hapténicas, y también en diversas enfermedades naturales, particularmente infecciosas. Se producen

alteraciones serias como resultado de su depósito en las paredes de los vasos sanguíneos, especialmente en los glomérulos, pero también en la piel y paredes de las arterias. En estos lugares se desarrollan lesiones locales que pueden ser en dependencia del depósito, aguda y autolimitada o recurrente y crónica.

Enfermedad por complejo inmune en el hombre. Es consecuencia de la inyección de inmunoglobulina heteróloga, o de la administración de medicamentos potencialmente hapténicos. También ocurre naturalmente en el Lupus Eritematoso Sistémico, en el cual se forman complejos autoinmunes, y en diversas infecciones. La formación de complejos inmunes en la sangre puede producir, tanto una reacción general aguda como lesiones en glomérulos y otros lugares como consecuencia del depósito de inmunocomplejos, en las paredes de vasos sanguíneos:

- a) **Reacción general aguda.** Se produce cuando se inyecta gran cantidad de proteína extraña en un paciente con título elevado de anticuerpo en plasma, la formación de complejos inmunes puede producir un colapso súbito. Las características clínicas son similares a las del shock anafiláctico. Esta reacción general aguda consiste en una enfermedad corta febril, caracterizada por prurito intenso de la piel y urticaria, tumefacción de las articulaciones periféricas y linfadenopatías. Los antihistamínicos producen un alivio parcial. Se plantea que los polimorfonucleares basófilos y los mastocitos participen. Esta posibilidad es apoyada por la frecuencia de broncoespasmo, sugestivo de atopia, y ocasional colapso circulatorio severo (shock), como la anafilaxia generalizada. La forma severa del dengue es debida fundamentalmente a la formación de complejos de anticuerpos y antígeno viral, infecciones por espiroquetas incluyendo la sífilis, la lepra lepromatosa, infecciones bacterianas crónicas.
- b) **Depósitos de inmunocomplejos.** Los depósitos de inmunocomplejos son una causa importante de glomerulonefritis en el hombre. La glomerulonefritis aguda típica consecutiva a una infección estreptocócica de la garganta, semeja la enfermedad aguda del suero del conejo. Se desarrolla cuando entran en la sangre anticuerpos a los antígenos estreptocócicos y se forman complejos inmunes, los que se depositan en los capilares glomerulares. Pueden producir el mismo efecto, otras infecciones e hipersensibilidades a medicamentos.

En el lupus eritematoso sistémico se desarrollan anticuerpos que reaccionan con diversos componentes celulares, por ejemplo, ADN, y los complejos formados en la sangre, se depositan en los pequeños vasos sanguíneos de la piel, en los glomérulos y en otros sitios. En la mayoría de las glomerulonefritis por complejos inmunes la naturaleza del antígeno es desconocida. Los diversos patrones de la enfermedad dependen parcialmente del tamaño de los complejos circulantes, de la duración y velocidad de su depósito. También hay evidencia de que el antígeno se puede depositar en las paredes de los capilares glomerulares, lo que es seguido por la unión de anticuerpos circulantes para formar complejos.

Las lesiones arteriales son menos frecuentes, aunque las lesiones focales de poliarteritis nudosa y algunas otras formas de arteritis parecen ser de esta naturaleza, en algunos casos ha sido implicado en antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Morfología: La principal consecuencia de la lesión por inmunocomplejos es la vasculitis aguda necrotizante con depósitos fibrinoides e intensa exudación neutrofílica, que permea la pared arterial (Fig. 57).

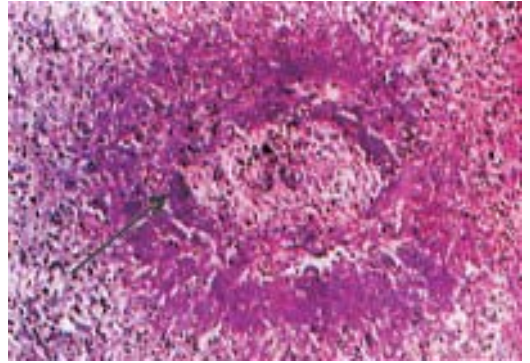


Fig. 57. Vasculitis aguda necrotizante. Vasculitis por inmunocomplejos Necrosis fibrinoide pared vascular.

Los glomérulos afectados son hiper celulares debido a la tumefacción y proliferación de las células endoteliales y mesangiales, acompañada por neutrófilos y monocitos. Con microscopio de inmunofluorescencia los complejos aparecen como depósitos granulares de inmunoglobulina y complemento y con microscopia electrónica se observan como depósitos densos situados a lo largo de la membrana basal del glomérulo (Fig. 58).

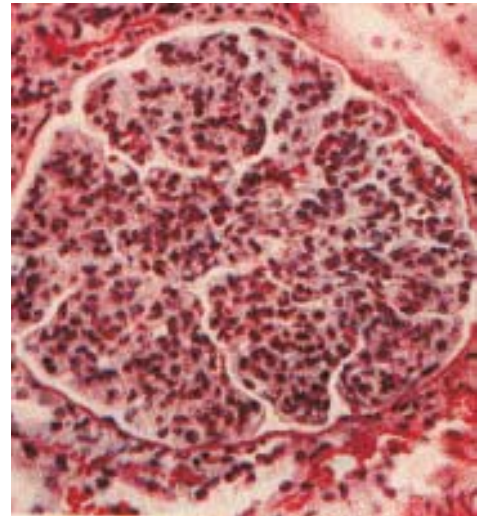


Fig. 58. Glomerulonefritis postestreptocócica. Hiper celularidad de células endoteliales y del mesangio. Polimorfonucleares neutrófilos.

Evolución: Cuando la enfermedad se debe a una sola y gran exposición al antígeno (ejemplo: glomerulonefritis pos-estreptocócica aguda, enfermedad del suero aguda), todas las lesiones tienden a curar, debido al catabolismo de los inmunocomplejos. La exposición repetida y prolongada al antígeno causa una forma crónica de enfermedad del suero, esto sucede en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), que se

asocia a una exposición persistente a autoantígenos. En algunos casos se sospecha que la enfermedad se produzca por este mecanismo, se desconoce el antígeno, dentro de estas tenemos: la artritis reumatoide, poliarteritis nudosa, glomerulonefritis membranosa diversas vasculitis.

Hipersensibilidad tipo IV (de tipo celular)

Está mediada por los linfocitos T específicamente sensibilizados, con receptores específicos en su superficie; son estimulados por el contacto con el antígeno y liberan factores o mediadores (linfocinas). Abarca las reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada, iniciadas por las células T CD4+ o CD3+ y el último efector celular es el fagocito mononuclear activado (MF) o LFT citolítico. Los antígenos involucrados tienen la característica de ser antígenos persistentes, muy poco degradables como es el caso del bacilo tuberculoso, lepra tuberculoide.

Hipersensibilidad retardada: Ejemplo característico para uso diagnóstico, es la reacción a la tuberculina. Se aplica a la piel o se inyecta intradérmica una pequeña cantidad de tuberculoproteína. La respuesta característica aparece sobre las 12-48 horas y persiste por 48 horas o más. La piel se enrojece y aparece un nódulo firme central. En un individuo muy sensibilizado puede producirse necrosis y ulceración en pacientes sensibilizados (Fig. 59).

Microscópicamente, las características principales son la congestión de los pequeños vasos sanguíneos, acúmulos de linfocitos dentro y alrededor de los capilares y vénulas, infiltrado intenso de linfocitos y macrófagos.

El granuloma: Formado por un agregado microscópico de células epitelioides (macrófagos acumulados transformados morfológicamente a células de aspecto epitelial) generalmente rodeadas por una corona de linfocitos. Patrón característico de la hipersensibilidad tipo IV.

Las reacciones de hipersensibilidad IV como otros tipos de inmunidad específica, constan de 3 procesos secuenciales:

1. Fase de reconocimiento: Células T CD4 o CD8 reconocen antígenos proteicos extraños presentados sobre APC.
2. Fase de activación: Linfocitos T secretan citocinas y proliferan.
3. Fase efectora:
 - a) Inflamación: Las células vasculares endoteliales, activadas por citocinas reclutan leucocitos circulantes en los tejidos en el sitio local de contacto con el antígeno.
 - b) Resolución: Macrófagos y linfocitos T (CTL) activados por citocinas tratan de eliminar el agente extraño. Proceso que puede estar acompañado de daño tisular.

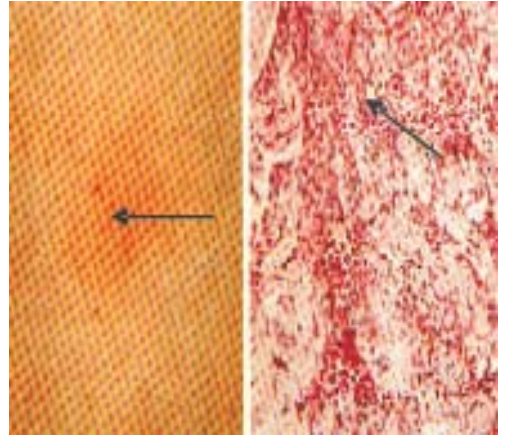


Fig. 59. Hipersensibilidad tipo IV. Reacción a la tuberculina. Nódulo enrojecido. Micro. Congestión vascular y células inflamatorias.

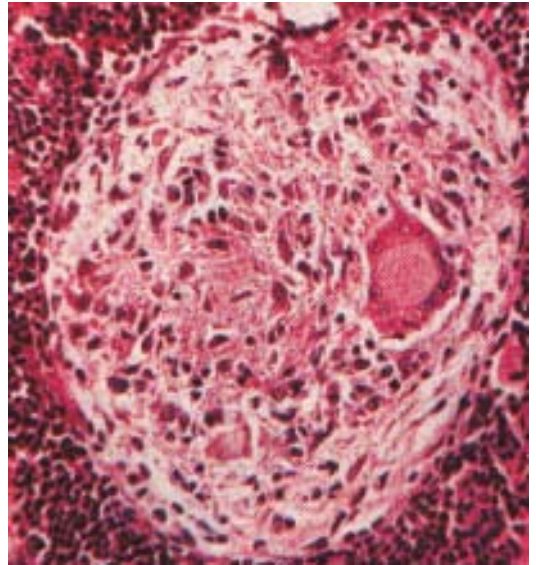


Fig. 59a. Hipersensibilidad tipo IV. Granuloma. Células epiteliode rodeada por linfocitos y una célula gigante.

Ejemplos de enfermedades:

- Respuestas inmunes mediadas por células a microbios y a otros agentes extraños, puede también dar lugar a daño considerable de tejidos en el sitio de infección (TB).
- Muchas enfermedades AI órgano-específicas son causadas por células T auto reactivas. (IDDM).
- Rechazo a trasplantes.

Enfermedad autoinmune

Fenómeno autoinmune: Procesos fisiológicos que ocurren en el organismo normal, donde hay autoreactividad, pero no-enfermedad.

Ejemplos: Autoanticuerpos en suero de personas de edad avanzada, autoanticuerpos inocuos que podrían desempeñar un papel fisiológico en la retirada de productos de degradación de los tejidos.

Autoinmunidad patológica: Hay presencia de una reacción autoinmunitaria causante de lesión a tejidos u órganos del propio organismo.

Clasificación de las enfermedades autoinmunes

Enfermedades autoinmunes órgano específicas. Hay afectación de un órgano o tejido, dentro de estas enfermedades se encuentran la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes juvenil, anemia hemolítica autoinmune, gastritis atrófica autoinmune, anemia perniciosa, síndrome de Goodpasture, trombocitopenia autoinmune, miastenia gravis, enfermedad de Graves Basedow.

Enfermedades autoinmunes sistémicas. Hay afectación de varios órganos. Ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico. Autoanticuerpos contra antígenos citoplasmáticos, nucleares y de membrana celular.

Síndrome de Sjögren. Destrucción de glándulas salivales y lagrimales (xerostomía, xeroftalmía).

Esclerosis múltiple. Fibrosis que afecta a todo el organismo (piel, sistema gastrointestinal, riñones, corazón, músculos, pulmones). Dermatomiositis.

Tiroiditis o enfermedad de Hashimoto: Enfermedad que afecta la glándula tiroides, se encuentran en el suero autoanticuerpos a los componentes normales del tiroides en prácticamente todos los casos de tiroiditis de Hashimoto. Se incluyen anticuerpos que reaccionan con: 1. Tiroglobulina. 2. Un segundo componente del coloide tiroideo y 3. Componentes de la membrana celular del tiroides (microsomas), denominado anticuerpo microsomal del tiroides (Fig. 60).

La tiroiditis afecta más frecuente a las mujeres que a los hombres y su incidencia aumenta con la edad, de mediana edad a ancianas.

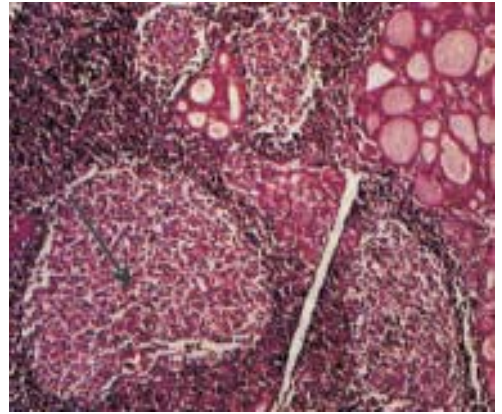
Microscópicamente: Aumento difuso de la glándula, superficie de corte es pálida, gris bronceada, dura y algo nodular.

Histológicamente se caracteriza por la infiltración de linfocitos, plasmocitos y macrófagos, con formación de centros germinales bien desarrollados; está acompañada de una destrucción epitelial de la glándula, los folículos tiroideos son pequeños y se encuentran revestidos por células epiteliales con abundante citoplasma eosinófilo, granular llamadas células de Hürtle. El tejido conjuntivo intersticial aumenta y puede ser abundante; aunque la fibrosis no sobrepasa la cápsula. Estos cambios pueden ser focales o pueden ser difusos.

Fig. 60a. Tiroiditis de Hashimoto. Aumento difuso del tiroides.



Fig. 60b. Tiroiditis de Hashimoto. Infiltración linfoplasmocitaria y macrófagos con formación de centros germinales.



Lupus Eritematoso Sistémico (LES): Es el prototipo clásico de enfermedad multisistémica de causa autoinmunitaria, que se caracteriza por un desconcertante conjunto de autoanticuerpos, en especial anticuerpos antinucleares (ANA).

Enfermedad de comienzo agudo o insidioso, que evoluciona a la cronicidad con remisiones y reactivaciones, a menudo febril. Se caracteriza, principalmente, por lesiones de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas.

Etiopatogenia: La causa sigue siendo desconocida, pero la existencia de anticuerpos dirigidos contra componentes propios indica que en el LES, el defecto fundamental es el fracaso de los mecanismos de regulación que mantienen la auto tolerancia.

En resumen el LES es una enfermedad compleja de origen multifactorial, que se produce como consecuencia de las interacciones entre factores genéticos, hormonales y ambientales que actúan de forma conjunta, provocando la activación de las células T colaboradoras y de las células B, con secreción de varios tipos de autoanticuerpos. En esta compleja red, cada factor puede ser necesario, pero no suficiente, para que la enfermedad se manifieste clínicamente; la importancia relativa de los diversos factores puede variar de unas personas a otras.

Morfología: Las alteraciones morfológicas son variables. Para establecer un diagnóstico es esencial tener en cuenta alteraciones clínicas, serológicas y morfológicas.

Las alteraciones fundamentales se producen en los vasos sanguíneos, los riñones, el tejido conjuntivo y la piel. En cualquier tejido se puede producir una vasculitis necrotizante aguda, que afecta a las arterias de pequeño calibre y arteriolas, con depósito fibrinoide en las paredes vasculares. En la fase crónica se observa engrosamiento fibroso con estrechamiento de la luz.

Riñón: Se afecta en el 60-70 % de los casos con microscopio óptico, pero con inmunofluorescencia y microscopia electrónica casi todos los casos presentan algún tipo de lesión renal. Se conocen 5 patrones de afectación en la nefritis lúpica:

1. Normal. Clase I, muy rara.
2. Glomerulonefritis lúpica mesangial. Clase II.
3. Glomerulonefritis proliferativa focal. Clase III.
4. Glomerulonefritis proliferativa difusa. Clase IV.
5. Glomerulonefritis membranosa. Clase V.

La glomerulonefritis lúpica mesangial. Es la más leve de las lesiones, presenta manifestaciones clínicas mínimas, ligera hematuria o proteinuria transitoria. Se observa alrededor del 20 % de los afectados. Aumento leve a moderado de la matriz y células mesangiales. Inmunofluorescencia: Depósitos granulares mesangiales de inmunoglobulinas y complemento (Fig. 61).

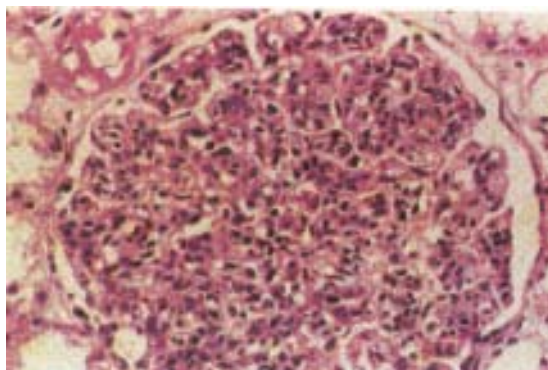


Fig. 61a. Nefritis lúpica de tipo proliferativo difuso, aumento de la celularidad.

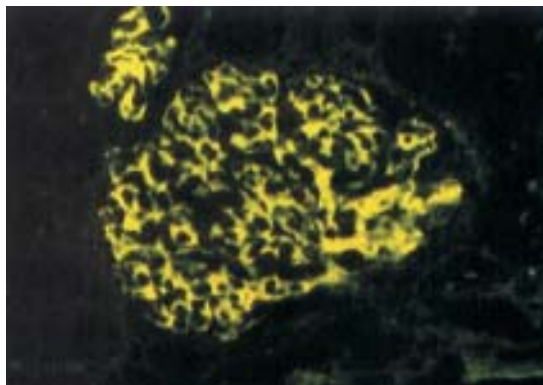


Fig. 61b. Nefritis lúpica. AntiIgG proliferativa difusa. Depósitos mesangiales y paredes capilares.

La glomerulonefritis proliferativa focal aparece más o menos en el 20 % de los pacientes, es una lesión focal que suele afectar a menos del 50 % de los glomérulos y solo a porciones de los glomérulos, se observa tumefacción, proliferación de células endoteliales y del mesangio, infiltración por neutrófilos, a veces depósitos fibrinoides y trombos capilares. Se produce hematuria y proteinuria.

La glomerulonefritis proliferativa difusa es la más grave de las lesiones renales, se observa en el 40 a 50 % de los pacientes a los que se le realiza biopsia. Las lesiones presentan proliferación de células endoteliales, mesangiales y a veces epiteliales, que en ocasiones produce semilunas epiteliales en el espacio de Bowman. La presencia de necrosis fibrinoide y de trombos hialinos, indica que la enfermedad está en actividad. Clínicamente, hematuria, proteinuria en más del 50 % de los pacientes con síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal que puede oscilar entre leve y grave.

Glomerulonefritis membranosa: Afecta al 15 % de los pacientes. La lesión fundamental es un engrosamiento difuso de las paredes capilares, a veces como una lesión en asa de alambre. Esta lesión en asa de alambre se puede encontrar en la clase III, en clase IV y en la V, son reflejo de la enfermedad activa y en realidad indican mal pronóstico. Inmunofluorescencia: Depósitos granulares de inmunoglobulina y complemento en el mesangio y a lo largo de la membrana basal. Evolucionan con proteinuria y síndrome nefrótico. Se produce también lesiones del intersticio y de los túbulos (Fig. 62).

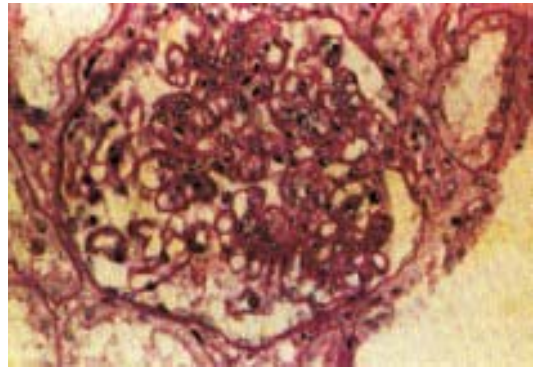


Fig. 62a. Glomerulonefritis membranosa. Engrosamiento de la membrana basal glomerular.

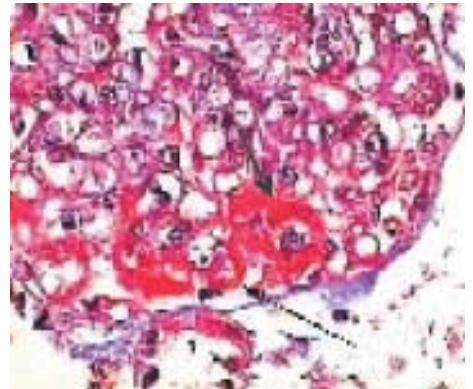


Fig. 62b. Glomerulonefritis membranosa. Lesión en asa de alambre, Coloración PAS.

Piel: En el 50 % de los casos existe un eritema característico que afecta a la cara en forma de mariposa (puente de la nariz y mejillas), también se puede encontrar una lesión similar en las extremidades y el tronco.

Histológicamente: Degeneración licuefactiva de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dérmica. Vasculitis con necrosis fibrinoide de los vasos (Fig 63).

Inmunofluorescencia: Demuestra la presencia de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermo-epidérmica.

Articulaciones. Se produce una sinovitis no erosiva que produce escasa deformidad.

Sistema Nervioso Central. Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas. Inflamación que puede ser aguda (fibrinosa) o crónica (fibrosis).

Miocarditis.

Endocarditis verrugosa no bacteriana. Libman-Sacks. Lesiones verrugosas, únicas o múltiples e irregulares de 1 a 3 mm diámetro, sobre cualquier válvula cardíaca y en cualquier superficie de las valvas (Fig. 64).

Bazo. Esplenomegalia, con frecuente engrosamiento capsular con hiperplasia folicular. Fibrosis periarteriolar concéntrica (en tela de cebolla) de las arterias centrales y peniciladas.

Pulmones. Pleuritis y el derrame pleural que afecta al 50 % de los pacientes.

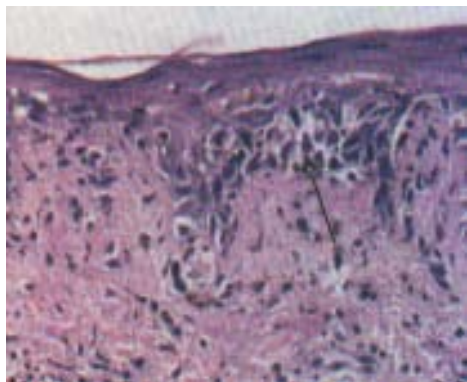


Fig. 63a. Lupus Eritematoso Sistémico. Degeneración licuefactiva piel. Edema y vasculitis.



Fig. 63b. LES. Inmunofluorescencia. Presencia inmunoglobulinas unión dermo-epidérmica.



Fig. 64. LES. Endocarditis de Libman-Sacks. Lesiones verrugosas.

Evolución de las enfermedades autoinmunes. Ejemplo

Lupus Eritematoso Sistémico: El paciente típico es una mujer joven con erupción en mariposa sobre la cara, fiebre, dolor sin deformidad en una o varias articulaciones periféricas, dolor torácico pleurítico y foto sensibilización, aunque no siempre este es el cuadro clínico.

La evolución de la enfermedad es variable y casi siempre imprevisible. En raras ocasiones el paciente fallece tras un intervalo de semanas o meses. Sin embargo, lo más frecuente es que con el tratamiento adecuado, la enfermedad evolucione con brotes y remisiones a lo largo de un período de años o incluso decenios. El pronóstico ha mejorado mucho y en la actualidad se puede esperar una supervivencia del 90 % a los 5 años y del 80 % a los 10 años. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia renal y las infecciones intercurrentes, seguidas de las lesiones difusas del sistema nervioso central. La cardiopatía isquémica es una causa importante de muerte.

Mecanismos de daño tisular en las enfermedades autoinmunes: Los descritos para las hipersensibilidad tipo II, III y IV, dependiendo de cada enfermedad en particular.

Inmunodeficiencias

Defectos de uno o más componentes del sistema inmune, pueden dar lugar a trastornos serios, graves y frecuentemente fatales, los cuales son llamados enfermedades por inmunodeficiencias. Son estados morbosos en los que la respuesta inmune está disminuida o abolida; se caracterizan por afectación en la síntesis de anticuerpos y clínicamente por infecciones repetidas o graves, fundamentalmente por bacterias piógenas.

Clasificación de inmunodeficiencias según su origen:

- Primarias o congénitas.
- Secundarias o adquiridas.

Inmunodeficiencias primarias o congénitas: Son defectos genéticos que dan como resultado una incrementada susceptibilidad a las infecciones y se manifiestan frecuentemente en la infancia.

Inmunodeficiencias secundarias o adquiridas: Se desarrollan como una consecuencia de malnutrición, cáncer diseminado, tratamiento con drogas inmunosupresoras o infecciones de células inmunocompetentes (HIV-SIDA).

Características generales de las inmunodeficiencias:

1. La consecuencia principal es una susceptibilidad incrementada a las infecciones:
 - Inmunodeficiencia humoral (infección por bacterias piógenas).
 - Inmunodeficiencia celular (infección por virus y otros microorganismos intracelulares).
2. Son también propensos a ciertos tipos de cánceres (muchos por oncovirus). Fundamentalmente deficiencia células T por inmunovigilancia contra T. En adición paradójicamente ciertas inmunodeficiencias están asociadas con un aumento en la incidencia de AI.
3. Las enfermedades por inmunodeficiencias son extremadamente heterogéneas tanto clínica como patológicamente.

Inmunodeficiencias congénitas

Defecto en desarrollo, maduración y diferenciación de las células B; Afectación en la síntesis de anticuerpos e infecciones repetidas o graves, fundamentalmente, por bacterias piógenas.

Clasificación:

I- Humorales:

- **Agammaglobulinemia de Bruton ligada al cromosoma X:** Se caracteriza por ausencia de los precursores de las células B. Afecta casi exclusivamente a los varones, alrededor de los 6 meses de edad, cuando se agotan las inmunoglobulinas de origen materno. Se producen infecciones, fundamentalmente, de vías respiratorias por *Hemophilus Influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Estos pacientes también son sensibles a infecciones virales como: Enterovirus, echovirus, poliovirus.
- **Inmunodeficiencia variable común:** La característica común a todos estos pacientes es la hipogammaglobulinemia, que en general abarca a todas las clases de anticuerpos, aunque a veces solo afecta la IgG. Afecta por igual a ambos sexos y su comienzo puede ser en la infancia o en la adolescencia. Histológicamente las zonas de células B de los tejidos linfoides (folículos linfoides de los ganglios linfáticos, bazo e intestino) son hiperplásicos. Presentan alrededor del 20 % enfermedades auto inmunitarias entre ellas artritis reumatoide, anemia perniciosa y anemia hemolítica. También se han asociado a neoplasias linfoides y cáncer gástrico.
- **Déficit aislado de IgA:** Es una inmunodeficiencia frecuente, sobre todo en personas de origen europeo. Presentan niveles muy bajos tanto de IgA sérica como secretora. La mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos, los pacientes

sintomáticos, presentan infecciones del aparato respiratorio, digestivo y urogenital, suelen presentar infecciones pulmonares y diarreas. Algunos tienen déficit también de las subclases de la IgG (IgG2 e IgG4). Cuando se administran transfusiones de sangre con un contenido normal en IgA, algunos de estos enfermos desarrollan reacciones anafilácticas graves que pueden ser mortales.

- **Síndrome Hiper IgM:** Es un trastorno de las células T, en el que la alteración de éstas les impide activar a las células B, para que fabriquen anticuerpos isotipos distintos al de IgM. En el 70 % de los casos, la mutación afecta al gen CD40L, situado en Xq26. Por lo tanto, estos pacientes tienen la forma de la enfermedad ligada al cromosoma X, en los casos restantes no se sabe con exactitud cuales son las mutaciones precisas, aunque se cree afectan a CD40. Los pacientes varones con este síndrome, tienen infecciones piógenas a repetición, porque su nivel de anticuerpos IgG opsonizantes es bajo. Son propensos a neumonías por pneumocystis carinii, lo que indica que también tienen un defecto de inmunidad celular. El suero contiene niveles normales o elevados de IgM e IgD, pero no de IgA ni de IgE, mientras que los niveles de IgG son extraordinariamente bajos. Los anticuerpos IgM pueden reaccionar con las células de la sangre produciendo anemia hemolítica, anticuerpos y neutropenia autoinmune. En los pacientes de mayor edad, se puede producir una proliferación incontrolada de células plasmáticas productoras de IgM que infiltran el aparato gastrointestinal, siendo a veces tan intensa que puede provocar la muerte.

II-Defectos primarios en linfocitos T:

- **Síndrome Di George.** Defecto en el desarrollo, maduración y diferenciación de la célula T. Es un ejemplo de déficit de células T, secundario a la falta de desarrollo de los arcos branquiales tercero y cuarto, con disminución variable de la inmunidad celular (debida a hipoplasia o ausencia del timo), tetania (a causa de la ausencia de paratiroides) y malformaciones congénitas del corazón y los grandes vasos. Además, pueden presentar malformaciones de la boca, oído y cara. La ausencia de inmunidad celular se refleja en los bajos niveles de linfocitos T circulantes y en la disminución de las defensas frente a las infecciones por hongos y virus. Este síndrome no es un trastorno familiar, sino se debe a delección de algunos genes no identificados que se localizan en el cromosoma 22q11, esta alteración se observa en el 90 % de los pacientes.

III- Enfermedades por inmunodeficiencias combinadas graves.

- **Inmunodeficiencias combinadas de células T y B:** Tienen una gran susceptibilidad a las infecciones sobre todo por Candida albicans, P. Carinii, Pseudomonas, citomegalovirus, varicela y numerosas bacterias. Sin un trasplante de médula ósea, estos niños mueren durante el primer año de vida. Lo más frecuente es que el defecto se encuentre en el compartimiento de las células T, con alteraciones secundarias de la inmunidad humoral. Estos defectos de las células T se pueden producir en cualquiera de las fases de su vía de diferenciación y activación. La forma más frecuente, 50 al 60 % de los casos, está ligada al cromosoma X, lo que

hace que sea más frecuente en niños. Otros casos se heredan de forma autosómica recesiva. Los hallazgos histológicos de la IDCG dependen de un defecto subyacente. En las dos formas más frecuentes (déficit de ADA y mutación gamma común), el timo es pequeño y carece de células linfoides. En la IDCG sin ADA, pueden encontrarse restos de corpúsculos de Hassall, mientras que en la IDCG recesiva ligada al cromosoma X, el timo contiene lóbulos de células epiteliales indiferenciadas parecidas al timo fetal. En todos los casos los demás tejidos linfoides son también hipoplásicos, con importante depleción de las áreas correspondientes a las células T. En la actualidad el tratamiento es el trasplante de médula ósea, a medida que se conozcan los defectos genéticos, podrán intentarse tratamientos génicos más específicos.

- **Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich):** Se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X que se caracteriza por trombocitopenia, eccema y una importante tendencia al desarrollo de infecciones de repetición, que provocan la muerte precoz del paciente.

IV- Deficiencias genéticas del sistema del complemento: Los diversos componentes del sistema del complemento desempeñan un papel importante en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Son defectos en las proteínas del complemento. Más frecuentes de C2 (C1[C1q, r o s], C2 o C4) -Lupus Eritematoso Sistémico.

- Los componentes del complemento C5, 6, 7, 8, 9 son necesarios para la unión del complejo de ataque de membrana que intervienen en la lisis de los microorganismos, cuando hay déficit de estos componentes, aumenta la sensibilidad a las infecciones recidivantes por *Neisserias* (gonococos y meningococos).
- El déficit del componente C3 se manifiesta con infecciones por bacterias piógenas graves y recidivantes y mayor incidencia de glomerulonefritis mediada por complejos inmunitarios.

V- Defectos en la fagocitosis: EGC, neutropenias congénitas.

Inmunodeficiencias secundarias o adquiridas

Pueden ser:

- Secundarias a otros procesos patológicos.
 - Malnutrición, neoplasias, infecciones.
 - Malnutrición. Déficit proteico-energético. Afecta maduración y función de células del sistema inmune.
 - Neoplasias. Metastásicas y leucemias en médula ósea interfiere con el crecimiento y desarrollo de linfocitos normales. Producción de sustancias que interfieren con el desarrollo y función linfocitaria (TGFp).
 - Infecciones. HIV, TB, infecciones virales.
- Inmunodeficiencias Iatrogénicas.
- Inmunosupresoras contra rechazo trasplantes, cáncer, enfermedades inflamatorias.
- Radiaciones.

SIDA

El SIDA fue por primera vez descrito a principios de la década del 1980 (1981-1983); caracterizada por inmunosupresión profunda con diversas características clínicas que incluyen infecciones oportunistas, neoplasias y degeneración del sistema nervioso central. Tiene su causa en la infección por el HIV.

HIV: Retrovirus con 2 tipos de HIV (1 y 2), que difieren en su estructura genómica y antigenicidad mas ambos causan síndromes clínicos similares:

- HIV 1. Más frecuente en Estados Unidos de América.
- HIV 2. Más común en África Occidental.

Patogenia: HIV infecta a células que expresan la molécula CD4 (células T CD4+TH), macrófagos, monocitos y células dendríticas de Langerhans.

La infección ocurre cuando partículas en sangre, semen u otros fluidos del cuerpo de un individuo infectado se unen a células de otro individuo. Dos glucoproteínas de la envoltura viral son críticas para la infección (glucoproteína 120 y glucoproteína 41). Primero ocurre la unión de alta afinidad de gp120 a Cd4 en la superficie de la célula T o monocito-macrófago y posteriormente entran a la célula por fusión directa de la membrana viral con la membrana celular del hospedero, proceso facilitado por las moléculas gp41 de la superficie viral. También juega papel importante los correceptores de quimiocinas cxcR4 y ccR5 del hospedero. Se libera el ARN viral y por acción de la enzima reverso transcriptasa viral este ARN se convierte en ADN con integración anticuerpo ADN celular.

La infección da como resultado final afectación funcional del sistema inmunitario específico y de los mecanismos de defensa natural.

Debido a que las células T4 CD4+ son esenciales para la respuesta inmunitaria humoral y celular (mediada por células) a varios microbios, la pérdida de estos linfocitos es una razón muy importante de porqué los pacientes SIDA son extremadamente susceptibles a muchas infecciones.

Efectos citopáticos directos de HIV sobre células infectadas:

1. El proceso de producción viral con expresión de gp41 en la membrana plasmática y la salida de partículas virales da lugar a aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática e influxo de cantidades letales de calcio++ o lisis osmótica de las células.
2. Las membranas plasmáticas de las células infectadas se unen con células T CD4+ no infectadas por virtud de interacciones 4-gp120, dando lugar a la formación de células gigantes multinucleadas o sincitios (puede ser letal para todas las células involucradas).
3. El ADN viral no integrado en el citoplasma de las células infectadas o grandes cantidades de ARN viral no funcional pueden ser tóxicos para las células infectadas.
4. La producción viral puede interferir con la síntesis y expresión proteica celular dando lugar a muerte celular. La unión intracelular de gp120 a CD4 nuevamente sintetizada (intracelular) puede tener efectos tóxicos.

5. HIV puede estimular señales que dan lugar a apoptosis.

- Las células T CD4+ también pueden ser eliminadas como resultado de la respuesta inmune del hospedero a la infección por HIV (x ADCC o x CTL).
- Los macrófagos son infectados y no eliminados por el virus; constituyen probablemente un reservorio importante para el virus. Debido a la complejidad biológica del HIV, las manifestaciones clínicas de la infección son variables. Aunque la infección inicial puede ocurrir sin síntomas acompañantes, muchos pacientes experimentan un síndrome HIV agudo de 2 a 6 semanas de la exposición al virus. El síndrome se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta con faringitis, linfadenopatía generalizada y rashes. (ningún aspecto de esta enfermedad aguda es diagnóstico específico para la infección por HIV).

Durante este período el virus está replicándose intensamente y es detectado en sangre y líquido cefalorraquídeo. Después de esta fase inicial comienza una fase clínicamente latente, la que puede durar hasta más de 10 años.

Hay progresión de la enfermedad fundamentalmente en tejidos linfoides con aumento de los linfocitos T CD4+, macrófagos y CFD infectados. El sistema inmune se mantiene competente para rechazar la mayoría de las infecciones.

Un heterogéneo subgrupo de pacientes desarrolla el complejo relacionado al SIDA (fiebre persistente, sudores nocturnos, pérdida de peso, diarreas, condiciones inflamatorias de la piel y linfadenopatía generalizada).

El diagnóstico de SIDA puede hacerse basado en la combinación de evidencia por:

- Laboratorio de infección (Test HIV +, Elisa, por conteo CD4, CD4/CD8).
- La presencia de muchas posibles combinaciones de infecciones oportunistas, neoplasias, caquexia (síndrome de desgaste HIV) y degeneración del SNC (encefalopatía SIDA).

Infecciones: Pueden comprometer la vida, normalmente no ocurren en organismos inmunocompetentes:

- **Pneumocystis, Carinii, Hongo oportunista** (neumopatía aguda inflamatoria es la infección más común, 50 % de los pacientes, es causa frecuente de muerte).
- **Protozoos:** Neumocitosis (neumonía o infección diseminada), *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*.
- **Bacterias:** *Micobacterias* (*M. Avium*, *M. Kansasi*), *Nocardia*, *Salmonela*.
- **Otros Hongos:** *Cándida*, *Cryptococcus Neoformans*, *Coccidioides Inmitis*, *Histoplasma Capsulatum*.
- **Virus:** Citomegalovirus, Herpes Simple, Varicela Zoster, EBV.

Síndrome de desgaste SIDA: Pérdida progresiva de peso y diarrea.

Neoplasias:

- Sarcoma de Kaposi (30 % de los pacientes).
- Linfoma de Burkitt.
- Linfomas primarios del SNC.

Encefalopatía SIDA o demencia SIDA: El cerebro es un sitio importante de infección por HIV y el 66 % sufre de esa demencia caracterizada por pérdida progresiva de la memoria y otros trastornos neuropsiquiátricos inespecíficos (Fig. 65).

¿Infección directa de neuronas y endotelio cerebro-vascular? ¿Infección de macrófagos que secretan IL tóxicas para neuronas?

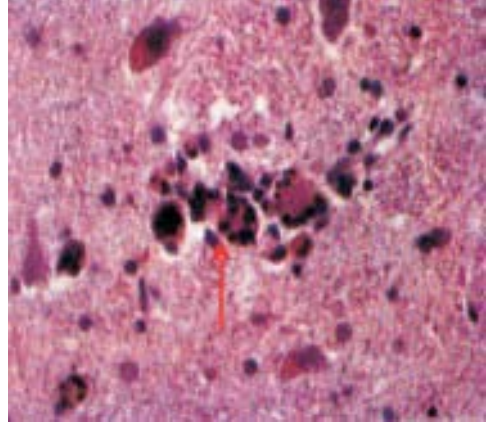


Fig. 65. Infección por el VIH con formación de células gigantes en el encéfalo.

Transmisión HIV. Epidemiología SIDA:

1. Contacto sexual íntimo.
2. Inoculación de sangre o derivados sanguíneos infectados. Drogas endovenosas.
3. Transmisión madre a hijo (intraútero, durante el nacimiento o por lactancia materna).

Sistemas mayor y menor de histocompatibilidad

Concepto: El MHC es un locus genético muy polimórfico, cuyos productos están expresados sobre la superficie de una gran variedad de células, las glucoproteínas producto de estos genes polimórficos presentan pépticos antigénicos para su reconocimiento por los linfocitos T.

MHC en humanos HLA: Si HLA se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, se divide en 3 regiones que contiene a los locus I-II-III, los cuales codifican para glucoproteínas del MHC clase I y MHC clase II; el locus III codifica para moléculas que no cumplen con la función de presentación antigénica, a las cuales se les denominó sistema menor de histocompatibilidad (c2, c4, factor B, TNF).

Las moléculas de clase I se localizan en todas las células nucleadas del organismo. Las moléculas de clase II, en linfocitos B, monocitos-macrófagos.

Algunos elementos sobre tolerancia inmunológica: A un estado de no respuesta inmunológica que es específico y que se produce como consecuencia del contacto previo entre una sustancia normalmente inmunogénica y el sistema inmune del individuo, en ciertas situaciones especiales como: Toda respuesta inmune, la tolerancia tiene las carac-

terísticas de ser específica y poseer memoria (recuerda el contacto que lo hizo tolerante). Hay mecanismos de inducción de tolerancias centrales y periféricos.

Trasplante de tejidos, órganos o células y rechazo al injerto

El MHC fue identificado originalmente por su papel en el rechazo de trasplantes, cuando se injertan tejidos de un individuo a otro de la misma especie, la presencia de alelos idénticos o diferentes en los productos codificados por el MHC, determina la sobrevida del injerto.

El trasplante es el proceso de paso, método terapéutico de paso de células, tejidos u órganos (llamado un trasplante) desde un individuo y lugar a un individuo usualmente diferente. El individuo que provee el trasplante es referido como donante y el individuo que recibe el trasplante receptor u hospederero.

Tipos de trasplante

Trasplante autólogo o autotrasplante: Cuando el trasplante procede de un individuo, para él mismo individuo.

Trasplante singénico o sintrasplante: Cuando el trasplante se realiza entre dos individuos, genéticamente idénticos.

Trasplante alogénico o alotrasplante: Cuando el trasplante se realiza entre dos individuos, genéticamente diferentes de la misma especie.

Trasplante xenogénico o xenotrasplante: Cuando el trasplante se realiza entre individuos de especies diferentes.

Reacción de rechazo al injerto

Se define como el conjunto de fenómenos que se observan en el receptor y tejido trasplantado cuando entre ellos existe disparidad genética, y que conducen a la destrucción y eliminación del tejido trasplantado.

Clasificación de rechazo sobre la base de histopatología. Ejemplo, el trasplante renal:

1. Rechazo hiperagudo.
2. Rechazo agudo.
3. Rechazo crónico.

Rechazo hiperagudo: Es caracterizado por una rápida oclusión trombótica de la vasculatura del trasplante, que comienza unos minutos después que los vasos sanguíneos del hospederero son anastomosados a los vasos del trasplante. El rechazo hiperagudo es mediado por anticuerpos pre-existentes que se unen al endotelio y activan el complemento. Los anticuerpos y complemento inducen un número de cambios en el endotelio del trasplante que sufre daño isquémico irreversible. Es mediado por anticuerpos IgM que reconocen antígenos de grupos sanguíneos del sistema ABO y también por anticuerpos

IgG que reconocen aloantígenos proteicos como moléculas MHC extrañas. Anticuerpos IgM contra ABO son anticuerpos “naturales” que se cree aparecen como respuesta a antígenos de carbohidratos, expresados por bacterias que colonizan el intestino. Anticuerpos IgG contra MHC extraños aparecen como resultado de exposición primaria a aloantígenos a través de transfusiones, trasplante previo o múltiples embarazos (Fig. 66).

Histológicamente. Se producen lesiones vasculares necrosantes agudas, con trombosis vasculares; afecta más al riñón, en los glomérulos ocurre primariamente al desarrollo de inflamación, microtrombosis de fibrina de capilares glomerulares y tubulares, engrosamiento de la membrana basal y del mesangio. Hay necrosis isquémica de las células tubulares renales, edema del tejido intersticial e infiltrado inflamatorio a neutrófilos, linfocitos, plasmocitos y macrófagos. Con frecuencia se observa en las arterias de grueso calibre del injerto, acúmulos de lipófagos en la íntima con el aspecto de una aterosclerosis.



Fig. 66a. Rechazo Hiperagudo. Caracterizado por Lesiones vasculares trombósantes.

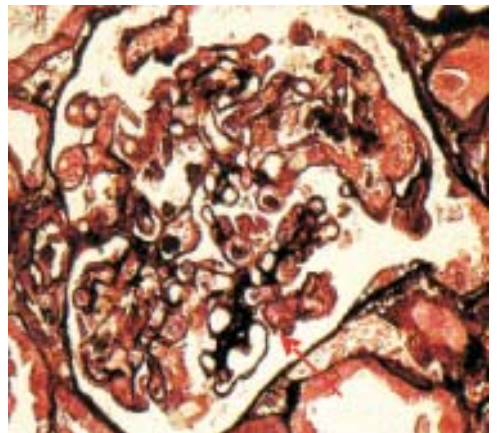


Fig. 66b. Rechazo Hiperagudo. Microtrombosis de los capilares renales.

Rechazo vascular agudo: Es caracterizado por necrosis de células individuales de los vasos sanguíneos del trasplante. El patrón histológico es una vasculitis más característica que la oclusión trombótica, vista en el rechazo hiperagudo (Fig. 67).

El rechazo vascular agudo es frecuentemente de las células endoteliales (MHC) e involucra la activación del complemento. En adición, las células T constituyen al daño vascular, al responder a aloantígenos presentes sobre células endoteliales vasculares, dando lugar a lisis directa de estas células o a la producción de citocinas que reclutan y activan células inflamatorias causando necrosis endotelial.

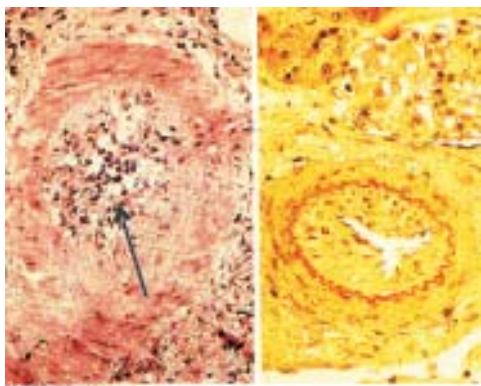


Fig. 67. Rechazo vascular agudo. Necrosis de células endoteliales con infiltrado de linfocitos y neutrófilos.

El rechazo agudo es caracterizado por necrosis de células parenquimatosas y son usualmente acompañadas por infiltrados de linfocitos y macrófagos. Estos leucocitos infiltrantes son responsables de la lisis de células parenquimatosas del trasplante (Fig. 68).

En el rechazo celular agudo influyen diferentes mecanismos efectores, que son:

- Lisis mediada por CTLs (más importante).
- Lisis mediada por macrófagos activados (como en hipersensibilidad tipo IV).
- Lisis mediada por células NIC.

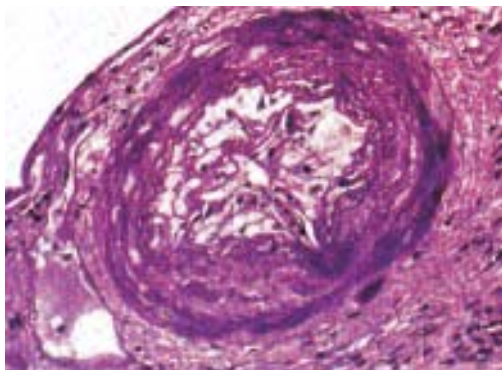


Fig. 68. Rechazo Agudo. Lesión de vaso renal en un aloinjerto pared arterial engrosada, luz ocupada por fibroblastos proliferantes y macrófagos espumosos.

Rechazo crónico: Es caracterizado por fibrosis con pérdida de estructura normal del órgano; al igual que el agudo puede ser controlado mediante el tratamiento inmunosupresor. En el trasplante renal, desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan una elevación de la creatinina sérica en un período entre 4 a 6 meses.

La patogenia de ese tipo de rechazo es menos entendida que la del rechazo agudo:

- a) La fibrosis del rechazo crónico puede representar una curación de la lesión debida a la necrosis celular de un rechazo agudo.
- b) El rechazo crónico representa una forma de hipersensibilidad tipo IV crónica, en la cual macrófagos activados secretan factores de crecimiento de células mesenquimatosas como PDGF.
- c) El rechazo crónico es una respuesta a isquemia crónica por daño a vasos sanguíneos. Hay una oclusión vascular que es debida a proliferación de las células musculares lisas de la íntima, la cual puede representar una forma especializada hipersensibilidad tipo IV, en la cual linfocitos activados por aloantígenos, en las paredes de los vasos sanguíneos, estimulan a los macrófagos a secretar factores de crecimiento de la célula muscular lisa (arteriosclerosis del trasplante).

Los cambios histológicos más importantes son en los vasos sanguíneos con fibrosis intersticial y atrofia, y pérdida de las células del parénquima. Las alteraciones vasculares consisten en una densa fibrosis de la íntima, principalmente de las arterias corticales, esta lesión es probable que sea el estadio final de la arteritis proliferativa, se traduce en isquemia renal con la consiguiente pérdida de glomérulos, fibrosis intersticial y atrofia tubular con retracción del parénquima renal. Además, se observa un infiltrado inflamatorio intersticial con abundantes células plasmáticas y eosinófilos.

Importancia médica de este proceso

La reacción de rechazo es de gran importancia médica al impedir que el órgano trasplantado sea aceptado por el receptor y funcione adecuadamente. ¿Qué se puede lograr al realizar trasplante en individuos iguales genéticamente o parecidos, o con el uso de inmunosupresores?

Los trasplantes de córnea permanecen viables sin necesidad de tratamiento inmunosupresor. Debido a su carácter avascular, la córnea no sensibiliza al receptor, al igual que los trasplantes de cartílago. Ambos en general son exitosos.

Se han trasplantado miles de riñones en el mundo y, con el mejor manejo de los pacientes, hay un alto porcentaje de supervivencia.

Los receptores que comparten tres, cuatro o más de los antígenos de los locus A y B con el donante, tiene un mayor porcentaje de supervivencia del riñón trasplantado, sobre todo si ellos han sido previamente transfundidos con sangre.

Alrededor de un 40-50 % de los pacientes trasplantados de corazón sobreviven un año. Los resultados no han sido tan buenos como con el trasplante de riñón. Los trasplantes de hígado han tenido un resultado similar a los de corazón.

Algunas inmunodeficiencias primarias, así como algunas formas de anemia, han sido beneficiadas con trasplantes de médula ósea. En estos casos, para obtener éxito con el trasplante se necesita de donantes altamente compatibles para evitar las reacciones del trasplante contra el receptor.

Preguntas de retroalimentación

1. ¿Diga cómo se clasifica la respuesta inmune y cuáles son las características de cada una de ellas?
2. Explique cómo las células T pueden reconocer un antígeno específico.
3. Diga cuáles son los órganos centrales y periféricos del sistema. ¿Cuáles son las funciones de éstos?
4. ¿Cuáles son los eventos que se producen en el organismo al ponerse en contacto con un inmunógeno?
5. Explique en qué consiste la respuesta inmune secundaria.
6. ¿Cuáles son las teorías sobre la respuesta inmune?
7. ¿Cómo se clasifica la hipersensibilidad? Ponga ejemplos de enfermedades que pertenecen a cada uno de sus tipos.
8. ¿En qué consiste el asma bronquial?
9. A qué tipo de hipersensibilidad pertenece la reacción de Arthus y cuáles son sus características
10. Explique en qué consiste la reacción a la tuberculina y a qué tipo de hipersensibilidad pertenece este proceso.
11. Diga el concepto de enfermedades autoinmunes y cómo se clasifican.
12. Sobre la tiroiditis de Hashimoto. Exprese su definición y aspectos morfológicos.
13. Sobre el Lupus Eritematoso Sistémico. Diga: Tipo de enfermedad y alteraciones morfológicas fundamentales que se producen en este proceso.
14. Mencione la clasificación de las inmunodeficiencias y las características generales de estos procesos.
15. El SIDA es una inmunodeficiencia adquirida secundaria a la infección por el VIH. ¿Cómo usted pudiera contribuir a la disminución de la propagación de esta terrible enfermedad?
16. ¿Cómo se clasifican las reacciones de rechazo? Mencione las principales características de cada una de ellas.

Tema 5

Trastornos circulatorios

Contenidos

- 5.1. Trastornos por variaciones en el paso de sustancias a través de la pared vascular. Edema. Definición. Formas. Edema generalizado. Edema localizado. Variedades de edema localizado. Etiopatogenia. Aspecto morfológico. Importancia funcional del edema. Evolución del edema. Hiperemia. Definición. Formas. Hiperemia activa. Hiperemia generalizada. Hiperemia localizada. Etiopatogenia. Aspecto morfológico y evolución de la hiperemia. Hemorragia. Definición. Tipos de hemorragia. Etiopatogenia de los diferentes tipos de hemorragia. Importancia funcional y efectos locales y generales. Evolución de las hemorragias.
- 5.2. Aterosclerosis. Definición. Clasificación. Ateromatosis: Definición. Tipos de lesión ateromatosa. Patogenia. Aspecto morfológico. Trastornos funcionales. Significación clínica. Evolución de la aterosclerosis.
- 5.3. Trastornos por obstrucción de la luz vascular. Trombosis. Definición. Etiopatogenia. Cambios en la pared vascular, en el flujo y la composición de la sangre. Aspecto morfológico. Evolución del trombo. Embolia. Definición. Tipos. Embolia pulmonar. Etiopatogenia. Aspecto morfológico. Trastornos funcionales. Evolución. Embolia sistémica o de la gran circulación. Etiopatogenia. Aspecto morfológico. Trastornos funcionales. Otros tipos de embolias. Embolia grasosa. Embolia aérea o gaseosa. Embolia de líquido amniótico.
- 5.4. Trastornos como consecuencias del proceso obstructivo de la luz vascular. Isquemia. Definición. Tipos de isquemia según su intensidad y duración. Etiopatogenia. Factores que modifican la gravedad de la isquemia. Infarto. Definición. Tipos de infarto. Etiopatogenia. Aspecto morfológico. Trastornos funcionales. Evolución. Importancia del trabajo de enfermería en la evolución y tratamiento del infarto en la práctica médica.
- 5.5. Trastornos circulatorios generales. Trombosis de la microcirculación (CID). Definición. Etiopatogenia. Aspectos morfológicos. Trastornos funcionales. Evolución de la CID. Shock. Definición. Etiopatogenia. Tipos. Shock hipovolémico. Cardiogénico. Séptico. Anafiláctico. Aspectos morfológicos esenciales y trastornos funcionales. Evolución del shock. Daño multivisceral (DMV): Definición. Consideraciones generales.

Objetivos

- 5.1. Definir y clasificar los trastornos circulatorios.
- 5.2. Identificar los cambios morfológicos y funcionales de los diferentes trastornos circulatorios locales y generales, así como las posibilidades evolutivas de estos procesos.
- 5.3. Identificar y clasificar la aterosclerosis, explicar sus mecanismos etiopatogénicos, describir las alteraciones morfológicas, así como su significación clínica.
- 5.4. Explicar la importancia de los trastornos circulatorios como causa y como complicaciones de diversas enfermedades y su importancia en la práctica de los procedimientos de enfermería.

Trastornos por variaciones en el paso de sustancias a través de la pared vascular

Edema

El edema es la acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial de los tejidos o en las cavidades corporales del organismo.

Formas:

1. Localizado. En una zona determinada; ejemplo. Miembros inferiores. Cavidades corporales. Pericárdio, hidropericardio. Pleural. Hidrotórax. Abdominal. Ascitis.
2. Generalizado o en anasarca. Es un edema intenso y generalizado con gran hinchazón del tejido subcutáneo, afecta preferentemente la cara, miembros inferiores, tórax. Se observa fundamentalmente en el síndrome nefrótico, siendo entre otras causas, las más frecuentes glomerulonefritis membranosa en el adulto. Nefrosis lipóide en los niños.

Etiopatogenia. Trastornos generales:

- a) Aumento de la presión hidrostática de la sangre. Se observa, sobre todo, en la insuficiencia cardíaca congestiva con afectación funcional del ventrículo derecho; en la insuficiencia cardíaca izquierda congestiva, el aumento de la presión hidrostática en las venas es un aspecto importante, este se asocia a disminución del gasto cardíaco con hipo perfusión renal, lo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciendo retención de sodio y agua por los riñones; esto aumenta el volumen intra vascular y, por tanto, eleva el gasto cardíaco, pero si el fallo cardíaco es incapaz de elevar el gasto, la única consecuencia de esa sobrecarga es el aumento de la presión venosa con empeoramiento del edema, por lo que es necesario la restricción de sal y el empleo de diuréticos y antagonistas de la aldosterona como tratamiento en el edema de la insuficiencia cardíaca congestiva, así como en el edema generalizado de otras muchas causas.
- b) Disminución de la presión osmótica del plasma. El descenso de la presión osmótica del plasma puede deberse a una pérdida excesiva o menor síntesis de albúmina, la proteína sérica con mayor responsabilidad en mantener la presión coloidosmótica; una causa importante de pérdida de albúmina es el síndrome nefrótico, caracterizado por la mayor permeabilidad de los capilares glomerulares y edema generalizado o en anasarca, además se observa en las hepatopatías difusas como la cirrosis hepática y en la malnutrición proteica. La disminución de la presión osmótica del plasma produce desplazamiento de los líquidos hacia el tejido intersticial con disminución del volumen del plasma. Al igual que en la insuficiencia cardíaca congestiva, el edema desecandado por la hipoproteinemia se acentúa por la retención de sal y agua.
- c) Retención de sodio y agua. La retención de sodio y agua son factores que favorecen a algunas formas de edema, sin embargo, también puede ser una causa primaria de

edema, el aumento de la tensión osmótica del líquido intersticial. Hiperaldosteronismo primario.

Trastornos locales:

- a) Aumento de la presión hidrostática de la sangre. Puede deberse a disminución del drenaje venoso (obstrucción venosa). Por ejemplo, la trombosis venosa profunda de miembros inferiores produce edema circunscrito a la pierna afectada.
- b) Aumento de la permeabilidad vascular (urticaria, edema angioneurótico).
- c) Obstrucción linfática. La reducción del drenaje linfático y el linfedema consiguiente suele ser localizado, la obstrucción puede ser de origen inflamatorio o neoplásico. Es frecuente que la filariasis produzca una obstrucción parasitaria con fibrosis masiva de los vasos y ganglios linfáticos de la región inguinal, lo que puede producir edema en los genitales externos y miembros inferiores tan intenso que se llama elefantiasis. El cáncer de mama se trata con vaciamiento de ganglios linfáticos de la axila, además de tratamiento con radiaciones. La resección de los vasos linfáticos, las cicatrices resultantes de la cirugía y las radiaciones pueden producir intenso edema del brazo.

Aspectos morfológicos: El edema es más fácil de reconocer a simple vista. Microscópicamente, el líquido de edema suele manifestarse por una hinchazón celular sutil, acompañada de separación de los elementos de la matriz extracelular, puede aparecer en cualquier órgano o tejido, pero es más frecuente en el tejido subcutáneo, los pulmones y el cerebro.

El edema subcutáneo: Puede distribuirse de forma distinta según su origen. Puede ser difuso o relativamente más intenso en los lugares expuestos a presión hidrostática máxima, en tal caso la distribución del edema suele depender de la gravedad y se denomina edema declive. El edema de las partes declives en bipedestación afecta las piernas y en caso de encamamiento la región sacra es un signo destacado de insuficiencia cardíaca congestiva, fundamentalmente ventricular derecho, por eso se le conoce como edema cardíaco.

El edema secundario a insuficiencia renal o al síndrome nefrótico es generalmente más intenso que el cardíaco, y afecta a todas las partes del cuerpo por igual, al inicio puede manifestarse en los tejidos con una matriz conjuntiva laxa, como los párpados, produciendo el edema periorbitario. Posteriormente, se afectan todas las partes del cuerpo y al oprimir con el dedo el tejido subcutáneo edematoso, se desplaza el líquido intersticial y queda una depresión que conserva la forma del dedo y se llama fóvea, es un edema de fácil godet.

Edema pulmonar: Se observa, sobre todo, en la insuficiencia cardíaca izquierda, también aparece en los trastornos renales, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, infecciones pulmonares y en las reacciones de hipersensibilidad.

Los pulmones pesan dos a tres veces más que lo normal y los cortes muestran un líquido espumoso teñido de sangre (Fig. 69).

Histología: Precipitado intersticial granuloso, acidófilo que separa los elementos celulares y las fibras del tejido.

Donde puede producir mayores consecuencias es en el encéfalo y pulmón, con severos trastornos de la función lo que puede provocar la muerte del paciente.

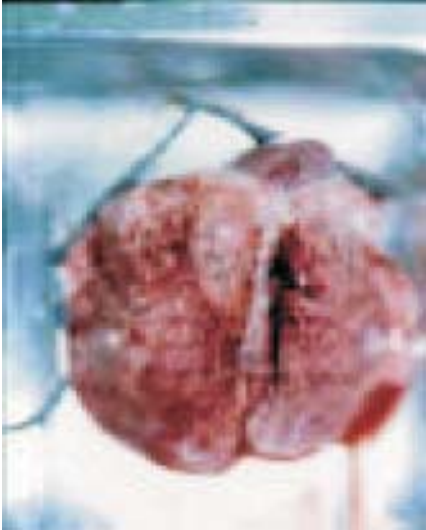


Fig. 69a. Edema pulmonar. Pulmones aumentados de tamaño y peso.

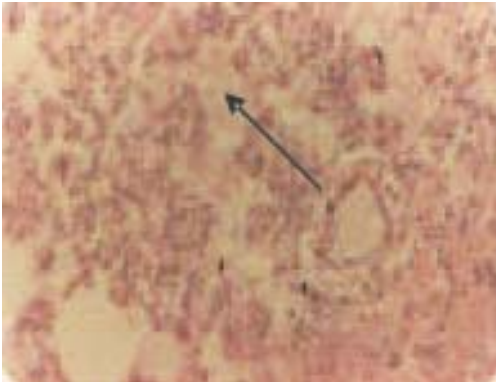


Fig. 69b. Edema pulmonar. Precipitado acidófilo en espacios alveolares.

Importancia funcional: Las consecuencias del edema son variables: Pueden provocar desde una simple molestia hasta la muerte. El edema subcutáneo de la insuficiencia cardíaca o renal, es importante por ser un signo de enfermedad subyacente, aunque cuando es intenso puede retrasar la curación de las heridas. El edema pulmonar puede causar la muerte por dificultad de la función ventilatoria normal. El líquido no sólo se acumula alrededor de los capilares de los tabiques alveolares, sino que ocupa los espacios alveolares, lo que facilita la infección bacteriana. El edema cerebral es grave y puede causar la muerte rápidamente, puede producir una hipertensión endocraneana con hernia a través del agujero occipital, apareciendo lesiones de los centros bulbares que provocan la muerte.

Hiperemia y congestión

Se denomina así al aumento local del volumen de sangre en un tejido determinado. La hiperemia es un proceso activo, por aumento del riego sanguíneo tisular que sigue a una dilatación arteriolar, como se observa durante el ejercicio con enrojecimiento del tejido, debido a ingurgitación con sangre oxigenada. La congestión es un proceso pasivo consecutivo al escaso vaciamiento de la sangre tisular. Puede ser generalizada como en la insuficiencia cardíaca, o localizada como consecuencia de una obstrucción venosa aislada. El tejido presenta un color azulado (cianosis), especialmente cuando se acumula hemoglobina reducida en los tejidos afectados.

La congestión de los lechos capilares está íntimamente ligada a la aparición de edema, por lo que la congestión y el edema suelen observarse conjuntamente.

En la congestión de larga duración, llamada congestión pasiva crónica, el estancamiento de la sangre poco oxigenada produce hipoxia crónica, que puede conducir a la degeneración o la muerte de las células parenquimatosas, acompañada a veces de cicatrices microscópicas.

Tipos:

- Activa. Fisiológica por el ejercicio, enfermedad o estados inflamatorios. Estados nerviosos. Por ejemplo, rubor de la cara.
- Pasiva. Insuficiencia cardíaca generalizada. Ventrículo izquierdo (antero grada): Pulmón de estasis pasivo crónico. Ventrículo derecho (retrógrada). Congestión venosa en todo el circuito de la gran circulación, afecta fundamentalmente al hígado.

Aspectos morfológicos

Congestión pulmonar aguda: Se caracteriza por unos capilares alveolares ingurgitados con sangre, puede haber edema de los tabiques alveolares, focos de hemorragia intraalveolar o ambas cosas.

Congestión pulmonar crónica: Pulmón de estasis pasivo crónico. Induración parda pulmonar (Fig. 70).

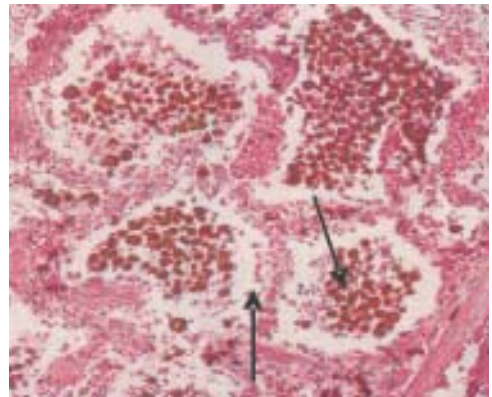


Fig. 70. Congestión pasiva crónica pulmonar. Tabiques engrosados y fibrosos y macrófagos cargados hemosiderina.

Microscópicamente: Dilatación de los capilares con dilataciones aneurismáticas de la pared en las que se pueden producir pequeñas rupturas con micro hemorragias, con el tiempo se produce engrosamiento, cicatrización o fibrosis de los tabiques alveolares con macrófagos cargados de hemosiderina en los espacios alveolares (células de insuficiencia cardíaca).

En la congestión hepática aguda, la vena central y los sinusoides hepáticos están distendidos por la sangre, e incluso puede haber degeneración central de los hepatocitos.

En la congestión pasiva crónica del hígado, las regiones centrolobulillares presentan macroscópicamente una coloración parda rojiza y un aspecto algo deprimido (debido a la pérdida de células), destacando frente a las zonas circundantes del hígado no congestivo y de color bronceado (hígado en nuez moscada).

Microscópicamente hay signos de necrosis centrolobulillar con pérdida de hepatocitos y hemorragia, además de macrófagos cargados de hemosiderina. En la congestión hepática intensa y prolongada puede haber fibrosis hepática visible que es la mal llamada cirrosis cardíaca o esclerosis cardíaca (Fig. 71).

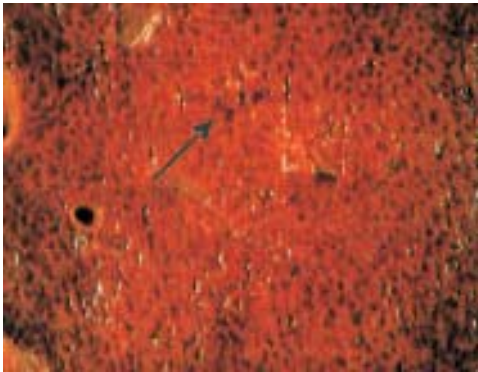


Fig. 71a. Macro hígado de éstasis pasivo crónico. “en nuez moscada”. Necrosis hemorrágica centrolobulillar.

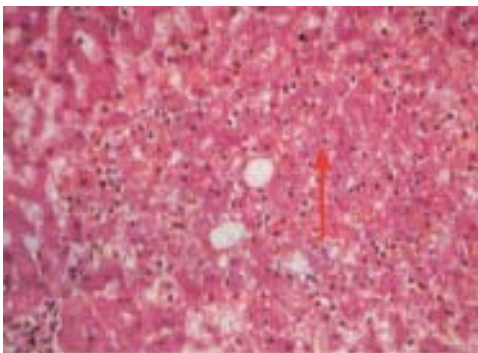


Fig. 71b. Micro. Necrosis centrolobulillar con hepatocitos en degeneración, hemorragia e inflamación.

Evolución de la hiperemia: La congestión de los lechos capilares está íntimamente ligada a la aparición del edema, por lo que la congestión y el edema suelen observarse conjuntamente. En la congestión pasiva crónica el estancamiento de la sangre produce hipoxia crónica, degeneración o la muerte de las células parenquimatosas, acompañada a veces de cicatrices microscópicas.

Hemorragia

Es la salida de sangre del interior de los vasos hacia los tejidos, cavidades o el exterior del organismo producida por una rotura vascular, es decir es la extravasación de la sangre producida por una rotura vascular.

Tipos.

- **Petequias.** Hemorragia puntiforme o minúsculas de 1 a 2 mm observadas en la piel, mucosas y superficies serosas. Se acompañan normalmente de aumento local de la presión intravascular, de cifras bajas de plaquetas (trombocitopenia), de una función plaquetaria defectuosa (como en la hiperazoemia) o de déficit de los factores de la coagulación (Fig. 72).

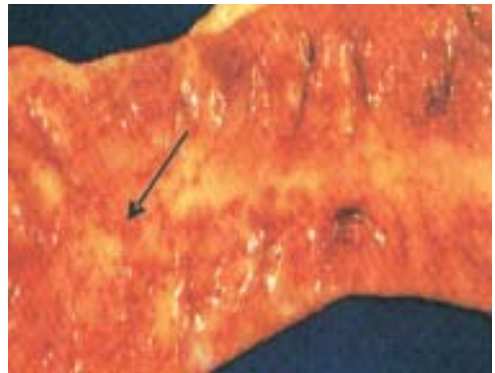


Fig. 72. Petequias. Hemorragias puntiformes de la mucosa del colón.

- **Púrpura.** Las hemorragias algo mayores de 3 mm, aproximadamente de 1 cm. Pueden asociarse a los mismos procesos patológicos citados, así como a los traumatismos, inflamaciones locales de los vasos (vasculitis) o a fragilidad vascular exagerada.
- **Equimosis.** Son hematomas subcutáneos que miden por encima de 1 a 2 cm, pueden aparecer después de un traumatismo, pero cualquiera de los procesos citados puede exagerarlos, los eritrocitos se destruyen y son fagocitados por macrófagos; seguidamente la hemoglobina de color rojo azulado se convierte en bilirrubina de color azul verdoso y finalmente en hemosiderina de color castaño dorado, dando lugar a los característicos cambios de color de estas lesiones.
- **Hematoma.** Acumulación de sangre dentro de los tejidos con producción de coágulo. Esta colección puede observarse en diferentes órganos como hígado, riñón, cerebro, bazo, retroperitoneal (Fig. 73).



Fig. 73. Hemorragia intracerebral. Se observa la acumulación de sangre coagulada.

- Hemotórax. Acumulación de sangre en la cavidad pleural, se puede producir por infiltración neoplásica de la pared de un vaso importante.
- Hemoperitoneo. Acumulación de sangre en la cavidad abdominal. Se puede observar por rotura de un aneurisma de aorta abdominal, ruptura esplénica, hepática.
- Hemopericardio. Acumulación de sangre en la cavidad pericárdica. Se puede ver por la rotura de la pared miocárdica en el infarto agudo del miocardio.

Importancia funcional: La importancia clínica de las hemorragias depende de la cantidad y la velocidad con que se pierde la sangre. Las pérdidas rápidas por encima del 20 % pueden provocar un shock hemorrágico (hipovolémico).

La importancia funcional de la hemorragia depende del lugar donde se ha producido el sangramiento y la cuantía del mismo. Ejemplo: Pequeñas colecciones de sangre en el cerebro pueden provocar la muerte en el paciente, sin embargo, cuando son en otros sitios, por ejemplo, en el tejido subcutáneo o cuando se repone el volumen sanguíneo no ocurre esto. Por lo tanto, la evolución favorable o no, depende de la cuantía del sangramiento, la localización del mismo y la rapidez con que se tomen las medidas terapéuticas.

Aterosclerosis

Significa, literalmente, endurecimiento de las arterias; es un término genérico que engloba tres clases de enfermedades vasculares, que tienen en común el engrosamiento y la pérdida de la elasticidad de las paredes vasculares.

Clasificación:

- Aterosclerosis denominada también ateromatosis. Es la forma más frecuente, caracterizada por la formación de placas fibrosa en la íntima, que a menudo tienen un núcleo central rico en lípidos, dispuesto en grumos (Fig. 74).
- La esclerosis calcificada de la túnica media de Mönckeberg. Depósito de calcio en las arterias musculares de mediano calibre, sobre todo en personas mayores de 50 años. Estas calcificaciones a veces se osifican, forman anillos transversales discretos y se

perciben como nódulos en la palpación. Estas no estrechan la luz, a veces estas arterias pueden presentar también aterosclerosis (Fig. 75).

- La arteriolosclerosis. Tiene dos formas anatómicas: hialina e hiperplásica, engruesan las paredes vasculares y estrechan la luz, pudiendo provocar distalmente lesiones isquémicas. Esta se asocia a hipertensión arterial y diabetes mellitus (Fig. 76).

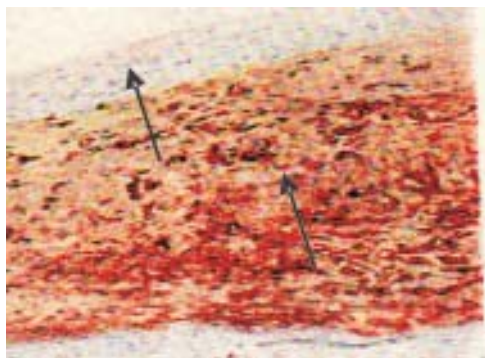


Fig. 74. Aterosclerosis aórtica. Grasa de color rojo con cubierta de tejido fibroso.

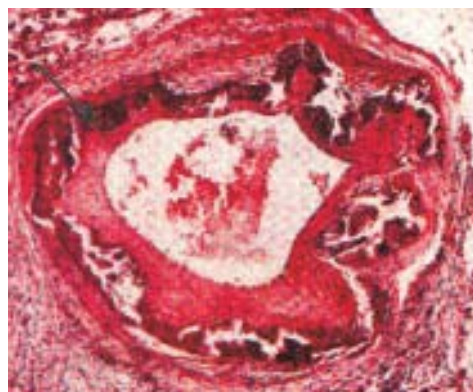


Fig. 75. Esclerosis calcificada de la túnica media Mönkeberg. Calcificación concéntrica de la túnica media.

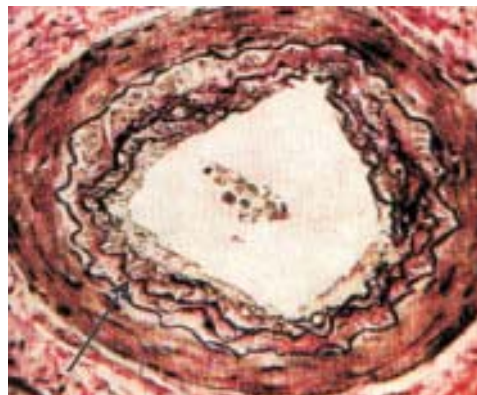


Fig. 76. Arteriolosclerosis hiperplásica de riñón. Engrosamiento concéntrico de las túnicas íntima y media.

Ateromatosis: Son lesiones de la íntima, llamadas ateromas o placas fibroadiposas, que afectan, fundamentalmente, los vasos de grueso calibre; estas lesiones son causa frecuente de obstrucción vascular con isquemia e infarto, sobre todo, en corazón y cerebro.

Patogenia: Se han destacado dos hipótesis para explicar la aterogénesis. Una plantea la proliferación celular de la íntima, en respuesta al paso de las proteínas y lípidos del plasma desde la sangre al interior de la pared arterial, y la otra defiende que la organización y el crecimiento repetido de los trombos provocaban la formación de placas. La opinión contemporánea sobre la patogenia de la aterosclerosis acepta elementos de esas teorías y los complementa con los factores de riesgo.

Los principales factores de riesgo son:

- No modificables:
 - Aumento de la edad
 - Sexo masculino
 - Antecedentes familiares
 - Alteraciones genéticas.
- Posiblemente modificables:
 - Hiperlipemia
 - Hipertensión arterial.
 - Tabaquismo.
 - Diabetes.
- Menores, dudosos o no cuantificados:
 - Obesidad.
 - Inactividad física.
 - Estrés (personalidad de tipo A).
 - Homocisteína.
 - Déficit post menopáusico de estrógenos.
 - Dieta rica en carbohidratos.
 - Consumo de alcohol.
 - Lipoproteínas.
 - Consumo de grasa trans no saturada artificialmente hidrogenada.
 - Chlamydia pneumoniae.

Esta idea conocida como respuesta a una hipotética lesión, considera que la aterosclerosis es una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio donde se producen los siguientes acontecimientos:

- La aparición de zonas focales de lesión endotelial crónica, que alteran la función endotelial, como aumento de la permeabilidad del endotelio y adhesión leucocitaria.
- Paso de lipoproteínas al interior de la pared vascular, sobre todo LDL que es rica en colesterol, también lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto a la modificación de esas proteínas por la oxidación.

- Adhesión de los monolitos sanguíneos y otros leucocitos al endotelio con emigración a la íntima y su transformación en macrófagos y células espumosas.
- Adhesión de las plaquetas a las áreas desnudas o a los leucocitos adherentes.
- Liberación por parte de las plaquetas, macrófagos o células vasculares activadas, de factores que inducen la emigración de las células musculares lisas desde la media a la íntima.
- Proliferación de las células musculares lisas en la íntima y producción de matriz extracelular, que da lugar a acumulación de colágeno y proteoglicanos.
- Intensa acumulación de lípidos tanto dentro de las células (macrófagos y células musculares lisas) como extracelularmente.

Papel de la lesión endotelial. Actualmente se cree que los dos determinantes importantes de las alteraciones endoteliales sean:

1. Los trastornos hemodinámicos que acompañan a la función circulatoria normal.
2. Los efectos nocivos de la hipercolesterolemia.

Papel de los lípidos:

- La hiperlipemia crónica y especialmente la hipercolesterolemia pueden alterar la función endotelial.
- En la hiperlipemia crónica, las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima, en los sitios donde existe aumento de la permeabilidad vascular.
- Al cambiar la oxidación de los lípidos por la acción de los radicales libres, se producen LDL oxidadas (modificadas), pueden favorecer la aparición de lesiones.

Papel de los macrófagos: Mientras persiste la hipercolesterolemia, se produce adhesión de los monolitos, emigración de las células musculares lisas al subendotelio y acumulación de lípidos dentro de los macrófagos y de las células musculares lisas, produciéndose finalmente conglomerados de células espumosas en la íntima que se observan como estrías grasas, si la hipercolesterolemia mejora, estas estrías grasas pueden retroceder.

Papel de la proliferación de músculo liso. Si la hipercolesterolemia u otro estímulo sigue actuando, persiste la proliferación de las células musculares lisas y el depósito de matriz extracelular en la íntima, siendo estos procesos los que convierten principalmente a la estría grasa en un ateroma fibroadiposo bien desarrollado y así se explica el aumento progresivo de las lesiones ateroscleróticas.

Evolución progresiva de las lesiones. En la primera etapa de la aterogénesis, la placa de la íntima está constituida por un conglomerado central de células espumosas formadas a partir de los macrófagos y de las células musculares lisas. Más adelante, el ateroma celular/graso se altera al depositarse más colágeno y proteoglucanos, el tejido conjuntivo rodea la íntima formando una envoltura fibrosa, así se forma el ateroma fibrograso, posteriormente dan lugar a las placas fibrosas. Con frecuencia las placas se rompen y forman un trombo sobreañadido, lo que se asocia a fenómenos clínicos catas-

tróficos. Si el paciente sobrevive, el trombo puede organizarse, lo que favorece el aumento de tamaño de la placa.

Otros factores de aterogénesis:

- Oligoclonalidad de las lesiones. El desarrollo de la placa ateromatosa podría aplicarse también admitiendo que el primer fenómeno fuera la proliferación de las células musculares lisas. Según datos más recientes las poblaciones monoclonales se deben a grupos de clones celulares preexistentes (desarrollo).
- Infección. En placas humanas se han aislado virus como el virus herpético y el citomegalovirus, recientemente se ha encontrado en las placas de ateroma la *Chlamydia pneumoniae*.

En resumen, el mecanismo patogénico de la aterogénesis, considera a la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular y a diversos fenómenos que comienzan en los primeros años de la vida. Hay muchos mecanismos que contribuyen a la formación y evolución progresiva de la placa, como las alteraciones funcionales del endotelio, el depósito y oxidación de los lípidos, la proliferación de las células musculares lisas, el depósito de matriz extracelular y la trombosis.

Aspecto morfológico: Las lesiones esenciales de la aterosclerosis son el engrosamiento de la íntima y una acumulación de lípidos que produce las características placas ateromatosas; estas son precedidas por las estrías grasas que se encuentran en casi todos los niños.

Placa ateromatosa

La lesión básica consiste en una placa focal elevada en el seno de la íntima, con un núcleo que contiene lípidos (principalmente colesterol y sus ésteres) y una cubierta fibrosa. Se les llama placa fibrosa, fibroadiposa, lipídicas o fibrolipídicas. Son de color blanco o blanco amarillento e invaden la luz de la arteria, miden entre 0,3 a 1,5 cm de diámetro aproximadamente, a veces mayores. Al corte la superficie tiende a ser más firmes blanca, mientras que la parte más profunda es más blanda y blanco amarillenta (Fig. 77).

Las placas ateroscleróticas se distribuyen de forma característica. La aorta abdominal es el sitio más afectado, y sobre todo alrededor del origen de sus principales ramas vasculares.

Después de la aorta abdominal inferior, los vasos más afectados son las coronarias, poplíteas, porción descendente de la aorta torácica, carótidas internas y vasos del polígono de Willis.

Las lesiones suelen ser excéntricas (afectan solo una parte de la circunferencia de la pared arterial).



Fig. 77a. Aterosclerosis aorta. Placas fibrosas.



Fig. 77b. Aterosclerosis cerebral. Placa de aspecto fenestrado. Presencia de grasa.

Las placas ateroscleróticas están formadas por tres componentes:

1. Células como fibras musculares lisas, macrófagos y otros leucocitos.
2. La matriz extracelular de tejido conjuntivo, que contiene colágeno, fibras elásticas y proteoglucanos.
3. Depósitos intracelulares y extracelulares de lípidos.

En la periferia de las lesiones suele haber signos de neovascularización (proliferación de pequeños vasos sanguíneos).

La lesión complicada

La calcificación en focos dispersos o masivos. Las arterias pueden convertirse en tubos tan rígidos como una cañería, la aorta puede adquirir la fragilidad de una cáscara de huevo (Fig. 78).



Fig. 78. Aterosclerosis severa complicada, placas calcificadas, ulceradas con hemorragia.

La rotura focal, la ulceración o ambas lesiones. Estas lesiones pueden dejar al descubierto sustancias de gran poder trombógeno, que favorecen la formación de coágulos, o ser arrastrados por la circulación produciendo émbolos de colesterol o ateroémbolos.

Puede haber hemorragia dentro de la placa. Especialmente en las coronarias por rotura de la envoltura fibrosa o de los capilares que riegan la placa.

Trombosis. Es la complicación más temida, que pueden producirse en las lesiones dislaceradas es decir que han sufrido rotura, ulceración, erosión o hemorragia. Los trombos pueden ocluir parcial o totalmente la luz.

Dilatación aneurismática. Al principio es una enfermedad de la íntima, pero en los casos graves se afecta la capa media de los grandes vasos con atrofia, acompañada de la pérdida del tejido elástico, provocando una debilidad y dilatación de la pared.

Estrías grasas. Son estrías alargadas de 1 cm o más, contienen células espumosas llenas de lípidos, linfocitos T y lípidos extracelulares en menor cantidad que las placas.

Trastornos funcionales. Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son las de sus complicaciones (trombosis, calcificación, dilatación aneurismática) y de los accidentes isquémicos (corazón, cerebro y miembros inferiores y otros órganos). Los trastornos funcionales dependen, fundamentalmente, de las complicaciones que se producen a consecuencia de este proceso y de la envergadura que tenga el tejido lesionado, sobre todo por que favorece la formación de trombos, isquemia de los tejidos y los consecuentes infartos sobre todo de órganos tan importantes como el corazón y el cerebro que pueden provocar la muerte en muchos de los pacientes que los presentan.

Clasificación de la aterosclerosis

Nomenclatura e histología básica	Fases del empeoramiento progresivo	Mecanismo principal del desarrollo	Aparición más precoz	Correlación clínica	
Lesión tipo I: inicial Macrófagos espumosos aislados	<pre>graph TD; I((I)) --> II((II)); II --> III((III)); III --> IV((IV)); IV --> V((V)); V --> VI((VI)); IV --> VI;</pre>	Aumento de tamaño debido principalmente a la acumulación de lípidos	Desde el primer decenio	Clínicamente silente	
Lesión tipo II: estrias grasas Acumulación preferentemente intracelular de lípidos			Desde el tercer decenio		
Lesión tipo III: intermedias Lesiones de tipo II y pequeños depósitos extracelulares de lípidos					
Lesión tipo IV: ateroma Lesión de tipo II y núcleo de lípidos extracelulares		Incremento acelerado de músculo liso y colágeno	Desde el cuarto decenio	Clínicamente silente o manifiesta	
Lesión tipo V: fibroateroma Núcleo de lípidos y capa fibrosa, o muchos núcleos lipídicos y capas fibrosas, o preferentemente calcificadas o preferentemente fibrosas					
Lesión tipo VI: complicada Defecto tisular en la superficie, hematoma-hemorragia, trombo		Trombosis, hematoma			

Fig. 79. Clasificación de la American Heart Association de las lesiones ateroscleróticas humanas. Mecanismos de desarrollo de la placa y la correlación clínica.

Trastornos por obstrucción de la luz vascular

Trombosis

La hemostasia normal es el resultado de una serie de procesos regulados que cumplen dos funciones importantes:

1. Mantener la sangre en estado líquido sin coágulos anormales dentro de los vasos sanguíneos.
2. Estar preparados para formar rápidamente un tapón hemostático localizado en el punto de lesión vascular. El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la trombosis.

Trombosis: Es la formación de un coágulo sanguíneo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas a expensa de los diversos constituyentes de la sangre.

Patogenia: Hay tres factores importantes que favorecen la formación del trombo y que constituyen la tríada de Virchow:

1. Cambios en las paredes vasculares, sobre todo lesión endotelial.
2. Alteraciones del flujo sanguíneo normal, como la turbulencia y la estasis.
3. Alteraciones de la sangre que provocan diátesis trombótica o hipercoagulabilidad.

Lesión endotelial. Es el factor que predomina y por sí solo puede provocar trombosis. Importante para la formación de trombos en el corazón, como en el infarto de miocardio o en una valvulitis y la circulación arterial como en las placas ulceradas en la aterosclerosis, o cuando hay lesiones vasculares de origen traumático o inflamatorio (vasculitis). Las lesiones pueden deberse a un estrés hemodinámico asociado a la hipertensión arterial, a las turbulencias de la corriente sanguínea que circulan por unas válvulas cicatrizadas o a las endotoxinas bacterianas, otras causas como la hipercolesterolemia, irradiación o los productos absorbidos del humo del cigarrillo, pueden producir lesión endotelial. Independientemente de su causa, el resultado final de la lesión endotelial es la exposición del colágeno subendotelial, al igual que otros activadores de las plaquetas y esto va seguido de adhesión plaquetaria, de exposición del factor tisular y de agotamiento local de la prostaciclina y del PA.

Alteraciones del flujo sanguíneo normal. Las turbulencias favorecen las trombososis arterial y cardiaca, al causar lesiones o alteraciones funcionales del endotelio, y al formar contracorrientes y embolsamientos locales de sangre; la estasis es un factor importante en la aparición de trombosis venosa. El riego sanguíneo normal es laminar los elementos celulares circulan en la parte central del vaso separados por plasma del endotelio vascular, la estasis y la turbulencia:

1. Desbaratan el flujo laminar poniendo las plaquetas en contacto con el endotelio.
2. Impiden que los factores activados de la coagulación se diluyan en la sangre circulante.
3. Retrasan la entrada de inhibidores de los factores de la coagulación y permiten la acumulación de trombos.
4. Favorecen la activación de las células endoteliales, predisponiendo a la trombosis local, a la adhesión plaquetaria y a otros efectos de las células endoteliales.

La turbulencia y la estasis favorecen la trombosis en varias circunstancias clínicas como:

- Las placas ateroscleróticas ulceradas.
- Los aneurismas. Dilataciones anormales de la aorta y otras arterias.
- Los infartos del miocardio, estenosis mitral, fibrilación auricular.
- Los síndromes de hiperviscosidad como la policitemia.

Hipercoagulabilidad. Contribuye con menor frecuencia a las trombososis. Se divide en procesos primarios (genéticos) como mutaciones en el factor V, defectos de la fibrinólisis, y secundaria o adquirida que se divide en: Con mayor riesgo de trombosis como: reposo o inmovilización, infarto del miocardio, cáncer, coagulación intravascular diseminada, y con menor riesgo de trombosis como fibrilación auricular, miocardiopatías, consumo de tabaco.

Toda la importancia clínica y patológica depende de su capacidad para producir lesiones isquémicas y para desprenderse o fragmentarse y producir émbolos.

Pueden ocluir parcialmente los vasos, causando atrofia isquemia o necrosis focal, o pueden obstruir totalmente la luz produciendo la necrosis de los tejidos irrigados por el vaso.

Las trombosis y embolias constituyen las complicaciones más serias de la arteriosclerosis. Constituyen el peligro mayor de salud para la población del mundo occidental.

Diferencias entre los trombos arteriales y venosos. Aspectos morfológicos

Arteriales. Los trombos arteriales o cardiacos suelen iniciarse en un punto del endotelio lesionado como placa aterosclerótica o sometido a turbulencia bifurcaciones vasculares. Los trombos arteriales tienden a crecer retrógradamente (Fig. 80).



Fig. 80. Trombo en dilatación aneurismática de aorta abdominal. Adherido a la pared vascular.

Macroscópicamente. Masas blanco grisáceos, friables, secas formadas por una red enmarañada de fibrina y plaquetas, mezcladas con cierta cantidad de eritrocitos y leucocitos en degeneración, aspecto laminar denominado líneas de Zahn. Se denominan trombos blancos o de aglutinación. Los trombos que se forman en las cavidades cardiacas o en la luz de la aorta suelen estar adheridos a las estructuras adyacentes y se les denominan trombos murales. Los trombos arteriales suelen ser oclusivos, las localizaciones más frecuentes en orden decreciente son las arterias coronarias, cerebrales y femorales. Estos trombos están firmemente adheridos a la pared arterial lesionada.

Venosos. Los trombos venosos aparecen en las zonas con estasis sanguínea. Se denominan trombos de coagulación rojos o de estasis. Se extienden siguiendo la corriente sanguínea. Casi siempre son oclusivos, es frecuente que se forme un largo cilindro dentro de la luz de la vena. Recuerdan más la sangre coagulada fuera del organismo, por lo que es necesario diferenciarlos de los coágulos posmortem, estos son gelatinosos con una

porción declive rojo oscura, ya que los hematíes sedimentan por la acción de la gravedad y un sobrenadante en grasa de pollo de color amarillo, además, no suelen estar fijos a la pared subyacente en cambio los trombos rojos son más consistentes, anclados casi siempre por un punto, y al corte muestran líneas mal definidas de fibrina de color gris pálido, presentan un aspecto húmedo. Afectan, en el 90 % de los casos, las venas profundas de los miembros inferiores, en menor proporción se observan en miembros superiores, plexos peri prostáticos, venas ováricas y peri uterinas. En circunstancias especiales los trombos pueden formarse sobre las válvulas cardíacas.

Evolución de un trombo:

1. Propagación. Puede aumentar su contenido en plaquetas y fibrina y acabar provocando obstrucción de algún vaso importante.
2. Embolia. Se produce cuando el trombo se desprende y se desplaza a otros puntos de la circulación. Origina un émbolo.
3. Disolución. Quedar suprimido por acción fibrinolítica.
4. Organización y recanalización.

Un trombo actúa como cuerpo extraño provocando reacción inflamatoria de neutrófilos, los que emigran hacia el trombo, provocando por la acción enzimática (reblandecimiento piriforme). Puede acompañarse de siembra bacteriana. Lo frecuente es que a la respuesta inflamatoria siga la respuesta reparativa, con capilares y fibroblastos recién formados que invaden el trombo, lo cual lo fija al sitio de origen. Posteriormente todo el trombo se penetra por capilares y fibroblastos (organización del trombo).

Los capilares se organizan, se anastomosan y forman vías que permiten a la sangre atravesar el trombo (tunelización del trombo).

La importancia clínica de los trombos es que producen obstrucción de arterias y venas, y son fuente de posibles embolias.

Embolia

Consiste en el desplazamiento por la sangre de una masa sólida, líquida o gaseosa, transportada por la corriente sanguínea, enclavándose en un sitio distante de su lugar de origen o de su punto de penetración en el sistema cardiovascular. Prácticamente el 99% de todas las embolias se deben a un fragmento desprendido de un trombo, de ahí el nombre habitualmente usado de tromboembolia. A menudo se forman en ventrículo izquierdo (infarto o miocardiopatías). Auricular (cardiopatía reumática). Como resultado de acciones posquirúrgicas. En placas de ateroma en aorta y otras arterias.

Sitios más frecuentes: Pulmón, cerebro, extremidades inferiores, bazo y riñones.

Tipos

- **Embolia pulmonar.** En más del 95 % de los casos proceden de trombos situados en las venas profundas de las piernas y por encima del nivel de la rodilla, estos fragmentos se desprenden y viajan por la circulación atraviesan hemicordio derecho hasta que penetran en la circulación pulmonar.

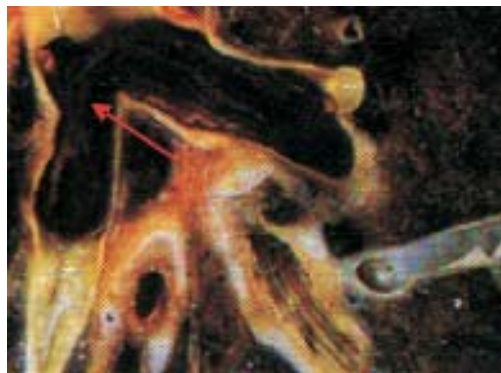


Fig. 81. Tromboembolismo pulmonar, en silla de montar.

Pueden observarse en la bifurcación de la arteria pulmonar, émbolo en silla de montar (Fig. 81).

La mayoría de las embolias pulmonares (60 a 80 %) son silenciosas clínicamente porque son pequeñas.

En los casos que la oclusión sea de 60 % o más la muerte viene de forma súbita por un cor pulmonale agudo o un shock cardiogénico (colapso cardiovascular).

La obstrucción embólica de arterias de mediano calibre puede producir hemorragia pulmonar, pero habitualmente no produce infarto ya que recibe sangre a través de la circulación bronquial, sin embargo una oclusión similar en un paciente con insuficiencia cardíaca izquierda que la irrigación bronquial está disminuida puede producir un gran infarto.

- La obstrucción embólica del extremo arteriolar de las pequeñas ramas pulmonares no suele acompañarse de infarto.
- Las embolias múltiples pueden causar con el tiempo, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.
- Raras veces cuando hay un defecto de tabique a nivel del corazón (comunicación interauricular o interventricular), el émbolo puede alcanzar las cavidades izquierdas y se conoce como **embolia paradójica**.
- **Embolia sistémica o de la gran circulación.** Se observa cuando fragmentos de trombos se desprenden, sobre todo, los provenientes de las cavidades cardíacas izquierdas afectadas por endocarditis, arritmias, trombosis mural entre otras; en el 75% se producen en los miembros inferiores y el cerebro (10%), menos intestino, riñón, bazo y miembros superiores. Solo un pequeño número proviene de embolia paradójica. En la mayoría de los casos se produce un infarto tisular en el territorio irrigado por el vaso ocluido.
- **Embolia grasa.** Se observa después de fracturas de un hueso largo, con menor frecuencia en quemaduras o los traumatismos de los tejidos blandos. Se observan glóbulos microscópicos de grasa en la circulación (Fig. 82).

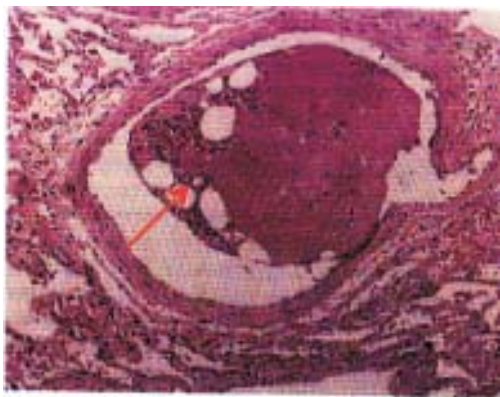


Fig. 82. Embolia grasa. Nótese las vacuolas de lípidos que no se tiñen, el resto del coágulo formado por fibrina y otras células sanguíneas.

- **Embolia gaseosa.** Las burbujas de gas que penetran en la circulación pueden obstruir el flujo sanguíneo y causar lesiones isquémicas distales, durante las intervenciones obstétricas o como consecuencia de lesiones de la pared torácica. Una variedad especial de embolia gaseosa es la llamada enfermedad por descompresión, que aparece en individuos que experimentan cambios bruscos de presión atmosférica sobre todo, buzos y submarinistas.
- **Embolia de líquido amniótico.** Es una complicación grave, pero poco frecuente, del parto y del postparto inmediato, es una causa importante de mortalidad materna.
- **Otros.** Cuerpos extraños, parasitarios, bacterias, tumorales, entre otros.

La morfología y los trastornos funcionales. Dependen del órgano afectado, y las alteraciones morfológicas son dependientes del tipo y calibre de la oclusión vascular y la capacidad de producción de infarto en estos órganos.

Isquemia

Es la forma más frecuente de lesión celular en medicina clínica, que compromete el aporte de sustratos para la glucólisis, por tanto en los tejidos isquémicos se interrumpe la producción de energía, por lo que es una disminución del riego sanguíneo y del aporte de oxígeno a los tejidos, que tiende a lesionar los tejidos con mayor rapidez que la hipoxia.

Tipos de isquemia según su intensidad y duración: Puede ser reversible e irreversible. Los modelos más útiles para el estudio de la lesión isquémica, es la oclusión completa de una arteria terminal como por ejemplo, una arteria coronaria y el músculo irrigado por esa arteria. Durante la isquemia se producen cambios patológicos complejos en diversos sistemas celulares, con el transcurso del tiempo, estas alteraciones empeoran comprometiendo componentes estructurales y bioquímicos vitales, causando la muerte celular. No obstante, hasta cierto nivel y durante un período de duración variable dependiendo del tipo de tejido, la lesión todavía se puede reparar y las células afectadas pueden recuperarse, si vuelven a recibir oxígeno y los sustratos metabólicos mediante el restable-

cimiento del flujo sanguíneo. Los cambios anatomopatológicos característicos de las células que se pueden recuperar cuando se les da la oportunidad de hacerlo se les llama lesión isquémica reversible.

En los casos en los que persiste la lesión isquémica, con deterioro progresivo de la estructura celular, lesión mitocondrial y de la vía glucolítica irreparable, con agotamiento de ATP, con incapacidad celular de producir compuestos de alto nivel energético, incluso dándole la oportunidad para ello, considerándose que alcanzó un punto de no retorno, en la que la repercusión no es capaz de rescatar la célula lesionada, a esto se le denomina lesión isquémica irreversible.

Bajo ciertas circunstancias, cuando se restablece el flujo sanguíneo en células que previamente habían sufrido isquemia pero no habían muerto, la lesión sufre una exarcebación paradójica y evoluciona con un ritmo más acelerado. En consecuencia, los tejidos sufren una pérdida de células además de las que ya presentaban por la lesión irreversible al final de la fase de isquemia. Este proceso, denominado lesión por isquemia/repercusión es especialmente importante debido al tratamiento médico adecuado de estas células que estarían destinadas a morir en la zona de riesgo, sobre todo, en los infartos agudo del miocardio y cerebral.

Infarto

Es una zona localizada de necrosis isquémica de un órgano o tejido, debida a la interrupción del riego arterial o del drenaje venoso. Casi el 99% de todos los infartos se deben a procesos embólicos o trombóticos y ocurren por obstrucciones arteriales. En ocasiones aparece un infarto por otros mecanismos como el vasospasmo local, el crecimiento de un ateroma debido a hemorragia dentro de la placa, o la compresión extrínseca de un vaso por un tumor.

Tipos de infartos: Anémicos o blancos y hemorrágicos o rojos.

Los infartos rojos o hemorrágicos aparecen en las oclusiones venosas como en la torsión de ovario, testículo, siendo casi siempre hemorrágicos al igual que los arteriales en tejidos laxos, como en el pulmón y tejidos con doble circulación como intestino y pulmón.

Los infartos pálidos o blancos aparecen en las oclusiones arteriales únicas o en los órganos sólidos o macizos como: Corazón, bazo y riñón, donde la consistencia del tejido reduce la intensidad de la hemorragia que podría aparecer en la zona de necrosis isquémica. Al extravasarse la sangre de los lechos capilares vecinos, puede haber un infarto hemorrágico pasajero, pero después se torna pálido.

Etiopatogenia: Casi el 99 % de todos los infartos se deben a procesos embólicos o trombóticos y casi todos ocurren por oclusiones arteriales. En ocasiones aparece un infarto por otros mecanismos como es el vasoespasmo local, el crecimiento de un ateroma debido a hemorragia dentro de la placa, o la compresión extrínseca de un vaso por ejemplo un tumor. Otras causas poco frecuentes de producción de un infarto son la torsión de los vasos como la torsión testicular, vólvulo intestinal, la isquemia por compresión debido a isquemia o un saco herniario.

Aspectos morfológicos: Son generalmente de forma cuneiforme o en cuña, con el vaso ocluido en el vértice y la base al área más externa o sea hacia la periferia del órgano, cuando esa base es la superficie de una serosa, es frecuente que esté cubierta por exudado fibrinoso. Los bordes generalmente son bien delimitados e hiperémicos, atribuible a la inflamación de la periferia de la lesión. A las 24 horas se precisa mejor la separación, los hemorrágicos mantienen el color rojo. Los anémicos se observan de color blanco amarillento.

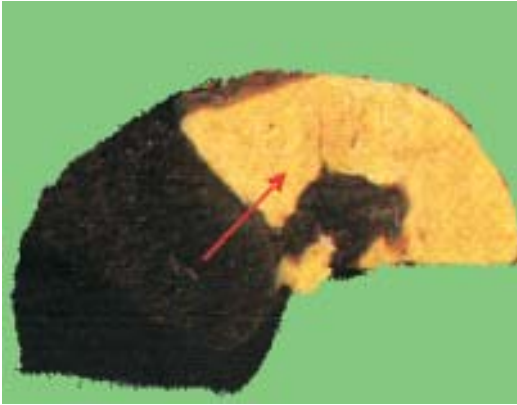


Fig. 83a. Infarto agudo anémico esplénico. Nótese el color amarillento del área de infarto.

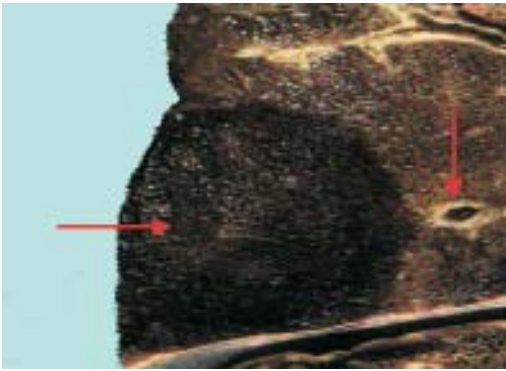


Fig. 83b. Infarto hemorrágico pulmonar. Forma cuneiforme. Vértice hacia el vaso ocluido.

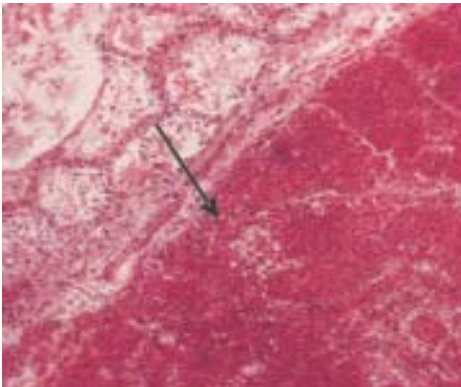


Fig. 83c. Infarto pulmonar. Micro. Necrosis de coagulación, hemorragia e inflamación.

Microscópicamente: El rasgo histológico predominante es la necrosis isquémica o por coagulación. Aparece horas después de ocurrida la lesión, a veces hasta después de las 12 a 18 horas no se observa la necrosis, a veces la única lesión evidente es la hemorragia. A las pocas horas se inicia la reacción inflamatoria en los bordes del infarto, el material necrótico es el que induce esta inflamación; pasado un tiempo suficiente aparece degradación paulatina del tejido muerto, acompañada de fagocitosis de los restos celulares por los neutrófilos y macrófagos, seguida de respuesta fibroblástica reparadora. En los tejidos estables o lábiles, puede verse cierta regeneración del parénquima en la periferia, finalmente son sustituidos por tejido fibroso.

El cerebro es una excepción a esta generalización en las lesiones isquémicas del sistema nervioso por lo que se observa necrosis por licuefacción.

Pueden aparecer infartos sépticos, cuando las embolias se originan al fragmentarse una vegetación bacteriana de una válvula cardíaca o cuando hay siembra de microorganismos en un área de tejido necrótico. En tales casos el infarto se convierte en un absceso.

Factores que condicionan la gravedad de la lesión:

- 1. Condiciones del riego sanguíneo.** El factor que más importancia tiene para determinar si una oclusión produce o no lesión es la existencia o ausencia de otros vasos capaces de mantener el riego sanguíneo. Hay algunos órganos como el pulmón y el hígado que tienen una doble circulación, por ejemplo, en el pulmón recibe sangre por las arterias pulmonares y por las bronquiales, cuando existe una obstrucción pulmonar de vasos de arteriolas o arterias de pequeño calibre, si el paciente tiene un buen sistema cardiovascular no se produce infarto ya que las arterias bronquiales son capaces de suministrar la irrigación a esta área, en caso de que el paciente tenga una insuficiencia cardíaca la irrigación bronquial es insuficiente y si hay una oclusión se puede producir un daño mayor. Cuando hay circulación arterial paralela como ocurre en la mano y antebrazo (arterias radial y cubital) en caso de oclusión de una, la otra puede suministrarle la sangre. En cambio la circulación arterial esplénica y renal son terminales, y la oclusión de estos vasos provoca infarto.
- 2. Velocidad con que aparece la oclusión.** Las oclusiones que se producen lentamente son menos probables que produzcan infartos porque dan tiempo a que se desarrolle la circulación colateral, en ocasiones esta puede aumentar lo suficiente para impedir que se produzcan infartos.
- 3. Vulnerabilidad a la hipoxia.** La sensibilidad de un tejido a la hipoxia influye en la posible aparición de un infarto. Las neuronas, por ejemplo, cuando se les priva de su riego sanguíneo durante 3 a 4 minutos sufren daños irreversibles. Las células miocárdicas son menos sensibles pero con una isquemia de 20 a 30 minutos se destruyen. Sin embargo, los fibroblastos del miocardio son viables, incluso después de muchas horas de isquemia.

4. Contenido de oxígeno en la sangre. La presión parcial de oxígeno en la sangre también determina la evolución de una oclusión vascular. La obstrucción parcial de un vaso pequeño, que produciría un infarto en un paciente con anemia o cianosis, carecería de efectos nocivos si la tensión de oxígeno fuera normal.

Trastornos funcionales: Dependen del tejido afectado y de la extensión del proceso, en los infartos agudos del miocardio, se pueden producir alteraciones funcionales que pueden llevar a la muerte al paciente como trastornos del ritmo, de la conducción, shock, al igual que en los infartos cerebrales que en la mayoría de los pacientes dejan secuelas permanentes. Sin embargo, en otros órganos como el bazo y riñón a veces solo queda la lesión como una cicatriz sin dar manifestaciones de trastornos funcionales en los pacientes.

Evolución: La evolución puede ser variable, en múltiples ocasiones se produce un proceso reparativo con sustitución en muchos casos por un tejido conjuntivo, quedando una cicatriz permanente; en otros casos, las lesiones son extensas con serios trastornos funcionales y la muerte de los pacientes, encontrándose los infartos miocárdicos y cerebrales dentro de las primeras causas de muerte en el mundo.

Importancia del trabajo de enfermería en la evolución y tratamiento del infarto en la práctica médica

Es importante, ante un paciente con dolor precordial que se irradia al brazo izquierdo, cuello o epigastrio, que además presenta sudoración, frialdad, palidez, pensar que se trate de un infarto agudo del miocardio; se debe mantener al paciente en reposo y tomar todas las medidas orientadas por las normas de enfermería, hasta que se evalúe por personal médico, y se realice un electrocardiograma, para confirmar si se trata o no de este proceso. Según los resultados, se tomarán todas las medidas terapéuticas en ese centro, o se remitirá el paciente a un centro especializado para su atención, y así aplicar el tratamiento con estreptoquinasa recombinante, así como atenderlos en salas especializadas como las de cuidados intensivos coronarios, para su evolución favorable. El diagnóstico debe ser rápido, así como la toma de las medidas terapéuticas adecuadas, lo que influirá en la disminución de la mortalidad por esta patología. Sí el paciente tiene un cuadro de alteraciones de la conciencia, pérdida de la fuerza muscular en un hemicuerpo, desviación de la comisura labial, lenguaje tropeloso, hay que pensar que pueda tratarse de un accidente vascular encefálico y dentro de éstos de un infarto cerebral; es importante que se tengan en cuenta estos procesos y se puedan tomar todas las medidas en tiempo, lo que puede prolongarles la vida futura, siendo el trabajo de la enfermera vital a la hora de recibir la atención médica adecuada.

Trastornos circulatorios generales

Trombosis de la microcirculación (Coagulación Intravascular Diseminada)

Formación brusca o insidiosa de trombos de fibrina y plaquetas diseminados por la microcirculación, sobre todo, dentro de los capilares.

Etiopatogenia. Diversos procesos dentro de ellos: Las complicaciones obstétricas como rotura prematura de membranas, placenta previa, infusión de líquido amniótico, feto muerto retenido, transfusiones de sangre incompatibles, crisis hemolítica aguda de cualquier causa, quemaduras, traumatismos extensos, circulación extracorpórea, infecciones, neoplasias avanzadas, reacciones inmunológicas y otras muchas.

En la CID se producen los siguientes hechos:

1. Deficiencia de los factores de la coagulación principalmente de fibrinógeno.
2. Trombocitopenia.
3. Aparición de anticoagulantes en la circulación.
4. Fibrinólisis excesiva.
5. Tendencia hemorrágica anormal.

Junto a la formación de numerosos trombos hay un rápido consumo de plaquetas y proteínas de la coagulación de ahí el sinónimo de coagulopatía de consumo; al mismo tiempo se activan los mecanismos de la fibrinólisis y como consecuencia un proceso que inicialmente era trombótico, puede evolucionar hasta convertirse en un serio problema hemorrágico.

La CID no es una enfermedad primaria, sino una posible complicación de cualquier proceso que se acompañe de extensa activación de la trombina.

Estas alteraciones se relacionan directamente con:

1. Liberación de tromboplastina hística, que activa el mecanismo extrínseco de la coagulación.
2. Activación del mecanismo intrínseco de la coagulación.
3. Depleción de los inhibidores de la coagulación sanguínea que se presentan en estado normal.
4. Trastornos de los mecanismos de depuración en el sistema linforreticular en el hígado, en relación con factores activados de la coagulación.
5. Lentitud importante del flujo sanguíneo.

Independiente de las causas que la originan, ésta presenta tres consecuencias:

1. La formación diseminada de microtrombos en capilares y conductos vasculares de pequeño calibre que producen isquemia de los tejidos y órganos.
2. Los microtrombos constituyen un mecanismo patogénico para la hemólisis de los glóbulos rojos, que producen anemia hemolítica microangiopática.
3. Pueden sobrevenir diátesis hemorrágicas.

Aspectos morfológicos: El diagnóstico de certeza es con el microscopio, se observan trombos de fibrina en la microcirculación que afecta fundamentalmente: Cerebro, pulmones, corazón, riñones, suprarrenales, testículos.

Trastornos funcionales. Causa graves daños de la función de los órganos preferentemente riñón y cerebro.

Evolución. La evolución puede ser variada desde una rápida recuperación, o ser fatal para el paciente en muchos casos provocando la muerte, por la dificultad para tratar los mismos ya que hay un cuadro combinado de trombosis y hemorragia.

Shock

Es la vía final común de varios fenómenos clínicos potencialmente mortales, tales como: Hemorragias graves, traumatismos, quemaduras extensas, grandes infartos del miocardio, embolia pulmonar masiva, sepsis microbianas. Independientemente del proceso patológico subyacente, el shock es el déficit de perfusión generalizado, causado por la disminución del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo circulatorio eficaz, con daño celular sistémico y manifestaciones clínicas agudas muy graves, así como serios trastornos humorales. Se ha planteado que es una insuficiencia circulatoria periférica. El resultado final es la hipotensión arterial, seguida de reducción de la perfusión tisular y de hipoxia celular, que cuando el estado de shock persiste conduce a lesiones tisulares irreversibles que pueden culminar con la muerte del paciente.

Etiopatogenia: Traumatismos, sepsis, deshidratación, hemorragia, infarto agudo del miocardio, tromboembolismo pulmonar, quemaduras entre otras causas.

Clasificación:

- Shock cardiogénico. Se debe al fallo de bomba cardíaca. Infarto agudo del miocardio, arritmias ventriculares, taponamiento cardíaco u obstrucción del tracto de salida tromboembolismo pulmonar
- Shock hipovolémico. Es secundario a pérdidas de volumen de sangre o plasma. Hemorragias, quemaduras y traumatismos.
- Shock séptico. Infección microbiana generalizada sobre todo por microorganismos gram negativo, gram positivo y hongos.

Con menor frecuencia se observan el:

- Shock neurógeno. Accidente de la anestesia, lesión médula espinal.
- Shock anafiláctico. Reacción de hipersensibilidad.

Aspectos morfológicos esenciales: Se pueden afectar muchos órganos y aparatos pero fundamentalmente son afectados el cerebro, pulmones, riñones, suprarrenales y tracto digestivo.

Pulmones. Húmedos, pesados, pastosos, carentes de aire.

Microscópicamente. Congestión vascular, edema intra-alveolar e intersticial llamado Pulmón de Shock.

Riñones. Las alteraciones en estos órganos permiten realizar el diagnóstico de shock.

Macroscópicamente. La corteza es más ancha y pálida y las pirámides cianóticas de color rojo oscuro.

Microscópicamente: La isquemia produce extensas lesiones tubulares (necrosis tubular aguda). Se destruyen las células de los túbulos contorneados distales y en la luz tubular se observan los cilindros hemoglobinúricos o pigmentarios (Fig. 84).

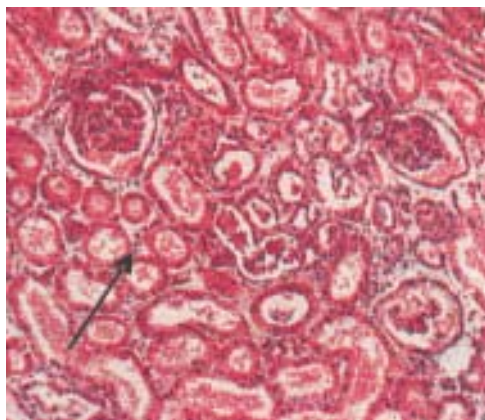


Fig. 84a. Riñón de Shock. Necrosis tubular aguda y presencia de cilindros pigmentarios.

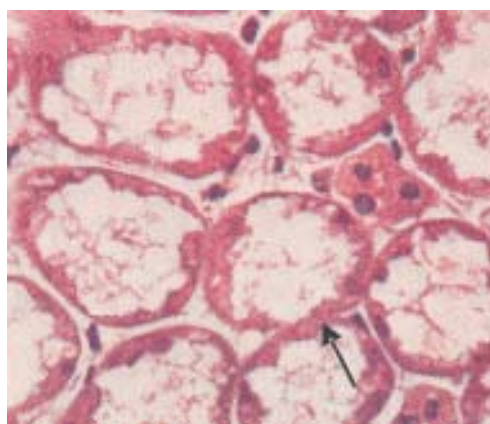


Fig. 84b. Riñón de Shock. Necrosis tubular aguda.

Cerebro. Puede presentar la llamada encefalopatía isquémica. Edema cerebral con lesiones neuronales. Se plantea que se puede producir tumefacción, cromatolisis y destrucción final de las neuronas,

Suprarrenales. Desaparición focal de lípidos en células de la corteza.

Hígado. Cambios grasos y en casos graves necrosis hemorrágicas centrales.

Corazón. Cambios grasos. Puede sufrir una necrosis por coagulación localizada o difusa, hemorragias subendocárdicas, o una necrosis con bandas de contracción.

Tubo digestivo. Gastroenteropatía hemorrágica.

Piel. Vasculitis severa (eritema).

A excepción de la pérdida de neuronas y miocitos, prácticamente todas las lesiones tisulares pueden volver a la normalidad si el paciente sobrevive. La mayoría de los pacientes que han sufrido lesiones irreversibles debidas a un shock grave fallecen antes de que los tejidos se puedan recuperar.

Trastornos funcionales. Se pueden producir alteraciones funcionales al nivel de todos los órganos afectados, fundamentalmente en el cerebro donde las neuronas pueden sufrir un daño irreversible que deje secuelas permanentes en los pacientes.

Evolución. Puede regresar cuando se resuelve la causa que lo origina, si la causa no se resuelve se pueden presentar lesiones irreversibles que llevan a la muerte al paciente; las lesiones cardíacas, cerebrales y pulmonares secundarias al estado de shock empeoran rápidamente el problema, al igual que los trastornos electrolíticos y la acidosis metabólica agravan más la situación. Si el paciente entra en una segunda fase dominada por la insuficiencia renal y marcada por una oliguria progresiva y un grave desequilibrio hidroelectrolítico. El pronóstico depende de la causa del shock y su duración. El 80 al 90% de los pacientes jóvenes y sanos que padecen un shock hipovolémico, sobreviven cuando el tratamiento es adecuado, mientras que los pacientes con un shock cardiogénico secundario a un infarto agudo del miocardio o los pacientes con un shock séptico por un microorganismo gram negativo, los índices de mortalidad son hasta de un 75%, incluso con los mejores tratamientos.

Es muy importante ante un paciente con un sangramiento profuso externo inmediatamente hacer compresión para evitar el mayor sangramiento, canalizar vena y pasar líquido o si se puede sangre para mantener su vida.

Daño multivisceral

En la década del 70 con el desarrollo de la terapia intensiva y el alargamiento de la vida de los pacientes surge el fallo multiorgánico, siendo su diagnóstico cada vez más frecuente en los pacientes críticos, denominado síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO), siendo elevado el número de pacientes que fallecen por este síndrome.

El daño multiorgánico o multivisceral se define como un conjunto de trastornos morfológicos frecuentes en pacientes críticos, asociados con diversos factores causales y, por tanto, vinculado a cualquier especialidad, edad 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).

Los requisitos para su diagnóstico son: Presencia de factor causal y afectación de tres o más órganos.

Manifestaciones de daño multiorgánico

- Disreactividad del tejido linfoide.
- Edema pulmonar de permeabilidad, neurogénico, mixto.

Órganos afectados

Bazo, ganglios linfáticos, hígado, etc.

Pulmón.

- Nefrosis osmótica. Necrosis tubular aguda.	Riñón.
- Úlceras e inflamaciones agudas de esófago, gastroduodenal.	Tubo digestivo alto.
- Enterocolitis aguda inespecífica (incluye la necrotizante).	Tubo digestivo bajo.
- Esteatosis hepática. Colestasis intrahepática. Tumefacción de células hepáticas, Hepatitis reactiva.	Hígado.
- Colecistitis aguda alitiásica.	Vesícula biliar.
- Tumefacción de células del páncreas. Pancreatitis focal inespecífica.	Páncreas.
- Coagulación intravascular diseminada (CID)	Sangre.
- Depleción lipídica cortical.	Suprarrenal.
- Infarto subendocárdico, Tumefacción de células miocárdicas. Miocarditis focal inespecífica.	Corazón.
- Edema cerebral. Anoxia cerebral.	Cerebro.

Preguntas de retroalimentación

1. ¿En qué consiste el edema y cuáles son las causas que lo pueden provocar?
2. Paciente con estenosis mitral y congestión mantenida pulmonar lo que lo lleva a un pulmón de estasis pasivo crónico. ¿Qué alteraciones morfológicas encontraría en el mismo?
3. Mencione la clasificación de las hemorragias y aspectos que caracterizan los diferentes tipos.
4. ¿Diga cómo se clasifica la aterosclerosis y qué características tiene cada una de ellas?
5. Argumente por qué es importante disminuir los factores de riesgo relacionados con la aterosclerosis, qué beneficios reportaría en los pacientes?
6. Paciente con una trombosis venosa profunda en el miembro inferior derecho. Diga qué evolución puede tener este proceso.
7. ¿Cómo se clasifican los émbolos y cuáles son los más frecuentes?
8. Paciente con una trombosis de la arteria renal derecha lo que conlleva a que el territorio irrigado por este vaso sufra un proceso de anoxia con un infarto renal. Señale las características morfológicas que se encontrarían en este paciente.
9. Paciente con un infarto agudo del miocardio que presenta un déficit de la perfusión generalizado con daño celular sistémico y manifestaciones clínicas de hipotensión arterial, pulso débil y filiforme, palidez, frialdad, con diagnóstico de un Shock cardiogénico y fallece. ¿Qué órganos se afectarían y alteraciones morfológicas que encontraría en los mismos?
10. Ante una paciente con antecedentes de tener trombosis venosa profunda, que de forma súbita presenta falta de aire intensa, dolor torácico. ¿Qué complicación podría tener y qué usted esperaría encontrar en los pulmones?

Tema 6

Neoplasias

Contenidos

- 6.1. Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular. Definición. Tipos. Aplasia. Hipoplasia. Agenesia. Atresia. Ectopia. Heterotopia. Hamartoma. Ejemplos de cada tipo.
- 6.2. Trastornos adquiridos del crecimiento y la diferenciación celular. Definición. Tipos. Atrofia. Hipertrofia. Hiperplasia. Metaplasia. Displasia. Anaplasia. Ejemplos de cada tipo.
- 6.3. Neoplasia. Definición. Clasificación de las neoplasias por su histogénesis, por su comportamiento biológico y por su grado de diferenciación celular. Nomenclatura. Tumores con nombres especiales. Etiología de las neoplasias. Carcinógenos y carcinogénesis.
- 6.4. Caracteres morfológicos generales de las neoplasias y de las células neoplásicas. Caracteres generales de las neoplasias benignas y malignas. Metástasis tumoral. Tipos y vías de diseminación. Evolución de las metástasis. Diferencias entre las neoplasias benignas y malignas. Lesiones precancerosas. Etapas del desarrollo de las neoplasias. Etapa *in situ* o pre-invasivas de las neoplasias. Importancia de esta etapa. Diagnóstico precoz del cáncer. Medios para el diagnóstico precoz del cáncer.
- 6.5. Neoplasias de mayor importancia en nuestro medio. Neoplasias de pulmón. Neoplasia de mama. Neoplasia de cuello del útero. Neoplasia de colon. Neoplasia de piel. Neoplasias gástricas. Factores etiopatogénicos de estos procesos. Caracteres clínico morfológicos generales y evolución.

Objetivos

- 6.1. Definir y ejemplificar los diferentes trastornos congénitos y adquiridos durante el crecimiento y la diferenciación celular.
- 6.2. Clasificar las neoplasias según su comportamiento biológico, tejido de origen y grado de diferenciación celular e interpretar su nomenclatura.
- 6.3. Explicar la importancia de la carcinogénesis en el origen y desarrollo de las neoplasias, destacando el enfoque epidemiológico en algunas variantes más importantes.
- 6.4. Describir y comparar las características generales de las neoplasias benignas y malignas.
- 6.5. Explicar la evolución natural de las neoplasias y sus estadios, incluyendo la etapa *in situ*, preinvasiva o preclínica de su desarrollo, así como los mecanismos de invasión tumoral.
- 6.6. Explicar la importancia del trabajo de enfermería en la prevención y el diagnóstico precoz de las neoplasias, así como en el manejo terapéutico de un paciente con esta patología.

Trastornos congénitos del crecimiento y la diferenciación celular

La diferenciación celular es el proceso mediante el cual las células embrionarias mediante la maduración adquieren las características y funciones de una célula adulta. La diferenciación es una característica general de todas las especies y se expresan en la funcionabilidad de los diferentes sistemas y órganos del organismo, fundamentalmente el encéfalo.

Cualquier alteración de este normal desarrollo, ya sea en la etapa embrionada o después de adulta creará un trastorno en el crecimiento y la diferenciación celular, de ahí la definición.

Trastornos congénitos:

- **Aplasia.** No hay desarrollo de un órgano o tejido, aunque exista el esbozo embrionario que debió darle origen. Ejemplo: Aplasia renal, del útero.
- **Agenesia.** No hay formación del órgano ni del esbozo embrionario que debió darle origen. Ejemplo. Agenesia testicular, renal, cuerpo calloso (Fig. 85).
- **Hipoplasia.** Es el desarrollo incompleto en tamaño y peso de un órgano o tejido. Ejemplo. Hipoplasia renal.
- **Atresia.** Es la falta de desarrollo, permeabilización de un conducto u orificio que debe abrirse normalmente. Ejemplo. Atresia esofágica, como se observa en el esquema, además puede ser observada en otras localizaciones como la válvula tricúspide (Fig. 86).
- **Ectopia.** Es la localización anatómica anormal de un órgano, el mismo está fuera del lugar que le corresponde. Ejemplo: Ectopia renal, embarazo ectópico tubario, del ovario (Fig. 87).
- **Heterotopia (Coristoma).** Es una localización anómala de una parte de un órgano o tejido. Ejemplo: Tejido pancreático en yeyuno, tejido mamario en la axila (Fig. 88).
- **Hamartoma.** Es un crecimiento de tejido normal de forma desorganizada, constituido por los mismos elementos de ese órgano o tejido, sin la tendencia a seguir creciendo, se pueden confundir con procesos neoplásicos. Ejemplo. Hamartomas vasculares, hepáticos, mamarios, pulmón (Fig. 89).



Fig. 85. Agenesia del cuerpo calloso.

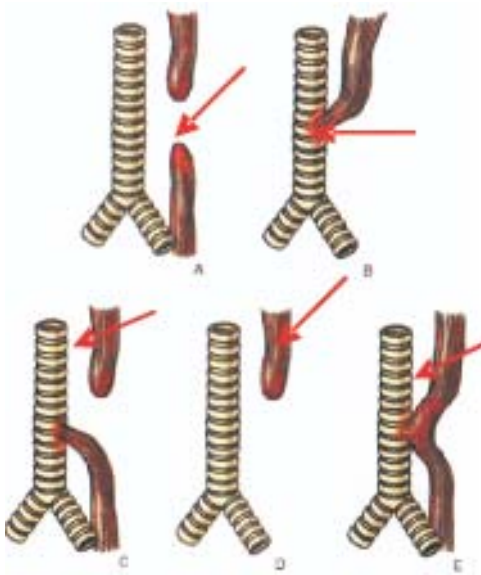


Fig. 86. Esquema. Tipos de Atresia esofágica

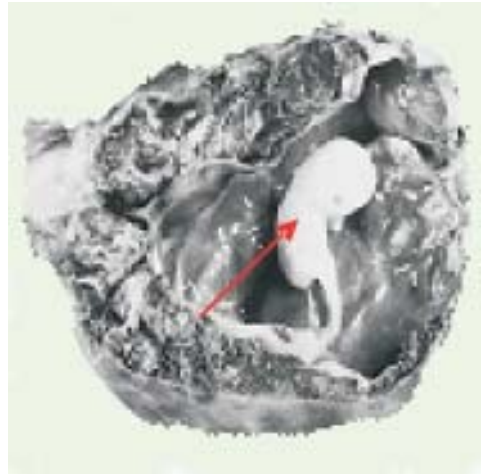


Fig. 87. Embarazo ectópico fuera de la cavidad uterina.

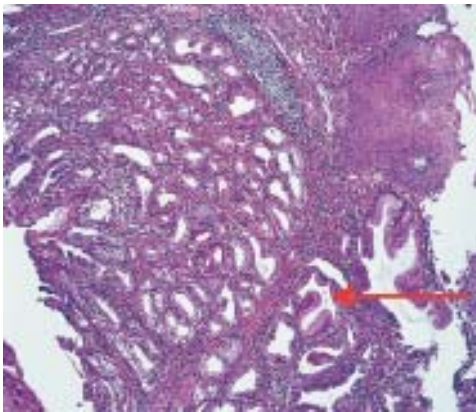


Fig. 88. Mucosa gástrica en esófago.



Fig. 89. Hamartoma Pulmón.

Trastornos adquiridos del crecimiento y diferenciación celular

Constituyen un grupo de procesos de naturaleza adaptativa o reactiva, que se producen en algunos tejidos como consecuencia de causas muy variadas; son de carácter reversible cuando cesa el estímulo que lo origina en algunos casos.

Atrofia. Significa una disminución adquirida del volumen de un tejido o órgano normalmente desarrollado a expensa de la disminución del volumen celular y subcelular, pudiendo este cambio ser regresivo, dependiendo de la causa y el daño que se produzca.

Causas de atrofia:

1. Por desuso. (Inmovilidad de un músculo).
2. Pérdida de la innervación (poliomielitis).
3. Disminución del riego sanguíneo (atrofia cerebral por arteriosclerosis).
4. Pérdida del estímulo endocrino (órganos genitales en la mujer).

Morfológicamente las células atróficas son menores que las normales, y en muchos casos como en el corazón y el hígado, presentan un pigmento amarillo en su interior rico en lípidos (lipofusina). Sustitución por tejido conectivo y acúmulo de grasa (Fig. 90).

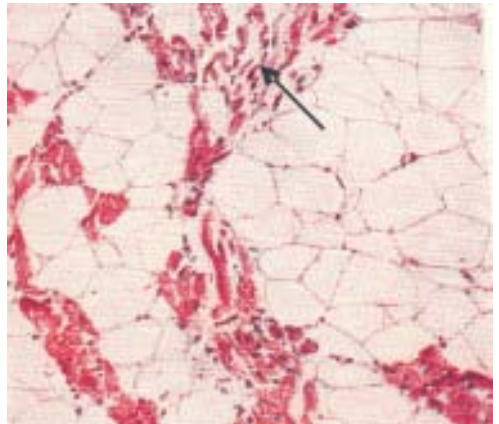


Fig. 90. Atrofia de fibras musculares. Se observa sustitución por tejido adiposo.

Hipertrofia. Es el aumento del volumen de órganos y tejidos producto del aumento del tamaño y volumen de sus células. Es causada sobre todo en los músculos esqueléticos por el ejercicio físico o carga de trabajo a que son sometidos ejemplo, los deportistas, en el corazón de la insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial, entre otras (Fig. 91).

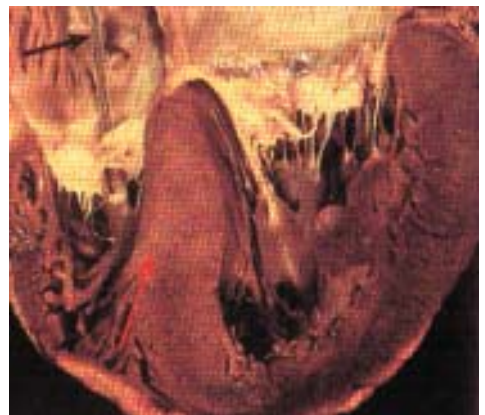


Fig. 91. Hipertrofia ventrículo izquierdo en una cardiopatía hipertensiva

Hiperplasia. Es el aumento de volumen de los órganos y tejidos producto del aumento en el número de células que lo constituyen. Es causada, fundamentalmente, por estímulos endocrinos, por ejemplo, el estímulo mantenido de estrógenos sobre el endometrio produce una hiperplasia fisiológica del endometrio, que desaparece con el período menstrual normal, ahora si este equilibrio es roto, el aumento de los estrógenos produce una hiperplasia quística endometrial, causando hemorragias profusas (Fig. 92).

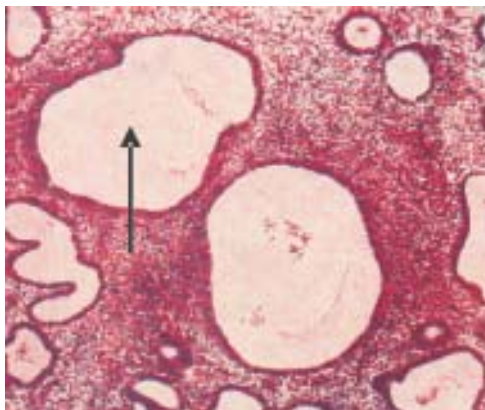


Fig. 92. Hiperplasia simple con dilataciones quísticas endometrial.

Metaplasia. Consiste en un cambio reversible en el cual una célula adulta se cambia por otra más resistente, de un nivel de organización inferior a uno superior, casi siempre como respuesta a cualquier forma de estímulo, irritación crónica o acción hormonal, sobre ese tejido o epitelio, por lo cual se acompaña con mucha frecuencia de un proceso inflamatorio crónico. Puede ser reversible cuando cesa el estímulo que le da origen (Fig. 93).

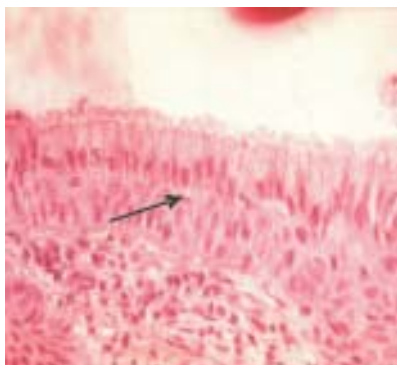


Fig. 92. Metaplasia escamosa. Cuello uterino.

Tipos:

- Parenquimatosa o epitelial. Ejemplo, en el epitelio endocervical, bronquial.
- Mesenquimatosa. Tejido fibroso por cartilaginoso o óseo.

Displasia. Son los cambios que se producen en la forma, volumen y organización celular. Afectan los epitelios, con mayor frecuencia el epitelio del cuello uterino, donde se

invoca como causa fundamental de estas lesiones la infección por papiloma virus humano; éstas pueden tener diferentes grados desde ligeras hasta severas ya límite con el carcinoma *in situ*, sino se realiza un tratamiento adecuado de la paciente puede evolucionar hacia carcinomas micro e infiltrantes de cuello uterino (Fig. 94).

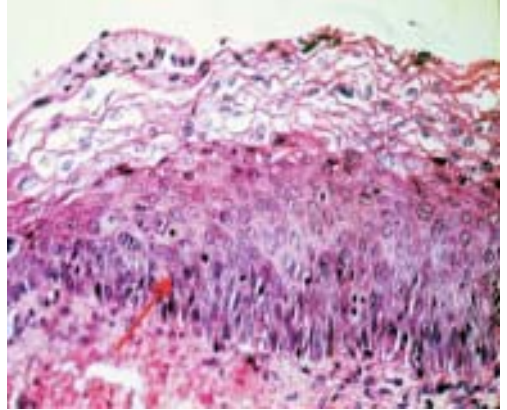


Fig. 94. Displasia moderada. Cuello uterino asociada a lesión HPV.

Anaplasia. Es un trastorno del crecimiento y la diferenciación celular de naturaleza neoplásica, de cualquier tejido, siendo un cambio irreversible de las células adultas hacia células más primitivas, es la ausencia de diferenciación, a mayor anaplasia menor diferenciación o sea menor semejanza con el tejido que le dio origen (Fig. 95).

Las células aumentan de volumen, forma y hay una gran desorganización:

- Existe pérdida de la relación núcleo- citoplasma con gigantismo nuclear.
- Hiperchromatismo nuclear. Aparición de nucleolos.
- Disgregación de la cromatina en gránulos gruesos.
- Polimorfismo nuclear y celular.
- Células tumorales gigantes.
- Distribución desordenada en el tejido.

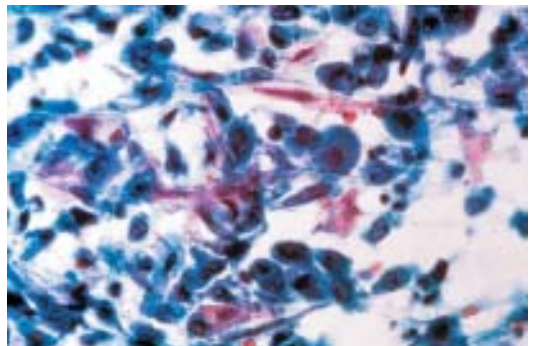


Fig. 95. Anaplasia celular. Se observan cambios nucleares y de relación núcleo citoplasma

Estos detalles son el criterio más seguro de malignidad. Este proceso es de carácter irreversible y progresivo, independientemente, de la causa o causas que lo producen.

Neoplasias

Etimológicamente nuevo crecimiento o neoformación. El término neoplasia es muy general y se aplica tanto para los crecimientos anormales de los tejidos benignos como malignos, se observan en cualquier edad pero son más frecuentes después de los 50 años.

Consiste en una proliferación celular adulta que cambia y se transforma en otras células más primitiva con cambios morfológicos, estructurales y funcionales que no son regidos por las leyes biológicas que controlan a las células normales, es decir es autónoma y después que ha ocurrido el cambio esa célula no regresa a la normalidad, carece de objeto, ataca al huésped y compite con las células normales por el suministro de energía y los sustratos nutritivos. Cáncer es la forma común de designar a todos los tumores malignos.

Clasificación de las neoplasias por su histogénesis, por su comportamiento biológico y por su grado de diferenciación celular

- Neoplasias benignas.
- Neoplasias malignas.

Tumores benignos. Las neoplasias benignas se clasifican en neoplasias epiteliales y mesenquimatosas.

Neoplasias epiteliales benignas u órganos parenquimatosos: Reciben el nombre de adenomas cuando forman patrones glandulares, así como los tumores derivados de las glándulas aunque no reproduzcan necesariamente su patrón. Se pueden observar en epitelio glandular gástrico, intestino y órganos parenquimatosos como riñón, hígado, glándulas endocrinas:

- Adenomas gástricos, renal etc. Las que dan lugar a grandes masas quísticas como en el ovario reciben el nombre de cistadenoma de ovario. Algunas forman papilar que penetran en espacios quísticos se les denomina cistadenoma papilar de ovario.
- Papiloma escamoso. Neoplasias benignas originadas en epitelio escamoso de piel, cuello de útero. esófago. Crecen reproduciendo estructura en forma de dedo de guante o verrugosa que protruyen desde las superficies epiteliales.
- Papiloma transicional. Estas lesiones se localizan en el epitelio transicional, vejiga.
- Pólipo. Cuando una neoplasia benigna o maligna, produce una proyección visible a simple vista sobre una superficie mucosa y crece hacia la luz, por ejemplo, en el estómago y en el colon.

Tumores malignos. Carcinomas. Neoplasias de origen epitelial, malignas:

- Adenocarcinoma. Se originan de epitelio glandular o glándulas endocrinas, hígado, riñón, suprarrenal.
- Carcinoma escamoso. Es originado en los epitelios escamosos como esófago, cuello uterino.
- Carcinoma transicional. Se originan en epitelio transicional de vejiga, uréteres, pelvis renal.
- Carcinomas indiferenciados de células grandes o pequeñas. Los epiteliales que no se pueden determinar su origen si es en epitelio glandular o escamoso.

Neoplasias benignas mesenquimatosas: En general se designan añadiendo el sufijo –oma al nombre de la célula de la que proceden siguiendo en general esta regla: tumor benigno originado en las células fibroblásticas se llama fibroma, un tumor cartilaginoso es un condroma, un tumor de fibras musculares lisas será un leiomioma.

Neoplasias malignas mesenquimatosas. Los tumores malignos que nacen en los tejidos mesenquimales suelen denominarse sarcomas, del griego sar (carnoso), porque en general poseen muy poco estroma conjuntivo y en consecuencia su estroma es blando. El esquema utilizado para su denominación es el mismo que en las neoplasias benignas con la utilización del sufijo sarcoma ejemplo, fibrosarcoma, condrosarcoma y leiomiomasarcoma.

Tejido de origen	Benigno	Maligno
Tejido fibroso	fibroma	fibrosarcoma
Tejido óseo	osteoma	osteosarcoma
Tejido cartilaginoso	condroma	condrosarcoma
Músculo liso	leiomioma	leiomiomasarcoma
Músculo estriado	rabdomioma	rabdomiomasarcoma
Tejido adiposo	lipoma	liposarcoma
Vasos sanguíneos	hemangioma	hemangiosarcoma
Linfáticos	linfangioma	linfangiosarcoma

Hay excepciones como las neoplasias linfoides malignas que se denominan Linfomas.

Las originadas en los melanocitos: Melanomas.

Tumores mixtos. Poseen elementos epiteliales diseminados en un estroma con componentes mesenquimatosos como: Estroma mixoide, cartílago, incluso hueso. Ejemplo en parótida. Adenoma pleomorfo o tumor mixto. Hay tumores mixtos benignos y malignos.

- Escamoso glandular. Adenoacantoma.
- Escamosos y mesenquimatosos. Carcinosarcomas.

Los originados de más de una capa germinativa endodermo, ectodermo y mesodermo se les llaman tumores compuestos (teratomas). Pueden ser benignos y malignos, quísticos o sólidos.

Tumores con nombres especiales o epónimos llevan el nombre del descubridor como:

- Tumor de Wilms. Tumor renal que se observa en niños.

- Sarcoma de Ewing. Neoplasia maligna de hueso o extraósea.
- Enfermedad de Hodgkin. Tejido linfoide.
- Sarcoma de Kaposi. Tumor vascular.

A continuación se muestran las variedades más frecuentes observadas.

Neoplasias formadas por un solo tipo de células

- Neoplasias epiteliales.

Epitelio glandular. Se encuentra en estomago, intestino, órganos parenquimatosos (Fig. 96).

Epitelio escamoso. Se encuentra en la piel, esófago, cuello uterino, cavidad oral (Fig. 97).

Epitelio transicional. Estas lesiones se encuentran fundamentalmente en vejiga (Fig. 98).

Cistadenoma y cistadenocarcinoma. Pueden dar lugar a grandes masas quísticas, se observan principalmente en ovarios (Fig. 99).

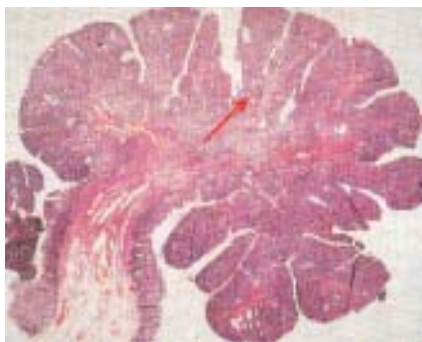


Fig. 96 a. Variante benigna. Adenoma pediculado colon. Muestra tallo fibrovascular revestido por glándulas proliferadas.

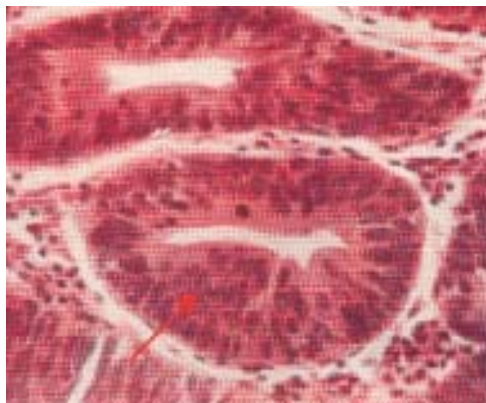


Fig. 96 b. Variante maligna. Adenocarcinoma. Presencia de glándulas con proliferación ó estratificación celular, perdida de la polaridad y atipia celular.



Fig. 97a . Variante benigna. Papiloma escamoso. Presencia de estructuras en forma de dedo de guante o verrugoso.

Fig. 97b. Variante maligna. Carcinoma epidermoide o escamoso bien diferenciado. Presencia de globos corneos.

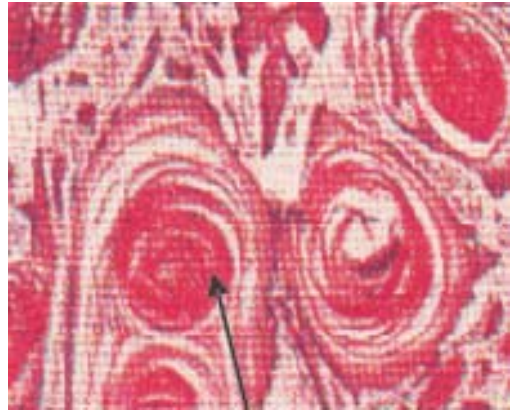
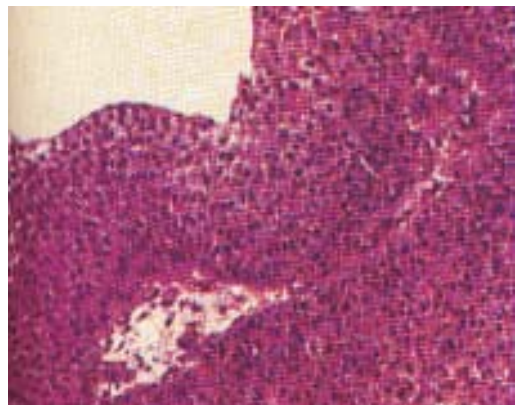


Fig. 98 a. Variante benigna. Papiloma de células transicionales. El revestimiento son células transicionales.



Fig 98b. Variante maligna. Carcinoma de células transicionales. Observe la atipia celular.



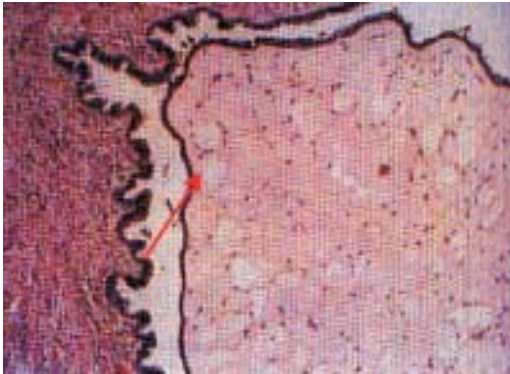


Fig . 99 a Variante benigna. Cistadenoma papilar de ovário. Pequenas papilas uniformes revestindo a superfície.

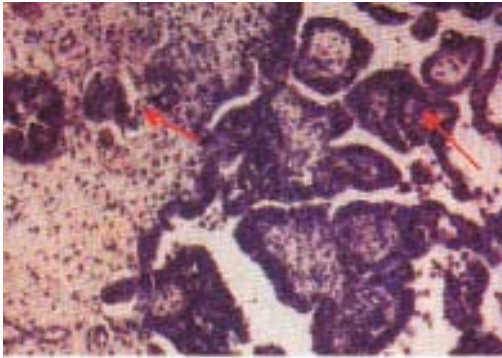


Fig. 99b. Variante maligna. Cistadenocarcinoma papilar de ovário. Constituido por papilas com estratificação celular, atipia e infiltração de la pared.

- Neoplasias mesenquimatosas.
 - Originados en las células fibroblásticas (Fig. 100).
 - Originados del tejido adiposo (Fig. 101).
 - Originados del tejido cartilaginoso (condrocitos) (Fig. 102)
 - Originados en tejido óseo (Fig. 103).
 - Originados en vasos sanguíneos (Fig. 104).
 - Originados en músculo liso (Fig. 105).
 - Originados en músculo estriado (Fig. 106).
 - Origen neuroectodérmico (Fig. 107).

Fig. 100a. Variante benigna. Fibroma. Constituido por fibrositos maduros, sin atipia celular.

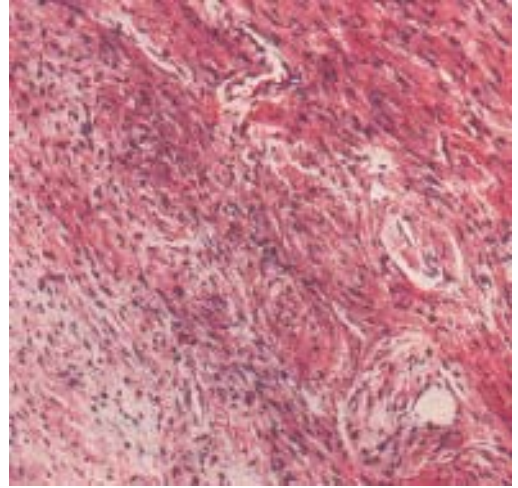


Fig.100b. Variante maligna. Fibrosarcoma. Diferentes grados de diferenciación con elementos fusiformes con atipia celular.

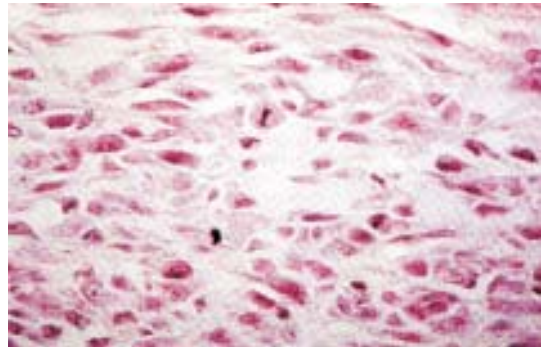
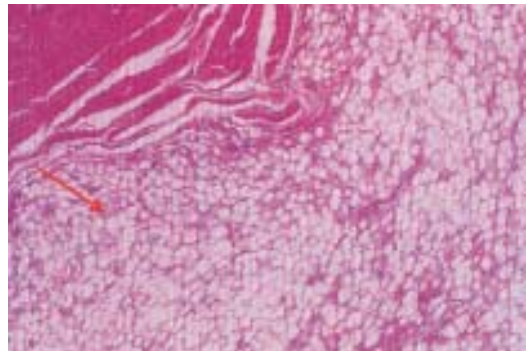


Fig 101a. Variante benigna Lipoma. Formados por adipocitos o células adiposas maduras.



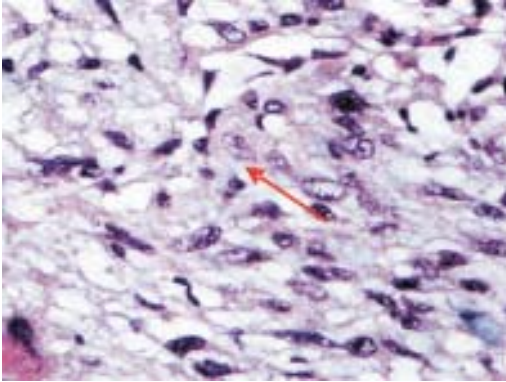


Fig. 101b. Variante maligna. Liposarcoma. Constituidos por células adiposas o adipocitos con diferentes grados de diferenciación. Citoplasma con vacuolas de lípidos.

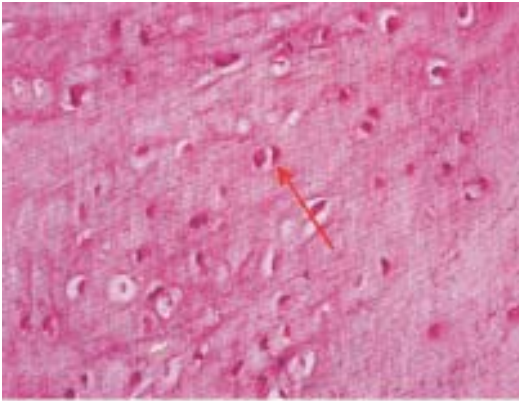


Fig. 102a. Variante benigna. Condroma. Nódulo cartilaginoso constituido por condrocitos neoplásicos y una matriz hialina.

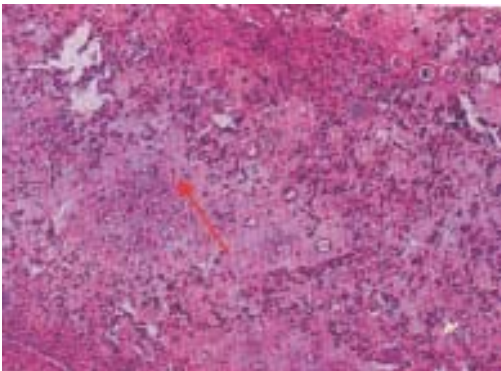


Fig. 102b. Variante maligna. Condrosarcoma. Condrocitos atípicos con células binucleadas dispersas, diferentes grados de diferenciación.

Fig. 103a . Variante benigna. Osteoma. Formado por tejido reticular y laminar. No se observan alteraciones celulares.



Fig. 103b. Variante maligna. Osteosarcoma. Formación de hueso por células tumorales las que muestran diferentes grados de atipia nuclear.

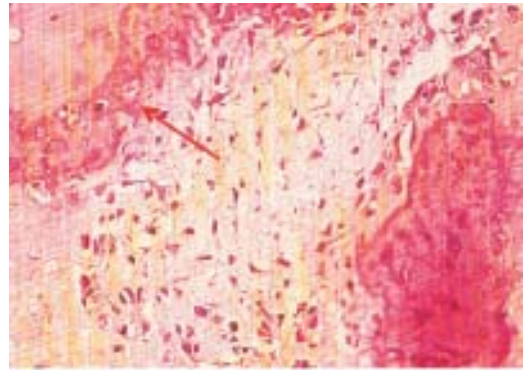
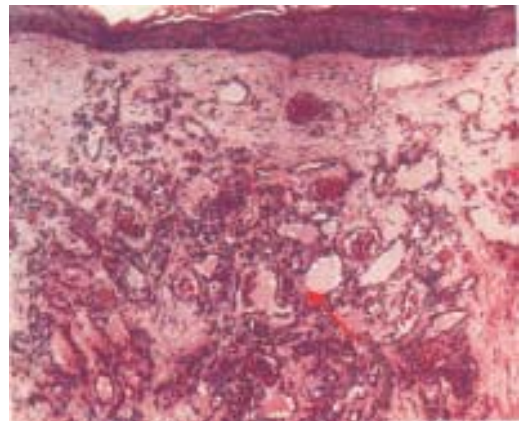


Fig. 104a . Variante benigna. Hemangioma. Constituido por canales vasculares sin atipia celular.



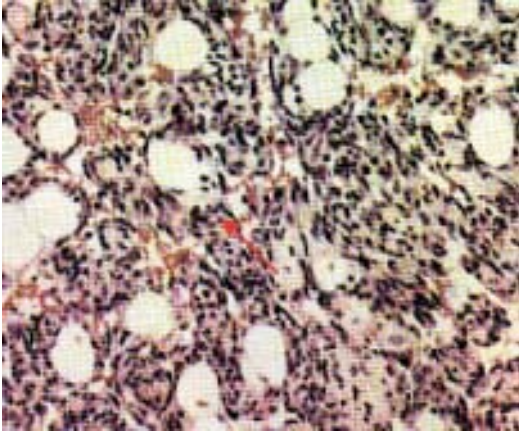


Fig. 104 b. Variante maligna. Hemangiosarcoma o angiosarcoma. Formación de algunos conductos vasculares con células atípicas de estirpe endotelial

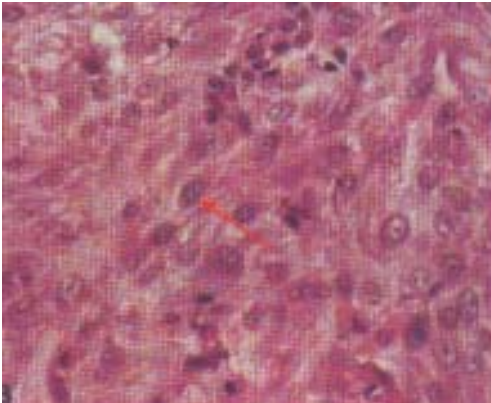


Fig. 105a. Variante benigna. Leiomioma uterino. Células tumorales con núcleos alargados, extremos romos y ligera atipia.

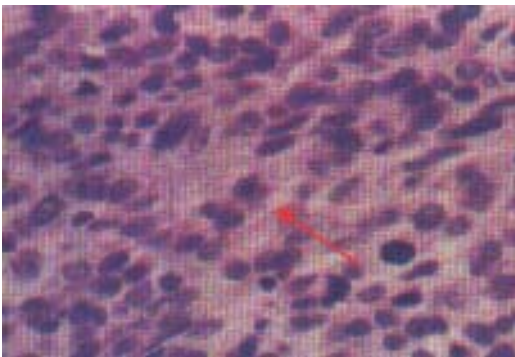


Fig. 105b. Variante maligna. Leiomiosarcoma. Formados por células fusiformes malignas con núcleos en forma de cigarro, dispuestos en fascículos cruzados.

Fig. 106a. Variante benigna. Rabdomioma. Formado por fibras musculares estriadas, sin atipia, es poco frecuente

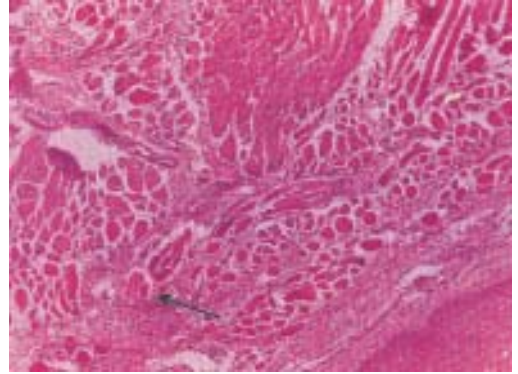


Fig. 107a. Variante benigna. Nevo compuesto. Nidos de células névicas intraepidérmicas, con grupos y cordones intradérmicos

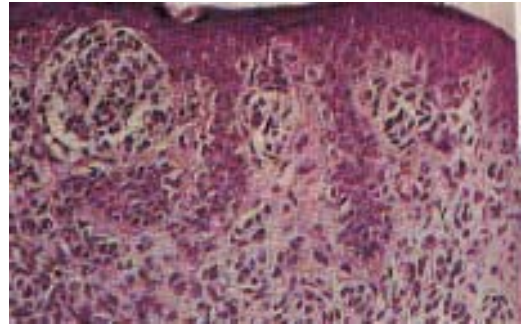
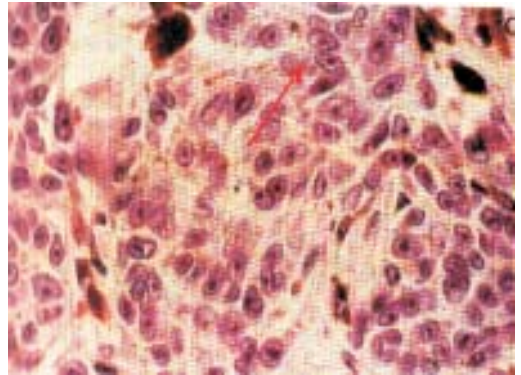


Fig. 107b. Variante maligna. Melanoma maligno. Muestra células con grandes núcleos de contornos irregulares, cromatina gruesa, nucléolos evidentes, pigmento de melanina.



Neoplasias formadas por más de un tipo de células

Habitualmente derivados de una capa germinativa. Se observan con mayor frecuencia en las glándulas salivales preferentemente en la parótida, aunque se pueden ver en otras localizaciones como en la piel.

Histológicamente están constituidos por elementos epiteliales y mioepiteliales en un estroma mixoide amorfo, además se puede observar cartílago y otros elementos mesenquimatosos (Fig. 108).



Fig. 108. Adenoma pleomorfo. Tumor mixto de glándula salival. Estroma mixoide amorfo, cartílago, islotes de células mioepiteliales.

Más de un tipo de células neoplásicas, derivado de más de una línea germinal.

· **Teratoma.** Son neoplasias constituidas por elementos de más de una línea germinativas endodermo, ectodermo o mesodermo, por lo que pueden contener cartílago, hueso, epitelios, pelos y cualquier otro tejido, a veces éstos son inmaduros. Se localizan fundamentalmente en el ovario aunque se pueden ver en testículo, región sacra, etc. Pueden ser quísticos y sólidos, benignos y malignos. Los benignos quísticos se les denomina quiste dermoides (Fig. 109).

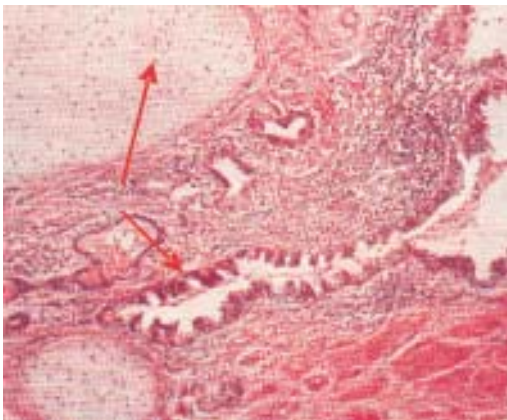


Fig. 109. Teratoma. Se observa cartílago, tejido linfóide, elementos glandulares entre otros.

Algunos de los tumores con nombres especiales o epónimos. Llevan el nombre de su descubridor (Figs. 110, 111, 112 y 113).

Fig.110. Sarcoma de Kaposi. Proliferación endotelial, con múltiples vasos neoformados. Tumor vascular.

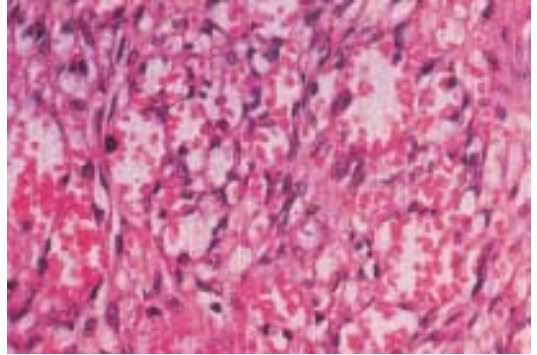


Fig. 111. Sarcoma de Ewing. Reticuloendoteliosarcoma. Neoplasia maligna de los huesos aunque puede tener localización extraósea.

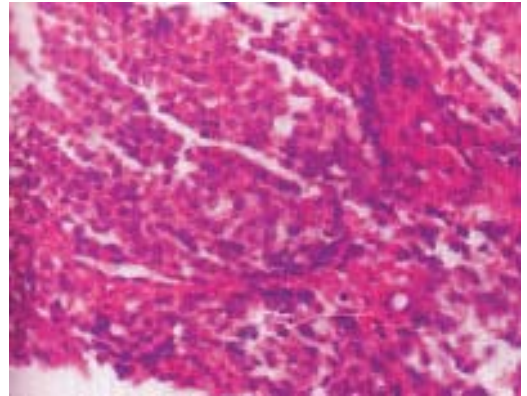


Fig. 112. Tumor de Wilms. Tumor renal infantil. .Histología trifásica. Células fusiformes, Elementos epiteliales tubulares y blastémicos.

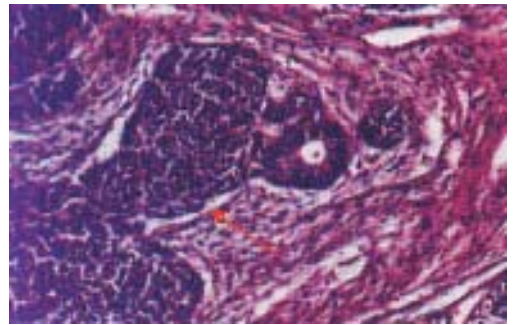
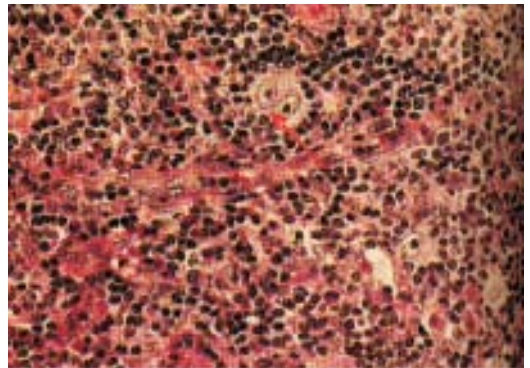


Fig. 113. Linfoma o Enfermedad de Hodgkin. Célula de Reed-Sternberg de valor diagnóstico, rodeada por células inflamatorias con eosinófilos.



Etiología de las neoplasias

Hay diferentes teorías al respecto, lo más aceptado hoy día es que el origen de su gran mayoría es multifactorial:

1. Teoría genética. Padre a hijos (heredo familiar) por mutaciones ya establecidas. La carcinogénesis es un proceso de pasos múltiples, tanto fenotípica como genotípicamente. Las mutaciones hereditarias de: Los genes que intervienen en la reparación del DNA. Los genes que intervienen en el crecimiento y la apoptosis celular.

Como predisposición hereditaria al cáncer:

- Síndromes de cáncer hereditario (Herencia autosómica dominante). Retinoblastoma familiar. Poliposis adenomatosa cólica familiar. Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples. Neurofibromatosis tipo I y II. Síndrome de Von Hippel-Lindau.
- Cánceres familiares. Cáncer de mama. Cáncer de ovario. Cáncer de colon distinto del síndrome de poliposis múltiple.
- Síndromes autosómicos recesivos con defectos en la reparación de DNA. Xeroderma pigmentoso. Ataxia-telangiectasia. Síndrome de Bloom. Anemia de Fanconi.

2. Teoría química. La potencia carcinógena de una sustancia química depende, no sólo de la reactividad inherente de sus derivados electrófilos, sino también del equilibrio entre las reacciones de activación y de inactivación metabólica.

- Agentes alquilantes de acción directa. Como la ciclofosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán y otros se usan como fármacos antineoplásicos, pero se ha confirmado que inducen neoplasias linfoides, leucemias y otras formas de cáncer.
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (se producen durante la combustión del tabaco, fundamentalmente cigarrillos).
- Aminas aromáticas y colorantes nitrogenados. Producen hepatocarcinoma. Beta-naftilamina en el cáncer de vejiga.
- Carcinógenos naturales (aflatoxina B1) es hepatocarcinógeno.
- Nitrosaminas y amidas, en el cáncer gástrico.
- Agentes diversos como el amianto que se asocia a carcinomas broncogénicos, mesotelioma y gastrointestinales, cromo y níquel en cáncer de pulmón, arsénico en cáncer de piel, cloruro de vinilo en hemangiosarcoma.

3. Teoría biológica:

- Virus RNA oncogénicos, Virus de la leucemia de células T humano tipo I.
- DNA. Dentro de estos se encuentran el HPV, virus de Ebstein Barr, de la hepatitis B y virus herpes del sarcoma de Kaposi.
- Papiloma virus humano (HPV) en el cáncer de cuello uterino.
- Virus Ebstein Barr. Linfoma de Burkitt, sobre todo en África, es una neoplasia de linfocitos B que afecta sobre todo a niños. Linfomas de células B en pacientes inmunodeprimidos. Carcinomas nasofaríngeos.
- Virus de la hepatitis B. Hepatocarcinoma.
- Helicobacter Pylori. La infección por este microorganismo se asocia a los linfomas y carcinomas de estómago.

4. Teoría física. Carcinogénesis por radiación.

- Rayos ultravioleta procedentes del sol incrementan la incidencia de los carcinomas escamosos, baso celulares y posiblemente melanocarcinoma de la piel, la capacidad para ello se atribuye a la formación de dímeros de pirimidina en el DNA.
- Radiación ionizante (Rayos X gamma, beta, protones, neutrones) es carcinógenos asociados fundamentalmente a Leucemias, carcinoma de tiroides, mama, pulmón y glándula salival.

5. Teoría multifactorial. Invoca varios factores actuando sobre la célula.**Carcinógenos y carcinogénesis**

Se denomina carcinógenos a las diversas sustancias o elementos capaces de producir un cáncer en animales de laboratorio.

Carcinogénesis es el proceso mediante el cual se origina y desarrolla un cáncer por la acción de un carcinógeno.

Los carcinógenos pueden ser químicos, la radiación, los virus oncogénicos y algunas hormonas.

Caracteres morfológicos generales de las neoplasias y de las células neoplásicas

El estudio con microscopio de luz revela alteraciones de forma, tamaño, relación núcleo-citoplasma y afinidad tintorial. La célula y el núcleo son irregulares, más grandes, hipercromáticas, con pérdida de la relación núcleo citoplasma. Pueden verse mitosis frecuentes y anormales tripolar y cuadripolar. Los tejidos neoplásicos muestran grados variables de distorsión estructural, pérdida de la polaridad de las células, hiper celularidad y en grados pronunciados de desorganización, vemos la anaplasia, o sea, la anarquía de distribución y estructura del tejido, que en ocasiones impide reconocer su origen. A veces algunos tumores que denominamos bien diferenciados aunque malignos, reproducen el tejido de origen y permiten su identificación, aunque sea en las metástasis, ejemplos de éstos tenemos los hepatocarcinomas, melanocarcinomas, carcinomas del tiroides.

Caracteres generales de las neoplasias benignas y malignas

En el comportamiento biológico del tumor, en su benignidad o malignidad influyen una serie de factores que dependen de los propios procesos tumorales o intrínsecos, o del huésped, o paciente en que se desarrolla y que son los *extrínsecos*.

Los factores intrínsecos o propios del tumor son varios y muy importantes:

- *La estructura y grado de diferenciación*, se basa en la semejanza que existe entre el tejido de origen y el neoplásico, que en general en los procesos benignos es semejante a los tejidos de origen y en los malignos se aparta progresivamente de ella. Este factor es el que permite reconocer y diagnosticar los tumores y para lo cual se requiere un entrenamiento riguroso y el empleo de los procedimientos técnicos que ponen de manifiesto esas estructuras.

- El *grado de diferenciación* de las neoplasias se correlaciona en general en su grado de malignidad, aunque esto no es absoluto, y también con su velocidad de crecimiento. Los tumores bien diferenciados o benignos crecen lentamente y tienen muy escasas mitosis y los indiferenciados lo hacen con rapidez, se acompañan de anaplasia y de gran número de mitosis y su curso es agresivo como regla.
- La *forma de crecer* es otra característica importante. Los tumores benignos crecen por *expansión*, lentamente y comprimen los tejidos vecinos, pero no los infiltran y frecuentemente son encapsulados, mientras que los malignos crecen por *infiltración*, destruyendo los tejidos vecinos y excepcionalmente tienen cápsula.
- La *presencia de metástasis*, resulta el carácter definitivo de malignidad de un tumor. Toda metástasis neoplásica corresponde a un tumor maligno, independientemente de la estructura del tumor, su tamaño, tiempo de evolución, etc.

Si un tumor parece benigno por sus características y desarrolla una metástasis, se debe clasificar como maligno sin la menor duda. No todos los tumores malignos sin embargo, desarrolla metástasis y en estos casos la malignidad se manifiesta por su carácter infiltrativo local y su grado de expansión, que puede destruir órganos vitales.

Entre los factores extrínsecos se puede señalar el sitio o localización, esto resulta decisivo para su visibilidad, diagnóstico y tratamiento. Un tumor maligno de la piel puede ser tratado precozmente y curado, mientras que un tumor benigno de páncreas, hipófisis o acueducto de Silvio, puede permanecer oculto y conducir a la muerte.

La *extensión local o la presencia de metástasis* en el momento del diagnóstico es fundamental para el tratamiento y para establecer el pronóstico, pues en dos tumores del mismo tipo, la existencia en uno de extensión regional o a distancia, hace variar por completo la terapéutica y la perspectiva de vida del paciente.

El tratamiento previo, pues un tumor previamente tratado que recidiva, tiene mucho peor pronóstico que el que no lo ha sido.

La *edad, el sexo y el estado de salud* son también factores que influyen, a veces, decisivamente, en la evolución de un tumor.

Metástasis tumoral

Como propiedad específica de los *tumores malignos* tenemos el proceso de diseminación, que comprende dos formas diferentes: la invasión local por infiltración y las metástasis a distancia.

Infiltración: Se produce por invasión y destrucción local directa del órgano o tejido de origen hacia los órganos o estructuras vecinas, por ejemplo, un carcinoma de cuello uterino puede infiltrar vejiga, recto.

Metástasis: Consiste en la propagación y establecimiento a distancia de elementos neoplásicos procedentes de la lesión primitiva, por ejemplo un carcinoma de pulmón puede metastatizar a cerebro, hígado. Esto se debe a la propiedad de las células tumorales de penetrar en los tejidos, invadir los vasos y viajar dentro de ellos con la circulación sanguínea o linfática, o de desprenderse en una superficie serosa o epitelial y reimplantarse.

En el tejido u órgano donde se detiene el émbolo tumoral, se desarrolla un nuevo tumor, con las mismas o muy parecidas características del proceso primitivo.

Metástasis tumoral se produce por las siguientes vías:

1. Siembra en cavidades y superficies orgánicas.
2. Diseminación linfática.
3. Diseminación hematológica.

Siembra en cavidades y superficies orgánicas. Cuando la neoplasia maligna alcanza la superficie serosa penetra en un campo abierto, esto se produce con mayor frecuencia en la cavidad peritoneal, también se observa en la cavidad pleural, pericárdica, subaracnoidea y articular. Características de los carcinomas de ovario, en ocasiones se pueden confinar a la superficie de la cubierta de los órganos sin infiltrar los mismos. A veces los carcinomas mucinosos de ovario y apéndice al alcanzar la cavidad producen el pseudo mixoma peritoneal.

Diseminación linfática. Es el transporte por los vasos linfáticos, la vía mas frecuente de los carcinomas, aunque también puede ser utilizada por los sarcomas con menor frecuencia. Se observa en el cáncer de mama hacia los ganglios axilares y en el cáncer de pulmón a los ganglios peritrapeobronquiales, perihiliares y mediastínicos. A veces en ganglios próximos a una neoplasia maligna se observan adenopatías pero no necesariamente significa que la lesión primaria haya metastizado. En estos ganglios se observa hiperplasia folicular reactiva (Fig. 114).

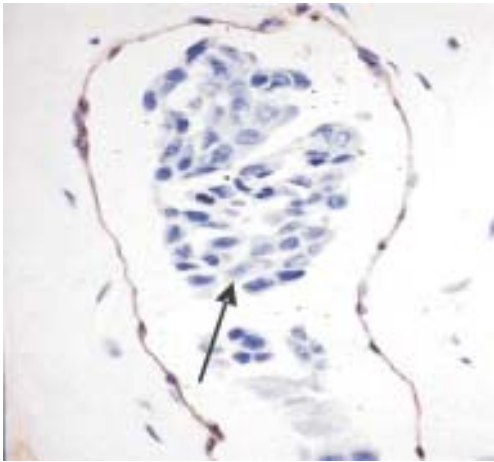


Fig. 114a. Trombo tumoral en vaso linfático

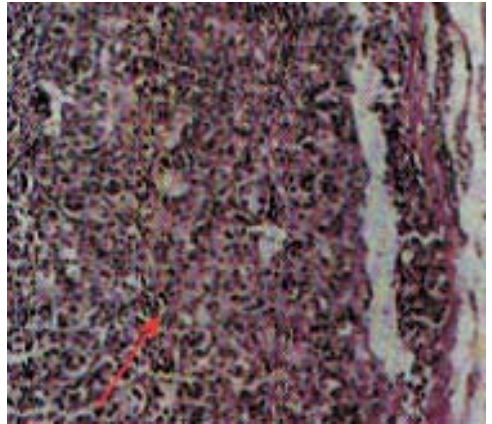


Fig. 114b. Metástasis ganglionar de carcinoma mamario.

Diseminación hematológica. Esta vía es típica de los sarcomas, aunque también es utilizada por los carcinomas, las arterias de paredes más gruesas resisten la infiltración mejor que las venas, los órganos más frecuentes metastizados son hígado, pulmón. El hallazgo histológico de trombosis tumoral en los pequeños vasos de un tumor primario constituye un signo ominoso, aunque esto no indica el desarrollo necesariamente de metástasis (Fig. 115).

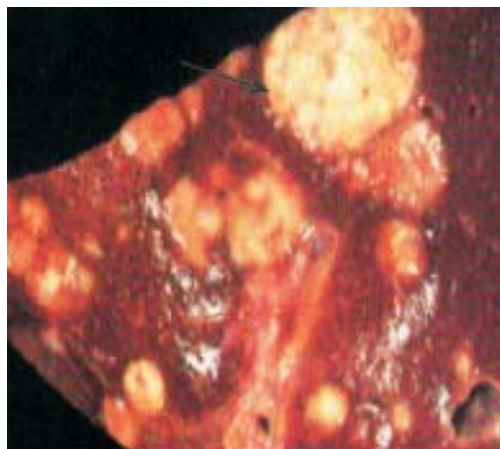


Fig. 115a. Metástasis hepáticas de un carcinoma.

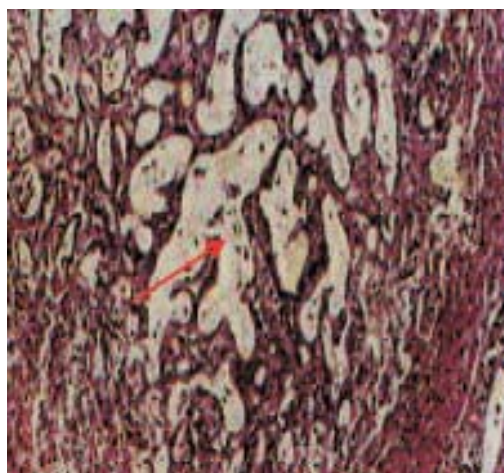


Fig. 115b. Metástasis hepáticas de adenocarcinoma de páncreas.

Evolución de las metástasis

Aunque las metástasis son hechos indiscutidos de malignidad en un tumor, su evolución es muy irregular y a veces impredecible. Hay metástasis que evolucionan en forma latente o inactiva hasta por diez años o más y otras con gran rapidez en tres meses. Un mismo tipo de tumor, de igual localización y tamaño, puede metastatizar y llevar a la muerte a un paciente en seis meses y a otro en seis años, o simplemente curar.

Los factores que influyen en el inicio, desarrollo y progresión de una neoplasia, actúan también sobre la evolución de las metástasis.

Diferencias entre neoplasias benignas y malignas

	Neoplasia benigna	Neoplasia maligna
Grado de diferenciación y anaplasia	Reproduce el tejido de origen Son bien diferenciados	Pueden variar desde bien diferenciados hasta indiferenciadas con marcada anaplasia.
Modo de crecimiento	Expansión (encapsuladas)	Infiltración (no encapsulada)
Rapidez de crecimiento	Lento. Mitosis escasas normales	Rápido. Mitosis abundantes atípicas o anormales. Tripolar, cuadripolar
Metástasis	No metastizan	Si metastizan
Respuesta terapéutica	Cirugía cura no-recidiva	Difícil cura, algunos mueren. Recidiva

Lesiones precancerosas

Son una serie de alteraciones de los tejidos, que cuando se estudian con el tiempo muestran un índice significativo de evolución hacia una neoplasia maligna.

Las displasias epiteliales de diferentes sitios, como en el cuello uterino, los bronquios, laringe, esófago, la piel y otros cuando adquieren cierto grado de atipia, constituyen procesos con potencialidad evolutiva al cáncer pudiendo dar lugar a los carcinomas escamosos de cuello uterino y bronquial, entre otros.

- Gastritis crónica atrófica con metaplasma intestinal en el cáncer gástrico.
- Las lesiones actínicas de la piel. Queratosis actínica. Carcinoma escamoso piel.
- La poliposis familiar (adenomatosis múltiple del colon) es francamente precancerosa, así como la colitis ulcerativa crónica de más de diez años de evolución.
- La hiperplasia atípica o adenomatosa del endometrio es precursora del cáncer endometrial.
- Las lesiones névicas de unión. Melanocarcinoma piel.
- Leucoplaquia. Carcinoma escamoso mucosa más frecuente en la cavidad oral.
- Xeroderma pigmentoso. En el desarrollo de carcinomas basocelulares de la piel.
- Hiperplasias atípicas (mama, próstata). Carcinoma mamario y adenocarcinoma próstata.

Etapas de desarrollo de las neoplasias

La clasificación de las neoplasias de acuerdo con la etapa del desarrollo en que se encuentran, es un elemento de importancia fundamental para poder decidir una conducta terapéutica correcta y establecer un pronóstico. Ambos pasos en este tipo de enfermedad son trascendentales. Es evidente que esto es un proceso tan complejo que no resulta siempre fácil, ya que por principios generales dos procesos nunca son completamente idénticos de manera que dos cánceres aunque tengan gran parecido y se clasifiquen igual resultarán siempre diferentes en algo.

Por estas razones, al clasificar y agrupar las neoplasias de acuerdo con su etapa de desarrollo, se toman solamente los caracteres esenciales o básicos que permiten una generalización, y se omiten las secundarias o inconstantes que sólo encontramos en un número limitado de ellos. Por otra parte, una clasificación en etapas debe ser algo comprensible, funcional y fácil de aplicar y debe basarse en la historia natural de la enfermedad. Para la clasificación de etapas se toman tres elementos básicos de la evolución del proceso, que forman la sigla TNM:

1. El tamaño del tumor primario que se identifica como T.
2. La propagación a ganglios y estructuras regionales o N.
3. La propagación a tejidos u órganos distantes en forma de metástasis o M.

Estos tres factores son de importancia fundamental y tienen que ser establecidos antes de decidir cualquier conducta terapéutica y dar un pronóstico.

En el factor T se valora el tamaño del tumor en cms, su crecimiento y extensión a estructuras vecinas o cercanía a áreas vitales y se clasifica en T0, T1, T2, T3, según esos elementos de juicio.

En el factor N se determina si existen o no metástasis a ganglios regionales y se clasifican en N0, N1 y N2.

En el factor M se establece si existen o no metástasis a distancia y se clasifican en M0 y M1.

De la conjugación de estos factores y sus variantes surge la conclusión de estadio o etapa, que son cinco para la generalidad de los procesos:

- Etapa 0. Para los tumores epiteliales *in situ*, no infiltrantes todavía.
- Etapa I. Para los procesos localizados completamente en el órgano de origen.
- Etapa II. Para cuando el tumor se ha extendido a estructuras vecinas, pero todavía sin metástasis.
- Etapa III. Cuando el tumor ya tiene metástasis a ganglios regionales.
- Etapa IV. Cuando existen metástasis a distancia.

Hay tumores como los melanomas que por sus características precisan más detalles y se establecen las subetapas, que hacen más compleja la clasificación, aunque esta permite utilizar un lenguaje común entre patólogos, cirujanos, oncólogos y clínicos, en el estudio y tratamiento de los tumores.

Etapa *in situ* o preinvasivas de las neoplasias

La etapa incipiente de toda lesión maligna, generalmente, no da síntomas clínicos y no es determinada por los métodos diagnósticos convencionales Rx, ultrasonografía, etc. Después que estas neoplasias alcanzan un tamaño considerable y se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad es que se diagnostican (Fig. 116).

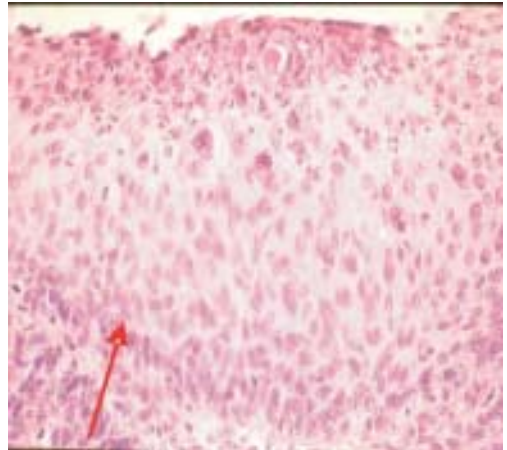


Fig. 116. Carcinoma in situ o intraepitelial de cuello uterino.

La etapa preinvasiva se refiere a aquellas lesiones localizadas en el epitelio sin rebasar la membrana basal que lo separa del tejido subyacente, a estas lesiones que se circunscriben al epitelio sin extenderse más allá del mismo se les conoce como lesiones preinvasivas o *in situ*. Se pueden observar en cuello uterino, mama, próstata, estómago, piel y mucosas sobre todo de la cavidad oral.

Importancia del diagnóstico en esta etapa: Es importante el diagnóstico precoz de estas lesiones ya que se pueden tomar conductas que beneficien la evolución y pronóstico de los pacientes en estos estadios, donde la casi totalidad son curados.

Diagnóstico precoz del cáncer: Es aquel que se realiza en estadios tempranos de la enfermedad. Es de gran importancia para el futuro del paciente, ya que en estas etapas las conductas son menos agresivas y el pronóstico a pesar de lo terrible de la enfermedad puede ser más favorable para el paciente. Estos diagnósticos precoces a veces no son posibles por la localización de algunas neoplasias que prácticamente cuando se diagnostican ya se encuentran en estadios avanzados.

Medios para el diagnóstico precoz del cáncer. El ejemplo más importante de diagnóstico precoz del cáncer es el de cuello uterino a través de la citología. En esta investigación se pueden obtener diagnósticos de lesiones de displasias leve, moderada, severa, de carcinomas *in situ* todas estas lesiones tienen una respuesta terapéutica muy favorable con casi un 100 % de cura de la enfermedad (Fig. 117).

Las lesiones *in situ* en la mama que pueden asociarse a micro calcificaciones, las que pueden diagnosticarse mediante la mamografía y todo esto repercute en la curación de

estas pacientes. El examen mediante tacto rectal de las lesiones prostáticas y con la realización del PSA el que se encuentra aumentado se puede detectar el cáncer de próstata.

En el cáncer de colon mediante la realización de colon por enema.

El cáncer de pulmón puede ser detectado con rayos X de tórax.

Sobre el primero es diagnosticado en etapas incipientes o tempranas.

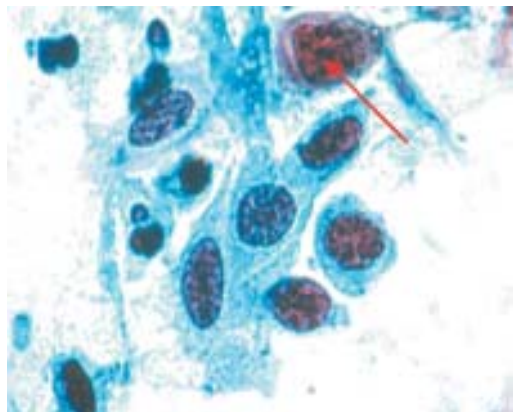


Fig.117. Estudio citológico.Carcinoma in situ.
Cuello
Uterino. Se observan las alteraciones nucleares y
de relación núcleo-citoplasma.

Neoplasias de mayor importancia en nuestro medio

Neoplasia de pulmón

Estas neoplasias engloban los procesos de los bronquios, del parénquima y de la pleura, siendo de mayor importancia las neoplasias de los bronquios, en especial los carcinomas del epitelio bronquial. Es el tumor visceral maligno más frecuente en los varones, representa la tercera parte de los fallecidos por cáncer en el hombre, aunque en los últimos tiempos se ha incrementado en la mujer, lo que para algunos autores está en relación con el incremento del hábito de fumar en este sexo. Afecta con mayor frecuencia las edades entre los 40 y 70 años, siendo más afectadas la sexta y séptima décadas de la vida.

Etiopatogenia

Consumo de tabaco. Su relación depende fundamentalmente de la cuantía del consumo diario de tabaco; la tendencia a inhalar el humo y la duración del hábito de fumar. Los fumadores desarrollan alteraciones atípicas e hiperplasias epiteliales, entre las sustancias cancerígenas que se han encontrado en el humo del tabaco, se encuentran: (hidrocarburos aromáticos policíclicos como el (benzo[alfa] pireno) y los agentes promotores, como los derivados del fenol. También se han encontrado elementos radiactivos como: (polonio-210, carbono-14, potasio-40) y otros contaminantes como arsénico, níquel, molibdeno y aditivos.

Riesgos industriales. Radiaciones, el uranio, amianto, níquel, cromatos, carbón, gas mostaza, arsénico, berilio y hierro, trabajadores de periódicos, minas de oro y las personas que trabajan con halo éter.

Contaminación atmosférica. La contaminación atmosférica por radón, sobre todo, en locales cerrados o en viviendas ubicadas donde existe este producto en el suelo.

Factores genéticos. La observación ocasional de grupos familiares ha sugerido que exista una predisposición genética.

Cicatrices. A veces se localiza en las proximidades de una cicatriz y se le ha denominado cáncer cicatrizal, estos tumores se asocian fundamentalmente a las cicatrices producidas en zonas de infartos antiguos, cuerpos extraños de metal, heridas e infecciones granulomatosas como la tuberculosis.

Clasificación:

- Carcinoma epidermoide (25 al 40%).
- Adenocarcinoma (25 al 40%).
- Carcinoma indiferenciado de células pequeñas (20 al 25%).
- Carcinoma indiferenciado de células grandes (10 al 15%).
- Tumores mixtos.
- Tumores carcinoides.
- Tumores de glándulas bronquiales.

Caracteres y evolución clínica. Es una neoplasia muy insidiosa y agresiva, más frecuente en el sexto decenio de la vida. Las principales manifestaciones son: Tos con expectoración, pérdida de peso, dolor torácico y disnea. No es raro que el tumor se descubra por alguna manifestación de diseminación metastásica, fundamentalmente, en cerebro. El pronóstico es malo en la mayoría de los pacientes, siendo la supervivencia global pese a los tratamientos utilizados de un 9 % a los 5 años, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma tienen un pronóstico algo mejor que las variantes indiferenciadas, los que suelen estar en fase avanzada en el momento del diagnóstico. Los pacientes con carcinomas indiferenciados de células pequeñas sobreviven entre 6 a 17 semanas si no se tratan.

El diagnóstico se realiza por estudios radiológicos, exámenes citológicos del esputo, ya que muchas de estas neoplasias descaman células que se obtienen con la expectoración, sobre todo las que se localizan centralmente; es importante que se realice una buena obtención de la muestra para que la investigación pueda ser de utilidad, la broncoscopia flexible que permite que en las lesiones de localización central se puedan obtener muestras para estudio histológico o estudios citológicos de lavados y cepillados bronquiales, en las lesiones periféricas se puede realizar la punción aspirativa con aguja fina de la masa tumoral, orientada con estudios ultrasonográficos, lo que puede facilitar el diagnóstico.

Se han utilizado diferentes tratamientos en los tumores solitarios, localizados y menores de 4 cm de diámetro, la resección quirúrgica consigue hasta un 40 % de supervivencia a los 5 años en los diagnosticados como carcinoma epidermoide y de 30 % en los diagnosticados como adenocarcinomas y carcinoma de células grandes; los carcinomas indiferenciados de células pequeñas no son operables, ya que es tan ineficaz, que esta variedad histológica excluye prácticamente a la cirugía.

Son utilizados otros tratamientos como: Las radiaciones y la quimioterapia. Éstos son más efectivos en el carcinoma de células pequeñas, aunque la mayor parte de los pacientes tienen metástasis a distancia cuando se hace el diagnóstico.

Morfología

Microscópicamente: La mayoría de estas neoplasias nacen en bronquios gruesos cerca del hilio, como una masa que obstruye la luz e infiltra la pared, se propaga al parénquima de color blanco grisáceo, friable con necrosis. En otros casos se localizan en la periferia del pulmón (Fig. 118).

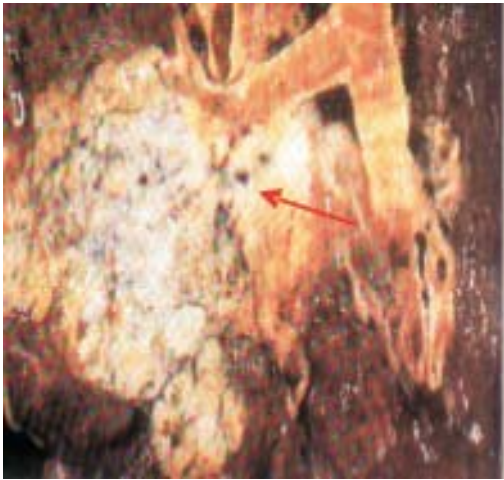


Fig. 118a. Carcinoma pulmón. Área de engrosamiento nodular de color gris blanquecino.

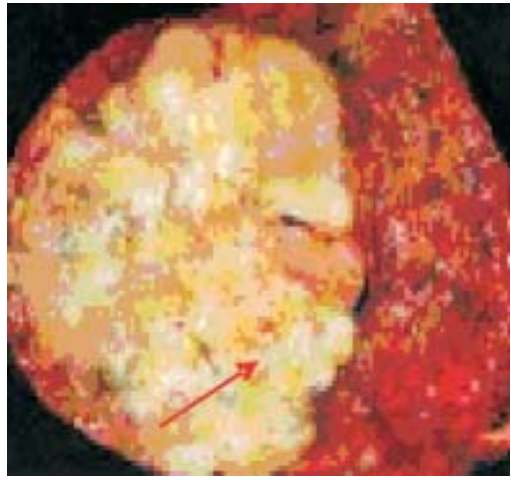


Fig. 118b. Carcinoma pulmón. Nódulo gris blanquecino con extensa área de necrosis y cavidad central.



Fig 118c. Carcinoma pulmón. Nódulo periférico de color gris blanquecino.

Histológicamente se clasifican de acuerdo con el tejido de origen (Fig. 119):

- Carcinoma escamoso. Formación de globos córneos, presencia de puentes intercelulares y queratinización individual celular, características de anaplasia con mitosis atípicas frecuentes. Metastizan a ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado, etc. Es la variedad que más se relaciona con el hábito de fumar.
- Carcinoma indiferenciado de células pequeñas: Se caracteriza por la presencia de células de aspecto linfocitoide, fusiformes y en algunos casos células poligonales grandes.
- Adenocarcinoma. Se caracteriza por la formación de estructuras glandulares con diferentes grados de diferenciación. Se pueden observar otras variedades con formación de papilas, que son los papilares y con muco secreción que son los mucos productores.

Los carcinomas indiferenciados de células grandes se plantea que en muchas ocasiones provienen de un carcinoma escamoso o un adenocarcinoma que se ha indiferenciado, en ellos observamos la presencia de células grandes y gigantes.

Evolución. La evolución del carcinoma broncogénico se produce habitualmente en las siguientes formas anatomoclínicas. La obstrucción bronquial con atelectasia y procesos neumónicos secundarios, la forma pleural con derrame e infiltración difusa de esta estructura, la forma nodular parenquimatosa localizada, la infiltración bronquial y diseminación hacia el hilio y mediastino, la forma extrapulmonar, en que el tumor primitivo es pequeño y se hace evidente una metástasis, ya sea dentro del tórax o fuera de él, y por último, la forma mixta, en que están presentes dos o más formas señaladas.

Las metástasis a distancia del carcinoma pulmonar, se producen en el cerebro, las suprarrenales, el hígado y los huesos, así como en los ganglios cervicales, axilares y abdominales.

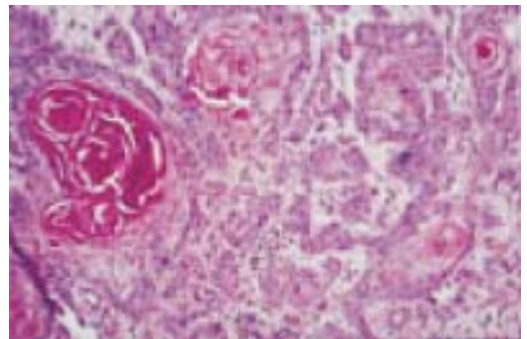


Fig. 119a. Carcinoma escamoso bien diferenciado pulmón. Globos córneos y puentes intercelulares.

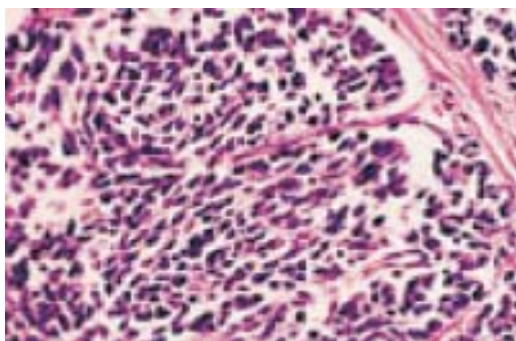


Fig. 119b. Carcinoma indiferenciado células pequeñas linfocitoides y fusiformes.

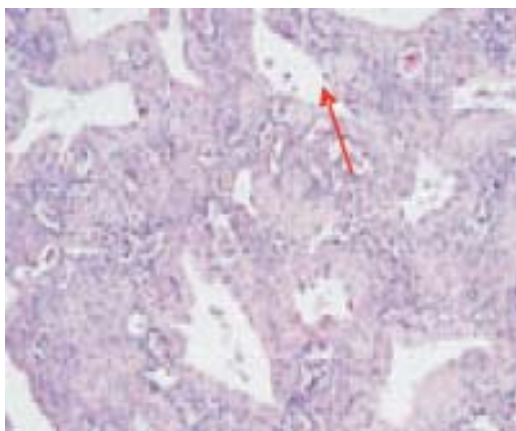


Fig. 119 c. Adenocarcinoma
Pulmón. Estructuras glandulares con atipia celular..

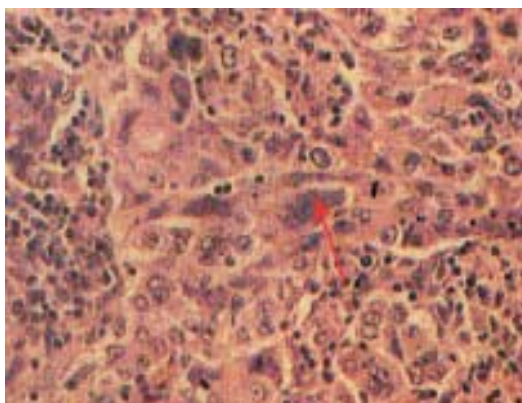


Fig. 119 d. Carcinoma indiferenciado de células grandes y gigantes. Presencia de células gigantes tumorales.

Neoplasias de mama

Los carcinomas de la mama constituyen los procesos malignos de las estructuras epiteliales de la mama, acinos lobulillares y conductos.

El carcinoma de mama resulta la primera causa de neoplasias malignas en la mujer en nuestro país y en otros muchos países.

Etiopatogenia:

1. *Factores genéticos.* Existe una predisposición genética, los antecedentes familiares representan un factor de riesgo, por herencia, en muchas pacientes de un gen autosómico dominante, se pueden ver mutaciones esporádicas de un gen p53.
2. *Factores hormonales.* El exceso de estrógenos endógenos, es decir el desequilibrio hormonal desempeña un papel importante por ejemplo: duración elevada de la vida reproductora, nuliparidad, y edad avanzada cuando se tiene el primer hijo implican una mayor exposición a los picos estrógenos que aparecen durante el ciclo menstrual. Los tumores funcionantes de ovario que elaboran estrógenos se asocian al cáncer de mama. El epitelio normal de la mama tiene receptores para estrógenos y progesterona. Estos receptores se han identificado en algunos cánceres de mama.
3. *Factores ambientales.* Diversos aspectos de la dieta en particular la dieta grasa. Algunos estudios han sugerido el consumo de café y de alcohol relacionado con esta neoplasia, existen retractoros a esta teoría. Se plantea la infección por un virus análogo en el cáncer de mama, este es un retrovirus. Existe la preocupación de que ciertos contaminantes ambientales como los pesticidas órganoclorados, puedan producir efectos estrogénicos en el ser humano.

Clasificación del cáncer de mama:

- Carcinoma no infiltrante o *in situ*.
- Carcinoma intraductal. Comedocarcinoma, cribiforme.
- Carcinoma lobulillar *in situ*.
- Carcinoma infiltrante.
- Carcinoma ductal infiltrante.
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Otros. Carcinoma tubular, coloide, medular, papilar.

Carcinoma ductal infiltrante. Macroscópicamente: Nódulos duros, mal delimitados, que miden entre 1 a 4-5 cm de diámetro, adherido a planos profundos, fijo, en casos más avanzados se observa retracción de la piel, el pezón, áreas ulceradas al corte de color grisáceo amarillento con estrías amarillas (Fig. 120).



Fig. 120a. Carcinoma de mama. Nódulo irregular de aspecto radiado.



Fig. 120b. Carcinoma de mama. Áreas de necrosis y hemorragia.

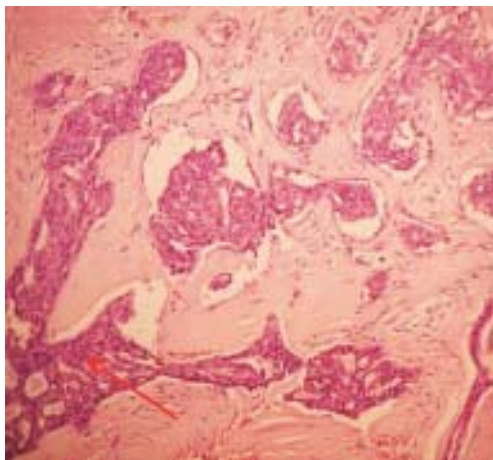


Fig. 120c. Carcinoma ductal infiltrante de mama.
Células malignas dispuestas en cordones, nidos sólidos, túbulos y masas entremezclados con tejido fibroso.

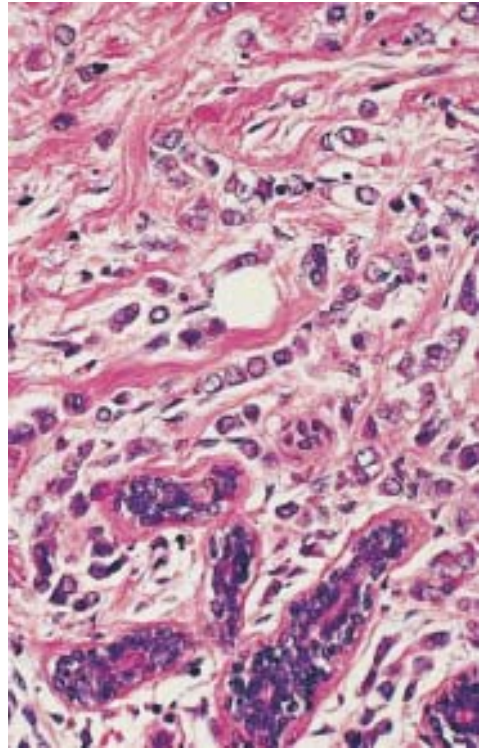


Fig. 120d. Carcinoma lobulillar invasivo. Disposición en fila india de las células en una matriz fibrosa.

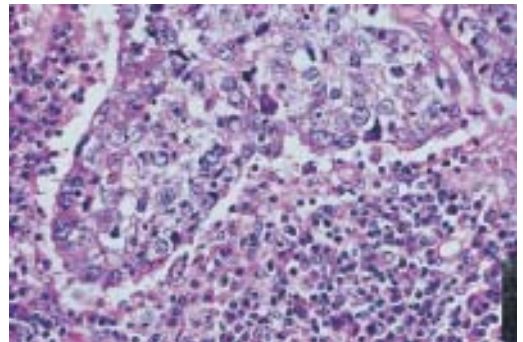


Fig. 120e. Carcinoma medular. Formado por grandes masas de células tumorales rodeadas por intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

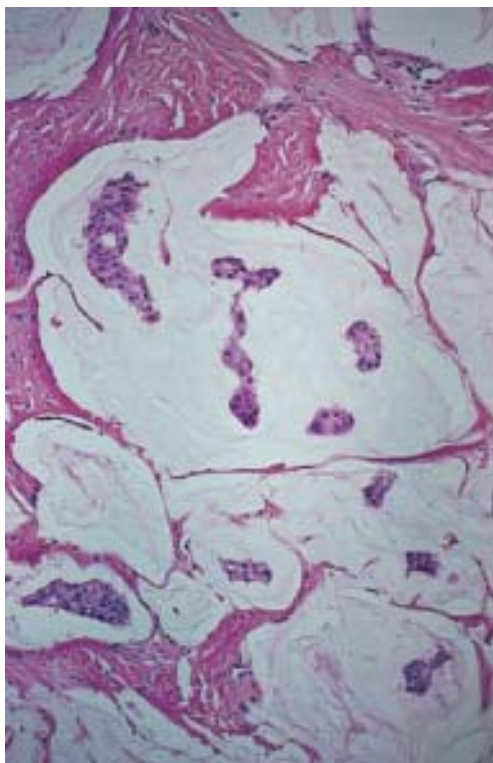


Fig. 120f. Carcinoma coloide. Formado por grandes lagos de mucina con pequeños islotes de células tumorales.

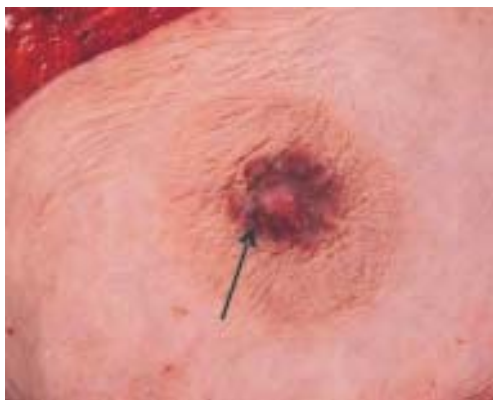


Fig. 120g. Enfermedad de Paget. Se observa área de hiperemia y edema.

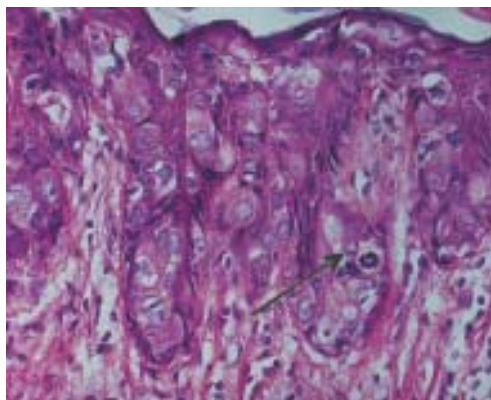


Fig. 120h. Enfermedad de Paget de la mama. Las células de Paget con amplio citoplasma claro y núcleo pleomórfico entre las células epiteliales.

Microscópicamente: Células malignas formando glándulas, cordones, nidos sólidos y proliferación de tejido conectivo. Mitosis anormales.

Carcinoma lobulillar infiltrante. Puede ser bilateral y multicéntrico. Macroscópicamente el tumor es elástico y mal delimitado. En el estudio histológico se

observan filas de células tumorales infiltrantes, con frecuencia constituidas por una sola célula en forma de fila india dispersas en la matriz fibrosa.

Carcinoma medular de mama. Microscópicamente: Miden de 2 a 3 cm a veces masas de aspecto carnosas grandes, consistencia blanda, bien delimitada. Histológicamente constituidos por grupos de células sólidas de tipo sincitial grandes con núcleo vesicular y nucléolo prominente y moderado a intenso infiltrado linfoplasmocitario alrededor del tumor.

Carcinoma Coloide (mucinoso). Microscópicamente. Este tumor es extremadamente blando y tiene consistencia y el aspecto de la gelatina gris azulada pálida, puede estar bien delimitado y simular lesión benigna. En el estudio histológico se observan grandes lagos de mucina amorfa casi translúcida con pequeños islotes de células neoplásicas aisladas o formando pequeñas glándulas.

Enfermedad de Paget de mama. La enfermedad de Paget es una forma de carcinoma ductal *in situ* que se extiende desde los conductos del pezón hasta la piel del pezón y la areola. La característica histológica es la infiltración de la epidermis por células malignas, denominadas células de Paget.

Evolución. La evolución natural del carcinoma de mama es la de diseminarse a los ganglios regionales de la axila, los supraclaviculares y posteriormente al pulmón, los huesos, el hígado, el cerebro, etc. Este proceso varía según el tipo de tumor, según su hormonodependencia, y la etapa en que fue descubierto. Cuanto mas pequeño es el tumor al ser operado, mejor es el pronóstico, pero en tumores muy sensibles a las hormonas un diámetro pequeño puede coincidir con una diseminación metastásica. La hormonodependencia tiene gran significación en la evolución y terapéutica de las neoplasias de la mama y en múltiples centros oncológicos se estudia exhaustivamente en cada tumor su sensibilidad a diferentes hormonas, que no son solamente los estrógenos, sino también la progesterona, los andrógenos, las gonadotropinas, la prolactina y otras. Debe señalarse que esta hormonodependencia en los carcinomas de mama es de carácter temporal, pues aunque se suprima la fuente de hormonas estimuladoras, la neoplasia se hace lenta, se detiene por un tiempo, pero al fin sigue su evolución en forma autónoma y se disemina. El diagnóstico precoz, mediante el auto examen riguroso por la mujer y la sospecha ante cualquier induración de la mama, la cual debe ser exhaustivamente valorada y extirpada para su estudio histológico, es la mejor conducta que puede establecerse ante este proceso que lleva a la muerte anualmente a miles de mujeres.

Neoplasia de cuello de útero

Se considera como carcinoma del cuello uterino, a las neoplasias malignas epiteliales que se originan en este órgano a expensas del epitelio escamoso, columnar o glandular que lo revisten.

Las neoplasias de cuello uterino atendiendo al grado de invasión se clasifican en:

- Carcinoma escamoso *in situ*.
- Carcinoma escamoso microinfiltrante.

- Carcinoma escamoso infiltrante.

De acuerdo con la histología:

- Carcinoma escamoso, a expensas del epitelio pavimentoso, que es el más frecuente, con sus variedades:
 - Carcinoma escamoso de células grandes queratinizante o no.
 - Carcinoma escamoso de células pequeñas.
- Adenocarcinoma. Se origina del epitelio columnar o glandular endocervical.
- Carcinoma indiferenciado o pobremente diferenciado. Generalmente corresponde a un carcinoma escamoso que se ha indiferenciado.

Existen otros tumores epiteliales malignos como el tumor carcinoide y el carcinoma de restos mesonéfricos pero estos son raros.

Carcinoma *in situ*. Es una neoplasia epitelial maligna, limitada al epitelio de revestimiento del cuello. Es una lesión intraepitelial, que no rebasa la membrana basal. Cuando los primeros grupos de células penetran en la membrana basal y se sitúan en el estroma conjuntivo del corion deja de ser un carcinoma *in situ* y se transforma en un *carcinoma microinfiltrante*. Se considera por muchos autores que la evolución de un carcinoma *in situ* a un carcinoma invasor varía entre siete a diez años, siendo el promedio de edad de las mujeres con carcinoma *in situ*, diez años menor que las que padecen carcinoma invasor (Fig. 121).

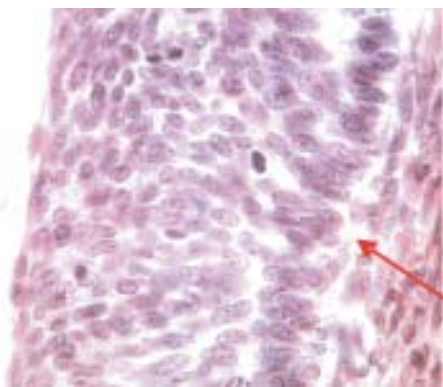


Fig. 121a. Carcinoma escamoso *in situ* de cuello uterino. Lesión intraepitelial no rebasa la membrana basal.

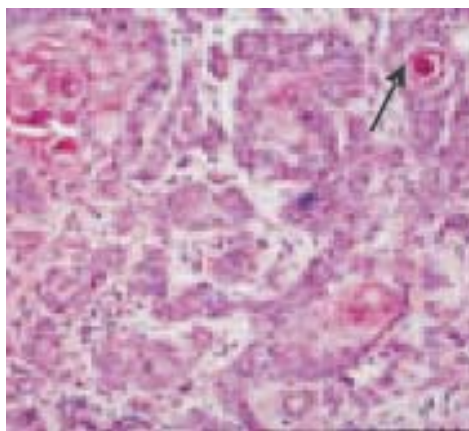


Fig. 121b. Carcinoma escamoso invasor queratinizante cuello uterino. Presencia de globos córneos.

Carcinoma escamoso invasor. Cuando se ha producido infiltración, y ésta es de más de 5 mm de profundidad o 7 mm de extensión, se considera por algunos autores que se trata de un carcinoma escamoso invasor, si es menor la infiltración se considera como un carcinoma microinvasor.

Macroscópicamente se puede observar una zona endurecida, prominente, fibrótica, ligeramente irregular y fácilmente sangrante, de color grisáceo rojizo, a veces ulcerada y de aspecto infiltrante, que puede interesar el orificio del cuello y extenderse al canal endocervical. En dependencia del estadio evolutivo, estará circunscrito al cuello uterino o extendido a la cúpula vaginal, los parametrios, la vejiga o la pared pelviana (Fig. 122).

Microscópicamente. Es necesario identificar las células escamosas con anaplasia por lo que se pueden observar globos córneos, células queratinizadas, mitosis atípicas y necrosis.

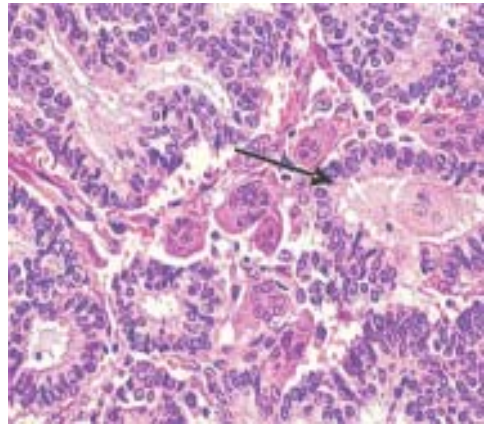


Fig. 122. Adenocarcinoma endocervical. Estructuras glandulares con atipia.

Los **adenocarcinomas** del cuello, asientan casi siempre hacia el canal, donde a veces no son visibles, o crecen en forma vegetante o papilar a través del orificio cervical.

El aspecto microscópico muestra habitualmente un adenocarcinoma bien diferenciado, con estructuras glandulares muy bien definidas, secreción de mucus en forma de vacuolas, y moderada anaplasia celular. Las glándulas son muy parecidas a las endocervicales y a veces a las del endometrio.

Características clínicas y evolución. La clasificación de etapas clínicas de la evolución del carcinoma de cuello, partiendo de la etapa 0, sería el carcinoma *in situ*, etapa I confinado al cuello del útero, etapa II se extiende más allá del cuello afecta vagina en su parte superior sin afectar el tercio inferior, ni se extiende a la pared pélvica, etapa III El carcinoma se extiende a la pared pélvica, en la exploración al tacto rectal no existe espacio entre el tumor y la pared pélvica, en esta etapa se extiende al tercio inferior de la vagina, llega a la etapa 4, en esta etapa puede infiltrar la pared de vejiga, recto, es la forma diseminada con metástasis y toma de ganglios lumboaórticos o metástasis a distancia.

Evolución y complicaciones: La evolución depende del estadio en que se diagnostique la enfermedad, por el estudio citológico de las células, complementado por colposcopio y biopsia si es necesario, se pueden detectar lesiones premalignas y malignas en estadios tempranos, donde con la terapéutica adecuada las pacientes se curan con conización o histerectomía en más de un 99 % de los casos, no ocurre lo mismo con los casos donde el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad, carcinoma invasivo, donde después de un estadiamiento de la paciente sí se determina que debe ser operada, la cirugía es más agresiva acompañándose la histerectomía de anexectomía bilateral, del tercio superior de vagina y vaciamiento ganglionar, además se complementa según criterios clínico-oncológicos de tratamiento con radioterapia y otros según se considere. La evolución de las pacientes es tórpida y las pacientes mueren en cortos períodos de tiempo por diseminación de la neoplasia y metástasis a ganglios linfáticos, vagina, vejiga, parametrio, pulmón, cerebro.

Diagnóstico. El diagnóstico se realiza por una tríada, que incluye: El examen citológico o prueba citológica de cuello uterino. Colposcopio y Biopsia. Cuando estos exámenes son realizados sistemáticamente en el caso de la prueba citológica y según indicación médica los otros dos, el diagnóstico y tratamiento adecuado influye en la evolución y el pronóstico de estas pacientes.

Neoplasia de colon

Carcinoma colorrectal. Prácticamente el 98 % de todos los cánceres del intestino grueso son adenocarcinomas, en muchas ocasiones nacen sobre pólipos y producen síntomas relativamente precoces y en un estadio generalmente curable mediante la extirpación.

Etiopatogenia: Afecta preferentemente los pacientes con edad entre los 60 y 79 años. Cuando se produce en pacientes más jóvenes deben sospecharse una colitis ulcerosa preexistente o un síndrome de poliposis. Son factores de riesgo para esta enfermedad los hábitos dietéticos, la obesidad y el sedentarismo. Se han considerado dentro de los factores dietéticos que se relacionan con estos procesos.

1. Un aporte energético excesivo en relación con las necesidades.
2. Un bajo contenido de fibras vegetales no absorbibles.
3. Un contenido elevado de carbohidratos refinados.
4. La ingestión de carnes rojas.
5. Una menor ingestión de micronutrientes protectores.

Morfología

La mayor parte se originan en el colon sigmoides, ciego y colon ascendente. Los tumores de la parte proximal ciego y colon ascendente tienden a crecer como masas polipoides y exofíticas, rara vez causan obstrucción. Los carcinomas de la parte distal, fundamentalmente, sigmoides tienden a ser lesiones anulares, perladas y duras, a veces ulceradas, sobre todo, en la región central. Estas variedades tienden a infiltrar la pared del intestino y pueden aparecer como masas subserosas o serosas blancas y duras (Fig. 123).



Fig. 123 a Carcinoma de colon ulcerado.

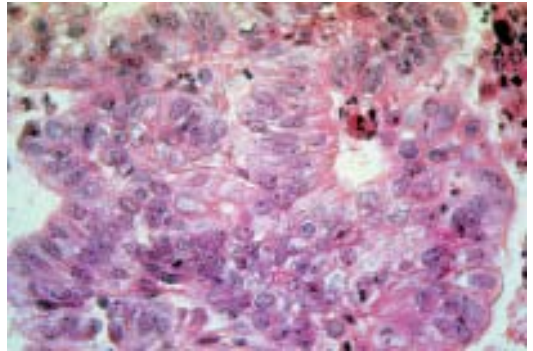


Fig. 123 b. Carcinoma de colon en coliflor o vegetante.



Fig 123 c. Carcinoma de colon anular, aspecto perlado y duro

Fig 123d. Adenocarcinoma de colon. Nótese las estructuras glandulares con atipia celular.



Han sido divididas por la localización en neoplasias del colon derecho las proximales y neoplasias de colon izquierdo las distales.

Las neoplasias de colon derecho casi siempre son anemizantes, es decir, producen pequeños sangramientos a veces no percibidos por el paciente, las neoplasias de colon izquierdo son obstructivas.

Pueden ser lesiones incipientes hasta lesiones infiltrantes que se extiendan a toda la pared.

Histológicamente: Se trata en su gran mayoría de adenocarcinomas que pueden tener diferentes grados de diferenciación bien, moderadamente y pobremente diferenciado.

Manifestaciones clínicas y evolución

Los pacientes que padecen de cáncer de colon permanecen asintomáticos durante años, las neoplasias de colon derecho se manifiestan sobre todo por fatiga, debilidad y anemia ferropénica, estas lesiones sangran y pueden ser descubiertas en estadios precoces, siempre que durante la colonoscopia y en los estudios radiográficos se haga un examen completo del colon. Las lesiones en el lado izquierdo se manifiestan por hemorragias ocultas, cambios en el hábito intestinal o molestias de tipo cólico. Estas neoplasias tienden a ser más infiltrantes que las lesiones proximales en el momento del diagnóstico, por lo que su pronóstico es algo peor. Es una máxima clínica que la anemia ferropénica en un varón anciano significa cáncer gastrointestinal hasta que no se demuestre lo contrario. Las manifestaciones generales del tipo de debilidad, mal estado general y pérdida de peso son ominosas, ya que suelen indicar que la enfermedad está extendida. Todos los cánceres colorrectales se propagan por extensión directa hacia las estructuras adyacentes y por metástasis a través de los vasos linfáticos y sanguíneos. Las metástasis por orden de frecuencia se producen a los ganglios regionales, el hígado, los pulmones y los huesos, a los que siguen otros muchos lugares como la membrana serosa, el encéfalo y otros. El factor más importante en el cáncer colorrectal es la extensión del tumor en el momento del diagnóstico.

Neoplasia de piel

Benignas

Papilomas. Estas lesiones son frecuentes en la piel aunque además pueden afectar otros epitelios.

Se pueden encontrar otras lesiones benignas como adenomas de glándulas sudoríparas, sebáceas.

Malignas

El carcinoma escamoso es la neoplasia más frecuente que afecta las áreas expuestas a los rayos solares en las personas mayores, sobre todo varones (Fig. 124).

Pueden presentar diferentes grados de diferenciación desde los bien diferenciados formados por células escamosas poligonales, dispuestas en lóbulos ordenados con extensas zonas de queratinización, hasta neoplasias formadas por células redondas muy anaplásicas, con focos de necrosis y queratinización celular individual.

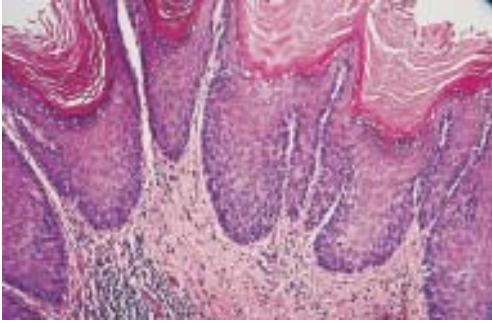


Fig 124a. Papiloma escamoso piel

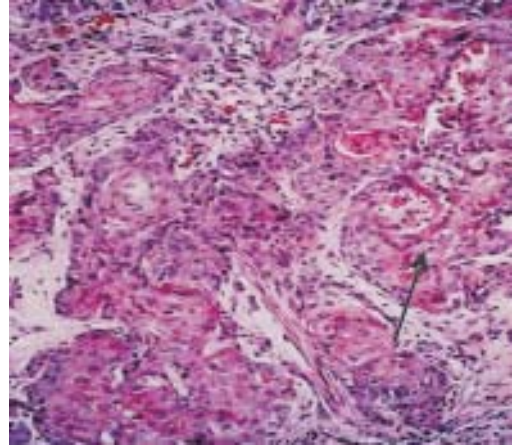


Fig 124 b. Carcinoma Escamoso formado por células escamosas con formación de lóbulos y extensas áreas queratinizadas

Carcinoma de células basales

Son neoplasias frecuentes de crecimiento lento que rara vez producen metástasis. Tienden a aparecer en zonas sometida a exposición solar crónica y en personas de piel clara, las lesiones de larga evolución pueden ulcerarse. Histológicamente las células tumorales recuerdan a las de la capa basal de la epidermis, pueden formar lesiones multifocales o nodulares, forman cordones o islotes de células basófilas, con empalizada de las células periféricas (Fig. 125).

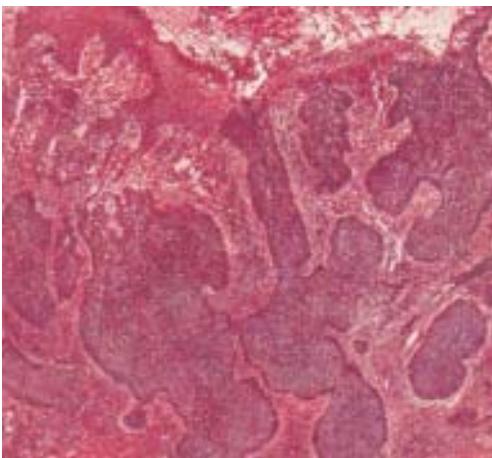


Fig. 125a. Carcinoma de células basales sólido. Masas de células basaloides con empalizada periférica.

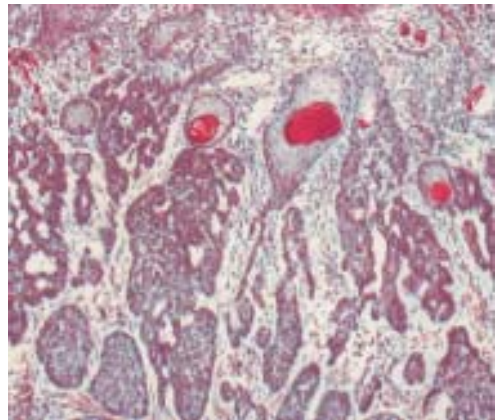


Fig 125b. Carcinoma de células basales adenoideo. Células basaloides que adoptan aspecto en encaje.

Melanocarcinoma. Es una neoplasia relativamente frecuente que hasta hace poco tiempo, se consideraba casi siempre mortal, al igual que otras neoplasias de piel parece que la exposición a la luz solar desempeña un papel importante en estas neoplasias.

Histológicamente están constituidos por células mayores que las névicas con grandes núcleos de contornos irregulares, en los que la cromatina forma grumos característicos en la membrana nuclear, nucleolos prominentes acidófilos crecen formando nidos o como células sueltas (Fig. 126).

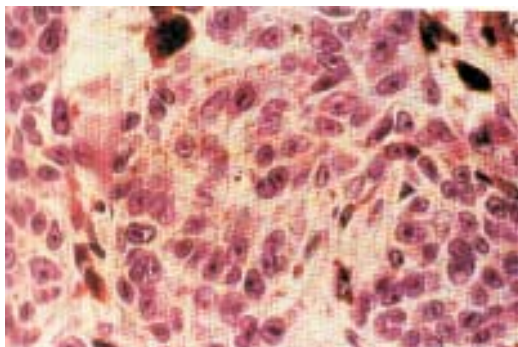


Fig 126. Melanocarcinoma de piel. Formado por células con nucleolos evidentes y presencia de pigmento de melanina

Evolución de las neoplasias de la piel

Las neoplasias de la piel en general tienen buena evolución cuando se diagnostica y se operan con un buen margen quirúrgico. Los carcinomas basales generalmente no metastizan, los carcinomas escamosos cuando son bien resecados evolucionan bien, los de peor pronóstico son los melanocarcinomas pero si las lesiones son bien extirpadas y los pacientes tienen un seguimiento la evolución es favorable.

Neoplasias gástricas

Es una neoplasia maligna originada en el estómago a partir de los elementos anatómicos que lo constituyen (epitelial, linfoide, muscular). De los tumores que afectan al estómago el más importante y frecuente es el carcinoma. Es más frecuente entre los grupos de menor nivel socio-económico y la relación varones y mujeres es alrededor 2:1.

En este caso nos referiremos a la neoplasia más frecuente del estómago que es la que se origina a punto de partida de las glándulas (adenocarcinoma).

Etiopatogenia. Se plantea que en el origen de la misma, tienen que ver factores genéticos, factores externos o ambientales. Está demostrado que hay una incidencia superior en los hijos de padres o familiares con historia de cáncer de estómago y un ligero aumento en personas del grupo sanguíneo A.

Factores externos o ambientales: La presencia de nitritos derivados de los nitratos que se encuentran en conservas alimenticias y en el agua; alimentos ahumados y salados así como vegetales y otros productos en curtidos.

El tabaquismo se encuentra asociado con frecuencia a estas lesiones.

Existen otros factores propios del huésped o del estómago que favorecen su aparición: La gastritis crónica con hipoclorhidria, la metaplasia intestinal que puede estar dada junto a otras alteraciones estomacales por *Helicobacter pilory*, la úlcera péptica previa, los adenomas o pólipos gástricos, las displasias.

Caracteres clínicos

Es una enfermedad insidiosa que a veces permanece asintomática diagnosticándose en etapas avanzadas de la enfermedad, sus principales manifestaciones clínicas son: Pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, vómitos, trastornos en el hábito intestinal, con menos frecuencia se puede observar disfagia, anemia y hemorragia. El diagnóstico se sospecha por endoscopia y se confirma por la biopsia o el frotis.

Macroscópicamente. El carcinoma precoz se define como una lesión limitada a la mucosa y submucosa, el tumor gástrico puede presentarse de tres formas diferentes:

Una variedad exofítica, fungosa o vegetante, de forma plana o deprimida no existe una masa tumoral evidente en la mucosa, las neoplasias planas o deprimidas pueden pasar inadvertidas y excavado en el que se observa un cráter erosivo de profundidad variable, semejante a la úlcera péptica, aunque los bordes del cáncer son: Sobreelevados y perlados y la base necrótica y sucia. En ocasiones se puede encontrar una amplia región rígida, engrosada, similar a una bota de cuero que recibe el nombre de linitis plástica (Fig. 127).



Fig. 127a. Adenocarcinoma gástrico. Lesión ulcerada de bordes irregulares.



Fig. 127 b. Adenocarcinoma gástrico. Lesión exofítica que crece hacia la luz.



Fig. 127 c. Adenocarcinoma gástrico. Variedad infiltrante. Nótese el engrosamiento de la pared.

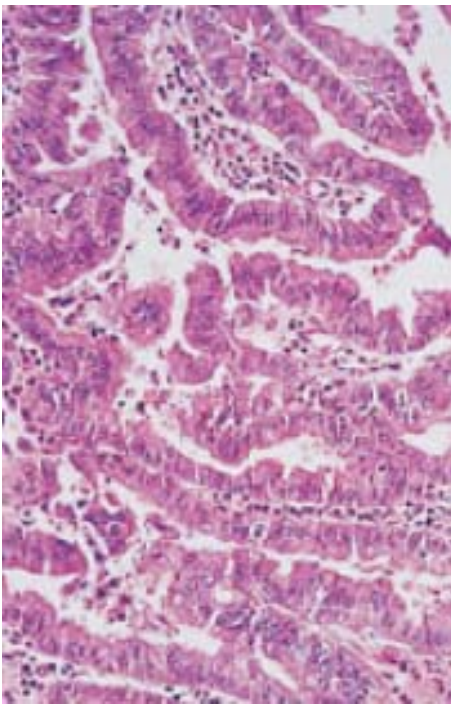


Fig. 127d. Adenocarcinoma gástrico. Presencia de glándulas con estratificación y atipia de la pared.

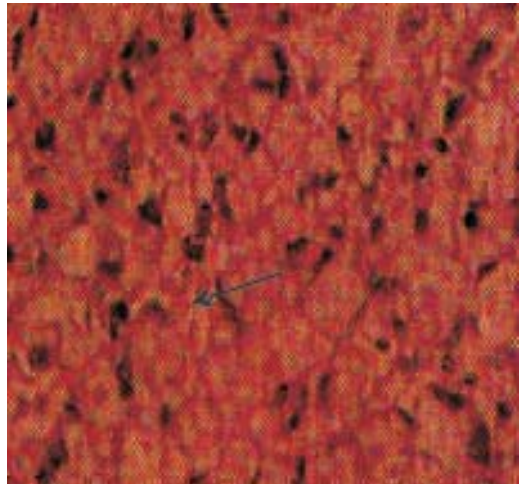


Fig. 127e. Adenocarcinoma gástrico mucinoso. Células en anillo de sello.

Según el grado de extensión pueden ser superficiales o infiltrante.

Microscópicamente. Los dos tipos más importantes son, como se señaló el intestinal y el difuso. La variante intestinal formada por glándulas intestinales neoplásicas, semejantes adenocarcinoma de colon, estos adenocarcinomas pueden tener diferentes grados de diferenciación desde los bien diferenciados hasta los pobremente diferenciados, pueden contener mucina.

La variante difusa está formada por células mucosas de tipo gástrico que no suelen formar glándulas, invaden la mucosa y la pared de manera individual y en pequeños grupos, crecen en patrón de crecimiento infiltrante, serían los adenocarcinomas mucinosos y la formación de mucina se expande a las células malignas, empuja su núcleo hacia la periferia, dando lugar a una imagen en anillo de sello.

Evolución del cáncer gástrico: La progresión es al inicio local, se puede propagar a los ganglios regionales, a la serosa y peritoneo, en la mujer se puede observar metástasis de ovarios bilaterales los que se denomina tumor de Krukemberg.

Evolución general de los procesos malignos: La evolución y el pronóstico de estos procesos neoplásicos depende de la etapa en que se diagnostiquen, de esta manera aquellas neoplasias en estadios iniciales, por lo general, experimentan cura; sin embargo, las que se producen en etapas avanzadas llevan al paciente a la muerte.

Preguntas de retroalimentación

1. Enumere los trastornos congénitos del crecimiento y diferenciación celular, ejemplificando cada uno de ellos.
2. Ponga ejemplos y diga en qué consisten cada uno de los trastornos adquiridos de crecimiento y diferenciación celular.
3. ¿Cuáles son las características de la anaplasia?
4. Mencione algunos de los carcinógenos que intervienen en los procesos neoplásicos y a cuáles de ellos dan origen.
5. Refiérase a las neoplasias premalignas y a qué procesos malignos pueden dar lugar cada una de ellas.
6. ¿Cómo se clasifican las neoplasias atendiendo a su histogénesis?
7. Atendiendo a la nomenclatura de las neoplasias marque con una V si es verdadero o con una F si es falso, según corresponda.
 - a) La neoplasia maligna de tejido cartilaginoso se denomina condrosarcoma.
 - b) La neoplasia benigna de tejido fibroso se denomina fibroma.
 - c) La neoplasia maligna de músculo liso se denomina rabdomiosarcoma.
 - d) La neoplasia maligna de la mucosa gástrica se denomina adenocarcinoma.
 - e) La neoplasia benigna de tejido adiposo se denomina leiomioma.
8. ¿Diga en qué consiste el carcinoma *in situ* de cuello uterino y cuál es la importancia diagnóstica en esta etapa?
9. ¿Qué aspectos tenemos que tener en cuenta para la diferenciación de las neoplasias benignas y malignas?
10. Las neoplasias malignas pueden diseminarse. Refiérase a las vías por la que estos procesos se pueden propagar a otros sitios.

11. ¿Cuáles son los tipos más frecuentes histológicos de cáncer pulmonar y cuál de estas variedades se asocia más con el hábito de fumar?
12. ¿Cuál es el aspecto macroscópico que puede adoptar la neoplasia de colon?
13. ¿Cuáles son las neoplasias más frecuentes que afectan la piel y cuál es la evolución de estos procesos?
14. ¿Cuáles con las causas que más se asocian con la neoplasia de estómago y cuál es la variedad más frecuente de estas neoplasias?

Bibliografía

- Ackerman AB. Histological Diagnosis of inflammatory Skin Diseases. 2da ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. P. 216-21.
- Anderson WAD, Scotty TM. Synopsis of Pathology. 10ma ed. St Louis: The C.V. Mosby Company; 1980. P. 1-99
- Borrajeros Martínez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C, et al. Elementos de Anatomía Patológica. 1era ed. Ciudad de La Habana: Ed. Pueblo y Educación; 1987.
- Castro Ruz F. Discurso de conclusiones de la escuela emergente de enfermería. [Fidel señala que entramos en una nueva etapa para la Salud Pública en la que se desarrollará un esfuerzo por mejorar las serias afectaciones materiales que ahora existen, a pesar de lo complejo y costoso de esta tarea]. Granma 2002 11 de Agosto; “Nacionales”: 3-4.
- Las ideas creadas y probadas por nuestro pueblo no podrán ser destruidas. Discurso en la clausura del cuarto congreso de la educación superior. La Habana: Oficina de publicaciones del Consejo de Estado; 2004.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed. Madrid: McGraw-Hill.Interamericana; 2000. P. 53-93.
- Cuba, Ministerio de Educación Superior. La universalización en el Ministerio de Educación Superior. (Base de datos en CD-ROM a disposición de profesores y estudiantes) versión 1era. Cuba: Ministerio de Educación Superior; 2003.
- Gompel C, Koss LG. Citología Ginecológica e suas bases Anatomoclínicas. Sao Paulo: Manole LTDA; 1997. P. 61-145.
- Hernández Suárez N. Algunos aspectos sobre el envejecimiento. (Tesis). Pinar del Río: Facultad de Ciencias Médicas; 2004. P. 2-12.
- Mitchell RN, Cotran RS. Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed. Madrid: McGraw-Hill.Interamericana; 2000. P. 121-47.
- Montgomery GL. Pathology for studens of dentristy. 3ta ed. Edinburgh and London: E. S. Livingstone LTD; 1966.
- Ogilvie R F. Histopatología. 5ta.ed. México: Interamerica S.A; 1960.
- Pereira Rocillo O. Empleo de la punción y aspiración con aguja fina en el diagnóstico de pacientes portadores de lesiones ocupantes de espacio. En: III Congreso estudiantil virtual de ciencias médicas. Ciudad Habana: Hospital Universitario Calixto García; 2002.
- Rodríguez CJ, Vazquez A. Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1997. P 119-40.

- Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Immunology. St. Louis: C.V. Mosby Company; 1985.
- Rosai J. Ackerman Patología Quirúrgica. V-1: Ciudad de La Habana: Editorial Científico Técnico; 1983. P. 11-30.
- Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. [CD-Online products]. Mosby: AT&Tworld Net (SM); 1998.
- Santana Garay JC. Atlas de Patología del complejo bucal. 1era ed. La Habana: Editorial Científico Técnico; 1981.
- -Victorero Gorte MV. Temas de enfermedades sistémicas y su repercusión en el complejo bucal. (Tesis). Pinar del Río: Facultad de Ciencias Médicas; 2004. p. 13-40.

