

PATOLOGÍA GENERAL PARA ESTUDIANTES DE LA CARRERA DE MEDICINA

Dra Elizabeth Carballosa Velázquez
Dr. Pedro Miguel García Labrada
Dr. Javier González Robles.
Dra. Natacha Lois Mendoza.
Andy García Carballosa
Dra. Sirced Salazar Rodríguez
Lorena García Lois

PATOLOGÍA GENERAL PARA ESTUDIANTES
DE LA CARRERA DE MEDICINA

© Dra Elizabeth Carballosa Velázquez
Dr. Pedro Miguel García Labrada
Dr. Javier González Robles.
Dra. Natacha Lois Mendoza.
Andy García Carballosa
Dra. Sirced Salazar Rodríguez
Lorena García Lois

Título del libro: Patología general para estudiantes de la
Carrera de medicina

ISBN: 978-9942-33-589-0

Primera Edición
Publicado 2022 por acuerdo con los autores.
© 2022, Editorial Grupo Compás
Guayaquil-Ecuador

Cita.

Carballosa, E., García, P., González, J., Mendoza, N., Carballosa, A.,
Salazar, S., García, L. (2022) Patología general para estudiantes de la
Carrera de medicina. Editorial Grupo Compás.

Grupo Compás apoya la protección del copyright, cada uno de sus
textos han sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos
con base en la normativa del editorial.

El copyright estimula la creatividad, defiende la diversidad en el ámbito
de las ideas y el conocimiento, promueve la libre expresión y favorece
una cultura viva. Quedan rigurosamente prohibidas, bajo las sanciones
en las leyes, la producción o almacenamiento total o parcial de la
presente publicación, incluyendo el diseño de la portada, así como la
transmisión de la misma por cualquiera de sus medios, tanto si es
electrónico, como químico, mecánico, óptico, de grabación o bien de
fotocopia, sin la autorización de los titulares del copyright.

   @grupocompas.ec
compasacademico@icloud.com

COLABORADORES

Solis Lucas Manuel Vicente (Estudiante de medicina UTM)
Reyes Mieles Paúl Josue (Estudiante de medicina UTM)
Romo Moreira Heidy Rachel (Estudiante de medicina UTM)
Gorozabel Almán Anllelyne Elizabeth (Estudiante de medicina UTM)
Llaguno Zamora Ginella Arleth (Estudiante de medicina UTM)
Margari Álvarez María Alejandra (Estudiante de medicina UTM)
Montesdeoca Chancay Xavier Josué (Estudiante de medicina UTM)
Vásquez García Gustavo Javier (Estudiante de medicina UTM)

La Patología es la rama de la Medicina que se ocupa del estudio, por medio de técnicas morfológicas, de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades. La Patología es una asignatura fundamental en la formación del estudiante de Medicina, puesto que ayuda a establecer las bases científicas de los procesos nosológicos.

Es la disciplina que relaciona la práctica clínica con la ciencia básica y que implica la investigación de las causas subyacentes (etiología) y los mecanismos (patogenia) de la enfermedad que producen los signos y síntomas del paciente.

Es la rama de las ciencias naturales que trata sobre las causas, los mecanismos y los efectos de la enfermedad en cualquier ser viviente, siendo su campo de actividad la patología humana, animal y vegetal y su campo de estudio la teratología, la nosología y la patología experimental.

La Anatomía Patológica como rama de la patología, estudia las alteraciones morfológicas y estructurales de los órganos, tejidos y células en el curso de la enfermedad.

La misma se divide en dos ramas, Patología General la cual se encarga del estudio de los cambios estructurales comunes a varias enfermedades y la Patología Sistémica la que estudia las enfermedades afectando órganos o aparatos específicos.

La Anatomía Patológica emplea métodos de estudios y procedimiento por medio de los cuales permite a la ciencia establecer un diagnóstico e investigación rigurosa y confiable, define y guía líneas terapéuticas, establece pronóstico, evolución y extensión de una lesión y media como elemento evaluador de calidad.

Permite también establecer causas de muerte, contribuir a la prevención de enfermedades infecto contagiosas, crónicas transmisibles y genéticas.

Por tanto, en la medicina actual, la Patología no sólo es la ciencia morfológica que estudia la enfermedad, sino que la relaciona con la fisiopatología, por cuanto la alteración morfológica condiciona alteración en la función.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA	10
I. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y SUS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	10
PATOLOGÍA.....	10
ANATOMÍA PATOLÓGICA	12
HISTORIA DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	12
¿QUÉ SIGNIFICA ESTADO DE SALUD? (SEGÚN LA OMS).....	14
¿QUÉ SIGNIFICA ENFERMEDAD?:.....	14
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES SEGÚN SU ORIGEN:	15
II. MÉTODOS DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA	16
BIOPSIA.....	16
CITOLOGÍA.....	19
NECROPSIA.....	21
III. LABORATORIO DE ANATOMIA PATOLOGICA. ESTRUCTURA.	23
FUNCIONES DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA	23
TECNICA HISTOPATOLOGICA	24
TÉCNICAS ESPECIALES	25
2. LESIÓN Y MUERTE CELULAR	34
I. LESIÓN CELULAR.....	37
CAUSAS DE DAÑO CELULAR.....	38
CLASIFICACIÓN DE LA LESIÓN CELULAR (DAÑO CELULAR).....	40
II. LESIÓN CELULAR REVERSIBLE O IRREVERSIBLE	40
LESIÓN CELULAR REVERSIBLE.....	40
LESIÓN CELULAR IRREVERSIBLE.....	40
MECANISMOS DE LESION CELULAR (MOLECULAR).....	41
ESTADIOS DEL DAÑO	43
ALTERACIONES MORFOLÓGICAS AL MICROSCOPIO DE LUZ	44
RESUMEN DEL DAÑO QUIMICO.....	46
RESUMEN LESION INDUCIDA POR RADICALES LIBRES	48
DAÑO CELULAR REVERSIBLE	48
DAÑO CELULAR IRREVERSIBLE.....	52
NECROSIS.....	55
III. APOPTOSIS	59
MUERTE TOTAL.....	63
MUERTE ENCEFALICA	64
3. INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN.....	75
I. LA INFLAMACIÓN	75
DEFINICIÓN.....	76
CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN SEGÚN EL TIEMPO DE DURACIÓN	77
II. INFLAMACIÓN AGUDA	78
ALTERACIONES VASCULARES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA.....	79
FENÓMENOS LEUCOCITARIOS.....	83
EVOLUCIÓN.....	89
III. INFLAMACIÓN CRÓNICA.....	90
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	90

INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA	93
GRANULOMA TUBERCULOSO	94
INFLAMACIÓN ACORDE AL TIPO DE EXUDADO	95
INFLAMACIÓN SEGÚN EL CARÁCTER DEL EXUDADO	96
INFLAMACIÓN SEGÚN EL TIPO DE AGENTE	96
INFLAMACIÓN SEGÚN SU LOCALIZACIÓN	97
FACTORES RELACIONADOS CON EL AGENTE CAUSAL	100
FACTORES RELACIONADOS CON EL HUÉSPED	100
IV. PROCESO REPARATIVO. REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN	102
CONCEPTO DE REPARACIÓN	102
TIPOS DE PROCESO REPARATIVO	103
CICATRIZACIÓN	106
TEJIDO DE GRANULACIÓN	108
MECANISMOS DE LA REACCION DE REPARACION:	111
4. ENFERMEDADES INFECCIOSAS	120
I. LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD INFECCIOSA	120
ALGUNAS DEFINICIONES	121
MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS	122
FORMAS DE ACCIÓN DEL AGENTE	122
FACTORES QUE INTERVIENEN	123
CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS SEGÚN EL AGENTE CAUSAL	124
TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA	124
ENFERMEDADES BACTERIANAS AGUDAS	125
ENFERMEDADES VIRALES	126
PROTOZOARIOS	128
HELMINTOS	128
II. ESPECTRO DE RESPUESTAS INFLAMATORIAS A LA INFECCIÓN	129
5. TRASTORNOS INMUNITARIOS	140
I. DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE. HIPERSENSIBILIDAD INFLAMACIÓN MEDIADA POR LOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE	140
DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE	140
HIPERSENSIBILIDAD. INFLAMACIÓN MEDIADA POR LOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE.	148
II. AUTOINMUNIDAD Y AMILOIDOSIS.	155
TOLERANCIA	155
CLASIFICACIÓN: TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA, DE CÉLULAS T Y B, TOLERANCIA ORAL	156
MECANISMOS DE DAÑO TISULAR	160
III. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES	160
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-ESPECÍFICAS	160
TIROIDITIS DE HASHIMOTO	161
ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-INESPECÍFICAS	162
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	162
TRASPLANTE Y RECHAZO	168
IV. INMUNODEFICIENCIAS	175
6. TRASTORNOS METABÓLICOS	196
DEFINICIÓN	196

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES METABOLICAS SEGÚN SU ORIGEN.....	197
CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS SEGÚN EL NUTRIENTE O METABOLITO AFECTADO	198
I. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LOS MINERALES	198
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO	198
HIPERCALCEMIA	199
CALCIFICACIÓN METASTASICA	200
CALCIFICACIÓN DISTROFICA	200
CALCINOSIS	200
II. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LOS CARBOHIDRATOS. DIABETES MELLITUS.....	201
DIABETES MELLITUS	201
CLASIFICACIÓN	202
MORFOLOGIA.....	207
III. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS PIGMENTOS. HIERRO	213
HEMOSIDEROSIS	214
HEMOCROMATOSIS	215
IV. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS	217
CLASIFICACIÓN.....	217
ARTERIOSCLEROSIS	218
VARIEDADES MORFOLOGICAS	218
ATEROSCLEROSIS.....	218
EPIDEMIOLOGIA Y FRECUENCIA	218
FACTORES DE RIESGO	218
PATOGENIA.....	219
MORFOLOGIA.....	220
ATEROMA	220
ARTERIOLOESCLEROSIS	222
V. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LAS PURINAS.....	222
GOTA	222
7. TRASTORNOS CIRCULATORIOS.....	231
I. TRASTORNOS POR VARIACIONES EN EL PASO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LA LUZ	
VASCULAR:	232
EDEMA	232
HIPEREMIA.....	238
HEMORRAGIA	240
CONCEPTO.....	240
IMPORTANCIA CLÍNICA.....	241
II. TRASTORNOS CIRCULATORIOS DEBIDO A OBSTRUCCIÓN DE LA LUZ VASCULAR.....	241
TROMBOSIS	241
DEFINICIÓN.....	241
PATOGENIA.....	241
FACTORES QUE FAVORECEN LA FORMACION DEL TROMBO.....	242
EMBOLIA	245
DEFINICIÓN.....	245
TIPOS DE EMBOLIA SEGUN SU NATURALEZA	245
EMBOLIA PULMONAR	246
III. TRASTORNOS CONSECUENCIA DEL PROCESO OBSTRUCTIVO:	249

ISQUEMIA.....	249
INFARTO.....	252
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA: (CID).....	253
SHOCK.....	256
DAÑO MULTIORGÁNICO (DMO).....	259
8. TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR:.....	270
I. TRASTORNOS CONGENITOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACION CELULAR.....	270
CONCEPTO.....	271
CARACTERÍSTICAS.....	272
CAUSAS.....	272
TIPOS.....	272
II. TRASTORNOS ADQUIRIDOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACION CELULAR.....	273
HIPERTROFIA.....	273
HIPERPLASIA.....	274
ATROFIA.....	275
METAPLASIA.....	276
DISPLASIA.....	276
ANAPLASIA.....	277
III. NEOPLASIA.....	277
DEFINICION.....	277
CARACTERES GENERALES DE LAS NEOPLASIAS:.....	278
CARACTERES GENERALES DE LAS CELULAS NEOPLASICAS:.....	278
COMPONENTES BÁSICOS DE UNA NEOPLASIA:.....	279
CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS DE ACUERDO A SU HISTOGENESIS.....	279
CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS DE ACUERDO A SU DIFERENCIACION CELULAR.....	279
CLASIFICACION DE ACUERDO A SU COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO:.....	280
ETIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS.....	287
INICIACIÓN DE LA CARCINOGENÉISIS:.....	289
PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENÉISIS.....	290
INMUNOLOGIA DE LOS TUMORES.....	296
IV. LESIONES PRECANCEROSAS:.....	299
CONSECUENCIAS DE LAS NEOPLASIAS.....	300
ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS TEJIDOS NEOPLÁSICOS.....	300
SINDROMES PARANEOPLÁSICOS.....	301
DIAGNOSTICO DEL CANCER.....	303
TODOS DIAGNÓSTICOS DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	303
CITOLOGIA.....	305
BIBLIOGRAFIA.....	306

SOBRE EL TEXTO (PRÓLOGO)

La Patología es la rama de la Medicina que se ocupa del estudio, por medio de técnicas morfológicas, de las causas, desarrollo y consecuencias de las enfermedades.

La Patología es una asignatura fundamental en la formación del estudiante de Medicina, puesto que ayuda a establecer las bases científicas de los procesos nosológicos. Es la disciplina que relaciona la práctica clínica con la ciencia básica y que implica la investigación de las causas subyacentes (etiología) y los mecanismos (patogenia) de la enfermedad que producen los signos y síntomas del paciente. Por tanto, en la medicina actual, la Patología no sólo es la ciencia morfológica que estudia la enfermedad, sino que la relaciona con la fisiopatología, por cuanto la alteración morfológica condiciona alteración en la función.

Se hace necesario que los estudiantes de ciencias médicas identifiquen la asignatura Anatomía Patológica, no solo como una asignatura útil para el conocimiento de las enfermedades, si no como la que les forma el pensamiento científico integral, que les permitirá enfrentar, entender y crear, en un futuro de vertiginoso desarrollo científico.

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

Con este libro donde se realiza un compendio de los libros clásicos de la Anatomía Patológica se propone proporcionar al estudiante una visión global de las bases morfológicas y moleculares de la Patología, así como facilitar los conocimientos básicos del funcionamiento de los Servicios de Patología y su integración en el contexto hospitalario.

DEDICATORIA

Las palabras de un profesor no serán suficientes antes las revelaciones que brinda un libro de texto.

La sabiduría se basa en querer aprender a ser; Los logros y victoria en el saber, se conquistan con lectura mantenida.

Este libro es dedicado a todos los estudiantes de las Ciencias de la Salud.

A aquellos que quieren conocer más allá de las palabras de un educador.

Ellos que día a día hacen del profesor una persona mejor y más capaz.

A mis hijos y esposo por no dudar esfuerzos y permitirme abirme pasos en este labrado camino, por brindarme su regazo en momentos de obcecación.

A mi padre, el cual desde la gloria celestial ilumino el sendero de mi profesión

A mis amigos y compañeros

1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

La Anatomía Patológica es la rama de la Patología que se encarga del estudio de las alteraciones morfológicas en órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades. Por ello, tiene gran importancia en el estudio de las diversas alteraciones que se producen en la enfermedad, teniendo un papel fundamental para el diagnóstico y tratamiento de la misma. Siendo así su importancia, es necesario abarcar desde lo más general. Por esta razón, en este primer capítulo se abordará una introducción de la materia que permitirá al estudiante tener una noción básica de esta, así como obtener un amplio conocimiento en cada uno de los elementos que conforman esta ciencia como historia, conceptos, métodos usados, laboratorio y técnicas. Por lo tanto, este capítulo se encuentra dividido en un primer apartado donde se mencionará la historia y los principales conceptos relacionados a la materia como patología, estado de salud, enfermedad y clasificación de esta; a fin de que el estudiante obtenga una mejor comprensión en su estudio, asimismo, en el segundo apartado se presentan los métodos usados en la anatomía patológica, por último se describirá el estudio del laboratorio de anatomía patológica en cuanto a su estructura, así como las técnicas que se usan para el estudio de la materia.

Este capítulo tiene una amplia relación, con los capítulos que se abordaran posteriormente ya que marca el inicio del estudio de la materia y aportará a los estudiantes los conocimientos básicos generales que ayudarán a la comprensión de temas más específicos.

1. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y SUS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

PATOLOGÍA

Patología: Palabra derivada del griego que significa logos: tratado y pathos que significa enfermedad o dolencia

Concepto: La patología es la rama de las ciencias naturales que estudia las causas, mecanismos de producción y efecto de las enfermedades en los seres vivos.

Según su campo de actividad, se divide en:

Vegetal

Animal

Humana

Comprende la teratología, que estudia los trastornos del desarrollo de los seres vivos y la nosología que estudia los procesos o enfermedades adquiridas como entidades aisladas o específicas. Esto se aplica al estudio de la enfermedad natural o a la provocada en el animal de experimentación, lo que constituye la patología experimental.

Con la diversificación de las ciencias se abordan diferentes aspectos en el estudio de las enfermedades y la forma de combatirlas. De ahí surgen las ramas de la Patología:

La etiología (estudia las causas de las enfermedades), patogenia (investiga como el agente etiológico llega al organismo y produce el daño), fisiopatología (estudia los aspectos fisiológicos afectados por el agente), semiología (manifestaciones o síntomas de la enfermedad), clínica (reúne los aspectos semiológicos para conformar agrupaciones o síndromes y relaciona la sintomatología de las diferentes enfermedades) y terapéutica (encargada de curar al enfermo).

Para lograr esta secuencia en el estudio de las enfermedades, existió la necesidad de comprobar en la práctica las deducciones que hacían y la única fuente era el estudio de órganos, tejidos y células y es lo que constituye la Anatomía Patológica

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Concepto: La Anatomía Patológica es la rama de la Patología que se encarga del estudio de las alteraciones morfológicas en órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades.

Para su estudio se divide en Anatomía Patológica General y Especial, la primera se refiere a las alteraciones comunes a muchas enfermedades y la segunda estudia enfermedades por sistemas u órganos en específico.

Existen otras ramas de las ciencias que se incorporan a la Anatomía Patológica y sirven para profundizar y complementar conocimientos además de las clásicas (Anatomía, Histología, Citología, Fisiología) se añaden:

- Bioquímica
- Genética
- Inmunología
- Microbiología
- Radiología
- Histoquímica
- Microscopía de Fluorescencia
- Microscopía Electrónica
- Cultivo de tejidos, etc.

HISTORIA DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los primeros indicios de la práctica de la anatomía patológica fueron descritos hace milenios de años:

Shen Nung (3000 AC): Primer médico chino. Descubrió miles de drogas y venenos, reflejados en el Pen Tsao o Gran Herbario.

Imhotep, 2006 AC, médico, astrólogo, arquitecto de la pirámide de Sakkara, renombrado por sus estudios de Patología y Fisiología.

Hammurabi (siglo XVIII AC, reinó de 1792 a 1750): Escribió su famoso Código de Leyes, en el cual también aparecían las leyes para los médicos.

Rig-Veda (1500 AC), Ayurveda (sánscrito ayus, 'vida', y veda, 'conocimiento') India (700 AC): antiguos sistemas escritos de prácticas médicas, describen como prevenir enfermedades y algunas autopsias con métodos imperfectos.

Hipócrates (460 – 377 AC), Grecia: considerado Padre de la Medicina, revela el rudimentario conocimiento de la anatomía que imperaba en su época.

Herophilus de Calcedonia 335-280 ANE, nacido en Calcedonia, hoy Turquía: médico en Alejandría, fue el primero que basó sus conclusiones en la disección del cuerpo humano.

Erasistrato (304 - 250 a.C.), Grecia: fundó la Escuela de Anatomía en Alejandría, realizó autopsias humanas y estudió funciones de los órganos de la digestión en animales vivos.

Galeno (129 – 199 DC), Grecia: practicó autopsias en guerreros, criminales ejecutados, recién nacidos fallecidos y gladiadores heridos y efectuó descripciones de los mismos.

Avicena (980-1037 DC): conocido como Ibn Sina, filósofo y médico islámico persa. Primeros intentos para establecer una relación causal para la enfermedad humana.

Leonardo Da Vinci (1452-1519), Italia: planteó la relación de las proporciones del cuerpo humano con figuras geométricas, basado en colecciones de modelos vivos y cálculos basados en los dibujos anatómicos de 30 autopsias.

Antonio Di Paolo Benieveni (Siglo XV), Italia: efectuó 10 autopsias en 100 casos clínicos estudiados. Escribió libros sobre las causas ocultas de las enfermedades.

Andreas Vesalius, 1514-1564, Bélgica: médico y anatomista belga, sus disecciones del cuerpo humano esclarecieron falsas concepciones antiguas del mismo.

William Harvey (1578-1657), Inglaterra, médico que descubrió circulación de la sangre y su propulsión por el corazón.

Marcello Malpighi, 1628-1694, Italia: fisiólogo que describió componentes microscópicos del hígado, cerebro, riñones, bazo, huesos y capa interior de la piel.

Antonio Von Leeuwenhock (1632-1723), Holanda: construyó los primeros 200 microscopios rudimentarios que incrementaban la imagen en 300 veces.

Giovanni Battista Morgani (1682-1771), Italia: anatomista, fundador de la Anatomía Patológica. Analizando 700 casos clínicos con sus autopsias estableció la relación entre las manifestaciones

clínicas de las enfermedades y las modificaciones morfológicas en órganos y tejidos, y escribió su obra cumbre “De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis”, publicada en 1761.

Marie François Xavier Bichat (1771-1802), Francia: primero que señaló distintas texturas de las diferentes partes del cuerpo y empleó término tejido.

René Laënnec (1781-1826), Francia: junto al médico Gaspard Laurent Bayle estableció formas y estadios de la tuberculosis como enfermedad.

Karl Von Rokitansky, checo-vienes, 1804-1878, supervisó más de 70 000 autopsias y realizó personalmente aprox. 30 000 en 45 años de activa práctica.

Rudolph Virchow (1821-1902), Alemania: fundador de la Patología Celular. Primero en demostrar que las células enfermas derivan de las células sanas de tejidos normales.

Lauren Ackerman (1905-1993), EUA: el surgimiento y desarrollo de la patología quirúrgica como disciplina fue por el trabajo de los patólogos americanos Francis Delafield, William Henry Welch, James Swing, Arthur Purdy Scout, y Ackerman.

Thomas Stephen Cullen, Canadá: desarrolló los procedimientos de la sección congelada, popularizada en 1895, lo cual hizo posible un diagnóstico rápido casi instantáneo durante la cirugía y que estableció firmemente el Dpto. de Patología próximo al salón de operaciones.

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

¿QUÉ SIGNIFICA ESTADO DE SALUD? (SEGÚN LA OMS)

Perfecto equilibrio psíquico, físico y biosocial del individuo, respecto al medio.

¿QUÉ SIGNIFICA ENFERMEDAD?

Cuando hay ruptura de ese equilibrio.

Determinante de la salud de la población es el sistema: “Hombre-Sociedad-Naturaleza”

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

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

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES SEGÚN SU ORIGEN:

Enfermedad natural (espontánea)

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

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

Congénitas (genéticas, transmitidas)

Adquiridas producidas por :

Agentes físicos: accidentes de tránsito, arma atómica, radiaciones, cambios de temperatura y presión.

Agentes químicos: intoxicaciones, insecticidas, industria plástica, contaminación ambiental.

Agentes biológicos: (más frecuentes) virus, bacterias, hongos, helmintos.

Trastornos inmunitarios: SIDA, congénitos, adquiridas, rechazo trasplante de órgano.

Trastornos circulatorios: locales, generales, aterosclerosis.

Trastornos carenciales: hipovitaminosis, hipoproteinemias, distrofias.

Factores sicogénicos y socioeconómicos: drogas, alcohol, depresiones en el capitalismo, hacinamiento, desempleo, desnutrición (3er mundo)

Iatrogenia: acción, tratamiento mal adecuado.

Enfermedad experimental

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

El estudio experimental de las enfermedades ha proporcionado grandes adelantos a las ciencias biomédicas, en beneficio del ser humano. Los investigadores de las enfermedades de causa infecciosa, tóxica, neoplásica u de otros orígenes, han tenido en el animal de experimentación una fuente constante de experiencias y de saber.

Enfermedad de causa desconocida

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

2. MÉTODOS DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

BIOPSIA

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

IMPORTANCIA:

Resulta en uno de los métodos diagnósticos más rigurosos y confiables sobre los que descansa la terapéutica a aplicar en un paciente

Para evaluar a la misma acción terapéutica, definir pronóstico, evolución y extensión de una lesión. Cuando el fragmento de tejido obtenido mediante la biopsia es adecuado, suficiente y técnicamente bien elaborado, permite un diagnóstico de gran importancia para el enfermo, sin embargo, no siempre esta investigación cumple sus objetivos debido a mala manipulación del médico o del personal auxiliar., o por incorrecta confección del modelo de solicitud de la biopsia. En este sentido es útil enfatizar en la necesidad para el anatomopatólogo de recibir conjuntamente con la biopsia, una solicitud con suficientes datos clínicos y/o de laboratorios, que le permita realizar una correcta interpretación de los hallazgos morfológicos e histológicos.

TIPOS DE BIOPSIAS

Los tipos de biopsia se distinguen fundamentalmente por el modo en que se obtiene el fragmento de tejido

Incisional: Consiste en la extirpación de un fragmento de la lesión a estudiar. Fig 1

Excisional: Extirpación de toda la lesión junto con un margen adecuado de tejido periférico sano. Es el tipo de biopsia más recomendable en las lesiones pequeñas u accesibles, las cuales pueden ser estudiadas íntegramente y establecer sus relaciones con los tejidos sanos. Fig 2

Por aspiración o punción: 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 accesible, como el riñón, el hígado, la próstata, la médula ósea etc. Este proceder tiene riesgos de sangramientos y el fragmento no siempre es suficiente para realizar un diagnóstico. Fig 3

Por punción con ponchamiento: Mediante una pinza se poncha y toma un fragmento de tejido lesionado. Este tipo de biopsia es útil en el cuello uterino y en la piel. Fig. 4

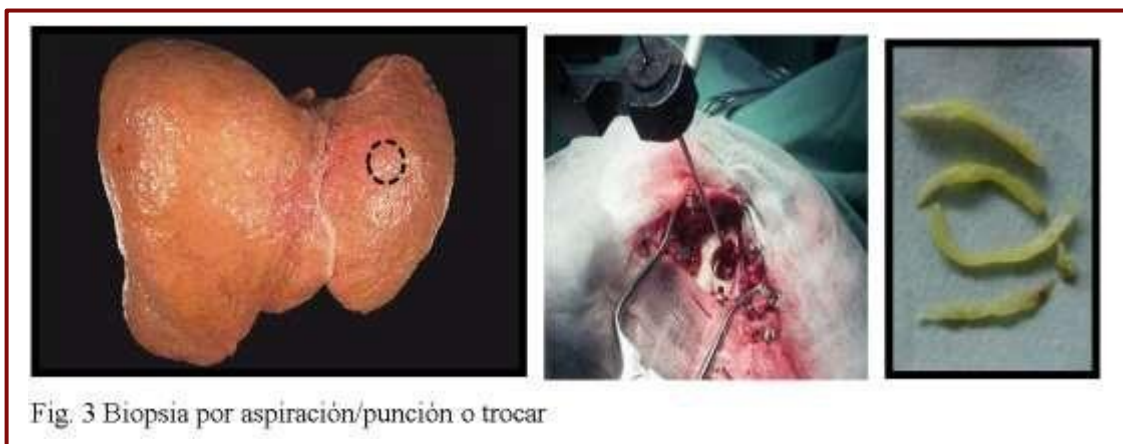
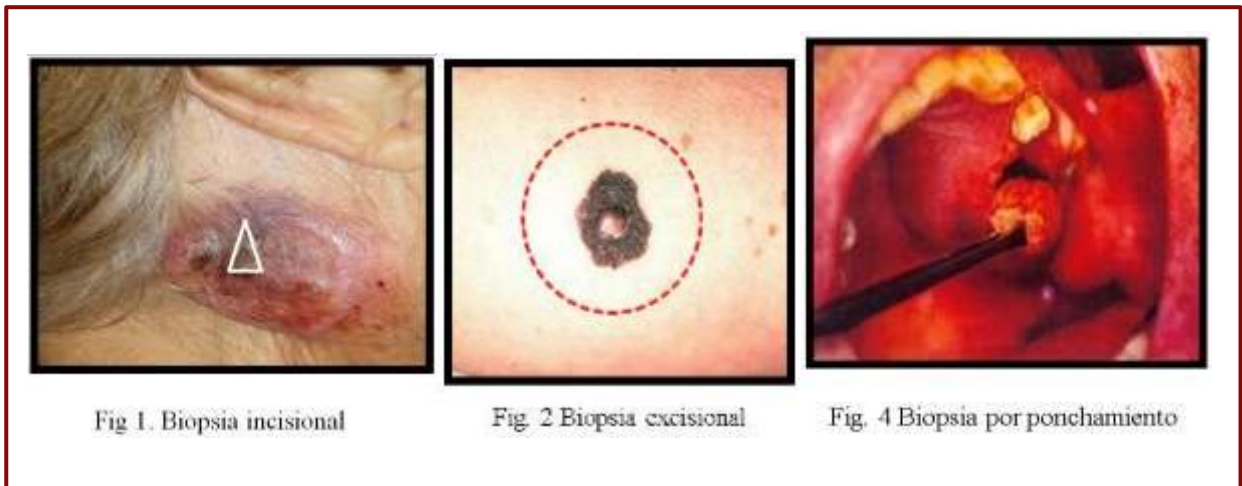
Por curetaje o legrado: Mediante una cureta se toma material raspando una cavidad. Este tipo de biopsia se utiliza en el raspado de la cavidad endometrial, tanto para legrado terapéutico, como diagnóstico.

Por curetaje o legrado: Mediante una cureta se toma material raspando una cavidad. Este tipo de biopsia se utiliza en el raspado de la cavidad endometrial, tanto para legrado terapéutico, como diagnóstico.

Transoperatoria o por congelación: Recibe este nombre la biopsia, generalmente Incisional, que se le realiza a un paciente en el transcurso de un acto quirúrgico y que el médico cirujano necesita un diagnóstico orientador para la toma de una decisión sobre el tratamiento a seguir.

Dado que esta biopsia se envía de inmediato al laboratorio de anatomía patológica para ser procesado mediante congelación rápida del tejido, cortada y coloreada en breve tiempo para ser observada al microscopio por el patólogo y dar la información requerida de inmediato.

Este tipo de biopsia implica una gran responsabilidad para el medico patólogo pues de ella se derivan acciones inmediatas que pueden repercutir en la vida y/o calidad de vida del paciente.



CITOLOGÍA

PROCEDERES DE CITOLOGÍA

•Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF): Se le da este nombre a la extracción de células y diminutos fragmentos de tejido que se obtienen mediante la punción y movimientos de una aguja hipodérmica fina seguido de succión con una jeringuilla. Tiene la ventaja de que puede aplicarse, hoy en día a cualquier lesión, ya sean superficiales y de fácil acceso, (ganglios linfáticos, tiroides, mama) o profundas (páncreas, pulmón), guiados por ultrasonido con pocas molestias y riesgo para el paciente. Fig. 5.



Fig. 5 Biopsia por aspiración con aguja fina

Citología Exfoliativa: Estudio microscópico de células obtenidas de las superficies de revestimiento epitelial, cavidades del cuerpo o conductos, que se desprenden hacia las cavidades normales o patológicas (líquido peritoneal o exudado). Fig. 6

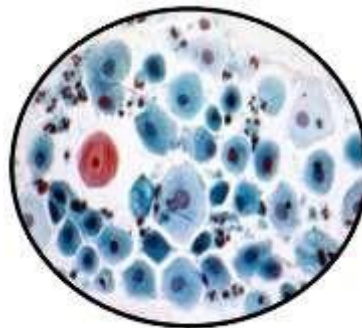
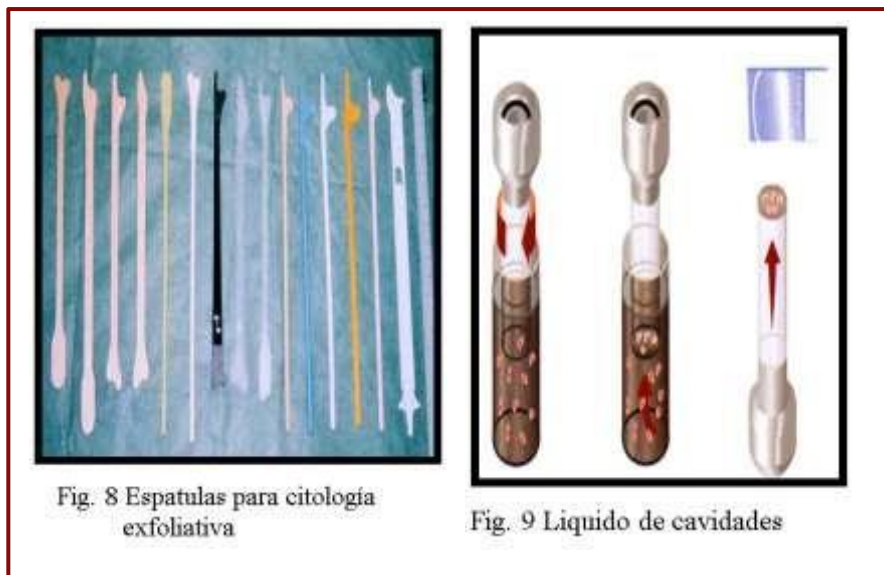


Fig. 6 Citología Exfoliativa

En ocasiones podemos tomar directamente las células exfoliadas por raspado de la superficie con el empleo de espátulas como por ejemplo en el cuello uterino (Fig. 8); o la utilización aguja fina (Fig. 7) como explicamos anteriormente para cavidades quística (Fig. 9); por arrastre de una masa líquida como en el lavado bronquial o simplemente de una secreción normal o patológica.



IMPORTANCIA:

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

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

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

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

VENTAJAS DE LA CITOLOGÍA

- Se diagnostican lesiones neoplásicas incipientes**
- Permite efectuar diagnóstico de población en masa**
- Es inocua para el paciente**
- Método fácil y de bajo costo**
- Puede repetirse siempre que sea necesario**

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

NECROPSIA

La necropsia (del griego nekros, cadáver y ophis, visión u observación) consiste en el estudio de un cadáver mediante la observación cuidadosa, incluyendo la apertura de sus cavidades y el examen de sus órganos y tejidos.

El informe de los datos obtenidos, constituye un documento denominado protocolo de necropsia.

TIPOS DE NECROPSIAS:

Clínica: cuando la misma persigue esclarecer las causas de muerte como consecuencia de una enfermedad natural. Ej. Infarto, neoplasias, neumonía, etc. Fig 10

Médico legal o forense: cuando persigue dilucidar las causas de muerte provocada o violenta (o sospechoso de ello) de una persona. Ej. Accidente, caída, quemado, ahogado, etc.

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 DE LA NECROPSIA:

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

IMPORTANCIA DE LA NECROPSIA

Tiene importancia para la institución hospitalaria, pues controla la calidad de la atención que brinda, la que se discute en las diferentes reuniones científicas del hospital y en los llamados comités de evaluación de la mortalidad, presidido por un patólogo y en los cuales se analizan la

historia clínica del fallecido, el diagnóstico clínico del paciente, los complementarios que se le indicaron, el tratamiento impuesto, el resultado de la necropsia y la coincidencia diagnóstica anatomoclínica.

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

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

3. LABORATORIO DE ANATOMIA PATOLOGICA. ESTRUCTURA.

Morgue.
Laboratorio.
Citología.
Secretaria.
Archivo.
Diagnóstico.



FUNCIONES DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

Asistencial.
Docencia.
Investigativa.
Administrativa.

TECNICA HISTOPATOLOGICA

Descripción de la muestra, toma de fragmentos y numeración de la misma en el pase de biopsia, donde son recibidas las mismas que llegan identificadas y fijadas en formol.

Fijación de la muestra en formol al 10% por 24 horas o más.

Biopsia por congelación, fijación física y coloración.

Deshidratación: alcohol 70, 80, 95, absoluto

Aclaramiento: xilol, 1-4 vasos

Impregnación parafina 56 grados:

Inclusión en parafina: confección de bloques de parafina donde se colocan los tejidos y se identifican con su número correspondiente.

Tallado de los bloques de parafina y colocados en hielo para endurecerlos.

Corte de los bloques de parafina en micrótomos verticales y/o horizontales.

Obtención de las secciones de tejido de 5 a 10 micras que son colocadas en Baño de María.

Se colocan las secciones de tejido en las láminas cubreobjetos, previamente impregnadas las mismas de albúmina o clara de huevo e identificadas con el número correspondiente colocado con lápiz diamante.

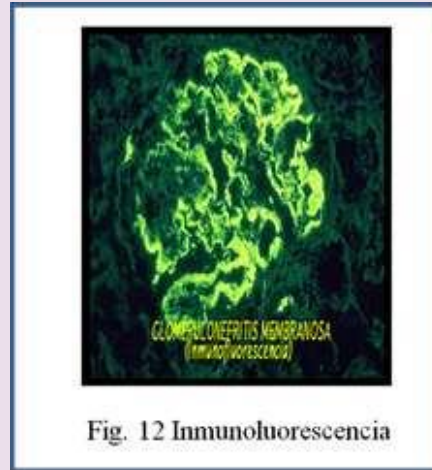
Se desparafinan las láminas en la estufa antes de la coloración.

Coloración en el siguiente orden: xilol, alcohol en grados descendentes, agua, hematoxilina que colorea el núcleo y da reacción basófila de color azul-violeta, agua, alcohol-ácido, agua, secar, eosina que colorea el citoplasma, da reacción acidófila de color rosado, alcohol en grado ascendente xilol

Montaje: utilizar bálsamo de Canadá y colocar el cubreobjeto en cada lámina. 15.- Rotular las láminas con el número colocado en cartulina.

TÉCNICAS ESPECIALES

- Histoquímica
- Fluorescencia
- Microscopia Electrónica
- Historadiografía
- Inmunohistoquímica
- Inmunofluorescencia
- Inmunoperoxidasa
- Anticuerpos monoclonales
- Cultivos de tejidos
- Morfometría
- Hibridación
- Citometría de flujo
- Técnica computarizada
- Telepatología



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cancer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. Rev. Chil.

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols. O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia estructural y funcional: 6ta ed.

ACTIVIDADES

- 1- El método de la anatomía patológica que emplea para la obtención de la muestra un trocar, obteniendo como resultado un cilindro de tejido para ser estudiado y emitir un diagnóstico se denomina. Seleccione el literal correcto**
 - a. Biopsia Aspirativa Con Aguja Fina
 - b. Biopsia Excisional
 - c. Biopsia por Punción Con Trócar y Aspiración
 - d. Biopsia por Congelación

- 2- La anatomía patológica comprende métodos para obtener muestra de un ser vivo para establecer un diagnóstico. Teniendo en cuenta los métodos de citología, Seleccione la opción correcta.**
 - a. Se obtienen extendido de células aisladas para su estudio
 - b. Estudio de un tejido lesionado mediante el empleo de un trocar

- c. Muestra que se obtiene mediante curetaje
- d. Método donde se toma una pequeña muestra de tejido de la lesión

3- El proceder técnico donde se realiza la constatación del tejido y diferenciación su estructura se denomina. Señale el literal correcto.

- a. Inclusión
- b. Corte
- c. Fijación
- d. Montaje
- e. Coloración

4- La anatomía patológica comprende métodos para obtener muestras de un ser vivo para establecer un diagnóstico. La biopsia excisional se caracteriza por. Señale el literal correcto.

- a. Biopsia donde se toma toda la lesión, incluyendo tejido sano alrededor de la misma
- b. Biopsia de un fragmento de la lesión durante la operación para efectuar un rápido diagnóstico
- c. Obtención de muestras mediante el empleo de agujas finas
- d. Estudio de un cadáver mediante la observación, apertura de sus cavidades y el examen de sus órganos y tejidos.

5- Dentro de la importancia y aplicación de la necropsia se encuentra. Señale el literal correcto

- a. Permite diagnosticar lesiones neoplásicas incipientes
- b. Contribuye al desarrollo del conocimiento e investigación de enfermedades
- c. Permite efectuar diagnósticos de poblaciones en masa
- d. Procedimiento mediante el cual se obtiene una muestra de un ser vivo

RESUMEN

La patología es la rama de las ciencias naturales que estudia las causas, mecanismos de producción y efecto de las enfermedades en los seres vivos. De igual forma, la Anatomía Patológica es la rama de la Patología que se encarga del estudio de las alteraciones morfológicas en órganos, tejidos y células como consecuencia de las enfermedades. Esta se divide en Anatomía Patológica General (alteraciones comunes a muchas enfermedades) y Especial (enfermedades por sistemas u órganos en específico). De acuerdo a la OMS, el estado de salud es el perfecto equilibrio psíquico, físico y biosocial del individuo, respecto al medio y cuando hay ruptura de ese equilibrio se le denomina enfermedad. La enfermedad se clasifica por su origen en: natural o espontánea, experimental y de causa desconocida. En cuanto a los métodos de la anatomía patológica se encuentran: La biopsia, citología y necropsia. En la biopsia se obtiene un fragmento de tejido de un ser vivo con el objetivo de someterlo a un estudio microscópico y establecer un diagnóstico. Esta se distingue por el modo en que se obtiene el fragmento de tejido pudiendo ser: incisional, excisional, por aspiración o punción, por punción con ponchamiento, por curetaje o legrado, transoperatoria o por congelación. En cuanto a los procedimientos de la citología estas incluyen la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y la citología exfoliativa. Su importancia radica en su aplicación para el diagnóstico precoz de enfermedades, el diagnóstico de enfermedades ya establecidas, evaluación del funcionamiento de algunos órganos y valoración de la terapéutica empleada. Esta se aplica para el diagnóstico de cáncer, estudio de alteraciones funcionales del ovario, trastornos del embarazo y también en estudios genéticos. Asimismo, es de bajo costo y fácil realización. Por otra parte, la necropsia consiste en el estudio de un cadáver mediante la observación cuidadosa, incluyendo la apertura de sus cavidades y el examen de sus órganos y tejidos. Esta puede ser clínica y Médico legal o forense; la primera es cuando persigue esclarecer las causas de muerte como consecuencia de una enfermedad natural y la segunda persigue dilucidar las causas de muerte provocada o violenta (o sospechoso de ello) de una persona. Su importancia está presente en la institución hospitalaria, en el docente y en el sistema de salud nacional.

La estructura del laboratorio de anatomía patológica cuenta con morgue, laboratorio, citología, secretaria, archivo y diagnóstico. Entre sus funciones se encuentran ser asistencial, docencia, investigativa y administrativa. Además, utiliza técnicas histopatológicas donde se prepara el tejido para su eventual observación en el microscopio y técnicas especiales como histoquímica, fluorescencia entre otras.

GLOSARIO

Congénito: Que se presenta durante el período de gestación y puede ser hereditaria o no.

Citología: Parte de la biología que estudia la célula y sus funciones.

Sicógeno: Enfermedad o trastorno producido por factores psicológicos o emocionales.

Histoquímica: Técnicas que den en manifiesto a una molécula o numerosas moléculas que cumplan las mismas características dentro de un tejido con la finalidad de estudiar su adjudicación por todo el tejido.

Iatrogénico: Daño a la salud de una persona, causado o provocado por un acto médico involuntario.

2. LESIÓN Y MUERTE CELULAR

1. INTRODUCCIÓN

Las células se adaptan a situaciones del medio ambiente las cuales repercuten en ella, siempre y cuando pueda adaptarse a la modificación del medio, no experimenta daño, ejemplos de esto tenemos en la hipertrofia celular de los músculos del atleta o en la hiperplasia celular en la glándula mamaria en el embarazo. Sin embargo, cuando la capacidad de adaptación de las células se excede resulta un daño celular, que va desde las lesiones de carácter reversible, que permiten el restablecimiento de la normalidad hasta las lesiones irreversibles que ocasionan la muerte con sus consecuencias, siempre que no se logre el mecanismo de la adaptación celular.

Dado que la mayoría de las enfermedades comienzan por alguna forma de daño celular estamos en la obligación de profundizar el conocimiento de las mismas para su posterior entendimiento e integración de los restantes procesos patológicos, empezando con todos los niveles de organización biológica, puesto que cada uno introduce problemas y conceptos peculiares propios en la interacción con el medio ambiente, ausente en los demás niveles ya sean superiores o inferiores en la escala de complejidad, las causas del daño celular y clasificación de las mismas, los estadios del daño, el daño químico, la lesión inducida por radicales libres así como las alteraciones morfológicas al microscopio de luz y necrosis.

Haciendo una especial mención a la apoptosis cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias, esta ocurre como parte del desarrollo normal de la renovación de células, tejidos y órganos.

Ya en 1855, el alemán **Rudolf Virchow**, inicia el gran paso de la lenta evolución de la medicina científica; al incorporar la teoría celular de **Schwann** a la medicina (1858) y aplicar de esa manera la biología más avanzada de la época, para el estudio de la enfermedad: "No importa cuántas vueltas demos, a fin de cuentas regresaremos siempre a la célula". En esta obra, base de la medicina contemporánea se sostiene que si la célula es la unidad biológica mínima del organismo, en la cual se encuentran las características esenciales de la vida, entonces la enfermedad también debe expresarse a este nivel.

Dado que la mayoría de las enfermedades comienzan por alguna forma de DC o LC, es menester profundizar en el conocimiento de las mismas, para el posterior entendimiento e integración de los restantes procesos patológicos generales, básicos y específicos, incluyendo los provocados

por el medio ambiente (Tendencia internacional moderna), los cuales van a tener que dominar acorde a su perfil de egresado.

NIVELES DE ORGANIZACIÓN BIOLÓGICA

Los seres vivos presentan diversos patrones estructurales y funcionales organizados en una jerarquía de complejidad ascendente, desde moléculas hasta comunidades constituidas por muchos individuos (Sociedad) y su interrelación con el medio ambiente.

Los niveles de organización biológica aceptados habitualmente son los siguientes:

Molécula. Se sugiere recordar el término de enfermedad molecular descrito por Paulings y Colabs. En 1948 y exponer el avance de actualidad científica del potencial epidemiológico del diagnóstico molecular.

Macromoléculas.

Complejos supramoleculares.

Organelos subcelulares. (Se sugiere hacer referencia a la importancia de los canales iónicos como nuevas explicaciones para viejas enfermedades).

La Célula: Unidad mínima de organización biológica en que se expresan todas las características del proceso de la vida.

Tejidos: importancia básica en la Patología, ya que se introduce el concepto de sustancias intercelulares intersticiales (Patología del intersticio).

Órganos.

Aparatos y sistemas. Individuos

multicelulares. Organismos

multi-individuales.

Por lo tanto, el estudio de los seres vivos, requiere el análisis de todos los niveles de organización biológica, ya que cada uno introduce problemas y conceptos peculiares propios en interacción con el medio ambiente, ausentes en los demás niveles, ya sean superiores o inferiores en la escala de complejidad. (Se sugiere ejemplificar con el estudio de Paulings y col. de la aplicación de los niveles de organización biológica a la drepanocitemia, anemia de células falciformes o sickleemia).

I. LESIÓN CELULAR

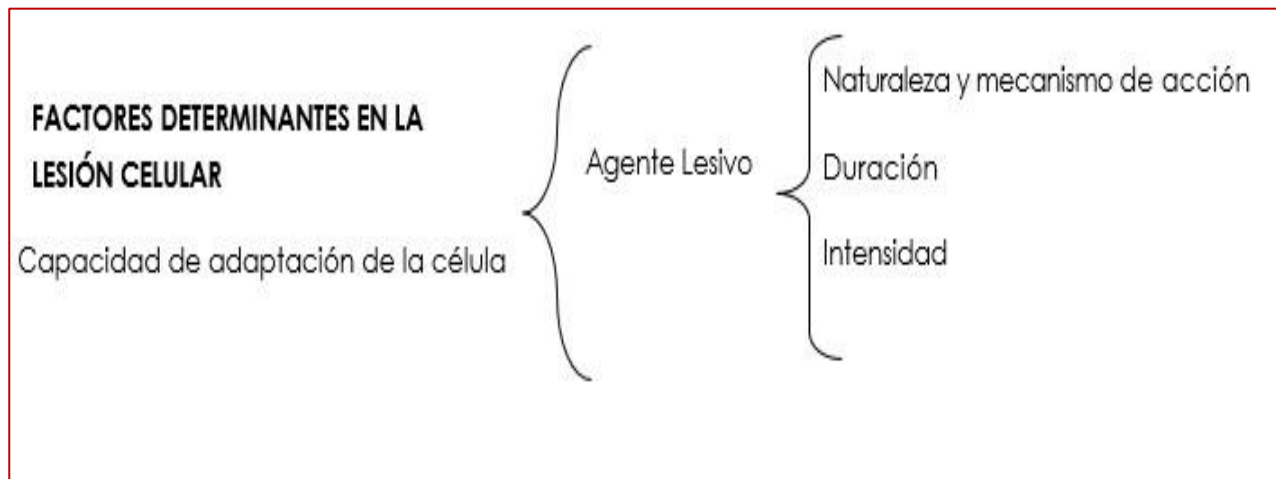
Lesión o daño celular es el conjunto de alteraciones bioquímicas y morfológicas que se producen en una célula después que sobre ella actúa un agente lesivo; tanto si la adaptación no es posible o si se exceden los límites de la misma.

ADAPTACIÓN CELULAR

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

AGENTES LESIONANTES

Cualquier influencia perjudicial externa o interna, que actúan sobre la célula y trastorna su capacidad para conservar de manera uniforme su homeostasis normal o adaptada. El resultado de la lesión celular depende no sólo de la naturaleza y mecanismo de acción del agente lesivo, además de su duración o tiempo de exposición y de su intensidad o magnitud, sino también del tipo, estado y adaptabilidad de la célula o capacidad de adaptación.



CAUSAS DE DAÑO CELULAR

Hipoxia

- Aterosclerosis.
- Trombosis.
- Embolia.
- Anemia (intoxicación por CO₂ que bloquea el transporte de O₂)
- Insuficiencia cardiorrespiratoria por inadecuada oxigenación de la sangre Ej.: EAP, asma bronquial.

Agentes físicos

Trauma mecánico: absorción de energía radiante (accidentes de tránsito), provoca lesiones de partes blandas, óseas y/o craneoencefálicas.

Cambios de temperatura: 31-41 grados temperatura corporal normal.

Bajas: Reacción local, que puede ser directa: con cristalización del agua intracelular o indirecta: lenta con vasoconstricción, vaso dilatación y edema o rápida con isquemia.

Reacción sistémica, que puede dar vasoconstricción, vaso dilatación, hiperemia periférica, disminución de la temperatura a los órganos vitales e insuficiencia circulatoria.

Altas:

- Quemaduras superficiales.
- Lesiones térmicas internas por inhalaciones.
- Golpe de calor (más de 40 grados de fiebre, ejercicio intenso)
- Cambios de presión atmosférica:
- Aplastamiento. Subida o bajada súbita de presión (buzos, aviadores)
- Embolismo gaseoso.
- Hipoxia sistémica.

Electricidad: Tipo de corriente, intensidad, tensión, trayectoria, resistencia, tejidos, duración.

Radiaciones:

- Electromagnética (rayos X, rayos gamma)
- Partícula con carga (Rayos beta, rayos alfa, protones)
- Partículas sin carga (neutrones)

Agentes químicos

- Venenos.
- Sustancia inocuas en concentraciones elevadas (glucosa)
- Fármacos
- Alcoholismo
- Narcóticos

Agentes biológicos

- Virus (intracelulares)
- Bacterias (extracelulares)
- Parásitos (trastornos inmunológicos)
- Hongos (trastornos inmunológicos)
- Rickettsias (intracelulares)

Trastornos inmunitarios

- Reacción anafiláctica.
- L.E.S.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- SIDA

Trastornos genéticos

- Malformaciones congénitas (Síndrome de Down)
- Sicklemia.

Desequilibrios nutricionales

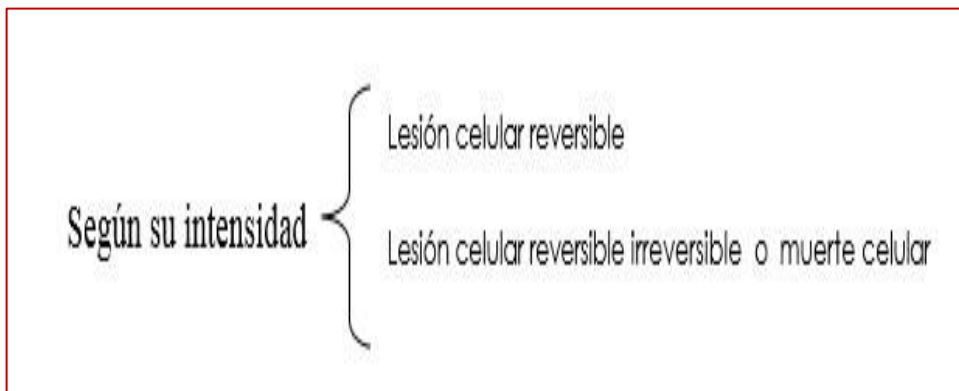
- Déficit vitamínico, lípidos, proteínas (desnutrición).
- Exceso (obesidad)

MULTICAUSALIDAD DE LA ENFERMEDAD

Nota: Enfatizar en el papel sumamente importante de la misma y que en la práctica médica casi siempre coinciden varios factores.

Rememorar que toda causa origina un efecto y este a su vez es convertido en causa o engendra otro diferente (Relación causa- efecto y efecto-función).

CLASIFICACIÓN DE LA LESIÓN CELULAR (DAÑO CELULAR)



II. LESIÓN CELULAR REVERSIBLE O IRREVERSIBLE

LESIÓN CELULAR REVERSIBLE

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

LESIÓN CELULAR IRREVERSIBLE

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

MECANISMOS DE LESION CELULAR (MOLECULAR)

PATOGENIA

Aunque no siempre es posible determinar el lugar bioquímico preciso sobre el que actúa un agente lesivo, son cuatro los sistemas intracelulares particularmente vulnerables (Patrón básico de la lesión celular

Sistemas intercelulares vulnerables a un agente lesivo:

Mantenimiento de la integridad de la membrana celular (homeostasis osmótica).

Respiración aerobia (fosforilación oxidativa y producción de ATP).

Síntesis de proteínas enzimáticas y estructurales.

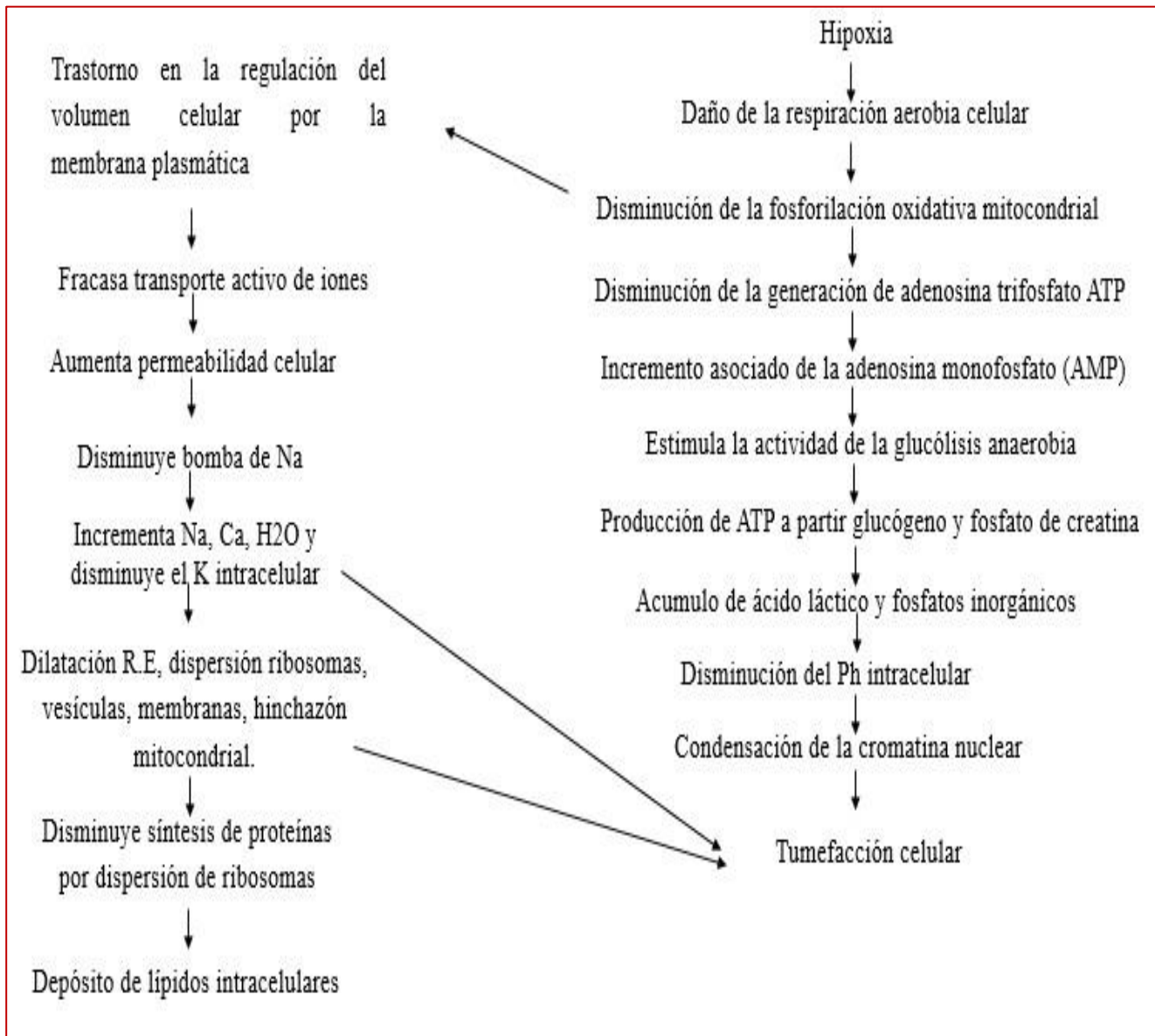
Preservación del aparato genético celular.

Elementos estructurales y bioquímicos celulares están relacionados y por ello siempre hay variedad de efectos secundarios independientes del agente lesivo.

Habrán cambios morfológicos celulares sólo cuando se altera de forma crítica algún sistema bioquímico celular

Reacción celular a agente lesivo depende del tipo y gravedad del agente y tipo, estado y adaptabilidad celular.

PATOGENIA DE LA HIPOXIA: (DAÑO CELULAR REVERSIBLE)



ALTERACIONES MORFOLOGICAS AL MICROSCOPIO DE LUZ

Al actuar agente sobre la célula, disminuye volumen celular, edema intracelular, disminuye densidad óptica del citoplasma, cambios grasos en la célula. Si el agente prolonga acción ocurren pseudópodos y evaginaciones de la membrana citoplasmática.

ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES DE LA LESIÓN REVERSIBLE

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

ESTADIOS DEL DAÑO

Dilatación del retículo endoplásmico, pérdida de ribosomas, vesículas de la membrana plasmática, mitocondrias permanecen intactas.

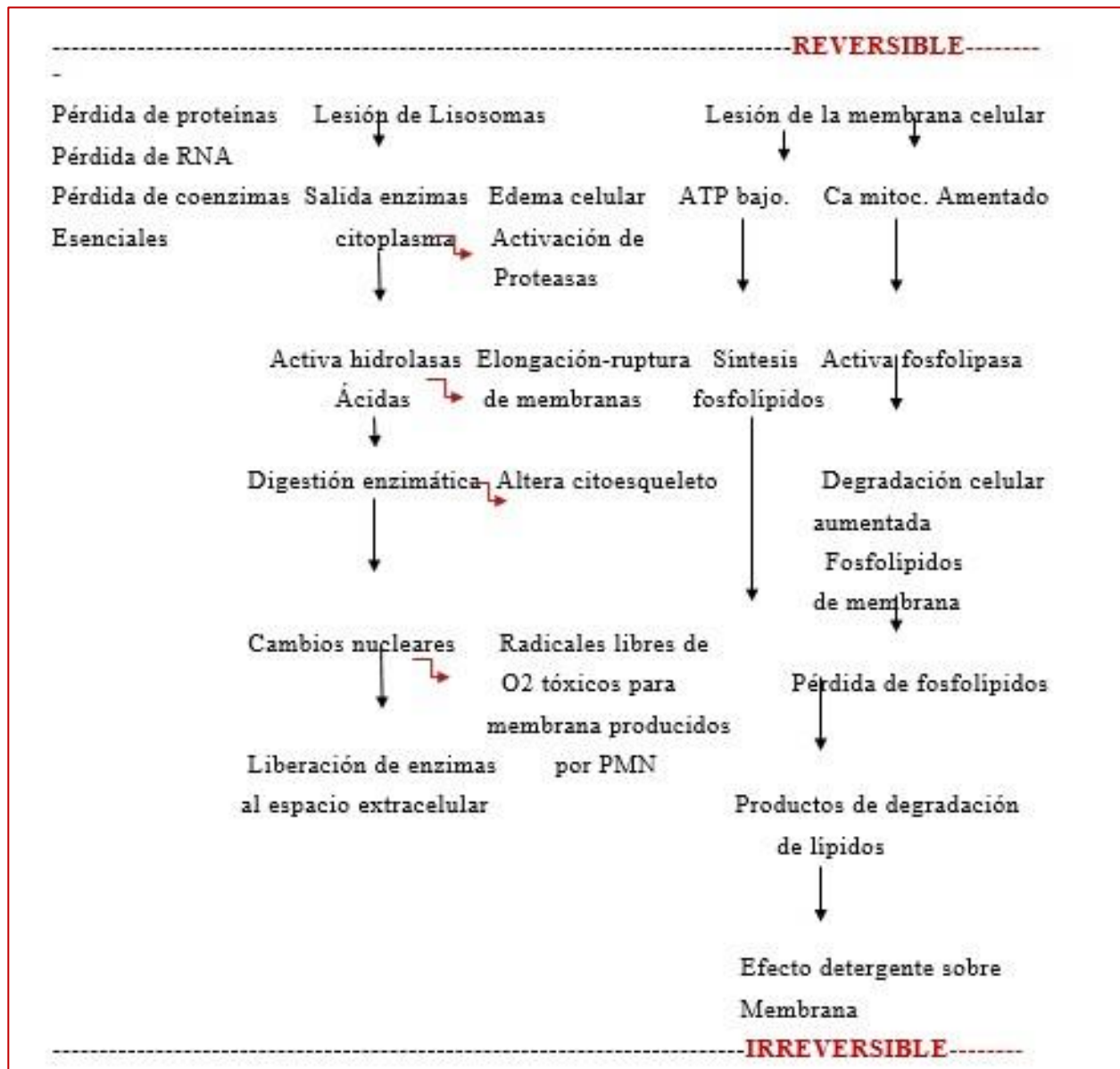
Aumenta el espacio entre los organelos intracelulares, condensación del espacio interno y externo de las mitocondrias, matriz densa

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

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

Como consecuencia de la muerte celular se escapan enzimas intracelulares, las cuales brindan parámetros importantes de lesión y muerte celular, estas enzimas llegan a la sangre y pueden medirse su concentración en la misma.

Ejemplos: infarto del miocardio: transaminasas oxalacética, hepatitis viral: transaminasas pirúvicas, pancreatitis: amilasas. Estas enzimas degradan el material intracelular, incluyendo los organelos y la membrana.



ALTERACIONES MORFOLÓGICAS AL MICROSCOPIO DE LUZ

El núcleo presenta datos morfológicos característicos de muerte celular:

Picnosis: contracción y aumento de la basofilia de los núcleos.

Cariorrhexis: fragmentación nuclear.

Cariolisis: desvanecimiento de la basofilia celular.

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

ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES

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

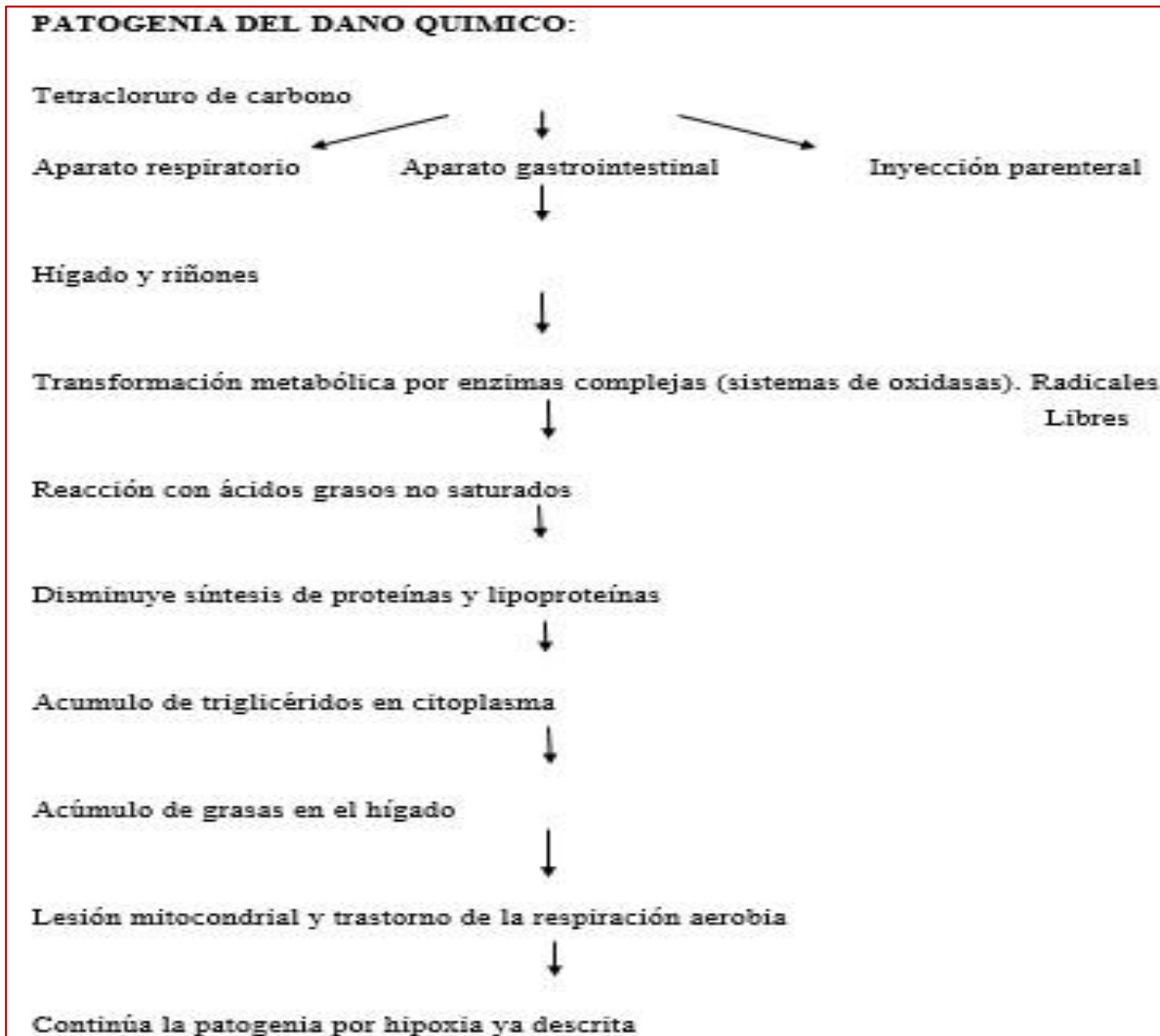
- Aumentan considerablemente de tamaño.
- Simplificación o ausencia de las criptas.
- Aspecto transparente de la matriz mitocondrial.
- Ruptura y discontinuidad de la membrana externa.
- Inclusiones de proteínas coaguladas y otras de material calcificado.

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

HECHOS DETERMINANTES DE LA LESION HIPOXICA LETAL

Incapacidad de inversión de la disfunción mitocondrial (falta de fosforilación oxidativa y producción de ATP para la reperfusión y reoxigenación.

Trastornos intensos de la función de la membrana.



RESUMEN DEL DAÑO QUIMICO

El tetracloruro de carbono se utiliza en la industria del lavado en seco en las tintorerías, su efecto tóxico se debe a su conversión por la oxidasa de función mixta P-4560 del RE del hígado y otros órganos en $C Cl_3$ y Cl^- .

Estos radicales libres causan autoxidación de los ácidos grasos poliélicos presentes en el interior de los fosfolípidos de la membrana. Reaccionan con O_2 y dan peróxidos orgánicos (peroxidación lipídica autocatalítica).

Disminuye la síntesis de proteínas.

Aparece hinchazón del retículo endoplásmico rugoso a las 2 horas.

Se observa disociación de los ribosomas del RER.

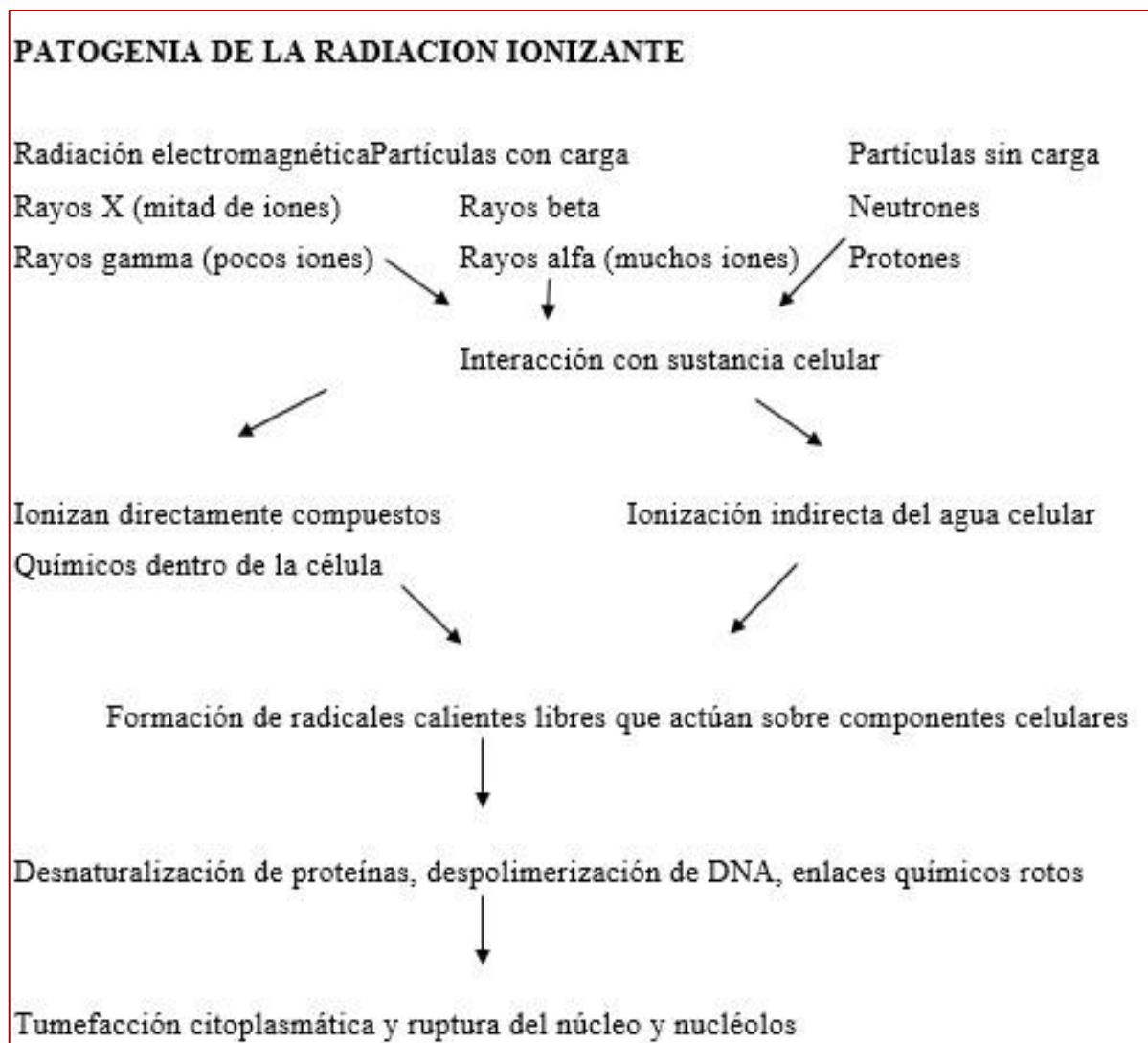
Acúmulo de lípidos porque no hay síntesis de apoproteínas y aparece el hígado graso

Se incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática.

Aparece edema.

Hay entrada masiva de calcio en la celular.

Puede ocurrir muerte celular por inactivación de las mitocondrias y desnaturalización de proteínas.



RESUMEN LESION INDUCIDA POR RADICALES LIBRES

Se ve en lesión química por radiación, en el envejecimiento celular, en O₂ tóxico, destrucción tumoral por macrófagos y en muerte microbiana por fagocitos.

Tienen un único electrón no emparejado en órbita externa que es reactivo e inestable, entra en reacción con moléculas de membranas y ácidos nucleicos que provocan reacciones autocatalíticas pues las moléculas con las que reaccionan se convierten también en radicales libres.

Un tipo puede ser por absorción de energía radiante que hidroliza el agua en radicales libres OH y H⁻.

DAÑO CELULAR REVERSIBLE

Lesión no mortal de la célula. Antiguamente mal llamada degeneraciones. Explicar la diferencia entre degeneraciones (acumulo de sustancia a nivel intracelular o citoplasmático) e infiltraciones (acumulo de sustancia a nivel intersticial o intercelular).

CLASIFICACION

Antigua: Tumefacción celular, vacuolización hidrópica, metamorfosis grasa y otras degeneraciones (hialina, mixomatosa, fibrinoide y mucoide).

Actual:

- Hinchazón celular:
- Cambios hidrópicos o Degeneración vacuolar.
- Cambios grasos.

HINCHAZON CELULAR

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

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

Microscópicamente es difícil de apreciarse el cambio pues solo se observa en ocasiones compresión de la microvasculatura del órgano a nivel de sinusoides hepáticos o red capilar renal por ejemplo. (Fig 13; 14)

Esta lesión carece de efecto funcional.

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

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

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

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

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

CAMBIOS GRASOS (METAMORFOSIS GRASA)

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

PATOGENIA GENERAL

Síntesis excesiva de triglicéridos: inanición con movilización de grasas de depósito o en el alcoholismo.

Disminución de la utilización de triglicéridos: en la difteria se elaboran exotoxinas que trastornan el metabolismo de la carnitina, que es un factor en la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

Trastornos en la exportación o salida de las lipoproteínas: por disminución en su síntesis o por trastornos en la liberación de las mismas a la circulación. Envenenamiento por tetracloruro de carbono, fósforo, etionina, por déficit de colina

Suma de trastornos.

HIGADO

Si es este el órgano afectado se ve aumentado de volumen, de peso (5-6 Kg.), consistencia blanda, untuoso al tacto.

Microscópicamente se observan vacuolas de grasa intracitoplasmáticas, que crecen se fusionan y a veces fusionan células y dan quistes grasos. (Fig. 15; 16)

La esteatosis hepática aparece cuando los triglicéridos en el hígado exceden el 5% del peso y la misma puede ser:

Macrovascular: en el caso del alcoholismo en el 80-90% (a las 3-4 semanas de abstinencia desaparece), obesidad, Diabetes Mellitus.

Microvascular: en el caso del embarazo, Síndrome de Reye, degeneración alcohólica, daño inducido por drogas (tetraciclina parenteral, salicilatos) trastornos metabólicos congénitos.

CORAZÓN

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

Hipoxia moderada: aspecto tigroide con bandas amarillas que alternan con miocardio rojizo normal y que tiene relación con la vascularización e irrigación del miocardio. Se ve en las anemias.

Hipoxia más intensa, donde todo el miocardio se ve amarillo de forma difusa. Se ve en las miocarditis diftericas

En ambos casos aparecen vacuolas citoplasmáticas diminutas que contiene grasa.

RIÑONES

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

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

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

DAÑO CELULAR IRREVERSIBLE

Sobreviene cuando las células sufren una lesión mortal y se desencadenan una serie de reacciones bioquímicas irreversibles que conducen a la muerte celular. El daño celular

irreversible se produce por los mismos mecanismos patogénicos que el daño celular reversible, solo que en este caso el resultado es la muerte de la célula, ya que el agente lesionante se mantiene ejerciendo su efecto dañino por un tiempo más prolongado o con cantidad mayor.

NECROSIS: El conjunto de cambios morfológicos que indican la muerte celular.

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

HETEROLISIS: Cuando provienen de enzimas extracelulares de lisosomas de leucocitos PMN.

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

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

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

TRASTORNOS FUNCIONALES Y EVOLUCION DEL DAÑO CELULAR IRREVERSIBLE

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

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

El efecto de la necrosis celular sobre el resto del organismo, depende de la importancia funcional del tejido afectado, la extensión de la necrosis, la reserva funcional del tejido y la capacidad de las células supervivientes de proliferar y reemplazar aquellas que han desaparecido.

El daño del epitelio tubular del riñón da insuficiencia renal aguda, la cual provocará la muerte del paciente si no se trata.

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

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

REACCION A LA NECROSIS

- Alrededor de la misma puede haber inflamación.
- Puede reblandecerse y romperse.
- Reemplazadas por células nuevas.
- Puede haber cicatrización si la lesión de necrosis fue extensa.
- Calcificación cuando persiste largo tiempo la necrosis.

SUSCEPTIBILIDAD DE LAS CÉLULAS A LA NECROSIS ISQUÉMICA

Alta: neuronas. 3-5 minutos.

Intermedia: miocardio, hepatocitos, epitelio renal. 30 minutos a 2 horas.

Baja: fibroblastos, epidermis, músculo estriado. Varias horas.

En el infarto del miocardio por ejemplo, después de las 12 horas es que se visualizan cambios macroscópicos en el miocardio, sin embargo enseguida hay trastornos en el electrocardiograma y posterior hay aumento de enzimas en sangre. Este foco necrótico incita la activación de las defensas corporales y se rodea de una reacción inflamatoria.

Esto diferencia la necrosis de la autólisis de los tejidos que ocurre en caso de muerte total, esta es difusa en vez de focal y no está rodeada por células inflamatorias.

En resumen podemos decir que las células necróticas son células muertas, pero que las células muertas necesariamente no son necróticas.

NECROSIS

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

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

TIPOS DE NECROSIS

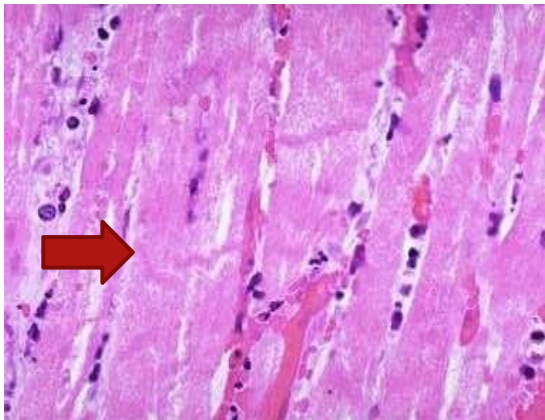
- Necrosis de coagulación.
- Necrosis colicuativa o liquefactiva.
- Necrosis caseosa.
- Necrosis enzimática de las grasas.

NECROSIS DE COAGULACIÓN

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

Macro:

Los focos de necrosis de coagulación varían si es reciente se ve pálido, firme y algo tumefacto; posteriormente es amarillenta y se reblandece.



Micro:

Los focos de necrosis temprana, contiene células más eosinofilas que las normales, sin alteración del detalle celular, según progresa, la eosinofilia se hace más intensa, generalmente pérdida del núcleo, pero aun conservando forma celular básica que permite identificar el contorno celular (imagen en fantasma)

NECROSIS COLICUATIVA

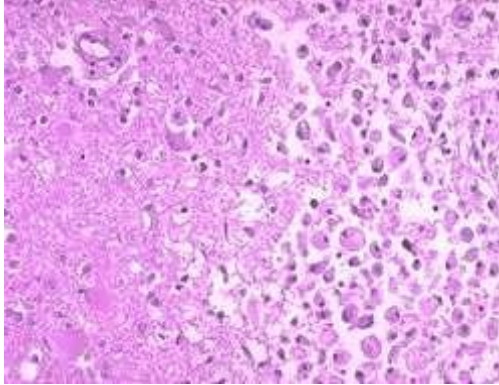
Se produce a nivel cerebral por lesiones isquémicas por oclusión de arterias cerebrales o posteriores a un trauma cerebral masivo, también se observa en lesiones bacterianas focales por microorganismos piógenos como estafilococos, estreptococos, E. Coli.

Cuando se produce la isquemia a nivel de los tejidos, se liberan enzimas potentes que producen degradación focal del tejido, este se reblandece y se licua, convirtiéndose en un líquido proteináceo. Predomina la autólisis y heterólisis sobre la desnaturalización de las proteínas.



Macro:

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

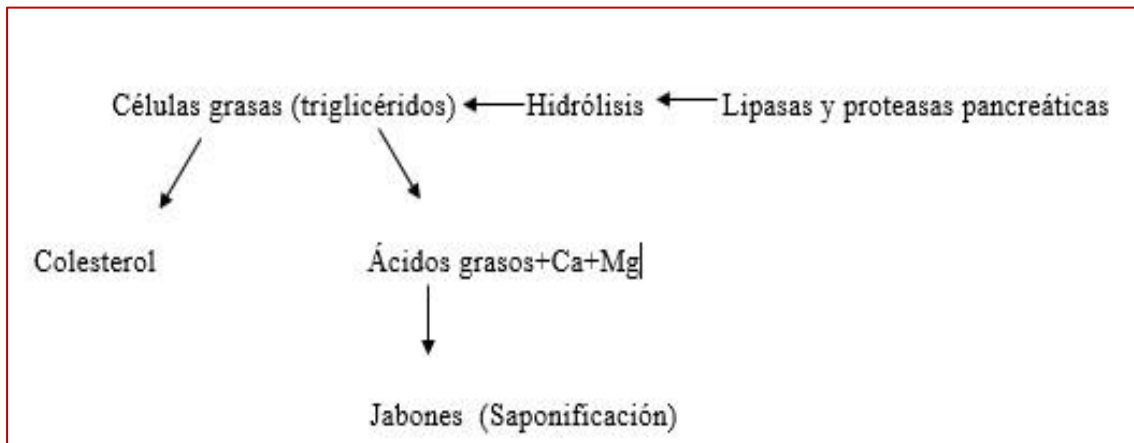


Micro:

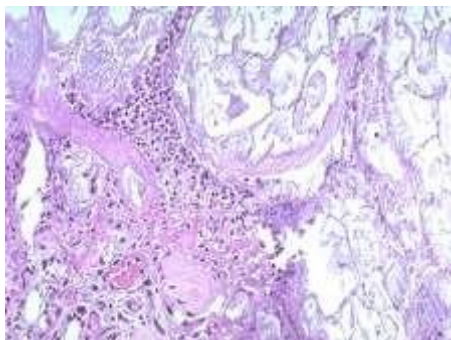
El contenido de la cavidad consiste en restos celulares necróticos y células gliales entre ellos que contiene material fagocitado.

NECROSIS ENZIMATICA DE LAS GRASAS

Es un cuadro morfológico muy específico de muerte celular que se produce solamente en el curso de una pancreatitis aguda. Durante la misma se liberan las enzimas pancreáticas lipasas y proteasas y atacan y destruyen al parénquima pancreático, las células adiposas del páncreas, así como otros depósitos de grasas a nivel de la cavidad peritoneal.



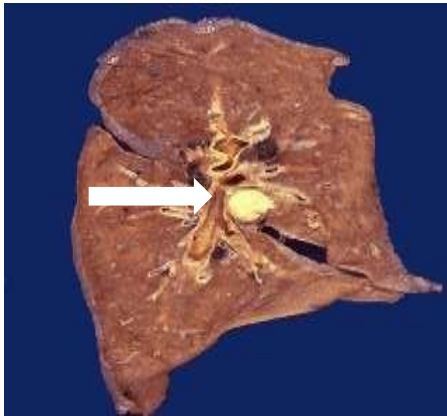
Macro: La necrosis se observa como depósitos pequeños, firmes, amarillo-blanquecinos, a nivel del tejido adiposo peri pancreática, mesenterio y epiplón.



Micro: Focos de células grasas necróticas, de contornos vagos, se observa la presencia de jabones en forma de depósitos granulosos, basófilos y amorfos. En forma general todos los focos necróticos por lo regular están rodeados de una reacción inflamatoria.

NECROSIS CASEOSA

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



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

Micro: Se observan restos granulosos amorfos, de color rosado, en los casos típicos rodeados por una pared inflamatoria granulomatosa.

OTROS TIPOS DE NECROSIS

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

NECROSIS TRAUMÁTICA DE LAS GRASAS

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

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

NECROSIS GANGRENOSA

Se aplica cuando un miembro generalmente la pierna, ha perdido su riego sanguíneo y posteriormente es atacado por agentes bacterianos.

Los tejidos de la pierna sufren una necrosis de coagulación que se modifica por la acción colicuativa de bacterias y leucocitos.

Si predomina el cuadro de necrosis de coagulación es una gangrena seca, si predomina la acción colicuativa es entonces una gangrena húmeda.

EVOLUCION Y TRASTORNOS FUNCIONALES DE LOS TEJIDOS NECROSADOS

Necrosis por coagulación en el miocardio y las alteraciones que produce funcionalmente en etapa aguda. Su posible evolución hacia la reparación con la presencia de una cicatriz fibrosa.

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

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

III. APOPTOSIS

DEFINICIÓN

Es una forma diferenciada de muerte celular que se manifiesta por condensación de la cromatina y fragmentación del ADN, cuya función es la delección de las células en el desarrollo normal, organogénesis, función inmunitaria y crecimiento de los tejidos, pero también puede ser inducida por estímulos patológicos.

Es una forma de muerte celular cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos, que se inicia por un grupo de productos génicos cuya función específica es precisamente esta.

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

M/O Afecta células aisladas o racimos de células, la célula es oval o redondeada, eosinófila con fragmentos de cromatina nuclear densa sin inflamación.

M/E Constricción nuclear, citoplasma denso y organelos agrupados, condensación de cromatina, formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos, fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos.

ACONTECIMIENTOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS PRODUCIDOS POR APOPTOSIS

MECANISMOS

Segmentación de ADN por endonucleasas sensibles al Ca (condensación de la cromatina).

Inducción dentro de las células apoptóticas de la actividad de la transglutaminasa dando alteraciones en el volumen y forma celular.

Fagocitosis por macrófagos y otras células que presentan en su superficie el receptor vitronectina.

Activación genética por proteínas de shock térmico y proto-oncogenes no siendo siempre necesaria la expresión de nuevos genes para que ocurra la apoptosis. Sin embargo, la inhibición de la expresión genética causa apoptosis. El proceso es regulado por genes involucrados en el crecimiento y diferenciación normal de la célula.

Puede observarse en general:

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

Se observa de forma específica en:

- Destrucción programada de las células durante la embriogénesis.
- Involución dependiente de hormona (células endometriales destruidas en el ciclo menstrual, atresia folicular ovárica en la menopausia)
- Deleción celular en poblaciones celulares en proliferación (epitelio de las criptas intestinales).
- Muerte celular en tumores.
- Muerte de PMN en la inflamación aguda.
- Muerte celular inducida por células T citotóxicas (rechazo, injerto)
- Atrofia de órganos parenquimatosos por obstrucción de conductos (páncreas, parótida)
- Enfermedades virales (hepatitis)
- Muerte celular por estímulos nocivos en bajas dosis.

MORFOLOGIA

Constricción celular: células disminuyen de tamaño, citoplasma denso, organelos agrupados.

Condensación de la cromatina periférica: debajo de la membrana nuclear en masas densas, de diversas formas y tamaños, el núcleo puede romperse.

Formación de vesículas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos: células con vesiculación en la superficie y después fragmentación en cuerpo apoptóticos rodeados por membrana y compuestos por citoplasma con organelos y con o sin fragmento nuclear.

Fagocitosis de las células o cuerpo apoptóticos: por células adyacentes parenquimatosas o macrófagos y se degradan por lisosomas con rapidez.

No induce inflamación.



DIFERENCIAS ENTRE NECROSIS Y APOPTOSIS

ASPECTO ANALIZADO	NECROSIS	APOPTOSIS
Estímulo	Hipoxia, toxinas	Fisiológica y patológica
Histología	Hinchazón celular, Necrosis por coagulación, rotura de organelas	Células Aisladas, condensación periférica de cromatina, cuerpos apoptóticos
Mecanismo de descomposición	Al azar, depleción difusa de ATP, Lesión de membrana, Lesión de radicales libres	Internucleosomal, patrón de fragmentación del DNA, endonucleasa
Reacción Tisular	Inflamación	No hay inflamación Fagocitosis de los cuerpos apoptóticos

ENVEJECIMIENTO CELULAR

El envejecimiento celular 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 siendo multifactorial por el programa molecular endógeno de la senescencia celular además de la exposición a lo largo de la vida a influencias adversas.

Funciones celulares que declinan con la edad

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

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

MUERTE TOTAL

Desde el punto de vista biológico es la muerte de todas las células individuales que constituyen el cuerpo y no solamente la suspensión del latido cardíaco o la respiración. La muerte no se produce bruscamente sino de forma lenta y progresiva. Por lo tanto, existe un primer tiempo en que se produce la muerte funcional y en un segundo tiempo la muerte de los tejidos.

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

ALTERACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES EN LA MUERTE TOTAL

- Falta de respiración y latido cardíaco.
- Algor mortis: enfriamiento del cuerpo, las partes expuestas como manos y cara: 4 min a 4 horas, tronco con ropa: 6 a 12 horas, la persona delgada más rápido se enfría.
- Livor mortis: manchas cadavéricas, zona declive que sale pasivamente al moverlo, pletórico: 20min a 1 hora, anémicos: 1 a 4 horas. Completo a las 12 horas.
- Rigor mortis: rigidez cadavérica, primero hay flaccidez, después hay rigidez que comienza por la mandíbula hacia abajo 1-3 horas, se incrementa hasta las 12 horas y comienza a desaparecer hasta las 24 horas, mientras más rápido comienza, más rápido desaparece.
- Cambios oculares
- Descomposición post mortem: enzimas en páncreas y estómago, 24-48 horas comienza a verse color verdoso en el abdomen por el sulfato de metahemoglobina y el sulfato de hierro.

MUERTE ENCEFALICA

Este término se utiliza en casos de pacientes que presentan traumas craneoencefálicos, tumores cerebrales, hemorragias cerebrales, las cuales a pesar de que tienen una función cardíaca normal, el cerebro ya está muerto. Por tanto, la muerte y el paro cardíaco ya no son siempre sinónimos. En estos casos donde existe la falta completa e irreversible de la función encefálica, debe de considerarse equivalente a la muerte, pues entraña necesariamente la muerte del resto del organismo más tarde o temprano.

Otras definiciones de muerte encefálica:

Case irreversible de todas las funciones del encéfalo o sea de los hemisferios cerebrales, del tallo encefálico y del cerebelo. Pérdida irreversible de la conciencia (capacidad y

contenido) a partir del análisis del SN (sistema reticular) por ser la función más integrativa del organismo y que provee los atributos humanos esenciales.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES EN LA MUERTE ENCEFALICA

ESTRUCTURALES

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

Micro: existen numerosos focos de necrosis con muerte y degeneración neuronal seguida de autolisis. Es de notar la ausencia de reacciones reparativas alrededor de las lesiones.

FUNCIONALES

Definen los criterios para su diagnóstico:

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

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

- Estado de coma profundo (ausencia de funciones cerebrales corticales)
- Ausencia de respiración espontánea o apnea comprobada por 15 minutos
- Ausencia de reflejos de tallo encefálico (pupilas fijas y midriáticas, reflejos oculoencefálicos, corneal, vestíbulo ocular, nasofaríngeo ausentes.
- Pueden conservarse respuestas a reflejos espinales.

- EEG plano o isoelectrico (silencio eléctrico cerebral o inactividad eléctrica cerebral) no actividad por encima de 2 microvolts. 30-60 min. Repetirlo a las 24 horas.
- Angiografía cerebral (no penetra la sangre al cerebro)
- Prueba de atropina negativa (EV 15 seg., 5, 10 y 15 min.; si hay incremento por 5 pulsos por minutos no hay muerte).
- Período de observación durante 30 minutos y a las 6 horas nuevamente.
- Pruebas confirmatorias para un diagnostico precoz (EEG opcional, Potenciales evocados y Electroretinograma)

Como la determinación de este tipo de muerte conlleva a la suspensión de una terapia intensiva y maniobras de resucitación y el posible uso de órganos para trasplante, es necesario que la misma se haga utilizando un criterio cuidadoso y específico, por ello hay que hacer el análisis del paciente con intervalos de 6-8 horas, 3 veces el grupo de pruebas establecidas (Potenciales evocados y EEG). Actualmente se establece el diagnostico en 4 horas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil.*

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.*

ACTIVIDADES

1- La adaptación celular se caracteriza por: señale el literal correcto

- a. Conjunto de alteraciones bioquímicas y morfológicas que se producen en una célula, después que sobre ella actúa un agente lesivo.
- b. Influencia perjudicial externa o interna, que actúa sobre la célula.
- c. Desplazamiento del agua extracelular al interior celular.
- d. Nuevo estado, alterado o reactivo, intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma.

2- La lesión celular reversible producida por isquemia produce. Señale el literal correcto.

- a. Pérdida de las proteínas de la membrana
- b. Por incremento de la glucogenosis
- c. Fragmentación del núcleo celular
- d. Alteración de la bomba sodio /potasio

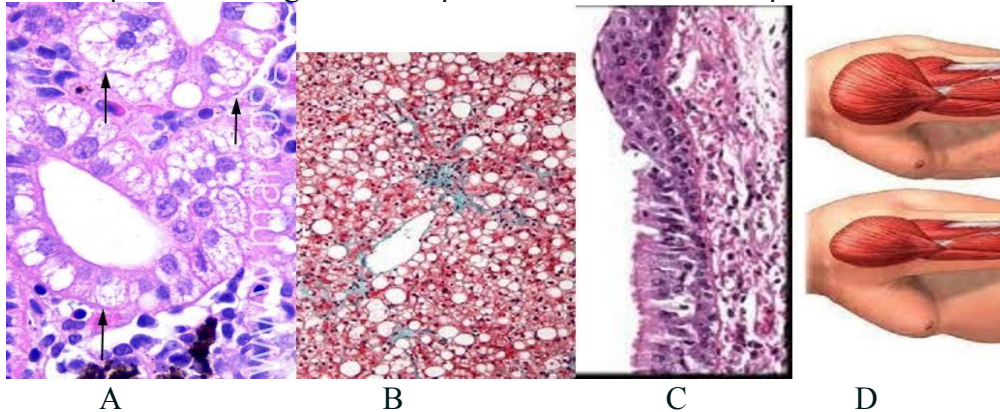
3- Teniendo en cuenta la lesión celular irreversible, muerte celular que se produce en la necrosis Liquefactiva. Seleccione el literal correcto.

- a. Frialdad cadavérica que se manifiesta inicialmente en las áreas expuestas del cuerpo se denomina.
- b. Su morfología se caracteriza por la presencia de Material blanquecino con aspecto a queso.
- c. Necrosis del tejido con transformación en líquido y quistificación del área dañada.
- d. Rigidez cadavérica.

4- La adaptación celular es un nuevo estado alterado o reactivo, intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma. Señale el literal adecuado para la hiperplasia de la célula.

- a. Aumento compensatorio del número de células.
- b. Involución del tejido por disminución del estímulo.
- c. Aumento compensatorio del tamaño celular.
- d. Cambio de una célula por otra más especializada.

5- Identifique en las imágenes la adaptación denominada metaplasia.



RESUMEN

Los seres vivos presentan diversos patrones estructurales y funcionales organizados en una jerarquía de complejidad ascendente, y su interrelación con el medio ambiente. Los niveles de organización biológica aceptados habitualmente son: molécula, macromoléculas, complejos supramoleculares, organelos subcelulares, célula, tejidos, órganos, aparatos y sistemas, individuos multicelulares, organismos multi-individuales.

La adaptación celular es un estado intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma (esfuerzos fisiológicos más excesivos) o a algunos estados patológicos, en el que la célula preserva su viabilidad y modula su función en respuesta a tales estímulos. Los agentes lesionantes es cualquier influencia perjudicial externa o interna, que actúan sobre la célula y trastorna su capacidad para conservar de manera uniforme su homeostasis normal o adaptada, entre sus causas nos podemos encontrar con hipoxia, agentes físicos (cambios de temperatura, electricidad, radiaciones, agentes químicos, biológicos, entre otros). En la hipoxia puede continuar la energía glucolítica, pero en la isquemia se interrumpe la producción de energía anaeróbica, una vez que se agotan los sustratos glucolíticos o queda inhibida la glucólisis por acumulación de metabolitos que tendrán que eliminar por el flujo sanguíneo. Por ello la isquemia lesiona los tejidos más rápido que la hipoxia.

La lesión inducida por radicales libres se ve en la lesión química por radiación, en el envejecimiento celular, en O₂ tóxico, destrucción tumoral por macrófagos y en muerte microbiana por fagocitos.

El daño celular reversible se clasifica actualmente en: hinchazón celular en la que aumenta el diámetro celular por desplazamiento del agua extracelular al interior de la célula, cambios hidrópicos y en cambios grasos que es el acúmulo anormal de grasa dentro del citoplasma de las células adaptándose fácil al cambio. El daño celular irreversible se produce por los mismos mecanismos patogénicos que el daño celular reversible, solo que en este caso el resultado es la muerte de la célula, ya que el agente lesionante se mantiene ejerciendo su efecto dañino por un tiempo más prolongado o con cantidad mayor.

La necrosis es el conjunto de cambios morfológicos que indican la muerte celular, la autólisis es cuando la necrosis resulta de la acción de las enzimas catalíticas intracelulares procedentes de los lisosomas y la heterólisis cuando provienen de enzimas extracelulares de lisosomas de leucocitos polimorfonucleares. La apoptosis es una forma de muerte celular cuyo objetivo es el de eliminar las células del huésped que ya no son necesarias a través de la activación de una serie coordinada y programada de acontecimientos internos, que se inicia por un grupo de productos génicos cuya función específica es precisamente esta. Ocurre como parte del desarrollo normal de la renovación de células, tejidos y órganos.

La muerte total desde el punto de vista biológico es la muerte de todas las células individuales que constituyen el cuerpo y no solamente la suspensión del latido cardíaco o la respiración. El término muerte encefálica se utiliza en casos de pacientes que presentan traumas craneoencefálicos, tumores cerebrales, hemorragias cerebrales, las cuales a pesar de que tienen una función cardíaca normal, el cerebro ya está muerto.

GLOSARIO

Hiperplasia: Aumento de tamaño de un órgano o de un tejido, debido a que sus células han aumentado en número

Sickleimia: Conjunto de enfermedades que causa que los glóbulos rojos se deformen o destruyan

Autofagia: Proceso por el que la célula descompone y destruye proteínas viejas, dañadas o anormales, y otras sustancias en su citoplasma (líquido en el interior de la célula)

Esteatosis hepática: Acumulación excesiva de grasa en el hígado.

Angiografía cerebral: Proporciona imágenes de los vasos sanguíneos dentro y alrededor del cerebro, lo que permite la detección de anomalías como malformaciones arteriovenosas y aneurismas.

3. INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN.

INTRODUCCIÓN

En la práctica médica las características del proceso reparativo constituyen un pilar esencial en la elaboración del criterio médico al permitirnos establecer la evolución de una patología determinada y la repercusión funcional que puede ocasionar, obligando a los profesionales de la salud a tener el conocimiento necesario para establecer si el organismo del paciente es capaz de mantener la estructura y función de los diferentes órganos afectados lesionados o en su defecto la pérdida total o disminución de sus funciones.

Antes de llegar al proceso reparativo resulta imperioso conocer las causas del mismo, y las modificaciones que experimenta nuestro organismo, para lo cual se debe definir a la inflamación como la reacción del tejido vivo vascularizado a una agresión local que sirve para destruir, diluir o aislar el agente lesivo y a su vez pone en marcha una serie de complejos procesos que en la medida de lo posible curan y reconstruyen el tejido dañado. La inflamación se reconoce desde los comienzos de la Medicina en la antigüedad donde Celso describió los cuatro signos cardinales: rubor, tumor, calor y dolor, después Virchow añadió el quinto signo clínico que es la pérdida de la función.

A lo largo del estudio de este capítulo conoceremos los tipos de inflamación (Aguda y Crónica), sus diversos criterios de clasificación (según: el exudado, el agente causal y su localización), los factores relacionados con el huésped que favorecen su aparición y el proceso resolutivo en sus diferentes formatos (Regeneración, Cicatrización, Contracción).

II. LA INFLAMACIÓN

Uno de los aspectos más importantes es que constituye un ejemplo extraordinario de homeostasia y un proceso dinámico. Desde el inicio de la reacción inflamatoria hasta su final el proceso se encuentra en cambio continuo, al igual que su naturaleza misma, lo que debe tenerse presente durante su explicación teniendo en cuenta que existen estadios intermedios, velocidad y dirección de movimiento en todo el proceso.

Este proceso es considerado en su esencia como un mecanismo de defensa, pero también puede ser responsable de muchos de los síntomas y complicaciones de numerosas enfermedades.

La inflamación se reconoce desde los comienzos de la Medicina en la antigüedad, Celso, escritor romano del siglo 1 DC describió los 4 signos cardinales: rubor, tumor, calor y dolor,

después Virchow (1821) añadió el quinto signo clínico que es la pérdida de la función. El cirujano escocés John Hunte, en 1793. Señaló que la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el organismo. Ya a mediados del siglo XIX Cohnheim fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de las ranas, describiendo el rol de los pequeños vasos en la producción de estos cambios.

Metchnikoff. Biólogo ruso, en 1882 descubre el fenómeno de la fagocitosis. Paul Ehrlich desarrolló la teoría humoral. Ambos científicos compartieron el Premio Nobel en 1908. Sir Thomas Lewis mediante sencillos experimentos, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas inducidas localmente por el estímulo de la lesión como la histamina, son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación

DEFINICIÓN

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

Puede definirse también como la respuesta del organismo al daño físico o lesión que entraña reacciones nerviosas vasculares, humorales y celulares en el sitio de la lesión, que da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares.

Por tanto, el terreno de la respuesta inflamatoria es:

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

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular. La respuesta inflamatoria si bien es un mecanismo de defensa puede ser perjudicial, de ahí la existencia de los antiinflamatorios que controlan y modifican la respuesta inflamatoria.

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

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

CLASIFICACIÓN DE LA INFLAMACIÓN SEGÚN EL TIEMPO DE DURACIÓN

Inflamación aguda y crónica.

II. INFLAMACIÓN AGUDA

Es de duración breve, que oscila entre minutos, horas y pocos días. Las modificaciones anatómicas principales son vasculares y exudativas. Se produce marcada congestión vascular y producción de líquido y proteínas y elementos celulares que emigran (neutrófilos, macrófagos y escasos linfocitos).

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

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

La inflamación aguda presenta tres componentes esenciales:

- Las modificaciones en el calibre de los vasos, que dan lugar al aumento en el flujo sanguíneo.
- Las alteraciones en la estructura de la microvasculatura, que permite la salida de la circulación de proteínas plasmáticas y los leucocitos.
- La emigración de leucocitos desde el punto en que abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan.

MECANISMO DE PRODUCCIÓN

Se producen una serie de acontecimientos sucesivos y simultáneos:

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

ALTERACIONES VASCULARES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

ALTERACIONES EN EL FLUJO Y EN EL CALIBRE DE LOS VASOS

Los cambios en el flujo sanguíneo se inician de forma muy rápida y evolucionan a un ritmo que depende de la intensidad de la misma.

Durante un periodo inconstante y pasajero se produce vasoconstricción arteriolar y después vasodilatación que afecta inicialmente a las arteriolas y posteriormente da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares. Esta es la causa de aumento del flujo sanguíneo, que a su vez es la causa del enrojecimiento y del incremento del calor en la zona.

Aumento de la permeabilidad vascular con salida de líquido rico en proteína hacia el espacio extravascular, por acción de mediadores químicos (histamina, cininas) produciéndose un enlentecimiento del flujo sanguíneo, con salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta el espacio intersticial. La disminución de líquido intravascular da lugar a la concentración de hematíes, en forma de “pilas de monedas” en los vasos de pequeño calibre y al aumento de la viscosidad sanguínea que es lo que denominamos estasis.

Marginación leucocitaria: A medida que evolucione la estasis, se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular. Más tarde los leucocitos se adhieren al endotelio de forma transitoria al principio (rodamiento) y después con mayor intensidad, atravesando la pared vascular al cabo de un corto periodo de tiempo dirigiéndose al espacio intersticial.

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

Esta 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, este mecanismo conduce a una importante salida y acumulación de líquidos al espacio intersticial. Este incremento neto de líquido extravascular constituye el edema.

La normalidad del intercambio y la permeabilidad de la microcirculación dependen de la integridad del endotelio, entonces

¿Cómo puede afectarse el endotelio durante la inflamación?

Se han propuesto los siguientes mecanismos:

1. Contracción de las células endoteliales con ensanchamiento de las uniones intercelulares y formación de aberturas intercelulares. Dura 15-30 minutos. Proceso reversible, activado por la histamina, bradicinina, leucotrieno. Respuesta inmediata transitoria. Afecta vénulas de 20-60 micras de diámetro.
2. Reorganización del citoesqueleto y de los mecanismos de unión intercelular (retracción del endotelio). Activado por citocinas, factor necrosis tumoral, interferón gamma. Proceso reversible. Demora 4-6 horas en aparecer y dura 24 horas más o menos.
3. Lesión endotelial directa con necrosis y despegamiento de las células endoteliales. (Lesiones necrotizantes).
 - **Respuesta inmediata sostenida:** Afecta vénulas, capilares y arteriolas. Se inicia enseguida, posterior a la lesión.
 - **Filtración prolongada retardada:** Afecta vénulas y capilares, comienza 2-12 horas y dura horas o días. Se ve en lesiones térmicas, rayos X, rayos ultravioleta.
4. Lesión endotelial mediada por leucocitos: se ve al inicio de la inflamación por liberación de O₂ tóxico y enzimas proteolíticas.
5. Filtración a través de los capilares en vasos neoformados en zonas de regeneración (angiogénesis), hay permeabilidad hasta que las yemas se diferencian.
6. Aumenta la transcitosis: vesículas y vacuolas pasan a través del citoplasma constituyendo canales que se conectan entre si y se localizan en uniones intercelulares (organelos vesiculovacuolares)

Mediadores químicos

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

Principios Generales a todos los mediadores químicos.

- Se originan del plasma están presente en forma precursora.
- Se originan de las células secuestrados en gránulos intracelulares que deben ser secretados o sintetizados de nuevo.
- Principales células que secretan o sintetizan mediadores químicos (plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos y células cebadas).

Un mediador químico:

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

Tipos de mediadores Químicos: Aminas vasoactivas: **Histamina y Serotonina.**

- a. Histamina: En células cebadas, basófilos y plaquetas. Producen dilatación de las arteriolas, incrementan la permeabilidad vascular de las vénulas y constricción de las arterias de mayor calibre.
- b. Serotonina: (5 Hidroxitriptamina) en plaquetas y células enterocromafines sus acciones son similares al anterior.

Proteasas plasmáticas

- I. Sistema de complemento: Constituido por 20 proteínas producen aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis y opsonización; diversos componentes del complemento actúan en los procesos inmunitarios de defensa frente a los microorganismos, lisándolos a través del complejo de ataque de membrana.
- II. Sistema de las cininas: (Bradicinina). Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso y vasodilatación.
- III. Sistema de coagulación: Aumento de la permeabilidad vascular y actividad quimiotáctica (Fibrinopéptidos). Aumento en la adhesión de leucocitos y proliferación de fibroblastos (Trombina).

Metabolitos de ácido araquidónico.

- a) Vasoconstricción (tromboxano A₂, Leucotrieno)
- b) Vasodilatación (prostaglandinas)
- c) Aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis (Leucotrienos)

Factor activador de plaquetas (F.A.P) Derivado de los fosfolípidos.

Estimulación plaquetaria, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adhesión leucocitaria, degranulación y estallido oxidativo además facilita la síntesis de otros mediadores.

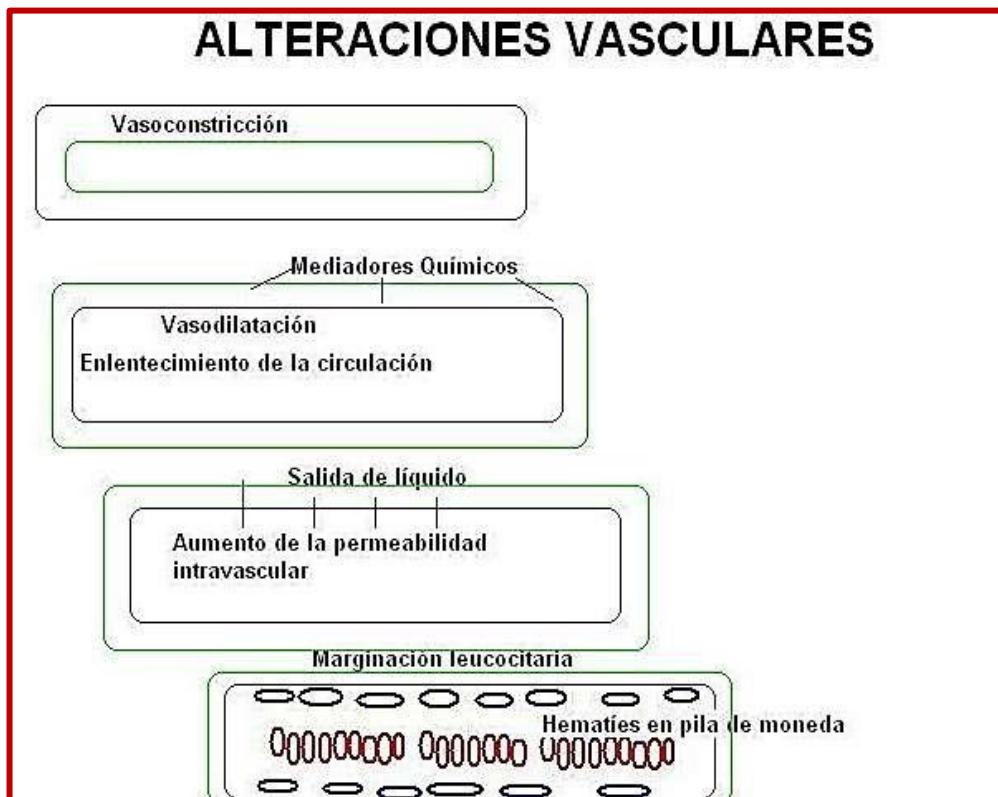
Citocinas: (IL – FNT α y β – IL – 8).

Polipéptidos producidos por linfocitos y macrófagos cuya acción es la modulación de la función de otros tipos celulares. Producen efectos sobre el endotelio, leucocitos, fibroblastos y reacciones sistémicas de fase aguda.

Óxido nítrico: Radical libre, soluble y gaseoso secretado por células endoteliales y neuronas.

Vasodilatación por relajación del músculo liso, reduce la agregación y adhesión plaquetaria y citotóxico para ciertos microorganismos.

- Constituyentes lisosómicos de los leucocitos.
- Degradación de bacterias, restos celulares, colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartílago.
- Radicales libres derivados del oxígeno: son liberados por los leucocitos hacia el espacio extracelular.



FENÓMENOS LEUCOCITARIOS

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

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz del vascular, hasta alcanzar el tejido intersticial (extravasación), se divide en tres pasos:

- a) En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
- b) Trasmigración a través del endotelio (diapédesis).
- c) Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico.

1. MARGINACIÓN

Cuando el flujo de sangre es normal, en los vasos, los eritrocitos y leucocitos permanecen confinados en una columna axial central. A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la inflamación, debido al incremento de la permeabilidad vascular: se modifican las condiciones hemodinámicas (disminuyen las fuerzas de cizallamiento sobre la pared) y un mayor número de leucocitos son desplazados hacia la periferia por los acumulos o pilas de moneda de los eritrocitos, poniéndose en contacto con el endotelio vascular. Este proceso da la acumulación de leucocitos.

2. RODAMIENTO

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

3. PAVIMENTACIÓN O ADHESIÓN

Los leucocitos posteriormente se adhieren firmemente en el endotelio en algún otro punto al primero donde se adhirieron al inicio en la fase de rodamiento y revisten o tapizan el endotelio.

4. TRASMIGRACIÓN Y MIGRACIÓN

Tras adherirse 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 situados 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.

La diapédesis leucocitaria al igual que el incremento de la permeabilidad vascular se produce predominantemente en las vénulas, excepto pulmones. Los neutrófilos tienen una

vida corta salen a las 6-24 horas y desaparecen a las 24-48 horas, los monocitos salen a las 24-48 horas.

Se sabe que la adhesión y la trasmigración de los leucocitos están determinados 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 son:

- a. Selectina:** ELAM-1 (endotelio), P-Selectina y GMP140 (endotelio y plaquetas), L-Selectina o LAM-1 (leucocitos).
- b. Inmunoglobulinas:** ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular -1. VCAM-1 o molécula de adhesión vascular-1
- c. Integrinas de leucocitos:** Integrina Beta2 LFA-1 y MAC-1 para ICAM-1, Integrina Beta 1 VLA-4 para VCAM-1

5. QUIMIOTAXIS

Después de la extravasación de los leucocitos, migran en los tejidos hasta alcanzar la zona de la lesión, mediante un proceso que se denomina quimiotaxis, que se puede definir como la locomoción orientada, según un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y en menor grado los linfocitos, responden a los estímulos quimiotácticos con diferentes grados de velocidad.

Agentes quimiotácticos:

a) **Exógenos:** productos bacterianos.

b) **Endógenos:**

- Componentes del sistema del complemento: C5a
- Productos de la vía de la lipoxigenasa: leucotrieno B4
- Citocinas: IL-8

La fijación de los agentes quimiotácticos a receptores específicos situados en la membrana celular del leucocito da lugar a reacciones que producen aumento del calcio citosólico, factor que desencadena el ensamblaje de los elementos contráctiles responsables del movimiento celular.

El leucocito se mueve emitiendo pseudópodos, que tira de la célula en la dirección de la extensión como un coche con tracción delantera cuyo movimiento se debe a la acción de las ruedas delanteras. En el interior del pseudópodo existe una trama ramificada de filamentos constituidos por actina y por la proteína de actividad contráctil miosina. Los leucocitos migran paso a paso en respuesta a un agonista después de otro, quedando determinada su posición por el patrón de receptores para las sustancias de atracción que expresan y por la secuencia de gradientes de quimiocinas que se encuentran. Además, las quimiotactinas procedentes del foco de lesión anulan los gradientes derivados del huésped, facilitando así la guía del movimiento hasta el estímulo original.

6. CEBAMIENTO

Fenómeno recién descubierto en la activación de los linfocitos que es incremento de la velocidad e intensidad de la actividad leucocitaria por exposición a la citosina, FNT (factor de necrosis tumoral)

7. 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 energía utilizada en este proceso proviene de las vías glucolíticas por lo que la inhibición de la glucólisis disminuye de manera importante la fagocitosis.

Está comprobado que los gránulos lisosómicos de los neutrófilos son ricos en gran variedad de enzimas catalíticas y de productos como la fagocitina y proteínas bactericidas; todos básicos para la eficacia fagocitaria de los neutrófilos.

Los gránulos monocíticos, aunque menos identificados también poseen enzimas catalíticas de importancia para destruir invasores susceptibles y para ayudar a la digestión de las células emigrantes y a su muerte. En el curso de esta acción, el **neutrófilo y el monocito** experimentan degranulación progresiva. Aunque las dos células son de limpieza y depuración, los monocitos son menos exigentes englobando fácilmente eritrocitos, partículas de polietileno, bacterias y la mayor parte de los hongos. Así el **macrófago** es la célula principal de la limpieza para eliminar restos del foco inflamatorio, teniendo también la responsabilidad de eliminar las armazones de neutrófilos y pueden inclusive fusionarse formando células gigantes.

Los pasos de la fagocitosis son:

- a) Reconocimiento y contacto con la partícula que va a ser digerida: antes necesitan ser recubiertas por factores naturales u opsoninas, que se unen a receptores de los leucocitos:
 - Fragmento Fc de la IgG, opsonina más importante.
 - Fragmento opsónico de C3, C3b

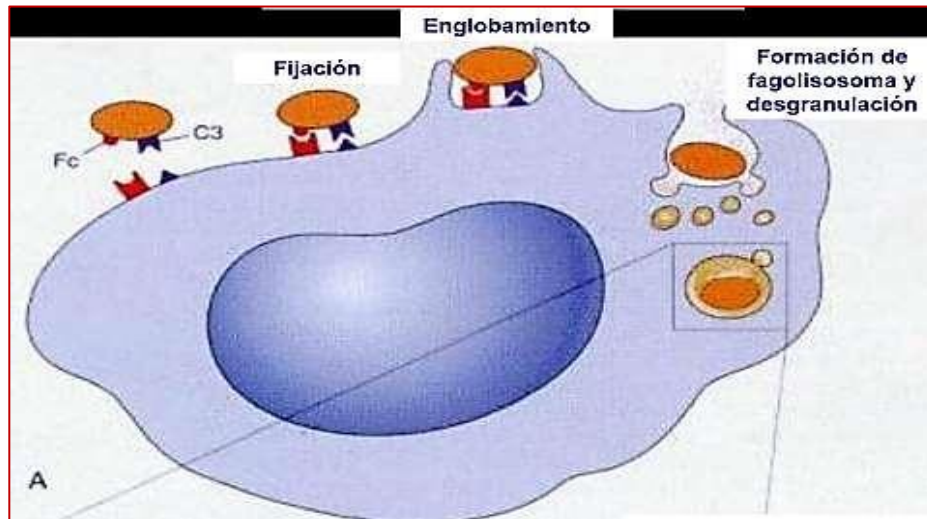
b) Englobamiento: ocurre una vez que el fagocito reconoce el carácter extraño de la partícula y que alrededor del objeto a eliminar fluyen prolongaciones citoplasmáticas hasta que se engloba por la membrana celular y esta se fusiona con los gránulos lisosomales, provocando el descargue del contenido de los gránulos hacia este fagolisosoma, durante el cual ocurre degranulación progresiva de neutrófilos y monocitos.. Algunos factores modifican la susceptibilidad de bacteria a ser englobadas:

- Oponinas, sustancias naturales y adquiridas que revisten bacterias haciéndolas más susceptibles a la Fagocitosis (IgG, IgM, C3b, C3, algunos polipéptidos).
- Temperatura corporal elevada
- Bandas de fibrina
- Susceptibilidad de las bacterias

Una vez que el microorganismo es englobado o digerido, muere fácilmente por acción de las células de limpieza, pero algunos son lo bastante virulentos para destruir a su captor.

c) Destrucción o degradación: es el último paso de la fagocitosis, conociéndose dos tipos de mecanismos bactericidas: el oxígeno-dependiente y el oxígeno-independiente. En relación con los primeros se cita que la fagocitosis es energético dependiente, estipulando numerosos procesos intracelulares entre los que se incluyen el brusco aumento del consumo de oxígeno, la glucogenolisis, el incremento de la oxidación de glucosa por la vía derivativa de la hexosa monofosfato y la producción de metabolitos activos del oxígeno.

La destrucción de bacterias por mecanismos independientes del oxígeno ocurre por la acción de sustancias contenidas en los organelos de los leucocitos, la proteína bactericida por incremento de la permeabilidad es fuertemente catiónica y da lugar a la activación de fosfolipasa, la degradación de los fosfolípidos y al incremento de la permeabilidad de la membrana externa de los microorganismos. Tras su destrucción las bacterias son degradadas en los fagolisosomas por acción de las hidrolasas ácidas de los gránulos azurófilos.



Exudado inflamatorio

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

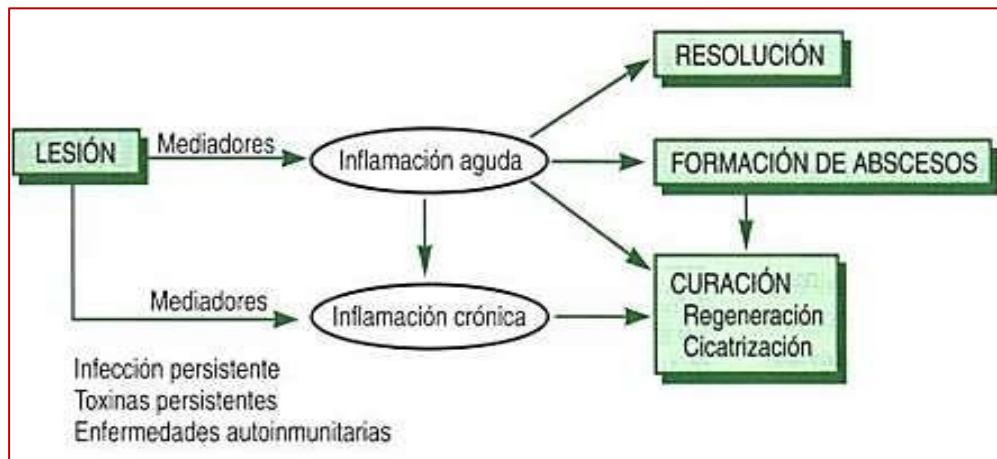
- d) Líquido: plasma donde están en suspensión las proteínas.
- e) Celular: constituido por leucocitos de la sangre y otros elementos celulares de los tejidos.

Su composición varía según agente causal y tipo de tejido: PMN y macrófagos en proceso agudo.

EVOLUCIÓN

Dependiendo de la naturaleza e intensidad de la evolución, el tejido afectado y el tipo de respuesta del huésped

- Resolución
- Formación de abscesos
- Curación
- Inflamación crónica



III. INFLAMACIÓN CRÓNICA

Es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Aunque puede evolucionar desde un cuadro de inflamación aguda, con frecuencia se inicia de forma insidiosa como una respuesta solapada de baja intensidad y a menudo asintomática (artritis reumatoides, aterosclerosis, tuberculosis y neumopatías crónicas).

Se observa en los siguientes contextos:

- Infecciones por ciertos microorganismos de patogenicidad baja (TB, sífilis y hongos).
- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, endógenos o exógenos (sílice, -silicosis y aterosclerosis - lípidos plasmáticos endógenos).
- Autoinmunidad: Artritis reumatoide y Lupus eritematoso.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

1. Respuesta proliferativa fibroblástica no exudativa. Caracterizada por:
2. Infiltración de células mononucleares: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
3. Destrucción celular inducida por células inflamatorias.
4. Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo:
 - a. Angiogénesis: proliferación de vasos sanguíneos de pequeño calibre.
 - b. Fibrosis.

Infiltración por células mononucleares: Mecanismos de acción.

El macrófago es la prima donna de la inflamación crónica. Es uno de los componentes del Sistema Mononuclear fagocítico: SMF o Sistema Retículo Endotelial: SRE, que está constituido por diferentes tipos de células, cuya función es eliminar por fagocitosis los desechos que hay en la sangre:

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

Los monocitos comienzan a migrar por los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas en las primeras horas de la inflamación aguda, a las 48 hs. es la célula principal.

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

En la inflamación crónica existen 3 mecanismos para que se acumulen los macrófagos:

1. Refuerzo continuado de monocitos procedentes de la circulación: por las moléculas de adhesión y factores quimiotácticos: C5a, citocinas, IL-8 quemocinas, factor de crecimiento y fibronectina. Ocurre el reclutamiento.
2. División: ocurre proliferación local de macrófagos. Se ve en los ateromas.

3. Inmovilización de macrófagos en zona de la inflamación por citocinas (factor inhibidor de macrófagos y lípidos oxidados)

Funciones de los macrófagos

1. Fagocitosis
2. Activados por citocinas, endotoxinas y fibronectina de matriz extracelular aumentan de tamaño, aumento de enzimas lisosomales, fagocitosis y metabolismo más activo.

El macrófago desempeña un papel clave por el gran número de sustancias biológicamente activas que puede producir:

- a) **Lesión tisular:** metabolitos tóxicos del O₂, factores quimiotácticos para neutrófilos, factores de coagulación, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico. Óxido nítrico.
- b) **Fibrosis:** Factores de crecimiento: PDGF: factor de crecimiento derivado de plaqueta, FGF: factor de crecimiento de los fibroblastos, TGFβ: factor transformador del crecimiento); citocinas fibrogénicas, factores de angiogénesis, colagenasa de remodelaje.

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

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

Los linfocitos presentan reacción recíproca con los macrófagos:

- Los linfocitos se activan por contacto con Ag.
- El linfocito activado secreta linfocina.
- La Linfocina estimula al macrófago mediante la interferón gamma (IFN-γ).

- La citocina producida por los macrófagos activados actúan sobre el linfocito.

Esta es la base de la reacción inflamatoria.

Otras células de la inflamación crónica: (linfocitos, plasmocitos, eosinófilos y mastocitos)

- **Linfocitos:** Esta célula junto al macrófago establece las bases para que persista la reacción inflamatoria al secretar linfocinas interferón gamma y monocina. Utiliza moléculas de adhesión y mediadores químicos para migrar hacia la zona de inflamación.
- **Células plasmáticas:** Elaboran anticuerpos contra el antígeno que persiste en las zonas de inflamación o contra los componentes tisulares activados.
- **Eosinófilos:** Característicos de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, e infestaciones parasitarias. Presentan capacidad de fagocitosis y pueden ser activados.
- **Mastocitos:** Participan en las reacciones agudas y persistentes, en las primeras liberan histaminas, en las crónicas elaboran citocina e incrementan los leucocitos.

Recordar que el **polimorfonuclear neutrófilo** es la célula característica de la inflamación aguda pero se puede observar en procesos crónicos.

INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA

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

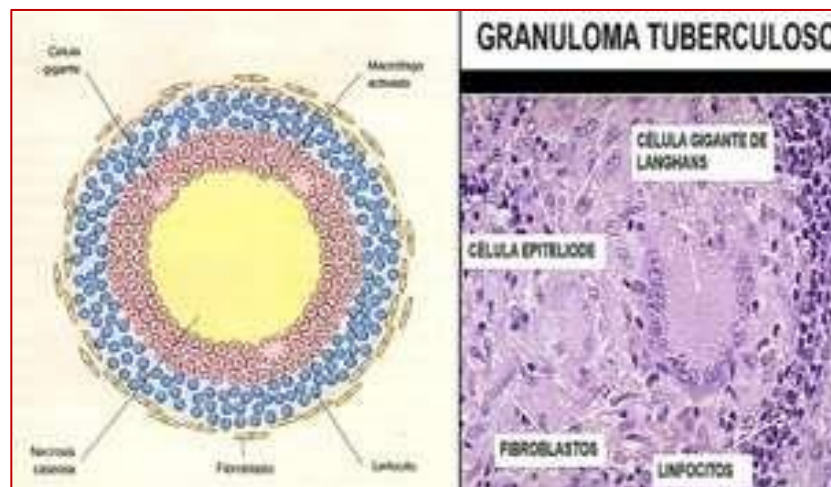
Etiología: TB., Sarcoidosis, Lepra, Brucelosis, Sífilis, Beriliosis, Linfogranuloma inguinal, Micosis, Lípidos irritantes.

Granuloma: Morfología:

Zona local de reacción granulomatosa. **M/O:** macrófagos transformados en células epitelioides, rodeado por un collar de leucocitos mononucleares principalmente linfocitos y células

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

- **Células epitelioides al M/O:** citoplasma granular de coloración rosa pálido con límites imprecisos. Es frecuente observar imagen de fusión entre los mismos. Núcleo: densidad de cromatina menor que los linfocitos, vesicular, ovalado o alargado y pueden presentar pliegues en la membrana. Los granulomas con más tiempo de evolución aparecen rodeados por un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo.
- **Células gigantes:** pueden o no estar presentes en la periferia o centro del granuloma, mide de 40 a 50 micras, el citoplasma contiene más de 20 núcleos de células epitelioides. (Células de Langhans – Células de cuerpo extraño).



GRANULOMA TUBERCULOSO

Tipos de granuloma por su patogenia

1. **Cuerpo extraño** (talco por consumo de droga y suturas u otras fibras).
2. **Inmunitarios** (por partículas insolubles que son capaces de producir (inducir) una respuesta inmunitaria mediada por células). Esta reacción no produce necesariamente granuloma, pero sí lo hace cuando el agente iniciador es escasamente soluble. Los macrófagos fagocitan el material extraño y lo presentan a los linfocitos T producen citosina activando otras células T que son importantes para transformar los macrófagos en células epitelioides y células

gigantes. Se observa en: TB, Sarcoidosis, Lepra, Sífilis, Brucelosis, Micosis, Beriliosis, Linfogranuloma inguinal, enfermedad por arañazo de gato (bacilo Gram. negativo)

INFLAMACIÓN ACORDE AL TIPO DE EXUDADO

A. La inflamación según el carácter del exudado se divide en:

- Serosa
- Fibrinosa
- Supurada
- Hemorrágica

B. La inflamación según el agente causal

- Piógenas
- Infecciones que se propagan (celulitis)
- Salmonellas
- Granulomatosas
- Daño por reacciones inmunológicas
- Virales
- Rickettsias.

C. La inflamación según su localización:

- Absceso
- Úlcera
- Catarral
- Pseudomembranosa

INFLAMACIÓN SEGÚN EL CARÁCTER DEL EXUDADO

1. **Serosa:** Salida abundante de líquido acuoso, pobre en proteínas y células, derivado del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales (peritoneo, pleura, pericardio, articulaciones) Ej. Ampolla, pleuritis.
Microscópicamente aparecen espacios anormales entre las células ocupadas por un precipitado granuloso fino, posiblemente de proteínas.
2. **Fibrinosa:** Lesión más intensa, mayor incremento de la permeabilidad vascular, moléculas grandes como la fibrina salen de los vasos al intersticio. Tiene abundantes proteínas plasmáticas, fibrinógeno y precipitación de masas de fibrina. Ej.: bronconeumonía, pericarditis reumática (pan y mantequilla)
Microscópicamente se observa una malla enmarañada, eosinófila y filiforme de fibrina, a veces como un coágulo amorfo y macizo, acompañado de PMN. El exudado fibrinoso facilita el crecimiento de fibroblastos y yemas capilares que llevan a la cicatrización.
Cuando el exudado fibrinoso se elimina por fibrinólisis se dice hay resolución del mismo y queda normal el tejido.
Cuando el exudado no se elimina y hay proliferación de fibroblastos y vasos neoformados aparece organización del mismo y cicatrización.
3. **Supurada:** Hay producción abundante de pus o exudado purulento. Característico de las bacterias piógenas, tales como: estafilo, neumo y meningococos. Ej.: apendicitis, colecistitis aguda, amigdalitis, piodermatitis, absceso.
El exudado está constituido por abundantes proteínas y PMN.
4. **Hemorrágico:** Lesión grave con ruptura de vasos o diapédesis de eritrocitos. Casi siempre acompaña a otro tipo de exudado. Hay abundantes glóbulos rojos extravasados. Se puede observar en lesiones neoplásicas.
De forma general la reacción es mixta.

INFLAMACIÓN SEGÚN EL TIPO DE AGENTE

Muchos de los agentes lesivos fundamentalmente los microbianos causan reacciones inflamatorias bastantes características, las cuales pueden orientar a identificarlas. Sin

embargo, el diagnóstico específico del agente sólo lo tendremos con la utilización de técnicas microbiológicas.

1. **Microorganismos piógenos:** Tienen a producir pus espeso a nivel del sitio de la lesión, pueden invadir la sangre y causar bacteriemia y siembra en sitios alejados de la infección primaria. Ej.: endocarditis bacteriana.
2. **Infecciones que se propagan (Celulitis):** Algunos microorganismos como los estreptococos beta hemolíticos del grupo A se caracterizan por producir infecciones que se propagan, de manera que el exudado se abre paso entre las células, a nivel de los espacios intersticiales, produciendo el cuadro de celulitis. Esta forma de propagación se atribuye a la elaboración de fibrinolisisina o hialuronidasa por parte de la bacteria, son enzimas que disgregan la sustancia de cemento del tejido conectivo, lo que permite que se extienda el foco original de infección. Ej. Celulitis
3. **Salmonellas:** reacciones inflamatorias generalizadas con ataque difuso del sistema retículo endotelial que se traduce por aumento del volumen del bazo, hígado y tejidos linfoides del cuerpo con conglomerados focales o nódulos de histiocitos en ellos. Ej. Fiebre Tifoidea.
4. **Granulomatosas:** ya descrito en conferencia anterior. Hacer pregunta de retroalimentación.
5. **Daño por reacción inmunológica:** Producen un cuadro característico en los que se destaca el depósito de sustancia fibrinoide e infiltración de linfocitos y células plasmáticas en los sitios afectados.
6. **Por virus:** Lesiones con localización intersticial y perivascular y en las cuales hay un infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos. Ej. Meningoencefalitis viral.
7. **Por rickettsias:** Lesiones con localización intersticial y perivascular y en las cuales hay un infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos. Ej. Enfermedad de las Montañas Rocosas.

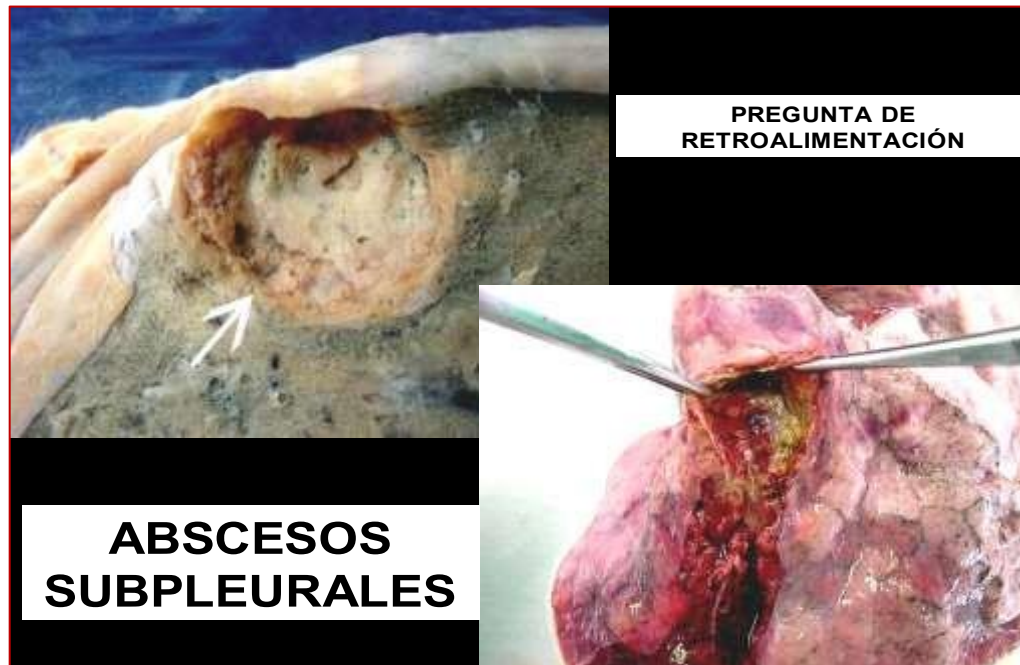
INFLAMACIÓN SEGÚN SU LOCALIZACIÓN

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

1.- Abscesos

Colección localizada de pus causada por la supuración de un tejido, órgano o espacio cerrado, que se produce por la siembra de bacterias piógenas a este nivel.

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



Evolución posible de un absceso

- Alcanzar la superficie del órgano.
- Digestión proteolítica.
- Incisión y drenaje quirúrgico.
- Reabsorción del producto acuoso.
- Formación de quistes.
- Formación de calcificaciones.

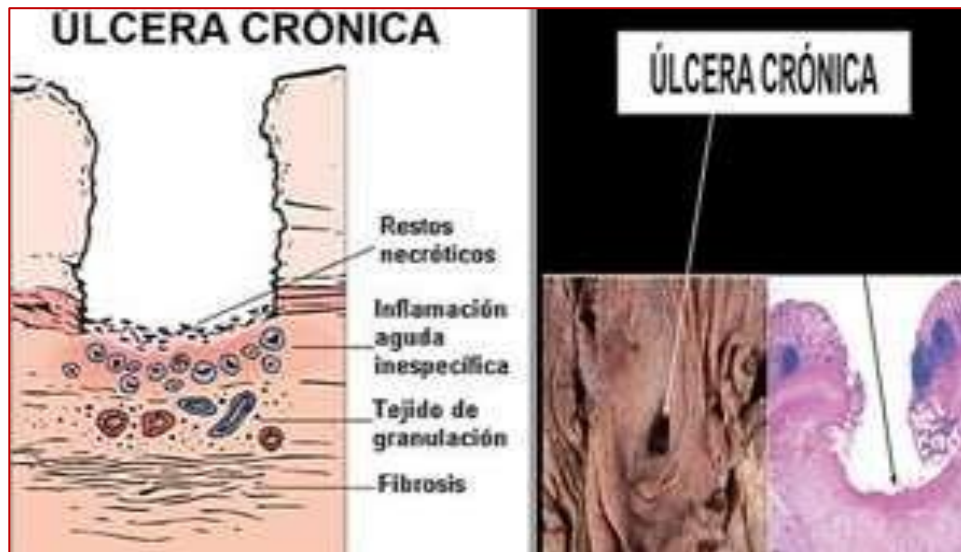
2.- Úlcera

Es una solución de continuidad, defecto o excavación local de la superficie de un órgano, epitelio o mucosa, causada por el esfacelo de tejido necrótico, inflamatorio, Solo ocurre cuando hay una zona inflamatoria necrótica en una superficie o cerca de ella. Ej. Úlceras gastroduodenal, úlcera en miembros inferiores, úlcera en cuello uterino.

Morfología: circular u ovalada de 0.5 a 4 cm paredes perpendiculares y base ancha.

M/O aguda: PMN y dilatación vascular en las márgenes de la lesión.

Crónica: en las márgenes y base proliferación fibroblástica, cicatrización y células mononucleares.



3.- Inflamación membranosa o pseudomembranosa: Se caracteriza por la formación de una membrana constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos. SE observa exclusivamente en superficies mucosas de faringe, laringe, vías respiratorias y trato intestinal. La formación de la membrana se produce por una reacción inflamatoria aguda desencadenada por una toxina necrosante poderosa que causa la muerte y descamación de células epiteliales superficiales. Ej. exotoxina diftérica y también el clostridium en la mucosa intestinal.

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

FACTORES RELACIONADOS CON EL AGENTE CAUSAL

1. **Extensión de la lesión:** es evidente que las lesiones pequeñas desencadenan menos reacción inflamatoria que las grandes. Condicionan la extensión del daño un conjunto de influencias que incluyen: cantidad, penetración, resistencia a la neutralización, potencia patógena del agente invasor. Esta última variable entraña por Ej.: la virulencia de los agentes biológicos, la toxicidad de los fármacos y agentes químicos y la citotoxicidad y penetración de la energía radiante.
2. **Persistencia o duración de la lesión:** Está condicionada también a la naturaleza del agente atacante. Un pinchazo con un alfiler desencadena una ligera reacción inflamatoria, pero si el pinchazo es con una astilla de madera, que no se extrae, la reacción inflamatoria es persistente.

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

Algunos microorganismos resistentes a la fagocitosis o cuando han sido fagocitados, viven dentro de los macrófagos y persiste la reacción inflamatoria, como en la lepra. De esta manera la aparición de resistencia microbiana a los antibióticos influye en la persistencia del agente y la duración y gravedad de la respuesta inflamatoria.

FACTORES RELACIONADOS CON EL HUÉSPED

Los más importantes son:

1. **Edad:** generalmente se señala que todas las respuestas inflamatorias y reparativas son más lentas en ancianos que en jóvenes, determinado por el riesgo vascular.
2. **Estado nutricional:** el déficit de proteínas y de Vit C enlentecen la respuesta inflamatoria y reparativa.
3. **Trastornos hematológicos:** dependientes de deficiencia de neutrófilos y diátesis hemorrágica, modifican la calidad de la respuesta inflamatoria. En los déficits de

neutrofilos: leucemia, pancitopenia, agranulocitosis, los enfermos se tornan susceptibles a enfermedades bacterianas y son incapaces de dominarlas.

4. **Inmunidad:** los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel importante en la fase inflamatoria de la respuesta de la lesión. Ej.: Anticuerpos naturales y adquiridos.
5. **Diabetes mellitus:** más susceptibles a TB, micosis, infecciones cutáneas y urinarias.
6. **Hormonas:** las hormonas esteroideas adrenales (cortisona, hidrocortisona) tienen efecto antiinflamatorio, que bloquean o retardan la respuesta inflamatoria.
7. **Suficiencia del riego sanguíneo:** la vascularización del foco lesionado es un factor fundamental en la respuesta inflamatoria.
8. **Tejido donde ha ocurrido la lesión:** se verá en detalle en el epígrafe de la clasificación de la inflamación según la localización.

Hemos visto la importancia del proceso inflamatorio en general como mecanismo de defensa, pero debemos destacar que este proceso puede ser también responsable de muchos de los síntomas y complicaciones de numerosas enfermedades. Por ejemplo: en la TB la necrosis hística y el exudado inflamatorio ocasionan la formación de cavidades. En la difteria un exudado fibrinoso espeso, obstruye la porción alta de las vías respiratorias. Los émbolos múltiples en la endocarditis bacteriana están constituidos por fibrina, bacterias y células inflamatorias, en la reparación de la misma pueden ocurrir cicatrices deformantes y bridas fibrosas que limitan la movilidad y función de las válvulas cardíacas. Afortunadamente estos resultados constituyen más bien la excepción y no en la regla en las inflamaciones.

Papel del sistema linfático y el SMF en la inflamación

Este sistema filtra y vigila los líquidos extravasculares junto al sistema mononuclear fagocítico, constituye una segunda línea de defensa que actúa siempre que la reacción inflamatoria local no es capaz de contener y neutralizar la lesión.

En la inflamación aumenta el flujo linfático lo que ayuda a drenar el líquido de edema del espacio extravascular, linfocitos y detritus celular.

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

En lesiones graves: Pueden inflamarse secundariamente, transportar el agente causal (linfangitis, linfadenitis) produciendo hiperplasia de los folículos e hiperplasia de células fagocíticas que tapizan los senos ganglionares (linfadenitis reactiva).

- a) En ocasiones controlan la infección, pero otras veces los microorganismos drenan a través de canales mayores y producen bacteriemia.
- b) En infecciones masivas las bacterias se diseminan a zonas alejadas del organismo. Ej.: Endocarditis, meningitis, abscesos renales, artritis séptica, etc.
- c) Células fagocíticas del bazo, hígado y médula participan en la segunda línea de defensa.

Efectos sistémicos de la Inflamación

- Fiebre
- Modificaciones en los leucocitos de sangre periférica: leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia, linfocitosis, leucopenia.
- Aumento del sueño.
- Disminución del apetito.
- Síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado.
- Hipotensión.

IV. PROCESO REPARATIVO. REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN CONCEPTO DE REPARACIÓN

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

Debemos diferenciar el proceso de reparación de la renovación fisiológica, proceso mediante el cual el organismo sustituye las células que envejecen por otras células jóvenes con iguales propiedades. Ej. La producción de eritrocitos en la médula, la descamación normal de las células epidérmicas.

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

TIPOS DE PROCESO REPARATIVO

- 1. Regeneración:** es la sustitución del tejido lesionado por células parenquimatosas del mismo tipo, a veces sin residuo de la lesión previa.
- 2. Cicatrización:** es la sustitución del tejido lesionado por tejido conjuntivo o estroma, en forma de cicatriz y más frecuentemente una combinación del proceso reparativo se realiza por células del estroma o tejido conectivo.
- 3. Contracción:** proceso que se produce principalmente en la piel, cuando hay pérdida extensa del epitelio y consiste en la aproximación progresiva de los bordes de la herida para disminuir el defecto que debe llenar la cicatriz.

El tipo de proceso reparativo que se lleva a cabo en un órgano lesionado depende de la capacidad de regeneración que tienen sus células.

Poner ejemplos que destaquen la gran capacidad de regeneración que tienen los tejidos de animales inferiores (lagartijas, estrella de mar, etc.) a diferencia del hombre, donde la especialización de sus células determina limitaciones de multiplicación en algunos tipos de células.

En el hombre las células del cuerpo se han clasificado en 3 grupos de acuerdo a su capacidad de proliferación:

- 1. Células lábiles:** aquellas que se encuentran proliferando toda la vida, se multiplican constantemente sustituyendo a aquellas que caducan y envejecen.

Ej. la piel, la cavidad oral, la vagina, el cuello uterino, la mucosa de todos los conductos excretores de las glándulas, el epitelio columnar del tracto digestivo, la mucosa del útero y las trompas y el epitelio transicional del aparato urinario. También las células del bazo, las linfoides de los órganos hematopoyéticos

- 2. Células estables:** aquellas que conservan su capacidad de regeneración, aunque en estado normal no lo hacen, es decir que conservan la capacidad de proliferación toda la vida, pero generalmente tienen un nivel de multiplicación bajo, sin embargo pueden comenzar rápidamente a dividirse en respuesta a diversos estímulos gracias a lo cual, son capaces de reconstruir el tejido original. Entre ellas se encuentran las células parenquimatosas de casi todos los órganos glandulares: hígado, tiroides, páncreas, suprarrenal, hipófisis, glándulas salivales, glándulas de la piel, células de los túbulos renales. También músculo liso, fibroblastos, osteoblastos, condroblastos y las células del endotelio vascular.,

Sin embargo, debemos señalar que, aunque las células lábiles y estables pueden proliferar, esto no significa obligadamente que las lesiones de estos tejidos experimenten una reconstrucción completa a la estructura normal, para ello es necesario que se conserve la armazón subyacente o estroma de sostén de las células parenquimatosas. La membrana basal parece ser la estructura más necesaria para la regeneración ordenada, constituyendo el armazón para la multiplicación de las células parenquimatosas.

- 3. Células permanentes:** Aquellas que o se reproducen después del nacimiento, por lo general células muy especializadas que no se dividen en la vida postnatal por lo que una lesión extensa determina una pérdida de la función.

Ej. Neuronas, conos y bastoncillo de la retina, fibras musculares miocárdicas y estriadas.

Una vez que conocemos la capacidad de regeneración de las células del cuerpo podemos plantear:

- a) Los órganos lesionados constituidos por **células lábiles y estables** siguen la **reparación por regeneración parenquimatosa**, siempre y cuando se haya conservado la armazón de sostén de los tejidos.

- b) Los órganos lesionados constituidos por **células permanentes** siguen la **reparación a expensas del tejido conectivo**, con pérdida de la función especializada.

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

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

Estudios recientes han mostrado lo siguiente:

- Cerebro: En la Zona Subventricular y el giro dentado del hipocampo tienen células neurales precursoras que provocan neurogénesis en el cerebro adulto lesionado.
- Corazón: Hay evidencias de que las células miocárdicas pueden proliferar después de una necrosis.
- Músculos esqueléticos: tienen capacidad de regeneración, mediante diferenciación de las células satélites de la vaina del endomisio.

Pero todo esto es insuficiente en cantidad para producir tejido de regeneración después de una lesión.

Las células madres embrionarias (pluripotenciales) tienen capacidad de generar múltiples líneas celulares y están presentes en los tejidos que pueden proliferar.

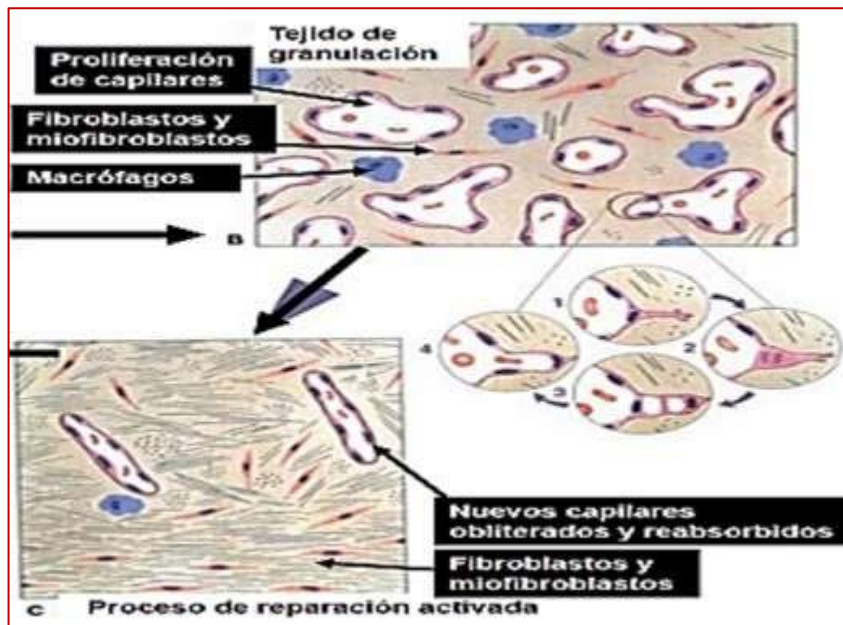
En la actualidad, se reconoce hay células madres en múltiples tejidos del individuo adulto, llamadas células madres adultas o tisulares presentes incluso en cerebro, músculo y córnea, pero se encuentra en investigación y discusión si tienen similar capacidad de diferenciación que las células madres embrionarias.

Transdiferenciación: cambio de diferenciación de las células madres adultas a otro tipo.

Plasticidad de desarrollo: transdiferenciación de estas células a líneas diversas.

CICATRIZACIÓN

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

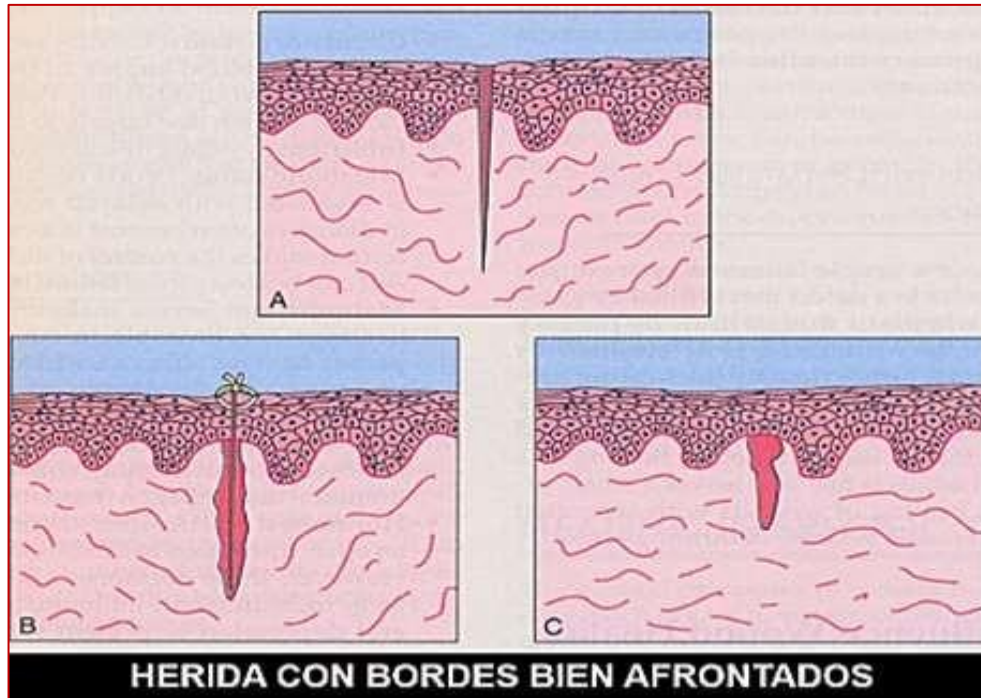


El tejido de granulación debe su nombre a su aspecto macroscópico, ya que es granular blando y rosado al observarse en la superficie de las heridas, pero su cuadro característico es histológico, debido a la proliferación de pequeños vasos neoformados y fibroblastos

Clínicamente se han descrito 2 tipos de cicatrización:

1. **Cicatrización por primera intención o unión primaria:** ocurre cuando no existe pérdida de tejido. Ej. Herida quirúrgica.

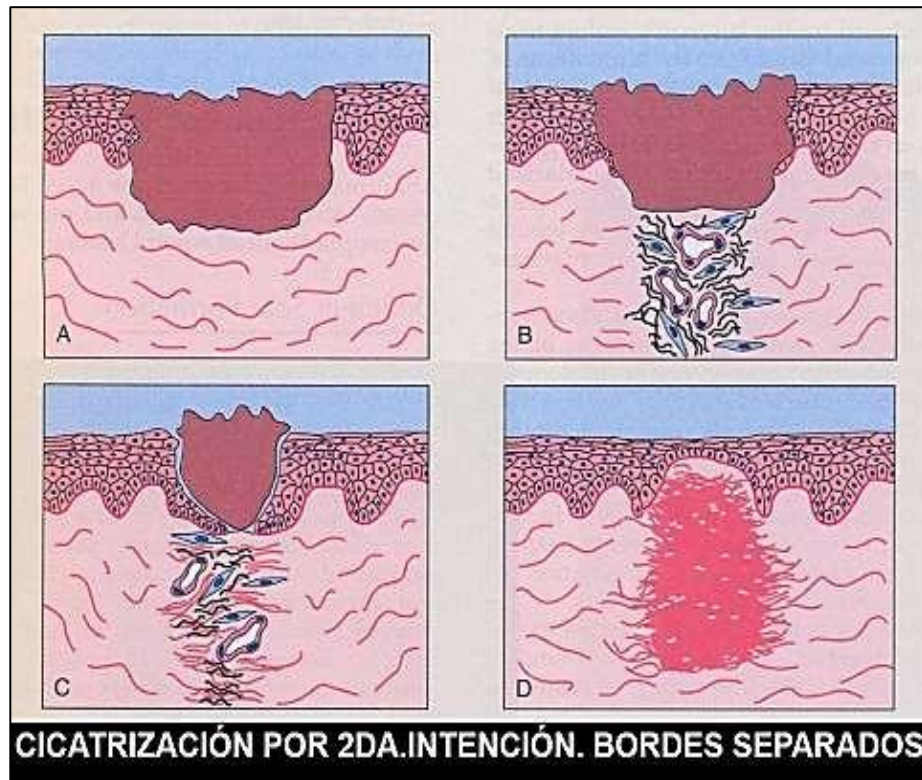
2. **Cicatrización por segunda intención o unión secundaria:** ocurre en lesiones donde hay pérdida mayor de tejido. Ej. Quemaduras, heridas infectadas, úlceras.



En ambos tipos de cicatrización se distinguen 4 procesos:

- a) **Actividad celular:** la primera reacción de cicatrización es la proliferación de fibroblastos con abundantes mitosis en los tejidos vecinos a la lesión y que se movilizan en dirección a la misma. Posteriormente se convierten en fibrocitos y producen sustancia extracelular hasta que queda constituida la cicatriz.
- b) **Neoformación vascular:** comienza a las 48-72 horas de establecida la lesión y continua durante varios días posteriormente van disminuyendo volviéndose paulatinamente pálida la cicatriz.
- c) **Depósito de sustancias:** existen 2 fases, inicialmente se produce la sustancia amorfa y posteriormente aparecen las fibras colágenas.
- d) **Maduración de la cicatriz:** la misma está dada por abundante cantidad de fibras colágenas.

Se debe señalar que las dos etapas iniciales dada por la proliferación de fibroblasto y presencia de abundantes vasos de neoformación constituyen un tejido fibrosos joven vascularizado que es lo que se denomina tejido de granulación y que es característico fundamentalmente de la unión por 2da intención.



TEJIDO DE GRANULACIÓN

Macro: granular, blando, rosado.

Micro: fibroblasto, nuevos vasos sanguíneos.

Mecanismos implicados en la curación de las heridas

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

- Colagenización y reforzamiento de la cicatriz.

Diferencias entre unión primaria y secundaria

1. Pérdida de mayor cantidad de tejido.
2. Necesidad de eliminar mayor cantidad de exudado y restos necróticos, por lo que hay mayor reacción inflamatoria.
3. Formación de mayor cantidad de tejido de granulación.
4. Contracción de la herida por miofibroblastos.
5. Cicatriz más abundante.
6. Pérdida de faneras.
7. Cicatrización más lenta.

Cicatrización anormal

A veces la cicatrización se produce de forma anormal, apareciendo cicatrices hipertróficas, queloides, tejido de granulación exuberante y tumores dermoides o fibromatosis agresiva, etc.

Factores que dificultan el proceso de reparación de los tejidos

Generales:

1. Edad.
2. Nutrición.
3. Trastornos hematológicos.
4. Inmunidad.
5. Hormonas.

(Los glucocorticoides reducen la reabsorción de calcio y fósforo en el riñón y provocan osteoporosis, llevan a la lisis selectiva de las células T deteriorando la inmunidad humoral y celular, bloquean la transcripción de genes de citocina y la elaboración de muchos factores macrofágicos involucrados en la respuesta inflamatoria: interleucina-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral, también disminuyen la expresión, por parte de las células endoteliales de las moléculas de adhesión (ECAM-1 e ICAM-1. críticas por la adhesión y emigración de

neutrófilos. Por lo que son vulnerables a las infecciones microbianas y provocan mala cicatrización en las heridas.

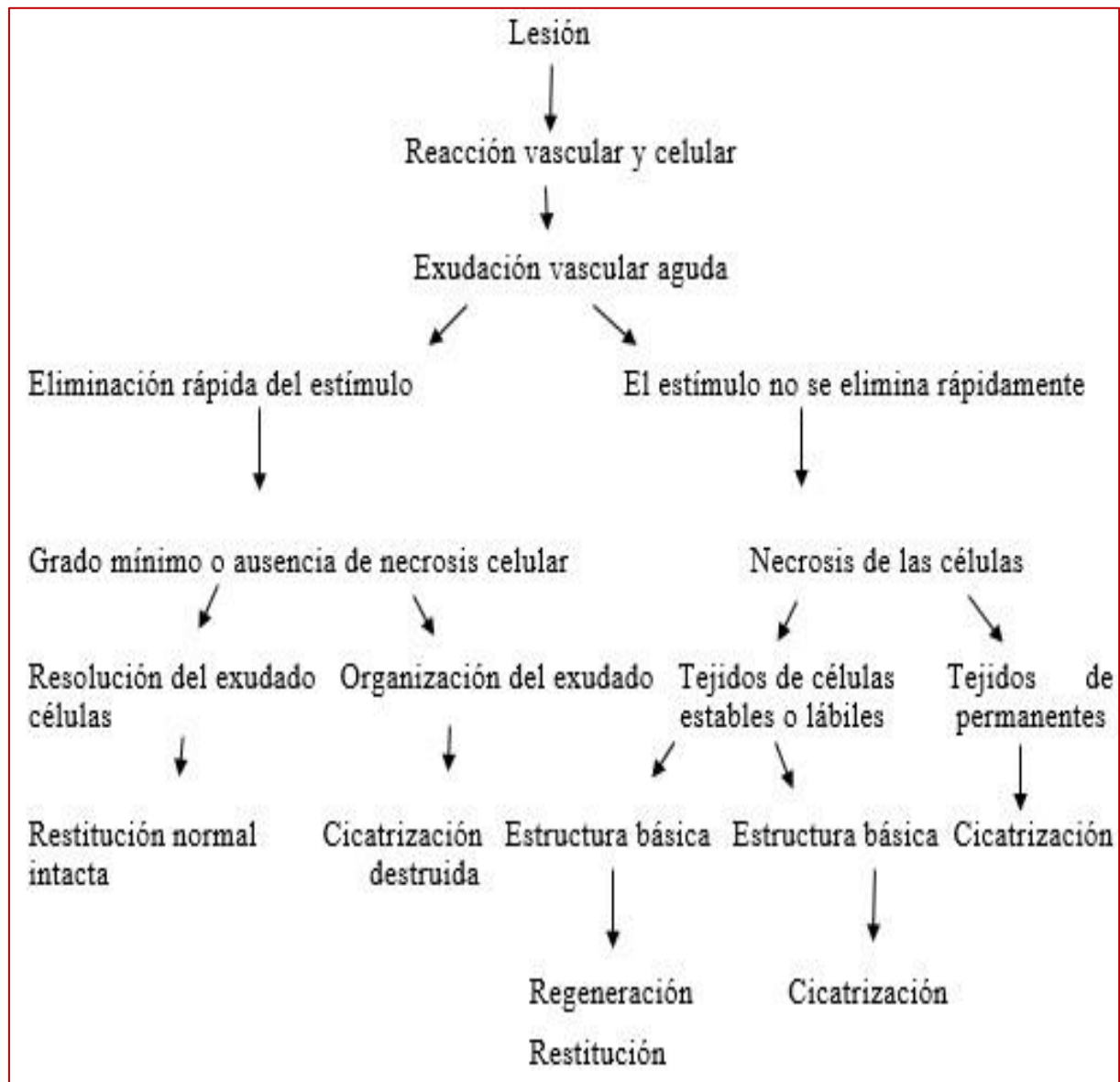
Locales:

1. Insuficiencia del riego sanguíneo.
2. Cuerpos extraños.
3. Infecciones.
4. Afrontamiento incorrecto de los bordes de la herida.
5. Tipo de tejido donde ocurre la lesión.

La importancia médica del proceso reparativo radica en que mediante la misma el organismo es capaz de mantener la estructura y función de los diferentes órganos afectados lesionados o en su defecto la pérdida total o disminución de sus funciones.

Su conocimiento permite elaborar un criterio médico de la evolución de una enfermedad determinada y la repercusión funcional que puede tener la misma.

MECANISMOS DE LA REACCION DE REPARACION:



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR. Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzari O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil.*

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins *Patología estructural y funcional: 6ta ed.*

ACTIVIDADES

1- La inflamación Fibrinosa, según el carácter del exudado, se caracteriza por. Señale el literal correcto.

- a. Contenido por líquido acuoso, pobre en proteínas y células, derivado del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales.
- b. Producción abundante de pus. Característico de las bacterias piógenas.
- c. Salida de moléculas grandes (proteínas plasmáticas) de los vasos al intersticio por incremento de la permeabilidad vascular.
- d. Producida en lesiones grave con ruptura de vasos o diapedesis de eritrocitos, acompaña a otro tipo de exudado.

2- Según las características de la reparación y regeneración tisular identifique cual literal corresponde a las células permanentes.

- a. Son las que conservan su capacidad de regeneración, aunque en estado normal no lo hacen, necesitan de un estímulo para ello
- b. Son aquellas que se encuentran proliferando toda la vida, se multiplican constantemente sustituyendo a aquellas que caducan y envejecen.
- c. Son aquellas que no se reproducen después del nacimiento, por lo general células muy especializadas que no se dividen en la vida postnatal
- d. Función de sustitución de células muertas o lesionadas por células sanas, con el restablecimiento más o menos completo de la estructura y función del tejido dañado.

3- Teniendo en cuenta la clasificación de la inflamación según su localización. Identifique cual literal corresponde a la descripción de una ulceras.

- a. Solución de continuidad, defecto o excavación local de la superficie de un órgano, epitelio o mucosa.
- b. Constituidas por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos en forma de membrana.
- c. Caracterizada por la elaboración excesiva de mucina.
- d. Colección causada por supuración de un tejido, órgano o espacio cerrados.

4- La inflamación granulomatosa crónica tiene un patrón característico donde el tipo celular predominante es. Señale el literal correcto

- a. El macrófago modificado
- b. El miofibroblasto
- c. El neutrófilo o polimorfonuclear
- d. El eosinófilo

5- La Cicatrización por primera intención o unión primaria se caracteriza por. Señale el literal correcto.

- a. Mayor cantidad de exudado y restos necróticos a eliminar
- b. Mas rapidez del proceso de cicatrización
- c. Mayor reacción inflamatoria
- d. Se evidencia pérdida de faneras

RESUMEN

La inflamación es la reacción del tejido vivo vascularizado a una agresión local que sirve para destruir, diluir o aislar el agente lesivo y a su vez pone en marcha una serie de complejos procesos que en la medida de lo posible curan y reconstruyen el tejido dañado. La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector, cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular, no obstante, en determinadas circunstancias puede ser perjudicial.

El principal criterio de clasificación es el tiempo de duración de la inflamación, pudiendo ser de carácter agudo o crónico; la primera suele ser breve y oscila entre minutos a pocos días, posee tres componentes esenciales: modificaciones en el calibre de los vasos, alteraciones de la estructura microvascular y la emigración de leucocitos hacia el foco de la lesión. Este último a su vez comprende siete pasos: 1) Marginación, 2) Rodamiento, 3) Pavimentación o adhesión, 4) Trasmigración y migración, 5) Quimiotaxis, 6) Cebamiento, 7) Fagocitosis. Estos procesos están orquestados por la acción de diversos mediadores químicos, donde destacan las aminas vasoactivas (histamina y serotonina), las proteasas plasmáticas (sistema de complemento, bradicinina, sistema de coagulación), citocinas, entre otros, logrando así la evolución del cuadro la misma que puede presentar varios formatos: Resolución, Formación de abscesos, Curación, Inflamación crónica.

La inflamación crónica presenta una duración prolongada (semanas o meses) en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación. Está caracterizada por la infiltración de células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas), destrucción celular e intentos de reparación (angiogénesis y fibrosis). Se debe destacar que, si bien polimorfonuclear neutrófilo es la célula característica de la inflamación aguda, este también se puede observar en procesos crónicos.

La inflamación granulomatosa es un patrón característico de inflamación crónica en que el tipo celular predominante es el macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (Célula epitelioide) y está producida por agentes infecciosos y no infecciosos. Su patogenia está relacionada con la presencia de productos irritantes no digeribles, reacciones inmunitarias o ambas, tales como: tuberculosis, sarcoidosis, sífilis, etc.

Dentro de los criterios de clasificación de la inflamación también destacan: 1) Según el tipo de exudado (serosa, fibrinosa, supurada, hemorrágica), 2) Según el agente causal (piógenas, infecciones que se propagan, granulomatosas, virales, rickettsias), 3) Según su localización (absceso, úlcera, catarral, pseudomembranosa).

El proceso de reparación representa la sustitución de células muertas o lesionadas por células sanas, con el restablecimiento más o menos completo de la estructura y función normal de los tejidos que han sido afectados. Existen 3 tipos de proceso reparativo: 1) Regeneración, 2) Cicatrización, 3) Contracción. El tipo de proceso reparativo que se lleva a cabo en un órgano lesionado depende de la capacidad de regeneración que tienen sus células, siendo clasificadas en: Células lábiles, Células estables y Células permanentes. La cicatrización es característica de la inflamación crónica y de las necrosantes cuando se destruyen las células parenquimatosas y el armazón o estroma.

GLOSARIO

- **Citotóxico:** Que tiene un efecto tóxico sobre determinadas células.
- **Angiogénesis:** Formación de vasos sanguíneos.
- **Sarcoidosis:** enfermedad que provoca inflamación, por lo general en sus pulmones, piel y ganglios linfáticos. Comienza como diminutos bultos similares a los granos llamados granulomas. La sarcoidosis puede afectar a cualquier órgano del cuerpo.
- **Esfacelo:** Parte mortificada de la piel o de los tejidos profundos, que se forma en ciertas heridas o quemaduras.
- **Diátesis:** Predisposición orgánica a contraer una determinada enfermedad.

4. ENFERMEDADES INFECCIOSAS

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han acompañado al ser humano a lo largo de todo su camino evolutivo, siendo las causantes de grandes epidemias con altas tasas de mortalidad, si bien en la actualidad se dispone de diversos instrumentos en el campo de la salud para tratar estas enfermedades, aún existen muchas que continúan ocasionando perjuicios a las personas afectadas, constituyendo así un grupo de atención especial por parte de los médicos. Por este motivo todo galeno debe ser capaz de interpretar los diferentes cuadros morfológicos que pueden desarrollarse posterior a una enfermedad de carácter infeccioso, logrando así un correcto diagnóstico y, por consiguiente, una conducta terapéutica apropiada.

El punto de partida de una enfermedad infecciosa es la infección misma, definida como la invasión de los tejidos por un agente patógeno o parásito al atravesar las barreras de defensa del cuerpo, esto trae consecuencias como daño anatómico y funcional. Resulta imprescindible destacar que las enfermedades infecciosas son transmisibles de tal forma que, si no se efectúa un correcto control de la misma a través de protocolos de salud, las consecuencias pueden incrementar de forma exponencial. A lo largo del estudio de este capítulo conoceremos los mecanismos para el desarrollo de las enfermedades infecciosas, las formas de acción de la gente patógeno y las técnicas para el diagnóstico por parte de la anatomía patológica.

I. LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD INFECCIOSA

Las grandes epidemias constituyeron un azote para la humanidad a través de los siglos, sólo con el advenimiento de los antibióticos, las vacunas y las nuevas tecnologías las mismas han disminuido grandemente, pero lamentablemente aún contribuyen a la mortalidad de más de 10 millones de personas cada año en los países subdesarrollados y en los países desarrollados aún continúan siendo un problema como ocurre en los

pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), debilitadas por una enfermedad crónica, o con tratamiento con inmunosupresores.

Hay que prevenir y trazar líneas estratégicas para el tratamiento de las mismas, para lograr su disminución y erradicación al menos parcial.

ALGUNAS DEFINICIONES

Enfermedades infecciosas emergentes: aparecen nuevas (Hepatitis C, gastritis por *Helicobacter pylori*, diarrea por rotavirus)

Enfermedades infecciosas reemergentes: las conocidas que vuelven a incrementar su incidencia (Tuberculosis)

Infección: invasión de los tejidos por un agente patógeno o parásito animal

Enfermedad infecciosa: consecuencias que en el organismo la misma causa por daño anatómico y funcional.

Portador sano: Cuando el individuo padeció la enfermedad manifiesta o subclínica y en el momento actual no es más que un reservorio del germen.

Período de incubación: período de tiempo variable que media entre la entrada e invasión del agente biológico al organismo y sus manifestaciones clínicas.

Ejemplos:

Salmonellas: 6-72 horas, Estreptococos: 1-3 días, Ameba: 2-4 semanas, VIH: 1-3 meses, incluso años

Síntomas y signos clínicos de las enfermedades infecciosas: malestar, fatiga, dolores generalizados, sudoración, frío, incremento de la temperatura corporal, taquicardia, polipnea, postración, leucocitosis, leucopenia, etc.

Cuando el agente biológico traspasa las barreras de defensa se extiende al cuerpo e invade la sangre y los órganos y puede ocurrir una bacteriemia y septicemia.

Las enfermedades infecciosas son transmisibles y pueden producir epidemias si no se toman medidas rápidas y activas cuando aparecen. Son susceptibles a la profilaxis y al tratamiento y la resistencia a los antibióticos en la actualidad ha traído impacto en las mismas, incrementando la frecuencia en algunas y la virulencia en otras.

El desarrollo de una adecuada respuesta inmunológica en el organismo es una característica relevante de las mismas.

MECANISMOS PARA EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1. Puerta de entrada del agente biológico: puede ser respiratoria, digestiva, urogenital, piel y mucosas.
2. Expansión y diseminación: atraviesa los planos de menor resistencia y se disemina por las serosas, vía linfática y sanguínea, por lo que distantes al sitio de penetración pueden existir manifestaciones de la enfermedad.
3. Liberación y transmisión de los microorganismos.

FORMAS DE ACCIÓN DEL AGENTE

1. Penetran en el huésped y causan la muerte de forma directa.
2. Liberan endotoxinas y exotoxinas que destruyen células a distancia por enzimas que degradan los componentes tisulares o por lesión de los vasos sanguíneos que producen necrosis isquémica.

3. Inducen respuesta celular en el huésped y resulta un arma de doble filo, dirigidas al agresor, pero que ocasionan lesión tisular, cicatrización como secuelas y reacciones de hipersensibilidad.

Los factores que determinan la aparición de las enfermedades infecciosas pueden ser dependientes de las propiedades y respuestas del huésped al agente infeccioso y de las propiedades específicas del agente causal interaccionando ambos en todo momento con el medio ambiente.

FACTORES QUE INTERVIENEN

Factores dependientes del huésped:

- Nutricionales
- Enfermedades metabólicas
- Trastornos inmunitarios
- Fármacos (esteroides y antibióticos)
- Edad
- Alcoholismo

Factores dependientes del agente infeccioso:

- **Patogenicidad:** propiedad o capacidad de un agente infeccioso de producir daño en su interacción con el huésped.
- **Virulencia:** mayor o menor capacidad del germen para producir daño al huésped y varía de una especie a otra y dentro de una misma especie.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS SEGÚN EL AGENTE CAUSAL



TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

Algunos agentes infecciosos o sus productos pueden observarse en los cortes de tejidos por las técnicas de rutina de Anatomía Patológica de hematoxilina y eosina, como los cuerpos de inclusión del Citomegalovirus y del herpes virus, acúmulos bacterianos, candidas (hongos, muchos protozoos y todos los helmintos. Sin embargo otros se ven mejor con coloraciones especiales de histoquímica convencional que identifican los microorganismos por características de sus paredes o de las cubiertas celulares, o después de unirse con anticuerpos específicos.

Independientemente de la técnica de tinción los microorganismos se ven mejor en el borde de progresión de la lesión que en el centro de la misma especialmente si existe necrosis, por lo que la toma de un fragmento representativo y la adecuada fijación son elementos de suma importancia para poder efectuar un adecuado diagnóstico.

Histoquímica convencional:

Localiza sustancias químicas conocidas en las células y en los tejidos, dentro de su agregado estructural y así enlaza los métodos y resultados de la histología y morfología clásica con los métodos y resultados de la química y en especial de la bioquímica.

A pesar de los nuevos avances tecnológicos con otros métodos investigativos de Anatomía Patológica, tales como: Inmunohistoquímica, hibridación in situ, cultivos de tejidos y avances de la Biología Molecular, los mismo se hacen inaccesible por diversas razones y entre ellas el alto costo, por ello debe hacerse énfasis en la histoquímica convencional y otras técnicas de rutina para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas.

Entre las técnicas de Histoquímica convencional tenemos:

- Gram: Mayoría de las bacterias
- Ácido alcohol resistente: Microbacterias
- Plata: Hongos, amebas, Pneumocystis
- PAS: Hongos, amebas
- Mucicarmín: Criptococos
- Giemsa: Campylobacter, Leishmania, Paludismo
- Sondas de anticuerpos: Virus, Rickettsias
- Cultivos: Todos los agentes infecciosos
- Sondas de DNA: Virus, Bacterias, Protozoarios

A pesar de los métodos especiales investigativos de Anatomía Patológica señalados anteriormente, los estudios morfológicos en muchas ocasiones no pueden definir las especies de microorganismos, determinar la sensibilidad de los fármacos y características de la virulencia, por lo que siempre será necesario realizar estudios microbiológicos y cultivo de tejido y establecer una adecuada correlación clínico morfológica.

Hay que aclarar que cada agente puede tener sus peculiaridades tanto en relación con su patogenia, como las alteraciones morfológicas que provoca en los tejidos y la posible evolución de la enfermedad.

ENFERMEDADES BACTERIANAS AGUDAS

Los agentes infecciosos penetran por la superficie y las diferentes puertas de entrada, donde puede localizarse o diseminarse a través de los tejidos con rapidez en su proceso

de extensión o pueden ser detenidos en los ganglios y vasos linfáticos o continuar su diseminación por ellos y por la sangre y causar una bacteriemia. Otra vía de llegada a la circulación puede ser por propagación directa desde el foco inflamatorio.

Cuadros morfológicos:

- 1. Reacciones supurativas y abscesos:** Estreptococos, Estafilocos, Neumococos y Meningococos.
- 2. Reacciones tóxicas con inflamación intersticial:** Clostridium, Difteria, Estreptococo beta hemolítico.
- 3. Reacciones tóxicas con inflamación difusa mononuclear:** Espiroquetas
- 4. Reacciones granulomatosas:** TB, Lepra, Pasteurella
- 5. Evolución:** Suele ser favorable debido al uso de los antibióticos, pero usados con prescripción facultativa siempre.

ENFERMEDADES VIRALES

Son de alta frecuencia en el humano y se relacionan grandemente con la inmunidad ya que se introducen en el citoplasma celular y tienen la capacidad de replicarse en algunas células.

Vías de penetración viral en algunas células:

- 1.** Traslocación a través de las membranas celulares.
- 2.** Fusión de la cubierta viral en la membrana plasmática.
- 3.** Endocitosis del virus mediada por receptores y fusión de las membranas endosomales.

Clasificación de los agentes virales, atendiendo a la afinidad de los tejidos y órganos donde asientan:

- Dermatotópicos (piel)
- Neurotópicos (SNC)
- Infecciones respiratorias

- Infecciones digestivas
- Infecciones oculares

Cuadros morfológicos:

1. Cambios regresivos intracelulares.
2. Proliferación celular de virus oncogénicos.
3. Reacciones inflamatorias mononucleares secundarias, perivasculares e intersticiales
4. Conglomerados virósicos intranucleares o intracitoplasmáticos, eosinófilos o cuerpos de inclusión

Evolución:

Pueden producir inmunidad prolongada y permanente como en el sarampión o transitoria como en el catarro común.

MICOSIS:

Pueden ser superficiales o circunscritas como la Tiña Corpórea o profundas como la Histoplasmosis, Criptococcosis, Pneumocistys carinii

Pueden ser primarias o secundarias en el curso de una enfermedad bacteriana o viral con tratamiento de antibióticos de amplio espectro o como consecuencia de una enfermedad crónica debilitante.

Cuadros morfológicos: De forma general su respuesta morfológica está caracterizada por una respuesta crónica granulomatosa y en otras por una respuesta inflamatoria mononuclear intersticial e incluso supurativa.

Evolución: Depende de la severidad de la lesión y de las enfermedades debilitantes (neoplasia malignas terminal).

PROTOZOARIOS

Son organismos unicelulares que producen infección por factores socioeconómicos y climatológicos, transmitiéndose por contaminación de alimentos, agua con heces fecales o vectores.

Cuadros morfológicos:

- I. **Entamoeba histolítica:** produce microabscesos y úlceras en el colon, por vía sanguínea puede alcanzar el hígado y provocar absceso, también puede diseminarse a otros órganos.
- II. **Giardia Lambia:** Se localiza fundamentalmente en el duodeno, donde provoca atrofia de vellosidades e infiltrado inflamatorio mixto de la lámina propia.
- III. **Evolución:** Variables con tendencia a la cronicidad en la mayoría de las ocasiones.

HELMINTOS

Son agentes multicelulares muy diferenciados.

La infección depende también de factores socioeconómicos y climatológicos con contaminación del agua y de los alimentos

Clasificación:

- Nemátodos
- Cestodos
- Trematodos

Cuadros morfológicos: Puede causar hemorragia intestinal y pulmonar, inflamación y puede causar un síndrome obstructivo por el acúmulo de los mismos en la luz intestinal.

Evolución: Variable: En contraste con la diversidad molecular de los agentes biológicos los patrones morfológicos de respuesta tisular a ellos son bastante limitados, independientemente de que las respuestas inflamatorias en los tejidos siempre se van a caracterizar por la interacción entre el microorganismo y el huésped.

ESPECTROS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA A LA INFECCIÓN

- Supurativa
- Mononuclear
- Granulomatosa
- Citopática- citoproliferativa
- Necrotizante
- Crónica y cicatrización

Es por este motivo que para cada médico sea tan importante poder interpretar estos cuadros morfológicos, pues mediante ellos puede poder diagnosticar y tomar una adecuada conducta de acción ante los mismos.

II. ESPECTRO DE RESPUESTAS INFLAMATORIAS A LA INFECCIÓN

Inflamación supurativa o a polimorfonucleares

Característica de la inflamación aguda, donde hay incremento de la permeabilidad vascular, infiltración leucocitaria fundamentalmente de PMN, que son atraídos al sitio de infección por sustancias quimiotácticas procedentes de las bacterias piógenas (Cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos extracelulares) o los atraen por la liberación de endotoxinas que estimulan la interleukina 2 o factor de necrosis tumoral por los macrófagos.

La infiltración por PMN da pus y el tamaño puede ser desde pequeños microabscesos formados en múltiples órganos en el curso de una septicemia bacteriana hasta la afectación difusa de lóbulos pulmonares en infecciones neumocócicas y el grado de destrucción de las lesiones depende de la localización del agente causal y del microorganismo causal. Los neumococos respetan la pared alveolar y los estafilococos y Klebsiellas las destruyen.

Puede verse esta inflamación en Meningitis, Apendicitis aguda, Amigdalitis aguda, Bronconeumonías, Neumonías, etc.

Inflamación mononuclear

Infiltrado intersticial difuso predominantemente mononuclear que se puede observar como respuesta a Espiroquetas, Bacterias intracelulares, parásitos intracelulares, helmintos. El tipo de célula mononuclear depende de la respuesta del huésped al microorganismo, por ejemplo predominan las células plasmáticas en el chancro sifilítico y los linfocitos en la infección por VIH

Inflamación granulomatosa

Tiene lugar cuando se forman los granulomas que son acúmulos de macrófagos alterados, en ocasiones alrededor de un foco necrótico central, o se funden y forma células gigantes.

Es provocada por agentes de división lenta como el *Micobacterium TB* o el *Histoplasma* o de tamaño grande como los huevos de *Esquistosoma* en presencia de inmunidad mediada por células T. En el caso del *Micobacterium Leprae* y la *Leishmaniasis* algunos individuos desarrollan una importante respuesta inmunitaria y sus lesiones contienen escasos microorganismos.

Se puede decir que las enfermedades granulomatosas pueden ser de difícil diagnóstico anatomopatológico.

Inflamación citopática-citoproliferativa

Son características de las infecciones por virus en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped, con varios patrones:

1. Formación de agregados virales visibles: cuerpos de inclusión.
2. Replicación del virus dentro de las células: Citomegalovirus (CMV)
3. Inducen la fusión celular y hay presencia de células multinucleadas: Herpes Virus y Sarampión.
4. Formación de ampollas, por pérdida de las adherencias celulares: Herpes Virus.
5. Proliferación de células estimuladas por el virus: Papiloma virus

6. Proliferación neoplásica y alteraciones displásicas: Papiloma virus, Hepatitis B.

Inflamación necrotizante

El *Clostridium perfringens* y otros microorganismos que segregan toxinas muy potentes pueden producir una lesión tisular tan rápida y grave que la muerte celular sea el rasgo predominante. Hay escasas células inflamatorias, necrosis isquémica con pérdida de la basófila nuclear y conservación del contorno celular

Puede verse también en la *Entamoeba histolítica* y en el herpes virus.

Inflamación crónica y cicatrización

La vía común de muchas infecciones es la inflamación crónica, donde existe infiltrado inflamatorio mononuclear y la cual puede dar lugar a una curación total o a una extensa cicatrización, con fibrosis y retracción.

En algunos microorganismos relativamente inertes, la exuberante respuesta cicatrizal es la principal causa de disfunción, como se ve en la fibrosis hepática producida por huevos de *Esquistosoma* o la pericarditis fibrosa constrictiva de la TB.

Es importante para concluir resaltar el peligro que puede traer el terrorismo para la exacerbación de las enfermedades infecciosas en la actualidad, así como los desastres naturales que pueden ocurrir en el mundo y que traen la unión de los agentes biológicos a los físicos, así como a la inadecuada alimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Oroscó LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzari O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil.*

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins *Patología estructural y funcional: 6ta ed.*

ACTIVIDADES

- 1- En un proceso infeccioso los factores que dependen del hospedero son. Señale el literal correcto**
 - a- Nutricionales
 - b- Enfermedades metabólicas
 - c- Trastornos inmunitarios
 - d- El A; B; C son correctos

- 2- La virulencia de un agente infeccioso está relacionada con. Señale el literal correcto.**
 - a- Capacidad de un microorganismo para producir enfermedad al humano aún penetrando en pequeñas cantidades.
 - b- Propiedad o capacidad de un agente infeccioso de producir daño en su interacción con el hospedero.
 - c- Cuando el agente biológico traspasa las barreras de defensa e invade la sangre y los órganos.
 - d- Período de tiempo variable que media entre la entrada e invasión del agente biológico al organismo y sus manifestaciones clínicas.

- 3- Los agentes infecciosos que penetran por diferentes puertas al cuerpo humano y provoca cuadros morfológicos como, reacciones supurativas, abscesos, tóxicas con inflamación intersticial, difusa mononuclear y granulomatosas puede corresponder a. Señale el literal correcto.**
 - a- Virus
 - b- Bacterias
 - c- Micosis
 - d- Protozoos

- 4- En la INFLAMACIÓN CITOPÁTICA - PROLIFERATIVA (infecciones virales en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped) genera patrones morfológicos. Señale el literal correcto.**
 - a- Agregados visibles intracelulares: cuerpos de inclusión.
 - b- Replicación dentro de las células
 - c- Induce necrosis isquémica con pérdida de la basofilia nuclear y conservación del contorno celular
 - d- El inciso 1 y 2 son correctos.

- 5- La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa que produce cambios inflamatorios en el tejido del huésped de tipo. Señale el literal adecuado**
 - a- Reacciones supurativas y abscesos.
 - b- Reacciones tóxicas con inflamación intersticial.
 - c- Reacciones granulomatosas.
 - d- Reacciones tóxicas con inflamación difusa mononuclear.

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas son originadas por la infección o invasión de un agente patógeno o parásito animal en el organismo, ocasionando repercusiones a nivel anatómico y funcional, entre sus síntomas más recurrentes destacan: malestar, dolores generalizados, fatiga, taquicardia, entre otros. Existen varias puertas de entrada para el agente infeccioso: respiratoria, digestiva, urogenital, piel y mucosas; una vez que el patógeno ingresa este empieza a diseminarse por vía sanguínea y linfática. Los patógenos pueden presentar tres formas de acción: 1) Penetran en el huésped y causan la muerte de forma directa, 2) Liberan endotoxinas y exotoxinas que destruyen células a distancia, 3) Inducen respuesta celular excesiva en el huésped. Existen factores que favorecen las infecciones, estos pueden ser dependientes del huésped (nutricionales, edad, etc.) y dependientes del agente infeccioso (patogenicidad y virulencia).

Referente al tipo de agente patógeno las enfermedades infecciosas pueden ser:

1. **Bacterianas:** los agentes infecciosos atraviesan las diferentes puertas de entrada, donde pueden localizarse o diseminarse. Sus cuadros morfológicos pueden estar caracterizados por: reacciones supurativas y abscesos, reacciones tóxicas con inflamación intersticial o difusa mononuclear, reacciones granulomatosas. Su evolución suele ser favorable gracias al uso de antibióticos.
2. **Virales:** alta frecuencia en humanos y está relacionada con la inmunidad. Su evolución puede producir inmunidad prolongada y permanente.
3. **Micóticas:** pueden ser superficiales o circunscritas según su área de afectación. De forma general está caracterizado por una respuesta crónica granulomatosa.
4. **Protozoarios:** son organismos unicelulares que producen infección por factores socioeconómicos y climatológicos, transmitiéndose por contaminación de alimentos, agua con heces fecales o vectores.
5. **Helmintos:** son agentes multicelulares muy diferenciados.

La respuesta inflamatoria consecuente de la infección presenta un espectro amplio:

1. **Inflamación supurativa o a polimorfonucleares:** es característica de la inflamación aguda, la infiltración por PMN da pus y el tamaño puede ser desde pequeños microabscesos formados en múltiples órganos en el curso de una septicemia bacteriana hasta la afectación difusa de

lóbulos pulmonares en infecciones neumocócicas y el grado de destrucción de las lesiones depende de la localización del agente causal y del microorganismo causal.

2. **Inflamación mononuclear:** infiltrado intersticial difuso predominantemente mononuclear, el tipo de célula depende de la respuesta del huésped al microorganismo.
3. **Inflamación granulomatosa:** Tiene lugar cuando se forman los granulomas que son acúmulos de macrófagos alterados, en ocasiones alrededor de un foco necrótico central, o se funden y forma células gigantes.
4. **Inflamación citopática-citoproliferativa;** característica de las infecciones por virus en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped.
5. **Inflamación necrotizante:** aquellos microorganismos que segregan toxinas muy potentes pueden producir una lesión tisular tan rápida y grave que la muerte celular sea el rasgo predominante. Hay escasas células inflamatorias, necrosis isquémica con pérdida de la basófila nuclear y conservación del contorno celular
6. **Inflamación crónica y cicatrización:** la vía común de muchas infecciones es la inflamación crónica, donde existe infiltrado inflamatorio mononuclear y la cual puede dar lugar a una curación total o a una extensa cicatrización, con fibrosis y retracción.

GLOSARIO

- **Polipnea:** incremento de la profundidad y de la frecuencia de la respiración.
- **Leucopenia:** Disminución del número de leucocitos en la sangre, por debajo de 4 000 por milímetro cúbico.
- **Septicemia:** Es la presencia de bacterias en la sangre (bacteriemia) que a menudo ocurre con infecciones graves. Esta afección, también conocida como sepsis, es una infección grave y potencialmente mortal que empeora de forma muy rápida.
- **Isquemia:** Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.
- **Histoquímica:** Estudio de la composición química de células y tejidos y de las reacciones químicas que se desarrollan en ellos con ayuda de colorantes específicos.

5. TRASTORNOS INMUNITARIOS

INTRODUCCIÓN

Los trastornos inmunitarios son toda afección del sistema inmune del cuerpo, partiendo de esta base, debemos considerar todas las características propias del mismo, las cuales al ser muy específicas y a la vez numerosas, es de vital importancia por parte del personal de salud conocer cada uno de sus componentes y su mecanismo de acción logrando así un mejor diagnóstico de este tipo de patologías y por consiguiente, adoptar una conducta terapéutica adecuada.

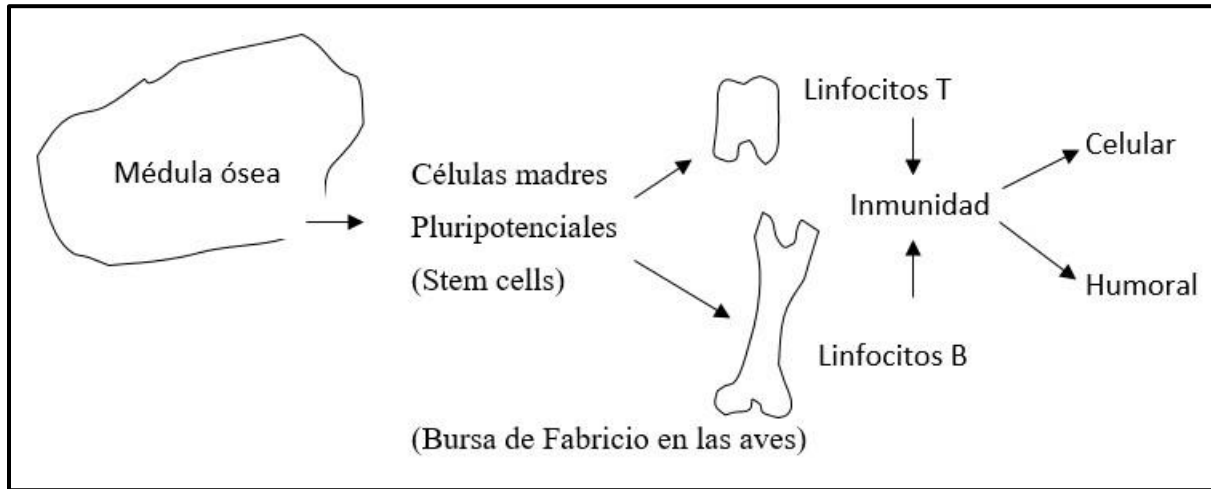
En este capítulo se explicarán conceptos básicos inmunológicos, tales como las células que conforman este sistema y la función de las mismas que nos ayudará a poder entender mejor la dinámica de la respuesta inmune justificando la aparición de la respuesta primaria y secundaria, la importancia de los mecanismos de la autolorencia los cuales son necesarios para la vida, y que cuando falla este sistema nos da como resultados las enfermedades autoinmunes las cuales podemos clasificarlas en organoespecíficas y organoinespecíficas así como estados patológicos tales como los fenómenos de hipersensibilidad causantes de daño tisular y sus diversos tipos con sus consideraciones respectivas. Por otra parte, consideramos necesario hacer hincapié en la amiloidosis, como un grupo de enfermedades potencialmente mortal. Otro de los estados patológicos que es de suma importancia, son las inmunodeficiencias las cuales agrupan un conjunto de enfermedades en ocasiones graves, provocadas por defectos de componentes del sistema inmune, uno de los ejemplos más conocidos es el VIH/SIDA, aunque las causas más comunes las encontramos en el medio natural y social.

I. DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE. HIPERSENSIBILIDAD INFLAMACIÓN MEDIADA POR LOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE

DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE

Órganos linfoides centrales, primarios o generadores.

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



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

Las respuestas inmunitarias celulares y humorales se producen en los órganos y los tejidos linfoides secundarios o periféricos.

Órganos linfoides periféricos o secundarios.

Una vez que han madurado los linfocitos, migran hacia los órganos periféricos, que son el sitio anatómico donde se inicia y desarrolla la respuesta de los linfocitos a los inmunógenos.

¿Quién no ha tenido una adenopatía ante determinada infección?

- a) **Órganos linfoides secundarios constitutivos:** Los ganglios linfáticos y el bazo, donde se inician las respuestas inmunes, llamada Respuesta Primaria. En ellas se encuentran áreas pobladas por linfocitos que maduraron en el timo (T) y áreas pobladas por linfocitos B.

Órgano Linfoide Secundario	Zona Linfocitos T (principalmente CD4+)	Zona Linfocitos B
Ganglio Linfático	Corteza parafolicular	Folículos linfoides primarios y secundarios.
Bazo	Vaina linfoide periarteriolar	Folículos y centros germinales.

En estos órganos se encuentran además gran número de células dendríticas importantes en la cooperación celular.

La diferencia fisiológica fundamental está dada en que el bazo es el lugar principal de la respuesta de los inmunógenos procedentes de la sangre y los ganglios linfáticos de la linfa.

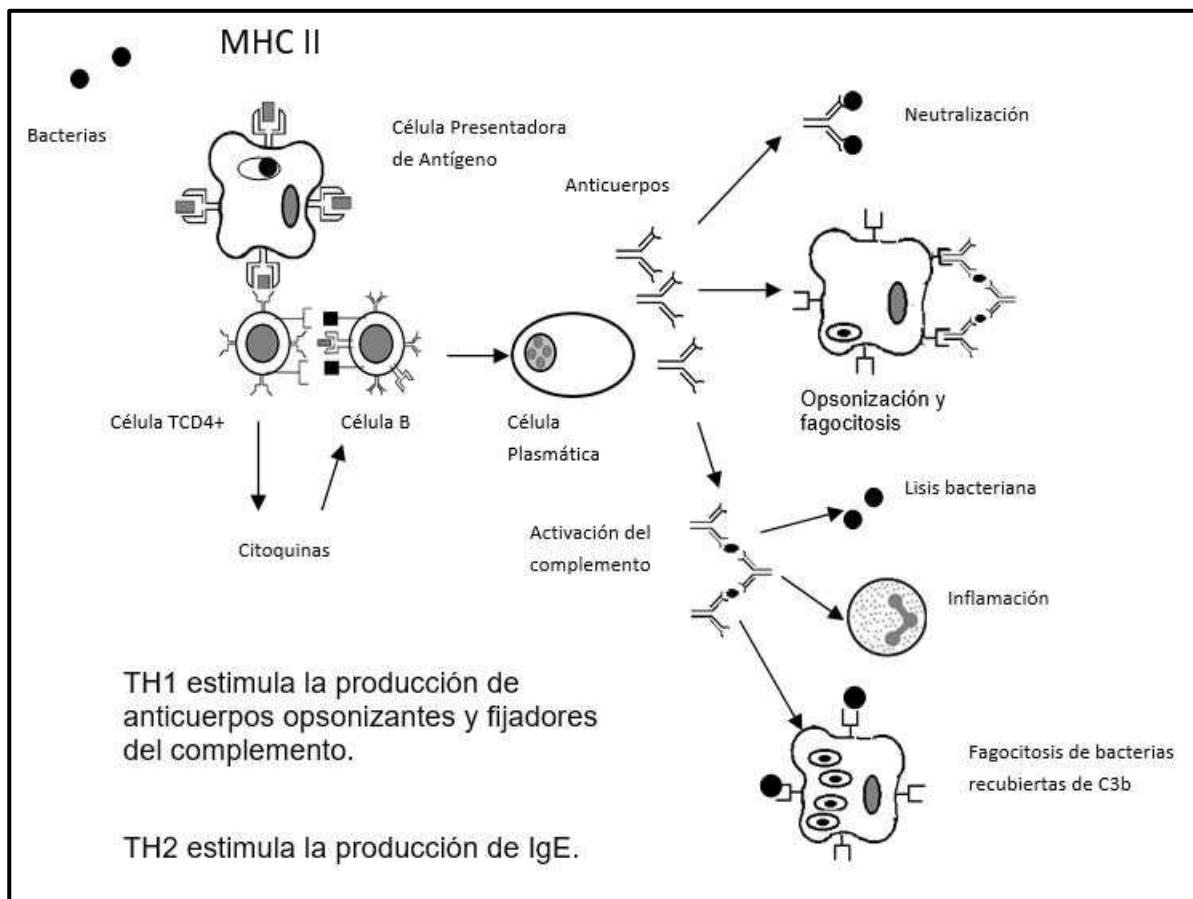
- b) **Otros tejidos linfoides periféricos,** importantes en la generación de la respuesta secundaria, son el sistema inmunitario de mucosas (Placas de Peyer, Anillo de Waldeyer) y el cutáneo (Dermis y Epidermis).

Células del sistema inmunitario. Cooperación celular.

Clase	Funciones
Linfocito B	Anticuerpos
Linfocito Th (CD4+) (Fig. No 3)	Crecimiento y diferenciación de células B. Activación Macrófagos.
Linfocito Tc (CD8+)	Lisis de células infectadas, o tumorales,

	rechazo de injertos. Activación macrófagos.
Citocidas naturales NK	Lisis de células infectadas, tumorales. ADCC
Células dendríticas (Fig. No 3)	Principales células presentadoras de antígeno.

¿Estas células funcionan de manera aislada?



Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) I y II son vitales para el reconocimiento del inmunógeno, comportándose como verdaderas huellas dactilares de la célula que nos dan la individualidad. La función fisiológica fundamental de las moléculas de histocompatibilidad de la superficie celular consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas. Las de clase I se encuentran sobre

todas las células nucleadas y las de clase II fundamentalmente sobre células que participan en la presentación antigénica.

Las moléculas de superficie CD4 y CD8 permiten dividir las células T en cooperadoras o citotóxicas. A su vez la población de células T cooperadoras, puede subdividirse en Th1 y Th2. La subpoblación Th1 sintetiza y secreta IL-2 e Interferón gamma (IFNg), y participan activamente en la activación de la fagocitosis y la inducción de anticuerpos opsonizantes y fijadores del complemento. La Th2, sintetiza y secreta IL-4 e IL-5, e induce, mediante mecanismos de cooperación celular, la síntesis de otras inmunoglobulinas, como la IgE importante en los fenómenos de hipersensibilidad inmediata.

A diferencia de estos linfocitos se encuentran otros de mayor tamaño, denominados citocidas naturales, natural killer (NK), o células nulas, al no poseer receptores ni del tipo de las células T, ni inmunoglobulinas sobre su superficie, como las células B. Participan activamente en la defensa inespecífica destruyendo células tumorales o afectadas por virus sin necesidad de sensibilización previa, reconociendo la ausencia de péptidos propios, así como mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) ya que poseen receptores para el fragmento Fc de la IgG. Secretan además IFNg favoreciendo la diferenciación de las células T.

Aunque los linfocitos T y B son las células que reconocen y responden a los inmunógenos, en las fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune participan otras células no linfoides, llamadas células accesorias, imprescindibles para una adecuada activación celular. Entre estas tenemos las células dendríticas interdigitantes, ubicadas en el intersticio de los órganos, denominadas de Langerhans en la piel, importantes en la cooperación celular con los linfocitos T, y las células dendríticas foliculares, en los centros germinales de los folículos linfoides. Los fagocitos mononucleares; monocitos y macrófagos, además del importante papel en los mecanismos inespecíficos de defensa, son células que participan también en la cooperación celular, como veremos luego, y efectoras de la inmunidad tanto celular, en los fenómenos de hipersensibilidad retardada, como humoral mediante el mecanismo de la opsonofagocitosis.

Los linfocitos T específicos para un inmunógeno, no lo reconocen en su forma libre, ni soluble, sino como péptidos unidos de forma no covalente a productos génicos del CMH, es decir los inmunógenos son procesados por las células presentadoras de antígeno (CPA), como es el caso

de los macrófagos y las células dendríticas, y presentadas en el contexto de CMH II a los linfocitos T cooperadores CD4+ que lo reconocen mediante el complejo receptor de células T.

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

Estas interacciones celulares activan los linfocitos T, que en el caso de los cooperadores para la inmunidad humoral, requiere una nueva cooperación entre el Linfocito B y el T activado. En este caso además de los procesos descritos, se añade la interacción entre el CD40 del linfocito B y su ligando sobre las células T CD4+ que lleva a la completa diferenciación de las células B y su transformación en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Para el linfocito B, las inmunoglobulinas de superficie constituyen el receptor del inmunógeno.

Los Linfocitos T CD8+ participan en la fase efectora de la respuesta inmune mediante el reconocimiento de péptidos extraños en el contexto de CMH I.

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

Son producidas por varios tipos celulares.

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

Respuesta inmune primaria y secundaria. Definición. Categorías.

- **Respuesta primaria:** Eventos que suceden cuando un inmunógeno se pone en contacto por primera vez con el sistema inmune de un individuo.
- **Respuesta Secundaria:** Se produce cuando el sistema inmune del individuo se pone nuevamente en contacto con el inmunógeno que previamente había inducido una respuesta inmune.

Diferencias entre la respuesta primaria y secundaria:

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

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

Intensidad es el máximo de la respuesta inducida.

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

Memoria evidenciada por la respuesta modificada cualitativamente ante una posterior puesta en contacto con el mismo inmunógeno.

La respuesta primaria está presente en todos los inmunógenos, la secundaria sólo es inducida por inmunógenos proteicos.

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

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

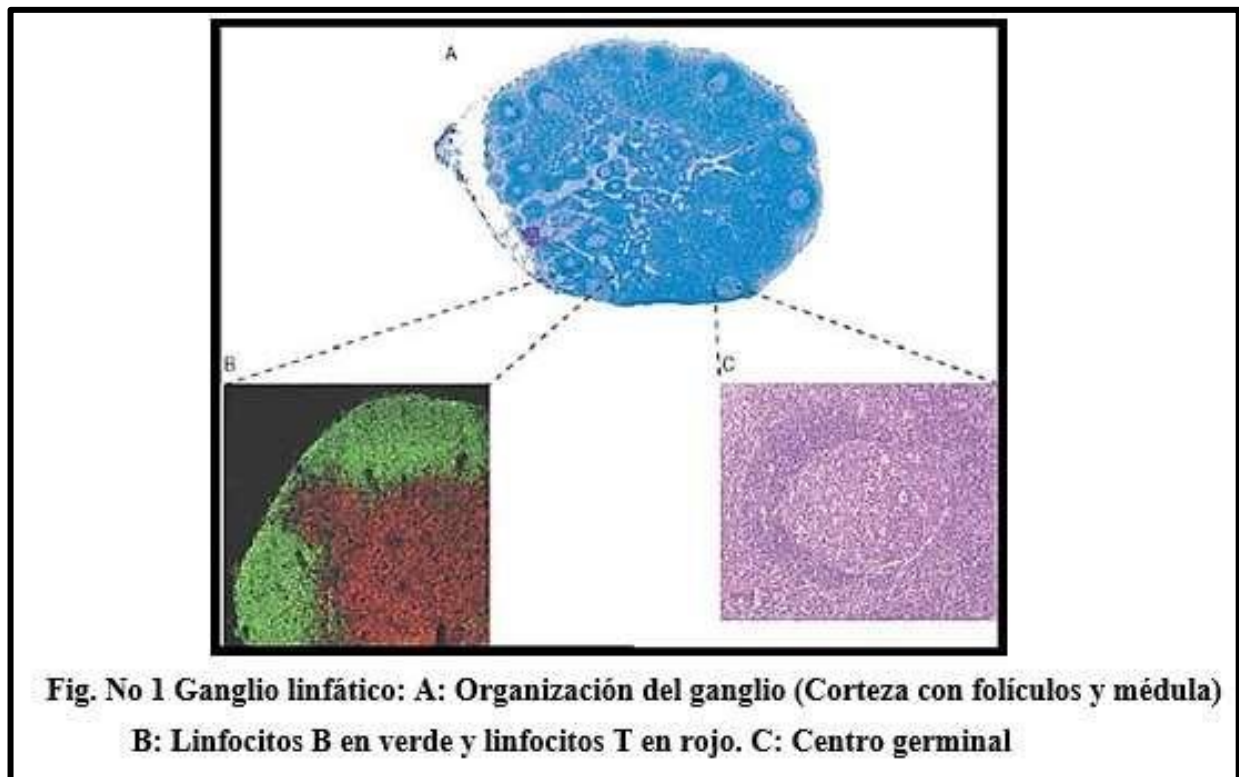
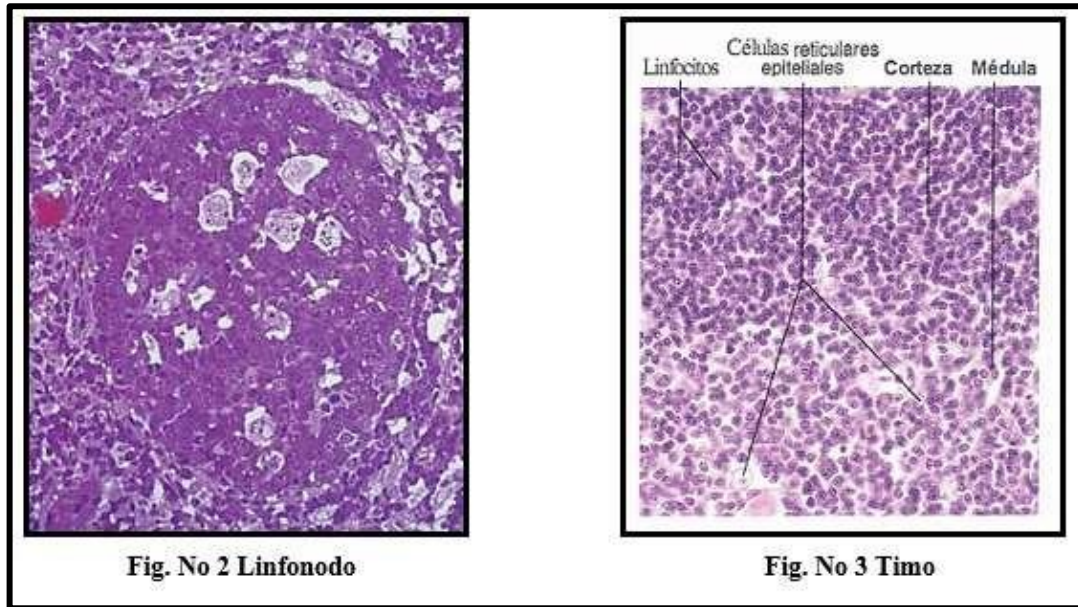


Fig. No 1 Ganglio linfático: A: Organización del ganglio (Corteza con folículos y médula)

B: Linfocitos B en verde y linfocitos T en rojo. C: Centro germinal



HIPERSENSIBILIDAD. INFLAMACIÓN MEDIADA POR LOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE.

Hipersensibilidad. Definición.

Se ha visto al sistema inmune en la defensa contra microorganismos, sin embargo en ocasiones puede producir daño.

Hipersensibilidad: fenómeno mediante el cual el sistema inmune de un individuo responde ante una sustancia extraña provocando lesiones hícticas, que pueden ser de variada magnitud y gravedad. Esta forma de respuesta tiene también la característica de poseer memoria y especificidad inmunológica. La hipersensibilidad tiene carácter inmune, atendiendo a esto, se requiere de un proceso inicial primario de sensibilización, al llegar nuevamente este inmunógeno se presenta el fenómeno de hipersensibilidad tal y como se describe en la respuesta secundaria de la dinámica de la respuesta inmune.

Tipos de inflamación mediadas por la respuesta inmune.

Con participación de anticuerpos de la clase IgE: (Hipersensibilidad anafiláctica)

Característica de las reacciones alérgicas, como los asmáticos, etc. Se caracterizan por:

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

Mediadores preformados o primarios:

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

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

- Mediadores lipídicos: Leucotrienos C4, D4 y E4, producen broncoconstricción prolongada. Prostaglandinas PGD2, Factor activador de las plaquetas PAF.
- Citocinas: FNT, interleuquinas y quimioquinas, responsables de la reacción de fase tardía que ocurre entre 2 – 8 horas de la exposición al alérgeno, con infiltrados inflamatorios

ricos en eosinófilos, además de neutrófilos, basófilos, monocitos y TCD4+. Las células atraídas al foco inflamatorio amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria.

Este tipo de hipersensibilidad puede ser **local** como en el **Asma bronquial**, en la cual ocurre vasoconstricción de la musculatura lisa que disminuye la luz bronquial y además vasodilatación capilar que causa edema de la mucosa, incremento en la secreción de glándulas nasales y bronquiales y se producen tapones mucosos que contribuyen a ocluir la luz bronquial, además hay hipertrofia de la musculatura lisa, hiperplasia de glándulas mucosas, infiltrado inflamatorio a eosinófilos y linfocitos, así como edema de la pared bronquial. En la luz bronquial hay espirales de Curschmann, cristales de Charcot Leyden y eosinófilos. (Fig. No 4, 5, 6 y 7)

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

¿Es peligrosa una primera inyección de penicilina?

Siempre hay que ser cuidadoso, pero atendiendo a la dinámica de la respuesta inmune, las primeras exposiciones serían la sensibilizante y la desencadenante del cuadro las ulteriores, sin definirse claramente las dosis necesarias para alcanzar una sensibilización, de ahí que la penicilina siempre haya que ponerla bajo vigilancia médica.

¿Por qué en el desarrollo ontogénico del sistema inmune apareció la IgE?

Como mecanismo de defensa frente a helmintos, mediante el incremento del peristaltismo y el reclutamiento de eosinófilos que los destruyen con el contenido de sus gránulos citoplasmáticos.

Con participación de anticuerpos de clase IgM e IgG dirigidos contra antígenos en las células: (Hipersensibilidad citotóxica)

Hay otros mecanismos que provocan inflamación en los cuales participan efectores humorales de la respuesta inmune que no es la IgE.

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

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

- **Lisis mediada por anticuerpos y complemento:**

- Anticuerpos (IgM o IgG) reaccionan con el antígeno en la superficie celular, causando la activación del sistema del complemento, formándose el complejo de ataque de membrana que perfora la bicapa lipídica.
- Los anticuerpos y fragmentos derivados de la activación del complemento, como C3b, opsonizan las células y la hacen susceptible a la fagocitosis.
- Debe tenerse en cuenta además el reclutamiento y la activación de células inflamatorias, dado por fragmentos derivados del complemento, como C5a y producción de citocinas inflamatorias.

- **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):**

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

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

- **Disfunción celular mediada por anticuerpos:**

En algunos casos los anticuerpos dirigidos contra los receptores de superficie alteran la regulación funcional sin provocar lesión celular, ni inflamación, al menos en los primeros estadios.

Ejemplos: Enfermedad de Graves Basedow contra el receptor de la TSH provocando hipertiroidismo, la Diabetes Mellitus insulinoresistente por anticuerpos contra el receptor de la insulina.

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

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

Con participación de anticuerpos IgG que se unen a antígenos solubles en la circulación: (Hipersensibilidad mediada por Inmunocomplejos)

¿Ante una mordida de serpiente cuál es el tratamiento? ¿Cómo se obtienen los antisueros? ¿Que pudiera suceder si es necesario emplear en ulteriores ocasiones el mismo suero antiofídico? Estamos ante un ejemplo de **enfermedad del suero**. También puede ser observada en otras enfermedades como la glomerulonefritis aguda postestreptocócica y el dengue.

Inmunopatogenia:

- Producción de anticuerpos IgG específicos, siguiendo los mecanismos descritos en la dinámica de la respuesta inmune.
- Formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación, pequeños y medianos en ligero exceso de antígeno.
- Depósito de los inmunocomplejos en los tejidos. Sitios de ultrafiltración y presión hidrostática elevada, como los glomérulos renales, articulación, plexo coroideo.
- Inicio de la reacción inflamatoria.
 - Activación del Complemento: Producción de opsonina C3b, de factores quimiotácticos de granulocitos y monocitos, generación de anafilotoxinas C3a y C5a que aumentan la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso, formación del complejo de ataque de membrana (C5-9).

- Activación de neutrófilos y macrófagos a través de receptores Fc; Se produce la fagocitosis de los complejos con generación de sustancias proinflamatorias (Prostaglandinas), péptidos vasodilatadores, sustancias quimiotácticas que aumentan el reclutamiento celular y producción de enzimas lisosómicas entre otros.
- Agregación plaquetaria y activación del factor Hageman facilitando la formación de microtrombos.
- **Lesión tisular:** La lesión recibe el nombre de vasculitis (glomerulonefritis, artritis etc.) aguda necrotizante con depósitos fibrinoides e intenso infiltrado celular, principalmente neutrófilos.
Este tipo de hipersensibilidad no sólo puede ser generalizada o sistémica, sino también local.

Enfermedad local por inmunocomplejos (Reacción de Arthus):

Vasculitis aguda en individuos hiperinmunizados con exceso de anticuerpos y precipitación local. Ej. Refuerzos de vacunas.

Con participación de linfocitos T activados: (Hipersensibilidad mediada por células o retardada)

Este tipo de hipersensibilidad es producida por los linfocitos T específicamente sensibilizados y comprende las reacciones de hipersensibilidad retardada iniciadas por las células TCD4+ y la citotoxicidad directa mediada por las células TCD8+.

Mecanismos de lesión:

- **Hipersensibilidad retardada:** El ejemplo clásico es la prueba de Mantoux, producida por la inyección intracutánea de tuberculina, en una persona ya sensibilizada (de nuevo respuesta secundaria), se puede observar induración con una intensidad máxima entre 24 y 72 horas. Este mecanismo es el principal patrón de respuesta inmunitaria frente a diferentes microorganismos intracelulares como el Mycobacterium tuberculosis y también en la dermatitis por contacto. Se estimulan linfocitos T CD4+ de la subpoblación Th1, que producen IL-2 con efecto autocrino y paracrino, IFN γ activador de los

macrófagos, que se agregan y transforman morfológicamente, generando un patrón de inflamación granulomatosa. Los macrófagos secretan diversos factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno y puede producirse fibrosis y lesión funcional. Se producen además diversas citocinas inductoras de inflamación.

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

1. **Clasificaciones más utilizadas para estos fenómenos.**

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

- Inmediatas: Antes de transcurridas 24 horas de la exposición.
- Retardadas: Después de 24 horas del contacto desencadenante.

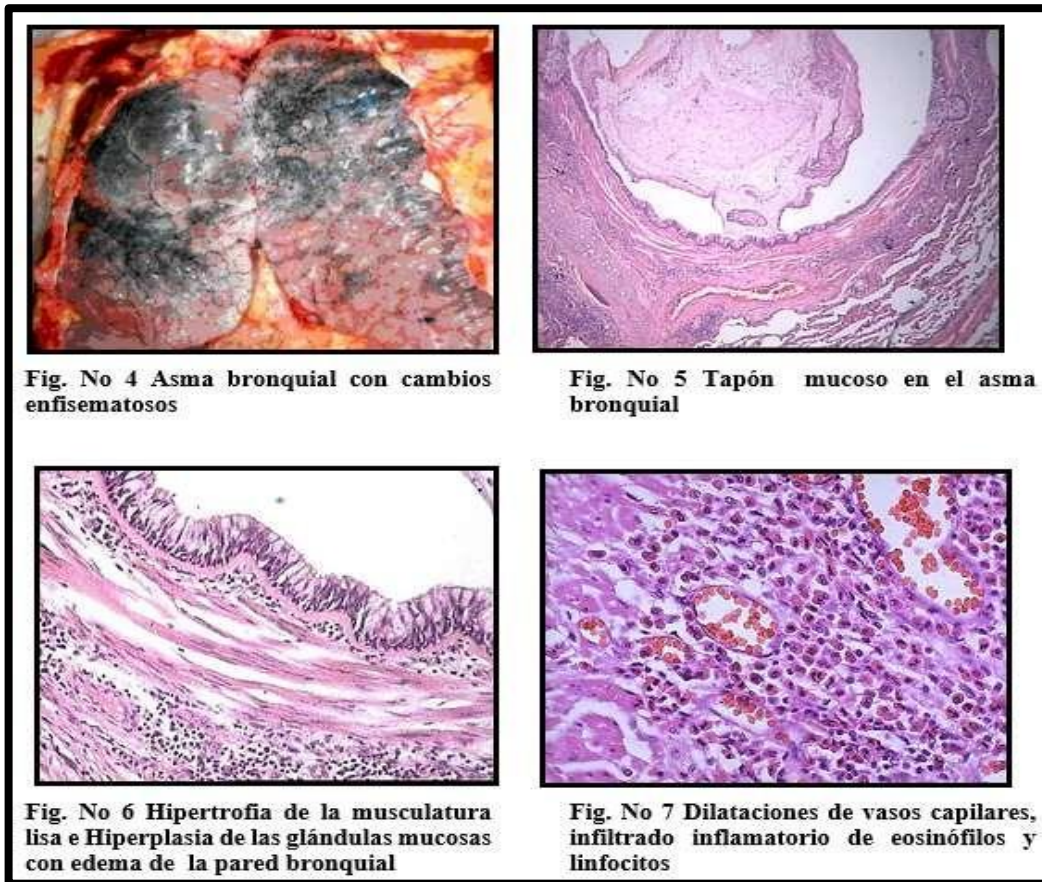
De acuerdo con los efectores:

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

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

- Hipersensibilidad tipo I “Anafiláctica”
- Hipersensibilidad tipo II “Citotóxica”
- Hipersensibilidad tipo III “Mediada por Inmunocomplejos”
- Hipersensibilidad tipo IV “Mediada por células o Retardada”

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



II. AUTOINMUNIDAD Y AMILOIDOSIS.

TOLERANCIA

CONCEPTO.- La Tolerancia Inmunitaria es un estado en el que la persona es incapaz de desarrollar una respuesta inmune adecuada ante un antígeno específico.

La autotolerancia es la ausencia de respuesta frente a los antígenos del propio individuo. Esto es lo que nos permite VIVIR, evitando la autoagresión del Sistema Inmune.

CLASIFICACIÓN: TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA, DE CÉLULAS T Y B, TOLERANCIA ORAL

Según el sitio anatómico donde ocurre: Tolerancia central y periférica.

Según las células que adquieren la Tolerancia: Tolerancia de células T y B.

TOLERANCIA CENTRAL:

Consiste en la deleción clonal de los linfocitos T y B autorreactivos durante su maduración en los órganos linfoides centrales.

- **Células T:** En el proceso de maduración de los linfocitos T en el Timo, éstos pasan por un proceso de selección positiva, en el que vivirán aquellos que reconocen el CMH propio, quedando eliminados aquellos que **NO** lo reconocen, es decir por ausencia de Selección Positiva. Por otra parte las células T en desarrollo que expresan receptores de alta afinidad para los autoantígenos sufren un proceso de Selección Negativa. El mecanismo involucrado es la muerte clonal por apoptosis.
- **Células B:** Cuando una célula B en desarrollo encuentra un antígeno con determinada naturaleza y concentración en la médula ósea, como es el caso de antígenos multivalentes de membrana, sufrirá un proceso de muerte por apoptosis. Cuando las concentraciones son muy bajas puede producirse anergia funcional.

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

TOLERANCIA PERIFÉRICA:

Células T:

a) Muerte clonal inducida por la activación.

Muy importante para evitar la activación incontrolada de las células T durante la Respuesta Inmune. Ocurre mediante apoptosis mediada por el sistema Fas – Fas ligando.

b) Anergia clonal.

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

c) Supresión por células T.

Existen subpoblaciones de células T con capacidad supresora.

Células B:

a) Anergia clonal.

Cuando la célula B encuentra un antígeno en ausencia de células T colaboradoras, lo que impide su completa diferenciación, de forma similar a como sucede con la célula T.

b) Exclusión folicular.

Cuando las células B maduras no pueden completar su diferenciación al ser excluidas de los centros germinales.

TOLERANCIA ORAL:

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

1. Enfermedad autoinmune y fenómeno autoinmune.

Ante todo debemos tener claro que en ocasiones se producen autoanticuerpos, frecuentes en personas sanas de edad avanzada. Además cuando se producen lesiones hísticas se forman autoanticuerpos inocuos y pasajeros que podrían desempeñar un papel fisiológico para eliminar detritus celulares. Ej. En el infarto agudo de miocardio se producen anticuerpos contra células del miocardio. Estamos hablando de fenómeno autoinmune.

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

2. Mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes.

A. Factores inmunitarios:

Fracaso de la Tolerancia Periférica:

- Ruptura de la anergia de las células T.

Cuando las CPA aumentan la expresión de moléculas coestimuladoras como puede producirse tras una infección con inflamación local. Se recupera así la segunda señal de activación.

- Fracaso de la muerte celular inducida por activación.

Por defecto en la vía apoptótica que lleva normalmente a la muerte de las células T potencialmente autorreactivas.

- Pérdida de la supresión mediada por células T.

Pérdida de células T con capacidad supresora. No demostrada en el hombre.

- Simulación molecular.

Algunos inmunógenos de agentes infecciosos tienen epitopos idénticos a algunos componentes del organismo. Ej. Estreptococo β hemolítico y glicoproteínas cardíacas. Responsable por reacción cruzada de la Fiebre Reumática.

- Activación linfocitaria policlonal.

Activación no específica del antígeno. El LPS bacteriano (endotoxina) es un potente activador linfocitario de células B.

- Liberación de antígenos secuestrados.

Es decir autoantígenos que no se ponen normalmente en contacto con las células del sistema inmune durante su desarrollo; como sucede con antígenos oculares y testiculares, lo que puede explicar la uveítis postraumática y la orquitis posvasectomía.

- Exposición de determinantes propios crípticos.

Se refiere a determinantes antigénicos secuestrados o escondidos molecularmente, no siendo por tanto epitopos dominantes.

B. Factores genéticos:

Evidenciada por:

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

Ej. HLA B27 riesgo relativo del 90 % de padecer Espondilitis anquilosante.

DR3/DR4 riesgo relativo entre el 15-20 % de padecer de Diabetes insulino dependiente.

C. Factores microbianos:

Ya explicados en los anteriores Factores.

- Virus y otros microorganismos con epitopos capaces de establecer reacciones cruzadas con autoantígenos.

- La inflamación secundaria a las infecciones bacterianas puede llevar a la activación de moléculas coestimuladoras de las CPA, facilitando la pérdida de la anergia de las células T.
- Superantígenos que pueden activar a células linfoides autorreactivas.

D. Otros factores:

- Alteraciones anatómicas en los tejidos. Como ya señalamos, la inflamación, lesión isquémica, traumatismos, pueden exponer antígenos secuestrados (Ej. proteínas intraoculares, esperma) o llevar a la producción de neoantígenos.
- Influencias hormonales. Dada entre otras cosas por el carácter inmunopotenciador de las hormonas femeninas. Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres, como sucede con el LES que es 10 veces más frecuente.

MECANISMOS DE DAÑO TISULAR

Los mecanismos de daño tisular responden a fenómenos de Hipersensibilidad, por ejemplo en la Diabetes Mellitus insulino dependiente las células beta de los islotes de Langerhans son destruidas por Hipersensibilidad retardada y tipo II citotóxica, en el Lupus Eritematoso Sistémico son características las lesiones por inmunocomplejos circulantes (Hipersensibilidad tipo III). La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es producida por un fenómeno de Hipersensibilidad tipo II citotóxica, mediada por autoanticuerpos contra autoantígenos eritrocitarios.

III. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-ESPECÍFICAS

Los trastornos autoinmunitarios forman un espectro en uno de cuyos extremos se encuentran cuadros en que los autoanticuerpos van dirigidos contra un solo órgano o tejido, lo que se traduce en una lesión hística localizada (Ej. Tiroiditis de Hashimoto), son las enfermedades autoinmunes organoespecíficas, en el otro extremo las enfermedades autoinmunes

organoespecíficas, como el Lupus Eritematoso Sistémico con una gran cantidad de autoanticuerpos.

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

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-ESPECÍFICAS:

TIROIDITIS DE HASHIMOTO.

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

Microscópicamente hay infiltrado intenso del tiroides por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, a veces forman nódulos linfoides, con destrucción epitelial de la glándula y fibrosis que a veces sustituye el parénquima tiroideo. La tiroiditis lleva finalmente al hipotiroidismo.

(Fig. No 8 y 9)

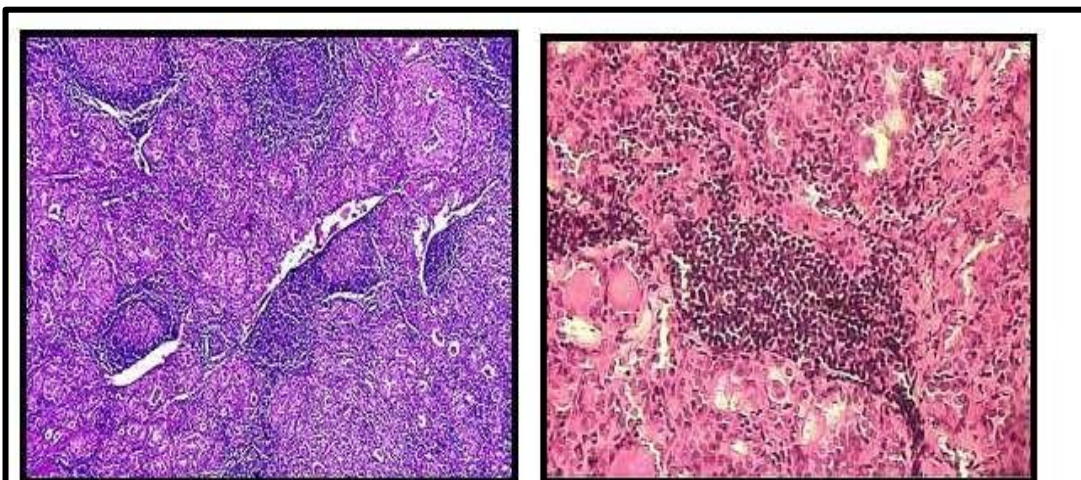


Fig. No 8. Tiroiditis de Hashimoto. Infiltrado inflamatorio crónico, folículos de linfoides, folículos atróficos y fibrosis atróficos

Fig. No 9. Tiroiditis de Hashimoto. Infiltrado inflamatorio crónico, células Hurthle's que rodean los folículos

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

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ÓRGANO-INESPECÍFICAS:

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

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

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

A. Factores genéticos:

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

B. Factores no genéticos o ambientales:

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

Mecanismos de daño tisular:

- Mediada por T CD4+ autorreactivas que inducen la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos.
- La mayor parte de las lesiones viscerales se debe a inmunocomplejos (Hipersensibilidad tipo III) lo que explica las lesiones en glomérulos renales, articulaciones y piel.

- Los autoanticuerpos antieritrocitos, leucocitos y plaquetas, ejercen sus efectos a través de un mecanismo de Hipersensibilidad tipo II.

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

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

Los principales órganos o estructuras afectadas son las siguientes:

1. **Piel:** Lesión en alas de mariposas en puente de nariz y regiones malares (eritemato-máculo papulosas). Micro hay inflamación y degeneración fibrinoide en la pared vascular. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunoglobulinas y complemento en la membrana basal epidérmica y en las zonas de depósito fibrinoide (tanto en la piel dañada como en la sana). (Fig. No. 17)
2. **Vasos sanguíneos:** Existe una vasculitis necrotizante aguda que afecta las pequeñas arterias y arteriolas con presencia de depósitos fibrinoides en la pared vascular.
3. **Riñones:** Es el órgano más afectado, pudiendo presentar diversos tipos de glomerulonefritis (nefritis lúpica). Las lesiones glomerulares son ocasionadas por el depósito de complejos DNA-anti DNA a nivel del glomérulo. Cuando estos depósitos aparecen a nivel subendotelial se produce un engrosamiento de la pared de los capilares glomerulares conocida como lesión en asa de alambre, todos estos depósitos son de Inmunoglobulinas y pueden ser observados a través de las técnicas de Inmnofluorescencia. (Fig. No 10, 11, 12, 13, 14, 15 Y 16)
4. **Bazo:** Hay fibrosis periarteriolar concéntrica en “tela de cebolla” de las arteria central y penicilares. (Fig. No. 18)
5. **Corazón:** se observan vegetaciones en la válvula mitral y tricuspídea generalmente de pequeño tamaño, la llamada endocarditis de Libman Sacks. Micro hay aumento de la sustancia fundamental y necrosis fibrinoide. (Fig. No. 19)
6. **Serosas:** Poliserositis. Inflamación de las membranas serosas.
7. **Articulaciones:** artritis.

8. **SNC:** vasculitis.

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

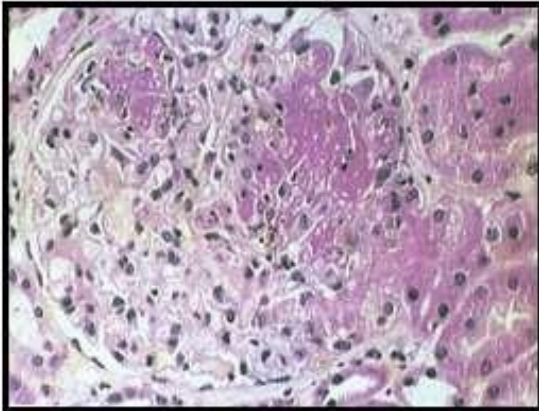


Fig. No 10. Glomerulonefritis proliferativa focal

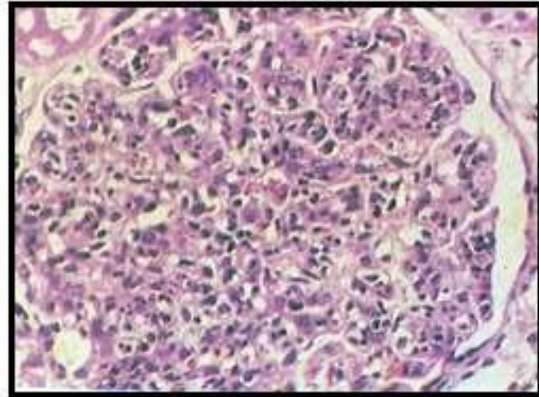


Fig. No 11. Glomerulonefritis proliferativa difusa

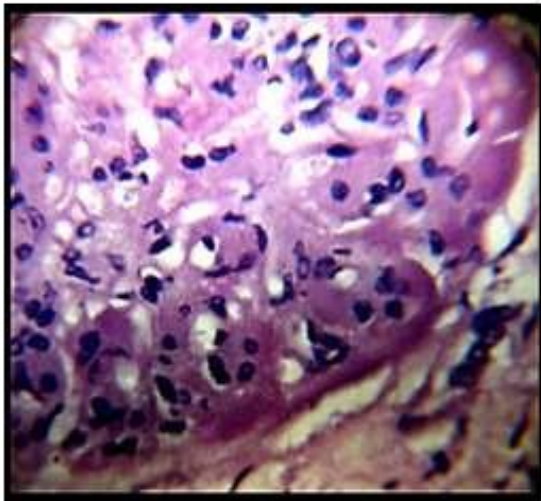


Fig. No 12. Glomerulonefritis membranosa (HE)

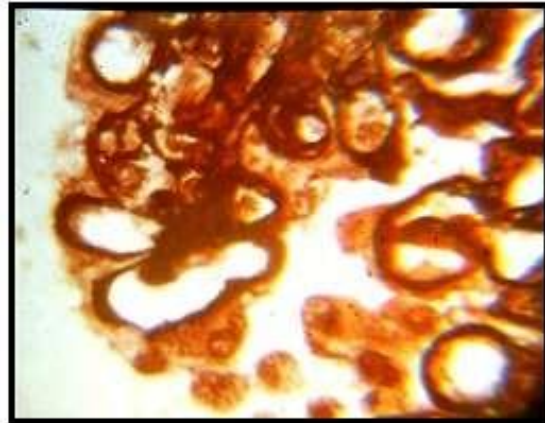


Fig. No 13. Glomerulonefritis membranosa (Plata metenaina)

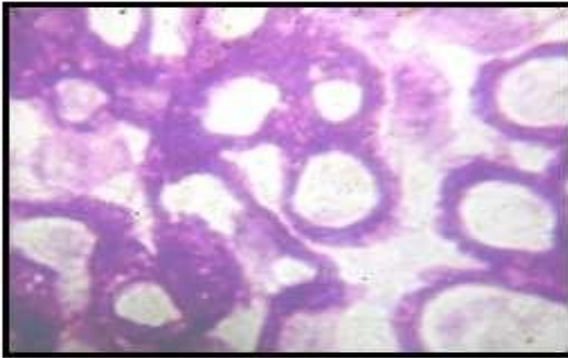


Fig. No 14. Glomerulonefritis membranosa (PAS)

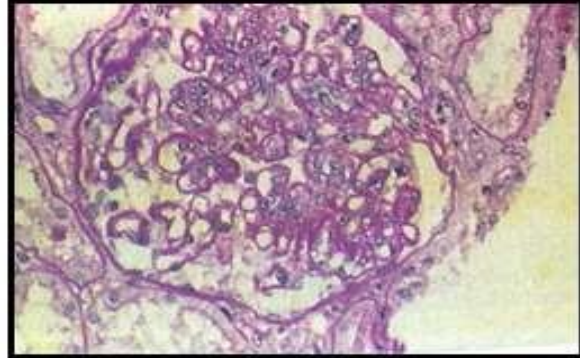


Fig. No 15. Nefritis lúpica mostrando glomérulos con numerosas lesiones en asa de alambre

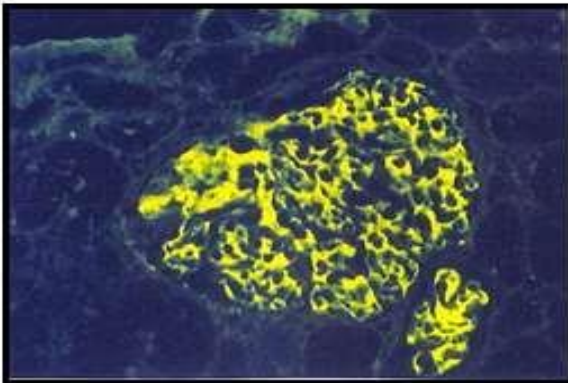


Fig. No 16. Depósitos con Inmunofluorescencia



Fig. No 17. Banda lúpica IgM positiva en la piel coloreados con anti IgG (Tipo proliferativa difusa)

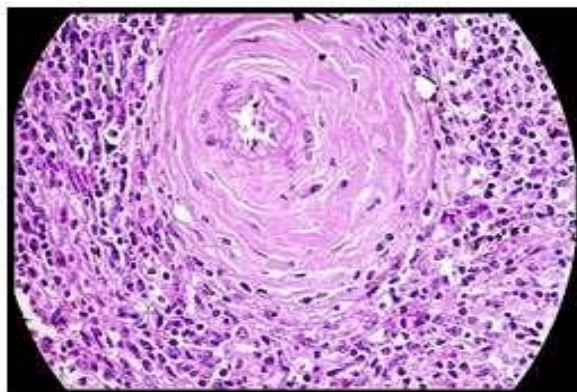


Fig. No 18. Fibrosis periarteriolar concéntrica en "tela de cebolla" de arterias penicilares en el bazo.

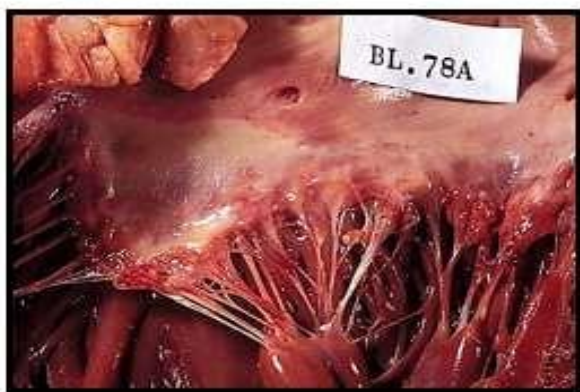


Fig. No 19. Endocarditis de Libman Sacks de la válvula mitral

AMILOIDOSIS

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

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

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

Morfología:

Riñones: Aumentados de volumen, color gris pálido, duro, ondulaciones, en casos avanzados retraídos y contraídos por estenosis vascular por depósito amiloide. Micro: depósitos glomerulares, tejidos intersticiales peritubulares y arteriales, al progresar el glomérulo puede quedar lleno de masas o cordones entrelazados de amiloide, engrosamiento hialino rosado de paredes arteriales y arteriolas, lleva a la isquemia, atrofia tubular y fibrosis. (Fig. 20, 21 y 22)

Corazón: Aumentado de volumen, duro, pequeños nódulos puntiformes rosados o grises endocárdicos que tiene el aspecto de gotas de rocío. Pueden producirse depósitos vasculares y subepicardicos. (Fig. No 23)

Bazo: Puede pasar inadvertido macro o producir esplenomegalia moderada de hasta 800gr. Se piensa que los depósitos comienzan perifoliculares y por motivos completamente desconocidos tienden a adoptar uno de estos patrones siguientes:

- a) **En sagú (tapioca):** limitado a los folículos esplénicos, depósitos en gránulos macro y micro.
- b) **Lardáceo (tocino):** zonas como mapas geográficos, respeta los folículos y hay depósito en la pulpa esplénica (senos y tejido conectivo)

Hígado: Aumentado de volumen, pálido, duro, blanco grisáceo, depósito que causa atrofia de hepatocitos porque toma el espacio de Disse y células de Kupffer. (Fig. No 24 y 25)

Otros órganos: Glándulas suprarrenales, tiroides, hipófisis, tubo digestivo desde la cavidad oral hasta el ano, vías respiratorias (laringe a bronquiolos) cerebro y nervios periféricos.

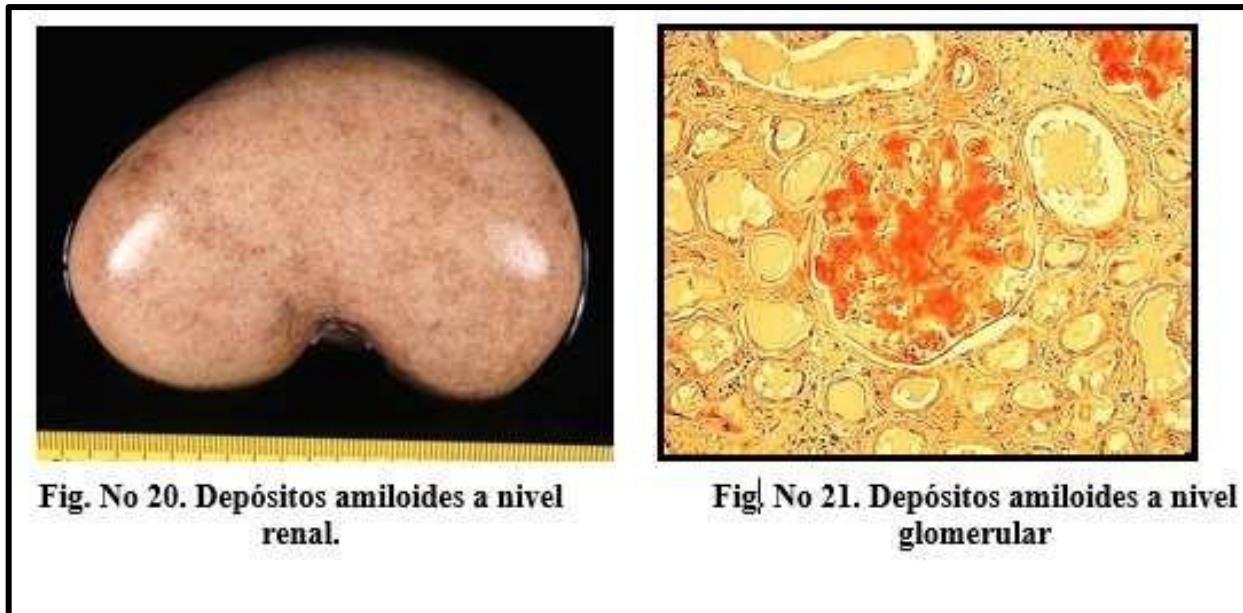


Fig. No 20. Depósitos amiloides a nivel renal.

Fig. No 21. Depósitos amiloides a nivel glomerular

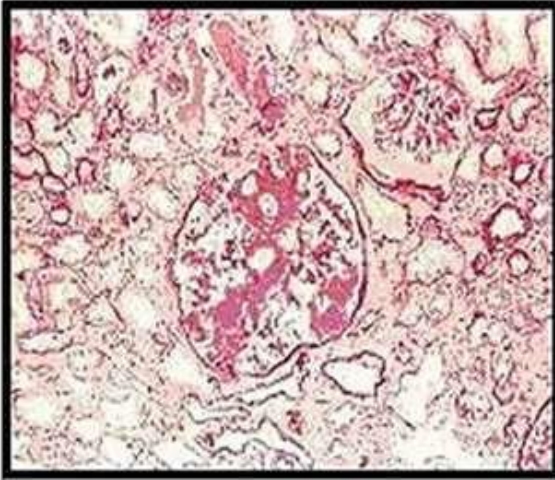


Fig. No 22. Depósitos amiloides a nivel glomerular

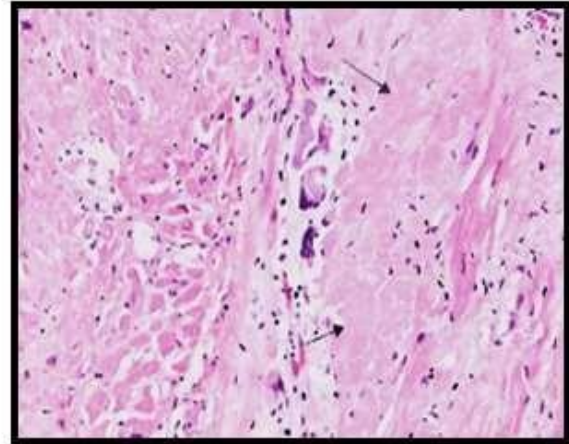


Fig. No 23. Depósitos amiloides a nivel cardíaco

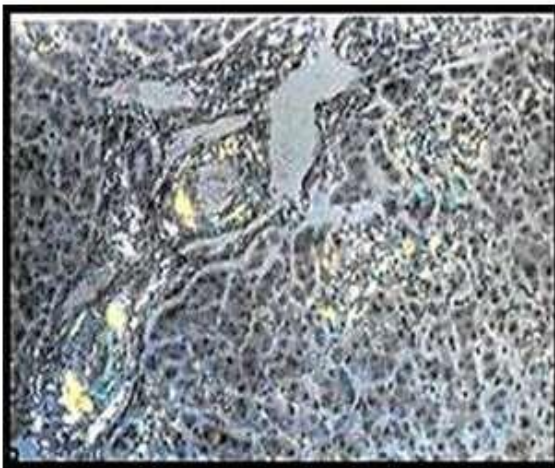


Fig. No 24. Depósitos amiloides en paredes de los vasos y sinusoides hepáticos

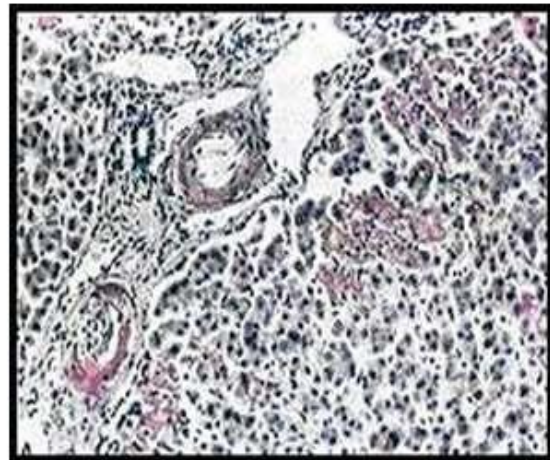


Fig. No 25. Birrefringencia en los depósitos hepáticos con luz polarizada

TRASPLANTE Y RECHAZO

1. Concepto de trasplante, donante y receptor.

Trasplante es el proceso mediante el cual se toman células, tejidos u órganos (llamados injerto) de un individuo y se colocan en otro individuo diferente.

Donante: El individuo que provee el injerto.

Receptor: El que recibe el injerto.

1. Clasificación del Trasplante.

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

Según **disparidad genética** puede ser:

- a. **Autotrasplante.** Cuando ocurre un autoinjerto, es decir el tejido trasplantado es tomado del organismo del propio sujeto receptor. Ej. trasplantes de piel en quemados.
- b. **Isotrasplante o Trasplante isogénico.** Cuando el sujeto Donante y Receptor son genéticamente idénticos Ej. gemelos monocigóticos.

2. Alotrasplante o Trasplante alogénico

Cuando ocurre un aloinjerto, es decir cuando Ej. La transfusión sanguínea, es el trasplante de células sanguíneas circulantes de un individuo a otro, cuando son incompatibles genera un intenso rechazo.

Grupos o antígenos	O	A	B	AB
Anticuerpos	Anti A Anti B	Anti B	Anti A	–

3. Bases moleculares y celulares del reconocimiento a un aloinjerto. Mecanismos efectores del rechazo.

En la clase de Dinámica de la Respuesta Inmune habíamos hablado del CMH (Complejo de histocompatibilidad mayor del hombre, también conocido como HLA (Complejo del antígeno del leucocito humano), y que su función fisiológica fundamental consiste en captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas del antígeno.

Los antígenos de histocompatibilidad son codificados fundamentalmente por genes localizados en el cromosoma 6. Los productos de los genes del CMH se clasifican en 3

grupos. Los antígenos de clase I están localizados en la superficie de todas las células nucleadas y las plaquetas y están codificados por 3 loci; HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los de clase II codificados por la región HLA-D, dividido en HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR y localizados en la superficie de las células del sistema inmune. Los de Clase III codifican proteínas con componentes del sistema del complemento.

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

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

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ participan activamente en el reconocimiento alogénico.

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

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

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

Los aloanticuerpos son formados por un mecanismo similar al que estimula a las células B a formar anticuerpos frente a proteínas extrañas. La hipersensibilidad tipo II y III serán los principales mecanismos humorales de daño tisular.

4. Tipos de Rechazo

El Rechazo del Injerto se clasifica generalmente en función de criterios histopatológicos y no en función de los mecanismos efectores inmunitarios. Basados en la experiencia del trasplante **renal**, el patrón histopatológico se denomina hiperagudo, agudo y crónico. (Fig. No 26 y 27)

Rechazo hiperagudo. (Fig. No 28)

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

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

Rechazo agudo. (Fig. No 29, 30 y 31)

Aparece en días, meses o años. Se manifiesta de dos formas:

- Vasculitis aguda del rechazo (rechazo humoral). La lesión histológica es una vasculitis necrotizante con necrosis endotelial. Mediado por mecanismos de hipersensibilidad tipo II y III. Se observa infiltrado de neutrófilos, depósitos de inmunoglobulinas, complemento, fibrina y trombosis. En la vasculitis subaguda la principal alteración tiene lugar en la íntima.

- Rechazo celular agudo. Lo más frecuente, precedido por aumento de la creatinina con signos de insuficiencia renal. Histológicamente pueden encontrarse infiltrados de células mononucleares como Linfocitos T CD4+ y CD8+, edema y hemorragias intersticiales. Como pueden observar es mediado por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV

Rechazo crónico. (Fig. No 32 y 33)

La hipersensibilidad tipo IV es la responsable de este tipo de rechazo. Se observa elevación progresiva de la creatinina y los cambios vasculares consisten en densa fibrosis de la íntima en las arterias, que provoca isquemia renal en estos trasplantes y lleva a la atrofia tubular con fibrosis intersticial y retracción del parénquima.

5. Prevención del rechazo.

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

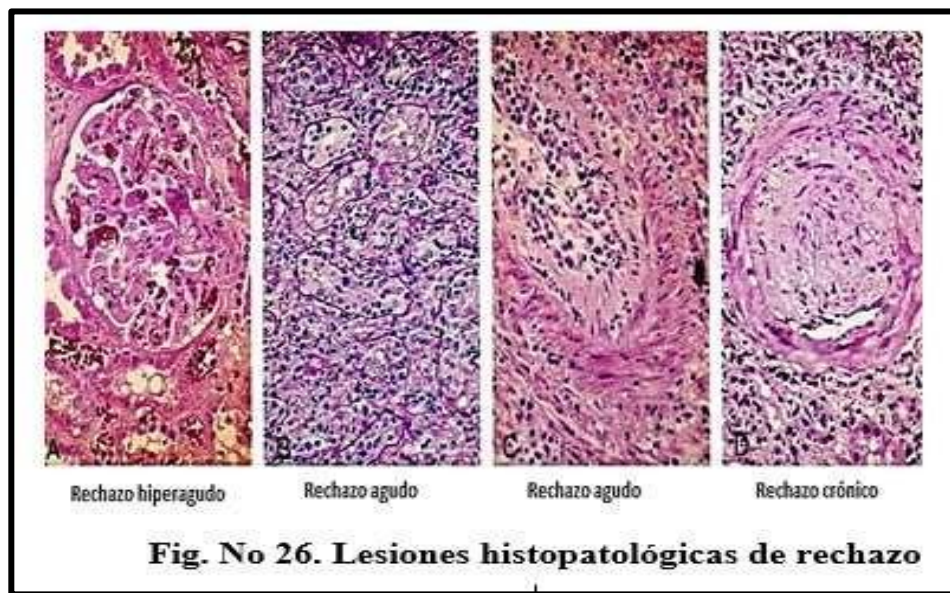
6. Trasplante de médula ósea.

Se observa en el tratamiento contra algunas neoplasias malignas, anemias aplásicas e inmunodeficiencias. En el caso de neoplasias, tales como linfomas y leucemias, además de que están inmunodeprimidos por la enfermedad de base, generalmente se le dan al Receptor radiaciones a elevadas dosis para la destrucción de la médula previa el trasplante. La Inmunodepresión marcada del sistema inmune provoca la enfermedad de “injerto contra huésped” (GVH), no es posible el rechazo por el receptor que carece de sistema inmune, en este caso son las células inmunocompetentes del donante el que agrede al receptor (“al revés”)

GVH aguda en días o semanas, las manifestaciones clínicas predominantes son las que involucran el Sistema Inmune, epitelios de la piel, hígado e intestino, por lo que aparecen infecciones por CMV, dermatitis, ictericia y diarrea sanguinolenta.

GVH crónica con extensas lesiones cutáneas, hepatopatía crónica e infecciones.

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



- a) Donante y Receptor son de la misma especie pero no están relacionados genéticamente. El trasplante renal y la transfusión sanguínea son ejemplos de alotrasplante.
- b) **Xenotrasplante o Trasplante xenogénico.** Cuando el Donante y el Receptor pertenecen a especies diferentes.

Rechazo. Concepto

Tipos de Trasplante	Presencia de Rechazo
Autotrasplante	NO
Isotrasplante	NO
Xenotrasplante	Intenso
Alotrasplante	SI

Desgraciadamente en muchas ocasiones ocurre el fenómeno del Rechazo. Se define como reacción de rechazo de injerto al conjunto de fenómenos que se observan en el Receptor y el tejido trasplantado cuando entre ellos existe disparidad genética. Es un proceso complejo en el que intervienen tanto la inmunidad de tipo celular como los anticuerpos circulantes.

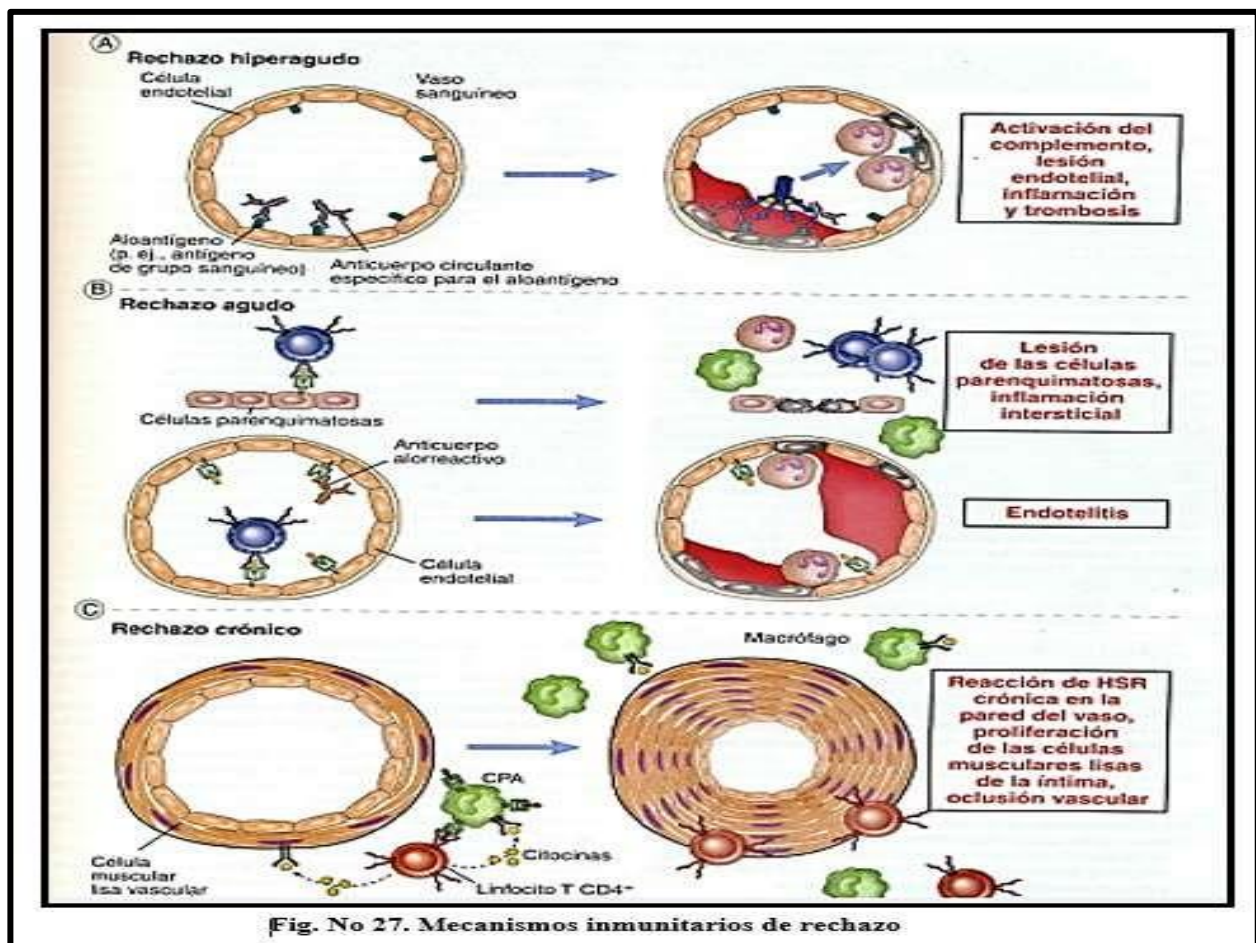




Fig. No 28. Rechazo renal hiperagudo



Fig. No 29. Rechazo renal agudo

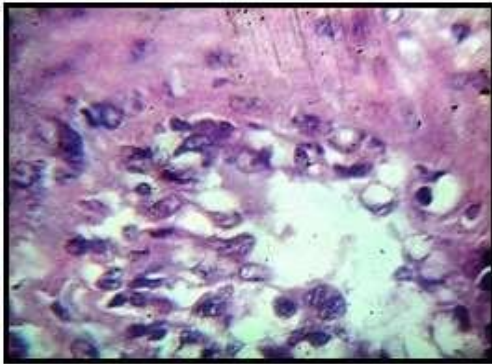


Fig. No 30. Rechazo renal agudo

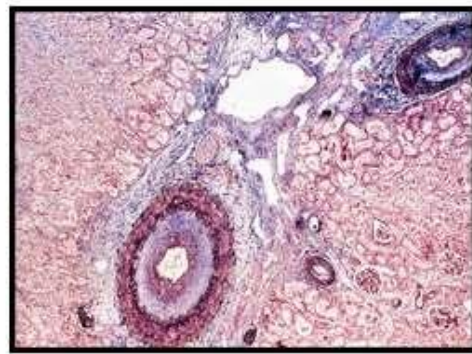


Fig. No 32. Rechazo renal crónico

IV. INMUNODEFICIENCIAS

1. Inmunodeficiencias. Definición.

Las Inmunodeficiencias (ID) agrupan un conjunto de enfermedades en ocasiones graves, provocadas por defectos de componentes del Sistema Inmune, incluyendo los mecanismos de estimulación y amplificación de la respuesta.

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

2. Características Generales.

- Predisposición a las infecciones, sobre todo por los gérmenes llamados “oportunistas” como

estudiarán en Agentes Biológicos.

- Predisposición a padecer cáncer.

Relacionadas ambas con la afectación de las funciones de defensa y vigilancia del Sistema Inmune.

- Asociación con autoinmunidad.

Paradójicamente, ciertas ID se asocian a una mayor incidencia de autoinmunidad.

3. Infección VIH/SIDA.

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

Epidemiología: Hasta el presente año se estima que unos 70 millones de personas están afectadas, más del 90 % en el Tercer Mundo. La repercusión social es inmensa, téngase

en cuenta que hay países en los cuales más del 40 % de la población sexualmente activa está infectada, (¡pueden desaparecer!).

Vías de transmisión: Son todas aquellas que faciliten el intercambio de sangre o líquidos orgánicos que contengan virus o células infectadas.

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

Influencia del Medio Ambiente Social, en el que la inequidad de acceso a los servicios, la falta de educación y hábitos inadecuados lleva a conductas de riesgo y a la vulnerabilidad de ciertos grupos poblacionales.

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

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

Inmunopatogenia:

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

4. Mecanismos implicados en la entrada del virus a las células T, macrófagos y células dendríticas.

El CD4+ es receptor de alta afinidad para gp120 del VIH, luego esta glicoproteína se combina con otros correceptores de quimiocinas (CCR5 en macrófagos y linfocitos T o CXCR4 en células

T). En gp41 se produce un cambio conformacional que lleva a la fusión con la membrana celular y el genoma penetra. Por transcripción inversa se forma el cDNA, en las células T en división llega al núcleo y se integra al genoma del huésped.

Mecanismos que explican la pérdida de células T CD4+.

- Infección productiva que lleva a la lisis celular.
- Pérdida de precursores inmaduros de T CD4+; bien por infección directa de las células progenitoras o por infección de las células accesorias que participan en la diferenciación de los linfocitos T.
- Fusión de células infectadas y no infectadas, mediada por gp 120, con formación de sincitios (células gigantes) y muerte celular.
- Apoptosis de linfocitos T CD4+ no infectados, mediada por la unión de gp120 soluble a CD4+.
- Esta depleción linfoide puede observarse en el timo en estadios avanzados de la enfermedad.

Defectos cualitativos de células T.

- Reducción (incluso inversión) del índice CD4+/CD8+ (normalmente 2:1).
- Mayor disminución en la subpoblación Th1 que la Th2.
- Pérdida de células de memoria T CD4+ ya que éstas expresan mayores niveles de correceptores.
- Disminución en la producción de citocinas.

Alteraciones en la función de las células B.

- Activación policlonal de células B.
- Incapacidad para responder frente a nuevos antígenos.

La activación policlonal de las células B es la responsable de la hiperplasia folicular que se observa en biopsias de adenopatías, aunque a medida que la enfermedad progresa se detecta involución folicular y atrofia de los ganglios.

Infección de células accesorias, macrófagos y células dendríticas.

- Los macrófagos y las células dendríticas foliculares son importantes reservorios del VIH.

- Las células accesorias protegen al virus de la Respuesta Inmune (lo que ha llevado al fracaso de la terapéutica antiviral).
- Los macrófagos son un vehículo seguro para transportar el VIH a diversas partes del organismo, en especial el SNC. Las células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos donde se infectan los linfocitos T CD4+.

Patogenia de la afectación del SNC.

Infección de macrófagos / microglías. El trastorno neurológico depende de:

- Citotoxicidad mediada por citocinas inflamatorias.
- Citotoxicidad directa de gp41 y gp120 a las neuronas.

Es frecuente la encefalopatía progresiva “complejo demencia-SIDA”.

En necropsias, se observa en el encéfalo una reacción inflamatoria crónica con infiltrados de nódulos de microglia. Estos nódulos incluyen células gigantes multinucleadas de origen macrofágico, que se debe a la fusión de células infectadas y no infectadas.

5. MORFOLOGIA DEL SIDA:

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

Infecciones oportunistas:

- Criptosporidiosis. (Fig. No 44)
- Pneumocystis Carinim.
- Toxoplasmosis.
- Candidiasis.
- Cryptococcosis.
- Coccidioidomicosis.
- Histoplasmosis.
- Mycobacterium tuberculosis, Kansaisi, Xenopi, Malmoense, MAI complex (M. avium, . intracellulare).

- Nocardiosis.
- Salmonellosis.
- Cytomegalovirus.
- Herpes simple virus.
- Varicela-zoster virus.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Ganglios linfáticos: Al inicio muestran hiperplasia folicular inespecífica con ligera hiperplasia paracortical (carencia de corona de linfocitos) e infiltración de células plasmáticas en la médula, las alteraciones afectan fundamentalmente la zona de células B por su activación policlonal de células B e hiperplasia γ , los senos medulares con incremento de la celularidad, histiocitos, células B y células plasmáticas. (Fig. No 34)

Cuando el SIDA está completamente desarrollado hay involución folicular y depleción linfocítica generalizada, porque se interrumpe la proliferación de células B. Hay abundantes patógenos oportunistas. La respuesta inflamatoria es escasa o atípica por la inmunosupresión. El bacilo TB no estimula la formación de granulomas por déficit de células CD4+ y no se diagnostican si no se realizan tinciones especiales. Puede haber hialinización de centros germinales y ganglios linfáticos pequeños y atróficos. La depleción linfoide también ocurre en el bazo y en el timo

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

Sarcoma de Kaposi: Este es un tumor maligno que se origina en los vasos sanguíneos de la piel y aparece como placas o nódulos de color púrpura o marrón oscuro y afecta de forma simétrica los miembros, principalmente inferiores. (Fig. No 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43)

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

Existen cuatro variantes:

- -Crónico (clásico o europeo),
- -Adenopático (endémico o africano)

- -Asociado a trasplante
- -Asociado al SIDA o epidémico, presente en el 25% de los casos con la enfermedad.

Otras neoplasias:

- Linfomas: 6 % de los casos.
 - Sistémico (80%)
 - Primario del CNS (20%)
 - Cavidades del cuerpo: gastrointestinal y otras.
- Linfomas de células B de alto grado de malignidad, la mayoría de las neoplasias. (Fig. No 35)
- Linfoma de Hodgkin, la minoría de las neoplasias.
- Micosis fungoides.
- Carcinoma epidermoide de cuello uterino.

Otras lesiones viscerales: Riñón: Glomeruloesclerosis segmentaria focal (Fig. No 45). Colapso de la membrana basal, aumento de la matriz mesangial y depósitos hialinos con gotitas de grasa. Se han identificado proteínas de VIH en células epiteliales.

Músculos periféricos: Miopatía inflamatoria.

Sistema Nervioso Central: El 90 % de los pacientes con SIDA tienen lesiones neurológicas, incluyendo infecciones oportunistas y linfoma primario del SNC, en el 40-60% de los casos hay signos clínicos de dichas lesiones.

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

Síndromes atribuidos por efecto directo del virus en el SNC:

1. **Encefalitis subaguda:** Es la lesión más importante del CNS. El 28 % de los pacientes tiene demencia.

Cerebro con meninges normales, ligera dilatación ventricular, surcos ensanchados pero grosor cortical normal, aunque en la TAC se observa atrofia cortical difusa

Histológicamente se observa inflamación crónica con nódulos microgliales, los cuales a veces muestran necrosis y gliosis reactiva, estos nódulos se encuentran cerca de los pequeños vasos subcorticales de la sustancia blanca, cerebelo y tallo encefálico. (Fig. No 46 y 47)

Las células gigantes multinucleadas de origen macrófagico son una de las características más importantes de los nódulos pues constituyen el principal vector y reservorio de los virus en el CNS, por esta razón los VIH pueden ser detectados en esas células con estudios ultraestructurales y métodos inmunohistoquímicos.

Hay también en algunos casos en la sustancia blanca áreas multifocales o difusas de palidez de la mielina con tumefacción axonal y gliosis asociada.

2. **Meningitis aséptica aguda:**

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

3. **Mielopatía Vacuolar:** En el 20-30 % de los pacientes con SIDA hay trastornos de la médula espinal debido a vacuolización de la sustancia blanca y acúmulo de lípidos en macrófagos.

Las lesiones afectan principalmente las columnas laterales de la médula espinal.

Sistema Nervioso periférico:

Neuropatía Periférica: En el 95 % de los casos con SIDA hay desmielinización inflamatoria focal parecida al Síndrome de Guillain Barré.

SIDA en los niños (congénito):

Se encuentra microcefalia con retraso mental y retraso del desarrollo motor con espasticidad de los miembros.

Microscópicamente hay calcificaciones en los vasos grandes y pequeños y parénquima en los ganglios basales y sustancia blanca cerebral profunda.

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

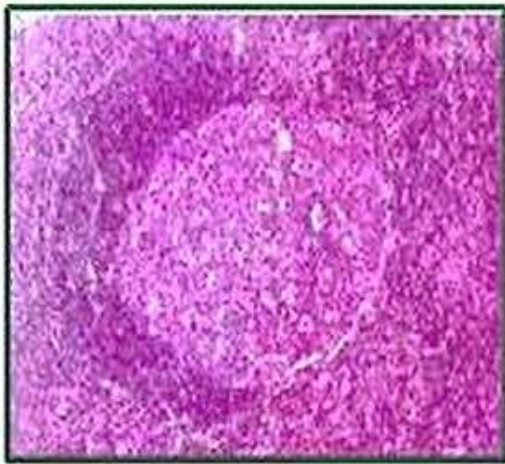


Fig. No 36. Sarcoma de Kaposi

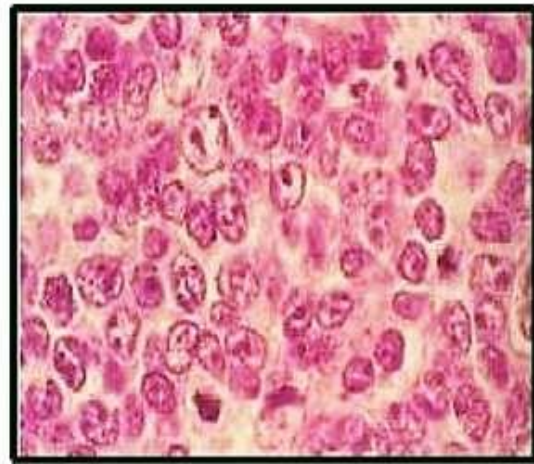


Fig. No 37. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 38. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 39. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 40. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 41. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 42. Sarcoma de Kaposi

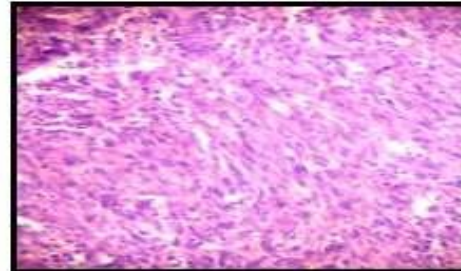


Fig. No 43. Sarcoma de Kaposi



Fig. No 44. Cryptosporidiosis focal

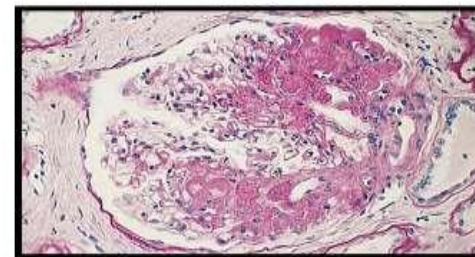


Fig. No 45. Glomerulosclerosis segmentaria

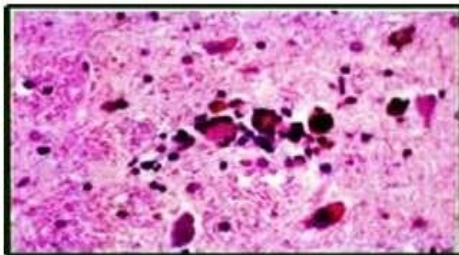


Fig. No 46. SNC. Encefalitis Sub aguda con inflamación crónica y nódulos microgliales.

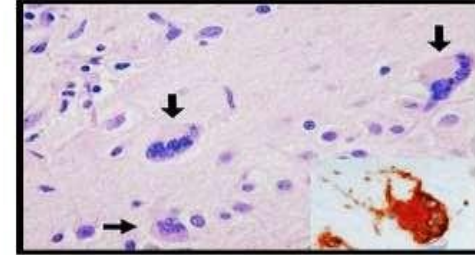


Fig. No 47. Encefalitis Sub aguda con células gigantes multinucleares y macrófagos.

Tratamiento: Antirretrovirales e inhibidores de proteasas; limitan la infección pero NO se ha demostrado que se elimine el virus.

Vacunas de difícil obtención por el polimorfismo viral.

PREVENCIÓN: SEXUALIDAD RESPONSABLE.

¿Es el VIH la causa más frecuente de ID?

Las causas más comunes las encontramos en el medio natural y social.

1. Otras causas de Inmunodeficiencias Adquiridas.

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

2. **Inmunodeficiencias determinadas por defectos genéticos.**

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

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

Ejemplos:

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

Todas en general muy poco frecuentes. La Inmunodeficiencia más común es la llamada “Inmunodeficiencia transitoria del lactante”, que se observa entre los 6 meses y los 2-3 años de edad por inmadurez fisiológica del Sistema Inmune y cuando el niño ha perdido las inmunoglobulinas que adquieren pasivamente de la madre.

3. **Criterios de clasificación de las Inmunodeficiencias.**

¿Cuáles serían los criterios de clasificación de las inmunodeficiencias?

- Según la vertiente de la inmunidad y los mecanismos efectores afectados (ver el punto 5 del Sumario).
- Según estén o no determinados genéticamente o adquiridas: Tendremos entonces las ID primarias (congénitas) y secundarias o adquiridas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil.*

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.*

ACTIVIDADES

1- Teniendo en cuenta el concepto de hipersensibilidad. Señale el literal adecuado.

- a- Fenómeno mediante el cual el sistema inmune de un individuo responde ante una sustancia extraña provocando lesiones hísticas.
- b- Constituido por células madres linfoides, proliferante,
- c- Diluye o aislar el agente lesivo y pone en marcha procesos que en la medida de lo posible curan y reconstruyen el tejido dañado.
- d- Salida de líquido, proteínas y células de la sangre desde el sistema vascular hasta el tejido intersticial o las cavidades del organismo

2- Hipersensibilidad tipo I se caracteriza por: Señale el literal correcto

- a- Conocida como citotóxica, mediada por anticuerpos, inmunoglobulina G (IgG) y M (IgM) dirigidos contra antígenos de células o materiales extracelulares.
- b- Su mecanismo de acción esta dado por la IgE, auxiliado por mediadores vasoactivos, quimiotácticos y leucotrienos.
- c- Mediada por Inmunocomplejos
- d- Respuesta mediada por células a la exposición de antígenos. La reacción implica a los linfocitos T.

3- El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias condicionada por hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo que son producidas por. Señale el literal correcto teniendo en cuenta el anunciado.

- a- Hipersensibilidad tipo I “Anafiláctica”
- b- Hipersensibilidad tipo II “Citotóxica”
- c- Hipersensibilidad tipo III “Mediada por Inmunocomplejos”
- d- Hipersensibilidad tipo IV “Mediada por células o Retardada”

4- Cuando e un órgano trasplantado se muestren cambio morfológicos minutos u horas después del trasplante, con características histológicas de depósito de inmunocomplejos en paredes vasculares, lesiones endoteliales, infiltrado de neutrófilos y trombos de fibrina estamos en presencia de: Señale el literal correcto.

- a- Rechazo hiperagudo
- b- Rechazo agudo
- c- Rechazo crónico.
- d- El inciso b y c son correctos

5- El rechazo de trasplante agudo se caracteriza por. Señale el literal correcto

- a- Se produce minutos u horas después del trasplante, por anticuerpos previamente formados.
- b- Producido por rechazo es mediado por un fenómeno de hipersensibilidad tipo II.
- c- Aparece en días, meses o años y se manifiesta como una vasculitis aguda con necrosis endotelial.
- d- Muestra cambios vasculares como densa fibrosis de la íntima en las arterias, atrofia tubular, fibrosis intersticial en el riñón.

RESUMEN

Los órganos linfoides primarios son el timo y la médula ósea, aquellos, donde los linfocitos se diferencian a partir de las células madres linfoides, proliferándose y madurando hasta convertirse en células funcionales. Una vez que han madurado los linfocitos, migran hacia los órganos periféricos, que son el sitio anatómico donde se inicia y desarrolla la respuesta de los linfocitos a los inmunógenos. Los órganos linfoides secundarios constitutivos son los ganglios linfáticos y el bazo, donde se inicia la respuesta primaria.

Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) I y II son vitales para el reconocimiento del inmunógeno, mediante la captación de fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlos a las células T específicas. Las moléculas de superficie CD4 y CD8 permiten dividir las células T en cooperadoras o citotóxicas. Los natural killer (NK) al no poseer receptores sobre su superficie como las células B, participan activamente en la defensa inespecífica destruyendo células tumorales o afectadas por virus sin necesidad de sensibilización previa.

Los inmunógenos son procesados por las células presentadoras de antígeno (CPA) como es el caso de los macrófagos y las células dendríticas. Cuando un inmunógeno se pone en contacto por primera vez en el sistema inmune de un individuo actúa la respuesta primaria, mientras que cuando el individuo se pone nuevamente en contacto con el inmunógeno que previamente había inducido una respuesta inmune actúa la respuesta secundaria.

La hipersensibilidad es un fenómeno mediante el cual el sistema inmune de un individuo responde ante una sustancia extraña provocando lesiones hícticas, que pueden ser de variada magnitud y gravedad, entre los que tenemos: la hipersensibilidad anafiláctica (participación de anticuerpos de la clase IgE), hipersensibilidad citotóxica (participación de anticuerpos de clase IgM e IgG dirigidos contra antígenos en las células), hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (participación de anticuerpos IgG que se unen a antígenos solubles en la circulación), hipersensibilidad mediada por células o retardada (participación de linfocitos T activados). La Tolerancia Inmunitaria es un estado en el que la persona es incapaz de desarrollar una respuesta inmune adecuada ante un antígeno específico. La autotolerancia es la ausencia de respuesta frente a los antígenos del propio individuo, evitando la autoagresión del sistema inmune, cuando este sistema falla es cuando se hacen presente las enfermedades autoinmunes, las cuales se clasifican en: organoespecíficas (Ej. Tiroiditis de

Hashimoto) y organoinespecíficas (Ej. Lupus eritematoso sistémico). La amiloidosis no es una enfermedad, sino un grupo de enfermedades que se caracteriza por el depósito de amiloide (sustancia proteinácea patológica).

El trasplante es un proceso mediante el cual toman células, tejidos u órganos (de un individuo y se colocan en otro individuo diferente, mientras que el rechazo es un fenómeno que se observa en el receptor y el tejido trasplantado cuando entre ellos existe disparidad genética. Las Inmunodeficiencias (ID) agrupan un conjunto de enfermedades en ocasiones graves, provocadas por defectos de componentes del Sistema Inmune. Unas de las inmunodeficiencias más conocidas es el VIH/SIDA, la cual es una enfermedad producida por un retrovirus, caracterizada por una inmunodepresión profunda que conduce al desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias secundarias, consunción y degeneración del SNC.

GLOSARIO

- **Inmunógenos:** Sustancia capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica
- **Placas de Peyer:** Cúmulos de tejido linfático que recubren interiormente en las paredes del intestino delgado
- **Anillo de Waldeyer:** Conjunto de estructuras de tejido linfoide localizadas en la faringe
- **Penicilina:** Son antibióticos del grupo de los betalactámicos empleados profusamente en el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias sensibles.
- **Hialinización:** Formación de material hialino en el interior de las células.

6. TRASTORNOS METABÓLICOS

INTRODUCCIÓN

El metabolismo corporal es el conjunto de reacciones químicas catabolizadas que tiene lugar en las células, cuyo proceso culmina con la transformación de compuestos orgánicos, liberación de energía y eliminación de desechos, que permite a las células y a los tejidos mantener la vida. En este capítulo empezaremos estableciendo las bases del estudio de los trastornos metabólicos, al describir la definición, los criterios de clasificación según su origen (congénita o adquirida) o nutriente (minerales, pigmentos, lípidos y carbohidratos).

Los minerales y sus compuestos pueden ser elementos que causen trastornos metabólicos, destacando que estas alteraciones casi siempre son secundarias a deficiencias hormonales, enzimáticas, vitamínicas, etc. Dentro de los minerales con mayor incidencia de afectación destacan el fósforo, hierro, zinc, magnesio y calcio, citando de este último, ejemplos tales como la hipercalcemia, calcinosis o calcificación distrófica.

Los trastornos metabólicos también pueden estar relacionados a biomoléculas tales como los trastornos metabólicos de los carbohidratos cuyo estudio tiene alta importancia puesto que en este grupo encontramos a la diabetes mellitus, su clasificación, patogenia, las lesiones morfológicas en los distintos órganos y las complicaciones de la misma. También encontramos los trastornos metabólicos de los pigmentos donde como ejemplo podemos mencionar al hierro cuyas alteraciones pueden ocasionar hemosiderosis o hemocromatosis. El trastorno a nivel de los lípidos, clasificación de las mismas, variedades morfológicas, epidemiológica, factores de riesgo y patogenia, terminando con los trastornos metabólicos de las purinas como lo es la gota.

DEFINICIÓN

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

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

Son múltiples las enfermedades que afectan el metabolismo y como parte de estos trastornos, se producen alteraciones estructurales de células y tejidos o deficiencias

funcionales de naturaleza compleja que pueden producir graves daños y muerte celular o del sujeto, cuando afectan órganos vitales.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES METABOLICAS SEGÚN SU ORIGEN

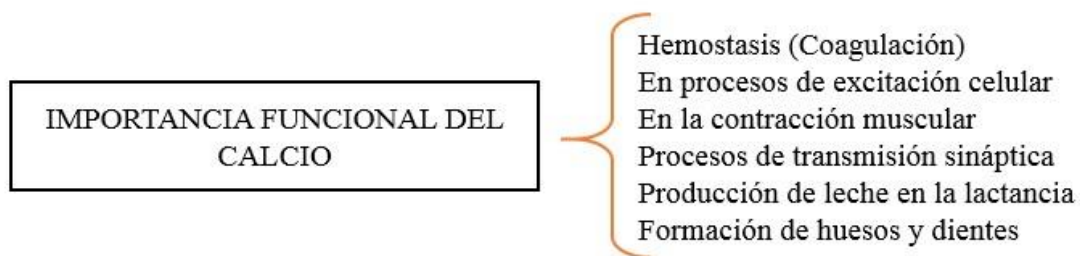
CONGÉNITAS	ADQUIRIDAS
Anomalías enzimáticas producidas por mutaciones y alteraciones del genoma	Resultado de la interacción del organismo y el medio
Nacimiento o primera infancia	Edad influye por los factores socioeconómicos
Raro ligadas al sexo	Sexo influye por los factores socioeconómicos
No influye la ocupación	Influye la ocupación
Poco frecuentes	Muy frecuentes
Terapéutica sintomática poco efectiva.	Terapéutica y profilaxis eficaz
No se reproducen en laboratorios	Pueden reproducirse en laboratorio
Pronostico malo	Pronóstico bueno

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS SEGÚN EL NUTRIENTE O METABOLITO AFECTADO

- Minerales: Hierro, Calcio, Fosforo, Zinc, Magnesio.
- Pigmentos: Hierro, Melanina, Bilirrubina.
- Lípidos: Aterosclerosis.
- Carbohidratos: Diabetes mellitus.

I. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LOS MINERALES

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



TRATORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

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

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

HIPERCALCEMIA

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

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

La calcificación patológica es el depósito anormal de sales de calcio junto a cantidades menores de otras sales minerales.

PATOGENIA

La iniciación se produce en vesículas unidas a la membrana donde se concentra el calcio debido a su afinidad por los fosfolípidos ácidos; en la calcificación intracelular se produce en las mitocondrias. La propagación de formación del cristal se produce dependiendo de la concentración de calcio y fosfato en los espacios extracelulares, colágenas e inhibidores minerales.

Ocurre frecuentemente en gran variedad de circunstancias. Los tipos más frecuentes observados son:

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

MORFOLOGÍA GENERAL

Depósito anormal de sales de calcio junto con cantidades pequeñas de hierro magnesio y otros minerales.

CALCIFICACIÓN METASTASICA

Es secundaria a una hipercalcemia y se produce como una deposición de calcio en finas bandas en tejidos normales, no óseos. El material calcificado se deposita en forma de finas bandas en la mucosa gástrica, intersticio renal, septos alveolares del pulmón, etc.

CALCIFICACIÓN DISTROFICA

Se produce por deposición de sales de calcio de carácter amorfo, sobre tejidos alterados, degenerados o muertos. Ej.: nódulos caseosos del pulmón, paredes vasculares con aterosclerosis, tumores degenerados, etc. Aunque la calcificación distrófica puede ser simplemente la indicación de una lesión celular previa, con frecuencia produce disfunción del órgano. Este es el caso de las valvulopatías calcificadas y de la Aterosclerosis. Puede haber calcio sérico normal y ausencia de trastorno del metabolismo.

Morfología: Se observan gránulos o grumos blancos finos de carácter amorfo sobre tejidos alterados, degenerados o muertos. M/O: calcio de aspecto basófilo, granular, amorfo, a veces grumoso intracelular, extracelular o ambos; por adquisición progresiva de sales minerales en células necróticas aisladas se forman los cuerpos de psamoma.

CALCINOSIS

Puede ser circunscrita o generalizada y consiste en la deposición de sales de calcio en la piel y el tejido celular subcutáneo, músculos y tendones. Las vísceras no se afectan.

La forma generalizada es grave y lleva a grandes limitaciones. Se desconoce la causa. Estas calcificaciones son masas amorfas de sales de calcio con reacción inflamatoria reactiva a células gigantes, linfocitos e histiocitos.

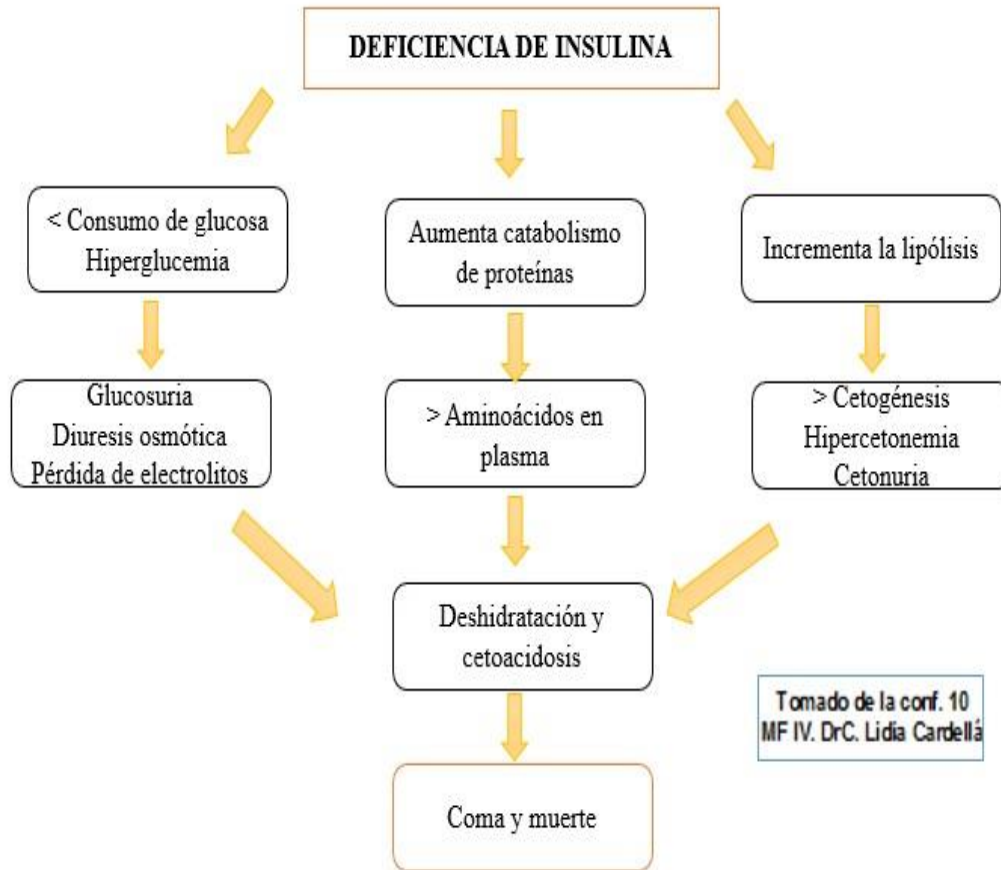
Afecta a personas jóvenes en las cuales las paratiroides y el calcio sérico son normales.

II. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LOS CARBOHIDRATOS. DIABETES MELLITUS

DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN

Enfermedad metabólica hereditaria con carácter autosómico recesivo, caracterizado por falta absoluta o relativa de insulina que provoca trastornos en la utilización de los carbohidratos y alteraciones de los metabolismos lipídicos y proteicos. Presenta hiperglicemia en ayunas, glucosuria, hipercolesterolemia, cetoacidosis. Predomina en la edad media y la vejez. Es la 7ma causa de muerte en los EUA y el 3% de la población mundial la padece (100 millones de personas).



CLASIFICACIÓN

Diabetes Mellitus insulino dependiente (Tipo I), antiguamente llamada Diabetes Juvenil. 10%

Diabetes Mellitus no insulino dependiente (Tipo II), antiguamente llamada Diabetes del adulto. 80-90%.

Tipo secundaria: Pancreatitis, Tumores, Cirugía, Hemocromatosis, Síndrome de Down, Síndrome de Cushing, Síndrome Carcinoide, Feocromocitoma, Fármacos, etc.

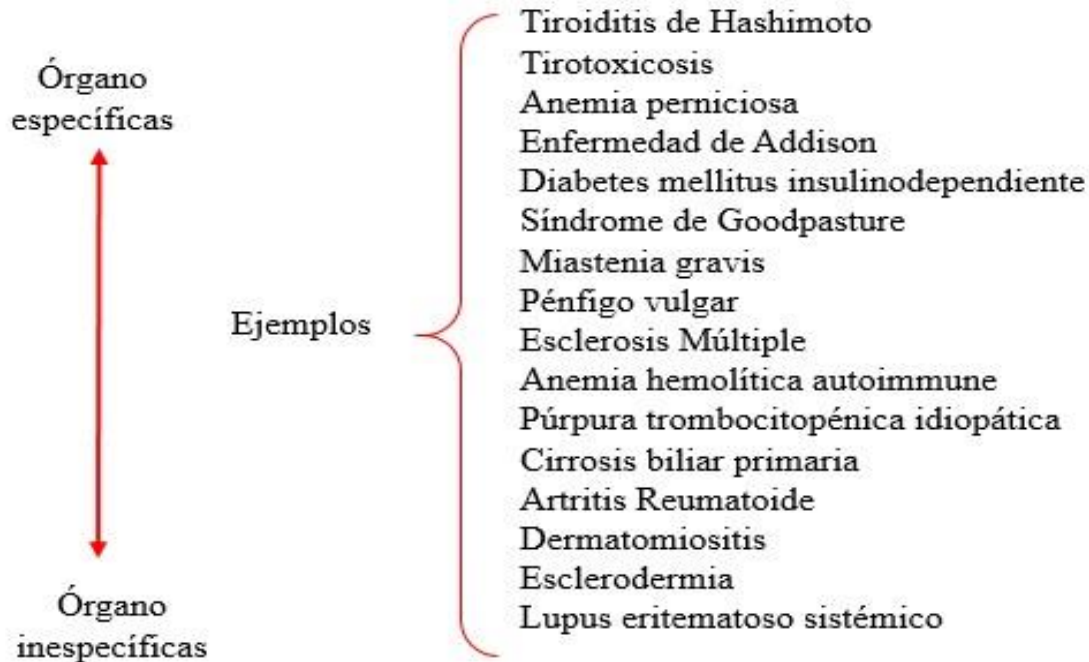
MODY: Diabetes juvenil de inicio en la madurez. Defecto genético en la secreción de insulina sin pérdida de las células β . Autosómica dominante, Hiperglicemia leve (MODY 1, 2, 3, según el cromosoma afectado sea 2, 7 y 12 respectivamente). Representa menos del 5%.

PATOGENIA

Enfermedades causadas por Hipersensibilidad tipo IV	
Enfermedad	Antígeno Diana
Diabetes mellitus insulino dependiente	Antígenos desconocidos de la célula β del páncreas
Artritis reumatoide	Antígeno sinovial desconocido
Esclerosis múltiple	Proteína básica de la mielina

DIFERENCIAS ENTRE DMID (TIPO I) Y DMNID (TIPO II)		
ASPECTOS	DMID (TIPO I)	DMNID (TIPO II)
Clínica	Inicio antes de los 20 años	Inicio después de los 20 años
	Peso normal	Obesidad
	Insulinemia baja	Insulinemia
	Anticuerpos frente a células de islotes	No anticuerpos
	Cetoacidosis muy frecuente	Cetoacidosis rara
Genética	Concordancia: 50% con gemelos	No se asocia a HLA
	90-100% con gemelos	
	Ligado a HLA-D	
Patogenia	Autoinmunidad	Resistencia a la insulina
	Mecanismos inmunopatológicos	Deficiencia relativa de insulina
	Deficiencia profunda de insulina	
Células de islotes	Insulitis temprana	No insulitis
	Atrofia y fibrosis acentuadas	Atrofia focal, depósito amiloide
	Depleción de células β	Depleción leve de células β

El espectro de las enfermedades autoinmunes



DMID (TIPO I)

Carencia grave o absoluta de insulina

Factores ambientales: Virus (parotiditis, sarampión, gripe coksackie B, rubéola, MI) lesionando células β ; toxinas químicas; leche de vaca.

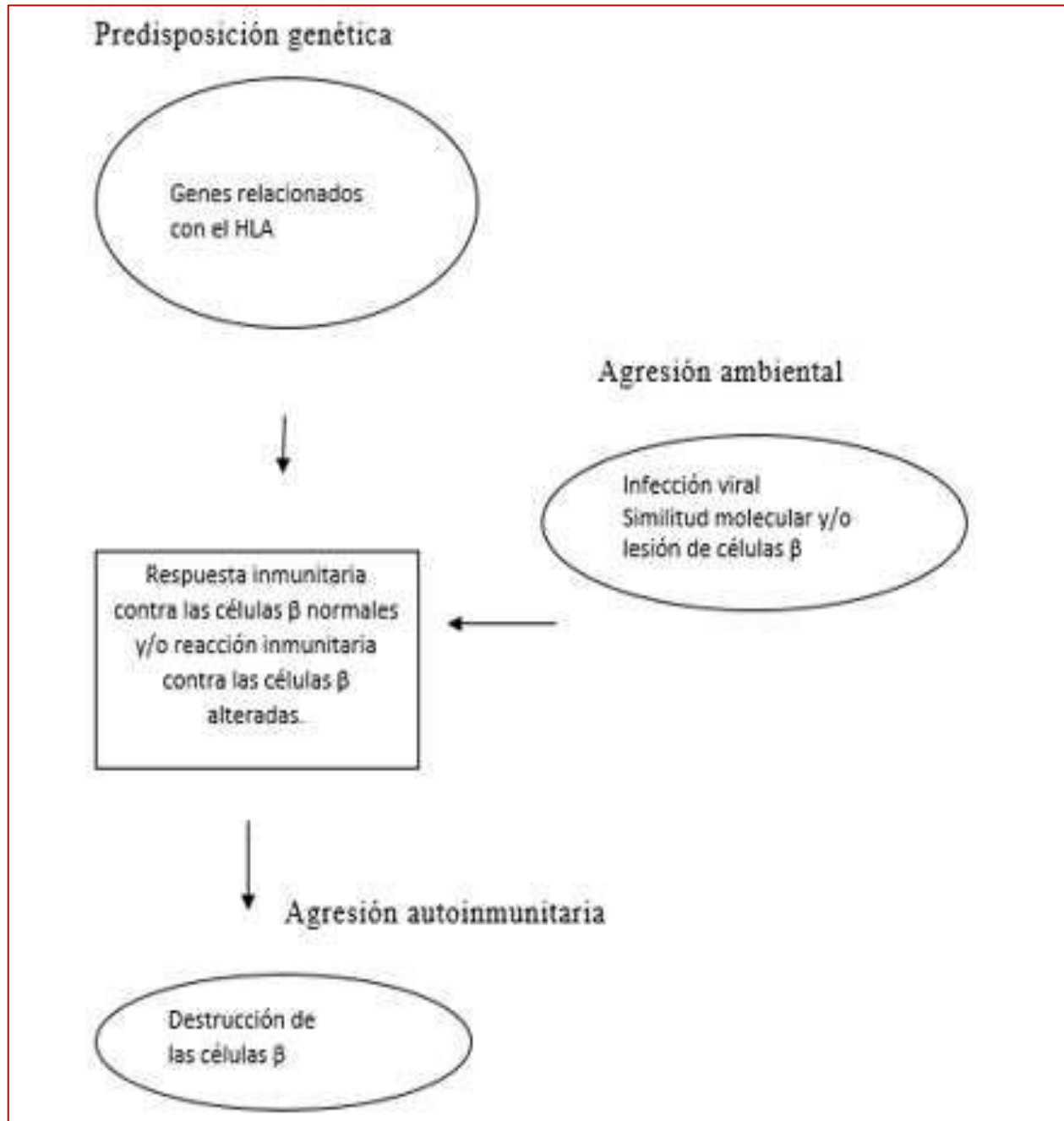
Autoinmunidad pancreática: anticuerpos contra componentes del citoplasma y la membrana de las células de los islotes y en otras también células T sensibilizadas.

Susceptibilidad genética: HLA, genes que predisponen a ciertos individuos al desarrollo de autoinmunidad frente a las células β de los islotes.

Hay una hipótesis que plantea que los virus producen lesión leve de células β , a la que sigue reacción autoinmunitaria frente a antígenos hasta entonces secuestrados en células intactas y ahora alteradas por virus en personas con susceptibilidad ligada a HLA.

Otra hipótesis plantea una respuesta inmunitaria frente a proteína viral que comparte secuencias de aminoácidos con una proteína de células β .

DMID (TIPO I) ESQUEMA



DMNID (TIPO II)

Resistencia a la insulina.

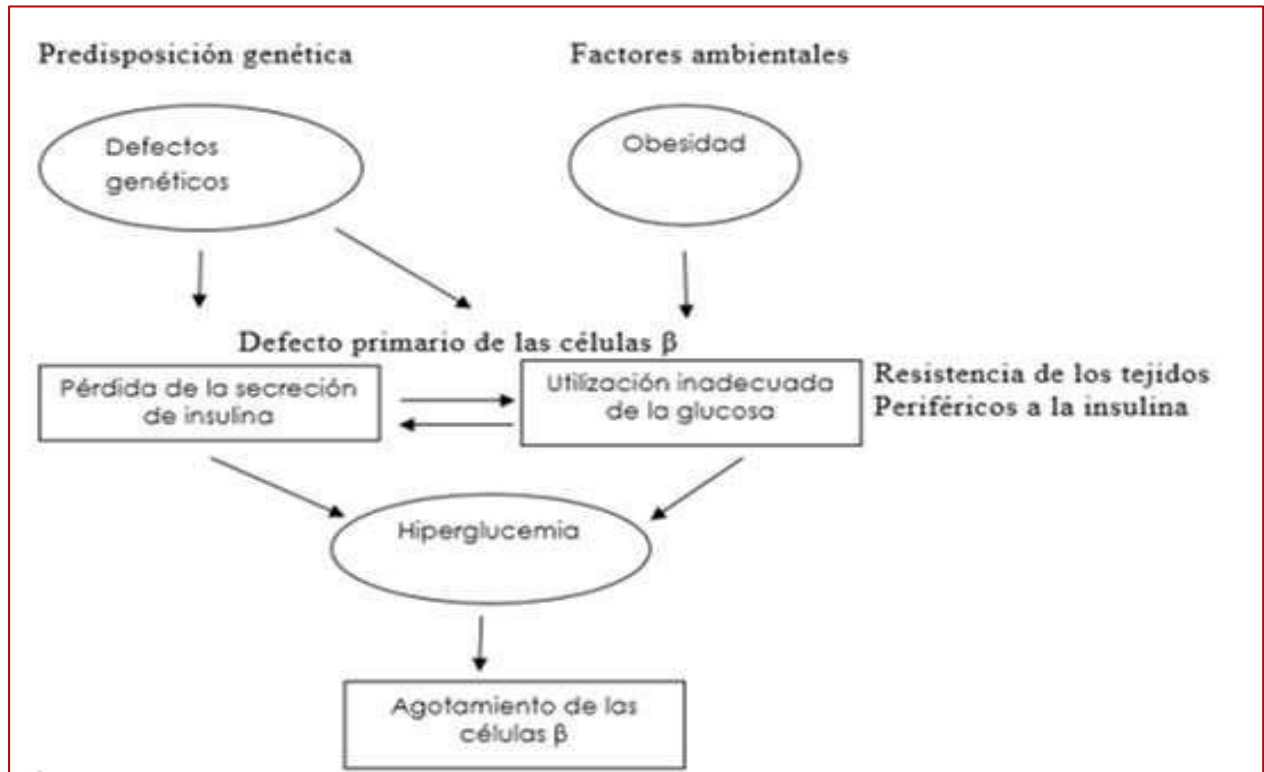
Déficit de insulina: no se producen oscilaciones normales de la secreción, sino disminución de los transportadores GLUT 2, hay disminución moderada de células β . Se ha centrado el interés en la amilina que se acumula fuera de las células β .

Resistencia a la insulina: puede ser leve, cuando hay disminución del número de receptores de insulina en los monocitos, adipocitos, hematíes y hepatocitos y puede ser grave, cuando hay alteraciones y defectos en los postreceptores de la insulina, por tanto, hay una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la insulina.

Esta es más importante se plantea en general que hay alteraciones en la secreción de la insulina por las células β , y disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a la insulina.

Hay un péptido de 37 a.a. que es la amilina que es sintetizado por las células β y se almacena junto a la insulina y se secreta con ella y se acumula en el espacio sinusoidal por fuera de las células β , en contacto con la membrana celular y es semejante al amiloide

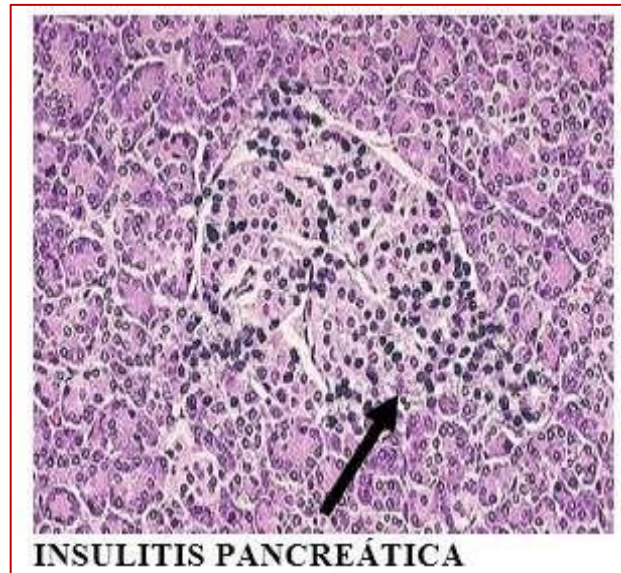
DMNID (TIPO II) Esquema



MORFOLOGIA

PÁNCREAS

- Islotes normales.
- Hialinización islotes
- Infiltrado inflamatorio linfocitario dentro de los islotes (insulitis)
- Disminución global del número y tamaño de los islotes (DM Tipo I)
- Disminución del número de células β (DM Tipo I)
- Disminución de la masa de islotes (DM Tipo II)
- Sustitución islotes por depósitos de amilina parecido al amiloide (DM Tipo II)
- Fibrosis
- Adenomas
- Aumento del número y tamaño de los islotes con infiltrado de eosinófilo en lactantes de madres diabéticas.



VASOS SANGUÍNEOS

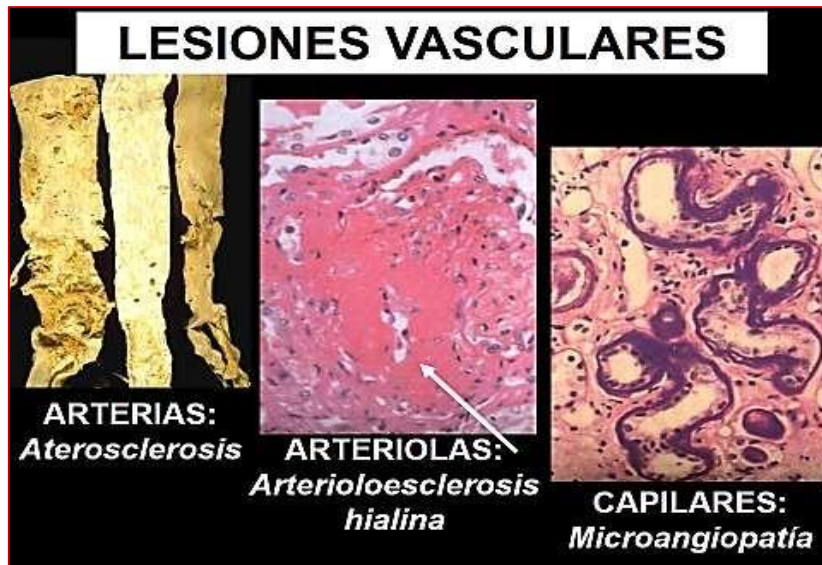
Arterias: Aterosclerosis acelerada de aorta, coronarias, cerebro, renales. Gangrena de miembros inferiores.

Arteriolas: Arterioesclerosis hialina (engrosamiento hialino, amorfo en las paredes vasculares de las arteriolas)

Capilares: Microangiopatía en riñones, nervios, músculo estriado, retina, engrosamiento PAS+

La Diabetes Mellitus tiene relación con la Hipertensión Arterial porque la adherencia de las plaquetas a las paredes de los vasos es mayor posiblemente por el incremento de la síntesis de tromboxano A₂ con reducción de la prostaciclina.

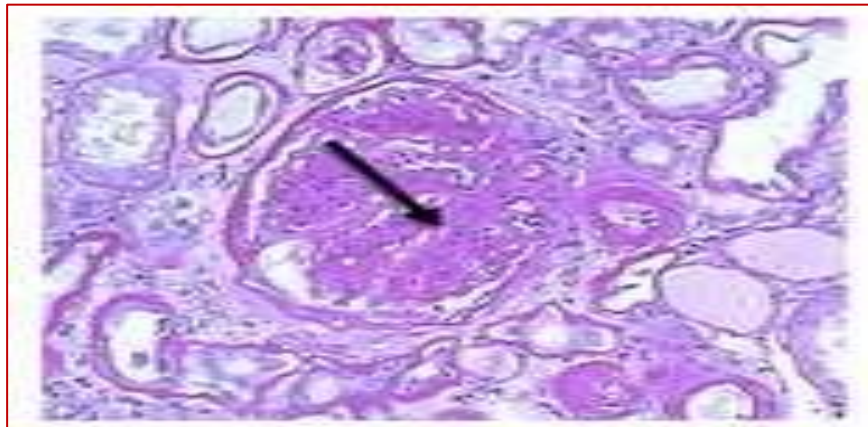
La microangiopatía tiene relación con la hiperglicemia con aumento del colágeno tipo IV y de su síntesis por disminución de los proteoglicanos.



RIÑONES

1. Glomérulos

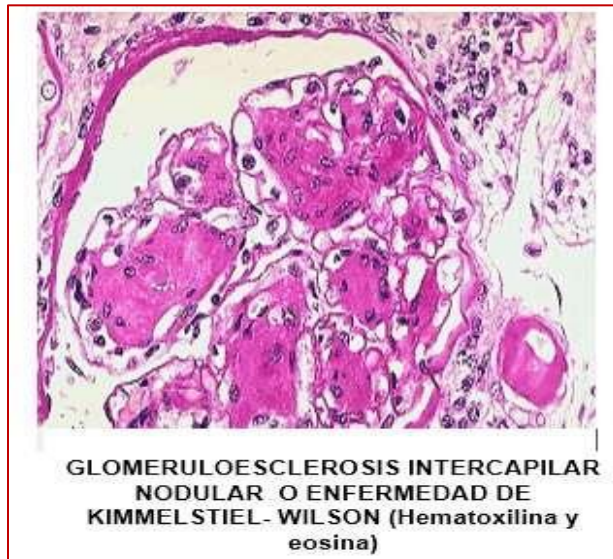
Glomeruloesclerosis difusa: aumento de la matriz mesangial. Engrosamiento difuso PAS+ de capilares.



Glomeruloesclerosis nodular (Enfermedad de Kimmelstiel Wilson: KW): Nódulos hialinos en las asas capilares por aumento de la matriz mesangial PAS+.

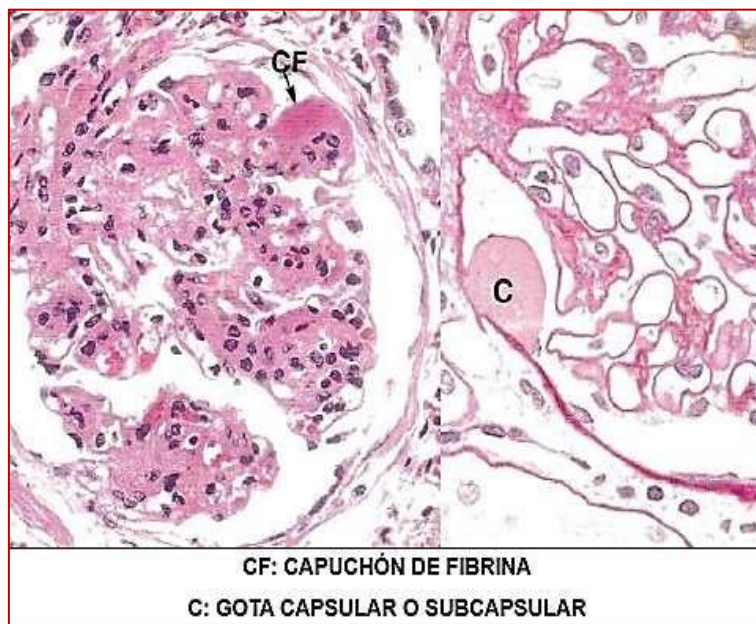
Glomeruloesclerosis obliterativa: las áreas mesangiales se expanden cada vez más, obliteran las células mesangiales y acaban por ocupar totalmente el glomérulo.

Lesiones exudativas:



Capuchón de fibrina: depósitos homogéneos de proteínas plasmáticas en forma de semiluna que recubre al capilar en la periferia de un lóbulo.

Gota subcapsular: engrosamiento eosinófilo y focal de la lámina parietal de la cápsula de Bowman, PAS+.



2.- VASOS

Arterioloesclerosis hialina de arteriolas eferentes y eferentes.



3.- INTERSTICIO

- **Pielonefritis aguda:** Inflamación supurada intersticial parcheada y necrosis tubular.
- **Pielonefritis crónica:** Con infiltrado inflamatorio crónico intersticial, fibrosis cortical, atrofia de túbulo renales en unas zonas, con hipertrofia y dilatación en otras con presencia dentro de la luz de los mismos de cilindros coloides que se conoce como tiroidización.
- **Papilitis necrotizante**, una forma especial de pielonefritis aguda con necrosis de las papilas renales.

4.- TÚBULOS

- Acúmulo de glucógeno.
- Cambios grasos.

OJOS

Retinopatía diabética, la mitad de los pacientes que la presentan tiene KW y de ellos casi seguro tienen microaneurismas.

1.-RETINOPATÍA NO PROLIFERATIVA

- Microangiopatía.
- Degeneración de pericitos.
- Microaneurismas capilares.
- Hemorragias retinianas.
- Exudados serosos.
- Depósitos algodonosos.
- Edema de la retina.
- Dilataciones venosas.

2.-RETINOPATÍA PROLIFERATIVA

- Neovascularización.
- Fibroplasia.
- Hemorragia del vítreo.

ANEURISMA

SISTEMA

NERVIOSO:

Neuropatía periférica simétrica: Nervios, motores y sensitivos de Miembros inferiores.

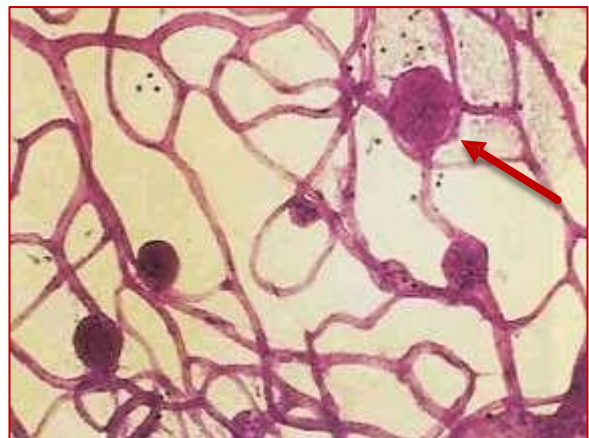
Mononeuropatías: obturador, femoral, ciático.

Neuropatía autónoma: vejiga, testículo

Piel:

Infecciones cutáneas.

Xantomas diabéticos.



LESIONES MORFOLÓGICAS DIAGNOSTICAS DE LA DIABETES MELLITUS

- **Riñón:**

Enfermedad de Kimmelstiel Wilson.

Arterioesclerosis hialina de la arteriola eferente.

Gota subcapsular.

- **Ojo:**

Microaneurismas retinianos.

La Diabetes Mellitus de más de 10 años de evolución presenta síntomas dependientes de la enfermedad generalizada. Isquemia miocárdica, cerebrales, retinopatía, nefropatía, neuropatías (IMA, AVE), Gangrena)

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

- Muerte Súbita, Infarto Miocardio, Angina de Pecho, Cardiopatía Aterosclerótica.
- Infarto cerebral, Hemorragia cerebral, Isquemia Transitória, Demencia multinfarto.
- Aterosclerosis, Aneurismas aórticos.
- Proteinuria renal, infecciones renales, insuficiencia renal.
- Claudicación de miembros inferiores, Gangrena, Amputación.
- Trastornos visuales hasta ceguera.

III. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS PIGMENTOS. HIERRO

- **Pigmentos:** sustancias coloreadas algunas de las cuales son constituyentes normales de las células (melanina) otras son anormales y se acumulan en las células bajo circunstancias especiales. Imparten color a las células, tejidos y líquidos biológicos.
- **Carbón:** antracosis, neumoconiosis.
- **Lipofucsina:** pigmento amarillo parduzco, granular intracitoplasmático a menudo perinuclear en células con cambios regresivos (hígado y corazón).
- **Melanina:** color pardo negruzco.

- **Bilirrubina:** pigmento de la bilis, derivada de la hemoglobina pero no contiene hierro, se localiza en los sinusoides biliares, células de Kupffer y hepatocitos como un depósito globular amorfo verde parduzco a negro, cuando los agregados de este pigmento son grandes se denominan lagos biliares. Se observa en la ictericia provocada por el síndrome obstructivo.
- **Hierro:** La hemosiderina es un pigmento amarillo oro a parduzco, granular o cristalino, derivado de la hemoglobina en cuya forma se deposita el hierro en las células. Este pigmento representa agregaciones de micelas de ferritina. La ferritina es el compuesto soluble y la hemosiderina el insoluble.
En circunstancias normales se puede ver una pequeña cantidad de hemosiderina en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, bazo, hígado, todos ellos participando activamente en la destrucción de los hematíes.

HEMOSIDEROSIS

Es el depósito de hemosiderina en células y tejidos, puede ser localizada y generalizada.

Localizada: Ej.: equimosis. Se debe a pequeños focos de hemorragia o congestión severa de órganos con destrucción de los hematíes.

Otro ejemplo es la congestión pasiva crónica pulmonar y hepática, donde existe localmente destrucción de hematíes con depósito de hemosiderina en macrófagos (Células de Insuficiencia cardiaca en el pulmón).

Generalizada: Depósito de hemosiderina en hígado, bazo, ganglios, médula ósea, y se debe a:

- a) Incremento en la absorción de hierro en la dieta
- b) Alteración en la utilización del hierro.
- c) Anemia hemolítica.
- d) Transfusiones repetidas (representa una sobrecarga de hierro)

La hemosiderina se deposita primeramente en las células reticuloendoteliales de los órganos afectados y después en las células parenquimatosas. Generalmente no se producen alteraciones en la función de estos órganos.



HEMOCROMATOSIS

El término hemocromatosis es la designación genérica para todos los síndromes por sobrecarga de hierro, marcados por:

Incremento progresivo de los depósitos de hierro corporal total.

El depósito de grandes cantidades de hierro en forma de ferritina en las células parenquimatosas del hígado, corazón páncreas y otros órganos.

Lesión tanto morfológica como funcional de los órganos y lugares que soportan el depósito de hierro más importante.

Pueden verse varias formas de hemocromatosis en base al acúmulo de hierro.

Hemocromatosis idiopática (Primaria, hereditaria):

Es con mucho la más grave expresión de la enfermedad, es claramente un error congénito del metabolismo del hierro, que se trasmite como un rasgo autosómico recesivo, con plena expresión en los homocigotes y en ocasiones expresión parcial en heterocigotes.

Más frecuente en el sexo masculino 9:1

Patogenia: Se produce una excesiva absorción intestinal de hierro, de 0,5 a 1 gramo por año. Los mecanismos no se conocen con certeza. Los síntomas se desarrollan una vez que se han acumulado 20 gramos de hierro. Parece que el mecanismo fundamental de la enfermedad es la toxicidad directa del hierro a los tejidos mediante peroxidación lipídica, estimulación de colágeno por el hierro e interacciones directas del hierro al DNA que conduce a alteraciones letales o predisponen al carcinoma hepático.

MORFOLOGÍA

Los rasgos principales son:

Depósitos excesivos de hemosiderina en orden decreciente de intensidad: hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, adrenales, tiroides, paratiroides, articulaciones, piel.

Cirrosis micronodular pigmentada del hígado.

Atrofia y fibrosis del páncreas.

Corazón: Hipertrofiado, gránulos en las fibras miocárdicas, fibrosis leve.

Sinovial: pigmento (sinovitis aguda).

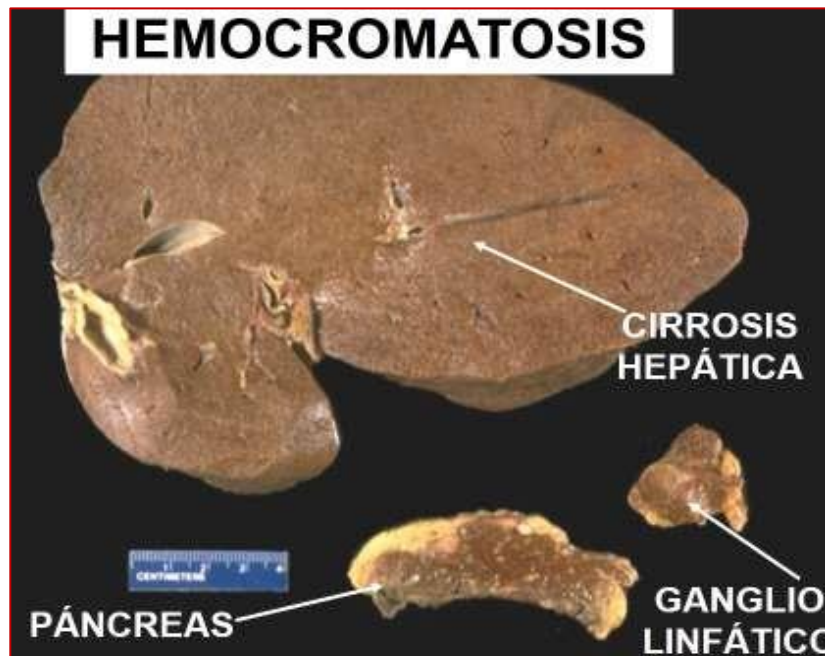
Testículos disminuidos de tamaño.

Hay una tríada característica de CH pigmentaria micronodular, Diabetes y pigmentación bronceada de la piel por incremento de melanina.

HIGADO: Aumentado de volumen y peso, color achocolatado, superficie nodular difusa, nódulos de diferentes tamaños, hasta 1 cm., aspecto de una CH a nódulos finos. Microscópicamente hay abundante depósito de pigmento de hemosiderina en las células hepáticas y de Kupffer, en tractos fibrosos y áreas de necrosis.

PANCREAS: Intensamente pigmentado, pardo achocolatado con fibrosis intersticial difusa, puede estar algo atrófico, disminuido de tamaño. Microscópicamente hay hemosiderina en células acinares, conductos y en los islotes de Langerhans. No se ha podido demostrar que la presencia de hemosiderina en las células beta produzca la diabetes.

PIEL: Color bronceada por aumento de la melanina en la capa basal y no por el escape del pigmento de hemosiderina.



IV. TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

Son trastorno complejo debido a la gran variedad de elementos que forman este tipo de nutrientes (esteroles, fosfolípidos, triglicéridos) y cada uno de ellos pueden en forma aislada o combinada formar parte de un trastorno metabólico.

CLASIFICACIÓN:

Locales:

- Infiltración grasa intersticial del músculo estriado, páncreas, ganglios linfáticos.
- Metamorfosis grasa.
- Depósitos de colesterol (ateroma).
- Xantelasma.
- Colesterolosis vesicular.

Generalizada: (Lipidosis)

ARTERIOSCLEROSIS

Literalmente significa endurecimiento de las arterias. Enfermedad que afecta paredes de los vasos sanguíneos y que precipitan sustancias que modifican la consistencia de las mismas y que alteran el calibre y la forma de su luz vascular, todo lo cual trae como consecuencia una disminución en el flujo sanguíneo de los tejidos por ellos irrigados.

VARIEDADES MORFOLOGICAS

- Aterosclerosis.
- Esclerosis calcificada de la túnica media de Monckeberg.
- Arterioesclerosis.

ATEROSCLEROSIS

Constituye la primera causa de muerte y morbilidad en Cuba. Afecta aorta, coronarias, cerebrales, renales, lleva al infarto del miocardio (1era causa de muerte) y AVE (3era causa de muerte). La lesión arterial por lo regular da síntomas cuando produce insuficiencia arterial.

Se plantea que comienza al nacer y se caracteriza por formaciones crecientes de lesiones en arterias de mediano y grueso calibre.

EPIDEMIOLOGIA Y FRECUENCIA

Edad: desde la niñez. Sexo masculino más frecuente.

Antecedentes familiares, dietas, hábitos sociales, etc.

FACTORES DE RIESGO

En general: Obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, alteraciones metabólicas (Diabetes Mellitus), sedentarismo, etc.

- **Principales: no modificables:**

edad, sexo masculino, antecedentes familiares, alteraciones genéticas.

- **Principales posiblemente modificables (mayores):** hiperlipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, Diabetes Mellitus.
- **Menores dudosos o no cuantificados:** Obesidad, inactividad física, stress, homocisteína, déficit posmenopáusico de estrógenos, dieta rica en carbohidratos, consumo de alcohol, lipoproteínas, consumo de grasa trans no saturada, chlamydia pneumoniae.

PATOGENIA

Teorías actuales:

- Respuesta a agresión: respuesta a lesión endotelial. La más aceptada.
- Hipótesis monoclonal, no clara.
- Trastornos del control del crecimiento en las células de la media (músculo liso), por pérdida de inhibidores de la proliferación.
- Se considera una reacción inflamatoria crónica de la pared arterial que comienza por alguna forma de lesión del endotelio.
- Lesión endotelial crónica: hiperlipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, factores hemodinámicos, toxinas, virus, reacciones inmunitarias (colesterol y LDL)
- Aumento de la permeabilidad del endotelio y adhesión leucocitaria.
- Pasan lipoproteínas LDL, VLDL al interior de la pared vascular. Oxidación de las lipoproteínas.
- Adhesión de monocitos sanguíneos al endotelio.
- Migración a la íntima, transformación en macrófagos y células espumosas.
- Adhesión de plaquetas a áreas denudadas.
- Liberación de factores (plaquetas y macrófagos) que inducen migración de células de músculo liso de la media a la íntima.
- Proliferación de células de músculos liso en la íntima y producción de matriz extracelular (colágeno y proteoglicano).
- Intenso acúmulo de lípidos intra y extracelular.

- El hipercolesterolemia provoca incremento de la producción del superóxido, desactivación del óxido nítrico (factor de relajación endotelial), acúmulo de lipoproteína en la íntima donde hay incremento de la permeabilidad.
- Se plantea por algunos autores que el 1er fenómeno es la proliferación del músculo liso por inducción de sustancias exógenas (colesterol, productos de oxidación o virus oncogénicos).
- Actualmente se plantea origen infeccioso de la Aterosclerosis: virus (Enfermedad de Marek: en pollos, virus que producen vasculitis, virus herpético, citomegalovirus y chlamydia pneumoniae demostrado).

MORFOLOGIA

ATEROMA

Lesión básica, es una placa focal, elevada en la íntima, con un núcleo lipídico, fundamentalmente de colesterol, habitualmente complejos con proteínas y ésteres de colesterol y una cubierta fibrosa.

Las **placas de ateroma** tienen dos componentes:

Cubierta fibrosa: Células de músculo liso, macrófagos, células espumosas, linfocitos, fibras colágenas y elásticas, proteoglicanos,

Centro necrótico: Restos celulares, cristales de colesterol, células espumosas cargadas de lípidos, calcio, fibrina, trombos y otras proteínas plasmáticas

VARIEDADES

Estrías adiposas, bandas adiposas o lesión grado I: donde hay depósitos focales de lípidos, no hay elevación en la luz y son lesiones amarillentas que se tiñen de rojo con Sudán IV.

Placas fibrosas o lesión grado II: lesión íntima elevada, firme, gris pálida, translúcida, parcial o totalmente coloreada con Sudán IV.

Placa grave, complicada o lesión grado III: ulceración, hemorragia, trombosis, calcificación, fragmentación, abscedación, dilatación aneurismática.

ESTADIOS DE LA PLACA DE ATEROMA SEGÚN ASOCIACIÓN AMERICANA I AL VI

Estría Adiposa	Placa Fibrosa-Fibroateroma	Placa grave o complicada
Tipos I-II-III-IV	Tipo-V	Tipo-VI

COMPLICACIONES DE LAS PLACAS DE ATEROMA

- Trombosis
- Fragmentación
- Ulceración
- Hemorragia
- Abscedación
- Calcificación
- Dilatación Aneurismática
- **Trastornos funcionales:** Dependen de la localización (arterias elásticas y musculares) y tipo de lesiones afectando corazón, cerebro, riñones, miembros inferiores e intestino.
- **Evolución:** comienza en la infancia, los síntomas aparecen a partir de la mediana edad.
- **Importancia Clínica:** Infarto del miocardio, infarto cerebral, aneurisma de la aorta, gangrena, infarto mesentérico, muerte súbita, cardiopatía isquémica crónica.

ESCLEROSIS CALCIFICADA DE MONCKEBERG

Calcificaciones anulares de la túnica media de arterias de tipo muscular, de calibre mediano a pequeño, permaneciendo el endotelio intacto.

Se ve en las arterias femorales cubital, radial, tibial y genitales.

Es raro antes de los 50 años. No da síntomas.

ARTERIOLOESCLEROSIS

Variedades:

Hialina: Engrosamiento hialino, rosado de la pared de arteriolas de riñones, páncreas, suprarrenales, vesícula biliar, mesenterio. Pacientes con hipertensión arterial mayor de 160-180 mm la sistólica. También se ve en pacientes diabéticos.

Hiperplástica: Engrosamiento laminado, concéntrico en tela de cebolla de la pared de las arteriolas con disminución progresiva del calibre. Pacientes con hipertensión arterial mayor de 110 la diastólica

V. TRASTORNOS METABÓLICOS DE LAS PURINAS

GOTA

Se caracteriza por la aparición de ataques transitorios de artritis aguda, desencadenados por la cristalización de los uratos en el interior y en la vecindad de las articulaciones que dan lugar posteriormente a una artritis gotosa crónica y al depósito de masas de uratos tanto articulares como en otras localizaciones (con formación de tofos). La hiperuricemia es un factor indispensable para el desarrollo de la gota siendo el ácido úrico el producto final del metabolismo de las purinas. La progresión produce una enfermedad incapacitante grave de no ser tratado.

Variedades:

- Gota primitiva por defecto enzimático conocido o desconocido 90 % de los casos.
- Gota secundaria 10 %.

Morfología:

- Artritis aguda.
- Artritis gotosa crónica.
- Tofos en distintas localizaciones.
- Nefropatía gotosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. *Rev. Chil.*

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In *Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols.* O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.*

ACTIVIDADES

1- La Diabetes Mellitus I es una enfermedad crónica, debida a un conjunto de trastornos metabólicos que producen alteración de la utilización de la glucosa. Seleccione el literal que considere correcto.

- a. Se Inicia en la adultez.
- b. Se reporta acciones de autoinmunidad ante las células β de páncreas.
- c. Se relaciona con obesidad y aumento de la resistencia periférica a la insulina.
- d. Se describe en gemelos homocigóticos.

2- Teniendo en cuenta los trastornos metabólicos del calcio. Señale el literal correcto.

- a. Depósito de sales de calcio de carácter amorfo, sobre tejidos alterados, degenerados o muertos. Se denomina calcificación metastásica.
- b. Depósito de calcio en tejidos normales como los septos alveolares, no óseos causados por hipercalcemia. Se denomina calcificación metastásica.
- c. Depósito de sales de calcio en de forma localizada o generalizada en Piel, Tejido Celular Subcutáneo se denomina calcificación distrófica.
- d. La calcificación distrófica cursa con hipercalcemia.

3- La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, debida a un conjunto de trastornos metabólicos que producen alteración de la utilización de la glucosa, produciendo daños morfológicos orgánicos. Señale el literal NO CORRECTO.

- a. Arterioesclerosis hialina (engrosamiento hialino, en paredes de arteriolas)
- b. Microangiopatía de los pequeños vasos
- c. Aterosclerosis de aorta, coronarias, cerebro, renales
- d. Vasculitis de vasos medianos

4- La arteriosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial con gran dependencia genética, familiar y susceptible de agravarse según el estilo de vida y la influencia del medio ambiente. Señale el literal que no corresponde a la aterosclerosis.

- a. Placa grave, complicada lesión íntima elevada, firme, gris pálida, translúcida.
- b. Placas fibrosas ocurren por ulceración, hemorragia, trombosis, calcificación, fragmentación, abscedación, dilatación aneurismática.
- c. Lesión verrucosa de la advertencia.
- d. Estrías adiposas, bandas adiposas o lesión grado I: donde hay depósitos focales de lípidos, no hay elevación en la luz y son lesiones amarillentas.

5- Los pigmentos son sustancias de distinta composición química. La hemocromatosis se incluye en el grupo de trastornos metabólicos de los pigmentos Señale el literal correcto.

- a. Depósito de calcio en tejidos normales, no óseos.
- b. Acumulación excesiva de hierro corporal, se deposita en células parenquimatosas hepáticas, pancreáticas, cardíacas.
- c. Depósitos de masas de uratos articulares y en otras localizaciones con reacción inflamatoria a cuerpo extraño.
- d. Depósito anormal de sales de calcio simultáneamente con pequeñas cantidades de otros minerales.

RESUMEN

El metabolismo corporal es el conjunto de reacciones catabolizadas por enzimas, que permiten a las células y a los tejidos mantener la vida, los procesos metabólicos culminan con la transformación de compuestos orgánicos, con liberación de energía y eliminación de desechos. Son múltiples las enfermedades que afectan el metabolismo y como parte de estos trastornos, se producen alteraciones estructurales de células y tejidos que pueden producir graves daños y muerte celular o del sujeto, cuando afectan órganos vitales. Se clasifican según su origen en: congénitas o adquiridas, según el nutriente o metabolito afectado en: minerales, pigmentos, lípidos y carbohidratos. Los minerales y sus compuestos pueden ser elementos que causen trastornos metabólicos, aunque estas alteraciones casi siempre son secundarias a deficiencias hormonales, enzimáticas, vitamínicas, etc. Estos trastornos pueden afectar al calcio, fósforo, hierro, zinc o magnesio. Existen múltiples procesos en los que el calcio plasmático aumenta y produce hipercalcemia (puede verse en múltiples procesos patológicos como son el hiperparatiroidismo, hipervitaminosis D, sarcoidosis, entre otros) o disminuye y da origen a hipocalcemia.

En los trastornos metabólicos de los carbohidratos tenemos el ejemplo de la diabetes mellitus, caracterizado por falta absoluta o relativa de insulina que provoca trastornos en la utilización de los carbohidratos y alteraciones de los metabolismos lipídicos y proteicos, se clasifica en: Diabetes Mellitus insulino dependiente o tipo I (Carencia grave o absoluta de insulina), Diabetes Mellitus no insulino dependiente o tipo II (Resistencia a la insulina), tipo secundaria y MODY. Las lesiones morfológicas diagnósticas de la Diabetes las encontramos en el riñón y ojo, entre sus complicaciones tenemos: muerte súbita, infarto de miocardio, aterosclerosis, entre otros.

En los trastornos del metabolismo de los pigmentos como el hierro destacamos la hemosiderosis que es el depósito de hemosiderina (pigmento amarillo oro a parduzco, granular o cristalino, derivado de la hemoglobina en cuya forma se deposita el hierro en las células) en células y tejidos, puede ser localizada y generalizada. Otro ejemplo es la hemocromatosis, termino utilizado para la designación genérica de todos los síndromes por sobrecarga de hierro. Los trastornos del metabolismo de los lípidos son complejos debido a la gran variedad de elementos que forman este tipo de nutrientes (esteroles, fosfolípidos, triglicéridos) y cada uno de ellos pueden en forma aislada o combinada formar parte de un trastorno metabólico. Se clasifican en locales y generalizada. Ejemplo de esto tenemos en la arteriosclerosis

(endurecimiento de las arterias) la cual es una enfermedad que afecta las paredes de los vasos sanguíneos alterando el calibre y la forma de su luz vascular, entre sus variedades morfológicas nos encontramos con la aterosclerosis, esclerosis calcificada de la túnica media de Monckeberg y la arterioloesclerosis.

En los trastornos metabólicos de las purinas como lo es la gota, se caracteriza por la aparición de ataques transitorios de artritis aguda, desencadenados por la cristalización de los uratos en el interior y en la vecindad de las articulaciones que dan lugar posteriormente a una artritis gotosa crónica y al depósito de masas de uratos tanto articulares como en otras localizaciones (con formación de tofos).

GLOSARIO

- **Aterosclerosis:** Acumulación de grasas, colesterol y otras sustancias dentro y sobre las paredes de las arterias lo cual puede restringir el flujo sanguíneo, se caracteriza por afectar a las arterias gruesas.
- **Sarcoidosis:** Enfermedad caracterizada por el crecimiento de pequeñas acumulaciones de células inflamatorias (granulomas) en cualquier parte del cuerpo
- **Hiperparatiroidismo:** Exceso de la hormona fabricada por las cuatro pequeñas glándulas ubicadas en el cuello (glándulas paratiroides).
- **Cetogénesis:** Proceso metabólico por el cual se producen los cuerpos cetónicos como resultado del catabolismo de los ácidos grasos
- **Equimosis:** Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta

7. TRASTORNOS CIRCULATORIOS

INTRODUCCIÓN

El sistema circulatorio integrado por el corazón y vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) es el encargado de bombear y distribuir la sangre por todo el cuerpo, la cual transporta oxígeno y nutrientes a todas las células y tejidos, así mismo permite la circulación de leucocitos y anticuerpos que protegen al organismo frente a agresiones externas por bacterias y virus.

Existen condiciones patológicas de otros sistemas que afectan el funcionamiento circulatorio como por ejemplo trastornos renales, hepáticos, pulmonares, desequilibrios ácido-básicos, del agua y electrolitos. Las alteraciones que se produzcan provocan los llamados trastornos circulatorios que pueden afectar la salud del individuo y hasta llegar a comprometer la vida. Por este motivo es necesario que todo médico tenga conocimientos de estos trastornos para lograr un diagnóstico correcto y posteriormente llegar a una conducta terapéutica adecuada.

En este capítulo comenzaremos el estudio de los diferentes trastornos circulatorios clasificados de la siguiente manera: Trastornos por variaciones en el paso de sustancias a través de la luz vascular constituido por edema, hiperemia y hemorragia; Trastornos circulatorios debido a la obstrucción de la luz vascular donde se encuentran la trombosis y la embolia; Trastornos por consecuencia del proceso obstructivo encontrándose la isquemia, el infarto, la coagulación intravascular diseminada, shock y el daño multiorgánico.

I. TRASTORNOS POR VARIACIONES EN EL PASO DE SUSTANCIAS A TRAVÉS DE LA LUZ VASCULAR:

EDEMA

DEFINICIÓN

Acumulación anormal de líquido en espacios intercelulares de los tejidos o en las cavidades corporales.

Existen dos tipos principales de edema: inflamatorio, por aumento de la permeabilidad vascular y no inflamatorio causado por alteraciones de las fuerzas hemodinámicas a través de la pared capilar.

- **Trasudado:** cuando la densidad del edema es inferior a 1012 (líquido no inflamatorio) Ej: Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal.
- **Exudado:** cuando la densidad del edema es superior a 1012 (líquido inflamatorio) Ej: Empiema.

VARIEDADES

Localizado:

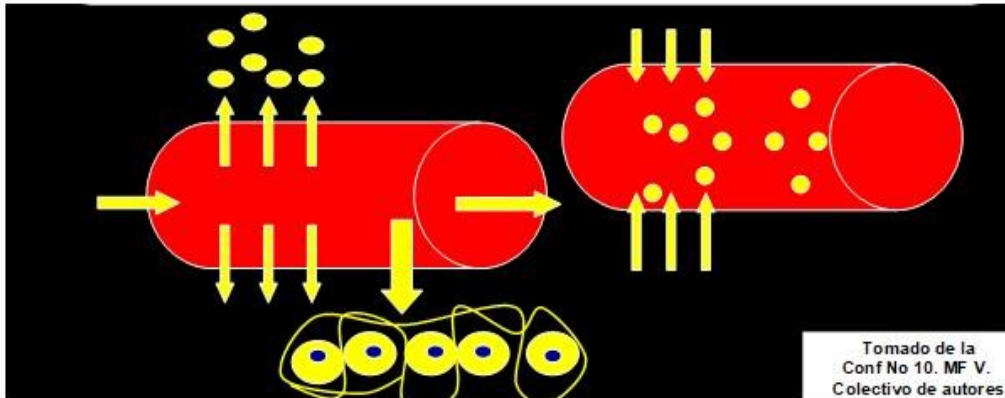
- Hidropericardio
- Hidrotórax
- Ascitis

Generalizado:

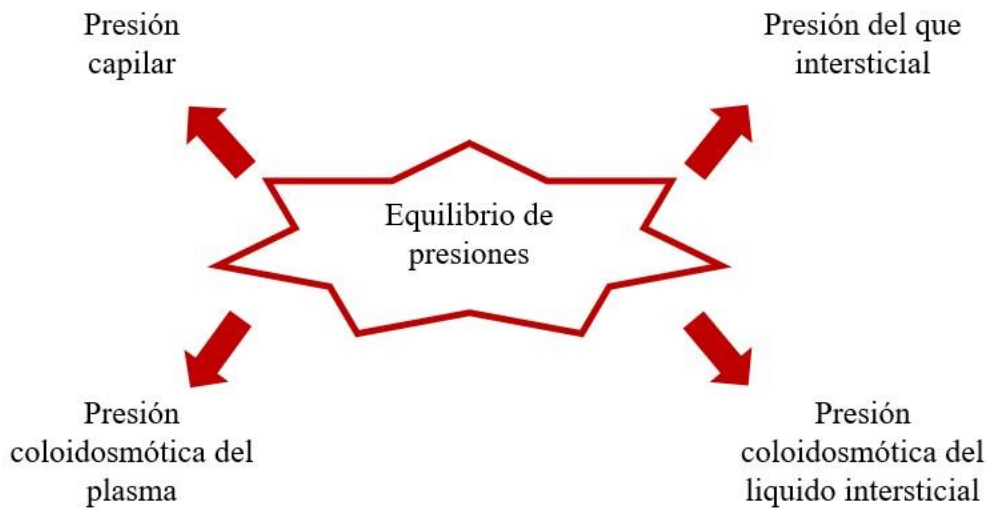
Anasarca (todo el TCS)

Pregunta de retroalimentación

Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos en MFV en el tema dos sistema cardiovascular, conferencia 10: la microcirculación diga que presiones dependen el intercambio de líquido a nivel de los capilares



Intercambio de líquido capilar depende de:



ETIOPATOGENIA

En el mecanismo biológico del control de la circulación de los líquidos entre la sangre y los tejidos, intervienen numerosos factores que se encuentran en constante intercambio.

Estos factores son:

- Los que conservan los líquidos dentro de los vasos.
- Los que lo desplazan hacia los tejidos o cavidades.

Son:

- Presión hidrostática de la sangre.
- Osmolaridad del líquido intersticial.
- Presión coloido osmótica de la sangre.
- Presión intersticial.

CAUSAS DE EDEMA

Trastornos generales:

a. Incremento de la presión hidrostática de la sangre:

- Alteración del retorno venoso
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (La presión venosa en la aurícula derecha aumenta, así como la presión venular capilar, lo que lleva a trasudación excesiva de líquido, también hay disminución de la filtración glomerular con retención de sal y agua que lleva a incremento del volumen sanguíneo).
- Pericarditis Constrictiva.
- Cirrosis hepática.
- Obstrucción por estrechamiento venoso:
- Trombos.
- Compresión extrínseca.
- Inactividad de Miembros inferiores.
- Dilatación arteriolar:
- Calor.
- Déficit neurohumoral o exceso.

b. Disminución de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)

- Glomerulopatías. (Incrementa la permeabilidad de la membrana en los glomérulos, lo que lleva a escape de albúmina en la orina)
- Cirrosis hepática.
- Malnutrición.
- Gastroenteropatía.

c. Retención de sodio: (Se incrementa la tensión osmótica del líquido intersticial)

- Ingestión excesiva de sal con función renal disminuida.
- Incremento de la reabsorción tubular de sodio:
- Perfusión renal disminuida.
- Incremento de la secreción de renina, angiotensina, aldosterona.

d. Obstrucción linfática:

- Inflamatoria.
- Neoplásico.
- Post quirúrgico.
- Post radiación.

Trastornos locales:

a. Incremento de la presión hidrostática de la sangre:

- Obstrucción venosa por compresión.
- Trombos

b. Incremento de la permeabilidad vascular:

- Urticaria.
- Edema angioneurótico.

c. Obstrucción linfática:

- Trauma.
- Neoplasias.
- Tratamiento quirúrgico.
- Parasitismo (filaria)
- Tratamiento radiactivo.

MORFOLOGIA

Depende de:

- Enfermedad de base.
- Tiempo de instauración.
- Tipo de tejido.

EDEMA CARDIACO

Se aprecia en las porciones declives de pacientes ambulatorios (miembros inferiores) y en la porción sacra de los pacientes encamados, las áreas afectadas tienen color azulado.

EDEMA RENAL

Es de forma generalizado, con toma preferente de la cara y con color pálido.

Macroscópicamente los órganos afectados tienen aumento de volumen, de peso, son pálidos, distendida su cápsula, al corte dejan escapar líquido abundante.

Microscópicamente tiene un precipitado intersticial, granuloso, acidófilo entre los elementos celulares y las fibras.

EDEMA CEREBRAL

Se observa en hipertensión arterial, trauma, infecciones, obstrucciones venosas, neoplasias, etc.

El cerebro aumenta de peso, las cisuras y surcos se estrechan, las circunvoluciones se ensanchan y se aplanan en sitios de contacto con el cráneo. La sustancia blanca se aprecia blanda y gelatinosa, ensanchamiento de la capa periférica de la gris y los ventrículos se comprimen.

Microscópicamente se observa ensanchamiento del espacio interfibrilar del parénquima cerebral, la sustancia gris y blanca tiene aspecto laxo, hay tumefacción de neuronas y

neuroglías, los espacios perivasculares (Virchow-Robin) se encuentran ensanchados, con un halo pálido alrededor de los vasos pequeños.

EDEMA PULMONAR

Se observa en la Insuficiencia cardiaca, shock, infecciones, hipersensibilidad, enfermedades renales.

Los pulmones están húmedos, pesados, subcrepitantes, más notable en los lóbulos inferiores, cuando el proceso está más avanzado se afectan todos los lóbulos, tiene consistencia gelatinosa, como caucho, al corte escapa líquido sanguinolento espumoso por mezcla de sangre, aire y edema.

Microscópicamente hay precipitado de proteína coagulada, granular, rosada dentro de los alvéolos, congestión y dilatación de los capilares alveolares. Posteriormente puede infectarse y producirse neumonía hipostática.

HIPEREMIA

CONCEPTO

Aumento de la sangre que produce dilatación de los vasos microscópicamente de un tejido u órgano afectado y se traduce por un área de enrojecimiento en la zona lesionada.

VARIEDADES

Activa: La dilatación arterial o arteriolar produce incremento del flujo sanguíneo a los lechos capilares con apertura de capilares inactivos y enrojecimiento de la zona. Se produce por mecanismos neurógenos simpáticos o por la liberación de sustancias vasoactivas.

Se ve en el ejercicio físico mantenido, estados inflamatorios locales, rubor, nerviosismo.

Pasiva (congestión): Trastorno del drenaje venoso, con coloración azulada-rojiza en las partes afectadas por remanso de sangre venosa.

Puede ser generalizada como en la Insuficiencia cardiaca congestiva o local como en coágulos y neoplasias. Cuando falla el ventrículo izquierdo hay congestión venosa pulmonar, cuando falla el ventrículo derecho hay congestión venosa de la gran circulación.

MORFOLOGIA

Los órganos aumentan de volumen, peso y consistencia, al corte sale sangre y edema, en la activa es de color rojo claro, en la pasiva es de color azulado.

La hiperemia pasiva afecta a los pulmones, hígado y bazo y se ve de forma importante en la estenosis mitral.

PULMONES:

Están aumentados de peso, tiene color pardo anaranjado, como las hojas secas.

Microscópicamente los capilares están dilatados, llenos de sangre, a veces tortuosos con aneurismas, hay hemorragias intralveolares, macrófagos cargados de hemosiderina (células cardíacas) destruye tabiques interalveolares, con el tiempo en los pulmones los tabiques ensanchados se fibrosan. La hipertensión pulmonar prolongada puede causar el engrosamiento progresivo de las paredes arteriales y arteriolas dando hipertensión pulmonar.

HIGADO

Con congestión pasiva crónica por insuficiencia cardiaca derecha o por obstrucción de la vena cava inferior (muy raro) o de las venas suprahepáticas. Aumentado de volumen, pardo-rojizo, sobresalen las venas centrolobulillares, de color azulado, alrededor de ella se ve un área amarillenta que le da un aspecto de nuez moscada.

Microscópicamente se observa vena central y sinusoides vasculares de las regiones centrolobulillares, están distendidos por la sangre, atrofia del parénquima hepático por hipoxia

crónica, que puede llevar a la necrosis hepática centrolobulillar en un proceso severo. Los hepatocitos de la periferia, que sufren menos hipoxia presentan degeneración grasa.

HEMORRAGIA

CONCEPTO

Salida de sangre del interior de los vasos hacia los tejidos, cavidades corporales o exterior del organismo.

VARIEDADES

- Petequias: pequeño tamaño, como cabeza de alfiler, en piel, mucosas y superficies serosas.
- Púrpuras: tamaño aproximado de 1 cm.
- Equimosis: manchas extensas.
- Hematoma: acumulo de sangre dentro del tejido y produce coágulos.
- Hemotórax: sangre en la cavidad pleural.
- Hemopericardio: sangre en la cavidad pericárdica.
- Hemoperitoneo: sangre en la cavidad abdominal.

PATOGENIA

- Trauma con lesión de las paredes vasculares.
- Neoplasia.
- Infecciones (TB)
- Aneurismas arteriales.
- Aterosclerosis.
- Diátesis hemorrágica (alterados los componentes de la sangre)
- Síndromes purpúricos.
- Hemofilia.

IMPORTANCIA CLÍNICA

Depende del volumen de la sangre perdida, de la rapidez con que escapa la sangre y del sitio de la hemorragia.

II. TRASTORNOS CIRCULATORIOS DEBIDO A OBSTRUCCIÓN DE LA LUZ VASCULAR

TROMBOSIS DEFINICIÓN

Proceso de formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas, a base de los constituyentes de la sangre. Proceso patológico producido por la formación de una masa de sangre coagulada dentro del árbol vascular no interrumpido; representa una extensión patológica de la homeostasis normal.

Trombo: masa coagulada.

PATOGENIA

Trastornos de los mecanismos homeostáticos.

Lesionan un órgano o tejido cualquiera.

Formación del trombo.

Oclusión parcial o completa de un vaso.

Atrofia isquémica o necrosis focal o total del tejido lesionado (Infarto).

Ejemplo: infarto del miocardio, enfermedades cerebrovasculares.

En la conferencia No 2 del tema I. Sistema Hemolinfopoyético de MF V usted estudió algunos de los factores que intervienen en la formación de los trombos. ¿Cuál es el factor que interviene en la formación de un trombo en una placa de ateroma?

PREGUNTA DE RETROALIMENTACIÓN



La figura representa un trombo formado en el interior de un vaso.

¿Qué factor es el que ha participado en este caso en la formación del TROMBO?




RESPUESTA

La pérdida de la lisura del endotelio, que normalmente actúa como un anticoagulante fisiológico, es la causa de la formación del coágulo. La lisura se ha perdido por la placa de ateroma.

Tomado de la Conf. No 2. MF V. Colectivo de autores

FACTORES QUE FAVORECEN LA FORMACION DEL TROMBO:

Cambios en las paredes vasculares (alteraciones endoteliales): Se observa más en los trombos arteriales y en el corazón.

- Infarto del miocardio, vasculitis, Valvulitis, Aterosclerosis, Hipertensión arterial.
- Enfermedad vascular.
- Lesiones del endotelio.
- Colágena expuesta.
- Aglutinación de plaquetas.
- Fenómenos de coagulación.
- Mediadores químicos aumentan la permeabilidad del endotelio y exponen la colágena.

Trastornos en el curso de la sangre (turbulencia y éstasis): Se observa en trombosis arterial y cardiaca la turbulencia y en trombosis venosa el éstasis. Producen contracorrientes y bolsas de estancamiento de sangre

Distorsionan el flujo laminar y ponen las plaquetas en contacto con el endotelio.

Impiden la dilución por el flujo de sangre nueva y el aclaramiento hepático de los factores de la coagulación.

Retrasan el acceso de inhibidores de la coagulación y permiten que se formen los trombos.

La turbulencia causa disfunción o lesión endotelial.

Alteraciones de la sangre (hipercoagulabilidad): Se observa en trastornos genéticos y adquiridos como encamamiento, Infarto del miocardio, quemaduras, neoplasias, fracturas, CID, anticonceptivos. En general hay:

- Incremento del número de las plaquetas
- Incremento de la adhesividad plaquetaria.
- Incremento de los factores VII y VIII.
- Disminución de la actividad fibrinolítica.

MORFOLOGÍA

Trombo: masa aglutinada de glóbulos rojos, leucocitos granulosos, plaquetas y fibrina.

Pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular, de forma y tamaños variables. Cuando se forman en el corazón o en la aorta presentan las líneas de Zahn (capas de plaquetas más pálidas con algo de fibrina).

Trombos murales: son los trombos sobrepuestos a una pared de una estructura subyacente, se dan en las amplias luces.

DIFERENCIAS ENTRE:

TROMBO ARTERIAL	TROMBO VENOSO
Crecimiento retrógrado.	Crecimiento hacia el corazón
Blanco.	Rojos.
Masas grises, muy adheridas.	Masas rojizas, adheridas.
Friables.	Gelatinosas.
Secos.	Húmedas.
Habitualmente oclusivos.	Siempre son oclusivos

Capas de fibrina y plaquetas
postmortem

Parecidos a trombos pero tienen alguna
fibrina

Tiende a fragmentarse y formarse émbolos

Trombosis Venosas: Congestión y edema en zonas declives, úlceras varicosas, tromboembolismo e infarto pulmonar. Dolor en pies y tobillo.

Trombosis Arterial: Infarto del miocardio y cerebral

Evolución del trombo:

- Propagarse e incrementar el volumen.
- Obstrucción del vaso.
- Embolo.
- Destruído por acción fibrinolítica.
- Organización

Resumen de los acontecimientos:

- El trombo actúa como un cuerpo extraño en el vaso.
- Aparece inflamación aguda.
- Actúan enzimas lisosómicas.
- Reblandecimiento puriforme del trombo.
- Reparación en el trombo.
- Fijación del trombo.
- Organización del trombo.
- Tunelización del trombo.
- Fibrosis de la pared.
- Engrosamiento de la pared del vaso.

EMBOLIA

DEFINICIÓN

Masa intravascular (sólida o gaseosa, o cuerpo extraño) transportado por el torrente sanguíneo hacia zonas lejos de su origen.

CARACTERES GENERALES:

La mayoría provienen de trombos (99%), de Ventrículo izquierdo (Infarto del miocardio), aurículas (Cardiopatías reumáticas), posterior a cirugía, placas de ateromas, etc.

Pueden ser venosos o arteriales (enfermedades del corazón o de las grandes arterias)

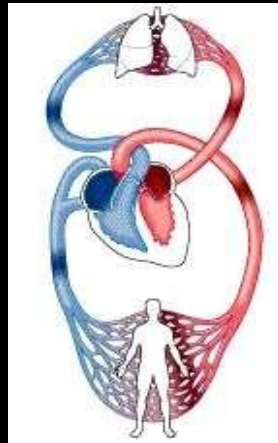
Circulan por las arterias y donde la luz es menor que el trombo, ocluyen: cerebro, miembros inferiores, bazo, riñones y posteriormente dan infarto con necrosis de los tejidos.

TIPOS DE EMBOLIA SEGUN SU NATURALEZA

- Aérea.
- Grasa.
- Cuerpo extraño.
- Parasitaria.
- Líquido amniótico.
- Bacterianas.
- Tumoraes.
- Pulmonar.
- De la gran circulación.

En las conferencias No 7, 8 y 9 del tema 2. Sistema Cardiovascular de MF V usted estudió la circulación sanguínea. ¿Cuál es recorrido de la sangre y la función de la misma en la circulación pulmonar?

PREVENCIÓN DE RETROALIMENTACIÓN



EMBOLIA PULMONAR

Es la más frecuente y de mayor mortalidad, causa 200 000 muertes por año en los EUA.

Se ve en: Pacientes encamados, quemados, traumas, fracturas, operados y el 95% provienen de los miembros inferiores y de las venas de la pelvis en 2do lugar.

Los émbolos desprendidos van a la aurícula derecha, de ahí al ventrículo derecho y finalmente a las arterias pulmonares.

Dependen del volumen del vaso ocluido y del estado del sistema cardiovascular, pueden ser causas de muerte súbita o pueden dar infarto si son menores, si no hay buena circulación colateral bronquial, no siempre son sinónimos de infarto.

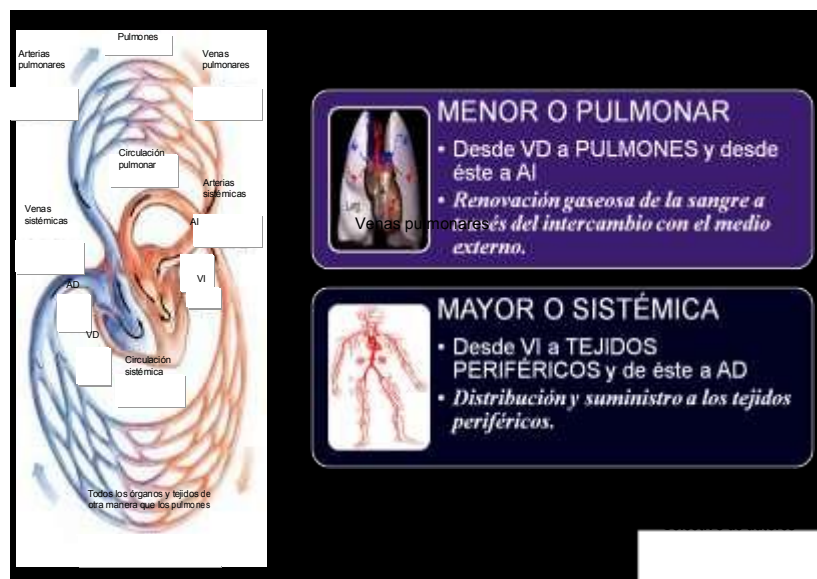
EVOLUCION:

- Fibrinólisis: 70%
- Infarto: 15%
- Hipertensión pulmonar: 5%
- Muerte: 10%

Pueden ser:

1. Émbolos voluminosos (silla de montar en ramas gruesas): causan muerte súbita sin infarto.
2. Émbolos pequeños en la periferia que pueden o no dar infartos:
 - a) **Circulación cardiovascular suficiente:** las arterias bronquiales mantienen el parénquima y continúan supliendo la sangre, por lo que hay hemorragia, sin infarto.
 - b) **Circulación cardiovascular insuficiente:** en las cardiopatías o enfermedades pulmonares que no hay riego adecuado de sangre, aparece hemorragia y aparece infarto.

CIRCULACIÓN SANGUÍNEA



EMBOLIA DE LA GRAN CIRCULACIÓN:

Se puede ver:

- Trombos de ventrículo izquierdo en el Infarto del miocardio, miocardiopatías, aterosclerosis, aneurismas, etc. (80%).
- Trombos de aurícula izquierda en la cardiopatía reumática, posterior a cirugía cardiaca (20%).

Por ejemplo, las placas de ateromas de la aorta pueden desprender fragmentos que viajan a Miembros inferiores (75%), cerebro, bazo y riñones (10% respectivamente), miembros superiores (8%) y casi siempre ocasionan infartos.

EMBOLIA AEREA:

Producida por la entrada de burbujas de aire o de gas específico (principalmente nitrógeno) a la gran circulación que pasan a los pulmones (al menos 100ml) y que ocasionan obstrucción del flujo sanguíneo. Se puede producir durante las intervenciones obstétricas, traumatismos torácicos y en la enfermedad de descompresión o de los buzos (en que hay mayores cantidades de gases durante la inmersión, particularmente nitrógeno, están disueltos y si se produce ascenso rápido el nitrógeno se desprende de los tejidos y el que esta disuelto en la sangre forma burbujas) Generalmente se produce en el músculo esquelético y tejidos articulares produciendo dolor. Pueden causar isquemia localizada en cerebro y corazón. En los pulmones edema, hemorragia y atelectasia. Tratamiento es en una cámara a mayor presión para redissolver el gas.

EMBOLIA GRASA:

Se puede observar glóbulos microscópicos de grasa después de una fractura ósea de un hueso largo con salida de médula ósea, también en quemaduras o traumatismos extensos de tejidos blandos. La grasa se libera al lesionarse la medula ósea o el tejido adiposo y penetra en la circulación al romperse los sinusoides de los vasos medulares o las vénulas de otros tejidos.

El síndrome de la embolia grasa aparece 2 a 3 días después del traumatismo y comienza bruscamente con taquipnea, disnea y taquicardia, ya que lo glóbulos de grasa vana la

microcirculación de los pulmones, también existen síntomas neurológicos tales como irritabilidad, inquietud o llegar al coma. En su forma plenamente desarrollada es mortal en el 10% de los casos. En la patogenia de este síndrome intervienen dos factores: la obstrucción mecánica y la lesión bioquímica por la acción de los ácidos grasos sobre el endotelio. Para la observación al microscopio se necesitan técnicas especiales para colorear la grasa en el interior de los vasos.

EMBOLIA AMNIOTICA

Se ve en 1 de cada 50 000 partos y el 80 % causan mortalidad. Se ve en complicaciones graves del parto, cuando por causas de contracciones uterinas severas ocurre la apertura de senos venosos y el paso de líquido amniótico y su contenido a la circulación materna, por lo que se observan células epiteliales escamosas de la piel fetal, lanugo, grasa del vermix caseoso, mucus del aparato digestivo y respiratorio y elementos sólidos del feto a los vasos pulmonares y capilares alveolares de la madre, hay liberación de tromboplastina y ocurre CID en el 50% de los casos; hay también edema pulmonar intenso y lesión alveolar difusa. Tiene un comienzo súbito, con disnea brusca, cianosis, hipotensión, shock, convulsiones y coma.

III. TRASTORNOS CONSECUENCIA DEL PROCESO OBSTRUCTIVO: ISQUEMIA

Forma más frecuente de lesión celular en medicina inducida por la falta de oxígeno debido a la pérdida del aporte sanguíneo por alteraciones del flujo arterial o reducción del drenaje venoso en un tejido.

En la hipoxia continua la producción de energía glucolítica está afectada y por tanto la respiración oxidativa aerobia.

La isquemia compromete el aporte de sustratos para la glucólisis, en los tejidos isquémicos se interrumpe la producción de energía de origen anaeróbico.

La isquemia tiende a lesionar los tejidos con mayor rapidez que la hipoxia.

TIPOS DE ISQUEMIA SEGÚN SU INTENSIDAD Y DURACIÓN

LESIÓN ISQUÉMICA REVERSIBLE

Pérdida de la fosforilación oxidativa y disminución en la producción de ATP.

Disminución de actividad de la bomba de sodio, se acumula sodio sale potasio produciendo tumefacción celular y dilatación del retículo endoplásmico.

Incremento de glucólisis anaerobia: el monofosfato de adenosina estimula las enzimas fosfofructocinasa y fosforilasa.

Se agotan las reservas de glucógeno, la glucólisis acumula ácido láctico y fosfatos inorgánicos disminuyendo el pH.

Reducción de la síntesis de proteína por desprendimiento de ribosomas del RER.

Se dispersa el citoesqueleto y se forman vesículas en la superficie celular.

Figuras de mielina (de membranas plasmáticas y organelos).

MORFOLOGÍA: Mitocondrias hinchadas, retículo endoplásmico dilatado y células hinchadas.

LESIÓN ISQUÉMICA IRREVERSIBLE:

Alteraciones del citoesqueleto.

Pérdida de los fosfolípidos de membranas.

Especies reactivas de oxígeno.

Productos de fragmentación de los lípidos.

Pérdida de aminoácidos intracelulares.

MORFOLOGÍA: Intensa tumefacción de las mitocondrias, lesión extensa de las membranas plasmáticas e hinchazón de los lisosomas.

FACTORES QUE MODIFICAN LA GRAVEDAD DE LA ISQUEMIA, REPERFUSIÓN:

Aumenta generación de radicales libres de oxígenos (células parenquimatosas, endoteliales y leucocitos) mitocondrias lesionadas.

Las especies reactivas de oxígeno incrementan las alteraciones de permeabilidad mitocondrial.

Producción de citosina y aumento de la expresión de moléculas de adhesión por células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas aumentando los PMN que producen una lesión adicional.

FACTORES QUE CONDICIONAN LA GRAVEDAD DE LA LESION RESULTANTE DE UNA OCLUSION VASCULAR:

Estado general de la sangre y sistema cardiovascular: Disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, o velocidad y volumen del riego de los tejidos. Se ve en la Sicklemia y Aterosclerosis.

Tipo anatómico de riego arterial:

- Doble riego arterial: pulmones, hígado.
- Sistema arterial paralelo: cubital-radial y cerebro.
- Riego arterial único con anastomosis: intestino.
- Riego arterial único sin anastomosis: riñón.

Ritmo de desarrollo de la oclusión: Las oclusiones lentas se toleran mejor, pues dan tiempo a actuar la circulación colateral.

Vulnerabilidad del tejido para la isquemia: Tejido cerebral muy sensible, tejido mesenquimatosos, muy resistente.

INFARTO

DEFINICIÓN

Zona localizada de necrosis isquémica en un órgano o tejido por oclusión de su riego arterial o venoso. No siempre hay infarto y a veces no siempre hay oclusión total del vaso.

TIPOS

Anémico o blanco: Oclusión arterial y tejidos sólidos. Los infartos arteriales son primero hemorrágicos en los órganos sólidos, donde la consistencia de los tejidos reduce la intensidad de la hemorragia, por lo que después de 24-48 horas se tornan pálidos. A las pocas, se inicia reacción inflamatoria aguda, en los bordes del infarto, que queda bien definida en 1 a 2 días. Se ve en el corazón, riñón, bazo, etc.

Hemorrágico o rojo: Oclusión venosa (torsión del ovario), tejidos laxos (pulmón), tejidos con doble circulación (pulmón, intestino delgado), tejidos que han tenido congestión previa por retorno venoso lento y al restablecerse el riego sanguíneo en sitios sometidos a oclusión anterior. Los infartos venosos de testículos y ovarios son hemorrágicos y los de tejido laxo como los pulmones, aunque las oclusiones sean arteriales.

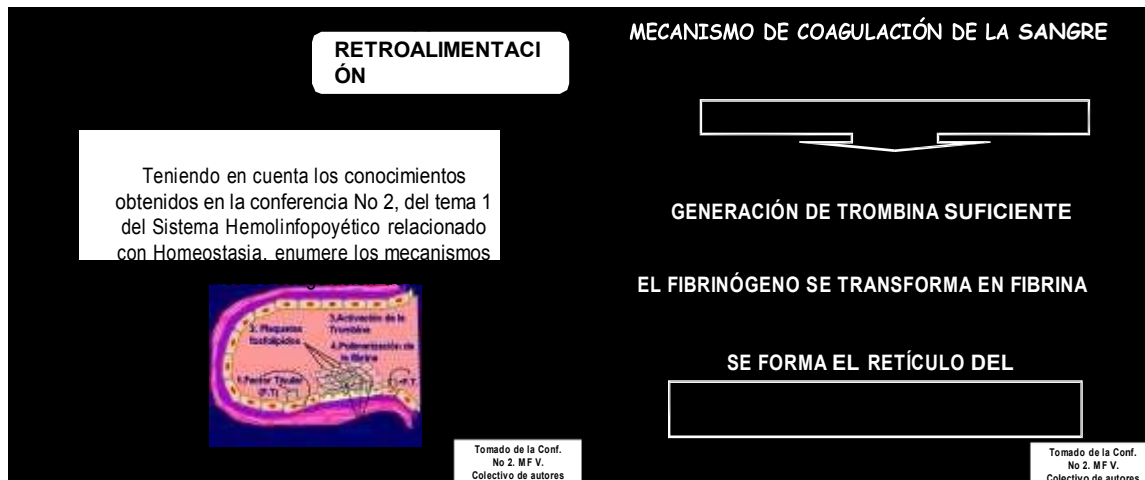


MORFOLOGIA

Tiene forma cuneiforme (cuña), vértice sitio de origen, base área extensa del órgano, bordes hiperémicos, que pueden ser irregulares, de acuerdo a la zona irrigada por los vasos próximos, con el tiempo los bordes se delimitan mejor. A las 24 horas está bien delimitados, color intenso; a los pocos días se ve blanco amarillento los pálidos y rojo oscuros los hemorrágicos. Microscópicamente hay necrosis de coagulación. El infarto lleva respuesta inflamatoria inmediata y posteriormente reparación.

Si conlleva a la muerte súbita del paciente no se verá lesión porque no hay tiempo suficiente para establecerse la misma.

COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA: (CID)



DEFINICION:

Es un proceso trombo-hemorrágico agudo, subagudo o crónico que aparece complicando secundariamente a diversas enfermedades. Se caracteriza por activación de la cascada de la coagulación dando lugar a la formación de microtrombos en la microcirculación de todo el cuerpo pero que adopta con frecuencia una distribución desigual y caprichosa. Estos trombos están formados principalmente por acúmulos de plaquetas y fibrina.

A consecuencia de la diátesis trombótica hay consumo de plaquetas, fibrina y factores de coagulación, seguidamente se activan los mecanismos fibrinolíticos.

PATOGENIA

- Complicaciones obstétricas (desprendimiento prematuro de la placenta, feto muerto retenido, embolia de líquido amniótico)
- Transfusiones de sangre incompatible.
- Crisis hemolítica aguda.
- Infecciones bacterianas.
- Quemaduras.
- Traumatismos extensos.
- Circulación extracorpórea.
- Cáncer avanzado.
- Reacciones inmunológicas.

En la CID se produce lo siguiente:

- Deficiencia de los factores de la coagulación (principalmente fibrinógeno).
- Trombocitopenia.
- Aparición de anticoagulantes en la circulación.
- Fibrinolisis excesiva.
- Tendencia hemorrágica anormal.
- Se origina una diátesis hemorrágica; se produce una utilización rápida o sobreutilización de los factores de la coagulación, incluidas plaquetas, lo que produce deficiencias de los mismos en la circulación y al mismo tiempo se activa el sistema fibrinolítico, lo cual contribuye aún más a la tendencia hemorrágica.
- No se considera una entidad patológica neta, sino una reacción fisiopatológica a diversos trastornos subyacentes, los cuales guardan relación con uno o varios de los factores siguientes:
- Liberación de tromboplastina hística, que activa el mecanismo extrínseco de la coagulación.

- Activación del mecanismo intrínseco de la coagulación (daño endotelial).
- Depleción de los inhibidores de la coagulación sanguínea que se presentan en estado normal.
- Trastornos de los mecanismos de depuración en el sistema linforreticular en el hígado, en relación con los factores activados de la coagulación.
- Lentitud importante del flujo sanguíneo.

Independientemente de las causas clínicas que originan la CID, esta presenta 3 consecuencias:

- La formación diseminada de microtrombos en capilares y conductos vasculares de pequeño calibre que producen isquemia en los tejidos y órganos.
- Los microtrombos constituyen un mecanismo patogénico para la hemólisis de los glóbulos rojos que produce anemia hemolítica microangiopática.
- Puede sobrevenir diátesis hemorrágica.

MORFOLOGIA

Prácticamente en todos los órganos aparecen trombos localizados en los capilares de la microcirculación, siendo los más frecuentes: riñón, pulmones, testículos, corazón, suprarrenales (Síndrome de Waterhouse-Friederichsen en la meningococemia), SNC, Bazo, glándulas endocrinas (infarto súbito del lóbulo anterior de la hipófisis: Necrosis hipofisaria post parto de Sheehan). Se acompaña de hemorragias o infarto que destruyen áreas importantes de órganos vitales.

EVOLUCION

Cura rápida con recuperación plena.

Secuelas: curación, muerte, lesiones permanentes.

Muerte.

CLASIFICACION:

SHOCK

DEFINICIÓN

Estado de insuficiencia circulatoria hemodinámica que produce riego sanguíneo insuficiente en los tejidos con un aporte o utilización inadecuada de oxígeno por las células.

También se considera un estado de hipoperfusión generalizada causado por disminución del gasto cardíaco o del volumen sanguíneo circulatorio eficaz. Hipotensión, disminución de la perfusión tisular, hipoxia celular irreversible y a veces la muerte del paciente.

Se caracteriza por desproporción en el volumen de sangre circulante y el volumen del sistema circulatorio que necesita moverse, o sea que el volumen de sangre adecuado circulante no se mantiene.

CAUSAS

- Hemorragias graves.
- Traumatismos.
- Quemaduras.
- Infarto del miocardio.
- Taponamiento cardíaco.
- Embolia pulmonar masiva.
- Infecciones bacterianas no controladas.

SINTOMAS CLINICOS

Hipotensión arterial, pulso débil, piel fría y húmeda, taquicardia, alteraciones de la respiración y el sensorio, cianosis, oliguria.

CLASIFICACIÓN :

- Hemorrágico o hipovolémico por pérdida de sangre, líquido (vómitos, diarreas), quemaduras.
- Quemaduras.
- Traumático.
- Quirúrgico.
- Cardiogénico.
- Séptico (bacterias gram negativas).

CLASIFICACION SEGÚN ROBBINS

- Cardiogénico (IMA, TEP)
- Hipovolémico (hemorragias, quemaduras)
- Estancamiento de la sangre periférica (Infecciones bacterianas, neuropatías)
- Otras (anafiláctico, CID)

ESTADÍOS DEL SHOCK

Es un trastorno progresivo que puede causar la muerte y tiende a evolucionar en tres etapas:

- **Fase inicial no progresiva**, se activan mecanismos compensatorios reflejos y se preserva la perfusión de órganos vitales. (taquicardia, vasoconstricción periférica y conservación de líquido por el riñón).
- **Fase progresiva**, se caracteriza por hipoperfusión tisular y comienzo de desequilibrios circulatorios y metabólicos cada vez mayores (los órganos vitales sufren hipoxia, glucólisis anaerobia, acidosis láctica, arteriolas se dilatan dando remanso periférico, confusión y la diuresis comienza a disminuir).
- **Fase irreversible** que se inicia cuando la lesión celular y tisular esta tan grave, que aun cuando se corrige los trastornos hemodinámicos la supervivencia no es posible. (fracaso renal completo por necrosis tubular aguda).

MORFOLOGIA

Pulmones: de choque o del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) o lesión alveolar difusa o edema pulmonar de permeabilidad. Macro: pesados, duros, rojos, pastosos y sin aire.

Micro: congestión vascular, edema intralveolar e intersticial, inflamación. Además de la congestión y el edema hay depósito de fibrina y las paredes alveolares están recubiertas por membranas hialinas, las células tipo II experimentan proliferación, puede haber fibrosis intralveolar si el paciente no fallece.

Riñones: son uno de los más afectados, con necrosis tubular aguda. Aumentados de volumen, pálidos, corteza ensanchada, pirámides cianóticas y congestionadas, de color rojo-púrpura.

Micro se afectan las luces de los túbulos contorneados proximales, se ven hinchadas con cambios grasos, vacuolización hidrópica. La necrosis comienza focal en los TCP, se extiende a las ramas ascendentes del asa de Henle, en las zona necróticas los túbulos están dilatados con pérdida de microvellosidades, células descamadas en la luz (tubulonecrosis), puede haber destrucción de la membrana basal (tubulorrexis), hay cilindros hialinos eosinófilos y granulados, pigmentados en los túbulos distales y colectores (glucoproteína urinaria), hay edema intersticial leucocitos en los vasos rectos y glomérulos intactos. Si el paciente sobrevive al 5to o 6to día se reinicia la actividad de recuperación por regeneración epitelial.

Cuando la necrosis tubular es de etiología hipóxica la lesión de los túbulos proximales es en parche o focal, cuando la necrosis es de etiología tóxica la lesión es difusa, en ambas existe la lesión del asa de Henle.

Encéfalo: (encefalopatía isquémica) Edema con tumefacción de neuronas, después de 24 horas de evolución se afecta el sector Sommer en el hipocampo y las células de Purkinje del cerebelo, hay infarto lineal parasagital occipital lateral.

Suprarrenales: Desaparición focal de lípidos dentro de las células corticales, que le dan aspecto de células compactas, necrosis aislada producen cavidades aisladas o pseudotubulos.

Hígado: acumulación grasa en hepatocitos, puede haber necrosis central hemorrágica.

Corazón: edema, cambios grasos, hemorragias y necrosis subepicárdicas y subendocárdicas, lesión zonal (listado en bandas transversales opacas).

Tubo digestivo: hemorragias dispersas en la mucosa o submucosa y zonas de necrosis, gastroenteropatía hemorrágica.

Piel: eritema por vasculitis severa.

EVOLUCIÓN

Cura, deja secuelas o causa la muerte.

DAÑO MULTIORGÁNICO (DMO)

Se aplicó la definición del DMO al conjunto de trastornos morfológicos frecuentes en pacientes críticos, asociado a diversos factores causales y, por tanto, vinculado a cualquier especialidad médica, edad o sexo, donde primordialmente ocurre un daño inmunológico que se concatena con un daño sistémico, y que de acuerdo a su intensidad puede evolucionar hacia la muerte inmediata, regresar o manifestarse evolutivamente con un Síndrome de daño multiorgánico.

La presencia del DMO no tiene que ser necesariamente causa de muerte. Este puede incluirse como otro diagnóstico. El DMO puede manifestarse de inmediato y provocar la muerte del paciente o puede ser menos severo y regresar espontánea o terapéuticamente. Estas dos posibilidades generalmente no dan lugar a manifestaciones clínicas de SDMO o son muy discretas. La tercera posibilidad es cuando estas se presentan de modo evidente y permiten el diagnóstico del SDMO. En este caso la mayor parte de los pacientes mueren y sólo una minoría logra sobrevivir cuando los cuidados intensivos son eficaces y adecuados la respuesta del organismo.

Manifestaciones	Órganos afectados
Disreactividad del Tejido Linfoide	Bazo, Ganglio, Hígado, etc.
Edema Pulmonar de Permeabilidad	Pulmón
Edema Pulmonar Neurogénico	Pulmón
Edema Pulmonar Mixto	Pulmón
Nefrosis Osmótica	Riñón
Necrosis Tubular Aguda	Riñón
Úlceras o Inflammaciones Agudas	Tubo Digestivo Alto
Esófago - Gastro - Duodenales	Tubo Digestivo Alto
Enterocolitis Aguda Inespecífica	Tubo Digestivo Bajo
Esteatosis Hepática	Hígado
Colestasis Intrahepática	Hígado
Tumefacción Celular Hepática	Hígado
Hepatitis Reactiva	Hígado
Colecistitis Aguda Alitiásica	Vesícula Biliar
Tumefacción Celular del Páncreas	Páncreas
Pancreatitis Focal Inespecífica	Páncreas
Coagulación Intravascular Diseminada	Sangre
Depleción Lipídica Cortical	Suprarrenales
Infarto Subendocárdico	Corazón
Tumefacción Celular del Miocardio	Corazón
Miocarditis Focal Inespecífica	Corazón
Edema Cerebral	Cerebro
Anoxia Cerebral	Cerebro

El **SDMC** es un síndrome, el conjunto de síntomas y signos, las alteraciones funcionales en un paciente.

El **DMO** son las alteraciones morfológicas, estructurales, que se diagnostican mediante la autopsia cuando están o estuvieron presentes los factores causales que explican la evolución del paciente fallecido. El diagnóstico del SDMO es premórtem y lo realiza el médico asistencial, quien recoge los elementos clínicos y humorales y el del DMO postmórtem que lo realiza un patólogo con las técnicas convencionales que realiza en la necropsia.

ETIOPATOGENIA

Los requisitos seguidos para el diagnóstico del DMO son: La presencia de un factor causal y tres o más órganos afectados por las manifestaciones que se muestran en la Tabla siguiente.

RESUMEN DEL DMO

Cuando un factor causal desata en el organismo una respuesta inmediata, fundamentalmente inmunológica que se hace sistémica y da lugar a productos tóxicos que ocasionan principalmente lesiones endoteliales y anóxicas en diversos órganos, estamos en presencia de un DMO.

Es válido el diagnóstico de DMO cuando están presentes un factor causal y tres o más órganos con manifestaciones del DMO.

El DMO, de acuerdo con su magnitud, puede producir la muerte inmediata, la regresión espontánea o terapéutica, o manifestarse clínicamente como un SDMO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Orosco LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. Rev. Chil.

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols. O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.

ACTIVIDADES

1- El infarto es un área de necrosis isquémica que ocurre en un órgano donde se ha ocluido la luz de un vaso arterial o venoso, los infartos nombrados anémicos o pálidos se caracterizan por. Señale el literal correcto.

- a- Presentan hemorragia
- b- Se visualiza en tejidos con doble circulación
- c- Son producidos por oclusiones venosa
- d- Aparecen en órganos sólidos (corazón, bazo, riñones).

2- El trombo es el proceso de formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardiacas. Seleccione el literal que corresponda al trombo arterial

- a) Son húmedos con escasa fibrina.
- b) Crecen desde la periferia hacia el corazón.
- c) Son rojos, gelatinosos.
- d) Son de color blanco y friable.

3- El infarto es un área de necrosis isquémica. Los nombrados hemorrágicos se caracterizan por. Señale el literal correcto.

- a- Ocurren principalmente en el miocardio
- b- Aparecen en tejidos laxos (intestino, pulmón).
- c- Producen área pálida de forma cuneiforme en el tejido dañado
- d- Son producidos por oclusiones arteriales.

4- Los factores que condicionan la gravedad de la lesión resultante de una oclusión vascular son: Señale el literal NO CORRECTO.

- a- Tipo anatómico de riego arterial
- b- Estado general de la sangre y sistema cardiovascular
- c- Ritmo de desarrollo de la oclusión
- d- Aumento de la presión hidrostática de la sangre

5- La hemorragia es un trastorno circulatorio producido por la salida de sangre del interior de los vasos, hacia los tejidos, cavidades corporales o el exterior del organismo. Señale el literal correcto.

- a- Hemotórax corresponde a la presencia de sangre en cavidad pleural.
- b- Hemotórax corresponde a la presencia de sangre en cavidad pericárdica
- c- Las petequias se producen por liberación de la sangre dentro de un tejido y produce coágulo
- d- El hematoma es una hemorragia de pequeño tamaño (1-2 mm). Pueden observarse en piel, mucosas y superficies serosas

RESUMEN

El edema se define como la acumulación anormal de líquido en espacios intercelulares de los tejidos o en las cavidades corporales. Existen dos tipos principales de edema: inflamatorio (exudado) y no inflamatorio (trasudado).

La hiperemia se define como el aumento de la sangre que produce dilatación de los vasos microscópicamente de un tejido u órgano afectado y se traduce por un área de enrojecimiento en la zona lesionada. Existen dos variedades de hiperemia la activa y la pasiva. Los órganos aumentan de volumen, peso y consistencia, al corte sale sangre y edema, en la activa es de color rojo claro, en la pasiva es de color azulado.

La hemorragia es la salida de sangre del interior de los vasos hacia los tejidos, cavidades corporales o exterior del organismo. Se encuentran variedades de hemorragia entre ellas las petequias, púrpuras, equimosis, hematoma, hemotórax, hemopericardio y hemoperitoneo.

La trombosis se define como el proceso de formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas, a base de los constituyentes de la sangre. Cambios en las paredes vasculares, trastornos en el curso de la sangre y alteraciones en la sangre son factores que favorecen la formación de trombos. Los trombos venosos y arteriales presentan diferencias, entre ellas se encuentran el color ya que el trombo arterial es de color blanco mientras que el venosos es de color rojo.

La embolia es una masa intravascular ya sea sólida, gaseosa o un cuerpo extraño, transportado por el torrente sanguíneo hacia zonas lejos de su origen. La mayoría provienen de trombos (99%), de Ventrículo izquierdo (Infarto del miocardio), aurículas (Cardiopatías reumáticas), posterior a cirugía, placas de ateromas, etc.

La isquemia es una lesión celular inducida por la falta de oxígeno debido a la pérdida del aporte sanguíneo por alteraciones del flujo arterial o reducción del drenaje venoso en un tejido. Existen dos tipos de isquemia: la lesión isquémica reversible y la lesión isquémica irreversible.

El infarto es una zona localizada de necrosis isquémica en un órgano o tejido por oclusión de su riego arterial o venoso. No siempre hay infarto y a veces no siempre hay oclusión total del vaso. El infarto anémico o blanco ocurre una oclusión arterial y se produce en tejidos sólidos, mientras que el infarto hemorrágico o rojo ocurre oclusión venosa y se presenta en tejidos laxos.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso trombo-hemorrágico agudo, subagudo o crónico. Se caracteriza por activación de la cascada de la coagulación dando lugar a la formación de microtrombos en la microcirculación de todo el cuerpo.

Shock es un estado de insuficiencia circulatoria hemodinámica que produce riego sanguíneo insuficiente en los tejidos con un aporte o utilización inadecuada de oxígeno por las células.

Daño multiorgánico es el conjunto de trastornos morfológicos en pacientes críticos, asociado a diversos factores causales, donde primordialmente ocurre un daño inmunológico que se concatena con un daño sistémico, y que de acuerdo a su intensidad puede evolucionar hacia la muerte inmediata, regresar o manifestarse evolutivamente con un Síndrome de daño multiorgánico.

GLOSARIO

- **Anasarca:** Edema o acumulación de líquidos masiva o generalizada por todo el cuerpo.
- **Equimosis:** Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta.
- **Hemofilia:** Trastorno que provoca que la sangre no coagule normalmente.
- **Fibrinólisis:** Degradación de las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea, evitando la formación de trombos.
- **Trombocitopenia:** Cantidad baja de plaquetas en sangre.

8. TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

INTRODUCCIÓN

En cuanto a la definición de trastornos del crecimiento y la diferenciación celular es necesario tener en cuenta la adaptación celular ya que las células deben adaptarse constantemente, incluso en condiciones normales, a los cambios que se producen en su ambiente y en este caso sería fisiológica y suelen ser una respuesta de las células a la estimulación normal por hormonas o sustancias químicas endógenas como sucede en el aumento de volumen de las mamas y la inducción de la lactancia en el embarazo. Las adaptaciones patológicas pueden compartir los mismos mecanismos, pero proporcionan a las células la capacidad de sobrevivir en su ambiente y quizás escapar a la lesión. La adaptación celular es por tanto un estado intermedio entre la célula normal y la célula lesionada sometido a tensiones. Las adaptaciones frecuentes del crecimiento, el tamaño y la diferenciación celulares son la base de muchos procesos patológicos. Estos trastornos del crecimiento y la diferenciación celulares pueden ocurrir antes del nacimiento, en la vida intrauterina, y se producen por defectos en la morfogénesis o adquirirse después, por lo que estos procesos se clasifican en congénitos y adquiridos.

En este capítulo se comenzarán a estudiar los trastornos del crecimiento y diferenciación celular divididos en congénitos los cuales ocurren antes del nacimiento, en la vida intrauterina, y se producen por defectos en la morfogénesis, en este grupo encontramos la aplasia, agenesia, hipoplasia, atresia, ectopia, heterotopia, hamartoma y los teratomas y los trastornos adquiridos los cuales se adquieren después del nacimiento, entre ellos tenemos, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia, atrofia, displasia y anaplasia. También se estudiarán las neoplasias y las lesiones precancerosas.

EN TODOS LOS TRASTORNOS SE PRESENTARÁ EL ÓRGANO Y TEJIDO NORMAL ANTES DE LA PRESENTACIÓN DE LOS ÓRGANOS Y TEJIDOS PATOLÓGICOS

I. TRASTORNOS CONGENITOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACION CELULAR

Los trastornos congénitos constituyen un capítulo extenso e importante de la patología por la frecuencia relativa con que se producen y las limitaciones que determinan en el desarrollo normal de una parte o de todo el organismo.

CONCEPTO

En su sentido más amplio las anomalías congénitas son alteraciones anatómicas o funcionales que resultan de aberraciones, deficiencias o daños del organismo en los procesos de desarrollo y crecimiento que ocurren antes del nacimiento.

CARACTERÍSTICAS

La anomalía o su efecto pueden no hacerse aparente hasta un tiempo más o menos largo después del nacimiento y aún hasta la vida adulta. Pueden estar limitados a un solo órgano o ser múltiples y el grado de afectación puede ser variable. Hay anomalías tan graves que son incompatibles con la vida y producen la muerte desde la etapa embrionaria o fetal.

Otros se pueden manifestar como deficiencias estructurales o funcionales que permiten una supervivencia prolongada. Algunos pasan inadvertidos y son hallazgos quirúrgicos o necrópsicos.

CAUSAS

Son variables:

- a) Genéticas.
- b) Ambientales
- c) Multifactoriales
- d) Idiomáticas (al menos la mitad de los casos).

Dentro de las causas genéticas se consideran dos grupos, aquellas asociadas a aberraciones cromosómicas y las secundarias a mutaciones genéticas aisladas, aunque algunos hablan de un tercer grupo como resultado de una herencia multifactorial.

Los factores ambientales como radiaciones, infecciones virales (rubéola, varicela, citomegalovirus, herpes simple, parotiditis) y fármacos (psicofármacos, tóxicos, etc.) a los que se expone la madre durante el embarazo, pueden inducir malformaciones en el feto y en el niño.

TIPOS

APLASIA: No hay desarrollo del órgano o tejido, aunque existe esbozo embrionario que debió darle origen al mismo. Ausencia de un órgano debida a un fracaso del desarrollo de su anclaje. Puede ser uni o bilateral. Ej.: Aplasia renal, Aplasia uterina.

AGENESIA: Ausencia total del órgano y de su anclaje, no existe esbozo embrionario. Puede ser uni o bilateral. Ej.: Agenesia testicular, renal.

HIPOPLASIA: Desarrollo incompleto de un órgano o tejido, alcanza un tamaño insuficiente, con un menor número de células, es una forma menos grave de aplasia. Ej.: Hipoplasia renal, pulmonar.

ATRESIA: Falta de desarrollo y permeabilización de un conducto, orificio o cavidad que debe abrirse normalmente. Ej.: Atresia esofágica, intestinal, tricuspídea.

ECTOPIA: Localización anómala de un órgano (situado donde no corresponde). Ej.: Ectopia renal, cardíaca.

HETEROTOPIA: Localización anómala de un fragmento de órgano o tejido. Ej.: Tejido pancreático en pared intestinal de yeyuno (coristoma), mucosa gástrica en esófago.

HAMARTOMA: Están en el límite de la malformación y las neoplasias verdaderas. Masa desorganizada pero madura de células especializadas propias de su localización. Masas de tejido normal que han crecido irregularmente con predominio de alguno de sus componentes en un órgano o tejido dado, sin tendencia a continuar creciendo. Ej.: Hamartomas vasculares, hepáticos, esplénicos.

TERATOMAS: Congénitos, pero como son verdaderos tumores se estudian posteriormente, en otro epígrafe.

II. TRASTORNOS ADQUIRIDOS DEL CRECIMIENTO Y LA DIFERENCIACION CELULAR

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 los origina.

TIPOS:

HIPERTROFIA

Es el aumento de tamaño de las células y por tanto aumento de volumen del órgano. El aumento de tamaño de las células se debe a la síntesis de más componentes celulares ultraestructurales, no hay más agua.

Puede ser:

- a) **Fisiológica** (fibra muscular lisa del útero en el embarazo).
- b) **Patológica** provocada por una mayor demanda funcional, como sucede en la HTA o en la estenosis aórtica que llevan a la hipertrofia del VI o por una estimulación hormonal específica.

La estimulación hormonal estrogénica a través de receptores estrogénicos del músculo liso, permiten a las hormonas interactuar con el ADN nuclear y aumentar la síntesis de proteínas del músculo liso y del tamaño celular. El músculo estriado tiene mayor capacidad de hipertrofia, sea esquelético o cardíaco. Debido a que no se pueden adaptar a un aumento de las demandas metabólicas mediante división mitótica y formación de más células para compartir el trabajo. El cambio ambiental más frecuente para la hipertrofia del músculo estriado es la cantidad de trabajo, se sintetizan más proteínas y filamentos lográndose equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional. Sea cual sea el mecanismo, al final se alcanza un límite más allá del cual el agrandamiento de la masa muscular no puede compensar el aumento de trabajo.

HIPERPLASIA

Es un aumento en el número de células de un órgano o tejido, el cual por tanto aumenta de volumen. Tiene lugar si la población celular es capaz de sintetizar ADN, permitiendo la división mitótica. Puede coexistir con la hipertrofia.

Puede ser:

- a) **Fisiológica** (como la que ocurre en el epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y en el embarazo)
- b) **Patológica**. Se debe a una estimulación hormonal excesiva (hiperplasia endometrial, tiroidea) o al efecto de factores de crecimiento sobre células diana.

Tras un período menstrual normal se produce un rápido aumento de la actividad proliferativa, la cual puede ser considerada como una hiperplasia fisiológica. Esta proliferación está potenciada por hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos y se

interrumpe por la elevación de los niveles de progesterona, 10 o 14 días antes de la menstruación. Si se rompe el equilibrio entre estrógenos y progesterona, se produce un aumento relativo o absoluto de estrógenos o de ambos, dando lugar a una hiperplasia. Si cesa la estimulación estrogénica desaparece la hiperplasia. La hiperplasia patológica es un terreno fértil en la que al final puede surgir la proliferación cancerosa. Otro ejemplo es la hiperplasia tiroidea por déficit de yodo, causante de Bocio.

ATROFIA

Es la disminución del tamaño de la célula por una pérdida de sustancias celulares. Es una forma de respuesta adaptativa. Cuando se afecta un número suficiente de células, el órgano disminuye de tamaño. La patogenia esta en relación con un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas. Puede ser localizada o generalizada y, además:

- a) Fisiológica (regresión tímica) o senil.
- b) Patológica
 - Disminución de la cantidad de trabajo. (Extremidad inmovilizada)
 - Denervación o neurógena (Poliomielitis).
 - Disminución de aporte sanguíneo. (Atrofia cerebral por Aterosclerosis.
 - Nutrición insuficiente.
 - Pérdida de la estimulación endocrina. (Atrofia ovárica, testicular, tiroidea).

Al inmovilizar un miembro con un yeso o cuando hay falta de innervación como en la poliomieltis se produce atrofia muscular. El cerebro al final de la vida adulta sufre atrofia porque la arteriosclerosis reduce el volumen sanguíneo. La célula experimenta un retroceso hacia un tamaño menor que permite la supervivencia. Se alcanza un nuevo equilibrio entre el volumen celular y los menores niveles de aporte sanguíneo, nutrición o estimulación trófica.

La atrofia representa una reducción en los componentes estructurales de la célula, contiene menos mitocondrias y miofilamentos y menor cantidad de retículo endoplásmico. En muchas situaciones se observan vacuolas autofágicas que contienen fragmentos de componentes celulares, algunos restos resisten la digestión y quedan en forma de cuerpos residuales rodeados de membrana que pueden perdurar (gránulos de lipofuscina)

METAPLASIA

Es un cambio reversible en el cual una célula epitelial o mesenquimal, es sustituida por otra de un tipo diferente. Se produce un cambio estructural de un tejido de un nivel de organización inferior a uno superior, es progresivo y surge como respuesta a una estimulación, irritación o acción hormonal; es más frecuente en tejidos epiteliales, se acompaña de inflamación crónica y se origina a partir de las células de reserva.

a) La metaplasia adaptativa más frecuente es del **epitelio cilíndrico a escamoso** en el aparato respiratorio. En los fumadores las células cilíndricas ciliadas de la tráquea y bronquios son sustituidas focalmente por epitelio escamoso al igual que el epitelio de los conductos de muchas glándulas. Un déficit de vitamina A induce metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio y un exceso de vitamina “A”, suprime la queratinización. Otro ejemplo es la sustitución del epitelio cilíndrico mono estratificado del endocérvix por uno escamoso poliestratificado. Puede verse además en vejiga, páncreas, laringe. En todos estos casos el epitelio escamoso estratificado, más robusto, puede sobrevivir en condiciones en que el epitelio especializado no puede hacerlo. Los estímulos que predisponen a la metaplasia, si se mantienen, pueden inducir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico.

b) La metaplasia puede producirse también en **células mesenquimatosas**, pero esta menos claro de que se trate de una respuesta adaptativa. Ej. fibroblastos hacia condroblastos y osteoblastos, ciertos fármacos (citostáticos) pueden inducir este cambio.

DISPLASIA

Proliferación desordenada no neoplásica casi siempre de células epiteliales que experimentan cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a irritación o inflamación crónica. Es un trastorno de la maduración del tejido, reversible, puede ser clasificada en leve, moderada o severa. Es una pérdida de uniformidad de las células individuales, así como una pérdida de su orientación arquitectónica. Muestran marcado pleomorfismo con variaciones en el tamaño y la forma y con frecuencia poseen núcleos hipercromáticos, que son anormalmente grandes para el

tamaño de la célula. Se ven mitosis en localizaciones anormales del epitelio. En los epitelios escamosos las mitosis no se limitan a los estratos o capas basales y pueden aparecer en todos los niveles, incluyendo las capas superficiales. Existe notable anarquía de la arquitectura.

Pueden ser:

- a) **Epitelial:** Displasia laríngea, bronquial, cuello uterino.
- b) **Mesenquimatosa:** Mamaria, ósea, renal.

La displasia precede casi invariablemente la aparición del cáncer, aunque la displasia necesariamente no progresa hacia el cáncer.

ANAPLASIA

Es un trastorno de naturaleza neoplásica, progresivo e irreversible, independientemente de la causa. Literalmente significa volver hacia atrás, implicando una reversión desde un alto nivel de diferenciación hacia uno menor. La falta de diferenciación o anaplasia se caracteriza por cierto número de alteraciones morfológicas y funcionales. El grado de desorganización estructural es completo y la morfología celular se corresponde con la de tipo neoplásico. El proceso de diferenciación se hace anárquico, así como el de la reproducción y el crecimiento.

III. NEOPLASIA

DEFINICION

Literalmente significa “nuevo crecimiento”, una de las definiciones más aceptadas es la del oncólogo británico Rupert Willis que plantea que una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y no está coordinado con el mismo y que persiste de esta manera excesiva tras el cese de los estímulos que llevan lugar a este cambio.

Otra definición: Tejido de neoformación con grave trastorno del crecimiento y la diferenciación celular, que adquiere un desarrollo autónomo, fuera de las leyes del metabolismo y la morfostasis normal, que es de carácter irreversible y progresivo y que puede obedecer a múltiples causas

capaces de producir mutaciones e importantes cambios genéticos y extra genéticos en la estructura celular.

Las neoplasias ocupan el 2do lugar como causa de muerte en el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares. Su incremento ha sido significativo en el presente siglo. Afectan ambos sexos y a cualquier edad, tienen mayor incidencia en la 4ta década de la vida en adelante. Como sinónimo de neoplasia se han utilizado otros términos:

Tumor: signo cardinal de la inflamación.

Cáncer (cangrejo). Se aplica a todas las neoplasias malignas.

CARACTERES GENERALES DE LAS NEOPLASIAS:

- I. Carácter autónomo
- II. Carácter progresivo.
- III. Carácter irreversible.
- IV. Distorsión del crecimiento.
- V. Diferenciación estructural y funcional alterada.
- VI. Mutaciones.

CARACTERES GENERALES DE LAS CELULAS NEOPLASICAS:

1. Alteraciones de la forma (pleomorfismo celular y nuclear)
2. Alteraciones del tamaño
3. Mayor afinidad tintorial (hipercromatismo)
4. Pérdida de la relación núcleo-citoplasma.
5. Mitosis numerosas y atípicas.
6. Células tumorales gigantes.
7. Tejidos con distorsión estructural e hiper celular, pérdida de la polaridad celular, desorganización y anaplasia (anarquía de distribución y estructura del tejido que impide reconocer su origen).

COMPONENTES BÁSICOS DE UNA NEOPLASIA:

Todos los tumores benignos y/o malignos tienen dos componentes básicos:

1. **Parénquima:** Células neoplásicas en proliferación, que constituyen y determinan su naturaleza.
2. **Estroma de sostén,** compuesto de tejido conectivo y vasos sanguíneos.

El crecimiento y evolución de las neoplasias depende fundamentalmente de su estroma. Es imprescindible el aporte sanguíneo adecuado por el estroma y el tejido conectivo del estroma constituye la armazón del parénquima. A veces las células parenquimatosas estimulan la formación de abundante estroma colágeno que se denomina **desmoplasia**.

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS DE ACUERDO A SU HISTOGENESIS

1. **Simples:** formadas por un solo tipo celular. Pueden ser epiteliales y mesenquimatosas.
2. **Mixtas:** formadas por 2 o más tipos de células.
3. **Compuestas:** formadas por células de las 3 capas germinativas (**Teratomas**). Pueden ser benignos como el teratoma quístico del ovario o malignos como el teratoma sólido del testículo.

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS DE ACUERDO A SU DIFERENCIACION CELULAR

¿Qué es la diferenciación celular? No confundir con los términos utilizados en Histología, en Patología este término se aplica con referencia a las células parenquimatosas de la neoplasia y referente a la medida en que dichas células parenquimatosas se asemejan a las células normales del tejido que le dió origen, tanto desde el punto de vista morfológico como funcional.

La diferenciación celular es el proceso mediante el cual una célula embrionaria, inmadura, adquiere en mayor o menor grado las características estructurales y funcionales de la etapa adulta o de madurez, por lo que aplicado al estudio de las neoplasias sería el grado en que las células

neoplásicas reproducen el tejido original permitiendo su identificación. El proceso de diferenciación puede variar incluso dentro de una misma neoplasia.

Teniendo en cuenta esto, las neoplasias pueden clasificarse en:

- a) **Bien diferenciadas:** las células reproducen fielmente el tejido de origen.
- b) **Poco diferenciadas:** lo hacen precariamente.
- c) **Indiferenciadas o anaplásicas:** pierden totalmente esta capacidad y no recuerdan el tejido que les dio origen.

Este criterio de diferenciación ha permitido clasificar las neoplasias relacionándolas con el grado de malignidad. Ej.: por lo general todos los tumores benignos son bien diferenciados.

CLASIFICACION DE ACUERDO A SU COMPORTAMIENTO BIOLOGICO:

1. **MALIGNOS:** Son capaces de terminar con la vida del paciente, mediante la destrucción de órganos vitales y su diseminación.
2. **BENIGNOS:** No deben comprometer la vida del paciente y por lo general pueden ser curados.

A veces existe discrepancia entre el aspecto morfológico de un tumor y su comportamiento biológico. Ej.: Meningioma, el cual es un tumor benigno cerebral, pero que en ocasiones pueden ser resecados, otra puede producir la muerte del paciente por el sitio de su localización.

DIFERENCIAS ENTRE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS:

CARACTERES	BENIGNAS	MALIGNAS
Diferenciación	Bien diferenciadas, típico del tejido de origen	Falta de diferenciación con anaplasia
Modo de crecimiento	Crecen por expansión, por lo general cápsula	Crecen por expansión e infiltración. Raro cápsula
Rapidez de crecimiento	Lento, pueden detenerse y a veces regresan en parte. Mitosis escasas y normales	Rápido. Mitosis frecuentes y anormales
Metástasis	No se producen	Muy frecuentes
Tratamiento quirúrgico	Curan casi todas (respuesta al mismo)	Cura solo la minoría
Vida del paciente	No suelen comprometerla	Suelen comprometerla

NOMENCLATURA:

Está basada en el elemento parenquimatoso y en la clasificación histogenética.

1. BENIGNOS:

OMA es el sufijo utilizado y significa en general benigno. Aunque tiene sus excepciones que si son malignas: Melanoma (derivado de melanocitos), Hepatoma (derivado de hepatocitos), Linfoma (derivado de células linfoides), Hipernefroma (tumor maligno renal)

ORIGEN MESENQUIMATOSO:

Se utiliza un prefijo que corresponde al tejido de procedencia y **OMA** el sufijo

Ejemplos:

- a. Tejido graso: Lipoma
- b. Tejido fibroso: Fibroma
- c. Tejido óseo: Osteoma
- d. Tejido vascular: Angioma o hemangioma
- e. Tejido cartilaginoso: Condroma, etc.

ORIGEN EPITELIAL:

La nomenclatura se hace más irregular pues algunos se clasifican según:

1. Las células de origen:

Epitelio glandular: Adenoma. Ej.: adenoma mamario

A expensas de una glándula, aunque no pueda formar estructuras: Adenoma hepático.

2. Por su aspecto macroscópico:

Aspecto verrugoso o digitiforme: Papiloma.

Epitelio glandular con cavidades quísticas: Cistadenoma.

Epitelio glandular con cavidades quísticas y papilas: Cistadenoma papilar.

2. MALIGNOS:

ORIGEN MESENQUIMATOSO:

Se utiliza el prefijo según el tejido de origen y **SARCOMA** de sufijo.

Ejemplos:

- a. Tejido graso: Liposarcoma
- b. Tejido Fibroso: Fibrosarcoma
- c. Tejido Óseo: Osteosarcoma
- d. Tejido vascular: Hemangiosarcoma
- e. Músculo liso: Leiomiosarcoma
- f. Músculo estriado: Rabdomiosarcoma.

ORIGEN EPITELIAL:

De cualquiera de las 3 capas germinativas se les llaman **CARCINOMAS** y estos se clasifican en:

1. **Adenocarcinoma** si el cuadro es glandular.
2. **Carcinoma epidermoide o de células escamosas**: si derivan del epitelio pavimentoso o escamoso.
3. **Cistadenocarcinoma seroso** papilar: epitelio glandular con cavidades quísticas y papilas maligno:

También existen tumores formados por elementos epiteliales y mesenquimatosos, ambos malignos y se denominan **carcinosarcomas**.

Algunos tumores deben su nombre a los científicos que los describieron por primera vez como el *Sarcoma de Kaposi* (**angiosarcoma**), *tumor de Wilms* (**nefroblastoma**), *Linfoma de Hodgkin* (**variedad de linfoma maligno**).

ALGUNAS NEOPLASIAS A TENER EN CUENTA EN LA NOMENCLATURA:

Neuroectodermo: Nevus (Neoplasia benigna). Melanocarcinoma (Neoplasia maligna)

Epitelio corial (placenta): Mola hidatiforme (Benigna). Coriocarcinoma (Maligna)

ETAPAS DEL DESARROLLO DEL CANCER:

La clasificación de la etapa del desarrollo en que se encuentran las neoplasias es un elemento fundamental para poder decidir una conducta terapéutica correcta y establecer un pronóstico.

En esta clasificación se toman 3 elementos básicos:

- a. **T**: tamaño del tumor primario T0 T1 T2 T3
- b. **N**: propagación a ganglio o estructuras regionales N0 N1 N2
- c. **M**: presencia o no de metástasis M0 M1

De la conjugación de estos factores y sus variantes surgen **5 etapas**:

Etapa 0: **CARCINOMA IN SITU**, tumor epitelial in situ, no infiltrante, no ha rebasado la membrana basal y está localizado en su sitio de origen.

- 1) **Etapa I:** localizado al órgano de origen.
- 2) **Etapa II:** extensión a estructuras vecinas sin metástasis.
- 3) **Etapa III:** metástasis regionales
- 4) **Etapa IV:** metástasis a distancia
- 5) **La etapa 0:** es de suma importancia, es la etapa asintomática, silente, preclínica, cuando se diagnostica una neoplasia en esta etapa se puede producir un tratamiento efectivo e incluso puede curarse el paciente. Ej. **Carcinoma in situ** de cuello uterino, piel, esófago, laringe, bronquio, etc.

CARCINOMA MICROINVASOR:

Invade el corion submucoso con algunos grupos de células o células sueltas que proceden de la capa basal y se encuentran cercanas a ella, para posteriormente hacerse:

CARCINOMA INFILTRANTE:

En el cual ya existe una invasión evidente del corion submucoso y todas las estructuras histológicas, además de muchas veces los tejidos y órganos adyacentes.

MODO DE CRECIMIENTO Y PROPAGACIÓN:

Uno de los aspectos en el crecimiento de los tumores es su naturaleza progresiva e indefinida. Las neoplasias tienen dos componentes, **el parénquima:** que es la verdadera zona neoplásica de crecimiento activo, que origina la infiltración y las metástasis y **el estroma** que es la parte de sostén conjuntivo donde se desarrollan los vasos que nutren al tumor. Cuando el crecimiento tumoral no se acompaña de un sostén vascularizado, el tumor sufre degeneración y necrosis.

El crecimiento neoplásico puede dividirse en tres fases: la iniciación que es la etapa de transformación celular a la condición de células neoplásicas, la promoción que es la activación de la fase anterior a un proceso de franca proliferación y la progresión que es el proceso de desarrollo creciente del tumor. En ocasiones los tumores sufren regresión total, parcial o temporal, y se cree que los mecanismos de este proceso estén en relación con la interacción inmune huésped tumor.

Las células neoplásicas tienen características que contribuyen a su carácter invasor:

1. Disminución de su adhesividad.
2. Pérdida de la inhibición de reproducción por contacto.
3. Aumento de la motilidad.
4. Aumento de la orientación por contacto.
5. Síntesis de enzimas y metabolitos que pueden dañar células y tejidos normales y que favorecen la penetración.

INFILTRACIÓN LOCAL:

Es la propagación progresiva de células neoplásicas a los tejidos normales luego de su destrucción y se produce en el propio órgano o tejido de origen y en órganos vecinos.

METASTASIS:

Propagación y establecimiento a distancia de elementos neoplásicos procedentes de la lesión primitiva, lo que se debe a la propiedad de las células tumorales de penetrar en los tejidos, invadir los vasos y viajar dentro de ellos, sean sanguíneos o linfáticos o desprenderse de una superficie y reimplantarse. La recidiva tumoral es un término usado para expresar la reproducción local de un tumor que ha sido tratado y que aparentemente había desaparecido, no debe confundirse con la metástasis.

VIAS DE DISEMINACION:

- a) **Sanguínea:** es la que predomina en la diseminación a órganos parenquimatosos y más alejados y es la forma más frecuente de propagación de los sarcomas.
- b) **Linfática:** es la forma predominante de diseminación de los tumores epiteliales o carcinomas.
- c) **Implantación en superficies serosas y por conductos epiteliales:** hay tumores (ovario, aparato digestivo), cuyas células se desprenden y se implantan en las superficies serosas como el peritoneo, la pleura, el pericardio. Algunos tumores epiteliales pueden producir metástasis por implantación a través de conductos epiteliales (tumores de pelvis renal o uréter que producen metástasis en vejiga).

Para que las células tumorales se desprendan de la masa primaria y penetren vasos sanguíneos y linfáticos, son necesarios diferentes pasos que se dividen en dos fases: invasión de la matriz extracelular y diseminación vascular con alojamiento de las células tumorales.

Como es conocido la matriz extracelular está organizada por compartimentos separados que son: las membranas basales y tejido conectivo intersticial, que a su vez están constituidos por fibras colágenas, glucoproteínas y proteoglicanos.

Por esta razón las células tumorales deben interactuar con esta matriz extracelular a través de un proceso activo que presenta las siguientes etapas:

1. **Desprendimiento de las células tumorales entre sí.** Las células normales están pegadas entre sí mediante moléculas de adhesión llamadas *cadherinas* que es una glucoproteína, las epiteliales mantienen juntas las células epiteliales. En tumores epiteliales, adenocarcinomas de mama y colon, presentan disminución de la expresión de cadherina E, lo que facilita que se desprendan del tumor primario y avancen en los tejidos vecinos.
2. **Unión a los componentes de la matriz.** Para penetrar en la matriz extracelular, las células tumorales primero se adhieren a los componentes de la matriz mediada por la fijación de receptores para laminina y fibronectina. Las células normales poseen receptores de alta afinidad que las mantienen adheridas a la membrana basal, pero las células de carcinomas poseen mayor cantidad de receptores distribuidos en todo el perímetro de la membrana celular.
3. **Degradación de la matriz extracelular.** Se establece por la elevada producción de enzimas proteolíticas por las células tumorales, principalmente colagenasas IV o inducción sobre los fibroblastos y macrófagos del estroma para que elaboren proteasas.
4. **Migración de las células tumorales.** Esta mediada por la producción de **citocinas** por las células tumorales, como factor autocrino de motilidad. Además, los productos de escisión de los componentes de la matriz (colágeno, laminina) tienen actividad

quimiotáctica sobre las células tumorales. Estos productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados del colágeno y los proteoglicanos tienen actividades promotoras del crecimiento, angiogénesis y quimiotácticas.

En la circulación las células tumorales tienden a agregarse en cúmulos, favorecido por la adherencia a elementos formes de la sangre como las plaquetas. La formación de agregados-plaquetas parece facilitar la supervivencia y capacidad de implantación de las células tumorales. La detención y extravasación de émbolos implica adherencia al endotelio y salida a través de la membrana basal. Estas células tumorales se adhieren por presentar una molécula de adhesión, el CD44 que se expresa sobre los linfocitos T normales y es utilizada por estas células para migrar a lugares seleccionados del tejido linfoide.

ETIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS

Es desconocida, se sabe que existen muchos factores que las promueven e influyen en su desarrollo y en general se acepta que es el resultado de varias causas actuando a la vez.

Existen factores extrínsecos (químicos, físicos y biológicos) e intrínsecos (genéticos, hormonales, metabólicos e inmunológicos).

CARCINÓGENOS:

Se ha estudiado profundamente y mediante estudios de laboratorio in vitro y con animales de experimentación se ha demostrado que en gran número de agentes son capaces de producir una transformación neoplásica en las células.

- a. Carcinógenos:** sustancias o elementos capaces de producir un cáncer en animales de experimentación.
- b. Carcinogénesis:** procesos mediante el cual se origina y desarrolla un cáncer por la acción de un carcinógeno. La acción de estos carcinógenos también se ha puesto en evidencia en el hombre, cuando por razones diversas, no experimentales el mismo se expone a ella.

Ej.: El cáncer del escroto en deshollinadores ingleses en el año 1775, lo cual se asocia al hollín que se acumulaba en la ropa y en la piel y que el baño diario lo eliminó. Aumento del cáncer de la piel y leucosis en la población de Hiroshima y Nagasaki por efecto de las radiaciones de la bomba atómica.

TIPOS DE CARCINÓGENOS:

1.- Extrínsecos:

Son múltiples y diversos y se plantea que en los medios urbanos de grandes ciudades existen en el ambiente más de 100 sustancias con estas características debido a la contaminación ambiental.

a) Químicos:

- Agentes alquilantes (citostáticos como ciclofosfamida, busulfan llevan a la leucemia y linfoma)
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos (tabaco)
- Aminas aromáticas y colorantes azoicos (rojo escarlata)

b) Físicos:

- Radiaciones ionizantes (rayos X y gamma)
- Radiaciones ultravioletas (luz solar)

c) Biológicos:

- Oncornavirus (RNA) o retrovirus
- Papopavirus (DNA) Papiloma, Hepatitis B-Hepatocarcinoma

2.- Intrínsecos:

a) Genéticos:

- Retinoblastoma.
- Neurofibromatosis
- Poliposis familiar

b) Hormonales:

- Estrógeno elevado: hiperplasia endometrial-Adenocarcinoma.
- Andrógeno elevado: Tumor prostático.

CARCINOGENÉISIS QUÍMICA:

Según modelos animales consta de dos etapas:

- Iniciación** Existen compuestos de acción directa que no requieren transformación química para su carcinogenicidad y otros compuestos de acción indirecta que requieren conversión metabólica. Resulta de la exposición de las células a una dosis adecuada del agente carcinógeno (iniciador). La célula iniciada se altera y es capaz de desarrollar tumor. Causa daño en el DNA, es rápida e irreversible. Si la dosis es fragmentada produce el mismo efecto que una dosis única.
- Promoción.** Pueden inducir tumor en células iniciadas, Las alteraciones celulares que resultan de la aplicación de promotores no afectan el DNA directamente y son reversibles. Existe un umbral, por lo que dosis sub-umbrales o espaciadas carecen de efecto.

Productos químicos que poseen actividad iniciadora y promotora:

- a. Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- b. Combustibles fósiles o combustiones incompletas.
- c. Componentes de plantas o microbios.
- d. Fármacos.

INICIACIÓN DE LA CARCINOGENÉISIS:

Este proceso se inicia por sustancias químicas de estructuras diversas, que pueden ser sintéticas o naturales. Se agrupan en dos clases:

1. Compuestos de acción directa, que no requieren transformación química.

2. Compuestos de acción indirecta o pro-carcinógenos, que requieren de conversión metabólica in vivo para producir carcinógenos finales capaces de transformar las células.

Tanto los carcinógenos de acción directa como los de acción indirecta tienen una propiedad común: son electrófilos altamente reactivos (tienen átomos deficitarios en electrones) que pueden reaccionar con lugares nucleofílicos de las células, que son ricos en electrones. Estas reacciones electrofílicas atacan varios puntos ricos en electrones de las células diana, como el DNA, RNA y las proteínas, causando a veces muerte celular. En las células iniciadas la interacción no es letal y el objetivo primario es el DNA. Producen mutaciones.

Las alteraciones del DNA inducidas por carcinógenos no determinan necesariamente la iniciación, ya que las enzimas celulares pueden reparar varias formas de lesión del DNA.

Para que la alteración se herede, el molde de DNA alterado debe replicarse, por lo que la célula iniciada debe experimentar como mínimo un ciclo de proliferación para que dicha alteración se haga permanente.

PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENESIS

Los promotores no son mutágenos, pero inducen la proliferación celular, pueden causar secreción de factor de crecimiento, por similitud con la protein-cinasa activa proteínas, pueden afectar la transducción de señales, inhibir fosfatasas de las proteínas y evitar desfosforilación de sustratos que promueven señales cuando están desfosforiladas. Aunque los promotores no son mutágenos, existen pruebas que pueden afectar el DNA por otras vías como rotura de un solo filamento del DNA en algunas células generando radicales libres derivados de oxígeno que puede producir muerte celular y a su vez una respuesta regenerativa. La proliferación celular mantenida aumenta el riesgo de mutación y por tanto de transformación neoplásica, como sucede en la hiperplasia endometrial patológica o en lesión crónica de hepatocitos.

CARCINOGENESIS POR RADIACION:

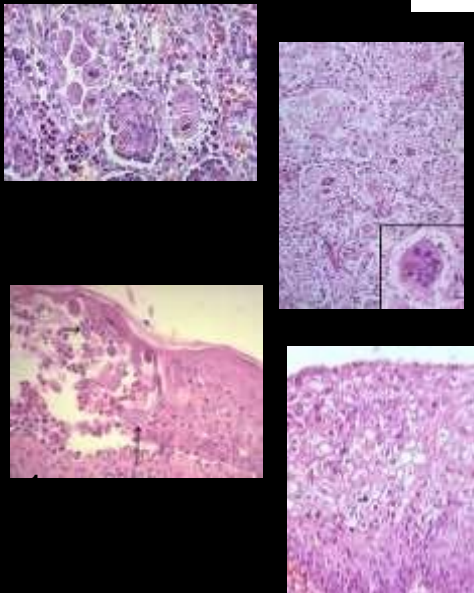
Oncogenes: Son genes celulares, derivados de proto-oncogenes, que promueven el crecimiento y la diferenciación celular.

- a. **Rayos ultravioletas:** procedentes de la luz del sol (A, B y C según la longitud de onda). A la luz ultravioleta B se le atribuye su efecto carcinógeno a la formación de dímeros de pirimidina en el DNA, cuando no se reparan estos dímeros determinan errores mayores de transcripción y en algunos casos da lugar a cáncer. También causan mutaciones de oncogenes y genes supresores de tumores.
- b. **Radiación ionizante:** Radiaciones electromagnéticas (rayos X y gamma), partículas alfa, beta, protones y neutrones, son carcinógenas. Ejemplo de ellos las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki donde se observó una mayor incidencia de leucemias mieloides.
- c. **Radiaciones terapéuticas:** También son carcinógenas.

CARCINOGENESIS POR VIRUS:

Existe un elevado número de virus de DNA y RNA oncogénicos.

PREGUNTA DE
RETROALIMENTACIÓN



Recordando lo
aprendido en el tema
de enfermedades
infecciosas, menciones
algunas de las lesiones
histológicas que
pueden provocar los
virus en los órganos y
tejidos lesionados

LOS VIRUS DNA: causan tumores en animales, pero se reconocen tres tipos de virus DNA humanos, que están implicados en la génesis de cáncer humano: de los papilomas, Virus de Epstein Barr y Virus de la hepatitis B.

- a. **Virus de papiloma humanos:** Existen 65 tipos genéticos diferentes algunos están implicados en cáncer de cuello uterino y región ano genital. En la cerviz por transmisión sexual, el 16 y el 18 están presentes. En lesiones malignas el DNA viral está integrado al genoma de la célula, sugiriendo importancia para la transformación maligna.
- b. **Virus de Epstein Barr:** perteneciente a la familia del herpes virus implicados en la patogenia de 4 tumores humanos (Linfoma de Burkitt, Linfoma de células B, algunos casos de linfoma de Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo), penetran linfocitos B a través de la molécula CD21, la infección es latente, las células no mueren, se immortalizan, evita la apoptosis, transactiva genes de virus y del huésped, importante para el crecimiento de células B.
- c. **Virus de la hepatitis B:** En casos de carcinoma hepático, el DNA viral está integrado en el genoma de la célula del portador. Efecto multifactorial dando lesión crónica del hepatocito y codificación de elemento regulador que altera el crecimiento normal de hepatocitos.

LOS VIRUS RNA: oncogenes, se conoce el virus de la leucemia de células T humano Tipo I, con gran incidencia en Japón y en el Caribe, HTLV-I que presentan tropismo por células CD4+, dando transformación neoplásica, estimula la proliferación de células T. Al principio la proliferación es policlonal con mayor riesgo de mutaciones y termina por sobrecrecimiento de población monoclonal de células T neoplásicas.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA BASE MOLECULAR DEL CÁNCER

- a) En el centro de la carcinogénesis se encuentra una lesión genética no letal.
- b) Las dianas principales de la lesión genética son:
 - Proto-oncogenes (promotores del crecimiento)

- Genes inhibidores del crecimiento o supresores del cáncer
- Genes reguladores de la apoptosis o muerte celular programada
- Genes que regulan la reparación del DNA

c) La carcinogénesis es un proceso de pasos múltiples, tanto a nivel fenotípico como genético.

ONCOGENES: Causantes del cáncer, derivan de proto-oncogenes, son genes celulares que promueven el crecimiento y la diferenciación celular. Los proto-oncogenes pueden volverse oncogénicos por transducción retroviral (v-oncs) o por influencias que modifican su conducta in situ, convirtiéndolos en oncogenes celulares.

Los **proto-oncogenes** se transforman en oncogenes por:

1. Cambios en la estructura del gen, que determinan la síntesis de un producto génico anormal (oncoproteína) de función aberrante.
2. Cambios en la regulación de la expresión del gen que determinan la producción facilitada o inapropiada de proteína promotora del crecimiento estructuralmente normal.

PROTO-ONCOGEN	NEOPLASIA
SIS	Astrocitoma, Osteosarcoma
ERB-B1	Carcinoma epidermoide de pulmón
ERB-B2	Cáncer de mama, ovario, pulmón y estómago
ERB-B3	Cáncer de mama

GENES SUPRESORES

Los genes supresores del cáncer tienen una función reguladora. Al mutarse no regulan más la supresión del cáncer y sobreviene la proliferación neoplásica. El más frecuente en muchos

tumores es el **p53**, considerado el portero o policía molecular contra la formación del cáncer, está localizado en el cromosoma 17p13.1

Hay pérdida de dicho gen en:

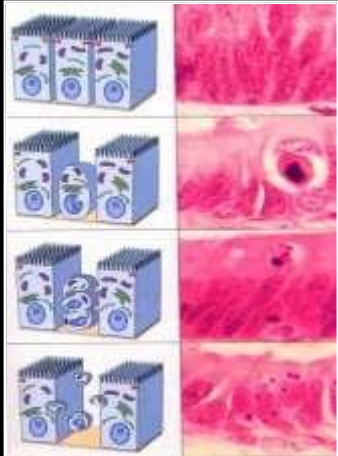
- a) 50% del Cáncer de pulmón
- b) 70% del Cáncer de colon
- c) 30-50% del Cáncer de mama
- d) Leucemia, Linfomas
- e) Sarcomas

OTROS GENES SUPRESORES

GEN	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA	NEOPLASIA
RB	13q14	Retinoblastoma Osteosarcoma
APC	5p21	Carcinoma colon
WT1	11p13	Tumor de Wilms

GENES REGULADORES DE LA APOPTOSIS

PREGUNTA DE RETROALIMENTACIÓN



Defina la apoptosis y enumere tres procesos donde puede estar presente

- a. Gen antiapoptótico o inhibidor de la apoptosis: bcl-2.

Alrededor del 85% de los linfomas de células B de tipo folicular poseen una translocación t (14;18) (q32; q21) y habrá expresión excesiva de la proteína bcl-2

- b. Gen proapoptótico o estimulador de la apoptosis: bax, bad, y bcl-xS

El aumento de bax en ratones transgénicos inhibe el crecimiento de los tumores favoreciendo la apoptosis, la acción proapoptótica del gen p53 parece depender de la regulación al alza del gen bax.

GENES QUE REGULAN LA REPARACIÓN DEL DNA

- a)** En el cáncer hereditario del colon sin poliposis se observan:
 - Mutaciones en la línea germinal de hMSH2 (2p16) en el 50% de los casos
 - Mutaciones en la línea germinal de hMLH1 en el 30% de los casos
 - Mutaciones en la línea germinal de hPSM1 y hPSM2 en el 20% de los casos restantes
- b)** Pacientes con Xeroderma pigmentosum: la luz ultravioleta causa entrecruzamiento de residuos de pirimidina, impidiendo así la replicación normal del DNA.
- c)** Ataxia telangiectásica
- d)** Anemia de Fanconi

INMUNOLOGIA DE LOS TUMORES

Como ya hemos señalado, la transformación neoplásica resulta de una serie de transformaciones genéticas, algunas de las cuales pueden determinar la expresión en la superficie celular de antígenos que el sistema inmune no reconoce como propios. Gran número de experimentos ha demostrado en muchos tumores: antígenos específicos en animales y hombres: leucemias espontáneas de ratones, leucemia murina de tipo agudo, antígenos embrionarios asociados a tumores de hígado y de colon en humanos.

También se han producido infinidad de trabajos que demuestran anticuerpos específicos antitumorales, así como respuesta de inmunidad celular contra estos procesos.

Se han realizado numerosos trabajos referentes a la reacción linfoide y reticuloendotelial de los ganglios regionales en neoplasias de la mama, el colon, el estómago y el pulmón.

Hay datos interesantes referentes al desarrollo de neoplasias en enfermos con trastornos inmunes:

- a.** Niños con trastornos inmunodeficiarios desarrollan neoplasias linforreticulares y carcinoma.
- b.** Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (SIDA) desarrollan Linfomas Malignos (T. Digestivo, Estómago, Intestino), también Sarcoma de Kaposi.
- c.** Pacientes con Miastenia gravis tiene una incidencia de neoplasias elevada (Timomas y carcinomas).

En tumores inducidos experimentalmente y en algunos cánceres humanos se han demostrado **antígenos que desencadenan respuesta inmune**, que se clasifican en dos grupos:

- 1. Antígenos específicos de tumor**, que sólo existen en la superficie de las células tumorales. Estos antígenos desencadenan una respuesta de células T citotóxicas, derivan de péptidos presentes exclusivamente en el interior de las células tumorales y presentados sobre la superficie celular por moléculas clase I del HLA o MHC. Derivan de formas mutantes de proteínas celulares normales y también por activación de genes.
- 2. Antígenos asociados a tumor**, que están presentes en las células tumorales y en algunas células normales. Se presentan tres clases generales:
 - Antígenos de carbohidratos asociados a tumor. Formas anormales de glucoproteínas y su detección tienen valor diagnóstico.
 - Antígenos oncofetales. Se expresan en tejidos en desarrollo y no en tejidos adultos. Entre ellos está la alfa-feto proteína y el antígeno carcinoembrionario.
 - Antígenos específicos de la diferenciación. Peculiares del estado de diferenciación en el que se detienen las células cancerosas. Por ejemplo, el antígeno CD 10 se expresa en linfocitos B precoces, leucemias y linfomas de células B; el antígeno prostático.

Mecanismos de la inmunidad tumoral:

Ante la presencia de antígenos específicos de origen tumoral, el organismo debe responder normalmente con la elaboración de anticuerpos; donde hay por lo menos tres células participantes: linfocitos (T y B), plasmocitos y macrófagos.

La inmunidad mediada por células y la humoral participan en la actividad anti-tumoral de la siguiente forma:

- 1. Linfocitos T citotóxicos:** En humanos tienen función protectora especialmente en neoplasias asociadas a virus. Se observan estas células en el interior de tumores.
- 2. Células NK:** Son capaces de destruir células tumorales sin sensibilización previa, produciendo lisis directa de células tumorales.

3. **Macrófagos:** Colaboran con las células T en la reactividad anti-tumoral, debido a que el interferón gamma es una citocina de linfocitos T activador de macrófagos.

Humorales: Actúan a través de la activación del complemento y la inducción de la DAC por las células NK.

La incidencia de neoplasias es mayor en los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas por lo que en la actualidad se profundiza la investigación en este campo de gran significación terapéutica y pronóstica.

Ejemplos de algunos marcadores tumorales:

- a. **Células epiteliales:** Citoqueratina: Carcinomas, Adenocarcinomas y Mesoteliomas.
- b. **Células mesenquimales:** Vimentina: Sarcomas
- c. **Melanocitos:** HMB-45: Melanoma maligno

Inmunológicos:

- a. AcMc: Células T y B Leucemia y linfomas.
- b. Ig cadena pesada: Leucemia B y Linfomas
- c. Ig cadena ligera: Leucemia B y Linfomas
- d. Ag carcinoembrionarios: Cáncer de colon, páncreas, broncogénico, gástrico, mama
- e. Alfa feto proteínas: Carcinoma hepático, tumor de células germinales.
- f. Antígeno oncofetal: Carcinoma pancreático, broncogénico y gástrico.

Hormonas:

- a. Gonadotropina coriónica: Coriocarcinoma, MH, Seminoma, Testículo y ovario.
- b. Lactógena: Neoplasias trofoblásticas, calcitonina en carcinoma medular de tiroides.

Enzimas:

- a. Fosfatasa ácida: Carcinoma de próstata.
- b. Galactosa: Carcinoma pancreático.

IV. LESIONES PRECANCEROSAS:

Todavía el origen cierto y el mecanismo del cáncer son desconocidos, pero existen factores que pueden actuar como promotores de las neoplasias y existen evidencias que el proceso de transformación celular es lento, progresivo y por etapas, aunque se conozca el comienzo.

Existen grupo de alteraciones de los tejidos que muestran un índice significativo de evolución hacia una neoplasia maligna y estas son las lesiones con alta potencialidad de desarrollar un cáncer, llamadas lesiones pre neoplásicas o precancerosas

Debido a que la replicación celular está implicada en la transformación cancerosa, las proliferaciones regenerativas, hiperplasias, y displásicas, constituyen un buen terreno.

Ejemplos: Relacionar todas las lesiones con el tipo específico de neoplasia que pueden desarrollar

- Displasia epitelial laríngea.
- Displasia epitelial bronquial.
- Displasia epitelial esófago.
- Displasia epitelial de piel.
- Displasia epitelial de cuello uterino.
- Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal.
- Lesiones actínicas cutáneas.
- Queratosis solar.
- Queratosis senil y labial
- Leucoplasias orales, de vulva y de pene.
- Xeroderma pigmentosum
- Poliposis familiar (Adenomatosis múltiples del colon)

- Colitis Ulcerativa crónica.
- Hiperplasia atípica o adenomatosa endometrial.
- Lesiones névicas de unión de la piel y mucosas (precursoras del melanoma).

CONSECUENCIAS DE LAS NEOPLASIAS

El crecimiento y desarrollo de una neoplasia tiene una serie de implicaciones para el huésped, que están relacionados con el tipo de tumor y su localización.

Los tumores benignos pueden ocasionar serios trastornos si comprimen o desplazan estructuras vitales, nervios, vasos, trayendo complicaciones al paciente.

La elaboración de hormonas, como hacen algunos tumores endocrinos producen síndromes de hiperfunción, con serias consecuencias.

Otras complicaciones de las neoplasias pueden ser la necrosis, la ulceración, el sangramiento, la infección y la transformación maligna de algunos tumores benignos.

En las neoplasias malignas las manifestaciones generales son mucho más serias, sumándose las derivadas del crecimiento y diseminación del tumor.

En ocasiones se producen síndromes de tipo endocrino-metabólicos, neurológicos, hematológicos y osteomioarticulares.

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS TEJIDOS NEOPLÁSICOS

La función del tejido neoplásico puede estar próximo a lo normal, desaparecer o incluso mostrar actividad funcional que no existe en el tejido de origen. Esta en relación con el grado de diferenciación y la rapidez de crecimiento de la neoplasia, cuanto menos diferenciada y mayor rapidez de crecimiento tenga una neoplasia, menos funcionabilidad. La existencia de actividad funcional puede ser utilizada para el diagnóstico, Ej.: la presencia de mucus, queratina, bilis, melanina ayudan a la clasificación de neoplasias, por tanto, a definir terapéutica y establecer pronóstico.

SINDROMES PARANEOPLÁSICOS

Los síndromes paraneoplásicos son conjuntos de síntomas que afectan a los pacientes con cáncer y que no pueden explicarse por el efecto del tumor local, por el de las metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor. Estos síndromes afectan a alrededor del 10 % de los pacientes con enfermedades malignas. A pesar de su relativa infrecuencia, su diagnóstico es importante, ya que:

- a) Pueden constituir la primera manifestación de una neoplasia oculta.
- b) Pueden dar lugar a importantes problemas clínicos que incluso lleguen a ser mortales.
- c) Pueden simular una enfermedad metastásica y, por tanto, confundir el enfoque terapéutico.

1. Las **endocrinopatías** constituyen algunos de los síndromes paraneoplásicos más frecuentes. Como las células originales de las que procede el cáncer no son endocrinas, la actividad funcional del tumor recibe el nombre de producción hormonal ectópica. La endocrinopatía más frecuente es el síndrome de Cushing. Alrededor del 50 % de los pacientes con este tipo de endocrinopatía tienen un carcinoma de pulmón, especialmente de células pequeñas. El síndrome se debe a la producción excesiva de hormona adrenocorticotropa (ACTH) o de péptidos de tipo ACTH.

2. Probablemente, el síndrome paraneoplásico más frecuente es la **hipercalcemia** y, a la inversa, la hipercalcemia claramente sintomática está relacionada la mayor parte de las veces con alguna forma de cáncer, más que con un hiperparatiroidismo. En la asociación entre cáncer e hipercalcemia intervienen dos procesos generales:

- a) La osteólisis inducida por el cáncer, ya sea éste primitivo del hueso, como sucede con el mieloma múltiple, o metastásico
- b) La producción de sustancias con efecto hipercalcémico por los tumores extraóseos. La hipercalcemia debida a las metástasis esqueléticas no constituye un síndrome paraneoplásico.

3. Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de mama, pulmón, riñón y ovario. En el caso del pulmón, la hipercalcemia se observa más a menudo en los carcinomas epidermoides que en los de células pequeñas (que se asocian sobre todo a endocrinopatías).

4. La **acantosis nigricans** se caracteriza por parches de color negro-grisáceo de hiperqueratosis verrucosa de la piel. Esta alteración adopta raras veces la forma de una enfermedad de tipo genético en jóvenes o adultos. Junto a ella, alrededor del 50 % de los casos afectan a personas generalmente mayores de 40 años y se asocian a algún tipo de cáncer. En ocasiones las alteraciones cutáneas aparecen antes de que se descubra la neoplasia.

5. La **osteoartropatía hipertrófica** afecta al 1 a 10 % de los pacientes con carcinomas broncogénicos, siendo más rara la asociación con otras formas de cáncer. Se caracteriza por:

a) Neoformación perióstica, sobre todo de los extremos distales de los huesos largos, los metatarsianos, metacarpianos y las falanges proximales.

b) Artritis de las articulaciones adyacentes

c) Acropaquias.

Aunque la osteoartropatía es rara en los pacientes sin cáncer, las acropaquias de los dedos de las manos pueden encontrarse en las hepatopatías, en las enfermedades pulmonares difusas en las cardiopatías congénitas cianóticas, en la colitis ulcerosa y en otros trastornos. La causa de la osteoartropatía hipertrófica se desconoce.

6. En asociación con distintas formas de cáncer pueden encontrarse varias manifestaciones vasculares y hematológicas:

a) A veces aparece una **tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau)** asociada a cánceres profundos, sobre todo carcinomas del páncreas o del pulmón.

b) Existen diversos trastornos clínicos que pueden complicarse con una **coagulación intravascular diseminada**. La forma aguda de ésta se asocia sobre todo a la leucemia promielocítica y al adenocarcinoma prostático.

c) Sobre las válvulas cardíacas (principalmente del lado izquierdo) se forman vegetaciones fibrinosas no bacterianas, pequeñas y blandas, que afectan en especial a enfermos con adenocarcinomas secretores de moco en estadios avanzados. Estas lesiones, llamadas **endocarditis trombótica no bacterianas**, constituyen una fuente potencial de émbolos que pueden complicar aún más la evolución del paciente.

DIAGNOSTICO DEL CANCER

Cuando el mismo está plenamente establecido y en etapa tardía no resulta difícil el diagnóstico, pero lógicamente para el paciente ya no hay solución, por ello es necesario hacer todo lo posible por diagnosticarlo en etapa temprana y en gran número de casos en estos momentos una terapéutica adecuada aplicada con rigor y efectividad logra una curación radical del 90-99%.

Existe una gran variedad de procedimientos diagnósticos en el campo de la Radiología, la Bioquímica y la Inmunología que permiten detectar neoplasias en etapas tempranas (TAC, RMN, etc.).

TODOS DIAGNÓSTICOS DE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA

**PREGUNTA DE
RETROALIMENTACIÓN**

**Recordando lo aprendido en temas anteriores
¿Qué importancia considera usted tiene la
biopsia?**



Existen diversos métodos de Anatomía Patológica, que pueden ser histológicos y citológicos.

Entre ellos tenemos:

1. Estudio citológico de raspados, secreciones, exudados o de líquidos corporales.
2. Biopsia por parafina
3. Aspiración por aguja fina.
4. Biopsias por congelación.
5. Aplicación de técnicas modernas a los estudios anteriores:
 - a) Inmunocitoquímica.



- b) Diagnóstico molecular.
- c) Citometría de flujo.
- d) Marcadores de tumores.

CITOLOGIA

PREGUNTA DE RETROALIMENTACIÓN

¿Qué importancia considera usted tiene la citología?



Se utiliza en procesos de mucosas o cavidades raspadas, secreciones, o exudados de mucosa cervicovaginal, pleura, cavidad peritoneal, orina a partir de la clasificación de Papanicolau de 5 grados, actualmente se utiliza el término de NIC I, II, III, explicar coinciden con la clasificación de displasia ligera, moderada y severa, además señalar como en la actualidad el carcinoma in situ se considera en el grupo del NIC III.

En general el diagnóstico citológico da una alta seguridad, pero a los efectos terapéuticos y pronósticos de las neoplasias la confirmación biopsica debe ser realizada para mayor información, en la cual es importante la calidad y representatividad de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

Aquilina G, Cecotti S, Martinelli S, Hampson R, Biguami M. N- (2-chloroethyl) - N'- cyclohexyl-N-nitrosourea sensitivity in mismatch repair-defective human cells. *Cáncer Res.*1998; 58:135-41.

Al-Hajj M, Wicha MS, Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:3983-8.

Al-Kaisini N, *Acta Cytol* 1994, 38:898-908. Ozkara, *Acta Cytol* 2002; 46(3):513-8.

Barbosa QO, Garza GR, Flores GJP, Michell Candanosa McCM. Utilidad de la Inmnuhistoquímica en Citología. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Brambilla E, Travis WD, Colbi TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.

Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkuppele GJ, Meijer CJ. ALKnegative systemic anaplastic large cell lymphoma: differential diagnostic and prognostic aspects-a review. *J Pathol.* 2003 May; 200(1):4-15.

Blagosklonny MV. Target for cancer therapy: proliferating cells or stem cells. *Leukemia.* 2006; 20:385-91.

Bonnet D. Leukemic stem cells show the way. *Folia Histochem Cytobiol.* 2005; 43:183-6.

Borrajeros Martinez I, Fernández Brito JE, Rivero Arocha J, Cabrera Arreigoita J, Paramio Ruibal A, Garrido Mayor C y col.

Elementos de Anatomía Patológica General. 1era ed. Ciudad de la Habana: Pueblo y educación. 1982; p.351-441.

Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets? *Carcinogenesis*. 2005; 26:703-11.

Borrajero I. Programa de la asignatura: Anatomía e histología patológica. 2003.

Brazzoli M, Bianchi A, Filippini S, Einer A, Zhu Q, Pizza M. CD81 is a central regulator of cellular events required for hepatitis C virus infection of human hepatocytes. *J Virol*. 2008; 82(17): 8316-29.

Carneiro F, Seixas M, Clausen H, Sobrinho-Simões M. Dimeric sialyl-Lex expression in gastric carcinoma correlates with venous invasion and poor outcome. *Gastroenterology*. 1998; 114: 462-70.

Chariton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001; 1(3):197-203.

Cirión GR, Herrera MA. Temas para enfermería. Tema VI. Neoplasias: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p.152-96.

Córdoba A, De Llano P, Arrechea MA, Beloquir R, Gómez ML, Martínez-Peñuela JM. Carcinoma metaplásico de mama variante "productor de matriz". Expresión de CD99 y P63. España. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica; 2005.

Dabbs DJ. Immunocytology. In *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia, Pennsylvania, Churchill Livingstone; 2002.p. 625-39.

Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cáncer treatment strategies. *Mol Interv*. 2006; 6:140-8.

De la Osa JA. Hepatitis. Consultas Médicas [serie en Internet]. 1997 Feb-22 [citado 7 Mar 2008]; 2(3): [aprox. 2p.]. Disponible en: www.cuba.cu.

Díaz JA, Melo MA, García E, Oroscó LC. Citología cérvicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: VIII Congreso Virtual Hispanoamericano. Anatomía patológica. Octubre de 2006.

Dirks PB. Brain tumor stem cells. Biol Blood Marrow Transplant . 2005; 11:12-3.

Escalona Z. Cultivos de tejidos en tumores de las partes blandas. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001. Escobar PX, Álvarez GRI, Camacho RR, Orozco LM, Cruz MJ,

Alfonso SC. Determinación del Receptor de Estrógeno por Inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de mama provenientes de 5 provincias del país. VI Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Esquivias J, Aporta R. Sistema de análisis de imagen integrado para la morfometría ósea. VII Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. España; 2005.

Gómez H, Galarraga J, Coro RM, Gil X. Tumor Neuroepitelial Disembrioplástico. VI Congreso Virtual Hispano-americano de Anatomía Patológica. La Habana; 2004.

Gompel C, Koss L. Citología ginecológica e suas bases anatomoclínicas. 1ª ed Brasileira: Editorial Ltda; 1997. p 79- 102.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.

Harvey Lodish A, Lawrence Zipursky P, Matsudaira P, Baltimore D, Danell J. Molecular cell biology. 4th Ed. England. W.H.

Frequent epigenetic inactivation of RASSF1A and BLU genes located within the critical 3p21.3 region in gliomas. *Oncogene*. 2004; 23:2408-19.

Hibi K. Colorectal cancers with both p16 and p14 methylation show invasive characteristics. *Jon J Cancer Res*. 2002; 93:883-7.

Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Dermatology*. 2003; 206: 157-60.

Ilhan A, Gartner W, Neziri D, Czech T, Base W, Hörl WH et al. Angiogenic factors in plasma of brain tumour patients. *Anticancer Res*. 2009;29(2):731-6.

Hurtado de Mendoza J, Montero González T, Rego González R, Memh Cabrera M, González González K, Alvarez Santana R. Literatura Complementaria Tema I: "Introducción a la patología.

Labrada Curbelo C. Estrategia cubana contra la hepatitis B. Ciudad de la Habana: Editorial Científico Técnica; 2008.

Mackenzie IC. Retention of stem cell patterns in malignant cell lines. *Cell Prolif*. 2005; 38:347-55.

Madero S, Redondo P, Gómez de la Cámara A. Ploidia y fases S. mediante citometría de flujo en una serie de 94 casos consecutivos de carcinoma ductal infiltrante de mama femenina. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. España; 2001.

Mayorga M, Mazorra F, González C, Val-Bernal F. Linfomas gastrointestinales: Revisión en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (1992-2005). Conceptos morfológicos, inmunohistoquímicos y de patología molecular

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Caltellsagué X, Shah KV. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348:518-27.

Muñoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006; 24(Suppl-3):1- 10.

Nazzal O, Suárez P, Larraguibel R, Rojas F, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: Una visión actual. Rev. Chil.

Obstet, Gin. 2006; 71(5):341-48. O'Leary TJ. Cytopathology. In Advanced diagnostic methods in pathology. Principles, practice, and protocols. O'Leary TJ.

Philadelphia, Pennsylvania, Saunders Company. 2003, 477- 505.

Patología celular I: Lesión y muerte celular. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional: 6ta ed.

ACTIVIDADES

1- Los trastornos del crecimiento y la diferenciación celular pueden ser congénitos y adquiridos. Según los trastornos congénitos señale el literal correcto.

- a- Hipoplasia se caracteriza por la falta de desarrollo y permeabilización de un conducto u orificio.
- b- La agenesia es la falta de desarrollo de un órgano y ausencia de su esbozo embrionario.
- c- La aplasia es el desarrollo incompleto de un órgano con un menor número de células.
- d- La atresia es la ausencia de un órgano dado al fracaso de su desarrollo, pero su esbozo embrionario existe.

2- Señale el literal correcto según correspondan a las características de las neoplasias malignas.

- a- Alteraciones de la forma y tamaño: Pleomorfismo celular y nuclear.
- b- Carece de figuras mitóticas que se componen de células de las 3 capas germinativas.
- c- Tejidos sin distorsión estructural.
- d- Son reversible después de instaladas.

3- Los teratomas son trastornos del crecimiento y diferenciación congénita y se caracteriza por: Señale el literal correcto.

- a- Son verdaderos tumores compuestos por elementos de las tres capas germinativas (endodermo, ectodermo, mesodermo).
- b- Están en el límite de la malformación y las neoplasias verdaderas. Masa desorganizada pero madura de células especializadas propias de su localización
- c- Localización anómala de un fragmento de órgano o tejido.
- d- Falta de desarrollo y permeabilización de un conducto u orificio

4- Teniendo en cuenta la nomenclatura de las neoplasias. Seleccione el literal que corresponde al tumor benigno de tejido adiposo.

- 1- Leiomiosarcoma
- 2- Adenocarcinoma
- 3- Osteosarcoma
- 4- Lipoma

5- Según el nivel de infiltración del tejido en las neoplasias malignas, señale el literal que corresponde al carcinoma microinvasor.

- a- Tumor maligno donde algunos grupos de células atraviesan la capa basal y llegan a la submucosa.
- b- Tumor caracterizado por invasión del corion submucoso y de estructuras subyacentes.

- c- Tumor que no ha rebasado la membrana basal. Localizado en su sitio de origen.
- d- Implante en un órgano a distancia de células neoplásicas.

RESUMEN

Los trastornos del crecimiento y diferenciación celular se dividen en congénitos y adquiridos. Entre los primeros se encuentran la aplasia que se considera el no desarrollo de un órgano o tejido; la agenesia, ausencia total del órgano y de su anclaje; hipoplasia, desarrollo incompleto de un órgano o tejido; atresia, falta de desarrollo y permeabilización de un conducto; ectopia, localización anómala de un órgano; heterotopia, localización anómala de un fragmento de un órgano o tejido; hamartoma, masa desorganizada pero madura de células especializadas propias de su localización; teratomas, tipo de tumor de células germinales que puede incluir varios tipos de tejidos corporales. En cuanto a los trastornos del crecimiento y diferenciación celular adquiridos se encuentran la hipertrofia, aumento de tamaño de las células y por tanto aumento de volumen del órgano; hiperplasia, aumento en el número de células de un órgano o tejido; atrofia, disminución del tamaño de la célula por una pérdida de sustancias celulares; metaplasia, un cambio reversible en el cual una célula epitelial o mesenquimal, es sustituida por otra de un tipo diferente; displasia, Proliferación desordenada no neoplásica casi siempre de células epiteliales que experimentan cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a irritación o inflamación crónica; anaplasia, reversión desde un alto nivel de diferenciación hacia uno menor.

Las neoplasias que ocupan el 2do lugar como causa de muerte en el mundo son una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede al de los tejidos normales y no está coordinado con el mismo y que persiste de esta manera excesiva tras el cese de los estímulos que llevan lugar a este cambio. Se clasifican de acuerdo a su comportamiento biológico en benignos los cuales no deben comprometer la vida del paciente y por lo general pueden ser curados y malignos que son capaces de terminar con la vida del paciente, mediante la destrucción de órganos vitales y su diseminación.

Los síndromes paraneoplásicos son conjuntos de síntomas que afectan a los pacientes con cáncer y que no pueden explicarse por el efecto del tumor local, por el de las metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor. Estos síndromes afectan a alrededor del 10 % de los pacientes con enfermedades malignas. Las endocrinopatías, la hipercalcemia, la acantosis nigricans, la osteoartropatía hipertrófica, y la coagulación intravascular diseminada son ejemplos de síndromes paraneoplásicos.

GLOSARIO

- **Pleomorfismo:** Capacidad de algunos microorganismos para alterar su morfología, funciones biológicas o modos reproductivos en respuesta a las condiciones ambientales.
- **Morfostasis:** Proceso de intercambio ambiental característico de los sistemas vivos, tendiente a preservar y mantener la forma, la organización o el estado dado de un sistema según principios de equilibrio, homeostasis y retroalimentación negativa.
- **Angiosarcoma:** Tipo de cáncer poco frecuente que se forma en el revestimiento de los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos.
- **Fibronectina:** Glicoproteína adhesiva presente en forma soluble en plasma e insoluble en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos.
- **Retinoblastoma:** Cáncer ocular que comienza en la parte posterior del ojo (retina) y que tiene mayor incidencia en los niños.

SOLUCIONARIO

UNIDAD 1

INTRODUCCION A LA PATOLOGIA. METODOS DE ESTUDIO DE LA ANATOMIA PATOLOGICA

1-El método de la anatomía patológica que emplea para la obtención de la muestra un trocar, obteniendo como resultado un cilindro de tejido para ser estudiado y emitir un diagnóstico se denomina. Seleccione el literal correcto

Respuesta correcta: **Biopsia Por Punción Con Trócar Y Aspiración**

2-La anatomía patológica comprende métodos para obtener muestra de un ser vivo para establecer un diagnóstico. Teniendo en cuenta los métodos de citología, Seleccione la opción correcta.

Respuesta correcta: **Se obtienen extendido de células aisladas para su estudio**

3-El proceder técnico donde se realiza la constatación del tejido y diferenciación su estructura se denomina. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Coloración**

4-La anatomía patológica comprende métodos para obtener muestras de un ser vivo para establecer un diagnóstico. La biopsia excisional se caracteriza por. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Biopsia donde se toma toda la lesión, incluyendo tejido sano alrededor de la misma**

5-Dentro de la importancia y aplicación de la necropsia se encuentra. Señale el literal correcto

Respuesta correcta: **Contribuye al desarrollo del conocimiento e investigación de enfermedades**

UNIDAD 2

ADAPTACIÓN, DAÑO Y MUERTE CELULAR

1-La adaptación celular se caracteriza por: señale el literal correcto

Respuesta correcta: **Nuevo estado, alterado o reactivo, intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma**

2- La lesión celular reversible producida por isquemia produce. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Alteración de la bomba sodio /potasio**

3-Teniendo en cuenta la lesión celular irreversible, muerte celular que se produce en la necrosis Liquefactiva. Seleccione el literal correcto.

Respuesta correcta: **Necrosis del tejido con transformación en líquido y quistificación del área dañada.**

4-La adaptación celular es un nuevo estado alterado o reactivo, intermedio entre la célula normal y la sometida a un estado de alarma. Señale el literal adecuado para la hiperplasia de la célula.

Respuesta correcta: **Aumento compensatorio del número de células**

5-Identifique en las imágenes la adaptación denominada metaplasia.

Respuesta correcta: **C**

UNIDAD 3 INFLAMACION Y REPARACION TISULAR

1-La inflamación Fibrinosa, según el carácter del exudado, se caracteriza por. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Salida de moléculas grandes (proteínas plasmáticas) de los vasos al intersticio por incremento de la permeabilidad vascular.**

2-Según las características de la reparación y regeneración tisular identifique cual literal corresponde a las células permanentes.

Respuesta correcta: **Son aquellas que no se reproducen después del nacimiento, por lo general células muy especializadas que no se dividen en la vida postnatal**

3-Teniendo en cuenta la clasificación de la inflamación según su localización. Identifique cual literal corresponde a la descripción de una ulceras.

Respuesta correcta: **Solución de continuidad, defecto o excavación local de la superficie de un órgano, epitelio o mucosa.**

4-La inflamación granulomatosa crónica tiene un patrón característico donde el tipo celular predominante es. Señale el literal correcto

Respuesta correcta: **El macrófago modificado**

5-La Cicatrización por primera intención o unión primaria se caracteriza por. Señale el literal correcta

Respuesta correcta: **Mas rapidez del proceso de cicatrización**

UNIDAD 4

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1-En un proceso infeccioso los factores que dependen del hospedero son. Señale el literal correcto

Respuesta correcta: **El A; B; C son correctos**

2-La virulencia de un agente infeccioso está relacionada con. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Capacidad de un microorganismo para producir enfermedad al humano aún penetrando en pequeñas cantidades.**

3-Los agentes infecciosos que penetran por diferentes puertas al cuerpo humano y provoca cuadros morfológicos como, reacciones supurativas, abscesos, tóxicas con inflamación intersticial, difusa mononuclear y granulomatosas puede corresponder a. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Bacterias**

4-En la INFLAMACIÓN CITOPÁTICA - PROLIFERATIVA (infecciones virales en ausencia de respuesta inflamatoria del huésped) genera patrones morfológicos. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **El inciso 1 y 2 son correctos.**

5-La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa que produce cambios inflamatorios en el tejido del huésped de tipo. Señale el literal adecuado

Respuesta correcta: **Reacciones granulomatosas**

UNIDAD 5

TRASTORNOS INMUNITARIOS

1-Teniendo en cuenta el concepto de hipersensibilidad. Señale el literal adecuado.

Respuesta correcta: **Fenómeno mediante el cual el sistema inmune de un individuo responde ante una sustancia extraña provocando lesiones hícticas.**

2-Hipersensibilidad tipo I se caracteriza por: Señale el literal correcto

Respuesta correcta: **Su mecanismo de acción esta dado por la IgE, auxiliado por mediadores vasoactivos, quimiotácticos y leucotrienos.**

3-El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias condicionada por hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo que son producidas por. Señale el literal correcto teniendo en cuenta el anunciado.

Respuesta correcta: **Hipersensibilidad tipo I “Anafiláctica”**

4-Cuando e un órgano trasplantado se muestren cambio morfológicos minutos u horas después del trasplante, con características histológicas de depósito de inmunocomplejos en paredes vasculares, lesiones endoteliales, infiltrado de neutrófilos y trombos de fibrina estamos en presencia de: Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Rechazo hiperagudo**

5-El rechazo de trasplante agudo se caracteriza por. Señale el literal correcto

Respuesta correcta: **Aparece en días, meses o años y se manifiesta como una vasculitis aguda con necrosis endotelial.**

UNIDAD 6

TRASTORNOS METABOLICOS

1-La Diabetes Mellitus I es una enfermedad crónica, debida a un conjunto de trastornos metabólicos que producen alteración de la utilización de la glucosa. Seleccione el literal que considere correcto.

Respuesta correcta: **Se reporta acciones de autoinmunidad ante las células β de páncreas.**

2-Teniendo en cuenta los trastornos metabólicos del calcio. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Depósito de calcio en tejidos normales como los septos alveolares, no óseos causados por hipercalcemia. Se denomina calcificación metastásica.**

3-La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica, debida a un conjunto de trastornos metabólicos que producen alteración de la utilización de la glucosa, produciendo daños morfológicos orgánicos. Señale el literal NO CORRECTO.

Respuesta correcta: **Vasculitis de vasos medianos**

4-La arteriosclerosis es una enfermedad de origen multifactorial con gran dependencia genética, familiar y susceptible de agravarse según el estilo de vida y la influencia del medio ambiente. Señale el literal que no corresponde a la aterosclerosis.

Respuesta correcta: **Lesión verrucosa de la advertencia**

5-Los pigmentos son sustancias de distinta composición química. La hemocromatosis se incluye en el grupo de trastornos metabólicos de los pigmentos Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Acumulación excesiva de hierro corporal, se deposita en células parenquimatosas hepáticas, pancreáticas, cardíacas**

UNIDAD 7

TRASTORNOS HEMODINAMICOS

1-El infarto es un área de necrosis isquémica que ocurre en un órgano donde se ha ocluido la luz de un vaso arterial o venoso, los infartos nombrados anémicos o pálidos se caracterizan por. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Aparecen en órganos sólidos (corazón, bazo, riñones).**

2-El trombo es el proceso de formación de un coágulo en el interior de los vasos sanguíneos o de las cavidades cardíacas. Seleccione el literal que corresponda al trombo arterial

Respuesta correcta: **Son de color blanco y friable**

3-El infarto es un área de necrosis isquémica. Los nombrados hemorrágicos se caracterizan por. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Aparecen en tejidos laxos (intestino, pulmón).**

4-Los factores que condicionan la gravedad de la lesión resultante de una oclusión vascular son: Señale el literal NO CORRECTO.

Respuesta correcta: **Aumento de la presión hidrostática de la sangre**

5-La hemorragia es un trastorno circulatorio producido por la salida de sangre del interior de los vasos, hacia los tejidos, cavidades corporales o el exterior del organismo. Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Hemotórax corresponde a la presencia de sangre en cavidad pleural.**

UNIDAD 8

TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

1-Los trastornos del crecimiento y la diferenciación celular pueden ser congénitos y adquiridos. Según los trastornos congénitos señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **La agenesia es la falta de desarrollo de un órgano y ausencia de su esbozo embrionario.**

2-Señale el literal correcto según correspondan a las características de las neoplasias malignas.

Respuesta correcta: **Alteraciones de la forma y tamaño: Pleomorfismo celular y nuclear**

3-Los teratomas son trastornos del crecimiento y diferenciación congénita y se caracteriza por: Señale el literal correcto.

Respuesta correcta: **Son verdaderos tumores compuestos por elementos de las tres capas germinativas (endodermo, ectodermo, mesodermo).**

4-Teniendo en cuenta la nomenclatura de las neoplasias. Seleccione el literal que corresponde al tumor benigno de tejido adiposo.

Respuesta correcta: **Lipoma**

5-Según el nivel de infiltración del tejido en las neoplasias malignas, señale el literal que corresponde al carcinoma microinvasor.

Respuesta correcta: **Tumor maligno donde algunos grupos de células atraviesan la capa basal y llegan a la submucosa.**

Dra Elizabeth Carballosa Velázquez

Doctora en Medicina y Especialista en Anatomía Patológica. Profesor de la Universidad Técnica de Manabí.

Dr. Pedro Miguel García Labrada

Doctor en Medicina y Especialista en Ortopedia y Traumatología. Profesor de la Universidad Técnica de Manabí.

Dr. Javier González Robles.

Doctor en Medicina. Especialista en Primer grado en Medicina General Integral. Profesor de la Universidad Técnica de Manabí.

Dra. Natacha Lois Mendoza.

Doctora en Medicina. Especialista en Primer grado en Medicina General Integral. Profesor de la Universidad Técnica de Manabí.

Andy García Carballosa

Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí.

Dra. Sirced Salazar Rodríguez

Doctora en Medicina y Especialista en Anatomía Patológica. Master en Educación para la Salud. Profesor a medio tiempo ULEAM

Lorena García Lois

Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí.

ISBN: 978-9942-33-589-0



compAs
Grupo de capacitación e investigación pedagógica



@grupocompas.ec
compasacademico@icloud.com