

P A T O L O G Í A
P A T O L O G Í A
P A T O L O G Í A
P A T O L O G Í A



P A T O L O G Í A

P A T O L O G Í A G E N E R A L V E T E R I N A R I A

4ª EDICIÓN

Francisco J. Trigo Tavera
Germán Valero Elizondo

editores



Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Ramón de la Fuente

Rector

Lic. Enrique del Val Blanco

Secretario General

Mtro. Daniel Barrera Pérez

Secretario Administrativo

Dr. Jaime Martuscelli Quintana

Secretario de Servicios a la Comunidad Universitaria

Dra. Arcelia Quintana Adriano

Abogada General

Dr. José Narro Robles

Coordinador General de Reforma Universitaria

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Dr. Luis Alberto Zarco Quintero

Director

Dr. Jorge Cárdenas Lara

Secretario General

MVZ MPA Carlos Esquivel Lacroix

Secretario de Comunicación

MVZ MPhil MCV Germán Valero Elizondo

Jefe de División de Educación Continua

Dr. Fernando Constantino Casas

Jefe del Departamento de Patología

Cuarta edición, 2004.

D.R. © Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Ciudad Universitaria, México 04510, D.F.

Editores:

Francisco J. Trigo Tavera

Germán Valero Elizondo

Revisión técnica:

Fernando Constantino Casas

Coordinación:

Enrique Basurto Argueta

Diseño de portada:

Carlos Daniel Díaz Iñiguez

Ilustraciones:

Alejandra Gutiérrez Martínez

Asistente de coordinación:

Firely Avril Braulio Ortiz

Formación:

Alma Angélica Chávez Rodríguez

Rosalinda Meza Contreras

Corrección de estilo:

Laura Elena Hernández Diosdado

Germán Valero Elizondo

Impreso y hecho en México.

PATOLOGÍA GENERAL VETERINARIA

Editores:

Francisco J. Trigo Tavera

Germán Valero Elizondo

<i>Laura Patricia Romero Romero</i> Introducción a la Patología	Unidad 1 5
<i>Aline Schunemann de Aluja</i> Trastornos circulatorios	Unidad 2 25
<i>Beatriz Vanda Cantón</i> Alteraciones celulares y tisulares	Unidad 3 79
<i>Armando Mateos Poumián</i> Proceso inflamatorio	Unidad 4 151
<i>Alfonso López Mayagoitia</i> Reparación	Unidad 5 215
<i>Francisco J. Trigo Tavera</i> Inmunopatología	Unidad 6 253
<i>Enrique M. Aburto Fernández</i> Trastornos del crecimiento celular	Unidad 7 323
<i>Rafael F. Colín Flores</i> Interacción hospedador-agente-ambiente	Unidad 8 387

*Departamento de Patología, Facultad de Medicina
Veterinaria y Zootecnia, UNAM*

Presentación

EN ESTE LIBRO SE DESCRIBEN, en ocho capítulos, todos los temas del programa vigente de la materia de Patología General de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, tal y como se imparte en la FMVZ de la UNAM.

Los ocho autores son patólogos reconocidos y los dos editores poseen una amplia experiencia en la preparación de publicaciones científicas.

El libro está generosamente ilustrado con diagramas y fotografías a todo color y cada capítulo incluye una lista de lecturas recomendadas para el lector que quiera profundizar más en el tema.

Este es el primero de una serie de libros universitarios, en versión electrónica, que tiene por objeto llenar la necesidad de publicaciones modernas para la enseñanza de la medicina veterinaria a nivel licenciatura en idioma español. Para su elaboración, se conjuntó la capacidad de los académicos con el eficiente apoyo de la infraestructura existente en la FMVZ para producir material didáctico moderno, de alta calidad y a un bajo costo, para beneficio de los estudiantes.

*Luis A. Zarco Quintero,
Director de la FMVZ de la UNAM*

Octubre del 2002

PRESENTACIÓN

Introducción a la Patología

Laura Patricia Romero Romero

¿Qué es la Patología?

Historia de la Patología

La Patología veterinaria en México

Definiciones relacionadas con la Patología

Herramientas de trabajo del patólogo

Causas de enfermedad

Lecturas recomendadas

Introducción

DONDE HAY VIDA HAY FUNCIÓN... y disfunción. La ciencia de la vida (función) es la Biología, la ciencia de la enfermedad (disfunción) es la Patología.

La Patología es el estudio de la respuesta estructural y funcional de las células y tejidos con el fin de proveer un diagnóstico, para entender el proceso de enfermedad. En un sentido amplio es el estudio de la enfermedad.

La Patología es una ciencia, y como tal, comprende todas las anomalías de la estructura corporal y su función; es decir, estudia las respuestas celulares y tisulares ante una agresión. Su objetivo es entender el proceso de la enfermedad, para poder, entre otras metas, establecer un diagnóstico.

La Patología moderna es una disciplina que involucra, tanto ciencia básica, como práctica clínica. Puede ser estudiada a diferentes niveles de complejidad, p.e. a nivel de poblaciones completas (epidemiología), de individuos (medicina clínica), de órganos (patofisiología), de tejidos (histopatología), de células (citología), de organelos (bioquímica), de moléculas (biofísica) o de genes (biología molecular). Es decir, la Patología abarca todas las anomalías de la función y estructura del cuerpo; e involucra el estudio de células, tejidos, órganos y líquidos corporales, y es la conexión entre las ciencias básicas y la práctica clínica.

Historia de la Patología

PARA APRECIAR LA PATOLOGÍA veterinaria y entender cómo se ha desarrollado a lo largo del tiempo, debemos atender a su historia. A través de todas las épocas, hasta nuestros días, la Medicina veterinaria ha estado estrechamente relacionada con la Medicina humana, y con frecuencia, las enfermedades de los animales han sido las mismas del hombre.

Los registros históricos revelan que la práctica de la medicina existió en todas las civilizaciones antiguas. En Babilonia, Persia, Egipto, India, China, Grecia y Roma hubo prácticas médicas avanzadas y todas desarrollaron una ciencia médica.

En la época de los antiguos egipcios (4000 a. C.), se encuentran las primeras menciones fidedignas de una medicina incipiente, así como información de carácter morfológico acerca de las enfermedades que afectaban al hombre en esa época. El estudio de cráneos egipcios, muestra secuelas de trepanaciones, seguidas de cicatrización, lo que pone de manifiesto la práctica frecuente de esta cirugía, para atender traumatismos craneanos durante las guerras. Gracias a una de las artes más notables de la cultura egipcia, el embalsamiento, también se han obtenido datos morfológicos de algunas enfermedades que se presentaban entre los egipcios. Aún después de varios milenios, estas momias se encuentran tan bien preservadas que se pueden realizar exámenes *postmortem* y determinar, en algunas ocasiones, la causa de la muerte.

Durante el esplendor asirio (2100 a.C.), los caballos eran de gran importancia, y por esta razón, la medicina veterinaria alcanzó un grado considerable de maestría y se establecieron reglamentaciones para su práctica. Fue en este tiempo que la medicina veterinaria se mencionó por primera vez en la Historia escrita.

Por su parte, las contribuciones de los médicos de la Grecia clásica no incluyen la naturaleza de la enfermedad, ni los cambios del organismo como respuesta a la enfermedad, sino que derivan de los principios de una observación clínica muy cuidadosa y exacta para llegar a un diagnóstico, estableciendo así, la Medicina clínica tal como la conocemos en la actualidad. Induda-

blemente, Hipócrates (460-375 a.C.) es uno de los más notables médicos en la historia de la humanidad. El padre de la Medicina ya incluía descripciones morfológicas en sus trabajos sobre las enfermedades, por lo que se le considera también precursor de la Patología. De igual forma, Aristóteles (384-323 a.C.), otro gran estudioso griego, fue el padre de la Anatomía moderna y la Fisiología. Diseccionó un gran número de animales, desarrolló experimentos en fisiología y estudió el desarrollo y crecimiento de la vida animal, por lo que muchos lo consideran el padre de la Zoología.

Los romanos adoptaron las ideas médicas de los griegos y aportaron algunas teorías relativas a la medicina. Un romano importante en esta era fue Cornelius Celsus (30 a.C.-38 d.C.), quien no fue médico, sino un patricio romano con una amplia variedad de intereses, quizá por esta razón su trabajo fue ignorado y desconocido por la profesión médica de su tiempo, hasta 1443, cuando el Papa Nicolás V descubrió ocho volúmenes que contenían un rico almacén de observaciones patológicas escritas por Celsus, las cuales describen y discuten los “signos cardinales de la inflamación” (rubor, tumor, calor, dolor). Claudius Galeno (131-206 d.C.), médico griego practicante en Roma, agregó la quinta denominación conocida como *laesa functio* (pérdida de la función). Galeno fue un fiel seguidor de Hipócrates, predicó las teorías de éste y ayudó a que su “teoría humoral” viviera durante dos mil años. También hizo aportaciones sobre la inspección de la carne, insistió en que los animales utilizados para la alimentación humana, debían ser cuidadosamente inspeccionados antes y después del sacrificio.

Uno de los primeros recopiladores de la literatura médica fué el francés Jean Fernel (1497-1558), quien acumuló la información de su tiempo y proporcionó las observaciones hechas en las disecciones, para que pudieran ser utilizados en el estudio de la enfermedad, con lo que conformó un texto de Patología que se utilizó durante muchos años. Jean Fernel fue seguido por un anatomista italiano de la Edad Media, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), quien a los 70 años publicó varios volúmenes titulados: *De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis* (Los asientos y causas de la enfermedad), en los que registró 700 autopsias completas con comentarios, en las que trató de establecer una correlación entre las alteraciones de los tejidos y las manifestaciones clínicas mostradas por esos individuos, por lo que se le considera como el verdadero fundador de la anatomía patológica.

Un joven francés, Marie-François Bichat (1771-1802) abrió un nuevo campo en la ciencia médica. Presentó un nuevo concepto de la anatomía y demostró, a través de métodos físicos y químicos, que el cuerpo estaba compuesto de diferentes tejidos. Más tarde, los que usaban microscopios fueron atraídos por los descubrimientos de Bichat, y pudieron llevar adelante las descripciones microscópicas de los tejidos básicos del cuerpo, lo que dió lugar a la fundación de la Patología microscópica, formando el puente entre la Patología sistémica de Morgagni y la Patología celular de Virchow.

Carl Rokitsky (1804-1878) es considerado como el mayor patólogo descriptivo, en 1827 escribió su primer protocolo y al final de su carrera contaba con 70,000, fue él quien estableció la técnica de la necropsia, así como el examen sistemático de cada órgano, por medio de métodos que preservan su continuidad, al mismo tiempo que revelan las lesiones que contienen. Hasta nuestros días, se han hecho muy pocos cambios a su técnica de necropsias.

La Patología celular empezó en Alemania y provocó la reforma de la Patología en general. El desarrollo de esta disciplina se inició con Johannes Mueller (1801-1858), quien destacó la necesidad de examinar los tejidos con el microscopio, con el objeto de apreciar y comprender los cambios que habían ocurrido. Uno de sus trabajos, *The finer structure and form of morbid tumors* (La forma y estructura fina de los tumores morbosos) tuvo quizá la mayor influencia para probar la necesidad del estudio microscópico en la Patología. Mueller tuvo varios discípulos famosos, entre los que destacaron Theodore Schwann, Mathias Schleiden, Jacob Henle, y el más importante, Rudolph Virchow (1821-1902). Virchow se dedicó a reconstruir la Patología sobre el concepto de que el organismo está constituido por células, y defendió la tesis de que la célula es la sede de las alteraciones tisulares en las enfermedades. En 1848 se publicó el trabajo más importante de Virchow, *Patología celular*, que estableció las bases de la Patología médica y veterinaria. La mayoría de los términos usados actualmente en Patología, tales como trombosis, embolismo, degeneración, etc., fueron acuñados y explicados por Virchow. Por otro lado, se involucró con la salud pública y abogó por el examen *postmortem* de los animales de granja como una forma de inspección de la carne.

Dos destacados discípulos de Virchow, señalaron algunos errores en

las enseñanzas del viejo maestro. Edwin Klebs (1834-1913) difirió de Virchow en la importancia de las bacterias, como causantes de enfermedad. Julius Cohnheim (1839-1884), reveló algunos de los errores de Virchow en el campo de la inflamación. Cohnheim es reconocido como el creador de la Patología experimental moderna, su experimento más notable se refiere a los cambios vasculares y celulares en el mesenterio de la rana, cuando un irritante actúa sobre él. Al colocar una gota de ácido acético sobre el mesenterio notó, con una lente de aumento, que los vasos sanguíneos se dilataban y que el flujo sanguíneo variaba: al inicio estaba acelerado y luego corría de forma lenta. Después observó un hecho asombroso: los leucocitos pasaban a través de la pared capilar hacia el sitio de la lesión, donde el ácido había sido depositado. Es comprensible la importancia de este descubrimiento en la explicación de las alteraciones celulares en la inflamación, que constituye la base de la patología de la inflamación.

La Patología veterinaria inició con von Bruckmuller, quien publicó en Viena, en 1869, el primer libro de texto de Patología animal: *Zoología patológica de las especies domésticas*. Fue seguido por otro patólogo alemán: Theodore Kitt, quien escribió un excelente texto de Patología veterinaria en tres volúmenes, que fue traducido al inglés.

A principios del siglo XX, un discípulo de Cohnheim, William Welsh (1850-1934) introdujo la Patología en Estados Unidos de América y fue profesor de esta asignatura en la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore. Él y sus discípulos tuvieron gran influencia sobre los patólogos veterinarios, muchos de los cuales fueron entrenados en grandes institutos médicos como el Instituto Rockefeller, el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas y la Clínica Mayo. De esta última egresó William Feldman, un sobresaliente patólogo veterinario y primer presidente del Colegio Americano de Patólogos Veterinarios (ACVP), fundado en 1948, por patólogos de Estados Unidos de América y Canadá.

La Patología veterinaria en México

LA PRIMERA ESCUELA DE MEDICINA veterinaria en el Continente Americano se funda el 17 de agosto de 1853 y abre sus puertas en México en 1856, tan sólo a 91 años de haber sido fundada la primera escuela de veterinaria en Lyon, Francia. El primer período del desarrollo de la profesión veterinaria en México se caracterizó por la inestabilidad, que se reflejó en la sucesión de diferentes planes de estudio, en que la mayoría de los profesores que impartían las cátedras eran médicos cirujanos y no médicos veterinarios; en la variabilidad de la gestión de cada uno de los directores y en los recursos económicos insuficientes con que contaba la Escuela de Veterinaria. En 1857, tras haber sufrido algunos cambios, el primer curso regular constaba de varias cátedras que eran impartidas por diferentes profesores; sin embargo, el problema principal para establecer este plan de estudios de cuatro años fue la falta de catedráticos. Las primeras generaciones tuvieron como profesor de patología al médico cirujano (MC) Agustín Zepeda, quien impartió la asignatura hasta 1877, año en que se estipula que la instrucción veterinaria dure únicamente tres años y que un solo profesor imparta cada curso anual. Aunque esta disposición fue muy perjudicial para la educación veterinaria, no fue sino hasta 1883 que el plan de estudios se modificó de tal forma que parecía adecuarse a los avances científicos. En 1893, se establecieron las cátedras de Patología general, Medicina legal y Anatomía patológica, que fueron impartidas por el MC Mucio Maycot. A través de los antecedentes académicos del médico veterinario (MV) Eutimio López Vallejo, citados en la portada de su libro *Elementos de Patología Veterinaria*, se puede constatar que, hacia 1914, él era profesor de Patología y otras asignaturas en la Escuela Nacional de Agricultura y Veterinaria. Esta obra, que forma parte del acervo de la biblioteca de la FMVZ de la UNAM, constituye un valioso

documento en el que se puede apreciar que muchos de los conocimientos y conceptos de la patología de aquella época son aún vigentes.

En 1916, la Escuela de Veterinaria se independiza de la de Agricultura; sin embargo, es clausurada debido a la lucha revolucionaria por la que atravesaba el país. En 1918, la Escuela Nacional Veterinaria vuelve a abrir sus puertas en el edificio de San Jacinto; entonces, la cátedra de Patología era impartida por el médico cirujano Isaac Ochoterena. De 1923 a 1926, esta disciplina estuvo a cargo del MV José Felipe Rulfo que, al ser nombrado director en 1927, fue sustituido por el MV Daniel Mercado García. En 1934, el MV Manuel H. Sarvide fue nombrado profesor titular de la cátedra de Histopatología y Anatomía patológica. A partir de este momento, la Patología veterinaria en México se desarrolló de manera más rápida, gracias al esfuerzo del maestro Sarvide y de su ilustre discípula Aline Schunemann Hoffer. Ambos consagraron su vida a la docencia y la investigación. Con recursos muy limitados, el maestro logró realizar el primer trabajo en México sobre cáncer en animales domésticos: *Citología cancerosa*, que describe el estudio histológico de 447 neoplasias obtenidas en un lapso de dos años y medio. Otros importantes estudios llevados a cabo por él fueron: *Lesiones tuberculosas pulmonares de los bovinos*, así como *Estudio de las lesiones microscópicas provocadas por algunas variedades mexicanas del virus de la enfermedad de Newcastle*, los cuales jugaron un papel importante en el progreso de la Patología veterinaria.

Por su parte, la maestra Aline Schunemann fue alumna sobresaliente de la carrera de médico veterinario. En 1950, después de realizar estudios en el extranjero, se incorporó a la planta docente de la ENMVZ de la UNAM e inició la estructuración del Departamento de Patología, agregando el servicio de diagnóstico, a los de docencia e investigación que prestaba. Esta nueva actividad repercutió de manera favorable en el desarrollo del laboratorio y en la formación de nuevas generaciones de médicos veterinarios, ya que proporcionó material suficiente para hacer prácticas aplicadas. Además, la maestra se ocupó de almacenar y preservar indefinidamente las muestras, para que fueran utilizadas en los cursos y seminarios en los que se adiestra a ayudantes y alumnos de posgrado en el Departamento de Patología. Por otro lado, la maestra Aline se esforzó por lograr que los profesores de patología establecieran un programa departamental para cada una de las cátedras de Patología, así como una colección de diapositivas, que cuenta hoy en día con más

de 12,000 fotografías de lesiones macroscópicas y microscópicas. Además, la maestra ha publicado un gran número de trabajos de investigación y coordinado varios cursos con ponentes nacionales e internacionales para actualizar y estimular el desarrollo de la Patología veterinaria en México.

La Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios

Con el objeto de promover la docencia, la investigación y la difusión de la patología veterinaria en el país, se fundó en 1992 la Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios, mediante la activa participación de los patólogos de las escuelas de medicina veterinaria y de los diversos laboratorios de diagnóstico e investigación. Desde entonces, la Sociedad realiza un congreso científico anual, además de diversos eventos científicos para promover la difusión de la Patología veterinaria.

El primer consejo directivo fue integrado por:

- Dr. Francisco J. Trigo Tavera, Presidente.
- MVZ Nuria de Buen de Argüero, Vicepresidente.
- MCV. Germán Valero Elizondo, Tesorero.
- MVZ Martha Chavez Niño, Secretaria.

Definiciones relacionadas con la Patología

EL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA nos introduce a un extenso vocabulario, muchos de estos términos se harán evidentes con el estudio de esta disciplina; sin embargo, es necesario definir algunos de los que más competen a su campo.

PATOLOGÍA. Es la ciencia que estudia la causa y el desarrollo de los cambios funcionales y estructurales, que ocurren en los organismos enfermos. La Patología es la disciplina que tiende el puente entre las ciencias básicas y la Medicina clínica.

PATOLOGÍA GENERAL. Involucra el estudio de los mecanismos por los cuales los tejidos son dañados y desarrollan cambios estructurales. Provee los principios básicos que nos permiten entender las enfermedades.

PATOLOGÍA SISTÉMICA. Estudia la patología de enfermedades específicas que afectan a diferentes sistemas o aparatos.

Es importante resaltar que en el estudio de la Patología se debe enfatizar el **cómo** y el **por qué**, sobre el **qué**; es decir, saber de qué enfermedad se trata, es menos importante que entender los mecanismos por los que se desarrollo esa enfermedad. Tradicionalmente los patólogos son catalogados como quienes estudian los cambios morfológicos de las enfermedades; pero en la actualidad están más ocupados de investigar y entender los cambios funcionales y los mecanismos involucrados en el desarrollo de esos cambios.

- **PATOLOGÍA ANATÓMICA.** Estudia los cambios tisulares, utilizando la patología macroscópica (necropsia), o microscópica (histopatología), para identificar la naturaleza de las enfermedades.
- **PATOLOGÍA CLÍNICA.** Se aplica a la solución de problemas clínicos mediante el uso de métodos de laboratorio (hematología, química sanguínea, exámenes de orina, endocrinología clínica) basados en el estudio físico y químico de los líquidos corporales.

- **PATOLOGÍA COMPARADA.** Es el estudio de la patología de las enfermedades de los animales domésticos y silvestres, y su relación con Patología humana.
- **PATOLOGÍA EXPERIMENTAL.** Manipula, analiza y reproduce anomalías estructurales y funcionales, para el mejor entendimiento de los mecanismos asociados a una enfermedad.
- **PATOLOGÍA MOLECULAR.** Involucra el conocimiento de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades. Es una área importante en la práctica de la Patología moderna, que ha emergido gracias a los avances en biotecnología que permiten el análisis de los ácidos nucleicos y del material genético.

- **HOMEOSTASIS.** Es la capacidad del organismo de conservar las constantes fisiológicas dentro de un margen estrecho, ante cambios y agresiones procedentes del ambiente interno o externo.
- **SALUD.** Es el estado de funcionamiento armónico de todo el organismo de un individuo, controlado por la homeostasis y los mecanismos de defensa.
- **ENFERMEDAD.** Es el desequilibrio funcional del organismo de un individuo por agresión de un agente externo o por alteración del propio organismo, que no ha podido ser compensado por los mecanismos de homeostasis.
- **SIGNO:** Es toda manifestación de enfermedad perceptible por el médico a través de la exploración clínica. p.e. claudicación, vómito, diarrea, etc.
- **SÍNTOMA.** Es la manifestación de enfermedad sólo perceptible por el paciente. p.e. cefalea, mareo, etc.
- **SÍNDROME.** Conjunto de signos y síntomas comunes a un grupo de enfermedades pero insuficientes para establecer el diagnóstico etiológico.
- **LESIÓN.** Alteración morfológica macroscópica o microscópica de un tejido.
- **LESIÓN PATOGNOMÓNICA.** Alteración morfológica específica y exclusiva de una enfermedad, p.e. corpúsculos de Negri (cuerpos de inclusión intracitoplásmicos) en células del sistema nervioso central, en la rabia.

- NECROPSIA. Es el estudio sistemático, macroscópico de los órganos y tejidos de un cadáver.
- BIOPSIA. Es el estudio microscópico de un fragmento de tejido obtenido de un animal vivo.
- CITOLOGÍA. Es el estudio microscópico de un grupo de células aisladas, procedentes de un tejido o de líquidos corporales.
- PATOGENIA. Es el estudio del desarrollo de las enfermedades, desde su inicio hasta su resolución.
- ALTERACIÓN O TRASTORNO. Cambio o modificación, con respecto a lo normal. Cambio en la naturaleza, forma o cualidades de un cuerpo o sustancia.
- AGENTE ETIOLÓGICO O CAUSAL. Factor ambiental que provoca un desequilibrio funcional en el individuo o una lesión tisular (*fig. 1.1*).
- PROCESO AGUDO. Presentación del cuadro de una enfermedad en pocos minutos u horas.
- PROCESO CRÓNICO. Presentación de una enfermedad que va desde semanas hasta meses.
- DIAGNÓSTICO. Identificación del proceso o enfermedad específica.
- DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO. Conclusión e identificación del agente que originó la enfermedad.
- DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO. Descripción macroscópica o histológica de los tejidos afectados en la enfermedad.
- PRONÓSTICO. Predicción del tipo de resolución de una enfermedad.
- RESOLUCIÓN. Forma de terminación de una enfermedad, puede culminar en recuperación total, parcial o la muerte.
- SECUELA. Estado morbooso consecutivo a una enfermedad.

Herramientas de trabajo del patólogo

Las herramientas con las que cuenta el patólogo son, en primera instancia, sus **ojos** y sus **manos**. La palpación y el examen visual óptimos son características que se adquieren con la experiencia. En Patología diagnóstica, es fundamental el examen cuidadoso y detallado de un cadáver o un espécimen.

Otra herramienta básica del patólogo es la **microscopía óptica**, que provee un aumento de hasta 1,000 veces. Para la histopatología, se utilizan fragmentos delgados de tejido que normalmente son fijados en formalina e incluidos en medios como parafina, de donde se cortan secciones de 4 a 5 μm de grosor, que son teñidas con diferentes colorantes; actualmente se utilizan también medios como el plástico para la inclusión de los tejidos, que permite una mayor resolución, ya que se pueden obtener secciones de 2 μm de grosor. La tinción que se utiliza de rutina es la **hematoxilina-eosina** (H-E); sin embargo, se pueden usar una gran variedad de tinciones especiales para poner de manifiesto los diferentes componentes de un tejido. También con la microscopía óptica se pueden realizar otras técnicas especiales, como la **fluoroscopía**, la microscopía de **campo oscuro** y de **contraste de fases**.

La **microscopía electrónica** es también un método útil para el estudio de los cambios morfológicos en un tejido, en este caso se puede obtener una magnificación de hasta 100,000 veces. Existen dos tipos de microscopía electrónica: de **transmisión**, en la que la imagen formada por el rayo de los electrones, es grabada y posteriormente expuesta en papel fotográfico; y la microscopía electrónica de **barrido**, útil en el estudio de las estructuras tridimensionales de un tejido. De igual manera, también se pueden realizar técnicas especiales, como la **inmunoelectromicroscopía**.

Actualmente, la **biología molecular** juega un papel importante en la Patología, tanto diagnóstica como experimental, por lo que se requiere del conocimiento de las bases y la aplicación de nuevas técnicas, como la reac-

ción en cadena de la polimerasa (*PCR*), la hibridización *in situ*, la inmunoelectrotransferencia, y el análisis de secuencia, entre otros. Esta tecnología se está expandiendo rápidamente, por lo que es necesario incorporarla a la práctica de la Patología veterinaria contemporánea.

causas de la enfermedad

LAS ENFERMEDADES QUE ESTUDIA la Patología veterinaria, son el resultado de factores etiológicos que afectan a animales susceptibles, en un medio propicio para que ocurra esta interacción. A su vez, los factores etiológicos requieren de la interacción adecuada de factores predisponentes y factores desencadenantes para que se presente una enfermedad. En la *figura 1.1* se presenta un resumen sistemático de los factores etiológicos que afectan a los animales domésticos, con el objetivo de que el lector tenga una visión panorámica de éstos. En la Unidad 8 se analizan con detalle las interacciones entre el hospedador, el agente y el medio donde ocurre la enfermedad.

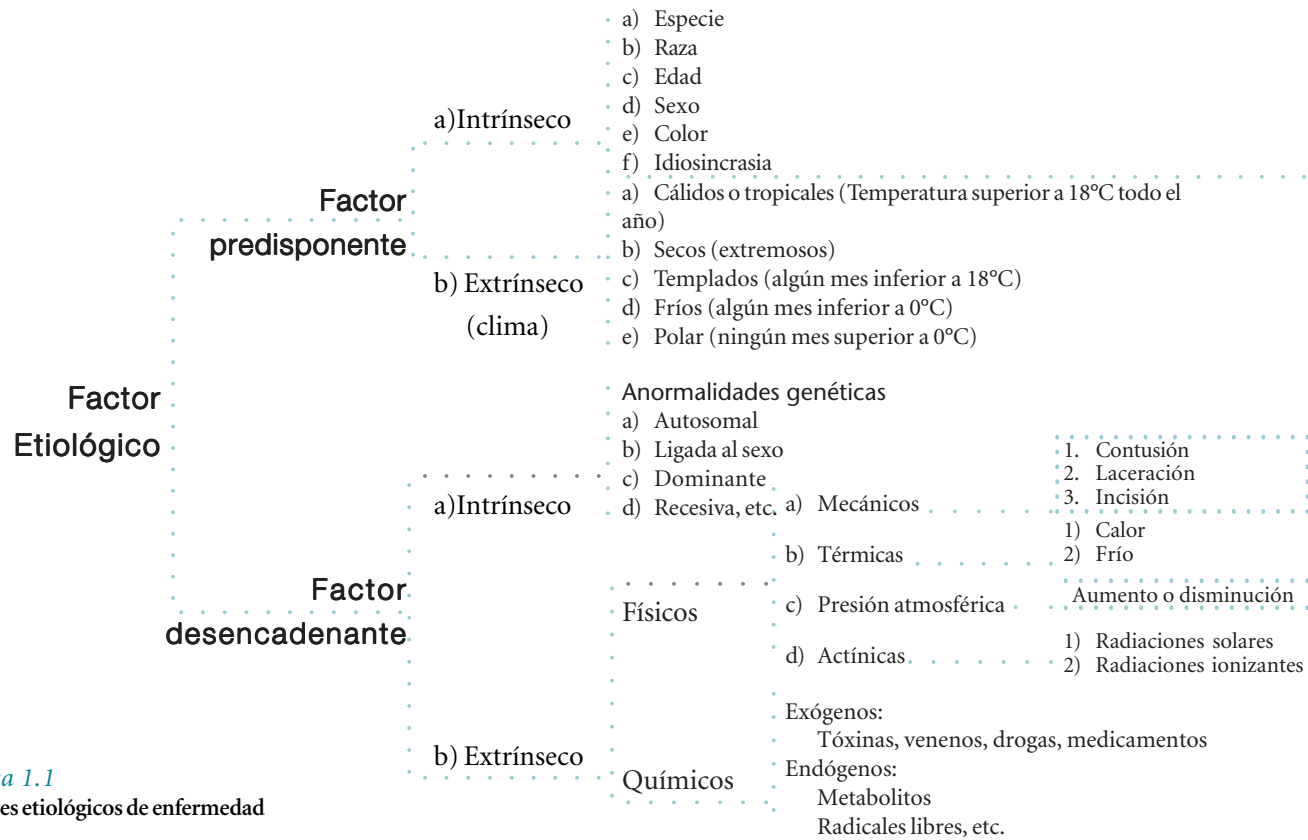


Figura 1.1
Factores etiológicos de enfermedad

F I F G I G U R R A S A S

Lecturas recomendadas

- Batalla D.C.: **Antecedentes históricos del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias**. Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias, SARH. México, D.F. 1985.
- **Comisión Técnica de Medicina Veterinaria y Zootecnia.: Medicina Veterinaria y Zootecnia**. Dirección General de Profesiones, Secretaría de Educación Pública, México, D.F. 1999.
- **Enseñanza de la Medicina Veterinaria en México, 125 aniversario**. Veterinaria-México 9: (suplemento 1) 18: 1978.
- Majno G., Joris I.: **Cells, Tissues and Disease**. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts, 1996.
- Slauson D.O., Cooper B.: **Mechanisms of Disease**. 3rd. ed. Mosby, St. Louis, 2002.

Trastornos circulatorios

Aline Schunemann de Aluja

Introducción

Hiperemia y congestión

- *Hiperemia*
- *Congestión*

Congestión local

Congestión general

Edema

- *Causas de edema*

Hemorragia

- *Causas de hemorragia*

Trombosis

- *Coagulación sanguínea*
- *Causas de la trombosis*
- *Clasificación de los trombos*
- *Formas de terminación de los trombos*

Embolia

- *Clasificación de las embolias*

Choque

- *Patogenia y clasificación*

Lecturas recomendadas

INTRODUCCIÓN

LOS TRASTORNOS DE LA CIRCULACIÓN SON consecuencia de defectos vasculares o del corazón, que es el órgano que distribuye la sangre a todos los tejidos.

La sangre transporta el oxígeno de los pulmones, sustancias absorbidas del intestino (agua, proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas, minerales), enzimas y hormonas. También hace llegar los productos del catabolismo a los órganos encargados de su degradación y eliminación.

El mecanismo del intercambio de gases y otras moléculas, entre sangre y líquido intersticial es la difusión a través del endotelio capilar.

La actividad del corazón está bajo el control del sistema nervioso central y de mecanismos intrínsecos que le dan la facultad de generar sus propios estímulos.

Al estudiar los trastornos circulatorios y sus causas, debe recordarse que existen condiciones patológicas de muchos otros sistemas que afectan su funcionamiento, como, por ejemplo, trastornos renales, hepáticos, pulmonares, desequilibrios ácido-básicos, del agua y de los electrolitos.

En el organismo sano, los mecanismos de homeostasis le confieren al corazón la capacidad de bombear toda la sangre que llega y no permitir la acumulación anormal de sangre venosa (ley de Frank y Starling). También se les otorgan a los vasos sanguíneos tisulares las capacidades de: a) ajustar el flujo sanguíneo a las necesidades de los tejidos, mecanismo que está en estrecha relación con la concentración de O_2 en ellos, y b) regular el volumen del líquido extracelular y sanguíneo, conjuntamente con el riñón y con la circulación linfática. Cuando falla cualquiera de estos mecanismos de control, sobrevienen los trastornos circulatorios que se estudiarán en este capítulo.

Para entender e interpretar las múltiples causas de los trastornos circulatorios y sus efectos, el estudioso debe recordar los mecanismos que controlan al sistema circulatorio, e integrar los conocimientos adquiridos de anatomía, fisiología, histología y bioquímica.

Los trastornos del aparato circulatorio pueden ser locales y afectar sólo una parte del organismo, o generales, cuando se originan en el sistema

vascular o en el corazón. Sin embargo, es importante recordar que los defectos vasculares de cierta magnitud y los trastornos cardiacos están estrechamente relacionados, y que el mal funcionamiento de una de las partes tendrá repercusiones en la otra.

Hiperemia y congestión

LOS TÉRMINOS HIPEREMIA Y CONGESTIÓN, se refieren a un aumento de la cantidad de sangre presente en los vasos de una región del organismo. En general, este aumento puede deberse a uno de los siguientes factores:

- Llega mayor cantidad de sangre a un tejido u órgano.
- La sangre se acumula en un tejido u órgano, porque existe un obstáculo que impide su salida.

En el primer caso, la sangre que llega es arterial, y habla de un proceso activo que se denomina **hiperemia**. En el segundo, la sangre que no puede salir de una región es venosa, se acumula, se estanca, circula más lentamente, y los vasos se dilatan. Este fenómeno se denomina **congestión**, y es un proceso pasivo, por lo que también se le llama congestión pasiva o venosa (*fig. 2.1*).

Algunos autores utilizan los términos hiperemia y congestión indistintamente, pero es preferible designar el aumento de la cantidad de sangre arterial como hiperemia y hablar de congestión cuando está afectado el sistema venoso.

Hiperemia

La hiperemia es, como se explicó, un proceso activo, y siempre es aguda, es decir, un trastorno pasajero, de corta duración.

En el organismo en reposo, la sangre no fluye por todos los capilares, y pueden existir conexiones arteriovenosas, causa por la cual no toda la sangre circula por toda la red capilar. Por tanto, la cantidad de sangre que fluye por un tejido no es siempre la misma y depende de sus necesidades metabólicas o de la cantidad de trabajo que desempeña (**reserva funcional**).

Las causas de la hiperemia son: *a*) fisiológicas y *b*) patológicas.

La hiperemia fisiológica se presenta:

1. En tejidos que por su actividad tienen, en un momento dado, mayores necesidades metabólicas, siendo la concentración de oxígeno el regulador

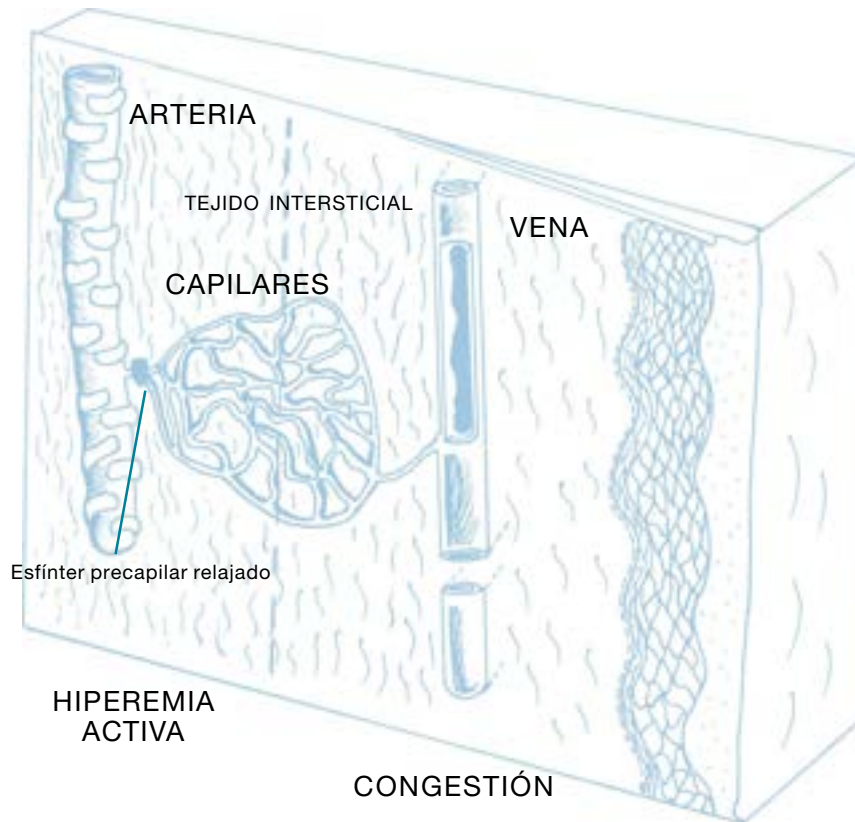


Figura 2.1 En este esquema se ilustra del lado izquierdo la hiperemia activa, por llegar una mayor cantidad de sangre y del derecho la pasiva, que se debe a un obstáculo en la circulación de regreso (venosa). En este caso se trata de un trombo que obstruye parcialmente la luz de la vena.

más importante del flujo sanguíneo local. Cuando baja la concentración de oxígeno, los esfínteres precapilares se abren y la sangre fluye por una mayor cantidad de capilares. Además de la concentración de O_2 influyen también sustancias vasodilatadoras, que se forman localmente cuando aumentan las necesidades de un tejido, o cuando la disponibilidad de nutrientes es insuficiente. Las más importantes entre éstas son: bióxido de carbono, ácido láctico, adenosina y compuestos adenosínicos, histamina, iones de potasio e hidrógeno.

Como ejemplos de hiperemia fisiológica pueden citarse la que se presenta en los músculos de un caballo de carreras durante la competencia, en las mucosas gástrica e intestinal durante el proceso digestivo, y la que

ocurre en la lengua de un perro agitado, ya que ésta es, en esta especie, un órgano regulador de la temperatura corporal. Cuando la hiperemia es general, como en el caso de los caballos de carrera, conlleva un aumento de la frecuencia cardíaca.

2. Por estimulación de los centros nerviosos que regulan la presión sanguínea (médula oblonga, puente, mesencéfalo). En la especie humana, un ejemplo es el rubor de la piel por razones emocionales, porque es consecuencia de estímulos psíquicos.

La hiperemia fisiológica sólo se observa en el organismo vivo, ya que el sistema arterial queda vacío al dejar de trabajar el corazón. La hiperemia patológica se presenta en los procesos inflamatorios y es causada por sustancias vasodilatadoras liberadas en los tejidos afectados. Estas sustancias, llamadas **mediadores químicos de la inflamación**, se estudiarán en detalle en la *Unidad 4*.

Debe quedar claro que, cuando la hiperemia afecta a toda la red capilar del organismo, falta sangre circulante y sobreviene un estado de choque que puede culminar en la muerte.

Congestión

La congestión se define como el exceso de sangre que no puede salir de la circulación venosa. Es un fenómeno pasivo, causado por un obstáculo en la circulación de regreso, razón por la cual también se denomina congestión pasiva o congestión venosa. Es un trastorno en el cual llega a una región una mayor cantidad de sangre que la que puede salir. La congestión puede ser **local** o **general**; se le llama **aguda** cuando es pasajera, y **crónica** cuando persiste por un tiempo prolongado.

Congestión local

Un vendaje demasiado apretado en una extremidad, provocará una congestión de las partes distales al vendaje (*fig. 2.2*). La sangre arterial sigue llegando porque las arterias, por sus paredes gruesas y su localización más profunda, son menos susceptibles a presiones externas. Las venas, por el contrario, sufren compresión, la sangre no puede regresar y se estanca. Otras causas de congestión son el vólvulo, la torsión del intestino, los prolapsos del recto o útero (*fig. 2.3*), bazo o estómago, así como linfonódulos agrandados (*fig.*

2.4), abscesos, neoplasias, o quistes parasitarios que ejercen presión sobre vasos venosos, o bien, trombos o émbolos que constriñen la luz de las venas.

La congestión es aguda cuando su causa puede desaparecer pronto, como en el ejemplo del vendaje apretado, y se vuelve crónica cuando esto no es posible, como en el de una tumoración que comprime una vena. En este último caso sobrevienen problemas graves, ya que quedará lesionado el endotelio vascular y se presentarán edemas o hemorragias de diferente grado. Macroscópicamente, los órganos o tejidos congestionados presentan aumento de volumen, color rojo violáceo oscuro, y los vasos y la red capilar resaltan.

Congestión general

Es un trastorno que afecta al sistema venoso en general, y puede deberse a un problema cardíaco o a un trastorno pulmonar.

❑ *Problemas cardíacos como causa de congestión general*

Las lesiones cardíacas que provocan este trastorno son principalmente: lesiones valvulares, procesos patológicos del miocardio (*fig. 2.5*), presiones sobre el corazón y defectos cardíacos congénitos (*fig. 2.6*). Dependiendo de sí la lesión está localizada en el lado derecho o en el izquierdo del corazón, la repercusión sobre los órganos y los signos clínicos cambian. Cualquiera de las causas citadas provocará un **síndrome de insuficiencia cardíaca**.

Problemas del corazón derecho, por lesiones valvulares. Por lo general la válvula tricúspide es más afectada que la semilunar de la arteria pulmonar. Las alteraciones valvulares que causan congestión son: **insuficiencia**, cuando las válvulas no cierran completamente y provocan reflujo de la sangre que tendría que ser desalojada, o **estenosis**, cuando las válvulas no abren por completo y a causa de la estrechez no pasa toda la sangre durante la sístole.

Tanto la insuficiencia como la estenosis pueden ser causadas por procesos inflamatorios valvulares, ocasionados en general, por trombos valvulares o enfermedades septicémicas. Entre éstas últimas están las producidas, por *Streptococcus equi*, *Shigella equirulis*, *Neisseria meningitidis* en équidos, y algunos otros gérmenes que suelen provocar infecciones umbilicales; por *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Archanobacterium pyogenes*, organismos coliformes de la diarrea de los

becerros en bóvidos; por *Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Streptococcus* sp en porcinos. (fig. 2.7).

En la especie canina la enfermedad valvular más importante es la fibrosis o endocardiosis valvular, de causa aún incierta. Las uremias también originan endocarditis y pueden afectar válvulas. Por cualquiera de los trastornos descritos, la sangre que llega por la vena cava no puede ser desalojada en su totalidad durante la sístole, ya sea porque la válvula no cierra y existe reflujo a la cavidad abdominal, o porque no abre totalmente y la sangre no puede pasar. Se establece un proceso congestivo que repercute en la vena cava, en la cual aumenta la presión hidrostática. Las consecuencias se observan en órganos abdominales, especialmente hígado y bazo.

El cambio macroscópico en el hígado es un aumento de volumen y un color rojo oscuro. Al cortarlo, fluye sangre negruzca que no coagula. Cuando el trastorno es crónico se establece fibrosis, el órgano se vuelve duro y pálido y recuerda el aspecto de la **nuez moscada**.

Al estudiar el corte histológico de un hígado congestionado, se observa que las venas centrolobulillares y los sinusoides próximos a ellas están distendidos y contienen gran cantidad de sangre. Si la congestión persiste, (congestión general crónica) por la hipoxia, los hepatocitos centrolobulillares sufren diferentes grados de lesión celular, y finalmente necrosis. Por el retardo de la velocidad circulatoria, la insuficiente oxigenación también daña al endotelio vascular y se producen hemorragias. En los vasos congestionados y en los sitios de hemorragia suele formarse pigmento hemático, por la hemólisis de la sangre estancada o extravasada. En los casos avanzados, las células destruidas son sustituidas por tejido conectivo fibroso (fibrosis hepática). Una consecuencia importante de la congestión crónica por falla del corazón derecho, es la formación de edema, tanto en la cavidad abdominal como en tejidos. El bazo se presenta muy aumentado de volumen (es un órgano que puede almacenar grandes cantidades de sangre) y al cortarlo, fluye profusamente sangre de color oscuro, que no coagula. En el corte histológico se observan los sinusoides repletos de sangre y se encuentra gran cantidad de pigmento hemático en los macrófagos. Finalmente, en casos crónicos, el órgano se vuelve fibroso. *Problemas del corazón izquierdo por insuficiencia o estenosis de la válvula mitral o de las semilunares de la aorta.* En este caso, la congestión se observa

en el pulmón, por acumulación de sangre en la vena pulmonar y sus ramificaciones. Al no abrir o cerrar correctamente una de estas válvulas, la sangre no puede ser desalojada del pulmón. El órgano tiene en este caso un color rojo oscuro y no colapsa al abrir la cavidad torácica. Dependiendo del tiempo que dure el trastorno, puede encontrarse edema en la cavidad torácica y en el saco pericárdico. Al examinar un corte histológico del pulmón, se observa que la red capilar está repleta de sangre y de un material de color rosa (edema) en los alvéolos, en el que pueden encontrarse glóbulos rojos. Los dos han salido de los vasos por la lesión del endotelio vascular producida por el estancamiento de la sangre. En casos crónicos se identifican en los alvéolos macrófagos que han fagocitado glóbulos rojos y pigmento hemático. Estos reciben el nombre de **células de insuficiencia cardíaca**, ya que su presencia se asocia con el trastorno.

Debe tenerse en mente que esta división entre problemas derechos e izquierdos, se hace con fines didácticos, puede ser útil para explicar el origen de un trastorno congestivo, pero, en la práctica, un trastorno circulatorio que se inicia en un lado del corazón pronto afectará al otro y a todo el sistema circulatorio; de ahí que puede culminar en una **insuficiencia cardíaca combinada**.

- **Procesos patológicos del miocardio.** Cualquier proceso patológico que afecte al miocardio repercute en la eficiencia del corazón. Un corazón ineficiente no podrá bombear la sangre correctamente y de ahí resultará un **síndrome congestivo**.

Se conocen muchos agentes etiológicos que causan procesos inflamatorios en el miocardio, entre ellos bacterias, protozoarios (*Leishmania*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*) y virus (parvovirus, fiebre aftosa). Además de las miocarditis causadas por agentes infecciosos, existen procesos degenerativos por carencias nutricionales, que provocan fallas miocárdicas. Un ejemplo importante es la enfermedad de los músculos blancos o degeneración hialina (de Zenker) de las fibras musculares, provocada por una deficiencia de vitamina E, selenio o ambos. En este trastorno, los cambios degenerativos en el miocardio ocasionan flacidez y dilatación ventricular, en especial del lado derecho, con el proceso congestivo consecuente. Otra deficiencia mineral que repercute en la actividad del miocardio, es la de calcio, por su importancia como transmisor de los

mensajes eléctricos y químicos, que llegan a la superficie celular y a los mecanismos bioquímicos en su interior.

- *Presiones sobre el corazón.* La actividad cardiaca puede ser limitada cuando se produce presión sobre el órgano. Ejemplos importantes son: acumulación de líquido en el saco pericárdico, que puede formarse por procesos inflamatorios o trastornos circulatorios. Entre las causas inflamatorias, la más frecuente es la pericarditis traumática en la especie bovina, producida por la ingestión de objetos metálicos (clavo, alambre, etc.), el cual con frecuencia perfora retículo y diafragma y llega al pericardio y al miocardio. Se produce un proceso infeccioso, con la formación de grandes cantidades de exudado purulento que se acumula en la cavidad pericárdica (*fig. 2.8*).

La acumulación de líquido no inflamatorio en el saco pericárdico por trastornos del aparato circulatorio (hidropericardio) se debe a un proceso congestivo. Se establece entonces un círculo vicioso: una congestión pasiva causa hidropericardio y éste, a su vez, magnifica sus efectos.

Otras causas de presiones sobre el corazón son tumores, abscesos y granulomas. Entre los primeros los más importantes son el tumor del cuerpo aórtico, observado con mayor frecuencia en la especie canina y algunas localizaciones de linfosarcomas y hemangiomas.

- *Defectos cardiacos congénitos.* La magnitud del defecto muchas veces no es compatible con la vida del recién nacido, pero cuando es discreto no causar la muerte y provoca trastornos circulatorios, con síndrome congestivo. Ejemplos de ello son: persistencia del conducto arterioso con comunicación entre aorta y arteria pulmonar (*fig. 2.9*), defectos septales, con flujo sanguíneo de izquierda a derecha. En el primer caso, estará disminuida la circulación pulmonar, por sobrecarga de la arteria pulmonar, y en el segundo, se producirá un síndrome de insuficiencia cardiaca derecha.

□ *Lesiones pulmonares como causa de congestión general*

Estas pueden clasificarse en dos grupos; lesiones del parénquima pulmonar y trastornos vasculares.

a) *Lesiones del parénquima pulmonar.* Las lesiones del parénquima pulmonar son causadas, principalmente, por agentes infecciosos que producen procesos inflamatorios (neumonías). El resultado es una disminución de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, ya que los alvéolos están llenos de exudado, a consecuencia del proceso inflamatorio. La sangre que llega de la arteria pulmonar no puede circular libremente, la resistencia al flujo aumenta, y si la causa persiste, sobreviene un proceso congestivo; más tarde ocurre una dilatación del ventrículo derecho y, finalmente, aparece una falla cardiaca derecha. En este caso se habla de *cor pulmonale* (“corazón pulmonar”), ya que la dilatación del ventrículo derecho tiene su origen en el trastorno pulmonar. Para valorar la participación que puede haber tenido el pulmón en un síndrome de falla cardiaca congestiva, debe cuantificarse la lesión. Cuando más de 40% del órgano está afectado por un proceso inflamatorio, el problema respiratorio fue grave y en caso de cronicidad ésta pudo haber sido la causa de la falla.

b) *Trastornos vasculares.* Se presentan en el pulmón del bovino en condiciones hipobáricas, a gran altitud sobre el nivel del mar, por un mecanismo que todavía no está del todo explicado. En esta especie, la hipoxia provoca espasmos vasculares en las ramificaciones de la arteria pulmonar, con lo que aumenta la resistencia al flujo de la sangre, y ésto, a su vez, causa hipertensión en el sistema arterial.

El ventrículo derecho tiene que trabajar más para expulsar la sangre y el miocardio se hipertrofia, pero acaba por sufrir una dilatación, (fig. 2.5) para dar lugar al proceso congestivo con todas las consecuencias ya descritas. Este trastorno se conoce como «mal de altura» y los animales afectados presentan edema subcutáneo, (fig. 2.10 y 2.11) ascitis, hidrotórax e hidropericardio. Son más susceptibles las razas Holstein, Aberdeen Angus y Hereford.

e d e m a E d e m a

EL EDEMA SE DEFINE COMO LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO EN ESPACIOS INTERSTICIALES Y CAVIDADES. ESTE LÍQUIDO CONTIENE AGUA, ELECTRÓLITOS Y MUY POCAS PROTEÍNAS Y RECIBE EL NOMBRE DE **TRASUDADO**; NO DEBE CONFUNDIRSE CON EL *EXUDADO*, QUE ES UN LÍQUIDO TAMBIÉN INTERSTICIAL O EN CAVIDADES QUE CONTIENE MAYORES CANTIDADES DE PROTEÍNAS Y SUELE SER DE ORIGEN INFLAMATORIO (*fig. 2.8*).

- *Aspecto macroscópico.* Un tejido edematoso aumenta de grosor y, al cortarlo, fluye de él el trasudado (*fig. 2.11*), que es transparente, amarillento y por lo general no coagula. Cuando se encuentra en cavidades, puede causar, según su localización, trastornos cardíacos, pulmonares o digestivos. Cuando existe edema en el pulmón, este órgano no colapsa al abrir la cavidad torácica y con frecuencia se encuentra un líquido espumoso en bronquios y tráquea.
- *Aspecto microscópico.* En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina (HyE), el líquido se presenta como un material translúcido o de coloración rosada, que se extiende entre el tejido conectivo intersticial, en espacios perivasculares. Cuando el edema es pulmonar, los alvéolos están distendidos y ocupados con este material eosinofílico (*fig. 2.12*).

En el tejido subcutáneo, para verificar que se trata de edema, el clínico utiliza el “signo de Godete”. Al presionar con el dedo se forma en la piel una depresión, que permanece por corto tiempo en ella (*fig. 2.13*).

Causas de edema

La causa del edema es un trastorno en el intercambio de líquidos y otras moléculas, entre los capilares sanguíneos y el tejido extravascular (intersticial).

Para entender la formación de este líquido es necesario recordar cómo se lleva a cabo el intercambio en el organismo sano. En condiciones de

salud, los capilares son permeables para agua y moléculas pequeñas, como electrólitos y cantidades mínimas de albúmina del plasma, que atraviesan la pared capilar, a través de las uniones entre las células endoteliales (capilares continuos), o de pequeños orificios, cuando se trata de capilares fenestrados.

El *cuadro 2.1* da una idea de la permeabilidad de los orificios capilares, a moléculas de diferentes tamaños.

Cuadro 2.1 Permeabilidad de la pared capilar para diferentes componentes sanguíneos.

Sustancia	Peso molecular	Permeabilidad
Agua	14	1.00
Cloruro de sodio	58.5	0.96
Urea	60	0.80
Glucosa	180	0.60
Hemoglobina	68 000	0.01
Albúmina	69 000	0.0001

Modificado de Guyton, A.C. *Textbook of Medical Physiology*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1984.

También se ha propuesto el mecanismo de la pinocitosis para explicar la salida de líquidos, aunque parece tener un papel poco importante en la formación de edemas.

El equilibrio del intercambio de líquidos entre compartimentos vascular e intersticial, se mantiene esencialmente por medio de los principios fisicoquímicos de las presiones hidrostática y coloidsmótica, donde la pared capilar actúa como una membrana semi-permeable.

La **presión hidrostática** es la fuerza mecánica de bombeo.

La **presión coloidsmótica** es la atracción ejercida sobre el agua por los solutos disueltos en ella.

Los cuatro factores principales que determinan si el líquido saldrá del capilar al espacio intersticial o en dirección opuesta son:

1. Presión hidrostática (Ph) intravascular
2. Presión hidrostática del líquido intersticial (Phi)
3. Presión coloidsmótica del plasma (Pc)
4. Presión coloidsmótica del líquido intersticial (Pci)

La presión capilar es difícil de medir y no se conoce en la mayor parte de las especies animales. A nivel arterial capilar, se acepta una presión hidrostática de 30 mmHg y otra coloidosmótica de 25 mmHg. Esta última está formada por moléculas de proteínas que no atraviesan la pared capilar.

Hay que tomar en cuenta que también existe una presión hidrostática en el líquido intersticial (Φ) normal, que es aproximadamente de 8 mmHg, y otra coloidosmótica (P_{ci}), de 10 mmHg. En un tejido promedio; por una parte, la P_h (30 mmHg) empuja agua hacia fuera del capilar y la Φ (8 mmHg) la empuja hacia adentro, por lo que el balance neto es que sale un poco de agua ($30 - 8 = 22$ mmHg).

Por otra parte, la P_c jala agua hacia dentro del capilar (25 mmHg) y la P_{ci} la jala hacia el tejido intersticial (10 mmHg) y el balance de las presiones coloidosmóticas, atrae un poco de agua hacia el capilar ($25 - 10 = 15$ mmHg).

La mayor parte de agua que sale del capilar, por la diferencia de presiones hidrostáticas, regresa al capilar, por la diferencia de presiones coloidosmóticas. El sobrante de agua se drena por el sistema linfático (*fig. 2.14*).

Cuando se alteran las presiones hidrostática, coloidosmótica o ambas, se rompe el equilibrio y la consecuencia será el edema.

Una vez entendido esto, es fácil deducir cuales son sus causas:

1. Aumento de la presión hidrostática.
2. Disminución de la presión coloidosmótica (oncótica).
3. Obstrucción de la circulación linfática.
4. Retención de sodio y agua (epitelio renal).
5. Permeabilidad capilar aumentada (anorexia, choque, anafilaxia, traumatismos, inflamación).

1. El aumento en la presión hidrostática producirá una mayor filtración de líquido al espacio intersticial. Este líquido no podrá ser reabsorbido en la misma cantidad por los capilares venosos y linfáticos y formará el **edema**.

La causa del edema por **aumento de la presión hidrostática** se encuentra en enfermedades cardiacas. En casos de falla del ventrículo izquierdo se forma inicialmente un edema en pulmones y cuando la falla se localiza en el ventrículo derecho se presentará el edema sistémico generalizado, por el estancamiento general de la sangre venosa. Sin embargo, estos defectos en uno u otro lado del corazón pronto tendrán repercusiones sobre todo el organismo.

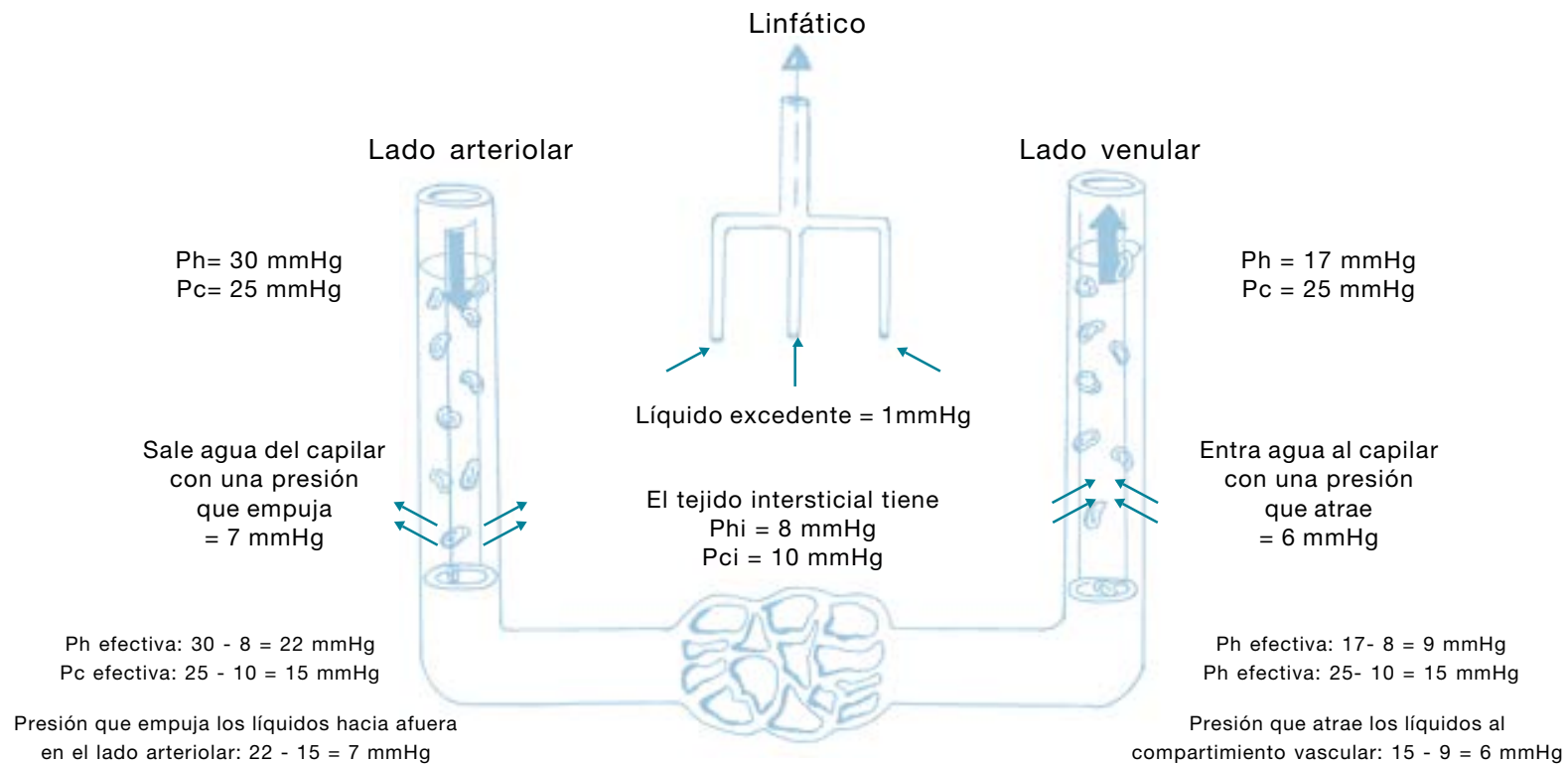


Figura 2.14 Regulación del intercambio de líquidos según el equilibrio de Starling. El resultado es que sale agua de la porción arteriolar del capilar con una presión de 7 mmHg y regresa agua en la porción venosa del capilar con una presión de 6 mmHg. La poca agua excedente drena por linfáticos. Ph = Presión hidrostática, Pc = Presión coloido-osmótica.

Durante las fases iniciales de la insuficiencia cardiaca congestiva y por la resultante disminución de la filtración glomerular, habrá una mayor secreción de **renina** y la consecutiva activación de la **angiotensina** y retención de sodio. Por el trastorno congestivo, que también involucra al hígado, este no cataboliza la **aldosterona**, cuya concentración aumenta en la sangre circulante. Estos mecanismos, entre otros, compensan al principio la disfunción cardiaca, pero si la condición perdura, los mecanismos compensatorios no son suficientes, la falla renal se agrava y con ello la retención de sodio, lo que contribuye al aumento de la presión hidrostática.

2. El edema causado por **baja presión coloidosmótica (oncótica)** tiene su origen en una hipoproteinemia. La concentración de las proteínas plasmáticas, en especial de la albúmina, disminuye por causas de desnutrición o por mala adsorción y por pérdidas de las proteínas plasmáticas o fallas en su síntesis.

Entre las primeras, (causas por desnutrición o mala absorción) figuran la falta de proteínas en la alimentación, los parásitos intestinales (*fig. 2.15*), padecimientos gastro-intestinales crónicos que cursan con diarrea crónica (enfermedad de Johne).

Causas importantes de pérdidas de proteínas plasmáticas son: padecimientos renales crónicos que cursan con albuminuria, y padecimientos hepáticos crónicos, por la incapacidad del hígado para sintetizar proteínas.

3. **Obstrucción de la circulación linfática** (por ejemplo: tumores, abscesos, granulomas, paratuberculosis en mesenterio de ovinos, *Wuchereria bancrofti* en la elefantiasis humana, etc.).
4. La **retención de sodio, agua o ambos**, se presenta en padecimientos renales cuando la resorción tubular no se lleva a cabo (nefritis intersticial), o en casos de trastornos hormonales (exceso de hormona antidiurética, de mineralocorticoides, etc.).
5. El **aumento de la permeabilidad capilar** puede tener varias causas, entre ellas **lesión endotelial** por hipoxia en la congestión crónica, por toxinas bacterianas (enterotoxemia por *Escherichia coli*, toxemias por clostridios, septicemias por *Pasteurella* spp. y otras toxinas químicas (por ejemplo, ANTU = alfa naftil tio urea) y procesos alérgicos. En la mayor parte de estos ejemplos, el líquido contiene cantidades importantes de proteínas

que salen, ya sea por distensión capilar e hipoxia, en el caso de congestión crónica, o por lesión del endotelio, por factores tóxicos. Por tanto, en muchos casos el líquido ya no corresponde a un **trasudado** y se le llama **exudado seroso** o fibrinoso, que es casi siempre producto de un proceso inflamatorio.

Según su localización, los líquidos edematosos se clasifican en los siguientes tipos:

<i>Tipo</i>	<i>Sitio afectado</i>
Anasarca	Tejido subcutáneo (edema subcutáneo generalizado)
Hidroperitoneo (Ascitis)	Cavidad peritoneal
Hidrotórax	Cavidad torácica
Hidropericardio	Saco pericárdico
Hidrocele	Escroto
Hidrocéfalo	Cavidad craneana (sistema ventricular, espacios meníngeos o ambos)

h e m o r r a g i a

LA SALIDA DE SANGRE de los vasos se denomina hemorragia o extravasación. Como consecuencia de la rotura de vasos sanguíneos la sangre puede acumularse en cavidades, en espacios tisulares, o salir al exterior cuando existen heridas de la piel. El término **diátesis hemorrágica** comprende a las enfermedades que se caracterizan por hemorragias múltiples.

Según su localización, la hemorragia se clasifica en los siguientes tipos:

<i>Tipo</i>	<i>Sitio afectado</i>
Epistaxis	Expulsión por la nariz
Hematemesis	Presencia en el vómito
Hematocele	Túnica vaginal del testículo
Hematuria	Presencia en la orina
<i>Hemomalasma ilei</i>	Ilión de caballos
Hemopericardio	Saco pericárdico
Hemoperitoneo	Cavidad peritoneal
Hemoptisis	Expulsión de sangre por la boca, proveniente del pulmón
Hemosálpinx	Oviductos
Hemotórax	Cavidad torácica
Hipema	Globo ocular
Melena	Expulsión por el recto
Metrorragia	Útero
Púrpura hemorrágica	Múltiples hemorragias en superficies serosas, mucosas y piel

Según su magnitud, las hemorragias se clasifican en:

- **Petequias.** Pequeños puntos hemorrágicos (cabeza de alfiler) no mayores de 2 mm de diámetro (*fig. 2.16*).

- **Equimosis.** Pequeños focos hemorrágicos circulares, con bordes más difusos que las petequias (*fig. 2.17*).
- **Sufusión.** Sangre derramada en tejido laxo (por ejemplo, epicardio, endocardio, peritoneo), en forma de brochazos.
- **Hematoma.** Acumulación más o menos esférica de sangre coagulada en tejido subcutáneo, intraarticular o en un órgano (*fig. 2.18*).

De acuerdo con la patogenia las hemorragias se dividen en:

- **Hemorragia por rexis.** Cuando se debe a la rotura de un vaso.
- **Hemorragia por diapédesis.** Cuando se debe a una mayor permeabilidad de la pared vascular, sin que haya rotura de ésta.

Causas de hemorragia

Hipoxia

La hipoxia es una de las causas más frecuentes de hemorragia por diapédesis (petequias), a consecuencia de congestión.

Traumatismos que producen hemorragias por rexis

Cuando se rompen grandes vasos o vísceras, se producen hemorragias externas o internas de consecuencias graves. En general, se considera que la pérdida de 25-30% del volumen total de sangre de un animal provoca un choque hipovolémico, que con frecuencia produce la muerte.

Lesiones en la pared vascular

Estas pueden ser aneurismas, ateromas, parásitos (por ejemplo, *Spirocerca lupi*), neoplasias, que causan roturas y hemorragias por rexis, y *hemomalasma ilei* (larvas de *Strongylus vulgaris*).

Toxinas

Lesionan al endotelio vascular y producen hemorragia por diapédesis. Entre ellas deben mencionarse: **Agentes microbianos** que causan septicemias, viremias y toxemias, como *Pasteurella* spp., *Escherichia coli*, fiebre petequial en caballos, estreptococos, pierna negra, *Bacillus anthracis*, hemorragias agónicas, anoxia, *Clostridium perfringens*, virus de la fiebre porcina clásica (cólera porcino), de la fiebre porcina africana, de la anemia infecciosa equina, etc. **Toxinas vegetales**, de plantas como helecho macho (*Pteridium aquilinum*), tréboles que contienen cumarina, precursora de micotoxinas, dicumarol; *Crotalaria*,

micotoxinas, remolacha (contiene ácido oxálico, formación de oxalato de calcio). **Toxinas químicas**, como arsénico y otros metales pesados, que dañan las membranas celulares de los capilares; estricnina, que produce hemorragias en páncreas y timo en el perro. **Varios medicamentos**, como ácido acetilsalicílico, fenilbutazolidina y otros.

Trastornos de la coagulación

Existe un gran número de factores que, por diferentes mecanismos, interfieren con la coagulación sanguínea y pueden ser causas de hemorragias. Algunos ejemplos son:

- Deficiencias de protrombina y otros factores de la coagulación, en padecimientos hepáticos graves.
- Deficiencias de fibrinógeno.
- Hipocalcemias.
- Deficiencias de vitaminas K y C (la mayoría de los animales sintetizan estas vitaminas en su intestino, sin embargo seres humanos, cuyes y primates no sintetizan la vitamina C). La administración de ciertos medicamentos puede ser la causa de hemorragias por falta de vitamina K, ya que destruyen la flora microbiana que la sintetiza; por ejemplo, los nitrofuranos, las sulfaquinoxalinas, las sulfanilamidas, y los coccidiostatos usados en la avicultura.

En regiones en las que los bovinos se alimentan con remolacha, pueden observarse hemorragias por hipocalcemia, ya que esta planta contiene oxalatos que forman compuestos insolubles con Ca^{++} (oxalato de calcio) en el intestino, por lo que el calcio no se absorbe.

Entre los trastornos de la coagulación, deben citarse algunas enfermedades hereditarias que cursan con fallas de la coagulación. Las que más se han estudiado son: **hemofilia A**, en perros, ligada al sexo (no se forma trombocinasa, factor VIII); **hemofilia B**, también en perros, por falta de un factor antihemofílico en la sangre (factor IX o de Christmas); **epistaxis hereditaria del caballo pura sangre**, por debilidad de los capilares de la mucosa nasal, que se rompen durante grandes esfuerzos físicos, asociada a trombocitopenia. A este grupo pertenecen también las hemorragias por «consumo» de factores de la coagulación; por ejemplo, la coagulación intravascular diseminada.

Trastornos alérgicos

Existen en los animales trastornos hemorrágicos asociados con procesos inmunitarios. En equinos se conoce la fiebre petequial («púrpura alérgica»), de curso grave, que es consecuencia de una infección por *Streptococcus* o por virus (rinoneumonitis viral equina); también se observa después de abscesos u otros focos purulentos. Se presentan hemorragias petequiales en mucosas, y en ocasiones edemas en la región de la cabeza. La causa son procesos alérgicos que provocan permeabilidad capilar. También se presentan fiebres petequiales en bovinos, después de mastitis, metritis e infecciones umbilicales. En el cerdo, se observan como secuela de erisipela. En el perro, se presentan petequias y equimosis después de infecciones por la enfermedad de Carré (moquillo).

Hemorragias agónicas

Se presentan en animales que mueren después de un estado agónico prolongado, y se deben a hipoxias o anoxias. Las hemorragias petequiales que se observan en los rastros en vísceras y músculos de animales sacrificados con pistola de émbolo oculto o con electricidad (hemorragias por aturdimiento) son de origen reflejo. Se explican por una **vasoconstricción inmediata**, consecutiva a traumatismo en el sistema nervioso central. Cuando ésta desaparece sobreviene una **dilatación de los capilares**, algunos de los cuales se rompen al no resistir la presión arterial con lo que se producen las **petequias**. Se observan sobre todo en pulmones, tejido muscular, endocardio, epicardio y riñones. Este defecto puede ser evitado en gran parte si el lapso entre el aturdimiento y el tiempo antes del sangrado no es mayor de 30 a 40 segundos.

t r o m b o s i s

LA TROMBOSIS ES UN TRASTORNO que se caracteriza por la formación de un coágulo en la luz de un vaso y adherido a su pared. Este coágulo intravascular recibe el nombre de **trombo**. Como ya se mencionó, al coágulo que se localiza fuera de un vaso, por ruptura del mismo, se le conoce como **hematoma** (fig. 2.18).

Coagulación sanguínea

La coagulación sanguínea es una facultad indispensable del organismo para conservar el equilibrio homeostático.

El mecanismo de la coagulación sanguínea depende de la interacción precisa de múltiples moléculas (pro-enzimas) que normalmente circulan en la sangre en forma inactivada y que necesitan ser activadas para que se inicie la formación del coágulo. Una vez activadas, interactúan a manera de una reacción que se ha comparado con una **cascada** y que termina cuando se ha depositado fibrina que forma una red en cuyas mallas quedan atrapados los demás elementos del coágulo. En el *cuadro 2.2* se enumeran los factores de la coagulación, con sus nombres en el orden como fueron descubiertos y no en el orden como entran en función.

Con el fin de entender cuáles son los factores que llevan a la formación de un trombo, es necesario recordar los detalles del proceso de la coagulación sanguínea. Existen dos mecanismos que inician la formación del coágulo.

1. **La vía intrínseca (intravascular)**, que se inicia con la activación del **factor XII (de Hageman)** en la sangre que circula en los vasos.

Aquí cabe la pregunta: ¿qué se necesita para que el factor XII (Hageman) sea activado y ponga en marcha la cascada de la coagulación?

Evidentemente, es necesaria una lesión en la pared de un vaso, ya que en los vasos con endotelio intacto la sangre circula y no se coagula. Cuando la continuidad del endotelio se interrumpe por alguna de las causas que se mencionarán más adelante, la capa subendotelial

con sus fibras colágenas queda expuesta, tiene carga negativa y atrae a las plaquetas. Cuando la lesión es muy leve, la capa de plaquetas que se forma sobre ella puede ser suficiente para la reparación del defecto, cuando el daño es mayor, se inicia el proceso de la coagulación intrínseca, con la activación de los factores de la cascada. Cuando el vaso sufre rotura, se inicia la vía extrínseca, con la activación de la tromboplastina tisular (factor III), en presencia de vitamina K y Ca^{++} y se continúa conforme a la vía intrínseca.

Cuadro 2.2 Factores de la coagulación sanguínea.

Factor	Nombre(s)
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Tromboplastina tisular
Factor IV	Calcio divalente
Factor V	Factor lábil, proacelerina
Factor VI	No hay
Factor VII	Proconvertina, precursor de la protrombina sérica, dependiente de vitamina K.
Factor VIII	Factor antihemofílico, globulina antihemofílica, factor antihemofílico A
Factor IX	Factor de Christmas, componente de la tromboplastina plasmática, factor antihemofílico B.
Factor X	Factor de Stuart-Power
Factor XI	Precursor de la tromboplastina plasmática
Factor XII	Factor de Hageman
Factor XIII	Factor estabilizador de la fibrina
s.n.	Precalicroína (factor de Fletcher)
s.n.	Cinínógeno de alto peso molecular (factor de Fitzgerald)

2. La **vía extrínseca** (extravascular), que inicia con la interacción de la **tromboplastina tisular**, mediante el factor VII y iones de calcio.

La vía intrínseca (*fig. 2.19*) se inicia cuando el factor XII (de Hageman) es activado (XIIa) por contacto con la colágena subendotelial, expuesta por una lesión en el endotelio vascular. Sigue la activación de XI a XIa, que actúa como enzima proteolítica y convierte el factor IX (de Christmas) en una enzima activa IXa. En presencia de iones Ca^{++} , el

Vía intrínseca

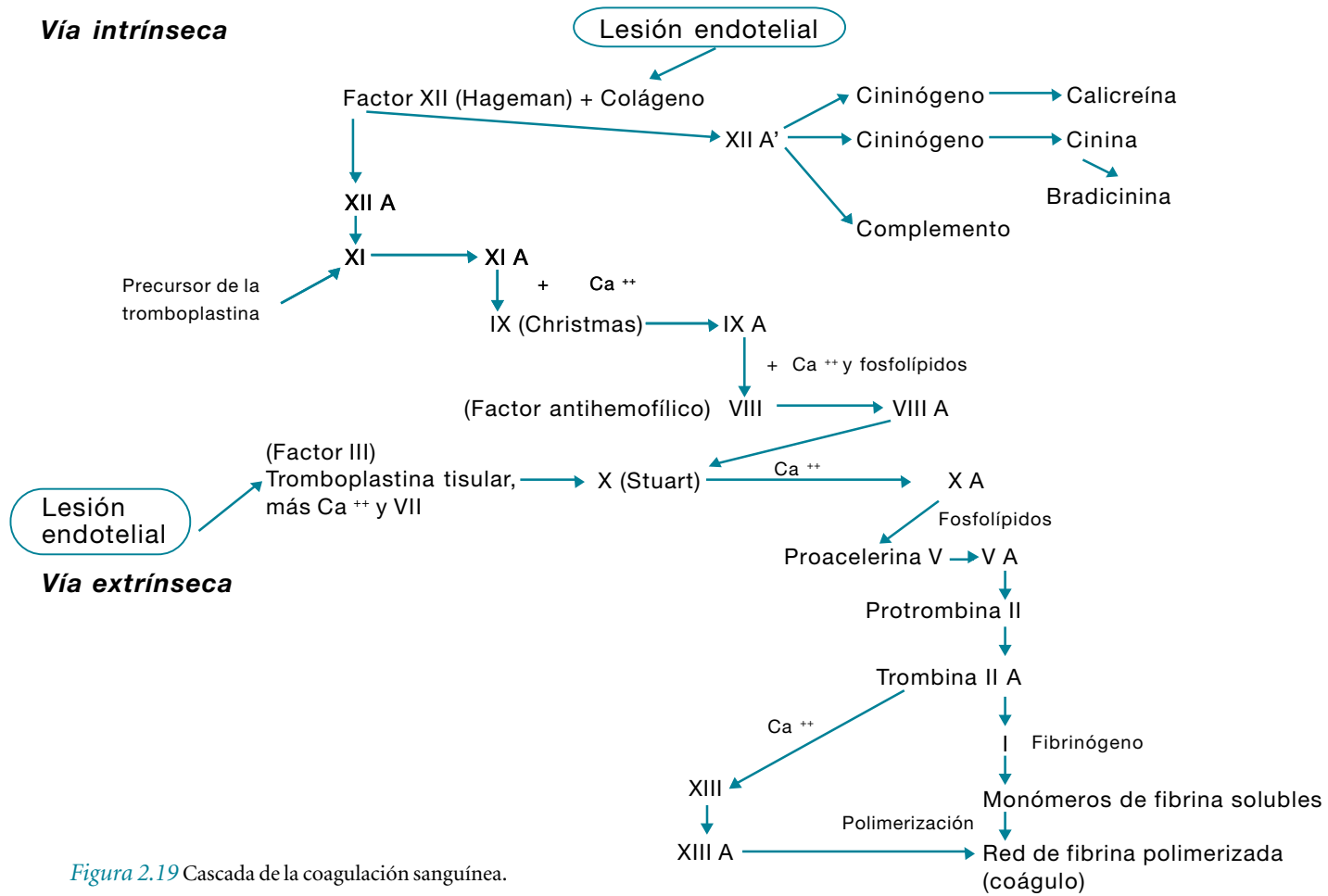


Figura 2.19 Cascada de la coagulación sanguínea.

factor X (de Stuart) se transforma en Xa. Este factor también es activado por la vía extrínseca, que sólo necesita la liberación de tromboplastina tisular de una variedad de células dañadas, como fibroblastos, células de la musculatura lisa, endoteliales y otras, en presencia de iones de Ca^{++} y del factor VII, dependiente de vitamina K.

A partir de la activación del factor X, las dos vías, intrínseca y extrínseca, siguen la misma ruta. El factor Xa, en presencia de fosfolípidos plaquetarios, activa al factor V (Va) y éste a su vez actúa sobre la protrombina (factor II), transformándola en trombina (IIa). Esta actúa sobre el fibrinógeno (factor I), transformándolo en fibrina monómera soluble, que se polimeriza en fibrina coagulada (polímera), formando una red. La polimerización necesita de la presencia de un factor estabilizador de la fibrina (XIII), que será activado por la trombina (IIa), en presencia de iones Ca^{++} , para transformarse en XIIIa. El factor XIII promueve la unión entre fibrina y fibronectina, dándole más solidez al coágulo.

Las plaquetas y la formación del coágulo

Las plaquetas tienen diferentes funciones, la más importante es la de adherirse a superficies “extrañas” (por ejemplo colágena) y formar agregados. En la formación del coágulo, las funciones de las plaquetas son tres: **Adhesión, agregación y secreción.**

La **adhesión** es la habilidad de las plaquetas de pegarse a superficies lesionadas, como en el caso de lesión subendotelial, que desencadena la formación de un trombo en presencia de Ca^{++} (IV) y vitamina K. Esta adhesión a las capas subendoteliales, se lleva a cabo con la ayuda de moléculas presentes en el **factor von Willebrand**, substancia secretada a la membrana basal por las células endoteliales. El factor **von Willebrand** se une a la colágena para atraer a las plaquetas en casos de daño endotelial. Las plaquetas se aglutinan en el lugar de la lesión y lo cubren. Después de la adhesión a la superficie expuesta, se observa como las plaquetas se hinchan, sufren cambios bioquímicos y morfológicos, y se agregan entre sí, por medio de pseudópodos que emanan de su superficie. Además, **secretan** componentes plaquetarios, entre ellos fosfolípidos, conocidos como **factor 3** de las plaquetas, (*fig. 2.20*). También liberan adenosindifosfato (ADP), el que promueve la adhesión entre ellas y secretan prostaglandinas. Se observa como los gránulos en su citoplasma desaparecen, indicando la liberación de ADP, ATP, serotonina y calcio.

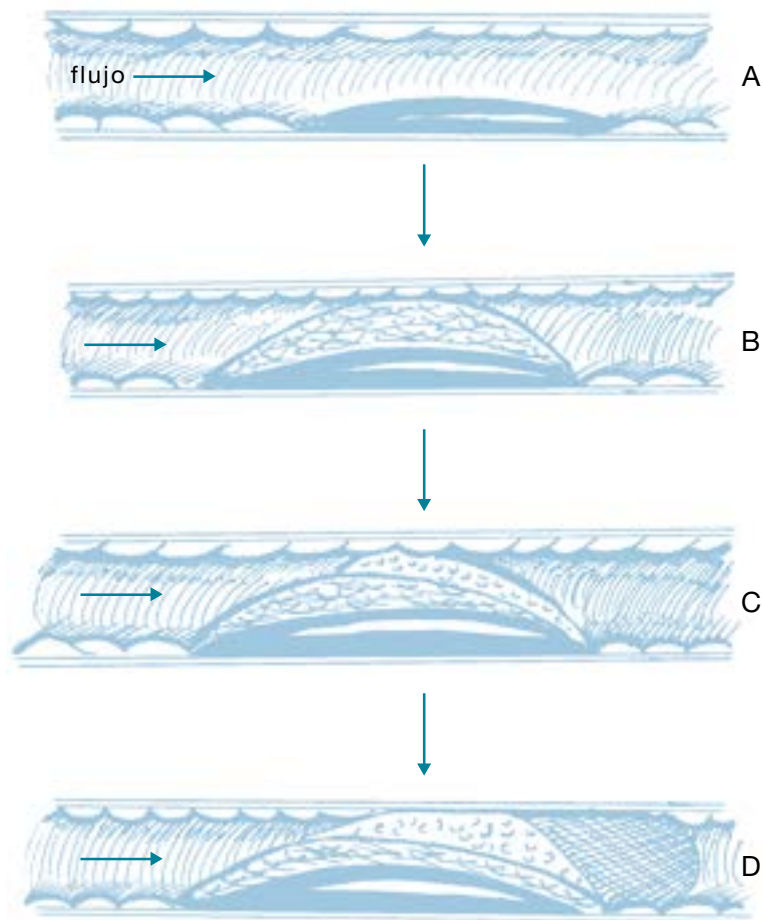


Figura 2.20 Propagación de un trombo. Un trombo crece mediante la deposición de capas o estratos, sobretodo donde el flujo sanguíneo es rápido. El daño al induce la deposición de plaquetas (A), acompañado por la deposición de fibrina y leucocitos (B), después por más deposición de fibrina (C). En el sentido del flujo sanguíneo se puede desarrollar una cola que contiene sangre completa (D).

Pequeños defectos en la pared vascular son cubiertos por plaquetas, sin que entren en acción los sistemas intrínsecos o extrínsecos; por lo tanto, no siempre se formará un coágulo intravascular para reparar un daño discreto.

Cuando la membrana plaquetaria es lesionada, se activa la ruta de las prostaglandinas. De la lipoproteína en la superficie plaquetaria se libera el ácido araquidónico por acción de una fosfolipasa, a partir del ácido araquidónico se forman a su vez las prostaglandinas E₂, D₂ y F₂α que no tienen efecto sobre las plaquetas. Bajo la acción de la enzima ciclooxigenasa, que se inhibe con los AntiInflamatorios No Esteroidales (AINES), el ácido araquidónico da lugar

a la formación de productos intermedios y se forman tromboxanos, siendo el **tromboxano A₂** un agente agregador muy potente de plaquetas, y un vasoconstrictor más efectivo que la angiotensina II (*fig. 2.21*).

Para que las plaquetas puedan cubrir eficientemente un daño en el endotelio vascular, es necesario que se adhieran, tanto a la superficie vascular lesionada, como entre sí. Para lograrlo, producen fibrillas, formadas por una glucoproteína, llamada fibronectina, elaborada por una gran variedad de células. La fibronectina también es de suma importancia en la cicatrización y su ausencia explica, en parte, la poca adhesión que existe en células tumorales.

Además de la elaboración de prostaglandinas, las plaquetas liberan sustancias importantes para la reacción en cascada de la coagulación que se denominan **factores plaquetarios 1-4**:

- Factor plaquetario 1: Es el factor V de la coagulación.
- Factor plaquetario 2: Acelera la coagulación de fibrinógeno por medio de la trombina.
- Factor plaquetario 3: Tiene actividad similar a los fosfolípidos y es necesario para la iniciación de la vía intrínseca.
- Factor plaquetario 4: Tiene actividad neutralizante sobre la heparina.

Habrá quedado claro que las causas de la formación de un coágulo (trombo) en los vasos son:

1. Lesión directa en el endotelio vascular o endocárdico.
2. Trastornos metabólicos intracelulares.
3. Cambios en la composición de la sangre.

Al presentarse el defecto (herida o cambio metabólico), se aglutinan primero las plaquetas. Cuando su intervención no es suficiente para eliminarlo, entra en acción el mecanismo de la coagulación sanguínea (vía intrínseca) depositándose fibrina, y entre sus mallas, eritrocitos, leucocitos y plaquetas. De este modo, el trombo crece y puede llegar a obstruir en forma parcial o total la luz del vaso. En este caso se habla de un **trombo oclusivo**, y sus consecuencias dependen de su localización y de la posibilidad de que se establezca una irrigación colateral.

Cuando ocurre obstrucción parcial en una arteria grande, el trombo crece en dirección centrífuga y puede tener un extremo libre en forma de 'cola'. Cuando esto sucede, existe el peligro de que una parte de éste se desprenda, formando un **émbolo**.

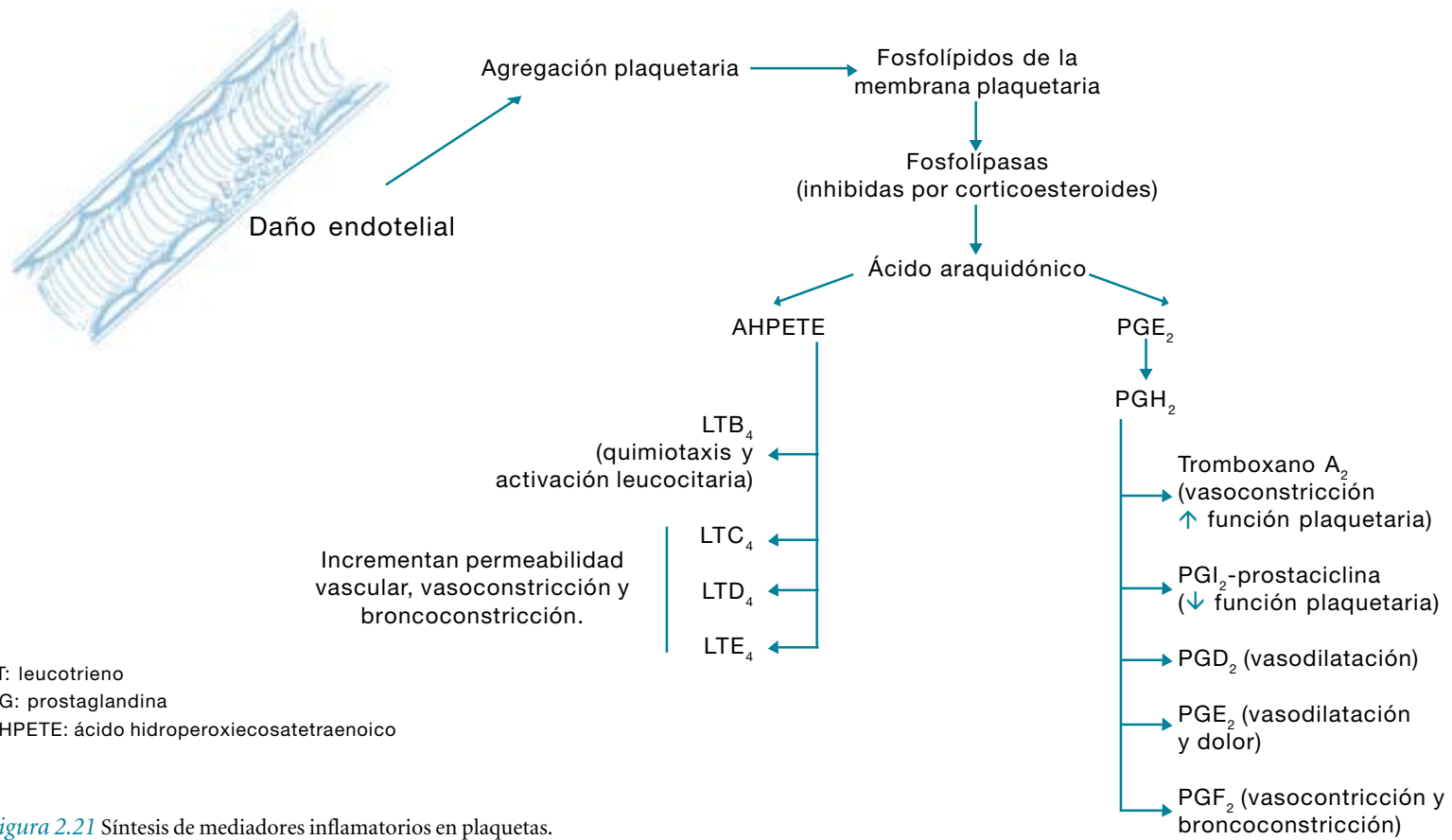


Figura 2.21 Síntesis de mediadores inflamatorios en plaquetas.

Todos los trombos están adheridos al endotelio en mayor o menor extensión, y cuando se les separa, se descubre una herida en la superficie subyacente.

En resumen, la formación del coágulo depende de la transformación de una proteína plasmática soluble, (el fibrinógeno factor I), en su polímero insoluble (fibrina), por medio de una enzima, (trombina factor IIa). Para lograrlo, se requiere la interacción secuencial de 13 ó 14 proteínas plasmáticas, una o mas proteínas tisulares (factor III), superficies de membrana de fosfolípidos, calcio divalente (factor IV) y las plaquetas de la sangre con el factor plaquetario 3.

Cuando existe una lesión endotelial en la pared del vaso, queda al descubierto la capa subendotelial de colágena con carga negativa y el precursor de la protromboplastina plasmática (factor XI) se activa, iniciando la cascada de la coagulación intrínseca.

Las plaquetas son las primeras células que se adhieren a la superficie subendotelial expuesta, donde forman agregados. Las proteínas plasmáticas de la cascada de la coagulación formarán la red de fibrina que dará estabilidad estructural al tapón de las plaquetas y que al final intervendrá en el proceso de reparación tisular.

Causas de trombosis

Lesión directa en el endotelio vascular o endocárdico

- a) Parásitos o sus larvas: *Dirofilaria immitis*, *Spirocerca lupi* en la aorta caudal de perros; larvas de *Strongylus vulgaris* en la aorta posterior y arterias ilíacas y femorales, o en las ramificaciones de la arteria mesentérica anterior de caballos (claudicación intermitente, cólico); trombosis de la vena cava por abscesos hepáticos, común en bovinos.
- b) Lesiones traumáticas vasculares. Algunos accidentes pueden ser la causa de trombos. En este grupo deben considerarse las lesiones en la vena yugular de grandes especies (bovina y equina), debidas a múltiples aplicaciones de medicamentos con agujas no estériles o mal afiladas. También puede causar trombosis la aplicación por tiempo prolongado de torniquetes o ligaduras temporales durante intervenciones quirúrgicas.
- c) Arteriosclerosis, aterosclerosis y aneurismas. Estos padecimientos son raros en animales.

Trastornos metabólicos intracelulares

En este grupo son causas importantes las hipoxias, con acumulación de CO₂, que ocurren como consecuencia de congestión crónica general y local.

La corriente sanguínea se hace lenta, la viscosidad de la sangre aumenta por la trasudación y las células endoteliales sufren cambios en su estructura que pueden no ser detectables al microscopio óptico, pero que son suficientes para activar la cascada de la coagulación y las plaquetas. Ocurre, además, un cambio en la distribución de los elementos sanguíneos, con cambios en el flujo laminar, de modo que los leucocitos y las plaquetas se acercan a la periferia de la columna sanguínea dentro del vaso (marginación), lo que favorece su adhesión a la pared.

Otras causas son las toxemias, sobre todo endógenas, las septicemias y las viremias. En este contexto es importante la **coagulación intravascular diseminada**, que se caracteriza por la aparición de múltiples microtrombos en el sistema capilar y se observa en enfermedades septicémicas, en el choque endotóxico (*Escherichia coli*), y en enfermedades virales como la fiebre porcina clásica. Una posible secuela de este trastorno es una hipocoagulabilidad de la sangre que recibe el nombre de **coagulopatía por consumo**. Se caracteriza por la aparición de petequias y equimosis en los tejidos (**diátesis hemorrágica**), y se atribuye al agotamiento de los factores de la coagulación por la trombosis diseminada.

Cambios en la composición de la sangre

Hipercoagulabilidad. Durante procesos de destrucción tisular masiva se liberan grandes cantidades de tromboplastina tisular, que provoca trombosis por la vía extrínseca. En medicina humana, varios padecimientos se relacionan con la formación excesiva de trombos; por ejemplo, embarazo, síndrome nefrótico, *diabetes mellitus*, neoplasias, trombocitos, secreción excesiva de parathormona (hipercalcemia) e hiperglobulinemia. Sin embargo, la influencia de estos padecimientos en la formación de trombosis no se ha explicado de manera satisfactoria.

Inhibidores de la coagulación

Una vez que la formación del trombo está terminada y la lesión del endotelio vascular cubierta, cabe la pregunta: ¿cómo logra el organismo que no se sigan activando los factores de la coagulación y que no siga creciendo el trombo?

Existen factores que limitan la formación de un coágulo, uno de ellos es su dilución en la corriente sanguínea. Cuando estos factores ya no se requieren para reparar el daño en una superficie lesionada, la corriente sanguínea se los lleva y son degradados en el hígado.

Otro mecanismo consiste en la activación de sustancias **anticoagulantes** que normalmente circulan en la sangre, se oponen a la formación de un trombo y protegen las superficies endoteliales, evita que se formen coágulos en la pared vascular sana. Sustancias anticoagulantes importantes son:

- **la antitrombina III** (cofactor de la heparina), que es elaborada en las mismas células endoteliales, en el hígado y en los megacariocitos;
- **la proteína C**, una pro enzima, que circula normalmente en la sangre y que una vez activada, inactiva los factores V y VIII y actúa junto con la antitrombina III en contra de la coagulación y de la formación de fibrina;
- **la proteína S**, que también modula el proceso en contra de la coagulación.

Clasificación de los trombos

Según su localización, se distinguen:

- *Trombos arteriales*. Se presentan en vasos arteriales. De ellos, un tipo frecuente en caballos es el trombo cabalgante, que se forma en la cuadrifurcación de la aorta caudal y que tiene forma de U invertida, o albardón, con sus extremos fijos a cada una de dos iliacas; provoca obstrucción parcial y claudicación intermitente. La causa de la trombosis aórtica en caballos es la migración larvaria de *Strongylus vulgaris* (fig. 2.22).
- *Trombos venosos*. En animales, son más frecuentes que los arteriales. Un ejemplo importante es la trombosis de la vena cava caudal, por absceso hepático en vacas lecheras, que forma émbolos pulmonares fácilmente.
- *Trombos linfáticos*. Consisten en fibrina y leucocitos.
- *Trombos cardíacos*. Se distinguen: trombos murales, cuando se encuentran adheridos al endocardio de uno de los ventrículos, y trombos valvulares, cuando se han formado en las válvulas mitral o tricúspide.
- *Trombos capilares*. Se presentan en la coagulación intravascular diseminada; son comunes en riñón y pulmón.

Según su color y consistencia, los trombos se clasifican en rojos, blancos o laminados (con líneas de Zahn). El color depende de la mayor o menor

cantidad de fibrina o glóbulos rojos, y de la rapidez con que estos elementos se depositan. En la práctica es raro encontrar un trombo de un solo color; por lo general son mixtos o laminados. Un trombo puede ser aséptico o séptico; este último contiene bacterias que llegan por vía sanguínea o con el parásito que inició su formación.

Dependiendo del tiempo que transcurrió desde su formación, el trombo puede ser más o menos duro, de superficie rugosa, y en ocasiones se encuentra infiltración calcárea en su centro.

Los **coágulos *postmortem*** que se hallan en las venas y en el ventrículo derecho del corazón, son de superficie lisa y brillante y de aspecto gelatinoso; pueden tener una parte de color amarillo, por lo que tienen **aspecto de grasa de pollo**. Nunca están adheridos al endotelio o al endocardio, y se separan con gran facilidad, característica que los distingue de un trombo.

Formas de terminación de un trombo

Los factores activados de la coagulación son de vida corta y no se producen cuando ya no existe el estímulo. El organismo dispone de mecanismos para disolverlos o para minimizar su efecto. El destino final de los trombos puede ser favorable (licuefacción aséptica por medio del sistema de plasmina o enzimático, organización y canalización) o desfavorable (licuefacción séptica, formación de émbolos sépticos o asépticos y oclusión del vaso).

Licuefacción (fibrinolisis)

Este proceso se inicia a las pocas horas de haberse formado un trombo, por medio del sistema fibrinolítico, que es un mecanismo fisiológico que limita el exceso de fibrina en los vasos. Las sustancias que disuelven la fibrina son: plasmina y enzimas fibrinolíticas secretadas por los leucocitos en el trombo.

El plasminógeno de la sangre, es una proteína inerte, se transforma en plasmina en presencia de activadores; Estos tienen diferentes orígenes, siendo los más importantes:

1. La sangre: factor XII (de Hageman).
2. El endotelio vascular.
3. Varios tejidos y órganos, entre ellos endometrio, próstata, aracnoides, duramadre, pleura y riñones (urocinasa) y algunas neoplasias.
4. Los macrófagos.

También existen inhibidores de los activadores, que neutralizan la acción de la plasmina (antiplasminas). Se ha demostrado que la plasmina puede efectuar su papel fibrinolítico solamente cuando se fija en la fibrina. En presencia del activador, queda protegido el compuesto plasmina-fibrina contra la antiplasmina. Otra teoría postula que se forma un compuesto plasmina-antiplasmina y que, al estar en contacto con la fibrina, la antiplasmina se desprende para dejar a la plasmina en libertad de desdoblar moléculas de fibrinógeno y fibrina. Las enzimas fibrinolíticas de los leucocitos secuestrados en la red de fibrina del trombo, también contribuyen a su lisis.

Organización y canalización

Cuando el defecto en el endotelio ha sido cubierto por el trombo pero los mecanismos de fibrinólisis no logran eliminarlo, se inicia un proceso de proliferación del endotelio sano, que a partir de la pared vascular cubre el coágulo. Al mismo tiempo, la red de fibrina se retrae por deshidratación y empiezan a invadirlo los fibroblastos y el endotelio de los *vasa vasorum*. Las células endoteliales se acomodan para formar botones vasculares, que crecen e irrigan al nuevo tejido. Macrófagos tisulares y monocitos sanguíneos fagocitan los glóbulos rojos degenerados. De esta manera, con el tiempo, el trombo se transforma en un engrosamiento fibroso cicatrizal sanguíneo. Al observar al microscopio esta cicatriz, es posible encontrar depósitos de calcio en ella (calcificación).

Licuefacción séptica, émbolos sépticos

Cuando el trombo está infectado, la licuefacción se lleva a cabo no sólo por el sistema plasmina y por las enzimas leucocitarias, sino también por enzimas bacterianas (por ejemplo, estreptocinasas de *Streptococcus* beta-hemolítico). Pequeños trozos de este trombo en vías de licuefacción pueden desprenderse y circular por la sangre, formando émbolos sépticos, con consecuencias graves. Otras secuelas de los trombos sépticos pueden ser arteritis y flebitis.

Émbolos asépticos

De la cola de un trombo pueden desprenderse fracciones y constituir émbolos de fibrina que, aunque no contienen microorganismos, pueden causar obstrucciones en la circulación, en los órganos y en los tejidos.

Oclusión del vaso

Cuando el trombo llena completamente la luz del vaso (trombo oclusivo), interrumpe la circulación y puede causar infartos o gangrena, dependiendo de su localización. Los trombos parasitarios oclusivos, en las arterias mesentéricas de los caballos, son una causa frecuente de gangrena en la parte infartada del intestino, con signos clínicos de cólico.

Con el tiempo, un trombo oclusivo puede llegar a ser invadido por tejido fibroso y endotelio vascular, que posteriormente formará capilares y vasos. De esta manera podrá lograrse la canalización del trombo, y un cierto grado de restitución de la circulación.

Las **consecuencias de las trombosis** son: isquemia, infarto y embolia.

Isquemia: Este término se refiere a una lesión que se produjo en un tejido por la disminución del flujo sanguíneo. Cuando se forma un trombo oclusivo en un vaso terminal, el tejido irrigado por este vaso queda sin aporte sanguíneo y se produce una necrosis, que en este caso recibe el nombre de **infarto**. Cuando el aporte sanguíneo no está totalmente interrumpido, el tejido tendrá una deficiente irrigación y la consecuencia será una zona isquémica. Los daños en esta zona son el resultado, por una parte, de un insuficiente aporte de O₂ y de nutrientes y por otra, de la imposibilidad de remover los productos metabólicos de desecho de la zona afectada, que se acumulan contribuyendo al daño celular en el tejido afectado.

Si el trastorno vascular, causa de la isquemia, perdura y no es compensado por la circulación colateral, en esta zona isquémica sobrevendrá la **necrosis (infarto)**.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada es un proceso que se caracteriza por la coagulación generalizada, principalmente en arteriolas y capilares, causado por una activación patológica de la cascada de la coagulación. Esta activación puede llegar a ser tan masiva que se agotan los factores de la coagulación, con la consecuencia de una disminución de la fibrina y, por ende, complicaciones hemorrágicas generalizadas que reciben el nombre de **diátesis hemorrágicas**.

La **coagulación intravascular diseminada (CID)** se conoce también como **coagulopatía de consumo**, (porque se consumen los factores de la

cascada de la coagulación), *síndrome de desfibrinación*, o *trastornos trombo hemorrágicos de consumo*.

La coagulación intravascular diseminada no es una enfermedad *per se*, sino la consecuencia de varias entidades patológicas, que desencadenan el proceso de la coagulación sanguínea diseminada.

Las causas de este trastorno son múltiples, y cuando es generalizado, las consecuencias son graves. En general, las causas son lesiones del endotelio vascular o la activación directa de la cascada de la coagulación, por medio de las vías intrínseca o extrínseca. Entre los factores causales mas importantes figuran: endotoxinas de bacterias Gram negativas, aflatoxinas, algunos parásitos que circulan en la sangre (*Dirofilaria immitis*), protozoarios (*Babesia* spp), rickettsias y agentes virales (fiebre porcina clásica, fiebre porcina africana, hepatitis viral canina, peritonitis infecciosa felina), neoplasias, necrosis tisular, choque, mordidas de víbora de cascabel y otros.

e m b o l i a

UN ÉMBOLO ES UNA PARTÍCULA de origen orgánico o inorgánico, que circula libremente en la sangre. Este proceso recibe el nombre de **embolia**.

Los émbolos pueden estar constituidos por:

- Fibrina
- Parásitos adultos o sus larvas
- Bacterias
- Lípidos
- Aire o gas
- Cuerpos extraños, como agujas, pedazos de catéter y otros

Los émbolos pueden estar localizados tanto en vasos arteriales como en venosos, y circulan libremente en la sangre hasta que el diámetro del vaso ya no permita su paso. Entonces, quedarán enclavados, obstruyendo la circulación; por ejemplo, un émbolo que se origina en la vena cava craneal llegará a corazón derecho y de ahí al pulmón, y otro que se forme en la aorta craneal puede llegar al encéfalo. En el lugar de su enclavamiento interrumpe la circulación y producirá infarto, hemorragia o ambos. Cuando un émbolo ya no circula puede causar lesión endotelial y dar lugar a la formación de un trombo.

Clasificación de embolias

Embolias fibrinosas

Se originan al desprenderse una parte de un trombo. En reacciones de incompatibilidad de grupos sanguíneos, después de transfusiones, también se forman émbolos de fibrina, por la aglutinación de glóbulos rojos, a los que se adhiere fibrina.

Embolias parasitarias

Las causan parásitos adultos que circulan en la sangre; como *Dirofilaria immitis* (fig. 2.3) y *Spirocerca lupi* en perros, vermes pulmonares en cerdos,

grupos de tripanosomas; larvas parasitarias; por ejemplo, larvas de *Strongylus vulgaris* en caballos, *Ascaris suum* en cerdos.

Embolias bacterianas o micóticas

En abscesos y otras infecciones purulentas o micóticas, es posible que grupos de microorganismos invadan al sistema vascular. Éstos producirán entonces focos microbianos a distancia, que pueden detectarse por medio de tinciones especiales (Gram, Ziehl-Neelsen, PAS, etcétera).

Embolias celulares

En este grupo tienen especial importancia los émbolos de células neoplásicas malignas. Por su carencia de fibronectina, la adhesión entre ellas es mínima, lo que facilita su desprendimiento. Por su invasividad, las **neoplasias malignas** con frecuencia lesionan las paredes vasculares y penetran en el torrente circulatorio. Este proceso recibe el nombre de metástasis tumoral. Las células tumorales tienen la facultad de multiplicarse en el lugar donde quedan atrapadas. De este modo, se producen múltiples focos tumorales, en varias partes del organismo. Los émbolos celulares de otros tejidos son raros y difíciles de identificar microscópicamente. Se han citado casos de émbolos por células hepáticas o de la médula hematopoyética y, particularmente en perros, por células cartilaginosas que se desprendieron de los discos intervertebrales, a consecuencia de destrucción de estos tejidos por traumatismo.

Embolia grasa

Gotas de lípidos pueden llegar a la sangre durante traumatismos, en especial, fracturas de huesos largos en animales adultos. Se encuentran entonces múltiples gotas de grasa (tinción con Sudán III) en pulmón, corazón, riñón y encéfalo, que pueden haber sido la causa en casos de muerte repentina (*fig. 2.24*).

Émbolos gaseosos

La entrada de aire en un vaso es posible durante intervención quirúrgica o accidentes. En general, el organismo animal tolera cierta cantidad de aire

en el sistema vascular (perros, hasta 20 ml; caballos, hasta 1000 ml) y la embolia gaseosa en medicina veterinaria es rara como causa de muerte. En medicina humana el problema tiene importancia para los buzos (enfermedad de los buzos), que están expuestos a cambios bruscos de presiones atmosféricas altas anormales y ocurre cuando suben rápidamente desde las profundidades del mar, y el nitrógeno líquido en la sangre se gasifica. Para evitar estos accidentes, deben permanecer en cámaras especiales en las que la presión disminuye lentamente.

Embolias por cuerpos extraños de origen inorgánico

Excepcionalmente pueden penetrar cuerpos extraños al sistema circulatorio. En la clínica de perros y gatos se han citado casos de embolias por agujas de coser, y en la de bovinos, por fracciones de cánulas de vidrio.

Choque

EL **CHOQUE** ES UN SÍNDROME que afecta a todos los órganos y tejidos. Cualquier proceso que altera la eficiencia del flujo sanguíneo, entre ellos la trombosis y la embolia, constituye un impedimento a la correcta irrigación de los tejidos y causa graves trastornos. Éstos serán locales, cuando sólo afectan a una pequeña porción de un órgano o tejido, causando isquemia local o infarto. Cuando afectan a todo el organismo, resulta una **insuficiente perfusión de todo el cuerpo**, debido a una falla circulatoria generalizada, condición que se conoce como **choque**.

El choque se define como un trastorno circulatorio, caracterizado por una disminución del volumen de la sangre circulante y de la hemoconcentración, por un retardo de la velocidad de la corriente sanguínea; o como un estado patológico caracterizado por una perfusión capilar insuficiente para mantener las funciones celulares.

El concepto de **choque** comprende varios trastornos que producen insuficiencia circulatoria aguda. Todas las formas de choque tienen en común un trastorno del intercambio de nutrimentos entre sangre capilar y células tisulares.

Patogenia y clasificación

Los tipos de choque, según su origen, son: **hipovolémico**, **cardiogeno**, **séptico**, **neurógeno** y **anafiláctico**. Todas las formas de choque se caracterizan por la incapacidad del corazón, de la red capilar periférica, o de ambos, de mantener una perfusión (irrigación) correcta a los órganos vitales.

Choque hipovolémico

La hipovolemia es la disminución del volumen total de sangre. El mejor estudiado entre los choque hipovolémicos es el hemorrágico, que servirá de base para explicar los sucesos dinámicos y bioquímicos que ocurren no sólo en este tipo, sino, con pocas diferencias, en todos los demás (*fig. 2.25*).

En una hemorragia de cierta magnitud se vacían los reservorios de sangre del organismo (bazo, hígado, pulmón, piel), que pueden contener

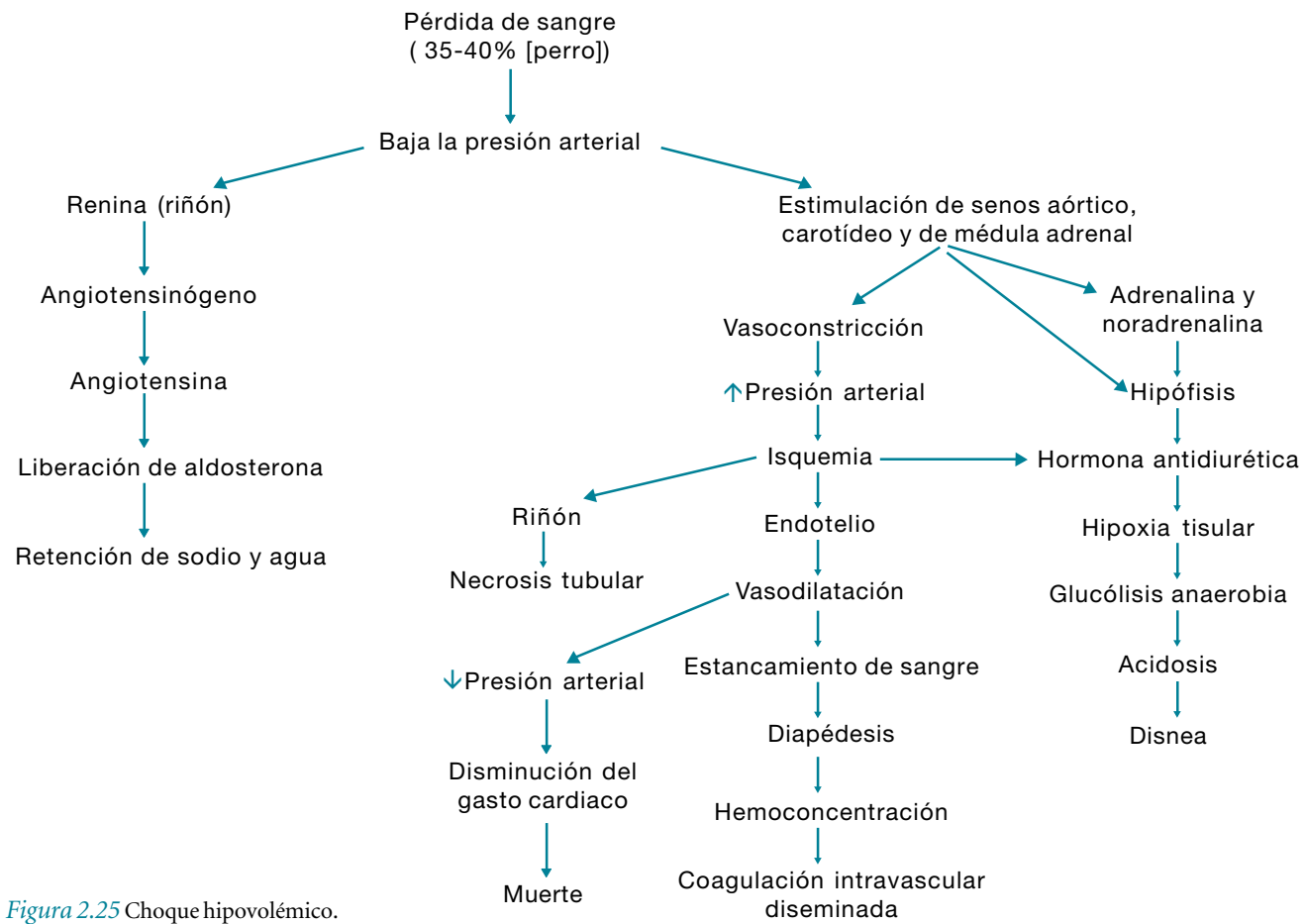


Figura 2.25 Choque hipovolémico.

hasta 50% del volumen total del cuerpo. Durante esta primera fase de la hipovolemia, el corazón reacciona con **taquicardia**. En este caso es una medida poco útil, ya que el retorno venoso es insuficiente y la taquicardia, cuando es elevada, no permite un llenado diastólico adecuado. Sobreviene entonces la baja de la presión arterial, que provoca la estimulación de los barorreceptores de los senos aórtico y carotídeo, del sistema simpático y de la médula adrenal (liberación de catecolaminas: adrenalina y noradrenalina), con vasoconstricción subsecuente en todos los tejidos, a excepción de encéfalo y corazón. La hipófisis secreta **hormona antidiurética**, por lo que disminuye la secreción de orina. La vasoconstricción, por una parte, y la disminución de la secreción de orina, por otra, causan trastornos metabólicos: oxigenación insuficiente de los tejidos, acumulación de sustancias de desecho (CO_2), glucólisis anaerobia, acidosis, aumento del nitrógeno residual. La disminución de la filtración glomerular, por la baja de la presión arterial, estimula al aparato yuxtglomerular, para secretar **renina**; ésta estimula la secreción de **angiotensinógeno** en el hígado, y se forman **angiotensinas I y II**; la última causa un aumento de la presión arterial y actúa sobre la corteza adrenal (zona glomerular), que secreta mayores cantidades de **aldosterona** (retención de sodio y agua).

Estos mecanismos tienen una función benéfica, en el sentido de que aumentan la presión arterial e impiden la pérdida de líquidos, pero, si duran demasiado tiempo, causarán **isquemia e hipoxia tisular**, con lo que se establece un círculo vicioso, con daños graves en el riñón (necrosis tubular aguda).

La isquemia y la hipoxia tisular pronto producen daños graves al endotelio vascular, lo que a su vez causa **vasodilatación capilar**, con la subsecuente disminución de la velocidad circulatoria, **estancamiento de sangre** (“secuestro”), salida de líquidos y elementos celulares por **diapédesis** (petequias), **hemoconcentración** y, por último, gasto cardíaco deficiente y muerte.

La vasodilatación afecta, en este momento, a una gran parte de la red capilar, lo que causa un grave déficit en el volumen de sangre circulante. **En un individuo sano, en reposo, la sangre circula sólo en 20% de los capilares.** En estados de choque se presenta un fenómeno de secuestro de sangre en la red capilar, que no circula debido a insuficiencia cardíaca con hipotensión y retorno venoso insuficiente. Una secuela grave de este estancamiento es la **microtrombosis, o coagulación intravascular diseminada.**

En el **encéfalo** y en el **miocardio** no se produce la vasoconstricción inicial, de modo que estos órganos conservan, al principio, una perfusión adecuada. En el encéfalo este hecho se explica por la ausencia de inervación simpática, y a ello se debe que no participe en la intensa respuesta vasoconstrictora a la hipotensión. En el caso del miocardio, en el que si hay fibras simpáticas, se ha visto que la estimulación de las fibras simpáticas no tiene efecto sobre los vasos coronarios, y que el control del tono vascular obedece a productos del metabolismo local.

Choque cardiógeno

En este tipo, no hay pérdida de sangre por hemorragia. El corazón falla por causas como miocarditis, infarto del miocardio, hemopericardio, falla cardiogestiva, hidropericardio, pericarditis y trastornos del equilibrio electrolítico. Las consecuencias son acumulación de metabolitos, acidosis, exudación, lesiones vasculares e hipotensión. Una vez establecidos estos sucesos, el choque sigue el curso explicado en el choque hipovolémico (*fig. 2.26*).

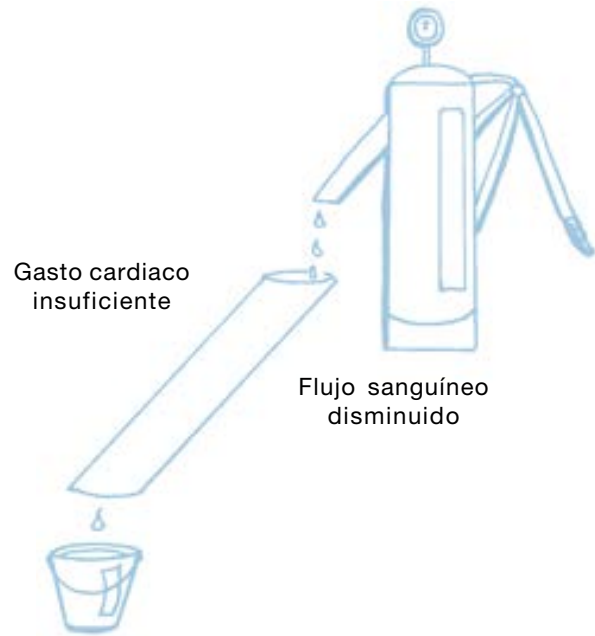
Choque séptico o endotóxico

Durante las **septicemias** suelen liberarse **exotoxinas** de los microorganismos causales, y durante infecciones por gérmenes Gramnegativos, en especial *Escherichia coli*, se liberan **endotoxinas**; las dos son factores causales importantes de choque tóxico y endotóxico (*fig. 2.27*). Las sustancias liberadas por los microorganismos dañan a tejidos y desencadenan la liberación de sustancias vasoactivas (histamina, cininas y leucotrienos) que causan vasodilatación. Una vez sucedido esto, los eventos siguen el patrón ya explicado para el choque hipovolémico. En quemaduras extensas, se presenta un tipo especial de choque, en cuya etiología interviene la del choque séptico, cuando la condición se complica con infecciones subsecuentes. Sin embargo, el choque consecutivo a quemaduras obedece, por lo general, a causas mixtas: pérdida de líquidos (hipovolemia), factores tóxicos por necrosis tisular, más toxinas bacterianas.

Choque neurógeno (angiógeno, vasógeno)

Este tipo de choque se debe a una **pérdida del tono vascular**. Ocurre por trastornos que afectan a los centros de la regulación cardiovascular y producen parálisis vasomotora, como traumatismos o depresiones de áreas específicas del sistema nervioso central (bulbo raquídeo, médula espinal en la

Insuficiencia cardiaca congestiva → Congestión pasiva



"Falla de la bomba"

Perfusión corporal insuficiente

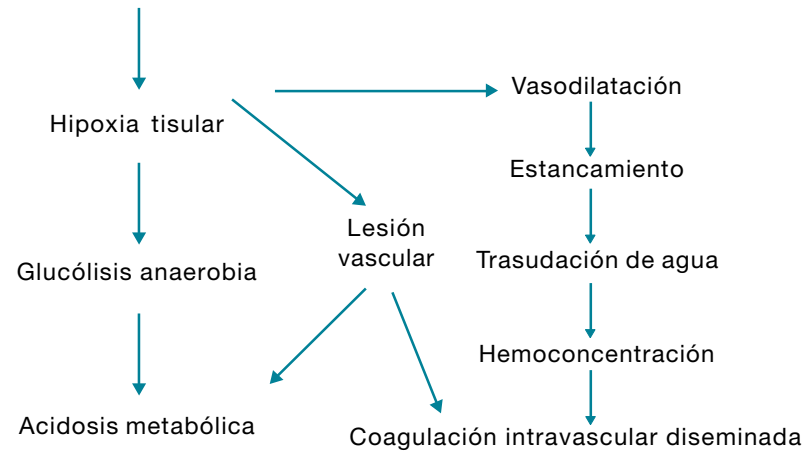


Figura 2.26 Choque cardiogénico.

región toracolumbar, traumatismos craneales), encefalitis, narcóticos, dolores fuertes (cólicos en caballos), anestésicos y otras sustancias tóxicas fuertes, estados emocionales como tensión y angustia. La parálisis vasomotora produce vasodilatación, secuestro, y de allí todos los trastornos ya descritos.

Choque anafiláctico

En este tipo de choque la deficiente perfusión tisular y la falla circulatoria que resulta, tienen su origen en un trastorno inmunitario, en especial estados alérgicos por aplicaciones repetidas por productos biológicos, o de ciertos medicamentos. Estos conceptos serán explicados en detalle en la Unidad 6. Ocurre una reacción antígeno-anticuerpo entre células sensibilizadas del animal y el antígeno introducido. Las células dañadas por esta reacción liberan sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, cininas y leucotrienos), que causan vasodilatación intensa, y entonces se produce hipotensión. A partir de este momento, la patogenia del choque anafiláctico es la misma que los otros tipos de choque.

Debe quedar claro que, si bien esta clasificación de los tipos de choque está basada en factores causales que producen trastornos iniciales diferentes, una vez establecida la insuficiencia circulatoria y cardíaca el cuadro adquiere características de un patrón común, dominado por la prolongación de la falla circulatoria, lo que explica gran parte de la patogenia de todas las formas de choque.

El lector atento se habrá percatado que en el síndrome del choque ocurren muchos de los mecanismos ya descritos al hablar de la coagulación sanguínea. Por ejemplo, la lesión endotelial, que es causada por una disminución en la velocidad de la sangre dentro de un vaso. Se produce entonces un círculo vicioso que en forma muy simplificada consiste en: trastorno de la circulación → perfusión insuficiente de tejidos → lesión endotelial → falla cardíaca → daño al miocardio → necrosis tubular renal → choque → perfusión insuficiente de tejidos. Por este círculo vicioso, el choque es una condición de suma gravedad, que compromete a la vida.

Cuando el estado de choque en un animal no es atendido con prontitud, procurando básicamente la restitución de líquidos y la activación de la circulación, a menudo causa la muerte. Las lesiones que sugieren choque durante la necropsia son: en la **cavidad abdominal** congestión visceral, a veces tan masiva que el intestino contiene gran cantidad de líquido sangui-

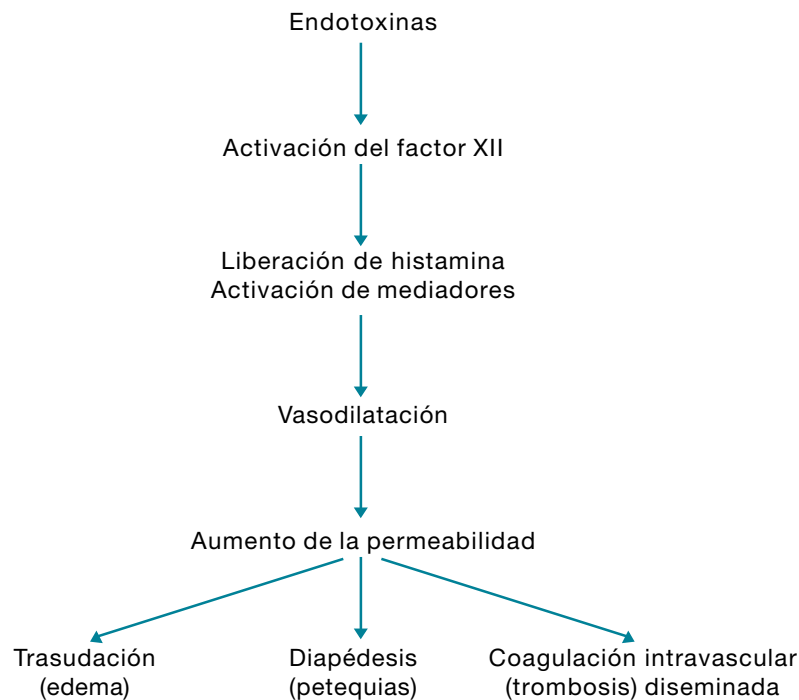


Figura 2.27 Choque endotóxico.

nolento, que no debe confundirse con enteritis hemorrágica grave. Esto se observa con frecuencia en perros muertos por choque. Por la alteración vascular se presentan lesiones hemorrágicas del tipo de las petequias, en las **serosas**. Por el secuestro de sangre, el **bazo** puede estar aumentado de volumen, lo que se observa en caballos muertos por cólico. El líquido de la cavidad puede estar aumentado y tener color sanguinolento. En el **riñón** puede encontrarse necrosis tubular aguda; en estos casos el órgano se presenta pálido, con zonas blanquecinas en la superficie. En las glándulas **adrenales** se observan hemorragias y disminución de lípidos. En la **cavidad torácica**, en todos los animales jóvenes el **timo** sufre cambios morfológicos importantes que pueden variar desde petequias hasta un estado hemorrágico intenso. En el **pulmón** se observa falta de colapso y edema alveolar, estas lesiones son muy características y se habla de “pulmón de choque”. En **epicardio** y en **endocardio** suelen observarse hemorragias de magnitud variable.

La **coagulación intravascular diseminada** (microtrombosis) es una lesión frecuente en animales muertos por choque, y debe comprobarse en cortes histológicos.



Figura 2.2. Perro con un vendaje demasiado apretado, que fue causa de congestión pasiva y de edema.

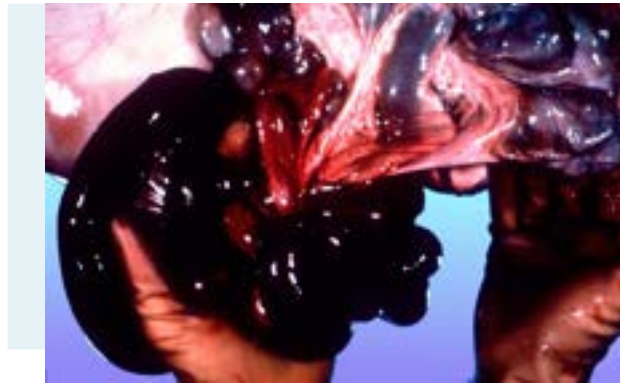


Figura 2.3. Vólvulo intestinal en un cerdo, muestra congestión severa y gangrena.



Figura 2.4. Linfonódulo poplíteo muy aumentado de volumen a causa de una infección de curso crónico en las pezuñas de un cerdo. Se produjo un edema en la extremidad correspondiente.

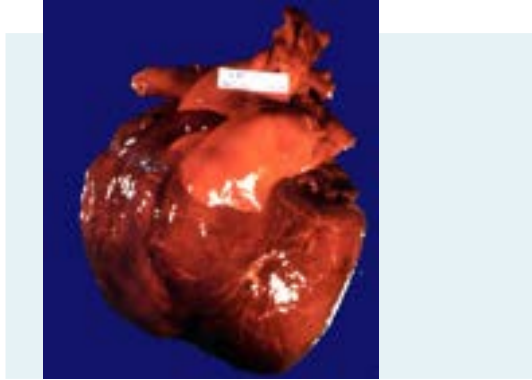


Figura 2.5. Dilatación del ventrículo derecho, con flacidez del miocardio derecho. Esta lesión es causa de la congestión pasiva general.

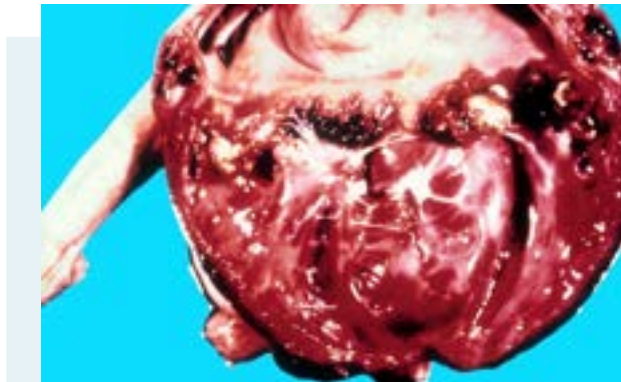


Figura 2.7 Endocarditis valvular en un cerdo debido a *Streptococcus* spp.



Figura 2.6 Corazón de un caballo con presencia de orificio interventricular, lo que provoca congestión venosa derecha.



Figura 2.8 Pericarditis traumática (bovino). La cavidad pericárdica contiene exudado purulento y ejerce presión en el corazón, limitando su actividad.



Figura 2.9 Persistencia del conducto arterioso en un corazón de becerro de tres meses.



Figura 2.10 Edema subcutáneo en la entrada del torax en una vaca de raza Aberdeen-Angus que sufrió "mal de altura".

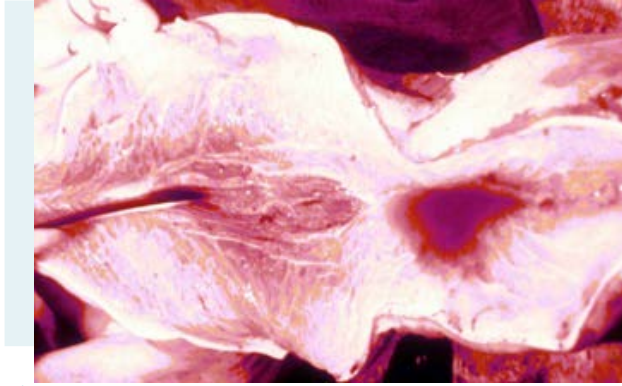


Figura 2.11 Bovino cebú con un severo edema subcutáneo debido a enfermedad de las alturas.

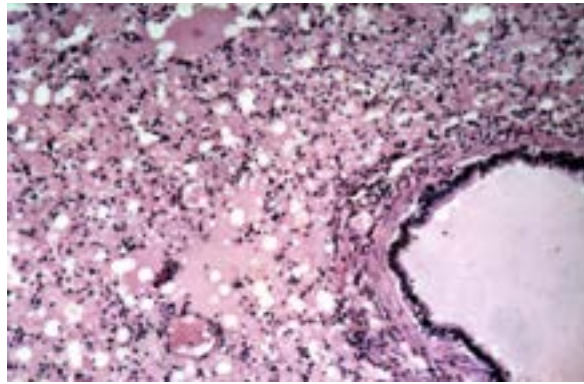


Figura 2.12 Edema pulmonar severo y difuso en un perro intoxicado con alfa-naftil-tio-urea.



Figura 2.13 Edema subcutáneo en la oreja de un borrego intoxicado con *Lantana camara*. La depresión que se observa constituye el «signo de Godete».



Figura 2.15 *Ascaris suum* en intestino de cerdo; puede ser causa de edema por hipoproteinemia.



Figura 2.16 Corazón de caballo muerto por enterotoxemia. Se aprecian hemorragias puntiformes (petequias) y sufusiones subepicárdicas.

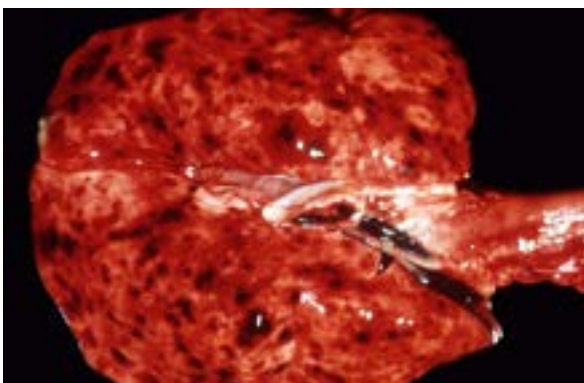


Figura 2.17 Pulmones de conejo con equimosis multifocales.

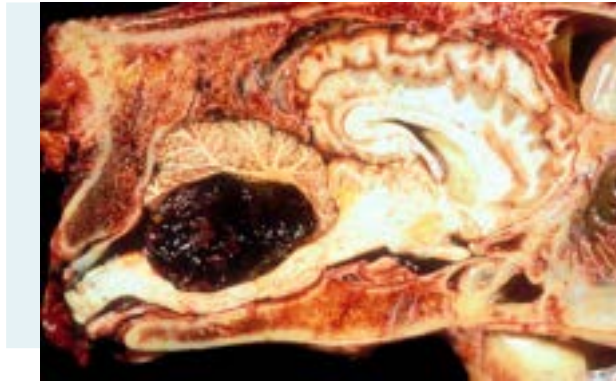


Figura 2.18 Hematoma en la región del bulbo raquídeo de un caballo que sufrió fractura de occipital.

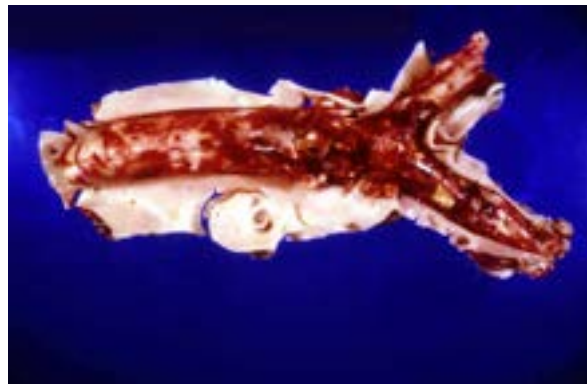


Figura 2.22 Trombo cabalgante debido a lesión por *Strongylus vulgaris* en la aorta caudal de un equino.

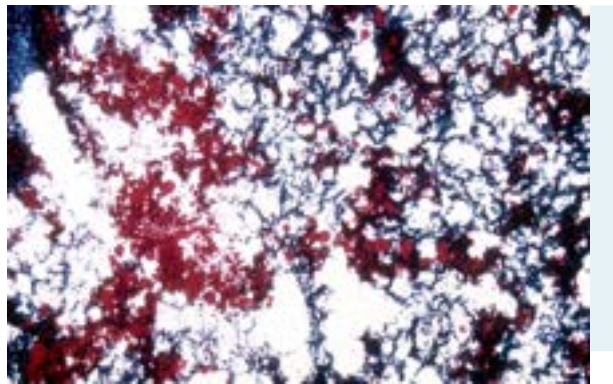


Figura 2.24 Embolia grasa en pulmón de caballo (trastorno de origen iatrogénico). La sustancia oscura corresponde a grasa y se debe a aspiración de medicamento oleoso administrado por vía oral.



Figura 2.23 Embolo parasitario (sangre de perro). Se observa una larva de *Dirofilaria immitis*, parásito que en su forma adulta se localiza en el corazón derecho.

Lecturas recomendadas

- Cheville N.: **Introduction to Veterinary Pathology**. 2nd.ed. Iowa State University Press, Ames, 1999.
- Furie B., Furie B.C.: **Molecular and cellular biology of blood coagulation**. New England Journal Medicine 326: 800-806, 1992.
- Johnson L.R., Lappin M.R., Baker D.C.: **Pulmonary thromboembolism in 29 dogs**. Journal Veterinary Internal Medicine 13: 338-345, 1998.
- Levi M., Cate H.: **Disseminated intravascular coagulation**. New England Journal Medicine 341: 586-592, 1999.
- Majno G., Joris I.: **Cells, Tissues and Disease**. Principles of General Pathology. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts. 1996.
- Rubin, E., Farber J.L.: **Pathology**. 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999.
- Slauson, D.O. and Cooper, J.B.: **Mechanisms of Disease**. 3^d ed. Mosby, St. Louis, 2002.

Alteraciones celulares y tisulares

Beatriz Vanda Cantón

Breve revisión de los constituyentes celulares

Acumulaciones y depósitos intracelulares y extracelulares

- *Acumulación de agua (cambio hidrópico)*
- *Acumulación de lípidos*
 - Cambio graso
 - Causas de hígado graso
 - Colesterol
- *Acumulación de glucógeno*
- *Depósito de uratos*
- *Depósito de proteínas*
 - Amiloide
 - Degeneración hialina
- *Enfermedades por almacenamiento lisosomal*
- *Pigmentos endógenos*
 - Melanina
 - Lipofuscina
 - Hemoglobina
 - Hemosiderina
 - Porfirinas
 - Biliverdina y bilirrubina
 - Ictericia
- *Pigmentos exógenos*
 - Carotenoides
 - Tatuajes
- *Neumoconiosis*
 - Carbón
 - Sílice

Asbesto

Hierro

- *Inclusiones*

Virus, chlamydias, protozoarios, plomo

- *Calcificación*

Distrófica

Metastásica

Lesión y muerte celular

- *Daño celular por hipoxia*

Secuencia de la lesión por hipoxia

Lesión irreversible

- *Daño celular por radicales libres*

Mecanismos de daño por radicales libres

Defensas contra los radicales libres

- *Daño celular por agentes químicos*

- *Daño celular por virus*

- *Necrosis*

- *Formas de necrosis*

Coagulativa

Diferencias entre necrosis y autolisis

- *Gangrena*

Apoptosis

Diferencias entre necrosis y apoptosis

- *Muerte somática*

Criterios para verificar la muerte

Cambios cadavéricos

Breve revisión de los constituyentes celulares

PARA ENTENDER LAS ENFERMEDADES es necesario conocer la forma (anatomía) y función (fisiología) normal del organismo, lo que los alumnos de Patología usualmente han estudiado en cursos anteriores. A continuación se mencionan algunos aspectos importantes de las células normales (fig. 3.1).

La **membrana plasmática** o membrana unitaria de las células eucarióticas se compone de tres láminas o capas en donde los fosfolípidos tienen su porción hidrofílica en ambos extremos y su porción hidrofóbica en la capa central. Algunas proteínas se encuentran en la parte interna de la membrana, otras en la parte externa y algunas la atraviesan. La membrana plasmática es semipermeable, permite la difusión pasiva de algunas sustancias y proporciona transporte activo (con gasto de energía) para otras, especialmente iones (por ejemplo, la bomba de sodio). Las proteínas en la membrana plasmática pueden funcionar como **antígenos** externos, **receptores** para hormonas o mediadores químicos y en la interacción con otras células. La fibronectina es una proteína externa que se une a colágena, fibrinógeno, actina y glucosaminoglicanos, que al parecer está implicada en la interacción de células con otras células y con la matriz extracelular de tejido conectivo. La membrana plasmática de algunas células puede tener variaciones como microvellosidades, interdigitaciones, cilios, uniones estrechas y desmosomas.

El **núcleo** contiene la mayor parte del material genético de la célula y está rodeado por una membrana nuclear similar a la membrana plasmática, con ribosomas en su parte externa y poros nucleares. La **cromatina** nuclear contiene ácido desoxirribonucleico (ADN) unido a proteínas nucleares. Al observarse en el microscopio fotónico, las células teñidas tienen grumos de cromatina basofílica o **heterocromatina**, mientras que la **eucromatina** está dispersa, se tiñe levemente y corresponde a la forma metabólicamente activa de la cromatina. El nucléolo está compuesto de proteínas, un poco de ARN y ADN. En el nucléolo se sintetiza la mayor cantidad del ARN ribosomal, por lo que, generalmente, se observan uno o dos nucléolos prominentes, en células que están sintetizando muchas proteínas.

El **citoplasma** contiene organelos suspendidos en un gel acuoso llamado **citósol**. En el citósol se encuentran suspendidos también ácidos nucleicos y proteínas. Su basofilia dependerá de la concentración de ARN del citoplasma.

Las **mitocondrias** contienen las enzimas para la fosforilación oxidativa que proporciona la mayoría de la energía celular en forma de ATP. En la parte interna de la membrana mitocondrial existen crestas. Las enzimas que intervienen en ciclo del ácido tricarboxílico o **ciclo de Krebs**, con excepción de la succinato deshidrogenasa, se encuentran en la **matriz mitocondrial**; mientras que la succinato deshidrogenasa y las enzimas que intervienen en la **cadena respiratoria** se localizan en la **membrana mitocondrial interna**. Las mitocondrias poseen **ADN mitocondrial**, que es independiente del ADN nuclear y que codifica a muchas de las proteínas mitocondriales. Curiosamente, la totalidad del ADN mitocondrial de las células de mamíferos proviene de la madre, porque los espermatozoides maduros no contribuyen con ADN mitocondrial al cigoto.

El **retículo endoplásmico** consiste en numerosas membranas que forman cisternas, túbulos y vesículas. El retículo endoplásmico **rugoso** posee además ribosomas adheridos.

El retículo endoplásmico **liso** es muy abundante en células que sintetizan hormonas esteroidales y en los hepatocitos donde sirve para detoxificar algunas sustancias.

Los **ribosomas** pueden estar libres en el citoplasma o adheridos al retículo endoplásmico rugoso, a menudo en grupos llamados **polisomas**. Cuando se tiñen las células, como los ribosomas contienen ARN ribosomal, le dan afinidad basofílica al citoplasma, lo que permite identificar a las células que están sintetizando grandes cantidades de proteínas por su fuerte coloración basofílica. Las proteínas sintetizadas en ribosomas libres usualmente se incorporan al citoplasma, mientras que las proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso a menudo son exportadas fuera de la célula, generalmente después de pasar por el **aparato de Golgi**.

El **aparato de Golgi** está formado por cisternas apiladas y al parecer modifica y almacena proteínas que serán exportadas fuera de la célula. La mayoría de los carbohidratos que se incorporan a las glucoproteínas se insertan en el aparato de Golgi, pero algunos carbohidratos se incorporan en el retículo endoplásmico.

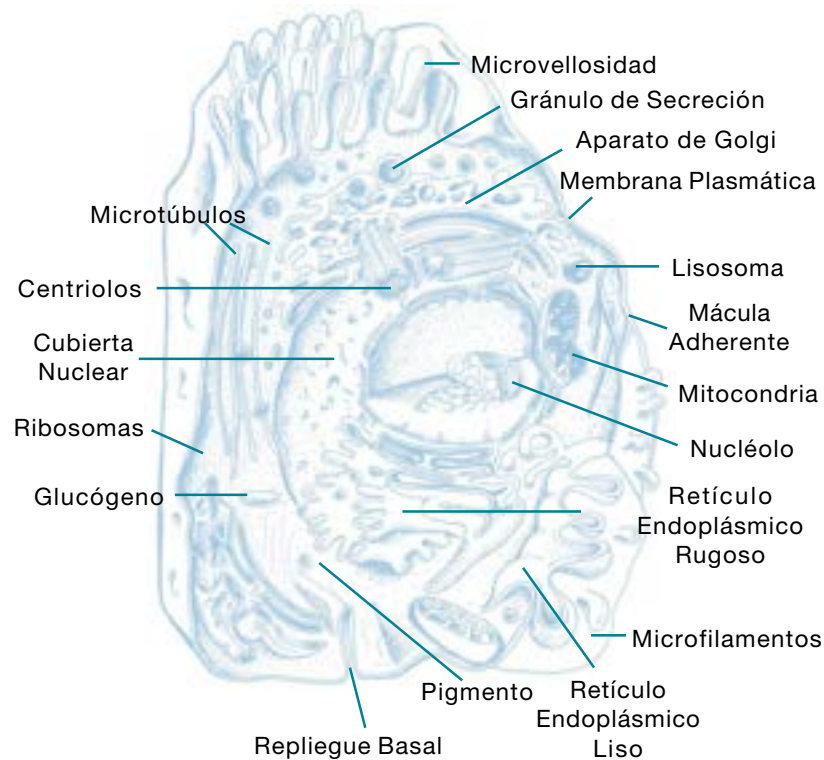


Figura 3.1 Representación esquemática de la célula que muestra muchos de los organelos como se verían en el microscopio electrónico.

Los **lisosomas** se forman por gemación de cisternas del aparato de Golgi, al igual que los gránulos secretorios de algunas células. Los lisosomas contienen muchas enzimas, entre las que se encuentran: lipasas, nucleasas, fosfatasas y proteasas, que usualmente funcionan mejor en pH ácido (fosfatasa e hidrolasas ácidas). Los **lisosomas primarios** sólo contienen enzimas lisosomales, mientras que los **lisosomas secundarios** (fagolisosomas) contienen material en proceso de digestión enzimática. Los gránulos azurófilos de los leucocitos neutrófilos son lisosomas primarios. Los **cuerpos residuales** son la etapa final del proceso de digestión enzimática y continen restos que no han podido ser digeridos, por ejemplo la **lipofuscina** y los llamados “cuerpos de mielina”. La digestión de material

citoplásmico y organelos propios de la célula se llama **autofagia** y se presenta en células que presentan atrofia y en células normales que intentan eliminar organelos dañados o viejos. La **heterofagia** es la digestión de material proveniente del exterior de la célula que fue adquirido por **endocitosis**, donde, primero, el citoplasma invaginado o en pseudópodos rodeó al material para formar una vacuola. Cuando los materiales ingeridos son partículas grandes, el proceso se llama **fagocitosis** y cuando son líquidos o sólidos en suspensión se llama **pinocitosis**. La endocitosis mediada por receptores, es un proceso en el que la sustancia interacciona con receptores en la parte externa de la membrana celular, que están asociados a **depresiones cubiertas**, en donde hay una proteína especializada llamada **clatrina**. El material ligado a las depresiones cubiertas se internaliza en vesículas y pasa al aparato de Golgi o al retículo endoplásmico.

La **esotropía** es el proceso por el que se invagina la membrana celular para internalizar material del exterior, incluye la fagocitosis y pinocitosis. La **exotropía** es el proceso por el que se excreta el material de la célula hacia el exterior, incluye la autofagia, división celular, la secreción del epitelio de glándula mamaria y la gemación de virus envueltos.

Los **microtúbulos**, **microfilamentos** y **filamentos intermedios** forman el citoesqueleto, que sirve para mantener la forma de la célula y para su locomoción. Los microfilamentos poseen actina, la misma proteína que se encuentra en el músculo. Los microtúbulos se forman por la polimerización de la proteína llamada tubulina y forman parte de los cilios, flagelos, el huso mitótico y los neurotúbulos de los axones. Los microtúbulos se inhiben por acción de la colchicina y son importantes en el funcionamiento de los leucocitos polimorfonucleares y el movimiento de los cilios del epitelio respiratorio. Los filamentos intermedios son importantes para mantener la forma de las células. Existen al menos cinco tipos de filamentos intermedios: citoqueratina, desmina, proteína ácida gliofibrilar, proteínas de neurofilamentos y vimentina. Las **citoqueratinas** incluyen la queratina de la piel, se encuentran en células epiteliales y forman parte de los **tonofilamentos**. La **desmina** se encuentra en músculo cardíaco, esquelético y liso. La **proteína ácida gliofibrilar** se encuentra en astrocitos, células gliales en intestino y en algunas células de Schwann. Las **proteínas de neurofilamentos** se localizan en neuronas. La **vimentina** se encuentra en células mesenquimales como los fibroblastos. La detección **inmunohistoquímica** de los diferentes

tipos de filamentos intermedios es una herramienta muy útil en la identificación de neoplasias.

Los **peroxisomas** son pequeños organelos esféricos, al parecer derivados del retículo endoplásmico, a menudo contienen un nucleoide y se diferencian de los lisosomas porque contienen enzimas relacionadas con los peróxidos: urato oxidasa, D-amino oxidasa y alfa-hidroxi-oxidasa ácida (que producen agua oxigenada), y catalasa (que cataboliza agua oxigenada).

Acumulaciones y depósitos intracelulares y extracelulares

UNA DE LAS MANIFESTACIONES CELULARES de los trastornos metabólicos en anatomía patológica, es la acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias, las cuales se pueden agrupar en tres categorías:

- 1) Una sustancia endógena normal acumulada en exceso; por ejemplo, agua, lípidos, proteínas o carbohidratos.
- 2) Una sustancia del metabolismo anormal o bien, exógena, que se deposita a nivel intra o extracelular.
- 3) Una sustancia exógena que se deposita y se acumula debido a que las células no pueden degradarla, como es el caso de las partículas de carbón o los pigmentos.

Acumulación de agua: cambio hidrópico

El exceso de líquido dentro de la célula es una de las primeras alteraciones microscópicas que se reconocen cuando ha habido daño celular. El **cambio hidrópico** u **oncosis** es resultado de un trastorno osmótico **reversible**. Sucede cuando la cantidad de líquido que difunde al interior de la célula, es mayor de la que debe salir.

Causas: La célula se puede ver hinchada por la dilatación patológica que sufren las mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso, ésto ocurre cuando deja de funcionar la bomba de sodio, a consecuencia del daño celular, por hipoxia.

Otra causa de acumulación intracelular de agua, es el exceso de glucosa en el citoplasma, ya que esto favorece la entrada de agua a la célula. Las vacuolas intracitoplásmicas también pueden ser producto de la pinocitosis, es decir de la “ingesta” de líquidos o de moléculas solubles por parte de la célula.

Aspecto macroscópico: En algunas ocasiones, los órganos afectados pueden apreciarse aumentados de tamaño o turgentes.

Aspecto microscópico: Las células se ven hinchadas o dilatadas, con citoplasma claro, que desplaza levemente al núcleo (degeneración “balonoide”). O también pueden observarse pequeñas gotas o vacuolas que le dan al citoplasma una apariencia turbia (degeneración “turbia o vacuolar”).

Consecuencias: Si el daño hipóxico es lo bastante grave o prolongado, la célula quedará desprovista de ATP y de energía; se llenará de agua y sus organelos y la membrana nuclear sufrirán daños irreversibles y la célula morirá irremediabilmente.

Acumulación de lípidos

Todos los tipos de lípidos pueden acumularse anormalmente en las células, principalmente los triglicéridos (grasas neutras), el colesterol y los fosfolípidos.

Cambio graso

Es el depósito anormal de triglicéridos dentro de las células, también se le conoce como **lipidosis** o **esteatosis** y antes era llamado degeneración grasa; es importante aclarar que estos términos no deben ser confundidos con la **degeneración de la grasa**, ni con la **infiltración grasa**. Ésta última se refiere al depósito excesivo de adipocitos en el estroma de tejido conectivo de órganos en los que normalmente se deposita grasa en pequeña cantidad, como es el surco coronario, el páncreas, el mesenterio, las fascias musculares, la grasa perirrenal y el tejido subcutáneo; estos depósitos se ven en sujetos con obesidad, pero no están asociados a daño funcional de las células, como lo que sucede en el cambio graso.

En etapas iniciales, el cambio graso es una lesión reversible, que puede desaparecer sin dejar lesiones, si se corrige la causa que le dio origen. Se observa a menudo en el hígado, debido a que éste es el principal órgano involucrado en el metabolismo de las grasas, pero también puede observarse en el corazón, riñones y músculo esquelético.

Aspecto macroscópico: el hígado afectado adquiere una tonalidad pálida, con la acumulación progresiva de lípidos aumenta de tamaño, sus bordes se redondean y puede llegar a ser amarillo brillante, de consistencia suave y grasoso. Un ejemplo típico de este cambio es el hígado de los gansos y de los cerdos con los que se elabora el paté (*fig. 3.2*).

En el miocardio, el cambio graso se aprecia como bandas amarillentas, que alternan con bandas rojas de miofibrillas no afectadas, dándole al corazón un aspecto “atigrado”.

Aspecto microscópico: En el hígado puede presentarse de dos formas, en etapas tempranas o en casos de intoxicaciones por fármacos como

tetraciclinas o algunos anestésicos, se observan diminutas vacuolas claras o liposomas en el citoplasma de las células (lipidosis microvesicular o “de gota fina”), y a medida que avanza el proceso, estas vacuolas coalescen, aumentando así de tamaño y desplazando al núcleo hacia la periferia (lipidosis “de gota gruesa”). Debido a que los solventes orgánicos empleados en el proceso de los órganos para su estudio histopatológico disuelven las grasas, las vacuolas se observan claras o “vacías” y pueden confundirse con otro tipo de acumulaciones que también forman vacuolas intracelulares, como el agua, el glucógeno y algunos mucopolisacáridos. Para identificar la grasa se recomienda realizar cortes por congelación y teñirlos inmediatamente, o bien fijar el tejido en formalina acuosa y teñir con Sudán III, Sudan IV (Rojo escarlata), o Rojo oleoso.

❑ *Metabolismo de las grasas en el hígado*

En condiciones normales los lípidos son transportados al hígado ya sea como ácidos grasos libres o como quilomicrones, que es la forma en que los **triglicéridos** absorbidos en el intestino pasan a la circulación sistémica. Una vez en el hígado, la mayor parte de los ácidos grasos se combinan con glicerol formando triglicéridos, otros son oxidados en las mitocondrias para obtener energía, dando como subproducto **cuerpos cetónicos**, o bien, son convertidos en **colesterol** o se incorporan a los fosfolípidos. Para poder salir del hígado hacia la circulación, los triglicéridos intracelulares requieren ser convertidos en **lipoproteínas**, ésto se logra cuando se unen a moléculas de **apoproteínas**, conocidas como “proteínas transportadoras (acarreadoras o aceptadoras) de lípidos”. El metabolismo de las grasas en el hígado, se ilustra en la *figura 3.3*.

Causas de hígado graso

Existen diversos mecanismos que pueden dar origen al hígado graso, pero pueden agruparse en dos causas principales:

- Cuando el ingreso de lípidos a los hepatocitos sobrepasa la capacidad que tienen éstos para metabolizarlos.
- Cuando disminuye la capacidad que tiene el hígado para sintetizar proteínas y lipoproteínas para que las grasas sean exportadas y utilizadas.

Ambas situaciones resultan en una acumulación excesiva de triglicéridos en el interior de los hepatocitos.

- 1) **Trastornos nutricionales**, se refieren tanto a una sobrealimentación, como a estados de desnutrición. Si el animal recibe una dieta abundante en grasas, llegarán al hígado gran cantidad de ácidos grasos, los cuales no alcanzan a ser eficientemente metabolizados, y las apoproteínas no son suficientes para poder unirse a tantos triglicéridos, como consecuencia éstos se van acumulando en los hepatocitos.

Paradójicamente, también la desnutrición y la inanición conducen al cambio graso hepático; esto se explica porque la severa restricción calórica provoca que los ácidos grasos libres sean transportados al hígado para sintetizar glucosa por gluconeogénesis, y así obtener energía. En el caso de los animales diabéticos o con hipoproteinemia, además hay una disminución de las proteínas “aceptadoras” o transportadoras de lípidos, lo que ocasiona que las grasas no puedan salir del hígado y se acumulen ahí.

- 2) **Tóxicos**: Existen agentes hepatotóxicos que inducen lipidosis porque producen daño del **retículo endoplásmico rugoso**, interfiriendo con la síntesis de **lipoproteínas**. Tal es el caso del tetracloruro de carbono (CCl_4), la etionina, la puomicina (que es una tetraciclina) y el fósforo. El etanol también causa cambio graso del hígado, ya que altera el sistema microsomal enzimático y daña las mitocondrias, disminuyendo la oxidación y utilización de los ácidos grasos y con ello da lugar a la acumulación de triglicéridos.
- 3) **Deficiencia de lipotrópicos**: Para que los ácidos grasos se transformen en fosfolípidos, se requiere de **aminoácidos** como la metionina y la colina; si éstos faltan, los ácidos grasos no pueden ser transformados a fosfolípidos, por lo que se convierten entonces en triglicéridos, permaneciendo así en el hígado.
- 4) **Hipoxia**: Si hay deficiencia de oxígeno en el hígado, no podrá llevarse a cabo la **oxidación** de los ácidos grasos, por lo que éstos serán convertidos en triglicéridos. Esto sucede en casos de anemia, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o por efecto de toxinas de bacterias Gram negativas, que deprimen la oxigenación y por consecuencia el metabolismo oxidativo. Por otro lado, la hipoxia también provoca tumefacción del retículo

endoplásmico rugoso, que afecta su función, disminuyendo la síntesis de proteínas transportadoras de lípidos.

En los animales domésticos, la principal causa de hígado graso es la **desnutrición**, seguida por el **daño hepatotóxico**.

En los humanos, las principales causas de hígado graso son el **alcoholismo** y la **desnutrición**.

❑ *Consecuencias*

La acumulación de grasas en los hepatocitos provoca alteración en sus funciones, principalmente disminuye la síntesis de **albúmina** y transaminasas, también predispone a hipoxia, ya que al aumentar de volumen, los hepatocitos comprimen los sinusoides y se restringe el paso de sangre a través de ellos, pudiendo dar lugar tanto a hipertensión portal como a atrofia o muerte de las células del parénquima hepático.

Colesterol

Es una molécula muy **poco hidrosoluble**, que **no puede ser destruida** ni desdoblada dentro del organismo, únicamente puede ser eliminada a través del hígado, incorporándose a micelas que contienen bilis o lecitina. El colesterol puede ser de origen exógeno, como el que se obtiene a través de la ingesta de alimentos que lo contienen, o que poseen lipoproteínas de baja densidad; o también puede ser endógeno que es producido en el hígado y circula unido a lipoproteínas. El colesterol es necesario para la síntesis de todas las membranas celulares, así como para la fabricación de ciertas hormonas esteroides (progesterona y testosterona) y sales biliares. Cuando el aporte de colesterol es superior al requerido, o cuando existe una deficiencia en su metabolismo, puede ocurrir **hipercolesterolemia** (aumento de los niveles sanguíneos de colesterol), las células no tienen alternativa y deben almacenar el colesterol excedente en forma de vacuolas intracitoplásmicas, como si sufrieran una “indigestión”.

❑ *Aspecto de los principales lugares en donde se deposita el colesterol:*

- 1) En los **macrófagos**, los cuales se convierten en verdaderas “bolsas” llenas de gotas de colesterol, lo que les da un aspecto espumoso, por lo que se les ha llamado “células espumosas”, también se les conoce como células xantomatosas, que en ocasiones llegan a fusionarse y dan lugar a **células multinucleadas tipo Touton**.

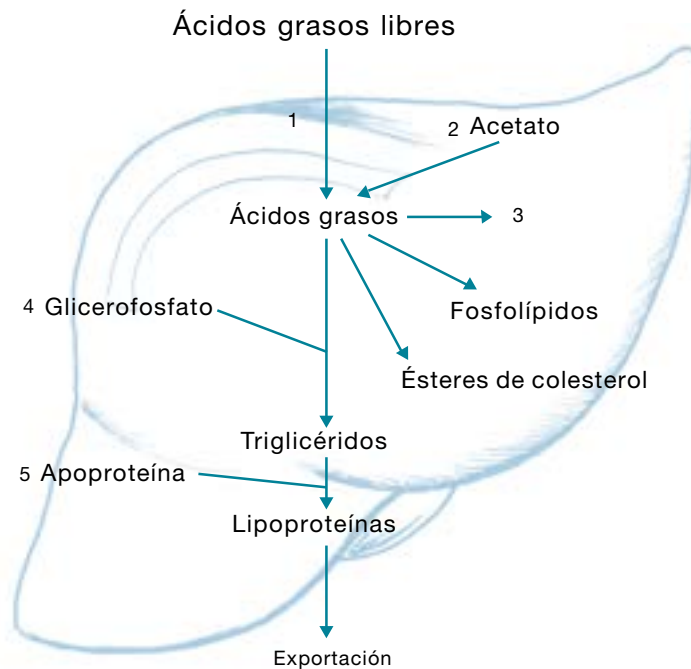


Figura 3.3 Metabolismo de las grasas en el hígado y algunos mecanismos de cambio de grasa: 1) Ingestión excesiva de grasas o liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. 2) Síntesis de ácidos grasos a partir de acetato. 3) La anoxia inhibe la oxidación de ácidos grasos. 4) La esterificación preferencial de los ácidos grasos hacia triglicéridos, por aumento de los niveles de alfa glicerofosfato, ocurre en el alcoholismo de humanos. 5) La inanición y tóxicos como fósforo y CCl_4 disminuyen las apoproteínas disponibles para exportar los lípidos.

- 2) En tejidos donde ha ocurrido **necrosis** extensa o **hemorragias** antiguas, el colesterol también puede observarse como cristales o agujas que se acomodan en forma paralela y refringen bajo la luz polarizada.
- 3) En los **ateromas** que se forman debajo de la capa íntima de las paredes de los **vasos sanguíneos**, que han sufrido daño en su endotelio, el colesterol se infiltra y es rodeado por histiocitos que llegan a constituir un granuloma (**ateroma amarillo**), que en un intento de reparación evoluciona hacia la fibrosis (**ateroma gris**) y posteriormente puede sufrir calcificación (**ateroma**

blanco) y convertirse en **placa ateromatosa**. En consecuencia, las arterias se endurecen y se vuelven rígidas, a esto se le llama **aterosclerosis**; además, las placas pueden ulcerarse quedando expuesto el subendotelio, con lo que se desencadena una trombosis. En los humanos la aterosclerosis es una de las principales causas de mortalidad, predisponiendo a trombosis de las arterias coronarias o cerebrales; en animales es menos frecuente, pero se ha visto en perros con hipercolesterolemia por dietas altas en fosfolípidos o asociada a hipotiroidismo o *diabetes mellitus*.

- 4) En los plexos coroideos y sistema ventricular del encéfalo de équidos viejos, en donde se acumula formando **colesteatomas**, que pueden actuar como un cuerpo extraño e inducir una respuesta granulomatosa.

Acumulación de glucógeno

Normalmente, los carbohidratos viajan en la sangre en forma de **glucosa** (dextrosa) y son almacenados principalmente en el hígado y músculo esquelético en forma de **glucógeno**, que constituye una reserva hidrosoluble de energía.

La causa más frecuente del excesivo depósito de glucógeno en las células es la hiperglucemia que se presenta en la *diabetes mellitus*; también se observa en animales con hiperadrenocorticismo o en aquellos con hepatopatía inducida por tratamientos prolongados con corticosteroides. Existen otras causas como las que se presentan en las enfermedades por almacenamiento de glucógeno ó glucogenosis.

Macroscópicamente no se observa ningún cambio en los órganos con esta alteración.

Aspecto microscópico: El glucógeno se observa como vacuolas claras dentro del citoplasma, debido a que se disuelve durante el proceso de inclusión en parafina del tejido, y los espacios que ocupaba quedan vacíos y de contorno irregular, sin llegar a comprimir al núcleo. Esta característica puede ayudar a distinguir el depósito de glucógeno, del cambio graso y del cambio hidrópico. El glucógeno se conserva mejor en fijadores no acuosos, como el alcohol absoluto o fijador de Carnoy; para identificarlo la tinción de elección es el Carmín de Best, aunque también puede emplearse el ácido peryódico de Schiff (*PAS*) junto con un tejido “testigo” de *PAS* con *diastasa*. Ultraestructuralmente el glucógeno es característico porque se aprecia como gránulos electron-densos (de 15 a 30 nm de diámetro), que se distribuyen en agregados o “rosetas” en el citoplasma (*fig. 3.4*).

En el hígado de animales sanos y bien alimentados, el glucógeno está presente en forma de gotitas que dan a los hepatocitos un aspecto espumoso. En pacientes diabéticos también se observa en las células epiteliales de los túbulos contorneados y asa de Henle en riñón, así como en las células beta de los islotes de Langerhans.

Depósito de uratos

El depósito de uratos y **uratosis** se da cuando hay un aumento de ácido úrico sanguíneo (hiperuricemia). El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las **bases púricas** o purinas (adenina y guanina) en las aves, reptiles, primates y perros dálmata; el resto de los mamíferos poseen la enzima urato-oxidasa, que hidroliza el ácido úrico hasta convertirlo en **alantoína** y así se elimina por la orina. Cuando hay un aumento en la ingesta de alimentos ricos en nucleoproteínas (como la carne), o un daño en la función renal que impida la excreción de ácido úrico, se produce hiperuricemia, lo que favorece el depósito de cristales de ácido úrico en membranas serosas, túbulos renales y uréteres, provocando uratosis. También pueden depositarse en las superficies articulares y tejido periarticular, dando lugar a la **gota artrítica**; dichos cristales o **tofós** producen irritación, inducen reacción inflamatoria y también pueden producir reacción a cuerpo extraño.

Aspecto macroscópico: en su forma visceral, la uratosis se aprecia como una delgada capa granular, gris brillante, en la superficie del pericardio, pleura y/o peritoneo de las aves, primates y dálmatas con **hiperuricemia**. En su presentación articular, se observan los tofos, en forma de nodulaciones con aspecto de yeso; también puede haber úlceras e intenso dolor en las articulaciones interfalángicas metacarpianas y metatarsianas, que son las más afectadas.

Aspecto microscópico: Se observan pequeños cristales en forma de agujas birrefringentes, rodeados por neutrófilos, macrófagos y células gigantes a cuerpo extraño.

Depósito de proteínas

Amiloide

Comprende un extenso grupo de glucoproteínas fibrilares, extracelulares e insolubles, cuyos precursores están en la sangre. Su principal componente

es una glucoproteína llamada **componente-P**. Los dos tipos de proteínas fibrilares que se han encontrado en los distintos tipos de amiloidosis son: el amiloide de cadena ligera (AL) y una **proteína asociada al amiloide (AA)**. La AL es derivada del plasma y contiene cadenas ligeras de inmunoglobulinas, la AA proviene de una **proteína precursora sérica (SAA)**, que se sintetiza en el hígado durante la fase aguda de la inflamación, como respuesta al daño en los tejidos.

La formación del amiloide tiene que ver con una inadecuada degradación de sus precursores insolubles, por parte de los fagocitos mononucleares, de modo que se deposita en los tejidos y a esto se le conoce como **amiloidosis**. Si el amiloide se acumula en pequeñas cantidades, no tiene importancia clínica, pero cuando infiltra de manera extensa órganos vitales, es letal. La amiloidosis suele ser consecuencia de enfermedades crónicas como **tuberculosis** y **osteomielitis**, también se produce por enfermedades inmunomediadas y en algunas neoplasias productoras de inmunoglobulinas.

Patogenia: La amiloidosis puede presentarse en forma localizada o sistémica y afectar a varios órganos; históricamente, se ha clasificado en primaria y secundaria.

La **primaria**, está relacionada con discrasias de células plasmáticas, es la causa más común de amiloidosis en humanos y la menos común en animales; se asocia a una elevada producción de inmunoglobulinas, la proteína predominante en este tipo de amiloidosis es la AL. Los padecimientos que pueden dar lugar a los distintas formas de amiloidosis se muestran en el *cuadro 3.1*.

La amiloidosis **secundaria** o reactiva, se asocia con procesos inflamatorios crónicos, y se caracteriza por el depósito de proteína AA que, como ya se mencionó, se forma cuando los macrófagos activados liberan citocinas como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (*TNF*).

- **Aspecto macroscópico:** Amiloide significa “de aspecto semejante al almidón”, ésto porque cuando a un órgano con amiloidosis, se le agrega lugol o yodo, se observan en él zonas azul-violeta, semejante a como reaccionan los almidones con estas sustancias. Si los depósitos de amiloide son lo suficientemente grandes, los órganos afectados, que son principalmente el hígado, bazo y riñones, se ven aumentados de tamaño, pálidos y de consistencia firme. En el bazo pueden apreciarse pequeños nódulos con aspecto de gránulos de tapioca.

Cuadro 3.1 Principales tipos de amiloidosis.

Entidad clínico-patológica	Enfermedades asociadas	Especies que la padecen
Amiloidosis sistémicas		
Amiloidosis primaria ó sistémica	Mieloma múltiple o plasmocitoma, linfoma-B, macroglobulinemia de Waldeström	Humanos, perros y gatos
Amiloidosis secundaria o sistémica reactiva	Inflamatorias crónicas: artritis reumatoide, tuberculosis, leishmaniasis, osteomielitis, brucelosis.	Primates, perros, gatos, caballos
Amiloidosis familiar hereditaria	—	Humanos, perros shar-pei, y gatos abisinios
Amiloidosis localizadas		
Cardíaca y de los vasos pulmonares	Senilidad	Humanos y perros
Cerebral	Alzheimer, encefalopatías espongiiformes	Humanos, borregos, vacas, cabras, gatos, visones
De los islotes pancreáticos	<i>Diabetes mellitus</i> no dependiente de insulina Senilidad	Humanos y gatos
De la mucosa nasal, faringe, laringe y bronquios	Plasmocitoma (?)	Caballos y humanos
Renal	Glomerulonefritis por depósito de complejos inmunes.	Perros, gatos y humanos

-
- **Aspecto microscópico:** con la tinción HyE se observa como un material eosinofílico, de aspecto hialino y a veces fibrilar, por lo que puede confundirse con colágena o fibrina; su presencia se confirma con la tinción de rojo Congo, observándose de color verde birrefringente bajo la luz polarizada. La miloidosis secundaria puede verse positiva a la tinción de PAS. En el riñón, el amiloide se deposita primero en los glomérulos, extendiéndose a las membranas basales subendoteliales y lo que oblitera la luz de los capilares, impide la filtración glomerular. Al microscopio, los glomérulos se ven como masas nodulares, sólidas, eosinofílicas. En el bazo, el amiloide se aprecia en los centros germinativos de los folículos (*figs. 3.5 y 3.6*).

❑ **Otros depósitos de proteínas son:**

Los cuerpos de Russell, que al microscopio se observan como inclusiones paranucleares, eosinofílicas, en las células plasmáticas, y corresponden al retículo endoplásmico rugoso, que en estas células es muy prominente, ya que una de sus principales funciones es la síntesis de inmunoglobulinas.

Degeneración hialina

La degeneración hialina o cambio hialino, se observa microscópicamente como un material homogéneo, vítreo y color rosa con la tinción HyE, corresponde, la mayoría de las veces, a depósito de sustancias de naturaleza proteínica, como es el caso del amiloide, de las proteínas plasmáticas como la **fibrina**, que escapan a través de los endotelios dañados, y se acumulan en la pared de los vasos, dándoles un aspecto hialino (**necrosis fibrinoide**); también se aprecia en las fibras de músculo estriado que han sufrido necrosis, por ejemplo en la **enfermedad del músculo blanco**, causada por deficiencia de vitamina E y/o selenio (*fig. 3.7*).

Enfermedades por almacenamiento lisosomal

Son estados patológicos en los que se altera el metabolismo de esfingolípidos, gangliósidos y mucopolisacáridos, los cuales no pueden ser degradados y se almacenan en las células. Estas alteraciones se originan por deficiencias enzimáticas congénitas, ligadas a genes autosómicos recesivos, y su presentación es poco frecuente. Afectan principalmente a células del sistema nervioso, aunque también pueden observarse en el hígado, bazo, linfonódulos y sistema fagocítico mononuclear (*fig. 3.8*). En el *cuadro 3.2* se muestran algunos ejemplos de estos padecimientos.

Pigmentos

Son sustancias que poseen color propio y que se pueden depositar dentro de las células, o bien circular por el organismo, coloreando los tejidos de los animales. Algunos pigmentos se observan bajo condiciones normales, pero hay otros que se presentan cuando existen alteraciones en el organismo, y cada uno puede indicar que existe una determinada alteración, por lo que resultan útiles en el diagnóstico *ante* y *postmortem* de ciertos padecimientos. Dependiendo de su origen, se les clasifica en endógenos y exógenos. Los pigmentos **endógenos** proceden de compuestos que se generan dentro del cuerpo y los **exógenos** son aquellos que provienen del exterior y entran al organismo por vía respiratoria, digestiva, cutánea o parenteral.

Pigmentos endógenos

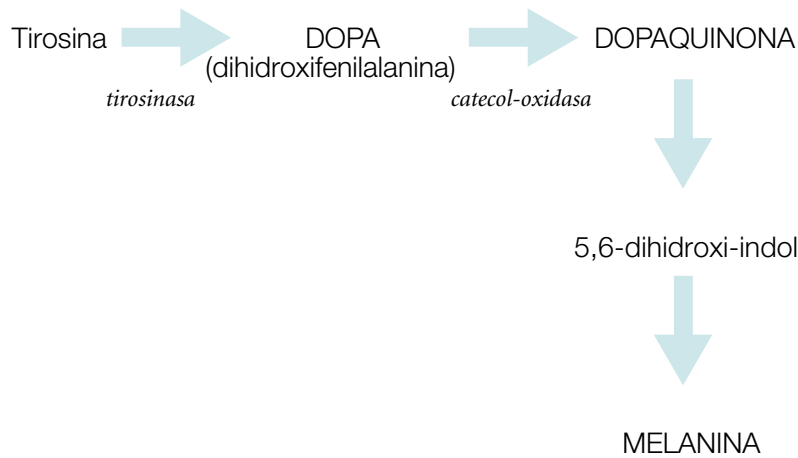
❑ *Melanina* (del griego *mélas=negro*):

Es un pigmento que en la mayoría de los mamíferos es de color café oscuro (eumelanina y neuromelanina), se produce a partir de aminoácidos como **tirosina** y la fenilalanina, en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, de ahí pasa al aparato de Golgi y se incorpora a pequeños cuerpos ovoides llamados **melanosomas**, que están ligados a la membrana citoplásmica de los melanocitos. La síntesis de melanina está regulada en parte, por la hormona estimulante de los melanocitos (*MSH*) (fig. 3.9). Los melanocitos se encuentran normalmente en la piel, pelo, faneras y otros tejidos que derivan embriológicamente del ectodermo, como son la retina y la médula adrenal; también se pueden observar en la *substantia nigra* del mesencéfalo, las leptomeninges, la úvea y la mucosa oral de algunas especies animales. Los melanocitos de la piel, se localizan principalmente en el estrato basal de la epidermis, y a lo largo de sus procesos dendríticos pueden transferir sus melanosomas a las células epiteliales, al bulbo del pelo, así como a macrófagos dérmicos denominados **melanóforos** o **melanófagos**. Una de las funciones de la melanina en la piel, es la de absorber la luz ultravioleta, haciendo la función de una pantalla protectora, durante este proceso la melanina se oxida y se oscurece, por ello este pigmento aumenta con la exposición a los rayos solares. En los animales que tienen piel o pelo muy oscuros, los melanosomas suelen ser muy grandes y en aquellos de color claro, son pequeños y escasos. Se sabe que los sujetos de piel y pelo oscuros son menos susceptibles a desarrollar neoplasias como el melanoma o el

Cuadro 3.2 Enfermedades causadas por almacenamiento lisosomal.

Enfermedad	Enzima deficiente	Patogenia	Lesiones
Gangliosidosis GM ₁ <i>Enfermedad de Landring</i>	β-galactosidasa	No hay degradación de gangliósidos y éstos se acumulan.	Degeneración neuronal y vacuolas que contienen membranas concéntricas en citoplasma de las neuronas del SNC. Hepatomegalia, vacuolización de los hepatocitos, material fibrilar en células de Kupffer.
Gangliosidosis GM ₂ <i>Enfermedad de Tay-Sachs</i>	β-hexosaminidasa A	Similar a la GM ₁	Vacuolización neuronal con un material PAS y Sudán positivo.
Glucocerebrosideosis neurovisceral <i>Enfermedad de Gaucher</i>	βglucocerebrosideasa	No hay degradación de glucocerebrósidos, éstos se acumulan en neuronas del tálamo, cerebelo y hepatocitos.	Esplenomegalia y hepatomegalia, hepatocitos hinchados con citoplasma con aspecto de "papel de china" y PAS (+), lo mismo se ve en el epitelio tubular renal y la médula ósea. Neuronas con vacuolas que contienen gránulos eosinófilos, y material laminar. Degeneración de las neuronas de Purkinje.
Esfingomielinosis <i>Enfermedad de Niemann-Pick</i>	Esfingomielinasa	Se acumula esfingomielina	Cuerpos laminares en células de Schwann, endoteliales e histiocitos. Vacuolización en hepatocitos.
Glucogenosis tipo II <i>Enfermedad de Pompe</i>	α-glucosidasa	Se almacena glucógeno en las neuronas, miocitos y hepatocitos.	Células con citoplasma claro, núcleo central y picnótico.
Glucoproteínosis neuronal, o epilepsia mioclónica <i>Enfermedad de Lafora</i>		Se deposita glucógeno en neuronas, células gliales y de Purkinje.	Neuronas y glía con vacuolas con inclusiones basófilas y PAS positivas (cuerpos de Lafora). También pueden estar en el hígado y la piel.

Figura 3.9 Principales pasos en la síntesis de melanina.



carcinoma de células escamosas (antes llamado epidermoide), que aque-
llos de piel clara. Los tejidos o células que contienen melanina (pigmento
histoquímicamente positivo a la reacción de Fontana) pueden despintarse
con agua oxigenada.

Trastornos por exceso en la producción de melanina:

- **Efélides (pecas):** son un tipo de hiperpigmentación local que, general-
mente, aumenta después de la exposición solar.
- **Nevos o melanocitomas:** comúnmente conocidos como lunares, están
formados por un cúmulo de melanocitos.
- **Acantosis nigricans:** Es el engrosamiento de la piel, acompañado de un
aumento de melanina y queratina en la epidermis. Esto debido a la
hiperplasia de melanocitos y de las células del estrato espinoso. Puede
ocurrir en el ser humano y en el perro, principalmente en la cabeza,
cuello, axilas e ingles.
- **Melanosis:** es el depósito ectópico de melanina en órganos como pulmo-
nes, hígado, meninges y aorta, o en el tálamo de los pequeños rumiantes,
de manera focal o difusa (ej. pulmón de “tablero de ajedrez”); sin embar-
go, no indica ninguna condición patológica (fig. 3.10).

- **Pseudomelanosis:** Es un cambio *postmortem*, que consiste en que los tejidos se tornan de un color verde oscuro, casi negro, pero que nada tiene que ver con la presencia de melanina. Esto sucede porque las bacterias saprófitas del tracto digestivo proliferan y catabolizan los **aminoácidos azufrados** cistina y cisteína; liberando como subproducto **ácido sulfhídrico**; que al ser una molécula pequeña y altamente soluble en agua, difunde fácilmente y al combinarse con el hierro de la hemoglobina dentro de los eritrocitos, produce **sulfhemoglobina**, que le imparte un color verde negruzco a los tejidos, especialmente a los más cercanos al intestino.
- **Melanoma:** es una neoplasia maligna de melanocitos, que se presenta en casi todas las especies de vertebrados; es de muy mal pronóstico, pues produce metástasis a distancia muy rápidamente. Su presentación es más frecuente en individuos de piel y pelo blancos, como los gatos persas y siameses y los caballos tordillos, pero también se presenta en animales de pelo oscuro. Algunas veces este tumor no produce suficiente melanina, y no se observa pigmentado, por lo que se dificulta su diagnóstico tanto clínico como histológico; sin embargo, se puede recurrir a técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra DOPA-oxidasa o el HMB45 con los que da reacción positiva (*fig. 3.11*).
- **Trastornos hormonales:** cuando existe un aumento en la liberación de hormona corticotrópica (ACTH), que además de desencadenar un síndrome de Cushing por sí misma, estimula a los melanocitos a producir melanina, provocando hiperpigmentación en mucosas y región ventral del cuerpo. En la enfermedad de Addison, donde por disminución de la retroalimentación negativa de las adrenales al hipotálamo, se ve incrementada la secreción de la ACTH por parte de la hipófisis, favoreciendo al mismo tiempo, un aumento en la secreción de MSH.

Trastornos por disminución en la pigmentación o en la producción de melanina:

- **Albinismo:** Es la ausencia patológica y generalizada de melanina. Los melanocitos y melanosomas están presentes en los tejidos; sin embargo, no son capaces de sintetizar melanina, esto debido a una deficiencia congénita de tirosinasa, que les impide transformar la tirosina en DOPA. No se debe confundir a los animales blancos, como el tigre siberiano,

con los albinos verdaderos, quienes carecen absolutamente de melanina (salvo en la retina), como es el caso de los ratones suizos.

Otro ejemplo de incapacidad para sintetizar melanina es la **acromotriquia**, en donde el pelo de los animales se observa color rojizo, esto por una deficiencia de **cobre**, que es una coenzima de la tirosinasa, por lo que el pelo expuesto a radiaciones solares, se pigmenta de rojo.

- **Vitiligo**: Se caracteriza por áreas de piel despigmentada, en forma de “parches” o máculas. En los potros árabes existe un síndrome de despigmentación semejante al que ocurre en la especie humana, se presenta principalmente en las regiones peribucal, periocular y perianal. También se ha visto en diferentes razas de perros.
- **Leucoderma y leucotriquia**: piel y pelo despigmentado, por zonas o en grandes extensiones.

□ *Lipofuscina*

Es un material amarillo-café, resistente a solventes para grasas, que se encuentra en el citoplasma de prácticamente todas las células animales (incluyendo los invertebrados) y también en algunos hongos; el observarlo es un signo de que la materia viva es efímera, dado que su cantidad aumenta conforme pasa el tiempo. Por un efecto acumulativo, ha sido considerado como un marcador de la edad o del desgaste, y hasta cierto punto como indicador de envejecimiento, por lo que también se le conoce como **pigmento de la atrofia parda** o de **atrofia senil**. Se forma a partir de la peroxidación y polimerización de los ácidos grasos insaturados provenientes de las membranas de organelos que la propia célula ha autofagocitado, cuando estas grasas han sido oxidadas, se polimerizan en residuos insolubles e indigestibles, dando lugar a la lipofuscina. La fuente más común de este pigmento, es probablemente la mitocondria, ya que es la más expuesta al daño por oxidación. Los tejidos en los que suele encontrarse en mayor cantidad son el cerebro, la corteza adrenal, los músculos cardíaco, esquelético y liso. Cuando se encuentra en las neuronas, generalmente interfiere con su función, produciendo déficit neurológico.

Macroscópicamente el tejido muscular se aprecia de un color parduzco. **Microscópicamente** se observa como un material granular, intracitoplásmico, café-amarillento, positivo a tinciones para grasas, como el Sudán y negativo a tinciones para hierro. Es indistinguible del **ceroide**, que

se acumula en los hepatocitos y macrófagos por deficiencia de colina, o por oxidación de lípidos exógenos por deficiencia de vitamina E.

Pigmentos derivados de la hemoglobina

□ *Hemoglobina*

La hemoglobina es una molécula compleja que se encuentra en los eritrocitos y cuya función principal es transportar oxígeno a los tejidos; está formada por una proteína llamada **globina** y un grupo “**heme**”, que a su vez está constituido por una **protoporfirina** (responsable del color rojo de los eritrocitos), que es un átomo de nitrógeno rodeado por cuatro anillos pirrólicos, este nitrógeno tiene capacidad para unirse al hierro, dando lugar así a una **ferroprotoporfirina**, que es lo que se conoce como grupo “**heme**”. Se considera que, aproximadamente 70% del hierro del cuerpo, está contenido en la hemoglobina. La importancia del hierro es que a él se unen las moléculas de oxígeno para formar la oxihemoglobina, que es de color rojo brillante; sin embargo, la hemoglobina tiene mayor afinidad por el monóxido de carbono, con el que constituye la carboxihemoglobina, de color rojo cereza. Cuando el hierro se oxida, pasa de ferroso a férrico, formando **metahemoglobina**, que es color rojo oscuro o rojo chocolate; ésta se observa en intoxicaciones con nitritos o con compuestos clorados.

En los mamíferos, el tiempo de vida de la hemoglobina fluctúa de 46 a 160 días (*fig. 3.12*). Cuando un eritrocito muere, los compuestos antes descritos se dividen en globina y heme; a su vez, el heme se fragmenta; el hierro se separa de la protoporfirina y se almacena en el citoplasma de los macrófagos. La razón por la que no debe haber hierro “libre” es porque resulta un magnífico sustrato para la mayoría de las bacterias, por lo que si estuviera disponible para ellas, los animales presentarían una alta susceptibilidad a infecciones bacterianas. Los cuatro anillos pirrólicos que formaban parte de la porfirina, se transforman en un compuesto llamado **biliverdina** (verde), proceso que se lleva a cabo dentro del sistema retículoendotelial (macrófagos esplénicos); posteriormente la biliverdina pasa a la circulación sanguínea como bilirrubina (amarilla) libre o indirecta, al llegar al hígado, en los hepatocitos se conjuga con dos moléculas de ácido glucurónico, dando lugar a **bilirrubina conjugada** o directa (*fig. 3.13*), ésta se excreta en la **bilis**, y una vez en el intestino, se convierte en **urobilinógeno** y en **estercobilina**, pigmentando las heces y la orina; esto será explicado con mayor detalle, en el apartado que se refiere a los pigmentos biliares.

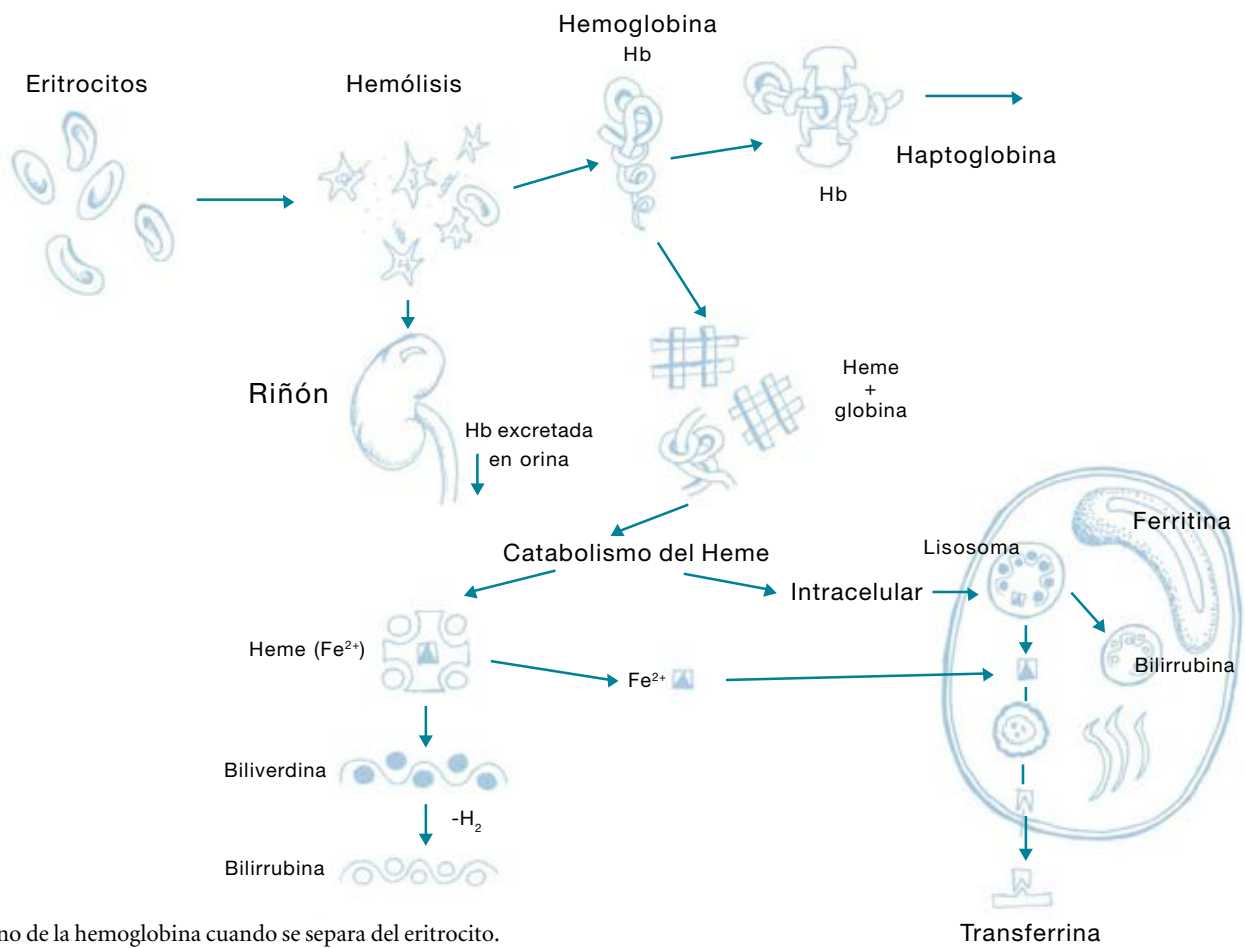


Figura 3.12 Destino de la hemoglobina cuando se separa del eritrocito.

□ *Hemosiderina*

La hemosiderina es un pigmento amarillo-café o dorado, de aspecto granular, derivado de la hemoglobina. Dado que contiene ferritina, da reacción positiva con azul de Perl en cortes histológicos. Se localiza dentro de los macrófagos (hemosiderófagos), y normalmente se encuentra en la pulpa roja del bazo y donde se lleve a cabo la lisis de eritrocitos. También se observa en órganos con hemorragia o congestión, como en casos de anemias hemolíticas, en las células de Küpffer en el hígado con congestión por insuficiencia cardiaca derecha, o en los macrófagos alveolares por insuficiencia cardiaca izquierda, así como en los linfonódulos que reciben el drenaje de las zonas afectadas (fig. 3.14).

Macroscópicamente, en los órganos con hemosiderosis, pueden verse áreas color café-amarillo, que cuando se les agregan unas gotas de ferrocianuro de potasio, adquieren una tonalidad azul.

Uno de los mejores ejemplos de hemosiderosis local, son los moretones o hematomas, en donde tras la hemorragia, se observa una zona rojo-azulada por la hemoglobina que se libera de los eritrocitos; días después, se aprecia de color verdoso por la formación de biliverdina, y en las últimas etapas se ve amarillo ocre, por la bilirrubina; y antes de su desaparición, es levemente dorado por la hemosiderina.

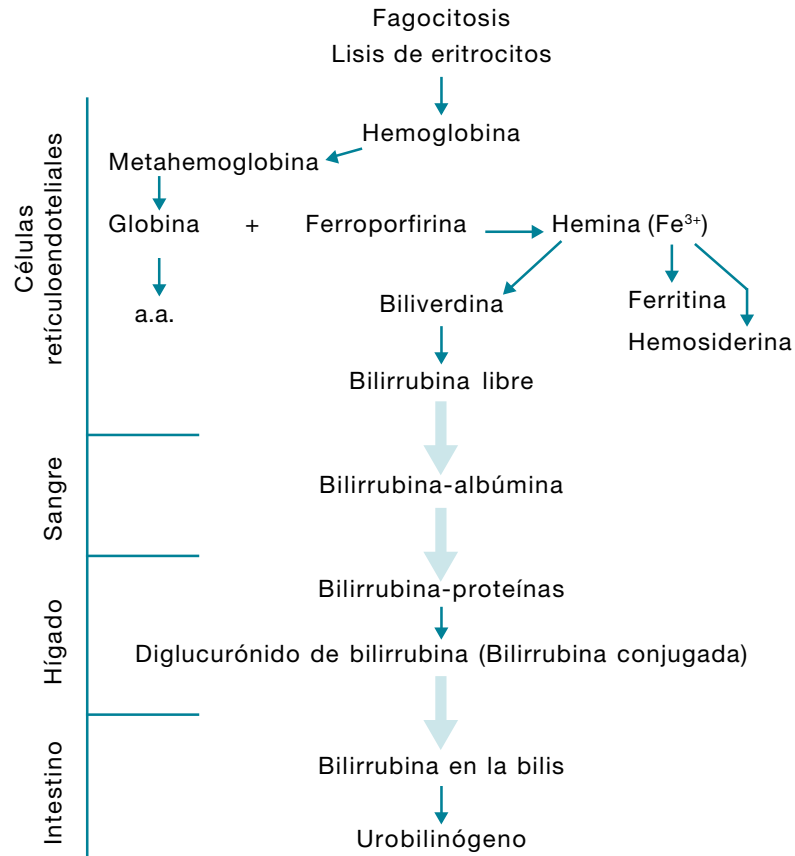
□ *Porfirinas*

La aparición de hematoporfirinas se debe a un defecto enzimático hereditario conocido como “porfiria congénita”, que es de carácter recesivo en humanos y ganado bovino, y está ligada a un gen dominante en los suinos y gatos siamés. Se presenta por ausencia de uroporfirinógeno III-cosintetasa, necesaria para la síntesis del grupo heme; la deficiencia de esta enzima da lugar a una sobreproducción de uroporfirina y coproporfirina, que se van acumulando en varios tejidos y en la piel, en donde por ser fotodinámicas producen dermatitis por fotosensibilización ante la exposición a la luz solar. Clínicamente se manifiesta como eritema, prurito y quemaduras. El depósito de porfirinas en dientes y huesos provoca hiperpigmentación y hace que éstos se vean “rosa fluorescentes” cuando se observan con luz ultravioleta. La orina de estos animales suele ser de color rojo oscuro (porfinuria).

□ *Pigmentos biliares (biliverdina y bilirrubina)*

Como ya se explicó derivan del catabolismo normal de la hemoglobina en el bazo. Cuando la molécula cíclica del grupo heme se rompe y se abre, pierde al

Figura 3.13 Catabolismo de la hemoglobina en mamíferos.



hierro, y entonces los anillos pirrólicos de la porfirina, dan lugar a un compuesto de cadena abierta y color verde llamado **biliverdina**. En los **mamíferos**, cuando la biliverdina pasa a la circulación, es reducida por acción de la reductasa de biliverdina, adquiriendo un radical hidrógeno, y se transforma en **bilirrubina libre** o **hemobilirrubina**, pigmento altamente tóxico de color amarillo-naranja, que se une a la albúmina plasmática. Al llegar al hígado, en los hepatocitos se conjugan con dos moléculas de ácido glucurónico (lo que la hace menos tóxica), dando lugar a **bilirrubina conjugada** o **directa**, que es soluble y susceptible de ser excretada por vía renal; una pequeña parte de ésta, se absorbe desde los sinusoides hepáticos y pasa a la sangre, pero la mayor parte de la bilirrubina conjugada es excretada en la bilis y pasa al duodeno a través del colédoco. En el intestino, por

acción de las bacterias, es reducida a **urobilinógeno**, el cual puede tener tres destinos: 1) pasar al intestino grueso, ser oxidado y transformado en **estercobilina**, que pigmenta las heces de color café, 2) absorberse por venas portales y entrar a la circulación entero-hepática, para ser re-excretado, ó 3) una pequeña parte puede ser absorbido a la circulación sistémica y eliminado en la orina como **urobilina**, pigmentándola también (*fig. 3.15*).

En las **aves y reptiles** este mecanismo es diferente, en ellos la **biliverdina** no se convierte en bilirrubina, sino que es eliminada como tal, en la bilis.

La producción excesiva o la falta de eliminación de bilirrubina libre, bilirrubina conjugada y en menor grado del urobilinógeno, puede producir **ictericia** (del griego *ikterus* = amarillo), la cual se manifiesta clínicamente por una coloración amarillo-naranja de la piel, las mucosas, el tejido subcutáneo y la esclerótica.

Ictericia

Dependiendo de su etiología, la ictericia se clasifica en tres tipos: hemolítica, tóxica y obstructiva.

1) **Ictericia hemolítica o pre-hepática**: también se conoce con este último nombre, porque tiene su origen antes de que la bilirrubina llegue al hígado. Se presenta en casos de hemólisis intensa, cuando hay un exceso en la degradación de hemoglobina; en cuyo caso se produce un exceso de bilirrubina libre, la cual no podrá ser conjugada en su totalidad y de manera eficiente en los hepatocitos, se mantiene circulando por el organismo y puede depositarse en el tejido subcutáneo. En este tipo de ictericia, se observa además hemosiderosis y anemia. Se presentan niveles elevados de bilirrubina conjugada, que al pasar al intestino, se transforman en urobilinógeno y estercobilina, pigmentando las heces y la orina de color muy oscuro.

En medicina veterinaria, las principales causas de ictericia hemolítica son:

Hemoparásitos: *Babesia* spp., *Haemobartonella* spp., *Eperythrozoon* spp., *Haemoproteus* spp., *Plasmodium* spp. y rickettsias como *Anaplasma* spp.

Bacterias: *Leptospira* spp. y *Clostridium haemolyticum bovis*.

Virus: anemia infecciosa equina.

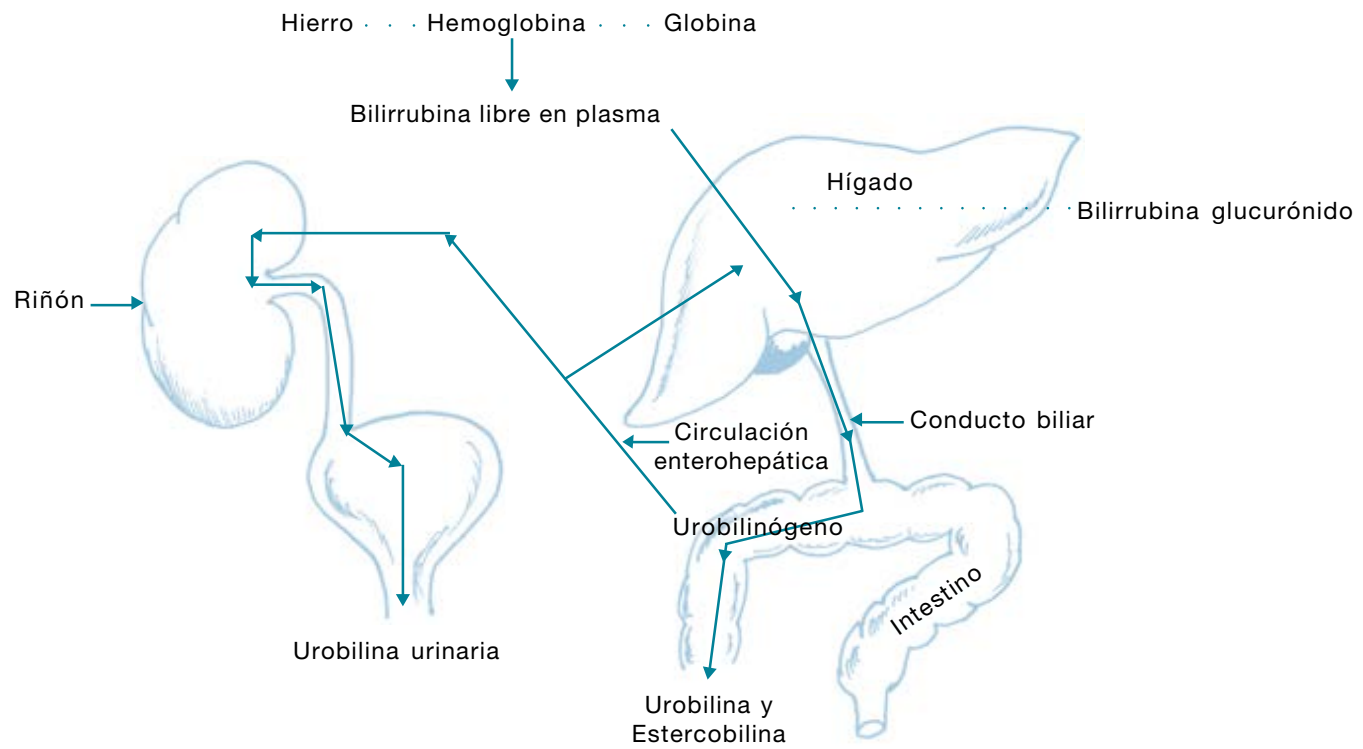


Figura 3.15 Metabolismo y excreción de los pigmentos biliares.

Procesos inmunomediados: isoeritrolisis neonatal equina, eritroblastosis fetal en primates y anemias hemolíticas autoinmunes y tóxicas.

Agentes químicos: saponinas, fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, nitrofuranos y algunas sulfonamidas, ingestión crónica de plomo.

- 2) **Ictericia tóxica o intrahepática:** se presenta por lesión de los hepatocitos (cambio hidrópico, graso, inflamación o necrosis), que conduce a dos situaciones: por un lado, no se puede llevar a cabo con eficiencia la glucuronación de la bilirrubina libre, la cual continua circulando en la sangre en niveles elevados (semejante a lo que se observa durante la ictericia hemolítica), provocando la pigmentación del animal. Por otra parte, aunque la bilirrubina llegue a conjugarse con ácido glucurónico en algunos de los hepatocitos y transformarse en bilirrubina conjugada, si los hepatocitos están hinchados, comprimirán los canalículos biliares, dificultando su drenaje a la vesícula biliar, de esta manera, la bilirrubina que logra conjugarse, se reabsorbe hacia la sangre y luego es filtrada en los riñones, pigmentando la orina de amarillo; en cambio las heces pueden verse de color normal o levemente pálidas.

Las causas más comunes de daño hepático, son las hepatitis agudas tóxicas e infecciosas, como las provocadas por:

Toxinas vegetales: *Lantana camara*, *Astragalus*, *Senecio*, *Crotalaria*, algas verdiazul.

Agentes químicos: cloroformo, tetracloruro de carbono, halotane, fósforo, selenio e intoxicación crónica por cobre.

Bacterias: *Salmonella* spp., *Pasteurella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Eimeria stidae*.

Virus: Hepatitis infecciosa canina.

Hongos: *Aspergillus* spp.

Parásitos: formas juveniles de *Fasciola hepatica*, *Linguatula serrata*, *Thysanosoma actinooides*.

- 3) **Ictericia obstructiva o post-hepática:** se presenta cuando hay una obstrucción en el flujo normal de la bilirrubina conjugada, en cualquier etapa de su trayecto, ya sea en los canalículos, colangiolos, vesícula biliar o el colédoco. Esto provoca que la bilirrubina conjugada o directa no pueda ser excretada en la bilis hacia el intestino, se almacena en la vesícula o en el

parénquima hepático y pasa a la sangre, aumentando los niveles sanguíneos de bilirrubina conjugada, circula por el organismo y difunde a los tejidos, pasa el filtro glomerular y pigmenta la orina de oscuro; en cambio, las heces están despigmentadas, casi blancas y de aspecto grasoso. Las causas más comunes de ictericia obstructiva son:

- Hepatocitos hinchados o desorganización de los cordones hepáticos, que comprimen canalículos biliares (semejante a lo que ocurre en las hepatitis).
- Colangitis por parásitos (*Fasciola hepática*, o migraciones de ascáridos).
- Cirrosis biliar o fibrosis hepática.
- Cálculos biliares (colelitos).
- Compresión intra o extraluminal del colédoco, por neoplasias, abscesos o granulomas.

Pigmentos exógenos

Carotenoides

Son pigmentos liposolubles de origen vegetal, también llamados lipocromos, como los α y β -carotenos (precursores de la vitamina A) y las **xantofilinas** (del gr. *xantos* = amarillo), se encuentran en las zanahorias y el cempasúchil (*Tagetes erecta*). Suelen emplearse como aditivos en los alimentos para aves o para el ganado. Se depositan, principalmente en las células epiteliales, el tejido adiposo, las glándulas adrenales, el cuerpo lúteo, el epitelio testicular y la yema del huevo. No causan ningún trastorno al animal, son usados con fines de mercadotecnia, ya que le dan un color amarillo-anaranjado a la piel del pollo y la yema de huevo. En condiciones patológicas se encuentran en los **xantomas**, que son depósitos de colesterol y grasas en los tejidos y que dan lugar a procesos inflamatorios crónicos.

Tatuajes

Comprenden una variedad de pigmentos como la tinta china, rosa de la India, café Bismark y el cúrcuma, que después de ser inyectados, son fagocitados por los macrófagos de la dermis que, a diferencia de lo que ocurre con lo de otros sitios del cuerpo, no migran, sino que permanecen en el mismo lugar, es por ello que los tatuajes perduran por muchos años. Sin embargo, la aplicación del tatuaje induce reacción inflamatoria local.

Neumoconiosis

La neumoconiosis es un término que se ha aplicado a las enfermedades pulmonares provocadas por la inhalación de diversos tipos de minerales y partículas que, cuando son menores a 10 μm , llegan hasta los pulmones, en donde no pueden ser digeridas ni disueltas. Aquellas partículas menores a 5 μm , pueden llegar hasta los alvéolos o depositarse en el intersticio del parénquima pulmonar, en donde son fagocitadas por macrófagos alveolares, sin embargo, además de no poder ser degradadas, tampoco logran ser eliminadas del organismo, acumulándose en el pulmón o en los linfonódulos regionales en forma permanente, es por ésto que las neumoconiosis se consideran padecimientos crónicos, irreversibles. El grado de daño que las partículas inhaladas puedan causar en el aparato respiratorio, depende de varios factores:

- 1) La cantidad de partículas inhaladas y retenidas en el pulmón
- 2) Su solubilidad y características fisicoquímicas
- 3) Su tamaño y forma
- 4) El tiempo de exposición a dichas partículas

Las neumoconiosis más comunes son provocadas por:

Carbón (antracosis)

Proviene de la inhalación de productos de la combustión de hidrocarburos o madera, así como del hollín de las chimeneas, el humo del tabaco, etc. Al parecer, su presencia en el aparato respiratorio es inocua y no causa daño por sí misma. Confiere a los tejidos un color gris oscuro a negro; macroscópicamente, se observa como múltiples puntos coalescentes ya sea en la superficie de los pulmones, como en los linfonódulos mediastínicos y peribronquiales. Microscópicamente, el carbón puede estar dentro de los macrófagos alveolares, o bien en el intersticio del parénquima, principalmente alrededor de los bronquiolos y vasos sanguíneos. No debe ser confundido con hemosiderina o con melanina, las principales diferencias entre ellos se presentan en el *cuadro 3.3*.

Sílice (silicosis)

Se produce por inhalación crónica de dióxido de sílice. Quienes están más expuestos son los mineros, los pulidores de mármol y quienes trabajan con granito y cuarzo, por lo que se considera un padecimiento de tipo ocupacio-

Cuadro 3.3 Principales diferencias entre algunos de los pigmentos.

	Hemosiderina	Melanina	Carbón
Color	<i>Café-dorado</i>	<i>Café oscuro</i>	<i>Negro</i>
Positividad por histoquímica	Azul de Perls	Fontana Masson	No hay tinción específica
Positividad por inmunohistoquímica	—	DOPA, HMB45	—
Células que lo contienen	Macrófagos del bazo, o en zonas de hemorragia y/o congestión	Melanocitos y macrófagos.	Macrófagos alveolares, linfonodos del aparato respiratorio y tejido intersticial.
Con agua oxigenada	No se despinta	Se despinta	No se despinta

nal. En animales se ha visto en criaderos de chinchillas y minkes, a quienes se les “baña” en finas partículas de sílice, para que su pelo adquiriera más brillo. Las partículas de sílice no pigmentan el tejido pulmonar, pero una vez fagocitadas por los macrófagos del pulmón, reaccionan con las membranas de los lisosomas, lo que hace que éstas se rompan y sus enzimas sean liberadas, matando a los macrófagos y dejando escapar las partículas de sílice; ésto perpetua la reacción inflamatoria e induce la proliferación de colágeno alrededor de los macrófagos que han fagocitado el sílice. Éste colágeno se deposita en forma de nódulos que coalescen, dando al pulmón un aspecto multinodular de consistencia firme, lo que origina un cuadro de **fibrosis pulmonar**. Microscópicamente, el sílice se observa como cristales intra o extracelulares, que refringen con la luz polarizada, rodeados por tejido conectivo fibroso (colágena).

Asbesto (asbestosis)

Se presenta en sujetos expuestos a partículas de fibras de asbesto (amianto), aislantes o micas, las cuales, una vez fagocitadas por los macrófagos, no pueden ser digeridas, ni disueltas, por lo que, en un intento para aislarlas del citoplasma y neutralizarlas de alguna manera, son recubiertas por mucopolisacáridos y posteriormente se les incorporan miscelas de hierro proveniente de la hemosiderina, convirtiendo estas partículas en **cuerpos ferruginosos** (*fig. 3.16*).

Hierro (siderosis)

Proviene por la inhalación de polvos de hierro, ya sea en minas, fundidoras, u otras industrias metalúrgicas. Parece que no induce reacción inflamatoria, pero suele acompañar a la silicosis. Microscópicamente se observan cristales refringentes, que se ven anaranjados con la luz polarizada, y con la tinción de azul de Prusia, se observan color azul.

Inclusiones

Son estructuras que pueden observarse en el citoplasma o el núcleo de las células, pueden tener diversos orígenes: cúmulos de proteínas, restos de membranas o de otras células, partículas de metales pesados, parásitos intracelulares o bien partículas virales. Estas inclusiones son de gran valor diagnóstico para el patólogo.

Cuerpos de inclusión de origen viral

Son restos de proteínas de virus, que se pueden identificar en el microscopio de luz durante el examen cito e histopatológico. Desafortunadamente no todos los virus dan lugar a cuerpos de inclusión y cuando lo hacen, sólo son visibles durante ciertas fases de la infección, de modo que su ausencia no significa que no haya infección viral, pero el hecho de encontrarlos, es evidencia suficiente para confirmar la presencia de dicha infección.

Por lo general, la mayoría de las familias de virus que contienen ADN, dan origen a cuerpos de inclusión intranucleares (salvo los poxvirus) y los que tienen RNA, a cuerpos intracitoplásmicos (excepto algunos parvovirus). Pueden teñirse eosinofílicos, basofílicos o anfifílicos, y se caracterizan porque poseen un halo claro alrededor, a diferencia de los nucleolos, los cuales son mucho más pequeños y no deben ser confundidos con inclusiones intranucleares (figs. 3.17 y 3.18).

En el cuadro 3.4, se presentan las inclusiones virales más comunes en medicina veterinaria.

Otro tipo de inclusiones de origen no viral, son:

- Cuerpos de inclusión por intoxicación con **plomo**, que se observan en el núcleo de las células epiteliales de los túbulos renales y son ácido-alcohol resistentes.
- **Cuerpos elementales** intracitoplásmicos, por infección por *Chlamydia* spp.
- **Protozoarios** intracelulares de los géneros: *Toxoplasma*, *Trypanosoma*, *Eimeria*, *Isospora*, *Neospora*, *Babesia*, *Anaplasma*, *Haemobartonella*, *Leishmania*, etc.
- Bacterias intracelulares como las de los géneros *Mycobacterium* y *Brucella*.

Calcificación

Calcificación patológica

La calcificación patológica es el depósito de fosfatos y carbonatos de calcio, o cristales de **hidroxiapatita**, en tejidos donde normalmente no sucede, es decir fuera de los huesos y los dientes. Debido a que estas sales de calcio no son puras, sino que suelen contener otros iones como hierro o magnesio, algunos autores prefieren llamarla **mineralización**, por ser un término más

completo. La calcificación patológica puede ser producida por dos mecanismos, uno local (**calcificación distrófica**), y uno general o sistémico (**calcificación metastásica**).

Calcificación distrófica

El tipo más común de calcificación es la distrófica; siempre es local, ocurre en tejidos que previamente han sufrido daño o necrosis de cualquier tipo, y se presenta aún cuando los niveles plasmáticos de calcio son normales. Constituye uno de los mecanismos con los que el organismo desecha o delimita el tejido muerto, volviéndolo inerte desde un punto de vista funcional. Al parecer, los fosfatos de calcio tienen facilidad para unirse tanto a proteínas desnaturalizadas, como a fosfolípidos ácidos de las membranas celulares.

Los depósitos de calcio son relativamente permanentes y dependiendo de su localización pueden interferir en la función mecánica de algunos tejidos. Algunos ejemplos de lesiones en las que hay calcificación distrófica, son: el centro de los **granulomas tuberculosos** en mamíferos, los granulomas por *Actinomyces* spp, las áreas de infarto, válvulas cardiacas alteradas o viejas, ateromas en paredes vasculares, trombos antiguos, algunas neoplasias, así como quistes larvarios, cisticercos, restos de parásitos, etc.

Macroscópicamente: se observan partículas o gránulos blanquecinos, duros o de consistencia arenosa, que crepitan al corte.

Microscópicamente: se observa como un material granular de contorno irregular, intra o extracelular, que con hematoxilina y eosina, se tiñe basofílico (azul oscuro o morado), también se pone en evidencia, de color negro, con la tinción de von Kossa. Algunas veces se organiza en forma de láminas concéntricas, que se conocen como “**cuerpos de psammoma**”.

Calcificación metastásica

A diferencia de la distrófica, la calcificación metastásica, sucede en tejidos que no presentan daño previo, la condición es que el animal presente hipercalcemia prolongada; es decir, elevación de los niveles de calcio en la sangre, los cuales puede verse incrementados por varios factores: incremento en la ingesta y/o absorción de calcio, por un desequilibrio entre calcio y fósforo plasmáticos, por excesiva producción de parathormona que libera

Cuadro 3.4 Cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos.

Enfermedad	Virus	Se observa en
Cuerpos de Inclusión Intranucleares		
Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR) y Vulvovaginitis y balanopostitis pustular	Herpes	Epitelios respiratorio, digestivo, reproductor, adrenal, hígado y pulmón fetales.
Rinoneumonitis viral equina	Herpes	Epitelio bronquiolar. Hígado de fetos.
Rinotraqueítis infecciosa felina	Herpes	Epitelio bronquiolar. Hígado de fetos.
Laringotraqueítis aviar	Herpes	Epitelio de tráquea y bronquios
Rinitis porcina por cuerpos de inclusión	Herpes – Citomegalovirus	Epitelio nasal y renal
Aujeszky en cerdos	Herpes	Epitelio glandular de tonsilas faríngeas, neuronas, hígado de fetos abortados.
Adenovirus tipo II	Adenovirus	Bronquiolos y alvéolos de todas las especies.
Hepatitis infecciosa canina	Adenovirus	Hepatocitos
Hepatitis aviar por cuerpos de inclusión	Adenovirus	Hepatocitos de aves
Moquillo canino	Paramyxovirus	Neuronas y córnea
Cuerpos de Inclusión Intracitoplásmicos		
Rabia	Rhabdovirus – Lyssavirus	Como “ <i>cuerpos de Negri</i> ” en neuronas de Purkinje, neuronas piramidales del hipocampo y epitelio de la córnea.
Moquillo canino	Paramyxovirus	Epitelio respiratorio, urinario, biliar, de epidídimo, útero y cornea.
Parainfluenza-3	Paramyxovirus	Epitelio de bronquios y bronquiólos
Estomatitis papular bovina	Parapoxvirus	Epitelio de mucosa oral
Ectima contagioso	Parapoxvirus	Epitelio de mucosa oral
Viruela en todas las especies	Poxvirus	“Cuerpos de Bollinger” en epitelio respiratorio y epidermis

calcio de los huesos, o por estimulación de la actividad osteoclástica, entre otros (*cuadro 3.5*). Otra causa de hipercalcemia es la insuficiencia renal avanzada, en donde hay retención de fósforo, lo que conduce a un hiperparatiroidismo secundario. En la calcificación metastásica, los depósitos de calcio no se limitan a un sitio, sino que pueden estar distribuidos por todo el organismo, aunque con mayor frecuencia se observan en: riñones (nefrocalcinosis), pulmones, mucosa del estómago, córnea, válvulas cardíacas, venas pulmonares, la íntima y media de las arterias, y tendones flexores de las extremidades. Al cuadro clínico de este proceso, se le conoce en América del Sur como “enteque seco”, y se debe a la ingestión de plantas como *Solanum malacoxylon* en América del Sur, o de *Cestrum diurnum* en México.

En estadios tempranos, esta mineralización es reversible si la calcemia regresa a sus niveles normales.

Cuadro 3.5 Principales causas de hipercalcemia en animales.

Aumento en la actividad de la parathormona	<ul style="list-style-type: none">- HIPERPARATIROIDISMO- Primario (por hiperplasia o neoplasia de paratiriodes)- Secundario a insuficiencia renal (retención de fósforo).- Secreción ectópica de parathormona (carcinoma pulmonar).
Aumento en la absorción de calcio en intestino	<ul style="list-style-type: none">- HIPERVITAMINOSIS D- Plantas (<i>Solanum malacoxylon</i>, <i>Cestrum diurnum</i>)- Aumento en la ingesta de calcio
Resorción ósea	<ul style="list-style-type: none">- Neoplasias de hueso (osteosarcomas)- Neoplasias de médula ósea (mieloma)- Inmovilización por fracturas
Otros	<ul style="list-style-type: none">- Hiperadrenocorticismos- Hipertiroidismo- Síndrome paraneoplásico en leucemias y linfoma

Lesión y muerte celular

LA LESIÓN O DAÑO CELULAR se refiere a cualquier alteración bioquímica o morfológica que impida que la célula funcione normalmente. Una lesión puede ser leve, transitoria y entonces reversible, o puede ser severa, prolongada e irreversible. Cuando el daño se vuelve irreversible y pasa el **punto de “no retorno”**, la célula muere. La muerte celular, análogamente a como sucede con los humanos, puede darse por diversas situaciones: por accidente (interrupción del aporte sanguíneo), por células asesinas especializadas o por suicidio (autodestrucción).

Entre las principales causas de daño y muerte celular están :

- 1) Agentes físicos: daño mecánico, térmico y radiaciones.
- 2) Agentes químicos exógenos (toxinas, fármacos y venenos) y endógenos (peróxidos, radicales libres y metabolitos tóxicos).
- 3) Agentes biológicos (virus, bacterias, protozoarios).
- 4) Falta de nutrientes esenciales (oxígeno, agua, glucosa, vitaminas, etc.).
- 5) Reacciones inmunológicas.
- 6) Alteraciones genéticas.

Existe otro tipo de muerte celular, que no es provocada por ninguna de las causas anteriores, es una muerte fisiológica o “programada”, se conoce como **apoptosis** y depende de la activación y transcripción de “genes suicidas”; este tipo de muerte será explicado más adelante.

Daño celular por hipoxia

La **hipoxia** es la disminución del aporte de oxígeno a las células y tejidos; esta puede ser originada por:

- a) **Isquemia**, que es la disminución del aporte sanguíneo a un órgano o tejido. Son causas de isquemia los trombos, los émbolos y cualquier obstáculo en la circulación.
- b) **Disminución de la capacidad de transportar oxígeno**, como en las anemias, metahemoglobinemia e intoxicaciones por monóxido de carbono.

c) **Inactivación de enzimas oxidativas**, como en el envenenamiento por cianuro, que inactiva la citocromo-oxidasa, bloqueando la cadena respiratoria.

En condiciones normales, dentro de la célula existe una menor concentración de sodio que en el medio externo, y con el potasio sucede a la inversa: su concentración intracelular es mayor que la extracelular. El sodio entra a la célula por difusión o transporte pasivo, ya que viaja a favor del gradiente de concentración; es decir, de una zona de mayor a una de menor concentración y atrae consigo al agua; mientras que el potasio difunde al exterior, donde está en menor concentración; sin embargo, por cada tres moléculas de sodio que entran, sólo salen dos de potasio.

Con el fin de equilibrar las cargas electrostáticas dentro y fuera de la célula, existe una **bomba de sodio** que tiene la función de sacar el sodio intracelular excedente al espacio intersticial. Dado que esta bomba trabaja en contra del gradiente de concentración requiere de gasto de energía (transporte activo), la cual obtiene del adenosin-trifosfato (ATP), por lo que también se le conoce como ATP-asa del sodio. Para que la célula produzca ATP, es necesario que la glucosa intracelular sufra un proceso de **fosforilación oxidativa** en las crestas de las mitocondrias, evento que sucede durante la **respiración celular**. En estados de hipoxia no se puede oxidar la glucosa en las mitocondrias y, por lo tanto, no hay producción de ATP; sin él, la bomba de sodio deja de funcionar, el sodio continua entrando en la célula, pero no puede salir y, como ya se explicó, junto con el sodio penetra el agua (también por difusión, para tratar de igualar la concentración de sodio intra y extracelular), por lo que la célula se hincha al llenarse de agua, sufriendo un **cambio hidrópico** que, cuando es muy severo, puede ocasionar la ruptura o estallamiento de la célula.

Los cuatro sistemas básicos para la vida de la célula que resultan más vulnerables al daño por hipoxia son:

- La respiración aeróbica
- Las membranas
- La síntesis de proteínas
- El material genético

Dependiendo del tipo de célula, ésta podrá resistir más o menos tiempo una situación de hipoxia; por ejemplo, las **neuronas** que son las más sensibles a la falta de oxígeno, mueren entre 3 y 5 minutos de isquemia; las células del

miocardio pueden sobrevivir entre 30 minutos y 2 horas con un mínimo aporte de oxígeno; en el hígado son necesarias entre una y dos horas de isquemia, para que ocurra lesión irreversible de los hepatocitos; en cambio los fibroblastos y células de la epidermis pueden soportar la hipoxia por varias horas, ya que sus requerimientos de oxígeno son muy bajos.

Secuencia de la lesión por hipoxia

Al disminuir el aporte de oxígeno a la célula, se afecta la respiración aerobia y disminuye la fosforilación oxidativa en las crestas mitocondriales; con ello baja la síntesis de ATP, deja de funcionar la bomba de sodio, y como consecuencia se altera el transporte activo y la permeabilidad de la membrana celular, disminuyendo la salida de sodio y aumentando el ingreso de agua a la célula (*fig. 3.19*).

Hinchazón o tumefacción de baja amplitud: se activa el mecanismo de **glucólisis anaerobia**, para poder sintetizar ATP por una vía alterna. El subproducto es **ácido láctico**, que disminuye el pH intracelular.

Continúa el ingreso de sodio, calcio y agua a la célula, causando dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER); disminuye la síntesis de proteínas y aumenta la permeabilidad de las membranas de las mitocondrias, por lo que el agua difunde a su interior, éstas se hinchan y pierden los gránulos de su matriz. La célula se llena de agua y sufre **cambio hidrópico**; a esto también se le conoce como **oncosis** o **edema intracelular**. Por otro lado, los iones de calcio son potentes inhibidores de la fosforilación oxidativa, lo que también contribuye a disminuir la síntesis de ATP. En la membrana citoplásmica se forman pequeñas elevaciones o ampollas, se daña el citoesqueleto y hay pérdida de microvellosidades. En este punto, la lesión todavía es **reversible** si cesa la causa del daño y se restablece la oxigenación.

Hinchazón o tumefacción de alta amplitud: continúa la entrada de agua y de calcio, que se precipita en las membranas y activa la fosfolipasa intracelular, la cual degrada los fosfolípidos que forman las membranas de organelos y de la propia célula. El medio intracelular se sigue acidificando por acumulación de ácido láctico, lo que altera las membranas lisosomales, provocando que se liberen enzimas como hidrolasas, proteasas y ADN-asas que dañan estructuras intracelulares. Ocurre también desprendimiento de los ribosomas, fragmentación del

RER y vacuolización de las crestas mitocondriales. Se daña la membrana nuclear, la cromatina se condensa y el núcleo puede verse picnótico; en este punto se considera que el daño celular es **irreversible** y que la célula ha llegado al “**punto de no retorno**”, lo que significa que morirá irremediablemente (*figs. 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23*).

Muerte celular: cuando la célula muere puede sufrir desnaturalización o coagulación de sus proteínas (**necrosis coagulativa**), o si hay gran liberación de enzimas lisosomales, las proteínas pueden ser hidrolizadas o disueltas por las propias enzimas de la célula (**necrosis licuefactiva**), como si fuera un proceso de autodigestión. El calcio intracitoplásmico se precipita en las mitocondrias hinchadas, formando “**cuerpos densos**” en la matriz mitocondrial. El núcleo se fragmenta (**cariorrhexis**) y desaparece (**cariolisis**).

Lesión irreversible

La duración de la hipoxia que se requiere para inducir una lesión celular irreversible, varía dependiendo del tipo de célula y del estado nutricional del animal. ¿Cuál es el acontecimiento bioquímico crítico que determina el punto de no retorno? Hay dos fenómenos que caracterizan la irreversibilidad:

- 1) La incapacidad prolongada de las mitocondrias para producir ATP, con el consiguiente agotamiento de éste.
- 2) La lesión funcional y morfológica de las membranas celulares, lo que incluye la alteración de la permeabilidad de la membrana citoplásmica, y el daño a las membranas de los organelos y del núcleo.

Daño celular por radicales libres

Se conocen como **radicales libres** a los elementos o sustancias químicas que poseen un electrón no pareado en su orbital más externo, por lo que son muy inestables y extremadamente reactivos, ya que tienden a ceder ese electrón o bien, a aceptar electrones cuando reaccionan con otros compuestos, oxidándolos. Estas reacciones de oxidación se llevan a cabo particularmente con los lípidos de las membranas, las proteínas y los nucleótidos del ADN.

Los radicales libres pueden formarse dentro del organismo, por efecto de radiaciones ionizantes, por intoxicación con oxígeno puro, por inhalación de ozono (O₃), por lesiones químicas, así como por oxidaciones que se producen como parte del metabolismo normal de la célula. Los radicales libres juegan un papel importante en el inicio de reacciones autocatalíticas, actuan-

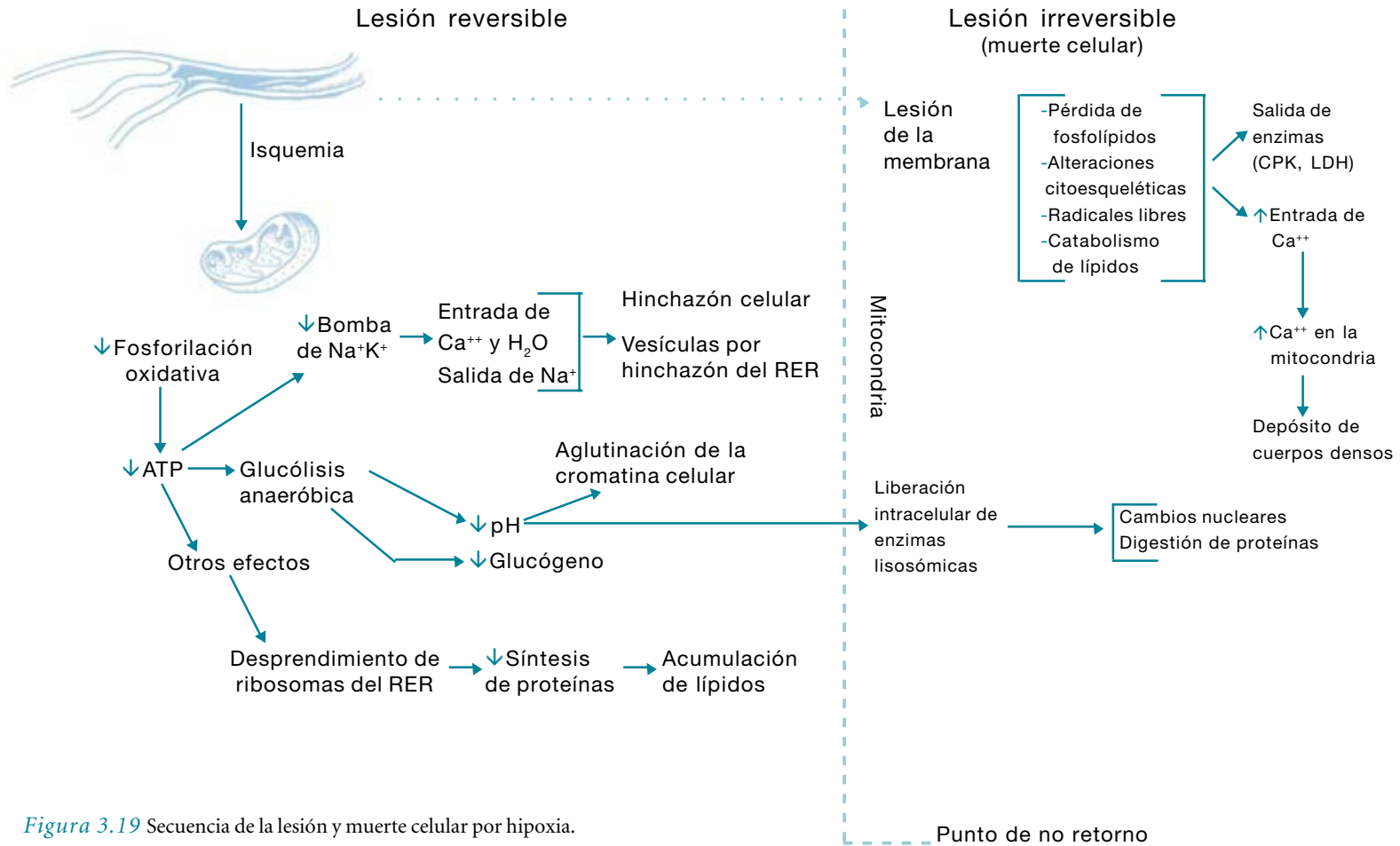


Figura 3.19 Secuencia de la lesión y muerte celular por hipoxia.

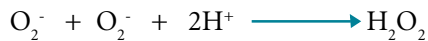
do en primera instancia, en el sitio en donde se originan, pero una vez que llevan a cabo la **peroxidación de lípidos**, los productos de esta reacción también pueden causar daño celular a distancia, propagando el daño celular. Estos agentes químicos altamente reactivos intervienen en el proceso de envejecimiento celular, en la muerte microbiana por células fagocíticas, en la destrucción de células neoplásicas por parte de los macrófagos, etc.

La mayoría de los radicales libres que inducen daño biológico son formas derivadas del oxígeno, siendo las más importantes:

- 1) el **anión superóxido** (O_2^-) que se genera en las mitocondrias y citoplasma a partir de reacciones de oxidación; es decir cuando el oxígeno acepta un electrón. Es neutralizado por la enzima **superóxido dismutasa**.



- 2) el **agua oxigenada** o **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2) se produce en los peroxisomas cuando el oxígeno acepta dos electrones; en este proceso intervienen la **superóxido dismutasa** y la **catalasa**.



- 3) el **ión hidroxilo** (OH^\cdot) es el oxidante biológico más potente que se conoce y puede reaccionar prácticamente con cualquier molécula orgánica; resulta de la hidrólisis del agua por **radiaciones ionizantes** y por interacción del agua oxigenada con metales como el hierro divalente.



- 4) el **óxido nítrico** (NO) es un radical libre soluble, secretado por las células endoteliales, macrófagos y neuronas cerebrales. Es citotóxico para ciertos microorganismos y células tumorales, es capaz de oxidar grupos sulfhidrilo de las proteínas, puede ser convertido en el anión peroxinitrito (NO_3^-); también puede reaccionar con el anión superóxido para formar dióxido de nitrógeno y un radical hidroxilo:



Todos estos compuestos son capaces de peroxidar las membranas de la célula y sus organelos, así como de inactivar ciertas enzimas y dañar el ADN, con lo que logran provocar a la célula daño irreversible y como consecuencia un excesivo ingreso de agua, sodio y calcio en su interior. La célula se hincha, rebasa el “punto de no retorno”, sufre cambios similares a los que ocurren en el daño inducido por hipoxia y posteriormente evolucionará hacia la necrosis.

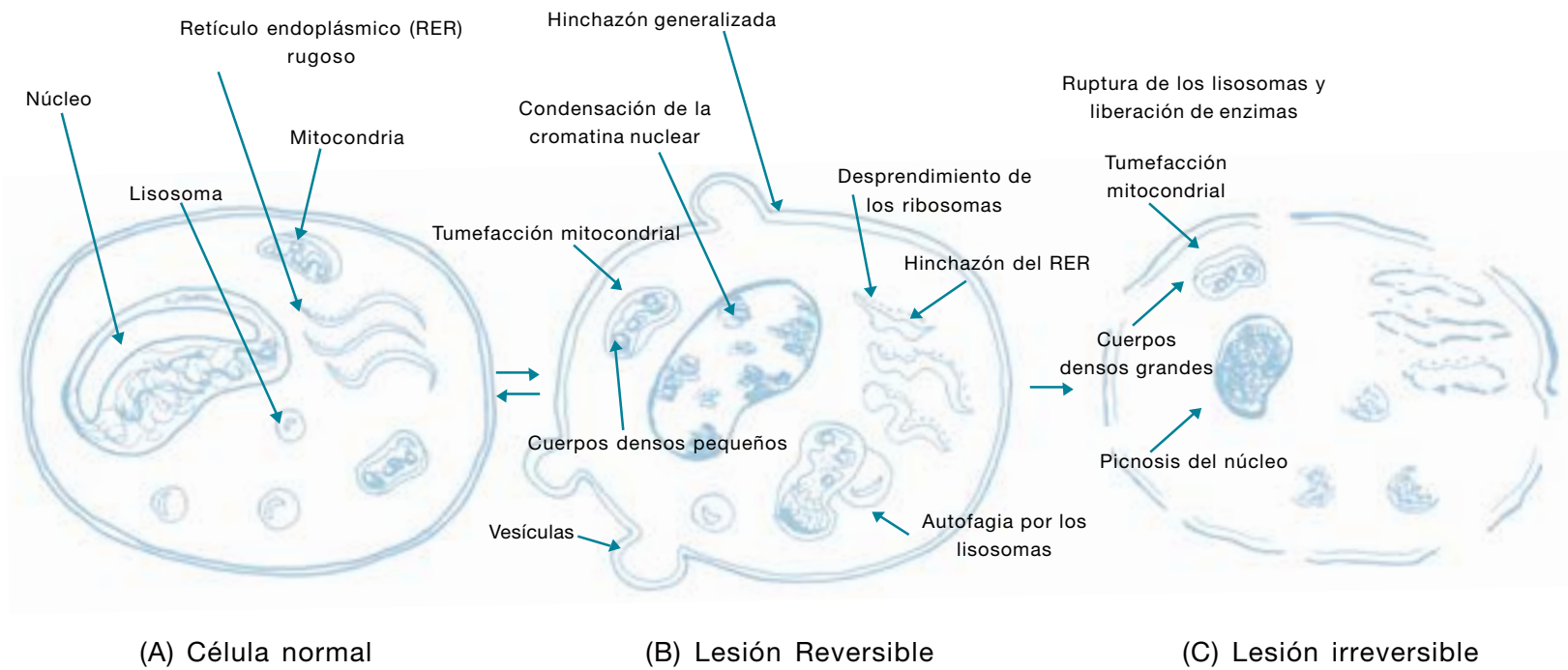


Figura 3.20 Cambios (reversibles e irreversibles) que sufre la célula durante la lesión por hipoxia.

Mecanismos de daño celular por radicales libres

Los principales mecanismos por los cuales los radicales libres dañan las células son:

- a) **Peroxidación de lípidos de las membranas celulares.** Los **fosfolípidos** de las membranas están formados por ácidos grasos insaturados; es decir que tienen dobles enlaces, con los que pueden reaccionar fácilmente los radicales de oxígeno libres, particularmente el $\text{OH}\cdot$. Al interactuar los lípidos con los radicales libres sufren **peroxidación** y sobreviene una reacción autocatalítica, de propagación en cadena, lo que produce daño de las membranas, alterando sus funciones de permeabilidad selectiva.
- b) **Oxidación de las proteínas.** Los radicales libres pueden formar enlaces cruzados con los **aminoácidos azufrados** (metionina y cistina), fragmentando las cadenas de polipéptidos de enzimas y proteínas celulares.
- c) **Lesiones del ácido desoxirribonucleico (ADN).** Son capaces de reaccionar con la timina del ADN, induciendo rupturas en la cadena, lo que puede conducir a la muerte de la célula o a su transformación maligna hacia neoplasia.

Defensas contra los radicales libres

La primera línea de defensa contra los radicales libres son las **enzimas** y la segunda son los **antioxidantes**. Entre las enzimas que transforman a los radicales libres en compuestos menos dañinos para la célula están: la **superóxido dismutasa** que convierte al anión superóxido en agua oxigenada; y a su vez, ésta es descompuesta por acción de la **catalasa** y la **glutatión peroxidasa**. Ésta última, tiene un átomo de **selenio** en su estructura, por lo que si existe una deficiencia en la ingesta de este mineral, habrá una disminución de los niveles de glutatión peroxidasa, lo que predispone al daño por radicales libres (oxidación) como ocurre en la enfermedad del músculo blanco.

La segunda línea de defensa la constituyen los **antioxidantes**, que son un grupo de compuestos exógenos y endógenos que impiden la formación de radicales libres, o bien los neutralizan, como por ejemplo: la **vitamina E** (α -tocoferol), los β -carotenos (precursores de la vitamina A), la **vitamina C** (ácido ascórbico), el glutatión, la transferrina y la ceruloplasmina.

Daño celular por agentes químicos

Los agentes químicos inducen lesión por dos mecanismos:

- 1) Uniéndose o combinándose con moléculas que forman parte de los organelos o las membranas, con lo que bloquean o disminuyen la capacidad para producir ATP, y en consecuencia se altera el transporte activo dependiente de ATPasa y la permeabilidad de la membrana celular. Este daño puede ser inducido por cloruro de mercurio, cianuro, algunos antineoplásicos y antibióticos.
- 2) Convirtiéndose en metabolitos tóxicos que pueden reaccionar formando enlaces covalentes con las proteínas y lípidos de las membranas, dañándolas en forma directa, o bien indirectamente, generando radicales libres con la consiguiente peroxidación de los lípidos de las membranas, como lo hacen el tetracloruro de carbono (CCl_4) y el paracetamol.

Daño celular por virus

Los virus citolíticos inducen lesión y muerte celular en forma directa:

- Interfieren con la síntesis de proteínas y otras macromoléculas que la célula requiere para mantenerse viva
- Inducen la síntesis de ácidos nucleicos virales y proteínas que el virus requiere para su replicación
- Provocan daño mecánico a los organelos y desorganización del citoesqueleto por acumulación de proteínas virales (cuerpos de inclusión), algunas de las cuales son citotóxicas
- Insertan proteínas virales en las membranas y el núcleo, alterando su funcionamiento

Los virus no citolíticos pueden causar la muerte de la célula en forma indirecta:

- Inducen anticuerpos dirigidos contra los antígenos virales en la superficie de las células infectadas
- Por citotoxicidad dependiente de complemento que produce complejos de ataque a la membrana (CAM)
- Por citotoxicidad mediada por células (linfocitos T sensibilizados, células *Natural Killer*, linfocinas, etc.)
- Por activación de genes que activan los mecanismos de apoptosis

Necrosis

Son los cambios morfológicos que ocurren en una célula o tejido, cuando el daño ha ido más allá del punto de no retorno, provocando la muerte celular dentro de un organismo vivo.

Características microscópicas de la necrosis

Algunos de los cambios morfológicos que experimenta el núcleo de una célula durante la necrosis, y que pueden observarse con el microscopio de luz, son los siguientes:

- a) **Picnosis:** Consiste en condensación de la cromatina, por lo que el núcleo disminuye su tamaño y se observa redondo y homogéneo, de color azul oscuro o negro (hipercromático), el nucléolo se vuelve inaparente. No siempre se observa en todas las células muertas, pero suele ser muy evidente cuando mueren las células epiteliales, mononucleares y de tejido nervioso.
- b) **Cariorrexis:** Es la fragmentación de la cromatina en finos gránulos basofílicos, como consecuencia de la ruptura de la membrana nuclear, observándose como si fuera “polvo nuclear”. Esta fragmentación puede ser precedida o no de la picnosis. Es común observarla en los neutrófilos muertos en procesos abscedativos y purulentos.
- c) **Cariolisis:** Es la disolución de la cromatina nuclear por acción de nucleasas, que escapan de los lisosomas al morir la célula. En su fase inicial, el núcleo tiene un aspecto de “fantasma”, es decir, está poco definido y la membrana nuclear apenas se insinúa, pero cuando la cariólisis ha concluido, el núcleo desaparece por completo.

Por lo general el citoplasma de una célula muerta presenta aumento de la eosinofilia, debido en parte, a la degradación de ARN citoplásmico y a la desnaturalización de proteínas intracelulares. El citoplasma puede estar hinchado o vacuolado, hay pérdida del contorno celular y algunas células pueden estar descamadas prematuramente. En ocasiones el citoplasma de las células necróticas no parece mostrar alteraciones; sin embargo, basta con que el núcleo presente alguno de los cambios descritos anteriormente, para considerar que la célula está muerta.

Características macroscópicas del tejido necrótico

Cuando hay áreas con necrosis focal con un gran número de células muertas, se aprecia macroscópicamente. El tejido muerto tiene un aspecto más **pálido** que el sano; sin embargo, el área afectada también puede verse de color rojo oscuro por la gran cantidad de sangre hemolizada presente. El tejido muerto es más **friable** o presenta reblandecimiento, también llamado **malacia** cuando ocurre en el sistema nervioso, esto se debe a la digestión enzimática del citoesqueleto y las membranas. Despide un **olor putrefacto** cuando ha sido colonizado por bacterias saprófitas que fermentan compuestos orgánicos, y por la producción de ácido sulfhídrico, amoníaco, indol y mercaptanos, lo que también ocurre en casos de autólisis, gangrena, o ambos.

Formas de necrosis

❑ *Necrosis coagulativa*

Ocurre por desnaturalización de las proteínas intracitoplásmicas; es decir, cuando éstas se coagulan y resisten la hidrólisis o **digestión enzimática**. Se observa principalmente cuando hay muerte celular por isquemia, por ejemplo en infartos, hemorragias, quemaduras por calor, electricidad o radiaciones, y en la degeneración muscular de Zenker por deficiencia de vitamina E, selenio, o ambos.

- **Macroscópicamente:** el tejido se aprecia gris o blanquecino, firme o levemente deprimido.
- **Microscópicamente:** se distingue el contorno de las células, se conserva la arquitectura tisular, por lo que se reconoce el órgano, pero se pierde el detalle celular; los núcleos presentan cambios (picnosis, cariorexosis o cariólisis), y el citoplasma es intensamente eosinofílico.

❑ *Necrosis licuefactiva*

Tiene lugar en tejidos con un alto contenido de lípidos como es el caso del sistema nervioso central; también se presenta en zonas de infección por bacterias piógenas, y cuando el medio es ácido, como sucede durante la liberación de enzimas líticas por parte de los neutrófilos, por lo que también puede presentarse posterior a la necrosis coagulativa. Estas enzimas, principalmente las hidrolasas, digieren el tejido necrótico produciendo un re-

blandecimiento del mismo y su licuefacción. Ejemplos de este tipo de necrosis son la encefalomalacia, el exudado purulento, los abscesos y las cavernas pulmonares por tuberculosis.

- **Macroscópicamente:** se aprecian lesiones cavitadas, con un material amarillo blanquecino, de consistencia semilíquida.
- **Microscópicamente:** se pierde la arquitectura del tejido, no se identifica el órgano ni las células. En el caso de los **abscesos** hay numerosos neutrófilos, muchos de ellos necróticos (**piocitos**), así como *detritus* celulares; en ocasiones se observan espacios vacíos.

❑ *Necrosis caseosa*

Resulta de una combinación de proteínas y lípidos coagulados, se asocia a infecciones por determinados agentes como bacterias de los géneros *Mycobacterium*, *Corynebacterium*, la linfadenitis caseosa. O por hongos de los géneros *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, etc. También se observa en muchas de las infecciones bacterianas que se presentan en reptiles y aves.

- **Macroscópicamente:** la lesión es blanco-amarillenta, semiblanda, con un exudado grumoso con aspecto de queso cottage, de ahí su nombre. Puede estar encapsulada o bien circunscrita formando un granuloma, y en algunas especies puede presentar calcificación y crepitar al corte.
- **Microscópicamente:** se pierde la arquitectura del órgano y el detalle celular, sólo se aprecia un material granular rodeado por neutrófilos y células inflamatorias mononucleares, entre las que predominan los macrófagos y las **células epitelioides** (macrófagos activados), que en ocasiones fusionan sus citoplasmas dando lugar a **células gigantes**. Puede mostrar calcificación distrófica.

❑ *Necrosis de la grasa (esteatonecrosis)*

Es poco frecuente, se presenta en los depósitos naturales de tejido adiposo, como el subcutáneo, el mesenterio, el surco coronario y alrededor de riñones; ocurre por diversas causas:

- A consecuencia de **traumatismos** o presiones en tórax o abdomen, las grasas neutras que están en el interior de los adipocitos, se fragmentan, dando

lugar a glicerina y ácidos grasos, los cuales, además de tener acción irritante, pueden combinarse con iones de calcio y sodio, formando jabón.

- Por trauma, isquemia, inflamación o neoplasias en **páncreas**, este órgano libera a la cavidad peritoneal, enzimas como las fosfolipasas, que atacan y digieren la grasa y otros tejidos.
- Por **deficiencias nutricionales**, cuando un animal con balance energético negativo utiliza las grasas neutras de los adipocitos para obtener energía.
- **Macroscópicamente**: se aprecian como manchas blanquecinas con aspecto de gotas de cera, sobre el mesenterio, la grasa pericárdica, o el páncreas.
- **Microscópicamente**: se observan adipocitos con un material cristalizado, opaco y homogéneo en el citoplasma.

□ *Formas de resolución (evolución) de la necrosis*

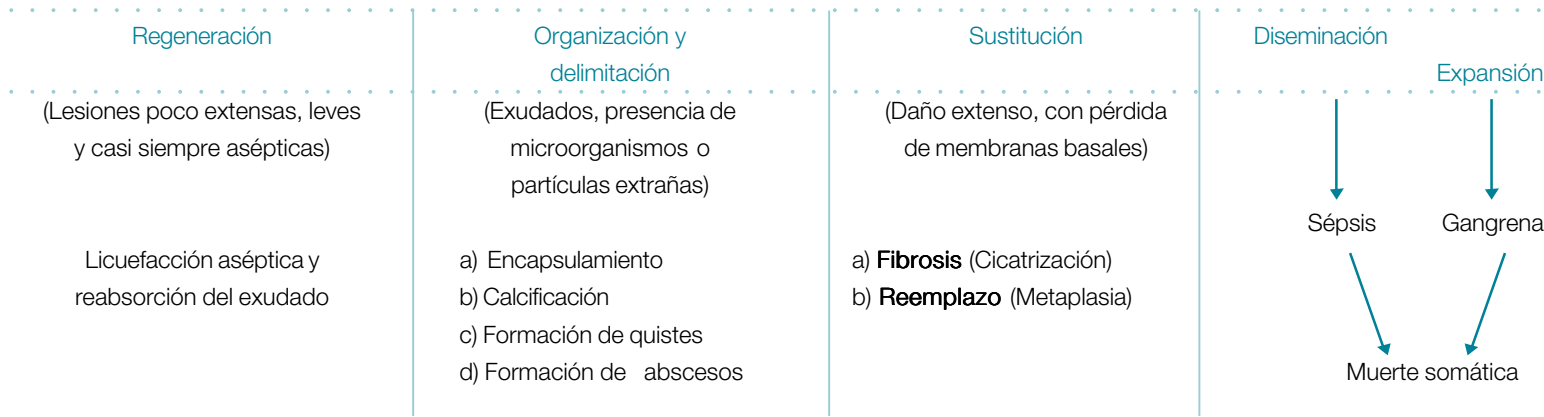
Dependiendo de su extensión, la necrosis puede o no incidir en el funcionamiento del órgano afectado; si la necrosis comprende grandes áreas, tendrá repercusiones en el resto del organismo. Si la causa que le dio origen es eliminada o retirada, se resolverá favorablemente, ya sea por restitución o **regeneración** del tejido dañado, por **organización** del exudado y delimitación de éste, o por **sustitución** con otro tipo de tejido (*Unidad 5*). Pero si la agresión o la infección continúan o se extienden, la necrosis evolucionará desfavorablemente (*cuadro 3.6*).

Diferencias entre necrosis y autolisis (cambios *postmortem*)

A diferencia de la necrosis, la **autolisis** es la degradación bioquímica y morfológica de las células o tejidos después de que el individuo ha muerto.

Macroscópicamente, cuando hay autolisis los órganos se tornan **friables**, es decir, su consistencia es blanda y se rompen fácilmente al ser manipulados; también pueden tener burbujas de gas y crepitar al corte. La superficie de los órganos y serosas presenta un color rojo oscuro, debido a la **imbibición de hemoglobina** que se libera de los eritrocitos lisados. También puede apreciarse **pseudomelanosis**, que son manchas verde a café oscuro en los órganos, debidas a la producción de sulfhemoglobina, que se forma cuando la hemoglobina se combina con el ácido sulfhídrico (H_2S) que proviene del catabolismo bacteriano de los aminoácidos azufrados. Algunas vísceras abdominales adquieren un color verdoso, lo que corresponde a **imbibición de bilis**. Los órganos con cambios autolíticos, así como aquéllos con gangrena, despiden un

Cuadro 3.6 Resolución y evolución de la necrosis.



olor putrefacto, que se debe a la producción de amoníaco, ácido sulfhídrico y mercaptano, como resultado de las reacciones de fermentación que llevan a cabo las bacterias saprófitas sobre las proteínas. Muchas veces los **cambios *postmortem*** no permiten reconocer el órgano al microscopio, las células no se observan definidas y pierden su aptitud tintorial. Los eritrocitos que están dentro de los vasos presentan hemólisis y sólo se ve su silueta; los epitelios de la vejiga urinaria, de los túbulos renales y bronquios, así como la mucosa intestinal están desprendidos o ausentes, la médula adrenal presenta licuefacción y las neuronas se retraen y pueden observarse gran cantidad de bacterias saprófitas sin respuesta inflamatoria adyacente. Pero la presencia de células inflamatorias, como son los neutrófilos, en las zonas lesionadas, es indicativa de necrosis, así como el observar tejido normal y bien conservado adyacente a la zona dañada.

Las reacciones enzimáticas que ocurren en la autólisis y putrefacción, son retardadas o inhibidas en parte, por las bajas temperaturas y se aceleran con el calor.

La **putrefacción** es una fase avanzada de autólisis, que se presenta más rápido en los órganos más vascularizados; consiste en la licuefacción y desintegración del cadáver, por intervención de bacterias como *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Licuefaciens magnus* y anaerobios del género *Clostridium*.

Gangrena

Gangrena es un término clínico con el que antiguamente se designaba a la necrosis de las extremidades, la cual se apreciaba como una zona de tejido muerto (necrótico), de aspecto rojo o azul oscuro, y aumentado de volumen ya sea por hiperemia, congestión o hemorragia; generalmente de olor putrefacto, y bien delimitado del tejido sano adyacente. La mayoría de las veces es consecuencia de una necrosis, a la que se añade una infección secundaria o proliferación de microorganismos saprófitos, lo que conduce a un estado de putrefacción en el que las proteínas de los tejidos se transforman en una masa semilíquida y maloliente por acción de la actividad enzimática.

Se conocen tres tipos de gangrena: seca, húmeda y gaseosa.

Gangrena seca, es semejante a la necrosis coagulativa, ya que se produce cuando disminuye el aporte sanguíneo a los tejidos, es decir por isquemia. La parte del cuerpo afectada se contrae, se torna fría y descolorida.

Puede ocurrir súbita o progresivamente, puede ser aséptica o contaminarse posteriormente con bacterias saprófitas. Algunos ejemplos en medicina veterinaria son: obstrucción en la circulación e infartos, uso prolongado de torniquetes y ligaduras, vasoconstricción sostenida por el uso de anestésicos locales (lidocaína) o adrenalina, en casos de intoxicación por ergotamina (sustancia vasoconstrictora que se encuentra en hongos del género *Claviceps*). Un ejemplo fisiológico de gangrena seca es la que normalmente ocurre en el cordón umbilical.

Gangrena húmeda, sucede cuando un tejido necrosado es colonizado por bacterias saprófitas (*Clostridium* spp) o patógenas. Es un proceso semejante a la necrosis licuefactiva, ya que hay liberación de enzimas líticas, tanto por parte de las bacterias como por las células inflamatorias. Las bacterias o sus toxinas pueden diseminarse por vía circulatoria o extenderse a los tejidos vecinos, dando lugar a septicemia, de manera que para preservar la vida del paciente, es necesario amputar el órgano afectado. Ejemplos de este tipo de gangrena son las heridas contaminadas, mastitis, descole, torsión o intususcepción intestinal.

Gangrena gaseosa, es causada por bacterias anaerobias, como las del género *Clostridium*, que pueden crecer tanto en tejido vivo como muerto y se caracterizan por producir ácido acético y butírico, así como gases (CH_4 , CO_2 , NH_3 y H_2S), que se almacenan en forma de burbujas en el tejido afectado, y son las responsables del edema maligno y la pierna negra (*Cl. chauvoei*).

Apoptosis

En 1972, científicos de la Universidad de Edimburgo describieron un proceso de muerte celular hasta entonces desconocido, al que llamaron “*apoptosis*”, una palabra griega con la que en la antigüedad clásica se designaba a la caída otoñal de las hojas. La apoptosis se ha tratado de definir como el “**proceso fisiológico de muerte celular**”, como “**muerte celular programada**” o como “**suicidio celular**”; a diferencia de la necrosis, que ocurre como consecuencia de una agresión o de un accidente.

En la actualidad, se sabe que la salud de los organismos pluricelulares depende no sólo de su capacidad para producir nuevas células, sino también de que sus células puedan autodestruirse cuando ya no sirven o cuando sufren una alteración. La apoptosis es importante en la regulación de la densi-

dad de población celular normal; por lo que si se inhibe la apoptosis en células que deberían morir, puede dar lugar a un cáncer. La muerte de las células no siempre es mala, en ocasiones es imprescindible para el organismo; por ejemplo; durante el desarrollo embrionario, cuando se eliminan estructuras que no serán útiles en la vida del sujeto o durante la formación y maduración del sistema nervioso en los mamíferos, donde sólo las neuronas más aptas, es decir, aquellas que logren establecer más prolongaciones para contactar con otras neuronas, serán las que sobrevivan; las que no, deberán suicidarse, de este modo son eliminadas más de la tercera parte de todas las neuronas que el animal tenía originalmente.

El principio evolutivo que dice: “*es mejor morir que sobrevivir en malas condiciones*”, es aplicable también a los linfocitos, que cuando sufren una lesión o una mutación (lo que sucede con frecuencia, dado que se dividen cada 8 horas aproximadamente), deben suicidarse antes que intentar repararse, y así evitar una proliferación maligna de células linfoides, como sucede en los linfomas y leucemias linfoides.

Situaciones fisiológicas y patológicas en las que interviene la apoptosis:

- Embriogénesis y metamorfosis en algunas especies: la eliminación de las membranas interdigitales en los embriones humanos, y la pérdida de la cola en el renacuajo en su proceso de transformación en rana.
- Eliminación de células no aptas: neuronas con pocas sinapsis.
- Procesos normales de renovación celular: epitelios de revestimiento (piel, intestino, útero), células sanguíneas (eritroblastos, granulocitos, linfocitos).
- Involución fisiológica de células por falta de estímulo hormonal: timo, bolsa de Fabricio, atresia de los folículos ováricos, destrucción de células del endometrio cuando disminuyen los niveles de progesterona e involución de la glándula mamaria después de la lactancia.
- Atrofia patológica de órganos por cese de estímulo hormonal: como la atrofia prostática por castración, o la pérdida de los linfocitos en el timo por administración de glucocorticoides.
- Muerte de células dañadas: linfocitos alterados (autorreactivos), células infectadas por virus o con mutaciones, y células cercanas a una zona de necrosis isquémica (periferia de un infarto al miocardio).

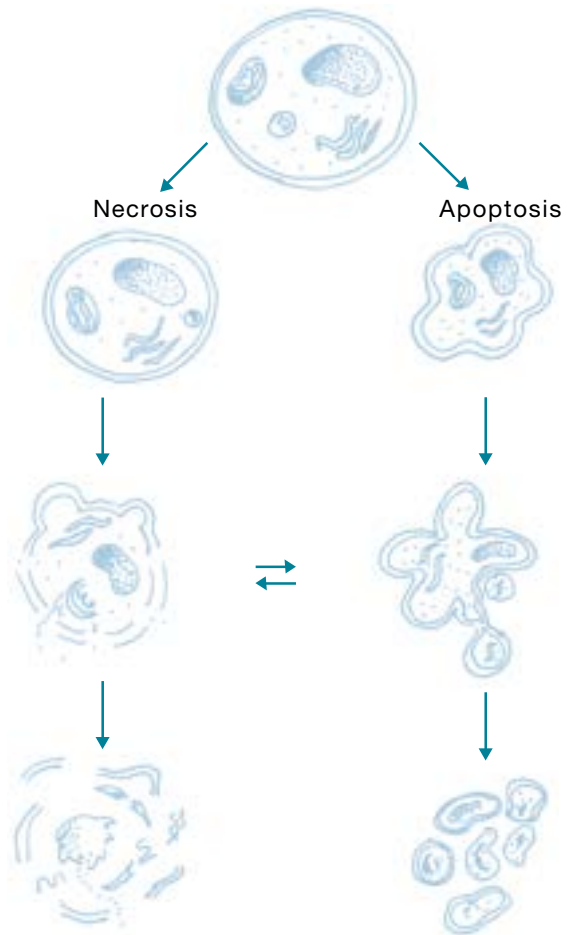


Figura 3.24 Apoptosis vs necrosis.

- Muerte celular inducida por células T citotóxicas: como en reacciones de inmunidad celular y en la enfermedad de injerto contra huésped.
- Muerte celular por diversos estímulos: hipertermia y radiaciones leves, fármacos, antineoplásicos citotóxicos, etc.

Diferencias entre necrosis y apoptosis

En la necrosis, las células afectadas se hinchan por alteración en la permeabilidad de su membrana, hay destrucción de los organelos, liberación de enzimas líticas al medio intra y extracelular, fragmentación del núcleo al azar y ruptura de la membrana citoplásmica. La apoptosis en cambio, es una muerte rápida, que se caracteriza por **contracción** de las células y condensación de la cromatina nuclear (picnosis), en la que se activan proteasas capaces de romper el citoesqueleto y causar la retracción de la célula. A medida que la célula se contrae, la membrana citoplásmica se vuelve **zeiótica**, es decir, presenta “ampollas” o protuberancias que le dan a su contorno un aspecto “arrugado”, probablemente como resultado del deslizamiento del anclaje de su citoesqueleto; los organelos disponen de menos espacio y se van empaquetando, la cromatina se organiza en grumos, disponiéndose en forma de “medias lunas” a lo largo de la membrana nuclear. El mecanismo causante de la condensación de la cromatina se asocia con una segmentación del ADN en las uniones entre los nucleosomas, para producir una serie de fragmentos de 180 a 200 pares de bases que se disgregan en cuerpos

Cuadro 3.7 Principales diferencias entre necrosis y apoptosis.

	Necrosis	Apoptosis
<i>Distribución</i>	Grupos de células	Células individuales
<i>Respuesta inflamatoria</i>	Presente	Ausente
<i>Fagocitosis</i>	Por neutrófilos y macrófagos.	Por células vecinas
<i>Morfología Celular</i>	Hinchazón o tumefacción	Contracción o retracción
<i>Organelos</i>	Se dañan y se rompen	Intactos, forman cuerpos apoptóticos
<i>Membrana celular</i>	Ruptura, pérdida de integridad	Forma pliegues y envuelve los cuerpos apoptóticos.
<i>Cromatina nuclear</i>	Se rompe al azar y se desintegra	Se condensa y las endonucleasas la fragmentan en segmentos de 180-200 pares de bases
<i>Lisosomas</i>	Se rompen, liberan enzimas	Intactos
<i>Citoplasma</i>	Se pierde, liberando su contenido al exterior.	Se conserva, forma cuerpos apoptóticos.
<i>Requiere energía (ATP)</i>	NO	SI

esféricos. La fragmentación del ADN es llevada a cabo por una endonucleasa dependiente de calcio intracitoplásmico; esto contrasta con el patrón de ruptura al azar del ADN que se observa en la necrosis.

Cuando la célula y sus organelos se han fragmentado, sus restos son envueltos con partes de lo que fue la membrana citoplásmica, dando lugar a la formación de los **cuerpos apoptóticos** (*fig. 3.24*). Estos cuerpos son fagocitados tanto por macrófagos como por las células vecinas. Dado que las células que mueren por apoptosis no liberan su contenido al exterior, no hay reacción inflamatoria. En el *cuadro 3.7* se muestran las principales diferencias entre necrosis y apoptosis.

Mecanismos de activación de la apoptosis

La apoptosis puede iniciarse en forma **intrínseca**, cuando está **programada genéticamente**, como en los neutrófilos, que cuando salen de la médula ósea, están programados para morir en 24 horas. O en forma **extrínseca**, inducida por estímulos externos (virus, radiaciones e hipertermia leves, ciertos fármacos, etc.).

La mayoría de las células contiene la información genética para fabricar moléculas con las que son capaces de autodestruirse; mientras la célula es útil para el cuerpo, dicha información se mantiene en forma latente, y a veces inactivada por otras proteínas llamadas anti-apoptósicas, que también son sintetizadas por la misma célula como respuesta a señales dadas por hormonas y factores de crecimiento. Si la célula es infectada, si sufre una mutación, se torna “maligna” o amenaza la salud del organismo, se activan sus genes que sintetizan proteínas letales o pro-apoptósicas. Estas “armas suicidas” que poseen las células, son principalmente enzimas que degradan proteínas; entre ellas hay **proteasas** de diferentes tipos:

- **Caspasas (cisteinil-proteinasas específicas de aspartato)**, que están presentes en el citoplasma de las células, en forma de proenzimas inactivas.
- **Proteasas ICE (enzimas convertidoras de interleucinas)**.
- **Endonucleasas**, que fragmentan el ADN en secuencias de 180 a 200 pares de bases.

Se piensa que la apoptosis está genéticamente programada; sin embargo, en condiciones experimentales se ha visto que células a las que

se les ha extirpado el núcleo también son capaces de morir por apoptosis, lo que sugiere que la transcripción de ciertos genes y la síntesis de nuevas proteínas no son imprescindibles para inducir la apoptosis.

La apoptosis también puede activarse si la célula deja de recibir señales de supervivencia proporcionadas por factores de crecimiento y por hormonas; o bien cuando recibe mensajes externos o internos que anulan las señales anteriores y le indican que es “tiempo de morir”.

La apoptosis puede ser inducida por procesos tanto fisiológicos como patológicos, pero siempre requiere gasto de energía, ya que involucra la activación de una familia de proteasas conocidas como **caspasas**. Éstas se activan por fragmentación proteolítica, ya sea inducida por otras caspasas, o por estímulos extracelulares, lo cual resulta en la activación de la cascada de las caspasas.

Las “señales de muerte” son traducidas por proteínas que transmiten dichas señales hacia las **caspasas iniciadoras**, lo que conduce a la célula hacia la apoptosis. Las caspasas **ejecutoras** activan los cambios morfológicos típicos de la apoptosis. Una de las más importantes ejecutoras es la **caspasa-3**, producto final de varias de las vías que intervienen en la destrucción celular. Hay otras caspasas ejecutoras como la caspasa-8, la 9 y la 10, que pueden activar a la caspasa-3. A su vez, la caspasa-9 puede ser activada por el factor **Apaf-1**. La **caspasa-10** se activa por la **granzima-B**, la cual es insertada en la membrana de las células blanco por linfocitos T citotóxicos (fig. 3.25).

Las caspasas actúan sobre una gran variedad de sustratos, que incluyen proteínas reguladoras y estructurales, tales como las proteínas del citoesqueleto y del núcleo, lo cual contribuye a los cambios morfológicos característicos de la apoptosis. Las caspasas también son responsables de la activación de endonucleasas que fragmentan los internucleosomas del ADN.

En el citoplasma existen desoxirribonucleasas (CAD), que normalmente están unidas a su inhibidor (ICAD); cuando se activa la caspasa-3, fragmenta el complejo CAD-ICAD, dejando libre a la CAD para que pueda actuar sobre al ADN.

Las señales que inducen la apoptosis se denominan positivas, y aquellas que la inhiben, negativas. Entre las señales positivas están la interacción de ligandos con sus receptores, como aquéllos para el **factor de necrosis tumoral (TNF-R)** y para Fas (Fas-L). Las señales negativas, provienen de la interacción de **receptores** con hormonas, factores de crecimiento y otras citocinas que suprimen la apoptosis. Si éstos faltan, se activará la apoptosis.

Apoptosis mediada por receptores

Se han identificado dos importantes vías de apoptosis mediadas por receptores de membrana. Son los receptores de FAS, una proteína transmembrana (miembro del *TNF*) y el receptor para *TNF* (*TNF-R*). El ligando de Fas (Fas-L) también induce apoptosis cuando se une a Fas sobre la célula blanco. Este mecanismo está involucrado en la destrucción de linfocitos autorreactivos y en las células que mueren por acción de linfocitos T citotóxicos.

La unión de Fas-L con Fas, produce el ensamble de una proteína adaptadora (*FADD*), que se asocia con la procaspasa-8 para formar el “complejo inductor de señales de muerte (*DISC*)”. Este complejo también puede formarse por otra vía, como resultado de la unión de *TNF* a su receptor *TNF-RI*, lo cual provoca el ensamble de proteínas adaptadoras (*TRADD* y *FADD*); en ambos casos, la formación del complejo *DISC* produce la activación de la caspasa-8, y la consiguiente iniciación de la cascada de las caspasas, que desencadenará la apoptosis.

Papel de la mitocondria en la apoptosis

Las mitocondrias juegan un papel importante en la apoptosis, en donde tiene una función activa, ya que al parecer, algunos pasos de la apoptosis requieren de ATP. Ciertos estímulos pro-apoptóticos (como las radiaciones), pueden aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial, permitiendo la liberación del **citocromo C** hacia el citoplasma; una vez ahí este citocromo se une con el **Apaf-1** para activar a la caspasa-9. Además las mitocondrias también pueden liberar un factor inductor de apoptosis (*AIF*), que a su vez activa a las caspasas.

Reguladores de apoptosis

Ciertos genes involucrados en el crecimiento de tumores (**oncogenes y genes supresores**), son reguladores en la inducción de la apoptosis; uno de los más importantes es el oncogén *Bcl-2* que inhibe la apoptosis inducida por hormonas y citocinas, prolongando la supervivencia celular; también impide que el **citocromo C** salga de la mitocondria y se una al **Apaf-1** (promotor de apoptosis), evitando de esta manera que interactúe con la caspasa-9 y la active.

El oncogén *c-myc* en presencia de *Bcl-2* estimula la apoptosis, pero también puede estimular el crecimiento celular. El **p53** normalmente esti-

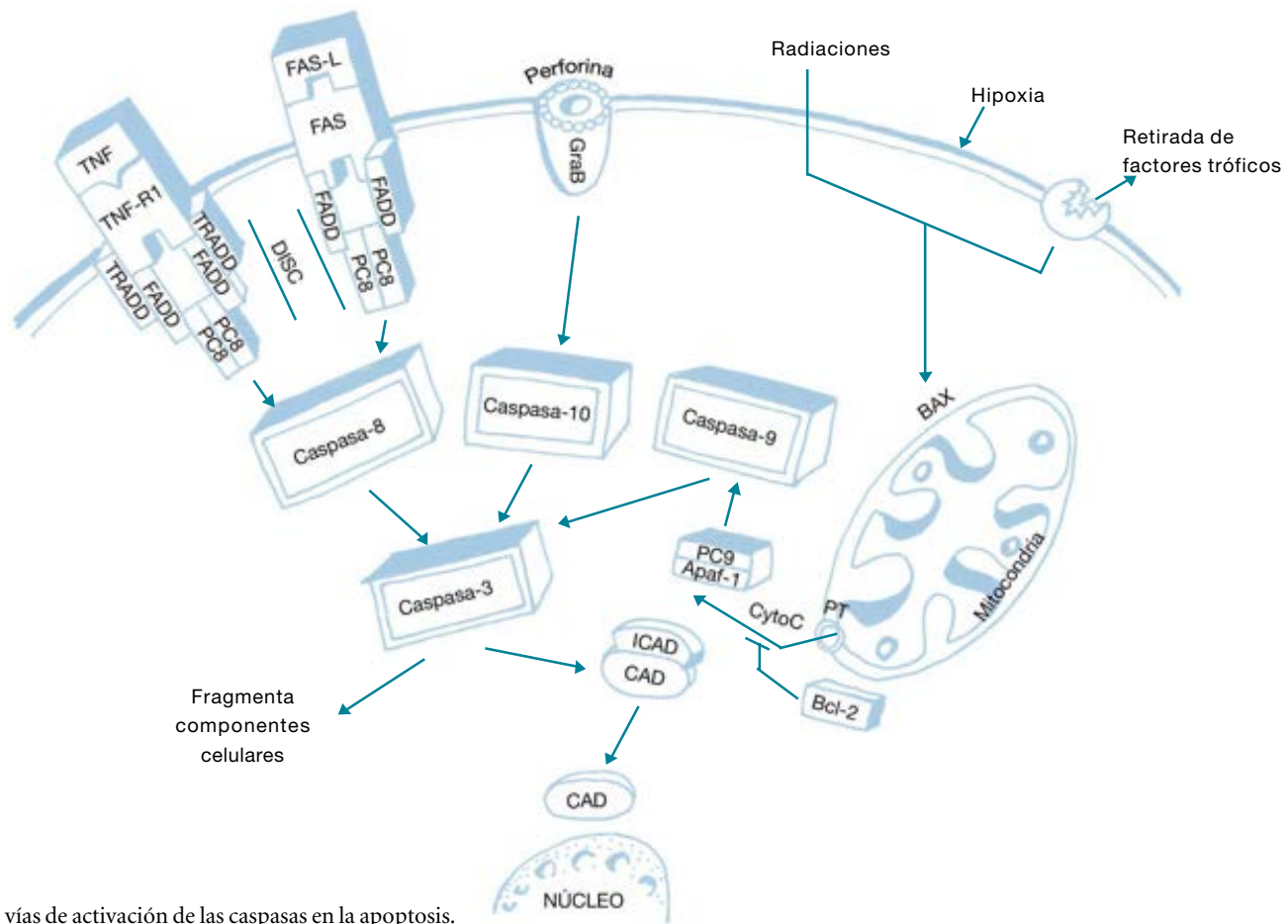


Figura 3.25 Principales vías de activación de las caspasas en la apoptosis.

mula la apoptosis cuando ha habido lesión del ADN por radiaciones, y si está ausente, favorece la supervivencia de la célula.

Existen ciertos virus que pueden codificar tanto para proteínas inhibitoras de la apoptosis, como para promotoras. Sin embargo, en muchos otros casos, no es necesaria la expresión de nuevos genes para inducir la apoptosis; e inclusive la inhibición de la expresión de algunos genes puede también desencadenar la apoptosis.

Muerte somática

La muerte no es simplemente la ausencia de la vida, es el cese **irreversible** de las funciones vitales, que en los animales vertebrados sucede cuando la tríada orgánica, es decir los sistemas nervioso central, cardiovascular y respiratorio, han dejado de funcionar, y el individuo ha perdido la capacidad de relacionarse con su entorno. Dado que la muerte es un **proceso** y no un suceso; no es fácil determinar en qué momento preciso ocurre, ya que no todo el cuerpo o el **soma**, se muere al mismo tiempo, sino de forma paulatina. Transcurren aproximadamente 12 horas entre el cese de las funciones vitales y la muerte de los diversos órganos y tejidos, esto depende de la vulnerabilidad que cada órgano tenga a la deficiencia de oxígeno. Desde el punto de vista clínico, se debe distinguir entre el coma, el estado vegetativo y la muerte somática. El **coma** se refiere a una situación **transitoria**, de ojos cerrados o pupilas fijas y asimétricas, pérdida de los ciclos de sueño-vigilia y ausencia de respuestas conscientes ante los estímulos, como si fuera un estado de sueño profundo; hay pérdida de la motricidad y en algunos casos pueden estar ausentes los reflejos, pero hay actividad eléctrica encefálica. El coma puede evolucionar hacia la recuperación, hacia un estado vegetativo persistente o hacia la muerte.

El **estado vegetativo** se presenta cuando sucede **muerte cerebral** por daño severo (por hipoxia, trauma, hemorragia o intoxicación) en la corteza cerebral y/o el tálamo; también se le conoce como **muerte neocortical** o “**descerebración**”, puede ser **transitorio** o **persistente**; el sujeto pierde la conciencia de sí mismo y de su entorno, no puede “darse cuenta”, ni tener actividades mentales, ni voluntarias, pero conserva las funciones “vegetativas” o involuntarias como la respiración espontánea, el latido cardiaco, la peristalsis intestinal e incluso reflejos osteotendinosos, los cuales dependen del tallo cerebral. Se desconoce si puede experimentar dolor o sensaciones placenteras. En este caso, el cerebro está muerto, y por ende el sujeto como tal, pues

ha dejado de ser quién es y ha perdido toda posibilidad de comunicación con su ambiente. Tiene vida orgánica, sí, pero similar a la de un vegetal.

Cuando el tallo cerebral también deja de funcionar **irreversiblemente**, entonces se dice que hay **muerte encefálica**, no podrá mantenerse la respiración espontánea (ya que el centro respiratorio está en el tallo), y si el sujeto no es conectado a un ventilador, en pocos minutos sobrevendrá un paro cardiorrespiratorio y con ello la **muerte somática**. Por lo tanto, la muerte del tallo cerebral y del cerebro, es igual a la **muerte legal o clínica**, a pesar de que el corazón siga latiendo y el organismo pueda seguir oxigenándose con la ayuda de un ventilador mecánico.

Antes de iniciar una necropsia o incinerar el cadáver de un animal, es importante determinar con seguridad cuándo está muerto verdaderamente y no sólo aparentemente.

Criterios para verificar la muerte encefálica (Escuela de Medicina, Universidad de Harvard)

1. Ausencia absoluta de respuesta a estímulos dolorosos, aún cuando se instile agua helada en los conductos auditivos.
2. Ausencia de movimientos respiratorios.
3. Pupilas dilatadas, arrefléxicas a la luz.
4. Electroencefalograma isoelectrico (plano) durante 20 minutos.
5. Comprobar que no existe circulación sanguínea en el cerebro, mediante angiografía con un medio de contraste.
6. Puede haber reflejos medulares, pero los reflejos corneal y faríngeo están ausentes.

Todo lo anterior, debe ser en ausencia de anestesia profunda, paralizantes, narcóticos, depresores del Sistema Nervioso Central o hipotermia extrema, para evitar un falso diagnóstico de muerte.

□ *Muerte súbita (inesperada) y muerte repentina*

La muerte **súbita** es la que se manifiesta de modo brusco en un sujeto en aparente buen estado de salud, y únicamente se admiten como tales, las siguientes causas:

1. Padecimientos de origen cardiovascular: Infarto agudo del miocardio, ruptura de vasos sanguíneos (aneurismas, várices, etc.), trombosis (pulmonar, cerebral, mesentérica) e insuficiencias cardíacas.

Cuadro 3.8 Cronología de algunos cambios que se presentan en el organismo después de la muerte.

Menos de 3 horas	Entre 3 y 8 horas	Entre 8 y 36 horas	Más de 36 horas
Tibio y flácido	Tibio y rígido	Frío y rígido	Frío y flácido
Presentan lividices	Las serosas se pigmentan de rojo por imbibición de hemoglobina Opacidad corneal		

2. Peritonitis por ruptura gástrica, intestinal y/o uterina.
3. Ciertas infecciones fulminantes o sobreagudas (ántrax).

La muerte **repentina** es aquella que sucede en un individuo que padece una enfermedad conocida y cuyo desenlace era de esperarse (neoplasia intracraneana, *diabetes mellitus*, insuficiencia renal).

Cambios *postmortem* macroscópicos

Al cesar las funciones vitales, se desencadenan fenómenos biofísicos y bioquímicos, responsables de los signos externos de la muerte, como son el *algor mortis* (enfriamiento cadavérico), *livor mortis* (lividez o hipostasia cadavérica), *rigor mortis* (rigidez cadavérica) y la opacidad de la córnea. Estos cambios tienen importancia en los casos médico-legales y cuando es necesario estimar el tiempo que ha transcurrido después de la muerte del animal.

El **enfriamiento** del cadáver sucede porque hay un cese de las actividades metabólicas que producen calor y al suspenderse la circulación, también se suspende la transferencia de calor interno hacia la piel, y la temperatura del cuerpo desciende hasta equilibrarse con la ambiental. El tiempo de enfriamiento varía dependiendo de la especie animal, su tamaño, la presencia de lana, grasa subcutánea, la temperatura del ambiente, etc (*cuadro 3.8*).

La **rigidez cadavérica** se presenta de manera progresiva a partir de las 3 horas después de la muerte, llega a su máximo entre las 12 y 24 horas y desaparece entre las 24 y 48 horas. Sucede porque se contraen los músculos, y se agota el ATP necesario para que se separen los puentes cruzados entre actina y miosina. Empieza en el miocardio, después en el diafragma, el

cuello, la mandíbula y por último las extremidades. Su desaparición coincide con el inicio de la putrefacción, cuando las proteínas musculares se desnaturalizan y no se puede seguir manteniendo la contracción.

La **lividez** o hipostasia *postmortem*, se establece entre los 30 minutos y las dos horas después de la muerte y persiste hasta la descomposición del cuerpo. Se produce porque al detenerse la circulación, la sangre se estanca por gravedad en las zonas más bajas o con más declive, se puede observar como manchas violáceas. Posteriormente, la sangre se sale de los vasos sanguíneos y se adhiere al tejido conectivo circundante. La hemoglobina de los eritrocitos difunde a las serosas y al líquido céfalorraquídeo (imbibición), pigmentándolos de rojo.

La **opacidad corneal** comienza después de las 6 horas de la muerte y se debe a la deshidratación y a la falta de circulación sanguínea.



Figura 3.2 Cambio graso en un hígado de perro de 10 años de edad.

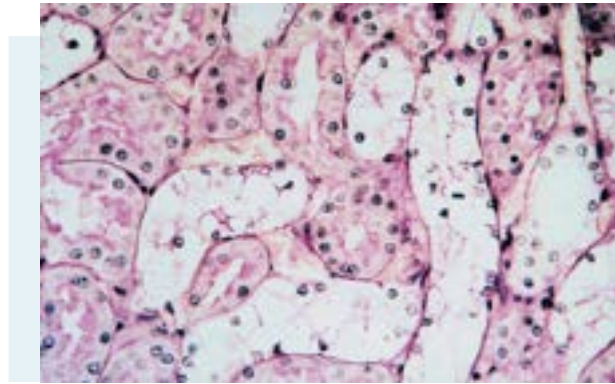


Figura 3.4 Infiltración por glucógeno. Túbulos renales de rata diabéticas. HyE.

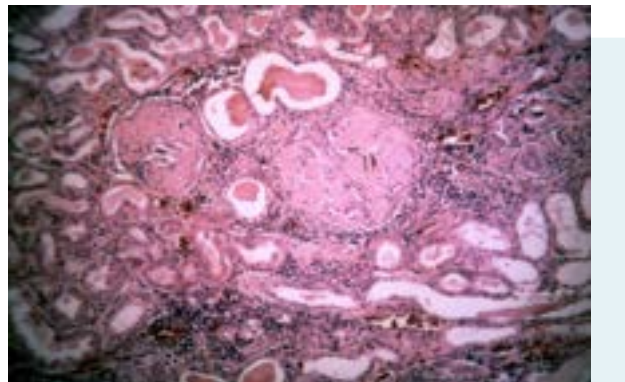


Figura 3.5 Amiloidosis renal y nefritis intersticial, en un perro adulto. Se observa el engrosamiento de los glomérulos y la degeneración hialina de los mismos. HyE.

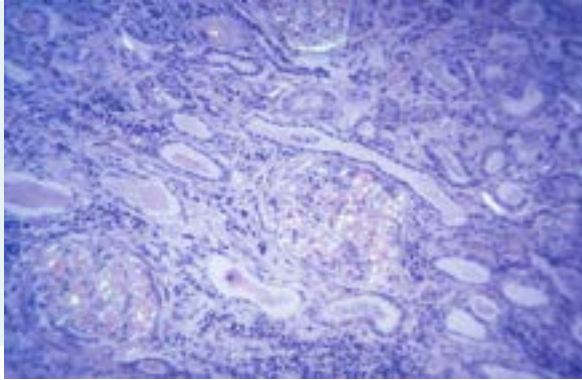


Figura 3.6 Amiloidosis renal en un perro adulto. Rojo Congo con luz polarizada.

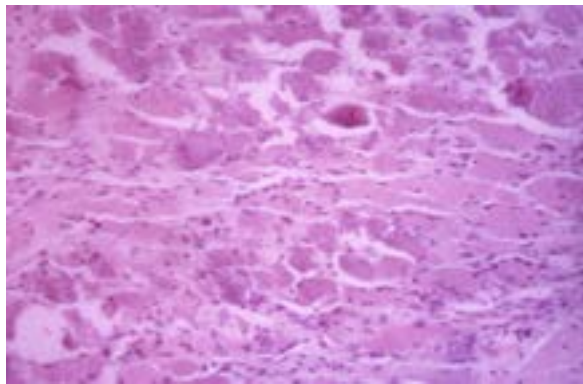


Figura 3.7 Degeneración hialina del músculo esquelético de un borrego, por deficiencia de selenio y vitamina E. HyE.

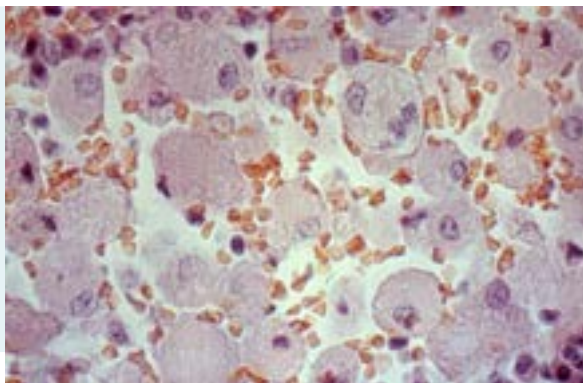


Figura 3.8 Hígado con enfermedad de Gaucher. HyE.

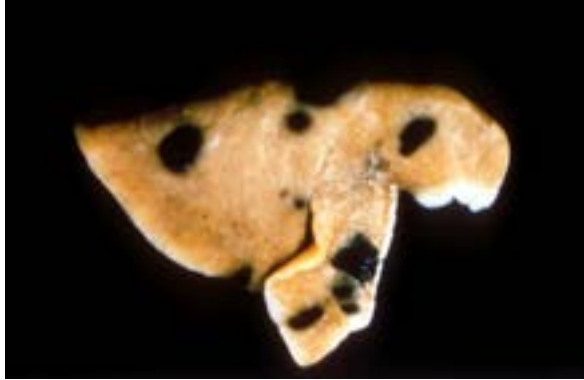


Figura 3.10 Melanosis (pulmón en “tablero de ajedrez”) en un cerdo.

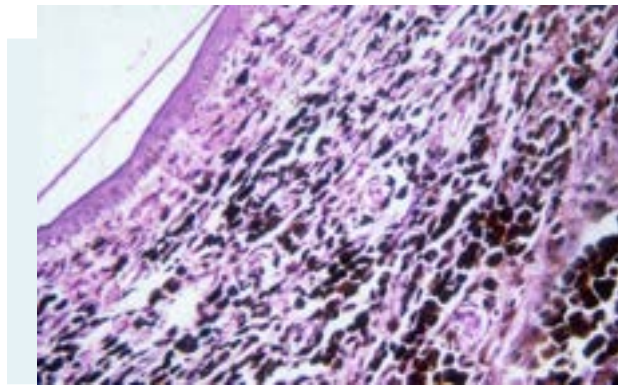


Figura 3.11 Melanoma en la piel de un perro. HyE.

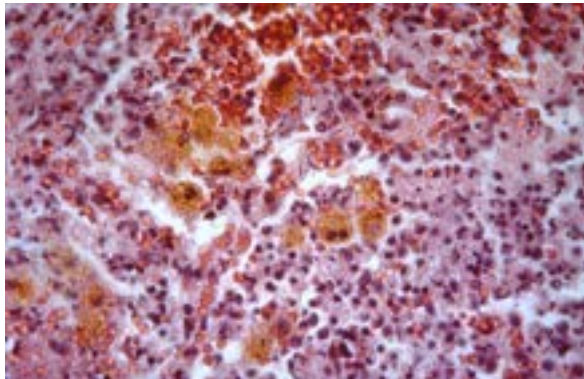


Figura 3.14 Macrófagos con hemosiderina (células de insuficiencia cardíaca), en un pulmón congestionado. HyE.



Figura 3.16 Cuerpo ferruginoso atípico, en un lavado broncoalveolar de un perro.

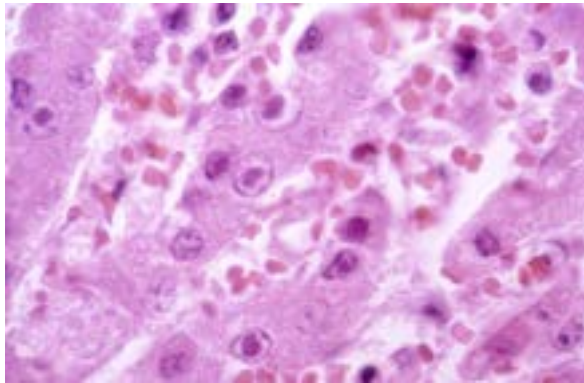


Figura 3.17 Cuerpos de inclusión intranucleares. Hepatitis infecciosa canina. HyE.

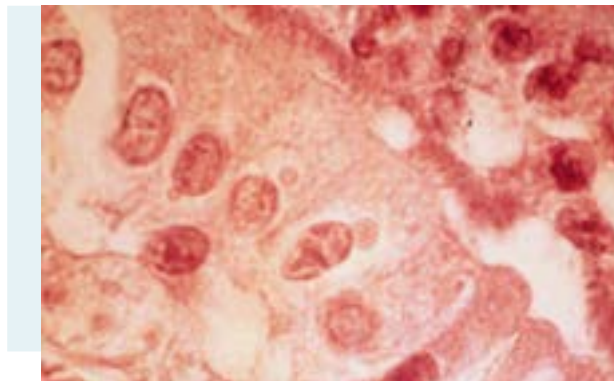


Figura 3.18 Cuerpos de inclusión intracitoplásmicos, en epitelio bronquial. Moquillo canino. HyE.



Figura 3.21 Mitocondria normal, al microscopio electrónico de transmisión.

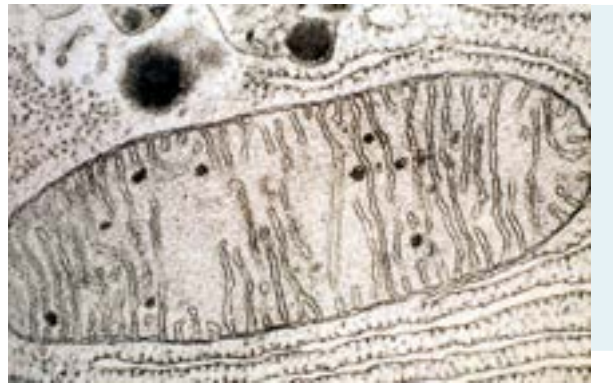


Figura 3.22 Mitocondria con hinchazón de baja amplitud o reversible; se observa la pérdida de continuidad en algunas de las crestas.



Figura 3.23 Mitocondrias con hinchazón de alta amplitud o irreversible; se observa la ruptura de la membrana mitocondrial.

Lecturas recomendadas

- Cotran RS, Kumar V y Robbins SL: **Patología Estructural y Funcional**. 5ª ed. Interamericana – McGraw-Hill, Madrid, 1995.
- Cross, CE, Van der Vliet, A, O’Neill, CA, Louie, S y Halliwell B: Oxidants, antioxidants and respiratory tract lining fluids. **Environmental Health Perspective** 102: 185-191, 1994.
- Gázquez A: **Patología Veterinaria**. Interamericana – McGraw-Hill, España, 1991.
- Granville, DJ, Carthy CM, Hunt DWC y McManus BM: Apoptosis: Molecular aspects of cell death and disease. **Laboratory Investigation** 78: 893-912, 1998.
- Jones, TC, Hunt, RD y King, NW: **Veterinary Pathology**. 6th ed., Williams & Wilkins, Pennsylvania, 1997.
- Knight, B: **Medicina Forense de Simpson**. 2ª ed., El Manual Moderno, México, 1999.
- Majno, G y Joris I: **Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology**. Blackwell Science, Massachusetts, 1996.
- Moulton, JE: **Tumors in Domestic Animals**. 3rd ed. University of California Press, Berkeley, 1990.
- Slauson, DO y Cooper, BJ: **Mechanisms of Disease. A Textbook of Comparative General Pathology**. 3rd ed., Mosby, St. Louis Missouri, 2002.

- Tomlinson, S, Heagerty, AM y Weetman, AP: **Mechanisms of Disease: An introduction to clinical science**. Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 1997.
- Transwell, AK, Fraher, LJ y Grose, EC: Circulating factors that modify lung cell DNA synthesis following exposure to inhaled oxidants. **Journal Toxicology Environmental Health**, 27: 239-254, 1989.
- Valero, G: **Diagnóstico Veterinario**. 2ª. ed. Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios, A.C., México, 1997.

Proceso inflamatorio

Armando Mateos Poumián

Introducción

Signos cardinales

Terminología de la inflamación

Diferencias entre exudado y trasudado

Clasificación de los exudados

- *Exudado seroso*
- *Exudado catarral*
- *Exudado fibrinoso*
- *Exudado purulento*
- *Exudado caseoso o granulomatoso*
- *Exudado linfocitario*
- *Exudado eosinofílico*
- *Exudados mixtos*

Alteraciones vasculares de la inflamación

- *Cambios en el calibre de los vasos*
- *Cambios de flujo y permeabilidad*
- *Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria*
- *Sistema de las cininas*
- *Sistema del complemento*
- *Colágena y fibrinógeno*
- *Mediadores químicos liberados por tejidos o células*

Alteraciones celulares de la inflamación

- *Marginación y pavimentación*
- *Emigración y migración*
- *Quimiotaxis*
- *Acumulación celular*
- *Fagocitosis*

Células del exudado inflamatorio

- *Neutrófilos*
- *Eosinófilos*
- *Basófilos y células cebadas*
- *Monocitos y macrófagos*
- *Linfocitos y células plasmáticas*
- *Plaquetas*

Interrelación y amplificación de las alteraciones vasculares, bioquímicas y celulares

- *Efectos sistémicos*

Lecturas recomendadas

INTRODUCCIÓN

UNO DE LOS TEMAS FUNDAMENTALES de la Patología general es el estudio del proceso inflamatorio, definido como el proceso de respuesta de los tejidos de un individuo al daño causado por diversos agentes como traumatismos, quemaduras, virus, bacterias, parásitos, etcétera.

En la inflamación se integran una serie de reacciones de las células, los tejidos y el organismo en conjunto, que ha permitido a los animales la supervivencia y la evolución durante miles de años a través de diversas condiciones ambientales, en muchos casos, adversas.

El proceso inflamatorio está íntimamente ligado a otros procesos de la homeostasis como son: el control de la temperatura corporal, la circulación y coagulación sanguínea, la respuesta inmune, o la cicatrización. Quien comprende el proceso inflamatorio es capaz de entender la Patología en general. Asimismo, en el aspecto práctico, quien es capaz de reconocer las lesiones inflamatorias, puede enunciar con bastante certeza la etiología y patogenia de la enfermedad, así como dictar medidas adecuadas para el tratamiento, control y prevención de la enfermedad.

La inflamación es un proceso vascular y celular de los tejidos de un individuo vivo en contra de una agresión local y comprende una serie de eventos escalonados, complejos y continuos que involucran al sistema circulatorio y al tejido conjuntivo, tendiente a eliminar el agente irritante y reparar el daño causado.

Signos cardinales

EN EL AÑO 30 DE NUESTRA ERA, Cornelius Celsus, médico romano, describió los cuatro signos cardinales característicos de la inflamación: **rubor, dolor, tumor y calor**; a los que Galeno (130-200 d.C.) agregó el quinto signo: **alteración de la función**; que algunos autores atribuyen más bien a Rudolph Virchow (1821-1902), padre de la Patología moderna.

Se denomina **rubor** al enrojecimiento que sufre el área inflamada por efecto de los cambios vasculares como vasodilatación, congestión y hemorragia.

El **dolor** se debe principalmente a la acción de mediadores químicos sobre terminaciones nerviosas, la bradicinina es uno de los mediadores que produce dolor local, así como la prostaglandina E.

Se genera **calor** al intensificarse las reacciones biológicas en el sitio de la inflamación, y el **tumor** o aumento de volumen se debe a la acumulación en el sitio de células y líquidos.

Terminología de la inflamación

CON EL FIN DE TENER EN UNA FRASE CORTA (diagnóstico anatomopatológico), una descripción abreviada y completa de los procesos inflamatorios, se les denomina, con base en diversos criterios de clasificación en cuanto a:

- a) Órgano afectado
- b) Tipo de exudado o lesión
- c) Distribución o extensión
- d) Duración
- e) Gravedad o severidad

Órgano afectado

Para denotar inflamación en un órgano determinado se agrega la terminación **itis** al sufijo griego o latino con que se denomina al órgano, ejemplo: encefalitis, enteritis. En algunos casos se utiliza un prefijo u otra palabra para denotar con mayor precisión el sitio anatómico afectado ejemplo: otitis media, endocarditis

Tipo de exudado o lesión

Los tipos de exudado califican al órgano que sufre la inflamación, con información sobre las características del proceso que a su vez tiene implicaciones de duración, daños a vasos sanguíneos, etcétera.

Así, se habla de inflamación serosa, catarral o mucosa, fibrinosa, hemorrágica o purulenta, y también de sus formas mixtas, como son: rinitis serosa, peritonitis fibrinopurulenta, etcétera.

En algunas ocasiones, en lugar de nombrar el tipo de exudado se utiliza un término que denote el daño o alteración causada en el sitio de la inflamación, por ejemplo: enteritis ulcerativa, estomatitis necrótica, artritis anquilosante.

Distribución

Esta se refiere a la extensión del proceso inflamatorio en un órgano. Los términos más utilizados son:

- **Focal.** Indica un solo sitio afectado, generalmente con bordes bien definidos en el órgano.
- **Multifocal.** Denota que son varios los sitios donde se desarrolla el proceso y que se encuentran separados por tejido normal. Cuando estas zonas crecen y llegan casi a juntarse puede agregarse el término *coalescente*.
- **Zonal.** Se utiliza para implicar que una área del órgano está afectada.
- **Extensiva.** El término implica un aumento de tamaño de la lesión inicial que pudo haber sido focal o zonal y que en sus bordes muestra actividad.
- **Difusa.** Se utiliza cuando la totalidad del órgano está afectada en mayor o menor grado.

Duración

La denominación de acuerdo con el tiempo o edad de una reacción inflamatoria es un poco arbitraria pero por el predominio de ciertas características se pueden utilizar los términos: aguda, subaguda y crónica.

- **Aguda.** La inflamación aguda se caracteriza por cambios vasculares, principalmente congestión, trombosis, edema, hemorragia, salida de fibrina y presencia de neutrófilos. En forma un poco arbitraria, se considera aguda la reacción que dura entre cuatro horas y tres días.
- **Subaguda.** No existe una separación precisa entre la inflamación aguda y subaguda; sin embargo, la subaguda representa la disminución de los cambios vasculares y la exudación neutrofílica, así como predominio de las células mononucleares. La duración del proceso subagudo va de unos cuantos días hasta una o dos semanas.
- **Crónica.** La característica de este tipo de inflamación es la evidencia de respuesta reparativa por parte del huésped.

En la mayor parte de los casos, la inflamación crónica presenta las siguientes características:

1. Persistencia del estímulo dañino por incapacidad del organismo del huésped para destruirlo
2. En esta fase el proceso inflamatorio se acompaña de una respuesta inmune
3. Existe evidencia de proceso de reparación por parte del huésped ya sea por regeneración o sustitución por fibrosis y proliferación de vasos sanguíneos

En algunos casos las lesiones crónicas pueden presentar exacerbaciones, o sea, reacciones superpuestas de inflamación aguda, denominándose inflamación crónica activa.

Gravedad o severidad

Se utilizan términos como **leve**, **moderada**, **severa** en un intento por describir tanto el daño morfológico, como las implicaciones fisiológicas del órgano afectado.

Diferencias entre exudado y trasudado

EN ALGUNOS TRASTORNOS CARDIOVASCULARES es común la acumulación en los tejidos y cavidades de líquido proveniente del torrente circulatorio. A este líquido se le denomina **edema** o **trasudado** (*Unidad 2*). En la inflamación serosa y fibrinosa agudas, también se acumulan líquidos de origen inflamatorio en los tejidos o dentro de las cavidades. A estos líquidos se les denomina **exudado**. La diferenciación entre ellos es importante para el diagnóstico, por la interpretación que se hace del origen y patogenia del proceso (*cuadro 4.1*).

Cuadro 4.1 Diferencias entre exudado y trasudado.

Características	Exudado	Trasudado
Causa	Inflamatoria	Trastorno circulatorio (edema)
Gravedad específica	Mayor de 1.018	Menor de 1.015
Contenido de proteína	Mayor de 4%	Menor de 3%
Coagulación	Frecuente	Rara
Células inflamatorias	Abundantes	Escasas
Bacterias	Frecuentes	No

Clasificación de los exudados

LOS EXUDADOS SE FORMAN por la acumulación de células dañadas, así como de líquidos y células provenientes del torrente circulatorio. De acuerdo al agente causal del daño, así como a la duración y severidad del daño, habrá en un momento dado, predominio de algunos elementos por lo que se reconocen diferentes tipos de exudado: *a) seroso, b) catarral, c) fibrinoso, d) purulento, e) caseoso o granulomatoso, f) linfocitario, g) eosinofílico, y h) mixtos.* A continuación se explica cada uno por separado.

Exudado seroso

Este tipo de exudado está compuesto principalmente por agua y proteínas, y se produce en respuesta a daños leves o en la etapa inicial del proceso inflamatorio, especialmente en membranas serosas y mucosas. Su apariencia es la de un líquido claro, aunque en algunos casos, debido a la presencia de células o fibrina, toma un aspecto opaco.

Es común observar el exudado seroso al inicio de problemas inflamatorios del sistema respiratorio, en las fosas nasales (rinitis serosa) o en casos de irritación de la conjuntiva (conjuntivitis serosa). En quemaduras de segundo grado, o en enfermedades de tipo vesicular se producen ampollas o ampollas, que son acumulaciones de exudados serosos en la epidermis.

Exudado catarral

El exudado catarral o mucoso es característico de las membranas mucosas, debido a la presencia de glándulas y células caliciformes. El exudado se compone de mucopolisacáridos, además de material necrótico, anticuerpos, fibrina y neutrófilos en algunas ocasiones.

El aspecto de este exudado puede ser de líquido a viscoso y de color diverso color según sus componentes. Se le encuentra a menudo en casos de rinitis, sinusitis, traqueítis, bronquitis, endometritis y enteritis (*fig. 4.1*).

La producción de este material por la membranas mucosas representa uno de los mecanismos de defensa más importantes de los epitelios que recubren a las vías digestivas, respiratorias y genitourinarias.

Exudado fibrinoso

La presencia de este exudado indica aumento en la permeabilidad vascular que permite la salida de grandes cantidades de proteínas incluido el fibrinógeno que se transforma en fibrina, que es un material gelatinoso, adherente, y de coloración blanquecina o amarillenta.

Este exudado se presenta principalmente en membranas serosas y mucosas, como las de intestino, peritoneo, pleura, sinovias y meninges. Al inicio de la inflamación fibrinosa, los órganos afectados en su superficie toman el aspecto de vidrio molido para posteriormente cubrirse con seudomembranas de fibrina que toma la forma del órgano que le sirve de molde. Estas seudomembranas pueden ser diferoides o crupales, según sea el daño del tejido adyacente. La organización de la fibrina en las serosas tiende a formar adherencias entre las hojas parietales y viscerales. Ejemplos de este exudado pueden ser las neumonías por *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* (neumonía fibrinosa), la pericarditis traumática, la poliserositis en cerdos por *Haemophilus suis* (fig. 4.2).

Exudado purulento o supurativo

Está compuesto principalmente por neutrófilos atraídos por el fenómeno de quimiotaxis y material necrótico. En ocasiones contiene además otros componentes inflamatorios, como en las vías aéreas, donde a menudo se le encuentra asociado a moco (exudado mucopurulento), o en serosas, asociado con fibrina (exudado fibrinopurulento). El exudado purulento tiene consistencia cremosa y de color blanquecino, amarillento y en ocasiones verdoso (fig. 4.3).

Por lo general, este exudado se forma como reacción a infecciones por bacterias piógenas. Esta respuesta está formada principalmente por neutrófilos, que al liberar sus enzimas proteolíticas producen necrosis licuefactiva del tejido, formando el pus. También como respuesta del organismo, en casos crónicos el pus es rodeado por proliferación de tejido conectivo fibroso, formando una cápsula o membrana piógena. Los abscesos así formados pueden permanecer por largo tiempo ya sea que el agente causal sea destruido y el

material del absceso se vaya reabsorbiendo lentamente hasta desaparecer, o que por la presión del exudado la cápsula se rompa y libere el pus, con la consiguiente diseminación del proceso. En algunos casos se forma una fistula o conducto para vaciar el contenido hacia el exterior o hacia alguna cavidad corporal; cuando estas fistulas llegan a desembocar en vasos sanguíneos, producen una embolia de pronóstico grave o un proceso septicémico.

A las acumulaciones de exudado purulento, según los diversos órganos, se les denomina específicamente:

Hipopión: Pus en la cámara anterior del ojo.

Piotórax: Pus en cavidad torácica.

Piometra: Pus en útero.

Empiema: Acumulación de pus en cualquier órgano o cavidad; por ejemplo: empiema pleural.

Exudado caseoso o granulomatoso

En este tipo de inflamación crónica, las células predominantes son los macrófagos, aunque también pueden coexistir linfocitos y otras células como neutrófilos o eosinófilos; de ahí los nombres de piogranuloma y granuloma eosinofílico, respectivamente.

Los macrófagos son derivados de los monocitos sanguíneos o de células precursoras tisulares que en algunos casos se transforman en células epiteliodes y en células gigantes y multinucleares. En algunas ocasiones este exudado se encuentra contenido en una cápsula fibrosa, formando así un granuloma, que macroscópicamente se observa como un nódulo duro, el cual, al corte, presenta un aspecto granular.

Otra característica de este tipo de inflamación es la persistencia del agente causal en el centro de la lesión rodeado por macrófagos y linfocitos, y todo esto rodeado por una cápsula de tejido conectivo fibroso. Las células epiteliodes son macrófagos agrandados, con núcleo excéntrico y vesiculado, y citoplasma extendido y pálido. Las células gigantes son sincicios de macrófagos con citoplasmas fusionados y múltiples núcleos (*figs. 4.4 y 4.5*).

Entre las causas de la inflamación granulomatosa están: bacterias como *Brucella* spp., *Mycobacterium* spp., *Actinomyces*, *Corynebacterium ovis*, *Nocardia*; hongos como *Blastomyces*, *Histoplasma*; reacciones a compuestos oleosos, polisacáridos complejos, algunos cuerpos extraños, y reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediada por células (*fig. 4.6*).

Exudado linfocitario

Particularmente en el sistema nervioso, el proceso inflamatorio de etiología viral se caracteriza por acumulación de linfocitos alrededor de vasos sanguíneos, tanto en meninges como en parénquima. Ejemplos de esta reacción se observan en rabia, moquillo, encefalitis equina, y pseudorrabia entre otras. Este exudado sólo es visible microscópicamente y comunmente se le denomina como inflamación **no supurativa** o linfocítica (*fig. 4.7*).

Exudado eosinofílico

La respuesta inflamatoria contra una gran cantidad de parásitos y en procesos anafilácticos tiende a estar constituida por eosinófilos. En la intoxicación por sal en cerdos, la lesión característica consiste en la acumulación de una gran cantidad de eosinófilos alrededor de vasos sanguíneos en el encéfalo. Como en el exudado linfocitario, el exudado eosinofílico sólo es visible microscópicamente (*fig. 4.8*).

Exudados mixtos

Los exudados se denominan según el elemento predominante; pero, en ocasiones, presentan características de dos o más elementos, y entonces reciben nombres compuestos: **mucopurulento**, **fibrinopurulento**, **serofibrinoso**, **seromucoso**, etcétera.

Alteraciones vasculares en la inflamación

LOS PRINCIPALES SIGNOS DE la inflamación aguda, son causados por cambios hemodinámicos a nivel de la microcirculación (arteriolas terminales, capilares, vénulas y circuitos arteriovenosos) de la zona afectada por:

- Cambios en el calibre de los vasos (vasoconstricción y vasodilatación)
- Cambios en el flujo sanguíneo y alteración de la permeabilidad en la pared de los vasos.

Estos cambios son producidos por la intervención de mediadores químicos y mecanismos neurógenicos; la gravedad de estos cambios depende del tipo de agente y el órgano afectado. En el *cuadro 4.2* se resumen los eventos vasculares de la inflamación aguda.

Cambios en el calibre de los vasos

El primer cambio es la vasoconstricción momentánea, como respuesta inmediata a la agresión, y se produce por un reflejo axonal originado por un estímulo mecánico o químico, directo a los capilares. Este cambio produce palidez de los tejidos por pocos segundos; aunque no siempre se puede observar. Aparentemente carece de importancia para la respuesta inflamatoria. En seguida se presenta la vasodilatación arteriolar, que está presente durante el tiempo que dura el proceso inflamatorio agudo. Esta vasodilatación es resultado de la acción de mediadores químicos, como la histamina, liberada en la zona afectada.

La primera consecuencia de la dilatación arteriolar es que la corriente sanguínea pasa directamente a venas por canales preferenciales y circuitos arteriovenosos; subsecuentemente se abren los esfínteres precapilares y la sangre pasa al lecho capilar de la parte afectada, lo que da como resultado un mayor volumen de sangre (hiperemia) y, con ello, un aumento de presión hidrostática en la zona. Esto causa una mayor perfusión (riego), lo que trae a su vez una mayor actividad metabólica, por un aumento de velocidad de la sangre y mayor afluencia de oxígeno y nutrimentos, así como por un aumento de la eliminación de metabolitos.

Cuadro 4.2 Secuencia de alteraciones en la fase aguda de la inflamación.

Alteración	Patogenia
Vasoconstricción pasajera	Debida a adrenalina o respuesta neurogénica. Duración de varios segundos a cinco minutos.
Vasodilatación	Dilatación arteriolar por liberación de histamina. Aumento de la permeabilidad en vénulas, por cininas, serotonina complemento, fibrinopéptidos y productos de degradación de la fibrina, prostaglandinas, leucotrienos y otros mediadores.
Aumento de flujo sanguíneo y aumento de la perfusión tisular.	Aumento del volumen de sangre por vasodilatación de vasos capilares.
Aumento de la permeabilidad vascular	Contracción de las células endoteliales de las vénulas poscapilares.
Exudación	Entre las uniones celulares, especialmente en vénulas poscapilares sale agua, electrolitos, albúmina, globulina, fibrinógeno.
Disminución del flujo o estasis; aumento de viscosidad y congestión	Hemoconcentración, por la salida de líquidos en el exudado.
Marginación (pavimentación, adherencia de leucocitos)	Expresión de adhesinas (integrinas y selectinas).
Migración de eritrocitos	Salida por diapedesis.

Cambios de flujo y permeabilidad

Durante el flujo normal de la sangre, las células y elementos figurados tienden a ocupar la parte central (axial) y el plasma, la periferia (parietal). Esto tiene gran importancia funcional, ya que la viscosidad del plasma es mucho menor que la de la sangre entera, por lo que la resistencia periférica es menor (*fig. 4.9*).

El primer cambio relevante en el flujo es el incremento de velocidad dado por la dilatación arteriolar, esta fase es muy corta porque las vénulas no drenan la sangre con la misma rapidez con que llega, por lo que se produce una estasis (congestión) y disminución de la velocidad. Esta estasis altera la distribución de los componentes sanguíneos (células, plaquetas, plasma) y provoca una redistribución de éstos, ya que se rompe la corriente axial y parietal.

Los elementos figurados se orientan a la periferia, hacia las paredes de los vasos; los eritrocitos o glóbulos rojos que normalmente se repelen entre sí, se apilan y se pegan, formando masas compactas, como pilas de monedas (*rouleaux*), pudiéndose producir coagulación intravascular o trombosis. Estas masas de eritrocitos, junto con leucocitos y plaquetas, permanecen adheridas a la pared de los vasos, formando una capa sobre el endotelio, lo que reduce la luz (lumen) y dificulta aún más el paso de la sangre al aumentar la resistencia, favoreciendo la estasis.

Aumento de la permeabilidad

La característica más evidente de la inflamación aguda es la formación del exudado, que está constituido básicamente por células y plasma. La salida de elementos sanguíneos es consecuencia de cambios en la permeabilidad a nivel de la microcirculación. Las vénulas son el principal sitio de exudación en etapas tempranas de la inflamación, y los capilares desempeñan un papel importante en las siguientes fases.

Además del aumento de la permeabilidad vascular, el incremento de la presión hidrostática intracapilar e intravenular, dado por vasodilatación y aumento del volumen sanguíneo en la zona, favorece el escape de plasma del lecho vascular. Inicialmente el trasudado es acuoso, pero con el progresivo incremento de la permeabilidad que permite la salida de macromoléculas que forman un exudado rico en proteínas, se produce hemoconcentración y por tanto, una mayor viscosidad y mayor resistencia al paso de la sangre. Para comprender estos mecanismos, es necesario entender claramente la permeabilidad normal en la microcirculación.

Normalmente, las paredes de los capilares y vénulas son permeables al agua y electrolitos, pero no a las proteínas y otras moléculas grandes. En situaciones normales hay un rápido intercambio entre el agua intravascular y la extravascular; de hecho, aproximadamente el 70% del agua de la sangre cruza la pared de los vasos en pocos minutos y es reemplazada por el agua del espacio intersticial.

Las barreras que tienen que ser consideradas para este intercambio son:

- Célula endoteliales
- Membrana basal (que forma una barrera continua)
- Pericitos (que forman una barrera discontinua, junto con fibras de tejido conectivo)

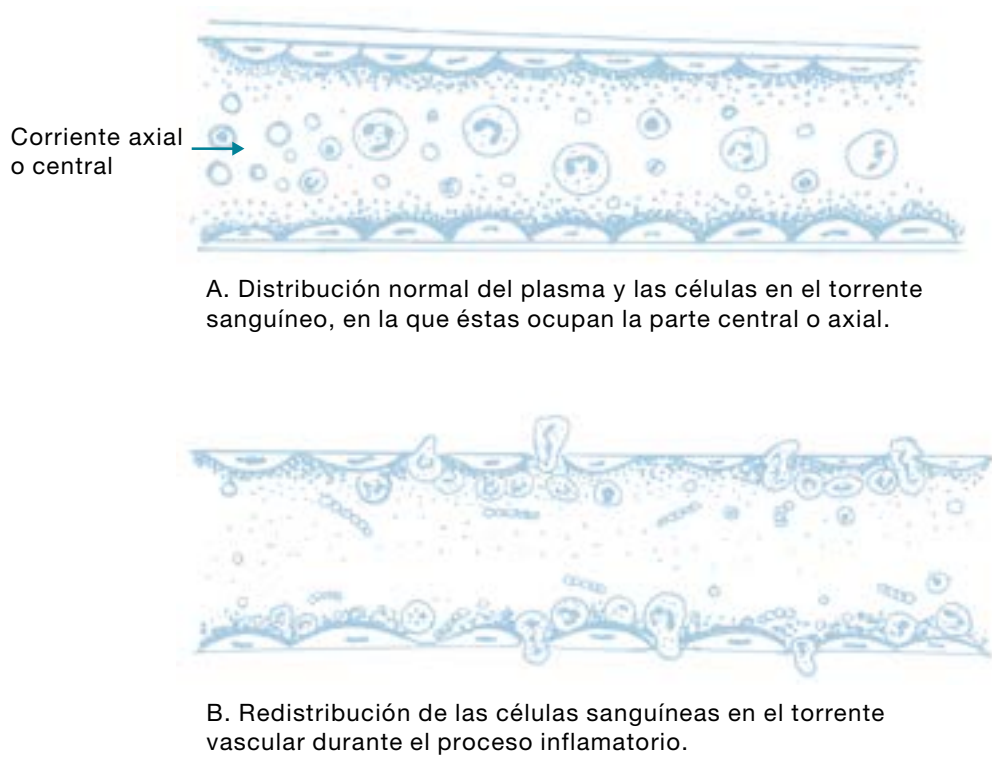


Figura 4.9 Distribución de los elementos sanguíneos en condiciones normales y durante el proceso inflamatorio.

El capilar está formado básicamente por las células endoteliales y la membrana basal, las cuales están estrechamente unidas, aunque entre éstas pueden existir espacios, por los cuales pasan pequeñas proteínas y moléculas más grandes. Esto varía según el tipo de endotelio, sea continuo, discontinuo o fenestrado.

El paso a través de las paredes vasculares puede ocurrir por distintos mecanismos:

- Paso directo por difusión a través de las células
- Paso a través de poros de la célula endotelial, por vesículas o conductos (hígado, riñón, intestino)

- Paso a través de los espacios intercelulares
- Transporte activo a través de las células endoteliales

La membrana basal aparentemente no es un obstáculo al paso del agua y de electrólitos.

Las alteraciones de la permeabilidad vascular en la inflamación pueden dividirse en dos fases: la primera, o fase inmediata de la permeabilidad vascular, está mediada por la liberación de histamina, generalmente dura de 30 a 60 min, y afecta principalmente a vénulas.

La fase secundaria o prolongada se presenta después de la segunda hora y puede durar días; ésta es producida por mediadores que no son histamina ni serotonina; sino leucotrienos, y afecta principalmente arteriolas. En este periodo los leucocitos empiezan a migrar fuera (emigrar) de los vasos sanguíneos.

Cuando hay daño directo sobre los vasos sanguíneos, estas fases pueden variar en presentación y en tiempo. En algunos tipos de lesión, como quemaduras, donde hay daño directo a la integridad de las paredes vasculares, la salida de líquido es mucho mayor.

El incremento de la permeabilidad está dado por acción directa de los mediadores químicos en el endotelio vascular, por lo que las células endoteliales se contraen y se separa dejando espacios entre sí, lo que permite que los líquidos y solutos de la sangre atraviesen la membrana basal. Además de la contracción, las células endoteliales sufren otros cambios, que permiten el incremento de la permeabilidad; por ejemplo, el número y tamaño de las vesículas picnóticas.

La permeabilidad vascular que permite la salida de proteínas de alto peso molecular, electrólitos, agua y células, puede incrementarse por dos mecanismos: 1) un **mecanismo directo**, por daño causado directamente a los vasos por el agente, y 2) un **mecanismo indirecto**, por mediación de sustancias químicas (mediadores químicos) que aparecen alrededor del sitio de la lesión; sin embargo, en la mayor parte de los casos, intervienen ambos mecanismos (*cuadro 4.4*). El mecanismo directo, afecta arteriolas, capilares y vénulas; y el indirecto, dado por los mediadores químicos, tienen una alta especificidad por las vénulas.

Algunas bacterias como las piógenas, producen sustancias que tienen efectos similares a las de los mediadores químicos, como factores quimiotáticos para los leucocitos polimorfonucleares.

Cuadro 4.3 Factores químicos que modifican la permeabilidad vascular.

Factor	Características especiales
Aminas vasoactivas	Histamina y serotonina, almacenadas en gránulos de leucocitos células cebadas, basófilos y plaquetas.
Cininas plasmáticas	Generadas por la calicreína plasmática que actúa sobre la α_2 -globulina como sustrato en el plasma.
Leucocininas	Generadas por una o varias enzimas derivadas de leucocitos (y otros tejidos), que actúan sobre un sustrato sérico.
Anafilatoxinas (C3a, C5a)	Productos del desdoblamiento del tercero y quinto componentes del complemento.
Leucotrienos	Derivados del ácido araquidónico y generadas por la enzima lipoxigenasa.
Prostaglandinas (PG)	Derivadas del ácido araquidónico, producidas en muchos tejidos. Existen las subclases A,B,E y F, de las cuales E parece ser la más activa biológicamente.
Péptidos básicos de los neutrófilos	Péptidos preformados, presentes en los gránulos lisosómicos de los neutrófilos.

Cambios en los linfáticos

Los pequeños vasos linfáticos de los tejidos forman un circuito cerrado con los vasos sanguíneos, lo cual permite recoger todo lo que se filtra de estos últimos. Esto es posible porque la membrana basal de los vasos linfáticos está incompleta, de modo que es permeable a las proteínas y puede recogerlas cuando escapan de los vasos sanguíneos, finalmente permite su regreso al sistema circulatorio e impide una alta presión coloidosmótica en el espacio intersticial, lo que provocaría una mayor salida de líquido del lecho sanguíneo.

Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria

La respuesta o reacción inflamatoria desencadenada por la acción del agente agresor se da por la liberación de mediadores químicos. Diferentes sustancias químicas han sido identificadas como importantes mediadores en la inflamación. La importancia de la acción de estos mediadores varía dependiendo de la especie animal, la localización de la agresión y la naturaleza del agente agresor.

Cuadro 4.4 Efecto de los principales mediadores y su origen.

Efecto	Mediador	Origen
Vasodilatación	Histamina, serotonina Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos	Células cebadas, plaquetas Cualquier célula
Aumento de permeabilidad vascular	Bradicinina Leucotrienos Factor activador de plaquetas (FAP) Factores del complemento C5a, C3a, C4a Proteasa Citocinas	Precursores plasmáticos Leucocitos, células cebadas Fosfolípidos de membranas Precursores plasmáticos Células dañadas, neutrófilos Macrófagos, células cebadas, Linfocitos
Quimiotaxis	Leucotrienos Factores del complemento C5a, C3a, C4a Factor activador de plaquetas Quimiocinas Productos bacterianos	Leucocitos, célula cebada Precursores plasmáticos Fosfolípidos de membranas Macrófagos, neutrófilos Metabolismo de bacterias
Dolor	Bradicininas Prostaglandinas	Precursores plasmáticos Células cebadas y leucocitos
Opsonización	C3b IgG, IgM	Precursores plasmáticos Plasma
Daño tisular	Radicales libres Enzimas leucocitarias Enzimas lisosomales Productos bacterianos	Leucocitos activados Regurgitación leucocitaria Células dañadas Bacterias

Aunque estos mediadores varían en su estructura química y mecanismo de liberación y acción, tiene una característica en común: son liberados y activados localmente en el foco de inflamación y tienden a distribuirse en todo el cuerpo. Asimismo, existen mecanismos de inactivación local y para disminuir su circulación sistémica prolongada.

Algunos productos bacterianos pueden causar alteración vascular o atracción de leucocitos. Estas sustancias se clasifican como mediadores químicos exógenos. Sin embargo, los llamados mediadores químicos endógenos (que son liberados por el hospedador), por lo general resultan más importantes. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: los provenientes del plasma y los que provienen de los tejidos. (*cuadro 4.3*)

Entre los factores liberados del plasma se tienen los sistemas de: *a*) las cininas, *b*) el complemento y *c*) la coagulación.

Muchos de los procesos fisiológicos de la homeostasis dependen de la activación enzimática de las proteínas plasmáticas. Frecuentemente estas proteínas son sintetizadas y circulan como precursores inactivos, los cuales pueden ser activados y cumplir una función específica. Otras veces puede haber una secuencia múltiple de activación, o cascada, que de un solo estímulo crece y se amplifica en su efecto; éste es el caso de la respuesta inflamatoria, cuando se activan los sistemas de coagulación, complemento o cininas, por la activación del factor Hageman o factor XII de la coagulación (*fig. 4.10*).

El **factor Hageman** (una beta-globina con un peso molecular de 110,000), es activado a su vez por contacto con sustancias que tienen carga negativa de superficie, como vidrio, caolín, colágena, membrana basal, cristales de urato de sodio y cartílago. La activación ocurre también cuando el factor de Hageman interactúa con tripsina, calicreína, plasmina (enzima fibrinolítica), lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas) y complejos antígeno-anticuerpo.

El factor Hageman activado tiene tres 3 efectos:

- Activa el sistema de la cininas
- Activa el sistema del complemento
- Activa la cascada de la coagulación

Sistema de las cininas

Las cininas son polipéptidos derivados de una proteína precursora (cininógeno) por la acción de la cinogenasa, que a su vez es activada por la

calicreína que en forma de pre-calicreína circula en el plasma y es activada por el factor de Hageman.

La activación del sistema de las cininas, produce principalmente la bradicinina, un polipéptido de nueve aminoácidos que se deriva de una globulina presente en la circulación. Otras cininas son derivadas de cininógenos tisulares por la acción de calicreínas tisulares. Las leucocininas son cininas derivadas de la acción de una enzima que existe en los gránulos lisosomales de leucocitos. Esta enzima también está presente en otras células, incluso neoplásicas. Las leucocininas son potentes agentes inductores de permeabilidad. La C-cinina es derivada de la acción temprana de componentes posiblemente de C².

□ *Las acciones de las cininas:*

- a) Provocan la contracción del músculo liso extravascular
- b) Provocan vasodilatación
- c) Son los más potentes mediadores que incrementan la permeabilidad por la vía de la histamina (contracción y separación de las células endoteliales de las vénulas)
- d) Estimula las terminaciones nerviosas produciendo dolor y dilatación arteriolar por reflejo axonal
- e) Promueven la adherencia de leucocitos al endotelio y subsecuentemente su salida
- f) Provocan la liberación de histamina de las células cebadas

Por esta amplia variedad de efectos, la bradicinina es considerada como uno de los mediadores más importante de la inflamación aguda. Las cininas son inactivadas rápidamente por cininasas (carboxipeptidasas) presentes en el plasma y tejidos; y la inactivación completa de la bradicinina se da a su paso por la circulación pulmonar. (*fig. 4.11*)

Calicreínas

Las calicreínas con un peso molecular de 130,000, son mediadores químicos relacionados con la formación de cininas que son quimiotácticas para neutrófilos y basófilos. Al activarse el factor XII o de Hageman, activa a la enzima precalicreína que se convierte en calicreína. Esta enzima forma cininas como la bradicinina a partir del cininógeno de alto peso molecular.

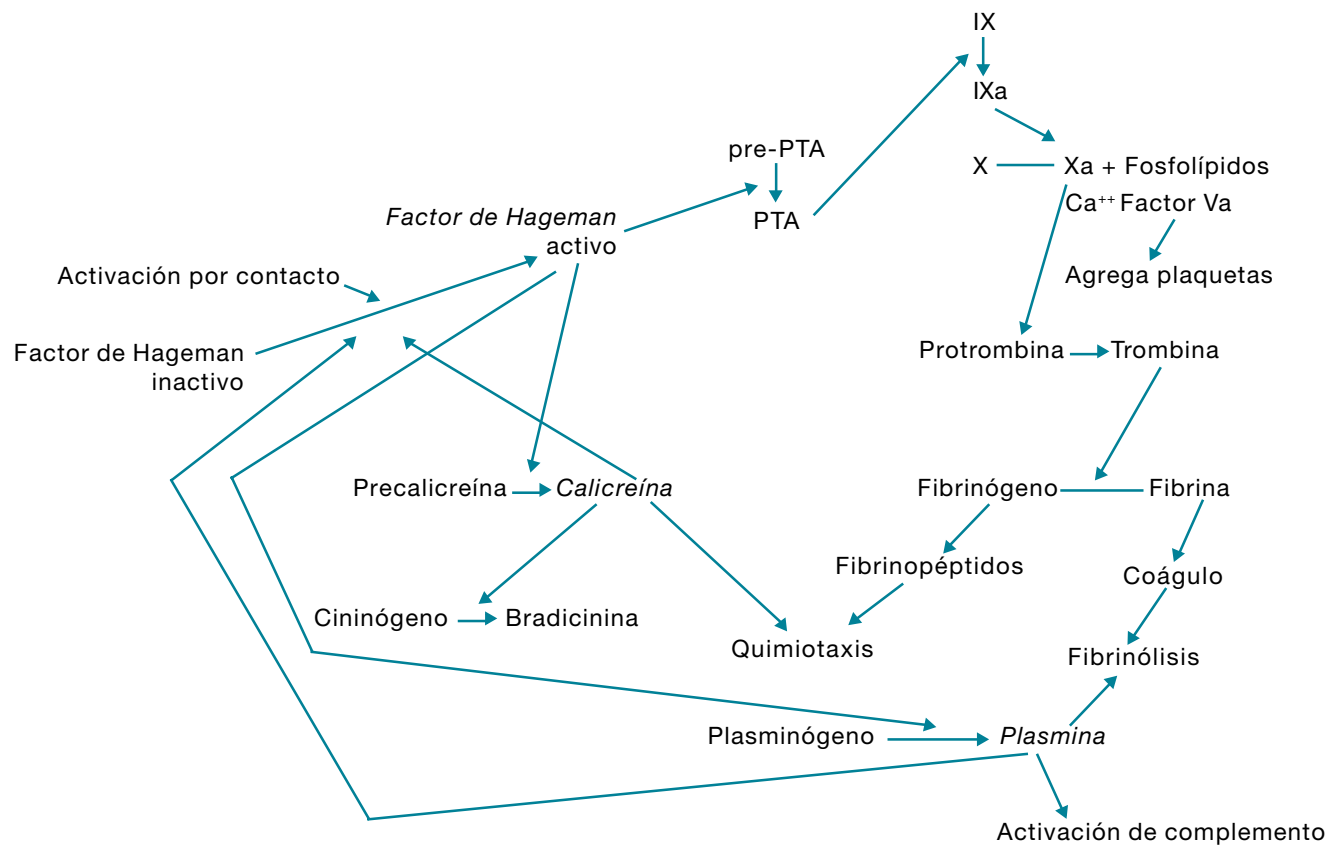


Figura 4.10 Relación entre los mecanismos de la coagulación, calicreínas, complemento y fibrinolíticos durante la inflamación.

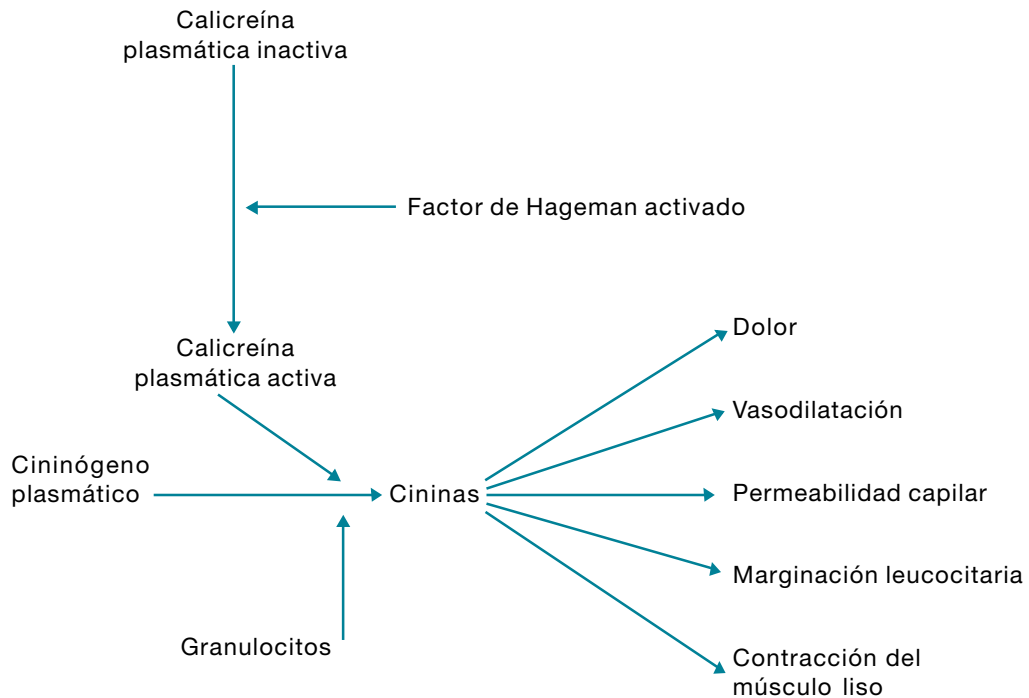


Figura 4.11 Relación del sistema de calicreínas y cininas en el proceso inflamatorio.

Plasmina

El plasminógeno es un precursor inactivo y componente normal de las proteínas plasmáticas, puede ser convertido en plasmina por acción de la calicreína, por la activación del factor Hageman, por cininas bacterianas como enterocinasa y urocinasa, y ciertos elementos tisulares presentes en las células endoteliales. La plasmina es una enzima proteolítica cuyo peso molecular es de 90,000, que digiere la fibrina y otras proteínas plasmáticas y también activa a los componentes del complemento.

La destrucción de la fibrina (fibrinólisis) origina la formación de algunos polipéptidos (fibrinopéptidos), que tienen diversas propiedades incluyendo actividades anticoagulantes, el incremento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis para los leucocitos.

La plasmina puede incrementar la permeabilidad vascular por varios mecanismos; puede actuar directamente sobre el cininógeno y liberar cinina, esta acción es lenta, comparada con la calicreína. Secundariamente puede activar el tercer componente del complemento y actuar en el Factor XII activado. Existen varios inhibidores de la plasmina en el plasma.

Sistema del complemento

El sistema del complemento involucra una serie de proteínas y enzimas que participan activamente en la respuesta inflamatoria, tanto por reacciones antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), así como en procesos inflamatorios en los que no existe participación de anticuerpos. Los componentes del complemento activado son enzimas que interactúan en secuencia, provocando la destrucción celular (*fig. 4.12*).

La acción primaria de la mayor parte de las reacciones mediadas por factores del complemento en las membranas celulares, provoca lisis celular, o bien, puede alterar las membranas celulares a través de las vías específicas de los receptores de membrana por el complemento. Por esta vía pueden afectar las funciones normales de la membrana, produciendo aumento de la permeabilidad, contracción del músculo liso, atracción quimiotáctica a leucocitos, liberación de los mediadores de las células cebadas, inmunoadherencia, degranulación y liberación de enzimas lisosómicas de neutrófilos y alteración de la fagocitosis.

Los componentes del complemento pueden ser activados por gran variedad de enzimas, por ejemplo: las enzimas lisosomales de los leucocitos, por lo que, cuando hay cúmulo de leucocitos y se liberan enzimas durante la fagocitosis o por la degeneración y muerte de éstos, se va a encontrar activación del complemento. Otras enzimas activadores son la plasmina, trombina y proteasas bacterianas.

Se reconocen dos vías para la activación del complemento; la vía clásica y la vía alterna. Se explican en seguida.

La **vía clásica** inicia con la fijación del factor del complemento C1 al complejo formado por la unión de antígenos (Ag) con Anticuerpos de las clases IgG o IgM. Los anticuerpos por sí solos son incapaces de inactivar o destruir al antígeno, pero a través del C' se producen enzimas líticas y se atraen células capaces de destruirlo y fagocitarlo. La porción C1 del complemento se forma a su vez de tres subunidades conocidas como C1q, C1r y

C1s, las cuales se ensamblan para integrar a una porción C1 activa. El factor C1 adherido, activa los factores C4, C2 y C3, la porción C3, se divide de dos fragmentos, uno pequeño C3a, que es una anafilotoxina capaz de liberar la histamina de las células cebadas y basófilos, y el fragmento mayor C3b, que confiere inmunoadherencia a eritrocitos, neutrófilos, macrófagos, plaquetas y linfocitos B.

La porción C3b activa la C5, que se divide también en dos fragmentos: el C5a, de bajo peso molecular, que actúa como anafilotoxina y factor quimiotáctico de neutrófilos y monocitos, y el fragmento de mayor peso molecular C5b, que permite el ensamble C5,6,7,8,9 que es un complejo citolítico el cual daña la membrana celular, provocando mayor entrada de agua, iones de sodio y salida de iones de potasio con el consiguiente estallamiento de la célula. Esta vía clásica también puede activarse por agentes no inmunitarios, como plasmina y tripsina.

La **vía alterna**, es independiente de la unión de antígeno y anticuerpos y puede ser iniciada por la presencia de bacterias, **endotoxinas** o veneno de algunas serpientes, a través de la activación del fragmento C3b, presente en el plasma en pequeñas cantidades, el cual activa C3 y el resto de la cascada del Complemento, en forma similar a la vía clásica.

Los fragmentos del complemento promotores de la inflamación o flogísticos incluyen:

C-cinina. Cinina de bajo peso molecular liberada por la activación de C2, que produce exudación vascular.

C3 -C4. Cuando el fragmento C3b está en la superficie de la célula, o complejo antígeno-anticuerpo, promueve la fagocitosis inmune de los neutrófilos y macrófagos, y la adherencia de linfocitos B. Los productos de C3a y C4a son anafilotóxicos (promueven la liberación de histamina).

C5a. Este fragmento es anafilotóxico y un potente quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos y eosinófilos; y promueve la liberación de enzimas lisosómicas de los neutrófilos.

C5,6,7. Complejo de alto peso molecular que produce quimiotaxis a neutrófilos y lisis celular por alteración de la membrana.

Colágena y fibrinógeno

Por acción enzimática sobre la colágena se producen pequeños péptidos, mientras que por acción de la trombina sobre el fibrinógeno durante la coagulación, son liberados fibrinopéptidos, al igual que en la proteólisis de la fibrina

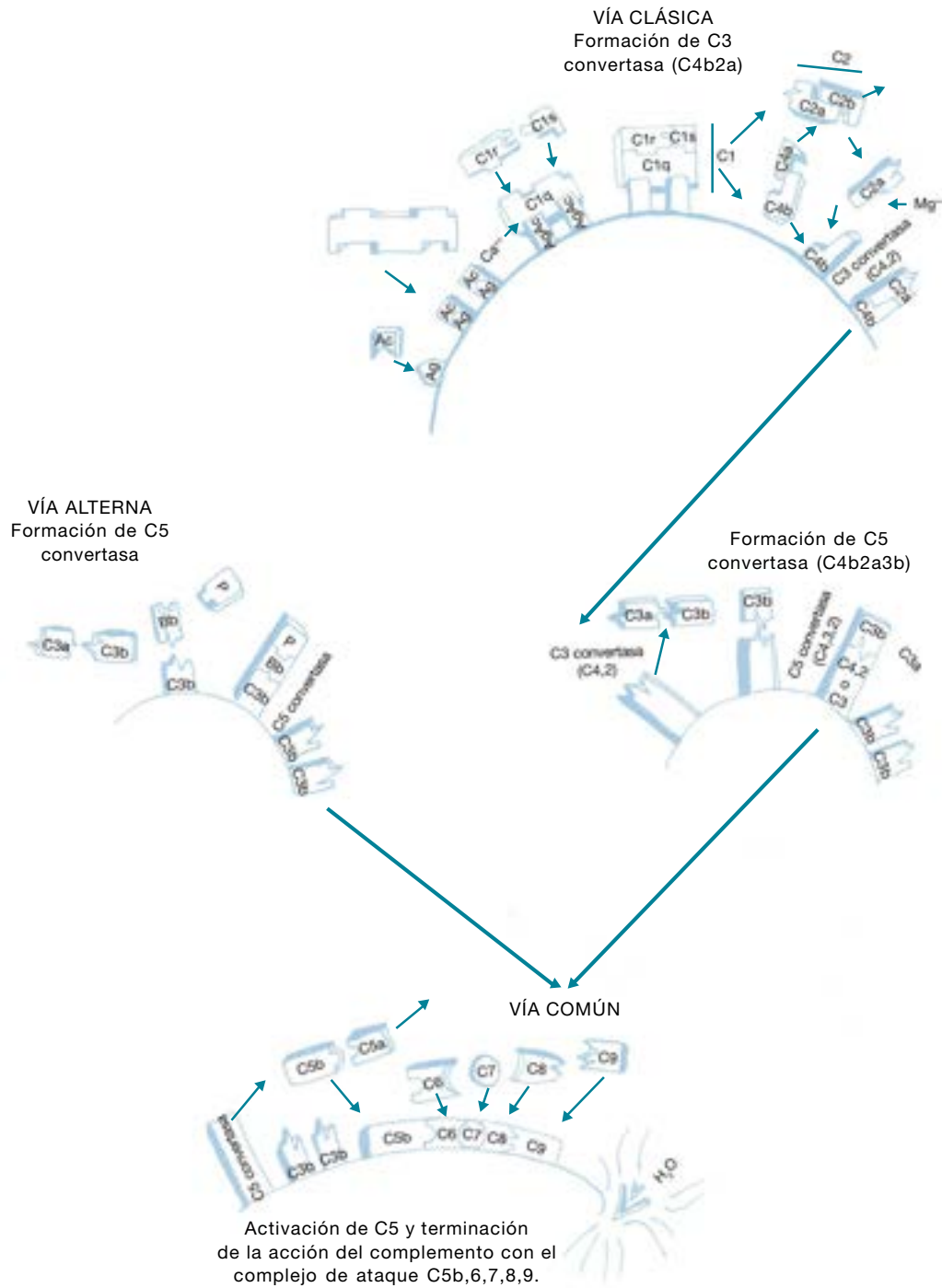


Figura 4.12 Activación del complemento.

por plasmina. Todos estos compuestos tienen un efecto similar a la bradicinina en el músculo liso (contracción en músculo liso extravascular), también aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los neutrófilos.

Mediadores químicos liberados por tejidos o células

Existen varios grupos de sustancias que actúan como mediadores químicos de la inflamación que son liberados por las células. Estos se clasifican en: *a)* aminas vasoactivas, *b)* lípidos ácidos, *c)* componentes de compuestos lisosómicos, *d)* productos de linfocitos y *e)* diversos.

Los mecanismos involucrados en la liberación de aminas y de otros agentes farmacológicos, por las células cebadas, basófilos y plaquetas pueden considerarse de dos tipos:

- 1) Mediadores preformados; por ejemplo, los presentes en los gránulos de células cebadas y que se liberan segundos después de ser estimuladas éstas por el antígeno. A este grupo pertenece la histamina
- 2) Mediadores de nueva formación, los cuales son sintetizados rápidamente y son liberados pocos minutos después de la estimulación por el antígeno. Estos incluyen al factor de activación plaquetaria, a los leucotrienos C4, D4 y E4 (conocidos anteriormente como sustancias de reacción lenta de la anfilaxia) y las prostaglandinas inflamatorias.

Aminas vasoactivas. histamina y serotonina (5-hidroxitriptamina)

□ *Histamina*

La **histamina** ha sido considerada como el elemento más importante en el inicio de la reacción inflamatoria y es esencial en las inflamaciones de tipo alérgico mediadas por inmunoglobulinas E (Ig E).

Las **células cebadas** son los principales reservorios de histamina. Se encuentran en el tejido conjuntivo, cerca de los vasos sanguíneos. También se encuentra histamina en basófilos, plaquetas y en la mucosa del estómago. La histamina se encuentra en gránulos del citoplasma de las células cebadas y basófilos, en un complejo ionicoproteico, y su liberación está relacionada con mecanismos de intercambio iónico de sodio.

La liberación de las aminas por las células cebadas ocurre generalmente como respuesta a: *a)* agresión física (por ejemplo, traumatismo,

radiación, calor) y *b*) agentes químicos (por ejemplo, veneno de serpiente y abeja, toxinas, tripsina, dextrán.) *c*) acción de las anafilatoxinas C3a y C5a, *d*) acción de IgE y su antígeno.

La liberación de aminas por las plaquetas, está dado por la acción del **factor liberador de las plaquetas**, que es estimulado por la trombina, tripsina, colágena, partículas de poliestireno, cadenas de ácidos grasos, complejos Ag-Ac, veneno de serpiente, adrenalina y ADP, además de la acción del proceso **liberador de histamina dependiente-leucocitaria** (LHDL) y la reacción del antígeno con la inmunoglobulina E (IgE) que afecta la superficie de los basófilos circulantes, los cuales liberan el factor de activación de las plaquetas (FAP).

La acción directa de la histamina promueve la contracción del músculo liso extravascular (músculo de los bronquios). En los vasos sanguíneos produce contracción de arterias gruesas, así como dilatación de arteriolas. También provoca un incremento de la permeabilidad, causando contracción de las células endoteliales de las vénulas, y produce específicamente quimiotaxis para los eosinófilos. La inactivación de la histamina se realiza por la enzima histaminasa de los eosinófilos.

❑ *Serotonina*

La serotonina (5 hidroxitriptamina) se encuentra en gran cantidad en el sistema enterocromafín del aparato gastrointestinal, el cerebro y las plaquetas. Provoca contracción del músculo liso, aumenta la permeabilidad y estimula las terminaciones nerviosas, produciendo dolor. Es inactivada por la monoamina oxidasa. Los antagonistas naturales a la permeabilidad dada por serotonina son las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina.

❑ *Metabolitos del ácido araquidónico*

Los metabolismos del ácido araquidónico tienen funciones importantes en el proceso inflamatorio como vasodilatación, aumento de la permeabilidad celular, coagulación, trombosis, dolor y su liberación produce efectos en diversos sistemas del organismo. Desde el punto de vista farmacológico, los derivados del ácido araquidónico son bloqueados por diversos antiinflamatorios.

El ácido araquidónico es un ácido graso polinsaturado de veinte carbonos, derivado del ácido linoleico. La activación del ácido araquidónico se

lleva a cabo en la membrana celular por la acción de fosfolipasas que son activadas cuando en los receptores de la superficie de la célula se adhieren diversas sustancias liberadas durante el proceso inflamatorio como citocinas, péptidos quimiotácticos y otros. Una vez activado el ácido, este puede seguir dos rutas metabólicas: la de lipooxigenasa que da lugar a los leucotrienos y la de las ciclooxigenasas (COX1, COX2) que forma tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina (fig 4.13).

Leucotrienos

Los leucotrienos son lípidos derivados del ácido araquidónico y transformados por la acción de la lipooxigenasa. Se les localiza en ciertos tipos de células como leucocitos y epitelio bronquial. Estas sustancias son potentes quimiotácticos e incrementan la permeabilidad vascular al provocar una lenta y prolongada contracción del músculo liso, su acción es más intensa que la de histamina. Pueden ser importantes en ciertas reacciones alérgicas, donde los cambios en la permeabilidad son acentuados. Se han relacionado con broncoconstricción en estados asmáticos. Los eosinófilos contienen grandes cantidades de aril-sulfatasa B, que destruyen a estos leucotrienos.

Prostaglandinas (PG)

Las prostaglandinas constituyen un grupo derivado de ácidos grasos polisaturados de 20 carbonos y con anillos ciclopentano. Su estructura básica deriva del ácido araquidónico. Las PG están distribuidas ampliamente en las células. Se han clasificado por letras E, F, A, D, I y B.

Las PG más importantes en el proceso inflamatorio son las PGE, liberadas por macrófagos y PGI, llamada prostaciclina, producida por los vasos sanguíneos. El incremento de la concentración de prostaglandinas se origina de las células cebadas y por la acción de enzimas leucocitarias (en la fagocitosis) sobre los fosfolípidos de la membrana celular que liberan ácido araquidónico, el cual provoca la formación de PG a partir de enzimas tisulares.

Las prostaglandinas no sólo son mediadores, sino también pueden inhibir ciertos procesos involucrados en la inflamación, ya que inducen un incremento de los niveles intracelulares de adenosina-3-monofosfato cíclico (AMP cíclico) por activación de la adenilciclase que convierte ATP en AMP cíclico. Esto provoca cambios en el estado funcional de las células inflamatorias,

como la inhibición de la fagocitosis, la inhibición de liberación de las enzimas lisosomales de los neutrófilos durante la fagocitosis, inhibición de mediadores por las células cebadas en reacciones de hipersensibilidad inmediata.

□ *Las prostaglandinas producen:*

- Incremento en la permeabilidad vascular (PGE, PG₁)
- Dilatación arteriolar (PGE₁)
- Dolor (PGE₁, PGE₂)
- Potencialización de la capacidad de la histamina y bradicinina para producir edema
- Fiebre (PGE)

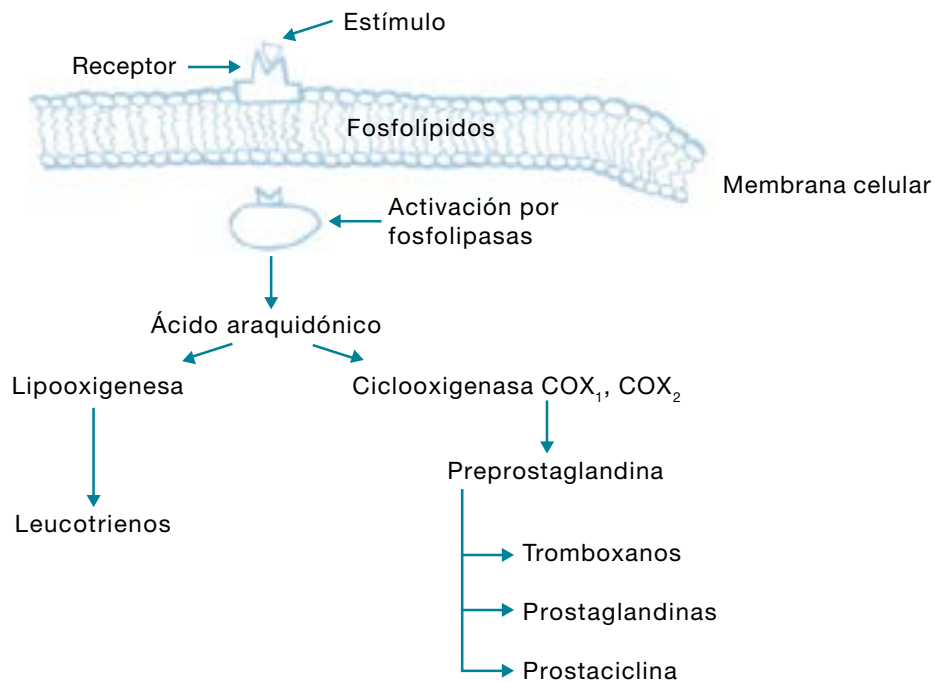


Figura 4.13 Metabolismo del ácido araquidónico para la producción de mediadores inflamatorios.

El ácido acetilsalicílico (aspirina) inhiben la biosíntesis de las PG ya que bloquean la actividad enzimática de la cicloxigenasa; mientras que los corticosteroides inhiben la actividad de la fosfolipasa A2, por lo que no se encuentran lípidos disponibles para la biosíntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

Tromboxano A²

Este compuesto también es un derivado de ácido araquidónico, que es transformado inicialmente por la enzima ciclooxigenasa para formar PGH₂, y aquí la sintasa-tromboxano-A₂ produce el tromboxano A₂ (TXA₂). La principal fuente de esta sustancia son las plaquetas. TXA₂ es un potente vasoconstrictor y que además promueve la aglutinación de plaquetas. Las acciones de TXA₂ son neutralizadas por la prostaciclina o PGI₂.

Componentes lisosómicos

Los lisosomas de neutrófilos, macrófagos y otras células, incluyendo plaquetas, durante el proceso de fagocitosis o después de su muerte, liberan componentes lisosómicos, que actúan como mediadores potenciales de la inflamación. Estos mediadores se clasifican en: *a)* proteína catiónicas, *b)* proteasas ácidas, *c)* proteasas neutras (*cuadro 4.5*).

❑ *Proteínas catiónicas*

Son proteínas con actividad enzimática que incrementan la permeabilidad vascular indirectamente, al provocar degranulación de las células cebadas. También actúan como factores quimiotácticos para fagocitos mononucleares, y como pirógenos endógenos.

Dentro de las proteínas catiónicas se encuentran al **factor inmovilizante de neutrófilos (FIN)**, que inhibe la movilidad de éstos y de los eosinófilos, pero no de los monocitos.

❑ *Proteasas ácidas*

Estos compuestos degradan la membrana basal y otras proteínas. La función primaria de estas enzimas es en la digestión intracelular de las sustancias fagocitadas, y su actividad extracelular provocando daño a células adyacentes junto con las pro-teasas neutras. Otro efecto es provocar la liberación de leucocininas del plasma, activando los mediadores generadores de cininas.

Cuadro 4.5 Efectos inflamatorios de los productos lisosómicos.

.....

Proteínas catiónicas

- Aumento de la permeabilidad vascular
- Factor dependiente de la desgranulación de células cebadas
- Factores independientes de la liberación de histamina
- Quimiotaxis de fagocitos mononucleares
- Factor inmovilizador de neutrófilos

Proteasas ácidas

- Degradación de membranas basales, etc. (si el pH es ácido)
- Liberación de leucocininas de plasma “leucocininógenos”

Proteasas neutras

- Degradación de:
 - Colágena
 - Elastina
 - Membrana basal renal
 - Cartílago
 - Fibrina
- Generación de fragmentos quimiotácticos de C_3 y C_5
- Liberación de cininas a partir del cininógeno plasmático

Proteasas S11-dependientes de la reacción de Arthus

- Aumento de permeabilidad vascular
 - Liberación de leucogresinas de IgG
-

□ *Proteasas neutras*

Estas son de considerable importancia en la patogénesis del daño tisular, desde la formación de abscesos hasta la creación de condiciones especiales como la reacción de Arthus, la nefritis nefrotóxica, o diferentes formas de artritis, arteritis y enfisema pulmonar.

Los principales efectos de estas enzimas son la degradación de colágena, elastina, membrana basal del glomérulo, cartílago y fibrina. Además, estas sustancias generan fragmentos quimiotácticos de los factores del complemento ($C5a$, $C5,6,7$). El suero normal contiene potentes inhibidores de las proteasas neutras, como la antitripsina.

En términos generales, los productos lisosómicos liberados por las células surgen principalmente por dos mecanismos:

- Liberación citotóxica, originada por la muerte celular o por daño de la membrana, posiblemente a causa de perforación de las membranas de las vacuolas fagocíticas, por la acción de ciertos tipos de material digerido.
- Liberación secretora; ocurre durante la fagocitosis, como sería la fagocitosis frustrada o la endocitosis invertida. También se ha identificado un factor liberador de enzimas lisosómicas, que posiblemente sea un fragmento de C5 (*cuadro 4.6*).

Citocinas

Son polipéptidos secretados por múltiples células en respuesta a diversos estímulos. Tienen sitios de unión específicos en determinados tejidos por lo que se les considera actividad hormonal. Se conocen más de 50 diferentes citocinas. Entre ellas las Interleucinas-1,2 y 6; el Interferon alfa, beta y gama; el Factor de Necrosis Tumoral y el Factor de crecimiento están presentes en la inflamación aguda y crónica y sus efectos son, entre otros, atraer y activar leucocitos, producción de fiebre y algunos efectos sistémicos.

Interleucinas. Producidas por monocitos, macrófagos y algunos tipos de linfocitos T. Sus efectos más importantes son el aumento de la permeabilidad vascular, atracción de leucocitos, así como efectos sistémicos como fiebre, inapetencia, lasitud. Además se le considera importante en la respuesta inmune, así como en las enfermedades autoinmunes y su carencia produce inmunosupresión.

Factor de necrosis tumoral (TNF). Son productos derivados de macrófagos y linfocitos; con actividad apoptósica y capacidad de inducir trombosis en capilares, por lo que es importante en el choque de tipo séptico. En el *cuadro 6.2*, de la *Unidad 6*, se presenta información relevante sobre la acción de las citocinas.

Productos linfocitarios

Se llaman linfocinas a productos secretados por linfocitos T en presencia de antígenos. Las linfocinas desarrollan un papel importante en reacciones inflamatorias asociadas a hipersensibilidad retardada. Las principales linfocinas se han agrupado en interleucinas o citocinas. Estos mediadores tienen una gran capacidad para provocar quimiotaxis, multiplicación y diferenciación celular, necrosis de tejidos y actividad antiviral, entre otras. Destacan los diferentes tipos de interferon y el factor de necrosis tumoral.

Cuadro 4.6 Enzimas y otras sustancias asociadas con los lisosomas.

Fosfatasa ácida	Hialuronidasa
Ribonucleasa	Lisozima
Desoxirribonucleasa	Colagenasa
Catepsinas	Aril-sulfatasas A y B
Fosfatasa	Fosfolipasa
	Eipasa ácida
Esterasas	Fagocitina y proteínas bactericidas relacionadas
β -glucoronidasa	Pirógeno endógeno
β -galactosidasa	Activador del plasminógeno
N-acetilglucosaminidasas Hemolisina (s)	
L-fucosidasa	Mucopolisacáridos y glucoproteínas
-1,4-glucosidasa	Proteínas básicas: a) activas con las células cebadas; b) inductoras de permeabilidad, independientes de las células cebadas
Manosidasa	
Cininogenasa	Cininasa
Colagenasa	Elastasa

Otras linfocinas pueden participar en el proceso inflamatorio, al provocar: liberación de pirógenos endógenos, estimulación de la granulopoyesis y un factor de transferencia que es capaz de transferir hipersensibilidad retardada como actividad quimiotáctica para los leucocitos. También existe un factor de permeabilidad vascular, infiltración leucocitaria y depósito de material fibrinoide en el sitio de la inyección. Este factor posiblemente es liberado por muerte o degeneración de linfocitos.

Otros mediadores

Pirógenos endógenos. Agentes que inducen la presentación de fiebre. Son proteínas liberadas por leucocitos.

❑ **Factores involucrados en la granulopoyesis y leucocitosis.**

Las concentraciones de neutrófilos en sangre, dependen de la liberación de varios mediadores, como:

- Factores liberados por neutrófilos. Son capaces de inducir un incremento de los neutrófilos en sangre, por la liberación de células preformadas de la médula hematopoyética de los huesos, (factor inductor de leucocitosis, fragmento de C3, factor movilizante de leucocitos).
- Factores inhibidores de granulopoyesis. Inhiben la proliferación de precursores de granulocitos.
- Aumento de permeabilidad vascular, dado principalmente por cininas y aminas vasoactivas, y secundariamente por prostaglandinas.
- Infiltración leucocitaria, producida por el sistema del complemento, especialmente fracción 5 (quimiotaxis a neutrófilos, macrófagos y eosinófilos), proteínas catiónicas (quimiotaxis a macrófagos) e histamina (quimiotaxis a eosinófilos).
- Daño celular, producido por productos lisosómicos.

Todos estos fenómenos celulares y químicos se suceden en forma continua y no necesariamente secuencial; se puede decir que los mediadores químicos están como en una «sopa» de la inflamación.

Alteraciones celulares en la inflamación

LA INFILTRACIÓN LEUCOCITARIA CONSTITUYE el tercer pilar de la respuesta inflamatoria, después de los cambios hemodinámicos y el incremento de la permeabilidad, que provocan la salida y acúmulo de líquidos en cuestión de segundos, mientras que la llegada de células toma algunos minutos.

La infiltración celular predominante en la etapa aguda del proceso inflamatorio es la de los neutrófilos, y en los siguientes etapas predominan los macrófagos. Para que las células salgan del torrente circulatorio hacia el sitio dañado se requieren cambios secuenciales que en conjunto dan como resultado la fagocitosis y destrucción del agente agresor.

Describiremos a continuación cada uno de ellos:

a) marginación y pavimentación, b) emigración y migración, c) quimiotaxis, d) acumulación o agregación y e) fagocitosis (fig. 4.14).

Marginación y pavimentación

La marginación y pavimentación responden principalmente a los cambios hemodinámicos que se producen en las etapas iniciales de la respuesta inflamatoria. Estos cambios hemodinámicos, ya mencionados, provocan modificaciones de la circulación laminar de la sangre donde los elementos celulares que normalmente están en el flujo central se redistribuyen y se orientan hacia la periferia, de modo que se aproximan a las paredes de los vasos y entran en contacto con el endotelio.

Las células, al estar en contacto con el endotelio y auxiliadas por el incremento de la presión hidrostática a causa de la hiperemia, empujan a los leucocitos hacia la pared de los vasos, donde se adhieren firmemente, formando una capa de células que cubren al endotelio. Este proceso de pavimentación ocurre principalmente en vénulas y capilares.

Para explicarse la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales se han planteado 3 diferentes alternativas: a) que el endotelio se vuelva pegajoso; b) que los leucocitos presenten una adhesividad anormal, o c) que por la acción de los mediadores químicos se provoque un cambio molecular de las membranas celulares, el cual permite la fijación de iones divalentes,

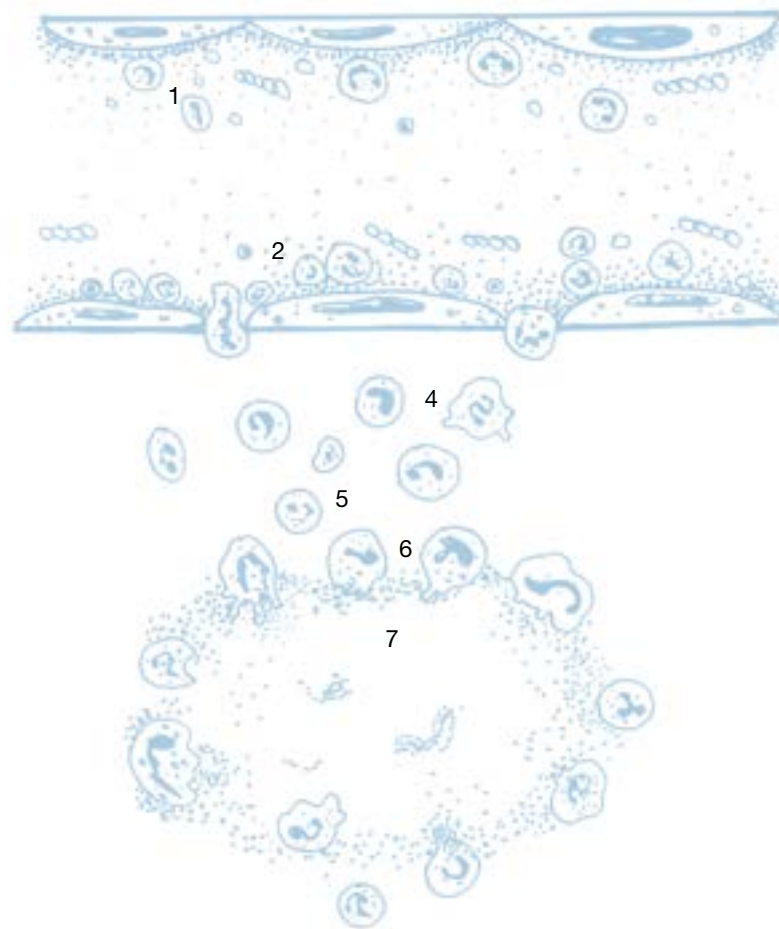


Figura 4.14 Secuencia de acontecimientos celulares en la respuesta inflamatoria. 1)marginación; 2) pavimentación; 3) emigración; 4) migración; 5) quimiotaxis; 6) acumulación; y 7) fagocitosis.

como el Ca^{++} y la formación de puentes eléctricos entre las cargas negativas de las membranas de las células endoteliales y leucocitos.

Se ha observado que esta adhesión requiere de la energía producida por la glucólisis y de la presencia de cationes divalentes. Este fenómeno no es suprimido por agentes que incrementen el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como la PGE, histamina, teofilina o ácido acetilsalicílico. También se menciona la presencia de un material gelatinoso (glucocalix) en la superficie del endotelio que incrementa su adhesividad.

Emigración y migración

La emigración es el proceso mediante el cual los leucocitos salen de los vasos al tejido perivascular; y la migración, el proceso por el cual los leucocitos llegan del tejido perivascular al sitio de la lesión. Ambos procesos están por dados mecanismos similares.

En la emigración, los leucocitos pasan a través de la pared de los vasos, entre las uniones endoteliales. Esta vía es utilizada por neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. La salida de los leucocitos entre la unión de células endoteliales, se ve favorecida por la contracción endotelial, que aumenta el tamaño de los espacios intercelulares. Además es favorecida por el incremento de la presión hidrostática, por lo que este proceso es más acentuado en las vénulas, donde inicialmente los mediadores químicos provocan aumento de permeabilidad.

Cuando los neutrófilos están circulando tienen un diámetro entre 7 y 10 μm , pero con la emisión de pseudópodos puede reducir su diámetro hasta un micrómetro, esto se facilita más en las vénulas que en los capilares. A su paso, los leucocitos abren espacios interendoteliales por la acción de enzimas que liberan durante la emigración.

A nivel subendotelial, los neutrófilos y monocitos pueden abrir la membrana basal, por la liberación de una enzima tipo colagenasa. La lisis que provoca esta enzima difícilmente excede de un micrómetro, por lo que sólo permite el paso de leucocitos cuando éstos proyectan sus pseudópodos. Es aquí donde es difícil explicar la emigración de los linfocitos, ya que éstos no presentan pseudópodos y tienen un escaso desarrollo de su sistema lisosómico. Por tanto, se puede suponer que el paso de los linfocitos sea por extravasación pasiva, similar a la de los eritrocitos. Los eritrocitos que salen por diapedesis son eliminados por los fagocitos o drenados al sistema linfático.

La migración al sitio de la lesión se puede dividir en dos fases: una inmediata, que se presenta principalmente en las vénulas durante los primeros 40 minutos y es básicamente por neutrófilos, y una segunda fase, o mediata, que se inicia varias horas después y ocurre tanto en vénulas como en capilares, y donde son más importantes los macrófagos.

Tanto los neutrófilos como los macrófagos emigran desde la etapa inicial, pero el hecho de haber un mayor número de neutrófilos en la sangre, así como de tener movimientos más rápidos, les permite ser los primeros en llegar a la zona afectada donde se acumulan inicialmente. Al parecer, la

migración de los monocitos es parcialmente dependiente de la migración de los neutrófilos, ya que un compuesto derivado de éstos induce a la migración de los monocitos.

La máxima acumulación de neutrófilos en la zona afectada, se presenta alrededor de las cuatro horas de iniciado el proceso y a partir de ese momento declina su presencia y aumenta el de células mononucleares.

Quimiotaxis

La quimiotaxis es el movimiento direccional de una célula hacia una sustancia química. Los movimientos de los leucocitos del torrente sanguíneo hacia la zona afectada, atravesando la pared endotelial, son inducidos por mecanismos quimiotácticos. Los neutrófilos requieren poco tiempo (90 minutos) para responder completamente a los estímulos quimiotácticos, a diferencia de los monocitos, que requieren algo más (5 horas), por lo que en las primeras horas de la inflamación rara vez se observan células mononucleares en el exudado (*fig. 4.14*).

Los principales factores quimiotácticos para los neutrófilos son los liberados por el sistema de complemento (C5a, C5,6,7); productos bacterianos que ocasionan la acumulación de granulocitos, los cuales caracterizan a las afecciones bacterianas; la calicreína, productos de la destrucción de la colágena; derivados de la fibrinólisis y de la degradación proteolítica de la mayoría de las proteínas plasmáticas.

Los monocitos y macrófagos responden principalmente a complejos Ag-Ac, factores del complemento (C5a), factores liberados por linfocitos "T" sensibilizados y productos bacterianos. Los neutrófilos contienen un factor quimiotáctico para las células mononucleares, lo cual explica por qué en un exudado se observa secuencialmente el arribo de neutrófilos y luego las células mononucleares (*cuadro 4.7*).

Mecanismos de Quimiotaxis

Los mecanismos de la quimiotaxis no están perfectamente entendidos, pero se han propuesto varios mecanismos. A diferencia de las bacterias, los leucocitos no nadan, sino que se mueven por una locomoción verdadera, lo que requiere disminuir la adhesividad de la superficie celular. Los leucocitos adoptan una orientación durante la locomoción, a partir de un seudópodo ancho difuso (lamelopodia), en la porción frontal de la dirección que toma el leucocito.

Cuadro 4.7 Factores quimiotácticos para los leucocitos.

Tipo de célula	Factores quimiotácticos
Neutrófilos	Productos virales y bacterianos, péptidos del complemento (p.ej., C ₅ , 6, 7,) calicreína Activador del plasminógeno Fibrinopéptidos Productos degenerativos de la fibrina Factor derivado de linfocitos Factor quimiotáctico de neutrófilos (células cebadas) Prostaglandinas (p.ej. PGE ₁) Fragmentos de colágena Lípidos de membrana oxidados
Monocitos	Productos bacterianos Heparina Péptidos del complemento Calicreína Activador del plasminógeno Proteasas catiónicas de neutrófilo Factores derivados de linfocitos
Eosinófilos	Productos bacterianos Péptidos del complemento Leucotrieno B ₄ Histamina Factor derivado de linfocitos
Basófilos	Péptidos del complemento Calicreína Factores liberados de linfocitos
Linfocitos	Productos de linfocitos

Las células migran uniformemente hacia el gradiente de quimioatracción y se deforman conforme van migrando, sobre todo en lugares angostos. Para poder entender estos mecanismos se tienen que integrar los fenómenos de adherencia, secreción enzimática y locomoción. Esto se debe a que los leucocitos requieren aumentar su capacidad de adhesión, su tendencia de agregación y aumentar la disponibilidad de los quimiorreceptores.

Las sustancias quimiotácticas provocan cambios en la célula, que les permiten tener estas funciones. Por ejemplo, el C5a promueve la agregación de los polimorfonucleares, y la marginación y liberación de los pirógenos endógenos. La posible disminución de la carga de superficie, producida por los mediadores químicos, facilita su agregación y adherencia.

La quimioatracción a los leucocitos provoca en éstos un influjo de calcio y sodio o ambos, causando la despolarización de la membrana. Esto da por resultado un aumento de calcio intracelular, lo cual puede ocasionar la degradación y la hiperpolarización de la membrana. Este incremento de calcio intracelular puede influir en la red submembranosa de actinmiosina, neutralizar las cargas negativas de las membranas y facilitar la función de los gránulos intracitoplasmáticos durante la exocitosis, así como modular la deformidad de la membrana. Durante estos eventos iónicos hay cambios en el volumen celular. Subsecuentemente, el incremento de Ca^{++} intracelular puede favorecer la unión de los microtúbulos.

La orientación y la locomoción sostenidas requiere que estos eventos ocurran en un lugar restringido dentro de las células, donde ocurre una desgranulación; a ese punto se le denomina porción frontal de la célula. La desgranulación permite la formación de una nueva membrana, con quimiorreceptores, los que están ocupados son retirados a la porción «posterior» de la célula, donde son digeridos o asimilados y procesados, quedando disponibles nuevamente.

El proceso de quimiotaxis se puede dividir en varias fases:

1. Reconocimiento de la sustancia quimiotáctica.
2. Transducción del reconocimiento de la señal quimiotáctica en locomoción, que implica la activación del aparato locomotor de la célula.
3. Flujo iónico que mantenga la irritabilidad de la membrana celular y submembranas de los organelos, seguido de cambios en la carga de membrana y la polaridad, para mantener la adhesividad.
4. Mantenimiento de la locomoción, y facilidad de renovación para la detección de gradiente.

Acumulación celular

Es la agregación de leucocitos en el foco de inflamación, como resultado de la quimiotaxis.

Varios agentes bacterianos, térmicos, químicos o radiaciones provocan una respuesta neutrofílica inicial en la fase aguda de la reacción inflamatoria, pero en el estado crónico de la respuesta predominan los macrófagos y linfocitos.

Los neutrófilos y los macrófagos migran simultáneamente pero los neutrófilos llegan en un plazo más corto que los macrófagos al tener más motilidad, además en la mayor parte de las especies hay un número mayor

de neutrófilos en la sangre. El ritmo de llegada de los neutrófilos disminuye después de los primeros días; en cambio el de los macrófagos se mantiene igual por varias semanas (*fig. 4.15*).

Al morir, los neutrófilos liberan factores quimiotácticos para los macrófagos, y, por último, los neutrófilos tienen un período de vida más corto que los macrófagos; estos últimos tienen la capacidad de proliferar hasta por dos generaciones en el área afectada.

Cuando existe además una respuesta inmunológica en el proceso inflamatorio, se encuentra en el área afectada una marcada infiltración de linfocitos y células plasmáticas; además de los neutrófilos y macrófagos, esto se observa generalmente en procesos crónicos.

En las reacciones inflamatorias causadas por parásitos se encuentra una fuerte infiltración de eosinófilos.

Fagocitosis

Se entiende como fagocitosis la ingestión intracitoplasmática de partículas de más de un micrómetro, y se habla de pinocitosis cuando las partículas ingeridas son menores de un micrómetro. Sin embargo, la diferencia entre ambos procesos estriba no sólo en el tamaño sino también en los cambios que desencadenan (digestión lisosómica, acción microbicida, reacción de liberación de peróxidos y energía). La fagocitosis y la pinocitosis en el proceso inflamatorio tienen como finalidad principal la eliminación del agente causal y del material necrótico). Las células con capacidad fagocítica son los polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) y los mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los más importantes son neutrófilos y macrófagos.

El proceso de fagocitosis se divide en diferentes fases:

- Fijación de las partículas a digerir a la superficie celular, que incluye el contacto y el reconocimiento (opsonización).
- Ingestión de partículas por las células, por la formación del fagosoma y desgranulación de lisosomas.
- Lisis de las partículas en el interior del fagolisosoma (*fig. 4.16*).

La fijación de las partículas a la superficie de la membrana celular de los fagocitos se lleva a cabo a través de los receptores de membrana para la fracción Fc de la IgG o de la IgM y la fracción C3b del complemento. Partículas que han sido opsonizadas con IgG o IgM, son fijadas a los receptores

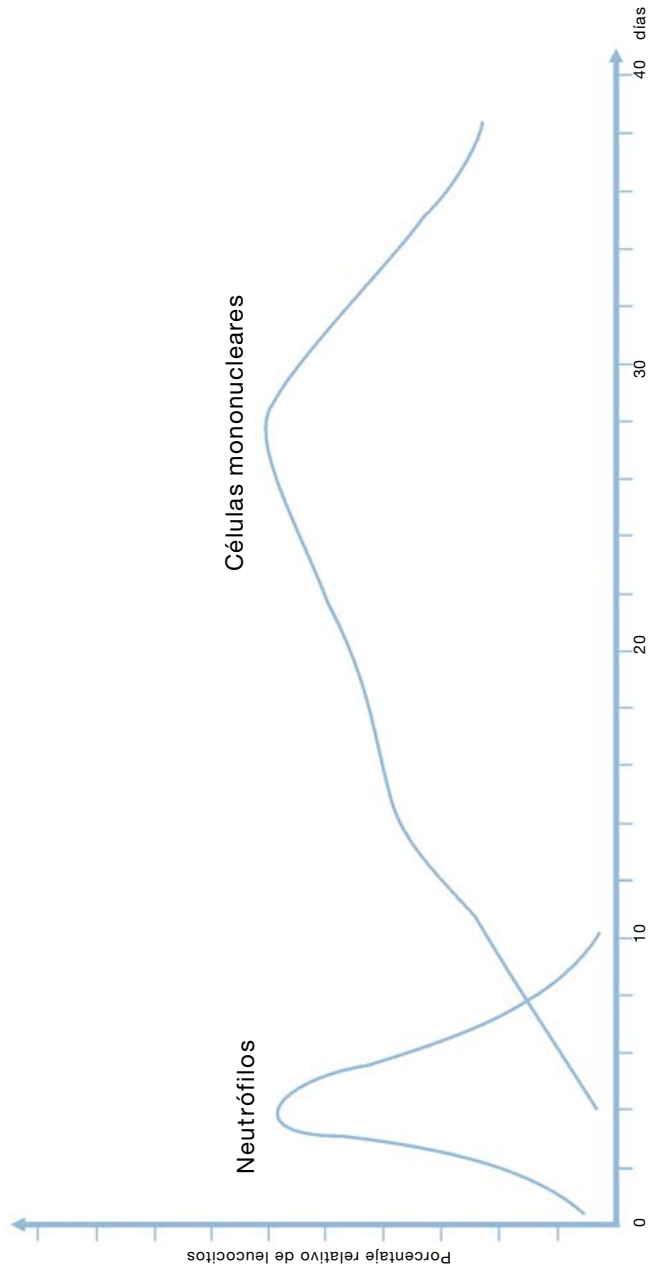


Figura 4.15 Cronología del arribo de leucocitos al sitio de inflamación.

correspondientes de la membrana. Tanto estas Ig como el C3b permiten formar un puente entre la partícula extraña y los receptores de membrana de los leucocitos, que da como resultado la fijación.

Debido a que la fagocitosis de ciertas partículas, como cuerpos extraños y parásitos, se puede llevar a cabo en ausencia de factores plasmáticos, probablemente existan otro tipo de receptores. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los fagocitos mononucleares pueden producir factores del complemento, los cuales tienen capacidad fagocítica independiente de los factores del plasma. Además, en partículas mayores ocurre una fagocitosis de superficie, la cual es factible en ausencia de opsonización. Aquí los fagocitos se concentran alrededor de la partícula y la engloban entre todos.

La ingestión o captación de una partícula al interior de la célula (englobamiento) se lleva a cabo a través de la emisión de pseudópodos que en forma de cráter rodean a la partícula; luego se fusiona la membrana y queda rodeada en una vesícula (fagosoma) en el interior de la célula.

La ingestión de la partícula presupone una gran plasticidad de la membrana celular, que requiere energía, la cual es proporcionada por la utilización del trifosfato de adenosina (ATP), y su neosíntesis a partir del difosfato de adenosina (ADP) a través del catabolismo de glucosa.

La destrucción de material ingerido se lleva a cabo a través de las enzimas lisosómicas, que son liberadas al fagosoma al formarse el fagolisosoma (*fig. 4.16*).

La degradación puede ser completa o incompleta; en esta última se forman cuerpos residuales, los cuales pueden quedar en el interior de la célula, o bien, ser eliminados de ésta por exocitosis. La falla o la degradación incompleta, se observa en caso de agentes intracelulares facultativos u obligados (micobacterias, brucelas, clamidias, rickettsias, leishmanias, toxoplasmas entre otros); así como en ciertos cuerpos extraños, lo que provoca que una lesión se torne crónica y se desarrollen procesos inmunopatológicos que originan la formación de granulomas.

Algunos agentes intracelulares son capaces de impedir la fusión del fagosoma con el lisosoma, de manera que no pueden ser atacados por las enzimas lisosómicas. En este caso el proceso de fagocitosis incluso protege a los agentes extraños contra la acción de los anticuerpos específicos, o de medicamentos. Además, facilita la diseminación del agente en el hospedador al viajar protegido dentro de los fagocitos.

Asimismo, los agentes causales o extraños se pueden proteger de la degradación mediante la formación de sustancias capsulares o de toxinas (leucocidina del estafilococo, estreptomina del estreptococo); o bien, pueden destruir al fagocito al multiplicarse intracelularmente, como los virus. Los cuerpos extraños, como silicatos y fibras de asbesto, provocan por medios mecánicos la perforación y destrucción de la membrana celular, ocasionando así a la muerte de la célula fagocitaria.

Los cambios metabólicos que ocurren en la fagocitosis tienden a destruir los microorganismos fagocitados, principalmente a las bacterias, a través de la actividad citotóxica del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), hipocloritos, radicales libres y anión superóxido (O_2^-), derivados del proceso conocido como explosión respiratoria, además de la liberación de enzimas como proteasas, fosfolipasas, nucleasas y lisozima, entre otras. (*cuadro 4.8*).

Finalmente, la fagocitosis es favorecida por altas temperaturas y la presencia de fibrina, que favorece la fijación de las bacterias. En algunos individuos existen defectos de la función leucocitaria en el proceso de la fagocitosis, que traen como consecuencia la muerte de leucocitos, o la ineficacia del proceso fagocítico (*cuadro 4.9*).

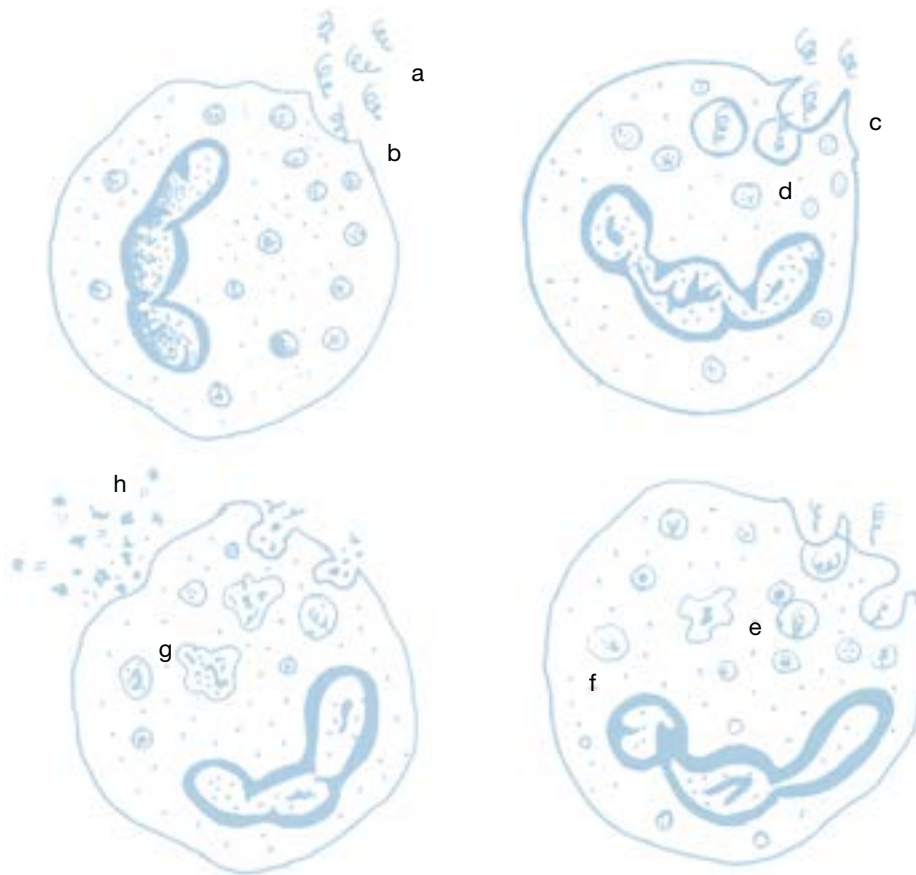


Figura 4.16 Representación esquemática del proceso de la fagocitosis: a) opsonización, b) contacto y reconocimiento, c) englobamiento, d) formación del fagosoma, e) formación del fagolisosoma, f) muerte bacteriana, g) degradación bacteriana, h) expulsión de residuos.

Cuadro 4.8 Características importantes de la explosión respiratoria de la fagocitosis.

- Mayor consumo de oxígeno por la célula fagocítica.
- Mayor consumo de glucosa por la vía de las pentosas (NADH, NADPH)
- Generación de moléculas reactivas del oxígeno como: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido (O_2^-), y radical hidróxilo (HO·).
- Generación de ácido hipocloroso (HOCl).

Cuadro 4.9 Defectos de la función leucocitaria.

Defecto funcional	Síndromes clínicos
Neutropenia	Leucemias
	Agranulocitosis inducida por fármacos
	Neutropenia cíclica
Trastornos de migración y quimiotaxis	Disfunciones celulares intrínsecas
	Síndrome de Chediak-Higashi
	Síndrome de leucocito perezoso
	<i>Diabetes mellitus</i>
	Infección bacteriana grave
	Inhibidores de la locomoción
	Inhibidores séricos
	Fármacos (corticosteroides)
	Deficiencia de factores quimiotácticos
	Deficiencias de complemento
	Inactivador sérico quimiotáctico
Trastornos de fagocitosis (adhesión, digestión, degradación)	Deficiencia de opsoninas
	Hipoglobulinemia
	Deficiencia de complemento (C3)
	Englobamiento defectuoso
	Deficiencia de tuftsina
	Fármacos (morfina y análogos)
	Degranulación defectuosa
	Síndrome de Chediak-Hogashi
Trastornos de los mecanismos microbicidas	Fármacos (corticosteroides, antipalúdicos)
	Producción defectuosa de H_2O_2
	Enfermedad crónica granulomatosa
	Deficiencia de glucosa-6-fosfato
	Deshidrogenasa
	Fármacos (p.ej., hidrocortisona, sulfonamidas)
	Deficiencia de mieloperoxidasa

Células del exudado inflamatorio

EN ESTA SECCIÓN SE DESCRIBIRÁN brevemente la morfología y la función de las células que están presentes en los distintos exudados inflamatorios, a saber: neutrófilos, eosinófilos, basófilos y células cebadas; monocitos y macrófagos; linfocitos y células plasmáticas, y plaquetas.

Neutrófilos

Los neutrófilos son células fagocíticas de vida corta, de 9 a 11 μm de diámetro, con núcleo fragmentado en tres a cinco partes; de ahí el nombre de **células polimorfonucleares**.

En su citoplasma estas células contienen gran cantidad de gránulos: los azurófilos (gránulos primarios) grandes y densos contienen enzimas lisosómicas, proteinasas, mieloperoxidasa, y proteínas catiónicas; y otros gránulos, más numerosos; y pequeños (gránulos secundarios o específicos), menos densos, que contienen fosfatasa alcalina, colagenasa, lisozima, lactoferrina y múltiples gránulos de glucógeno. Ambos tipos de gránulos se vierten a las vacuolas fagocíticas o fagolisosomas, provocando la destrucción del material dentro de la vacuola, principalmente por la acción de las enzimas de los gránulos azurófilos, mientras que una gran cantidad de gránulos específicos degranulan hacia el exterior de la célula (*fig. 4.17*).

Los neutrófilos constituyen el sistema de defensa más importante contra las infecciones bacterianas. Responden a la acción quimiotáctica por su movilidad y poseen gran capacidad fagocítica y bactericida. Activan el Sistema del complemento por sus enzimas así como a las células mononucleares. El neutrófilo es, por lo tanto, un factor fundamental en el proceso inflamatorio. En algunas especies se conocen enfermedades ocasionadas por insuficiencia o inactividad de los neutrófilos, como el síndrome de Chediak-Higashi y otros (*Unidad 6*).

Eosinófilos

Estas células se encuentran circulando en la sangre y presentes en poca cantidad en tejidos, miden 12 μm de diámetro y poseen pseudópodos en su

membrana. Su núcleo está parcialmente dividido, con la cromatina replegada a la cápsula nuclear. En el citoplasma se encuentran los característicos y abundantes gránulos de forma esférica, oval o elipsoidal que se tiñen con la eosina. El número y tamaño de los gránulos varía en las diferentes especies. Estos gránulos contienen enzimas hidrolíticas similares a las del neutrófilo. Asimismo, presentan en su parte central una banda de material cristalino compuesto por peroxidasa (*fig. 4.18*).

Estas células son fagocíticas y citotóxicas, además de actuar como moduladoras de la respuesta inflamatoria a través de la producción de prostaglandinas E, que regulan a la célula cebada e inactivan sus mediadores (*fig. 4.19*). Durante reacciones contra parásitos, principalmente helmintos y en respuestas alérgicas se observan abundantes eosinófilos. A través de la proteína básica mayor y de la proteína cationica eosinofílica pueden destruir parásitos de una manera eficaz. La función moduladora sobre las célula cebada la realizan a través de la proteína básica mayor que neutraliza la heparina, la arilsulfatasa B inactiva a los leucotrienos C4, D4 y E4, la histaminasa inactiva a la histamina, y la fosfolipasa D inactiva el factor de activación plaquetaria.

Basófilos y células cebadas

El basófilo se encuentra en pequeñas cantidades en la sangre circulante y mide 10 μm de diámetro. La célula cebada procede del tejido conjuntivo, y se encuentra en piel y mucosas del aparato digestivo y respiratorio, y en menor cantidad en la mayoría de los órganos, alrededor de pequeños vasos sanguíneos. El granulocito basófilo y la célula cebada tienen cierta similitud, ya que contienen mediadores químicos como la histamina, y en algunas especies la serotonina. Otras características morfológicas son la presencia de pocos ribosomas y mitocondrias (*fig. 4.20 y 4.21*).

En el basófilo, el núcleo tiene forma indentada y, al igual que la célula cebada, carece de nucléolo. Estas células producen también las sustancias que libera la célula cebada (*fig. 4.19*).

La liberación de las aminas y mediadores de la célula cebada ocurre en respuesta al daño celular de tipo físico o químico, a procesos inmunitarios como uniones entre antígeno e inmunoglobulina E, y por la activación de factores de complemento.

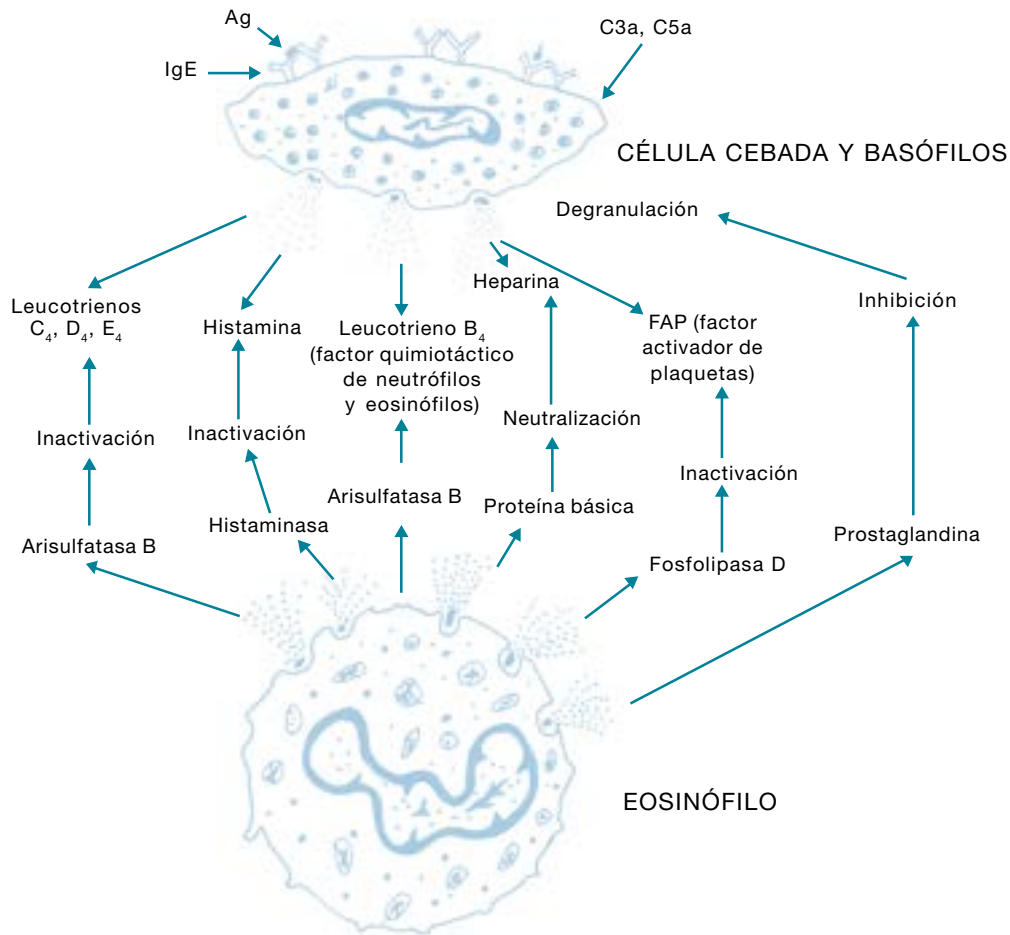


Figura 4.19 Interacción entre la célula cebada y el eosinófilo en el proceso inflamatorio.

Las células cebadas desempeñan un papel importante en los procesos de anafilaxia, asma y dermatitis alérgica, por su acción sobre el músculo liso y la formación de edema.

Monocitos y macrófagos

Ambos tipos de células, derivadas de la médula ósea, forman parte del sistema mononuclear fagocítico, el monocito circulando en la sangre y el macrófago en los tejidos. El monocito mide de 9 a 12 μm . El núcleo tiene forma de frijol o herradura, con la cromatina agrupada en densos grumos.

En su abundante citoplasma se localizan dos centriolos en la zona de indentación del núcleo, rodeados por el aparato de Golgi. Otros organelos presentes son mitocondrias, retículo endoplásmico y ribosomas, además de lisosomas y pequeñas vesículas resultado de la fusión de pseudópodos.

En el proceso inflamatorio, los monocitos aparecen después de los granulocitos y tienen un papel fagocítico para retirar bacterias, hongos, virus, protozoarios, neutrófilos degenerados, y células alteradas o muertas.

Los macrófagos son células móviles y, al igual que los monocitos, poseen un núcleo grande y un par de centriolos rodeados por el aparato de Golgi. Dada su función de fagocitar y degradar material diverso, presentan en su citoplasma vacuolas fagocíticas y lisosomas, que contienen nucleasas, proteinasas, carbohidrasas y lipasas (*cuadro 4.10*).

En algunos procesos crónicos éstas células aumentan de tamaño, para convertirse en células epiteloides, o fusionándose entre sí, con división de núcleos, con lo que se forman las células gigantes multinucleadas (*figs. 4.5 y 4.22*).

Además de la fagocitosis, el macrófago participa en la respuesta inmunitaria presentando los antígenos a los linfocitos T o B, y regulando las mitosis linfocíticas a través de citocinas (*cuadro 4.11*).

Cuadro 4.10 Funciones de los macrófagos.

Actividad fagocítica y antimicrobiana	Radicales oxígeno Nitrógeno reactivo Gránulos conteniendo péptidos antimicrobianos
Atracción de leucocitos	Síntesis de quimiotaxinas Citocinas que favorecen adhesión endotelial
Modulación de la actividad de otras células	Actividad antiviral y antimicrobiana Estimulación de la respuesta inmune Efectos vasculares Factores de crecimiento que favorecen cicatrización y reparación
Limpieza de tejidos	Fagocitosis Degradación de fibrina
Respuestas sistémicas	Efecto endocrino de citocinas

Cuadro 4.11 Citocinas y mediadores sintetizados por macrófagos.

Interleucinas y factor de necrosis tumoral
Quimocinas
Interferón
Factor de estimulación hematopoyética
Prostaglandinas
Leucotrienos
Óxido nítrico
Factor activador de plaquetas

Linfocitos y células plasmáticas

Los linfocitos se encuentran en la médula ósea, linfonódulos, timo, bazo, tonsilas, tejido linfoide del pulmón e intestino, y circulando en la sangre. Estas células miden de 8 a 12 μm , y tienen un núcleo grande, casi esférico, con cromatina densa. En su citoplasma se encuentran un par de centriolos, rodeados por el aparato de Golgi, cerca de la indentación nuclear. En esa misma área se localizan abundantes mitocondrias. Además, en el citoplasma se encuentran abundantes ribosomas y algunos lisosomas.

Los linfocitos del tipo B sufren la transformación a células plasmáticas, que son las encargadas de producir los anticuerpos en el retículo endoplásmico rugoso.

El otro grupo de linfocitos o células dependientes del timo (Linfocitos T) tiene entre sus funciones participar en la inmunidad del tipo celular, además de producir sustancias moduladoras de la respuesta inflamatoria, conocidas como citocinas (*Unidad 6*).

Algunas citocinas tienen actividad citotóxica y son llamadas linfotoxinas, que son capaces de producir daño directo en los tejidos del huésped en las reacciones inmunes.

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Miden 3 μm de diámetro y no poseen núcleo; su citoplasma contiene microtúbulos paralelos a la membrana celular; gránulos que contienen enzimas hidrolíticas, diversos tipos de vacuolas y mitocondrias

pequeñas. Estas células juegan un papel importante durante la coagulación, al adherirse al fibrinógeno, aglutinarse entre sí y producir tromboplastina. Dentro del proceso inflamatorio tienen un papel preponderante, por los mediadores que producen, como histamina, serotonina, prostaglandinas y tromboxanos entre otros (*fig. 4.23 y cuadro 4.12*).

Cuadro 4.11 Citocinas y mediadores sintetizados por macrófagos.

.....
Interleucinas y factor de necrosis tumoral
Quimocinas
Interferón
Factor de estimulación hematopoyética
Prostaglandinas
Leucotrienos
Óxido nítrico
Factor activador de plaquetas
.....

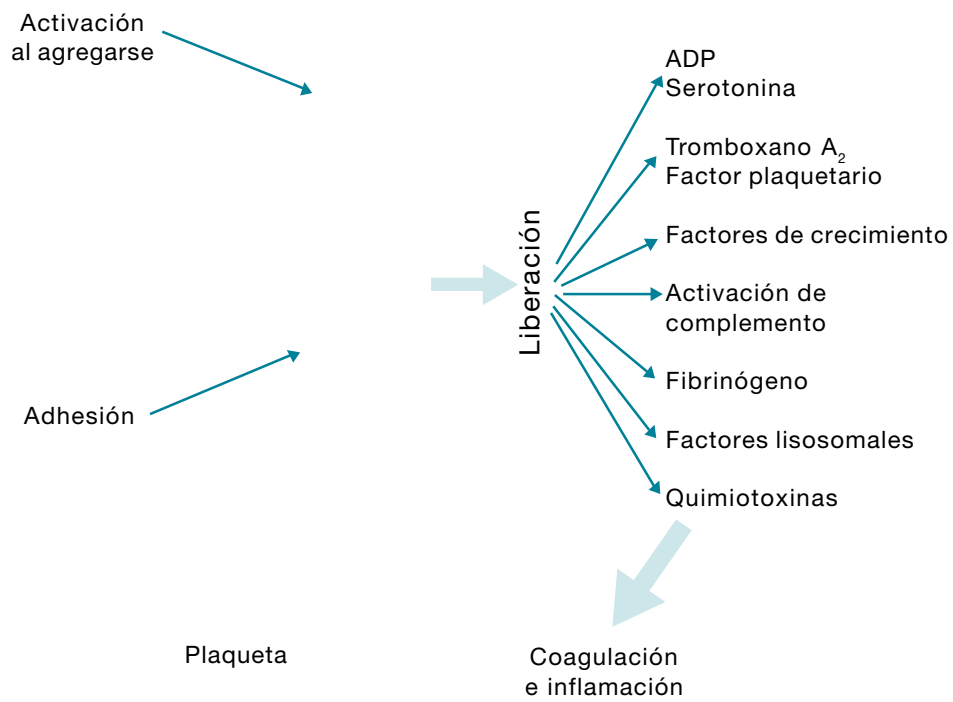


Figura 4.23 Liberación de mediadores de la inflamación por las plaquetas. La agregación de plaquetas activa la secreción de muchos mediadores de importancia para la coagulación y la inflamación.

Interrelación y amplificación de alteraciones vasculares bioquímicas y celulares en el proceso de inflamación

LA INFLAMACIÓN REPRESENTA LA SUMA de la respuesta del organismo a una lesión y en parte se debe al desencadenamiento o activación de sustancias normalmente presentes en forma inactiva en la sangre o en los tejidos. Con el objeto de amplificar y hacer más eficiente el proceso inflamatorio, los mecanismos de coagulación y el sistema del complemento tienen una función preponderante.

El suceso inicial en esta interrelación es la activación del Factor Hageman (FH) o factor XII de la coagulación, al entrar en contacto con diversos factores como:

- Superficies con carga negativa
- Colágena o membranas basales de vasos sanguíneos
- Plaquetas
- Endotoxinas
- Cristales de ácido úrico
- Tripsina
- Plasmina
- Calicreína
- Tromboplastina

Una vez activado el factor de Hageman (FH) se inicia una cadena de reacciones:

Precalicreína → **Calicreína**. Estimula el movimiento celular de neutrófilos, linfocitos y monocitos (quimiotaxis). Induce a la transformación de cininógeno en bradicinina y del plasminógeno en plasmina. La plasmina activa más FH.

Cininógeno → **Bradicinina**. Aumenta la permeabilidad vascular; contrae el músculo liso y actúa como potente vasodilatador; induce la libe-

ración de histamina de células cebadas; produce dolor.

Plasminógeno → **Plasmina**. Activa el complemento a través de C3 y C1; activa más FH; causa la fibrinólisis, produciendo fragmentos de fibrina.

Activación del Factor IX. Activa el Factor IX, que en presencia de fosfolípidos plaquetarios o tisulares y el Factor VII, activa al Factor X.

Activación del Factor X. En presencia de Ca^{++} , fosfolípidos y el Factor V activa la transformación de protrombina.

Protrombina → **Trombina**. Funciona como amplificador del sistema de coagulación, ya que agrega plaquetas que liberan más fosfolípidos, activa al Factor VIII e induce la activación de mayor cantidad del Factor V. Además, la trombina provoca la activación del fibrinógeno.

Fibrinógeno → **Fibrina**. Participa junto con el Factor XIII en la formación del coágulo. Además, durante la transformación del fibrinógeno a fibrina, se liberan los fibrinopéptidos A y B, que son quimiotácticos para leucocitos y aumentan la acción de la bradicinina.

Estos fenómenos secuenciales de amplificación son controlados por una serie de proteínas plasmáticas inhibitorias circulantes como la alfa-2 macroglobulina, alfa-1 antitripsina, factor inhibidor del C1 y antitrombina III.

Otra forma de iniciar el fenómeno de coagulación, es a través de la vía extrínseca independiente del factor Hageman. Ésta se inicia con un daño celular que, por un factor tisular no identificado, interactúa con el factor VII para activar el factor X, que continúa la cascada como en el mecanismo intrínseco anteriormente detallado.

Por último, un mecanismo de interrelación celular muy importante durante el proceso inflamatorio lo constituye el eosinófilo y la célula cebada. Este mecanismo se basa en que el eosinófilo, mediante la secreción de enzimas, modula la actividad de los mediadores químicos liberados por la célula cebada (*fig. 4.10*).

Manifestaciones sistémicas

Dependiendo de la naturaleza de la lesión y la respuesta inflamatoria, pueden presentarse signos sistémicos. Los más comunes son la fiebre, somnolencia, letargia y disminución de apetito por la acción de la interleucina 1 en el sistema nervioso central y alteraciones en la cantidad de leucocitos en la circulación. Leucocitosis por la acción de mediadores en la médula. Además, pueden

presentarse cambios en los componentes químicos (electrolitos, enzimas) de la sangre por la alteración en el funcionamiento del órgano afectado, y la presencia de la respuesta inmune. Es común observar que los linfonódulos que drenan el área inflamada aumenten de volumen, produciendo una linfadenitis y se debe a que a través del sistema linfático se acarrean células y detritus fagocitados, líquidos y bacterias del sitio de la inflamación.

En los animales con procesos inflamatorios crónicos es evidente la pérdida de condición corporal por la destrucción muscular y liberación de aminoácidos así como la pérdida de tejido óseo. Todos estos signos son utilizados para la valoración clínica del proceso.

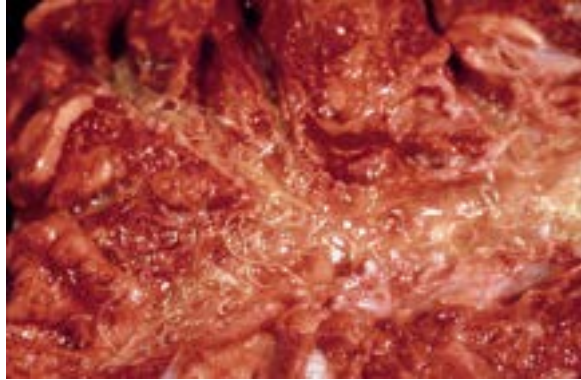


Figura 4.1 Exudado mucoso en los bronquios de un bovino infectado con *Dictyoaulus viviparus*.

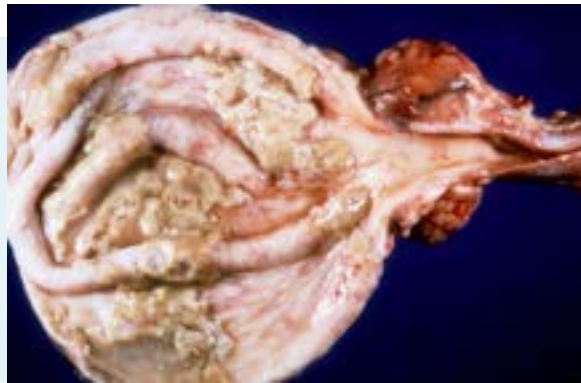


Figura 4.2 Exudado fibrinoso en la mucosa de la vejiga urinaria de un perro.

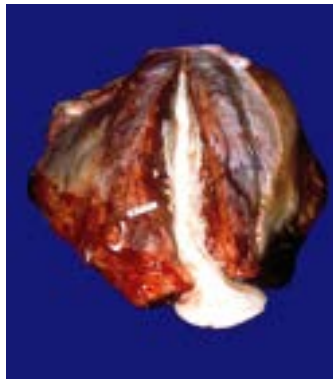


Figura 4.3 Glándula mamaria de un bovino con abundante exudado purulento.

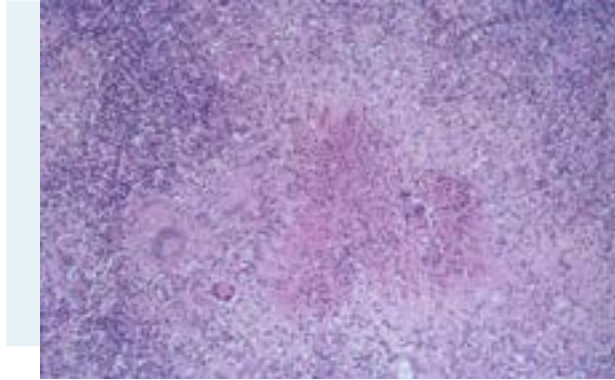


Figura 4.4 Sección histológica de pulmón de bovino con un granuloma tuberculoso. H&E.

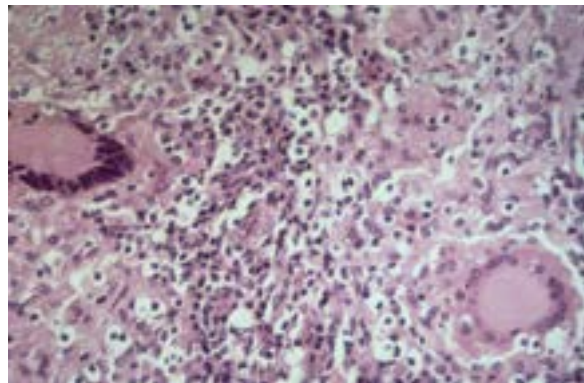


Figura 4.5 Sección histológica de pulmón de bovino con un granuloma tuberculoso. Muestra en detalle dos células gigantes de Langhans. H y E.

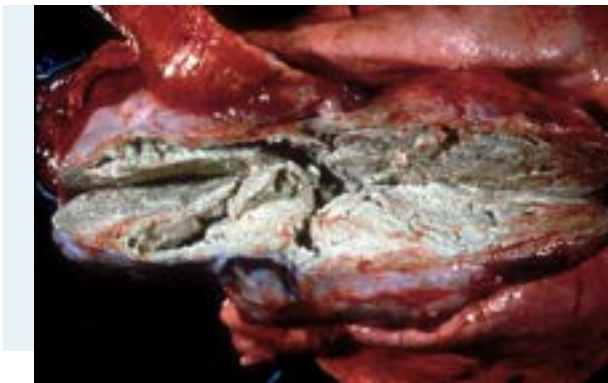


Figura 4.6 Pulmones de ovino con una linfadenitis severa caseosa por *Corynebacterium ovis* en los linfonódulos bronquial y mediastínico.

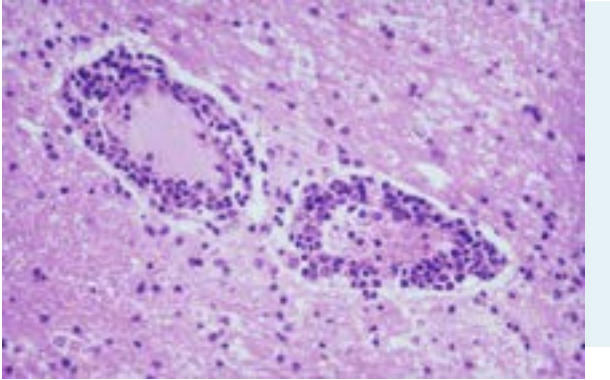


Figura 4.7 Sección de cerebro de bovino con infiltración linfocitaria perivascular severa, en un caso de fiebre catarral maligna. H y E.

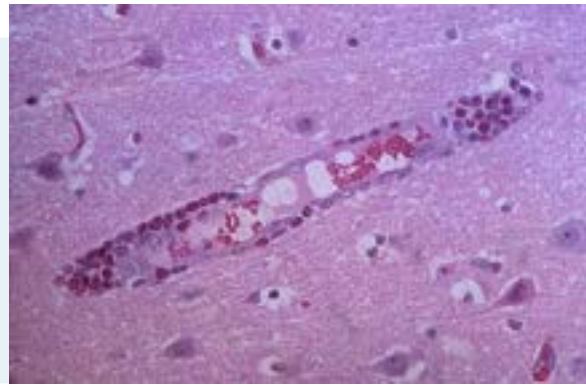


Figura 4.8 Sección de cerebro de cerdo con una infiltración eosinofílica perivascular moderada, como resultado de la intoxicación por sal y deficiencia de agua. H y E.

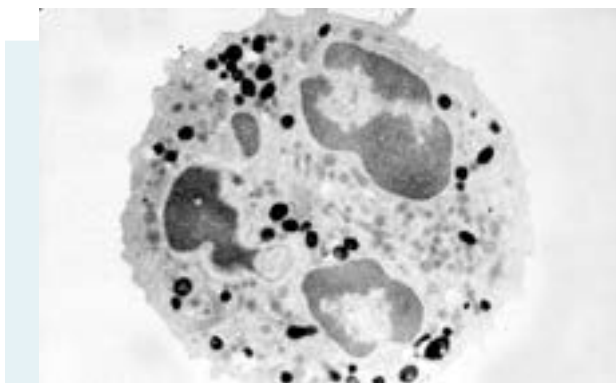


Figura 4.17 Neutrófilo de gato muestra lisosomas coloreados con peroxidasa.

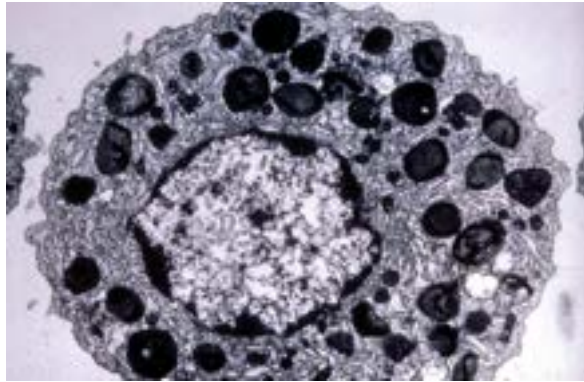


Figura 4.18 Eosinófilo de gato normal, muestra lisosomas prominentes.



Figura 4.20 Basófilo de gato normal, presenta prominentes lisosomas.

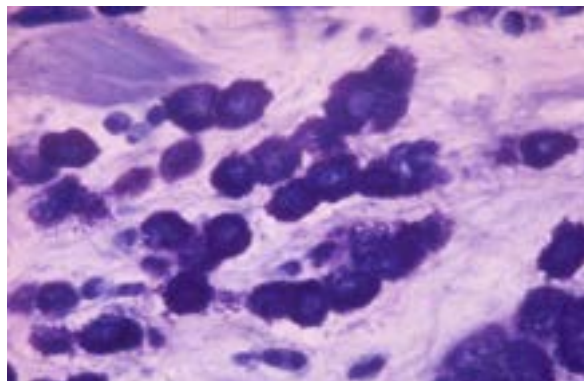


Figura 4.21 Células cebadas en la dermis de un perro. Azul de Toluidina.



Figura 4.22 Macrófagos alveolares de perro obtenidos de un lavado bronquial. Giemsa.

Lecturas recomendadas

- Cree, I.A.: **Pathology**. Chapman & Hall Medical, London, 1997.
- Cheville, F.N.: **Introduction to Veterinary Pathology**. Versión en Disco compacto. Iowa State University Press, Ames, Iowa 2000.
- Jones, T.C. and Hunt, R.D.: **Veterinary Pathology**. 6th, ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- Majno, G. and Joris, I.: **Cells, Tissues, and Disease: Principles of General Pathology**. Blackwell Science, Worcester, Massachusetts, 1996.
- Rubin, E. and Farber, J.: **Pathology**, 3rd ed. *Lippincott-Raven, Philadelphia-New York: 1999*.
- Slauson, D.O. and Cooper, J.B.: **Mechanisms of Disease**. 3rd. ed. Mosby, St. Louis, 2002.
- Thomson, R.G.: **General Veterinary Pathology**. 2nd.ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1984.

Reparación

Alfonso López Mayagoitia

Introducción

Daño tisular

Ciclo celular

- *Mensajeros químicos y factores de crecimiento celular*
- *Matrices extracelulares*

Inflamación, cicatrización y reparación

Fibrosis

Angiogénesis y neovascularización

Retracción

Epitelización

Tejido de granulación

Piel

Mucosas

Aparato respiratorio

Hígado

Huesos

Articulaciones

Sistema nervioso

Corazón

Músculo estriado y músculo liso

Lecturas recomendadas

INTRODUCCIÓN

Introducción

TANTO ANIMALES SANOS COMO ENFERMOS requieren de un mecanismo efectivo de reparación para eliminar las células dañadas y restaurar la estructura normal. Los organismos inferiores, como la lombriz y los renacuajos, tienen una capacidad de reparación extraordinaria al grado de que pueden restaurar completamente segmentos o miembros amputados. A este tipo de reparación, en el cual hay un complejo de tejido dañado o amputado, se le conoce como regeneración epimórfica. A diferencia de los anélidos y batracios, los vertebrados superiores perdieron, durante su evolución, la capacidad de regeneración epimórfica, pero perfeccionaron otros mecanismos mediante los cuales la mayoría de los tejidos dañados pueden ser reparados. Estos mecanismos de reparación están estrechamente ligados al proceso de inflamación; sin embargo, por razones puramente académicas, se describen en la mayoría de los textos por separado. En este capítulo se revisan brevemente los procesos de reparación tisular y se analizan los mecanismos o «herramientas» utilizadas por los tejidos para reparar el daño y restaurar sus funciones normales. Finalmente, se comparan los mecanismos de reparación en los diferentes órganos y tejidos que constituyen al organismo animal.

Daño tisular

ANTES DE DISCUTIR LOS PROCESOS de reparación, es importante recordar que todos los tejidos del organismo son vulnerables al daño causado por una enorme variedad de factores o agentes etiológicos, entre los que figuran daños químicos internos (hipoxia, acidosis, peróxidos), químicos externos (agentes cáusticos, metales pesados), físicos (frío, calor, radiación), biológicos (parásitos, bacterias y virus) o alérgicos (autoinmunidad, hipersensibilidad). A pesar de esta gran diversidad de agentes etiológicos, los cambios que ocurren en las células o tejidos después del daño son realmente limitados. Cuando el daño es leve y transitorio las células y tejidos afectados se reparan internamente, mientras que cuando el deterioro es severo o persistente, las células que constituyen estos tejidos dañados pasan a un estadio irreversible de daño que culmina con la muerte celular, o sea necrosis o apoptosis celular.

Si el número de células perdidas por necrosis o apoptosis es considerable, el tejido afectado responde con inflamación, como primer paso en el control de daño e inicio del proceso de reparación (ver capítulo de inflamación). En condiciones favorables, las células perdidas son reemplazadas por otras del mismo tipo lo que se conoce con el nombre de **regeneración**. En condiciones desfavorables, las células perdidas al no poder ser reemplazadas por otras del mismo tipo, son sustituidas por células de tejido conectivo, lo que se conoce como **fibrosis** o simplemente **fibroplasia**. Aunque menos frecuente, algunas células dañadas son esporádicamente reemplazadas por tipos de células diferentes lo que se conoce como **metaplasia**. Cuando el daño cesa, la fibroplasia o metaplasia pueden eventualmente desaparecer, mientras que, cuando el daño es severo o persistente, la destrucción de tejidos o membranas basales da lugar a una cicatriz permanente.

Existen numerosos factores que determinan si un tejido dañado es reparado por regeneración o por fibrosis, entre los que sobresalen el tipo de tejido involucrado, su capacidad de mitosis, la magnitud de daño, la disponibilidad de células progenitoras, la integridad de membrana basales, la producción y regulación de mediadores químicos, la disponibilidad de factores del crecimiento celular (mensajeros químicos) receptores, etc.

Es importante reconocer que mientras algunas células, como las sanguíneas o epiteliales, retienen la capacidad de multiplicarse durante la vida posnatal, otras células, como las neuronas o las células del miocardio, pierden la facultad de multiplicarse por mitosis después del nacimiento. Algunas células, como los condrocitos articulares o las células olfatorias de la mucosa nasal, ocupan un lugar intermedio ya que poseen alguna, aunque limitada, capacidad para dividirse. En otras palabras, la regeneración al daño en la piel o mucosa es excelente, en las articulaciones es limitada mientras que en el sistema nervioso central (neuronas) la regeneración es nula. Debido a la estrecha relación que existe entre la reparación de un tejido y su capacidad de proliferación, es conveniente revisar brevemente los mecanismos que gobiernan el ciclo de la división celular, o sea la mitosis.

Ciclo celular

El intervalo entre dos mitosis consecutivas constituye el llamado ciclo celular (*fig. 5.1*). Por proliferación celular se entiende el mecanismo mediante el cual una **célula madre** o “progenitora” entra al ciclo celular para dividirse por mitosis y así suministrar las **células hijas** necesarias para el proceso de reparación. Cuando la reparación de un tejido requiere de células nuevas, las **células progenitoras** en estado de reposo (**fase G₀**) son activadas por mensajeros químicos para que pasen a la primera fase del ciclo celular (**fase G₁**). En esta primera fase del ciclo, la célula se prepara para la síntesis de ADN por lo que también se le conoce como fase presintética (*fig. 5.1*). Una vez preparada la célula pasa a la fase sintética, (**fase S**) en donde sintetiza y duplica el ADN requerido para la mitosis. Después de pasar por una fase intermedia o fase **premitótica** (**fase G₂**), la célula entra a la fase propiamente de mitosis (**fase M**) en donde se divide en dos células hijas. Una vez divididas las **células hijas** pasan a la fase estacionaria o de descanso llamada **fase G₀** en donde permanecen hasta que se requiera nuevamente otro ciclo celular. No todas las células del organismo tienen la misma capacidad de entrar al ciclo celular, lo que explica en parte, el por qué algunos tejidos tienen mucho mayor capacidad de regeneración que otros.

Es interesante señalar que ciertos tipos de células, como las sanguíneas o epiteliales, se encuentran ciclando permanentemente, o sea en un proceso de división constante. En el otro lado del espectro, el organismo también posee células incapaces de entrar al ciclo celular, es decir, células que carecen de capa-

cidad para proliferar. De acuerdo a la facultad que tienen de salir de la fase G_0 y entrar al ciclo celular, las células son divididas en células lábiles, estables y permanentes.

Las **células lábiles** son aquellas en constante estado de división, es decir, que están continuamente pasando por las fases G_1 , S, G_2 , M y G_0 del ciclo celular. Algunos investigadores estiman que los tejidos formados por células lábiles, como la epidermis, mucosa gastrointestinal, genitourinaria y médula ósea tienen por lo menos 5% de sus células en constante mitosis. Todos estos tejidos, constituidos por células lábiles, poseen una excelente capacidad de regeneración, como en el caso de la sangre, donde la pérdida de eritrocitos durante una crisis de anemia puede corregirse rápidamente. Esto se debe a que estando formada por células lábiles, la médula ósea puede producir en breve tiempo un gran número de eritrocitos y así reemplazar los perdidos por la destrucción como podría ocurrir en una anemia de tipo hemolítica.

Las **células estables** se encuentran generalmente en fase de descanso (G_0) pero en respuesta a un estímulo inducido por la necrosis o apoptosis de células adyacentes entran a las fases G_1 , S, G_2 y M para dividirse y así proveer las «células hijas» requeridas en la reparación. Ejemplos de células estables son los hepatocitos, el epitelio tubular del riñón, el epitelio respiratorio, el páncreas exócrino, el endotelio vascular, el tejido conectivo, etc. Los órganos constituidos por células estables tienen razonable capacidad de regeneración ya que en condiciones de daño y necrosis, las células que permanecen viables en el tejido afectado pueden ser estimuladas para dividirse por mitosis. Así por ejemplo, cuando un animal sufre de daño y necrosis hepática, los hepatocitos viables en la zona dañada son activados para entrar en mitosis y proporcionar las células requeridas para la reparación del hígado.

Las **células permanentes** carecen de capacidad de división, pues son incapaces de entrar al ciclo celular, o sea que los tejidos constituidos por este tipo de células no pueden ser reparados por regeneración. Células permanentes como neuronas y células del músculo cardíaco pierden la habilidad de dividirse después del nacimiento por lo que la necrosis en el cerebro y corazón termina irremediablemente con gliosis o fibrosis, respectivamente (fig. 5.2). Cabe mencionar, sin embargo, que las células permanentes retienen una gran capacidad de regeneración interna por lo que organelos dañados son fácilmente reparados siempre y cuando la célula afectada no haya llegado al estadio de necrosis.

Como es de esperarse, el número de figuras mitóticas observadas microscópicamente en tejidos constituidos por células lábiles (médula ósea, epidermis, criptas intestinales) es mayor que en aquellos formados por células estables (riñones, hígado) y por supuesto que en aquellos órganos con células permanentes, en donde nunca se observan mitosis como es el caso de las neuronas.

El control de la división celular, tanto en tejidos normales como en reparación, es un proceso altamente complejo y regulado por numerosos mensajeros químicos llamados también **factores de crecimiento celular**. A través de estos mensajeros de crecimiento, las células se comunican entre sí regulando de esta forma la división y la migración celular hacia los sitios en reparación. En los últimos años se ha demostrado que la síntesis de factores de crecimiento celular está regulada por genes específicos a los cuales se les ha llamado colectivamente **protooncogenes**. Estos genes controlan la reparación de tejidos a través de la síntesis y secreción de factores de crecimiento que a su vez regulan la proliferación y migración celular. Mutaciones en estos genes dan lugar a genes defectuosos llamados **oncogenes**, los cuales inducen la proliferación incontrolada de células como es el caso del cáncer.

Mensajeros químicos y factores de crecimiento celular

Después de haber sufrido daño y necrosis, es necesario que las células viables localizadas en los bordes de la lesión, se comuniquen entre sí, para iniciar en forma organizada el proceso de reparación. Esta comunicación celular, se lleva a cabo a través de mediadores o mensajeros químicos también llamados **factores del crecimiento celular** los cuales desempeñan un papel preponderante en la reparación. De acuerdo a la forma en que estos mensajeros químicos envían señales entre célula y célula se clasifican en tres tipos principales. **Señales autocrinas**, son mensajes enviados de una célula a sí misma. **Señales paracrinas**, son aquellas en las cuales una célula envía mensajes al mismo u otro tipo de células cercanas al sitio de reparación. **Señales endocrinas**, son aquellas mediante las cuales una célula envía mensajes distantes a través de hormonas acarreadas por la sangre al sitio de reparación.

Antes de discutir la función de los factores del crecimiento celular en el proceso de reparación, es esencial reiterar que la mayoría de estos mediado-

res también participan en los procesos de inflamación y coagulación. La estrecha relación que existe entre la inflamación, coagulación y reparación no es puramente accidental ya que antes de iniciarse propiamente la reparación, se requiere de la eliminación de restos celulares mediante la inflamación, y de la resolución de alteraciones vasculares mediante el proceso de coagulación.

Al mismo tiempo en que los restos celulares son eliminados por la inflamación, en los tejidos dañados enfocados a restablecer la estructura normal, se llevan a cabo una serie de eventos fisiológicos. Uno de los primeros pasos en la reparación de un tejido es la síntesis y secreción de factores de crecimiento celular que tienen la facultad de estimular las células que posean en su membrana los receptores correspondientes. La actividad biológica de estos factores es compleja ya que, de acuerdo a estudios de laboratorio, en ciertas concentraciones promueven, mientras que en otras concentraciones, inhiben el crecimiento celular. A raíz de los recientes avances en biología molecular, se han logrado identificar un gran número de factores de crecimiento celular por lo que sería inapropiado mencionarlos todos en esta breve revisión. Sólo se mencionan los más importantes y se recomienda consultar textos o artículos especializados para mayor detalle.

Los factores conocidos como **factor de crecimiento epidermal** (*epidermal growth factor* o EGF) y **factor de crecimiento transformante -a y b** (*transforming growth factor a & b*) participan activamente en la reparación de los tejidos estimulando la mitosis y migración de células epiteliales y fibroblastos. Estos factores de crecimiento epidermal juegan un papel particularmente importante en la reparación de mucosas, piel, pulmón, cornea, etc.

Otros grupos conocidos genéricamente como **factores de crecimiento del endotelio vascular**, **factores de permeabilidad vascular** y **angiopoyetinas**, constituyen un conjunto importante de mensajeros químicos involucrados en la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis). Además de su participación en la formación de vasos sanguíneos, estos factores de crecimiento también regulan la permeabilidad vascular y promueven la formación de vasos linfáticos. Como se discutirá más adelante, la formación de vasos sanguíneos y linfáticos es esencial en la reparación de tejidos de la misma forma en que la hiperemia es necesaria para el proceso de inflamación. Las **endotelinas** son otro grupo de polipéptidos recientemente descritos, como promotores de crecimiento celular y reparación de tejidos.

Además de la coagulación, las plaquetas contribuyen al proceso de reparación tisular secretando un grupo de mensajeros químicos llamados colectivamente **factores plaquetarios de crecimiento** (*platelet-derived growth factor* o **PDGF**). Estos factores plaquetarios almacenados en gránulos y secretados por las plaquetas en áreas de reparación provocan la proliferación y migración de fibroblastos, monocitos y células de músculo liso. Además de ser mitogénicos (inductores de mitosis) para las células mesenquimatosas, los factores plaquetarios del crecimiento son quimotácticos para los leucocitos.

Otro factor importante en la reparación de tejidos es el llamado **factor de crecimiento de fibroblastos** (*fibroblast growth factor*) que sintetizado por diversos tipos de células, regula la proliferación celular durante la reparación. Se ha mencionado que este factor favorece tanto la proliferación de vasos sanguíneos (angiogénesis) como la migración de fibroblastos, macrófagos y epitelio hacia los tejidos en reparación. La hematopoyesis en la médula ósea también es activada por este factor de crecimiento celular.

Es importante notar que así como algunos factores de crecimiento estimulan la proliferación celular, otros factores o mensajeros químicos producidos y secretados en el sitio de reparación tienen una función inhibitoria sobre el crecimiento celular. Estas señales, tanto positivas como negativas, son imprescindibles para asegurar un crecimiento celular organizado en los sitios de reparación. El simple contacto físico de una célula con otra es suficiente para generar **señales paracrin**as las cuales inhiben la división celular en áreas de reparación en donde células adicionales ya no son requeridas. De la misma manera, la síntesis de ADN en el ciclo celular es controlada a través de los genes que gobiernan la síntesis de factores inhibidores del crecimiento.

Hasta ahora se ha mencionado que: los tejidos son vulnerables al daño causado por una gran variedad de agentes etiológicos; que como resultado del daño, las células muertas son eliminadas a través de la inflamación; que los factores de crecimiento liberados cerca o lejos del sitio de lesión propician la proliferación celular y que las células necróticas son reemplazadas a través de la inducción del ciclo celular. En la siguiente sección se discute brevemente la participación de las matrices extracelulares en el proceso de reparación.

Matrices extracelulares: colágenos, membranas basales, elastina y moléculas de adherencia celular

Como sucede en una construcción, además de ladrillos, es indispensable tener una infraestructura apropiada, como serían los cimientos, para asentar la edificación, los andamios para transportar los materiales y el cemento para unir los ladrillos (células). Utilizando esta analogía, se puede decir que la reparación de tejidos requiere también de cimientos en donde pueda edificarse la reparación tisular, de caminos para la migración de células, así como de materiales de adhesión de las células recién formadas. Esta infraestructura en los sitios de reparación es proporcionada por un grupo importante de macromoléculas llamadas colectivamente *matrices extracelulares*.

Por definición, las matrices extracelulares son todos aquellos materiales químicos que se encuentran fuera de las células y constituyen el llamado tejido intersticial. En otras palabras, estas matrices extracelulares son las estructuras que quedan cuando se eliminan las células propias del órgano (hepatocitos, neumocitos), los vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios y otras células mesenquimatosas.

Estudios recientes, han demostrado que las matrices extracelulares influyen en forma marcada la estructura y función de los tejidos en reparación. Estas matrices del tejido intersticial regulan física y químicamente el crecimiento, movimiento y diferenciación celular durante la reparación y remodelación de los tejidos. Irónicamente, algunos tipos de células cancerosas tienen la facultad de promover la formación de matrices extracelulares para facilitar su propio movimiento e invasión dentro de los tejidos (malignidad).

Al igual que lo ocurrido con mensajeros químicos de la inflamación, los avances de la biología molecular en los últimos años han incrementado la lista de componentes químicos y actividades biológicas atribuidas a las matrices extracelulares. No es posible hablar en detalle de todos los componentes que constituyen estas matrices por lo que sólo se discuten aquí los más sobresalientes, entre los que figuran los colágenos, membranas basales, elastinas, fibrilinas, adhesinas, proteoglicanos, al igual que un grupo heterogéneo de glicoproteínas como la integrina, fibronectina, osteonectina y tenacina. A pesar de que sus actividades biológicas son distintas, la composición química de las matrices extracelulares es parecida ya que la mayoría contienen, en mayor o menor grado, proteoglicanos, glicoproteínas y glucosaminoglicanos.

Por muchos años se pensó que únicamente las células de estirpe mesenquimatoso como los fibroblastos eran capaces de producir matrices extracelulares. Sin embargo, en la actualidad se sabe que otros tipos de células incluyendo las epiteliales participan en mayor o menor grado en la síntesis y depósito de matrices extracelulares.

El *colágeno* es una de las proteínas más extensamente distribuidas en los tejidos animales y una de las más importantes matrices extracelulares. Su abundancia en diferentes órganos o tejidos varía notablemente. Por ejemplo, se ha descrito que 4% del tejido hepático lo constituyen colágenos mientras que la piel contiene más de 70% de esta matriz extracelular. Desde el punto de vista químico y estructural, se conocen cuando menos 19 tipos de colágeno por lo que es preferible referirse a esta matriz extracelular en plural o sea como colágenos.

Los colágenos son producidos por los fibroblastos, osteoblastos y condroblastos y, en menor grado, por otras células como los epitelios y endotelios. Dentro de los ribosomas, esta matriz es inicialmente sintetizada en formas inmaduras llamadas *tropocolágenos* mismos que, una vez secretados al intersticio, son reconfigurados a su forma final de colágenos. Dentro del tejido intersticial, las proteínas de los colágenos se agrupan en estructuras fibrilares a las cuales, dependiendo de su tamaño, se les denomina fibrillas cuando son pequeñas, fibras a las de tamaño intermedio y manojos a las mayores.

Estudios experimentales han demostrado que las características químicas y estructurales de los colágenos varían de acuerdo a los requerimientos propios de los tejidos, por ejemplo, los huesos, piel y tendones están formados principalmente por colágeno del tipo I, mientras que el cartílago de las articulaciones está formado por colágeno de tipo II. La lista de los tipos de colágenos más importantes en los diferentes tejidos se presenta en el *cuadro 5.1*. En tinción de HE los colágenos aparecen como fibras eosinofílicas entrelazadas de color pálido las cuales por sus características birrefringentes, son fácilmente reconocidas con luz polarizada. También mediante tinciones especiales como la tricrómica de Masson, las fibras de colágenos pueden reconocerse fácilmente por su típico color azul.

Actuando como andamios por donde se mueven las células dentro de los tejidos en reparación, las fibras de colágenos participan activamente en la regeneración tisular. En condiciones normales, el exceso de colágenos

Cuadro 5.1 Principales tipos de colágenos en tejidos y órganos.

Tipo de colágenos	Tejidos	Órganos
I	Osteoide Conectivo laxo y denso	Huesos Piel, intestino, vasos
II	Cartilaginoso Humor vítreo	Articulaciones Ojos
III	Conectivo reticular	Piel, cornea, útero
IV	Membranas basales	Pulmón, riñón
V	Conectivo	Músculos, tendones
VI	Conectivo laxo y denso	Piel, intestino, intersticio
VII	Vascular, cutáneo	Vasos sanguíneos, piel
VIII	Endotelios	Vasos sanguíneos y linfáticos

producido durante la reparación es degradado por colagenasas para ser eventualmente reabsorbido. En condiciones desfavorables, como se verá más adelante, las fibras de colágenos que no son reabsorbidas se acumulan en los tejidos, formando una cicatriz permanente la cual, en casos severos, produce una notable desfiguración del tejido afectado (ver cicatrización).

Las *membranas basales* son otros componentes importantes de las matrices extracelulares, que actúan como unión especializada entre el tejido conectivo y las células, particularmente las endoteliales, epiteliales, musculares y posiblemente células de Schwann. Las membranas basales son sintetizadas por las células asentadas en las mismas membranas, o sea que las membranas basales de los vasos sanguíneos, alvéolos y túbulo renales, son localmente sintetizadas por las células endoteliales, neumocitos y epitelio renal, respectivamente. Estas membranas no son fácilmente reconocidas en tinción HE pero su visualización microscópica se facilita enormemente utilizando tinciones especiales como PAS o de plata (argénticas).

Además de actuar como filtro o barrera física, las membranas basales participan diligentemente en los mecanismos de reparación regulando la proliferación y migración celular. Cuando ocurre daño tisular, la regeneración es rápida y completa siempre y cuando se conserve la integridad de estas membranas. Por ejemplo, el daño tubular al riñón causado por un agente tóxico como las sulfas puede ser rápidamente reparado ya que este medicamento no afecta las membranas basales. Por el contrario, en la isquemia

tubular causada por un infarto renal, la reparación por regeneración es deficiente pues el proceso isquémico daña severamente a las membranas basales lo que interfiere con el asentamiento de células epiteliales. Como se discutirá adelante, en el caso de infarto, el tejido renal necrótico, sólo puede ser reemplazado por tejido conectivo, lo que deja una gran cicatriz en las partes afectadas del riñón.

Otro importante componente de las matrices extracelulares son las *fibras elásticas* las cuales están estructuralmente formadas por una fibroproteína llamada *elastina*. Esta proteína proporciona la elasticidad que requieren ciertos tejidos como las arterias, alvéolos, tendones, etc. Al igual que los colágenos, la elastina es secretada por células mesenquimatosas en una forma inmadura denominada *pro-elastina*. Una vez fuera de las células, esta proteína inmadura es transformada a su forma madura de elastina. La función específica de la elastina no está bien esclarecida pero se postula que contribuye en la formación de cicatrices dando estabilidad a los tejidos.

Un grupo de proteínas extracelulares que últimamente han cobrado gran importancia en la reparación tisular, son las llamadas *moléculas de adherencia celular*, entre las que sobresale la *fibronectina*. Esta glicoproteína sintetizada por fibroblastos, mioblastos y células epiteliales, sirve como unión o punto de adherencia entre células y tejido intersticial. Además de su acción de anclaje, la fibronectina tisular promueve eficazmente la migración y adherencia celular en áreas de reparación. Una familia de receptores llamadas *integrinas* forman parte de la matriz extracelular y también facilitan la adhesión celular y promueven la reparación tisular. Se sabe que todas estas glicoproteínas, al igual que los proteoglicanos extracelulares, proporcionan soporte mecánico, además de dirigir y regular la proliferación, diferenciación y migración de las células a los sitios de reparación.

Es de interés señalar que en condiciones patológicas, el sistema inmune puede producir anticuerpos o respuesta inmunológica de tipo celular en contra de las proteínas de las matrices extracelulares lo que generalmente tiene resultados desastrosos para el organismo. Ejemplos de estas enfermedades son la glomerulonefritis y artritis autoinmunes, en donde una respuesta inmunológica anormal, causa la destrucción de las membranas basales de los glomérulos renales o condrocitos en las superficies articulares (ver capítulo de inmunopatología).

Inflamación, cicatrización y reparación

Se considera que el proceso de reparación comienza en el momento mismo en que ocurre el daño tisular. Uno de los primeros cambios que se observan en los tejidos dañados es una hemorragia local la cual va acompañada de la salida (exudación) de proteínas plasmáticas y plaquetas hacia el intersticio y matrices extracelulares (*cuadro 5.2*). Una vez fuera de los vasos sanguíneos, los eritrocitos, plaquetas y proteínas extravasados forman rápidamente un coágulo el cual junto con los tejidos dañados, liberan mediadores de la inflamación o citocinas. Atraídos por el efecto quimotáctico de estos mediadores, los neutrófilos se marginan y adhieren a las paredes endoteliales de pequeños vasos sanguíneos, particularmente vénulas. En menos de 60 minutos, los neutrófilos al igual que las proteínas plasmáticas y plaquetas, comienzan a abandonar el compartimento vascular y pasan hacia los espacios extracelulares. Alrededor de las 48 horas se puede observar microscópicamente la llegada de macrófagos, que junto con los neutrófilos ya presentes en la lesión, fagocitan los restos celulares originados por el daño tisular (*cuadro 5.2*). Estudios de laboratorio han demostrado que la inhibición del flujo normal de leucocitos, proteínas plasmáticas o plaquetas interfiere notablemente con el proceso de reparación. Alrededor de 72 horas después del daño y a raíz de la secreción local de factores de proliferación celular, se comienza a detectar en los tejidos lesionados la proliferación de células mesenquimales entre las que sobresalen los fibroblastos, angioblastos y mioblastos (*cuadro 5.2*). En forma armonizada, estos tres tipos de células participan tenazmente en la reparación y cicatrización, a través de los procesos de fibrosis, angiogénesis y retracción tisular respectivamente.

Cuadro 5.2 Cronología de la reparación y cicatrización en condiciones favorables.

Cambios histológicos	Período
Hemorragia, coágulo	Primeras horas
Edema y flujo de neutrófilos	A partir de 3-4 horas
Macrófagos y linfocitos	A partir de las 48-72 horas
Angiogénesis y neovascularización	A partir de las 72 horas
Fibrosis	A partir del 3-4 día
Reabsorción de tejido fibrovascular	A partir de la 2ª ó 3ª semana

Fibrosis

Los **fibroblastos** son unas de las células mesenquimatosas más importantes del tejido conectivo encargadas de producir la fibrosis, sostener y dirigir el movimiento de otras células dentro de los tejidos en reparación. En los tejidos normales, los fibroblastos están generalmente en estado de reposo pero pueden ser rápidamente activados a través de señales paracrinadas emitidas localmente en los sitios de daño tisular. Entre los mediadores químicos más conocidos para la activación fibroblástica sobresalen los **factores plaquetarios de crecimiento, factor fibroblástico de crecimiento, factor de crecimiento parecido a la insulina** (insulin-like growth factor), **factor epidermal de crecimiento**, etc. Precipitados de calcio y fósforo también tienen la propiedad de activar los fibroblastos del tejido intersticial.

Una vez activados, los fibroblastos entran en mitosis y proliferan proporcionando no sólo células nuevas sino también un gran número de factores químicos adicionales que regulan los procesos de inflamación y reparación. La síntesis de colágenos y producción de adhesinas son desde luego dos de las funciones importantes atribuidas a los fibroblastos. En los últimos años se ha demostrado que algunas citocinas (TNF- α , IL-4), factores de crecimiento, leucotrienos y otros mediadores de la inflamación actúan como agentes quimotácticos para los fibroblastos. Como sucede en la mayoría de las reacciones fisiológicas, existen también factores químicos que inhiben la proliferación de los fibroblastos; tal es el caso del interferón- α y β .

En condiciones óptimas, el exceso de fibroblastos y sus productos desaparecen progresivamente una vez concluido el proceso de reparación. Las matrices extracelulares son degradadas por sus enzimas correspondientes como son las colagenasas, elastasas, proteoglicanasas, glicoproteinasas, etc. En condiciones adversas, la proliferación exagerada de fibroblastos y sus matrices, no pudiendo ser degradadas, se acumulan en los tejidos con consecuencias nefastas en la arquitectura normal.

Angiogénesis y neovascularización

Así como la hiperemia es necesaria para la inflamación aguda, la formación de vasos sanguíneos en los tejidos dañados es indispensable para la reparación. El proceso mediante el cual se forman vasos sanguíneos en los sitios de daño se conoce como **angiogénesis** y al resultado de este proceso se le denomina **neovascularización**. Paralelo a la proliferación de fibroblastos,

se puede apreciar microscópicamente la formación de pequeños capilares sanguíneos en los tejidos en reparación. Estos nuevos capilares nacen y se extienden a partir de las vénulas en respuesta a estímulos emitidos por un grupo de mensajeros químicos llamados factores angiogénicos. Los más conocidos son la **heparina**, **factores de crecimiento transformante** (*transforming growth factors- α - β*), **factor de necrosis tumoral**, **prostaglandinas** y **angiogenina**, entre otros muchos. Estos factores angiogénicos causan pequeñas fisuras en las paredes venulares, precisamente en el borde de las vénulas que miran hacia la lesión. Una vez producidas estas fisuras en la pared de las vénulas se lleva a cabo una proliferación y migración de células endoteliales, las cuales forman manojos de capilares que se dirigen hacia el tejido en reparación.

Es interesante notar que la angiogénesis es también estimulada por una baja en la tensión de oxígeno, lo cual es de gran relevancia en la reparación de infartos o en tejidos con flujo sanguíneo reducido (isquemia). Estudios de laboratorio han demostrado que suprimiendo la angiogénesis y neovascularización, se impide o retrasa la reparación tisular.

Retracción

Otro estadio importante por el que atraviesan los tejidos en reparación es el de retracción tisular, mediante el cual se reduce primero el tamaño de la lesión y luego el tamaño de la cicatriz. Este mecanismo es de gran importancia pues, como se verá con más detalle en las secciones de piel y mucosa, la contracción reduce hasta en 70% el tamaño de una lesión. No fue sino hasta hace pocos años, que, investigadores encontraron una célula morfológicamente parecida al fibroblasto pero que, a diferencia de ésta, poseía bandas de actina y miosina típicas de las células musculares. Estudios posteriores confirmaron que, efectivamente, se trataba de una célula diferente con capacidad de contracción por lo que se le denominó **miofibroblasto**. Es importante señalar que en microscopía óptica de rutina no es posible diferenciar fibroblastos de miofibroblastos por lo que es necesario inmunohistoquímica o microscopía electrónica.

Dentro de los 2 a 3 primeros días que siguen al daño tisular, los miofibroblastos proliferan y migran a las áreas del tejido dañado para eventualmente contraerse y, de este modo, causar una reducción en el tamaño de la lesión. El mecanismo de retracción, al igual que el de fibrosis, es una

arma de doble filo pues en condiciones normales favorece la cicatrización, mientras que en condiciones desfavorables, puede tener repercusiones serias para el órgano afectado. Tal es el caso de las lesiones hepáticas crónicas, en donde la retracción de las áreas en reparación pueden causar oclusión de vasos sanguíneos o conductos biliares (ver sección de reparación hepática).

Epitelización

La epitelización es otro importante estadio por el que atraviesan los tejidos en reparación. Este proceso desde luego ocurre en tejidos con células epiteliales como la piel, membranas, mucosas, glándulas, etc. Así como las células mesenquimatosas reaccionan a los factores de crecimiento celular iniciando la fibrosis, angiogénesis o retracción tisular, las células epiteliales responden ávidamente a sus mensajeros químicos de la reparación. A través de factores de crecimiento, las células epiteliales permanecen visibles en los bordes de las lesiones se dividen y se desplazan hacia los sitios de reparación. Como se mencionó anteriormente, el movimiento y asentamiento de estas nuevas células es facilitado por las membranas basales.

Tejido de granulación

En una reparación idónea, las matrices extracelulares son paulatinamente reabsorbidas, la fibrosis y neovascularización desaparecen, la retracción cicatrizal reduce el tamaño de la lesión y la re-epitelización culmina con la restauración completa del tejido dañado. Sin embargo, existen diversos factores que inhiben uno o más de los procesos de reparación. Entre estos factores figuran: el daño persistente, los traumatismos, la contaminación o la infección, la reducción del aporte sanguíneo, el estrés, las hormonas antiinflamatorias, la *diabetes mellitus*, la desnutrición, las inmunodeficiencias, etc.

En forma simplificada, se puede decir, que la inhibición de la reparación causa una respuesta exagerada de los procesos de fibrosis (fibroplasia) y angiogénesis (neovascularización), los cuales van generalmente acompañados por inflamación crónica y epitelización defectuosa. A este “fenómeno” se le conoce como **tejido de granulación**. El nombre de tejido de granulación se le dio por su típica apariencia macroscópica, en la cual, los tejidos afectados toman una apariencia granular, debido a la formación de pequeños nódulos (granos) de tejido cicatrizal (*fig. 5.3*). Aunque más comúnmente observado

en piel y mucosas, el tejido de granulación puede desarrollarse en la mayoría de órganos y está compuesto por tejido fibrovascular y cantidades variables de neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.

A pesar de que los mecanismos básicos de reparación son similares en todos los órganos, existen algunas diferencias, dependiendo del tipo de células que los constituyen. En siguientes secciones se revisan en forma general, las características más relevantes del proceso de reparación en diferentes órganos y tejidos del animal.

Piel

La piel es quizá uno de los tejidos más estudiados en lo que se refiere a reparación y cicatrización, y existen numerosos textos especializados sobre este tema. De acuerdo a su evolución, la reparación y regeneración de la piel se ha dividido en dos grandes formas llamadas **cicatrización por primera intención** y **cicatrización por segunda intención**. En el caso de la cicatrización por primera intención, el proceso de reparación se lleva a cabo en condiciones óptimas y con buena aposición de los márgenes en la herida. En la cicatrización por segunda intención, la reparación se lleva a cabo en condiciones desfavorables, como por ejemplo, cuando existe mala aposición de los márgenes de la herida o cuando factores intrínsecos o extrínsecos inhiben la reparación.

Ejemplos típicos de **cicatrización por primera intención** se observan en una incisión aséptica producida por un cirujano o en una simple cortada en la piel. En ambos casos, se forma de inmediato en los bordes de la incisión un hematoma compuesto por fibrina, plaquetas y células sanguíneas. Este hematoma sirve como puente temporal entre los dos bordes separados de la piel y en cuestión de minutos comienzan a aparecer neutrófilos atraídos por citocinas. Horas más tarde, aparece sobre la superficie de la lesión una manta de material serocelular conocida como costra. El coágulo es paulatinamente invadido por fibroblastos, angioblastos y miofiblastos y para las 72 horas se forma una pequeña línea de tejido de granulación que une firmemente los dos bordes de la incisión o cortada. Esta unión se consolida mediante la secreción de matrices extracelulares, las cuales se orientan paralelamente al borde de la incisión. Las células basales (progenitoras) de la epidermis en los bordes de las heridas se dividen por mitosis de la incisión y migran hasta cubrir completamente el área

dañada. Finalmente, estas «células hijas» se diferencian en células epiteliales escamosas típicas de la epidermis normal. En resumen, en la cicatrización por primera intención se lleva a cabo una regeneración completa, o sea que el tejido dañado es eliminado y reemplazado por un tejido idéntico sin dejar mayor cicatriz.

Cuando se presentan complicaciones o la destrucción de la piel es extensa, el espacio entre los márgenes de la piel es amplio, y si la superficie se cubre con abundante tejido de granulación (*figs. 5.3, 5.4 y 5.5*), al proceso se le denomina cicatrización por segunda intención. Es importante enfatizar que los cambios celulares y bioquímicos que ocurren en la cicatrización por primera y segunda intención son esencialmente los mismos. La diferencia radica únicamente en la intensidad y severidad de los cambios, o sea, de la neovascularización, fibrosis e inflamación.

Entre los factores que propician la cicatrización por segunda intención sobresalen: 1. Pérdida de continuidad en los tejidos lesionados como sucede en una laceración grande de la piel. 2. Destrucción total de las células propias del tejido, como sucede en quemaduras profundas. 3. Infección o contaminación de heridas. 4. Reducción en el flujo sanguíneo, como ocurre en isquemia e infartos. 5. Daño físico causado por movimientos o traumatismos que ocurre en el punto de presión de un animal postrado. 6. Inhibición de factores sistémicos como sepsis, malnutrición, alteraciones hormonales o administración excesiva de corticoesteroides, etc.

Podría presuponerse que la exagerada proliferación de tejido de granulación en la cicatrización de segunda intención es contraria a una reparación normal. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, ésta es la única alternativa para unir y reemplazar el tejido cutáneo perdido o para combatir la infección en una herida (*figs. 5.5 y 5.6*).

Deshiscencia es una de las complicaciones graves de las cirugías, en donde por fuerza mecánica en los tejidos en los tejidos hay separación de los bordes quirúrgicos. Esta complicación es particularmente peligrosa en cirugías de abdomen cuando la tos, el vómito, la parálisis intestinal o el timpanismo causan distensión abdominal con consecuente separación patológica de los bordes quirúrgicos. La hipoproteïnemia y malnutrición son factores que predisponen también a una mala cicatrización, aumentando el riesgo de una dehiscencia de bordes quirúrgicos en la piel.

Daño persistente o problemas de cicatrización anormal causan una

formación excesiva de matrices extracelulares y las llamadas cicatrices hipertróficas de la piel. El término **queloide** o **cicatriz queloide** se utiliza para describir una cicatriz hipertrófica, de crecimiento abundante, que tiende a recurrir, aún después de haberse extirpado quirúrgicamente.

Mucosas

Debido a su importancia médica, los aspectos más relevantes en la reparación de membranas mucosas de los aparatos digestivo y urinario son revisados brevemente en esta sección. En términos generales, los procesos de reparación son similares a los descritos para la piel. Anatómicamente, el epitelio de la mucosa está asentado sobre una lamina propia y por debajo de ésta se encuentran la submucosa, muscular de la mucosa y serosa respectivamente. La capacidad de reparación de las membranas mucosas es notable, pues están constituidas en gran parte por células lábiles en continua mitosis. Por su parte, la lamina propia está formada por vasos sanguíneos, matrices extracelulares de colágenos y elastina. Estudios cuantitativos han demostrado que los colágenos de la submucosa son principalmente del tipo I (68%) y en menor grado de los tipos III (20%) y V (12%).

Dependiendo de su severidad, las pérdidas de la mucosa se pueden clasificar en **erosiones** o **ulceraciones**. Las erosiones ocurren por necrosis o exfoliación, se pierden las capas superficiales de la mucosa pero sin llegar a afectar la lámina propia o submucosa. Por el contrario, las úlceras surgen cuando hay pérdida de todas las capas de la mucosa que afectan la integridad de la membrana basal y la submucosa.

En las erosiones, la pérdida de contacto entre célula y célula envía señales autocrinas y paracrinas que inducen la síntesis y liberación de factores de crecimiento celular. Estos factores aceleran la mitosis y proveen al tejido afectado con las células epiteliales requeridas para la regeneración. Esto sucede en forma eficiente, siempre y cuando se haya mantenido intacta la integridad de la lámina propia. Las áreas erosionadas son cubiertas en cuestión de minutos por células “hijas” las cuales, después de haberse diferenciado en células epiteliales maduras, recubren los focos de erosión y la mucosa queda totalmente regenerada en 2 o 3 horas. Se considera que la regeneración de las erosiones no deja cicatriz en la mucosa.

Por el contrario, la reparación de una **úlcer**a es muy lenta, debido a la intensa inflamación que se produce cuando los colágenos y otras matrices

extracelulares son expuestas al alimento y secreciones gastrointestinales. Ésto generalmente culmina con una cicatriz permanente, como las que se observan en la mucosa ruminal de bovinos que han padecido de rumenitis química (*fig. 5.7*). En los casos más crónicos, la inflamación en la mucosa da lugar a un crecimiento abundante de tejido de granulación, lo que da lugar a una enorme cicatriz de tejido fibroso. Esta forma más severa de cicatriz ocurre, por ejemplo, en la ulceración gástrica, en donde se puede observar un cráter de tejido fibrovascular alrededor del área ulcerada. Algunos animales mueren súbitamente cuando la ulceración y pérdida de tejido alcanzan a erosionar la pared de una arteria o vena gástricas causando una hemorragia fatal.

El proceso de reparación por fibrosis en las mucosas puede traer consecuencias graves, pues la retracción del tejido fibroso causa cambios morfológicos severos, como sucede en la estructura rectal de los cerdos. Aunque la patogénesis de esta lesión es todavía discutida, se cree que cerdos que sobreviven inflamación y necrosis en la pared del recto desarrollan un anillo de tejido conectivo cicatrizal, al madurar y retraerse, causa la oclusión completa del lumen rectal (*fig. 5.8*).

Como sucede con la piel, la reparación de una incisión en el estómago o intestino pueden complicarse con deshiscencias cuando, por inflamación, presión o tracción mecánica, se abren los bordes quirúrgicos lo que permite la salida de contenidos hacia la cavidad peritoneal (peritonitis). Las infecciones secundarias o presencia de cuerpos extraños en las mucosas o submucosas, también retrasan la reparación de las mucosas gástricas o intestinales.

Aparato respiratorio

Por su posición topográfica, el aparato respiratorio está expuesto a una inmensa cantidad de partículas y gases tóxicos, alérgenos, bacterias y desde luego virus respiratorios. Este aparato se puede dividir morfológicamente en tres sistemas independientes llamados conductivo, de transición y de intercambio gaseoso. Cada uno de estos sistemas tiene su propio tipo de mucosa y, por lo tanto, una manera particular de responder al daño y reparación.

El sistema de conducción se extiende de los ollares a la cavidad nasal, senos paranasales, laringe, tráquea y bronquios y está revestido, en

casi toda su extensión, por una mucosa compuesta de epitelio ciliar y células productoras de moco (células caliciformes). Además de transportar el aire a los pulmones, el sistema de conducción sirve como filtro, por lo que su mucosa está particularmente expuesta al daño. Afortunadamente, los procesos de reparación y regeneración en el sistema de conducción son muy eficientes, debido a que está constituido en gran parte por células estables, con gran capacidad de mitosis. Cuando un gas tóxico o un virus respiratorio causa necrosis del epitelio mucociliar, las células pierden su anclaje, se exfolian hacia el lumen y dejan focos erosivos a lo largo de la membrana basal (*figs. 5.9 y 5.10*). Si esta membrana permanece intacta, lo que generalmente sucede, las células en los bordes de las erosiones o úlceras se dividen rápidamente por mitosis, en respuesta a la secreción local de factores de crecimiento (*fig. 5.11*). Ayudadas por factores quimotácticos y de moléculas de adhesión como fibronectina, las células hijas migran a lo largo de las membranas basales para, finalmente, diferenciarse hacia epitelio normal (*fig. 5.9*). Se estima que en menos de 7 días queda regenerada la mucosa, siempre y cuando no existan complicaciones como infecciones bacterianas secundarias. Cuando el daño es severo, se forman discretos nódulos de tejido de granulación, recubiertos de epitelio ciliar que con el tiempo pueden ser reabsorbidos.

El sistema de conducción en la cavidad nasal también contiene epitelio olfatorio con poca capacidad de regeneración. Por ejemplo, los perros que sobreviven al moquillo canino pueden desarrollar una pérdida del sentido del olfato (anosmia), debido al daño olfatorio causado por el morbillivirus canino. En este caso, el epitelio olfatorio es reemplazado por epitelio ciliar o escamoso.

El sistema de transición del aparato respiratorio está formado exclusivamente por los bronquiolos, los cuales se caracterizan por la presencia de células con un metabolismo acelerado, llamadas **células Clara** y por la ausencia de células productoras de moco. Esta porción del aparato respiratorio es particularmente vulnerable al daño causado por virus y agentes tóxicos. Cuando el daño es leve, la mucosa del bronquiolo puede ser reparada por mitosis; pero, cuando el daño es severo o persistente, se lleva a cabo una metaplasia como intento para proteger el epitelio bronquiolar. A raíz de esta metaplasia aparecen células productoras de moco en los bronquiolos, sin embargo, por la falta de cilios en esta región, el moco se acumula y

obstruye el lumen bronquiolar (*fig. 5.12*). A estos cambios se les conoce como **enfermedades pulmonares obstructivas crónicas** (EPOC) que generalmente culminan con emfisema, como es el caso del tabaquismo crónico en los humanos fumadores.

El sistema de intercambio, formado por el alvéolo, es una delicada membrana constituida por neumocitos, membranas basales y endotelio capilar. El daño al alvéolo puede llegar a través de los conductos aéreos (vía aerógena) o de la sangre (vía hematógena). La superficie del alvéolo está cubierta principalmente por neumocitos tipo I (neumocitos membranosos) los cuales son muy susceptibles al daño (degeneración y necrosis) pero capaces de regenerarse por mitosis rápidamente. Cuando los neumocitos tipo I mueren y no se presentan complicaciones, factores de crecimiento liberados localmente en el pulmón inducen la proliferación de neumocitos tipo II, los cuales migran a las áreas afectadas y, finalmente, se diferencian en neumocitos tipo I. Este proceso llamado **epitelización alveolar** es muy eficiente en la reparación del daño pulmonar (*fig. 5.13*). En caso de daño crónico y particularmente cuando hay gran flujo de macrófagos alveolares, se puede desencadenar una proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, lo que en frecuencia culmina con fibrosis alveolar. Este cambio se observa con frecuencia en neumonías crónicas intersticiales, causadas por hipersensibilidad o agentes tóxicos.

Hígado

La capacidad de regeneración del hígado es notable, estimándose que 75% del parénquima puede ser eliminado quirúrgicamente y en pocas semanas la masa de este órgano retorna a su valor original. En situaciones en las que la necrosis hepática es moderada y su distribución es únicamente focal y zonal, nuevos hepatocitos aparecen rápidamente en las áreas afectadas sin que se altere la arquitectura normal del hígado. Cuando la necrosis es extensa (masiva), la inflamación se vuelve crónica y se altera la red de matrices extracelulares, la reparación causa pérdida de la arquitectura, debido a la formación de cicatrices de tejido conectivo fibroso. En algunos casos, el tejido conectivo de un lobulillo hepático se une con los vecinos lo que produce los llamados “**puentes**” de **tejido fibroso** (*bridging fibrosis*) y la regeneración de hepatocitos es en forma de pequeños nódulos (hiperplasia nodular). El término

cirrosis hepática se utiliza para describir procesos de daño y reparación caracterizados por eventos repetidos de necrosis, fibrosis e hiperplasia nodular (*fig. 5.14*). Ejemplo de este tipo de lesión hepática se observa en el hígado de los alcohólicos.

Huesos

Debido a la alta frecuencia con que se presentan las fracturas de los huesos, la reparación del tejido óseo es también un tema de gran interés en medicina humana y veterinaria. Antes de describir los mecanismos básicos que participan en la reparación de fracturas, es necesario revisar brevemente la función de los osteoblastos, osteoclastos y los osteocitos. Los osteoblastos son células de estirpe mesenquimática que sintetizan y secretan una matriz de colágeno llamada osteoide. Este osteoide es una proteína fibrilar de colágeno tipo I que tiene gran avidez para calcificarse y transformarse en hueso. Al igual que otras matrices extracelulares, el osteoide, inicialmente secretado por los osteoblastos, está formado por colágeno inmaduro el cual, debido a su desorganizada orientación de fibras, recibe el nombre de **hueso entretejido** (*woven bone*). Las fibras de esta matriz inmadura son eventualmente organizadas en forma paralela, lo que da lugar al tejido óseo maduro llamado hueso laminar.

Los osteocitos son células osteoblásticas que están totalmente rodeadas por matriz osteoide y que residen dentro de pequeños espacios llamados lagunas óseas. La función más importante de los osteocitos es la de regular el movimiento de calcio entre el hueso y la sangre. El tercer tipo de célula ósea llamada osteoclasto es una célula altamente fagocítica, originada de monocitos, cuya función principal es la de reabsorber tejido óseo. Esta reabsorción se presenta tanto en la remodelación normal del hueso, como en condiciones patológicas como necrosis (fracturas), enfermedades metabólicas (osteodistrofia fibrosa) e inflamación (osteomielitis). Al igual que en la piel, una fractura en condiciones óptimas se repara por primera intención, mientras que en condiciones desfavorables, la reparación es por segunda intención, diferenciándose sólo por la intensidad y no por el tipo de reacción.

Un buen ejemplo para describir cronológicamente los cambios en la reparación del tejido óseo es la evolución de una **fractura**. La reparación en el hueso puede ser arbitrariamente dividida en fases de hemorragia, inflamación

y remodelación. Cuando se fractura un hueso, los vasos sanguíneos se rompen y se produce una hemorragia localizada, la cual es seguida por la formación de un coágulo. Este coágulo sirve como andamio para el movimiento de células, que llegan al sitio de la fractura en respuesta a la liberación de mediadores químicos. Una de las primeras tareas de las células reclutadas, es la de eliminar el hueso necrótico, que se caracteriza microscópicamente por lagunas óseas vacías, o sea, sin osteocitos en su interior. Sin embargo, antes de que el tejido óseo necrótico pueda ser fagocitado por los osteoclastos, es necesaria su descalcificación, mediante la secreción de fosfatasas ácidas, secretadas por los mismos osteoclastos.

Al mismo tiempo que se está eliminando el hueso necrótico en las fracturas, ocurre una rápida vascularización del coágulo, con el fin de facilitar aún más el acceso de células y factores químicos sanguíneos requeridos para la reparación. En respuesta a factores de crecimiento liberados por leucocitos y osteoclastos, células de estirpe mesenquimatosas normalmente presentes en el periostio, endostio y médula ósea entran en mitosis y proporcionan una valiosa población de nuevos osteoblastos. Como se mencionó anteriormente, los osteoblastos producen osteoide el cual se calcifica rápidamente y forma un puente de unión entre los bordes de la fractura llamado **callo óseo** (*fig. 5.15*). Este callo inicialmente está constituido por hueso inmaduro (entrettejido), entremezclado con algo de tejido cartilaginoso; sin embargo, con el paso del tiempo se va remodelando y reemplazando por tejido óseo maduro o hueso laminar. En condiciones favorables, la reparación de una fractura deja sólo una pequeña cicatriz o callo, el cual puede perdurar por toda la vida. Un ejemplo de ésto es el hallazgo accidental de callos óseos en las costillas de animales adultos que supuestamente sufrieron de fracturas costales causadas por el traumatismo de un parto distócico.

Igual que sucede con la piel, existen muchos factores que impiden la reparación de una fractura y dan lugar a la reparación ósea por segunda intención. Entre los factores que impiden la reparación por primera intención sobresalen la hipoxia, compresión, estrés mecánico, infecciones, etc. En el caso de hipoxia, baja tensión de oxígeno, o pobre vascularización, las células mesenquimatosas del área fracturada proliferan, pero en lugar de diferenciarse hacia osteoblastos y osteocitos, se transforman en condroblastos, condrocitos, fibroblastos y fibrocitos, lo que propicia la formación de un callo óseo de poca solidez y estabilidad. El estrés mecánico ejercido por el

movimiento de bordes fracturados, como sucede en una fractura pobremente fijada, da lugar a proliferación de tejido de granulación y cartilaginoso. Este tejido a veces forma la llamada **articulación falsa** o **seudoartrosis**, en donde los bordes de la fractura retienen cierto movimiento.

Las infecciones secundarias también predisponen a una reparación ósea por segunda intención, como sucede en fracturas compuestas, en donde el extremo del hueso fracturado atraviesa la piel y se contamina con bacterias del medio ambiente causando una osteomielitis. La infección de una fractura puede ser causada por una bacteremia con osteomielitis hematógena la cual después de haber debilitado al hueso lo predispone a fracturas (**fracturas patológicas**). En este caso la reparación ósea es impedida por la presencia misma de bacterias u hongos en los sitios fracturados. Si la inflamación persiste se produce un desorden en los procesos de proliferación, regeneración y remodelación lo que favorece a la formación de un callo óseo llamado osteofito en la misma forma en que prolifera el tejido de granulación en heridas cutáneas crónicas.

Articulaciones

Las articulaciones son uniones especializadas entre uno o más huesos y de acuerdo a su función se dividen básicamente en sinoviales y no sinoviales. Desde el punto de vista médico, la mayoría de los problemas se presentan en las articulaciones de tipo sinovial o sea en las articulaciones que poseen amplio movimiento (diartrosis). Las articulaciones sinoviales están formadas por cartílago articular, membrana sinovial y cápsula articular, cada una con un mecanismo propio de reparación. En el caso del cartílago, su capacidad de reparación es muy limitada, debido al mínimo potencial de mitosis de los condrocitos, aunado a la falta de vasos sanguíneos, linfáticos y terminaciones nerviosas. Cuando los condrocitos mueren se producen fisuras en la superficie articular las cuales, eventualmente, se extienden hasta llegar al hueso subcondral en donde está asentado el cartílago. En los márgenes de las fisuras frecuentemente se observan los llamados **condrones** que son agregados de condrocitos que, después de un pobre intento de mitosis, son incapaces de migrar y cubrir la superficie articular dañada (*fig. 5.16*). En su lugar, tejido fibrovascular de granulación llena las áreas de cartílago defectuoso formando una cicatriz permanente.

A diferencia del cartílago, la membrana sinovial tiene buena capacidad de reparación, pues los **sinoviocitos**, al ser células estables, se pueden

dividir y recubrir las áreas dañadas. Al igual que la piel o mucosas, cuando el daño es profundo y se destruye la membrana basal, los focos de necrosis en el cartílago son cubiertos con nódulos de tejido de granulación a lo que se conoce como **pannus articulares**. En casos de artritis crónica, los *pannus* se fusionan unos con otros y se adhieren al cartílago soldando completamente la articulación.

La cápsula articular es bastante resistente; pero, cuando el daño es severo se produce **fibrosis capsular**, la cual puede reducir notablemente el movimiento de la articulación. En casos crónicos y severos, se observan de manera frecuente pequeños nódulos de tejido fibrocartilaginoso, en los bordes de unión de la cápsula y cartílagos articulares. Estos nódulos son eventualmente osificados a osteofitos.

Sistema nervioso

La reparación en el sistema nervioso continúa siendo uno de los temas más investigados en medicina humana, debido a su importancia en la prevención y tratamiento de enfermedades neurológicas. El sistema nervioso central está constituido por **neuronas** con sus axones y dendritas; **astrocitos** cuya función en la embriogénesis es la de dirigir la migración celular, y en la vida posnatal, la de detoxificar y regular el crecimiento de otras células; **oligodendrocitos** cuyo principal objetivo es la producción de mielina; y las **células de la microglia** derivadas de los monocitos y cuya función principal es la fagocitosis. A excepción de las neuronas, todas estas células pueden proliferar en respuesta a estímulos emitidos por factores de crecimiento celular.

Siendo células permanentes, las neuronas carecen totalmente de la capacidad de mitosis por lo que “célula muerta” es “célula perdida”. La respuesta al daño neuronal, tanto en el cerebro como en médula espinal, está más o menos estereotipada, las neuronas necróticas son, generalmente, eliminadas mediante **neuronofagia**. El encéfalo y la médula espinal son uno de los pocos órganos que no poseen prácticamente tejido conectivo, a excepción de algunas células alrededor de los vasos sanguíneos. En lugar de fibrosis, en el sistema nervioso central, el daño crónico se caracteriza por proliferación de microglia y astrocitos, proceso que se conoce como **gliosis**. Ésta, junto con una proliferación de capilares, son la contraparte de la fibrosis y la angiogénesis en otros tejidos, teniendo que permanecer en

forma de cicatriz por tiempo indefinido.

Como se mencionó al principio de este capítulo, las células permanentes no poseen capacidad de proliferación; pero, retienen cierta habilidad de repararse internamente después del daño. Tal es el caso de los axones en las neuronas. Cuando el daño al tejido nervioso afecta a la mielina, pero el axón permanece intacto, los restos de mielina son eliminados por fagocitosis como primer paso para la remielinización. A través del estímulo proporcionado por el **factor de crecimiento de nervios** o (*nerve growth factor*), las células de Schwann producen nueva mielina, que se deposita alrededor del axón. Este proceso de remielinización es muy lento y puede requerir varios meses para completarse.

Cuando los axones de la médula espinal y nervios periféricos han sido cortados y existen condiciones óptimas, es posible una reconexión mediante un complicado proceso de regeneración también regulado por el factor de crecimiento de nervios en conjunto con la membrana basal. Esta reconexión axonal ocurre únicamente en los nervios y médula espinal, pero no en el encéfalo. En condiciones desfavorables, la pérdida de tejido en nervios periféricos sólo puede ser restituida por proliferación de tejido de granulación lo que a veces forma pequeños nódulos alrededor de los nervios llamados **neuromas traumáticos**. En realidad, esta no es una lesión neoplásica sino una gran cicatriz de tejido conectivo.

Corazón

Al igual que las neuronas, las células del miocardio (cardiocytes) son permanentes, por lo que no pueden dividirse y regenerarse en la vida posnatal. Cualquier daño que culmine con la muerte de cardiocytes, irremediablemente termina con reparación por tejido de granulación y finalmente con una cicatriz. Tal es el caso de los infartos del miocardio, en donde el tejido necrótico del miocardio es reemplazado por proliferación de tejido conectivo, lo que forma una cicatriz permanente en el corazón (*fig. 5.2*). Esta cicatriz puede ser identificada fácilmente mediante tinción tricrómica en donde el tejido conectivo toma un color azul intenso, mientras que las fibras del miocardio aparecen de color rojo.

Músculo estriado y músculo liso

La reparación del músculo estriado (esquelético) presenta ciertas caracte-

rísticas que la hacen diferente a la de otros órganos y tejidos. Esta diferencia radica, principalmente, en el hecho de que las células del músculo estriado son multinucleadas, están formadas por numerosos segmentos llamados **sarcómeros** y las células son notablemente alargadas, pueden llegar a medir más de 4 cm de longitud. Existe confusión sobre lo que constituye la necrosis del músculo estriado y por añadidura, si es o no posible la regeneración por división celular. Por un lado, se reconoce que el músculo estriado tiene buena capacidad de reparación y por otro, que sus células son permanentes (incapaces de dividirse). Esta aparente contradicción se debe a que el término de necrosis es frecuentemente utilizado para describir la muerte de uno o más núcleos o segmentos, sin que se haya presentado la muerte celular en el sentido estricto de la palabra.

Al igual que otros tejidos, el músculo estriado es vulnerable al daño causado por numerosos factores como toxinas, bacterias, virus, parásitos, isquemia, etc. Las alteraciones causadas por estos agentes, generalmente, producen lesiones segmentales, es decir, que afectan uno o más segmentos de la fibra. La reparación por regeneración o por fibrosis depende principalmente de la integridad de la membrana basal. Si la membrana permanece intacta, los sarcómeros perdidos son reemplazados por nuevos sarcómeros, elaborados por células satélites, que están localizadas entre la membrana basal y la membrana celular (sarcolema). Activadas por factores del crecimiento, estas células satélites se transforman en **mioblastos** y elaboran nuevos sarcómeros en los bordes afectados del sarcoplasma. Cuando hay un daño extenso, con destrucción de membranas basales los sarcómeros perdidos son reemplazados por tejido conectivo, lo que deja una cicatriz fibrosa en el músculo.

La capacidad de reparación por regeneración en el músculo liso es muy limitada, por lo que con frecuencia, se producen cicatrices fibrosas en las áreas afectadas.

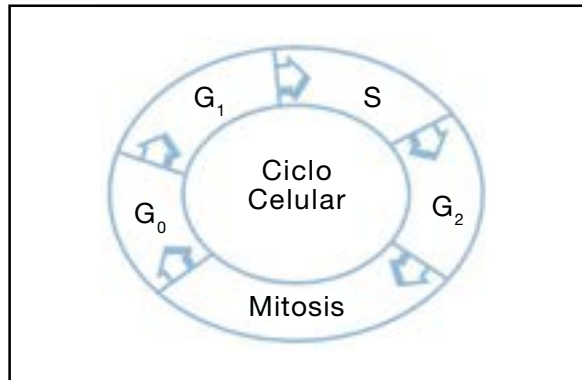


Figura 5.1 Ciclo celular.

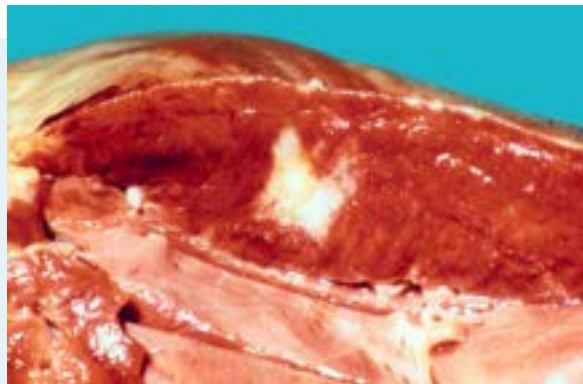


Figura 5.2 Corazón de bovino con un foco de fibrosis.



Figura 5.3 Extremidad de un cerdo con una úlcera cutánea crónica, recubierta por tejido de granulación. La cicatrización normal estuvo impedida por un traumatismo constante, debido a parálisis causada por una inyección mal puesta, que afectaba el nervio ciático.



Figura 5.4 Laceración cutánea en un perro atropellado. Note la pérdida total de la piel en la extremidad.



Figura 5.5 Laceración cutánea en un perro atropellado. Note el crecimiento abundante de tejido de granulación en el área ulcerada dos semanas después del accidente.



Figura 5.6 Laceración cutánea en un perro atropellado. Note la regeneración casi completa de la piel semanas después del accidente.



Figura 5.7 Rumen bovino con cicatriz de tejido fibroso. Hallazgo incidental.



Figura 5.8 Recto de un cerdo con estrictura rectal. Note el anillo fibroso que causa una reducción en el lumen del recto (estilete) y ulceración en la mucosa adyacente a la estrictura.

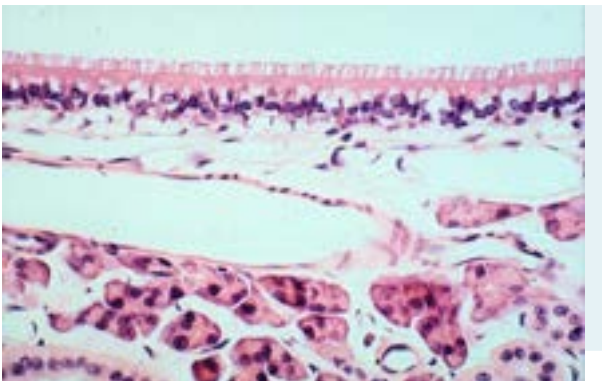


Figura 5.9 Mucosa nasal normal. Note epitelio ciliado en la superficie y glándulas en la submucosa.

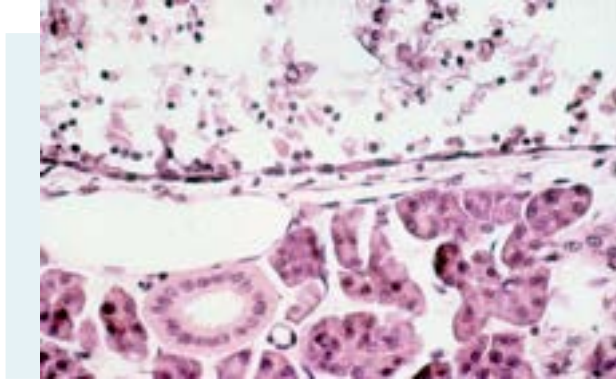


Figura 5.10 Mucosa nasal con necrosis y exfoliación de las células ciliares. Note la pérdida de anclaje celular de la membrana basal, la cual permanece intacta.

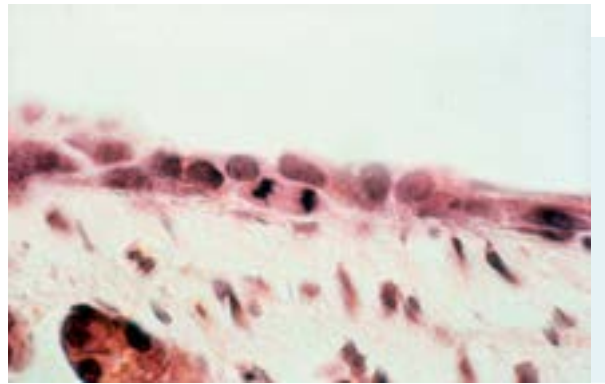


Figura 5.11 Mucosa nasal con mitosis. Note una célula dividiéndose y la membrana basal cubierta por células indiferenciadas, las cuales, en cuestión de horas, serán transformadas a células ciliares.

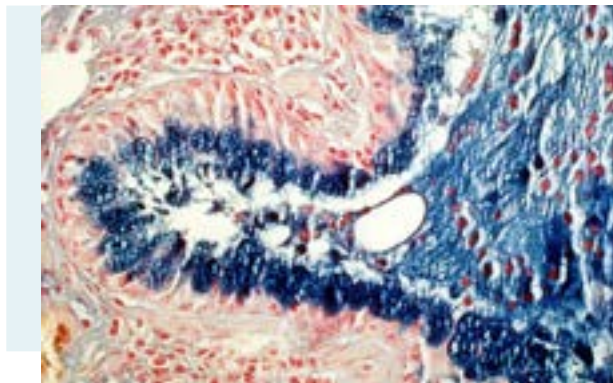


Figura 5.12 Bronquiolo de un caballo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Note metaplasia de células productoras de moco con obstrucción del lumen bronquiolar.

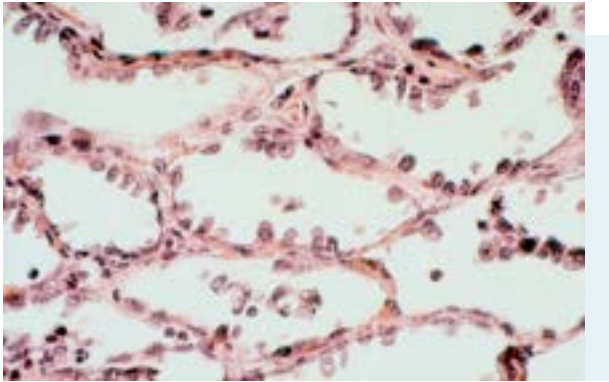


Figura 5.13 Alvéolo pulmonar de bovino con hiperplasia de neumocitos tipo II. La proliferación celular fue en respuesta a una necrosis difusa de neumocitos tipo I. Los neumocitos tipo II son las células progenitoras de los neumocitos tipo I.

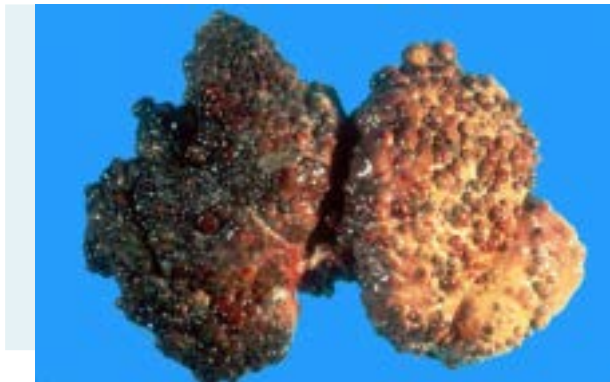


Figura 5.14 Hígado canino con cirrosis hepática. Note abundante hiperplasia nodular en respuesta a necrosis crónica de hepatocitos. La textura general de este hígado era dura debido a la proliferación también de tejido conectivo (fibrosis).



Figura 5.15 Corte longitudinal de un hueso con un callo óseo inmaduro en una fractura. Note proliferación del hueso en los bordes de la fractura.



Figura 5.16 Articulación de equino con osteocondritis desecante. Note pérdida del cartilago articular en uno de los cóndilos, dejando un espacio que se extiende hasta el hueso subcondral.

Lecturas recomendadas

- Banks J.W.: **Applied Veterinary Histology**. 3rd. ed. Mosby, Toronto. 1993.
- Carlton W.W., McGavin M.D.: **Thomson's Special Pathology**. 2nd ed. Mosby, Toronto. 1995.
- Cohen K., Diegelmasnn R.F., Lindblad W.J.: **Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects**. W.B. Saunders, Toronto. 1992.
- Cheville N.F.: **Introduction to Veterinary Pathology**. 2nd. ed. Iowa State University Press. 1999.
- Martínez-Hernández A.: **Repair, regeneration and fibrosis**. In: *Pathology*: Rubin E, Farber J.L., editors 3rd. ed. Lippincot Raven, Philadelphia. 1998.
- Mitchell R.N., Cotran R.S.: **Repair: Cell regeneration, fibrosis and wound healing**. In: *Basic Pathology*: Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L., editors 6th ed. W.B. Saunders, Toronto. 1992.

Inmunopatología

Francisco J. Trigo Tavera

Introducción

Breve repaso de inmunología

- *Médula ósea*
- *Timo*
- *Bolsa de Fabricio*
- *Linfonódulos*
- *Bazo*
- *Linfocitos*
- *Células presentadoras de antígenos*
- *Anticuerpos*
- *Antígenos*

Tipos de reacciones inmunopatológicas

- *Inmunodeficiencias*
- *Defectos hereditarios en el desarrollo del sistema inmunitario*
- *Infecciones que lesionan a los tejidos linfoides*
- *Neoplasias linfoides*
- *Enfermedades autoinmunitarias*
 - Pénfigo
 - Miastenia grave
 - Lupus eritematoso sistémico
- *Hipersensibilidades*
 - De tipo I o inmediata
 - De tipo II o citotóxica
 - De tipo III o por complejos inmunitarios
 - De tipo IV o retardada

Lecturas recomendadas

INTRODUCCIÓN

EL SISTEMA INMUNITARIO ES ESENCIAL para la vida de un animal, de tal forma que ningún régimen de antibióticos o de terapia antiviral puede mantener vivo a un individuo que es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria. Sin embargo, se sabe también que el sistema inmunitario puede ser la causa de enfermedades cuando no funciona correctamente.

*El término **inmunopatología** deriva de dos palabras que describen procesos opuestos. Por un lado, **Inmunología**, que se refiere a las respuestas protectoras específicas del animal en contra de un agente agresor; y por el otro **Patología** que se define como el estudio de la enfermedad. Por tanto, la palabra **inmunopatología** denota que las respuestas protectoras inmunitarias pueden, en ciertas circunstancias, causar enfermedad y daño tisular. **Hipersensibilidad, anafilaxia y alergia** son otros términos utilizados para implicar reacciones inmunopatológicas nocivas al paciente.*

Es importante señalar que la lesión tisular resultante de las reacciones inmunopatológicas no requiere de mediadores o moléculas diferentes a las ya existentes en el proceso inflamatorio.

La inmunopatología se inicia con fenómenos inmunitarios que pueden estar vinculados con microorganismos y finalmente, la lesión observada se produce como resultado de una respuesta inflamatoria convencional, que se requiere de la producción local de mediadores químicos, que inducen la acumulación de células inflamatorias y constituyentes plasmáticos.

De lo anterior se deduce que, para poder entender la fisiopatología de estas reacciones inmunopatológicas, se requiere primero de un conocimiento básico de Inmunología, que incluya los conceptos de células fagocíticas, linfocitos T y B, anticuerpos y sistemas del complemento; de esa manera, el lector tendrá suficientes bases para comprender los diversos procesos inmunopatológicos.

Breve repaso de Inmunología

EL SISTEMA INMUNITARIO CONSISTE en una compleja red de interconexiones de órganos y tejidos, entre los cuales existe un tráfico incesante de células. Este tráfico celular ocurre a lo largo del flujo sanguíneo y linfático.

Cada estructura del sistema inmunitario tiene una relativa estructura fija, en la cual se produce el flujo de células móviles del sistema, es decir, de linfocitos y monocitos. Estas células móviles, son producidas en los órganos y tejidos del sistema inmunitario, y ellas interactúan con las sustancias extrañas, así como entre ellas.

Las respuestas inmunitarias se generan en las estructuras del sistema linfático periférico. Estas estructuras sirven como filtro, al atrapar linfocitos circulantes, células fagocíticas y antígenos. De esta manera, las células requeridas para desarrollar una respuesta inmunitaria hacia un antígeno, son traídas a una cercana proximidad con ese antígeno en particular. Las estructuras del sistema linfático o periférico son centros de reactividad inmunitaria, para su desarrollo y funcionamiento dependen de células generadas en el timo, así como de células producidas en la médula ósea, o en el tejido linfoide intestinal asociado (placas de Peyer).

Médula ósea

Todas las células de la sangre son producidas en la médula ósea. En los animales domésticos, esta estructura es la fuente principal de eritrocitos, plaquetas y granulocitos, también produce linfocitos, monocitos y células dendríticas. El origen de todas estas células es la **célula progenitora pluripotencial** o *stem cell* (célula madre).

En algunos mamíferos, como los primates y los roedores, la médula ósea funciona también como un órgano linfoide primario, en donde los linfocitos B maduran. En otras especies, como rumiantes y cerdos, los linfocitos B maduran en las placas de Peyer.

Órganos Linfoides Primarios

Aquellos órganos que regulan la producción y diferenciación de los linfocitos, son considerados como órganos linfoides primarios. Estos órganos se desarrollan en la vida fetal temprana, para involucionar después de la pubertad. Los linfocitos maduros pertenecen a cualquiera de dos poblaciones mayores llamadas linfocitos T y linfocitos B, de acuerdo al órgano linfoide primario donde maduran. Los linfocitos T maduran en el timo, el cual se encuentra en los mamíferos y en las aves. Por otro lado, los linfocitos B maduran en diferentes órganos, de acuerdo a la especie animal; como la bolsa de Fabricio o tonsilas cecales en las aves, la médula ósea en primates y roedores, y las placas de Peyer en rumiantes y cerdos.

Durante la vida fetal, las células pluripotenciales linfoides migran a estos órganos linfoides primarios para transformarse en linfocitos especializados.

Timo

En los mamíferos, el timo es un órgano grisáceo, bilobulado, localizado en la cavidad torácica. Hasta fines del decenio de 1960 se desconocía cuál era su función.

Si se extirpa esta glándula en un animal adulto, no se produce ninguna alteración significativa; sin embargo, si se elimina de animales recién nacidos, el animal presenta una linfopenia grave, que no genera respuesta inmunitaria celular contra agentes infecciosos, neoplasias, etc. Además, no es capaz de rechazar aloinjertos, ni de desarrollar hipersensibilidad retardada.

El timo se desarrolla a partir del tercero y cuarto pares de las bolsas faríngeas en el embrión vertebrado. Es decir, se forma como un epitelio de origen endodérmico. En este epitelio migran luego células de origen mesodérmico, sobre todo linfocitos. El órgano se divide anatómicamente en una corteza externa y una médula interna, ambas regiones se encuentran pobladas densamente por linfocitos. El timo involuciona en la pubertad.

Se sabe ahora que el timo es una glándula en la cual se “educa” a los linfocitos a comportarse como linfocitos T, es decir, a realizar las funciones de la inmunidad celular. Estas funciones las realiza mediante la secreción de diversas hormonas (polipéptidos), llamados **timosina** y **timopoyetina**, **factor humoral tímico**, **timulina** y **timoestimulinas**. La timulina es un péptido que contiene cinc, y es secretada por las células epiteliales tímicas. Por lo cual el cinc es un mineral esencial para el desarrollo del timo y de las células T.

Bolsa de Fabricio

La bolsa de Fabricio es un órgano linfático que se encuentra únicamente en las aves y consiste en una estructura sacular conectada a la cloaca en el extremo distal del intestino. A semejanza del timo, lo constituye un epitelio que rodea masas de células linfoides. Este órgano empieza a involucionar a las ocho semanas.

Se sabe que las aves a las cuales se les extirpa este órgano al momento del nacimiento, son incapaces de producir anticuerpos contra cualquier agente infeccioso, o sea que esta glándula controla el desarrollo de linfocitos B y de la respuesta inmunitaria humoral en las aves. Diferentes hormonas han sido extraídas de la Bolsa de Fabricio, la más importante es la **bursina**, que es un tripéptido (lisina-histidina-glicilamida), que activa a los linfocitos B, pero no a los T.

En los mamíferos los equivalentes a la bolsa de Fabricio son la médula ósea o las placas de Peyer.

Placas de Peyer (tejido linfoide asociado al intestino)

Las placas de Peyer son masas linfoides presentes en las paredes intestinales. Si bien hay placas de Peyer en el íleon y en el yeyuno, se sabe que las localizadas en el íleon funcionan como un órgano linfoide primario, donde se desarrollan linfocitos B, sobre todo en rumiantes, cerdos y perros.

Médula ósea

En animales como primates y roedores, la médula ósea funciona como un órgano linfoide primario para los linfocitos B. Se sugiere que las células precursoras B, se desarrollan en la parte externa de la médula y migran hacia el centro, conforme maduran y se multiplican. En rumiantes, cerdos y perros, las funciones de la médula ósea son tomadas por las placas de Peyer.

Órganos linfoides secundarios

A diferencia de los órganos linfoides primarios, los órganos linfoides secundarios se desarrollan al final de la vida fetal y persisten durante la vida adulta. Su función es responder a la estimulación de los diversos antígenos que encuentran. Entre estos órganos se incluyen el bazo, los linfonódulos y los acúmulos linfoides de los aparatos intestinal, respiratorio y urogenital, todos ellos contienen linfocitos T y B; macrófagos y células dendríticas, las cuales atrapan

antígenos, por lo cual están diseñados para capturar antígenos e iniciar la respuesta inmune celular o humoral.

Linfonódulos

Los linfonódulos son filtros de la linfa localizados en posiciones estratégicas en el sistema linfático. Cada uno recibe el flujo de linfa de vasos linfáticos aferentes. Esta contiene sustancias potencialmente patógenas, que en su mayor parte son retenidas en los linfonódulos.

Estos linfonódulos tienen una forma esférica o de frijol y se encuentran contenidos dentro de una cápsula de tejido conectivo. Bajo la cápsula se encuentran los senos subcapsulares, los cuales contienen una abundante población de macrófagos y células dentríticas que fagocitan el material que llega al linfonódulo.

Bajo los senos subcapsulares se encuentra la corteza del linfonódulo, constituida por linfocitos y macrófagos, los cuales se organizan en agrupaciones esféricas de células llamadas **folículos**. Al ser estimulado el linfonódulo, los folículos se agrandan y los linfocitos se dividen, para originar las células plasmáticas, las cuales se encargan de producir anticuerpos, por tanto, los centros germinales contienen linfocitos B y se dice que son dependientes de la médula ósea, en mamíferos o de la **bolsa de Fabricio**, en las aves. La linfa que abandona el linfonódulo contiene ya los anticuerpos producidos localmente, así como linfocitos B que colonizan otros órganos linfoides secundarios.

Entre los folículos y la médula se encuentran masas de linfocitos que conforman la zona paracortical. Esta zona del linfonódulo contiene linfocitos T, o sea, que es dependiente del timo y, por tanto, prolifera cuando existe una respuesta inmunitaria celular (*fig. 6.1*).

Bazo

El bazo realiza importantes funciones en el organismo, ya que filtra la sangre para retirar partículas potencialmente patógenas, a semejanza de los linfonódulos, también retira células viejas, como en el caso de los eritrocitos, además de ser un sitio donde se desarrollan respuestas inmunitarias, y un lugar de almacenamiento de eritrocitos y plaquetas.

La función de filtración y retiro de células viejas se realiza en la pulpa roja, mientras que la respuesta inmunitaria se genera en la pulpa

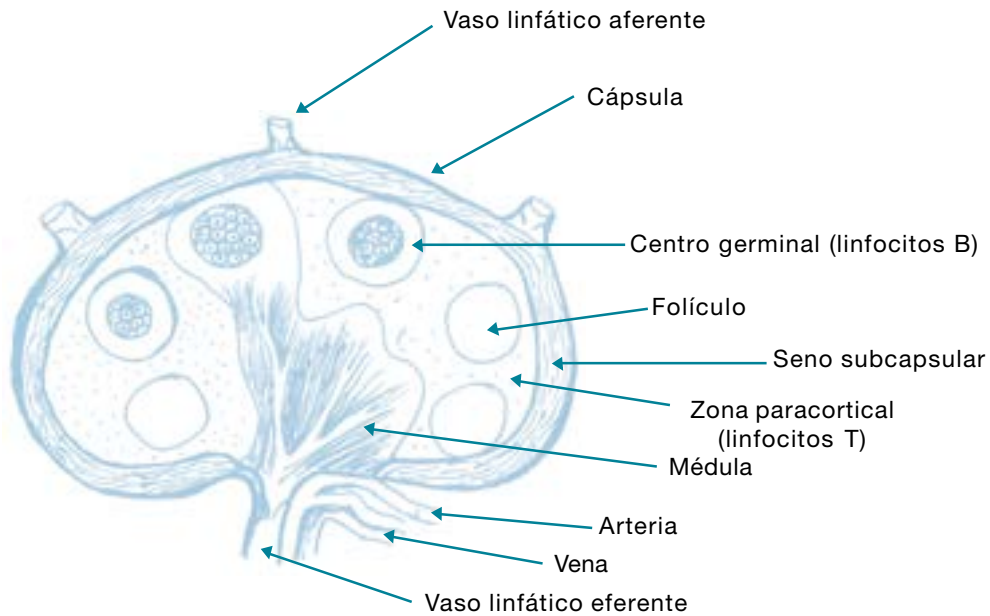


Figura 6.1 Representación esquemática de una sección longitudinal de un linfonódulo.

blanca. La sangre que penetra al bazo llega, finalmente, a la pulpa roja, a través de arteriolas. Rodeando cada arteriola terminal, se encuentra una masa cilíndrica de células linfoides, que constituyen las vainas linfoides periarteriolas (*fig. 6.2*). Distribuidos a lo largo de las vainas linfoides periarteriolas se encuentran nódulos esféricos de células, que son los folículos. Como se describió en el caso de los linfonódulos, los folículos esplénicos contienen linfocitos B, por lo cual proliferan cuando ocurre una intensa respuesta inmunitaria humoral en el bazo. El área no folicular de las vainas linfoides periarteriolas contiene linfocitos T, a semejanza de la zona paracortical de los linfonódulos, tanto, las vainas linfoides periarteriolas, junto con sus centros germinales, constituyen la pulpa blanca esplénica.

Debido a su función como filtro sanguíneo, el bazo desempeña un papel de más importancia en la respuesta inmunitaria contra antígenos

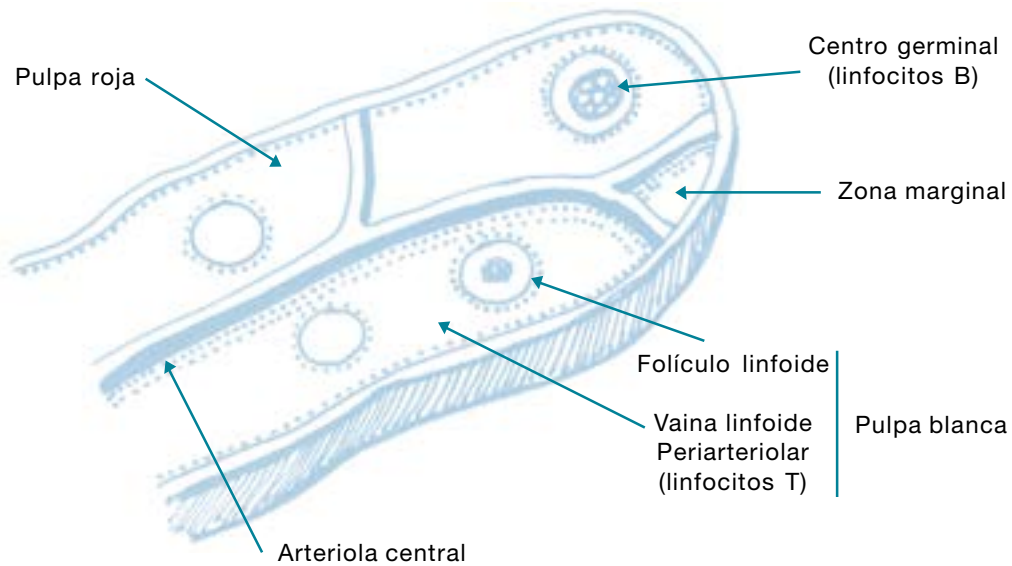


Figura 6.2 Representación esquemática de una sección del bazo.

hematógenos; como bacterias que alcanzan la circulación sanguínea. Por otro lado, la respuesta de los linfonódulos es más localizada, pues reaccionan a antígenos de la zona local de drenaje.

Linfocitos

Para que se desarrolle una respuesta inmunitaria, se requiere que, una vez procesado el material extraño (antígeno) por las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B), le sea presentado al tejido linfoide, para que así se inicien las respuestas inmunitarias del tipo celular y del tipo humoral. Las células efectoras de estas respuestas son los linfocitos T y B, respectivamente. Estas células se originan en el feto a partir del saco vitelino y después del hígado, para luego migrar a la médula ósea, de donde pasan a poblar el timo (linfocitos T), o la bolsa de Fabricio en las aves (linfocitos B), o bien, la médula ósea en mamíferos. En estos órganos los linfocitos se diferencian y se capacitan para comportarse como linfocitos T y B, respectivamente (fig. 6.1). De aquí, ya capacitados, pasan a los órganos linfáticos secundarios (linfonódulos, bazo, placas de Peyer, etc.) para participar en la respuesta inmunitaria para la que fueron preparados.

Desde el punto de vista morfológico, no es posible distinguir entre los linfocitos T y B; sin embargo, es factible identificarlos mediante pruebas inmunitarias y fisiológicas (*cuadro 6.1*).

Linfocitos T

Los precursores de los linfocitos T provenientes de las células progenitoras madre, interactúan con el epitelio tímico, a través de glicoproteínas superficiales, que proporcionan señales moleculares para inducir la expresión secuencial de los genes que confieren las características funcionales fenotípicas de los linfocitos T. Estos eventos de desarrollo se resumen en la *figura 6.3*. Dentro del timo ocurren dos caminos de diferenciación de las células T, con lo cual muestran alguna de dos clases de receptores para antígenos. La primera, incluye el receptor de antígenos de células T gamma/delta. La segunda clase desarrolla el receptor de antígenos de células T alfa/beta.

Se han asignado diversos nombres a los antígenos de membrana de estas células, con el objeto de clasificar a los subgrupos de linfocitos T; es

Cuadro 6.1 Diferencias morfofisiológicas entre linfocitos T y B.

Característica	Linfocitos T		Linfocitos B
	Timo	Bolsa de Fabricio, médula ósea o Placas de Peyer.	
Sitios de diferenciación			
Localizados en Timo, zona paracortical de linfonódulos y vainas periteriolares esplénicas.	+		-
Localizados en centros germinales de linfonódulos, médula ósea y folículos esplénicos.	-		+
Porcentaje en sangre periférica	40-70		10-50
Receptores para antígeno.	TCR* asociado con CD3, CD4 o CD8.		BCR**, Inmunoglobulinas.
Antígenos importantes de superficie.	CD2, CD3, CD4 o CD8		Inmunoglobulinas.
Productos secretados.	Citocinas		Inmunoglobulinas.
Progenie celular.	Células T efectoras, células T de memoria.		Células plasmáticas y células de memoria.

* TCR: receptor para antígeno de células T.

** BCR: receptor para antígeno de células B.

decir, se les da una **designación de grupo** (*cluster designation* o *CD*). Se sabe entonces, que los linfocitos T se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie específicos, a través de sus diferentes etapas de maduración.

El desarrollo de los linfocitos T principia con la proliferación de clonas con antígenos específicos en las regiones corticales de los lóbulos tímicos (*fig. 6.3*). En la etapa temprana se expresan los antígenos CD38, CD44 y CD71. Para la etapa tardía en la corteza tímica, los linfocitos T expresan los antígenos CD1, CD4, CD5, CD8 y CD38; perdiendo a los antígenos CD44 y CD71.

Una vez que los linfocitos T han migrado a la médula tímica, los antígenos CD4 y CD8 se distribuyen entre dos poblaciones celulares separadas, que muestran funciones cooperadoras (CD4) y funciones citotóxicas/supresoras (CD8). En esta etapa, todos los linfocitos T adquieren el complejo CD3, que persiste por toda la vida de la célula.

Las etapas finales de maduración de los linfocitos T ocurren en la sangre y en el sistema linfático, donde pierden el antígeno CD38 (*fig. 6.4*).

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ poseen varias funciones efectoras y reguladoras. Las funciones efectoras incluyen la secreción de citocinas proinflamatorias y la muerte de células que contienen antígenos de membrana extraños o alterados. Como funciones reguladoras se conoce el incremento o la disminución de la respuesta inmune, a través de citocinas específicas de tipo cooperador o supresor.

Los linfocitos CD4+ se pueden subdividir de acuerdo a los tipos de citocinas que producen. Las células de tipo I o Th1, producen interferon gamma (IFN- γ) y la interleucina 2 (IL-2); mientras que las células del tipo 2 o Th2, producen IL-4, IL-5, e IL10. En general, los linfocitos T CD4+ promueven respuestas a través de anticuerpos e inflamatorias; mientras que los linfocitos T CD8+ ejercen funciones supresoras y citotóxicas. En el *cuadro 6.2* se presenta un resumen de las citocinas importantes secretadas por los linfocitos T, y de sus respectivos efectos.

Para que ocurra el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T, se requiere que el antígeno sea presentado en la superficie de otra célula, en asociación con una proteína de membrana de histocompatibilidad. Por lo cual, los antígenos son presentados a los linfocitos T por **células presentadoras de antígenos**, que poseen los antígenos de histocompatibilidad apropiados. Entre estas células se incluyen a los macrófagos, linfocitos B, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales.

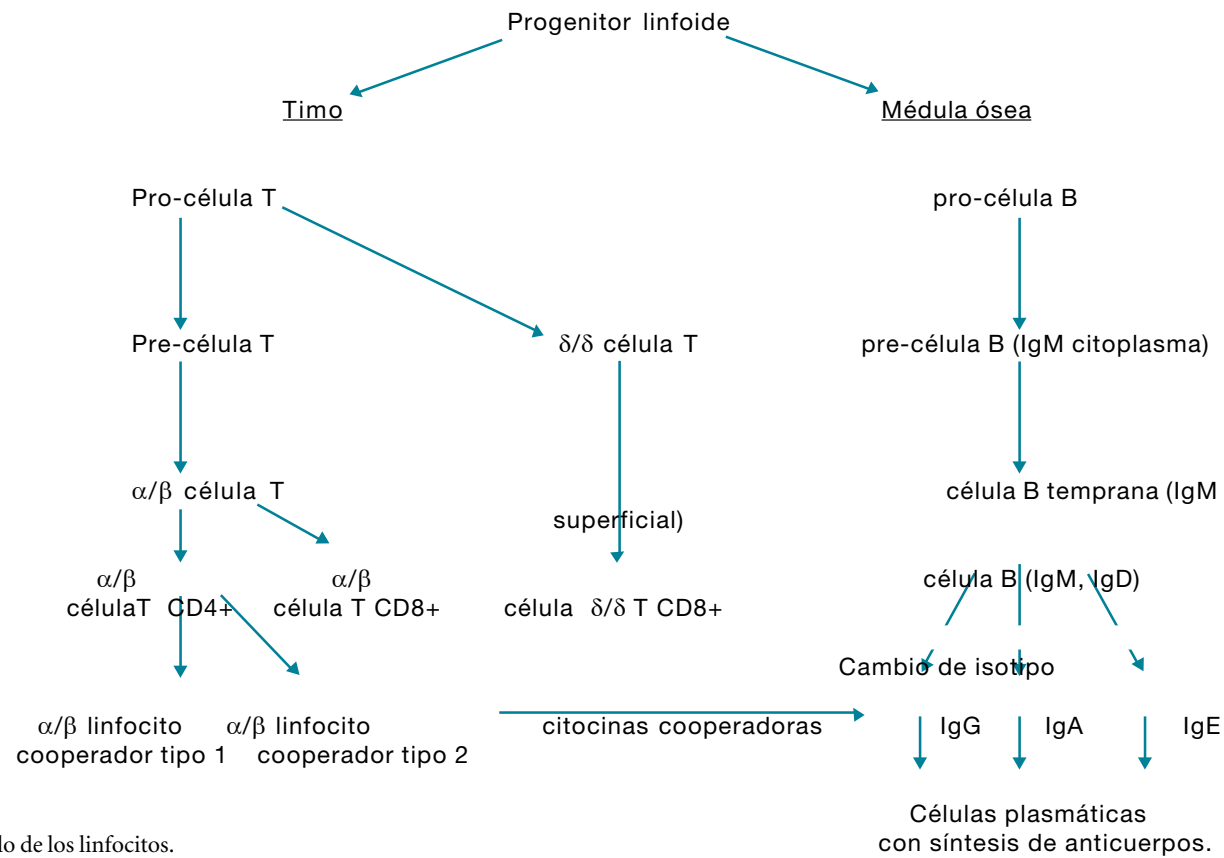


Figura 6.3 Etapas de desarrollo de los linfocitos.

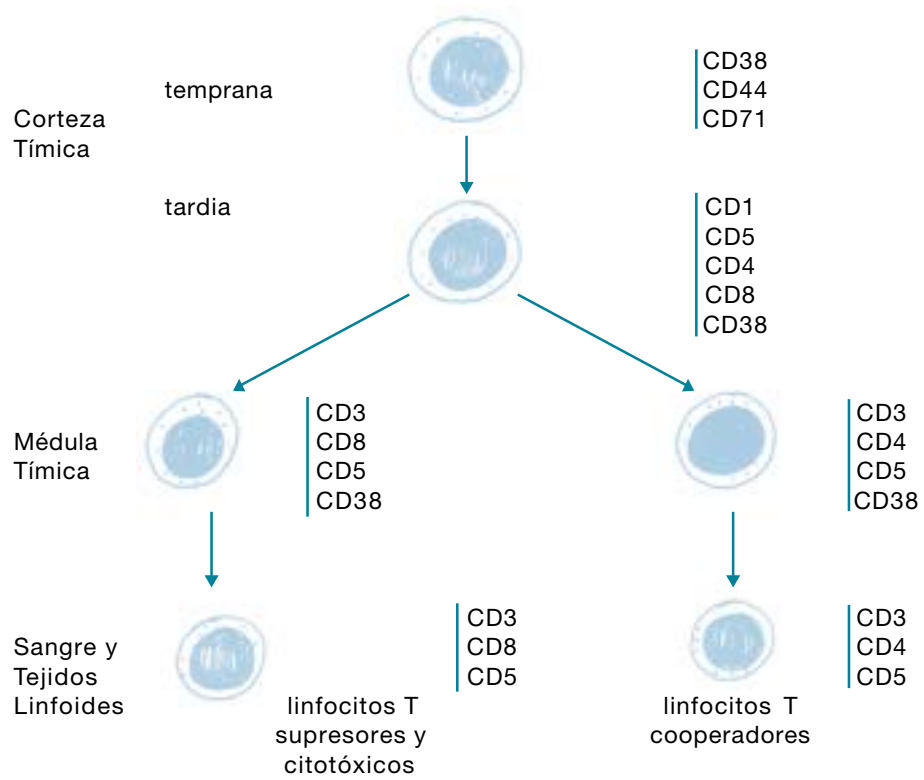


Figura 6.4 Marcadores superficiales de membranas durante la maduración de linfocitos T.

Cuadro 6.2 Citocinas polipeptídicas producidas por linfocitos.

Citocina	Actividades
Interleucina-2	Promueve crecimiento de linfocitos, activa células NK, activa fagocitos.
Interleucina-3	Estimula la diferenciación de las líneas celulares mieloide y eritroide.
Interleucina-4	Promueve crecimiento de linfocitos, síntesis de IgE e IgG, diferenciación a célula B, isotipo E.
Interleucina-5	Promueve diferenciación de células B, proliferación de eosinófilos y síntesis de IgE.
Interleucina-6	Producida por macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y endoteliales, promueve crecimiento de linfocitos y trombopoiesis.
Interleucina-9	Promueve crecimiento de células T.
Interleucina-10	Promueve proliferación de células B y células cebadas, inhibe síntesis de IL-12, IFN- δ , TNF e IL-1. También es producida por células no linfoides.
Interleucina-12	Promueve producción de IGN-d, actividad de células NK, proliferación de linfocitos T citotóxicos. Inhibe actividad de IL-10. También producida por macrófagos.
Interleucina-13	Promueve proliferación de linfocitos y síntesis de IgE, función similar a IL-4.
Interleucina-14	Promueve proliferación de células B.
Interleucina-15	Puede reemplazar funciones de IL-2.
Interferón- δ	Función antiviral, activa fagocitos e induce antígenos de la clase I y II.
Factor de necrosis tumoral (TNF) α - γ - β	Citotóxico para algunas células tumorales, promueve expresión de moléculas de adhesión, estimula crecimiento de fibroblastos. Producido también por macrófagos activados.

Linfocitos B

Estas células también sufren un proceso de maduración para poder diferenciarse en células productoras de anticuerpos, el cual se presenta en la *figura 6.3*

A partir del desarrollo del saco vitelino fetal, las **células precursoras B (pro-células B)**, migran al hígado fetal y después a la médula ósea. Estas células interactúan con las células del estroma en estos sitios y se convierten en una población proliferante de pre-células B que contienen cadenas pesadas de inmunoglobulinas M (IgM) en su citoplasma, aunque carecen de cadenas ligeras o de inmunoglobulinas superficiales. En el hígado fetal y en la médula ósea, las pre-células B se multiplican y se diversifican en una amplia variedad de clonas.

Las células B tempranas se reconocen por la presencia de IgM en su superficie. Una vez que abandonan la médula ósea, las células B expresan IgD en la superficie, así como receptores para la Fc de la IgG y para el componente C3b del complemento.

Los linfocitos B maduros se mantienen en reposo, hasta que son activados por células presentadoras de antígenos o por linfocitos T cooperadores (CD4+). Este estímulo inicial promueve la proliferación y la expansión de clonas de linfocitos B, amplificado por la acción de las citocinas derivadas de las células presentadoras de antígenos y de los linfocitos T, tales como IL-1 y la IL-4. Si no hay más estímulos, los linfocitos B regresan a un estado de reposo y entran al depósito de células de memoria; esto ocurre en los centros germinales de los órganos linfoides.

Dentro de los centros germinales, los linfocitos B también experimentan cambios de **isotipo**. El término isotipo se refiere a la clase de la cadena pesada de la inmunoglobulina expresada por el linfocito B. Estas células expresan cadenas pesadas de los isotipos: IgG, IgA o IgE; lo cual es favorecido por la acción de las citocinas cooperadoras producidas por los linfocitos T CD4+.

La etapa final de diferenciación de los linfocitos B, implica convertirse en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Este proceso requiere el estímulo adicional de citocinas de los linfocitos T cooperadores (IL-5 e IL-6). Algunas sustancias conocidas como activadores policlonales de células B, como el lipo-polisacárido de las bacterias Gram negativas, pueden promover directamente la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas.

Células Naturales Asesinas

Bajo este nombre se agrupan linfocitos que tienen la capacidad de reconocer y matar diferentes tipos de células neoplásicas y de células infectadas por virus. Estos linfocitos contienen gránulos citoplásmicos, y no pueden ser clasificados como linfocitos T, B o como células mieloides o monocíticas; por lo cual representan un subgrupo de las células nulas. El crecimiento de las células naturales asesinas (*natural killer cells* o NK) es promovido por las interleucinas IL-2, y la IL-12 y el interferón estimula su capacidad asesina.

Células presentadoras de antígenos

La inducción de la respuesta inmunitaria humoral y celular requiere, además de los linfocitos, la participación de otro tipo de células. Así se ha confirmado en experimentos en cultivo de células, debido a que los intentos por generar respuestas inmunitarias únicamente con linfocitos, han sido infructuosos. Sin embargo, la adición de una población de células que se adhieran con firmeza al piso del recipiente de cultivo permite a los linfocitos responder al antígeno en cuestión. Estas células adherentes pueden ser cosechadas de diferentes fuentes, incluyendo linfonódulos, bazo, etc. A esta categoría de células pertenecen los macrófagos y las células dendríticas.

❑ *Macrófagos*

Los macrófagos derivan de los promonocitos de la médula ósea, los cuales se diferencian en monocitos sanguíneos, para después infiltrarse en diversos órganos y tejidos, donde persisten por varios meses para realizar funciones de fagocitosis (*fig. 6.5*). Es importante recordar que la membrana celular del macrófago, contiene receptores para la porción Fc de la inmunoglobulina IgG, así como para la porción C3b del complemento. Estas sustancias, llamadas **opsoninas**, son moléculas que recubren a los microorganismos para facilitar la fagocitosis.

La principal función del macrófago es la fagocitosis, cuyo objetivo es destruir material extraño, principalmente microorganismos, aunque también fagocita tejido necrosado.

Otras funciones son el sintetizar algunos componentes del complemento y producir interleucina-I (IL-1), con la cual se promueve la proliferación de linfocitos, a través de la estimulación de la expresión del receptor de la citocina IL-2, por parte de los linfocitos T. Los macrófagos, además de

fagocitar bacterias como los neutrófilos, son activos contra hongos, protozoarios, virus, células necrosadas y material extraño insoluble. Una porción del material fagocitado por los macrófagos se expresa sobre su membrana celular, con objeto de que esta célula muestre el antígeno procesado a los linfocitos T y B del tejido linfoide local, o a los linfocitos localizados en los linfonódulos regionales. Con ésto, los linfocitos, ya sensibilizados, pueden iniciar la respuesta inmunitaria específica. Las demás características del macrófago como célula inflamatoria ya han sido presentadas en la *Unidad 4* de inflamación.

□ *Células dendríticas*

Bajo el nombre de células dendríticas se agrupa a células mononucleares, encargadas de la captura y procesamiento de antígenos, para presentarlos al tejido linfoide e iniciar así la respuesta inmune. Estas células son más efectivas que los macrófagos o los linfocitos B para presentar antígenos. Su nombre se debe a la presencia de múltiples procesos citoplásmicos llamados dendritas, además poseen un núcleo lobulado y gránulos citoplásmicos llamados de Birbeck.

Estas células constituyen una red funcional, ubicada en todos los órganos, excepto el cerebro, partes del ojo y los testículos. Las células dendríticas abundan en los linfonódulos, la piel y en las mucosas, que son lugares estratégicos donde inicia en muchas ocasiones la invasión microbiana.

Las células dendríticas son una mezcla de células que tienen su origen por lo menos en tres fuentes:

- a) aquellas que se originan de la misma célula madre de la médula ósea, de la cual se desarrollan los neutrófilos y macrófagos; por lo que a estas células se las conoce como células dendríticas mieloides. Estas células evolucionan hacia células dendríticas epidérmicas y células dendríticas intersticiales.
- b) otras se originan de los monocitos sanguíneos, los cuales se pueden diferenciar para la formación de macrófagos o para células dendríticas. En este último caso, las células dendríticas funcionan en el torrente sanguíneo.
- c) una tercera población de células dendríticas se origina a partir de células linfoides, probablemente del tipo T.

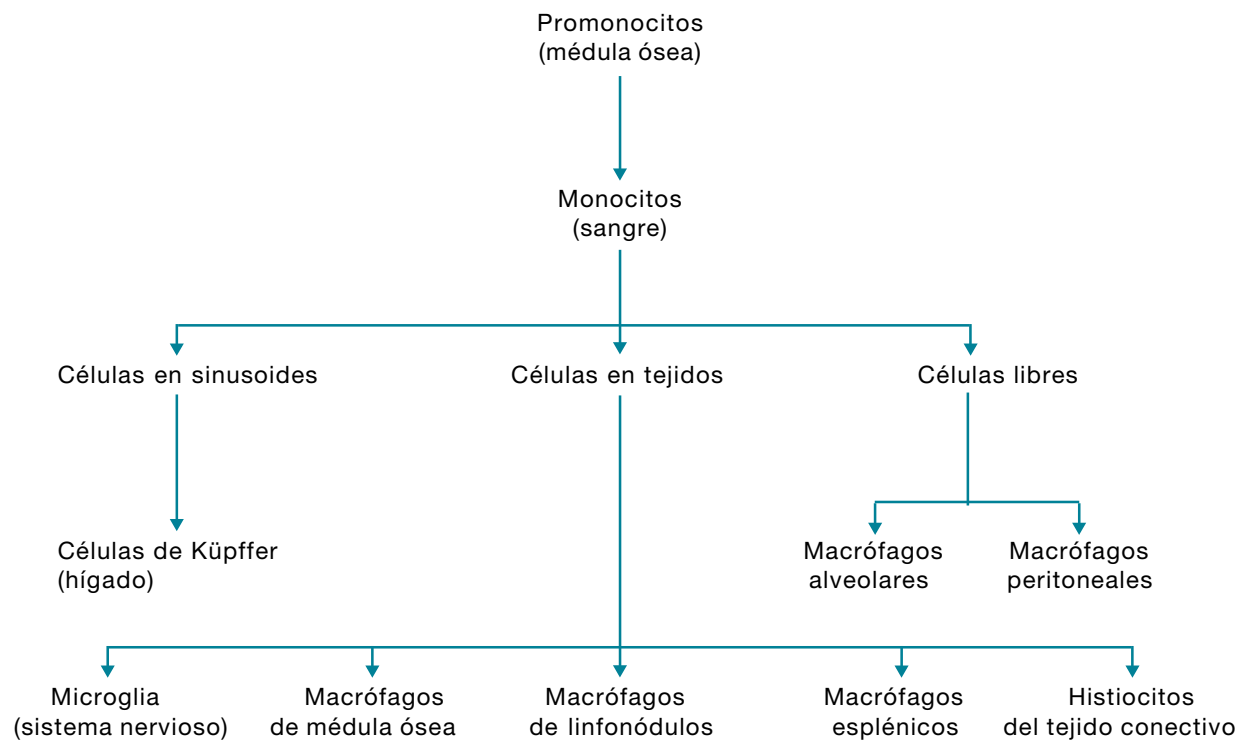


Figura 6.5 Células del sistema fagocítico mononuclear.

Las células dendríticas se clasifican en inmaduras y maduras. Las primeras se encargan de atrapar antígenos y las segundas de procesar a los antígenos capturados.

Otras células presentadoras de antígenos

No sólo los macrófagos y las células dendríticas tienen la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T. Se sabe con certeza que los linfocitos B, los neutrófilos, los eosinófilos, las células endoteliales, los fibroblastos, las células asesinas naturales, las células de músculo liso, los astrocitos, las células de la microglia y las células epiteliales tímicas y corneales, son capaces de presentar también antígenos a los linfocitos T, con un microambiente tisular apropiado.

Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas producidas por las células plasmáticas, en respuesta específica a un estímulo antigénico. Tienen la propiedad de unirse al antígeno y contribuir a su destrucción o eliminación. Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) se encuentran presentes en las secreciones corporales del organismo, aunque alcanzan su más alta concentración en el suero sanguíneo. En general, los anticuerpos están constituidos por dos cadenas pesadas de proteína, unidas a dos cadenas ligeras mediante puentes disulfuro (*fig. 6.6*).

Las inmunoglobulinas se han dividido en diferentes clases o isotipos, de acuerdo con sus características fisicoquímicas (*cuadro 6.3*).

Inmunoglobulina G (IgG)

Es el tipo de anticuerpo que se encuentra en mayor concentración en el suero. Es producido por células plasmáticas localizadas en el bazo, linfonódulos y médula ósea. Debido a su tamaño pequeño, escapa con facilidad del torrente sanguíneo a los sitios de inflamación aguda, al incrementarse la permeabilidad vascular. La IgG participa eficazmente en reacciones de aglutinación, opsonización y precipitación de diversos antígenos, además de activar el sistema de complemento.

Inmunoglobulina M (IgM)

También se produce por células plasmáticas ubicadas en el bazo, linfonódulos y en la médula ósea. Ésta es la inmunoglobulina de mayor

Cuadro 6.3 Algunas características de las inmunoglobulinas de los animales domésticos.

Características	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Coefficiente de sedimentación	7-9	11-9	19-9	8-9	7-9
Peso molecular (d)	180 000	360 000	900 000	200 000	180 000
Fijación por neutrófilos y macrófagos	+	-	+	-	-
Fijación por células cebadas	-(+)	-	-	+	-
Activación del complemento	+	-	+	-	-
Sitio principal de síntesis	Bazo y linfonódulos	Vías respiratorias e intestinales	Bazo y linfonódulos	Vías respiratorias e intestinales	Bazo y linfonódulos

tamaño, ya que está constituida por cinco unidades 7S, unidas en forma de estrella por medio de la proteína J; debido a su gran tamaño, permanece en el espacio intravascular (*fig. 6.6*). Estaimunoglobulina es, después de la IgG, la más abundante en el suero de los animales domésticos. Además, se produce en la respuesta inmunitaria primaria en mayor concentración que la IgG. La IgM es mucho más eficiente que la IgG en la activación del complemento, aglutinación, neutralización de virus y opsonización, aunque, debido a su gran tamaño, su concentración en los sitios de inflamación aguda es reducida, ya que difícilmente escapa del espacio intravascular.

Inmunoglobulina A (IgA)

Es el tipo de anticuerpo más importante en las secreciones externas del animal doméstico, por lo cual protege estructuras como la glándula mamaria, el intestino, el aparato respiratorio, la urogenital y la conjuntiva, contra la acción nociva de diversos microorganismos. Es producida por células plasmáticas ubicadas en la submucosa de los principales aparatos. La IgA no activa al complemento por la vía clásica, ni opsoniza partículas; sin embargo, neutraliza virus, aglutina diversos antígenos e impide la adhesión de virus y bacterias a las células de los diversos tejidos que protege. La IgA se encuentra comúnmente en forma de dímero, unida por la proteína J, y en las membranas mucosas contiene también otra proteína producida por las células epiteliales, conocida como **receptor polimérico de inmunoglobulina (pIgR)**, o **componente secretor**. Este componente impide la degradación de la IgA por enzimas proteolíticas tales como las pancreáticas (*fig. 6.6*), y el complejo proteínico formado se denomina **IgA secretora**. Esta molécula es la inmunoglobulina más abundante en las secreciones externas de los animales.

Inmunoglobulina E (IgE)

Este anticuerpo es producido por células plasmáticas ubicadas, principalmente, en las submucosas de los principales aparatos. Se encuentra en muy baja concentración en los animales domésticos, sin embargo, es de gran importancia, ya que es el mediador inmunitario de la hipersensibilidad de tipo I, y está asociada con la respuesta inmunitaria en infecciones parasitarias.

Esta inmunoglobulina se adhiere a la membrana celular de los basófilos y células cebadas, con lo cual, al entrar de nuevo en contacto con el

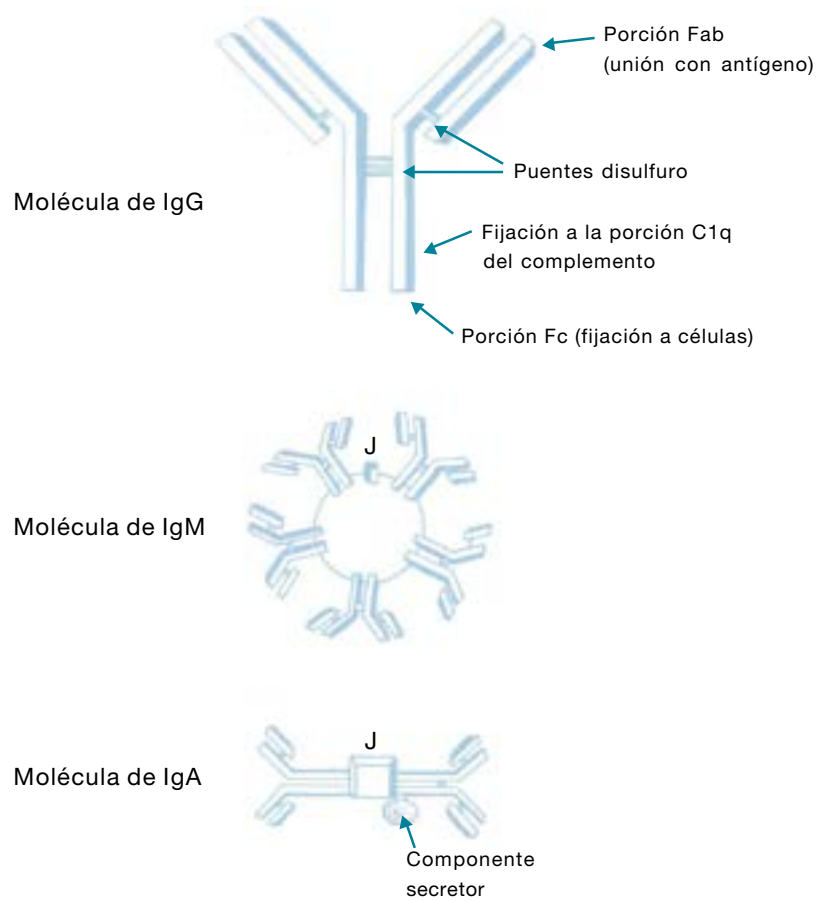


Figura 6.6 Representación esquemática de las inmunoglobulinas. (Clave: J=proteína J o de unión).

antígeno que indujo su formación, reacciona promoviendo la liberación de mediadores químicos por parte de la célula cebada y de los basófilos (*fig. 6.7*). Tiene una vida media de 2 a 3 días, que es la más corta de las diversas inmunoglobulinas.

Inmunoglobulina D (IgD)

Esta inmunoglobulina se encuentra en la superficie de algunos linfocitos B, donde funciona como receptor de antígenos. Tiene un peso molecular

igual al de la IgG, es decir, 180 000 daltons. Se ha demostrado su presencia en pequeñas cantidades del suero de primates y roedores y está ausente en cerdos, conejos y bovinos.

Antígenos

A las sustancias y organismos que inducen una respuesta inmunitaria se les llama **antígenos**; se deduce que no todo el material fagocitado por los macrófagos y las células dendríticas es antígeno. Para que una sustancia se considere antígeno se requiere que:

- a) Sea extraña al organismo, es decir, que el sistema inmunitario no la reconozca como propia. Los agentes infecciosos son clasificados como antígenos; porque, por lo general, inducen una respuesta inmunitaria en el animal afectado. De los tejidos del animal, la córnea y los espermatozoides son también considerados como antígenos al entrar en contacto con el sistema inmunitario, como ocurre en infecciones y traumatismos. Esto se debe a que normalmente estos tejidos no están en contacto con el sistema inmunitario, por lo cual no son reconocidos como propios.
- b) Posea ciertas características fisicoquímicas. Cuanto mayor sea el peso molecular, mayor será la oportunidad de que la sustancia sea un buen antígeno; se considera que aquellas con pesos mayores a 60 000 daltons son fácilmente reconocidas como antígenos. La composición química es también importante, ya que, por ejemplo, una proteína es un mejor antígeno que un lípido o un carbohidrato. También se requiere que la sustancia ingerida por las células presentadoras de antígenos pueda ser procesada, para que así se le presente a los linfocitos T y B y se inicie la respuesta inmunitaria. Moléculas inestables, que son rápidamente degradadas no estimulan correctamente al sistema inmunitario; o bien, aquellos polímeros que no pueden ser degradados tampoco inducen una adecuada respuesta inmune.

Por último, existen ciertas sustancias de reducido peso molecular (como la penicilina), llamadas **haptenos**, las cuales pueden convertirse en antígenos debido a que se unen a proteínas séricas del animal, con lo cual adquieren conjuntamente un peso molecular significativo para inducir una respuesta inmunitaria, ya que se comportan como un epítope adecuado. La molécula grande a la que se unen se conoce como **acarreadora**.

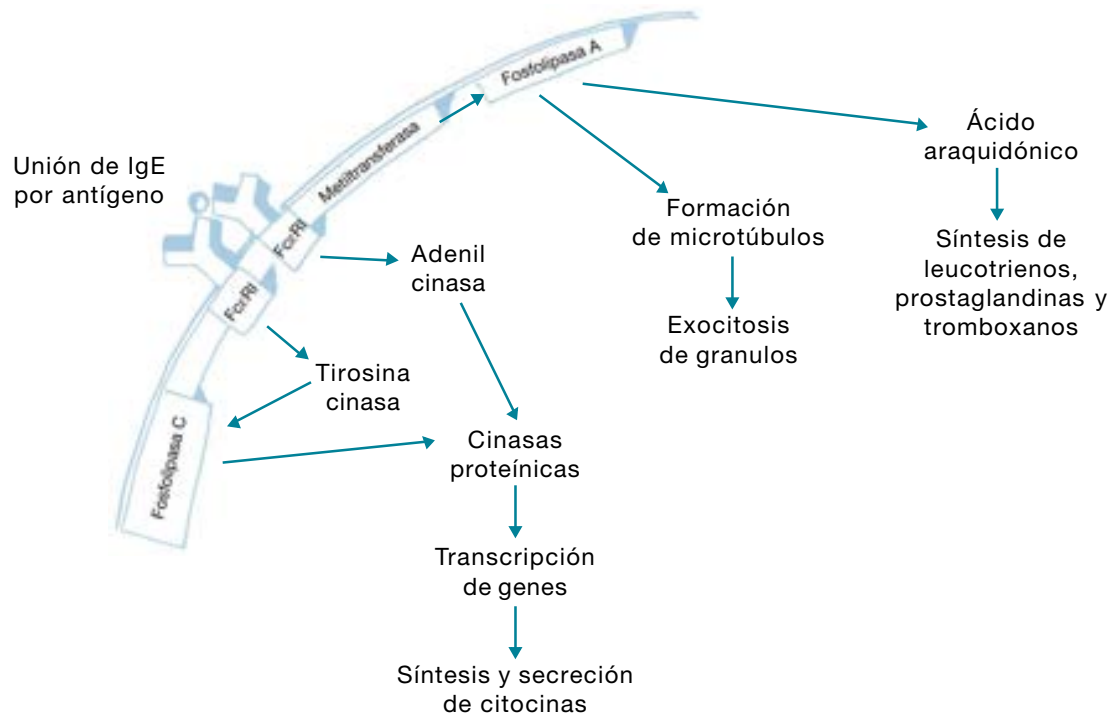


Figura 6.7 Esquema de la transducción de señales en la célula cebada. El proceso se inicia por la unión de dos moléculas de IgE por el antígeno correspondiente. Esto conduce a la desgranulación de la célula (exocitosis granular), síntesis de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos; y a la producción de citocinas.

Tipos de reacciones inmunopatológicas

GRACIAS A LA VASTA INFORMACIÓN que se ha generado en los últimos años sobre diversos aspectos de Inmunología y Patología, ha sido posible comprender y clasificar los diferentes tipos de procesos inmunopatológicos que ocurren en los animales domésticos. En esta sección se revisan las tres categorías principales de trastornos patológicos que puede sufrir el sistema inmunitario, y que se agrupan en: 1) inmunodeficiencias; 2) enfermedades autoinmunitarias, y 3) hipersensibilidades. De cada uno de estos grupos de patologías, se han seleccionado algunas enfermedades representativas.

Inmunodeficiencias

En la mayor parte de los casos, en las enfermedades donde existe una inmunodeficiencia, se presenta una incapacidad del animal afectado para poder afrontar agentes infecciosos que en situaciones normales no tendrían la posibilidad de producir enfermedades.

Las inmunodeficiencias son importantes pues, por un lado afectan gravemente la integridad del paciente, y por otro porque han proporcionado valiosa información acerca de la función normal del sistema inmunitario. En esta sección se revisarán ejemplos de inmunodeficiencias causadas por:

- Defectos hereditarios en el desarrollo del sistema inmunitario
- Infecciones que lesionan los tejidos linfoides
- Neoplasias linfoides

Defectos hereditarios en el desarrollo del sistema inmunitario

Las inmunodeficiencias hereditarias que afectan a los animales domésticos pueden ocurrir a nivel de las células fagocíticas, como ocurre en el síndrome de Chediak-Higashi, en el síndrome de la granulocitopatía canina y en el síndrome del Collie gris. Por otro lado, los defectos hereditarios pueden presentarse en el sistema inmunitario propiamente, como ocurre en la inmunodeficiencia combinada severa de los caballos.

Síndrome de Chediak-Higashi

Se trata de un padecimiento hereditario de tipo recesivo autosómico, que ha sido descrito en humanos, visones, bovinos, ratones, gatos, tigres y en orcas. Este síndrome se manifiesta clínicamente por un albinismo parcial oculocutáneo, fotofobia, una marcada susceptibilidad a padecer infecciones y propensión a las hemorragias, que incluso pueden conducir al paciente a la muerte.

El examen histológico de piel, pelo y ojos ha revelado que la base del albinismo parcial es una fusión de los gránulos de melanina (*figs. 6.8 y 6.9*). Estudios microscópicos y ultraestructurales más detallados, han demostrado la presencia de gránulos citoplásmicos alargados en la mayor parte de las células que contienen gránulos. Muchos de los gránulos citoplásmicos que se encuentran en este síndrome, corresponden a lisosomas. Además de las alteraciones estructurales, se han demostrado defectos en el funcionamiento de los leucocitos, de las células renales de los túbulos y de las plaquetas. Por tanto, los leucocitos de estos animales tienen una respuesta quimiotáctica alterada y una capacidad disminuida para fagocitar y destruir microorganismos, con lo cual se presentan comúnmente infecciones bacterianas piógenas. Además, las células asesinas naturales de estos animales tienen una función disminuida, con lo cual, puede aumentar la susceptibilidad a padecer tumores e infecciones vírales.

El síndrome de Chediak-Higashi se puede diagnosticar examinando el pelo de los animales sospechosos, para determinar si hay fusión de los gránulos de melanina; o bien, demostrar la presencia de gránulos fusionados en los leucocitos, mediante un frotis sanguíneo.

Se ha determinado que este es el resultado de mutaciones en una proteína (cinasa) involucrada en la transducción de señales celulares.

Neutropenia Cíclica, hematopoyesis cíclica canina o síndrome del Collie gris

Esta es una enfermedad de tipo autosómica recesiva de los perros Collies, caracterizada por debilidad, pobre crecimiento, lesiones cutáneas que no sanan y alta mortalidad. Los animales afectados desarrollan infecciones respiratorias y entéricas severas, infecciones orales y óseas acompañadas de linfadenitis. Los animales que padecen esta enfermedad no viven por lo general más de 3 años.

Los perros afectados presentan un color de pelo gris claro y fluctuaciones regulares en su cuenta de leucocitos cada 11 a 12 días, y con una

duración de 3 días. Por lo cual, los pacientes desarrollan con facilidad infecciones bacterianas, sobre todo de tipo piógeno. Además, los neutrófilos de estos animales tienen niveles disminuidos de mieloperoxidasa, por lo que el proceso de fagocitosis se encuentra afectado. La enfermedad parece afectar en particular la maduración de los neutrófilos en la médula ósea.

Inmunodeficiencia combinada de los caballos

Esta enfermedad se debe a la presencia de un gen recesivo autosómico en los caballos de raza árabe, que afecta a 0.2% de los animales recién nacidos. La enfermedad se expresa como una disfunción de linfocitos T y B; esto implica que los potros afectados son normales al nacimiento, pero alrededor de los 2 meses de edad, una vez que la inmunidad pasiva materna ha desaparecido, desarrollan una amplia gama de enfermedades, incluyendo neumonía y diarrea, asociadas con diversos agentes infecciosos oportunistas. Los animales mueren entre los 4 y 6 meses de edad, debido a las diversas infecciones que se presentan. Al examen hematológico se encuentra una linfopenia severa, aunada a una hipoplasia de todo el tejido linfoide, incluyendo timo, ganglios linfáticos y bazo.

La lesión más frecuente es una bronconeumonía severa, producida por la interacción de adenovirus, *Rhodococcus equi* y *Pneumocystis carinii*. Los potrillos también desarrollan enteritis, onfaloflebitis y artritis supurativas. El tejido linfoide en los órganos primarios y secundarios de estos animales es escaso, indicando la ausencia de linfocitos T y B. Como criterio diagnóstico de esta enfermedad, se deben encontrar cuentas bajas o ausencia de linfocitos en sangre, una severa hipoplasia del tejido linfoide en órganos primarios y secundarios; así como la ausencia de IgM en el suero del potrillo, antes de tomar el calostro materno. Se ha desarrollado una prueba diagnóstica de PCR para detectar el gen mutante en los animales sospechosos.

El mecanismo de la enfermedad es un defecto en las células progenitoras pluripotenciales (células madre) linfopoyéticas, que afecta la médula ósea y al timo. Por tanto, el potrillo no es capaz de producir linfocitos T o B funcionales, con lo cual no se producen anticuerpos ni una respuesta inmunitaria celular. En particular, los animales afectados no tienen la capacidad de reparar el DNA de los linfocitos T y B que es seccionado durante el proceso de maduración. Esto se debe a la presencia de una mutación en la enzima **fosfocinasa dependiente de DNA (DNA-PK)** que es la encargada de

unir los segmentos de DNA que fueron seccionados por otras enzimas. El resultado es que los linfocitos de estos animales no pueden responder al estímulo antígeno.

Infecciones que lesionan a los tejidos linfoides

Los agentes infecciosos con mayor capacidad de lesionar al sistema inmunitario son los virus; pueden afectar específicamente a los órganos linfáticos primarios, o bien a los secundarios (*cuadro 6.4*).

Entre los primeros se encuentra el reovirus que afecta a las aves, produciendo la enfermedad de la bolsa de Fabricio o enfermedad de Gumboro. El virus produce una necrosis de las células linfoides de la bolsa de Fabricio, con la consecuente atrofia. Por tanto, las aves afectadas no tienen la capacidad de producir anticuerpos y son más susceptibles a diversas infecciones.

En el humano se describió en 1981 la enfermedad llamada síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la cual se caracteriza por:

- Infecciones graves de microorganismos oportunistas (por ejemplo, *Candida albicans* y *Pneumocystis carinii*).

Cuadro 6.4 Algunos virus que afectan al sistema inmunitario de los animales domésticos.

.....
Virus que afectan los tejidos linfoides primarios.

- virus de la bursopatía infecciosa de las aves.
- virus de la inmunodeficiencia en los simios.
- virus de la inmunodeficiencia de los felinos.

Virus que afectan los tejidos linfoides secundarios.

- virus del moquillo canino o distemper.
- virus de la panleucopenia felina.
- virus de la diarrea viral bovina.
- herpesvirus 1 de los equinos.

Virus que producen neoplasias linfoides.

- virus de la leucemia felina.
 - virus de la leucemia bovina.
 - virus de la enfermedad de Marek.
-

- Una alta incidencia de neoplasias, entre las cuales la más común es el sarcoma de Kaposi.
- Altos niveles de anticuerpos contra citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.
- Evidencia de una profunda inmunodeficiencia de la respuesta inmunitaria celular, que es mediada por linfocitos T.

El nivel de los linfocitos T circulantes en los pacientes afectados se encuentra disminuido y en particular el de los linfocitos T cooperadores (CD4+). La infección es causada por retrovirus conocidos como virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1 y HIV-2) los cuales se caracterizan por destruir específicamente a los linfocitos T cooperadores (CD4+).

El modelo más parecido a la infección en los humanos es el retrovirus de la inmunodeficiencia de los simios, que afecta a los monos, chimpancés y rhesus, y que se sospecha que se transmite por vía sexual. En este caso, se observa una intensa disminución de los niveles séricos de IgG e IgM y una linfopenia grave. Los órganos linfáticos secundarios muestran ausencia de linfocitos T y B, lo cual explica la falta de una respuesta inmunitaria satisfactoria. Al igual que los humanos con SIDA, los monos afectados presentan una elevada mortalidad, a causa de infecciones por microorganismos oportunistas.

Entre los virus que afectan a los tejidos linfoides secundarios, tal vez el más estudiado sea el del moquillo canino. Este virus tiene una afinidad particular para multiplicarse en los tejidos linfoide, epitelial y nervioso. La patogenia de la infección implica la invasión de las tonsilas o de los linfonódulos bronquiales, para pasar después a una fase de viremia en la que el virus se disemina al tejido linfoide, (linfonódulos, bazo, médula ósea) al cual consigue destruir. Luego, el virus se propaga al tejido epitelial y por último al tejido nervioso. La destrucción que causa en el tejido linfoide y en los macrófagos, produce una notable disminución de la capacidad de respuesta inmunitaria del animal infectado, con lo cual se pueden establecer, por ejemplo, infecciones bacterianas secundarias (*cuadro 6.4*).

Neoplasias linfoides

Como ya se comentó en el repaso de inmunología del presente capítulo, el sistema linfático desempeña el papel central en el desarrollo de la respuesta inmunitaria, tanto del tipo celular como del humoral. Ahora bien, el tejido linfoide puede, como cualquier otro tejido, desarrollar neoplasias, con lo

cual se altera el funcionamiento normal del sistema inmunitario. De hecho, las neoplasias linfoides son bastante comunes en las diversas especies domésticas, y se ha demostrado que en algunos casos se desarrollan por infecciones virales.

Se ha comprobado que los animales que padecen neoplasias linfoides presentan una inmunosupresión grave; es decir, las células linfoides no funcionan correctamente. Estas neoplasias pueden desarrollarse tanto a partir de linfocitos T como de linfocitos B.

Uno de los mejores ejemplos de la inmunosupresión producida por las neoplasias linfoides, lo presentan los gatos infectados con el retrovirus de la leucemia felina. Este virus induce la formación de tumores de linfocitos T, lo cual incluye la destrucción de los mismos y, por consiguiente, una reducción de la respuesta inmunitaria celular. Además, estos animales con marcada inmunosupresión, pueden desarrollar una intensa glomerulonefritis de tipo III, debido a que ocurre una elevada producción de complejos inmunitarios.

La linfopenia presente en los gatos infectados con el virus de la leucemia felina se debe a la destrucción de linfocitos T cooperadores (CD4+). En etapas iniciales de la infección también disminuyen los linfocitos CD8+, al igual que los linfocitos B. Los gatos infectados desarrollan atrofia linfoide, sobre todo en las zonas paracorticales de los linfonódulos. Como resultado de la infección, los gatos afectados presentan una inmunidad celular reducida, al igual que la respuesta a mitógenos. La acción inmunosupresora del virus se atribuye a la glicoproteína p15e, la cual bloquea la respuesta de los linfocitos T a IL-1 e IL-2, y a la acción de los mitógenos.

Enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias se producen cuando, de alguna manera, el sistema inmunitario pierde el control de su funcionamiento y se desarrolla una respuesta inmunitaria contra estructuras del propio organismo, con los consecuentes efectos clinicopatológicos. Para entender cómo se desarrollan las enfermedades autoinmunitarias, se han generado diferentes teorías que tratan de explicar la pérdida de tolerancia; las cuales se resumen a continuación:

- a) Antígenos secuestrados. Se dice que la respuesta inmunopatológica se genera contra antígenos propios normalmente ausentes de la circula-

ción. Diversos antígenos se encuentran contenidos dentro de las células y no son expuestos o liberados a menos que exista alguna lesión tisular, y entonces se establece una respuesta inmune. Como ejemplo se cita la formación de anticuerpos contra espermatozoides, mielina y el cristalino. Sin embargo, aunque se forman estos anticuerpos, hay poca evidencia de que son responsables de generar daño tisular.

- b) Función anormal de los linfocitos T. Se ha señalado en la literatura científica que las enfermedades autoinmunes se deben a la disfunción de los linfocitos T. De hecho, en diversas enfermedades autoinmunes, se han descrito defectos en los linfocitos T supresores (CD8+); por ejemplo en lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Sin embargo, persiste la duda de si estos defectos en los linfocitos T supresores son la causa inicial de estas enfermedades o, simplemente, una respuesta secundaria; esto debido a que en algunas personas se han descrito disfunciones de los linfocitos T supresores, sin que haya evidencia de enfermedades autoinmunes.
- c) Activación policlonal de linfocitos B. Se postula que la pérdida de tolerancia se debe a una activación policlonal de linfocitos B, en donde estas células son activadas por sustancias complejas, con diversos sitios antigénicos, como por ejemplo paredes bacterianas y virus. Existe evidencia de que la actuación policlonal de linfocitos B, puede estar involucrada en la formación de anticuerpos.

En la presente sección se revisarán sólo algunos ejemplos de este tipo de enfermedades. En el pénfigo y en la miastenia grave se producen anticuerpos contra la piel y los músculos, respectivamente; mientras que en el lupus eritematoso sistémico se generan anticuerpos contra una amplia diversidad de estructuras.

Pénfigo

Este nombre engloba a un grupo de entidades patológicas que se presentan en el ser humano, perros, gatos, cabras, y caballos, que se caracterizan por producir vesículas o ampollas en la piel o en las uniones mucocutáneas. El nombre se deriva del griego *penfix* que significa ampolla.

Estas lesiones, se deben a la formación de anticuerpos contra el cemento intercelular de la piel, con lo cual, las células de ésta liberan proteasas que dañan a diversas moléculas que promueven la adherencia entre las

células y como resultado se produce acantolisis y formación de vesículas.

De acuerdo con sus diferentes lesiones, el pénfigo se clasifica en cuatro variedades; pénfigo **vulgar**, **vegetante**, **foliáceo** y **eritematoso**. El diagnóstico se establece mediante el examen histológico de la piel, aunado a la técnica de inmunofluorescencia, para detectar los autoanticuerpos (IgG o IgM) contra el cemento intercelular, así como los depósitos de fracciones del complemento, como C3b.

El pénfigo vulgar es el más severo de estas variedades. Las vesículas y ampollas se localizan en las uniones mucocutáneas, sobre todo en la nariz, labios, ojos, lengua, conducto auditivo, orejas, prepucio y ano. La lesión histológica consiste de acantolisis y vesículas ubicadas en la zona suprabasal de la epidermis baja. La acantolisis se origina por unión de autoanticuerpos a la proteína desmogleina-3, que es la responsable de la adhesión de las células escamosas. Al unirse los autoanticuerpos con la desmogleina-3, los queratinocitos secretan proteasas, con lo cual las células se separan.

El pénfigo vegetante es más raro y se le considera una variante de pénfigo vulgar, presentándose ampollas y pústulas, así como una proliferación papiliforme en la base de la epidermis, al ocurrir la reparación de las lesiones (*fig. 6.10*).

El pénfigo foliáceo es mucho más común y menos severo que el pénfigo vulgar. Las lesiones se caracterizan por una dermatitis eruptiva con costras, localizada sobre todo en la cabeza, orejas y en la región oronasal. Las lesiones histológicas de acantolisis y formación de vesículas se ubican en la región subcorneal.

El pénfigo eritematoso es una variante tenue del pénfigo foliáceo. Las lesiones se ubican en la cara y orejas.

Miastenia grave

En esta enfermedad se producen autoanticuerpos contra las proteínas receptoras de la acetilcolina, en la placa neuromotora, por tanto, no puede ocurrir una contracción adecuada del músculo y ésto se traduce clínicamente en fatiga y debilidad anormales. La enfermedad se ha registrado en seres humanos, perros y gatos; se debe a una falla en la transmisión de los impulsos nerviosos a través de la placa neuromotora del músculo estriado, como resultado de una disminución de los receptores de acetilcolina por la formación de autoanticuerpos del tipo IgG. Estos

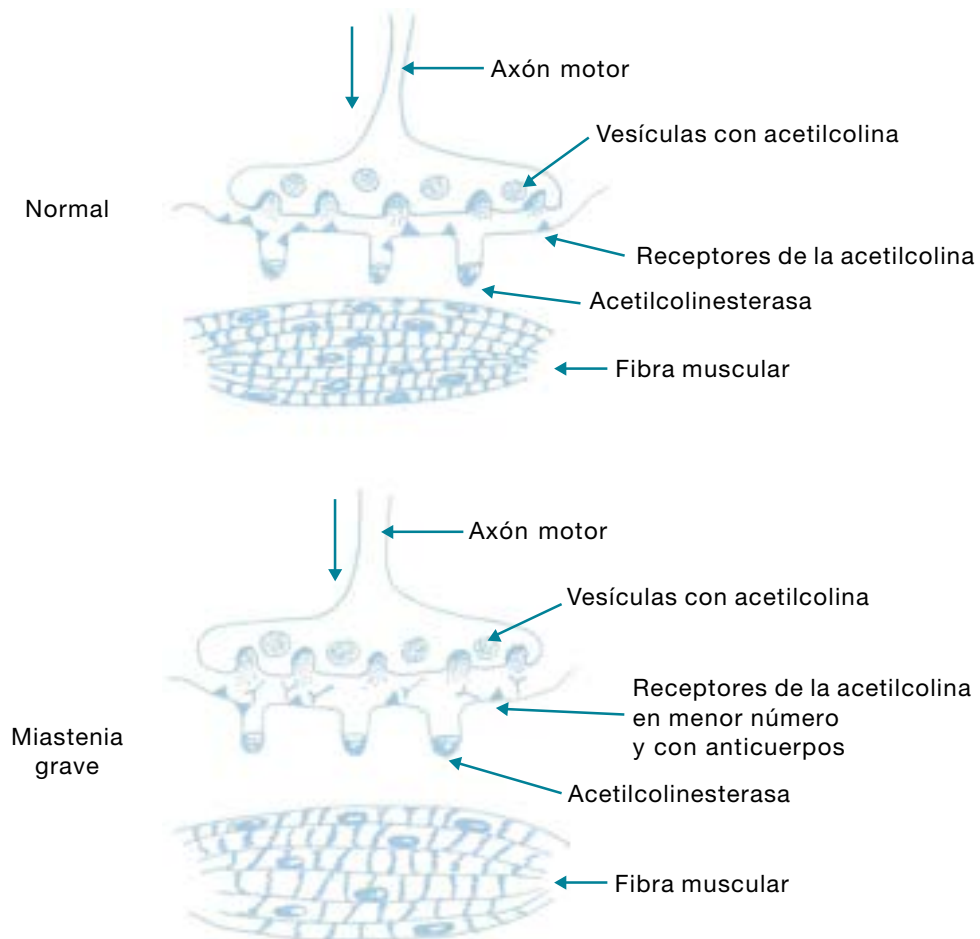


Figura 6.11 Estructura de la placa neuromuscular normal y en miastenia grave.

autoanticuerpos, aceleran la degradación de los receptores, bloquean los sitios de acción de la acetilcolina y desencadenan el daño producido por el complemento. El resultado, es una reducción significativa de los receptores de los músculos estriados.

La miastenia grave se diagnostica clínicamente con facilidad, porque al ejercitar a un animal enfermo, éste pronto muestra fatiga y colapso, debido a la falta de respuesta de los músculos, aunque se debe demostrar la presencia de autoanticuerpos contra los receptores. El tratamiento consiste en la administración de sustancias anticolinesterásicas (con lo cual se logra

que la acetilcolina persista un periodo más prolongado sobre los receptores de la placa neuromuscular), aunada a la administración de corticoesteroides (*fig. 6.11*).

Lupus eritematoso sistémico

En este padecimiento, se incrementa la producción de anticuerpos policlonales contra un gran número de órganos y tejidos normales, produciendo una amplia variedad de lesiones y signos. El problema parece deberse a una pérdida de control sobre los linfocitos B, lo que produce una producción policlonal de diversos autoanticuerpos; aunque se desconoce la causa que desencadena este proceso. El lupus eritematoso sistémico (LES) se ha detectado en humanos, perros, gatos, equinos y ratones.

Los anticuerpos que se producen están dirigidos contra ácidos nucleicos (en particular ADN), eritrocitos, plaquetas, linfocitos, músculos, miocardio y piel. La acción de estos anticuerpos produce diversas lesiones, que incluyen: glomerulonefritis con proteinuria, por la formación de complejos inmunitarios con los ácidos nucleicos, anemia hemolítica, trombocitopenia, poliartritis, miocarditis, endocarditis, dermatitis bilateral simétrica.

El diagnóstico de esta enfermedad depende de demostrar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (es decir, anticuerpos contra los ácidos nucleicos) o la presencia de células de lupus eritematoso. Estas células son fagocitos que han ingerido células o restos de ellas, unidos con los autoanticuerpos, y que se encuentran principalmente en la médula ósea y en la sangre. Además se debe de buscar la presencia de: dermatitis, poliartritis, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune o proteinuria.

Hipersensibilidades

Gracias a la amplia información que se ha acumulado en los últimos años sobre diversos aspectos de Inmunología y Patología, ahora es posible comprender y clasificar los diferentes tipos de hipersensibilidades. Dicha clasificación comprende cuatro tipos de reacciones inmunopatológicas (*cuadro 6.5*), aunque pueden ocurrir combinaciones de estas reacciones en ciertas enfermedades.

Cuadro 6.5 Clasificación de las reacciones inmunopatológicas.

Tipo de reacción	Mediador inmunitario	Mecanismo de daño	Ejemplo
Hipersensibilidad de tipo I	IgE	Liberación de mediadores inflamatorios	Anafilaxia
Hipersensibilidad de tipo II	IgG, IgM	Citotoxicidad	Isoeritrólisis neonatal
Hipersensibilidad de tipo III	IgG, IgM	Complejos inmunitarios	Glomerulonefritis
Hipersensibilidad de tipo IV	Linfocitos T	Liberación de citocinas	Tuberculosis

Hipersensibilidad de tipo I o inmediata

A este tipo de hipersensibilidad se le denomina inmediata, porque la reacción principia segundos o minutos después de que ha ocurrido la unión entre el antígeno y las células cebadas y basófilos, a través de la IgE.

Las vías más comunes por las cuales penetra el antígeno son: piel (por contacto directo), aparato respiratorio (por inhalación), y aparato digestivo (mediante ingestión). El antígeno es captado por las células epiteliales dendríticas, que migran a los linfonódulos locales, donde presentan el antígeno a los linfocitos T, quienes estimulan a las células B para producir IgE. Normalmente, todos estos tejidos contienen gran número de células cebadas, las cuales, al “sensibilizarse” mediante la presencia de IgE en su membrana celular, desgranulan los mediadores químicos que contienen, al entrar en contacto con el antígeno (*fig. 6.12*). Como es de esperar, la súbita liberación de estos mediadores produce cambios intensos en el organismo del animal, de tal magnitud que pueden llegar a causar la muerte.

Ahora bien, para entender este tipo de hipersensibilidad es necesario analizar los diferentes factores que los componen: **IgE, antígenos, mecanismos de desgranulación y efectos biológicos.**

□ *Inmunoglobulina E*

Este tipo de inmunoglobulina es el que se encuentra en menor concentración en los animales. Se le llama también **reagina**, y su principal característica es la afinidad que tiene para fijarse en la membrana celular de las células cebadas y los basófilos, donde tiene una vida media de 11 a 12 días. De esta manera, cuando el antígeno que indujo su formación se une con dos moléculas de IgE, a través de la porción Fab, propicia una serie de cambios, que culminan en la desgranulación de la célula cebada. Algunas moléculas de IgG también pueden participar en este tipo de hipersensibilidad, aunque su importancia es menor. Para que una célula B pueda producir IgE, se requiere la presencia de citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, las cuales se producen por los linfocitos Th2. Posteriormente, la célula B se transforma en célula plasmática, mediante la acción de IL-4. Ahora bien, las moléculas de IgE secretadas por las células plasmáticas, se unen a dos tipos específicos de receptores conocidos como FcεRI y FcεRII. El primer receptor se localiza en la membrana de células cebadas, basófilos y escasamente en eosinófilos; así como en macrófagos y células dendríticas de pacientes atópicos. El se-

gundo receptor se encuentra en macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, plaquetas, células NK y en algunas células B.

□ *Antígenos*

Los antígenos que inducen la producción de IgE se denominan alérgenos. Se desconoce por qué ciertos antígenos inducen la formación de IgE, en lugar de IgG, como ocurre en la mayor parte de los casos. A la fecha, se conocen antígenos que estimulan la formación de IgE, entre éstos los helmintos y fracciones de éstos, algunas proteínas de granos de polen, y algunos haptenos, como la penicilina. En algunos individuos, ya sea humanos o perros, se sabe que esta tendencia exagerada a producir IgE hacia ciertos antígenos es heredada; a estos individuos se les conoce como **atópicos**. En algunas razas de perros, como terriers, dálmatas y setters, se ha reconocido esta característica.

□ *Mecanismo de desgranulación*

Una vez que las moléculas de IgE se han adherido a la membrana celular de las células cebadas y basófilos, se dice que éstas se encuentran “sensibilizadas”, es decir, que liberarán sus mediadores químicos al entrar de nuevo en contacto con el antígeno. Lo que hace éste es unir a dos moléculas de IgE por su porción FAB (*fig. 6.12*). Esta acción, induce cambios celulares que culminan en la liberación de los gránulos de la célula cebada exterior. Las células cebadas que se han desgranulado no mueren, y además pueden volver a sintetizar sus mediadores químicos. Es pertinente recordar que otras sustancias químicas, como los factores C3a y C5a del complemento, también tienen la facultad de inducir la desgranulación de las células cebadas.

Una vez que el antígeno une a dos moléculas de IgE, fijadas en la membrana de la célula cebada, se activan tirosina-cinasas, las cuales activan a la fosfolipasa C, con lo cual, se produce diacilglicerol y trifosfato de inositol. Estos últimos mediadores incrementan los niveles de calcio intracelular y activan diferentes cinasas proteínicas. Estas cinasas proteínicas fosforilan a la miosina en filamentos intracelulares y así los gránulos se mueven a la superficie celular, para fusionarse con la membrana celular y liberar sus promotores de la inflamación. La unión de dos moléculas de IgE por el antígeno, también activa a la fosfolipasa A, que libera ácido araquidónico de la membrana celular, el cual, mediante la acción de varias enzimas, será convertido en leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos (*fig. 6.7*).

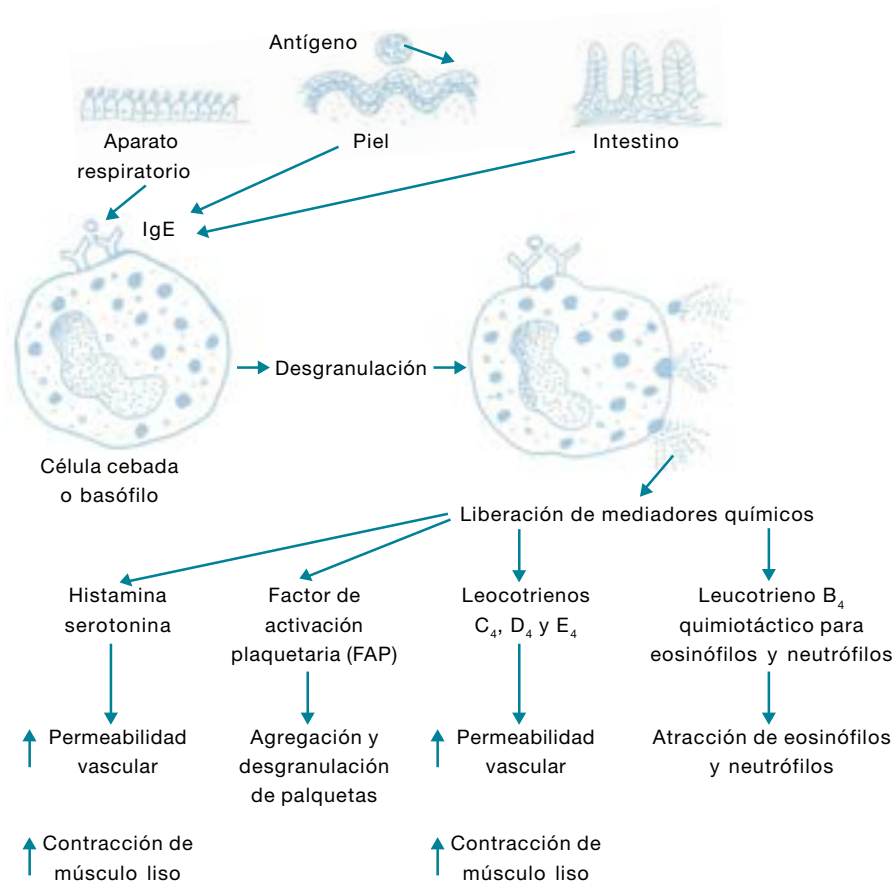


Figura 6.12 Hipersensibilidad de tipo I.

□ Efectos biológicos

La liberación de estos gránulos de las células cebadas induce diversas respuestas biológicas por parte del individuo, debido a la presencia de ciertas sustancias vasoactivas, las cuales se comentan en seguida.

Histamina. Esta sustancia, formada por descarboxilación de la histadina, se almacena en los gránulos. La acción de la histamina se concen-

tra principalmente en los vasos sanguíneos y en el músculo liso. Causa dilatación de la mayor parte de los vasos sanguíneos, e incrementa su permeabilidad. También produce contracción del músculo liso, sobre todo en bronquios, aparato digestivo, vejiga y útero. La histamina también estimula la secreción de las glándulas exocrinas, por lo cual en reacciones de hipersensibilidad de tipo I se presenta ptialismo (salivación excesiva), lagrimeo y secreción de moco bronquial. La histamina es destruida por la enzima histaminasa, de los eosinófilos.

Serotonina. También conocida como 5-hidroxitriptamina, es producida a partir del triptófano y se encuentra ya preformada en los gránulos. Produce vasoconstricción.

Además los gránulos de las células cebadas contienen proteasas, similares a la tripsina y quimotripsina, las cuales activan a los componentes C3 y C5 del complemento con lo cual producen C3a y C5a, que son conocidos como potentes anafilatoxinas, o sea que promueven la desgranulación de células cebadas. Las células cebadas también contienen calicreinas, con las cuales activan cininógenos para promover finalmente vaso dilatación e incremento de permeabilidad vascular.

Las células cebadas producen también citocinas como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, así como el factor de necrosis tumoral α .

Leucotrienos C4 y D4, E4. Conocidos anteriormente como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), los leucotrienos son derivados del ácido araquidónico, que se sintetizan en el momento de la desgranulación de la célula cebada por acción de la enzima 5-lipoxigenasa y otras. Estas sustancias producen incremento de la permeabilidad vascular, así como una prolongada concentración del músculo liso. La enzima aril-sulfatasa B presente en los eosinófilos, inactiva a estas sustancias.

Factor de activación plaquetaria (FAP). Además de ser producida por la célula cebada, también la generan los basófilos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales, plaquetas y células de mesangio. Es una sustancia lipídica con una potente acción sobre las plaquetas, que causa su agregación y liberación de las aminas vasoactivas que contienen. Esto propicia la liberación de más histamina y serotonina por parte de las plaquetas. También produce trombocitopenia y neutropenia. Actúa sobre los neutrófilos promoviendo su agregación, desgranulación quimiotaxis y liberación de radicales de oxígeno. El fac-

tor de activación plaquetaria es inactivado por la enzima fosfolipasa D, presente en los eosinófilos.

Factor quimiotáctico eosinofílico, y neutrofilico (leucotrieno B₄). Esta sustancia, como su nombre lo indica, tiene como función atraer eosinófilos y neutrófilos al sitio donde ocurre desgranulación de células cebadas. Químicamente, son tetrapéptidos acídicos. La atracción de eosinófilos al sitio de desgranulación de las células cebadas tienen gran importancia desde el punto de vista biológico, ya que el eosinófilo contiene una amplia variedad de enzimas, con las cuales inactiva los productos liberados por dichas células. Por tanto, el eosinófilo modula la respuesta inflamatoria, controlando la actividad de los productos liberados por la célula cebada (véase la *Unidad 4*).

La célula cebada también contiene otras sustancias en sus gránulos, entre las que se encuentran la heparina (un anticoagulante) y las cininas, las cuales incrementan la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso.

□ *Efectos clínicos locales y sistémicos*

La hipersensibilidad Tipo I puede tener una presentación local o sistémica, dependiendo de diversos factores. Si bien hay presencia de células cebadas en todo el organismo, el nivel de “sensibilización” con moléculas de IgE adheridas a su membrana puede variar. La magnitud de la manifestación clínica, dependerá de la dosis de antígenos que recibe el paciente, la vía de entrada y la velocidad de administración del antígeno. De esta forma, se pueden observar manifestaciones locales de alergias, como dermatitis o problemas respiratorios; o bien manifestaciones sistémicas como la anafilaxia, que incluso puede culminar con la muerte del paciente.

Como ejemplos de manifestaciones clínicas locales se tratarán los problemas de alergia a los alimentos y dermatitis alérgica.

□ *Alergia a alimentos*

Este es un problema clínico que con frecuencia se diagnostica en perros y gatos que presentan problemas del aparato digestivo, aunado a dermatitis. Los animales afectados, muestran desde signos discretos como heces pastosas, hasta vómito, dolor abdominal agudo y diarrea hemorrágica. Algunos de los perros afectados muestran también una dermatitis con prurito, con

zonas eritematosas y papulares, localizadas en orejas, ojos, patas, axilas y zona perianal. Los alimentos comúnmente involucrados, son aquellos con alto contenido de proteína como pescado, pollo, carne de bovino, productos lácteos y huevos.

El diagnóstico se hace retirando selectivamente aquellos alimentos potencialmente alergénicos, para determinar por eliminación, cuál es el involucrado. Además, se pueden utilizar dietas comerciales hipoalergénicas.

❑ *Dermatitis alérgica*

Se ha observado en perros y gatos es causada por alergenitos inhalados como hongos, granos de polen, ácaros presentes en el polvo de las habitaciones y el contacto con ciertas telas de algodón o mezclas con fibras sintéticas. Las zonas afectadas son la cara, axilas, patas y abdomen, aunque pueden localizarse en cualquier región anatómica. La zona afectada muestra prurito y eritema, puede presentar costras e infecciones bacterianas secundarias. El diagnóstico se basa en la identificación del alergenito con pruebas cutáneas y administración de corticoesteroides.

La fiebre de heno o manifestación óculo-nasal de alergia respiratoria, es poco común en perros y gatos, a diferencia del humano. Es producida por granos de polen, por lo que muestra una manifestación estacional, y se caracteriza por una descarga acuosa nasal profusa y lagrimeo excesivo.

❑ *Anafilaxia*

Esta palabra se compone de las raíces griegas *ana* (excesivo) y *filaxis* (protección), y se manifiesta por una reacción generalizada inmediata (ocurre en minutos), después de la exposición a un antígeno al cual el paciente ha sido sensibilizado previamente.

Para que ocurra la manifestación sistémica de anafilaxia, se requiere el contacto del paciente con una dosis alta del alergenito, por ejemplo por vía endovenosa. De esta forma, numerosas células cebadas y basófilos desgranulan sus mediadores inflamatorios con lo cual se establece un choque anafiláctico (*Unidad 2*), que puede producir la muerte del paciente.

En medicina veterinaria la signología observada depende de la especie animal afectada, así como del órgano principal de choque y las lesiones observadas (*cuadro 6.6*).

Cuadro 6.6 La reacción de anafilaxia en diferentes especies animales.

Especie	Signos	Órgano principal de choque	Lesiones
Perro	Vómito, diarrea, disnea, colapso	Venas hepáticas	Congestión hepática, hemorragias viscerales
Gato	Disnea, prurito, vómito, diarrea	Aparato respiratorio, intestino	Edema pulmonar e intestinal
Caballo	Tos, disnea, diarrea	Aparato respiratorio, intestino	Enfisema pulmonar, hemorragias intestinales
Cerdo	Prurito, cianosis, colapso	Aparato respiratorio, intestino	Congestión general
Bovino y ovino	Tos, disnea, colapso	Aparato respiratorio	Edema, enfisema y hemorragias pulmonares

□ *Regulación farmacológica de la respuesta de las células cebadas*

En la membrana de las células cebadas se encuentran adrenoreceptores α y β . La estimulación de los receptores α provoca desgranulación de células cebadas, contracción del músculo liso y vasoconstricción. Los estimulantes de los receptores β suprimen la desgranulación de células cebadas, relajación del músculo liso y vasodilatación. Por lo que la estimulación de uno u otro de estos receptores trae efectos benéficos al igual que perjudiciales. Es por esto que se prefiere emplear a la epinefrina o adrenalina, ya que tiene acción estimulante α y β adrenérgica; es decir, provoca vasoconstricción en la piel y vísceras, y provoca la relajación del músculo liso.

Hipersensibilidad de tipo II o citotóxica

Este tipo de hipersensibilidad se denomina citotóxica, porque el resultado final de la reacción incluye la lisis de células o tejidos afectados. Para que el fenómeno ocurra, se requiere la presencia de anticuerpos (IgG o IgM), los cuales se adhieren a antígenos (componentes de la membrana celular) presentes en diversos tipos de células, como eritrocitos, leucocitos, plaquetas o endotelio vascular. Una vez ocurrida esta reacción inicial de adhesión de IgG o IgM, estos anticuerpos podrán fijar al complemento, lo cual concluye con la destrucción de la célula afectada (*fig. 6.13*); también puede ocurrir la destrucción de células o tejidos, por la acción directa de otras células.

Ahora bien, para comprender en detalle la patogenia de este tipo de hipersensibilidad, se revisarán los diversos mecanismos de acción. Puede ocasionarse daño celular por la acción del complemento, ya sea a través de lisis directa o por medio de opsonización. También puede producirse destrucción de células, a través de citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos.

□ *Lisis directa o citotoxicidad mediada por complemento y dependiente de anticuerpos*

De los diversos tipos de anticuerpos presentes en los animales domésticos, únicamente IgG o IgM son capaces de fijar al complemento. La IgM es mucho más eficiente, además de que se produce primero en la respuesta inmunitaria. Una vez que estos anticuerpos se fijan a una célula que contiene antígenos en su membrana, aquélla procede a fijar al complemento en su

porción Clq. Como se recordará, este evento inicia la cascada del complemento por la vía clásica, continuando con el ensamble de Clq,r,s, seguido de la formación de C4b2a3b, el cual, a su vez, inicia la formación del “complejo de ataque” que es C5b-9 (véase lo referente al sistema del complemento en la *Unidad 4*). Por tanto, el resultado de la activación del complemento es la formación de múltiples agujeros en la membrana celular afectada, que permiten la entrada masiva de agua y electrólitos, causando lisis celular. Es necesario puntualizar que este fenómeno ocurre simultáneamente en miles de células, causando enfermedades con una signología propia (*fig. 6.13*).

❑ *Opsonización*

El complemento también puede, de manera directa, incrementar la destrucción de células blanco, a través de opsonización, donde la interacción del complemento con la superficie de la célula blanco induce la formación de C3b. Diversas células fagocíticas, incluyendo neutrófilos y macrófagos, expresan receptores para C3b. Ciertos tipos de anemias hemolíticas autoinmunes y algunas reacciones adversas a ciertos medicamentos, son mediadas por este proceso de opsonización a través por el complemento.

❑ *Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC)*

Existe otro tipo de citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC) que no requiere la participación del sistema del complemento. La ADCC involucra la destrucción de células, por leucocitos que atacan células blanco recubiertas por anticuerpos, a través de los receptores Fc. Las células efectoras en ADCC son los neutrófilos, macrófagos, linfocitos asesinos y células nulas. El mecanismo de destrucción celular no está del todo esclarecido, aunque parece ser que las células efectoras sintetizan homólogos de proteínas del complemento, que causan daño celular. Este mecanismo de daño celular está involucrado en algunas enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune.

❑ *Antígenos*

Existen diversos mecanismos por los que se desarrolla una hipersensibilidad de tipo II, es decir, por los que el animal forma anticuerpos (IgG o IgM)

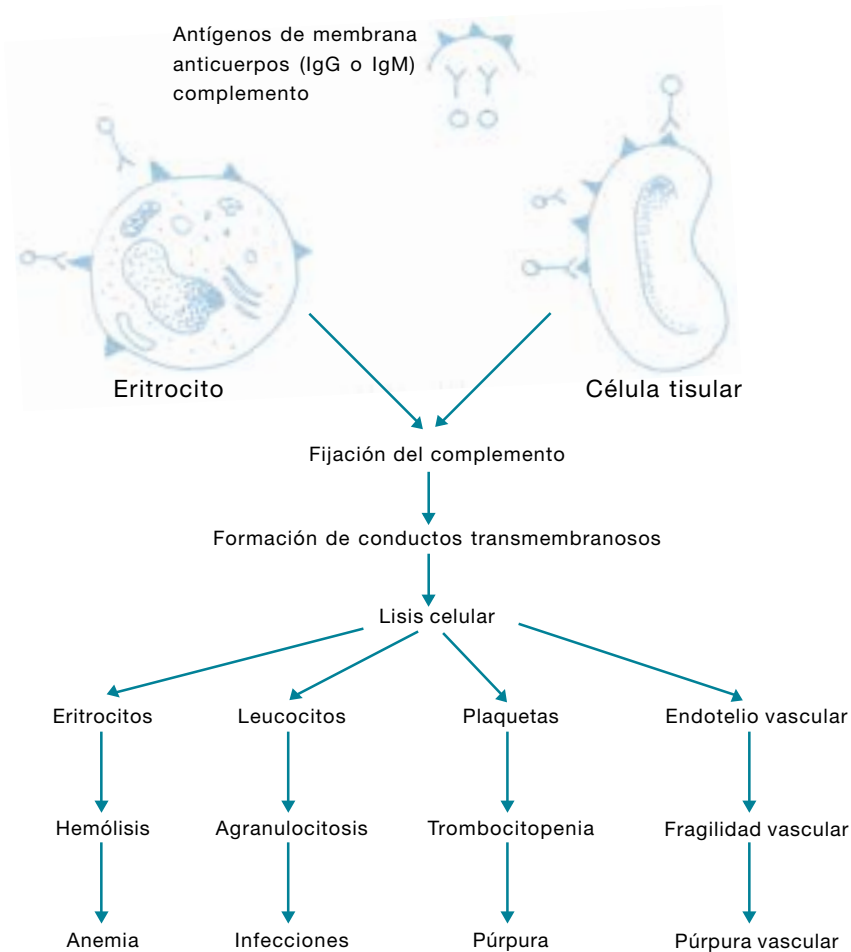


Figura 6.13 Hipersensibilidad de tipo II.

contra antígenos celulares, para destruir, finalmente, estas células. La primera modalidad es que el animal forme **autoanticuerpos**, o sea que produzca inmunoglobulinas, por ejemplo, contra sus propios eritrocitos. La segunda es cuando el animal forma anticuerpos contra antígenos (células) de otro animal; por ejemplo, eritrocitos del individuo que le donó sangre. La tercera modalidad es cuando un antígeno, como la penicilina, se adhiere a la superficie de un eritrocito del animal, con lo cual las IgG o IgM “antipenicilina” se adhieren al eritrocito afectado y lo destruyen.

❑ *Autoanticuerpos*

Como se explicó, el primer mecanismo por el que se desarrolla hipersensibilidad del tipo II tiene lugar cuando el animal forma autoanticuerpos contra sus propias células y tejidos. Se piensa que esto ocurre cuando los linfocitos T supresores (CD8) no funcionan adecuadamente, reprimiendo la intensidad de la respuesta inmunitaria, con lo cual el organismo del animal pierde el control y empieza a producir anticuerpos, por ejemplo, contra sus eritrocitos, células tiroideas, renales, etc. Los casos de este tipo ocurren con poca frecuencia y son difíciles de diagnosticar (*cuadro 6.7*).

❑ *Cambios funcionales mediados por autoanticuerpos*

En algunas reacciones inmunopatológicas del Tipo II, se producen autoanticuerpos que se unen a receptores celulares específicos, lo cual no conduce a la muerte celular sino al desarrollo de trastornos fisiológicos. Como ejemplo se encuentra la *Miastenia gravis* donde se producen anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina en la placa neuromuscular, éstos autoanticuerpos compiten con la acetilcolina por el receptor específico, con lo que se inhibe la transmisión sináptica. Se han descrito también autoanticuerpos contra los receptores de la hormona TSH en las células tiroideas (enfermedad de Graves), contra los receptores de insulina, prolactina y hormona del crecimiento.

Cuadro 6.7 Ejemplos de algunos trastornos inmunohematológicos.

Nombre	Mecanismo
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Anticuerpos antieritrocíticos
Púrpura trombocitopénica idiopática	Anticuerpos antiplaquetarios
Reacción de transfusión	Incompatibilidad de grupos sanguíneos
Isoeritrolisis neonatal	Incompatibilidad de grupos sanguíneos
Eritroblastosis fetal	Incompatibilidad del grupo Rh
Reacciones hemolíticas a fármacos	Fármaco que actúa como hapteno

❑ *Daño al tejido conjuntivo mediado por autoanticuerpos*

Algunas reacciones inmunopatológicas del tipo II resultan de la producción de autoanticuerpos contra componentes del tejido conjuntivo. Como ejemplos se citan a los diversos tipos de pénfigo y al síndrome de **Goodpasture**. En el caso del pénfigo, se generan autoanticuerpos contra el cemento intercelular de las células de la epidermis, con lo cual se produce inflamación y lesiones vesiculares. En el síndrome de **Goodpasture** se producen autoanticuerpos contra las membranas basales del pulmón y riñón, con lo cual se produce inflamación que conduce a daño renal y pulmonar.

❑ *Incompatibilidad sanguínea*

La segunda forma de hipersensibilidad de tipo II, es la formación de anticuerpos contra antígenos (células) provenientes de otro individuo; o bien, contra antígenos presentes en las células del feto, los que la madre desconoce porque fueron heredados del padre. Este tipo de reacciones incluye las de incompatibilidad cuando se realizan transfusiones sanguíneas. En términos sencillos, significa que; por ejemplo, en los humanos, los eritrocitos pertenecen a uno de cuatro posibles grupos sanguíneo: A, B, AB y O. Es decir, cada eritrocito de este grupo posee un antígeno (proteína) que lo hace diferente de los demás. Es por esto que, al realizar una transfusión sanguínea, el tipo de sangre del receptor y del donador debe ser el mismo, pues de lo contrario el sistema inmunitario del receptor desconocerá a los eritrocitos del donador y los destruirá por acción conjunta de los anticuerpos y el complemento. En el caso de los animales domésticos, también existen grupos sanguíneos en cada especie, por lo cual, al transfundir sangre, deben recordarse las graves consecuencias de seguir procedimientos inadecuados, a saber: hemólisis masiva, con una signología de convulsiones, paresia, fiebre y hemoglobinuria; en algunos casos se observa además tos, disnea y diarrea. La presencia prolongada de hemoglobina en el riñón puede inducir una insuficiencia renal de consecuencias fatales.

Otro tipo importante de trastorno inmunohematológico lo constituyen las enfermedades hemolíticas del recién nacido, tanto en el humano como en los animales domésticos. El fenómeno que más se ha estudiado es la presencia del factor *rhesus* (Rh), en los eritrocitos, el cual consiste en que, si el padre posee este factor (proteína) en sus eritrocitos (Rh+) y la madre no lo tiene en los suyos (Rh-), entonces el feto heredará el factor en sus eritrocitos

(Rh+). Ahora bien, como algunos eritrocitos fetales alcanzan la circulación materna, el sistema inmunitario producirá anticuerpos contra ellos, ya que contiene esta proteína extraña. Posteriormente, los anticuerpos producidos por la madre cruzan la placenta, con lo cual destruyen los eritrocitos fetales, produciendo problemas de hemólisis (*fig. 6.14*). En los animales domésticos se presentan problemas similares, aunque, como el tipo de placentación es distinto, la patogenia varía. Por ejemplo, si un semental equino contiene en sus eritrocitos el factor F y la yegua no lo tiene, entonces el feto tendrá en sus eritrocitos dicho factor. Durante la gestación, algunos eritrocitos fetales cruzan la placenta y penetran a la circulación materna, con lo cual el sistema inmunitario de la yegua produce anticuerpos contra el factor F. Estos anticuerpos se concentran en el calostro, que al ser ingerido por el recién nacido, ocasiona que los anticuerpos pasen a la circulación y produzcan una hemólisis grave en el potrillo. Los animales afectados muestran anemia intensa, hemoglobinuria e ictericia y pueden llegar a morir.

□ *Reacciones debidas a la respuesta inmunitaria contra medicamentos*

En esta tercera forma de hipersensibilidad de tipo II, la administración de algunos medicamentos causa la adhesión de éstos a la membrana de células sanguíneas. En esta situación, el sistema inmunitario puede producir IgG o IgM contra esos haptenos, de tal modo que pueden llegar a causar lisis de células sanguíneas, mediante la fijación del complemento. Por ejemplo, la penicilina o el ácido ascórbico se unen fácilmente a la superficie de los eritrocitos; las sulfonamidas y la fenilbutazona pueden causar agranulocitosis al unirse a la superficie de los granulocitos; y el cloramfenicol y las sulfonamidas pueden producir trombocitopenia al fijarse a la membrana de las plaquetas e inducir la respuesta inmunitaria correspondiente.

Independientemente de la causa que origine una hipersensibilidad de tipo II o citotóxica, el daño es mediado por anticuerpos IgG o IgM, dirigidos contra antígenos ubicados en la superficie celular. Por lo común, la unión de estos anticuerpos, activa al sistema del complemento. En resumen, se conocen cuatro formas de daño celular, las cuales se describen a continuación.

1. La unión de anticuerpos a la superficie de las células blanco, origina un ataque citotóxico por fagocitos o por células asesinas. Ésto se conoce como citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC).

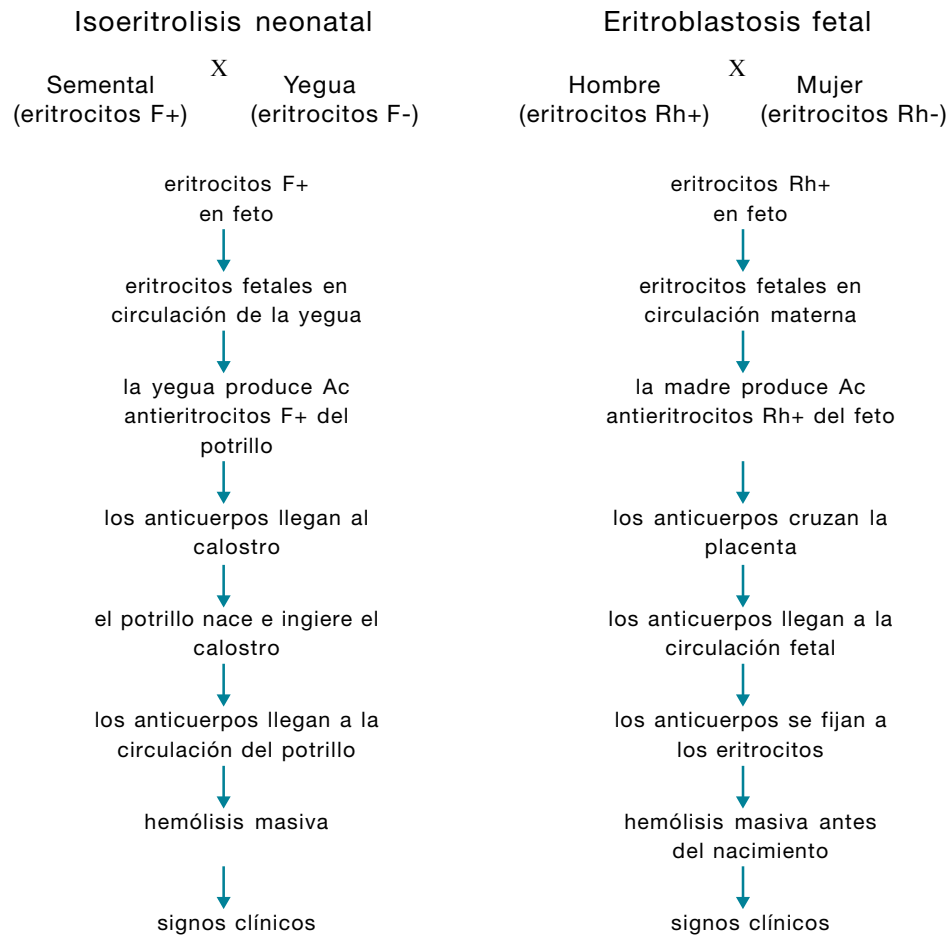


Figura 6.14 Patogenia comparativa de las enfermedades hemolíticas de humanos y potrillos recién nacidos.

2. La célula recubierta de anticuerpos, se une a macrófagos, a través de receptores por la porción Fc de la IgG, y se inicia así la fagocitosis.
3. La activación del sistema del complemento origina el depósito de C3b sobre la superficie celular. Las células recubiertas de C3b se unen con células fagocíticas, a través de sus receptores para C3b, y a continuación se inicia la fagocitosis.
4. Se continúa la fijación del complemento, hasta la integración del complejo de ataque C5b-9 y la célula es destruida.

Hipersensibilidad del tipo III o por complejos inmunitarios

Este tipo de hipersensibilidad se llama también enfermedad por complejos inmunitarios. Un **complejo inmunitario** es simplemente un agregado de alto peso molecular, compuesto por antígeno (por ejemplo, virus, bacterias, etc.), sus anticuerpos correspondientes y complemento. Estos complejos se forman constantemente en la circulación sanguínea cuando el antígeno persiste por un periodo prolongado y se encuentra en exceso, leve o moderado, sobre su anticuerpo específico. Entonces, al circular sistémicamente, los complejos inmunitarios pueden llegar a ser atrapados debajo de las células endoteliales e iniciar procesos patológicos mediante la activación del complemento. Una vez activado el complemento, se atraen neutrófilos, se desgranulan células cebadas y se activan plaquetas, con lo cual se inicia un proceso inflamatorio que llega a causar vasculitis y necrosis (*fig. 6.15*).

La hipersensibilidad del tipo III ha sido tradicionalmente subdividida en dos grupos según su sitio, gravedad y la cantidad de complejos inmunitarios formados. Cuando el depósito de éstos ocurre localmente en un tejido en particular, se le conoce como **reacción de Arthus**. Por otro lado, cuando se forman grandes cantidades de dichos complejos en la circulación sanguínea, por ejemplo al inyectar por vía endovenosa el antígeno, entonces aquellos complejos inmunitarios se depositan en múltiples tejidos simultáneamente, lo cual se conoce como **hipersensibilidad de tipo III generalizada**.

□ *Hipersensibilidad de tipo III local o reacción de Arthus*

La reacción de Arthus es un modelo experimental de vasculitis en donde se induce una inflamación y necrosis localizada, por la acción de complejos inmunes.

Ésta puede inducirse experimentalmente en un animal, u observarse como parte de algunas enfermedades como hepatitis infecciosa canina, fiebre porcina clásica, anemia infecciosa equina, piómetra crónica en perras, y en neumonías causadas por esporas fungales.

Para explicar la reacción de Arthus en su forma más simple, se puede pensar en un conejo que ya está sensibilizado (tiene anticuerpos IgG e IgM) a un antígeno en particular (albúmina bovina). Ahora bien, si se inyecta a este animal el antígeno en forma local, se inducirá una respuesta de tipo III local. Una vez inyectado el antígeno se formarán complejos inmunitarios, con la consecuente fijación del complemento. Los complejos se depositarán local-

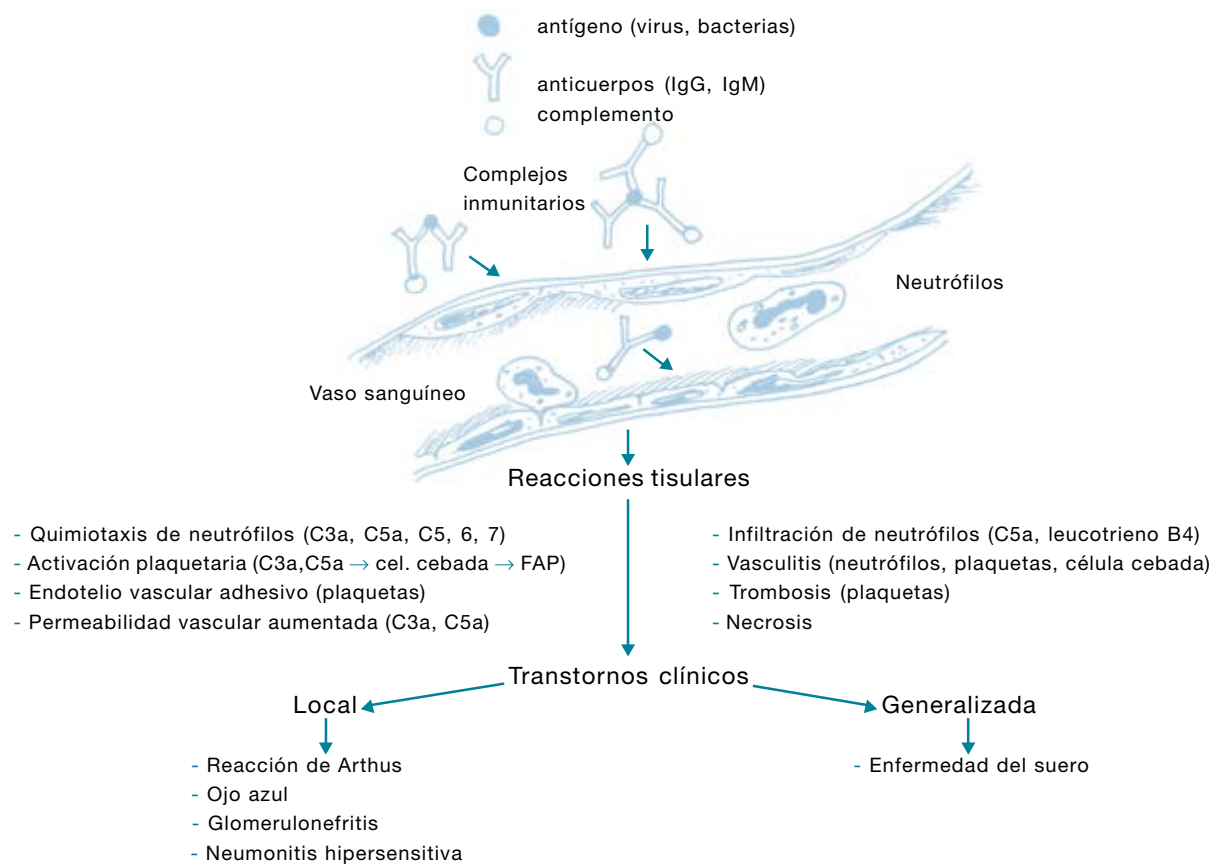


Figura 6.15 Hipersensibilidad de tipo III.

mente en los tejidos (por ejemplo, vasos sanguíneos), activando aún más al complemento. Como se recordará, la activación de éste genera la formación de C3a y C5a, dos anafilatoxinas (desgranulan a las células cebadas) que inducen la liberación de sustancias vasoactivas, las cuales facilitan el depósito adicional de complejos, y activan a las plaquetas, a través del factor de activación plaquetaria, secretado por las células cebadas. Además, la activación del complemento también produce C5a, que es quimiotáctica para neutrófilos, al igual que el leucotrieno B₄ secretado por la célula cebada, por lo que se acumula gran cantidad de éstos en los sitios donde se depositan los complejos inmunitarios. Muchos de estos complejos se depositan en áreas subendoteliales (entre la célula endotelial y la membrana basal), por lo cual no pueden ser fagocitados por neutrófilos (fagocitosis frustrada). Esto ocasiona que los neutrófilos liberen sus enzimas lisosómicas (proteasas, lipasas, colagenasas, elastasas, etc.) al exterior, causando necrosis celular, en las zonas donde se depositaron los complejos (*fig. 6.16*).

Los cambios tisulares mencionados pueden ser fácilmente observados si; por ejemplo, se estudia el animal en el sitio de inoculación. Inicialmente, se observa adhesión de neutrófilos a la pared vascular, seguida de emigración a través de ésta. A las seis u ocho horas, la reacción alcanza su máxima expresión, con un abundante infiltrado de neutrófilos. Más tarde se aprecia necrosis fibrinoide de las paredes vasculares afectadas, aunada a edema, hemorragias y formación de trombos.

La comprensión de la patogenia experimental de la reacción de Arthus, permite entender la manera en que ocurre espontáneamente en diversas enfermedades de los animales domésticos. Como ejemplos de éstas, se revisarán a continuación la enfermedad del ojo azul en la hepatitis infecciosa canina, y las glomerulonefritis.

Enfermedad del ojo azul. Como ya se dijo, la reacción de Arthus puede ocurrir en diferentes tejidos, dependiendo de dónde se localiza el antígeno. En este caso, la enfermedad del ojo azul se observa en algunos perros infectados o vacunados con el virus de la hepatitis infecciosa canina (adenovirus de tipo I). Aproximadamente, entre los días ocho y 20 posinfección viral o posvacunación, uno o ambos ojos del perro afectado toman una coloración azul. Dicha alteración se debe a una uveítis anterior pasajera, aunada a edema y a opacidad corneal. La córnea se encuentra infiltrada de neutrófilos y contiene, además, abundantes complejos antígeno

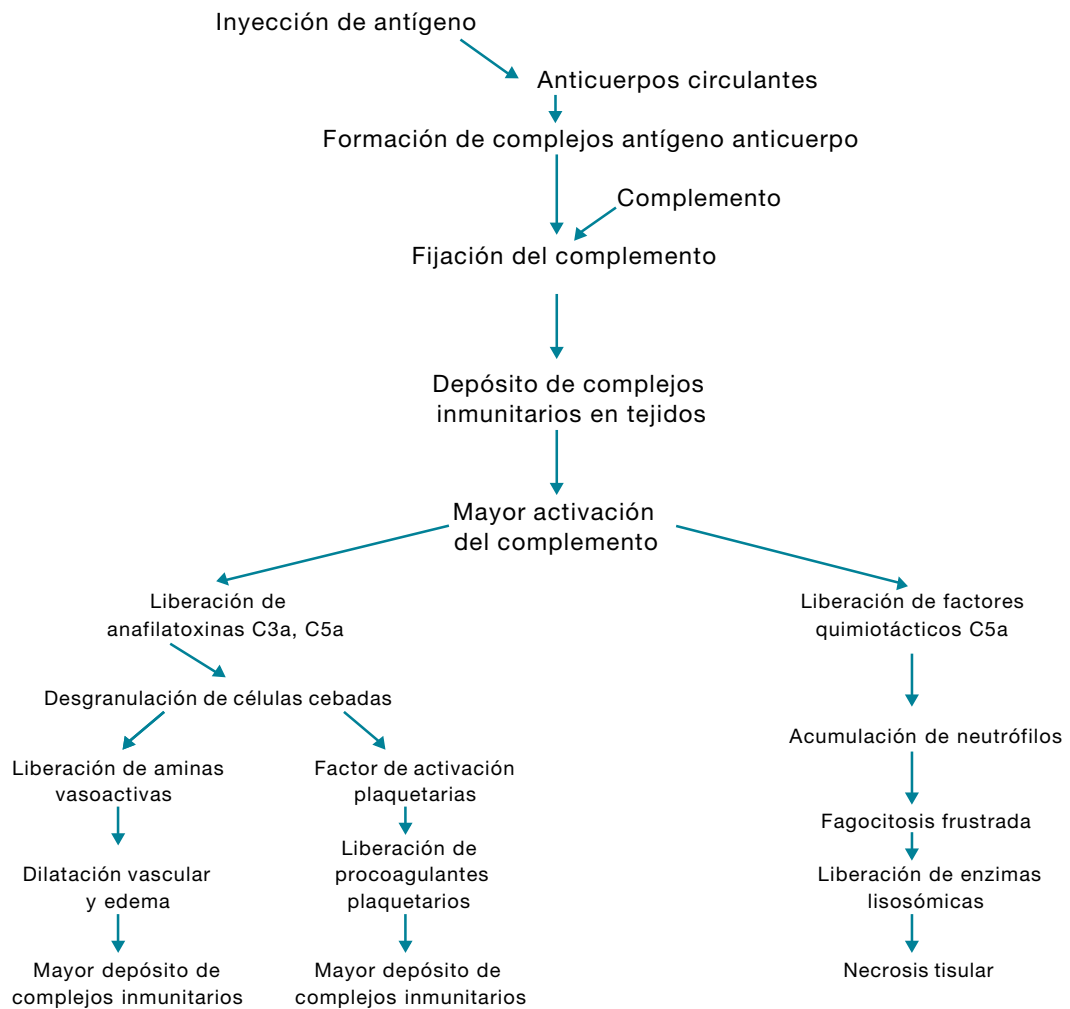


Figura 6.16 Patogenia de la reacción de Arthus o hipersensibilidad de tipo III local.

(virus)-anticuerpo. Esta lesión desaparece espontáneamente, una vez que el antígeno viral es eliminado.

Glomerulonefritis. El riñón, debido a su función de filtración, es blanco común de hipersensibilidad de tipo III, en algunas infecciones de curso crónico en las que el antígeno persiste por periodos prolongados. Entre los ejemplos más comunes de estas enfermedades están infecciones virales (fiebre porcina clásica crónica, peste porcina africana, anemia infecciosa equina), infecciones bacterianas (endocarditis bacterianas, casos de piometra crónica, neumonías bacterianas crónicas), y algunas neoplasias (linfosarcoma y mastocitoma). Los complejos inmunitarios se depositan en el riñón, a nivel del espacio subendotelial, o en otras localizaciones con la consecuente activación del complemento, lo que induce la atracción de neutrófilos y la desgranulación de células cebadas (*fig. 6.17*). Como los neutrófilos realizan una fagocitosis frustrada al no poder capturar los complejos inmunitarios localizados en áreas subendoteliales, liberan sus enzimas lisosómicas, las cuales causan progresivamente daño glomerular. Con el tiempo, los glomérulos afectados realizan escasa filtración de sangre, dejando escapar en la orina moléculas de proteínas plasmáticas (proteinuria), como la albúmina. Si el proceso continúa, el animal perderá progresivamente más albúmina, con el consecuente descenso de la presión coloidosmótica intravascular, lo que originará la formación de edema. De continuar el proceso, el animal puede morir por insuficiencia renal y congestión pasiva crónica (*fig. 6.18*).

□ *Hipersensibilidad de tipo III generalizada o enfermedad del suero*

Un ejemplo clásico de hipersensibilidad tipo III, es la enfermedad del suero que es una afección aguda, autolimitante, que ocurre de 6 a 8 días después de la inyección de una proteína extraña y se caracteriza por fiebre, dolor articular, vasculitis y una glomerulonefritis aguda.

Si bien este tipo de hipersensibilidad fue reconocido clínicamente en humanos, desde hace tiempo, se desconocía su patogenia. El problema se presentaba cuando un humano o un animal experimental, recibía grandes cantidades de suero hiperinmune (por lo general de caballo) para lograr rápidamente inmunidad pasiva, con el fin de poder neutralizar, por ejemplo, toxinas recibidas por mordedura de serpiente o picadura de alacrán. Además de neutralizar los efectos de dichas toxinas, se notaba que de seis a

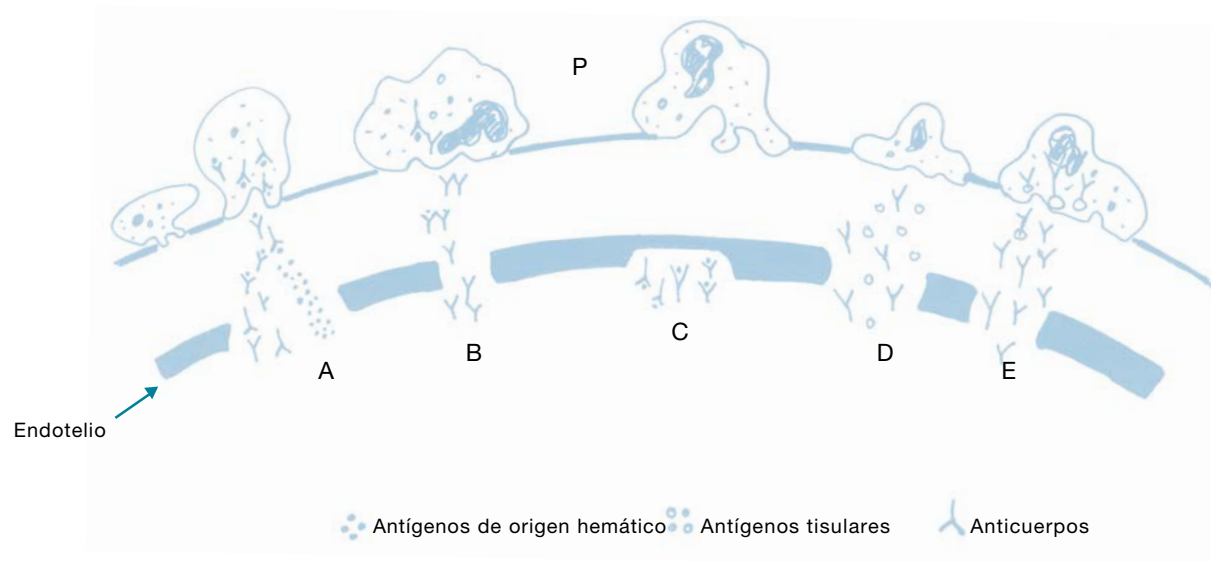


Figura 6.17 Mecanismos conducentes a la deposición de complejos antígeno-anticuerpo contra, dentro o más allá de la membrana basal glomerular (MB). A. Anticuerpos y antígeno penetran separadamente y los complejos se desarrollan dentro o más allá de la membrana basal. B. Complejos pequeños penetran y atraviesan la membrana basal. C. Complejos grandes son retenidos contra la superficie luminal (subendotelial) de la membrana basal. D. Un componente de la membrana basal se hace antigénica, induce formación de anticuerpos y se forman complejos dentro de la membrana basal. E. Aparecen antígenos en la superficie del podocito (P) y los anticuerpos son atrapados en ese lugar.

ocho días después, estos pacientes desarrollaban enfermedad renal, cardiovascular y articular, que en algunos casos era fatal. Los signos observados eran: eritema, edema y urticaria debido a una vasculitis, aunada a neutropenia, aumento de tamaño de linfonódulos, hinchazón articular y proteinuria. La administración del suero extraño (por ejemplo, suero equino) induce en el paciente la formación de anticuerpos en contra de las inmunoglobulinas del donador. Por tanto, a los seis u ocho días posinoculación se forman complejos antígeno-anticuerpo, que fijan al complemento e inician así el cuadro patológico (fig. 6.19). La presencia de estos complejos inmunitarios puede detectarse por inmunofluorescencia en diversos tejidos, como el riñón, aparato circulatorio y articulaciones. Entre las lesiones más graves se cuenta la glomerulonefritis, la cual se detecta clínicamente por proteinuria y elevados niveles sanguíneos de urea. La glomerulonefritis presente es de tipo membranoso inicial y después avanza a membranoproliferativa. Estas lesiones se deben al depósito de complejos inmunitarios, en la zona subendotelial de los capilares glomerulares, con la consecuente activación del complemento e inicio del proceso inflamatorio.

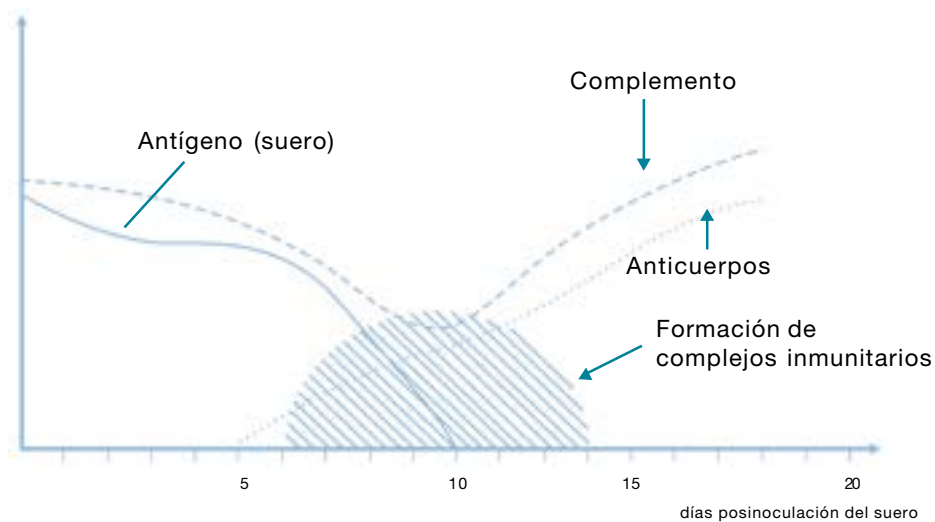


Figura 6.19 Fenómenos que ocurren en la enfermedad del suero aguda.

El reclutamiento de neutrófilos en esta zona se debe a la presencia del factor C5a del complemento, al leucotrieno B₄ y a IL-8. Si en lugar de aplicarle una sola inyección del antígeno (suero equino), el paciente recibe varias dosis, el depósito de complejos inmunitarios será más extenso y causará daño renal grave.

Como conclusión final de la hipersensibilidad de tipo III, se puede mencionar que la reacción inmunitaria no está dirigida contra tejidos “blanco” en particular, sino que estos tejidos (por ejemplo, riñón) son lesionados por ser lugares donde ocurre depósito de complejos inmunitarios. El huésped, mediante la producción de anticuerpos contra el antígeno, determina la formación de los complejos. La reacción patológica se debe a la activación del complemento y a la atracción de neutrófilos al sitio de depósito de los complejos inmunitarios.

Hipersensibilidad de tipo IV o retardada

Este tipo de hipersensibilidad mediado por células, es una respuesta inmune celular inducida por antígeno, que resulta en daño tisular y que no requiere la participación de anticuerpos. Incluidas en estas reacciones se encuentran las respuestas celulares inflamatorias de tipo retardado y los efectos citotóxicos mediados por células.

Debido a que este tipo de hipersensibilidad alcanza su máxima expresión entre las 24 y 72 horas después del contacto con el antígeno, se le ha denominado hipersensibilidad retardada. Esta clase de reacción no necesita de inmunoglobulinas, ni del complemento, sino que está mediada por células sensibilizadas (linfocitos). Los antígenos comúnmente vinculados con estas reacciones, son agentes intracelulares como virus, bacterias, hongos y protozoarios, los cuales, cuando reaccionan con los linfocitos sensibilizados, propician que estas células secreten múltiples sustancias, llamadas linfocinas. Entre las linfocinas existen linfotoxinas, con capacidad de lisis de células infectadas. Otras **linfocinas** modulan la respuesta inflamatoria, al atraer y activar a otras células inflamatorias efectoras. Existe un tercer tipo de **linfocinas**, denominados **mitógenos**, que inducen la proliferación de linfocitos. La hipersensibilidad retardada fundamenta, además, un método estándar para el diagnóstico de algunas enfermedades como la tuberculosis, que consiste en la administración del antígeno correspondiente. (*fig. 6.20*)

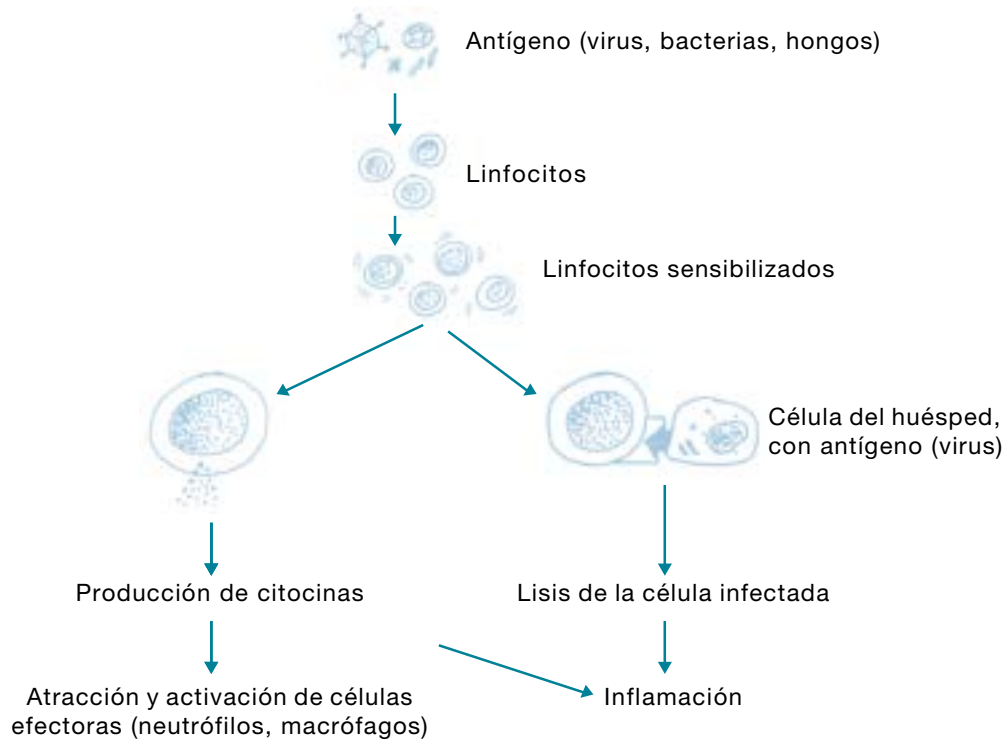


Figura 6.20 Hipersensibilidad del tipo IV.

La hipersensibilidad de tipo IV incluye varios elementos en su funcionamiento: **antígenos**, **linfocitos T** y **linfocinas**, así como células efectoras.

□ Antígenos

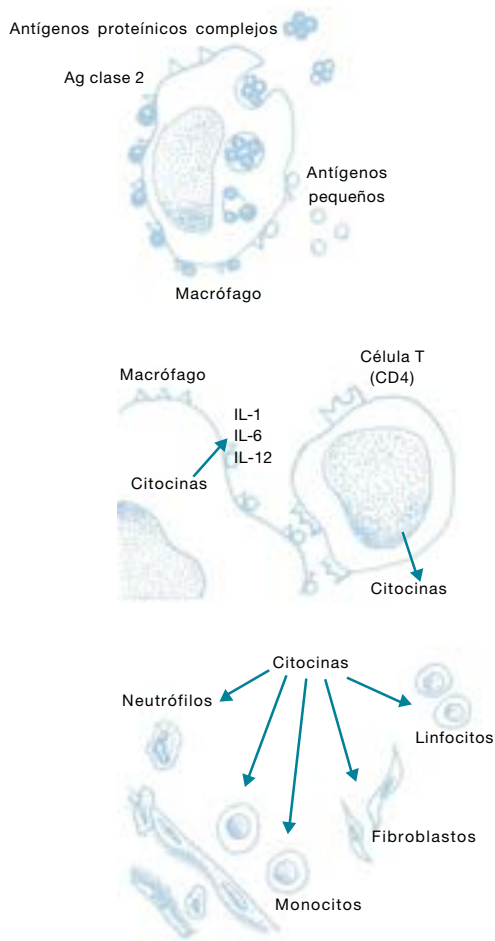
En términos generales, los parásitos intracelulares son los microorganismos que se combaten principalmente con esta reacción inmunitaria de tipo celular. Entre estos agentes se encuentran: *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella* sp, hongos como *Coccidioides immitis*, y protozoarios como *Toxoplasma gondii*. Además, la administración de fracciones de estos microorganismos puede utilizarse

con fines diagnósticos, evaluando la intensidad de la respuesta cutánea en el sitio de inoculación. También las células neoplásicas llegan a ser destruidas por este mecanismo de inmunidad celular, lo mismo que los tejidos trasplantados de individuos genéticamente diferentes.

Desde el punto de vista de la vía de entrada de los antígenos que inducen hipersensibilidad de tipo IV retardada, éstos se pueden clasificar en: *a)* antígenos de invasión e infección (micobacterias, hongos, protozoarios), *b)* de ingestión (alimentos, medicamentos), *c)* de inhalación (polen de diversas plantas, polvo), *d)* de contacto (sustancias químicas sintéticas, ungüento), y *e)* inyectados (insectos picadores, medicamentos).

□ *Linfocitos T y linfocinas*

Como ya se comentó, en el breve repaso de inmunología al principio de esta unidad, la inmunidad humoral (anticuerpos) es conferida por los linfocitos B, mientras que la inmunidad celular es mantenida por los linfocitos T. La inmunidad celular, en ocasiones, se convierte en un proceso inmunopatológico conocido como hipersensibilidad retardada. En la fase inicial, los antígenos proteínicos extraños como por ejemplo componentes de *M. tuberculosis*, interactúan con los macrófagos, quienes poseen moléculas de histocompatibilidad del Tipo II. Los antígenos proteínicos son procesados en péptidos pequeños, dentro de los fagolisosomas de los macrófagos y entonces son presentados en la superficie celular en conjunción con las moléculas de histocompatibilidad tipo II. Éstas son reconocidas por linfocitos T cooperadores (CD4+), los cuales se activan y empiezan a producir una serie de citocinas, (*cuadro 6.2*). Posteriormente, estas citocinas reclutan y activan linfocitos, monocitos, fibroblastos y otras células inflamatorias (*fig. 6.21*). Estos últimos, al entrar en contacto con un antígeno (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*) se “sensibilizan”, o sea, activan su metabolismo y proliferan para dar origen a varios fenómenos. Una posibilidad es generar linfocitos T citotóxicos (CD8+), es decir, linfocitos que al entrar en contacto con células infectadas con el antígeno que indujo su proliferación inicial, las destruyan por citotoxicidad directa; también pueden destruir células mediante la secreción de linfoquinas, que son sustancias con poder citotóxico. Ahora bien, además de esta capacidad citotóxica, los linfocitos T sensibilizados tienen la capacidad de producir citocinas (*fig. 6.20*). Por tanto, éstas son sustancias solubles, mediadoras de la respuesta inmunitaria



Antígenos complejos son fagocitados y procesados por macrófagos y presentados después en su membrana con antígenos clase 2. Los antígenos pequeños se unen de forma directa a las proteínas de la membrana.

Células T cooperadoras reconocen el antígeno ligado a las proteínas de membrana y reciben señales de citocinas como IL-1 del macrófago, lo cual las activa e inician así la síntesis de linfocinas.

Las linfocinas y demás citocinas atraen células inflamatorias adicionales e inician la proliferación y activación local.

Figura 6.21 Reacción de hipersensibilidad retardada.

celular, que se agrupan en tres tipos principales: *a*) las que causan lisis celular (linfotoxinas), *b*) las que causan proliferación de los linfocitos (mitógenos), y *c*) las que modulan la hipersensibilidad retardada, mediante la activación y el reclutamiento de células efectoras.

❑ Células efectoras

La secreción de citocinas por parte de los linfocitos T sensibilizados, se traduce en una subsecuente modulación de la respuesta inflamatoria de tipo

retardado, a través de células efectoras; éstas no necesitan haber sido expuestas al antígeno que indujo la reacción inicial. Como ya se señaló (*cuadro 6.2*), la acción de las citocinas incluye diversos tipos celulares, como: macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células endoteliales y fibroblastos. De esta forma, el linfocito T regula la intensidad y la duración de la respuesta inflamatoria en la hipersensibilidad de tipo IV.

El mecanismo de daño de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) es a través de citolisis de las células blanco. Este mecanismo de daño es útil en la eliminación de células infectadas por virus y de células neoplásicas que expresan neoantígenos.

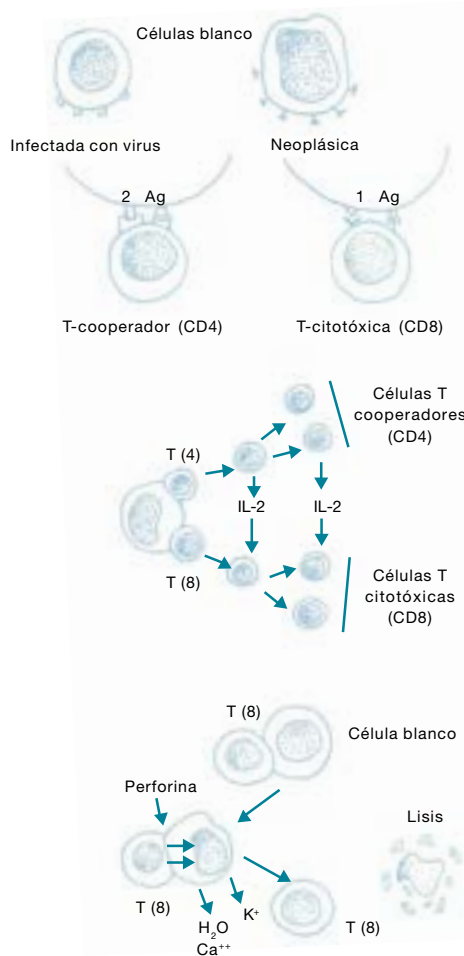
En la *figura 6.22*, se resumen los eventos de la citotoxicidad mediada por células T. Los linfocitos citotóxicos CD8+ deben de interactuar simultáneamente con los antígenos blanco unidos a las moléculas de histocompatibilidad tipo I. Una vez que estas células están activadas por el estímulo antigénico, la proliferación de células citotóxicas es amplificada por los linfocitos T cooperadores CD4+, mediante la acción de moléculas como IL-2. De esta forma se genera una población de linfocitos citotóxicos específicos para destruir células blanco, con un antígeno en particular. La citotoxicidad requiere de energía, y el linfocito citotóxico produce perforinas que desestabilizan la membrana de la célula blanco, causando el influjo de sodio, calcio y agua; y finalmente lisis celular. Una vez que la perforina actúa, los eventos líticos subsecuentes son independientes de energía e irreversibles.

□ *Prueba de la tuberculina como un ejemplo de la hipersensibilidad de tipo IV*

Clásicamente, la hipersensibilidad de tipo retardado se define como una reacción tisular que involucra, principalmente, linfocitos y macrófagos, que ocurre en respuesta a la inyección subcutánea de un antígeno soluble proteínico y que alcanza su máxima expresión hasta las 24 ó 48 horas después de la inyección.

El propósito de esta prueba es el diagnóstico temprano de la tuberculosis, en su forma subclínica, es decir; cuando aún no hay signos de la enfermedad. Si el animal se encuentra ya infectado, sus linfocitos T estarán sensibilizados a *M. tuberculosis* o a *M. bovis*, de modo que al entrar de nuevo en contacto con el antígeno, producirán linfocinas cuyo efecto bioló-

gico podrá ser notado en el sitio de inoculación del antígeno (tuberculina). Cuando la tuberculina se inyecta intradérmicamente en un animal sano, no se observa una respuesta inflamatoria significativa; sin embargo, si la inyección se aplica en un animal infectado con *M. tuberculosis* serán evidentes la hinchazón y el endurecimiento progresivos en el sitio de inyección, que alcanzan su máxima expresión entre las 24 y 72 horas. Histológicamente, se aprecia que la inflamación está constituida por células



Antígenos blanco

- Antígenos virales en membrana.
- Antígenos neoplásicos en membrana.

Reconocimiento de antígeno por células T.

- Células T cooperadoras reconocen antígeno y moléculas clase 2.
- Células T citotóxicas/asesinas reconocen antígeno y moléculas clase 1.

Activación y amplificación

- Las células T se activan y proliferan secretando moléculas cooperadoras (IL-2).
- Las células T citotóxicas/asesinas proliferan en respuesta a las moléculas cooperadoras.

Muerte de células blanco

- La célula T citotóxica/asesina se une a la célula blanco.
- La célula T secreta perforinas causando daño a la membrana celular.
- La célula blanco sufre lisis.

Figura 6.22 Citotoxicidad celular mediada por células T.

mononucleares (macrófagos y linfocitos), aunque se pueden detectar algunos neutrófilos al inicio de la reacción. Desde el punto de vista inmunológico, la inyección de tuberculina en un animal sensibilizado induce la captura de este antígeno por las células dendríticas, las cuales atraen linfocitos T sensibilizados. Los linfocitos Th1 circulantes reconocen al antígeno, se activan, se adhieren a las células endoteliales y emigran al sitio de inoculación del antígeno. A continuación secretan IFN- γ e IL-2, los cuales actúan sobre células endoteliales para que expresen más moléculas adhesivas. Los linfocitos T también secretan aminas vasoactivas como serotonina, IL-8, y una citocina que atrae y degranula basófilos y células cebadas.

El fundamento de esta prueba es que los linfocitos T sensibilizados, al entrar en contacto con el antígeno inyectado, empiezan a proliferar localmente y secretar linfocinas, con lo cual causan la inflamación que se aprecia a simple vista. Por último, el antígeno inoculado por inyección intradérmica es ingerido y degradado por los macrófagos y células dendríticas con lo que el tejido vuelve a la normalidad.

□ *La hipersensibilidad de tipo IV como causa de daño celular*

Si bien la inmunidad celular tiene como uno de sus principales objetivos el combatir a los parásitos intracelulares, principalmente a través de la acción de los linfocitos T, en ocasiones el continuo estímulo antigénico producido por estos agentes puede propiciar que la inmunidad celular se transforme en hipersensibilidad del tipo IV o retardada y cause un daño severo a los tejidos del huésped.

Entre los mejores ejemplos de este tipo de daño tisular se puede mencionar la tuberculosis. La hipersensibilidad retardada es responsable, en gran medida, de las lesiones de necrosis caseosa, cavitaciones y granulomas multifocales observados en esta infección. En estos casos, la continua liberación de linfocinas, a partir de linfocitos T sensibilizados, induce la acumulación de gran número de macrófagos, muchos de los cuales se convierten en células epitelioides, mientras que otros se fusionan para formar células gigantes. Los macrófagos que contienen antígeno bacteriano en su superficie se convierten en células blanco y son destruidos por los linfocitos T asesinos. Además, puede causar daño tisular la intensa citotoxicidad que muestran los macrófagos activados por citocinas (*cuadro 6.2*), así como por la acción directa de las linfoquinas.

Morfológicamente, esta combinación de diversos tipos celulares, que incluye linfocitos y fibroblastos proliferantes y se asocia con áreas de fibrosis y necrosis, es conocida como **granuloma** y representa el esfuerzo de los tejidos del huésped por enclaustrar un sitio de infección persistente (véase *Unidad 4*).

En resumen, se han señalado diversos factores que contribuyen a la destrucción celular masiva que ocurre en este tipo de hipersensibilidad retardada, los cuales se presentan a continuación:

- linfocitos T citotóxicos, destruyen a los macrófagos que expresan antígenos extraños en su membrana celular.
- la producción de linfocitos destruye de manera inespecífica macrófagos y células asesinas naturales (NK).
- la producción de algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) es estimulada por la presencia de agentes como *M. tuberculosis*, con lo cual se exagera la destrucción de células inflamatorias.
- presencia de esquemia en el granuloma, debida a trombosis local, que se origina por los mediadores inflamatorios liberados.
- liberación de enzimas proteolíticas derivadas de los fagocitos
- presencia de radicales del oxígeno generados por la explosión respiratoria.

□ *Dermatitis alérgica por contacto.*

Si bien ya se dijo que puede haber una dermatitis alérgica por hipersensibilidad del tipo I, también se sabe que pueden desarrollarse cuadros similares por hipersensibilidad tipo IV. Este último fenómeno se ha estudiado con sustancias químicas como formaldehído, ácido pícrico, anilinas, neomicina, aceites y resinas de plantas, así como algunos shampoos utilizados en perros y gatos. Al contacto de estas sustancias con la piel, se unen a las células de Langerhans, las cuales inducen una respuesta de células T. A las 24 horas ya se aprecia una infiltración local de linfocitos y macrófagos, que se traduce en un cuadro prurítico intenso.

Las zonas anatómicas afectadas involucran aquellas que entran en contacto con el antígeno e incluyen comúnmente cojinetes plantares, escroto, abdomen ventral, cuello, orejas; así como todo el cuerpo cuando se baña al animal con un producto alergénico. El período de sensibilización fluctúa desde 6 meses hasta varios años. Las lesiones incluyen eritema y formación de vesículas, y si se convierten en crónicas, se acompañan de

hiperqueratosis, acantosis y fibrosis. Además, puede ocurrir una infección bacteriana secundaria. El diagnóstico se realiza eliminando selectivamente los antígenos potenciales.

Después de haber revisado los cuatro tipos de hipersensibilidad, el lector estará de acuerdo en lo importante que es conocer la patogenia de cada uno de estos fenómenos, para poder diagnosticarlos con oportunidad y saber seleccionar el tratamiento adecuado.

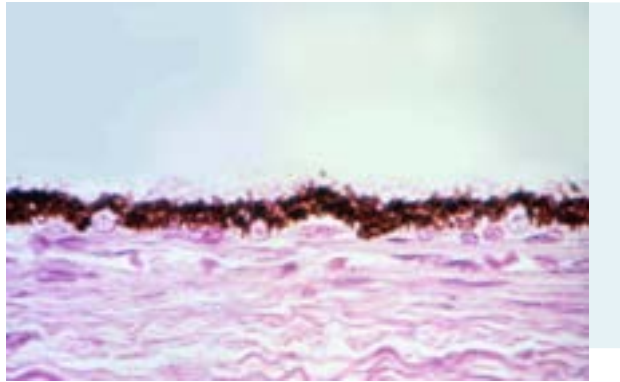


Figura 6.8 Epitelio de la retina de un gato normal. Note la distribución normal de gránulos de melanina. Cortesía Dr. David Prieur.

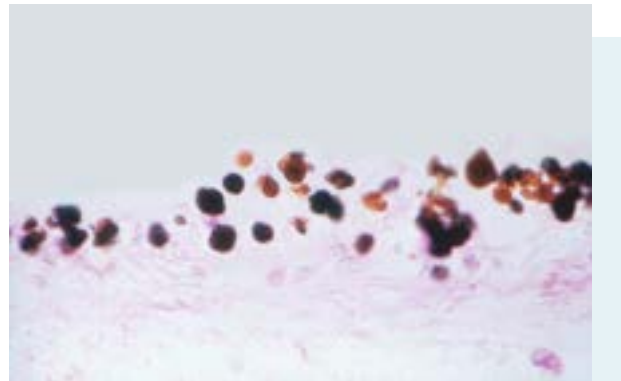


Figura 6.9 Epitelio de la retina de un gato con síndrome de Chediak-Higashi. Note la formación de gránulos grandes de melanina. Cortesía Dr. David Prieur.

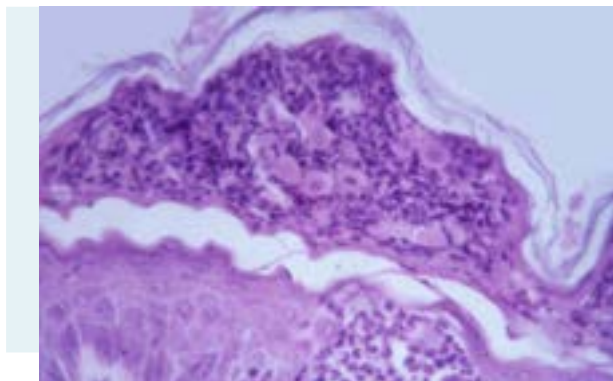


Figura 6.10 Pénfigo foliáceo en la piel de un perro.

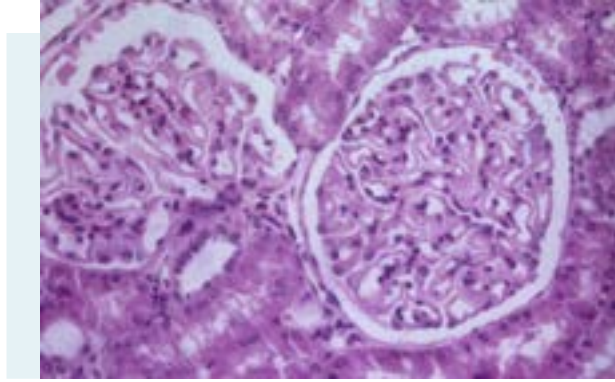


Figura 6.18 Riñón de un perro con una glomerulonefritis membranosa causada por deposición de complejos inmunes.

Lecturas recomendadas

- Coe C.N.E., Roth J.A.: Methods for assessing cell-mediated immunity in infectious disease resistance and in the development of vaccines. **Journal American Veterinary Medical Association** 206: 1208-1216, 1995.
- Cordova M.E., Trigo F.J.: Hipersensibilidad alimentaria canina. **Veterinaria México** 30: 67-77, 1999.
- González L.M., Trigo F.J.: *Miastenia gravis* adquirida en caninos domésticos. **Veterinaria México**. 31: 231-238, 2000.
- Harrell K., Parrow J., Kristensen A.: Canine transfusion reactions. **Compendium Continuing Education Practicing Veterinarian** 19: 181-199, 1997.
- Jain N.C.: A brief review of the pathophysiology of eosinophils. **Compendium Continuing Education Practicing Veterinarian** 16: 1212-1218, 1997.
- Lukacs N.W., Ward P.A.: Inflammatory mediators, cytokines and adhesion molecules in pulmonary inflammation and repair. **Advances Immunology** 62: 257-304, 1996.
- Majno G., Joris I.: Cells, Tissues and Disease. **Principles of General Pathology**. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts. 1996.
- Metcalfe, D.D., Baram, D., Mekori, Y.A.: Mast cells. **Physiological Reviews**. 77: 1033-1079, 1997.
- Rubin E., Farber J.L.: **Pathology**. 3rd. ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. 1999.

- Scott, D.W., Wolfe, M.J., Smith, C.A. and R.M. Lewis.: The comparative pathology of non-viral bullous skin diseases in domestic animals. **Veterinary Pathology** 17:257-281, 1980.
- Slauson, D.O. and Cooper, B.J.: Immunopathology, In: **Mechanisms of Disease**. Mosby, St. Louis, 2002.
- Tizard, I.R.: **Veterinary Immunology**. 6th ed. Saunders, Philadelphia, 2000.

Trastornos del crecimiento celular

Enrique M. Aburto Fernández

Introducción

Anomalías congénitas

- *Agenesia, aplasia y atresia*
- *Hipoplasia*

Respuestas de adaptación celular

- *Hipertrofia*
- *Hiperplasia*
- *Atrofia*
 - Por desuso*
 - Neurogénica
 - Endocrina
 - Vascular
 - Por presión
 - Por desnutrición
 - Senil
 - Por inflamación*
- *Metaplasia*
- *Displasia*

Neoplasias

- *Definiciones*
- *Oncogénesis*
 - Crecimiento y replicación celular*
 - Oncogenes
 - Genes supresores de tumores o antioncogenes
 - Genes que regulan la apoptosis
 - Genes que codifican para la telomerasa
- *Agentes carcinógenos*
 - Carcinogénesis química
 - Carcinógenos en el alimento

-
- Tumores asociados a hormonas
 - Neoplasias asociadas a vacunación
 - Carcinogénesis por radiación
 - Radiaciones solares
 - Radiaciones ionizantes
 - Carcinógenos biológicos
 - *Características de las neoplasias benignas y malignas*
 - *Vías y mecanismos de diseminación*
 - Invasión local
 - Diseminación linfática
 - Diseminación hematógena
 - Diseminación transcelómica
 - *Nomenclatura*
 - *Efectos del tumor sobre el hospedador*
 - Efectos locales
 - Síndromes paraneoplásicos*
 - Caquexia
 - Anemia
 - Fiebre
 - Diarrea
 - Coagulopatías
 - Hipercalcemia
 - Osteopatía hipertrófica pulmonar
 - Síndrome de Cushing
 - Otros
 - *Graduación y estadificación de tumores*
 - *Métodos de diagnóstico*
- Lecturas recomendadas*

INTRODUCCIÓN

LOS TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO incluyen una amplia variedad de lesiones que en general se refieren a exceso del crecimiento, crecimiento deficiente o patrones anormales del crecimiento en un tejido u órgano. Dichos trastornos generalmente involucran los siguientes factores: el número de células en un tejido u órgano, el tamaño de las células, una combinación en el número y tamaño de las células, y un cambio en la relación normal o proporción entre los diferentes tipos de células o tejidos en un órgano. Las lesiones asociadas con dichos cambios son muy frecuentes y requieren de una interpretación precisa. Los términos utilizados para designar algunas de estas lesiones derivan de las palabras griegas trofe (trofia), que significa nutrición, y plasis (plasia), que significa formación.

Los disturbios del crecimiento pueden presentarse en la vida embrionaria, durante el transcurso de la organogénesis y en el individuo adulto. Cuando suceden en la etapa embrionaria, están presentes al nacimiento y se les denomina anomalías congénitas. Estas últimas se pueden deber a defectos genéticos, secuela de enfermedades infecciosas o radiaciones durante la gestación, o bien, efectos secundarios de algún fármaco administrado a la madre con fines terapéuticos, que pueden trastornar el proceso de organogénesis. En los tejidos adultos, el tamaño de una población celular depende de los índices de proliferación, diferenciación y muerte por apoptosis. En este sentido, el aumento en el número de células puede ser secundario a un aumento de la proliferación o a una disminución de la muerte celular.

Por otro lado, las células que conforman un tejido maduro, pueden responder a estímulos fisiológicos excesivos o a estímulos patológicos desarrollando diversas adaptaciones celulares fisiológicas y morfológicas. En estas respuestas celulares de adaptación, las células alcanzan un nuevo, aunque alterado, estado de equilibrio, preservando la viabilidad de la propia célula y modulando su función como respuesta a esos estímulos. Algunas de estas adaptaciones implican cambios en el crecimiento, tamaño o diferenciación de la célula. Las adaptaciones patológicas pueden presentar los mismos mecanismos subyacentes que las adaptaciones fisiológicas, aunque permiten a la célula la supervivencia en su ambiente y, quizás, evitan la

*lesión celular. Las principales respuestas de adaptación incluyen la **hipertrofia**, **hiperplasia**, **atrofia**, **metaplasia**, **displasia** y el almacenamiento intracelular de productos en cantidades anómalas.*

Anomalías congénitas

Agenesia, aplasia y atresia

La **agenesia** se refiere a la ausencia completa de un órgano (o tejido) y de su esbozo embrionario; por ejemplo, un riñón puede estar ausente al nacimiento. La **aplasia**, un término íntimamente relacionado con el anterior, hace referencia también a la ausencia de un órgano, pero debido a un fracaso del desarrollo de su esbozo embrionario. En este sentido, la aplasia implica que el órgano afectado puede estar representado por una estructura rudimentaria compuesta por tejido conectivo. Ejemplos de esta malformación en animales son la ausencia de un segmento de cuerno uterino (aplasia segmentaria) (*fig. 7.1*), la aplasia de gónadas y la aplasia de timo en ratones. La **atresia** describe la falta de una abertura, normalmente de una víscera hueca como el intestino; por ejemplo, la atresia de íleon (*atresia ilei*), atresia de colon (*atresia coli*), y la atresia anal (*atresia ani*), que ocurren en varias especies, principalmente en ganado bovino. Cuando una víscera hueca presenta un segmento de constricción incompleta o reducción en el diámetro de su lumen, la lesión se denomina **estenosis**. Dicha lesión puede ser congénita, como sucede en las válvulas semilunares (pulmonar y aórtica) del corazón.

Hipoplasia

Hipoplasia significa desarrollo incompleto de un órgano e implica un menor número de células. Esta lesión generalmente se observa en animales jóvenes, ya que es causada por eventos patológicos en estadios tardíos de desarrollo del feto o neonato. Generalmente, el agente etiológico no puede ser determinado; sin embargo, causas conocidas de hipoplasia incluyen: 1) la supresión de poblaciones celulares (críticas para el desarrollo de un tejido u órgano) por infecciones virales y toxinas que producen degeneración y necrosis celular, y 2) mutaciones genéticas que alteran la migración y diferenciación de células en el embrión.

La hipoplasia cerebelar congénita se observa en animales jóvenes y se puede manifestar clínicamente como ataxia. Esta lesión suele asociarse a

infecciones del feto *in utero* por el virus de la panleucopenia felina, el virus de lengua azul en corderos y terneros, y el agente de la diarrea viral bovina en terneros. Las células en actividad mitótica de la capa germinal externa son específicamente destruidas y no pueden migrar, para formar la capa granular interna definitiva del cerebelo. Esto hace que las folias cerebelares estén disminuidas de tamaño y función. Asimismo, el virus de influenza porcina puede causar degeneración y necrosis del epitelio bronquiolar en desarrollo y en los alvéolos primordiales de fetos, dando lugar a hipoplasia pulmonar.

La hipoplasia testicular puede deberse a una amplia variedad de anomalías citogenéticas, que dan lugar a trisomías o polisomías de los cromosomas sexuales. El mejor ejemplo conocido es el cariotipo XXY del síndrome de Klinefelter, descrito en varias especies, incluyendo al hombre. Este síndrome se ha reconocido en gatos, machos con pelaje tricolor, concha de tortuga y calicó. Estos gatos pueden ser XXY o XX/XXY, **quimeras** o **mosaicos** más complejos con dos o más cromosomas X y uno o más cromosomas Y.

La hipoplasia de hipófisis, glándula tiroides, páncreas, y riñones puede ocurrir espontáneamente. Aunque la causa se desconoce, se presume que hay una tendencia hereditaria. La hipoplasia pancreática en perros Pastor alemán origina un cuadro de mala absorción intestinal, caracterizado por emaciación, polifagia y heces anormales. El tejido pancreático es rudimentario, y por lo general, los animales mueren siendo adultos jóvenes. Asociado a la hipoplasia de células acinares e insuficiencia exocrina, puede haber ausencia de células insulares y *diabetes mellitus* en estos perros (*fig. 7.2*).

Respuestas de adaptación celular

Hipertrofia

LA HIPERTROFIA CONSISTE EN un aumento del tamaño de las células y, con dicho cambio, en un aumento del tamaño del órgano. De tal manera que, el órgano hipertrofiado no posee células nuevas sino células más grandes. El mayor tamaño de las células no se debe a tumefacción o hinchazón celular, sino a la síntesis de más componentes estructurales. Aunque la hipertrofia puede ocurrir en cualquier tejido, ésta es más “pura” (no acompañada de hiperplasia) en aquellos tejidos compuestos de células con limitada o nula capacidad de división. Esta forma de adaptación puede ser fisiológica o patológica y está provocada por una mayor demanda funcional o por una estimulación hormonal específica.

El tamaño de las células musculares se incrementa progresivamente a medida que su trabajo aumenta. Tal es el caso del gran desarrollo de masas musculares y cardiomegalia en perros Greyhound de carreras. En las células hipertrofiadas del músculo cardíaco y esquelético, existe un incremento en la longitud y en el número de miofilamentos contráctiles. Lo anterior implica un cambio en el fenotipo de cada miocito, y con ello, un cambio en la síntesis de proteínas contráctiles, desde las formas adultas a las fetales o neonatales. La contracción de las últimas es más lenta y más económica desde el punto de vista energético. En el corazón, existen al menos dos grupos de señales desencadenantes de hipertrofia de miocitos y de sus cambios fenotípicos: los **mecánicos**, como el estiramiento, y los **tróficos**, como los factores del crecimiento polipeptídicos y las sustancias vasoactivas (angiotensina II y agonistas alfa-adrenérgicos). Cualquiera que sea el mecanismo exacto de la hipertrofia en este órgano, el proceso alcanza finalmente un límite más allá del cual el aumento de la masa muscular ya no es capaz de compensar el incremento de la carga, y aparece la insuficiencia cardíaca (*fig. 7.3*).

La extirpación quirúrgica de un riñón, debido a enfermedades neoplásicas o defectos congénitos produce hipertrofia importante y rápida del riñón contralateral. En el caso del perro, dicho cambio puede ser detectado en pocos días. Los túbulos renales y glomérulos aumentan de tamaño en su tota-

lidad. Las sustancias que estimulan el metabolismo renal, como la hormona antidiurética, las catecolaminas, los mineralocorticoides y la tiroxina, entre otras, son las responsables de inducir hipertrofia en este órgano. Asimismo, se sabe que las dietas altas en proteínas, los aumentos en la concentración de sodio, y los decrementos en la concentración de potasio, pueden estimular la misma respuesta de adaptación.

Como ya se mencionó, las hormonas pueden causar hipertrofia de un órgano, al incrementar el metabolismo de las células que poseen los receptores apropiados en su superficie. Las hormonas tiroideas; por ejemplo, tienen un efecto anabólico en el músculo cardíaco, al aumentar su consumo de oxígeno y al activar su síntesis proteínica. El hipertiroidismo en los gatos, así como en otras especies, se caracteriza por producir hipertrofia cardíaca, causada en parte por un aumento general en la demanda de trabajo en individuos excesivamente activos, y por estimulación directa de la síntesis proteínica en los miocitos. Asimismo, los andrógenos son utilizados por levantadores de pesas y otros atletas para el desarrollo de mayor masa (hipertrofia) muscular. Las células del músculo esquelético tienen receptores específicos para los andrógenos y por ello muestran una respuesta selectiva a dichas hormonas.

Se sabe además, que los estrógenos tienen un efecto anabólico importante en los hepatocitos. Dichas hormonas incrementan la síntesis proteínica al aumentar la retención de nitrógeno en el hígado. El aumento en la síntesis de proteínas a su vez, induce a hipertrofia. En ganado bovino de engorda y ovejas, se utilizan implantes hormonales subcutáneos constituidos por potentes esteroides anabólicos, con actividad estrogénica, con el fin de estimular el crecimiento en estos animales.

Hiperplasia

La **hiperplasia** representa un incremento en el número de células de un órgano o tejido, que se puede, por tanto, acompañar de un aumento del volumen y de la función. Al igual que en la hipertrofia, las células hiperplásicas y sus organelos son cualitativamente normales. Éstos, simplemente están presentes en mayor número. Aunque la hiperplasia y la hipertrofia son dos procesos diferentes, es frecuente que aparezcan juntos en tejidos con capacidad de división celular, y también es probable que puedan iniciarse a través de los mismos mecanismos. La hiperplasia, al

igual que la hipertrofia, puede ser fisiológica o patológica y también puede ser reversible.

La hiperplasia fisiológica se puede clasificar en hiperplasia hormonal e hiperplasia compensadora. Ejemplos de hiperplasia de origen hormonal pueden ser la proliferación del epitelio de la glándula mamaria, así como la hiperplasia del músculo liso y epitelio glandular uterino en hembras gestantes. En ambos casos, la proliferación celular puede estar acompañada de hipertrofia. La hiperplasia compensadora es la que se produce; por ejemplo, cuando se extirpa quirúrgicamente una parte del hígado.

El modelo clásico de regeneración hepática fue desarrollado en ratas a las que se sometía a una hepatectomía parcial, que involucraba aproximadamente 70% del hígado. La regeneración era rápida, el tejido hepático residual aumentaba su tamaño al doble, 48 horas después de la resección quirúrgica y su crecimiento terminaba aproximadamente a los 10 días, cuando la masa hepática alcanzaba su tamaño original. Se sabe que la proliferación celular comienza en las zonas periportales, desde donde los hepatocitos de nueva formación migran para formar cordones, y posteriormente sinusoides, a partir de la multiplicación de células endoteliales y células de Kupffer. Este proceso envuelve la participación de factores del crecimiento, como el factor de crecimiento hepatocitario (*HGF*), el factor transformador del crecimiento alfa (*TGF- α*) y el factor de crecimiento epidérmico (*EGF*). También participan citocinas como la interleucina-6 (*IL-6*) y el factor de necrosis tumoral- α (*TNF- α*). Por otro lado, la interrupción del crecimiento celular, después que se ha restablecido la masa hepática, parece estar causada por inhibidores del crecimiento como el factor transformador del crecimiento- β (*TGF- β*), que es sintetizado por células no parenquimatosas del hígado (*fig. 7.4*).

La mayor parte de las formas de hiperplasia patológica representan casos de estimulación hormonal excesiva o los efectos de factores de crecimiento sobre las células efectoras. Un ejemplo de hiperplasia inducida por estimulación hormonal, es la hiperplasia fibroepitelial que ocurre en el estroma y epitelio de los conductos mamarios de la gata, aun cuando no está lactando. La hiperplasia quística endometrial de la perra se debe a la influencia de estrógenos, progesterona, o ambas, en cantidades excesivas, y constituye una lesión que predispone al desarrollo de piómetras. En los perros machos, enteros, de edad avanzada, ocurre una hiperplasia epitelial y del estroma fibromuscular en la próstata, debido a la influencia crónica de la

testosterona o sus metabolitos. Se sabe que la castración da lugar a la involución de esta lesión e incluso del órgano. La hiperplasia de la glándula tiroidea (bocio) que se observa en animales jóvenes con dietas deficientes en yodo, se debe a un incremento en la secreción de hormona estimulante de la tiroidea (*TSH*) por parte de la hipófisis. Dicho incremento trata de compensar la disminución en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (*fig. 7.5*).

Otra causa frecuente de hiperplasia en epitelios de superficie, es la irritación crónica. Cualquier daño persistente, de origen mecánico o tóxico, induce la proliferación de células epiteliales para formar una barrera de protección en contra del agente causal. Las infestaciones parasitarias de la piel, vías respiratorias, intestino y tracto genitourinario, generalmente causan hiperplasia del epitelio superficial. Asimismo, algunos agentes virales, como los papilomavirus, son capaces de producir específicamente hiperplasia de la epidermis y queratinización excesiva (hiperqueratosis) al inducir la producción de péptidos, que actúan como el factor de crecimiento epidérmico (*EGF*), o por estimulación directa del proceso de mitosis, en el estrato germinal.

Atrofia

La disminución en el tamaño de la célula madura, por una pérdida de sustancias celulares, se conoce como **atrofia**. Ésta representa una forma de respuesta adaptativa y cuando afecta un número suficiente de células, todo el tejido u órgano disminuye de tamaño y función. Además de la reducción en el volumen celular, otra causa de atrofia tisular u orgánica, es la muerte celular programada (apoptosis) de un número importante de células, que ocurre durante la desaparición programada de tejidos embrionarios, o tejidos linfoides, como el timo y la bolsa de tonsila cecal, en la vida posnatal. El proceso de apoptosis también juega un papel importante en la atrofia de las glándulas endocrinas.

Al igual que otras respuestas de adaptación celular, la atrofia puede ser fisiológica o patológica y puede ser reversible. Las causas más frecuentes de atrofia son las siguientes:

Atrofia por desuso: puede ser el resultado de inactividad o limitación del movimiento, como ocurre cuando un paciente permanece postrado, al requerir reposo completo, o bien, cuando se fractura un hueso largo y el miembro involucrado es inmovilizado con una férula. En ambos casos, el

músculo esquelético se atrofia rápidamente, y si la inmovilidad se prolonga, puede acompañarse de un aumento de la reabsorción ósea.

Atrofia neurogénica (o por desnervación): se debe a la pérdida de inervación, debido al daño de nervios periféricos o lesiones en cerebro y médula espinal. La función normal del músculo esquelético depende de su inervación, tal manera que la lesión de un nervio puede conducir a atrofia de las fibras musculares inervadas por el mismo (*fig. 7.6*).

Atrofia endocrina: se debe a la falta de estimulación hormonal en órganos cuya función normal depende de dicho estímulo. Tal es el caso de muchas glándulas endocrinas, la glándula mamaria y los órganos del aparato reproductor, la próstata del perro suele atrofiarse después de la castración y el cese de estimulación androgénica.

Atrofia vascular: es consecuencia de la falta de irrigación (isquemia) de un órgano. Ésta se puede deber a enfermedades arteriales oclusivas como la aterosclerosis. El cerebro puede sufrir atrofia progresiva debido a una disminución en su aporte vascular. La encefalopatía isquémica felina constituye un ejemplo de atrofia por isquemia que, incluso, puede llegar a afectar a todo un hemisferio cerebral.

Atrofia por presión: un tumor que crece en forma expansiva puede producir atrofia del tejido normal que lo circunda. Ésta puede deberse a la presión directa sobre las células, pero con más frecuencia es el resultado de isquemia por compresión vascular, inducida por la masa en crecimiento. Asimismo, el bloqueo por presión externa de un conducto pancreático o salival puede causar atrofia (en parte por apoptosis) de las células acinares. Otro ejemplo, es la atrofia del parénquima renal que ocurre en la hidronefrosis, debido a la obstrucción al flujo de orina. Al no ser excretada, la orina se acumula y ejerce una presión en la pelvis renal y los túbulos colectores, con la consiguiente atrofia del parénquima adyacente (*fig. 7.7*).

Atrofia por desnutrición: se debe a estados intensos de desnutrición caracterizados por falta de aporte proteínico y calórico. Lo anterior, da lugar a la utilización de los depósitos de grasa y músculo esquelético como fuentes de energía. Este proceso conduce a una pérdida importante de la masa muscular y a la sustitución de tejido adiposo por un material translúcido de aspecto mucoso o gelatinoso (atrofia serosa de la grasa) rico en glucosaminoglicanos.

Atrofia senil: se refiere a la pérdida progresiva y lenta de células parenquimatosas, asociada al proceso de envejecimiento. Ésta se observa

primero en órganos del aparato reproductor, después en músculos, hueso, y más tarde en sistema nervioso.

Atrofia por inflamación: muchas citocinas que participan en la respuesta inflamatoria pueden causar atrofia de órganos parenquimatosos, e indirectamente, sustitución por tejido conectivo fibroso. Esto ocurre sobre todo en enfermedades inflamatorias crónicas causadas por bacterias y virus. Asimismo, la infección por algunos virus que se replican en el epitelio de las vellosidades o las criptas intestinales, puede causar atrofia de vellosidades.

Las células atróficas son más pequeñas de lo normal, sus organelos (mitocondrias, ribosomas y retículo endoplásmico) suelen ser pequeños, y generalmente desaparecen sus gránulos secretorios. Estas células por lo regular exhiben **autofagia** (autofagocitosis) exagerada. Dicho proceso consiste en la inclusión de organelos con cambios degenerativos, en el interior de vacuolas autofágicas, cuyo contenido es digerido al fusionarse con los lisosomas. Algunos de los restos de organelos en el interior de las vacuolas, pueden resistir la digestión y permanecer como cuerpos residuales, rodeados por membrana. Un ejemplo de estos cuerpos residuales lo constituyen los gránulos de lipofuscina, que cuando están presentes en cantidades suficientes, producen una coloración marrón en el tejido (atrofia parda).

Metaplasia

Metaplasia es la sustitución de una célula adulta (epitelial o mesenquimal) por otra célula adulta, completamente diferenciada. Se trata de un cambio adaptativo que presentan algunas células más sensibles a estímulos nocivos, por otros tipos celulares que soporten mejor las condiciones adversas. Al igual que la hiperplasia, la metaplasia puede ser reversible.

Una forma frecuente de metaplasia, es la de la sustitución de epitelio cilíndrico por epitelio escamoso (metaplasia escamosa). Esta metaplasia suele observarse en la mucosa de la tráquea, bronquios, bronquiolos, vejiga urinaria y los conductos glandulares excretores cuando dichos tejidos se someten a irritación o inflamación crónica. La presencia de cálculos en los conductos excretores de las glándulas salivales, el páncreas o en la vejiga urinaria, típicamente inducen una diferenciación escamosa. En humanos con historia de tabaquismo crónico, las células epiteliales ciliadas normales de la tráquea y los bronquios, a menudo son sustituidas, difusa o focalmente, por células epiteliales escamosas estratificadas. En estos casos (principalmente en los fumadores de cigarrillos), si el estímulo que dio lugar a la metaplasia

escamosa, se mantiene por períodos prolongados, puede ocurrir una transformación cancerosa del epitelio metaplásico. De hecho, el tipo habitual de cáncer en el aparato respiratorio del humano, está constituido por células escamosas. Por tal motivo, la metaplasia escamosa puede ser considerada también como un cambio precanceroso.

La metaplasia del tejido conectivo es la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo en otros tejidos que normalmente no contienen estos elementos. Este tipo de metaplasia suele asociarse a trauma crónico, o bien, episodios de necrosis y hemorragia repetidos en el tejido conectivo fibroso o muscular. Algunos ejemplos son la metaplasia ósea focal en la pared de la aorta, en la dermis con calcinosis circunscrita (calcificación distrófica), y en el intersticio pulmonar. Este tipo de metaplasia no representa de forma tan clara una respuesta adaptativa.

La metaplasia parece originarse de la reprogramación de las **células madre indiferenciadas (células de reserva)** que existen en la mayor parte de los epitelios, o bien de las células **mesenquimales**. Varios factores de crecimiento, citocinas y componentes de la matriz extracelular participan en este proceso. Se sabe que la vitamina A (ácido retinoico) influye en el control de la diferenciación epitelial, de tal manera que su deficiencia conduce a metaplasia escamosa en varios revestimientos epiteliales, como el de los conductos pancreáticos, la vejiga urinaria y las vías respiratorias, entre otros.

La metaplasia también suele presentarse en órganos en proceso de atrofia. Los animales machos bajo la influencia prolongada de estrógenos, padecen atrofia de la próstata con metaplasia escamosa del epitelio glandular del mismo órgano. Aparentemente, las células secretoras se encogen y desaparecen, mientras que las células basales de reserva proliferan y experimentan diferenciación escamosa. Esta condición, puede ser causada por la presencia de tumores testiculares productores de estrógenos, como el tumor de células de Sertoli (o sustentaculares) y el tumor de células intersticiales.

Displasia

El término **displasia**, literalmente, significa crecimiento desordenado. Este término puede tener dos contextos, el de malformación congénita y el de lesión precancerosa. El primero describe una organización anómala de las células, debida a alteraciones del desarrollo principalmente en ojos, piel, cerebro, riñones y músculo esquelético. El segundo se presenta sobre todo

en los epitelios y se caracteriza por un conjunto de cambios entre los que destacan la pérdida de la uniformidad de las células individuales y la pérdida de su orientación arquitectónica. Esta connotación de la palabra displasia será abordado con más detalle en la sección de neoplasias.

Un ejemplo importante de displasia congénita o neonatal en animales domésticos es la displasia renal. Esta consiste en un desarrollo desorganizado del parénquima renal debido a una diferenciación anormal. En algunos casos, la displasia renal puede ser un trastorno hereditario autosómico dominante, como ha sido informado en ovinos Suffolk. También se ha descrito como una enfermedad renal familiar en algunas razas de perros como el Dóberman pinscher y en gatos Persas. Por otro lado, la displasia renal en gatos jóvenes puede ser causada por infecciones fetales por el virus de la panleucopenia felina; en cachorros, debido a infecciones neonatales por herpesvirus canino; y en terneros, está asociada a infecciones fetales con el virus de la diarrea viral bovina. Los riñones de estos animales, generalmente, son más pequeños de lo normal, fibrosos y pueden presentar quistes. Uno o ambos riñones pueden estar afectados en forma focal o difusa. Microscópicamente, la displasia renal se caracteriza por la presencia de mesénquima indiferenciado, túbulos colectores inmaduros y glomérulos primitivos. Si el grado de extensión es suficiente, esta lesión puede ser causa de insuficiencia renal.

Neoplasias

LA PALABRA NEOPLASIA SIGNIFICA, literalmente, “crecimiento nuevo”. Aunque todos los médicos saben a que se refieren cuando usan el término neoplasia, ha resultado muy difícil establecer una definición precisa. El oncólogo británico Sir Rupert Willis es quien ha estado más cerca de lograrlo: “Una neoplasia es una masa anormal de tejido, cuyo crecimiento excede al del tejido normal y no está coordinado con él, y que persiste de la misma forma excesiva, tras finalizar el estímulo que suscitó la alteración”. A esta definición podríamos añadir que la masa anormal carece de finalidad, compite por el suministro de energía y nutrimentos con las células normales y es parcialmente autónoma, ya que puede prosperar en un paciente que se está consumiendo por la enfermedad, mientras éste siga con vida.

Cada célula neoplásica presenta una alteración en su genoma, el cual es responsable del crecimiento anormal. El crecimiento neoplásico contrasta con el de una hiperplasia en que, aunque en la segunda también existe una proliferación anormal de células, ésta cesa cuando se elimina el estímulo causal. En estudios recientes, se ha comprobado que existe una alteración a nivel de los genes que controlan el crecimiento de las células, en la mayoría de los tumores. Dichos genes han sido denominados **oncogenes**.

Definiciones

Hablando estrictamente, el término **tumor** significa tejido inflamado o masa de tejido. Este término se aplicó originalmente a las tumefacciones causadas por un proceso inflamatorio; sin embargo, la palabra tumor ya casi no se usa en ese sentido. Por otro lado, las neoplasias también pueden causar bultos y actualmente, la palabra “tumor” se utiliza más como sinónimo de neoplasia.

La **oncología** (del griego *oncos*=tumor) es el estudio de los tumores o neoplasias. **Cáncer** es el término común para designar a todas las neoplasias malignas y deriva de la palabra griega *karkínos* que se refiere a cangrejo. En el siglo II D.C., el médico griego Claudio Galeno explicaba que “el cáncer de mama era llamado de esa forma debido a su parecido imaginario a un cangrejo cuando dicha neoplasia emitía prolongaciones laterales (bordes

infiltrantes) en el tejido sano adyacente, aunado a la presencia de venas dilatadas, dispuestas en forma radiante, en la periferia”. Asimismo, se ha pensado que el término cáncer se debe a que “un tumor maligno se aferra a cualquier parte con la misma obstinación que un cangrejo”.

Los **oncogenes**, son genes capaces de inducir o mantener la transformación de células neoplásicas, éstos derivan de los **protooncogenes**, genes celulares que estimulan el crecimiento y diferenciación normales. Los **antioncogenes** (genes supresores), son aquellos que controlan o regulan el crecimiento normal de las células, y en su ausencia, no hay forma de controlar el crecimiento de las células neoplásicas. **Oncogénesis** se refiere a los mecanismos de desarrollo de un tumor, y **carcinogénesis** es la producción de un cáncer, que a criterio de algunos autores, se limita a la inducción experimental.

Como fue mencionado en la sección de respuestas de adaptación celular, el término **displasia** (crecimiento desordenado), es también utilizado para designar lesiones precancerosas y localizadas en el espesor de un epitelio (intraepiteliales). En este contexto, las células displásicas se caracterizan por mostrar pérdida de su uniformidad, pérdida de su orientación arquitectónica, marcado **pleomorfismo** (variaciones de forma y tamaño), y es frecuente que sus núcleos se tiñan intensamente, lo que se conoce como **hipercromatismo nuclear**. Además, dichos núcleos suelen ser demasiado grandes para el tamaño de la célula, lo que se denomina **cariomegalia**, o bien, pueden exhibir variaciones en su tamaño, lo que se conoce como **anisocariosis**. Cuando las alteraciones displásicas son importantes y afectan a todo el grosor del epitelio, se considera que la lesión es una **neoplasia preinfiltrante** y recibe el nombre de **carcinoma *in situ***. Este último es un tumor maligno de origen epitelial, que aún no ha rebasado la membrana basal que lo confina. Cuando las células neoplásicas invaden la membrana basal y al estroma subyacente, el tumor se convierte en **carcinoma infiltrante**. Es importante hacer notar que la displasia no necesariamente progresa hacia el cáncer. Las alteraciones leves o moderadas que no afectan a la totalidad del espesor del epitelio pueden ser reversibles y, cuando se elimina el estímulo nocivo que las provocan, el epitelio puede recuperar su apariencia normal.

Al terminar su desarrollo, las células normales adquieren una función específica, la cual depende del desarrollo de estructuras especializadas tales como: vacuolas de moco, microvellosidades o cilios, etc., lo que se conoce como **diferenciación**. Este término indica el grado en que las células

neoplásicas remedan a las células normales de origen, tanto morfológicamente como funcionalmente. Los tumores **bien diferenciados** son, por lo tanto, los que están compuestos por células que se parecen a las células maduras normales del tejido del que proceden. Los tumores **poco diferenciados** o **indiferenciados** (anaplásicos) están compuestos por células de aspecto primitivo, y carecen de especialización. El término **anaplasia** implica ausencia de diferenciación y es una característica clave de la transformación maligna. Se sabe que los cánceres se originan en células precursoras (inmaduras) presentes en todos los tejidos especializados. En este sentido, los tumores malignos indiferenciados o anaplásicos derivan de la proliferación sin maduración de las células precursoras transformadas.

Nomenclatura

En términos generales, el nombre que recibe un tumor debe indicar su origen celular y su comportamiento (benigno o maligno). Desafortunadamente, al igual que en muchas otras áreas de la medicina, la clasificación y nomenclatura de los tumores ha evolucionado a través de los años y está llena de inconsistencias. Algunos tumores son denominados con base en sus hallazgos macroscópicos o histológicos y su comportamiento clínico. Otros reciben epónimos o nombres semidescriptivos, cuando no se conoce con exactitud su histogénesis y se ha mantenido esta nomenclatura por costumbre, debido a su uso durante mucho tiempo. Asimismo, no es raro que un mismo tumor tenga varios sinónimos.

Algunas neoplasias benignas originadas de epitelios de superficie como la piel, se denominan **papilomas** debido a que forman proyecciones papilares en forma de “dedo de guante” y debe ir acompañado con el nombre de las células de origen, por ejemplo: papiloma de células escamosas de piel. También algunas neoplasias benignas originadas de epitelios sólidos presentes en órganos parenquimatosos y otros epitelios de superficie son denominados **adenomas**, y van acompañados por el tejido de origen, por ejemplo: adenoma tiroideo, adenoma renal, adenoma adrenal, adenoma de colon.

Los tumores malignos de cualquier epitelio son nombrados como **carcinomas** y los de epitelios glandulares incluyendo los de revestimiento intestinal, **adenocarcinomas**. Todos los carcinomas deben ir acompañados por la célula de origen: carcinoma de células escamosas, carcinoma de célu-

las transicionales, carcinoma hepatocelular; y además por el órgano o tejido de origen: adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma de glándula mamaria, carcinoma de células escamosas de laringe.

Para las neoplasias originadas de tejidos mesenquimales (células de sostén o músculo) la nomenclatura es más consistente que en las de origen epitelial. Al tejido de origen se le debe agregar el sufijo **oma**, si el tumor es benigno, o **sarcoma** si es maligno. Por ejemplo, un tumor benigno de cartílago es nombrado condroma y su contraparte maligna es condrosarcoma.

En ocasiones la diferenciación divergente de una única estirpe de células parenquimatosas crea lo que se denomina **tumores mixtos**. El mejor ejemplo es el tumor mixto de glándula mamaria canina y el tumor mixto de la glándula salival en el humano. Estos tumores contienen componentes epiteliales diseminados en un estroma mixoide, que a veces contienen islotes de lo que parece cartílago o incluso hueso. Dichos componentes provienen de un único estrato germinal, en particular, de las células mioepiteliales que rodean conductos excretores y acinis glandulares. Por el contrario, el teratoma está compuesto por diversos tipos de células parenquimatosas representativas de más de una capa germinal, habitualmente de las tres. Nacen de células totipotenciales y, por tanto, se encuentran sobre todo en las gónadas, y rara vez en restos de células primitivas, en otras localizaciones. Estas células totipotenciales se diferencian siguiendo varias líneas germinales, para dar lugar, por ejemplo, a tejidos que pueden identificarse como epitelio escamoso, anexos cutáneos, músculo, grasa, epitelio intestinal, estructuras dentarias y, realmente cualquier tejido del cuerpo. En el *cuadro 7.1* se presenta la nomenclatura de las formas más comunes de neoplasia.

Oncogénesis

En el sitio donde se ha formado un cáncer dentro del cuerpo, el número de células que se replica exitosamente, supera, por mucho, el número de las células que mueren. En tejidos normales, el número de células producidas se encuentra en equilibrio con el número de células que mueren. Las células cancerosas han perdido sus controles reguladores y no requieren de señales de crecimiento externas para dividirse. Se considera que el cáncer es una enfermedad genética; en cada tumor estudiado minuciosamente, se han encontrado múltiples defectos a nivel de genes que, de alguna manera, incrementan la capacidad de división y crecimiento celular. Para entender el papel de los

Cuadro 7.1 Nomenclatura de las neoplasias.

Tejido de origen	Benigno	Maligno
<i>Tumores epiteliales</i>		
Epitelio escamoso	Papiloma	Carcinoma de células escamosas
	Tumor de células basales (Tricoblastoma)	Carcinoma de células basales
Epitelio glandular	Adenoma	Adenocarcinoma (carcinoma)
Epitelio bronquial		Carcinoma broncogénico Adenocarcinoma bronquioloalveolar
Hepatocitos	Adenoma hepático	Carcinoma hepatocelular
Epitelio transicional (urinario)	Papiloma, pólipo	Carcinoma de células transicionales
Epitelio espermatogénico	Seminoma	Seminoma maligno
Epitelio endocrino	Adenoma	Carcinoma
<i>Tumores mesenquimales</i>		
Fibroblastos	Fibroma Mixoma	Fibrosarcoma Mixosarcoma
Osteoblastos	Osteoma	Osteosarcoma
Condroblastos	Condroma	Condrosarcoma
Lipoblastos	Lipoma	Liposarcoma
Endotelio de vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Endotelio de vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Músculo esquelético	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Mastocitos		Mastocitoma
Histiocitos	Histiocitoma	Sarcoma de células reticulares
Células de Schwann	Schwannoma	Schwannoma maligno
Células de vaina nerviosa	Neurofibroma	Neurofibrosarcoma

Pericitos		Hemangiopericitoma
Sinovia	Sinovioma	Sarcoma sinovial
Meninges	Meningioma	Meningioma maligno
Mesotelio	Mesotelioma	Mesotelioma maligno
<i>Tejido hematopoyético</i>		
Linfocitos		Linfoma (linfosarcoma) y Leucemia linfocítica
Células plasmáticas	Plasmocitoma	Mieloma múltiple
Granulocitos		Leucemia granulocítica
Monocitos		Leucemia monocítica
Células eritroides		Leucemia eritroide
<i>Tumores neuroendocrinos</i>		
Médula adrenal	Feocromocitoma	Feocromocitoma maligno
Cuerpo aórtico y carotídeo	Paraganglioma	Paraganglioma maligno
Células neuroendocrinas		Carcinoide
Células insulares de páncreas	Insulinoma (adenoma de células beta)	Carcinoma de células beta.
<i>Neuroectodermo</i>		
Melanoblastos	Melanoma	Melanoma maligno
<i>Tumores mixtos</i>		
Glándula mamaria	Tumor mixto benigno Fibroadenoma	Tumor mixto maligno (carcinosarcoma)
Glándula salival	Adenoma pleomórfico	Tumor mixto maligno
Primordio renal		Nefroblastoma (tumor de Wilms).
Células totipotenciales en las gónadas o restos embrionarios	Teratoma maduro, Quiste dermoide	Teratoma inmaduro, Teratocarcinoma

oncogenes (genes causantes del cáncer), se revisará brevemente el proceso mediante el cual las células normales crecen y se replican.

Crecimiento y replicación celular

El **ciclo celular** es el periodo entre una mitosis y la siguiente. Este ciclo está dividido en varias fases, y se caracteriza por una serie de eventos controlados por cambios en la concentración intracelular y actividad de un grupo de proteínas llamadas colectivamente **ciclinas**. Dichas fases se denominan: G₀ (fase de reposo), G₁ (crecimiento 1), S (síntesis de ADN), G₂ (crecimiento 2) y M (mitosis); con periodos o espacios entre G₁ y S, así como entre G₂ y S. Estos espacios corresponden a puntos de control o vigilancia, en los que se previene la duplicación de ADN, cuando está dañado, o bien, se evita la segregación de cromosomas anormales, antes de que el ciclo celular entre en la fase de síntesis o mitosis, respectivamente (fig. 7.8).

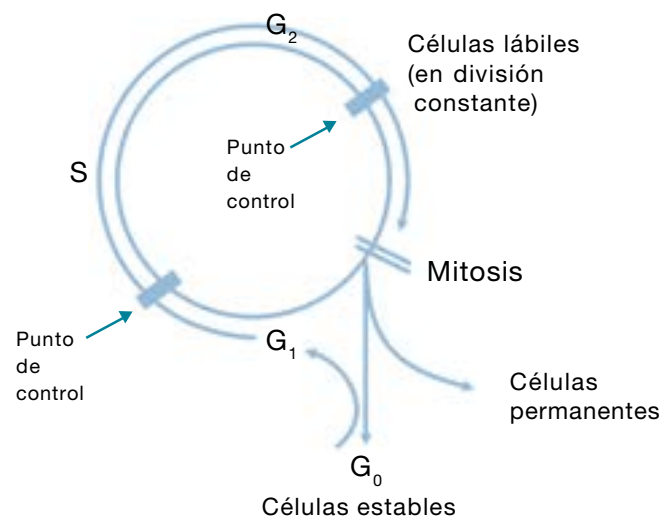


Figura 7.8 El ciclo celular.

Como fue revisado en la *Unidad 5*, las células normales del cuerpo pueden dividirse en 3 grupos con base en su capacidad de proliferación y su relación con el ciclo celular: las **células lábiles**, que nunca abandonan el ciclo celular y se dividen durante la vida del animal, para reemplazar a las células que constantemente son destruidas (epitelios de superficie, células progenitoras de la médula ósea); las **células estables**, con bajo nivel de división, pero que pueden dividirse rápidamente cuando se requiere (hepatocitos, células mesenquimales, páncreas exocrino); y las **células per manentes**, que han dejado el ciclo celular y son incapaces de entrar en mitosis después que el animal ha nacido o alcanzado la edad adulta (neuronas, músculo cardíaco).

Los denominados **factores del crecimiento**, un grupo de mediadores de naturaleza peptídica, inician el proceso de división celular, al desencadenar una serie de eventos complejos, antes de que se lleve a cabo la réplica de ADN. Dichos eventos ocurren en el siguiente orden: 1) unión de factores del crecimiento a receptores celulares específicos, 2) activación del receptor, 3) inicio de la señal de transducción y producción de segundos mensajeros, 4) activación de factores de transcripción que controlan la síntesis de ADN, 5) síntesis de ADN (réplica) y mitosis (*fig. 7.9*).

Los factores del crecimiento, generalmente, se unen a receptores específicos localizados en la superficie de las células. En el caso de las células normales, esta unión causa una activación temporal y controlada de sus receptores. La activación del receptor dispara una señal (señal de transducción) que alcanza al núcleo, en donde estimula la transcripción del ARN mensajero (ARNm) y la réplica de ADN. Las células usan varias formas para transmitir la señal recibida desde el receptor hacia el núcleo, pero todas dan lugar a la fosforilación de proteínas por medio de enzimas denominadas **quinasas**. La fosforilación de proteínas es un proceso en el que una enzima quinasa toma un grupo fosfato de una molécula de ATP y lo transfiere a una proteína. La función de esta nueva proteína fosforilada es modificada, es decir, se torna activa o inactiva; si se activa, a menudo actúa como una quinasa para fosforilar a otra proteína y dar lugar a una cascada de eventos mediados por quinasas. Las proteínas fosforiladas, al igual que otras moléculas como el calcio y la calmodulina, son llamadas colectivamente **segundos mensajeros**.

Existen diferentes mecanismos mediante los cuales el receptor activado comienza a fosforilar las primeras proteínas de la cascada de even-

tos. Es decir, algunos receptores poseen actividad intrínseca de tirosina cinasa localizada en su porción citoplásmica (cara interna de la membrana celular). Otros receptores no tienen dicha actividad, pero la presencia de un factor de crecimiento permite que algunas proteínas de membrana celular sirvan como puente entre dicho factor y las proteínas G (proteínas unidas a GTP) ubicadas justo por debajo de la membrana citoplásmica y con actividad intrínseca de GTPasa. Las proteínas G, activadas de esta forma, fosforilan a una serie de enzimas que actúan como segundos mensajeros. Otros receptores sin actividad de cinasa son capaces de reclutar algunas cinasas, como la proteína cinasa C, desde el citoplasma hacia la membrana celular y comenzar así el proceso de fosforilación.

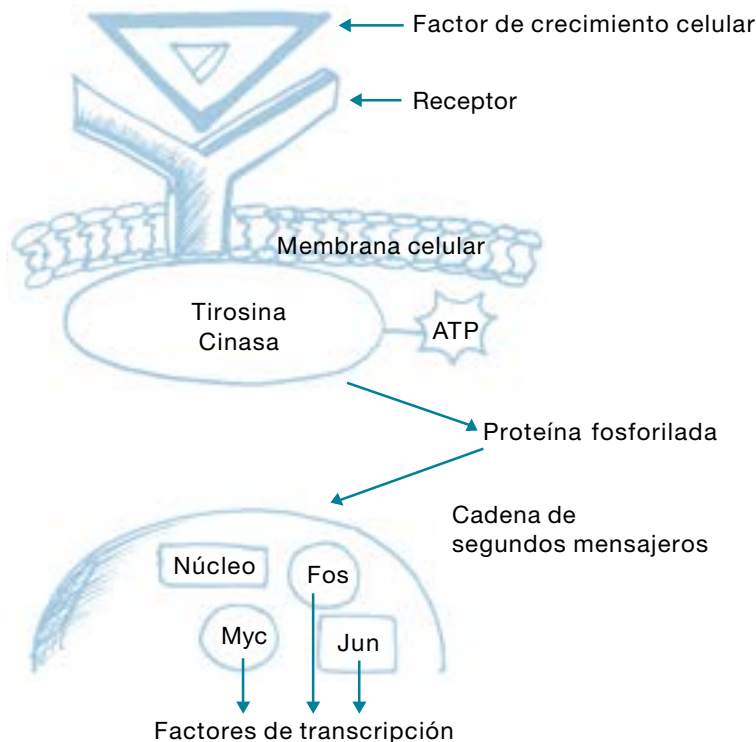


Figura 7.9 Eventos moleculares previos a la síntesis de ADN y la división celular.

Independientemente de cual sea el método que inicie la señal de transducción, los segundos mensajeros transfieren su señal desde el citoplasma al núcleo, en donde un gran número de genes celulares serán inducidos. Dichos genes incluyen: c-fos, c-jun y c-myc que codifican para producir factores de transcripción, y están involucrados en la regulación de la síntesis de ADN. Todas las moléculas que participan en los complejos procesos de división, crecimiento y diferenciación celulares (factores del crecimiento, receptores, proteínas G, cinasas y factores de transcripción), son codificados por los protooncogenes, genes celulares normales.

Oncogenes

Cuando ocurren alteraciones en los protooncogenes, éstos se transforman en oncogenes mediante un proceso denominado **activación**. Como se mencionó, los oncogenes son genes capaces de inducir o mantener la transformación en las células neoplásicas. Existen aproximadamente cincuenta o sesenta oncogenes descritos en medicina humana y veterinaria, y las proteínas para las cuales codifican se denominan **oncoproteínas**. Además de las alteraciones que pueden ocurrir en los protooncogenes, el cáncer también puede ser causado por alteraciones en los genes que controlan o impiden el crecimiento celular (antioncogenes), en los genes que regulan la apoptosis, y en los que codifican para la enzima telomerasa.

Los protooncogenes pueden ser transformados en oncogenes básicamente por dos tipos de alteraciones: 1) cambios en la estructura de los genes, lo que da lugar a la producción de oncoproteínas con función anormal; 2) cambios en la regulación de la expresión de los genes, lo cual resulta en un producción incrementada o inapropiada de proteínas promotoras del crecimiento con estructura normal. Asimismo, las alteraciones genéticas específicas que originan la formación de oncogenes son: las **mutaciones puntuales**, caracterizadas por cambios en la secuencia de genes y, por consiguiente, en la secuencia de aminoácidos y función de la proteína producida; los **reordenamientos** (translocaciones) **cromosómicos**, que consisten en el cambio de posición de segmentos (que contienen uno o más genes) de un cromosoma a otro, dichos segmentos quedan integrados a diferente nivel del nuevo cromosoma; y la **amplificación de genes**, en la cual un gen es reduplicado muchas veces, si ésta involucra a un protooncogen, pueden formarse cientos de copias del mismo en la célula neoplásica, y si todas las

copias transcriben el producto proteínico, entonces se producirán cantidades masivas de señales que estimulan el crecimiento celular.

Los oncogenes pueden afectar la réplica celular en alguno de los diferentes estadios que conforman la cadena de eventos de dicho proceso. Es decir, algunos oncogenes pueden tener efecto en la producción o expresión de factores de crecimiento, de receptores para los factores del crecimiento, de proteínas de transducción de señales (proteínas G, receptores sin actividad de tirosina cinasa), y de proteínas nucleares de transcripción (productos de myc, myb, fos, jun). En forma resumida, el efecto podría ser un incremento en: 1) la producción de factores del crecimiento; 2) la estimulación de receptores por aumento en el número de éstos o por la producción de receptores anormales; 3) la actividad de las proteínas de transducción de señales, 4) la actividad de las proteínas nucleares de transcripción.

Genes supresores de tumores (antioncogenes)

Como se mencionó, los protooncogenes codifican para proteínas que promueven el crecimiento y la réplica celulares. Por otro lado, existen genes que codifican para la síntesis de proteínas que controlan o suprimen el crecimiento y la réplica de las células, estos genes se denominan **antioncogenes** o **genes supresores de tumores**. Es importante mencionar que la función de estos genes no es prevenir la formación de tumores específicamente, sino regular el crecimiento normal de las células. En la actualidad, se han descrito numerosos antioncogenes, uno de los más recientes es el gen Rb, el cual se encuentra funcionalmente suprimido en casos hereditarios y espontáneos de retinoblastoma humano. Otros ejemplos de genes supresores de tumores bien estudiados son: el p53, el NF-1 (neurofibromatosis tipo 1) y el DCC (*deleted in colon carcinoma*) suprimido en el carcinoma de colon.

El gen p53 codifica para la proteína nuclear p53 que regula la réplica de ADN, la proliferación celular y la muerte celular. El p53 parece actuar como un 'policía molecular', para prevenir la réplica de células genéticamente dañadas. Cuando las células son expuestas a agentes mutagénicos (agentes que causan cambios en la estructura de ADN), tales como radiaciones o sustancias químicas, la proteína p53 se acumula en el núcleo y se une al ADN para detener el ciclo celular en la fase G1. Esta pausa reversible en el ciclo celular, es esencial porque permite que las células tengan tiempo de

reparar el daño producido en su ADN. Cuando los mecanismos de reparación de ADN no son exitosos, la proteína p53 impide que las células mutantes se dividan e induce la muerte celular programada o apoptosis. El p53 es el gen más frecuentemente afectado en el cáncer humano. Más de 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. También se sabe que varios de los virus ADN oncogénicos (SV40, adenovirus, virus del papiloma humano) se unen y secuestran a la proteína p53, lo cual facilita el desarrollo de neoplasias.

El DCC es un antioncogén que codifica para proteínas transmembranales que tienen similitudes estructurales con moléculas de adhesión celular (proteínas involucradas en interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular). Estas proteínas transmiten señales negativas que pueden dar lugar a fenómenos tales como la inhibición por contacto, una propiedad que pierden las células durante su transformación neoplásica. La ausencia homocigótica del gen DCC parece ocurrir en más de 70% de cánceres de colon y recto.

Genes que regulan la apoptosis

Además de los oncogenes y los antioncogenes, los genes que tienen influencia en la muerte celular programada o apoptosis, pueden estar involucrados en el desarrollo de cáncer. El gen más importante en esta categoría es el bcl-2, el cual se encarga de prevenir la apoptosis, por mecanismos aún no bien entendidos. Aquellas mutaciones que producen una expresión exagerada del gen bcl-2, pueden permitir la supervivencia de células que el cuerpo normalmente destruiría. Probablemente, al extender el tiempo de vida de dichas células, la expresión aumentada de bcl-2 permite que ocurran otras mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores del cáncer.

El gen bcl-2 fue originalmente descubierto asociado a casos de linfoma de células B de tipo folicular en humanos. Aproximadamente 85% de casos de esta forma de linfoma presenta una traslocación cromosómica característica, en la cual, el gen bcl-2 es cambiado de posición al cromosoma 14, cerca del sitio en donde se localiza el gen para las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Éste es el mismo sitio en donde el gen c-myc es translocado en los casos de linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de bcl-2 con este sitio activo de transcripción causa una expresión exagerada de la proteína bcl-2.

Genes que codifican para la telomerasa

Los telómeros son secuencias repetidas cortas de ADN constituidas por TTAGGG (timina, timina, adenina, guanina, guanina, guanina) que conforman los extremos lineales de los cromosomas (*fig. 7.10*). Los telómeros confieren estabilidad a los cromosomas, pues protegen sus extremos de la fusión y la degradación, evitando así, alteraciones estructurales y funcionales. Las secuencias de los telómeros se forman por una enzima especializada, la telomerasa, quien a su vez estabiliza la longitud del telómero al añadirse a los extremos del cromosoma. Se ha observado que en cada una de las divisiones celulares se produce un cierto acortamiento de los telómeros. Cuando dicho acortamiento supera un determinado nivel, la pérdida de su función causa la fusión término-terminal del cromosoma y la muerte celular. Así pues, parece que el acortamiento de los telómeros es una especie de reloj que cuenta las divisiones celulares y probablemente constituye una señal para la interrupción del crecimiento que permite envejecer a las células. Generalmente, la actividad de la telomerasa se expresa en las células germinales, está presente con bajos niveles en las células progenitoras, y no es detectable en la mayoría de los tejidos somáticos. En las células germinales, el acortamiento de los telómeros se evita gracias a la actividad continua de la telomerasa, lo que explica la capacidad de estas células para dividirse ampliamente.

Recientemente, se ha descubierto que otro grupo de genes, los que codifican para la telomerasa, pueden también contribuir en el desarrollo de cáncer. La activación de estos genes en células con mutaciones previas, puede reactivar la telomerasa, evitar que se acorten los telómeros y generar células inmortales (neoplásicas). El alargamiento del telómero podría representar un paso importante, quizá esencial, en la formación de una neoplasia. En la inmensa mayoría de los tumores humanos se ha detectado actividad de telomerasa, y en los que carecen de esta actividad se han encontrado otros mecanismos de alargamiento de los telómeros. Este interesante tema está siendo objeto de numerosas investigaciones.

Agentes carcinógenos

Son muchos los agentes que producen daños genéticos y que inducen la transformación neoplásica de las células. Pueden dividirse en los siguientes grupos: 1) carcinógenos químicos, 2) energía radiante y 3) microorganismos oncogénicos, principalmente virus. Tanto la energía radiante como algunos

carcinógenos químicos son causas confirmadas de cáncer, y las pruebas que relacionan a determinados virus con cáncer, en humanos y animales, son cada día más claras.

Carcinogénesis química

Muchos agentes químicos causan cambios genéticos y están implicados como agentes etiológicos directos de cáncer. Sin embargo, el proceso neoplásico es multifactorial, y aún cuando la causa primaria es identificada, siempre hay factores promotores que influyen en el desarrollo de cáncer; por ejemplo, los múltiples defectos genéticos presentes en neoplasias que ocurren espontáneamente, generalmente se originan de los efectos combinados de oncogenes y daño tisular crónico.

La carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos. Este hecho ha sido demostrado en los modelos experimentales de carcinogénesis química, en los que pueden distinguirse dos estadios en la inducción del cáncer: **iniciación** y **promoción**. Los experimentos clásicos que permitieron establecer la distinción entre estas fases, se llevaron a cabo en ratones en los que se inducía cáncer de piel, por la aplicación tópica de sustancias químicas.

La iniciación resulta de la exposición de las células a una dosis suficiente de un agente carcinógeno iniciador, que causa daño rápido y permanente en el ADN. Las células iniciadas pueden tener apariencia normal, aunque irrevocablemente han sufrido cierta alteración que facilita el crecimiento de un tumor. Sin embargo, por sí sola, la iniciación no basta para causar transformación neoplásica. Todos los agentes químicos que actúan como iniciadores son electrófilos altamente reactivos (tienen átomos deficientes en electrones) que pueden reaccionar con sitios como el ADN y el ARN, donde abundan los electrones en la célula. Los iniciadores pueden actuar de forma directa, sin requerir ninguna transformación química para ejercer su actividad, o de manera indirecta, en la cual requieren una conversión metabólica (activación) para ser capaces de transformar a la célula. La mayoría de los carcinógenos químicos actúan de forma indirecta y son metabolizados por el sistema **citocromo P-450** dependiente de monooxigenasas del hígado principalmente. Tanto los factores medioambientales como los genéticos pueden influir en la potencia de este sistema de enzimas, y así, en la potencia de los agentes procarcinógenos. Algunos fármacos como el fenobarbital, que inducen la producción y ac-

tividad de estas enzimas, pueden aumentar la tumorigénesis en animales de experimentación.

Los promotores pueden inducir tumores en las células iniciadas, pero no son tumorigénicos por si solos. Además, cuando el agente promotor se aplica antes que el iniciador, no produce tumor. Al contrario de lo que sucede con los efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de los promotores no afectan directamente al ADN (no son mutágenos) y son reversibles. Los promotores estimulan la proliferación celular, y de esta forma, hacen que las células, previamente alteradas por contacto con un iniciador, sean susceptibles a sufrir nuevas mutaciones. Ejemplos de agentes químicos que pueden actuar como promotores incluyen: ésteres de forbol, hormonas, fenoles y diversos fármacos.

Carcinógenos en el alimento

Muchos agentes químicos como antioxidantes, preservadores, colorantes y saborizantes artificiales, son regularmente agregados a los alimentos durante su procesamiento. En todas estas sustancias se han identificado agentes carcinógenos. Asimismo, puede haber sustancias carcinógenas en granos o cereales enmohecidos o contaminados accidentalmente con plantas tóxicas. Los cereales pueden ser contaminados con sustancias químicas durante su crecimiento y procesamiento. Estas incluyen agentes químicos carcinógenos utilizados en agricultura, pesticidas y micotoxinas administrados directamente o presentes como residuos en plantas y bebederos.

Las medidas de regulación para controlar el uso de químicos en los alimentos están basadas en pruebas para detectar carcinogénesis en roedores de laboratorio. Se ha observado que la tioacetamida y la tiourea, utilizadas como fungicidas en frutas, producen hepatomas en ratas. Asimismo, la aramita, utilizada para el control de ácaros en árboles frutales es capaz de inducir hepatomas en varias especies animales, y el herbicida aminotriazol, usado para el control de algas en algunas frutas, produce adenomas tiroideos en ratas.

En 1960, se detectó una elevada frecuencia de hepatomas en peces de granja, asociados al uso de un alimento comercial peleteado de semilla de algodón contaminado con aflatoxinas de *Aspergillus flavus*. Se comprobó experimentalmente que la **aflatoxina B1** había sido la causa específica de estas neoplasias, en donde la mayoría de las especies de trucha resultaron

susceptibles. El alimento con 1-20 ppb (partes por billón) de aflatoxina B1, indujo hepatomas en estos animales, en un periodo de 3 a 6 meses. Se ha descrito también, la ocurrencia de hepatomas en pavos expuestos a alimentos contaminados con aflatoxinas. Asimismo, existe evidencia epidemiológica que incrimina a la aflatoxinas como contaminantes de cacahuates y otros alimentos, para el desarrollo de cáncer hepático en humanos. La aflatoxicosis crónica juega un papel importante en la alta incidencia de carcinoma hepatocelular humano en Africa y Asia.

La **hematuria enzoótica** es una enfermedad que ocurre en ganado bovino que pasta en zonas boscosas y áreas contaminadas con helecho macho (*Pteridium aquilinum*). Esta enfermedad puede estar acompañada de carcinomas de células transicionales de vejiga urinaria en el mismo ganado y en el búfalo de agua. Estos tumores vesicales han sido reproducidos en vacas alimentadas experimentalmente con helecho macho deshidratado, después de un periodo mayor de 3 años. El consumo de helecho macho en algunas tierras altas de Escocia parece promover la carcinogénesis en papilomas virales del tracto alimentario del ganado. La sustancia química carcinógena de este helecho no se ha caracterizado aún, pero parece ser que se trata de un producto del metabolismo de una toxina de la planta. Experimentalmente, la toxina extraída del helecho produce tumores intestinales y del tracto urinario en ratas, anemia aplásica en bovinos, y leucemia y tumores pulmonares en ratones.

Los **hidrocarburos aromáticos policíclicos** son algunos de los carcinógenos más potentes conocidos. Se producen a partir de las grasas animales, en el proceso de preparación de las carnes, y se encuentran en las carnes y pescados ahumados. Estas sustancias tienen un interés especial, ya que también se producen durante la combustión del tabaco, sobre todo al fumar cigarrillos, y es muy posible que contribuyan a la producción de cánceres de pulmón y vejiga (*figura 7.12*). Otros agentes carcinógenos de interés son las **nitrosaminas** debido a la posibilidad de formarse en el aparato gastrointestinal del ser humano y pueden contribuir así en la inducción de algunas formas de cáncer, en especial del carcinoma gástrico. Estas sustancias se producen en el estómago, a partir de la reacción de las aminas nitroestables y los nitratos usados como conservadores, que son convertidos en nitritos por las bacterias. En ciertas provincias de China, existe una alta incidencia de cáncer esofágico en humanos, asociado a los efectos combinados de nitrosaminas y metabolitos fungales. Parece ser que

cuando *Candida* spp. se encuentra en las lesiones metaplásicas premalignas de este órgano (esófago de Barret), libera metabolitos que reducen el pH de la superficie esofágica, lo cual induce la formación de nitrosaminas carcinogénicas.

Existen estudios epidemiológicos que señalan a las **dietas con alto contenido de grasa** como un cofactor en varios tipos de cáncer humano. La adición de ácidos grasos insaturados a la dieta de algunos roedores, incrementa significativamente la incidencia de tumores inducidos químicamente. Las ratas son más susceptibles a la carcinogénesis por aflatoxinas, cuando son alimentadas con dietas altas en grasa y deficientes en lipotropos como la metionina y la colina. Dichas deficiencias deprimen la actividad de las enzimas hepáticas requeridas para el catabolismo de aflatoxinas. En humanos, existe una correlación establecida entre la obesidad, la producción de estrógenos y el cáncer de endometrio. Se sabe que los adipocitos participan en la conversión química (aromatización) de andrógenos en estrógenos. De hecho, estas células son la principal fuente de estrógenos en mujeres posmenopáusicas. En la gente obesa ocurre tanto hipertrofia como hiperplasia de tejido adiposo, puede haber mayor producción de estrógenos, y mayor susceptibilidad al desarrollo de cáncer en tejidos cuyo crecimiento depende de esta hormona.

Tumores asociados a hormonas

El uso de pruebas bioquímicas cuantitativas para receptores de estrógenos, en extractos de carcinomas mamarios, ha sido de utilidad para demostrar la dependencia estrogénica en neoplasias. En extractos de tumores de glándula mamaria y glándula perianal de perros, se han detectado moléculas de receptores con afinidad para el estradiol. Asimismo, se han localizado receptores hormonales, por medio de métodos histoquímicos, en tumores de glándula mamaria canina.

La frecuencia de neoplasias en la glándula mamaria de la perra, se incrementa con la edad y parece existir una influencia hormonal importante. La ovariectomía practicada en perras antes de su primer estro, prácticamente anula el desarrollo de tumores mamarios; mientras que la administración de ciertas dosis de progestágenos, da lugar a crecimientos neoplásicos en el mismo tejido. Se desconoce la forma en que las hormonas ováricas promueven el desarrollo de neoplasias en la glándula mamaria de la perra; sin embargo, se ha propuesto que el tejido mamario produce

hormona del crecimiento bajo la influencia de progestágenos, la cual actúa como un mecanismo autocrino para iniciar el crecimiento aberrante de las células.

Se piensa que los andrógenos desempeñan un papel importante en la patogenia del cáncer de próstata en el hombre y el perro. A favor de esta idea está el hecho de que estos tumores pueden inhibirse con la orquiectomía. Las células epiteliales neoplásicas, al igual que sus equivalentes normales, poseen receptores para los andrógenos, lo que indica que son sensibles a estas hormonas.

El tumor de glándulas perianales canino también es dependiente de andrógenos. El riesgo de desarrollo en machos es cinco veces mayor que en las hembras, y tanto los estrógenos, como la castración, han sido utilizados exitosamente en la terapia de este tumor. Las glándulas perianales normales son pequeñas en animales recién nacidos y crecen hasta que el perro envejece. Más aún, la administración de andrógenos en cachorros induce que sus glándulas perianales crezcan del mismo tamaño que las de un animal adulto, en un lapso de dos semanas.

Neoplasias asociadas a vacunación

En gatos se han descrito diferentes tipos de sarcomas en los sitios anatómicos donde previamente se les había administrado la vacuna de rabia o de leucemia viral felina. Dichos tumores se pueden generar tras la aplicación de una sola dosis; sin embargo, parecen ser más frecuentes cuando en el mismo sitio anatómico se han aplicado múltiples vacunas. Los sarcomas pueden formarse después de 3 semanas hasta 5 ó 6 años de haber sido aplicada la vacuna, y se han descrito en gatos de 16 semanas hasta 16 años de edad. El riesgo de desarrollo de un sarcoma en el sitio de vacunación varía de 1 en 1,000 a 1 en 10,000 vacunaciones.

Se piensa que estos tumores surgen de la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos activados dentro del nódulo o granuloma posvacunal. Este granuloma normalmente se forma después de la inyección, y posteriormente involuciona. Aparentemente, son los adyuvantes altamente irritantes, y no los antígenos, los que inducen la proliferación celular. De hecho, uno de los hallazgos histológicos que caracterizan a estas lesiones, es la presencia de agregados de histiocitos con material anfofilico (adyuvante) en su citoplasma, localizados en la periferia de la neoplasia. El sitio anatómico más afectado es el tejido subcutáneo interescapular, y con menos frecuencia, los mús-

culos posteriores (flexores) de los muslos. Las áreas laterales del tórax y por arriba del corvejón, pueden también desarrollar neoplasias debido al drenaje gravitacional del vehículo de la vacuna.

Los tipos de sarcoma posvacunales que se han informado son principalmente fibrosarcomas, y con menos frecuencia, fibrohistiocitomas malignos, osteosarcomas, rabdomiosarcomas, condrosarcomas y sarcomas miofibroblásticos. Se trata de neoplasias con comportamiento clínico agresivo, ya que se caracterizan por ser localmente invasoras, con una tasa de reincidencia del 60% después de su extirpación quirúrgica, y que rara vez generan metástasis a corto plazo.

En muy raras ocasiones, se ha informado de carcinomas de células escamosas, desarrollados en zonas donde se han inyectado vacunas de papilomavirus, así como en cicatrices originadas por vacunas de poxvirus en primates. En otras especies se han descrito tumores musculares en sitios donde se habían aplicado vacunas intramusculares previamente.

Carcinogénesis por radiación

La energía radiante, ya sea en forma de los rayos ultravioleta (UV) de la luz solar o como radiación ionizante de tipo electromagnético o de partículas, puede provocar transformación en prácticamente todo los tipos de células *in vitro* y puede inducir neoplasias *in vivo* tanto en el humano, como en los animales domésticos y de experimentación. Los rayos UV participan de forma importante en la causa de los cánceres cutáneos y las radiaciones ionizantes de tipo médico, profesional o atómico han provocado distintas formas de tumores malignos.

Radiaciones solares

Los estudios epidemiológicos en humanos han aportado pruebas suficientes de que los rayos UV procedentes del sol incrementan la incidencia de carcinomas de células escamosas, carcinomas de células basales (basocelulares) y, posiblemente, melanomas cutáneos. El cáncer de piel ocurre en animales con poca pigmentación o en zonas cutáneas desprovistas de melanina, cuando son expuestos a la luz solar intensa por periodos prolongados. El carcinoma de células escamosas del ojo ocurre con frecuencia en bovinos Hereford de cara blanca, que habitan en lugares cálidos; la frecuencia de estos tumores en ganado Angus negro es mucho más baja. Los carcinomas se originan primero en la periferia de la cornea, en las zonas medias y laterales del globo

ocular, que son áreas no cubiertas por los párpados cuando están abiertos. Otro ejemplo común, es el desarrollo de carcinomas de células escamosas en gatos y perros blancos de pelo corto, principalmente a partir de lesiones solares previas (queratosis actínica). Los tumores pueden ser únicos o múltiples. En el caso de los gatos, los sitios más afectados son el plano nasal, los párpados y los pabellones auriculares. Las razas de perros más afectadas son los Dálmatas, Staffordshire terriers, Bull terriers y Beagles. Las personas de origen europeo y de piel clara que sufren repetidas quemaduras solares, pero que no se broncean, y que viven en lugares donde reciben grandes dosis de luz solar (cerca del Ecuador), son las que sufren la mayor incidencia de cánceres cutáneos.

Los rayos UV ejercen distintos efectos en las células, tales como inhibición de la división, inactivación de enzimas, inducción de mutaciones y, en dosis suficientes, muerte celular. La radiación UV genera dímeros de pirimidina en el ADN de las células epidérmicas expuestas. Estos dímeros se forman por la unión de timina y citosina adyacentes en la cadena de ADN. En células normales, el ADN dañado es reparado por la vía de reparación de excisión de nucleótidos. Se cree que una exposición excesiva al sol, sobrepasa la capacidad de reparación y que cierta parte del ADN dañado se queda sin reparar. Ésto conduce a grandes errores de la transcripción y, en algunos casos al desarrollo de cáncer.

La evidencia más fuerte de que el daño y la falta de reparación del ADN son la causa directa del carcinoma cutáneo de células escamosas, es la enfermedad humana *xeroderma pigmentosum*, trastorno hereditario autosómico recesivo, caracterizado por una incapacidad para reparar las lesiones del ADN provocadas por la luz UV. Los pacientes con esta enfermedad son extremadamente sensibles a la luz solar y hasta 2,000 veces más susceptibles a desarrollar cáncer en las zonas de piel expuestas (*fig. 7.13*).

Radiaciones ionizantes

Todas las radiaciones electromagnéticas (rayos X, rayos γ), y de partículas (α , β , protones, neutrones) son carcinógenas. Los efectos de las radiaciones ionizantes en el ADN son algo distintos de los causados por la luz UV. La radiación ionizante puede formar enlaces cruzados ADN-proteína, enlaces cruzados entre las cadenas del ADN, producir oxidación y degradación de las bases que constituyen al ADN, fragmentar los enlaces azúcar-fosfato y fragmentar las cadenas del ADN. Algunas de estas alteraciones son producidas

por el ataque de radicales libres derivados del oxígeno, que se forman a partir de la desintegración radiolítica del agua. Los resultados de las alteraciones en el ADN pueden ser: necrosis, apoptosis o carcinogénesis. Los efectos carcinógenos, generalmente, son retardados, pues de forma común existe un período de latencia entre la exposición aguda a la radiación y la aparición del cáncer; fenómeno conocido como **inestabilidad genética inducida**. Las células que se dividen rápidamente presentan una mayor radiosensibilidad que las células estables. Las células hematopoyéticas, las células germinales, el epitelio gastrointestinal, el epitelio escamoso, las células endoteliales y los linfocitos, son muy susceptibles a la lesión por radiación.

Muchos de los pioneros en la radiología fueron afectados por carcinomas de piel de las manos y los brazos, las áreas más expuestas a la radiación. Los supervivientes a las bombas atómicas que cayeron sobre Hiroshima y Nagasaki mostraron un notable aumento en la incidencia de leucemias que aparecieron tras un período de latencia de aproximadamente 7 años. Más tarde, se observó un aumento de la incidencia de muchos tumores sólidos con períodos de latencia más prolongados, tal es el caso de carcinomas de mama, tiroides, colon y pulmón. También se ha observado un notable aumento de la incidencia de cáncer de tiroides en áreas expuestas a la radiación procedente del accidente nuclear de la planta de Chernobil. Se sabe, incluso que la radiación terapéutica puede ser carcinógena. Alrededor de 9% de los pacientes expuestos a la radiación de la cabeza y cuello durante la niñez desarrollan cánceres de tiroides.

Los estudios epidemiológicos, han mostrado que aún la exposición a bajas dosis de radiación, incrementa el riesgo de enfermedades neoplásicas. Los perros Beagle expuestos de forma experimental a bajas dosis de radiaciones- γ Co^{60} tienen un incremento en la incidencia de nódulos hiperplásicos en el hígado y, ocasionalmente, desarrollan carcinoma hepatocelular. Cuando los perros u otros mamíferos reciben grandes dosis de radiación pueden desarrollar linfomas, sarcomas de células reticulares y leucemias mieloides después de algunos años.

Carcinógenos biológicos

Se ha demostrado que un gran número de virus ADN y ARN son oncogénicos para una amplia variedad de animales, desde anfibios hasta primates (*cuadro 7.2*), y cada vez existen más datos que apoyan que determinadas formas

de cáncer humano son de origen viral. Asimismo, otros agentes biológicos como algunas bacterias y parásitos se han relacionado con la aparición de tumores en animales y humanos.

Probablemente los virus más frecuentemente implicados en el desarrollo de cáncer en animales, son los **retrovirus**. Éstos son virus ARN que contienen una enzima denominada **transcriptasa reversa**. Los retrovirus conforman una gran familia y causan tumores malignos en mamíferos, aves y reptiles. El estudio de los retrovirus animales ha permitido efectuar grandes progresos en el conocimiento de la base molecular del cáncer; sin embargo, sólo un retrovirus humano, el virus de la leucemia de células T humana tipo 1 (VLTH-1), está claramente implicado en el desarrollo de cáncer. La familia *Retroviridae* está subdividida en siete géneros, mismos que se han agrupado en dos subfamilias: la *oncovirinae* y la de los *lentivirus*; la primera incluye varios géneros que, con base en sus características patogénicas se dividen en: retrovirus de transformación aguda o pasajeros y retrovirus de transformación lenta o crónica. Un ejemplo del primero es el virus de sarcoma de Rous, el cual contiene en su genoma al oncogen viral v-src y causa una rápida inducción de neoplasias en los pollos.

Resulta sorprendente que los retrovirus de transformación aguda contienen en su genoma secuencias transformadoras peculiares (oncogenes virales), que no existen en los genomas de los virus que no provocan transformación neoplásica. Más sorprendente aún es que las secuencias de los oncogenes virales (v-onc) son casi idénticas a las secuencias encontradas en el ADN celular normal del hospedador (protooncogenes). Se cree que durante la evolución, los oncogenes de los retrovirus fueron transducidos (capturados) por el virus, a través de recombinaciones aleatorias con el ADN de una célula normal del hospedador que había sido infectada con el virus. Cada oncogén retroviral se designa por una palabra de tres letras que relaciona al oncogén con el virus en el que se aisló. Por ejemplo, el v-onc encontrado en el virus del sarcoma felino recibe el nombre de v-fes, mientras que el oncogén del virus del sarcoma del simio es el v-sis. Los protooncogenes correspondientes se denominan fes y sis, quitando el prefijo.

Es importante considerar que no todos los virus capaces de causar cáncer portan estos oncogenes virales similares a protooncogenes animales. Los virus ADN oncogénicos, poseen sus propios oncogenes virales para la codificación de oncoproteínas, las cuales pueden causar cáncer en las célu-

Cuadro 7.2 Virus asociados a neoplasias en animales.

Grupo de virus	Ejemplos	Hospedador	Tumor producido
Papiloma (Papora A)	Papiloma de Shope	Conejo	Papiloma
	Papiloma canino	Perro	Papiloma
	Papiloma equino	Caballo	Papiloma
Hepadna	Hepatitis B	Marmota, pato	Carcinoma hepatocelular
Herpes	Citomegalovirus	Rana	Carcinoma renal
Pox	Enfermedad de Marek	Pollo	Linfoma
	Fibroma de Shope	Conejo	Fibroma
Retrovirus Subfamilia oncornavirinae	Leucosis bovina	Bovino	Linfoma
	Virus linfotrófico de células T	Simios	Linfoma
	Complejo leucemia-sarcoma	Gato	Linfoma
		Ratón	Leucemia
		Aves	Sarcomas
		Ratón	Adenocarcinoma mamario
Subfamilia lentivirus	Virus de tumor mamario	Ovino	Adenocarcinoma bronquioloalveolar
	Adenomatosis pulmonar	Ovino	Adenocarcinoma nasal
	Tumor etmoidal endémico	Ovino	Adenocarcinoma nasal
	Virus de inmunodeficiencia	Simios, gatos	Linfoma

las del hospedador, pero las secuencias de sus oncogenes no tienen semejanza con las del ADN o protooncogenes del hospedador.

Los retrovirus de transformación lenta son capaces de producir cáncer, pero no contienen oncogenes virales de ningún tipo. Su nombre se debe a que inducen neoplasias después de largos períodos de latencia. Estos agentes incluyen: el virus de la leucemia felina (VLF_e), el virus de la leucosis aviar (VLA), el virus de la leucosis bovina (VLB), el virus de la leucemia murina (VLM_u) y los virus linfotrópicos por células T humanas (VLTH-1 y VLTH-2). El mecanismo por el que varios de estos virus producen la transformación neoplásica es por inserción del ADN proviral cerca del protooncogén del hospedador. Ésto causa un cambio estructural en el protooncogén del hospedador que lo convierte en un oncogén celular. Otra alternativa, es que los fuertes promotores provirales insertados en la vecindad de los protooncogenes, hagan que la expresión del gen celular quede sin regulación. Esta forma de activación del protooncogén se denomina **mutagénesis por inserción**.

Los VLB y VLTH tienen un método único de inducción de cáncer en las células del hospedador. Estos virus contienen un gen denominado **tat** que significa: transactivador de transcripción. A diferencia de la mutagénesis por inserción, el gen es insertado aleatoriamente dentro del genoma del hospedador (en cualquier sitio, de cualquier cromosoma). De alguna manera, el gen **tat** es capaz de causar una transcripción excesiva de los protooncogenes celulares y generar una neoplasia, aun cuando el gen **tat** esté localizado en un sitio muy distante al del protooncogén afectado.

Las neoplasias más comúnmente inducidas por estos retrovirus son los linfomas, así como diferentes tipos de leucemias, sarcomas y adenocarcinomas (*fig. 7.14*). Algunos lentivirus, como los asociados a síndromes de inmunodeficiencia en gatos y en simios, son capaces de causar linfomas en estos hospedadores.

Otros virus que con frecuencia producen tumores en animales y humanos son los **papilomavirus**. Se trata de virus ADN que pertenecen a la familia *Papovaviridae* y de los cuales existen cepas específicas de caninos, bovinos y humanos. La lesión más común producida por estos virus es el papiloma de células escamosas (verruca), un tumor benigno de piel y mucosa oral que puede involucionar espontáneamente por mecanismos inmunitarios específicos dependientes de células. Sin embargo, algunos

papilomas llegan a presentar transformación maligna y dar lugar a carcinomas de células escamosas.

El virus del papiloma bovino causa fibropapilomas cutáneos, que son únicos en esta especie, debido a la proliferación masiva de fibroblastos subepiteliales. Cuando este virus infecta los miembros locomotores de lo equinos puede producir un tumor fibroblástico denominado **sarcoide equino**. Los sarcoides en equinos también pueden ser inducidos experimentalmente por inyección subcutánea del virus del papiloma bovino en animales jóvenes. Asimismo, el virus puede causar meningiomas, cuando es inoculado en el cerebro de becerros.

Los **hepadnavirus** son virus ADN hepatotrópicos que causan hepatitis aguda y crónica en patos, marmotas, chimpancés y humanos (hepatitis B). Al causar **necrosis** y **regeneración** hepatocelular, los hepadnavirus aumentan la cantidad de células con riesgo de desarrollar daño genético. En los hepatocitos mitóticamente activos, las mutaciones aumentan espontáneamente de manera considerable. Se sabe que existe una fuerte correlación positiva entre la presencia de antígenos de hepadnavirus y la incidencia del carcinoma hepatocelular en marmotas y patos. En un estudio de 15 marmotas infectadas con el virus, todos los animales presentaron hepatitis crónica, y 13 de ellos tenían un carcinoma hepatocelular.

Existen varios **herpesvirus** oncogénicos que incluyen el herpesvirus del carcinoma renal de las ranas, el herpesvirus saimiri de primates no humanos, el virus de Epstein-Barr del humano causante de linfomas, el herpesvirus humano tipo 6, asociado al sarcoma de Kaposi y el de la enfermedad de Márek de los pollos, que causa polineuritis y linfomas que afectan múltiples órganos, esta enfermedad es considerada de importancia económica en la industria avícola.

Existen varios agentes bacterianos que pueden incrementar la carcinogénesis inducida por agentes químicos. *Helicobacter hepaticus*, una bacteria que coloniza el tracto intestinal y el sistema biliar de los ratones, produce hepatitis crónica progresiva que puede transformarse en un carcinoma hepatocelular. La infección bacteriana parece inducir la expresión de la ciclina D y la consecuente aceleración del desarrollo de tumores hepáticos.

Las infecciones gástricas en hurones por la espiroqueta *Helicobacter mustelae*, están asociadas con un incremento en la incidencia de carcinoma gástrico. Esta bacteria parece incrementar la carcinogénesis cuando se combina con agentes como el N-metyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, ya

que, casi 100% de los hurones que se exponen a este agente desarrollan carcinoma gástrico cuando están infectados con *H. mustelae*. Asimismo, existen pruebas cada vez más numerosas que relacionan la infección gástrica por la bacteria *Helicobacter pylori* con la aparición de carcinomas de estómago en humanos.

El nematodo *Spirocerca lupi* causa lesiones granulomatosas y fibrosantes cuando se enquistada en la pared del esófago de los perros. En un pequeño número de casos, se han llegado a desarrollar sarcomas en dichas lesiones. En las ratas ocurre una condición similar, asociada a la presencia de larvas del cestodo *Taenia taeniaeformis* en el tejido hepático. Las secreciones de este parásito causan proliferación fibroblástica del hígado y, ocasionalmente, se desarrollan sarcomas.

Características de las neoplasias benignas y malignas

Existen dos tipos principales de crecimiento neoplásico: si los márgenes del tumor están bien definidos y el tumor crece sólo localmente, la neoplasia es denominada **benigna**. Si los márgenes del tumor están pobremente definidos y las células neoplásicas invaden y destruyen a los tejidos vecinos, se dice que la neoplasia es **maligna**. Los tumores benignos generalmente, tienen muy buen pronóstico y rara vez llegan a causar la muerte. En contraste, los tumores malignos, son una causa importante de mortalidad (*cuadro 7.3*).

Además de perder el control de su crecimiento, las células neoplásicas con frecuencia tienden a perder en mayor o menor grado dicha diferenciación. En general las neoplasias benignas están bien diferenciadas ya que conservan los atributos estructurales y funcionales del tejido de origen; por ejemplo, los tumores benignos de glándulas endocrinas, frecuentemente secretan hormonas y pueden tener efectos endocrinológicos. En el caso de las neoplasias malignas, se pueden observar grados variables de diferenciación. Cuando los constituyentes celulares recuerdan el tejido de origen se dice que se trata de una neoplasia maligna bien diferenciada. Cuando las células tumorales presentan escasos rasgos del tejido de origen, entonces se denomina como **neoplasia maligna pobremente diferenciada**. Como se mencionó anteriormente, cuando no existe diferenciación celular y no es posible identificar la célula de origen por observación morfológica, el crecimiento es denominado como **tumor maligno anaplásico**. El grado de dife-

renciación de una lesión, generalmente, se relaciona con su comportamiento biológico. De tal manera que una neoplasia poco diferenciada tiende a ser más agresiva que una bien diferenciada.

Los tumores poco diferenciados o anaplásicos se caracterizan por ciertos cambios morfológicos y funcionales. Dichos cambios morfológicos se conocen como atipias citológicas e incluyen: pleomorfismo celular y nuclear, en donde pueden encontrarse células mucho más grandes que sus vecinas junto a otras muy pequeñas y de aspecto primitivo; hiper cromatismo nuclear, debido al abundante contenido de ADN en los núcleos; núcleos desproporcionadamente grandes en relación a la cantidad de citoplasma (pérdida de la relación núcleo-citoplasma) en donde el cociente núcleo:citoplasma puede ser de 1:1, en lugar del habitual 1:4 a 1:6; presencia uno o varios nucleólos prominentes por cada núcleo; formación de células tumorales gigantes de forma distorsionada; y abundantes figuras mitóticas, generalmente anormales (atípicas) (*fig. 7.15*). Además de las alteraciones citológicas antes descritas, la orientación de las células anaplásicas esta muy alterada, es decir se ha perdido la polaridad normal.

Cuadro 7.3 Diferencias entre tumores benignos y malignos.

Característica	Tumores benignos	Tumores malignos
Velocidad de crecimiento	Lento	Rápido
Modo de crecimiento	Expansivo	Infiltrante
Cápsula	Frecuente	Infrecuente
Necrosis	Raro	Frecuente
Ulceración	Raro	Frecuente
Metástasis (*)	No	Frecuente
Grado de diferenciación	Alto	Bajo
Mitosis	Escasas	Numerosas
Efectos sistémicos	Infrecuentes (excepto endocrinos)	Frecuentes

* Criterio más confiable

Para que las células neoplásicas puedan crecer necesitan de un adecuado aporte de nutrientes, ésto lo logran gracias al desarrollo de un apropiado tejido de soporte bien vascularizado o **estroma**. Así como las células normales interactúan con su tejido de sostén e inducen la formación del estroma, las células neoplásicas pueden conservar esta habilidad. Los tumores desarrollan un estroma vascular, mediante la secreción de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento fibroblástico ligado a heparina. De tal manera que una masa tumoral está compuesta por células genéticamente anormales o **parénquima neoplásico**, y tejido normal de sostén.

Generalmente, en las lesiones bien diferenciadas, el estroma está bien desarrollado, lo cual permite a las células neoplásicas crecer sin problemas. En el caso de los tumores poco diferenciados, la inducción del estroma puede ser pobre y rebasada por la proliferación de las células neoplásicas. Ésto último puede limitar la velocidad de crecimiento del tumor y con frecuencia causa la muerte por isquemia de las células ubicadas en el centro de la masa tumoral.

Asimismo, ciertos tumores inducen un crecimiento exagerado del estroma en desproporción con el número de células tumorales, lo que se conoce como **desmoplasia** (*fig. 7.16*).

La característica más significativa de las neoplasias malignas es que el crecimiento no está confinado al tejido de origen (tumor primario). El control del crecimiento celular está tan alterado que las células crecen hacia los tejidos locales adyacentes sin respetar límites anatómicos, en un proceso denominado **invasión**. Conforme las células neoplásicas invaden, van causando daño y destrucción de los tejidos afectados (*fig. 7.17*).

Se puede decir también que la propiedad más grave de las neoplasias malignas es que las células pueden des-prenderse del tumor primario y trasladarse a otro órgano distante, que no guarda relación con el mismo, y crecer como una masa tumoral separada. A este proceso se le conoce como **metástasis** y a las masas separadas también se les llama **tumores secundarios**. Al igual que el tumor primario, las metástasis también producen destrucción del tejido local (*fig. 7.18*).

La tasa de crecimiento puede ser otro parámetro que ayuda a diferenciar entre lesiones benignas y malignas. En términos generales los tumores benignos y los malignos bien diferenciados crecen más lentamente que aquellas lesiones poco diferenciadas; sin embargo, existen muchas excepciones.

La velocidad de crecimiento depende de varios factores: 1) La proporción de células que están en fracción de crecimiento (fase de replicación) en contraste con las que están en etapa de diferenciación, no proliferativa (G₀) dentro de su ciclo celular; 2) la tasa de muerte celular en el tumor, ya que se sabe que las células neoplásicas están programadas a tener una muerte temprana, mediante un proceso denominado apoptosis; y, 3) un adecuado aporte nutricional, derivado de la inducción de un estroma apropiado por las células tumorales. Si la proliferación celular excede en forma importante a la muerte celular en el tumor, entonces este crecerá rápidamente.

Vías y mecanismos de diseminación

Las principales vías de diseminación son: invasión local, diseminación linfática, hematológica y transcelómica.

Invasión local. El patrón más común de diseminación de los tumores malignos es por crecimiento directo dentro de tejidos adyacentes. Ésto también lo pueden lograr por diseminación a lo largo de planos tisulares como los nervios periféricos (invasión perineural). Los cánceres epiteliales, que se desarrollan a partir de una etapa preinvasora denominada **carcinoma *in situ***, muestran las características citológicas de malignidad sin invadir la membrana basal. Puede considerarse que están a un paso del cáncer invasor, y realmente, con el tiempo, la mayoría atraviesan la membrana basal e invaden el estroma subepitelial.

Diseminación linfática. Las células tumorales, frecuentemente, se diseminan a través del drenaje de los vasos linfáticos, para ser conducidas a los nódulos linfáticos regionales, en los cuales pueden desarrollar tumores secundarios. El transporte a través de los vasos linfáticos es la vía más común de diseminación inicial de los carcinomas (*fig. 7.19*). El drenaje de restos celulares o de antígenos tumorales, puede inducir alteraciones reactivas en los nódulos linfáticos. Por tanto, debe señalarse que el aumento de tamaño de los nódulos linfáticos en la vecindad de un cáncer, no indica, necesariamente, diseminación de la lesión primaria.

Diseminación hematológica. Las células tumorales pueden diseminarse a través del drenaje venoso de una lesión primaria; esta vía es típica de los sarcomas. Los tumores gastrointestinales, frecuentemente, se diseminan a través de la vena porta lo que origina metástasis hepática. Las células tumorales que logran entrar a la circulación venosa sistémica pro-

ducen metástasis en pulmones, médula ósea, cerebro y glándulas adrenales (*fig. 7.20*).

Diseminación transcelómica (siembra de cavidades y superficies corporales). Los tumores primarios localizados en cavidad abdominal, torácica, pericárdica, articular o espacio subaracnoideo pueden diseminarse directamente, a través de sus respectivos espacios celómicos, por desprendimiento de células neoplásicas, que se implantan en la superficie de otros órganos, en esa misma cavidad (*fig. 7.21*).

Para que las células neoplásicas puedan diseminarse a distancia, tienen que desarrollar ciertas características. Dentro de cualquier tumor primario, sólo una proporción de células adquiere dichas características, debido al desarrollo de mutaciones genéticas adicionales que surgen como parte de las anomalías durante su crecimiento (*fig. 7.22*).

Por otra parte para que dichas células puedan atravesar las membranas basales y la matriz extracelular, para penetrar un vaso, deben expresar moléculas de adherencia (particularmente integrinas específicas, que se unen a la laminina y a la fibronectina). Asimismo, deben ser móviles y capaces de llevar a cabo el proceso de migración. La producción de enzimas que degradan a la matriz extracelular (colagenasas), parece ser también un factor importante para el desarrollo de metástasis, una de las más estudiadas es la metaloproteínasa, la cual, es capaz de degradar colágeno de tipo IV, presente en las membranas basales (*fig. 7.23*).

Se sabe que la mayoría de las células metastásicas que entran a la circulación sanguínea mueren rápidamente, sólo algunas sobreviven a la naturaleza hostil del torrente circulatorio. Uno de los factores que aumenta las posibilidades de supervivencia de dichas células, es la formación de agregados (émbolos tumorales). Entre más grande sea el agregado celular, mayor es la posibilidad de que éste quede atrapado dentro de vasos capilares y así formar nuevas colonias tumorales. Las células aisladas tienen menos oportunidad de lograrlo y de asentarse en otro órgano para generar un tumor secundario. Asimismo, algunas células metastásicas son capaces de secretar factores procoagulantes para formar una red de fibrina alrededor de ellas. Dicha red las protege de ser destruidas y favorece la colonización. También puede haber agregación plaquetaria, que favorece el crecimiento de las células neoplásicas y facilita su adherencia a las células endoteliales.

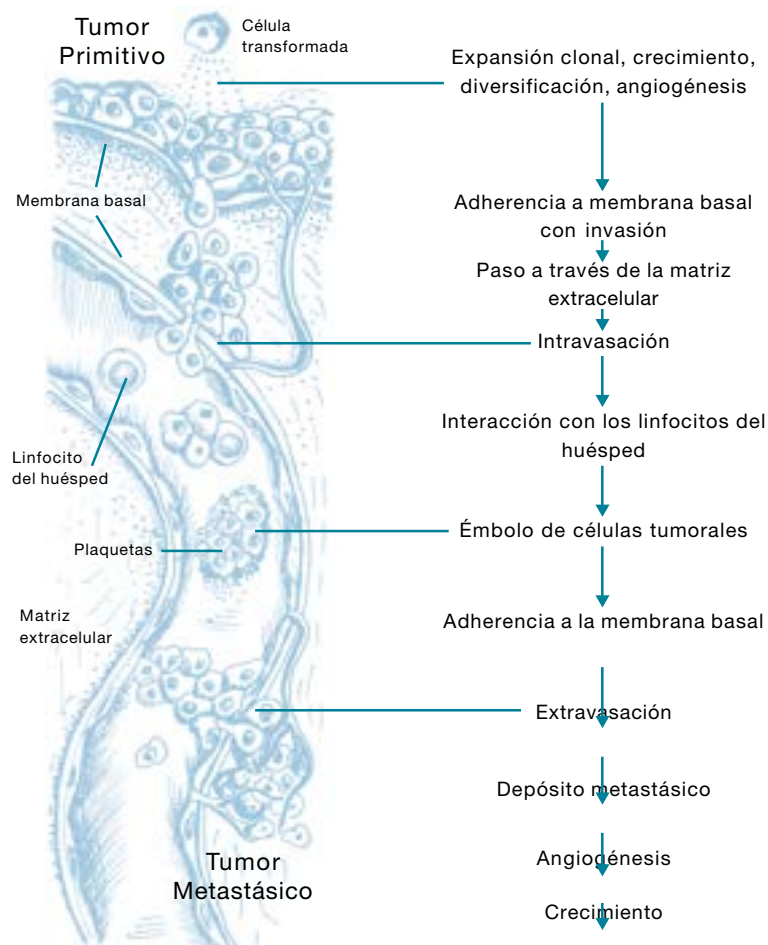


Figura 7.22 Esquema que muestra la secuencia de acontecimientos durante la diseminación hematogena de una neoplasia. Adaptado de: Cotran R.S., Kumar V., Collins T: **Robbins: Patología estructural y funcional**. 6a ed. Mc Graw Hill Interamericana, México, D.F., 1999.

Una vez en la circulación, la célula tumoral deberá establecer el sitio específico de metástasis, lo cual depende de muchos factores. Tanto la célula neoplásica como el órgano blanco, deberán expresar las moléculas de adherencia que sean complementarias. El órgano blanco deberá también poseer

un apropiado ambiente, que incluye la ausencia de inhibidores de proteasas y la presencia de factores de crecimiento apropiados. Resulta interesante que las células metastásicas de algunos tumores malignos de próstata y glándula mamaria (carcinomas), tienen especial afinidad por establecerse en tejido óseo, ésto parece deberse a la expresión de receptores específicos de superficie para dicho tejido. Asimismo, es común que las neoplasias de la médula ósea y de tejido linfoide (leucemias y linfomas) invadan al bazo con más frecuencia que otros tumores. Aún se conoce poco a cerca de los requerimientos específicos para cada tipo de tumor y los posibles órganos blanco. Sin embargo, dichos aspectos constituyen un área de investigación importante, ya que su conocimiento podría asentar las bases para una terapia específica.

Efectos del tumor sobre el hospedador

Obviamente, los cánceres son mucho más amenazantes sobre el hospedador que los tumores benignos. No obstante, ambos tipos de neoplasia pueden causar problemas por: 1) la localización y la compresión de estructuras vecinas (*fig. 7.24*); 2) la actividad funcional, como la síntesis de hormonas; 3) la hemorragia e infecciones cuando se ulceran a través de superficies naturales, y 4) iniciación de síntomas agudos por rotura o infarto (*fig. 7.25*). Cualquier metástasis tiene el potencial de producir estas mismas consecuencias. Los cánceres pueden también causar efectos a distancia o sistémicos conocidos como **síndromes paraneoplásicos**.

Efectos locales

Un ejemplo de enfermedad debido a una localización crítica, es el adenoma hipofisario. Aunque es benigno y puede no producir hormonas, el crecimiento del tumor puede destruir el resto de la hipófisis y causar así una endocrinopatía grave por deficiencia. Análogamente, cánceres que crecen o metastatizan en el interior de una glándula endocrina, pueden causar insuficiencia endocrina destruyendo la glándula. Las neoplasias intestinales benignas o malignas, pueden causar obstrucción al crecer. El crecimiento erosivo de los cánceres o la presión de expansión de un tumor benigno, sobre cualquier superficie natural como la piel o la mucosa, puede causar ulceraciones, infecciones secundarias y hemorragia. De hecho, la melena (sangre en las heces) y la hematuria (sangre en la orina), son características de las neoplasias del tubo digestivo y de las vías urinarias, respectivamente. Un órgano móvil

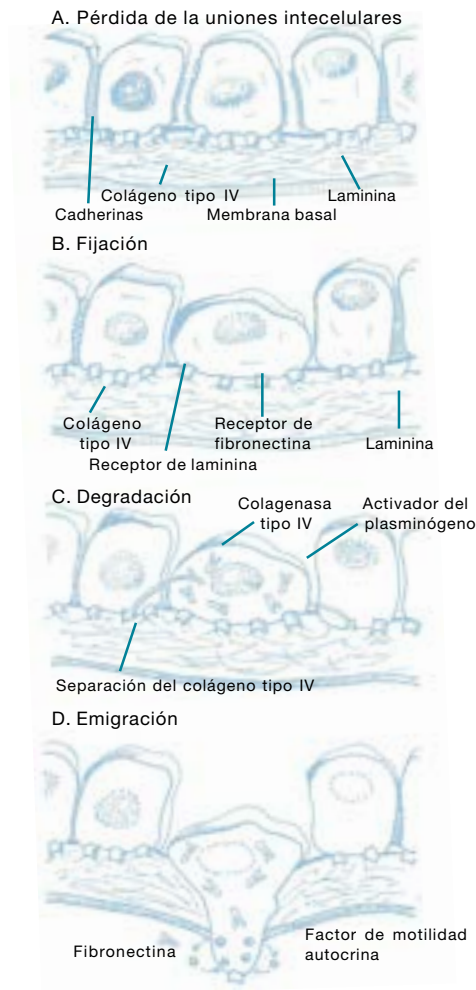


Figura 7.23 Esquema que muestra los pasos sucesivos durante la invasión de membranas basales y matriz extracelular por células neoplásicas. Las células se separan por disminución de su adherencia (A), después se unen a la membrana basal por medio de receptores para laminina (B) y liberan enzimas proteolíticas como la colagenasa tipo IV (C). Finalmente la membrana basal es degradada y las células neoplásicas emigran (D). Adaptado de: Cotran R.S., Kumar V., Collins T: **Robbins: Patología estructural y funcional**. 6a ed. Mc Graw Hill Interamericana, México, D.F., 1999.

portador de un tumor grande puede, de forma desconocida, sufrir torsión, interrumpiendo así el drenaje venoso y a veces también el riego arterial. Lo anterior suele ocurrir con los lipomas pedunculados que crecen en el mesenterio de los caballos. Estos tumores además, pueden sufrir torsión de su pedúnculo e infarto total, por compresión de los vasos sanguíneos que irrigan y drenan al tumor.

Síndromes paraneoplásicos

Se conocen como síndromes paraneoplásicos, a las manifestaciones clínicas colaterales a la presencia de un tumor, que es capaz de elaborar hormonas o diversas sustancias. En muchas ocasiones, dichas manifestaciones no se pueden explicar fácilmente por el efecto local del tumor, por el de las metástasis, ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor. A pesar de que son relativamente infrecuentes, es importante reconocer los síndromes paraneoplásicos ya que pueden ser las primeras manifestaciones de una neoplasia oculta, o bien, pueden dar lugar a importantes problemas clínicos que incluso lleguen a ser mortales. Entre los principales síndromes paraneoplásicos se incluyen: **caquexia** (emaciación), **fiebre**, **anemia**, **diarrea**, **coagulopatías** (diátesis trombóticas y diátesis hemorrágicas), **hipercalcemia**, **osteopatía hipertrófica pulmonar**, **síndrome de Cushing**, e **hipoglucemia**, entre otros. En el *cuadro 7.4* se presentan ejemplos de los principales síndromes paraneoplásicos en medicina veterinaria.

Caquexia

Los animales con cáncer sufren frecuentemente pérdida progresiva de la grasa y del peso magro acompañados de debilidad profunda, anorexia y anemia. Este síndrome de emaciación se conoce como **caquexia**. La caquexia se debe en parte a la anorexia causada por depresión en los centros del apetito del cerebro. Sin embargo, la anorexia no es la única explicación, ya que muchos animales portadores de neoplasias que ingieren cantidades adecuadas de alimento, manifiestan emaciación. En estos casos, la pérdida de peso se debe, principalmente, a otros efectos de citocinas liberadas por macrófagos, activados en respuesta al tumor. Una de estas citocinas es el **factor de necrosis tumoral- α** (*TNF- α*), también conocido como **caquectina**. El *TNF- α* causa un decremento en la síntesis de enzimas lipogénicas como la lipoproteína lipasa en los adipocitos y, con ello, la deposición de grasa, al suprimir la expresión de un gen. Otras citocinas, como la interleucina-1 (IL-1) y el

Cuadro 7.4 Ejemplos de síndromes paraneoplásicos.

Tipo de tumor	Síndrome clínico
Linfoma B	Hiperviscosidad sanguínea y coagulopatías
Mieloma múltiple	Nefrotoxicidad, síndrome nefrótico
Linfomas	Hipercalcemia
Carcinomas de glándulas apócrinas de sacos anales (perro)	Hipercalcemia
Tumor de células de Sertoli y tumor de células intersticiales de testículo	Feminización
Neoplasias de pulmón, esófago y vejiga urinaria	Osteopatía hipertrófica pulmonar
Mastocitomas	Coagulopatías, úlceras duodenales
Tumores pancreáticos de células insulares (β)	Hipoglucemia
Tumores pancreáticos de células insulares (G)	Síndrome de Zollinger-Ellison
Adenoma hipofisiario	Enfermedad de Cushing
Adenoma adrenal	Síndrome de Cushing
Hemangiosarcoma	Coagulación intravascular diseminada, anemia y trombocitopenia.

interferón- γ (IFN- γ), actúan de manera sinérgica con el TNF- α . Además de estas citocinas, se han descubierto otros factores solubles que incrementan el catabolismo del músculo y del tejido adiposo, actuando directamente sobre la grasa y las proteínas musculares.

Anemia

La anemia es una complicación común en las enfermedades neoplásicas metastásicas. Es una de las principales causas del malestar generalizado de los pacientes terminales. Causas importantes de anemia en animales con cáncer incluyen: deficiencia de hierro asociada a reacción inflamatoria concomitante; quimioterapia anticáncer inductora de anemia no regenerativa; anemia autoinmune asociada a tumores linfocíticos; supresión de la síntesis de eritropoyetina en el riñón; activación del sistema mononuclear-fagocítico, con eliminación excesiva de eritrocitos de la circulación; hemorragia debida a erosión de tejidos normales, por invasión del tumor o por ruptura del mismo; disminución de la eritropoyesis por invasión, destrucción o sustitución neoplásica de la medula ósea; y fragmentación de eritrocitos, a medida que pasan a través de vasos sanguíneos anormales de tumores altamente vascularizados (anemia hemolítica microangiopática).

Contrariamente, las células tumorales pueden generar policitemia cuando son capaces de secretar eritropoyetina. Esta alteración sólo ha sido descrita en neoplasias renales de humanos.

Fiebre

Algunas células neoplásicas pueden liberar sustancias pirógenas, y la fiebre inducida por el tumor puede complicar los estadios avanzados de la enfermedad. La fiebre es común en animales con enfermedad metastásica avanzada, pero en la mayoría de los casos, parece ser el resultado de enfermedades inflamatorias o bacterianas complicantes, más que el efecto de factores humorales de origen tumoral. Las sustancias causantes de fiebre en enfermedades neoplásicas son el TNF- α , IL-1, IFN- γ , y otras citocinas.

Diarrea

La diarrea en el cáncer terminal, generalmente se asocia a infecciones intestinales por agentes bacterianos o protozoarios, particularmente aquellas que complican la terapia antineoplásica, que por lo general es inmunosupresora. En algunos tumores raros del intestino, la diarrea puede ser causada por

secreciones de las células cancerosas. Más raro aun, es un síndrome de diarrea que acompaña a algunos tumores neurogénicos o neuroendocrinos. Dichos tumores pueden secretar el denominado **péptido intestinal vasoactivo** que produce diarrea y conduce a una pérdida importante de líquidos y electrolitos que ponen en peligro la vida del paciente.

Coagulopatías

La trombosis local es un hallazgo común en neoplasias sólidas. En estos casos, los niveles de trombina se encuentran elevados, debido a una combinación de efectos como la agregación y adherencia plaquetaria, que son inducidas por las células neoplásicas, endotelización incompleta (con exposición de colágeno subendotelial) de los capilares tumorales, y liberación de sustancias procoagulantes por las células del tumor. Se sabe que algunas neoplasias son capaces de sintetizar sustancias como el **factor tisular** (tromboplastina o factor III), las cuales generan trombina y por consecuencia fibrina. Ocasionalmente, algunos tumores como los hemangiosarcomas llegan a producir grandes cantidades de dichas sustancias y con ello, generan coagulación intravascular diseminada, caracterizada por la formación de microtrombos de fibrina y plaquetas que obstruyen los capilares pulmonares y renales.

Por otro lado, es relativamente común que ocurran anomalías de la función plaquetaria en individuos con cáncer terminal. La supervivencia de las plaquetas está reducida casi en 40% de los perros portadores de tumores no diseminados, y en 80% de los perros con tumores metastásicos. Asimismo, la producción de plaquetas puede estar disminuida en leucemias y enfermedades linfoproliferativas de origen viral, como resultado de la invasión de la médula ósea, o bien, supresión de la hematopoyesis.

Hipercalcemia

La hipercalcemia es una complicación en muchos cánceres y puede ser mortal en algunos. Ésta se puede originar principalmente, por dos mecanismos: secreción tumoral de péptidos que imitan a la hormona paratiroidea (seudohiperparatiroidismo), o reabsorción de hueso y liberación de calcio por neoplasias osteolíticas primarias de hueso o metastásicas.

Los tumores productores de factores humorales que estimulan a los osteoclastos o respuestas similares a las producidas por la hormona paratiroidea, generalmente producen complicaciones en las fases termina-

les. Por otro lado, aunque las metástasis osteolíticas estimulan la reabsorción ósea y liberación de calcio excediendo la capacidad homeostática, este mecanismo rara vez constituye una complicación seria.

El **seudohiperparatiroidismo** ha sido descrito en perros y gatos, asociado a carcinomas de glándula mamaria, fibrosarcomas, linfomas y varios adenocarcinomas. En caballos, los carcinomas gástricos pueden inducir este síndrome. El adenocarcinoma de glándulas apócrinas de los sacos anales, es uno de los tumores más comúnmente relacionados con pseudohiperparatiroidismo en perras de edad avanzada. Esta neoplasia se desarrolla para dar lugar a masas tisulares localizadas en el área perirectal y ventrolateral al ano.

Otros

La **osteopatía hipertrófica pulmonar** consiste en un trastorno proliferativo del periostio en los huesos de los miembros locomotores, generalmente asociado a neoplasias de pulmón y de la vejiga urinaria en perros; sin embargo, otras lesiones como los nódulos esofágicos (inflamatorios o neoplásicos) producidos por *Spirocerca lupi* también pueden generarla. El mecanismo de desarrollo se desconoce, pero las lesiones óseas desaparecen con la extirpación quirúrgica de las masas tumorales.

El **síndrome de Cushing** se debe a la producción excesiva de hormona adrenocorticotropa (ACTH), de péptidos de tipo ACTH, o de cortisol. Se ha descrito principalmente en perros y caballos con adenomas hipofisarios productores de ACTH. También, puede asociarse a adenomas de la corteza adrenal productores de cortisol. Estos últimos son infrecuentes y representan de 10 a 15% de los casos en perros. En el humano, este síndrome está relacionado con carcinomas de pulmón o de páncreas que producen ACTH o sustancias similares, y es la endocrinopatía más común asociada a neoplasias. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto gluconeogénico, lipolítico, proteolítico y antiinflamatorio de las hormonas glucocorticoides. Estas manifestaciones consisten en polifagia, atrofia y debilidad muscular, abdomen pendulante, hepatomegalia por deposición incrementada de grasa o glucógeno, y alopecia bilateral simétrica por atrofia de unidades pilosebáceas.

El cáncer es una causa importante de **hipoglucemia** en perros adultos. Las manifestaciones clínicas están relacionadas básicamente, con la de

Graduación y estadificación de tumores

La comparación de los resultados finales de las diversas formas de tratamiento del cáncer, requiere que las neoplasias estudiadas sean en cierta forma comparables. Con este fin, se han desarrollado sistemas para expresar, por lo menos de forma semicuantitativa, el nivel o grado de diferenciación, y el grado de extensión del cáncer (estadio) en el paciente, como parámetros de la gravedad clínica de la enfermedad.

La graduación del cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y el número de mitosis en el interior del tumor, y se clasifican en los grados I a IV, a medida que aumenta la anaplasia. Debe señalarse que, aunque la graduación histológica es útil, la correlación entre el aspecto histológico y el comportamiento biológico dista mucho de ser perfecta.

La estadificación del cáncer se basa en el tamaño de la lesión primaria, el grado de extensión a los nódulos linfáticos regionales, y la presencia o ausencia de metástasis hematógenas. En la actualidad, uno de los sistemas principales de estadificación es el desarrollado por la *Unión Internationale contre Cancer* (UICC). Ésta emplea un sistema denominado **sistema TNM**, **T para el tumor primario**, **N para la afección de nódulos linfáticos** y **M para la metástasis**. Este sistema varía según cada tipo de tumor, pero existen varios principios generales. A medida que crece el tamaño del tumor primario, este se caracteriza desde T1 a T4. Se añade T0 para indicar una lesión *in situ*; N0 indicaría ausencia de afección linfática, mientras que N1 a N3 indican un número y afección creciente de nódulos afectados. M0 significa ausencia de metástasis a distancia, M1 y a veces, M2 indican presencia de metástasis hematógenas y una evaluación acerca de su número.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de neoplasias se basa en el examen clínico, imagenología, laboratorio clínico y otras pruebas de laboratorio, que deben incluir el examen histológico del tejido sospechoso. Es necesario que el patólogo trabaje en equipo con el clínico y que su diagnóstico sólo sea emitido después de una consulta detallada acerca de los hallazgos clínicos y por imagen. La precisión en el diagnóstico es particularmente importante ya que el régimen de terapia dependerá del mismo.

La valoración citológica o histológica de una lesión sólo puede ser tan buena como la muestra que se ha remitido, la cual debe ser adecuada, repre-

sentativa y bien conservada. Se dispone de varias formas de tomar muestras; 1) extirpación quirúrgica; 2) aspirado con aguja fina; y 3) frotis citológicos.

El examen histológico del tumor (**biopsia**) se lleva a cabo a partir de la muestra de tejido neoplásico obtenida por incisión de un pequeño fragmento representativo (**biopsia incisional**); por excisión de la totalidad de la masa (**biopsia excisional**) o durante la exploración por endoscopia. Es obvia la necesidad de una conservación adecuada de la muestra e implica que debe ser inmersa inmediatamente en un fijador habitual (por ejemplo, solución de **formalina** amortiguada al 10%), o en vez de ello, preservación de una parte en un fijador esencial (por ejemplo, glutaraldehído) para microscopía electrónica.

El **aspirado** de los tumores **con aguja fina** es otra modalidad de abordaje muy utilizada. El procedimiento implica aspirar células y el líquido que les acompaña con una aguja de fino calibre, y después examinar citológicamente el extendido que se hace en una laminilla, a partir de la muestra obtenida. Este método se utiliza más frecuentemente para evaluar lesiones fácilmente palpables en zonas como piel, glándula mamaria, tiroides y nódulos linfáticos. En manos expertas es una técnica confiable, rápida y útil.

Las **citologías** son otro método de detección de enfermedades neoplásicas. Este método se utiliza mucho para detectar lesiones localizadas en mucosas y que descaman hacia la luz como las vías genitourinarias y respiratorias, así como, para la identificación de células tumorales en los líquidos abdominales, pleural, articular y cefalorraquídeo. A diferencia de la labor del histólogo, el juicio se debe basar en la citología de las células aisladas o de un cúmulo de unas pocas células, sin el apoyo de la estructuración arquitectónica, aunado a la pérdida de orientación de las células respecto a las vecinas y quizá lo más importante sin los datos de invasión.

Aunque la histología y la citología exfoliativa siguen siendo los métodos más utilizados para el diagnóstico de neoplasias, el patólogo dispone cada vez de más métodos nuevos. Algunos como la inmunohistoquímica, se utilizan mucho; otros, incluyendo los métodos moleculares, están encontrando rápidamente su camino hacia la práctica sistemática.

La inmunohistoquímica, en particular las técnicas de inmunoperoxidasa, son un grupo de procedimientos inmunoenzimáticos capaces de

demostrar la presencia de antígenos en células y tejidos. Dichas técnicas están basadas en la habilidad de anticuerpos específicos para localizar y unirse a sus antígenos correspondientes. La unión antígeno-anticuerpo permite la deposición de una sustancia cromógena y por consiguiente la visualización de la reacción positiva. De esta manera, se pueden identificar diversos componentes celulares o marcadores superficiales. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra filamentos intermedios, han demostrado su utilidad en la clasificación de tumores poco diferenciados. Con esta técnica también es posible poner de manifiesto productos de secreción de las células tumorales como hormonas, melanina, caseína y otros marcadores citoplásmicos como el factor VIII (factor de von Willebrand) para la identificación de células endoteliales en tumores vasculares. En el *cuadro 7.5* se enumeran los cinco tipos principales de filamentos intermedios y los tipos de tumores en los que se encuentran.

Existen otras técnicas como la citometría de flujo que permite medir, rápidamente y de forma cuantitativa, varias características de las células, como los antígenos de membrana y el contenido de ADN. Las células cancerosas, por lo general, poseen un contenido anormal (excesivo) de ADN. Asimismo, hay métodos histoquímicos o inmunohistoquímicos para la detección de componentes celulares involucrados en el ciclo celular (marcadores de proliferación), o bien, marcadores de muerte celular como la proteína p53, que pueden ser utilizados como criterio de malignidad.

Cuadro 7.5 Principales filamentos intermedios y su distribución.

Filamento	Tipo de tumor
Desmina	Tumores de músculo liso y estriado
Queratinas	Carcinomas Mesoteliomas
Proteína ácida gliofibrilar	Gliomas (SNC)
Vimentina	Tumores mesenquimales y algunos carcinomas
Neurofilamentos	Tumores neuronales

Algunas neoplasias, particularmente las de origen glandular, secretan péptidos o glucoproteínas que son detectables en el suero de aquellos animales portadores del tumor. La detección de estos productos en muestras de suero, provee otra herramienta menos invasiva para el diagnóstico de neoplasias. Un ejemplo es la α -fetoproteína que únicamente es secretada por células embrionarias o por células de tumores malignos como el carcinoma hepatocelular. Esta proteína no está presente en el suero de animales adultos sin enfermedad neoplásica. De igual forma, el diagnóstico de carcinoma prostático en el hombre es facilitado con la detección del antígeno prostático específico (PSA) en suero. Se sabe que algunos tumores pueden secretar grandes cantidades de citocinas cuya detección ayuda a confirmar su diagnóstico, tal es el caso de algunos carcinomas de células renales secretores de interleucina-6.

El diagnóstico de laboratorio del cáncer no es difícil en la mayoría de los casos. Los dos extremos del arco benigno-maligno no plantean problemas; sin embargo, en el centro existe una “tierra de nadie” donde los patólogos y clínicos prudentes deben actuar con cautela.

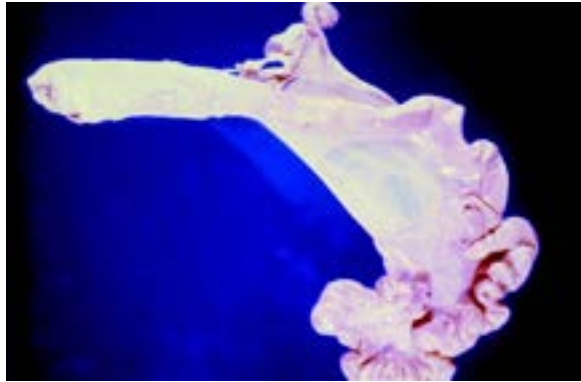


Figura 7.1 Útero de cerda con aplasia segmentaria en uno de sus cuernos.

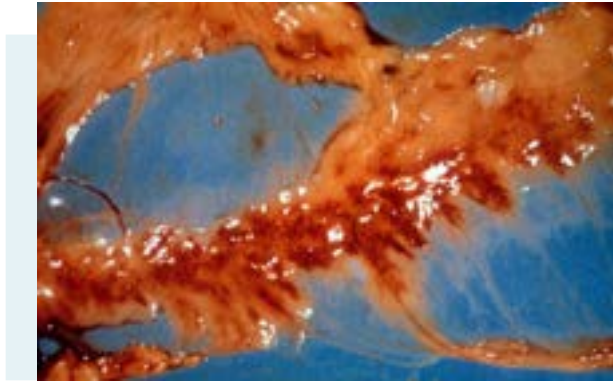


Figura 7.2 Páncreas hipoplásico de un perro Pastor Alemán de 6 meses de edad. Cortesía del Atlantic Veterinary College, UPEI.



Figura 7.3 Hipertrofia del ventrículo izquierdo en el corazón de un perro con cardiopatía congénita. Cortesía del Dr. Gerardo Arísti.



Figura 7.4 Hiperplasia nodular en el hígado de un perro.



Figura 7.5 Glándula tiroidea de un cordero con hiperplasia difusa bilateral (bocio).

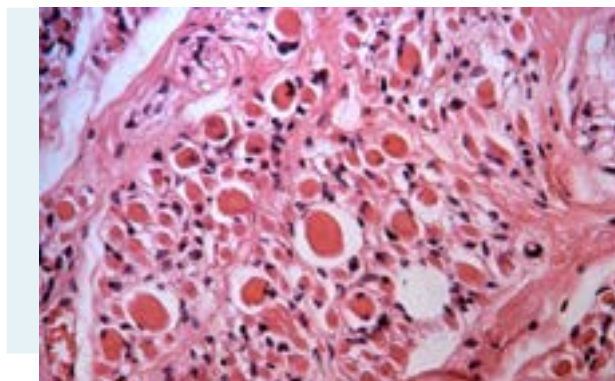


Figura 7.6 Músculo con atrofia neurogénica. Nótese la diferencia de tamaño entre las miofibras y la proliferación de tejido conectivo entre ellas.



Figura 7.7 Riñón de perro con hidronefrosis, pielonefritis y atrofia por presión del parénquima renal. Cortesía del Dr. Gerardo Aristi.

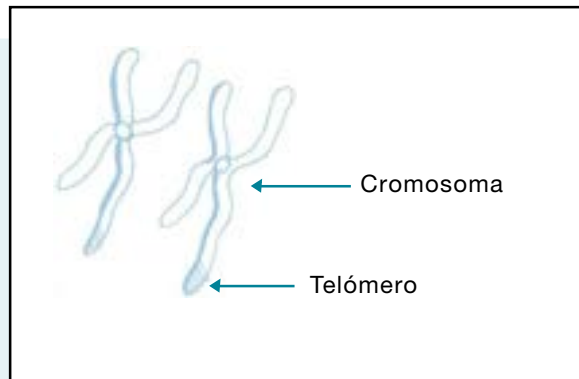


Figura 7.10 Telómeros.

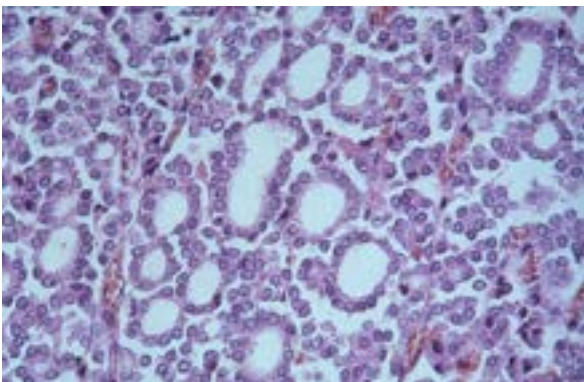


Figura 7.11 Carcinoma bien diferenciado de glándula tiroidea de perro. Nótese la uniformidad en el tamaño de las células y la tendencia a formar estructuras que semejan foliculos tiroideos normales.

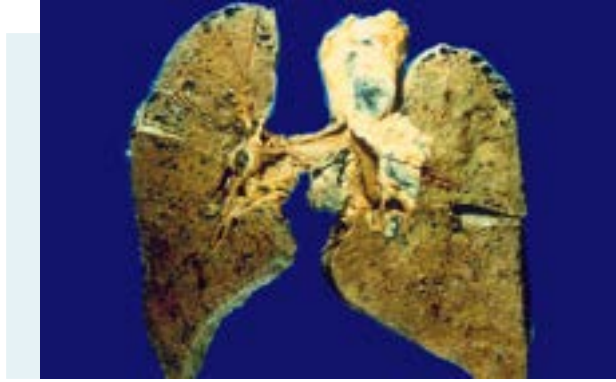


Figura 7.12 Pulmones de humano con carcinoma broncogénico e historia de tabaquismo crónico. Cortesía de la Dra. Patricia Barrón, Patología, HGM.



Figura 7.13 Niña con Xeroderma pigmentosum que muestra cáncer de piel en un párpado y el labio inferior. Cortesía de la Dra. Patricia Barrón, Patología, HGM.



Figura 7.14 Corte longitudinal de la cabeza de un ovino con adenocarcinoma nasal asociado a una infección por retrovirus (Tumor etmoidal endémico). Cortesía del Atlantic Veterinary College, UPEI.

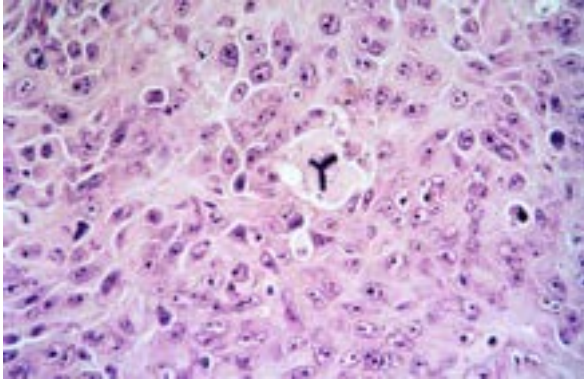


Figura 7.15 Mitosis tripolar (atípica). Fibrohistiocitoma maligno de bazo.

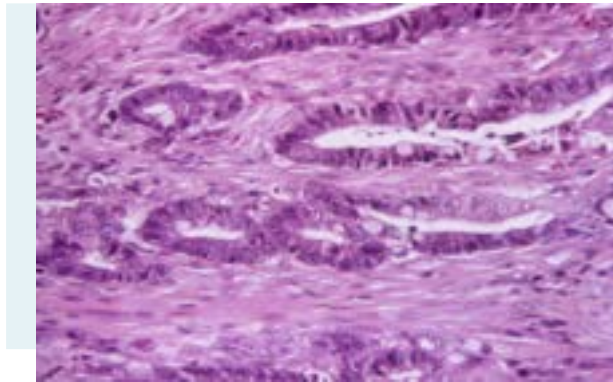


Figura 7.16 Carcinoma de colon que muestra abundante estroma fibroso (desmoplasia) entre las glándulas neoplásicas.

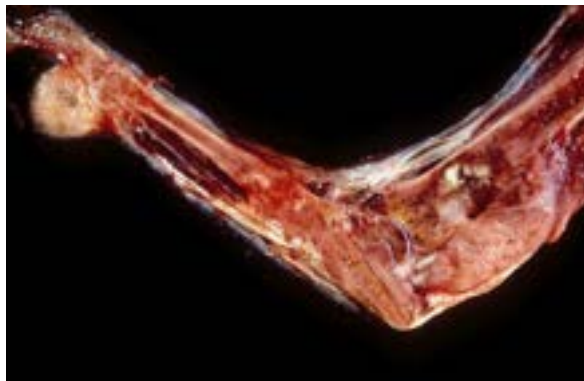


Figura 7.17 Osteosarcoma en la tibia distal de un perro. Nótese la invasión del tumor hacia tejidos blandos adyacentes.

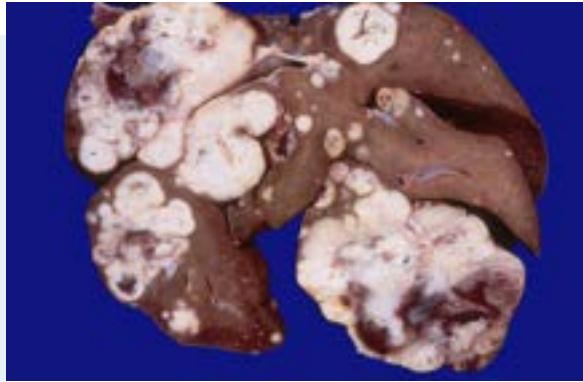


Figura 7.18 Hígado de perra con metástasis de un adenocarcinoma de glándula mamaria.

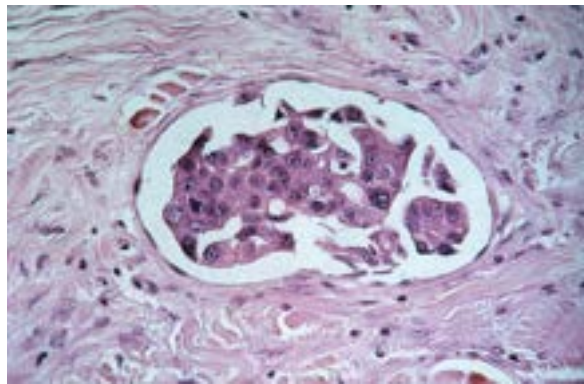


Figura 7.19 Vaso linfático que contiene células neoplásicas en su luz (permeación linfática) en un adenocarcinoma de glándula mamaria.

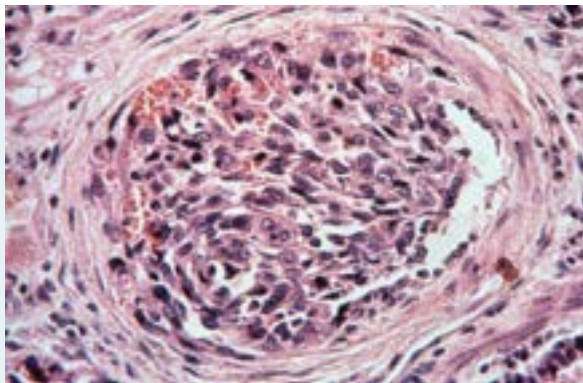


Figura 7.20 Metástasis pulmonares de carcinoma oral de células escamosas. Arteria pulmonar con un agregado de células tumorales que casi obliteran su luz (émbolo tumoral).



Figura 7.21 Múltiples implantes tumorales (metástasis trascelómicas) en la superficie de las vísceras abdominales de un perro con carcinoma de células renales.

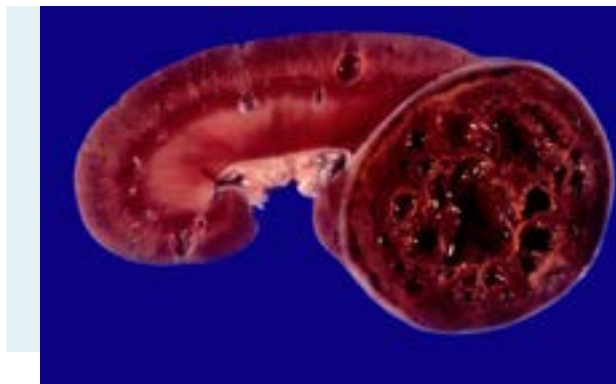


Figura 7.24 Adenocarcinoma quístico de células renales. El tumor, bien encapsulado, comprime y sustituye al parénquima adyacente.

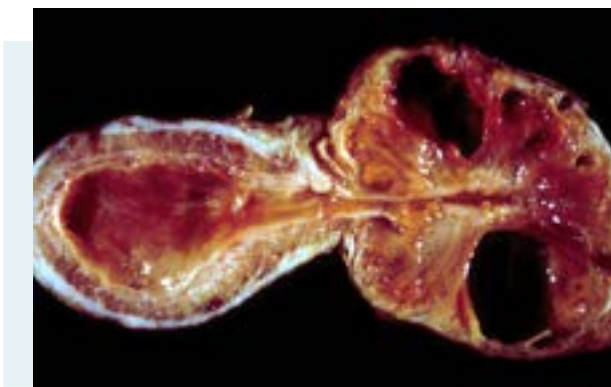


Figura 7.25 Adenocarcinoma de próstata con invasión local a la vejiga urinaria. Se observan dos cavidades quísticas, debido a la necrosis isquémica (infartos) del tumor prostático y engrosamiento de la pared vesical, por infiltración local de células neoplásicas.

Lecturas recomendadas

- Cavanee, W.K. and White, R.L.: The genetic basis of cancer. **Scientific American**, March: 72-79, 1995.
- Cheville, N.F.: **Introduction to Veterinary Pathology**. 2nd ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1999.
- Cotran, R.S., Kumar, V. y Collins, T.: Robbins.: **Patología Estructural y Funcional**. 6^a ed. McGraw Hill Interamericana, México, D.F., 1999.
- Greider, C.W. and Blackburn, E.H.: Telomeres, telomerase and cancer. **Scientific American**, February, 92-96, 1996.
- Hartwell, L.H. and Kastan, M.B.: Cell cycle control and cancer. **Science**, 266: 1821-1828, 1994.
- Majno, G. and Joris, I.: **Cells, Tissues and Disease: Principles of General Pathology**. Blackwell Science, Cambridge, Massachusetts, 1996.
- Morrison, W.B.: **Cancer in Dogs and Cats: Medical and Surgical Management**. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1998.
- Slauson, D.O. and Cooper, B.J.: **Mechanism of Disease: A Textbook of Comparative General Pathology**. 3rd ed. Mosby, St. Louis, Missouri, 2002.
- Weinburg, R.A.: How cancer arises. **Scientific American**, 275: 62-70, 1996.

Interacción hospedador-agente-ambiente

Rafael F. Colín Flores

Introducción

El ambiente

- *Nutrición*
- *Tensión (estrés)*
- *Temperatura ambiente*
- *Instalaciones*
- *Contaminación ambiental*
- *Radiaciones*
- *Calostro*

El hospedador u hospedero

- *Factores genéticos de predisposición a enfermedades*
 - Predisposición de especie*
 - Predisposición de raza y familia*
 - Predisposición de sexo*
 - Predisposición de edad*
 - Predisposición de color*
 - Enfermedades idiopáticas*
- *Mecanismos de resistencia a la entrada de microorganismos*
 - Piel*
 - Aparato respiratorio*
 - Aparato reproductor*
 - Aparato urinario*
 - Aparato digestivo*
 - Resistencia inmunológica*

El parásito (agente causal)

-
- *Formas de resistencia a la destrucción intracelular*
 - *Formas de resistencia a la respuesta inmunitaria*
 - Tolerancia
 - Inmunosupresión
 - Ausencia de un blanco apropiado para la respuesta inmunitaria
 - Presencia de microbios en sitios corporales inaccesibles a la respuesta inmunitaria
 - Inducción de anticuerpos inefectivos
 - Absorción de anticuerpos por antígenos microbianos solubles
 - Evasión del complemento
 - Inhibición local de los mecanismos inmunitarios
 - Variación antigénica
 - Bloqueo de la inducción de la respuesta inmunitaria
 - Cambios microambientales y de nutrientes en sitios específicos
 - Idiosincrasia tisular y específica de especie
 - Mecanismos de daño al hospedador
 - Daño directo del agente
 - Daño indirecto del agente

Lecturas recomendadas

Introducción

LA LUCHA POR LA SUPERVIVENCIA entre las diferentes especies biológicas, significa una competencia constante, en la cual, sobreviven sólo las especies mejor adaptadas a las circunstancias. El estrecho contacto entre los diferentes organismos crea diversos tipos de relación, tales como el comensalismo, en el que un individuo se beneficia sin que el otro resulte afectado, o la simbiosis, en la que ambos participantes reciben beneficios de la asociación. Existe además el parasitismo, cuando un organismo vive a expensas de otro, en lo que, desde el punto de vista biológico, es una relación natural. Una vez establecida dicha relación, el destino del hospedador y el agente causal puede cambiar de acuerdo a las condiciones del 'campo de batalla' que pueden afectar la capacidad del hospedador y del agente en sus estrategias defensivas y ofensivas. Este proceso dinámico es una interrelación siempre cambiante que en cualquier momento puede desviarse en una dirección, causando enfermedad, o en otra, induciendo mejoría o la completa desaparición de cualquier anormalidad. En perspectiva, intentaremos describir aquí las interacciones y reglas que afectan al hospedador, el agente y al ambiente, en este 'juego' llamado enfermedad.

e l a m b i e n t e

SOBRE EL ORGANISMO ACTÚAN diversos factores ambientales, tanto útiles como nocivos, que pueden, según su intensidad, provocar enfermedad. Sin embargo, la relación del organismo con los distintos agentes externos es semejante, por lo que en casos raros se puede identificar la causa basándose en las alteraciones patológicas.

Nutrición

Una adecuada nutrición provee: (1) energía, en forma de carbohidratos, grasas y proteínas; (2) aminoácidos esenciales y no esenciales, ácidos grasos que se utilizan para construir bloques de nutrientes para la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales; (3) vitaminas y minerales, cuya función es de coenzimas y hormonas en las vías metabólicas, como por ejemplo de calcio o fosfatos.

Existen dos tipos de malnutrición: la **primaria**, donde uno o ninguno de los componentes están disponibles en la dieta. La malnutrición **secundaria**, donde los nutrientes son adecuados pero la malnutrición, ocurre como resultado de mala absorción, una utilización y almacenamiento de nutrientes no adecuado, pérdida excesiva de nutrientes, o incremento de la necesidad de nutrientes.

La ingestión de alimentos en cantidades insuficientes puede dañar la salud, lo que ocasiona casi siempre enfermedades carenciales, las que; sin embargo, también pueden presentarse con una alimentación óptima (*cuadro 8.1*). Estos estados provocan un desequilibrio energético del metabolismo normal, que obliga al organismo a consumir sus propias reservas de energía, utilizando, en primer lugar, el glucógeno almacenado en el hígado y los músculos, para después recurrir a los depósitos de grasa y, por último, a la proteólisis (gluconeogénesis). En la gluconeogénesis, las proteínas y los aminoácidos se transforman en glucosa, así como el glucógeno en el hígado. Esto provoca una deficiencia de proteínas en la sangre y, en consecuencia, una hipogammaglobulinemia, la cual se traduce en una baja en la resistencia orgánica, debido a la disminución de la formación de anticuerpos, que favorece las infecciones.

Cuadro 8.1 Vitaminas, funciones básicas y síndromes en deficiencias.

Nutriente	Función	Síndrome
<i>Vitaminas liposolubles</i>		
Vitamina A	Proteína visual, regulación hormona del crecimiento	Ceguera, xeroftalmia, metaplasia epitelial, deficiencia inmune.
Vitamina D	Facilita absorción Ca y PO ₄ en intestino, y mantenimiento niveles en plasma.	Raquitismo jóvenes. Osteomalacia adultos. Hipocalcemia vacas.
Vitamina E	Antioxidante mantenimiento del sistema nervioso.	Enfermedad músculo blanco Encéfalomalacia aves.
Vitamina K	Cofactor de carboxilación hepática de protrombina y factores VII, IX y X.	Diátesis hemorrágica.
<i>Vitaminas hidrosolubles</i>		
Tiamina (B ₁)	Coenzima esencial SNC.	Polioencefalomalacia de los bovinos.
Riboflavina (B ₂)	Cofactor enzimático.	Glositis, dermatitis.
Piridoxina (B ₆)	Coenzima en múltiples reacciones.	Neuropatías.
Cianocobalamina (B ₁₂)	Utilización de folato en síntesis de ácidos nucleicos.	Anemias.
Vitamina C	Cofactor hidroxilación y amidación.	Escorbuto roedores y cobayos.

Por otro lado, animales neonatos con hipoglucemia (por ejemplo, los lechones) sufren con mayor frecuencia aplastamientos por la madre, al no tener energía ni reflejos suficientes para quitarse del sitio de presión y de peligro. Otro problema que se presenta por malnutrición es el síndrome de inanición-exposición, que ocurre en corderos.

Los minerales son también requeridos en la dieta de los animales domésticos para mantener numerosas funciones orgánicas. La deficiencia de estos elementos induce el desarrollo de diversas enfermedades, algunas de las cuales se presentan en el *cuadro 8-2*.

Tensión (estrés)

Los estados de tensión, o estrés, originan cambios en el hospedador, que afectan la distribución de líquidos y células sanguíneas, en fenómenos como intercambio gaseoso, sensibilidad a fármacos o resistencia a agentes infecciosos. Los estados de tensión pueden ser originados por factores climáticos (calor, frío, radiaciones solares), nutricionales (falta de agua o alimento), sociales (edades, jerarquías, alojamientos, etcétera).

En estas situaciones, las hormonas cumplen una función importante en mantener la homeostasia y regular cualquiera de las funciones del

Cuadro 8.2 Minerales, funciones básicas y síndromes en deficiencias.

Nutriente	Función	Síndromes
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina y otras metaloenzimas.	Anemia hipocrómica microcítica.
Zinc	Componente de oxidasas.	Dermatitis responsivas, retraso crecimiento, infertilidad.
Yodo	Componente hormona tiroidea.	Bocio ovinos, hipotiroidismo perros.
Selenio	Componente glutatión peroxidasa.	Enfermedad del músculo blanco (cardiopatías-miopatías).
Cobre	Componente citocromo-oxidasa, dopamina, B hidroxilasa, tirosinasa, lisiloxidasa, etc.	Debilidad muscular. Ataxia enzótica en pequeños rumiantes. Hipopigmentación. Colágeno anormal.
Flúor	No conocido.	Fluorosis, caries, desgaste irregular dental.

organismo, donde los corticosteroides tienen un gran efecto en las enfermedades de tipo infeccioso. Los más importantes en relación a la enfermedad son los glucocorticoides, los cuales inhiben la respuesta inflamatoria (*Unidad 4*), y deprimen la respuesta inmunitaria, lo que facilita la entrada de agentes al huésped y provoca enfermedad (*fig. 8.1*).

Temperatura ambiente

El frío y el calor intensos y persistentes pueden ocasionar alteraciones patológicas. Los mamíferos y las aves poseen mecanismos de regulación, que mantienen relativamente constante la temperatura corporal, pero si la acción de la temperatura del ambiente alcanza tal intensidad que no sea posible compensarla, aparecen lesiones locales o generales. Un ejemplo de esto es el ‘golpe de calor’, que ocurre como consecuencia de una temperatura ambiente elevada, aire húmedo y caliente; circunstancias que dificultan o hacen imposible el aumento de la secreción y evaporación del sudor para regular la temperatura corporal, favorecidas por los esfuerzos corporales, que causan termogénesis endógena.

Cuando la temperatura orgánica sube más allá de los 40 °C, se produce la muerte por parálisis del centro respiratorio. El ‘golpe de calor’ es relativamente frecuente en los animales domésticos, de los cuales, el cerdo es una de las especies más afectadas, sobre todo en el transporte mal ventilado.

Por otro lado, el frío y la humedad provocan alteración de la circulación periférica, con una intensa vasoconstricción e isquemia. Las regiones más afectadas son nariz, orejas, extremidades y cola. Si las bajas temperaturas persisten, disminuye la actividad cardiorrespiratoria y el organismo sufre anoxia generalizada, que impide los procesos de oxidación, y con ello sobreviene la muerte, cuando la temperatura de la sangre ha descendido a unos 20 °C. Además, el frío provoca parálisis de la carpeta mucocilar, a nivel de tráquea y bronquios, lo que facilita las infecciones, ya que la eliminación mecánica (remoción) a este nivel está generalmente disminuida.

Instalaciones

La producción animal en condiciones intensivas, ha facilitado la presentación de enfermedades causadas por cambios meteorológicos y climáticos (macroambiente), así como por los cambios del clima del alojamiento en sí (microambiente).

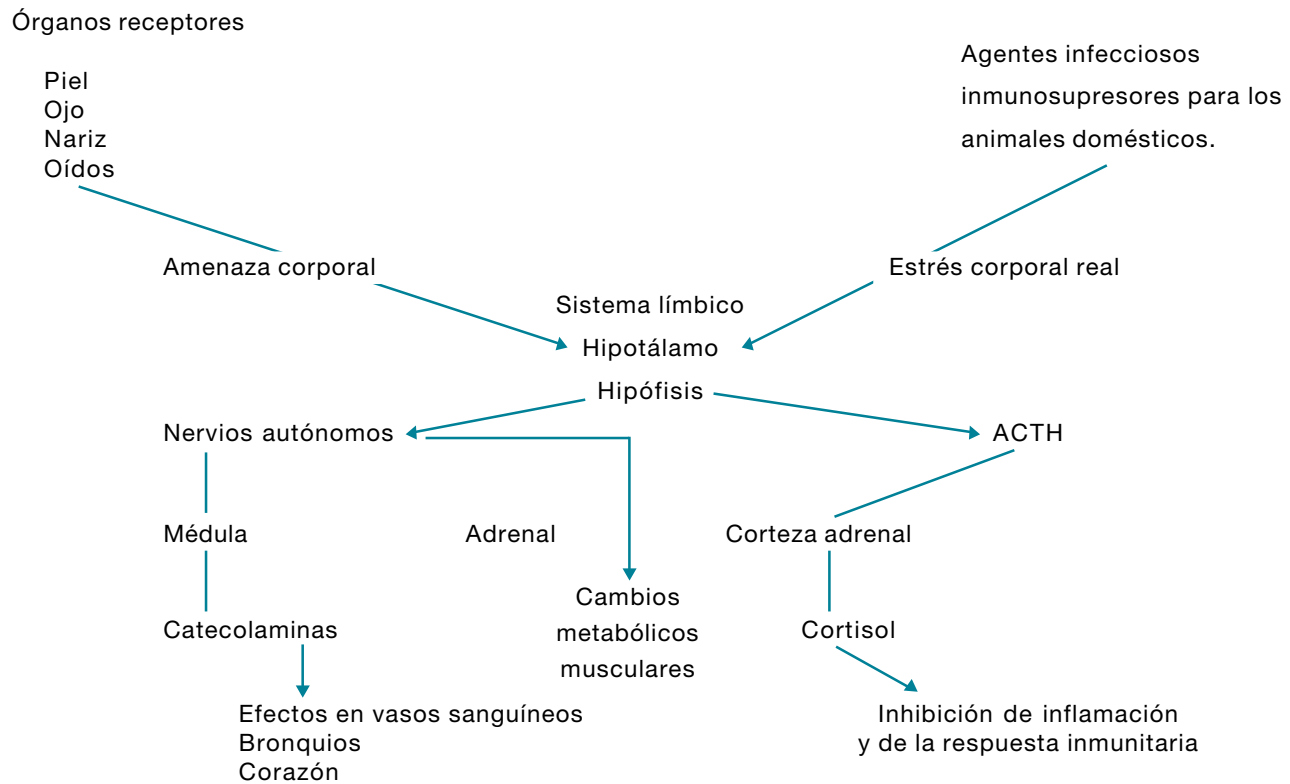


Figura 8.1 Mecanismo de la tensión (estrés). Adaptado de: Mims C.A., *The Pathogenesis of Infectious Disease*.

La piel y el pelo adquieren características diversas según el clima; así, en los climas fríos (zonas polares) la piel es más gruesa, el tejido subcutáneo tiene más grasa y el pelo es más denso y largo.

El cambio de pelo, para contribuir a la termorregulación, se manifiesta en los animales entre el verano y el invierno en zonas de clima templado. Esto obedece a la acción más o menos prolongada de la luz, por la disminución o aumento de las horas diurnas. Las especies que viven en climas cálidos tienen el pelo más corto y ralo, así como una tonalidad más clara; esto se encuentra determinado genéticamente. Tales características ofrecen protección contra los rayos ultravioleta, como ocurre en los bovinos cebúes o los caballos de raza árabe.

El microambiente tiene una gran influencia en el estado general de los animales, ya que las instalaciones sobrecalentadas y demasiado húmedas, con ventilación insuficiente, promueven una concentración elevada de amoníaco y bióxido de carbono. Ésto produce un estado de estrés en los animales, que contribuye a una disminución de la respuesta inflamatoria e inmunitaria, además de provocar parálisis de la carpeta mucociliar traqueobronquial. Lo que predispone al animal a desarrollar infecciones del aparato respiratorio, con lo que merma su efectividad. Como ejemplo se citan las enfermedades de sacos aéreos en aves, y el aumento de la incidencia de *Mycoplasma pulmonis* en ratas de bioterio.

Por otro lado, el hacinamiento de individuos de diferentes edades y pesos, con cambios en la alimentación, facilita el desarrollo de problemas como canibalismo, pododermatitis, diarreas y transmisión de enfermedades infectocontagiosas, así como el aprendizaje de algunos vicios, como el de los caballos aerófagos (tragadores de aire), entre otros.

Contaminación ambiental

Existe un gran número de sustancias orgánicas e inorgánicas que inician o favorecen la presentación de enfermedades, ya que alteran las funciones celulares o destruyen a las células y tejidos, debido a sus propiedades físicas y químicas. Entre ellas se encuentran las constituidas por metales pesados, como mercurio, plomo o arsénico, además de insecticidas (DDT y aldrín), rodenticidas (ANTU y talio) (*cuadro 8.3*). También tiene efectos nocivos la aspiración de agentes tóxicos como los arsenicales, óxido de plomo, sulfito de plomo, compuestos de flúor y molibdeno.

Cuadro 8.3 Efecto de algunos tóxicos y tipo de daño.

Tóxico	Órgano	Tipo de daño
Plomo	Hígado	Cambio graso y necrosis
Tetracloruro de carbono	Hígado	Cambio graso y necrosis
Mercurio	Riñón	Necrosis tubular renal
Arsénico	Vasos sanguíneos Estómago	Necrosis vascular Úlcera gástrica
Monóxido de carbono	Eritrocito	Afinidad por hemoglobina; por tanto, hipoxia
Nitritos, nitratos	Eritrocito	Formación de metahemoglobina, hipoxia
Dicumarol, warfarina	Sangre	Anticoagulante
Alfanaftiltiourea (ANTU)	Pulmón	Alteración de la permeabilidad vascular (Edema)
Talio	Piel Mucosa bucal	Alopecia generalizada Estomatitis ulcerativa
Estricnina, fluoroacetato de sodio	Cerebro	Aumento de la excitabilidad

Si se toma en cuenta que la absorción de estos compuestos se lleva a cabo principalmente al nivel de la piel y las mucosas bucal, nasal, gastrointestinal y respiratoria, depende mucho de la relación directa que exista entre la dosis absorbida, el tiempo de exposición y la toxicidad de la muestra, la gravedad del efecto en la ultraestructura y, con ello, en el metabolismo de la célula. A continuación se mencionan los efectos de algunos elementos que pueden contaminar el ambiente y causar daño a los tejidos animales (*cuadro 8.3*).

Radiaciones

Entre éstas se encuentran las de luz solar, que es captada por piel, mucosa y ojos, con sus efectos positivos, como la activación de la circulación periférica, del metabolismo (vitamina D₃) y de la pigmentación cutánea, además de la influencia en la actividad sexual. Sin embargo, también se observan efectos nocivos, cuando los rayos solares son demasiado intensos y actúan por tiempo prolongado, ocasionando lesiones como la dermatitis solar del perro *Collie*. Por otro lado, los efectos nocivos de la luz ultravioleta pueden producir en los bovinos de la raza *Hereford* lesiones que predisponen al desarrollo del carcinoma de células escamosas ocular. En ambos trastornos, el común denominador es la presencia de áreas despigmentadas, como la nariz y el párpado, respectivamente.

Cuadro 8.4 Efecto de las radiaciones sobre órganos o tejidos.

Órgano tejido	Efecto
Linfonódulos y timo	Linfopenia; disminuye el número de anticuerpos
Médula ósea	Anemia, agranulocitosis, trombocitopenia
Vellosidades intestinales	Pérdida de epitelio
Pulmón	Fibrosis intersticial
Riñón	Atrofia
Ovario y testículo	Atrofia
Sistema esquelético	Distrofia y displasia

Por otro lado, las radiaciones ionizantes representan un peligro para el hombre y los animales, aunque su acción nociva depende también, del tiempo y la dosis de aplicación (*cuadro 8.4*), ya que al entrar al organismo ceden energía y de esta forma ionizan (excitan) átomos en las células. Las distintas clases de células y tejidos muestran diferente sensibilidad a las radiaciones. Así, los tejidos ricos en agua son más sensibles que los que la tienen en menor cantidad; además, las células, cuanto más diferenciadas, tanto menos sensibles son a las radiaciones (*fig. 8.2*).

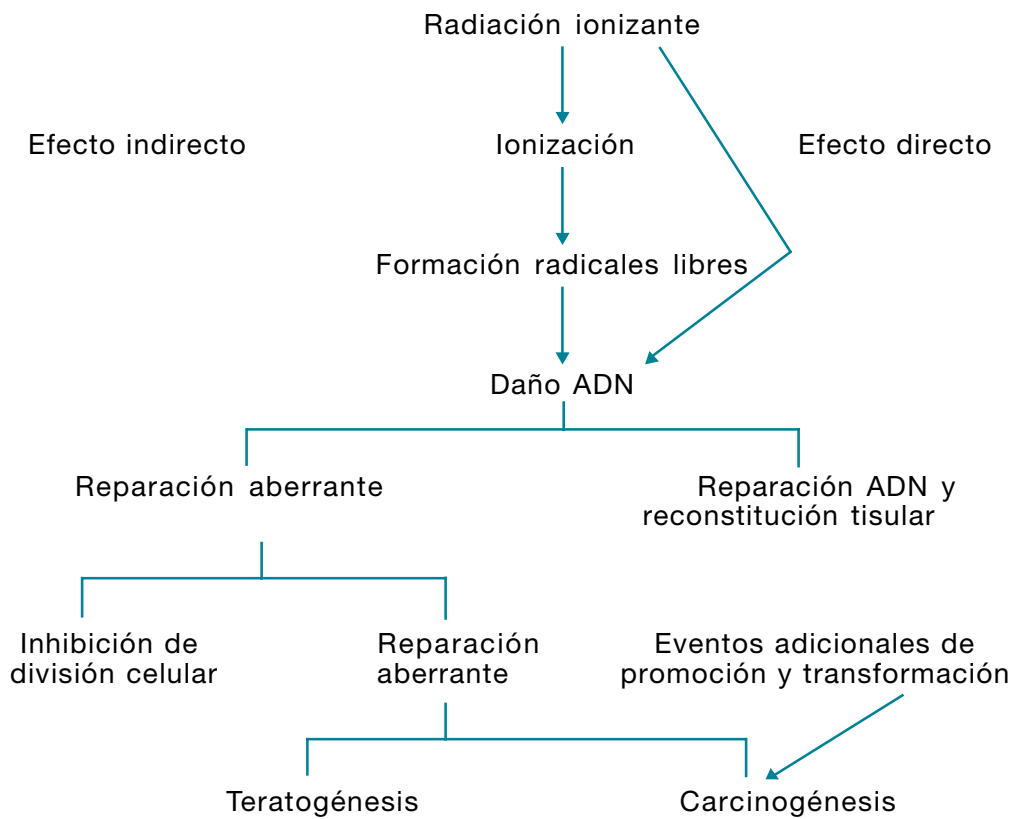


Figura 8.2 Efectos de las radiaciones ionizantes sobre el ADN. Adaptado de Kumar, V., Cotran, R.; R Robbins, S. *Basic Pathology*.

Calostro

La vía por la cual los anticuerpos maternos llegan al feto depende del tipo de barrera placentaria. En los primates, el tipo de placenta (hemocoriónica) permite la transferencia de inmunoglobulinas (Ig), principalmente IgG; sin embargo, aunque el recién nacido está protegido contra septicemias, el intestino no lo está, de manera que la IgA necesaria debe provenir de la leche materna. En las especies como perros, gatos, rumiantes, caballos y cerdos, la mayor concentración de moléculas de inmunoglobulinas se encuentra en el calostro (*cuadro 8.5*).

El calostro es la secreción acumulada en la glándula mamaria en las últimas semanas de gestación, junto con proteínas transferidas de la corriente sanguínea, bajo la influencia de estrógenos y progesterona luteotrófica. Por esta razón, es rico en IgG e IgA, pero contiene algunas cantidades de IgM e IgE; además, contiene un componente secretorio, tanto en forma libre como unido a la IgA. En los recién nacidos, una vez que toman el calostro existe poco riesgo de destrucción enzimática de éste, ya que el nivel de actividad proteolítica es bajo y se reduce aún más, porque el calostro posee inhibidores de la tripsina, de modo que las proteínas llegan intactas a la circulación sistémica.

La transfusión inicial de IgG a través del calostro, es necesaria para proteger al recién nacido contra las enfermedades de tipo septicémico. Con la ingestión continua de IgA o de IgG se protege contra las enfermedades entéricas. El fracaso de cualquiera de estos procesos predispone al recién nacido a las enfermedades de tipo septicémico. Además, se ha demostrado que, por ejemplo, los corderos privados de calostro son neutropénicos y que los pocos neutrófilos que les quedan son insuficientes para realizar la fagocitosis, comparados con los neutrófilos de individuos alimentados con calostro. En esos animales también está deprimida la respuesta inflamatoria.

Existen tres causas por las que fracasa la transferencia adecuada de calostro: a) producción deficiente o de mala calidad, b) ingestión inadecuada por el recién nacido, a pesar de una producción suficiente, y c) falla en la absorción por el intestino, por más que la ingestión sea adecuada y el calostro, de buena calidad.

Calostro insuficiente

Por ser el calostro un conjunto de secreciones acumuladas por la glándula mamaria, en la última etapa de la gestación, los nacimientos prematu-

Cuadro 8.5 Concentración Ig en el calostro en animales domésticos.

Inmunoglobulinas (mg/dl)

Especie	IgA	IgM	IgG	IgG(T)
Caballo	500-1500	100-350	1500-5000	500-2500
Bovino	100-700	300-1300	3400-8000	
Ovino	100-700	400-1200	4000-6000	
Cerdo	950-1050	250-320	3000-7000	
Perro	500-2200	14-57	120-300	

Adaptado de: Tizard I. Inmunología Veterinaria.

ros traen como consecuencia una cantidad insuficiente de calostro. Asimismo, lo más valioso de esta sustancia puede haberse perdido en hembras con un goteo excesivo de secreciones mamarias antes del parto.

Ingestión inadecuada

Esta puede deberse al nacimiento de un gran número de crías (ovinos, cerdos, perros, gatos), ya que la cantidad de calostro que se produce no aumenta en proporción con la cantidad de recién nacidos. También puede ocurrir por una mala disposición para la lactancia, como ocurre en madres primerizas. Puede ser causada también por debilidad del recién nacido o por problemas físicos como pezones lesionados o defectos en los maxilares.

Deficiencia en la absorción intestinal

Es de mayor importancia en los equinos, no sólo por el valor económico de los potrillos, sino también porque, no obstante que la crianza sea buena, se ha estimado que cerca de 25% de los potrillos recién nacidos no obtienen cantidades suficientes de inmunoglobulina. Los potrillos necesitan tener por lo menos 400 mg/ml de IgG en el suero, después de recibir el calostro, para asegurar la protección suficiente. Si las cifras de IgG no alcanzan 200 mg/ml es muy probable que presenten infecciones graves.

e l h o s p e d a d o r

Factores genéticos de predisposición a enfermedades

Cuando una enfermedad se presenta, tiene que existir previamente una predisposición promovida por un factor extraño al organismo, es decir, por un agente nocivo. La predisposición no ocurre cuando el organismo no está expuesto a las inclemencias del ambiente. Por tanto, para que se desencadene una enfermedad, por lo general, se requiere no sólo de la intervención del agente patógeno, sino también de la existencia de una susceptibilidad orgánica en ese momento, aunque también es posible su dependencia respecto de factores totalmente genéticos. Ejemplos de estas predisposiciones genéticas se presentan en el *cuadro 8.6*.

Predisposición por especie

La resistencia natural de especie significa que el agente puede entrar en el huésped, pero no establecerse o, si se establece, no producir efectos dañinos. La razón básica de la inducción de lesiones en el hospedador se relaciona con los constituyentes “extraños” del agente. En términos generales, las proteínas de los agentes nocivos que son compatibles con las del hospedador, no provocan daño en éste, por lo que no presenta respuesta inmunitaria; tal es el caso de las larvas del nemátodo *Pneumostrongylus tenuis*, que migran a través del tejido neural del cerebro de los venados cola blanca sin causar lesiones, mientras que el mismo parásito, alojado en el cerebro del ratón, causa lesiones extensas que culminan en encefalitis crónica.

Otro ejemplo de predisposición de especie es el de perros que mueren al ingerir alfa-naftil-tio-urea (ANTU) en una dosis de 50-60 mg/kg, cuando las gallinas toleran dosis de más de 100 mg/kg.

En cuanto a los agentes infecciosos, se cita a los agentes virales, los cuales tienen afinidades colectivas por las células de ciertas especies animales; ejemplos de ello son los virus de la anemia infecciosa equina (equinos), fiebre porcina clásica (cerdos), peritonitis infecciosa felina (felinos), enfer-

medad de Newcastle (aves). En este caso los agentes virales tienen afinidad selectiva por algunos receptores de las células de estas especies.

Además de enfermedades con base genética como la displasia de la cadera de los perros, leucodistrofias de células globoideas en perros y ovinos. Estas predisposiciones de especie se diagnostican por identificación de genes anormales o productos de genes por el cariotipo.

Predisposición por raza y familia

En este tipo de predisposición son comunes los procesos tumorales. Los perros de raza Bóxer están más predispuestos a padecer tumores mesenquimatosos, sobre todo el mastocitoma. Las razas de perros Pastor alemán y Rottweiler tienen una fuerte predisposición genética a padecer displasia de cadera. En los gatos persas es común la sordera, así como el síndrome de Klinefelter, que además está ligado a los colores azul y crema. Por otro lado, los caballos de líneas pesadas enferman con mayor facilidad de azoturia que los de razas ligeras.

En algunas especies de gallináceas existen familias y líneas que sufren de problemas de manera particular. Las líneas de tipo ligero en aves de postura, enferman con mayor frecuencia de leucosis linfóide que las de tipo pesado y, en cambio, estas últimas sufren la enfermedad de Márek en mayor correlación que las líneas de tipo ligero. Algunas

Cuadro 8.6 Algunas enfermedades genéticas de los animales.

Enfermedad	Especie	Herencia
Miastenia	Perro	RA
Leucodistrofia celular globoide	Perro, ratón	RA
Mannosidosis	Vaca	RA
Distrofia muscular	Perro, gato, ratón	XR
Displasia cadera	Perro	RA
Ducto arterioso persistente	Perro	P
Estenosis subaórtica	Perro	P
Cuarto arco aórtico persistente	Perro	RA
Inmunodeficiencia combinada	Caballo	RA

RA: Recesivo autosomal, P: Poligénico, X-R: ligado a X
Adaptado de Slauson D. & Cooper B.: *Mechanisms of Disease*.

líneas de la raza de perros *terrier* tienen mayor propensión a padecer herniación de los discos intervertebrales.

Predisposición por sexo

En estos casos, es universal que las hembras padezcan metritis, mastitis, vulvo-vaginitis, etc., mientras que en los machos la predisposición es a padecer prostatitis, orquitis, balanitis y postitis. Esto se explica por diferencias sexuales en cuanto a los órganos donde se presentan las patologías. Sin embargo, en otros casos se encuentran condiciones sobresalientes de fisiopatología; es así como en las hembras son más frecuentes los casos de descalcificación y desnutrición, ya que tienen que soportar un desgaste constante en sus reservas de calcio y proteínas más que de otros elementos, durante la gestación y lactación. Asimismo, la *diabetes mellitus* es dos veces más frecuente en la hembra que en el macho.

Algunas enfermedades hereditarias se encuentran ligadas al sexo, como la hemofilia, que se presenta en muchas razas de perros, gatos y cerdos. En la hemofilia A (deficiencia del factor VIII), o hemofilia B (deficiencia del factor IX) sólo enferman los machos, aunque las hembras son transmisoras de los genes defectuosos que las originan.

Otro ejemplo es el temblor congénito tipo A III del cerdo, que es un padecimiento exclusivo de los machos.

La enfermedad es mortal y se caracteriza por una mielinización deficiente del sistema nervioso central, sobre todo en: médula espinal, cerebro y circunvoluciones cerebrales, debido a una falta de oligodendrocitos.

Predisposición por edad

Existe una gran variedad de factores que pueden analizarse. Muchos agentes están vinculados estrictamente con enfermedades de jóvenes, como la colibacilosis y la salmonelosis, que se presentan en potros, becerros y lechones. En el caso de los perros, los cachorros están propensos a sufrir infecciones virales como el moquillo, herpes canino y parvovirus canino. Por su parte, los pollitos son muy susceptibles de padecer raquitismo, debido a su apresurado ritmo de crecimiento.

En el caso de animales de mediana edad y adultos, existe una predisposición mayor a padecer neoplasias, enfermedades renales y enfermedades cardiovasculares, fracturas y trastornos degenerativos.

Predisposición por color

La coloración del pelo, pluma, lana, piel y otras estructuras (conjuntiva, mucosa, ocular y vulvar), determina la aparición de lesiones en los animales. Cerdos de raza Landrace que están expuestos al sol presentan dermatitis grave, ya que el pelo y la piel no tienen melanina. Una situación semejante sufren los bovinos de raza Hereford, porque el color blanco del pelo de la cara y el carácter albino de la piel y la conjuntiva, los predisponen a la presentación de carcinoma de células escamosas del tercer párpado.

Por otro lado, los caballos tordillos también están predisuestos a la presentación de melanomas; lo mismo que los cerdos de la raza Duroc, en los cuales, actualmente en México se han diagnosticado algunos casos.

Enfermedades idiopáticas

Todas las enfermedades que no tienen una causa establecida y que no han sido reproducidas experimentalmente (postulados de Koch) son consideradas **idiopáticas**. Para esto, deben ser considerados una serie de detalles como el conocimiento de la enfermedad, aparición de la misma, terapia efectiva; si se desconoce la causa, entonces la condición será idiopática. Existen gran cantidad de enfermedades en esta condición como la necrosis pancreática o las secuelas de pancreatitis. Se sabe que ocurre en cánidos, hembras de media edad, obesas, con dietas altas en grasas. Sin embargo, no se conoce qué inicia el estímulo preciso para la activación intratisular de la tripsina pancreática.

Otro ejemplo, es el de la hepatitis sérica equina, la cual se ha asociado al empleo de productos biológicos de origen equino. Sin embargo, la enfermedad se caracteriza por necrosis masiva hepática y se asocia con encefalopatía y muerte, ocurre frecuentemente en caballos sin historia de exposición a compuestos biológicos médicos o de cualquier tipo. En el caso de la hepatitis crónica (activa) progresiva del perro, es histológicamente análoga a la misma condición en el humano (inducida por virus), pero, en este caso, no existe causa identificada.

Mecanismos de resistencia a la infección y enfermedad

Los animales domésticos cuentan con un conjunto de mecanismos de defensa específicos e inespecíficos en sus diversos aparatos y sistemas, los cuales les permiten defenderse de las agresiones de los diversos agentes infec-

ciosos. A continuación se revisarán estos mecanismos de protección.

Piel

La piel tiene tres mecanismos importantes de resistencia, los cuales se dividen en físicos, químicos y biológicos. Se explican en seguida, por separado.

Mecanismos físicos. En éstos, la primera barrera de defensa es la piel, y la principal es el estrato córneo, con sus células queratinizadas, las cuales se encuentran lubricadas con una emulsión de sebo y sudor. Esta emulsión se concentra en la parte superficial, donde algunos ácidos grasos volátiles se evaporan dejando una capa sebácea importante, de tal forma que las células y la emulsión funcionan como barrera.

Mecanismos químicos. La emulsión actúa también como barrera química contra patógenos potenciales. Los ácidos grasos, principalmente el linoléico, tienen propiedades antibacterianas, así como algunas sustancias solubles de la emulsión que contienen sales orgánicas y proteínas, que inhiben el crecimiento de las bacterias. También se encuentran sustancias como cloruro de sodio, transferrina, glucoproteína antiviral, interferón, complemento e inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE.

Mecanismos biológicos. La microflora normal contribuye a la protección de la piel. Las bacterias se localizan en la parte superficial de la epidermis y el folículo piloso. Esta flora es una mezcla de bacterias que viven en simbiosis y que puede cambiar de acuerdo con las condiciones cutáneas, como pH, humedad, albúmina y ácidos grasos.

Para que se produzca infección en la piel se necesita que existan factores predisponentes, casi siempre locales, como son traumatismos, irritantes químicos, exceso de humedad, suciedad, quemaduras por frío o calor, radiaciones y seborrea.

Aparato respiratorio

El intercambio gaseoso realizado en los pulmones requiere que grandes cantidades de aire, provenientes de un ambiente potencialmente contaminado con partículas de polvo, gases tóxicos y microorganismos, entren en contacto con las estructuras delicadas de los conductos aéreos y alvéolos pulmonares. Por tanto, la protección de la integridad anatómica y fisiológica del aparato respiratorio requiere un complejo sistema de mecanismos de defensa. Dichos mecanismos se encuentran resumidos en el *cua-*

Cuadro 8.7 Resumen de los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa del pulmón.

I Mecanismos inespecíficos

a) *Eliminación mecánica:*

- Nasal (estornudo)
- Traqueobronquial (tos)
- Alveolar

b) *Secreciones*

- Capa traqueobronquial (moco)
- Capa alveolar (surfactante)
- Lisozima
- Interferón
- Complemento

c) *Defensas celulares*

- No fagocíticas: epitelio traqueobronquial
- Fagocíticas: fagocitos sanguíneos (neutrófilos, monocitos), fagocitos tisulares (macrófagos alveolares)

II. Mecanismos específicos (inmunológicos)

a) *Mecanismos dependientes de linfocitos B*

- Inmunoglobulinas séricas
- Inmunoglobulinas secretadas

b) *Mecanismos dependientes de linfocitos T*

- Mediados por citocinas
- Citotoxicidad celular directa

Adaptado de Trigo F.J. *Patología Sistémica Veterinaria*.

dro 8.7.

***Interacción entre mecanismos de defensa
inespecíficos y específicos***

Con fines didácticos, los mecanismos de defensa del aparato respiratorio se dividen en **inespecíficos** y **específicos**; sin embargo, en condiciones naturales, dichos mecanismos actúan conjuntamente para lograr una eliminación más eficiente de partículas y microorganismos con potencial patógeno. Uno de los mecanismos que mejor ejemplifican dicha interacción lo constituyen el **macrófago alveolar**, las **inmunoglobulinas** y el **complemento**. El macrófago alveolar contiene en su membrana celular receptores para IgG e IgM, y para la fracción C3b del complemento. Ahora bien, aunque un

macrófago alveolar puede fagocitar por sí solo bacterias, dicho proceso se incrementa considerablemente cuando éstas están recubiertas por IgG y C3b, es decir, han sido opsonizadas. Una vez que esto ocurre, el macrófago alveolar, mediante sus receptores específicos para IgG y C3b, puede fagocitar más eficientemente las bacterias.

Después que las bacterias han sido transportadas al interior del citoplasma del macrófago, se presenta la llamada **explosión respiratoria de la fagocitosis**. Dicho fenómeno se caracteriza por un incremento en el consumo de oxígeno por el macrófago alveolar, con un aumento en la oxidación de glucosa a través de la conexión con las hexosas monofosfatadas (ciclo de las pentosas), por un incremento en la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y por la generación del anión superóxido (O_2^-). Ahora bien, la muerte de las bacterias se facilita considerablemente dentro del fagolisosoma, con la presencia de H_2O_2 , el anión superóxido O_2^- (derivado de la reducción de O_2 y H_2O_2) y la acción de la enzima mieloperoxidasa, aunada a iones halógenos (I⁻, Cl⁻ y Br⁻).

Estos mecanismos para eliminar gérmenes también se presentan en los neutrófilos, los cuales complementan la actividad fagocítica de los macrófagos alveolares.

No obstante la gran variedad de mecanismos de defensa del aparato respiratorio, algunos microorganismos poseen mecanismos para anular o contrarrestar dichos efectos. Por ejemplo, macrófagos alveolares que contienen toxoplasmas o micobacterias viables en su citoplasma, son incapaces de inactivar y eliminar a dichos agentes. Esto se debe a una falta de fusión entre el fagosoma y los lisosomas.

También durante infecciones virales se observa una disminución de la eficiencia de los mecanismos de defensa pulmonar, por la cual se pueden establecer infecciones bacterianas secundarias. Ejemplos de dichas interacciones entre virus y bacterias se observan en bovinos infectados con el virus de la parainfluenza-3 (PI3) y días después con *Mannheimia haemolytica*; o bien, en perros infectados con el virus del moquillo canino y posteriormente con *Bordetella bronchiseptica*.

Por estudios en ratones, bovinos, ovinos y cerdos, se sabe que combinaciones secuenciales de virus y bacterias son mucho más patógenas que la acción de dichos agentes por separado. Se ha calculado que entre los días seis y doce de la infección viral, el pulmón se encuentra mucho más susceptible

a la invasión bacteriana secundaria.

Por último, factores ambientales como la contaminación atmosférica, deshidratación, frío excesivo, alimentación deficiente, desequilibrios metabólicos, enfermedades sistémicas, etc., tienen un efecto perjudicial en el aparato respiratorio, lo que facilita el establecimiento y desarrollo de infecciones respiratorias.

Aparato Digestivo

Debido a su constante desafío por los diversos agentes infecciosos que pueden acompañar al alimento ingerido, este aparato ha desarrollado diversos mecanismos de defensa. En la cavidad oral se encuentra una mucosa resistente a los forrajes leñosos ingeridos, la saliva contiene diversas sustancias protectoras como lisozima e IgA. Las tonsilas contienen tejido linfoide para detectar antígenos e iniciar la respuesta inmune específica.

El pH ácido del estómago facilita la destrucción de diversas bacterias; además se encuentra presente el reflejo del vómito, útil para expulsar súbitamente contenidos inapropiados.

En los intestinos se encuentra una abundante producción de moco, acompañada de IgA, protegida con el componente secretor para evitar su destrucción. Las vellosidades intestinales presentan una permanente renovación de su epitelio a partir de las criptas intestinales; además, en la submucosa intestinal hay tejido linfoide asociado al intestino para producir localmente una respuesta inmune. El peristaltismo intestinal aunado a la diarrea ayudan a eliminar rápidamente agentes infecciosos y toxinas que lesionan al intestino.

Aparato reproductor

Aunque la vagina posee una flora bacteriana normal, el útero sano es bacteriológicamente estéril, debido a que el cuello uterino (cérvix) es una barrera extremadamente eficiente. El moco cervical contiene inmunoglobulinas secretoras (IgA), que aglutinan a las bacterias vaginales. El epitelio vaginal no posee glándulas productoras de moco.

Bajo la influencia de los estrógenos el útero es muy resistente a las infecciones bacterianas, pero bajo la de progesterona es muy susceptible. Además, la presencia de una reacción inflamatoria en el útero frecuentemente inhibe el proceso luteolítico del ciclo estral (liberación de

prostaglandina F-2alfa en la vaca), creándose un círculo vicioso. Por esto es muy importante el empleo de luteolíticos en el tratamiento de la piómetra de la vaca.

Las becerras vírgenes que son servidas por un toro adulto, a menudo desarrollan endometritis inespecíficas, por carecer de inmunidad local contra las bacterias (saprófitas) del pene y prepucio del toro. Por otra parte, después de partos anormales, abortos, distocias, retención placentaria y partos gemelares, es muy frecuente que se presenten infecciones uterinas.

Aparato urinario

El flujo de orina, el pH ácido y la función de los esfínteres protegen contra la entrada de agentes. Si hay éstasis urinaria, los mecanismos de protección son inútiles y puede sobrevenir la infección.

Los Dóberman pinschers, West Highland Terriers y Cairn Terriers presentan predisposición a la toxicidad por cobre, por un inapropiado proceso enzimático del metal.

Resistencia Inmunológica

El sistema inmune es clave en la resistencia contra patógenos. En la *Unidad 6*, se muestran con más detalle enfermedades debidas a inmunodeficiencias.

Los accidentes de la naturaleza y la manipulación genética proveen de numerosos modelos y de un sistema inmune imperfecto susceptibles a enfermedades o en la remoción de patógenos (*cuadro 8.8*).

Existen factores no inmunológicos que también juegan un papel importante, como ejemplo, los lechones son más susceptibles a *Escherichia coli* enterotoxigénica que los adultos. En estos últimos se cree que el desarrollo de acidez gástrica es un factor importante de protección. Sin embargo, estos animales son susceptibles a infecciones por *Salmonella* spp. Por otro lado, existe una asociación de edad en cerdos con disentería porcina (*Brachyspira hyodysenteriae*), resultado del crecimiento comensal de bacterias como *Fusobacter* spp. o *Bacterioides* sp, no se presenta en animales jóvenes.

En el caso de herpesvirus canino, la enfermedad sólo se aprecia en animales jóvenes, donde existen posibles explicaciones como la hipotermia frecuente en de los cachorritos, comparada con los adultos, lo que facilitaría la replicación viral. También que existe la posibilidad de una pobre respuesta

Cuadro 8.8 Ejemplos de enfermedades producidas por inmunodeficiencias en animales domésticos.

Especie	Enfermedad	Naturaleza del defecto
Equino	Inmunodeficiencia combinada	Pérdida funcional de linfocitos T y B
Equino	Agammaglobulinemia	Pérdida funcional de linfocitos B
Equino	Deficiencia selectiva de IgM	Incapacidad de producir IgM
Equino	Hipogammaglobulinemia transitoria	Síntesis retardada de anticuerpos
Bovino	Deficiencia selectiva de IgG2	Síntesis reducida de IgG2
Canino	Neutropenia cíclica	Anormalidades cíclicas de hematopoyesis
Canino	Síndrome de granulocitopatía	Destrucción anormal de bacterias por neutrófilos
Felino, Bovino	Síndrome de Chediak-Higashi	Defecto microtubular y gránulos anormales de las células

Adaptado de: Slauson D. & Cooper B.: *Mechanisms of Disease*.

inmune desarrollada en estos animales jóvenes.

El agente causal (parásito)

Formas de resistencia a la destrucción intracelular

Resistencia a la fagocitosis

Algunas bacterias poseen cápsulas antifagocitarias, como *Corynebacterium ovis*, *Mannheimia haemolytica* y *Listeria monocytogenes*. Parece ser que los componentes lipídicos hidrófobos de la membrana de los neutrófilos repelen al gel capsular hidrofóbico bacteriano. Otros mecanismos son las estreptolisinas producidas por bacterias del género *Streptococcus* sp, que inhiben la migración de neutrófilos y monocitos al sitio de infección.

Resistencia a la destrucción intracelular

Incluyen principalmente la inhibición de la fusión del fagosoma con el lisosoma. Cuando los agentes son de vida intracelular, como micobacterias, hongos y virus, hay resistencia a la destrucción, ya sea por cambios bioquímicos o por la nula acción del sistema de defensa celular. En estos casos, al inhibir la fusión del fagosoma con los lisosomas no se produce la destrucción del agente, como ocurre en la infección por *Mycobacterium* spp. y *Toxoplasma gondii* entre otros.

Formas de resistencia a la respuesta inmunitaria

El hecho de que algunos agentes infecciosos logren producir enfermedad, indica que las barreras de defensa del hospedador no constituyen una línea impenetrable para los microorganismos. Existen miles de agentes infecciosos que afectan a los animales domésticos, produciendo muy diversas enfermedades. En algunos padecimientos, la infección no es eliminada y persiste en el organismo. Esta permanencia representa una falla de los mecanismos de defensa del hospedador. De esta forma, el agente infeccioso persiste causando alteraciones patológicas o es eliminado por el hospedador.

Una vez que las superficies epiteliales han sido penetradas, los principales mecanismos de defensa del hospedador los constituyen los anticuerpos,

la inmunidad mediada por células, el complemento, las células fagocíticas y el interferón.

Se considera que si existe alguna manera de vencer a los mecanismos de defensa del hospedador, entonces algunos microorganismos son capaces de detectar esa posibilidad. Los agentes infecciosos evolucionan muy rápidamente en relación con su hospedador, de modo que es posible que todas las estrategias antihospedador hayan sido exploradas y capitalizadas.

A continuación se explican los mecanismos por los cuales los agentes infecciosos resisten o evaden la respuesta inmunitaria del hospedador.

Tolerancia

La tolerancia se define como una respuesta inmunitaria específica reducida hacia un antígeno específico. Por tanto, si existe una respuesta débil hacia un agente infeccioso, el proceso de infección se facilita y la posibilidad de que persista se incrementa considerablemente. Este defecto no significa una falla general del sistema inmunitario, sino una debilidad particular en relación a un antígeno o antígenos de cierto microorganismo.

Todos los microorganismos, con la excepción de los virus más pequeños, tienen gran número de antígenos en su superficie y, para que se favorezca la infección por alguno de ellos, la debilidad inmunitaria debe estar relacionada con los antígenos microbianos que son importantes para la infectividad, invasividad o persistencia. Asimismo, debido a que en una infección los anticuerpos o la inmunidad mediada por células constituyen las fuerzas antimicrobianas más potentes, debe existir una debilidad en alguna rama de la respuesta inmunitaria, la cual el microorganismo puede aprovechar fácilmente.

Rara vez la tolerancia es absoluta, pero aun una ligera debilidad específica en el huésped puede favorecer a un microorganismo. Por tanto, la tolerancia puede expresarse de varias maneras, que se analizan en seguida.

□ *Genética*

Las respuestas inmunitarias específicas son, indudablemente, controladas por factores genéticos y, en muchos casos, se ha identificado el lugar genético responsable de la respuesta inmunitaria hacia un antígeno en particular. Muchos de los genes que controlan respuestas inmunitarias específicas están ligados a aquellos que controlan los antígenos mayores de histocom-

patibilidad, tal como ocurre en el hombre, ratón, cuyo y rata. Por ejemplo, en los ratones existen genes encargados de la respuesta inmunitaria hacia los antígenos del virus de la leucemia murina.

□ *Infección prenatal*

Existe comúnmente un grado de tolerancia hacia un microorganismo cuando ocurre la infección durante la vida fetal o en la vida posnatal temprana. Solía pensarse que cualquier antígeno presente en el feto durante el desarrollo del sistema inmunitario, debía considerarse como “propio”, y que, por tanto, no se formaba una respuesta inmunitaria hacia él. Ahora se sabe que se producen respuestas aun en esas circunstancias, aunque por lo general son débiles y no logran controlar la infección.

□ *Desensibilización de células inmunitarias por antígenos circulantes*

Puede originarse tolerancia hacia un microorganismo en particular, cuando grandes cantidades de antígeno o de complejos antígeno anticuerpo se encuentran circulando en el cuerpo. Éstos reaccionan con linfocitos previamente sensibilizados. Si la reacción ocurre con linfocitos T que circulan en la sangre o en la linfa, el resultado puede ser una respuesta inefectiva inmunológicamente, tal vez debido a que los linfocitos T circulantes no pueden generar concentraciones locales de citocinas, lo que les imposibilita interactuar con los macrófagos y linfocitos B. Esta estimulación inefectiva, también llamada **desensibilización**, puede ser considerada como una desactivación de linfocitos T reactivos específicamente y, por tanto, inducir un estado de tolerancia. Por ejemplo, en pacientes que sufren coccidioidomycosis, criptococcosis, o tuberculosis bovina diseminadas, se observa la presencia de anticuerpos, pero no de inmunidad mediada por células, hacia estos microorganismos; o sea, un estado de **anergia**. Esto parece deberse a cantidades excesivas de antígeno microbiano circulante.

Mimetismo molecular

Si un antígeno microbiano es similar a los antígenos normales del hospedador, la respuesta inmunitaria a aquél puede ser débil, originando un estado de tolerancia. Las respuestas inmunitarias vigorosas a antígenos normales del hospedador son anormales y potencialmente dañinas. Al mime-

tismo de los antígenos del hospedador por antígenos microbianos se le conoce como mimetismo molecular. Como un ejemplo se cita la cápsula de ácido hialurónico de los estreptococos, la cual es idéntica al componente del tejido conectivo de los mamíferos.

Inmunosupresión

Se sabe que una amplia variedad de agentes infecciosos puede producir inmunosupresión en el animal infectado. Esto significa que éste presenta una respuesta inmunitaria deprimida a antígenos no relacionados con los del microorganismo infectante. Los agentes que se multiplican en los macrófagos (virus, algunas bacterias y protozoarios) utilizan con frecuencia este mecanismo. Aún no se conoce en detalle cómo estos agentes infecciosos inhiben la respuesta inmunitaria, aunque se sospecha que intervienen diversos mecanismos.

Un proceso general de inmunosupresión inducido en el hospedador carece de significado particular para un agente infeccioso si únicamente promueve la infección por otros agentes no relacionados. Para que la inmunosupresión alcance relevancia, debe incluir la respuesta al agente, con lo cual se facilita su distribución, multiplicación y persistencia. Diversos agentes infecciosos, particularmente los virus, inducen este tipo de inmunosupresión. En otras palabras, su estrategia es suprimir la respuesta inmunitaria del huésped de una manera específica hacia sus propios antígenos.

La supresión específica de antígenos le puede facilitar a un virus su persistencia por tiempo indefinido en el cuerpo del animal. Por otro lado, algunos virus tienen un prolongado período de incubación, así como de distribución, manipulación y eliminación del animal atacado.

La forma más eficiente de desarrollar una inmunosupresión sería infectar los tejidos en donde se genera la respuesta inmunitaria e inhibirla, o sea, evadir las defensas inmunitarias e invadir los tejidos inmunitarios. Este mecanismo de invasión de los tejidos linforreticulares es utilizado comúnmente en las infecciones virales persistentes, y se basa en la liberación masiva local de grandes cantidades de antígeno, en el tejido linfoide, por el virus infectante.

Otro mecanismo utilizado es la invasión por estos virus de los linfocitos T y B, los cuales responden específicamente a sus propios antígenos

de membrana, con lo cual inactivan o destruyen estas células inmunitarias. De este modo se eliminan las clonas de células que hubieran generado una respuesta antiviral específica. Ejemplos de este mecanismo son la leucemia viral felina, la inmunodeficiencia felina y la inmunodeficiencia de los simios, semejante al síndrome de inmunodeficiencia adquirida en el ser humano (*cuadro 8.9*).

Ausencia de un blanco apropiado para la respuesta inmunitaria

Existen diversas maneras en que los microorganismos intracelulares pueden evitar la exposición a la respuesta inmunitaria. Evaden dicha respuesta mientras permanecen en el interior de las células infectadas, y permiten cuando mucho que una mínima cantidad de antígeno microbiano se concentre en la superficie celular. Es de este modo como los herpesvirus pueden infectar persistentemente las células ganglionares, o bien, como las bacterias de los géneros *Brucella*, *Listeria* y *Mycobacterium* infectan a los macrófagos. En estos casos los macrófagos soportan el crecimiento de estas bacterias y, al mismo tiempo, les brindan protección contra la respuesta inmunitaria.

Algunos de los parásitos intracelulares que exponen sus antígenos en la superficie de las células infectadas poseen un útil mecanismo para liberarlos. El mecanismo se basa en el uso de anticuerpos y depende del fenómeno conocido como **concentración focal de antígenos**. Esto significa que, cuando los antígenos microbianos en la superficie celular reaccionan con anticuerpos se desplazan hacia un polo de la célula. En este momento el complejo es eliminado o llevado al interior de la célula. De esta manera, los anticuerpos que debieron preparar a la célula infectada para la destrucción son desviados de este propósito y utilizados para liberar a los antígenos microbianos de la célula, con lo cual se hace menos probable la lisis inmunitaria. Este mecanismo es utilizado por protozoarios como *Toxoplasma gondii* y *Leishmania spp.*

Los microorganismos intracelulares también evaden la acción de los anticuerpos si se pueden difundir directamente de célula a célula sin entrar en contacto con los líquidos extracelulares. Este mecanismo es utilizado por los paramixovirus, a través de la glucoproteína F, con la cual promueven la fusión de células y así invaden otras que sean susceptibles.

Cuadro 8.9 Algunos ejemplos de agentes infecciosos inmunosupresores para los animales domésticos.

Espece	Agente	Efecto
Canino	Virus del moquillo	Infección linfocitos. Depleción de linfocitos B y T con atrofia del timo y respuesta reducida a fitohemaglutinina.
Canino	Parvovirus	Infección linfocitos. Atrofia timo, linfopenia
Canino	<i>Demodex ssp.</i>	Factor sérico de supresión de linfocitos a fitohemaglutinina.
Felino	Virus Leucemia Felina	Atrofia del timo, depleción linfoide, disfunción de células T
Felino	Virus Panleucopenia	Infección linfocítica atrofia del timo, depleción linfoide, supresión de la función de linfocitos T en neonatos infectados
Bovino	Virus de la diarrea bovina	Supresión de linfocitos B y T
Equino	Herpesvirus tipo I	Infección linfocitos en neonatos, atrofia del timo y atrofia linfoide

Adaptado Slauson D. & Cooper B.: *Mechanisms of Disease*.

Presencia de microbios en sitios corporales inaccesibles a la respuesta inmunitaria

Muchos microorganismos persisten en el animal infectado y son eliminados al exterior a través de la saliva (herpesvirus, citomegalovirus, virus de la rabia) leche (tumor mamario en ratones, virus de la artritis-encefalitis caprina) u orina (virus polioma en ratones). Se puede decir que la superficie de las células infectadas ve hacia la porción externa del huésped, debido a que están orientadas hacia la luz de las glándulas salival o mamaria, o del tubo renal. Mientras que las partículas virales y sus antígenos se forman únicamente en la superficie externa de la célula y no ocurra destrucción celular, no es posible que los linfocitos sensibilizados o los anticuerpos alcancen ese sitio y eliminen la infección. Las IgA a pueden reaccionar con los antígenos virales en la superficie celular infectada, pero la cascada del complemento difícilmente será activada y la célula no será destruida. Las IgA pueden reaccionar con partículas virales extracelulares, pero cuando mucho las convertirán en partículas no infecciosas, de nuevo sin actuar sobre la fuente de la infección.

Las bacterias que están presentes y se multiplican en la luz de las glándulas y túbulos también disfrutan de “libertad” respecto de las respuestas inmunitarias. En las ratas persistentemente infectadas con leptospiros, las bacterias se multiplican en la luz de los túbulos renales y se eliminan en la orina. Otras bacterias, como *Brucella abortus* en la vaca, infectan persistentemente la glándula mamaria y son eliminadas en la leche.

Inducción de anticuerpos inefectivos

Se forma una gran diversidad de moléculas de anticuerpos contra un antígeno en particular, como reacción contra diversos determinantes antigénicos en la molécula. Por ejemplo, estudios con anticuerpos monoclonales han demostrado que existen más de 20 diferentes determinantes antigénicos en la hemaglutinina, que ocupa la mayor parte de la superficie del virus de la influenza, aunque sólo cuatro de ellos son importantes. De la misma manera, los anticuerpos tienden a mostrar una variedad de afinidades.

Por ejemplo, si los anticuerpos formados contra un microorganismo son de baja afinidad, o si la mayor parte de ellos están dirigidos contra determinantes antigénicos de poca importancia en el agente infeccioso, tendrán sólo una débil acción antimicrobiana, y se dificultará controlar la infección. Como ejemplos de este problema se citan las infecciones virales persistentes

en las que se forman anticuerpos que reaccionan específicamente con la superficie del virus infectante, pero sin conseguir convertirlo en una partícula no infecciosa. Por tanto, estos complejos anticuerpo-virus son infecciosos y circulan en la corriente sanguínea. Entre estos virus están el de la coriomeningitis linfocítica y el de la leucemia de los ratones. En tales casos, dado que no existe una inmunidad celular efectiva hacia el agente infeccioso, y a que estos virus crecen en las células del hospedador sin dañarlas, entonces la infección persiste por toda la vida.

Se desconoce con qué frecuencia los agentes infecciosos inducen la formación de anticuerpos inefectivos y otras infecciones microbianas, pero si aquellos se forman, entonces el hospedador tendrá una mayor dificultad para terminar con la infección.

Absorción de anticuerpos por antígenos microbianos solubles

La acción antimicrobiana de los anticuerpos se debe en gran medida a su capacidad de adherirse a la superficie de los agentes infecciosos. Su presencia en dicha superficie previene la entrada de los agentes a células susceptibles, promueve la captación por los fagocitos, activa la lisis mediada por el complemento, etc. Una estrategia que los microorganismos pueden utilizar para defenderse de la acción de los anticuerpos, sería liberar sus componentes superficiales en una forma soluble, en los líquidos tisulares. Estos componentes de la superficie del agente infeccioso se combinarían y neutralizarían a los anticuerpos antes de que alcanzaran al microorganismo; de la misma manera podrían ser desensibilizados los linfocitos T.

Antígenos solubles son liberados en los líquidos tisulares durante la mayor parte de las infecciones microbianas, aunque no siempre son antígenos de superficie. En ciertas infecciones bacterianas se liberan polisacáridos de superficie, como ocurre en el suero de pacientes con neumonía por neumococos y en el líquido cefalorraquídeo de meningitis fulminante por meningococos. De la misma manera, las bacterias Gram negativas liberan pequeñas cantidades de endotoxina en los líquidos tisulares.

Evasión del complemento

El complemento es uno de los más importantes sistemas de defensa del hospedero contra la infección, por lo que no es de sorprender que los patógenos desarrollen mecanismos de evasión. Esta podría ocurrir por la

liberación de inhibidores o inactivadores del complemento por microorganismos o porque el complejo de ataque de membrana (CAM) falla en formarse o no lisar el organismo. Por ejemplo, la unión de C1q puede facilitar la entrada de *Trypanosoma cruzi* o micobacterias, mientras que ciertas proteínas de la membrana de *Campylobacter fetus* interfieren con el depósito de C₃ en la superficie bacteriana.

Se sabe también que concentraciones elevadas de amoníaco producidas por *Pseudomonas aeruginosa* inactivan C₃, además de la producción de elastasas que rompen enlaces de muchas proteínas del complemento.

Existen microorganismos que han desarrollado sistemas altamente sofisticados de evasión del complemento como, rotura de puentes proteolíticos en C₃ por *Leishmania donovani*, formación de complejo C5-9 no lítico por ciertas cepas de *Salmonella spp.* o *E. coli*, o inactivación de C5a por *Streptococcus* del grupo A. Las cadenas largas de endotoxina de superficie (LPS), aparentemente forman una barrera de acceso de C5b-9 ó CAM.

Inhibición local de los mecanismos inmunitarios

Existen diversas formas en las cuales los microorganismos, sin prevenir la generación de la respuesta inmunitaria, inhiben la acción local antimicrobiana del sistema inmunitario. Por ejemplo, algunos agentes infecciosos inducen la formación de una cápsula o quiste que los envuelva. Los quistes se forman en ciertas infecciones por protozoarios, sobre todo en el interior de los macrófagos, y protegen al microorganismo de la destrucción por la célula hospedador, más que por el sistema inmunitario del animal. Un ejemplo de esta particularidad lo constituye *Toxoplasma gondii*, el cual infecta al hombre y a una amplia variedad de mamíferos y aves, formando quistes dentro de los macrófagos del sistema nervioso, músculo y pulmón. De esta manera, el parásito queda protegido en el interior del quiste, pudiendo multiplicarse sin provocar una reacción del hospedador.

Se conocen otros mecanismos de acción de los microorganismos; por ejemplo, los estafilococos producen coagulasa, la cual actúa sobre los componentes del plasma en el lugar de la infección y origina el depósito de una capa de fibrina alrededor de las bacterias. Esta capa impide el acceso local de células inflamatorias y facilita que las bacterias se escondan del sistema inmunitario.

Bacterias como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, son capaces de producir una proteasa que destruye

específicamente a la IgA, la cual es el anticuerpo secretor presente en todas las mucosas del hospedador.

Los estafilococos patógenos poseen un factor conocido como proteína A en la pared celular, que es excretado extracelularmente y que inhibe la fagocitosis de bacterias cubiertas con anticuerpos, ya que se une a la porción Fc de los anticuerpos. Por otro lado, *Pseudomonas aeruginosa* produce una elastasa que inactiva las porciones C3b y C5a del complemento, con lo cual inhibe la opsonización y la generación de factores quimiotácticos e inflamatorios derivados del sistema del complemento.

Variación antigénica

Una manera en que los microorganismos pueden evitar los efectos antimicrobianos de la respuesta inmunitaria es mediante un cambio periódico de sus antígenos. Este mecanismo ocurre en algunas infecciones bacterianas, virales y por protozoarios, donde representa un importante factor para promover la persistencia de la infección.

Este recurso es utilizado comúnmente por *Trypanosoma* spp. debido a que su superficie está compuesta de carbohidratos y glucoproteínas. Durante la infección, una nueva cubierta antigénica es producida espontáneamente en uno de cada diez mil tripanosomas, lo que origina una nueva serie de variaciones antigénicas. Los cambios se deben a una alteración en la expresión de genes, más que a mutación, y una sola clona de tripanosomas puede expresar cientos de variantes. Ésto conduce a una infección constituida por una serie de olas parasimétricas, cada una antigénicamente diferente de las anteriores y posteriores.

La variación antigénica se puede ilustrar también con los virus de la influenza B, que produce una infección del aparato respiratorio superior del ser humano y evoluciona conforme se difunde en las comunidades, mostrando pequeños cambios antigénicos en el transcurso de los años. El virus de la influenza A es ampliamente conocido en el mundo, por las epidemias que ha producido en este siglo. Esto se debe a la capacidad que tiene para producir variación antigénica.

Bloqueo de la inducción de la respuesta inmunitaria

Existe un grupo de agentes infecciosos de tamaño menor que los virus pero de naturaleza incierta llamados priones, que se multiplican, persisten y di-

funden en el hospedero, ocasionando cambios patológicos después de un prolongado periodo de incubación, que puede ser de años.

Estos agentes se multiplican en el encéfalo y causan una enfermedad neurógena que siempre es fatal. A este grupo pertenecen las infecciones de *scrapie* en ovinos, la encefalopatía espongiiforme de los bovinos, el *kuru* y la enfermedad de Creutzfeld-Jacob en el hombre. Los estudios realizados indican que no se producen anticuerpos contra estos agentes y que no son susceptibles a la acción del interferón. Por tanto, estos microorganismos se multiplican sin restricción en el hospedero.

Cambios microambientales y de nutrientes en sitios específicos

Los cambios de microambiente permiten cambiar o desplazar microbiota normal y producen enfermedades. El tratamiento con antibióticos puede desplazar a la flora constante y permite la proliferación de patógenos (*Clostridium difficile*) en caballos y conejos con tratamiento de linfomicina.

La acidosis láctica en los bovinos, causada por cambios de dieta promueve el crecimiento de *Lactobacillus* sp, los cuales disminuyen el pH ruminal, destruyendo bacterias celulolíticas. El ácido láctico combinado con ácidos grasos volátiles producen fermentación ruminal con quemaduras químicas del epitelio, lo cual facilita que *Fusobacterium* sp o *Corynebacterium* sp tengan acceso a la circulación hepática formando abscesos.

En los ungulados, *Brucella abortus* tiene una gran afinidad por la placenta, líquidos fetales y tejido coriónico, ya que posee grandes cantidades de eritritol, requerimiento nutricional para el microorganismo.

Idiosincrasia tisular y específica de especie

En algunas ocasiones el daño tisular es ligero pero ciertos individuos son hiperreactivos o hiporreactivos en la cicatrización de lesiones importantes, eventualmente con pérdida de la función. Como ejemplo se sabe que los enlaces cruzados de colágeno y su maduración resulta en una contracción y disociación de la arquitectura normal del tejido. La granulación exuberante en el caballo es una característica de organización.

El síndrome cerebro-corazón (cardiomiopatía neurogénica) se atribuye a la liberación de catecolaminas por el tejido neural dañado, resultando en

necrosis focal del miocardio. Algunas veces ocurre muerte súbita como resultado de cicatrización del miocardio e interferencia en la conductividad eléctrica.

Mecanismos de daño al hospedador

Daño directo del parásito

❑ *Efecto citopático*

Es un mecanismo utilizado por los virus en general, que consiste en disminuir el metabolismo normal de la célula infectada y diversificarlo para el sustento del virus. Esto origina una aleación de membranas, con disfunción en los mecanismos homeostáticos y ulterior degeneración y muerte de la célula. Un ejemplo es la enfermedad de Pacheco, producida por un herpes virus, el cual afecta a loros y causa focos de necrosis celular, sin respuesta inflamatoria.

❑ *Exotoxinas*

Algunas bacterias, aunque elaboran sustancias tóxicas, sólo en pocos casos producen enfermedad. Son productos de secreción específicos de bacterias vivas Gram positivas o Gram negativas que actúan local o sistémicamente; un ejemplo son las bacterias del género *Clostridium*. En el caso de *Clostridium tetani*, la exotoxina produce parálisis de tipo espástico, ya que inhibe las interneuronas inhibitorias del sistema nervioso central. *Clostridium botulinum* produce una neurotoxina que contamina los alimentos; al ser ingeridos éstos, la toxina actúa en la unión neuromuscular inhibiendo la acción de la acetilcolina del nervio terminal, lo que produce parálisis flácida.

❑ *Endotoxinas*

Son un complejo de materiales derivados de la pared celular de bacterias Gram negativas, que producen efectos como fiebre, cambios de la presión arterial y activación del sistema de la coagulación. Básicamente son complejos de lipopolisacáridos que, aunados a la activación del complemento, provocan una reacción de Schwartzman (*fig. 8.3*).

Daño indirecto del parásito

❑ *Interacciones virus-bacteria en el desarrollo de neumonías*

Las infecciones bacterianas secundarias han sido reconocidas desde hace tiempo como una causa importante de complicación de infecciones virales

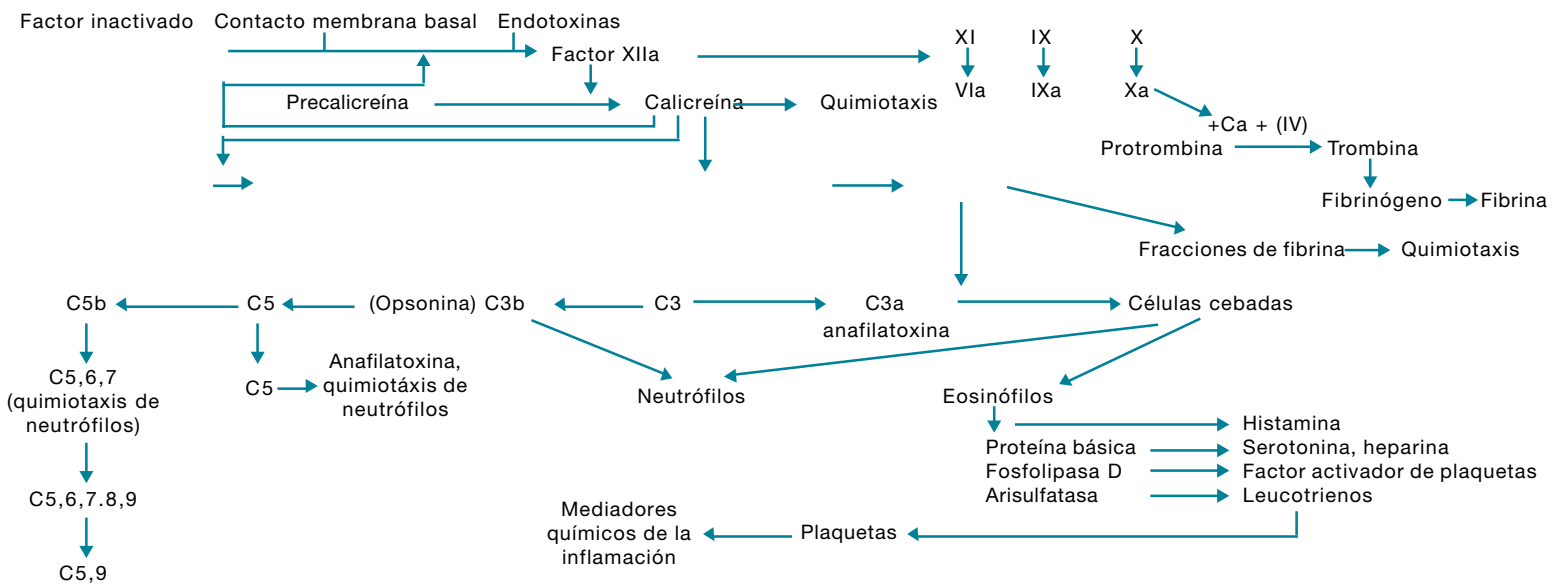


Figura 8.3 Reacción de Schwartzman. Adaptado de Thomson, R.G., *General Veterinary Pathology*, Saunders, Philadelphia, 1984.

agudas. Esta combinación virus-bacteria incrementa la intensidad de la signología respiratoria, así como la mortalidad, en comparación con la infección viral primaria. Ejemplo de esta interacción lo constituyen, en humanos, el virus de la influenza y bacterias piógenas; en ovinos y bovinos, el virus de la parainfluenza-3 y *Mannheimia haemolytica*; en perros, el virus del moquillo y *Bordetella bronchiseptica*, en cerdos, el virus de la fiebre clásica porcina y *Pasteurella multocida*, etcétera.

Como se comentó, cuando ocurre una infección viral en el pulmón, el virus infecta principalmente a las células epiteliales de bronquiolos, bronquios y alvéolos, alcanzando títulos máximos de proliferación entre los tres y cinco días posinfección. Luego, el título viral desciende progresivamente, de modo que para el noveno día posinfección ya no se aíslan virus.

La máxima expresión de daño celular producido por la infección viral se observa entre los días séptimo y noveno posinfección, y consiste en la vacuolización y necrosis de las células epiteliales, y el engrosamiento de las paredes alveolares por infiltración de células mononucleares. En los espacios alveolares se puede observar edema e infiltrado de leucocitos con material necrótico. Si no ocurre infección bacteriana secundaria, el pulmón se habrá normalizado totalmente a las cuatro semanas posinfección.

Por otro lado, se sabe que el pulmón tiene diversos mecanismos para evitar la infección secundaria bacteriana. Entre éstos se encuentra el aparato mucociliar, mediante el cual se eliminan las partículas y bacterias que se adhieren al epitelio ciliado. Sin embargo, las porciones distales del árbol respiratorio no cuentan con células ciliadas y caliciformes, por lo cual no reciben protección del aparato mucociliar. En el espacio alveolar, el macrófago alveolar realiza las funciones de protección mediante fagocitosis. Para que ésta se realice eficientemente, se requiere de surfactante, inmunoglobulinas, complemento, etcétera.

Se sabe que durante la fase aguda de la infección viral en el pulmón, los mecanismos bactericidas se encuentran esencialmente normales; sin embargo, una semana después de la infección, la actividad antibacteriana pulmonar se suprime notablemente, de tal manera que las bacterias, pueden proliferar. Para el día doce posinfección viral, la actividad antibacteriana vuelve a la normalidad. Ahora bien, si se correlacionan los eventos previamente descritos, resulta obvio que la fase de supresión de las defensas pulmonares antibacterianas no coincide con la etapa de mayor prolifera-

ción viral, sino con la fase de disminución de los títulos virales y con el desarrollo de lesiones.

Inicialmente se consideró que la necrosis de las células ciliadas impedía el funcionamiento del aparato mucociliar para eliminar bacterias y que el edema y los restos celulares constituían un rico medio para la proliferación bacteriana. Ahora se sabe que éstos son sólo factores secundarios que contribuyen a la proliferación bacteriana.

Al reconocer que el macrófago alveolar tiene la función más importante en la defensa del pulmón contra infecciones bacterianas, se dedujo que la proliferación bacteriana en el pulmón se debe a anomalías en la ingestión e inactivación intracelular de bacterias por parte del macrófago alveolar. Por ejemplo, se sabe que macrófagos alveolares infectados con virus muestran disminución de sus receptores de membrana para la porción Fc de IgG o de IgM, así como para la fracción C3b del complemento, con lo cual no pueden utilizar eficientemente a estas opsoninas en la ingestión de bacterias. También se sabe que disminuyen la capacidad de quimiotaxis, de ingestión, fusión de fagosoma y lisosoma, de inactivación intracelular y degradación, además de que muestran niveles disminuidos de enzimas lisosómicas. Investigaciones recientes demuestran que esta disfunción temporal del macrófago alveolar, no se debe exclusivamente a la infección viral. Estudios con anticuerpos fluorescentes indicaron que el antígeno viral se localiza en el árbol respiratorio en las etapas agudas de la infección viral, para después situarse en los macrófagos alveolares donde fagocitan restos de células epiteliales contaminadas con virus, con lo cual pueden infectarse.

Ahora bien, la presencia del antígeno viral en los macrófagos alveolares ocurre entre los días sexto y duodécimo posinfección viral, o sea cuando se presenta la disfunción del macrófago. Simultáneamente, es en esos días cuando la respuesta inmunitaria humoral y celular empieza a ser significativa y, por consiguiente, la infección viral comienza a disminuir. Por tanto, resulta paradójico que cuando la respuesta inmunitaria alcanza su máxima intensidad es cuando los mecanismos de defensa pulmonares antibacterianos se encuentran más disminuidos.

Ésto puede explicarse fácilmente, porque los macrófagos alveolares contienen antígeno viral, y entonces son destruidos por el sistema inmunitario, con lo cual, por un lado, se elimina a las células que contienen

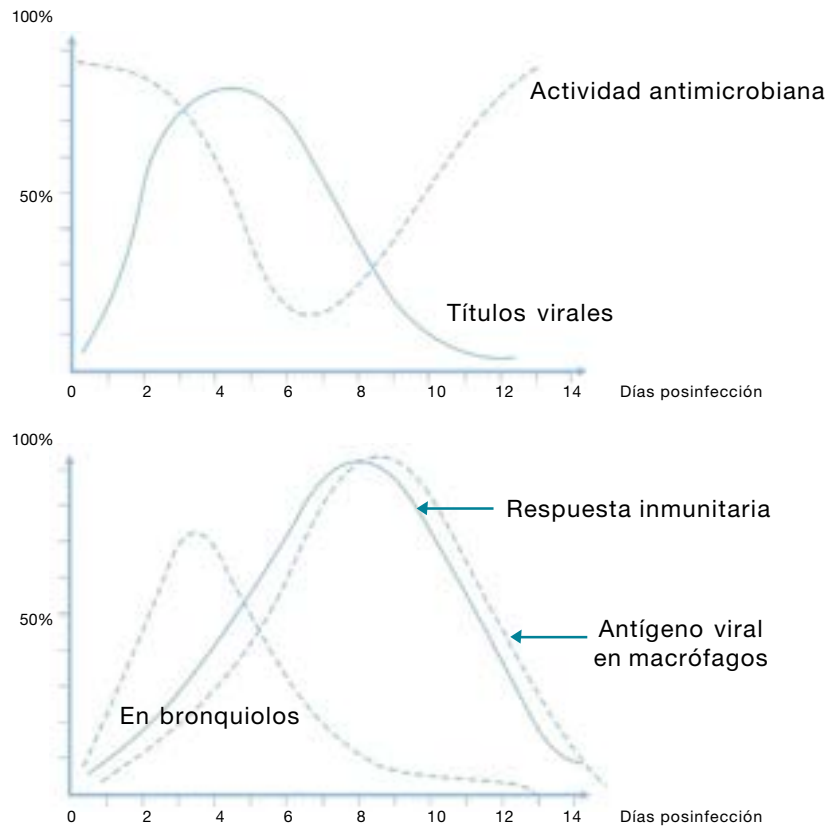


Figura 8.4 Correlación de la respuesta inmunitaria en las infecciones virales pulmonares, con la disminución de la actividad antibacteriana.

virus, aunque por otro se deja al pulmón temporalmente sin suficientes macrófagos funcionales.

A partir del día 12 posinfección viral, la actividad antibacteriana del pulmón se recupera, en parte gracias a que para entonces ya existen nuevos macrófagos alveolares provenientes de monocitos sanguíneos o de células intersticiales pulmonares (fig. 8.4).

❑ *Coagulación intravascular diseminada (CID)*

Se trata de una reacción sistémica catastrófica potencial, en donde se activa de manera generalizada el sistema de coagulación sanguínea. La CID se puede suscitar por un daño tisular extenso, neoplasias, reacciones

inmunitarias sistémicas, y septicemia por bacterias Gram negativas. En este último caso, la coagulación se activa por daño de endotoxinas a endotelios vasculares, y se inicia por las vías intrínseca o extrínseca (*Unidad 2*).

Al iniciarse la activación difusa de la coagulación, hay formación de microtrombos de fibrina en vasos de pequeño calibre de diferentes tejidos, incluyendo el glomérulo renal. De esta manera, el tejido entra en isquemia y puede producirse muerte tisular a consecuencia de infarto. Los trombos son removidos rápidamente por el sistema fibrinolítico. Esta activación en los sistemas de coagulación redundante en un consumo excesivo de plaquetas y otros factores de la coagulación y, por ende, en defectos de la misma. Este proceso se conoce como coagulopatía por consumo. Por tanto, los pacientes con CID pueden desarrollar diátesis hemorrágica, manifestada por hemorragias petequiales y equimótica en los tejidos (*fig. 8.5*).

□ *Papel del hierro*

El hierro es el elemento traza más importante requerido para el crecimiento bacteriano. Cuando los niveles no son óptimos interfieren en el crecimiento bacteriano, incluyendo sus toxinas. Sin embargo el huésped también requiere hierro. Las bacterias producen puentes-férricos llamados sideróforos que toman el hierro del plasma y los tejidos en forma de hierro quelado. Mientras que los animales sintetizan diversas glicoproteínas con puentes de hierro, las más importantes son la transferrina que se encuentra en el plasma, y la lactoferrina en secreciones como la leche, también liberados por los gránulos específicos de neutrófilos. También existe la proteína I de resistencia natural asociada a macrófagos (Nramp 1) que es una bomba de hierro presente en la membrana del fagolisosoma y disminuye la cantidad de hierro disponible a los microorganismos.

□ *Fiebre*

Es la alteración o adaptación de la termorregulación normal, como respuesta a reacciones sistémicas o infecciosas.

La fiebre es causada por una variedad de pirógenos como bacterias Gram positivas o negativas, virus, hongos, interacciones antígeno-anticuerpo, fármacos, entre otras. Sin embargo, todos son mediados por citocinas como interleucina I, factor de necrosis tumoral (*TNF- α*), interleucinas 1 α , 1 β y 6, interferon α y β , prostaglandina E₂, factor de agre-

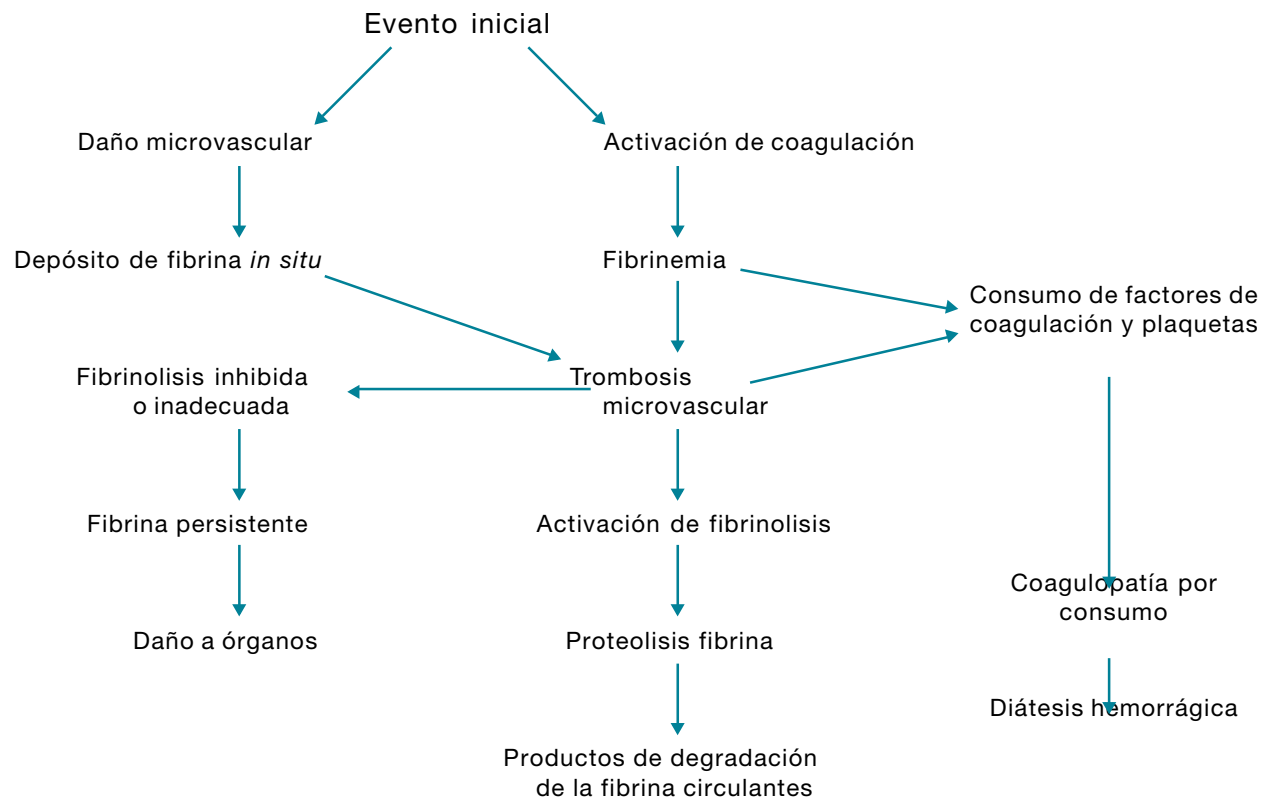


Figura 8.5 Patogénesis de la coagulación intravascular diseminada (CID). Adaptado de Slauson D. & Cooper B.; Mechanims of Disease.

gación plaquetaria entre otros. El papel de la fiebre en el huésped, indica que es un efecto benéfico. Los leucocitos en los mamíferos exhiben su máxima actividad fagocítica en fiebres altas a moderadas. Mientras que, las bacterias sintetizan menos siderofóros en altas temperaturas por lo tanto su desarrollo es mínimo.

Es importante tomar en cuenta que la fiebre también podría tener efectos adversos, tales como en desarrollo de edema pulmonar y eventualmente la muerte como ocurre en algunos casos del síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o el síndrome de Distress respiratorio agudo (SDRA), por medio de leucotrienos, eicosanoides derivados de leucocitos, o fracciones, del complemento entre otros.

Lecturas recomendadas

- Kumar V., Cotran R., Robbins R.: **Basic Pathology**. 6th. ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1997.
- Majno G. and Joris I.: **Cells, Tissues and Disease**. Blackwell Science. Cambridge, Massachusetts. 1996.
- Mims C.A.: **The Pathogenesis of Infectious Disease**. 2nd. ed., Academic Press, New York, 1982.
- Pérez Tamayo R.: **Principios de Patología**. Editorial Médica Panamericana. México, D.F., 1990.
- Slauson D. O. and Cooper B.J.: **Mechanisms of Disease**. Mosby, St. Louis, 2002.
- Trigo F.J.: **Patología Sistémica Veterinaria**. McGraw Hill-Interamericana, México, D.F., 1998.
- Tizard I.: **Veterinary Immunology**. 6th. ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2000.

E
C
E
C
I
D
N
I
N
I

A

Ácido araquidónico 51, 53, 169, 179, 180, 181, 182, 290, 292
Ácido hipocloroso 198
ACVP 12
ADCC 297, 301
Addison 100
Agenesia 323, 327
Agente etiológico 18
Agua oxigenada 85, 99, 111, 122, 124
Albinismo 100, 279
Albumina 38, 41, 90, 105, 164, 303, 307, 407
Aldosterona 41, 65, 66
Alergia a alimentos 293
Aline Schunemann 14
Amiloide 79, 93, 94, 96
Anafilaxia 39, 201, 255, 288, 292, 293, 294, 295
Anafilotóxicos 176
Anasarca 42
Anemia 44, 89, 106, 221, 287, 298, 299, 301, 303, 307, 324, 352, 370, 371, 372, 393, 399, 403
Anemias hemolíticas 104, 108, 297
Aneurismas 44, 54
aneurismas 141
Angiogénesis 215, 223, 228, 229, 230, 231, 232, 242, 367
Angiotensina 41, 52, 65, 66, 329
Anión superóxido 122, 124, 196, 409
Anorexia 39, 370
Anticoagulantes 56, 174
Anticuerpos 100, 125, 160, 175, 176, 195, 203, 228, 253, 255, 259, 260, 264, 265, 268, 272, 280, 281, 282, 284, 286, 287, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 307, 308, 309, 310, 312, 377, 388, 391, 399, 400, 413, 414, 415, 417, 419, 420, 422, 423, 427
Antígenos 81, 125, 175, 184, 202, 253, 257, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 267, 268, 269, 270, 272, 274, 275, 276, 283, 284, 289, 290, 293, 296, 297, 298, 300, 301, 308, 310, 311, 312, 314, 317, 318, 354, 361, 365, 377, 388, 410, 414, 415, 416, 417, 419, 420, 422
Antracosis 110
ANTU 41
Aplasia 323, 327, 379
Apoptosis 80, 117, 125, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 148, 219, 221, 323, 325, 332, 333, 346, 348, 357, 365
Asbesto 80, 112, 196
Ascitis 36, 42
Aspecto de grasa de pollo 57
Astragallus 108
Ateromas 44, 91, 114
Atresia 133, 323, 327
Autolisis 80, 127, 129, 131

B

Bazo 31, 33, 64, 70, 94, 96, 104, 111, 203, 253, 259, 260, 261, 262, 269, 272, 273, 280, 282, 368, 383
Bilirrubina 79, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108

Biopsia 17
 Bolsa de Fabricio 133, 253, 258, 259, 260, 262, 263, 281
 Bomba de sodio 81, 86, 118, 119
 Bradicinina 49, 155, 172, 173, 178, 181, 206, 207

C

Calcificación 80, 91, 113, 114, 116, 128, 130, 335
 Calcificación distrófica 114, 128, 335
 Calcificación metastásica 114, 116
 Calicreínas 172, 173, 175
 Cambio hidrópico 79, 86, 92, 108, 118, 119
 Cambios posmortem 129, 141
 Canalización 57, 58, 59
 Caquexia 324, 370
 Carcinógenos 323, 324, 349, 350, 351, 352, 357
 Carotenos 109, 124
 Caspasas 136, 137, 138, 139
 Causa de la muerte 9
 Celsus 10
 Célula cebada 171, 200, 207, 275, 277, 289, 290, 291, 292, 293, 304, 305
 Células cebadas 152, 169, 171, 172, 175, 176, 178, 180, 181, 182, 183, 185, 191, 199, 200, 201, 207, 212, 267, 273, 274, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 296, 303, 305, 307, 316, 425
 Células dendríticas 257, 259, 262, 264, 269, 270, 272, 276, 289, 290, 316
 Cestrum diurnum 116
 Cicatriz 58, 219, 227, 228, 231, 234, 235, 236, 240, 241, 242, 243, 244, 247
 Cicatrización por primera intención 233, 234
 Ciclooxygenasa 51, 181, 182
 Cininas 67, 69, 151, 164, 169, 171, 172, 174, 175, 182, 183, 186, 293
 Citocinas 94, 137, 138, 171, 180, 184, 202, 203, 204, 229, 230, 233, 263, 264, 265, 267, 268, 277, 288, 289, 292, 310, 312, 313, 314, 316, 317, 331, 334, 335, 370, 372, 378, 409, 415, 429
 Coagulación intravascular diseminada 45, 55, 56, 59, 60, 65, 68, 70, 371, 373, 428, 431
 coagulación intravascular diseminada 66
 Coagulación sanguínea 25, 45, 47, 48, 49, 52, 60, 69, 153, 428
 Coágulo 47, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 58, 173, 207, 228, 229, 233, 240
 Coagulopatía de consumo 59
 Coagulopatías 324, 370, 371, 373
 Coágulos posmortem 57
 Cobre 101, 108, 393, 411
 Colágena 48, 50, 54, 81, 96, 112, 151, 171, 176, 179, 183, 190, 191, 206
 Colágeno 49, 112, 226, 239, 366, 369, 373, 423
 Colágenos 225, 226, 227, 228, 230, 235
 Colesteatomas 92
 Colesterol 79, 87, 88, 90, 91, 109
 Cólico 54, 59, 70
 Coma 140
 Complemento 49, 125, 151, 164, 169, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 183, 186, 190, 191, 193, 195, 198, 199, 200, 205, 206, 207, 255, 268, 269, 272, 273, 274, 285, 286, 290, 292, 296, 297, 298, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 307, 309, 310, 388, 407, 408, 409, 414, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 427, 431

Congestión 25, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 41, 42, 44, 55, 68, 69, 71, 72, 104, 131, 155, 165, 295, 307
 Cor pulmonale 36
 Cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplá 115
 Cushing 100, 324, 370, 371, 374

CH

Chediak-Higashi 198, 199, 278, 279, 318, 413
 Choque 25, 31, 39, 44, 55, 60, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 184, 294, 295
 Choque hipovolémico 44

D

Dermatitis alérgica 201, 293, 294, 317
 Dermatitis alérgica por contacto 317
 Desmoplasia 364, 383
 Desnutrición 41, 89, 90, 232, 323, 333, 405
 Diabetes mellitus 55, 92, 95, 141, 198, 232, 328, 405
 Diagnóstico 18
 Diapédesis 44, 65, 66, 70, 189
 diapédesis 44
 Diarrea 17, 32, 41, 280, 281, 293, 295, 300, 324, 328, 336, 370, 372, 373, 396, 410, 419
 Diátesis hemorrágica 43, 55, 392, 429, 431
 Displasia 323, 326, 335, 336, 338, 399, 404

E

Edema 25, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 46, 70, 71, 73, 74, 75, 119, 132, 157, 159, 181, 201, 228, 295, 305, 307, 309, 396, 426, 427, 431
 Elefantiasis humana 41
 Embolia 25, 59, 61, 62, 63, 64, 76, 162
 Émbolo 46, 52, 61, 367, 384
 Émbolos sépticos 57, 58
 Endotoxinas 60, 67, 70, 171, 176, 206, 424, 425, 429
 Enfermedad 17
 Enfermedad del suero 304, 307, 309
 Enfermedades autoinmunitarias 253, 278, 283
 Enfermedades causadas por almacenamiento lisosomal 98
 Eosinófilos 98, 152, 162, 163, 176, 179, 180, 182, 186, 189, 191, 193, 199, 200, 267, 272, 289, 290, 291, 292, 293, 314, 425
 Epitelización 215, 232, 238
 EPOC 238
 Equimosis 44
 Eritroblastosis fetal en humanos 108
 Erysipelothrix rhusiopathiae 33
 Esteatosis 87
 Estenosis 32, 33, 327, 404
 Etanol 89
 Eutimio López Vallejo 13
 Explosión respiratoria 196, 198, 317, 409
 Exudado 35, 36, 37, 42, 73, 127, 128, 129, 130, 151, 152, 156, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 190, 199, 209

F

Factor de crecimiento epidermal 223
 Factor de Necrosis Tumoral 184
 Factor de necrosis tumoral 94, 137, 184, 203, 204, 231, 267, 292, 317, 331, 370, 429

Factor von Willebrand 50
Factores de la coagulación sanguínea 48
Factores etiológicos 21
Factores etiológicos de enfermedad 22
Factores quimiotácticos para los leucocitos 191
Fagocitosis 84, 105, 135, 152, 175, 176, 180, 181, 182, 184, 187, 188, 193, 195, 196, 197, 198, 202, 203, 242, 243, 269, 280, 302, 305, 307, 400, 409, 413, 422, 426
Fibronectina 50, 52, 62, 81, 225, 228, 237, 366, 369
Fibroplasia 219, 232
Fibrosis 33, 91, 109, 112, 130, 157, 215, 219, 221, 228, 229, 230, 231, 232, 234, 236, 238, 239, 242, 244, 245, 249, 251, 317, 318, 399
Fiebre 34, 44, 46, 55, 60, 181, 184, 185, 207, 210, 294, 300, 303, 307, 324, 370, 372, 403, 424, 426, 429, 431
Filamentos intermedios 84, 85, 376, 377
Fracturas de los huesos 239

G

Galeno 10
Gangrena 59, 71, 80, 127, 129, 130, 131, 132
Glomerulonefritis 228, 283, 287, 288, 304, 305, 307, 309, 320
Glucógeno 79, 83, 88, 92, 93, 98, 143, 199, 374, 391
Glutación peroxidasa 124, 393
Gota artrítica 93

H

Hageman 47, 48, 49, 57, 171, 172, 173, 174, 175, 206, 207
Hematoma 44, 47, 76, 233
Hemofilia A 45, 405
Hemoglobina 38, 79, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 129, 142, 300, 393
Hemomalasma ilei 43
Hemoptisis 43
Hemorragia 25, 32, 33, 43, 44, 45, 46, 61, 64, 67, 70, 75, 91, 104, 111, 127, 131, 140, 155, 157, 228, 229, 236, 239, 240, 279, 295, 305, 335, 368, 372, 429
Hemorragias por «consumo» 45
Hemosiderina 79, 104, 105, 110, 111, 112, 145
Hidrocarburos aromáticos policíclicos 352
Hidropericardio 35, 36, 42, 67
Hidrotórax 36, 42
Hígado 33, 41, 56, 66, 79, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 115, 119, 143, 144, 167, 215, 221, 222, 238, 239, 249, 262, 268, 271, 330, 331, 350, 357, 362, 380, 384, 391, 396
Hígado graso 79, 88, 90
Hipema 43
Hipercalcemia 55, 114, 116, 324, 370, 371, 373
Hiperemia 25, 29, 30, 31, 131, 164, 187, 223, 230
Hiperemia fisiológica 30, 31
Hiperplasia 99, 116, 238, 239, 249, 323, 326, 329, 330, 331, 332, 334, 353, 380
Hipersensibilidades 253, 278, 287
Hipertrofia 36, 323, 326, 329, 330, 331, 353, 379
Hipócrates 10
Hipopión 162
Hipoplasia 280, 323, 327, 328
Hipoproteinemia 41, 75, 89, 234
Hipoxia 33, 36, 41, 42, 44, 46, 55, 65, 66, 68, 80, 86, 89, 90, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 139, 140, 219, 240,

396
hipoxia 44
Histamina 30, 67, 69, 70, 164, 168, 169, 171, 172, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 186, 188, 191, 200, 204, 207, 291, 292, 425
Histopatología 19

I

Ictericia 79, 106, 108, 109, 301
Inclusiones 80, 96, 98, 112, 113
Infarto 59, 61, 64, 67, 114, 133, 141, 228, 368, 370, 429
Inflamación 10, 12, 31, 39, 94, 108, 128, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 169, 171, 172, 173, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 190, 192, 194, 205, 206, 208, 215, 217, 219, 223, 224, 225, 229, 230, 232, 234, 235, 236, 238, 239, 241, 270, 272, 274, 290, 300, 303, 310, 315, 316, 323, 334, 395, 425
Inflamación no supurativa 163
Inmunodeficiencia 278, 280, 281, 282, 359, 360, 404, 413, 417
Inmunodeficiencia combinada de los caballos 280
Inmunoglobulinas 94, 96, 178, 263, 268, 272, 273, 274, 275, 298, 309, 310, 348, 400, 407, 408, 409, 410, 426
Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas 12
Insuficiencia 32, 33, 34, 35, 41, 64, 66, 68, 69, 104, 116, 141, 145, 199, 300, 307, 328, 329, 336, 368
Insuficiencia cardíaca 32, 34, 35, 41, 66, 68, 104, 145, 329
Intercambio de líquidos 37, 38, 40
Interleucinas 136, 184, 203, 204, 269, 429
Isoeritrolisis neonatal equina 108
Isquemia 59, 64, 65, 66, 117, 118, 121, 127, 128, 131, 227, 231, 234, 244, 333, 364, 394, 429

J

Johne 41

L

Lantana camara 74, 108
Lesión patognomónica 17
Leucemias 116, 133, 198, 357, 360, 368, 373
Leucotrienos 67, 69, 164, 168, 169, 171, 178, 180, 181, 182, 200, 203, 204, 230, 277, 290, 292, 425, 431
leucotrienos 277
Linfocinas 125, 184, 185, 310, 311, 312, 314, 316
Linfonódulos 31, 96, 104, 110, 203, 208, 210, 253, 259, 260, 261, 262, 263, 269, 270, 271, 272, 273, 282, 283, 289, 309, 399
Linfosarcoma 35, 307, 342
Linfotoxinas 203, 310, 312, 313, 316
Lipidosis 87, 88, 89
Lipofusina 79, 83, 101, 334
Lupus eritematoso sistémico 253, 284, 287

M

Macrófago 201, 202, 269, 270, 312, 408, 409, 426, 427
Macrófagos 33, 34, 57, 58, 90, 93, 94, 97, 102, 104, 109, 110, 111, 112, 122, 128, 135, 145, 152, 162, 171, 176, 180, 182, 184, 186, 187, 189, 190, 192, 193, 199, 201, 202, 203, 204, 213, 224, 228, 229, 233, 238, 259, 260, 262, 264, 267, 269, 270, 271, 272, 273, 276, 282, 289,

290, 292, 297, 302, 310, 312, 314, 316, 317, 370, 409, 415, 416, 417, 421, 427, 428, 429

Mal de altura 36, 73

Malacia 127

Manuel H. Sarvide 14

Mediadores 31, 53, 70, 81, 151, 155, 164, 168, 169, 171, 172, 175, 178, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 200, 203, 204, 205, 207, 219, 222, 229, 230, 240, 255, 275, 288, 289, 290, 291, 294, 317, 344, 425

Mediadores de nueva formación 178

Mediadores preformados 178

Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria 151, 169

Melanina 79, 97, 99, 100, 101, 110, 111, 279, 318, 355, 377, 406

Melanosis 99, 145

Membranas basales 96, 130, 183, 206, 219, 225, 227, 228, 232, 237, 238, 244, 300, 366, 369

Metaplasia 130, 219, 237, 248, 323, 326, 334, 335, 392

Metástasis tumoral 62

Miastenia grave 253, 284, 285, 286

Microglia 242, 271, 272

Miocarditis 34, 67, 287

Miofibroblasto 231

Miofibroblastos 231, 354

Monocito 201

Moquillo 46, 115, 146, 163, 237, 281, 282, 405, 409, 419, 426

Morgagni 10

Muerte cerebral 140

Muerte repentina 62, 141

Muerte somática 80, 130, 138, 140

Muerte súbita 141, 424

Músculo Blanco 34, 96, 124, 392, 393

Mycobacterium tuberculosis 108, 311, 312

N

Necropsia 11, 16, 17, 69, 141

Necrosis 33, 59, 60, 65, 66, 67, 69, 70, 80, 91, 94, 96, 108, 114, 120, 122, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 161, 184, 203, 204, 219, 221, 222, 231, 235, 236, 237, 238, 239, 242, 244, 248, 249, 267, 281, 292, 303, 305, 316, 317, 327, 328, 331, 335, 357, 361, 363, 366, 370, 385, 396, 406, 424, 426, 427, 429

Neoplasia 100, 116, 124, 141, 337, 338, 340, 349, 354, 360, 362, 363, 367, 368, 370, 374

Neumoconiosis 79, 110

Neumonía 36, 161, 238, 280, 303, 307, 420, 424

Neutrófilos 83, 93, 126, 127, 128, 131, 135, 136, 152, 157, 160, 161, 162, 169, 171, 172, 175, 176, 178, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 199, 200, 202, 206, 228, 229, 233, 270, 272, 273, 280, 291, 292, 293, 297, 303, 304, 305, 307, 310, 312, 314, 316, 400, 409, 413, 425, 429

Neutropenia Cíclica 279

Neutropenia cíclica 198, 413

Nitrosaminas 352, 353

Nuez moscada 33

O

Oncogenes 138, 222, 323, 337, 338, 343, 346, 347, 348, 350, 358, 360

Osteopatía hipertrófica pulmonar 324, 370, 371, 374

Oxalato 44, 45

Óxido nítrico 122, 203, 204

P

Parásito 41, 44, 54, 57, 60, 61, 77, 109, 112, 163, 193, 200, 311, 316, 358, 362, 387, 417, 421

PAS 62, 92, 96, 98, 227

Patogenia 18

Patología (definición) 7

Patología comparada 17

Patología general 16

Patología sistémica 16

Pénfigo 253, 284, 285, 300, 318

Pericarditis traumática 35, 73, 161

Permeabilidad vascular 53, 161, 164, 166, 168, 169, 171, 174, 175, 178, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 206, 223, 272, 292, 293, 304, 396

Persistencia del conducto arterioso 35, 73

Petequias 43

Picnosis 123, 126, 127, 134

Pigmentos 79, 86, 97, 102, 104, 107, 109, 111

Pirógenos endógenos 182, 185, 191

Placas de Peyer 257, 258, 259, 262, 263

Plaquetas 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 152, 165, 166, 169, 171, 173, 176, 178, 179, 182, 199, 200, 203, 204, 205, 206, 207, 224, 229, 233, 257, 260, 279, 287, 290, 292, 296, 298, 301, 303, 304, 305, 367, 373, 425, 429, 431

Plomo 80, 108, 113, 396

Polimorfonucleares 84, 168, 191, 193, 199

Porfiria congénita 104

Presión coloidosmótica 38, 39, 169, 307

Presión hidrostática 38, 39, 164, 166, 187

Pronóstico 18

Prostaglandinas 50, 51, 52, 164, 169, 171, 178, 180, 181, 182, 186, 191, 200, 203, 204, 231, 277, 290

Proteína básica mayor 200

Pseudomelanosis 100, 129

Pteridium aquilinum 44, 352

Putrefacción 131, 142

Q

Quimiotaxis 53, 152, 171, 173, 174, 176, 179, 183, 184, 186, 187, 188, 190, 192, 198, 206, 292, 304, 425, 427

R

Radiación 179, 219, 324, 355, 356, 357, 398

Radicales libres 22, 80, 117, 120, 121, 122, 124, 125, 171, 357, 398

Reacción de Arthus 183, 303, 304, 305, 307

Receptores 81, 84, 137, 175, 180, 193, 195, 219, 223, 228, 263, 268, 269, 285, 286, 287, 289, 296, 297, 299, 302, 330, 344, 345, 346, 347, 353, 354, 368, 369, 395, 404, 408, 409, 427

Regeneración 129, 130, 157, 217, 219, 220, 221, 226, 227, 233, 234, 235, 237, 238, 241, 243, 244, 246, 331, 361

Renina 41, 65

Reparación 3, 48, 54, 91, 157, 203, 215, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 285, 348, 356, 398

reparación 223
Resolución 18, 19, 129, 130, 223
Retracción tisular 229, 231, 232
Rouleaux 166
Rubor 10, 31, 155

S

Salud 17
Sangre 44, 105, 266, 396
sangre 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 39, 41, 43, 44, 45, 47, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 77, 90, 92, 93, 105, 108, 109, 114, 126, 142, 164, 165, 166, 168, 185, 186, 187, 189, 193, 199, 200, 201, 203, 206, 208, 221, 222, 238, 239, 257, 260, 261, 263, 264, 271, 280, 287, 298, 300, 307, 368, 391, 394, 415
Saponinas 108
Sarcoide equino 361
Secuela 18
Selenio 34, 96, 108, 124, 127, 144, 393
Senecio 108
Septicemias 41, 44, 55, 67, 400
Serotonina 50, 69, 164, 168, 169, 171, 178, 179, 200, 204, 205, 291, 292, 316, 425
Seudoartrosis 241
Signo 17
Signo de Godete 37, 74
Signos cardinales 10, 151, 155
Silicosis 110, 112
Síndrome 17, 34, 35, 36, 55, 60, 64, 69, 100, 101, 116, 198, 199, 278, 279, 281, 300, 318, 324, 328, 370, 371, 373, 374, 392, 393, 404, 413, 417, 423, 431
Síndrome de Cushing 100, 324, 370, 371, 374
Síndrome de insuficiencia cardíaca 32, 35
Síndromes paraneoplásicos 324, 368, 370, 371
Síntoma 17
Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios 15
Sodio 38, 39, 41, 65, 66, 81, 86, 118, 119, 122, 128, 171, 176, 178, 192, 314, 330, 396, 407
Solanum malacoxylon 116
Sufusión 44
Superóxido dismutasa 122, 124

T

Telomerasa 323, 349
Tetracloruro de carbono 89, 108, 125, 396
Timo 45, 70, 133, 203, 253, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 265, 280, 327, 332, 399, 419
TNF 94, 137, 184, 230, 267, 317, 331, 370, 372, 429
Torsión del intestino 31
Transcriptasa reversa 358
Trasudado 37, 42, 151, 159, 166
Triglicéridos 87, 88, 89, 91
Trombo 25, 30, 32, 47, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 76, 117
trombo 114
Tromboxano A2 52, 53, 182, 205
Tuberculina 314, 315, 316
Tumor 10, 35, 100, 155, 324, 333, 335, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 350, 351, 354, 359, 360, 361, 362, 364, 365, 366, 367, 368, 370, 371, 372, 373, 375, 376, 378, 382, 383, 385, 419
Tumores benignos y malignos 363, 366

Tumores mixtos 340, 342

U

Unión Internationale contre Cancer 375
Uratos 79, 93
Uremias 33

V

Vasos linfáticos 169, 223, 225, 260, 341, 365
Virchow 11
Virus asociados a neoplasias 359
Vitamina C 45, 124, 392
Vitamina E 34, 96, 102, 124, 127, 144, 392
Vitamina K 45, 48, 50, 392
Vitiligo 101
Vocabulario 16
Vólvulo 31, 71

W

Wuchereria bancrofti 41

Z

Zenker 34, 127

PATOLOGÍA GENERAL VETERINARIA

4^a edición

Editores:

Francisco J. Trigo Tavera,
MVZ, MSc, PhD.

Germán Valero Elizondo,
MVZ, M.Phil, MCV.

Revisión técnica:

Fernando Constantino Casas,
MVZ, PhD.

*Jefe del Departamento
de Patología FMVZ, UNAM*



PATOLOGÍA

GENERAL VETERINARIA

4ª EDICIÓN



Francisco J. Trigo Tavera



Germán Valero Elizondo

editores

En este libro se describen, en ocho capítulos, todos los temas del programa vigente de la materia de Patología General de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, tal y como se imparte en la FMVZ de la UNAM.

Los ocho autores son patólogos reconocidos y los dos editores poseen una amplia experiencia en la preparación de publicaciones científicas.

El libro está generosamente ilustrado con diagramas y fotografías a todo color y cada capítulo incluye una lista de lecturas recomendadas para el lector que quiera profundizar más en el tema.

Este es el primero de una serie de libros universitarios, en versión electrónica, que tiene por objeto llenar la necesidad de publicaciones modernas para la enseñanza de la medicina veterinaria a nivel licenciatura en idioma español.

Para su elaboración, se conjuntó la capacidad de los académicos con el eficiente apoyo de la infraestructura existente en la FMVZ para producir material didáctico moderno, de alta calidad y a un bajo costo, para beneficio de los estudiantes.

