

Patología Estructural Básica

Dra. Yolanda Vanegas Cobeña MgS.

Dra. Nancy Vanegas Cobeña MgS.

MD. Leonardo Morales Vanegas MgS

Patología Estructural Básica

ISBN: 978-9942-27-074-0

Edición y Corrección
Lic. Marilyn Balmaseda Mederos, MSc.

Diagramación y maquetación en L^AT_EX
Ing. Rodolfo Barbeito Rodríguez

Diseño de cubierta
DG. Alexander Javier Campoverde Jaramillo

© Sobre la presente edición: Primera Edición, 2018

Impresión: Editorial Universitaria Católica (EDÚNICA)

Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin permiso por escrito de la Universidad Católica de Cuenca, quien se reserva los derechos para la primera edición.

Índice general

Prefacio	1
1. Concepto	3
2. Adaptación celular	5
2.1. Hipertrofia	6
2.2. Atrofia	7
2.3. Hiperplasia	9
2.4. Metaplasia	10
2.5. Displasia (no es adaptación)	12
2.6. Hipoplasia, Aplasia y Agenesia	12
3. Lesión y muerte celular	15
3.1. Mecanismo de lesión y muerte celular	17
3.1.1. Depleción del ATP	17
3.1.2. Lesión mitocondrial	18
3.1.3. Entrada de calcio y pérdida de la homeostasis del calcio.	18
3.1.4. Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo).	19
3.1.4.1. Generación de los radicales libres	20
3.1.4.2. Eliminación de los radicales libres	20
3.1.4.3. Efectos patológicos de los radicales libres	21
3.1.5. Defectos en la permeabilidad de la membrana	21
3.1.6. Lesiones del ADN y proteínas	22
3.2. Lesiones celulares que llevan a necrosis	23
3.2.1. Lesión Isquémica e Hipóxica	23
3.2.1.1. Mecanismo de las lesiones celulares por isquemia	23
3.2.2. Lesión por Isquemia-Reperfusión	24

3.2.3. Lesiones por sustancias químicas	24
3.3. Apoptosis	25
3.3.1. Causas de la Apoptosis	25
3.3.1.1. Causas fisiológicas	25
3.3.1.2. Causas patológicas	26
3.3.2. Cambios morfológicos	26
3.3.3. Características bioquímicas de la Apoptosis	26
3.3.4. Mecanismo de la Apoptosis	27
3.3.4.1. Vía intrínseca o mitocondrial de la Apoptosis	27
3.3.4.2. Vía extrínseca	28
3.4. Autofagia	28
3.5. Causas de lesión celular reversible e irreversible	29
3.5.1. Hipoxia	29
3.5.2. Agentes físicos	30
3.5.3. Agentes químicos y fármacos	30
3.5.4. Agentes infecciosos	31
3.5.5. Reacciones inmunológicas	31
3.5.6. Alteraciones genéticas	31
3.5.7. Desequilibrios nutricionales	31
3.6. Envejecimiento o Senectud	32
4. Cambios de lesión reversible apreciados con microscopio de luz	33
4.1. Tumefacción celular	33
4.2. Vacuolación hidrópica	34
4.3. Metamorfosis grasa	34
5. Patrones de Necrosis	35
5.1. Necrosis colicuativa	36
5.2. Necrosis de coagulación	36
5.3. Necrosis caseosa	36
5.4. Necrosis de la grasa	37
5.5. Necrosis gangrenosa	37
5.6. Necrosis fibrinoide	37

6. Acumulaciones intracelulares	39
6.1. Acumulación intracelular de lípidos	40
6.2. Colesterol y ésteres de colesterol	40
6.3. Proteínas	41
6.4. Cambio hialino	41
6.5. Glucógeno	41
6.6. Pigmentos	42
6.6.1. Pigmentos Exógenos	42
6.6.2. Pigmentos endógenos	42
6.7. Calcificación patológica	43
6.7.1. Calcificación distrófica	43
6.7.2. Calcificación metastásica	43
7. Inflamación y reparación	45
7.1. Cambios hemodinámicos	47
7.2. Fenómenos leucocitarios	48
7.3. Llegada de leucocitos	48
7.3.1. Marginación, Rodamiento y Adhesión	49
7.3.2. Transmigración a través del endotelio, o diapedesis	49
7.4. Factores quimiotácticos	50
7.5. Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos	51
7.6. Receptores para los productos microbianos	51
7.6.1. Receptores para los productos microbianos	51
7.6.2. Receptores acoplados a la proteína G	52
7.6.3. Receptores para las opsoninas	52
7.6.4. Receptores para las citocinas	52
7.7. Eliminación de los agentes lesivos	52
7.7.1. Fagocitosis	52
7.7.1.1. Reconocimiento y englobamiento de la partícula	53
7.7.1.2. Destrucción	53
7.7.1.3. Estallido respiratorio	53
7.8. Finalización de la respuesta inflamatoria aguda	55
7.9. Mediadores químicos de la reacción inflamatoria	56
7.9.1. Propiedades de los mediadores inflamatorios.	56
7.9.2. Mediadores de origen celular	58

7.9.2.1.	Aminas vasoactivas: Histamina y Serotonina	58
7.9.2.2.	Factor activador de las plaquetas (PAF)	61
7.9.2.3.	Especies reactivas del oxígeno	61
7.9.2.4.	Óxido nítrico (NO)	62
7.9.2.5.	Acciones	62
7.9.2.6.	Citocinas y Quimiocinas	63
7.9.2.7.	Neuropéptidos	64
7.9.3.	Enfermedades por alteraciones en las funciones de los leucocitos	64
7.10.	Células del exudado inflamatorio	65
7.11.	Papel de los ganglios linfáticos y sistema retículo endotelial	65
7.12.	Patrones morfológicos de la inflamación aguda	66
7.12.1.	Serosa	66
7.12.2.	Fibrinosa.	66
7.12.3.	Purulenta o supurativa (Abscesos)	67
7.12.4.	Úlceras	67
7.13.	Evolución de la inflamación aguda	67
7.13.1.	Resolución completa	67
7.13.2.	Cicatrización y sustitución por tejido conjuntivo (Fi- brosis)	68
7.14.	Inflamación crónica	68
7.14.1.	Causas de la inflamación crónica	69
7.14.2.	Características morfológicas	69
7.14.3.	Inflamación granulomatosa	70
7.15.	Efectos sistémicos de la inflamación	71
7.15.1.	Fiebre	71
7.15.2.	Proteínas de fase aguda	72
7.15.3.	Leucocitosis	72
7.15.4.	Aumento del pulso y presión arterial	73
7.16.	Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva	73
8.	Cicatrización y Reparación	75
8.1.	Proliferación tisular	76
8.1.1.	Células lábiles	76
8.1.2.	Células quiescentes	76

8.1.2.1. Células parenquimatosas	77
8.1.2.2. Células del tejido conectivo	77
8.1.3. Células permanentes	77
8.2. Cicatrización de las heridas cutáneas	78
8.2.1. Unión primaria (Cicatrización de primera intención) .	78
8.2.2. Unión secundaria	78
8.3. Pasos en la cicatrización	79
8.3.1. Formación del coágulo de sangre	79
8.3.2. Formación de tejido de granulación	80
8.3.3. Proliferación celular y depósito de colágeno	80
8.3.4. Formación de la cicatriz	80
8.3.5. Contracción de la herida	80
8.3.6. Remodelado del tejido conjuntivo	81
8.3.7. Recuperación de la fuerza tensil	81
8.4. Factores de crecimiento que intervienen en la cicatrización	81
8.5. Factores que modifican la calidad de la respuesta infla-	
matoria y de reparación	82
8.5.1. Factores generales	82
8.5.1.1. Edad	82
8.5.1.2. Nutrición	82
8.5.1.3. Trastornos hematológicos	82
8.5.1.4. Inmunidad	82
8.5.1.5. Diabetes sacarina	83
8.5.1.6. Hormonas	83
8.5.2. Factores locales	83
8.5.2.1. Suficiencia del riego sanguíneo	83
8.5.3. Cuerpos extraños	83
8.5.3.1. Coaptación de los bordes de una herida	83
8.5.3.2. Tejido donde ha ocurrido la lesión	84
9. Neoplasias	85
9.1. Clasificación	85
9.1.1. Tumores benignos	86
9.1.2. Tumores malignos	86
9.1.3. Nomenclatura de los tumores	87

9.7.11. Virus ADN	110
9.7.11.1. Papiloma Virus Humano	110
9.7.11.2. Virus de Epstein-Barr (VEB)	110
9.7.11.3. Virus de la Hepatitis B	111
9.7.11.4. Virus RNA oncogénicos	111
9.7.11.5. Helicobacter pilory	111
9.8. Defensas del huésped frente a los tumores.	112
9.8.1. Antígenos tumorales	112
9.8.1.1. Marcadores tumorales	112
9.9. Inmunovigilancia	115
9.10. Caquexia del cáncer	115
9.11. Gradación y estadificación de los tumores	116
9.12. Diagnóstico analítico del cáncer	116
9.12.1. Métodos histológico y citológicos	116
9.12.1.1. Punción / aspiración con aguja fina	117
9.12.1.2. Extensiones citológicas (Papanicolaou)	117
9.12.1.3. Inmunocitoquímica	117
9.12.1.4. Análisis con sondas de ADN	117
9.12.1.5. Citometría del flujo	118

10.Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock, edema **119**

10.1. Morfología	120
10.2. Hiperemia y congestión	121
10.3. Hemorragia	121
10.4. Hemostasia y trombosis	123
10.4.1. Endotelio	124
10.4.2. Plaquetas	124
10.4.3. Cascada de la coagulación	125
10.4.4. Factores de la coagulación	125
10.4.5. Mecanismos de regulación	126
10.5. Trombosis	127
10.5.1. Evolución del trombo	128
10.5.2. Significación clínica	128
10.5.3. Factores predisponentes	129

10.6. Embolia pulmonar	129
10.7. Tromboembolismo de la circulación general	129
10.8. Embolia grasa	130
10.9. Embolia gaseosa	130
10.10 Embolia del líquido amniótico	131
10.11 Infarto	131
10.11.1 Factores que influyen en la aparición de un infarto	132
10.12 Shock	132
10.12.1 Tipos de shock	132
10.12.1.1. Cardiogénico	132
10.12.1.2. Hipovolémico	133
10.12.1.3. Séptico	133
11. Enfermedades ambientales y nutricionales	135
11.1. El ser humano y el ambiente	135
11.2. Reconocimiento de las enfermedades laborales y ambientales	136
11.3. Mecanismo de toxicidad	136
11.4. Exposiciones ambientales y laborales frecuentes	141
11.4.1. Consumo de tabaco	141
11.4.2. Alcoholismo (abuso del etanol)	143
11.4.3. Drogadicción	145
11.4.4. Fármacos	147
11.4.5. Estrógenos exógenos y anticonceptivos orales	147
11.4.5.1. Estrógenos exógenos	148
11.4.5.2. Anticonceptivos orales	149
11.4.6. Paracetamol	150
11.4.7. Aspirina (ácido acetilsalicílico)	150
11.5. Contaminación del aire exterior	151
11.6. Contaminación del aire de interiores	153
11.7. Exposiciones industriales	154
11.7.1. Plomo	155
11.8. Peligros relacionados con la agricultura	156
11.9. Toxinas naturales.	157
11.10 Lesión por radiación	157

11.11	Déficit nutricionales	158
11.11.1	Malnutrición proteico-energética (PEM)	159
11.12	Anorexia nerviosa y bulimia	160
11.13	Obesidad	161
11.14	Dieta y enfermedades sistémicas	162
11.15	Prevención del cáncer	163
12.	Apéndice	165
12.1.	Apendicitis aguda	165
12.2.	Apendicitis crónica	167
13.	Cáncer de cuello uterino	169
13.1.	Examen del Papanicolaou (PAP)	169
13.2.	Carcinoma de cuello uterino	169
13.2.1.	Definición	169
13.2.2.	Causas, incidencia y factores de riesgo	169
13.2.3.	Síntomas	170
13.2.4.	Otros exámenes	171
13.2.5.	Tratamiento	171
13.2.6.	Etapas del cáncer del cuello uterino	172
13.2.7.	Etapa 0 (carcinoma in – situ)	172
13.2.7.1.	Etapa I	173
13.2.7.2.	Etapa IA	173
13.2.7.3.	Etapa IB	173
13.2.7.4.	Etapa II	173
13.2.7.5.	Estadio IIA	174
13.2.7.6.	Estadio IIB	174
13.2.7.7.	Etapa III	174
13.2.7.8.	Etapa IIIA	174
13.2.7.9.	Etapa IIIB	174
13.2.7.10.	Etapa IV	175
13.2.7.11.	Estadio IVA.	175
13.2.7.12.	Etapa IVB.	175
13.3.	Cáncer recurrente de cuello uterino	175
13.4.	Pólipos endocervicales	176

13.5. Tumores en cuello uterino	176
Referencias bibliográficas	181
Autores	183

Prefacio

Partiendo de la etimología, la palabra patología procede de dos voces griegas: *pathos* = sufrimiento y *logos* = estudio, lo cual significa que la patología es el estudio científico de la enfermedad, tomando en cuenta su naturaleza en primer lugar, así como las causas que la desencadenan, el curso de su desarrollo, y las consecuencias que de esto derivan.

De acuerdo a lo anterior, el ámbito de esta ciencia como todas, es infinito y por lo tanto lo es también el conocimiento. En las aulas aprendemos las bases científicas que luego nos servirán como guía en el que hacer médico diario en constante desarrollo.

Con el objeto de prestar a los jóvenes, una forma didáctica de iniciar la asignatura de Patología Estructural se ha elaborado este resumen para guía de los estudiantes de pregrado, que le ayudará para posteriormente a nivel individual, profundizar en lo intrincado de la medicina.

Se ha revisado la materia en los capítulos relevantes, iniciando con los temas básicos, para luego continuar con enfermedades específicas. En algunas ocasiones, en el capítulo de neoplasias se hace referencia a asuntos moleculares indispensables para la comprensión de los procesos.

Se inicia con los procesos de adaptación en el que se ponen en juego mecanismos fisiológicos con el fin de que la célula mantenga su viabilidad. Se indican los mecanismos que lesionan su integridad y que por último llevan a muerte celular.

Posteriormente se analizan temas generales de la patología tratando de explicar sus mecanismos para comprenderlos en su inte-

gridad, y por último, de la misma manera se aborda enfermedades específicas.

Con estos resúmenes se pretende facilitar el abordaje de la asignatura como una guía que sienta la base de los conocimientos de la Patología Estructural.

Los Autores.

1

Concepto

Patología, etimológicamente viene de dos palabras griegas: *pat-* = sufrimiento y *logos* = estudio. Significa el estudio científico de la naturaleza de la enfermedad, sus causas, proceso, desarrollo, y consecuencias. La patología relaciona la ciencia básica y la práctica médica, estudiando los cambios funcionales y estructurales de las células, tejidos y órganos que son afectados por la enfermedad ^[1].

Los cuatro aspectos del proceso patológico comprenden:

- Causa.
- Mecanismo del desarrollo.
- Alteraciones estructurales producidas en las células y órganos del cuerpo.
- Consecuencias funcionales de los cambios morfológicos.

La célula normal tiene sus programas genéticos de función y estructura que determinan su metabolismo, diferenciación y especialización. Sin embargo, responde a los estímulos externos e internos manteniendo un equilibrio constante denominado homeostasis [2].

Los estímulos fisiológicos y algunos patológicos pueden dar lugar a un sinnúmero de adaptaciones funcionales y estructurales para mantener la viabilidad. Si se sobrepasa los límites de la respuesta adaptativa o se expone a un agente lesivo la célula puede entrar en un proceso de lesión celular que suele ser reversible. Pero si el estímulo continúa sufre lesión irreversible y finalmente muerte celular [3].

2

Adaptación celular

Ante los continuos cambios ambientales, las células mantienen la homeostasis, que equivale a decir que el individuo se adapta. Por ejemplo, el animal de sangre caliente se adapta a la temperatura ambiente baja, para lo cual, la fuente última de calor, es el aumento de la actividad metabólica ^[4].

Mientras se sostenga la temperatura corporal, no hay lesión del organismo, es decir mientras la célula pueda adaptarse a una modificación en el medio, puede escapar al daño.

Los obreros que hacen trabajo pesado desarrollan aumento de la masa muscular con aumento de las dimensiones de fibras musculares individuales que resulta a su vez de la síntesis de más mitocondrias, retículo sarcoplásmico y miofilamento. La carga de trabajo es compartida de esta manera por una mayor masa de componentes celulares y a cada uno de ellos se le evita trabajo excesivo, de

manera que la célula muscular no es dañada y puede sobrevivir a mayor exigencia metabólica

La adaptación celular es un sitio intermedio entre la célula normal no sometida a alarma y la célula sometida a alarma excesiva y lesionada [1].

Entre los aspectos mejor estudiados de esta adaptación celular están los siguientes:

- Aumento del tamaño celular (Hipertrofia).
- Disminución del tamaño celular (Atrofia).
- Hiperplasia.
- Metaplasia [5].

2.1. Hipertrofia

Es la adaptación de una célula a un cambio ambiental mediante el aumento del tamaño de las células y por ello, aumento de volumen del órgano.

El órgano hipertrófico no posee nuevas células. El crecimiento celular depende de síntesis de mayor cantidad de componentes ultra estructurales y no solamente captación de agua [1].

Las células del músculo estriado en el corazón y en los músculos esqueléticos, son las que tienen mayor capacidad de hipertrofiarse, porque no se da división mitótica ni formación de más células para compartir el trabajo. En la célula de músculo estriado se produce aumento del número de miofilamentos; de mitocondrias, y retículo endoplásmico. El crecimiento nuclear es pequeño y no es proporcional al aumento de volumen de la célula.

El factor principal que produce hipertrofia del músculo estriado es el aumento de la carga de trabajo, que significa mayor actividad metabólica. La adaptación incluye síntesis de más membranas, enzimas, ATP, mayor nivel de respiración aerobia y más miofilamentos capaces de lograr equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional de la célula. La hipertrofia del corazón es una repuesta de

adaptación que se observa en diversas enfermedades cardiovasculares que significan aumento de la carga cardíaca. El ejemplo más evidente es el crecimiento cardíaco que se observa en pacientes de presión arterial alta (hipertensión) [6].

Como el músculo cardíaco se contrae contra presiones aumentadas en aorta y circulación periférica, el corazón puede alcanzar peso de 700 g a 800 g en comparación con el peso normal de 350g.

Si bien hipertrofia hace referencia al aumento del tamaño de la célula o tejido, en algunos casos se produce hipertrofia de un organito subcelular. Por ejemplo, se sabe que el uso de fenobarbital por el ser humano produce tolerancia creciente al medicamento. Dosis idénticas repetidas de esta sustancia originan lapsos de sueño progresivamente más cortos [1].

En el hepatocito, se produce hipertrofia extensa del retículo endoplásmico liso (REL), para aumentar la cantidad de enzimas oxidasas de función mixta del citocromo P-450 que ayudan a metabolizar el fenobarbital.

Otros fármacos como esteroides, bilirrubina y ácidos biliares también son destoxicados o metabolizados por esta misma vía, de manera que la célula adaptada al fenobarbital también está adaptada para la destoxicación de las sustancias indicadas. La respuesta de adaptación es protectora para la célula expuesta a un agente extraño, la célula se protege al aumentar la capacidad de metabolización. Lo mismo sucede con el alcohol.

Sin embargo, no todos los compuestos son destoxicados por esta vía, algunos se vuelven más lesivos. Hay que considerar algo muy importante que es la variación genética o polimorfismos enzimáticos que pueden influir sobre las funciones de P-450, por lo cual cada individuo presenta diferente sensibilidad ante los fármacos [1].

2.2. Atrofia

Atrofia, es la disminución del tamaño de la célula por pérdida de la substancia celular. Cuando son afectadas muchas célu-

las, el órgano disminuye de volumen. Puede afectar principalmente músculos estriados, corazón, órganos sexuales secundarios y encéfalo [7].

Las causas aparentes de esta atrofia son:

- Disminución de la carga de trabajo.
- Pérdida de la inervación.
- Disminución de riego sanguíneo.
- Nutrición inadecuada.
- Pérdida de estímulo endocrino.
- Presión^[3] mecánica.

Cuando se enyesa una extremidad, ésta queda inmovilizada (disminución de la carga de trabajo), otro caso sería una parálisis muscular por pérdida de la inervación como ocurre en la poliomielitis, en ambos casos sobreviene atrofia de las células. En edades avanzadas, el cerebro se atrofia progresivamente, una de las causas podría ser la arteriosclerosis que disminuye el riego sanguíneo. Por otro lado, las gónadas disminuyen de volumen al mermar el estímulo endócrino. La compresión también puede ser causa de atrofia, por ejemplo, un tumor benigno que aumenta de tamaño puede producir la atrofia de los tejidos vecinos. El marasmo (desnutrición proteico calórica), consume músculo esquelético como fuente de energía cuando las otras reservas se han agotado, causando atrofia muscular. En todos los casos citados, el cambio es el mismo, y la célula disminuye su tamaño, pero logra sobrevivir [1].

Al lograr equilibrio entre el volumen celular y menor nivel de riego sanguíneo, nutrición o estímulo trófico, se alcanza una adaptación.

La atrofia significa disminución de los componentes estructurales de la célula. En muchas situaciones, se asocia a un aumento de la autofagia, que es un estado en el cual las células en ayuno, se comen a sí mismas tratando de sobrevivir. En este proceso se forman las vacuolas autofágicas, que se convierte en cuerpos residuales o

pigmento de lipofucsina. La coexistencia de atrofia y acumulación de lipofucsina se denomina atrofia parda. El corazón en el sujeto de edad avanzada puede pesar solo 200 g a 250 g y tener color pardo oscuro, en la llamada atrofia parda del corazón.

De manera análoga, el hígado atrófico puede experimentar atrofia parda. La atrofia puede progresar al punto en que las células experimentan daño y mueren. Si el riego sanguíneo es insuficiente incluso para conservar la vida de las células contraídas, puede sobrevenir daño y muerte celulares. La capacidad de adaptación de la célula es limitada, y cuando se excede de ella, va seguida de consecuencias graves [6].

2.3. Hiperplasia

Al igual que el crecimiento de las células (hipertrofia) representa una respuesta a mayor demanda funcional, las células que tienen la capacidad mitótica pueden dividirse cuando se someten a estados de estrés para tener mayor actividad. De esta manera la carga es compartida entre mayor número celular.

La hipertrofia y la hiperplasia guardan relación muy cercana y a menudo coexisten.

La hiperplasia es el aumento de tamaño de un órgano o de un tejido, debido a que sus células han aumentado en número. Se produce en los tejidos cuyas células pueden multiplicarse. Ocurre en forma fisiológica en las glándulas mamarias durante la lactancia, la hiperplasia del endometrio en el ciclo menstrual, la FSH y los estrógenos ováricos, hacen crecer el endometrio; al 14^o día, la progesterona detiene este crecimiento [8].

También se encuentra hiperplasia de la próstata en hombres sobre los 45 -50 años de edad, llamada hiperplasia benigna de la próstata; hiperplasia en el bocio tiroideo, etc.

El crecimiento de un riñón cuando el otro se destruye o se extirpa se llama hipertrofia compensadora.

Es importante indicar que todos los procesos hiperplásicos, brindan terreno fértil para influencias carcinógenas. [7]

2.4. Metaplasia

La metaplasia es cambio reversible en el cual una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatososa) es sustituida por otra célula de tipo adulto. También es una sustitución adaptativa de células más sensibles por otros tipos de células capaces de soportar el medio adverso [7].

Un ejemplo es la metaplasia escamosa en el aparato respiratorio, como respuesta a la irritación o inflamación crónica. En el fumador habitual las células epiteliales cilíndricas normales de la tráquea y bronquios presentan sustitución por células epiteliales planas estratificadas. Pueden observarse cambios semejantes en infecciones crónicas de bronquios y bronquiolos.

Los cálculos en los conductos excretorios de glándulas salivales, páncreas o vías biliares pueden causar sustitución del epitelio cilíndrico secretorio normal por epitelio plano estratificado no funcional o sea metaplasia [9].

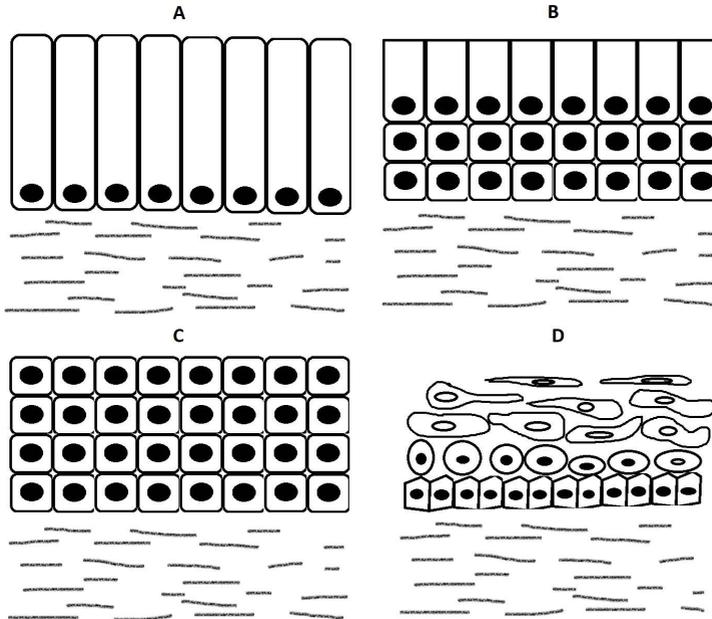
Otro ejemplo, es la metaplasia escamosa del epitelio cilíndrico simple del cuello uterino, cuyas fases se esquematizan en la figura 2.1.

La deficiencia de vitamina A produce metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio. En todos estos casos, el epitelio plano estratificado más resistente puede sobrevivir en circunstancias en las cuales el epitelio especializado más frágil seguramente hubiera sucumbido.

Aunque las células metaplásicas escamosas o planas en el aparato respiratorio, por ejemplo, tienen la capacidad para sobrevivir, se pierde un mecanismo protector importante, la secreción de moco. En consecuencia, las metaplasia epitelial es una espada de dos filos y en la mayor parte de los casos, significan cambios indeseables. Además, cuando persisten los factores que predisponen a la metaplasia, pueden provocar transformación cancerosa del epitelio

metaplásico, así, la forma corriente de cáncer de aparato respiratorio consiste en células escamosas o planas ^[10].

Figura 2.1: Esquema de las fases de la metaplasia escamosa de cuello uterino.



Fuente: Fuente González S., 2010.

- A) Epitelio cilíndrico normal. B) hiperplasia de células subcilíndricas.
C) metaplasia escamosa inmadura. D) metaplasia escamosa madura.

También puede ocurrir metaplasia en células mesenquimatosas, pero en este caso es menos patente su carácter de respuesta de adaptación. Los fibroblastos en ocasiones se convierten en osteoblastos o condroblastos y producen hueso o cartílago donde normalmente no hay estos tejidos.

2.5. Displasia (no es adaptación)

La displasia es la alteración de células de tipo adulto que se caracteriza por variación en volumen, forma y organización.

Displasia significa trastorno del desarrollo; pero médicamente se hace referencia a células epiteliales o mesenquimatosas, que han sufrido cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a irritación o inflamación crónica. No es adaptación, pero lo incluimos, porque, guarda íntima relación con metaplasia, y, a veces se llama metaplasia atípica. Se observa por lo regular en el cuello uterino después de cervicitis crónica muy duradera.

En el cuello uterino y en el aparato respiratorio, se ha considerado de manera importante que esta clase de displasia participa en la etiología del cáncer. Sin embargo, fundándose en muchos estudios clínicos está comprobado que la displasia no progresa obligadamente a cáncer. Los cambios son reversibles, y al eliminar las causas desencadenantes, el epitelio puede recuperar el aspecto normal ^[11].

2.6. Hipoplasia, Aplasia y Agenesia

Estos tres procesos, no corresponden a adaptación. Significan defecto en el desarrollo de un órgano y se observan en órganos pareados (riñones, ovarios, testículos). La hipoplasia es menos grave que la aplasia (sin desarrollo) y la agenesia (sin origen). Por ejemplo, un riñón puede consistir en un órgano pequeño de 50 g en caso de hipoplasia, o en un simple botón de tejido fibroso en caso de agenesia o aplasia completa. Solo tiene importancia en cuanto significa disminución de la masa funcional de los órganos pareados. Debe recordarse la posibilidad de riñón aplásico cuando se piensa en practicar nefrectomía unilateral. La aplasia de un órgano vital único, como corazón o cerebro, no es compatible con la vida.

La célula es una unidad de vida. Nace, crece, respira, hace su trabajo diario y se reproduce. La adaptación a los estados de stress

es, el deseo de vivir. Al enfrentarse a la adversidad, modifica su estructura y su función y se adapta.

La adaptación diaria trata de alcanzar armonía con el medio, pero, la capacidad de adaptación es limitada y puede sufrir lesión, incluso morir ^[12].

3

Lesión y muerte celular

La adaptación del ser humano se ve limitada por la capacidad de sus células y orgánitos para soportar la lesión. Al exceder la capacidad de adaptación de la célula, se produce daño, que puede ser subletal y restablecerse, o ser más intenso o duradero y originar muerte celular. La capacidad de adaptación, la célula lesionada subletalmente y la célula en proceso de morir representan tres estados progresivos sobre la homeostasis celular ^[12].

Todas las lesiones benignas o mortales, en última instancia ocurren a un nivel bioquímico. Se considera que son particularmente vulnerables cuatro sistemas intracelulares, a saber:

1. Respiración aeróbica que comprende fosforilación oxidativa y producción de ATP.
2. Síntesis de proteínas enzimáticas y estructurales.

3. Conservación de la integridad de las membranas celulares de las cuales dependen la homeostasis iónica y osmótica de las células y de sus organitos.
4. Conservación de la integridad del aparato génico de la célula.

Cualquiera que sea el sitio de ataque, la lesión en un foco origina efectos secundarios de largo alcance. Si hablamos de hipoxia, la pérdida de la respiración aerobia suele ir seguida de glucólisis anaerobia con producción de ácido láctico. La disminución del pH tiene efectos secundarios sobre sistemas enzimáticos y reacciones bioquímicas. Se trastorna la síntesis de proteína, la conservación de la integridad de las membranas y sobreviene disfunción celular progresiva ^[13].

En la práctica clínica resulta difícil establecer el límite en el que se dió la muerte del paciente, pues la función cerebral, puede cesar horas o días antes de que se suspendan las funciones cardíacas y respiratorias, incluso después de que todos los signos vitales como pulso, respiración y temperatura corporal indican muerte del organismo, la mayor parte de las células dentro del huésped siguen viviendo, lo que se ha aprovechado en el uso de órganos de cadáveres para trasplante ^[9].

Clásicamente, las lesiones celulares reversibles se llaman degeneraciones. En cambio, cuando las células han sufrido lesión mortal, con una serie de reacciones bioquímicas irreversibles que conducen a cambios morfológicos característicos de muerte celular, se denomina necrosis.

La necrosis resultante de la acción de enzimas catalíticas intracelulares se llama autolisis.

Si la degradación resulta de enzimas extracelulares de los lisosomas de leucocitos polimorfonucleares o enzimas sanguíneas, se llama heterólisis. La combinación de fenómenos autolíticos o heterolíticos motivan destrucción completa y digestión de la célula muerta ^[12].

3.1. Mecanismo de lesión y muerte celular

La magnitud del daño que resulta de una lesión dada depende de:

1. La gravedad y duración del efecto perjudicial.
2. Capacidad de la célula para adaptarse
3. Los mecanismos bioquímicos diferentes que actúan sobre los componentes celulares esenciales.
4. Activación de otros mecanismos en cascada que lesionan la célula ^[13].

3.1.1. Depleción del ATP

El ATP se obtiene de dos formas: en la fosforilación oxidativa que tiene lugar en la mitocondria con la intervención de los citocromos y; a partir de la glucólisis, vía en la que puede general ATP aún en ausencia de oxígeno.

Las principales causas de depleción del ATP son:

1. Dismunución de oxígeno y nutrientes.
2. Lesiones en las mitocondrias.
3. Interrupción de la fosforilación oxidativa por algunas toxinas como el cianuro ^[1].

Los tejidos que poseen mayor actividad glucolítica y fosforilación oxidativa como el hígado soportan más la falta de oxígeno que los que no la tienen como el cerebro.

Veamos cómo afecta las bajas concentraciones de ATP a la célula:

1. Sobre la bomba de sodio y de potasio dependiente de ATP, por lo que se acumula sodio en el interior de la célula y sale el potasio, aumenta la presión osmótica que atrae agua y lleva a edema celular y dilatación del retículo endoplásmico.

2. Disminución de la energía. Se detiene la fosforilación oxidativa, reduciendo el ATP celular y acumulándose AMP, de manera que se da la glucólisis anaerobia a expensas del glucógeno, llevando a deplesi3n de los dep3sitos del mismo. Como resultado de la gluc3lisis anaer3bica se produce 3cido l3ctico reduciendo el pH intracelular, lo que impide la actividad de numerosas enzimas.
3. Se altera la bomba de calcio, permitiendo la entrada de este ion, que lesiona varios componentes celulares [6].
4. Si continúa la falta de ATP se altera la s3ntesis de prote3nas al separarse los ribosomas del ret3culo endopl3smico y polisomas.
5. El plegamiento de las prote3nas es defectuoso pudiendo llevar a la muerte celular.
6. En 3ltima instancia se producen lesiones irreversibles en las mitocondrias y lisosomas y la c3lula sufre necrosis [14].

3.1.2. Lesi3n mitocondrial

1. La lesi3n mitocondrial en general conduce a la formaci3n de un poro en la membrana que altera su permeabilidad, llevando en 3ltima instancia a la falla en la fosforilaci3n oxidativa con d3ficit de ATP y necrosis celular.
2. Entre las membranas interna y externa de las mitocondrias, se encuentran el citocromo c y algunas prote3nas que al ser vertidas al citosol pueden activar algunos elementos de apoptosis, como son las enzimas caspasas cuyo mecanismo se da en cascada [15].

3.1.3. Entrada de calcio y p3rdida de la homeostasis del calcio.

Los niveles de calcio extracelular son mucho m3s altos que los citoplasm3ticos; por otro lado, la mayor parte del ion intracelular

se encuentra en las mitocondrias y el retículo endoplasmático (RE). Al haber lesión celular por falta de oxígeno o envenenamiento por toxinas, se libera hacia el citosol, primero el calcio de los organitos indicados, y luego ingresa el del espacio extracelular, aumentando su concentración en el citosol, con los daños celulares subsiguientes.

- Formación del poro de permeabilidad mitocondrial con depleción del ATP.
- Activación de enzimas como las fosfolipasas y proteasas que desintegran las membranas y el citoesqueleto; endonucleasas que actúan sobre el ADN y ATPasas sobre el ATP.
- Inducción de apoptosis por aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y activación de las caspasas ^[16].

3.1.4. Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo).

Los radicales libres son elementos producidos por sustancias químicas o radiación, lesiones por isquemia con recuperación del flujo sanguíneo, envejecimiento celular y destrucción de microorganismos por fagocitosis.

Los radicales libres son moléculas con un solo electrón impar en una órbita externa que le vuelve inestable reaccionando con moléculas orgánicas e inorgánicas como carbohidratos, lípidos, proteínas, alterándolas y convirtiéndolas a su vez en radicales libres.

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) derivan del oxígeno liberado normalmente en el proceso de respiración, son degradados por los sistemas defensivos del organismo, de manera que usualmente no causan daño. Cuando la producción es excesiva o existe fallo en el mecanismo de defensa se produce el estrés oxidativo, relacionado con cáncer, envejecimiento, degeneraciones, enfermedad de Alzheimer. En las inflamaciones también se liberan gran cantidad de estos compuestos como consecuencia de la intervención de los leucocitos ^[11].

3.1.4.1. Generación de los radicales libres

1. Reacciones de óxido reducción durante el proceso normal de la respiración, el O_2 se reduce al transferir al H_2 , 4 electrones para generar dos moléculas de agua. Las ERO más importantes en este proceso son: anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), iones hidroxilo (OH^-) [17].
2. La luz ultravioleta y los rayos X; al ser radiación ionizante puede hidrolizar el agua en radicales libres OH^- e H^+
3. Durante la inflamación por la actividad de los leucocitos que utilizan NADP oxidasas, se genera anión superóxido.
4. En el metabolismo de algunas sustancias químicas o fármacos se liberan radicales con efecto similar los ERO, como por ejemplo el CCL_4 puede generar CCL_3 [16].
5. Metales como el hierro y cobre en estado libre donan y reciben electrones produciendo radicales libres.
6. El óxido nítrico, mediador químico generado por células endoteliales, macrófagos, neuronas, puede comportarse como radical libre o convertirse en uno de éstos. (anión peroxinitrito).

Las especies reactivas de oxígeno producidas en todos los mecanismos son: nitritos (HNO_2), anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), iones hidroxilo (OH^-), óxido nítrico (NO), hipoclorito (OCl^-), peroxinitrito ($ONOO^-$), superóxido dismutasa (SOD) [17].

3.1.4.2. Eliminación de los radicales libres

1. Antioxidantes, como son las vitaminas liposolubles *A* y *E* ácido ascórbico y glutation del citosol.
2. Las proteínas que se unen al hierro y el cobre para transportarlos y almacenarlos, quedando como metales libres en muy poca cantidad.

3. Enzimas: catalasas, en los peroxisomas que descomponen el agua oxigenada en agua + O_2 ; superóxido dismutasas, que convierten el ión superóxido en peróxido de hidrógeno + H^+ ; Glutathion oxidasa, degrada los radicales libres que contienen glutathion [16]

3.1.4.3. Efectos patológicos de los radicales libres

Enumeraremos tres efectos de mayor importancia:

1. Peroxidación de los lípidos de las membranas: en presencia de oxígeno se da la interacción entre radicales libres y lípidos de las membranas celulares y de los organitos, sobre todo a nivel de dobles enlaces, formando peróxidos que afectan áreas extensas de las membranas.
2. Alteración de las proteínas, induciendo a la formación de enlaces cruzados, oxidación de los aminoácidos y del esqueleto de las proteínas lo cual altera el plegamiento y la función, como en el caso de enzimas
3. Afectan el ADN, produciendo roturas y enlaces cruzados que llevan al envejecimiento y transformación maligna [18].

3.1.5. Defectos en la permeabilidad de la membrana

Las principales membranas afectadas son:

1. Mitocondriales, con la apertura del poro de transición que disminuye la producción de ATP y permite la salida de proteínas, llevando a la muerte celular por apoptosis.
2. Membrana plasmática, con alteración en el equilibrio osmótico e intercambio de iones, falta de energía.
3. Membranas lisosómicas, con salida de las enzimas hidrolíticas ácidas que digieren los propios componentes de la célula dando la muerte por necrosis [12].

Este defecto membranal, es característico de la mayor parte de las lesiones celulares, producidas por:

1. Especies reactivas de oxígeno, que llevan a peroxidación lipídica.
2. Reducción de la síntesis de fosfolípidos. Debido a la falta de ATP por la hipoxia, se alteran las enzimas y no se sintetiza fosfolípidos componentes de las membranas.
3. Aumento de la degradación de fosfolípidos. El aumento de calcio en el citosol y mitocondrias, activa las fosfolipasas endógenas que degradan a los fosfolípidos cuyos productos actúan como detergentes sobre las membranas, además de producir alteraciones en la permeabilidad.
4. Alteraciones del citoesqueleto, el aumento de calcio citosólico activa proteasas que producen rotura del citoesqueleto y edema celular con posibilidad de rotura ^[19].

3.1.6. Lesiones del ADN y proteínas

Normalmente existen genes reparadores de las lesiones del ADN, pero cuando la agresión es demasiado fuerte ya no es posible este proceso y la célula entra en apoptosis.

Robbins describe dos fenómenos que llevan a la irreversibilidad en la lesión celular: la disfunción mitocondrial, con falla de la fosforilación oxidativa y ATP, por un lado; y disfunción de las membranas indicadas en los párrafos anteriores; muy importante el caso de las lisosomales, que digiere la propia célula (muerte por necrosis); por otro lado.

La permeabilidad alterada de la membrana permite la salida de proteínas a la sangre, lo que en la clínica permite medir marcadores que nos indican daño orgánico y necrosis, por ejemplo, si se eleva la troponina sabemos que existe daño de las fibras miocárdicas ^[20].

3.2. Lesiones celulares que llevan a necrosis

Son principalmente tres:

- Lesión isquémica e hipóxica
- Lesiones por isquemia reperusión
- Sustancias químicas [8]

3.2.1. Lesión Isquémica e Hipóxica

Es el tipo de lesión celular más frecuente.

En la hipoxia, la energía puede ser mantenida mediante la glucólisis anaeróbica, mientras que en la isquemia debido a la falta de irrigación no llegan nutrientes y se interrumpe también la glucólisis anaeróbica, más aún si hay acúmulo de metabolitos por falta de flujo sanguíneo. De manera que es más grave la isquemia que la hipoxia no asociada a isquemia [19].

3.2.1.1. Mecanismo de las lesiones celulares por isquemia

La hipoxia lleva al fallo de la fosforilación oxidativa y de ATP que condiciona a su vez fracaso de la bomba de sodio, con entrada del catión y agua; salida de potasio y edema celular. Por otro lado, ingresa calcio (cuyo efecto se explicó en párrafos anteriores), la isquemia lleva a su vez a consumo de glucógeno y falta de síntesis de proteínas. En esta fase el músculo cardíaco deja de contraerse (60 segundos de oclusión coronaria) pero todavía no hay muerte celular.

Si continúa la hipoxia, el citoesqueleto se dispersa, aparecen vacuolas autofágicas en el citosol. Ahora las mitocondrias están edematizadas al igual que el RE y toda la célula. Todavía la lesión es reversible si se recupera el oxígeno. Si la isquemia persiste, se producen lesiones irreversibles y necrosis; como se dijo anteriormente con disfunción de las membranas mitocondrial, plasmática

y lisosomal. En el miocardio este proceso tiene lugar a los 30-40 minutos de isquemia. Ingresan gran cantidad de calcio, las células se degradan y las enzimas se vierten a la sangre. En última instancia los elementos muertos se sustituyen por fosfolípidos que son ingeridos por macrófagos o degradados a ácidos grasos los que pueden calcificarse dando lugar a jabones de calcio [13].

3.2.2. Lesión por Isquemia-Reperfusión

La reperfusión en células con lesión reversible suele ser beneficiosa, no así en las que han sufrido isquemia que, ante este hecho, manifiestan mayor daño y en forma más acelerada; con mayor producción de ERO en las mitocondrias de los tejidos reperfundidos. La isquemia disminuye la producción de antioxidantes.

La entrada de calcio en las células reperfundidas también contribuye a la formación de mayor cantidad de radicales libres.

La isquemia por sí mismo, conlleva a inflamación por activación de mediadores químicos, proceso que provoca lesiones tisulares adicionales.

Se ha visto también que algunas IgM se depositan en los tejidos lesionados, y al recuperarse el flujo, el complemento se fija a estos anticuerpos, produciendo lisis de los tejidos vecinos [13].

3.2.3. Lesiones por sustancias químicas

Las sustancias químicas como fármacos, producen lesión principalmente a nivel hepático que es donde se metabolizan, pudiendo dar toxicidad, que puede ser directa, como en el caso del cianuro que intoxica los citocromos, alterando el proceso de fosforilación oxidativa. Sin embargo la mayoría de sustancias se convierten en otros productos que son más nocivos que el original, mediante la formación de radicales libre, hecho que tiene lugar en el citocromo p 450 del retículo endoplásmico (RE) del hígado a través de las oxidasas de función mixta con la consiguiente peroxidación lipídica y fijación a proteínas. Por ejemplo, el paracetamol que es un

analgésico, durante sus destoxicación en el hígado se convierte en un producto que causa daño celular ^[21].

3.3. Apoptosis

Es un proceso programado de muerte celular en el que se activan enzimas que degradan el ADN nuclear, proteínas nucleares y proteínas citoplasmáticas propias.

Se caracteriza porque la célula se fragmenta en pedazos que contienen citoplasma y núcleo, la membrana queda intacta, el contenido no se libera, pero se vuelve muy atractiva para los fagocitos que la digieren inmediatamente sin producir inflamación.

Se diferencia de la necrosis por:

- La membrana se mantiene integra
- No hay salida del contenido celular
- No hay digestión por parte de las enzimas
- No hay inflamación ^[11].

3.3.1. Causas de la Apoptosis

3.3.1.1. Causas fisiológicas

1. Durante la embriogenia
2. Tejidos dependientes de hormonas al cesar la producción de las mismas, ejemplo regresión de la mama luego del destete.
3. Pérdida celular en poblaciones de proliferación, ejemplo eliminación de linfocitos que no presentan receptores antigénicos en su superficie.
4. Pérdida de linfocitos autorreactivos.
5. Células que han cumplido su papel, ejemplo neutrófilos luego de una inflamación ^[21]

3.3.1.2. Causas patológicas

1. Daños del ADN cuando no es posible la reparación.
2. Proteínas mal plegadas, en estos casos la apoptosis se considera la base de algunas enfermedades degenerativas del sistema nerviosos, sobre todo.
3. Infecciones de tipo viral. Los linfocitos citotóxicos inducen a las células infectadas a la apoptosis al igual en las tumorales y en el rechazo celular de trasplantes.
4. Obstrucción de algún conducto como del páncreas, parótida, riñón, que llevan a la atrofia del órgano ^[21].

3.3.2. Cambios morfológicos

1. Retracción celular, (en general en una célula lesionada se produce edema)
2. Condensación de la cromatina.
3. Bullas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos, es la formación de ampollas en la superficie de la célula que luego se rompe dando lugar a los cuerpos apoptóticos.
4. Fagocitosis de los cuerpos apoptóticos

Se cree que la gravedad de la lesión, más que la causa, determina la forma de muerte y que la necrosis tiene lugar cuando fracasa la producción de ATP y se degenera la membrana celular ^[22].

3.3.3. Características bioquímicas de la Apoptosis

Una característica de la apoptosis es la activación de las caspasas, enzimas que se encuentran como zimógenos y deben degradarse para actuar en cascada. Existen caspasas iniciadoras y otras ejecutoras.

Por otro lado se da un proceso de degradación de ADN y proteínas, primero se observan fragmentos rotos de 50 a 300 kilobases,

luego participan endonucleasas activadas por calcio y magnesio que rompen el ADN en fragmentos de 180 a 200 pares de bases, es decir se rompen las subunidades de los nucleosomas. Es importante la disposición en escalera del ADN visualizado en electroforesis que le diferencia de la muerte por necrosis, en el que el ADN se halla en forma difusa aunque en etapas tardías de necrosis podemos también encontrar este patrón.

Al mismo tiempo en la membrana se produce la movilización de algunos fosfolípidos lo que es muy quimiotáctico para los fagocitos [17].

3.3.4. Mecanismo de la Apoptosis

3.3.4.1. Vía intrínseca o mitocondrial de la Apoptosis

Es la vía más importante de apoptosis en todos los mamíferos.

En las mitocondrias se encuentran algunas proteínas como el citocromo c que cuando sale al citosol inicia la apoptosis, aunque normalmente existe un equilibrio entre proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas.

Al faltar señales de supervivencia o haber lesiones en el ADN, o presencia de proteínas mal plegadas, se activan sensores de lesión o estrés llamadas “proteínas exclusivamente BH3”, que a su vez activan dos proteínas propapoptóticas (Bax y Bak) que se ubican en la membrana mitocondrial y forman canales por donde salen al citoplasma, el citocromo c y otras proteínas que activan la cascada de las caspasas. Estas mismas moléculas BH3 pueden bloquear a Bcl-2 y Bcl-x antiapoptóticas. Estos dos últimos efectos, la activación de Bax y Bak y la inactivación de Bcl-2 y Bcl-x llevan a la célula a la apoptosis.

El citocromo c, puede también ligarse a la proteína Apaf 1 (factor 1 activador de la apoptosis), activa a la caspasa 9 iniciadora, y luego a las caspasas ejecutoras.

Otras proteínas que salen al citosol, llamadas Smac/diablo, bloquean a proteínas inhibitoras de las caspasas (antiapoptósicas) de manera que se inicia la cascada y por lo tanto la apoptosis ^[16].

3.3.4.2. Via extrínseca

Tiene lugar a través de los dominios de muerte ubicados en la membrana citoplasmática que son importantes para la transmisión de señales apoptósicas. Los receptores de muerte son miembros de la familia de receptores TNF (factor de necrosis tumoral) implicados también en la inflamación. Los más conocidos son TNF y una proteína Fas (factor apoptósico de superficie). Estas moléculas se expresan por ejemplo en células infectadas por virus o tumorales. A estos receptores se unen otras proteínas que llevan señales, hasta activar las caspasas. En algunas células se encuentra una proteína llamada FLIP que es inhibidora de la apoptosis, también algunos virus han desarrollado esta proteína para evitar que la célula entre en apoptosis y así poder replicarse.

A la final las dos vías convergen en activación de las caspasas (activan otras enzimas como endonucleasas), que son las responsables de los procesos de la apoptosis. Luego viene la fagocitosis, no deja rastros, se da en minutos, aunque sea muy grande y no hay inflamación.

Los fallos en la apoptosis generalmente relacionados con alteraciones del gen supresor p53, en la mayoría de tumores humanos, provoca supervivencia de células con lesiones que llevan a cáncer. El caso contrario cuando hay demasiada apoptosis con pérdida excesiva de células tenemos las enfermedades neurodegenerativas, lesiones isquémicas, muerte de células infectadas por virus, ictus ^[16].

3.4. Autofagia

Es otra forma de muerte celular cuando las células se comen a sí mismas por falta de nutrientes. En este proceso se forman

las vacuolas autofágicas que encierran un organito intracelular con parte de citoplasma, posteriormente se fusiona a un lisosoma que vierte sus enzimas hidrolíticas, formando un autofagolisosoma. Sin embargo, aún está en estudio si la muerte se debe a este proceso o al estrés dado por la misma, pero si está claro que tiene que ver con algunas enfermedades degenerativas nerviosas y musculares [21].

3.5. Causas de lesión celular reversible e irreversible

La lesión puede definirse en términos generales como cualquier daño externo o interno, que actúa sobre la célula y altera su capacidad para mantener la homeostasia. Las causas de lesión y muertes celulares van desde la alteración física, ejemplo en un accidente automovilístico; hasta una alteración genética de un enzima intracelular que transforma la función metabólica. La mayor parte de las influencias perjudiciales pueden clasificarse en los siguientes grupos generarles:

- Hipoxia.
- Lesiones físicas.
- Lesiones químicas.
- Lesiones producidas por agentes biológicos.
- Lesiones producidas por mecanismos inmunitarios.
- Defectos genéticos.
- Defectos provocados por desnutrición.
- Alteraciones relacionadas con el envejecimiento [8].

3.5.1. Hipoxia

La lesión hipóxica celular puede ser causada por pérdida del riego sanguíneo, agotamiento de la capacidad de transportar oxígeno de la sangre o envenenamiento de las enzimas oxidativas intracelulares.

De estos factores, el más observado es la **pérdida del riego sanguíneo** (isquemia). Hay dos mecanismos corrientes e importantes por los cuales la insuficiencia vascular causa isquemia con lesión y muerte celular, y son; por un lado, la oclusión de arterias por enfermedad arterial primaria; o por otro, los coágulos intravasculares. Los ataques cardiacos, por oclusión arterial se encuentran entre las enfermedades más frecuentes y mortales.

Como ejemplo de la **pérdida de capacidad de transporte de oxígeno** de la sangre, tenemos muchas formas de anemia, y el envenenamiento por monóxido de carbono, en el cual se forma la carboxihemoglobina, que bloquea la capacidad normal de transportar oxígeno de la oxihemoglobina.

La hipoxia puede producirse a nivel intracelular por agentes que inhiben **enzimas vitales** dentro del sistema respiratorio aerobio: por ejemplo inactivación de la citocromooxidasa por cianuro. Todos estos factores perjudiciales en última instancia afectan la respiración celular aerobia, la fosforilación oxidativa y la síntesis de enlace de ATP ricos en energía [7].

3.5.2. Agentes físicos

Incluyen traumatismos mecánicos, temperaturas extremas, cambios de la presión atmosférica, radiación, y choque eléctrico.

3.5.3. Agentes químicos y fármacos

Entre estos tenemos contaminantes del aire; insecticidas y herbicidas; monóxido de carbono, alcohol, medicamentos.

La misma sal común o la glucosa en soluciones hipertónicas pueden producir daño celular al igual que el oxígeno en concentraciones elevadas.

Los venenos como arsénico, mercurio, cianuro pueden lesionar la célula mortalmente en cuestión de minutos ([23]).

3.5.4. Agentes infecciosos

Virus, rickettsias, hongos y parásitos producen daño por diferentes mecanismos ^[4].

3.5.5. Reacciones inmunológicas

El sistema inmunitario nos defiende de las agresiones, sin embargo, puede en ocasiones ser causa de lesiones celulares como en el caso de las enfermedades autoinmunes ^[16].

3.5.6. Alteraciones genéticas

Los defectos genéticos como causa de lesión celular y enfermedad se han convertido en un foco de interés en la actualidad. El daño genético puede ser tan notable como las malformaciones congénitas como el “Síndrome de Down” (Trisomía del cromosoma XXI) o muy sutiles, por ejemplo, modificación de un aminoácido de la hemoglobina que causa producción de hemoglobina S y anemia drepanocítica. En términos generales, las malformaciones macroscópicas guardan relación con anomalías cromosómicas y cambios visibles en el cariotipo. Las mutaciones más sutiles ocurren a nivel de codificación del DNA, y no se acompañan de modificaciones del cariotipo ^[4].

3.5.7. Desequilibrios nutricionales

Los desequilibrios de la nutrición, siguen siendo causa mayor de lesión celular. Las deficiencias de proteínas y calorías aún producen un número alto de muertes, principalmente en poblaciones pobres. Las avitaminosis ocurren con más frecuencia en grupos socioeconómicos bajos en todos los países. Si bien las insuficiencias de proteínas y calorías afectan prácticamente todas las células de la economía, las deficiencias vitamínicas tienen blancos celulares específicos.

Los excesos nutricionales también se han convertido en casos importantes de lesión y muerte en grupos sobreprivilegiados. Los excesos de calorías, carbohidratos y lípidos son factores predisponentes de importancia para la arteriosclerosis. La obesidad predispone a diabetes mellitus y guarda relaciones importantes con la producción de enfermedad pulmonar, hipertensión y cardiopatía [13].

3.6. Envejecimiento o Senectud

En los años avanzados de la vida ocurren alteraciones regresivas en sitios como gónadas, cerebro, músculos estriados y corazón. Para algunos autores estos cambios son manifestaciones de los fenómenos fisiológicos del envejecimiento o alteraciones secundarios de la enfermedad vascular que se presenta en personas de edad avanzada. Sin embargo, se cree que el envejecimiento puede ser, en parte, causado por la acumulación progresiva de metabolitos. Debe recordarse que individuos que viven en circunstancias ambientales prácticamente idénticas envejecen en forma diferente. Se ha encontrado:

1. Menor replicación celular y menor actividad de la enzima telomerasa, los telómeros se van acortando y abandonan el ciclo celular por lo cual las células no se replican.
2. Acumulación de lesiones metabólicas y genéticas, producidas como consecuencia del metabolismo normal con liberación de radicales libres que lesionan la célula. Conforme avanza la edad se acumulan daños en el ADN y en los organitos y proteínas, los mismos que no pueden ser eliminados.

Algunos estudios en mamíferos señalan que la restricción calórica conlleva a la longevidad, en este proceso, estarían interviniendo unas proteínas llamadas sirtuinas que reducen la apoptosis, estimulan el plegamiento de las proteínas, e inhiben los efectos de los radicales libres, también aumentan la sensibilidad a la insulina. Se vio que el vino contiene sirtuinas de manera que este producto elevaría la supervivencia [24].

4

Cambios de lesión reversible apreciados con microscopio de luz

- Tumefacción Celular.
- Vacuolación Hidrópica
- Metamorfosis Grasa, se ve en hepatocito y miocardio [25].

4.1. Tumefacción celular

En la célula con lesión se presenta aumento del diámetro que resulta del desplazamiento del agua extracelular al interior. Las funciones metabólicas más sensibles en la célula son:

- Respiración aeróbica.
- Síntesis de ATP.

- Funcionamiento adecuado de la bomba de sodio.

Si se acumula sodio en el interior de la célula, atrae agua y aumenta la presión osmótica con lo cual se produce tumefacción celular, que es reversible. Al ser lesión benigna la importancia de la tumefacción celular se refiere a que puede ser un antecedente de daño celular más grave [25].

4.2. Vacuolación hidrópica

Si el agua sigue acumulándose en la célula aparecen pequeñas vacuolas en el citoplasma que corresponden a segmentos secuestrados de RE. La degeneración vacuolar es forma moderadamente grave de daño celular. Rara vez se trastorna la función del órgano [25].

4.3. Metamorfosis grasa

Es la acumulación de grasa dentro de células parenquimatosas. En el alcoholismo crónico el hígado puede alcanzar grandes proporciones y puede acompañarse de déficit de la función hepática.

La aparición de vacuolas grasas significa aumento absoluto de lípidos intracelulares, en cambio, la cantidad de grasa, manifiesta desequilibrio en la producción, utilización o movilización de la misma.

La metamorfosis grasa va precedida de tumefacción celular y no es índice de daño mortal, pero a menudo precede a la muerte celular. Se ve en células vecinas a las que han muerto.

La grasa llega al hígado como ácidos grasos libres, liberados de los depósitos y transportados por las lipoproteínas, o quilomicrones de la alimentación [17].

5

Patrones de Necrosis

Las células necróticas son células muertas, pero las células muertas no son obligadamente necróticas. La necrosis es la suma de cambios morfológicos causados por la acción de degradación progresiva de enzimas sobre la célula que ha sufrido daño mortal.

Las modificaciones se dan por la liberación de enzimas lisosómicas propias de la célula, se llama AUTOLISIS.

Por enzimas de polimorfonucleares se llama HETEROLISIS.

La muerte celular puede seguir principalmente dos caminos:

Necrosis Colicuativa : La célula experimenta proteólisis y digestión progresiva.

Necrosis de Coagulación : Las proteínas se desnaturalizan o coagulan, la célula se modifica pasajeramente para experimentar ulterior digestión [3].

5.1. Necrosis colicuativa

Se da por la acción de enzimas potentes que digieren la célula y la transforma en un líquido proteináceo: ejemplo, destrucción anóxica del cerebro.

En otros tejidos la anoxia lleva a necrosis de coagulación, se da por enzimas de origen bacteriano y leucocitos que digieren las células muertas (estafilococos, estreptococos), el líquido proteináceo forma el pus ^[22].

5.2. Necrosis de coagulación

Esto se da por desnaturalización de las proteínas poco después que la célula ha muerto. Con el tiempo la coagulación deforma el contorno celular y las células experimentan licuefacción o son eliminadas por fragmentación o fagocitosis por los leucocitos de limpieza.

La necrosis de coagulación sigue las células que mueren por anoxia, excepto el cerebro ^[3].

También puede darse:

5.3. Necrosis caseosa

Es una combinación de necrosis colicuativa y de coagulación, se ve especialmente en granulomas de tuberculosis (Tb). La cápsula del bacilo posee lipopolisacáridos algunas de las cuales desnaturalizan las proteínas, otras dañan los lípidos. La célula muerta se transforma en material caseoso conglomerado. Como no presentan licuación total ni conservan los contornos; son características. Es casi típico de Tb, aunque puede darse en otros casos ^[10].

5.4. Necrosis de la grasa

Es específico de muerte celular y se ve en la necrosis pancreática aguda. Es un ejemplo de abdomen agudo, hay necrosis enzimática masiva del páncreas. Los ácidos grasos se combinan con el calcio y forman jabones que aparecen en cortes histológicos como depósitos granulares basófilos y amorfos [25].

5.5. Necrosis gangrenosa

No es un patrón específico de muerte celular. Se dice cuando un miembro como la pierna ha perdido el riego sanguíneo y luego ha sido atacado por agentes bacterianos.

En este caso, los tejidos han sufrido muerte isquémica celular y necrosis de coagulación modificado por la acción colicuativa de las bacterias y los leucocitos atraídos.

La necrosis gangrenosa puede aplicarse también a apéndice, vesícula biliar que sufren necrosis combinada colicuativa y de coagulación. Generalmente es infección bacteriana primaria que causa tumefacción del tejido y trastornos de riego sanguíneo: isquemia [10].

5.6. Necrosis fibrinoide

Suele encontrarse en las reacciones inmunitarias en las que participan los vasos sanguíneos, sobre todo cuando se depositan complejos antígeno anticuerpo en las paredes de las arterias. Estos inmunocomplejos junto con la fibrina que sale de los vasos, toma un aspecto rosa brillante en las tinciones de hematoxilina y eosina [25].

6

Acumulaciones intracelulares

Son acumulaciones anormales de diferentes sustancias, resultantes de:

- Metabolismo normal de lípidos, proteínas y glucógeno.
- Productos anormales del metabolismo.
- Sustancias exógenas anormales como partículas de carbón y sílice que se acumulan porque la célula no puede metabolizarles ni llevarles a otros sitios.

Son resultado de síntesis y captación excesiva de determinadas sustancias por algunas células, o bien falta de utilización; o movilización anormal de las mismas. Por ejemplo, en los errores innatos del metabolismo falta algunas enzimas lo que bloquea la vía normal, acumulándose el producto sin poder ser utilizado. En estos casos, no hay como corregir, el almacenamiento es progresivo

y las células en ocasiones experimentan gran sobrecarga, que lleva a lesión secundaria y muerte del paciente.

A veces el proceso es reversible. Ejemplo en diabetes, el depósito de glucógeno ^[10].

6.1. Acumulación intracelular de lípidos

Se refiere a triglicéridos, colesterol, y fosfolípidos. La esteatosis e hígado graso se debe a un acumulo de triglicéridos debido a que su metabolismo se da principalmente en este órgano. Las principales causas de esteatosis son: toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anorexia. Los ácidos grasos del tejido adiposo o de la comida son llevados al hígado desde donde se transportan a los diversos sitios gracias a las lipoproteínas. Así el exceso de triglicéridos en el hígado puede ser consecuencia de un elevado ingreso, o disminución en la salida, lo que ocurre por ejemplo con el alcohol que altera la función mitocondrial y microsomal llevando a un aumento de la producción y disminución de la degradación. La mala nutrición reduce la cantidad de apoproteínas; la hipoxia reduce la oxidación de los ácidos grasos, y el ayuno aumenta la movilización de estos últimos, desde sus depósitos.

El cambio graso cuando ha progresado, hace que el órgano se vuelva de mayor tamaño pesando hasta 4 veces más de lo normal, además se vuelve amarillento, brillante, grasiento y suave.

Al microscopio óptico se ven vacuolas alrededor del núcleo que luego se unen desplazando el núcleo a la periferie, donde se le ve rodeado de un halo claro ^[17].

6.2. Colesterol y ésteres de colesterol

Como ejemplo podemos mencionar la aterosclerosis, se forma por los macrófagos y células musculares lisas del endotelio de las arterias que se han rellenado de colesterol y sus ésteres, formando las células espinosas.

Tenemos también los xantomas que son la acumulación de células espumosas en tejido conjuntivo subepitelial de la piel y tendones, formando masas tumorales. En cambio, en la enfermedad de Niemann Pick se acumulan lípidos en los lisosomas de los macrófagos, debido a la deficiencia genética de la enzima esfingomielinasa [27].

6.3. Proteínas

Su acúmulo se ve en células epiteliales tubulares, en el síndrome nefrótico. También se encuentran en células plasmáticas; ejemplo en infecciones, hay aumento en las síntesis de inmunoglobulinas (Ig).

Otra causa, es el mal plegamiento que impide el transporte intracelular y la secreción, con el acúmulo en el RE y la posterior apoptosis de la célula.

En algunas hepatopatías se ha visto el aumento de proteínas del citoesqueleto; en la enfermedad de Alzheimer se forma un ovillo neurofibrilar constituido por neurofilamentos y proteínas [16].

6.4. Cambio hialino

Es cualquier cambio celular o tisular que produce aspecto homogéneo, vítreo y rosado al emplear los colorantes histológicos corrientes.

Los cuerpos de Rousell son masas hialinas redondas que se presentan dentro de células plasmáticas en muchas variantes de enfermedades infecciosas crónicas. Son conglomerados de inmunoglobulinas sintetizados por la célula. Muchas infecciones virósicas se acompañan de inclusiones hialinas intracelulares [25].

6.5. Glucógeno

En sujetos con trastornos de glucosa o glucógeno. En la diabetes sacarina hay alteración del metabolismo del glúcido, el mismo que

se halla en los túbulos renales, en el interior de los hepatocitos, células beta de los islotes de Langerhans y en el músculo cardíaco. Es notorio cuando la glicemia sobrepasa el umbral renal.

En las glucogenosis por defectos genéticos de enzimas, también se produce fallos en la síntesis o degradación del glucógeno, con lesión y muerte celular [27].

6.6. Pigmentos

6.6.1. Pigmentos Exógenos

El más frecuente es el carbón, las partículas son ingeridas por los macrófagos y transportadas al pulmón en donde producen la antracosis, y a los ganglios linfáticos de la región traqueobronquial. Puede producirse enfisema y llevar a una neumoconiosis por carbón. En los tatuajes el pigmento también es endocitado por los macrófagos permaneciendo de por vida sin causar inflamación [11].

6.6.2. Pigmentos endógenos

La lipofucsina, se forman mediante la peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados de las membranas de los organitos. Su presencia indica lesión por radicales libres y se los encuentra especialmente en hígado y corazón envejecidos, en pacientes con caquexia, y mala nutrición grave. Son de color amarillo pardo y su ubicación es perinuclear.

La melanina es un pigmento endógeno negro parduzco. En este grupo está el ácido homogentísico que produce la enfermedad alcaptonuria, con depósito del pigmento en la piel, tejido conjuntivo y cartílago; la pigmentación se denomina ocronosis.

La hemosiderina, es un pigmento derivado de la hemoglobina, amarillento o pardo. Las principales causas de hemosiderosis son: 1) absorción aumentada del hierro de la dieta, 2) anemias hemolíticas, 3) transfusiones repetidas de sangre [15].

6.7. Calcificación patológica

Existen dos tipos de calcificación patológica:

6.7.1. Calcificación distrófica

Se produce en individuos que tienen concentraciones y metabolismo anormales de calcio, por ejemplo, en zonas de necrosis en placas de ateroma, válvulas cardíacas envejecidas o patológicas, ganglios linfáticos tuberculosos. Se presentan como gránulos finos blanquecinos ^[25].

6.7.2. Calcificación metastásica

Se refiere al depósito de calcio en tejidos normales cuando hay una hipercalcemia. Se da en los siguientes casos:

- Aumento de la hormona paratiroidea
- Destrucción de tejido óseo
- Trastornos de la vitamina D
- Insuficiencia renal con retención de fosfatos e hipertiroidismo secundario

En general no causan disfunción clínica, pero pueden provocar dificultades respiratorias si se ubican en el pulmón o lesiones renales si se ubican en el riñón ^[25].

7

Inflamación y reparación

La inflamación y reparación sirven para contener los daños producidas por invasores extraños como los microbios, eliminar restos necróticos o lesionados, y reconstruir defectos. La inflamación entraña reacciones nerviosas, vasculares, humorales y celulares dentro del sitio lesionado. Esta respuesta sirve para destruir, diluir y tabicar el agente lesivo y las células que ha podido destruir.

La reparación comienza durante la fase activa de la inflamación pero solo llega a su término después que se ha neutralizado la influencia perjudicial. Hay sustitución por células fibroblásticas especializadas que forman cicatriz ^[16].

Cuando la lesión inflamatoria es inmediata y destruye eficazmente el agente agresor la cicatriz será escasa o nula. Sin la inflamación, las infecciones bacterianas no serían frenadas y las heridas nunca cicatrizarían. Pero también puede ser perjudicial, por ejemplo, enfermedades glomerulares que pueden ser mortales, artritis

reumatoidea que causa invalidez, reacciones de hipersensibilidad que amenazan la vida.

La reparación puede dar cicatrices deformantes que limitan el movimiento de las articulaciones y masas cicatrizales que dificultan la función de los órganos. La inflamación es igual, sean agentes vivos (bacterias) o no (radiaciones). La intensidad inflamatoria depende de la gravedad del agente y la defensa del huésped. Si hay lesión repetida habrá inflamación crónica. La inflamación de un órgano o de un tejido se designa por el sufijo “itis”, ejemplo, amigdalitis ^[15].

La inflamación aguda puede dar manifestaciones localizadas al sitio de lesión o acompañarse de cambios sistémicos generales. Ejemplo, la astilla de un dedo, dará signos focales; una amigdalitis grave, dará reacción general importante.

En las amigdalitis se liberan pirógenos endógenos a la circulación, a partir de neutrófilos y monocitos cuando se ponen en contacto con endotoxinas bacterianas; se forman complejos antígeno-anticuerpo, lo cual activa la fagocitosis dando células necróticas.

También hay pirógenos externos y endotoxinas (bacterianas), que pueden dar fiebre. Los signos clínicos locales de la inflamación se caracterizan clínicamente como calor, rubor, tumor, dolor y pérdida o disminución de la función. Podrían añadirse la aparición de pus ^[26].

El calor y el rubor locales se dan por dilatación en la microcirculación en las cercanías del foco lesionado.

La tumefacción o tumor es producida por el escape de líquido que contiene proteínas plasmáticas de la sangre a los tejidos: trasudación y exudación.

Durante la lesión, y en parte como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citosinas, uno de los síntomas locales será el dolor.

Sobre la disminución de la función. El intento para evitar el dolor provocado por el movimiento podría explicar cese de función. Ejemplo en un dedo inflamado.

El pus, es un exudado rico en proteínas, que posee leucocitos viables, y restos celulares que provienen de leucocitos inmigrantes y células parenquimatosas que han experimentado necrosis. En el pus encontramos enzimas lisosómicas ^[14].

EXUDADO, líquido extravascular inflamatorio con una concentración alta de proteínas, con restos celulares y con elevada densidad específica.

TRASUDADO, pobre en proteínas como la albúmina con escasa o nulas células, y densidad específica baja ^[27].

Lesiones benignas	—————→	Trasudado.
Con estímulos más potentes	—————→	Exudados.

Eritrocitos, se hallan en formas más graves de lesión que causan necrosis de vasos pequeños.

La inflamación entonces comprende reacción de los vasos, leucocitos, proteínas plasmáticas, y fagocitos tisulares. Debido a que los microbios y células necróticas se ubican en general en los tejidos es decir fuera de la circulación, es necesario, que los componentes defensivos, sean reclutados inmediatamente hacia esos sitios.

Los microbios o las células necróticas, e incluso la hipoxia pueden activar a los mediadores de la inflamación, los mismos que inician y amplifican la respuesta inflamatoria, condicionando a su vez la intensidad y las manifestaciones clínicas y patológicas ^[15].

En la inflamación se dan:

- Cambios hemodinámicos.
- Cambios de la permeabilidad.

Están superpuestos y se dan en unas 2 horas ^[25].

7.1. Cambios hemodinámicos

La mayoría de cambios se dan en el lecho de la microcirculación. Los fenómenos vasculares son:

- Aumento del flujo sanguíneo.
- Dilatación de las arteriolas y apertura de nuevos lechos capilares.
- Congestión de la circulación venosa de salida.
- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura.
- Acúmulo de líquido rico en proteínas (exudado)
- Retardo o éxtasis del riego sanguíneo en estos pequeños vasos.
- Orientación periférica de leucocitos: marginación en los capilares, diapédesis y migración.
- Activación de los leucocitos provocando lesiones tisulares ^[25].

7.2. Fenómenos leucocitarios

La conglomeración de leucocitos principalmente neutrófilos y macrófagos podrían ser el carácter defensivo primario de la respuesta inflamatoria. Los fagocitos ricos en enzimas liberan jugos líticos potentes y engloban a invasores extraños los debilitan o hasta los destruyen ^[16].

7.3. Llegada de leucocitos

La secuencia de acontecimientos que se producen desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial se denomina extravasación. Se pueden dividir en los siguientes pasos:

- En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
- Diapédesis: transmigración a través del endotelio.
- Emigración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico ^[15].

7.3.1. Marginación, Rodamiento y Adhesión

Normalmente las células no se unen al endotelio vascular, circulando libremente en la sangre, pero en la inflamación desde el inicio se da retraso en el flujo sanguíneo por lo que los leucocitos se localizan en la periferie, el endotelio se activa y se une a dichas células, lo que constituye el primer paso para la posterior salida de los vasos (marginación).

Posteriormente, los leucocitos en forma individual y en hilera se adhieren transitoriamente al endotelio, hecho mediado por una familia de proteínas llamadas selectinas. Luego se separan del endotelio para unirse de nuevo a él, con un proceso receptor ligando; esto se denomina rodamiento.

Por último, los leucocitos se detienen en un punto al que se unen con firmeza gracias a moléculas complementaria llamadas integrinas. Este paso se denomina adherencia.

Los macrófagos tisulares, mastocitos y células endoteliales, al enfrentarse a los microbios y tejido necrótico, secretan citosinas como TNF, (IL-1)18 y quimiocinas (citosinas quimiotácticas), que inducen la expresión de selectinas e integrinas en el endotelio; y de los ligandos para las mismas, en los leucocitos. En el caso de las integrinas participan TNF e IL-1 ^[16].

7.3.2. Transmigración a través del endotelio, o diapedesis

Por acción de las quimiocinas los leucocitos escapan a través de los vasos sanguíneos para llegar al foco de infección o de lesión en el que se están produciendo estas sustancias.

Atraviesan el endotelio, perforan la membrana basal mediante la secreción de colagenasas, y llegan al tejido extravascular, se adhieren a la matriz extracelular del tejido conectivo gracias a las integrinas, quedando ubicados en el lugar donde se les necesita. De aquí la existencia de enfermedades genéticas por deficiencia de es-

tas moléculas de adherencia, que determina infecciones bacterianas a repetición y defectos en la inflamación ^[21].

7.4. Factores quimiotácticos

La quimiotaxis es un fenómeno donde se libera una sustancia que atrae a los leucocitos, para que actúen y cumplan su función. Tenemos:

Agentes exógenos, los más frecuentes son los productos bacterianos como péptidos N-formilmetionina, y lípidos.

Agentes endógenos como:

- Citocinas, sobre todo de la familia de las quimiocinas por ejemplo IL-8
- Componentes del sistema de complemento como C5a y C3
- Metabolitos del ácido araquidónico, sobre todo leucotrieno B4 (LTB4)

Se dice que el complemento se activa por enzimas lisosómicas de los polimorfonucleares, por eso los esteroides al estabilizar las membranas de los lisosomas, bloquean la liberación de enzimas inhibiendo la activación del complemento.

En la mayor parte de las formas de inflamación aguda, predominan los neutrófilos durante las primeras 6 – 24 horas, y se sustituyen por monocitos a las 24 – 48 horas ^[21].

Los neutrófilos son los glóbulos blancos más abundantes en la sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas y se ligan de forma más firme a las moléculas de adherencia. Luego de llegar a los tejidos, sobreviven poco tiempo, sufren apoptosis y desaparecen en 24-48 horas. Los mononucleares, no solo sobreviven más tiempo, sino que pueden proliferar dentro de los tejidos y se convierten de este modo en la población dominante de las reacciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, existen algunas excepciones a este patrón de infiltración celular. En algunas infecciones como las producidas por

Pseudomonas, el infiltrado celular es de neutrófilos, en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser las primeras células en llegar, en algunas reacciones de hipersensibilidad, los eosinófilos pueden ser la célula fundamental^[2].

7.5. Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos

Una vez reclutados los neutrófilos y monocitos en el sitio de infección o muerte celular, estos deben ser activados para cumplir sus funciones. Para esto se dan dos pasos:

- Reconocimiento de los agentes lesivos
- Activación de los leucocitos para que ingieran y destruyan a los agentes extraños, y envíen señales que amplifiquen la respuesta inflamatoria.

La fagocitosis mejora notablemente cuando las partículas extrañas han sido opsonizadas, ya que los fagocitos expresan receptores de alta afinidad ^[5].

7.6. Receptores para los productos microbianos

Los leucocitos expresan en su superficie receptores que reconocen los agentes externos y son:

7.6.1. Receptores para los productos microbianos

Son receptores de tipo toll (TLR), que reconocen diferentes componentes microbianos como lipopolisacáridos (LPS) bacterianos o endotoxinas, otros proteoglicanos y lípidos de bacterias, además el ARN de doble cadena producido por algunos virus; enviando señales para que se amplifique la respuesta inflamatoria ^[5].

7.6.2. Receptores acoplados a la proteína G

Se encuentran en los neutrófilos, macrófagos, y otros tipos de leucocitos que reconocen péptidos bacterianos cortos con residuos N-formilmetionil. Otros receptores acoplados a la proteína G reconocen las quimiocinas, productos de degradación del complemento, como C5a y los mediadores lipídicos ^[28].

7.6.3. Receptores para las opsoninas

Las opsoninas son proteínas que recubren a los microbios para hacerlos apetitosos. Estas sustancias comprenden anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas ^[29].

7.6.4. Receptores para las citocinas

Estos receptores aparecen como respuesta a la presencia de microbios, siendo una de las más importantes el interferón alfa (IFN- α), secretada por los linfocitos; es la principal citosina activadora de los macrófagos ^[29].

7.7. Eliminación de los agentes lesivos

Luego del reconocimiento indicado en los párrafos anteriores, se lleva a cabo el proceso de activación de los leucocitos y comprende dos fases: fagocitosis y destrucción intracelular ^[30].

7.7.1. Fagocitosis

Consta de tres pasos:

- Reconocimiento y unión de la partícula al fagocito
- Englobamiento de la misma con posterior formación de la vacuola fagocítica
- Destrucción del material ingerido ^[21]

7.7.1.1. Reconocimiento y englobamiento de la partícula

Una vez unida la partícula a los receptores del fagocito, este emite pseudópodos para formar el fagosoma que luego se fusiona a un lisosoma liberando su contenido ^[15].

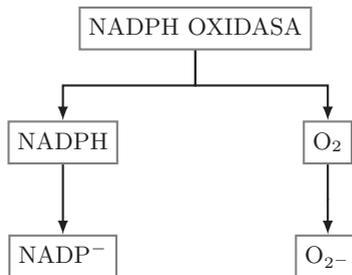
7.7.1.2. Destrucción

Se han identificado dos vías principales:

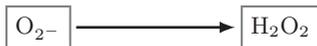
7.7.1.3. Estallido respiratorio

Resulta de la interacción de algunos componentes celulares. Con fines didácticos se separa el proceso, en tres pasos:

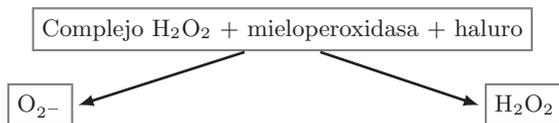
1. Se inicia con la enzima NADPH oxidasa llamada también fagocito oxidasa, presente en la membrana plasmática y citosol. Al recibir señales de activación, la enzima se traslada al fagosoma, oxidando NADPH a NADP, a la vez que reduce el oxígeno a ión superóxido (O_2^-). Así, las especies reactivas de oxígeno (ERO) se producen dentro del lisosoma ^[15]



2. El O_2^- , se convierte en H_2O_2 , molécula que por sí sola no es totalmente microbicida.



3. El H_2O_2 , con ayuda de la mieloperoxidasa producida en los gránulos azurófilos de los neutrófilos, y en presencia de iones cloruros (Cl^-); se convierte en hipoclorito (metabolito similar a la lejía utilizada en los hogares) que destruye los microbios por halogenización; y OH^- que también es un metabolito tóxico ^[21].



El sistema peróxido de hidrógeno-mieloperoxidasa-haluro, es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos.

Las especies reactivas del N, derivan del NO (óxido nítrico), producido a partir de la arginina por la óxido nítrico sintetasa. NO con el O_2^- , genera un radical libre llamado peroxinitrito (ONOO).



Los metabolitos derivados del oxígeno y del nitrógeno destruyen lípidos, proteínas y ácidos nucleicos de los microbios, pero también algunas moléculas del huésped ^[29].

Independientes de oxígeno.

Los gránulos de los neutrófilos contienen muchas enzimas como la elastasa que contribuye a la destrucción microbiana.

Los gránulos de los eosinófilos contienen una proteína básica mayor con una actividad bactericida limitada pero de alta citotoxicidad para muchos parásitos; también podemos nombrar la proteína bactericida aumentadora de la permeabilidad, importante en la defensa contra algunas bacterias gram negativas ^[31].

Hay factores que dificultan la fagocitosis:

- La cápsula en las bacterias (que las hace más resistentes), como el neumococo, o el Bacilo de Koch que vive bien los monocitos lo cual dificulta su eliminación debido a que están protegidos de los antibióticos y otras defensas, facilitando su diseminación.
- La virulencia que a veces destruye a su captor.
- La deficiencia de fagocitos como en la agranulocitosis, neutropenia, leucemia, depresión de la médula ósea por quimioterapia.
- La mala calidad de los fagocitos que los hacen vulnerables para las enfermedades ^[31].

7.8. Finalización de la respuesta inflamatoria aguda

Por un lado, la inflamación disminuye porque los mediadores inflamatorios se producen en brotes rápidos, solo mientras existe el estímulo, su semivida es corta y se degradan tras su liberación. El tiempo que permanecen los neutrófilos en los tejidos es corto y mueren por apoptosis a las pocas horas de salir de la sangre. Por otro lado, mientras se produce la inflamación, el mismo proceso activa una serie de señales de interrupción.

Estos mecanismos de terminación activa, incluyen un cambio del tipo de metabolitos del ácido araquidónico elaborados, es decir, los leucotrienos proinflamatorios son sustituidos por las lipoxinas antiinflamatorias. Entre estas últimas tenemos:

- El factor de crecimiento transformante b (TGF-b) e IL-10 de los macrófagos y otras células.
- Mediadores lipídicos antiinflamatorios, llamados resolvinas y protectinas.
- Impulsos neurales (descarga colinérgica) que inhibe la producción de TNF en los macrófagos ^[15].

7.9. Mediadores químicos de la reacción inflamatoria

Son sustancias químicas liberadas que van a actuar sobre el foco inflamatorio.

Los mediadores se pueden generar a partir de células o de proteínas plasmáticas.

- Los de origen celular generalmente se encuentran secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se secretan mediante exocitosis (ejemplo: histamina en los gránulos de los mastocitos) o sintetizarse de novo (ejemplo: citosinas) como respuesta a un estímulo. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida.
- Los mediadores de origen plasmático (proteínas del complemento, cininas) se producen fundamentalmente a nivel hepático y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar a través de una serie de roturas proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas ^[10].

7.9.1. Propiedades de los mediadores inflamatorios.

Los mediadores activos se producen en respuesta a diversos estímulos como:

- Productos microbianos,
- Sustancias liberadas en las células necróticas,
- Proteínas de los sistemas del complemento,
- Cininas,
- Coagulación ^[28].

A su vez estos se activan gracias a los microbios y tejidos lesionados lo que garantiza que la inflamación sólo se active en condiciones normales cuando se necesita y en el sitio preciso.

- Un mediador puede estimular la liberación de otros, así se obtienen mediadores secundarios que pueden realizar las mismas acciones que los mediadores iniciales o tener actividades distintas o incluso contrarias. Estas cascadas permiten amplificar o, en algunos casos, contrarrestar la acción inicial de un mediador ^[31].
- Los mediadores muestran dianas celulares distintas. Pueden actuar sobre uno o unos pocos tipos de célula diana, tener diversas dianas e incluso actuar de forma distinta en los diversos tipos celulares.
- Cuando se activan y liberan de las células, la mayor parte de estos mediadores sobreviven poco tiempo por:
 - Degradación con rapidez (los metabolitos del ácido araquidónico)
 - Inactivación por enzimas (la cininasa inactiva la bradisinina)
 - Barridos por otros mecanismos (los antioxidantes barren los metabolitos del oxígeno tóxicos)
 - Inhibición (las proteínas reguladoras del complemento rompen y degradan los componentes del complemento activados) ^[28].

7.9.2. Mediadores de origen celular

7.9.2.1. Aminas vasoactivas: Histamina y Serotonina

Se almacenan en forma de moléculas preformadas en las células y por eso se encuentran dentro de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación.

Histamina

Las principales fuentes de histamina son los gránulos de mastocitos que aparecen en condiciones normales en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se encuentra en los basófilos de la sangre y las plaquetas y se libera mediante desgranulación en respuesta a diversos estímulos, como:

- Lesiones físicas, como traumatismo, frío o calor;
- Unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas;
- Fragmentos del complemento llamados anafilatoxinas (C3a y C5a);
- Proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos;
- Neuropeptidos (p. ej., sustancia P),
- Citocinas (IL-1, IL-8) ^[29].

Acciones

La histamina induce la dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas, da lugar a hendiduras entre las células endoteliales de las vénulas ^[29].

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado cuyas acciones se parecen a las de la histamina. Está

en las plaquetas y en algunas células neuroendocrinas, como las del aparato digestivo. La liberación de serotonina (e histamina) de las plaquetas se estimula cuando las plaquetas se agregan. Por tanto, representa una de las múltiples vinculaciones entre la coagulación y la inflamación ^[17].

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

El AA se obtiene de la dieta o a partir de la conversión del ácido graso esencial ácido linoleico. No se encuentra en forma libre en la célula, sino que se suele esterificar con los fosfolípidos de la membrana para luego, por estímulos mecánicos, químicos y físicos u otros mediadores, ser liberado por acción de las fosfolipasas, sobre todo la fosfolipasa A2. Los mediadores derivados del AA (eicosanoides), son sintetizados por dos tipos de enzimas fundamentales: ciclooxigenasas (que generan las prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen los leucotrienos y las lipoxinas) ^[17].

Prostaglandinas

Son generadas por los mastocitos, macrófagos, células endoteliales, entre otros, y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación. Se producen por las acciones de dos ciclooxigenasas, la COX-1 y la COX-2. Las más importantes para la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF₂ PGI₂ (prostaciclina) y TxA₂ (tromboxano) ^[29].

Acciones

- Prostaciclina:
 - Vasodilatador,
 - Potente inhibidor de la agregación plaquetaria,

- Potencia de forma importante los efectos aumentadores de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores ^[29].

- **PGD2:**

Es la principal prostaglandina elaborada en los mastocitos.

Es un quimiotrayente para los neutrófilos y junto con la PGE2 producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que estimula la formación de edema.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas participan en la patogenia del dolor y la fiebre en la inflamación ^[16].

Leucotrienos

Se secretan principalmente en los leucocitos,

Acciones

Atraen a los leucocitos y ejercen efectos vasculares.

Entre otros tenemos:

- **LTB4**

Es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, que condiciona la agregación y adherencia de las células al endotelio venular, la producción de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas.

- **LTC4, LTD4, LTE4:**

Provocan una intensa vasoconstricción, broncoespasmo (importante en el asma) y aumentan la permeabilidad vascular ^[15].

Lipoxinas

Los leucocitos, sobre todo los neutrófilos, producen sustancias intermedias, que son convertidas a lipoxinas, por interacción de las plaquetas con los leucocitos.

Acciones

Inhibidoras de la inflamación, disminuyendo el reclutamiento de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación. Impiden la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio. Pueden ser reguladores negativos endógenos de los leucotrienos y desempeñar así un papel en la resolución de la inflamación [17].

7.9.2.2. Factor activador de las plaquetas (PAF)

El PAF es un mediador derivado de los fosfolípidos, su nombre se debe a que se descubrió como factor de agregación plaquetaria, pero se sabe que actualmente produce acciones antiinflamatorias. Puede ser producido por diversos tipos celulares, incluidas las propias plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales.

Acciones

Agregación plaquetaria, vasoconstricción y broncoconstricción y, en concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas con una potencia superior a la histamina. También aumenta la adherencia de los leucocitos al endotelio, la quimiotaxis, la desgranulación y el estallido respiratorio [29].

7.9.2.3. Especies reactivas del oxígeno

Los radicales libres derivados del oxígeno se pueden liberar a nivel extracelular de los leucocitos tras su exposición a los microbios, las quimiocinas y los inmunocomplejos, o tras una estimulación fagocítica. El anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^-) son las principales especies producidas dentro de las células.

Acciones

La liberación extracelular de bajas concentraciones de estos potentes mediadores puede aumentar la expresión de quimiocinas, citocinas y moléculas de adherencia leucocitarias endoteliales, de modo que se amplifica la respuesta inflamatoria.

La función fisiológica de estas ERO en los leucocitos es destruir los microbios fagocitados, pero la liberación de estos potentes mediadores puede resultar lesiva para el anfitrión.

El suero, líquidos tisulares y células del anfitrión tienen mecanismos antioxidantes que los protegen de radicales con capacidad lesiva derivados del oxígeno [30].

7.9.2.4. Óxido nítrico (NO)

El NO, es un gas soluble que se produce en las células endoteliales, macrófagos y en algunas neuronas cerebrales. Tiene una acción paracrina, este gas sólo actúa sobre células muy próximas al lugar en que se produce.

7.9.2.5. Acciones

Realiza acciones dobles en la inflamación; relaja el músculo liso vascular e induce vasodilatación, por lo que contribuye a la reacción vascular, pero también es un inhibidor del componente celular de las respuestas inflamatorias, por lo que se cree que la producción de NO es un mecanismo endógeno de control de las respuestas inflamatorias [32].

NO y sus derivados son microbicidas de forma que es un mediador en la defensa del anfitrión contra infecciones [32].

7.9.2.6. Citocinas y Quimiocinas

Citocinas

Son proteínas producidas en muchos tipos celulares (sobre todo, linfocitos activados y macrófagos, aunque también células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que modulan las funciones de otros tipos celulares ^[16]. Entre otras tenemos:

- Factor de necrosis tumoral e interleucina-1.

Se producen principalmente en los macrófagos activados. Su secreción se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios.

Acciones

- Se describen efectos sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémicas.
- TNF regula también el equilibrio de energía al inducir la movilización de proteínas y lípidos, y suprimir el apetito.
- En el endotelio inducen a la activación endotelial, síntesis de mediadores químicos, incluidas otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y NO.
- Incrementa la respuesta de los neutrófilos frente a las endotoxinas bacterianas ^[15].

Quimiocinas

Algunas quimiocinas se producen de forma transitoria en respuesta a estímulos inflamatorios e inducen el reclutamiento de los leucocitos en los sitios de inflamación. Otras quimiocinas se producen de forma constitutiva en los tejidos y actúan organizando

los distintos tipos celulares en distintas regiones anatómicas de los tejidos.

Las quimiocinas pueden aparecer en altas concentraciones unidas a los Proteoglucanos en la superficie de células endoteliales y en la matriz extracelular.

Acciones

Estimulan el reclutamiento de los leucocitos en la inflamación y controlan la migración normal de las células a través de varios tejidos.

Así por ejemplo, IL-8 se secreta por los macrófagos activados, las células endoteliales y otros tipos celulares, y determina la activación y quimiotaxis de los neutrófilos, con una actividad limitada sobre los monocitos y eosinófilos. Sus inductores más importantes son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF ^[15].

7.9.2.7. Neuropéptidos

Los neuropéptidos se secretan en los nervios sensitivos y diversos leucocitos e intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria. La sustancia P realiza muchas funciones biológicas, incluida la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción por células endocrinas y el aumento de la permeabilidad vascular ^[16].

7.9.3. Enfermedades por alteraciones en las funciones de los leucocitos

Se han descrito alteraciones hereditarias y adquiridas, que afectan desde el inicio de su intervención en la inflamación hasta el final (indicadas anteriormente). Entre los defectos hereditarios, tenemos:

- Alteración en las integrinas y ligandos de las selectinas, impidiendo la adherencia leucocitaria al endotelio vascular.

- El síndrome de Chédiak –Higashi, en el que los lisosomas no pueden unirse a los fagosomas.
- Alteración en las funciones dependientes de oxígeno, en la cual la actividad microbicida no es adecuada. Se encuentran alterados los genes que codifican para la enzima fagocito oxidasa (NADPH oxidasa) que genera anión superóxido, produciendo la enfermedad granulomatosa crónica. En este caso como los neutrófilos no pueden cumplir su función, se ve acúmulo de macrófagos que tratan de aislar al germen, formando los llamados granulomas.

Entre las deficiencias adquiridas se encuentran radioterapia o quimioterapia como en el tratamiento del cáncer; tumores propios de la médula como la leucemia o metástasis hacia la misma.

Todos los casos se presentan con susceptibilidad a infecciones bacterianas a repetición ^[16].

7.10. Células del exudado inflamatorio

Neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

7.11. Papel de los ganglios linfáticos y sistema retículo endotelial

Son sistemas secundarios de defensa, siempre que la inflamación local no pueda controlar.

El sistema general de linfocitos y ganglios linfáticos filtra y limpia los líquidos extravasculares. Si el agente patógeno se disemina pueden inflamarse los linfáticos (Linfangitis) o los ganglios regionales de drenaje (Adenitis).

Las células reticuloendoteliales que revisten los ganglios linfáticos crecen y son fagocitarias. Generalmente se detienen ahí la infección, pero a veces sobrepasa causando una bacteriemia. Se siembran

en diferentes órganos, válvulas cardíacas, meninges, riñones, cavidades articulares produciendo endocarditis bacteriana, meningitis, pielonefritis, artritis séptica, abscesos, habrá linfadenopatía generalizada que puede llevar a la muerte.

El Sistema Retículo Endotelial tiene papel defensor en la bacteriemia y otros ataques sépticos.

Son un sistema disperso de células, se encuentra en el tejido conectivo de todo el cuerpo, dentro del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos, pero son abundantes en bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos.

La función del Sistema Retículo Endotelial parece ser la eliminación por fagocitosis de desechos indeseables que flotan en la sangre. Así eritrocitos viejos o lesionados, leucocitos, plaquetas, productos de coagulación, complejos antígeno anticuerpo, macromoléculas extrañas, partículas.

En el hígado los macrófagos son las células de Kupfer, en el sistema nervioso las células de microglia, en los huesos los osteoclastos, en el pulmón los macrófagos alveolares ^[15].

7.12. Patrones morfológicos de la inflamación aguda

7.12.1. Serosa

El exudado se caracteriza por abundante salida de líquido acuoso, pobre en proteínas que deriva del suero sanguíneo o de células mesoteliales como las que revisten cavidad peritoneal, pleural, pericárdica y articulaciones. La acumulación de estos líquidos se llama derrame, ejemplo, derrame pleural ^[15].

7.12.2. Fibrinosa.

Contiene abundantes proteínas incluido fibrinógeno, se da en inflamaciones agudas con gran permeabilidad vascular o en presencia

de un estímulo procoagulante local (células tumorales). Es característico de los revestimientos de las cavidades como las meníngeas, pericardio, pleura. La fibrina generalmente es eliminada por los macrófagos, pero si no sucede, con el tiempo pueden proliferar fibroblastos y vasos formando cicatriz [29].

7.12.3. Purulenta o supurativa (Abscesos)

Abundante pus o exudado purulento, con neutrófilos, necrosis licuefactiva y líquido de edema. Algunos microorganismos como estafilococos beta hemolítico, neumococo, meningococo producen característicamente esta supuración por eso se llaman bacterias piógenas (pus). Un ejemplo típico de inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda, el absceso [28].

7.12.4. Úlceras

Es un defecto o excavación local de la superficie de un órgano o tejido causado por descamación del tejido necrótico inflamatorio, son más frecuentes en 3 sitios:

- Mucosa bucal, gástrica o intestinal.
- Inflamación subcutánea en extremidades inferiores en sujetos de edad avanzada y con trastornos circulatorios.
- Cuello uterino [29].

7.13. Evolución de la inflamación aguda

7.13.1. Resolución completa

Todas las inflamaciones deberían terminar en la recuperación total del foco inflamatorio luego de haber eliminado el estímulo lesivo. Esto es lo habitual y se llama resolución, tiene lugar cuando la evolución es limitada, se ha producido poca destrucción tisular

y las células parenquimatosas pueden regenerarse. En la resolución se produce eliminación de restos celulares y microbios por los macrófagos y la reabsorción del líquido del edema por los linfáticos [15].

7.13.2. Cicatrización y sustitución por tejido conjuntivo (Fibrosis)

Sucede tras una destrucción tisular importante, cuando afecta a tejidos que no se pueden regenerar o cuando se produce la exudación de abundante fibrina hacia los tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo) que no puede ser eliminada de forma adecuada. En estos casos se produce un crecimiento de tejido conjuntivo hacia la zona de lesión o exudación que se convierte en una masa de tejido fibroso. Este proceso se llama organización.

La respuesta de la inflamación, puede también, progresar a inflamación crónica, pudiendo ser de este tipo desde un principio. La transición de aguda a crónica se produce cuando no se consigue resolver la respuesta inflamatoria aguda, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia con el proceso de curación normal. Por ejemplo, la infección aguda pulmonar puede empezar con un foco de inflamación aguda (neumonía) pero la incapacidad de resolverlo puede ocasionar una destrucción extensa del tejido con formación de una cavidad en la cual persiste una inflamación que culmina con un absceso crónico pulmonar [25].

7.14. Inflamación crónica

Es de duración prolongada entre semanas a meses, coexistiendo inflamación, lesiones tisulares, intentos de reparación. Puede darse luego de una inflamación aguda o puede comenzar de forma insidiosa sin manifestaciones de una reacción aguda. Es la causa de lesión tisular extensa, grave y discapacitante como en la artritis reumatoidea, aterosclerosis, tuberculosis, fibrosis pulmonar. También se ha relacionado con el cáncer y la enfermedad de Alzheimer [15].

7.14.1. Causas de la inflamación crónica

- Infecciones persistentes por gérmenes difíciles de erradicar como micobacterias, virus, hongos y parásitos que producen hipersensibilidad tardía con un patrón llamado reacción granulomatosa.
- Enfermedades inmunitarias, la inflamación crónica produce reacciones tisulares crónicas e inflamación como en el caso de la artritis reumatoidea y esclerosis múltiple. Las respuestas inflamatorias frente a agentes ambientales como alergias, asma bronquial. En casos avanzados puede predominar la fibrosis.
- Exposición prolongada a agentes tóxicos exógenos o endógenos, como el caso de la silocosis por exposición prolongada a las partículas de sílice; la aterosclerosis por exposición a lípidos tóxicos endógenos ^[13].

7.14.2. Características morfológicas

A diferencia de la inflamación aguda que se caracteriza por cambios vasculares, edema y un infiltrado neutrofilico, la inflamación crónica se caracteriza por:

- Infiltrado de células mononucleares: macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- Destrucción celular tanto por el agente lesivo como por las células de la inflamación.
- Sustitución de tejido lesionado por tejido conjuntivo (intento de curación) con proliferación de vasos pequeños y fibrosis.

Las principales células de la inflamación crónica son los macrófagos, componentes del sistema mononuclear fagocítico (llamado también sistema reticuloendotelial) está constituido por varias células con origen medular. Así tenemos monocitos en la sangre; en los tejidos; células de kupffer en el hígado; bazo y ganglios linfáticos,

histiocitos sinusales; pulmones, macrófagos alveolares; sistema nervioso, microglia. De la sangre los monocitos migran a los tejidos, en la sangre viven 1 día en cambio en los tejidos son más grandes y duran meses o años [11].

Los macrófagos liberan una serie de citosinas que activan el proceso inflamatorio y la reparación, pero también causan destrucción de los tejidos, lo que sucede en las inflamaciones crónicas.

Los linfocitos, actúan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y células. Estas células mononucleares, estimuladas por el antígeno y citosinas liberadas por los macrófagos, también se reclutan en el sitio de lesión. Las células plasmáticas se forman a partir del linfocito B y forman anticuerpos frente a los antígenos extraños persistentes. En algunos casos de inflamación crónica pueden reunirse junto con otros linfocitos formando lo que se llama órgano linfoideo terciario como en el caso de la membrana sinovial de los pacientes con artritis reumatoidea. Los eosinófilos, son abundantes en las reacciones inmunitarias y en las parasitosis.

Los mastocitos, participan en inflamaciones agudas y crónicas, distribuidos en el tejido conjuntivo. Expresan en su superficie el receptor para la IgE, sus gránulos contienen histamina y prostaglandinas; esta respuesta se produce durante las reacciones alérgicas [15].

7.14.3. Inflamación granulomatosa

Es un tipo de inflamación crónica. Robbins describe un granuloma de la siguiente manera. “un granuloma es un foco de inflamación crónica correspondiente a agregaciones microscópicas de macrófagos convertidos en células epitelioides, rodeadas de un collar de leucocitos mononucleares, sobre todo linfocitos y algunas células plasmáticas”.

Se produce por la persistencia de un irritante dentro de un macrófago. Ejemplo, en Tb, en este caso, el granuloma se llama tubérculo. El irritante son los lípidos de la pared del bacilo. Igual sucede en la lepra, sífilis, brucelosis.

Es frecuente que las células epitelioides se fusionen y formen células gigantes en la periferia o en el centro del granuloma. Estas células gigantes contienen una gran cantidad de citoplasma con 20 o más núcleos pequeños dispuestos en la periferie (célula gigante de tipo Langhans ^[15]).

Existen dos tipos de granulomas, los de cuerpo extraño, que se forman por partículas relativamente inertes como los granulomas por sutura y otras fibras que son grandes y no pueden ser fagocitadas por un solo macrófago. Se ve el granuloma y en el centro el cuerpo extraño.

Los granulomas inmunitarios, se forman por partículas que induce respuesta mediada por células. En este caso están involucrados los linfocitos T que envían señales para la activación de los macrófagos, perpetuando su respuesta. Es típico de mycobacterium tuberculosis, al granuloma se le denomina tubérculo, se caracteriza por presentar necrosis caseosa central, lo que no sucede con otras enfermedades granulomatosas ^[16].

7.15. Efectos sistémicos de la inflamación

Los cambios sistémicos se denominan respuesta de fase aguda y se producen debido a las citosinas estimuladas por productos bacterianos como LPS.

7.15.1. Fiebre

La temperatura corporal se eleva en 1 – 4 grados C, sobre todo en caso de infecciones. Se da porque algunos productos bacterianos como LPS llamados pirógenos exógenos, estimulan la liberación de citosinas por los leucocitos como TNF e IL-1, llamados pirógenos endógenos que al aumentar la enzima ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, a nivel del hipotálamo. Los AINES entre ellos la aspirina reduce la fiebre al inhibir la síntesis

de prostaglandinas. Se cree que la fiebre ayuda a la lisis de los microbios [17].

7.15.2. Proteínas de fase aguda

Son sintetizadas en el hígado y aumentan varios cientos de veces en la sangre. Tres son las más conocidas: PCR, fibrinógeno y amiloide A sérico (SAA), cuya elaboración está regulada por las citocinas IL-6. PCR y SAA actúan como opsoninas, fijando el complemento. El AAS, para tomar energía, utiliza la apolipoproteína A que transporta a las HDL pasando del hepatocito a los macrófagos hecho que puede alterar los niveles de HDL. El fibrinógeno se une los glóbulos rojos y acelera la velocidad de eritrosedimentación. Sin embargo, el aumento de estas proteínas puede ser perjudicial, así la PCR aumentaría posiblemente el riesgo de enfermedad coronaria por trombosis e infarto; el aumento de SAA podría llevar a una amiloidosis secundaria [30].

7.15.3. Leucocitosis

Sobre todo, en infecciones bacterianas, los leucocitos pueden llegar a 15.000- 20.000/mm³; a veces se ve cifras entre 40.000 - 100.000/mm³. Este incremento se deba a las citosinas TNF e IL-1, y se da a expensas de neutrófilos con formas inmaduras en la sangre (desviación a la izquierda) que reemplazan a los que mueren en la reacción inflamatoria [14].

- La mayor parte de infecciones bacterianas cursa con neutrofilia.
- En infecciones víricas, como mononucleosis infecciosa, sarampión y parotiditis hay aumento de linfocitos con leucocitosis.
- En alergias, asma bronquial, fiebre del heno, infestaciones parasitarias, hay aumento de eosinófilos (Eosinofilia).

- En algunas infecciones disminuyen los leucocitos (leucopenia), ejemplo, fiebre tifoidea, paratifoidea, algunas infecciones por virus, rickettsias, algunas infecciones por protozoos.
- En enfermedades muy graves ej. Tb miliar difusa, alcoholismo, cáncer diseminado también hay disminución de leucocitos (leucopenia). Se dice que en el ataque masivo disminuye la leucopoyesis.
- Los esteroides suprarrenales o ACTH disminuye el número de linfocitos y eosinófilos ^[14].

7.15.4. Aumento del pulso y presión arterial

Es debido a la reorientación del flujo sanguíneo para reducir la pérdida de calor a través de la piel. Además, se presenta reducción de la sudoración, anorexia, escalofríos, somnolencia, malestar; dados por las citosinas.

Por otro lado, en las infecciones bacterianas graves (sepsis) debido a la gran cantidad de LPS se liberan gran cantidad de TNF e IL-1 produciendo coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiovascular, alteraciones metabólicas ^[27].

7.16. Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva

En el primer caso encontramos susceptibilidad a las infecciones, se asocia también a un retraso en la cicatrización de heridas y a la reparación, por ineficacia de eliminación de restos de tejido dañado.

En cambio, la inflamación excesiva es la base de algunas enfermedades como las alergias, enfermedades autoinmunes, también podríamos agrupar aquí arterioesclerosis, cardiopatía isquémica, enfermedad de Alzheimer ^[15].

8

Cicatrización y Reparación

La reparación suele ser una combinación de regeneración y formación de cicatriz mediante el depósito de colágeno. La reparación tisular, depende del tipo de tejido a regenerarse y de la extensión de la lesión, así una herida cutánea superficial se cicatriza mediante regeneración del epitelio de superficie.

La regeneración en cambio hace referencia a la proliferación de células y tejidos para reemplazar a las estructuras perdidas, un ejemplo muy claro sería el crecimiento de la cola de una lagartija luego de ser amputada. En el humano los tejidos con elevada capacidad proliferativa como el sistema hematopoyético, los epitelios de la piel y del tubo digestivo, se renuevan en forma constante y se regeneran luego de una agresión, a menos que sus células madres se hubieran destruido ^[25].

8.1. Proliferación tisular

Las células del cuerpo por su capacidad de regeneración se clasifican en:

- Células lábiles: siguen proliferando durante toda la vida del sujeto.
- Células quiescentes: o estables; conservan esta capacidad, aunque en estado normal no se duplican.
- Células permanentes: no pueden reproducirse después del nacimiento [25].

8.1.1. Células lábiles

Se multiplican toda la vida y sustituyen a las que destruyen de manera continua, como por ejemplo las células epiteliales de la piel, cavidad bucal, vagina, cuello uterino, epitelio cilíndrico del aparato digestivo, y respiratorio, mucosa de conductos excretores de las glándulas del cuerpo como salivales, páncreas, vías biliares, trompas de falopio, etc. Existe descamación continua y renovación constante por migración y proliferación de células de reserva. Recordemos como se regenera el endometrio después de cada período menstrual.

Células esplénicas, linfoides y hematopoyéticas son lábiles. La médula ósea está en proliferación toda la vida. Pero si hay destrucción grande se produce cicatrización [3].

8.1.2. Células quiescentes

En estas los programas genéticos de mitosis están reprimidos. Al haber lesión se reactivan y las células se dividen y son:

- Células parenquimatosas hepáticas, renales y pancreáticas.
- Derivados mesenquimatosos: fibroblastos y músculo liso; células endoteliales vasculares, leucocitos; condroblastos, osteoblastos [25].

8.1.2.1. Células parenquimatosas

Un ejemplo es el hígado que tiene gran capacidad de regeneración. Hay duplicación del tamaño de las células que luego entran en mitosis. Se da aumento del volumen de los lobulillos restantes, sin embargo, no llega a adquirir el peso original. En cirugías de cáncer, a las 3 semanas la función es normal, siempre que no afecte el armazón del tejido conectivo. Algunos hepatotóxicos solo afectan el parénquima. Un absceso hepático destruye el parénquima, dejando cicatrización.

8.1.2.2. Células del tejido conectivo

Se puede citar las cicatrices; resultan de la proliferación de fibroblastos con depósitos intercelulares de colágeno. Otro caso sería la diferenciación en otra célula de sostén. Ejemplo por metaplasia de osteoblasto a condroblasto para formar cartílago, o puede transformarse en célula lipídica y reparar el tejido adiposo [10].

8.1.3. Células permanentes

Células muy especializadas no pueden experimentar división mitótica en la vida postnatal, posiblemente a causa de que los programas genéticos que participan en su división están irrevocablemente reprimidos. La lesión lleva a pérdida de función, como por ejemplo tenemos las células nerviosas que si se destruyen se pierden, son sustituidas por proliferación de elementos de sostén del SNC, o sea células de neuroglia. Actualmente este criterio es debatido. En este grupo se encuentran también las células musculares cardíacas y esqueléticas. Las lesiones de corazón van seguidas de cicatrización, como en el infarto de miocardio; igual sucede con otros músculos [25].

8.2. Cicatrización de las heridas cutáneas

La curación de las heridas cutáneas, se divide en tres fases: inflamación, proliferación y maduración. Estas fases se superponen, pero se les separa con fines didácticos, para mejor comprensión del proceso de cicatrización. La proliferación y la cicatrización fibroblásticas son los rasgos más generalizados de la reparación y se observan en todas las lesiones.

La cicatriz produce pérdida permanente de la función especializada.

Veamos la cicatrización de heridas:

8.2.1. Unión primaria (Cicatrización de primera intención)

Un ejemplo de reparación por tejido conectivo se aprecia en la cicatrización de una incisión quirúrgica. Se llama cicatrización primaria o por primera intención.

En la incisión quirúrgica, se produce muerte de células epiteliales, de células del tejido conectivo y rotura de la continuidad de la membrana basal. Se ocasiona una reepitelización para cerrar la herida, con formación de una cicatriz relativamente fina [3].

8.2.2. Unión secundaria

Cuando hay pérdida más extensa de células y tejido como ocurre en el infarto, ulceración inflamatoria y formación de abscesos, la reparación es más complicada. Hay un defecto tisular grande que debe ser rellenado. Por la pérdida del armazón no puede reponerse por completo la arquitectura original. Se forma tejido conectivo vascularizado con depósito de colágeno y con infiltrado leucocitario, llamado tejido de granulación; por eso se dice que estos defectos granulan, dando lugar a una cicatriz importante, que en general, se contrae. Esta forma de curación se llama “cicatrización secundaria” o cicatriz por segunda intención.

Como hay mayor inflamación que en la primaria y más restos necróticos, la cicatrización no puede completarse antes que la inflamación haya dominado el agente lesivo y se hayan eliminado los restos necróticos y exudados para que penetre el tejido de granulación.

En resumen, la cicatrización por primera intención difiere de la cicatrización por segunda intención:

- Pérdida de mayor cantidad de tejido.
- Necesidad de eliminar mayor cantidad de exudado inflamatorio y restos necróticos.
- Formación de mayor cantidad de tejido de granulación.
- Contracción de heridas superficiales.
- Producción de cicatriz abundante.
- Pérdida de faneras como pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas.
- Reparación más lenta.

Puede ocurrir exceso de tejido de granulación (granulaciones exuberantes). Esta anomalía que es frecuente en la raza negra es la formación de queloides, se forma cantidad excesiva de colágena en el tejido conectivo y produce una cicatriz tumoral extensa y sobresaliente ^[10].

8.3. Pasos en la cicatrización

8.3.1. Formación del coágulo de sangre

Al producirse la lesión, en la superficie de la herida, se forma un coágulo de sangre que contiene eritrocitos, fibrina, fibronectina y componentes del complemento. La finalidad del coágulo es detener la hemorragia y atrapar células que son atraídas por los factores de crecimiento y citocinas liberadas en el sitio. Siguiendo este proceso,

en 24 horas, los neutrófilos se ubican en las márgenes de la incisión, para liberar enzimas proteolíticas que limpian restos y bacterias invasoras [25].

8.3.2. Formación de tejido de granulación

La proliferación de los fibroblastos y las células endoteliales vasculares durante las primeras 24 a 72 horas de la reparación, contribuyen a la formación del tejido de granulación, que contiene pequeños vasos de neoformación y fibroblastos [10].

8.3.3. Proliferación celular y depósito de colágeno

Entre 48 -96 horas, los neutrófilos han sido sustituidos por los macrófagos; estos últimos son claves en la reparación celular ya que son las principales células reponsables de la eliminación de los restos celulares, fibrina y cuerpos extraños. Por otro lado, son inductores de angiogenia y depósito de matriz extracelular (mec) [25].

8.3.4. Formación de la cicatriz

En la segunda semana casi han desaparecido el infiltrado leucocitario, el edema y se detiene la vascularización. El tejido de granulación original se convierte en una cicatriz pálida avascular, con fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros elementos de la mec [3].

8.3.5. Contracción de la herida

Este proceso suele suceder cuando las heridas son extensas. La contracción permite el cierre, aproximando los extremos dérmicos y disminuyen por lo tanto el espacio de la lesión [3].

8.3.6. Remodelado del tejido conjuntivo

La cicatriz reemplaza al tejido de granulación, lo cual implica cambios en la composición de la MEC. El equilibrio entre síntesis y degradación de la MEC determina en última instancia, el remodelado del soporte del tejido conjuntivo [3].

8.3.7. Recuperación de la fuerza tensil

Depende del acúmulo de los colágenos fibrilares del tejido conjuntivo en el sitio de reparación; sin embargo, en la recuperación de la fuerza de las heridas en cicatrización, también juega un papel importante la disminución de la degradación de los colágenos [25].

8.4. Factores de crecimiento que intervienen en la cicatrización

Entre otros, podemos citar:

- Factor de crecimiento epidérmico alfa.
- Factor de crecimiento de hepatocitos.
- Factor de crecimiento endotelial vascular.
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.
- Factor de crecimiento de fibroblasto.
- Factor de crecimiento de queratinocitos.
- Factor de necrosis tumoral [15].

Son producidos por plaquetas, macrófagos, linfocitos T, células mesenquimatosas, fibroblastos, mastocitos, etc.

Entre sus funciones están: mitogénesis, proliferación, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, activación de macrófagos, etc. [15].

8.5. Factores que modifican la calidad de la respuesta inflamatoria y de reparación

8.5.1. Factores generales

8.5.1.1. Edad

Parece no ser un factor mayor en la reparación, aunque se dice que en la vejez la reparación es más lenta ^[33].

8.5.1.2. Nutrición

Tiene efecto inmenso, especialmente en la cicatrización de heridas. En animales con déficit de proteínas disminuye la fibroplastia y la síntesis de colágena. Se ha comprobado que el factor más importante es la vitamina c para la síntesis de la colágena normal. El zinc también es un cofactor de enzimas de la cicatrización de heridas ^[17].

8.5.1.3. Trastornos hematológicos

Deficiencia de neutrófilos, que conlleva susceptibilidad a infecciones bacterianas como en leucemias, aplasia, pancitopenias, agranulocitosis.

Diátesis hemorrágicas, que produce acúmulos de sangre que es sustrato bacteriano, debe primero eliminarse para que se dé la reparación.

En la anemia hay agotamiento de proteínas plasmáticas y globulinas inmunológicas ^[27].

8.5.1.4. Inmunidad

Los anticuerpos naturales o adquiridos pueden ser muy importantes para dominar enfermedades infecciosas.

8.5.1.5. Diabetes sacarina

Mayor susceptibilidad a infecciones, tb, micosis, etc., hay disminución de la capacidad fagocitaria.

8.5.1.6. Hormonas

Esteroides suprarrenales, tienen efecto antiinflamatorio y disminución de síntesis de proteínas y polisacáridos.

Los esteroides estabilizan las membranas de los lisosomas bloqueando la liberación de enzimas proteolíticas y factores de permeabilidad para la respuesta inflamatoria. También inhiben la formación local de histamina. En resumen inhiben la formación de colágeno [25].

8.5.2. Factores locales

8.5.2.1. Suficiencia del riego sanguíneo

Alteraciones en el riego sanguíneo o enlentecimiento son obstáculos para la cicatrización.

8.5.3. Cuerpos extraños

Los puntos de sutura dificultan la cicatrización, igual fragmentos de madera, vidrio, acero, etc.

8.5.3.1. Coaptación de los bordes de una herida

Apresura mucho la cicatriz de una incisión. Las deficiencias de este cierre neto, hace que los bordes crezcan hacia abajo y formen nidos enterrados de epitelio que puedan transformarse en quistes. Además, el retardo de la cicatrización es una puerta entrada para la invasión bacteriana [3].

8.5.3.2. Tejido donde ha ocurrido la lesión

La reparación perfecta es en tejidos con células estables y lábiles, los de células permanentes producirán cicatriz de elementos especializados.

Desde el punto de vista general, la mayor parte de las lesiones del organismo no experimentan resolución sin necrosis celular, cierto grado de proliferación del tejido conectivo y en consecuencia cierta cicatriz.

El aumento en la tensión (tracción) puede producir distensión excesiva de la cicatriz con formación de hernia, lo que sucede, por ejemplo, cuando está afectada la pared abdominal ^[25].

9

Neoplasias

(*neo* = nuevo, *plastia* = desarrollo)

Un tumor es una masa anormal de tejido de crecimiento autónomo que crece más que los tejidos normales. Los tumores, continúan su crecimiento al cesar el estímulo hormonal que los produjo (si fuera su causa) lo que no sucede con la proliferación neoplásica [25].

9.1. Clasificación

Los tumores se clasifican en dos grandes grupos:

9.1.1. Tumores benignos

Los nombres de los tumores benignos acaban con el sufijo oma. Ejemplo entre los tumores mesenquimales benignos se encuentra los lipomas, fibromas, angiomas, osteomas, leiomiomas.

La nomenclatura de los tumores epiteliales benignos depende de su histología y de su arquitectura, ejemplo.

- Adenomas, se forman en glándulas o adoptan patrones glandulares.
- Cistoadenomas, adenomas que producen grandes masas quísticas, son típicos del ovario.
- Papilomas, tumores epiteliales que forman proyecciones digitiformes macroscópicas o microscópicas.
- Pólipo, tumores que se proyecta desde la mucosa hacia la luz de una víscera hueca como por ejemplo, estómago, colon ^[25]

9.1.2. Tumores malignos

Estos suelen llamarse cánceres y se dividen en:

- Carcinomas, originados en células epiteliales.
- Sarcomas, del griego (sar: carnoso), porque tiene poco estroma de tejido conectivo. Son originados en tejidos mesenquimales. Como por ejemplo: leiomiosarcoma: cáncer de músculo liso, rabdomiosarcoma: cáncer de músculo estriado. El más conocido es el sarcoma de kaposi, producido por el virus del sida ^[3].

Los tumores epiteliales malignos con patrones glandulares de crecimiento se llaman adenocarcinomas ^[3].

9.1.3. Nomenclatura de los tumores

Cuadro 9.1: Nomenclatura de algunos tumores.

Tejido de origen	Benigno	Maligno
Tumores de origen mesenquimatoso.	Fibroma.	Fibrosarcoma
	Lipoma	Liposarcoma
	Condroma	Condrosarcoma
	Osteoma.	Osteosarcoma
Tumores de origen epitelial		
Vías respiratorias	Adenoma bronquial.	Carcinoma. Broncogéno.
Epitelio renal.	Adenoma tubular renal.	Carcinoma de células renales.
Células hepáticas	Adenoma de las células hepáticas.	Carcinoma. Hepatoce-lular.

Fuente: Universidad Católica de Chile, 2010

Algunos tumores parecen estar formados por más de un tipo de célula parenquimatosa. A continuación, se citan dos miembros importantes de es grupo ^[25].

- Tumores mixtos derivados de una capa de células germinales que se diferencia hacia más de un tipo celular parenquimato-so. Por ejemplo, los tumores mixtos de las glándulas salivales contienen células epiteliales de los conductos y un estroma de tipo cartilaginoso.
- Teratomas, derivados de más de una capa germinal general-mente las tres se originan en células totipotenciales que con-servan su capacidad para formar tejidos endodérmicos (ejem-plo epitelio intestinal), ectodérmicos (ejemplo, grasa). Estos tumores afectan sobre todo a los testículos y ovarios ^[3].

Dos lesiones no neoplásicas que simulan ser tumores y que tie-nen nombres excepcionalmente parecidos a los de los tumores son:

- Coristomas: restos ectópicos, a veces nodulares de tejido no transformados. Ejemplo, coristoma pancreático (células pancreáticas bajo la mucosa del intestino delgado).
- Hamartomas: malformaciones que se manifiestan como una masa de tejido desorganizado, ejemplo, un nódulo hamartomatoso del pulmón puede contener islotes de cartílago, bronquios y vasos sanguíneos) [25].

9.2. Características de las neoplasias benignas y malignas

La distinción entre tumores benignos y malignos depende su aspecto (morfología) y de su evolución clínica. Para diferenciarlos se utilizan cuatro criterios:

- Diferenciación y anaplasia.
- Velocidad de crecimiento.
- Infiltración local.
- Metástasis [10].

9.2.1. Diferenciación y anaplasia

La diferenciación es el grado en que un tumor conserva o no su semejanza con las células normales correspondientes. Las células de la mayoría de los tumores benignos son muy similares a las células normales de los tejidos en que se originan. Así los adenomas tiroideos están formados por acinos similares a los del tiroides normal y las células de los lipomas son iguales del tejido adiposo normal. Aunque en general los tumores malignos están peor diferenciados que sus homólogos benignos sus patrones pueden oscilar desde bien diferenciados a muy mal diferenciados. La ausencia de diferenciación recibe también el nombre de anaplasia y es un rasgo fundamental de las células malignas. Las siguientes características

citológicas permiten identificar a los tumores anaplásicos o mal diferenciados ^[25].

- Pleomorfismo nuclear y celular, amplia variación de la forma y el tamaño de las células y los núcleos.
- Hiperchromatismo, núcleos muy teñidos que a menudo contienen nucléolos prominentes.
- Cociente núcleo citoplasma, debido al aumento del tamaño del núcleo llega alrededor de 1.1 en lugar de 1.4 o 1.6 como en las células normales.
- Mitosis abundante, que refleja la actividad proliferativa. Las figuras de la mitosis pueden ser anormales (ejemplo. Con usos tripolares).
- Células gigantes tumorales contienen un único núcleo grande o varios núcleos, se observa en algunos tumores ^[3].

9.2.2. Velocidad de crecimiento

En general la velocidad de crecimiento es mayor en los tumores malignos que en los benignos. Sin embargo algunos cánceres crecen lentamente durante años y después entran en una fase de crecimiento acelerado mientras que en otros aumentan de tamaño con rapidez desde el principio. Los tumores malignos de crecimiento rápido suelen contener áreas centrales de necrosis isquémica porque su irrigación no logra cubrir las necesidades de oxígeno de la masa celular en expansión ^[25].

9.2.3. Infiltración local

La infiltración local se caracteriza por:

- La mayoría de los tumores benignos crecen en forma de masas cohesivas que se expanden desarrollando un reborde de tejido conjuntivo condensado o cápsula en la periferia.

- No penetran en la cápsula ni en los tejidos normales adyacentes.
- El plano de separación entre la cápsula y los tejidos adyacentes facilita la enucleación quirúrgica.
- Los tumores malignos son infiltrantes e invaden y destruyen los tejidos normales que los rodean.
- No tienen cápsula bien definida ni plano de separación lo que hace que su enucleación sea difícil o imposible.
- El tratamiento quirúrgico de estos tumores requiere la extirpación de un considerable margen de tejido sano y aparentemente no afectado [25].

9.2.4. Metástasis

Son implantes tumorales sin continuidad con el tumor primario.

El proceso de metástasis implica la infiltración de los vasos linfáticos y sanguíneos y de las cavidades orgánicas por el tumor seguida del transporte y crecimiento de masas secundarias de células tumorales que no están en relación directa con el tumor principal. Esta es la más importante de las características que distinguen a los tumores benignos de los malignos. Con la notable excepción de los tumores cerebrales y de los carcinomas basocelulares de la piel, casi todos los tumores malignos pueden metastatizar [3].

La propagación a distancia de los tumores se produce por tres vías:

- Propagación en las cavidades orgánicas. Se produce por siembra en las superficies pleural, pericárdica y peritoneal o en el espacio subaracnoideo. Por ejemplo, el carcinoma de ovario se propaga por el peritoneo hacia la superficie del hígado o de otras vísceras abdominales.
- Infiltración de los linfáticos. Es la vía más frecuente para la diseminación inicial de los carcinomas. Va seguida del transporte de células tumorales a los ganglios regionales y en últi-

mo término a otras partes del cuerpo. Así los carcinomas de mama se extienden según su localización (y por tanto según el drenaje linfático) a los ganglios linfáticos axilares o de la cadena mamaria interna. Los ganglios linfáticos, asiento de metástasis suelen aumentar de tamaño por crecimiento de las células tumorales, aunque en algunos casos este crecimiento puede ser consecuencia sobre todo de una hiperplasia reactiva que aparece como respuesta a los antígenos tumorales.

- Propagación hematológica. Típica de todos los sarcomas, pero también es la vía favorita de algunos carcinomas como los de riñón. Debido a sus paredes más finas es más frecuente que la infiltración afecte a las venas que a las arterias. Las localizaciones más habituales de las metástasis hematológicas son el pulmón y el hígado ya que son ellos lo que reciben el flujo venoso sistémico.

Otras localizaciones importantes de la propagación hematológica son el sistema nervioso central y los huesos [3].

9.3. Epidemiología

Existen múltiples factores que disponen a las personas o a las poblaciones al desarrollo de cáncer [22].

9.3.1. Factores geográficos y ambientales

Los cánceres de pulmón, colon y próstata constituyen las causas más importantes de muerte por cáncer en los varones, mientras que en las mujeres los más frecuentes son los de pulmón, mama, y colon.

Los factores ambientales influyen significativamente en la incidencia de determinadas formas de cáncer en las distintas partes del mundo. Por ejemplo, en Japón la tasa de mortalidad por cáncer de estómago es unas siete veces mayor que en estados unidos mientras que el carcinoma de colon es mucho menos frecuente como causa

de muerte. En los emigrantes japoneses a estados unidos las tasas de mortalidad por cáncer de estómago y colon son intermedias entre las de los nativos japoneses y estadounidenses lo que indica la influencia de los factores ambientales y culturales.

Otros ejemplos de la influencia de los factores ambientales en la carcinogénesis son:

- El aumento de frecuencia de ciertos cánceres con la exposición al asbesto, al cloruro de vinilo y a la 2- naftilamina.
- La asociación de carcinomas de orofaringe, laringe y pulmón con el consumo de cigarrillos ^[34].

9.3.2. Edad

El cáncer alcanza su máxima frecuencia en las personas mayores de 55 años. Sin embargo, algunos de ellos con especialmente frecuencia en niños menores de 15 años. Se citan algunos de ellos:

- Los tumores del sistema hematopoyético (leucemias y linfomas).
- Los neuroblastomas.
- Los tumores de wilms.
- Los retinoblastomas.
- Los sarcomas del hueso y del músculo esquelético ^[34].

9.3.3. Herencia

La herencia desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer incluso en casos en que la influencia de los factores ambientales está claramente definida. Las formas hereditarias de cáncer pueden dividirse en tres categorías:

- Síndromes cancerosos hereditarios, caracterizados por la herencia de un solo gen mutante asociado a un gran aumento del riesgo de desarrollo de determinados tipos de tumores.

En estos casos la predisposición a sufrir el tumor es un rasgo autosómico dominante, como se demuestra en el retinoblastoma familiar y la poliposis adenomatosa familiar.

- Cánceres familiares, caracterizados por el agrupamiento familiar de formas concretas de cáncer aunque sin un patrón de transmisión claro en cada caso individual.
- Síndromes autosómicos recesivos de la alteración de la reparación del DNA, caracterizados por una inestabilidad cromosómica o del DNA que conlleva un gran aumento de la predisposición a los carcinógenos ambientales ^[4].

9.3.4. Trastornos preneoplásicos adquiridos

Algunos cuadros clínicos se asocian a un gran aumento del riesgo de desarrollo de cánceres.

- Cirrosis hepática; carcinoma hepatocelular.
- Gastritis atrófica de la anemia perniciosa: cáncer de estómago.
- Colitis ulcerosa crónica: carcinoma de colon.
- Leucoplasia de la mucosa bucal y genital: carcinomas epidermoides.

Algunos tumores benignos también se asocian al desarrollo posterior de cáncer. Aunque la transformación en cáncer de los tumores benignos es rara existen algunas excepciones (ej. Los adenomas vellosos del colon evolucionan a menudo hacia el cáncer) ^[25]

9.4. Bases moleculares del cáncer

Se ofrece un esquema simplificado de la patogenia molecular del cáncer de la que a continuación se hace un resumen.

El cáncer es una enfermedad genética. Los agentes ambientales pueden hacer que algunas células somáticas adquieran la lesión genética pero ésta también puede heredarse con la línea germinal.

Los tumores se desarrollan como una progenie clonal a partir de una sola célula progenitora genéticamente dañada.

Las lesiones genéticas pueden afectar a cuatro clases de genes:

- Protooncogenes promotores del crecimiento.
- Genes supresores del tumor que inhiben su crecimiento.
- Genes que regulan la apoptosis.
- Genes que regulan la reparación del DNA.

La carcinogénesis es un proceso de etapas. Los atributos de la malignidad (es decir la capacidad de infiltración, el crecimiento excesivo, el escape al sistema inmunitario), se adquiere de forma progresiva en un proceso denominado progresión tumoral. En el nivel genético la progresión se debe a la acumulación de mutaciones sucesivas ^[29].

9.4.1. Oncogenes y cáncer

Los oncogenes y los protooncogenes se definen de la siguiente forma:

- Los oncogenes son genes cuyos productos se asocian a la transformación neoplásica.
- Los protooncogenes son genes celulares normales que influyen en el crecimiento y la diferenciación. Codifican proteínas que tiene que ver con el control de la proliferación celular, habiéndose caracteriado hasta el momento por lo menos 100.

El nombre de protooncogenes se debe a que sus estadios defectuosos son los oncogenes que se deiferencian de los anteriores porque se transcriben en forma exagerada, dando cantidades excesivas de productos alterados con proliferación celular desmesurada [8].

Los protooncogenes, pueden convertirse en oncogenes por:

- Transducción en retrovirus (v – onc). Se dice que muchos protooncogenes ingresaron en el genoma de los virus, luego de que estos infectaron células animales o vegetales, convirtiéndose en oncogenes. Aunque muchos cánceres humanos se asocian con virus como el carcinoma de hígado con el virus de la hepatitis B, el cáncer de cuello uterino con papiloma humano virus, etc, sin embargo, ninguno es producido por oncogenes transferidos por virus.
- Cambios in situ que afectan a su expresión, función o ambas y que los convierte en oncogen(c –onc). Los oncogenes aparecen debido a mutaciones de los protooncogenes en el ADN como translocaciones, deleciones, amplificaciones, etc. Es suficiente que un solo alelo esté alterado para que convierta a la célula en canceroso. Ejemplo, una mutación en el gen ras le hace blanco de muchos carcinógenos, convirtiéndole en oncogen ras, su sobreexpresión, produce cantidades exageradas de la proteína ras, que a su vez activa la cadena de proteínas señalizadoras de proliferación celular sin necesidad de que existan receptores previamente activados. En el neuroblastoma el protooncogen myc está amplificado unas 300 veces [25].

9.4.1.1. Productos proteicos de los oncogenes

Para comprender la actividad transformadora de los oncogenes es esencial considerar su función en el crecimiento celular normal. La estimulación de la proliferación de las células normales suele deberse a la unión de los factores de crecimiento a sus receptores situados en la membrana celular. La señal recibida por la membrana celular pasa al citoplasma y acaba por llegar al núcleo, gracias a la producción de segundos mensajeros por ejemplo el Ca. Estas señales activan los factores de regulación nucleares que inician la transcripción del DNA, con lo que la célula penetra en el ciclo. Los principales productos proteicos de los oncogenes (los genes que codifican para estas proteínas, se encuentran entre paréntesis), son:

- Factores de crecimiento PDGF (sis), ECF y M-CSF. Algunos protooncogenes codifican factores de crecimiento.
- Receptores de factores de crecimiento PFGF, EGF(erb-b) y M-CSF(fms). Varios oncogenes codifican receptores de factores de crecimiento. En las neoplasias se ha observado expresión excesiva de los genes de los receptores.
- Proteínas transductores de la señal. Desde un punto de vista bioquímico, estas proteínas son heterogéneas y se agrupan en dos grandes categorías:
 - Proteínas que captan el trifosfato de guanosina (GTP).
 - Tirosina cinasas SRC (src), FES(fes) y ABL(abl) no asociadas a receptores.
 - Serina-treonina quinasas Raf (raf), que es activada por la proteína Ras.
 - El receptor para la hormona tiroidea situado en el citosol (erb-A)
- Proteínas nucleares de transcripción. Son factores de transcripción, que interviene en la expresión de genes, cuyos productos participan en la proliferación celular. Las proteínas oncogénicas se expresan en forma incansable. Tenemos Myc (myc), Myb (myb), Fos (fos) y Jun (jun).
- Ciclinas y cinasas. Regulan la progresión de las células a través del ciclo celular.
- Proteínas antiapoptosis, como Bcl-2 [25]

Activación de los oncogenes

Los protooncogenes también pueden convertirse en oncogenes mediante uno de tres mecanismos:

- Por mutaciones puntuales.
- Por reordenamientos cromosómicos.
- Por amplificación de los genes [12].

Mutaciones puntuales

Los protooncogenes se activan por mutaciones puntuales. Alrededor de 1% de todos los tumores humanos tienen oncogenes. Un posible mecanismo para explicar estas mutaciones es la exposición o sustancias químicas que producen cáncer [21].

Reordenamientos cromosómicos

Los reordenamientos cromosómicos parecen activar a los protooncogenes mediante uno de los mecanismos.

- Colocación de los genes en las proximidades de elementos fuertemente promotores. Ejemplo en el linfoma de Burkitt la translocación (8;14) coloca al segmento de cromosoma 8 en estrecha proximidad con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina del cromosoma 14, cuya expresión es activa.
- Fusión del gen con las nuevas secuencias genéticas [12]

Amplificación de los genes

La reduplicación de los protooncogenes puede inducir un aumento de su expresión o de su actividad. Ejemplo, la amplificación del gen c-erb b2. En el 30 al 40% de los cánceres de mama, existe correlación entre la amplificación de c-erb b2 y el pronóstico [8].

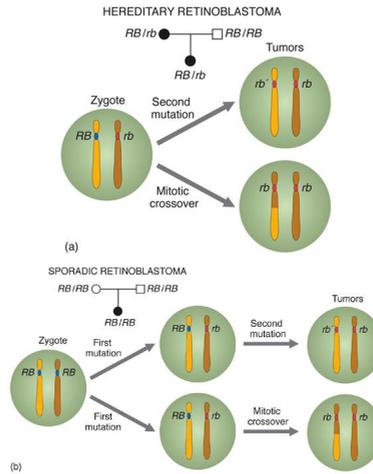
9.4.2. Genes supresores del cáncer

El cáncer puede ser consecuencia no solo de la activación de los oncogenes que estimulan el crecimiento sino también de la inactivación de los genes que normalmente inhiben la proliferación celular (genes supresores del cáncer o antioncogenes). El gen rb localizado en el cromosoma 13q14, es el prototipo de gen supresor del cáncer. Interviene en la patogenia del tumor infantil retinoblastoma. El

40% de los retinoblastomas son familiares y en resto son esporádicos. Para justificar la doble presentación familiar y esporádica, se propuso la hipótesis de dos golpes.

Para que el retinoblastoma se desarrolle han de inactivarse los dos alelos normales del locus *rb*.

Figura 9.1: Retinoblastoma familiar y esporadico



Fuente: González J.,2010.

En los casos familiares, el niño hereda una copia defectuosa del gen *rb* en la línea germinal, la otra copia es normal. El retinoblastoma aparece cuando los retinoblastos pierden el gen *rb* normal a consecuencias de una mutación somática.

En los casos esporádicos, se pierden los dos alelos *rb* normales por mutaciones somáticas en uno de los retinoblastos.

El cáncer se desarrolla cuando las células se hacen homocigóticas para los genes supresores de cáncer mutados. Como las células heterocigóticas son normales, a estos genes se les ha llamado también genes recesivos del cáncer. El locus *rb* podría intervenir en la

patogenia de varios cánceres ya que los pacientes con retinoblastoma familiar corren un gran riesgo [29].

9.4.2.1. Productos proteicos de los genes supresores del cáncer

Los productos proteicos de los genes supresores del cáncer son los siguientes.

- **La proteína Rb** es el producto del gen *rb* y regula la progresión de las células desde la fase G, del ciclo a la fase S. Así pues, la transcripción de los genes es esencial para que la célula inicie la fase S. Cuando existen las mutaciones del gen *rb*, la regulación de los factores de transcripción se pierde y la célula permanece en el ciclo, aunque no reciba ningún estímulo para el crecimiento.
- **p53**. El gen supresor del cáncer p53, se encuentra mutado en más del 50 % de todos los tumores humanos. Las personas que heredan una copia mutada del gen p53 corren un alto riesgo de desarrollar un tumor maligno, en caso de que se produzca la inactivación del segundo alelo normal en las células somáticas. Los pacientes con esta copia mutada desarrollan muchos tipos distintos de tumores, leucemia, sarcomas, cáncer de mama y tumores cerebrales.

La función del gen p53 normal consiste en evitar la propagación de células con alteraciones genéticas. Cuando el DNA sufre daños a causa de la luz ultravioleta (uv) una sustancia química o la radiación, el gen p53 normal se activa y estimula el inicio de la transcripción de varios genes, todos los cuales detienen el ciclo celular en la fase G y efectúan la reparación del DNA. Si durante la pausa del ciclo celular puede repararse el DNA, la célula podrá continuar hacia la fase S, por el contrario si resulta imposible reparar la lesión del DNA, p53 inducirá la apoptosis, aumentando la transcripción del gen proapoptótico *bax*.

Cuando se produce una pérdida homocigótica de p53 resulta imposible reparar el DNA y las células poseedoras de los genes mutantes continúan dividiéndose y terminan por dar lugar a un cáncer. Al igual que sucede con el gen *rb*, los productos de virus oncogénicos DNA pueden inactivar al gen p53.

- ***brca-1* y *brca-2* (*breast cancer 1* y *breast cancer 2*).** Alrededor del 5 al 10 % de los cánceres de mama y ovario son mutaciones de los genes *brca-1* y *brca-2*.
- **GEN *apc* (*adenomatous polyposis coli*).** Las personas que nacen con una mutación en un alelo de este gen desarrollan cientos de pólipos adenomatosos del colon de los que uno o varios acaban convirtiéndose en carcinomas.
- **GEN *nf-1* (*neurofibroma*).** Igual que sucede con *apc* la transmisión de una línea germinal con un alelo mutante *nf-1* predispone al desarrollo de numerosos neurofibromas benignos, algunos de los cuales pueden progresar hacia la malignidad.
- ***wt-1* (*Wilms tumor*).** La inactivación por mutaciones de *wt-1* bien en la línea germinal, o bien en las células somáticas, se asocia al desarrollo de los tumores de wilms ^[25].

9.4.3. Genes que regulan la apoptosis

El prototipo de genes de este grupo son *bcl-2* y *bcl-x*, que evitan la muerte celular programada o apoptosis. La expresión excesiva de *bcl-2* probablemente amplía la supervivencia de las células y si éstas tienen una lesión genética continuarán sufriendo nuevas mutaciones de sus genes supresores del cáncer y de sus oncogenes. Genes no relacionados con la familia *bcl-2* también pueden intervenir en la regulación de la apoptosis y en este sentido, ya se han mencionado a p53 ^[12].

9.4.4. Genes que regulan la reparación del DNA

Los genes que reparan el DNA no contribuyen directamente al crecimiento ni a la proliferación de las células. Actúan de manera indirecta corrigiendo los errores que se producen espontáneamente en el DNA durante la división celular, o que son consecuencia de la exposición a productos químicos mutágenos o la radiación. Los pacientes con cáncer de colon hereditario sin poliposis nacen con una copia defectuosa de uno o de varios genes de la reparación del DNA.

Estas personas desarrollan carcinomas del ciego o de colon proximal sin formar pólipos adenomatosos en el estadio preneoplásico [12].

9.5. Bases moleculares de la carcinogénesis de pa-sos múltiples

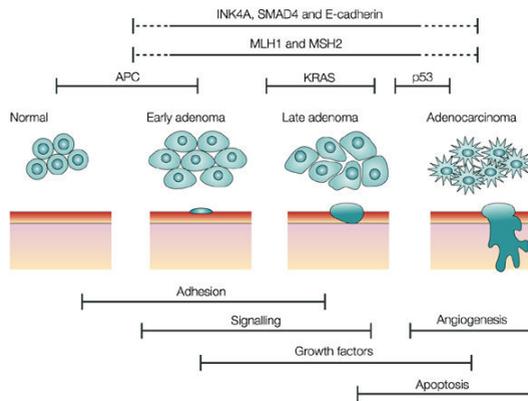
No existe ninguna alteración genética que por si sola induzca el desarrollo del cáncer in vivo. Para que aparezca un tumor, es necesario que se pierda los controles múltiples ejercidos por las tres categorías de genes (oncogenes, genes supresores del cáncer y genes reguladores de la apoptosis). El mejor ejemplo de esta situación es la secuencia adenoma- carcinoma del colon, en la que la evolución de los adenomas benignos a carcinomas está marcada por el aumento y los efectos aditivos de las mutaciones que afectan a *apc*, *p53* y otros genes. La acumulación de mutantes, consecuencia de una inestabilidad genética de las células cancerosas puede verse estimulada por la pérdida de *p53* de los genes de la reparación del DNA o de ambos.

La secuencia es la siguiente:

1. Células epiteliales del colon normales.
2. Alteración del gen *apc* (poliposis adenomatosa del colon)
3. Proliferación de células epiteliales

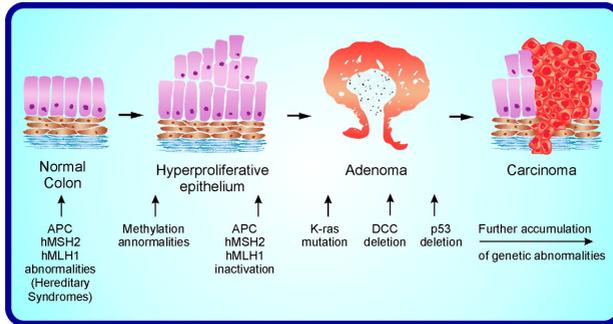
4. Hipometilación del ADN. Adenoma temprano
5. Activación del oncogen k-ras
6. Pérdida del gen supresor del tumor dcc (delección cáncer colon). Adenoma tardío
7. Pérdida de p53. Adenocarcinoma
8. Metástasis ^[12].

Figura 9.2: Desarrollo del cáncer colorectal



Nature Reviews | Cancer

Fuente: Kerr d., 2006

Figura 9.3: Colon normal, adenoma y carcinoma

Fuente: Shams b., 2010.

9.6. Alteraciones del cariotipo en los tumores

También tienen importancia diagnóstica y pronóstica en algunos casos. Se han descrito tres tipos de anomalías cromosómicas no aleatorias:

- Translocaciones.
- Deleciones.
- Amplificaciones ^[12].

9.7. Biología del crecimiento tumoral

9.7.1. Cinética del crecimiento de las células tumorales

Tres variables influyen en el crecimiento tumoral:

9.7.1.1. Tiempo de duplicación de las células tumorales

1. El ciclo celular de las células tumorales tiene las mismas cinco fases (G0, G1, S G2 y M) que el de las normales. El tiempo total del ciclo celular de muchos tumores es igual o supera a de las células normales correspondiente. Por tanto, el crecimiento progresivo de un tumor no siempre puede atribuirse a un acortamiento de su ciclo celular.
2. Fracción en crecimiento (FC): se refiere a la proporción de células de una población tumoral que se encuentra en replicación (es decir fuera de G0). La mayor parte de las células de los tumores clínicamente detectables no están en replicación. Incluso en algunos tumores de crecimiento rápido.
3. Producción y pérdida de células: la acumulación de células tumorales que justifica el crecimiento progresivo del tumor se explica mejor por un desequilibrio entre la producción y las pérdidas celulares. En algunos tumores este desequilibrio es muy grande y ello explica su crecimiento más rápido, en comparación con aquellos en los que producción superan solo por un pequeño margen a la pérdida celular [12].

El conocimiento de la cinética celular tumoral tiene importancia clínica en los aspectos siguientes:

1. La velocidad del crecimiento tumoral depende de la FC y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida de células tumorales. Una FC alta, como de algunos linfomas, implica un crecimiento rápido.
2. Sensibilidad a los tumores a la quimioterapia: puesto que casi todos los agentes antineoplásicos actúan sobre las células en división, los tumores con FC más altas son los más sensibles a estos fármacos. También son los que, sin tratamiento, crecen a mayor velocidad.

3. Periodo de latencia de los tumores: si todos los descendientes de una célula transformada inicial permanecieran en el conjunto replicativo, casi todos los tumores podrían detectarse clínicamente pocos meses del crecimiento tumoral. Sin embargo, como la mayoría de las células tumorales el conjunto de replicación, su acumulación es un proceso relativamente lento, por lo que el periodo de latencia, antes de que el tumor pueda detectarse con métodos clínicos, es de meses a años [25].

9.7.2. Angiogénesis tumoral

Al igual que las células normales, las células tumorales necesitan oxígeno para sobrevivir, la vascularización de los tumores a través de los vasos sanguíneos procedentes del huésped influye de manera importante en el crecimiento del tumor. En los tumores de crecimiento rápido la velocidad de éste suele superar a las de la vascularización lo que se traduce en la aparición de áreas de necrosis isquémica. La vascularización de los tumores depende de la liberación de factores angiogénicos asociados al tumor y producido por sus células.

Los dos factores angiogénicos tumorales más importantes son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (BFGF). Además de los factores angiogénicos las células huésped producen factores antiangiogénicos como la angiostatina, endostatina. El crecimiento del tumor depende del equilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos. Se está estudiando los últimos con el fin terapéutico de retrasar el crecimiento tumoral [25].

9.7.3. Progresión y heterogeneidad de los tumores

La progresión tumoral se refiere al fenómeno por lo que los tumores se van haciendo cada vez más agresivos y adquieren un

potencial maligno progresivamente mayor. La progresión se relaciona con la aparición secuencial en el interior del tumor de células que difieren en cuanto a su capacidad de infiltración, su velocidad de crecimiento, su capacidad para formar metástasis, su posibilidad de evitar la vigilancia inmunitaria y otras diversas características. La heterogenicidad y la progresión de las células tumorales comienzan antes que los tumores sean clínicamente detectables (periodo de latencia) y persiste después de su descubrimiento clínico [3].

9.7.4. Infiltración de la matriz extracelular

Las células tumorales deben adherirse a la matriz extracelular degradarla y penetrar en ella. Esta infiltración de la matriz extracelular puede dividirse en los cuatro pasos siguientes:

- Separación de las células tumorales entre sí. Las células tumorales permanecen unidas unas a otras gracias a varias moléculas de adherencia, entre las que se encuentran una familia de glucoproteínas llamadas cadherinas. En algunos carcinomas, se ha encontrado una inhibición de las cadherinas epiteliales que reduce la cohesión de las células tumorales.
- Unión a los componentes de la matriz. Las células tumorales se unen a la laminina y a la fibronectina a través de los receptores presente en su superficie. La unión mediada por receptores es un paso importante para la infiltración.
- Degradación de la matriz extracelular. Una vez unidas a la matriz, las células tumorales secretan enzimas proteolíticas que degradan los componentes de la matriz y crean vías de paso para su emigración.
- Emigración de las células tumorales [8].

9.7.5. Diseminación vascular y asentamiento de las células tumorales

En la circulación, las células tumorales forman émbolos agregándose y adhiriéndose a leucocitos y especialmente, a plaquetas circu-

lantes. El lugar en que los émbolos tumorales se quedan y producen crecimientos secundarios depende de varios factores:

- El drenaje vascular y linfático de la localización primaria del tumor.
- La interacción entre las células tumorales y los receptores específicos del órgano.
- El microambiente del órgano o lugar [12].

9.7.6. Agentes carcinógenos

Se sabe que la radiación y muchas sustancias químicas son carcinógenas para los animales y el individuo, y también lo son muchos virus.

9.7.7. Carcinogénesis química

La transformación neoplásica provocada por las sustancias químicas, es un proceso dinámico de múltiples pasos que pueden dividirse en dos fases:

- La iniciación, consiste en la inducción de alteraciones irreversibles en el genoma de las células. Las células iniciadas no crecen de manera autónoma, pero pueden producir tumores cuando reciben el estímulo adecuado de un agente promotor.
- La promoción se refiere a sustancias que inducen a un tumor en células previamente iniciadas por las sustancias químicas [12].

9.7.8. Dianas moleculares de los carcinógenos químicos

La diana primaria y más importante de los carcinógenos químicos es el DNA por tanto los carcinógenos químicos son mutágenos que actúan en los protooncogenes de genes supresores del cáncer

y posiblemente, los genes que regulan la apoptosis. Sin embargo los cambios inducidos por los carcinógenos en el DNA no conducen necesariamente a la iniciación de la carcinogénesis, ya que también hay genes reparadores del DNA. Si se pierde la capacidad de reparación del DNA, el riesgo de desarrollo de cáncer aumentará de forma significativa [8].

9.7.9. Promoción de la carcinogénesis

Como ya se indicó la expresión de los sucesos mutágenos iniciales requiere, en la mayoría de los casos una exposición posterior a los promotores, entre los que se encuentran diversas hormonas, fármacos fenoles y ésteres de forbol, estos últimos son los promotores más utilizados en los sistemas experimentales, pues no son mutágenos y parecen ejercer sus efectos a través de mecanismos epigenéticos [12].

9.7.10. Sustancias químicas carcinógenas

Los **carcinógenos químicos** son los siguientes:

Agentes alquilantes: agentes que actúan directamente, como el ciclofosfamida o el busulfan que se utiliza en el tratamiento del cáncer y como inmunosupresores. Los pacientes tratados con estos fármacos corren mayor riesgo de desarrollar otro cáncer.

Hidrocarburos aromáticos: se encuentra en el humo del cigarrillo, por lo que podrían ser importantes en la patología del cáncer de pulmón.

Colorantes: la B naftalina, utilizado en la industria del caucho, fue en el pasado causante de cáncer de vejiga.

La aflatoxina B₁ producido por el hongo *aspergillus flavus* es un potente carcinógeno hepático en animales y también en humanos.

Nitrosamidas y amidas: pueden sintetizarse en el aparato gastrointestinal a partir de nitritos ingeridos o formarse durante la digestión de proteínas, contribuyen a la formación de cáncer gástrico.

Otros agentes: el cloruro de vinilo y ciertos metales como el níquel son también carcinógenos. Las hormonas como los estrógenos podrán desarrollar un papel causal en el cáncer de endometrio [34].

9.7.10.1. Carcinogénesis por radiación

La energía radiante en forma de rayos UV o de radiaciones ionizantes puede provocar cáncer.

Rayos ultravioleta.

Las radiación UV natural procede del sol sobretodo la UVB puede provocar cáncer de la piel. Las personas de mayor riesgo son las de piel clara que, viven en lugares donde se recibe una gran cantidad de luz solar. En la inducción del cáncer por los rayos UV pueden intervenir dos mecanismos:

- La lesión del ADN por la formación de dímeros de pirimidina.
- La inmunosupresión, solo demostrado en modelos animales.

Radiación ionizante.

Las radiaciones electromagnéticas y de partículas son carcinógenas. Los mineros de yacimientos radiactivos corren mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.

- La incidencia de determinadas formas de leucemia aumentó mucho en los supervivientes de las bombas atómicas lanzadas sobre Japón.
- La radiación terapéutica de cuello en niños se asoció al desarrollo posterior de cáncer de tiroides [34].

9.7.10.2. Carcinogénesis viral y microbiana

Se sabe que distintos virus ARN y ADN producen cáncer en animales y que algunos intervienen en el cáncer humano.

9.7.11. Virus ADN

Muchos producen tumores en animales y tres se han asociado a cáncer:

- Virus del papiloma humano (VPH).
- Virus de Epstein-Barr (BEV).
- Virus de la Hepatitis B (VHB) ^[31].

9.7.11.1. Papiloma Virus Humano

Hasta el momento se han identificado 70 tipos genéticamente distintos de VPH. Algunos producen claramente papilomas escamosos benignos en el individuo. Las pruebas que establecen la intervención del VPH en el cáncer humano son las siguientes:

- Más del 50% de los carcinomas epidermoides del cuello uterino contienen los tipos 16 y 18 VPH.
- Las verrugas genitales con escaso potencial de malignidad se debe a virus distintos (tipo de bajo riesgo como VPH-6 y VPH-11).
- El genoma viral se encuentra integrado en el ADN de las células huésped. Durante la integración, la replicación del ADN viral se interrumpe de forma que conduce a una sobreexpresión de las proteínas E6 y E7 del virus. Estas proteínas son las que pueden transformar a las células uniéndose a los productos de los genes supresores del cáncer *rb* y *p53* e inhibiendo sus funciones ^[21].

9.7.11.2. Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB es un miembro de la familia herpes virus y se asocia a 4 tipos del cáncer humano:

- Linfoma de Burkitt.

- Carcinoma naso faríngeo.
- Linfomas de células B en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los que tienen un síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA).
- Algunas formas de enfermedad de Hodgkin ^[21].

9.7.11.3. Virus de la Hepatitis B

A través de una lesión hepatocelular, que induce una hiperplasia regenerativa, aumenta el conjunto de células con actividad mitótica, que mutan debido a diferentes causas, como por ejemplo, las aflatoxinas.

El VHB codifica un elemento regular llamado HBX, que parece causar una activación transcripcional de varios protooncogenes.

La proteína HBX se une también a p53 y puede inactivarlo.

El virus de la hepatitis C igual que el VHB se asocia a cáncer hepático al parecer debido a su capacidad para provocar lesiones hepáticas con regeneración posterior ^[21].

9.7.11.4. Virus RNA oncogénicos

El virus del HIV se asocia al Sarcoma de Kaposi ^[21].

9.7.11.5. Helicobacter pilory

Helicobacter pilory, está relacionado con la úlcera péptica, el linfoma y carcinoma gástricos ^[5].

9.8. Defensas del huésped frente a los tumores.

9.8.1. Antígenos tumorales

9.8.1.1. Marcadores tumorales

Se consideran marcadores tumorales todas las sustancias producidas o inducidas por la célula neoplásica que reflejen su crecimiento y/o actividad y que permitan conocer la presencia, la evolución o la respuesta terapéutica de un tumor maligno. La mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tumor. Con frecuencia, los falsos positivos de los marcadores tumorales están asociados a enfermedades de los tejidos donde son sintetizados, catabolizados y/o eliminados. La sensibilidad de los marcadores tumorales varía en relación con el estadio tumoral: suele ser baja en los estadios iniciales, y elevada en los estadios más avanzados.

Estos datos sugieren que la mayoría de los marcadores tumorales no son excesivamente útiles en el diagnóstico, pero sí en el pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor. Para discriminar si una elevación sérica de un marcador tumoral se debe a una enfermedad benigna o maligna, se utilizan dos criterios: concentración del marcador tumoral y control evolutivo.

Los incrementos séricos de la mayoría de los marcadores tumorales en ausencia de neoplasia suelen ser moderados, muy inferiores a los hallados en pacientes con metástasis. El segundo criterio considera que si el marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, las concentraciones séricas se incrementarán como consecuencia del crecimiento tumoral. Si se realizan 2 o 3 determinaciones seriadas con un intervalo superior a la semivida del marcador tumoral, puede discernirse si es de origen tumoral (incremento continuo) o no tumoral (estabilización) ^[32].

Los marcadores tumorales en la clínica

Es importante recalcar que los marcadores tumorales plasmáticos pueden permanecer elevados en la sangre debido a enfermedades del hígado o del riñón debido a que son los lugares en donde se metabolizan y se excretan, por lo tanto, es imprescindible en primer lugar descartar un proceso en los órganos mencionados para no incurrir en errores [34].

Al igual que cualquier prueba de laboratorio, no deben ser utilizados por sí solos como elemento diagnóstico debido a que son producidos por varios tejidos y en varios procesos, razón, lo que les confiere una muy baja especificidad. Sin embargo, con una buena orientación clínica, con la dosificación de dos o más marcadores relacionados (como por ejemplo alfa feto proteína y hormona gonadotropina coriónica para cáncer de testículo; o CEA (antígeno carcino embrionario, más CA 19-9 como indicador de cáncer de páncreas), junto con otras técnicas como imagenología, pueden complementar eficientemente un diagnóstico de esta naturaleza.

Algunos de los marcadores también sirven como indicador de riesgo de una población como por ejemplo el antígeno prostático específico en individuos masculinos luego de los 45 años [20].

Seguimiento del tratamiento

En cambio, son muy útiles en el monitoreo del tratamiento. Por ejemplo, los niveles altos antes de una cirugía deben descender luego de la misma, y continuar de ese modo. Cualquier elevación indicaría que debemos reajustar el tratamiento [35].

Por otro lado, los cambios en el tiempo, nos haría pensar que la extirpación del tumor no fue completa o que se está diseminando. Es muy importante debido a que los valores se elevan antes de que el paciente refiera síntomas dando oportunidad de actuar a tiempo [20].

Utilidad en el pronóstico

Mientras más elevados se encuentren los valores de los marcadores tumorales reflejan mayor agresividad del tumor, posiblemente metástasis. Sin embargo, los niveles bajos no siempre son de buen pronóstico, por eso ante todo debe primar los signos y síntomas de los pacientes. No hay un nivel límite que permita clasificar en tumor benigno y maligno [8].

Marcadores tumorales más útiles que se dosifican en suero

Cuadro 9.2: Marcadores tumorales más utilizados en la clínica.

Marcador	Límite superior	Vida media en suero	Aplicación en cáncer
Alfa - FP(feto proteína).	6 ng/ml.	3 -6 días.	Testículos, hepatoma.
HCG (Gonadotropina coriónica humana).	Menor a 1 ng/ml.	36 horas.	Testículos, neoplasia trofoblástica.
Beta 2-microglobulina.	2 ug/ml.	?	Mieloma, linfoma.
Calcitonina.	0.1 ng/ml.	12minutos.	Tiroides (carcinoma medular).
CA 15-3.	32 u/ml.	Menor a 2 semanas.	Mama.
CA 19-9.	37 u/ml.	?	Páncreas, colorectal, estómago.
CA 125.	35 u/ml.	4 – 5 días.	Ovario.
Antígeno carcinoembrionario (CEA).	5 ng/ml.	10 días.	Colorectal, mama, pulmón(células pequeñas).

Cuadro 9.2: Marcadores tumorales más utilizados en la clínica. (continuación)

Marcador	Límite Superior	Vida media en suero	Aplicación en cáncer
Antígeno prostático específico (PSA).	2.5- 4 ng/ml.	2-3días.	Próstata.
Thyroglobulina.	10 ng/ml.	Semanas.	Tiroides.

Fuente: Caxiato d., 2004.

9.9. Inmunovigilancia

Se ha propuesto la existencia de una posible inmunovigilancia frente a los tumores. Los datos a su favor son:

La mayor frecuencia de cánceres, en pacientes con inmunodeficiencias congénitas adquiridas (inducidas por fármacos, sida) la mayor tendencia a sufrir infecciones por VEB y linfomas asociados VEB en niños con inmunodeficiencia ligada al cromosoma X. Los tumores pueden escapar a la inmunovigilancia debido a:

- El crecimiento selectivo de variantes sin antígenos.
- La pérdida y la disminución de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad que los hace menos susceptibles a la lisis por las células T citotóxicas.
- La inmunodepresión inducida por el tumor.
- La apoptosis de la célula T, citotóxicas [24].

9.10. Caquexia del cáncer

La pérdida de grasas corporales y debilidad intensa se denomina caquexia del cáncer fenómeno que obedece a un mecanismo multifactorial:

- Pérdida de apetito.
- Alteraciones metabólicas mal conocidas que provocan una disminución de la síntesis y el depósito de grasa, con aumento de la movilización de las grasas de los adipocitos.
- Producción de caectina (factor de necrosis tumoral alfa)^[15].

9.11. Gradación y estadificación de los tumores

El grado y el estadio de las neoplasias malignas proporcionan un cálculo semicuantitativo de la gravedad clínica de cada tumor.

La **gradación** depende del grado de diferenciación y del número de mitosis de un tumor. Los cánceres se clasifican en grados I a IV a medida que aumenta su anaplasia; en general los tumores de alto grado son más agresivos que los de bajo grado.

La **estadificación** depende de la magnitud anatómica del tumor.

Los factores más importantes son el tamaño del tumor primario y la extensión de su propagación, tanto local como a distancia. Un método de estadificación muy utilizado en la actualidad es el TNM (tumor, ganglios linfáticos y metástasis). Este sistema asigna los estadios más altos a los tumores de mayor tamaño que muestran infiltración local y que tiene metástasis.

La gradación histológica y la estadificación clínica ayudan a establecer el pronóstico y el tratamiento aunque se ha demostrado que la estadificación posee mayor valor clínico^[9].

9.12. Diagnóstico analítico del cáncer

9.12.1. Métodos histológico y citológicos

El método más importante de estudio es el método histológico.

9.12.1.1. Punción / aspiración con aguja fina

La aspiración con aguja fina consiste en la extracción de células y líquido de los tumores o masas que afectan a localizaciones palpables (por ejemplo, mama, tiroides, ganglios linfáticos). Las células aspiradas se extienden en un portaobjetos; se tiñen y se estudian [14].

9.12.1.2. Extensiones citológicas (Papanicolaou)

Utilizado para el estudio de células cancerosas que se desca-man fácilmente. La citología exfoliativa se usa sobre todo para el diagnóstico de la displasia, el carcinoma in situ y el carcinoma infiltrante de cuello uterino y de los tumores de estómago, bronquiales y de la vejiga urinaria.

La interpretación se basa en los cambios morfológicos de las células. Siempre que sea posible y antes del tratamiento, el diagnóstico citológico debe confirmarse con la biopsia [10].

9.12.1.3. Inmunocitoquímica

Es útil en los casos siguientes:

Clasificación de leucemias y linfomas usando anticuerpos monoclonales específicos de diversas células linfohematopoyéticas.

Determinación del lugar de origen de las metástasis mediante reactivos que identifican tipos celulares específicos (por ejemplo, antígeno específico prostático para el cáncer prostático) [33].

9.12.1.4. Análisis con sondas de ADN

Los análisis con sondas de ADN comprenden técnicas de hibridación como Southern Blot, Northern Blot, Western Blot. También se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis FISH, técnica que actualmente es la más utilizada para el diagnóstico de las neoplasias linfoides [12].

9.12.1.5. Citometría del flujo

Consiste en la medición del contenido en ADN de las células tumorales útil par el pronóstico de tumores cuya elución depende del contenido anormal de ADN ^[12].

10

Trastornos hemodinámicos, trombosis y shock, edema

El edema es el aumento de líquido en los espacios intersticiales o en las cavidades corporales por ejemplo, neumotórax, hidrotórax, hidropericardio e hidroperitoneo (ascitis).

El edema puede ser localizado, por ejemplo, secundario a obstrucción venosa o linfática aislada; o como en la insuficiencia cardíaca, llamándose anasarca cuando es intenso.

Los grupos fisiológicos del edema pueden dividirse ampliamente en no inflamatorio dando un trasudado pobre en proteínas, e inflamatorio que produce un exudado rico en proteínas ^[13].

Las causas del edema no inflamatorio son las siguientes:

Aumento de la presión hidrostática, que obliga al líquido a salir de los vasos. La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) pertenece a este grupo y es la causa más frecuente de edema generalizado. El

edema de la ICC se debe, en parte, al aumento de la presión hidrostática en las venas, pero también contribuye la disminución del gasto cardíaco acompañado de hipoperfusión renal y la consiguiente retención de sodio y agua.

El descenso de la presión oncótica disminuye la entrada de líquidos en los vasos. Esto ocurre cuando se pierde albúmina (la causa más importante es la proteinuria del síndrome nefrótico) o cuando disminuye la síntesis de albúmina (como ocurre en las hepatopatías, por ejemplo, cirrosis) o en la mala nutrición de proteínas. En cualquier caso, la disminución de la presión oncótica produce un desplazamiento de líquidos hacia el intersticio y una reducción del volumen plasmático. Al igual que en la ICC, el edema desencadenado por la hipoproteinemia aumenta por la retención secundaria de sal y agua.

La obstrucción linfática impide la reabsorción del líquido intersticial. Esa obstrucción suele ser localizada y está relacionada casi siempre con procesos inflamatorios y neoplásicos [7].

10.1. Morfología

El edema es muy fácil de reconocer a simple vista; microscópicamente se manifiesta por una hinchazón celular sutil, acompañada de separación de la matriz extracelular.

El edema subcutáneo puede ser difuso o puede predominar en los sitios de máxima presión hidrostática en los sometidos a la acción de la gravedad y llamados edemas declive en las piernas durante la posición de pie; en el sacro cuando se está en decúbito. El edema declive es típico de la ICC. El edema secundario a hipoproteinemia se manifiesta en los sitios donde existe una matriz laxa del tejido conjuntivo como en los párpados produciendo edema periorbitario [7].

El edema de los órganos macizos aumenta el tamaño y el peso de esos órganos, y produce además separación de sus elementos parenquimatosos.

El edema pulmonar es típico de la insuficiencia ventricular izquierda pero también se observa en la insuficiencia renal; en el síndrome de la dificultad respiratorio del adulto; en las infecciones y en las reacciones de hipersensibilidad.

El edema cerebral puede ser localizado en el lugar de una lesión (como un absceso o una neoplasia), o generalizado como en las encefalitis, en las crisis hipertensivas, obstrucción del drenaje venoso. El cerebro con edema generalizado está visiblemente hinchado, mostrando unos surcos estrechos y unas circunvoluciones ensanchadas [13].

10.2. Hiperemia y congestión

Los términos hiperemia y congestión significan aumento del volumen de sangre en un determinado lugar. La hiperemia es un proceso activo donde el mayor aporte de sangre se debe a dilatación arteriolar, ejemplo, en el músculo esquelético durante el ejercicio o en los sitios donde se produce la inflamación. Los tejidos presentan color rojo intenso al estar ingurgitados con sangre oxigenada. La congestión es un proceso pasivo causado por la disminución del drenaje sanguíneo de un tejido. La obstrucción venosa aislada puede producir congestión local; la obstrucción venosa generalizada se observa en la ICC. Los tejidos adquieren un color azul rojizo (cianosis); especialmente cuando al asentarse la congestión, se acumula la hemoglobina reducida. El estancamiento prolongado de sangre desoxigenada puede provocar una hipoxia lo bastante intenso para causar la muerte celular [13].

10.3. Hemorragia

La hemorragia es la extravasación de la sangre producida por la rotura de los vasos. La rotura de las grandes arterias y venas suele deberse a una lesión vascular como las que producen los traumatismos, la aterosclerosis o las erosiones vasculares, secundarias a un

proceso inflamatorio o neoplásico. La congestión crónica también puede producir hemorragia por rotura de los capilares.

En diversos procesos llamados diátesis hemorrágicas se observa una tendencia a sangrar ante lesiones insignificantes. La sangre derramada puede verterse al exterior (hemorragia externa) o puede acumularse dentro de un tejido, a lo último se llama hematoma. Los hematomas pueden ser sin importancia, ejemplo, moretón o pueden acumular sangre en cantidad suficiente para provocar la muerte ejemplo, hematoma retroperitoneal masivo secundario a la rotura de un aneurisma aórtico [27]. Las hemorragias se dividen según su tamaño en:

Petequias.- de 1 a 2 mm que aparecen en la piel, las mucosas y la superficie de las serosas. Se observan al aumentar la presión vascular, al disminuir las plaquetas (trombocitopenia), cuando la función plaquetaria es defectuosa y cuando hay déficit de los factores de la coagulación.

Púrpura.- son hemorragias mayores a 3 mm. Las lesiones purpúreas se asocian a procesos patológicos parecidos a los citados así como a los traumatismos, a la inflamación local de los vasos (vasculitis) y el aumento de la sensibilidad vascular (en la amiloidosis) [27].

Equimosis.- son hematomas subcutáneos mas grandes > 1 a 2 cm llamados habitualmente cardenales. Suelen aparecer después de un traumatismo, pero pueden agravarse por cualquiera de los procesos anteriormente citados.

Las grandes acumulaciones de sangre alojadas en las cavidades corporales se llaman hemotórax, hemopericardio, hemoperitoneo, o hemartrosis dependiendo de su localización.

En todas estas lesiones los hematíes son degradados por los macrófagos, la hemoglobina (de color rojo azulado) se convierte en bilirrubina y biliverdina (de color azul verdoso) y finalmente en hemosiderina (color castaño dorado) lo que explica los cambios característicos de coloración que sufren las equimosis. Los pacientes que sufren hemorragias extensas presentan a veces ictericia, debido

a la destrucción masiva de hematíes y al paso de la bilirrubina a la circulación.

La importancia clínica de una hemorragia depende del volumen y la velocidad con que se pierde la sangre. Una pérdida rápida de hasta el 20 % del volumen sanguíneo o las pérdidas más lentas de cantidades incluso mayores puede que tengan pocas consecuencias pero las pérdidas más cuantiosas provocan un shock hemorrágico (hipovolémico). La localización es importante; una hemorragia que sería pasajera en el tejido subcutáneo, puede causar la muerte si se produce en el cerebro [7].

10.4. Hemostasia y trombosis

La hemostasia y la trombosis son dos procesos íntimamente relacionados que dependen de tres elementos: el endotelio vascular, las plaquetas, y la cascada de la coagulación. La hemostasia es un proceso fisiológico normal que mantiene la sangre en estado líquido y sin coágulos dentro de los vasos normales y que favorece la formación rápida y localizada de un tapón hemostático en los puntos que sufren una lesión vascular. La trombosis es un proceso anormal que consiste en la activación inadecuada de los mecanismos de la hemostasia en vasos que no están lesionados o en la oclusión por trombos de un vaso que ha sufrido una lesión de escasa importancia [2].

Los fenómenos de la hemostasia que se producen sucesivamente después de una lesión son las siguientes:

- Aparece primero una vasoconstricción arteriolar, refleja y transitoria que se acentúa por acción de la endotelina (una potente sustancia vasoconstrictora derivada del endotelio).
- En la hemostasia primaria, la matriz extracelular subendotelial que ha quedado expuesta permite la adhesión de las plaquetas y su activación (que compromete cambios de su morfología y liberación de sus granulaciones secretoras) los

productos segregados reclutan a otras plaquetas y forman un tapón hemostático.

- En la hemostasia secundaria, la lesión también libera el factor tisular que es una sustancia producida por los tejidos circundantes.

El factor tisular pone en marcha la cascada de la coagulación que conduce finalmente a la formación de trombina y a la transformación del fibrinógeno en fibrina insoluble.

La trombina aumenta el reclutamiento de las plaquetas y la liberación de las granulaciones. La fibrina polimerizada y los conglomerados de plaquetas forman un tapón sólido y permanente [27].

- En esta fase se ponen en marcha los mecanismos de contrarregulación para que el tapón hemostático quede restringido al sitio de la lesión [27].

10.4.1. Endotelio

El endotelio regula diversos aspectos frecuentemente contrapuestos de la hemostasia. Normalmente las células endoteliales muestran propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas, aunque después de una lesión o de su activación son capaces de exhibir una función procoagulante. Del equilibrio entre las funciones antitrombóticas y protrombóticas del endotelio depende que se produzca la formación de un trombo, su propagación o su disolución [7].

10.4.2. Plaquetas

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal y en la trombosis. Cuando se produce una lesión vascular, las plaquetas se ponen en contacto con los componentes de la matriz extracelular que normalmente permanecen aislados por debajo de un endotelio íntegro. Tras ese contacto, las plaquetas se activan

lo que supone que comienzan a adherirse, a cambiar de forma, a secretar sustancias para que se desencadene la cascada de la coagulación.

La adhesión a la matriz celular está mediada en gran parte por el factor de Von Willebrand que sirve de puente entre los receptores de la superficie de las plaquetas y el colágeno que ha quedado expuesto. El déficit genético del factor de Von Willebrand produce trastornos hemorrágicos.

El calcio es un cofactor importante de la cascada de la coagulación y el ADP es un potente mediador de la agregación plaquetaria. También se expresa en la superficie un complejo de fosfolípidos indispensables para que se de la cascada de la coagulación.

La agregación plaquetaria permite que se forme el tapón hemostático primario que es reversible. Al activarse la cascada de la coagulación se forma trombina y fibrina que forman una masa irreversible que constituye el tapón hemostático secundario y definitivo. Esos taponos también contienen hematíes y leucocitos [27].

10.4.3. Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación es un conjunto de transformaciones sucesivas donde unos factores inactivos se convierten en factores activos. La coagulación se ha dividido clásicamente en extrínseca e intrínseca, dos vías o mecanismos que confluyen en el punto donde se activa el factor X. La vía intrínseca se inicia clásicamente con la activación del factor Hageman (factor XII); mientras que la vía extrínseca se pone en marcha gracias al factor tisular una lipoproteína celular que queda expuesta en los sitios donde ha ocurrido lesión tisular. El proceso culmina con la formación de fibrina insoluble a partir de una proteína soluble del plasma: fibrinógeno [27].

10.4.4. Factores de la coagulación

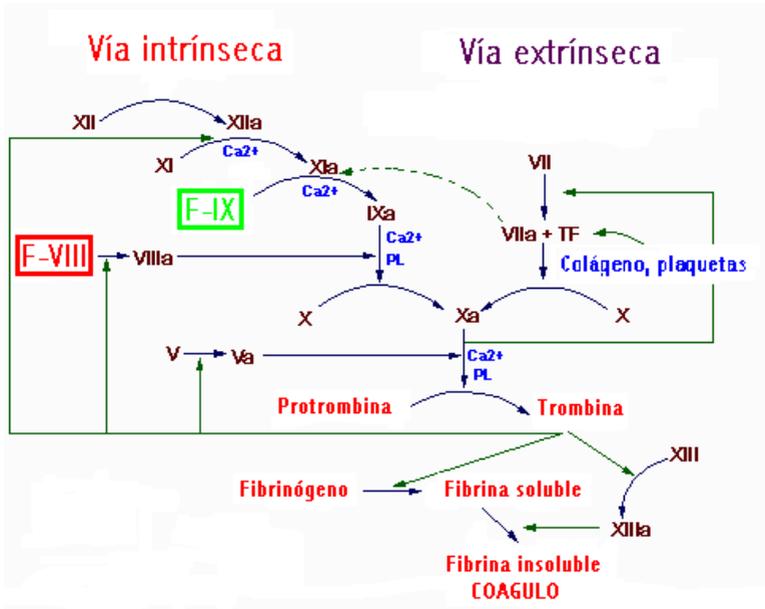
1. Fibrinógeno.

2. Protrombina
3. Tromboplastina.
4. Calcio.
5. Proacelerina, factor lábil, globulina Ac.
6. Proconvertina, factor estable.
7. Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica A
8. Factor christmas, factor antihemofílico B, componente de tromboplastina del plasma (PTC).
9. Factor Stewart Prower.
10. Factor antihemofílico C, antecedente de tromboplastina del plasma (PTA).
11. Factor Hageman, Factor de vidrio o de contacto.
12. Factor estabilizador del coágulo o de la fibrina, Loqui Loren [27].

10.4.5. Mecanismos de regulación

Una vez activada la coagulación debe quedar únicamente al sitio donde se ha producido la lesión vascular con el fin de impedir que la coagulación se extienda a todo el árbol vascular. Los factores de la coagulación se activan únicamente donde los fosfolípidos han quedado expuestos. Además, los factores de la coagulación activados se diluyen en la circulación en lugares alejados de la lesión original y son depurados por el hígado y los macrófagos tisulares [13].

Figura 10.1: Cascada de la coagulación



Fuente: King M. W., 2010.

10.5. Trombosis

Es la activación indebida del proceso de la coagulación en un vaso no lesionado o la oclusión por un trombo de un vaso que ha sufrido una lesión sin importancia.

La tríada de Virchow son los factores principales que influyen en la formación de un trombo:

- Lesión endotelial, como en la hipertensión arterial o hipercolesterolemia.

- Alteraciones de la circulación normal, como en éstasis y turbulencias.
- Hipercoagulabilidad, que pueden ser hereditarios o por anticuerpos ^[13].

Hereditarios: más frecuente debido a mutaciones del gen del factor V. También suele manifestarse por trombosis venosas y tromboembolias repetidas.

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina: provoca formación de anticuerpos circulantes que causan activación de plaquetas y lesión de células endoteliales.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: forman anticuerpos contra los fosfolípidos que activan las plaquetas. Es posible que tenga también una enfermedad autoinmune bien definida como lupus eritematoso sistémico (síndrome del anticoagulante lúpico) o que solamente se manifieste el estado de hipercoagulabilidad ^[7].

10.5.1. Evolución del trombo

- Propagación: hasta la obstrucción de un vaso o una rama vascular esenciales.
- Embolia parcial o completa.
- Eliminación por mecanismos fibrinolíticos.
- Organización y recanalización.

Si el trombo persiste se organiza al ser invadido por fibroblastos y capilares. En ocasiones se recanaliza mediante conductos capilares que lo atraviesan de parte a parte ^[13].

10.5.2. Significación clínica

Trombos arteriales: pueden obstruir vasos esenciales (coronarios o cerebrales).

La arterioesclerosis es una causa importante de la formación de trombos arteriales que esta acompañado con flujo sanguíneo normal y con la pérdida de la integridad endotelial.

Trombos venosos: situados en las venas profundas de las piernas suelen originar problemas importantes.

- Frecuentemente asintomáticos.
- Pueden producir embolia pulmonar [7].

10.5.3. Factores predisponentes

Edad avanzada, reposo, cardiopatía, lesión tisular, cáncer, fase tardía del embarazo y puerperio.

10.6. Embolia pulmonar

Consiste en el desplazamiento con la sangre de cualquier material solido, líquido o gaseoso. Se desencadenan por la formación de trombos. Otras, por la formación de gotitas de grasa, burbujas de gas, fragmentos desprendidos de un tumor, de médula ósea.

El trombo embolismo pulmonar (TEP) es el resultado de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar por un émbolo precedente, en la mayoría de los casos (95%), del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores (grandes venas proximales) y en menor frecuencia de las pélvicas. Otros orígenes pueden ser: vena cava, cavidades cardíacas derechas, aurícula izquierda (fibrilación auricular), válvulas cardíacas (endocarditis), ventrículo derecho (necrosis) y miembros superiores [7].

10.7. Tromboembolismo de la circulación general

Se trata de la aparición de embolias en la circulación arterial. Alrededor del 80% de estas embolias proceden de trombos murales

intracardiacos; dos tercios son secundarios a infartos de miocardio y el 25 % se originan en el interior de una aurícula izquierda dilatada. El resto de embolias de la circulación general proceden de aneurismas aórticos, de trombos. Un 10 % aproximadamente de estas embolias son de origen desconocido.

Los sitios donde aparecen son:

- 75 % en los miembros inferiores.
- 10 % en el cerebro y viseras.
- 5 % en los miembros superiores [29].

10.8. Embolia grasa

Se produce por el aumento de la presión intramedular tras una lesión o manipulación quirúrgica ósea, que provoca que los glóbulos grasos de la médula entren en el torrente sanguíneo. Estos fragmentos grasos están envueltos por agregados plaquetarios que forman microtrombos y se desplazan hasta diversos órganos como el pulmón y el cerebro.

Los datos señalan que el 90 % de las embolias grasas son secundarias a fracturas de fémur y tibia, con mayor prevalencia en pacientes jóvenes y de sexo masculino, con una mortalidad asociada a este grupo de población que alcanza hasta un 10 %. No obstante, aunque la incidencia no se conoce con exactitud; los expertos señalan que personas de entre 20 y 40 años implicados en accidentes de tránsito con traumatismos graves y ancianos con fractura de pelvis son los que tienen más posibilidades de presentar embolia grasa [7].

10.9. Embolia gaseosa

Penetración de burbujas de gas en la circulación, donde se obstruye el flujo sanguíneo y provoca isquemia. El aire puede entrar

por lesiones de la pared torácica; en general se necesitan más de 100 cc de gas para que aparezcan manifestaciones clínicas.

La enfermedad por descompresión es una forma especial de embolia gaseosa causada por cambios bruscos de la presión atmosférica.

La formación de burbujas de gas en los músculos esqueléticos y las articulaciones; producen dolores que se conocen como enfermedad de los buzos.

En los pulmones hay edema, hemorragias y enfisema focal que produce dificultad respiratoria.

La forma más grave de la enfermedad por descompresión es la enfermedad de las cámaras neumáticas: en ella la persistencia de embolias gaseosas en partes del esqueleto que normalmente están poco vascularizadas (cabeza del fémur, tibia y húmero) da lugar a la aparición de numerosos focos de necrosis isquémica [29].

10.10. Embolia del líquido amniótico

Es una complicación rara (1 de cada 50.000 alumbramientos) pero grave (mortalidad $> 80\%$), del parto y del posparto inmediato que se debe a la penetración de líquido amniótico en la circulación materna. Las manifestaciones clásicas consisten en la presencia, dentro de la microcirculación pulmonar materna, de células epidermoides, mucina y grasa de la vernix caseosa del feto. El síndrome se caracteriza por disnea intensa, cianosis y shock por hipotensión seguido de convulsiones y coma [13].

10.11. Infarto

Es un área de necrosis isquémica, que suele deberse a la oclusión del riego sanguíneo arterial. Casi todos los infartos se producen tras un episodio de trombosis o embolia. Otras causas, son:

Vasoespasmos, edema o atrapamiento en un saco herniario, torsión testicular o el vólvulo intestinal, ruptura traumática de los vasos.

Los obstáculos al drenaje venoso, puede producir infartos (testicular u ovárico), pero es más frecuente el congestionamiento [29].

10.11.1. Factores que influyen en la aparición de un infarto

- La distribución anatómica del riego sanguíneo, una circulación doble (pulmón, hígado) o anastomosis vasculares (arteria cubital, radial).
- La velocidad con que se produce la oclusión, oclusiones lentas dan infartos con menos frecuencia.
- La vulnerabilidad a la hipoxia, las neuronas sufren lesiones irreversibles a los 3-4 minutos de isquemia; las células miocárdicas se destruyen al cabo de 20-30 minutos. En cambio, los fibroblastos siguen viables muchas horas [13].

10.12. Shock

Es un estado de hipoperfusión generalizado que se debe a la disminución del gasto cardíaco.

Esta disminución da lugar a hipotensión, seguido de deterioro de la perfusión tisular y de hipoxia celular. El shock es la vía final común de muchos fenómenos mortales como: hemorragias intensas, traumatismos extensos, infartos de miocardio, embolia pulmonar masiva [7].

10.12.1. Tipos de shock

10.12.1.1. Cardiogénico

Se da un fallo de la bomba miocárdica debido a lesión miocárdica intrínseca, a compresión extrínseca o a obstrucción al flujo de salida. Se ve en infarto de miocardio, rotura ventricular, arritmias, taponamiento cardíaco, embolia pulmonar [13].

10.12.1.2. Hipovolémico

Se da por un volumen insuficiente de sangre o plasma. Se ve en hemorragia, pérdida de líquidos (vómitos, diarreas [7]).

10.12.1.3. Séptico

Se da:

- Vasodilatación periférica y estancamiento sanguíneo.
- Activación y lesión endotelial.
- Lesiones inducidas por los leucocitos.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Activación de la cascada de citocinas.

Suele presentarse en infecciones microbianas, shock endotóxico, septicemia por gramnegativos [31].

11

Enfermedades ambientales y nutricionales

11.1. El ser humano y el ambiente

La salud ambiental y laboral incluye el diagnóstico, tratamiento y prevención de las lesiones y enfermedades que se deben a la exposición frente a agentes químicos o físicos exógenos. Esta exposición se puede producir en el puesto de trabajo o debido a hábitos personales, como la drogadicción, el alcoholismo o el consumo de cigarrillos. Estos hábitos pueden originar la exposición involuntaria de fetos y niños a las influencias adversas. También, son importantes los posibles efectos crónicos de la exposición a bajos niveles de sustancias contaminantes en el aire, el agua y los alimentos ^[10].

Entre otros agentes etiológicos podríamos citar algunos de carácter mecánico, biológicos, ergonómicos, etc.

11.2. Reconocimiento de las enfermedades laborales y ambientales

La magnitud de los efectos adversos producidos sobre la salud por las enfermedades laborales y ambientales es enorme. La incidencia de lesiones no mortales es, mayor entre los trabajadores de la construcción, seguidos de los que trabajan en agricultura, industria forestal, pesca y manufacturado. Además de las lesiones de tipo traumático, las exposiciones laborales contribuyen a una amplia gama de causas frecuentes de muerte.

El riesgo de exposición ambiental a sustancias químicas también es importante. Diversas estimaciones sugieren que en la actualidad se utilizan más de 60.000 sustancias químicas aproximadamente, 1.500 de ellas son pesticidas y 5.500 son aditivos alimentarios que afectan al agua y los alimentos. Algunas de estas sustancias químicas causan cáncer en los roedores. Los productos químicos y metales de origen industrial son frecuentes en las zonas de desecho de residuos ^[13].

11.3. Mecanismo de toxicidad

La toxicología es la disciplina científica que estudia la detección, los efectos y los mecanismos de acción de los venenos y sustancias químicas tóxicas. La toxicidad es un fenómeno relativo que depende de la dosis y de las propiedades químicas inherentes de un compuesto, habitualmente, las curvas dosis-respuesta se obtienen en animales de laboratorio expuestos a diferentes cantidades de una sustancia de prueba. A partir de estas curvas, se ha obtenido varios puntos clave, relativos a la toxicidad química.

- *La dosis umbral*, es la cantidad de producto químico que da lugar a una respuesta medible.
- *El nivel sin efecto* observado es una dosis menor que la dosis umbral.

- El efecto tope es una meseta a partir de la cual ya no se incrementa la respuesta.

Es muy importante tener en cuenta los siguientes principios toxicológicos establecidos:

Los productos químicos exógenos se absorben tras su ingestión, inhalación o contacto con la piel y más adelante se distribuyen en los distintos órganos.

Los productos químicos son metabolizados a productos que pueden ser más o menos tóxicos que el compuesto químico original. Más tarde estos productos interactúan con una molécula diana y se produce un efecto tóxico.

La toxicidad se localiza en el punto en el que se produce el metabolismo o la excreción de los metabolitos tóxicos.

La dosis administrada (dosis externa) puede no ser la misma que la dosis efectiva biológica aportada al órgano diana ^[1].

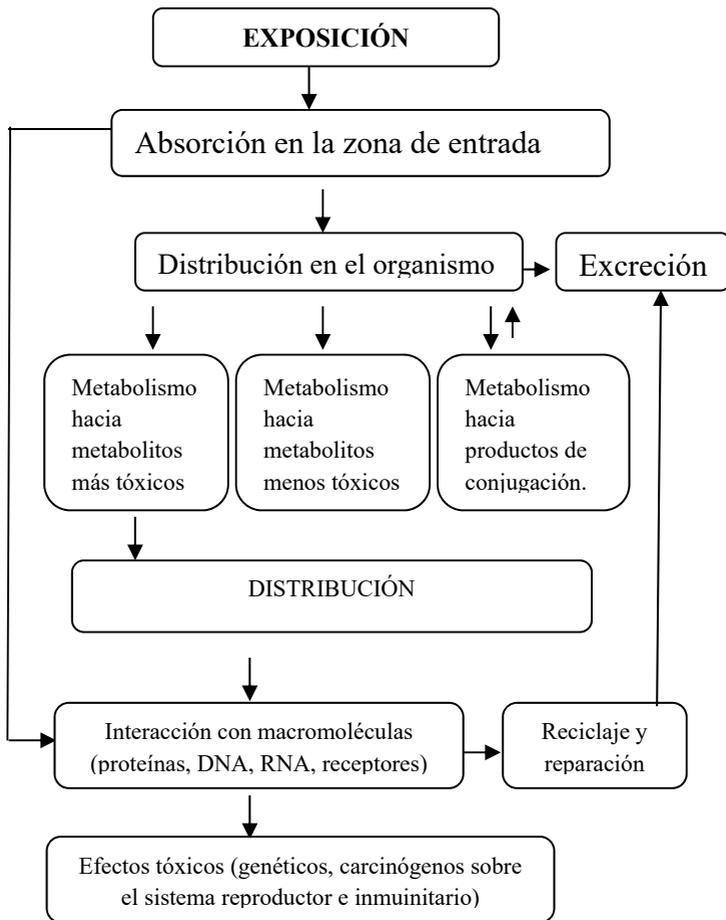
La mayor parte de los xenobióticos son lipófilos, lo que facilita su transporte en el torrente sanguíneo y su capacidad para atravesar membranas.

Las sustancias tóxicas, lipófilas son metabolizadas a metabolitos hidrófilos a través de dos pasos:

- En las reacciones de fase I, se añade un grupo funcional polar al compuesto original.
- En las reacciones de fase II, se genera productos de conjugación con sustancias endógenas que son más solubles y se excretan con mayor facilidad.

Existen variaciones genéticas en el nivel de actividad de las enzimas que metabolizan xenobióticos, como las del sistema de la monooxigenasa dependiente del citocromo p-450 que confiere una mayor actividad y presenta un riesgo aumentado de desarrollo de cáncer de pulmón.

Los principios básicos del metabolismo de los xenobióticos son los siguientes (figura 11.1):

Figura 11.1: Metabolismo de los xenobióticos.

Fuente: Daniel D. et al 2008

En el metabolismo de un producto químico tóxico pueden estar implicadas múltiples vías. El predominio de una vía sobre otra puede explicar las diferencias en la toxicidad y la carcinogenicidad [33].

Los factores endógenos como las características nutricionales y hormonales, alteran las actividades de las enzimas implicadas en el metabolismo de los xenobióticos.

- Los factores exógenos, como los medicamentos o el etanol, pueden incrementar o inhibir las actividades de las enzimas que metabolizan los xenobióticos.
- Las vías de reparación pueden modificar la interacción entre el metabolito activo y la molécula diana [17].

Las reacciones de fase I están mediadas por:

- Un sistema de **monooxigenasa dependiente del citocromo P-450** localizado en el retículo endoplásmico liso. La actividad de este sistema es mayor en el hígado. Las diferentes isoenzimas p-450 muestran distribuciones tisulares específicas y presentan una actividad preferencial hacia diferentes sustratos. Importante en esta amplia gama de sustratos metabolizados por este sistema es el benzo(a)pireno, que es convertido en un metabolito secundario que se une de manera covalente al DNA y causa tumores pulmonares y cutáneos. El benzo(a)pireno es uno de los diversos carcinógenos químicos presentes en el humo de cigarrillos [17].
- Un sistema **monooxigenasa con flavina**, que también se localiza en el retículo endoplásmico liso del hígado, oxida la nicotina del humo de los cigarrillos y también otras aminas.
- **Cooxidación dependiente de la peroxidasa**, que se encuentra en el retículo endoplásmico liso de las células de vesículas seminales, riñones y vejiga urinaria. Metaboliza la 2-naftilamina, un producto químico que se encuentra en los productos colorantes y que se asocia al cáncer vesical.

- Todas estas reacciones oxidativas generan radicales libres del oxígeno como productos intermedios. El glutatión reducido es una importante defensa contra esos radicales libres y los metabolitos tóxicos de las sustancias xenobióticas. Los productos de las reacciones de fase I a menudo se conjugan con sustratos endógenos para producir productos finales hidrosolubles que pueden ser eliminados del cuerpo [1].

Las reacciones de fase II son las siguientes:

- **Glucuronidación:** una vía alternativa para el metabolismo de la naftilamina es la oxidación por el citocromo P-450, seguida por la glucuronidación en el hígado. El glucurónido secundario se elimina a través de la orina, donde puede formar un carcinógeno. Esta secuencia de reacciones da lugar al incremento de la incidencia de cáncer vesical en los trabajadores expuestos a los colorantes sintéticos.
- **Biometilación:** la exposición laboral al mercurio inorgánico (HgCl_2) se produce durante la fabricación de productos germicidas, fungicidas, electrónicos y plásticos [1].

El mercurio inorgánico causa necrosis del túbulo contorneado proximal renal. El mercurio puede ser metilado por microorganismos acuáticos que posteriormente, son ingeridos por peces, herbívoros que, a su vez, son consumidos por peces carnívoros, que pueden acabar siendo consumidos por personas. Este es un ejemplo de bioacumulación de un producto químico tóxico en el ambiente.

La descarga industrial de mercurio en una bahía de minamoto, japon, ocasionó la bioacumulación de este tóxico en el pescado en una cantidad 1 millón de veces superior a lo normal. Las personas que se alimentaron de estos peces desarrollaron parálisis y posteriormente fallecieron. El metil mercurio se absorbe fácilmente en el aparato gastrointestinal. El dimetil mercurio es todavía más tóxico; puede ser absorbido a través de la piel o inhalado y puede causar neurotoxicidad grave.

- **Conjugación con glutatión:** una vía frecuente para la desintoxicación de los metabolitos primarios es la conjugación para formar glutatión reducido. Estos metabolitos hidrosolubles son fácilmente eliminados a través de la bilis y la orina [1].

11.4. Exposiciones ambientales y laborales frecuentes

Exposiciones personales:

11.4.1. Consumo de tabaco

El consumo de los productos del tabaco, entre ellos cigarrillos, cigarros, pipa y tabaco inhalado, se asocia a una mortalidad y morbilidad mayores que cualquier otra exposición personal, ambiental o laboral.

- El consumo de cigarrillos es un importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón y puede presentar interacciones con otras formas de exposición ambiental y laboral de una manera aditiva o sinérgica.
- El humo de los cigarrillos presenta una fase particulada y una fase gaseosa. Presenta más de 4.000 componentes, entre ellos 43 carcinógenos conocidos. Entre ellos se incluyen:
 - Carcinógenos químicos y metales (arsénico, níquel, cadmio).
 - Promotores (acetaldehído).
 - Irritantes (dióxido de nitrógeno).
 - Toxinas ciliares (cianuro de hidrogeno).
 - Monóxido de carbono, que se une a la hemoglobina con alta afinidad y disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos periféricos [10].

- El humo de los cigarrillos contiene nicotina, un alcaloide que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y estimula los receptores nicotínicos en el cerebro. Es la responsable de la adicción al tabaco.
- Los agentes inhalados en el humo de los cigarrillos pueden actuar directamente sobre las mucosas, pueden ser deglutidos con la saliva, o pueden ser absorbidos hacia el torrente sanguíneo desde el lecho capilar alveolar. Pueden actuar sobre órganos distantes y causar diversos procesos sistémicos, como cáncer pulmonar, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El consumo de cigarrillos representa un factor de riesgo multiplicativo para el desarrollo de coronariopatía y aterosclerosis. La interrupción del hábito de fumar reduce, pero no elimina el riesgo de cáncer de pulmón y de coronariopatía [8].
- El feto es especialmente vulnerable a las consecuencias del consumo de cigarrillos por parte de la madre. Incluso 10 cigarrillos diarios pueden causar hipoxia fetal, con bajo peso al nacer, premadurez, aumento en la incidencia de aborto espontáneo y complicaciones en el momento del parto.
- El consumo de cigarrillos puede facilitar el transporte de otros agentes nocivos para los pulmones y exacerbar los cuadros de bronquitis, asma y neumoconiosis asociados a partículas como sílice y el polvo del carbón [8].
- El tabaco también incrementa la prevalencia de úlcera péptica, altera su curación e incrementa la probabilidad de recidiva.
- Existen riesgos que acompañan a la exposición al humo de cigarrillos consumidos por otras personas (humo de segunda mano) en lo que se denomina consumo pasivo de cigarrillos o consumo ambiental del tabaco. Los informes realizados por National Research Council y por el Surgeon General concluyeron que el consumo pasivo de tabaco, incrementa el riesgo

de cáncer de pulmón, de cardiopatía isquémica y de infarto miocárdico agudo.

El consumo de cigarrillos por parte de la madre aumenta el riesgo de síndrome de la muerte súbita del lactante, y los niños pequeños que viven en casas donde hay fumadores muestran un aumento en la incidencia de infecciones respiratorias y del oído así como exacerbaciones del asma ^[10].

11.4.2. Alcoholismo (abuso del etanol)

El etanol es el agente que se consume con mayor frecuencia en todo el mundo, y también el que provoca más cuadros de intoxicación.

- La definición legal del conductor ebrio es la presencia de una alcoholemia de 0.3 g/l. Los efectos de la bebida dependen de la cantidad de etanol consumido por unidad de peso corporal y por el periodo de tiempo en el que se consume. Existen aproximadamente 10 g de etanol en 340 ml de cerveza; 115 ml de vino y 43 ml de licor ^[1].
- El consumo crónico de alcohol causa dependencia psicológica y física. Las bases biológicas de la adicción al etanol es desconocido aunque pueden estar implicados factores genéticos [8].
- El etanol es metabolizado por la enzima alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica y el hígado, y por el citocromo p-450 y la catalasa en el hígado, con aparición de acetaldehído que, a su vez, es convertido en ácido acético por la enzima aldehído deshidrogenasa. La enzima aldehído deshidrogenasa presenta polimorfismos genéticos que retrasan el metabolismo del etanol.

El metabolismo del etanol es el responsable directo de la mayor parte de sus efectos tóxicos y crónicos

- **Hígado:** el etanol puede producir esteatosis, hepatitis alcohólica aguda y cirrosis. La esteatosis es una acumulación aguda y reversible de grasa en los hepatocitos. El metabolismo hepático del etanol aumenta la relación NADH/NAD⁺, lo que inhibe la oxidación de los ácidos grasos, éstos se acumulan en el hígado y conducen a la formación de un hígado graso con incremento de las VLDL plasmáticas. Además, la relación NADH/NAD⁺ alta, inhibe la gluconeogénesis, favorece la hipoglucemia y la acidosis láctica ^[10].

El lactato compite con el ácido úrico y causa hiperuricemia. En la oxidación del etanol también se forman radicales libres tóxicos y el acetaldehído puede formar complejos con proteínas. Este desequilibrio nutricional puede estar agravado por una baja ingestión calórica, frecuente en estos pacientes.

- **Sistema nervioso:** los efectos depresores agudos y la adición producidos por el etanol están relacionado con modificaciones en la fluidez de las membranas y con alteraciones en la transducción de señales. El déficit crónico de tiamina, que es frecuente en los alcohólicos crónicos, contribuye a la degeneración de las neuronas, a la atrofia del cerebelo y de los nervios periféricos ^[1].

Causa la ataxia, las alteraciones del intelecto, la oftalmoplejía y el nistagmo característicos del síndrome de wernicke. Algunos alcohólicos con mala nutrición presentan una pérdida grave de memoria que es característica del síndrome de korsakoff.

- **Sistema cardiovascular:** el alcoholismo crónico puede dar lugar a una miocardiopatía con dilatación del corazón.
- **Sistema gastrointestinal:** la gastritis aguda es un efecto tóxico directo del consumo de etanol.
- **Músculo esquelético:** la toxicidad directa del etanol también puede lesionar los músculos esqueléticos causando debilidad muscular y dolor.

- **Aparato reproductor:** el consumo excesivo de etanol puede causar atrofia testicular en el varón y disminución de la fertilidad tanto en el varón como en la mujer ^[10].
- **Síndrome alcohólico fetal:** es una consecuencia del consumo de alcohol, incluso una sola bebida al día por parte de la madre puede dar el síndrome alcohólico fetal. Reconocido por primera vez en 1968, este síndrome se caracteriza por defectos del crecimiento y desarrollo, entre ellos macrocefalia, dismorfología facial y malformaciones en el cerebro, sistema cardiovascular y sistema genitourinario. El síndrome alcohólico fetal es la causa mas frecuente de retraso mental previsible ^[8].
- **Etanol y cáncer:** el consumo de bebidas alcohólicas está asociado al aumento de la incidencia de cáncer en cavidad bucal, faringe, esófago, hígado y posiblemente mama. Aunque el etanol no es un carcinógeno de acción directa, uno de sus metabolitos, el acetaldehído puede actuar como promotor tumoral. Además, el etanol puede inducir el complejo enzimático p-450 incrementando la actividad metabólica de otros carcinógenos ^[1].

El metanol puede ser ingerido de manera accidental o como sustitutos baratos del etanol. Son metabolizados por la enzima alcohol deshidrogenasa más lentamente que el etanol lo que da lugar a síntomas iniciales de intoxicación, que pueden dejar paso a ceguera y toxicidad renal ^[1].

11.4.3. Drogadicción

El consumo de drogas, la adicción y la sobredosis representan importantes problemas de salud pública. Las drogas más utilizadas se pueden clasificar como depresores del sistema nervioso central, estimulantes, narcóticos y alucinógenos ^[7].

- **Depresores del sistema nervioso central:** el etanol es el depresor del sistema nervioso central que se utiliza con mayor frecuencia como sustancia adictiva. Los barbitúricos circulan de manera ilegal y se conocen como depresores. Ambos tipos de sustancias inducen sedación y disminuyen la ansiedad. La tolerancia aparece rápidamente y hace que los consumidores crónicos incrementan las dosis ^[10].
- **Estimulantes del sistema nervioso central:** la cocaína produce una estimulación rápida y de corta duración que se caracteriza por euforia y sensación de aumento de la energía. Inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina en los sistemas nerviosos central y periférico, dando lugar a un exceso de estimulación con catecolaminas. La sobredosis aguda de cocaína causa convulsiones, arritmias cardíacas y parada respiratoria. El consumo crónico produce insomnio, aumento de la ansiedad, paranoia y alucinaciones ^[1].

El consumo crónico también se asocia a hipertensión, accidentes cerebrovasculares y muerte súbita. Las anfetaminas también son potentes estimulantes del sistema nervioso central. Su sobredosis produce sudoración, temblores, inquietud y confusión, con posible evolución a delirio, convulsiones, coma y muerte.

- **Narcóticos:** estos fármacos se prescriben para aliviar el dolor, aunque también causan sedación y modificaciones del estado de ánimo. El consumo de heroína por vía intravenosa induce supresión de la ansiedad, sedación, cambios del estado de ánimo, náuseas y depresión respiratoria. Su consumo crónico induce tolerancia y también dependencia psicológica.

La sobredosis puede causar convulsiones, paro cardiorrespiratoria y muerte. Los drogadictos que utilizan la vía intravenosa, pueden presentar infecciones de la piel y del tejido subcutáneo, de las válvulas cardíacas, especialmente de la tricúspide, del hígado y

de los pulmones. La mayor parte de los casos se debe a estafilococos. La hepatitis viral y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son frecuentes entre los drogadictos y se adquieren por el hábito de compartir agujas contaminadas [3].

- **Alucinógenos:** diversas sustancias naturales y químicas presentan propiedades alucinógenas.

Entre los alucinógenos naturales se encuentran el alcaloide mescalina, que se puede aislar del cactus peyote y la marihuana que se aísla de la planta *cannabis sativa*.

El ingrediente activo de la marihuana es el tetrahidrocannabinol, que produce un estado de relajación y de aumento de las sensaciones, entre los alucinógenos químicos se encuentra la fenciclidina (PCP) que causa ebriedad, desorientación y entumecimiento y la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) que se absorbe rápidamente y produce efectos psíquicos e ilusiones visuales [1].

11.4.4. Fármacos

Las reacciones farmacológicas adversas son frecuentes y constituyen efectos no deseados que aparecen en contextos terapéuticos convencionales. Se expondrán con mayor detalle varios fármacos y sustancias farmacológicas que se utilizan con frecuencia.

11.4.5. Estrógenos exógenos y anticonceptivos orales

Los estrógenos y los anticonceptivos orales se exponen por separado debido a que:

- Los estrógenos como tratamiento del síndrome posmenopáusicos se pueden administrar aisladamente y, habitualmente son estrógenos naturales.
- Los anticonceptivos orales contienen estrógenos sintéticos, que siempre se administran junto a progesterona [10].

11.4.5.1. Estrógenos exógenos

El tratamiento con estrógenos se utiliza a menudo en la actualidad en mujeres posmenopáusicas, para prevenir o retrasar la progresión de la osteoporosis. El tratamiento con estrógenos exógenos puede dar lugar a los siguientes efectos adversos:

- Carcinoma endometrial: el tratamiento estrogénico sin oposición incrementa el riesgo de cáncer endometrial entre tres y seis veces al cabo de 5 años, y más de diez veces después de 10 años de tratamiento, en comparación con el riesgo de las mujeres no tratadas. Este riesgo disminuye de manera sustancial cuando se añaden compuestos progestágenos al régimen terapéutico.
- Carcinoma de mama: aunque existe controversia al respecto, la mayor parte de los datos existentes sugieren que el incremento en el riesgo de carcinoma de mama es pequeño, si es que existe y que no está influido por la administración simultánea de progesterona.
- Tromboembolia: el tratamiento con estrógenos no incrementa el riesgo de tromboembolia [7].
- Enfermedad cardiovascular: el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular constituyen causas importantes de muerte en las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos elevan el nivel de lipoproteínas de alta densidad (hdl) y disminuyen el de lipoproteínas de baja densidad (ldl), este perfil lipídico es protector frente al desarrollo de la aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han demostrado una reducción del 40 al 50 % en el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres que reciben tratamiento estrogénico después de la menopausia. La adición de compuestos progestágenos secuenciales, que tienden a contrarrestar el efecto estrogénico sobre el perfil lipídico, no modifica el beneficio obtenido con los estrógenos [1].

11.4.5.2. Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales contienen habitualmente un estradiol sintético y cantidades variables de un progestágeno (anticonceptivos orales combinados). Los anticonceptivos orales que se prescriben en la actualidad contienen cantidades más pequeñas de estrógenos y causan menos efectos secundarios.

- **Carcinoma de mama:** puede existir un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama cuando los anticonceptivos orales combinados son consumidos por mujeres jóvenes, especialmente mujeres nulíparas menores de 25 años de edad. El consumo de cigarrillos puede dar lugar a un efecto multiplicativo.
- **Cáncer endometrial:** no existe un incremento en el riesgo de cáncer de endometrio y probablemente estos fármacos ejercen un efecto protector.
- **Cáncer cervical:** aunque puede existir un cierto incremento en el riesgo de cáncer cervical, se debe correlacionar con el estilo de vida más que con estos medicamentos.
- **Cáncer ovárico:** los anticonceptivos orales protegen frente al cáncer de ovario.
- **Tromboembolia:** los primeros preparados que contenían niveles elevados de estrógenos daban lugar claramente a un incremento en el riesgo de tromboembolia debido al aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación. Los fármacos de segunda generación con menores niveles de estrógenos presentan un riesgo global mucho menor. Los anticonceptivos de tercera generación, que combinan dosis bajas de estrógenos con progestágenos sintéticos, dan lugar a un riesgo mayor de trombosis venosa.
- **Hipertensión:** los nuevos preparados causan un ligero aumento de la presión sanguínea.

- **Enfermedad cardiovascular:** existe una cierta incertidumbre acerca del riesgo de aterosclerosis y de infarto de miocardio. Los datos existentes sugieren que las mujeres sanas, no fumadoras y menores de 45 años que utilizan los nuevos preparados con bajo contenido en estrógenos no muestran un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica [1]
- **Adenoma hepático:** existe una asociación bien definida entre el consumo de anticonceptivos orales y este tumor benigno.

Los diferentes pros y contras de los anticonceptivos orales se deben sopesar frente al riesgo de un embarazo no deseado.

11.4.6. Paracetamol

El paracetamol es un fármaco analgésico y antipirético que se utiliza con frecuencia sin necesidad de receta. Cuando se consumen dosis elevadas, pueden causar necrosis hepática con insuficiencia hepática [7].

11.4.7. Aspirina (ácido acetilsalicílico)

Las sobredosis de aspirina se deben a ingestión accidental por parte de niños pequeños o bien a intentos de suicidio por parte de adultos. Las consecuencias iniciales de una sobredosis son la alcalosis respiratoria que se continúa con acidosis metabólica posiblemente mortal antes de que se produzcan alteraciones anatómicas.

La toxicidad crónica por aspirina (salicilismo) puede aparecer en personas que toman 3 g o más al día durante largos periodos de tiempo, generalmente debido a procesos inflamatorios crónicos. La toxicidad por aspirina se manifiesta con cefalea, vértigos, acúfenos, dificultades auditivas, confusión mental, aletargamiento, náuseas, vómito y diarrea. Mas grave es la aparición de una gastritis erosiva aguda. Las mezclas analgésicas de marca que contienen aspirina y

fenacetina pueden causar necrosis papilar renal posiblemente mortal (nefropatía por analgésicos) cuando se consumen durante años [10].

11.5. Contaminación del aire exterior

La contaminación del aire constituye un problema importante en la mayor parte de los países industrializados. La investigación epidemiológica, así como los estudios clínicos y toxicológicos, han aportado datos acerca de los efectos adversos de las sustancias contaminantes del aire sobre la salud. Las principales fuentes de contaminación del aire son:

- La combustión en vehículos de motor y en la industria.
- Las reacciones fotoquímicas.
- Las emisiones de las plantas de energía.

Los pulmones son el principal objetivo de la contaminación habitual del aire exterior. Son especialmente vulnerables los niños y las personas con cardiopatía y neumopatía crónica. Algunos de los principales contaminantes del aire, así como sus efectos adversos son los siguientes:

- **Ozono:** el ozono es uno de los principales componentes del smog. La exposición frente a cantidades tan pequeñas como 0.08 ppm da lugar a tos, molestias torácicas e inflamación en los pulmones. El ozono es muy reactivo y oxida los lípidos poliinsaturados formando peróxido de hidrógeno y aldehídos lipídicos que actúan como irritantes e inducen la liberación de mediadores de la inflamación.
- **Dióxido de nitrógeno:** el dióxido de nitrógeno es menos reactivo que el ozono. Se disuelve en agua en el interior de las vías respiratorias y forma ácidos que lesionan el revestimiento de las mismas.

- **Dióxido de azufre:** el dióxido de azufre se absorbe en las vías respiratorias, donde libera productos que causan irritación local.
- **Aerosoles ácidos:** los productos de la combustión de los combustibles son liberados a la atmósfera, donde el azufre y el dióxido de nitrógeno son oxidados para formar ácido sulfúrico y ácido nítrico. Estos productos se disuelven en las gotas de agua o son absorbidos en partículas y representan factores irritantes para el epitelio de las vías respiratorias.

La cantidad cada vez mayor de actividades del ser humano ha dado lugar a una contaminación grave del aire. La capa de ozono en la atmósfera superior tiene una importancia crítica para la supervivencia del ser humano, debido a que impide la entrada de la luz ultravioleta (UV) del sol en la atmósfera. Un elevado número de productos químicos utilizados por el individuo destruye el ozono. Los principales causantes son los clorofluorocarbonos (CFC) utilizados como aerosoles y refrigerantes, así como el dióxido de nitrógeno producido por la combustión interna de las máquinas. Las consecuencias de la destrucción de la capa de ozono, es el incremento en la incidencia de cánceres cutáneos en el ser humano y la aparición de efectos lesivos en otras formas de vida.

Un problema muy relacionado con éste es el calentamiento global. La acumulación de dióxido de carbono y de otros gases en la atmósfera atrapa la radiación infrarroja de la tierra al tiempo que permite la entrada libre de luz visible y el calentamiento inducido por la radiación solar. El efecto neto es la acumulación de calor en la superficie de la tierra, en lo que se conoce como fenómeno invernadero. Los problemas interrelacionados con la pérdida del ozono y del calentamiento global representan paradigmas de los problemas ambientales, que constituyen una clara amenaza en el momento actual ^[1].

11.6. Contaminación del aire de interiores

La contaminación de aire de interiores ha aumentado durante los últimos 20 años.

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro que representa un producto intermedio de la combustión de la gasolina, el aceite, el carbón, la madera y el gas natural. Los niveles de monóxido de carbono en el aire ambiente no deben superar las 9 ppm. La intoxicación por monóxido de carbono se manifiesta con cefaleas, vértigos, pérdida del control motor y coma.

- El dióxido de nitrógeno, se produce en las estufas de gas y en la calentadores de queroseno y altera las defensas pulmonares.
- El humo producido en la combustión de la madera, es una mezcla compleja de partículas y otros componentes tóxicos que pueden incrementar la incidencia de infecciones respiratorias, especialmente en los niños.
- El formaldehído, es un producto químico soluble y volátil que se utiliza en la fabricación de muchos productos y que puede dar lugar a irritación ocular aguda y de las vías respiratorias superiores.
- Las fibras de asbesto, se utilizaban en los hogares y los edificios públicos antes del decenio de los setenta y se han detectado bajos niveles de fibras en el aire interior de estas construcciones. Los trabajadores que reparan o eliminan materiales que contienen asbesto presentan riesgo de cáncer de pulmón y mesotelioma en caso de que no utilicen respiradores.
- Las fibras minerales manufacturadas como la fibra de vidrio, se han utilizado como sustituto del asbesto para el aislamiento en las casas y pueden causar irritación cutánea y pulmonar [10].

11.7. Exposiciones industriales

Las exposiciones de carácter laboral constituyen a la aparición de enfermedades que pueden afectar a casi todos los organismos, y sistemas, produciendo toxicidad aguda, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad crónica y cáncer.

- Los compuestos orgánicos volátiles, se utilizan en la industria y en el hogar, los niveles de exposición elevados causan cefaleas, vértigos y toxicidad hepática o renal. Entre estos agentes se incluye los hidrocarburos alifáticos como el cloroformo y el tetracloruro de carbono que se utiliza ampliamente como disolventes y agentes de limpieza. Todos estos compuestos se absorben fácilmente a través de los pulmones, la piel y el sistema gastrointestinal. Además de depresión aguda del sistema nervioso central, pueden causar toxicidad hepática y renal. Los productos del petróleo, como la gasolina y el queroseno, son muy volátiles y constituyen una causa frecuente de intoxicación en los niños. Cuando son deglutidos accidentalmente por los niños, producen una neumonitis grave ^[12].

La inhalación de estos productos causa vértigos, falta de coordinación de los movimientos y depresión del sistema nervioso central. Los hidrocarburos aromáticos como el benceno y el tolueno, son disolventes muy utilizados, cuya inhalación es peligrosa. Por ejemplo, el benceno produce toxicidad en la médula ósea, anemia aplásica y leucemia aguda.

- Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (de tres o más anillos de benceno fusionados) procede de la combustión y también de las fundiciones de hierro y acero. El benzo(a) pireno es el prototipo de esta clase de compuestos que es metabolizado a productos intermedios reactivos capaces de unirse al DNA. La exposición laboral se asocia a un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón y de vejiga. El consumo de cigarrillos es otra fuente importante de benzo(a) pireno.

- Plásticos caucho y polímeros: la exposición laboral a los monómeros de cloruro de vinilo que se utilizan en la producción de resinas de cloruro de polivinilo se asocia al angiosarcoma hepático.
- Metales: la exposición laboral a metales en la minería y el manufacturado se acompaña de toxicidad aguda y crónica, así como carcinogenicidad. Aunque la exposición al cobalto, cadmio, cromo y níquel puede constituir un peligro laboral importante, es la exposición al plomo la que sigue siendo un importante problema de la salud pública y que se expone con mayor detalle a continuación [8].

11.7.1. Plomo

El plomo se utiliza en la producción de baterías y municiones, así como en fundiciones. En algunas partes del mundo, el tetra-etil plomo se usa como aditivo de la gasolina. Las fuentes ambientales de plomo son el aire de las ciudades debido a la utilización de gasolina con plomo, la tierra contaminada con pintura exterior con plomo, los sistemas de suministros de agua, debido a la utilización de cañerías de plomo y el polvo en los hogares cuya pintura interior tiene plomo. Aunque la inhalación representa la vía más importante en la exposición laboral, el plomo ingerido con alimentos y bebidas contaminadas se puede absorber por el sistema gastrointestinal. El plomo absorbido se acumula en los huesos y los dientes en desarrollo de los niños [7].

La toxicidad producida por el plomo se debe a:

- Su elevada afinidad por los grupos sulfhídrico con inhibición de la función enzimática como ocurre en el proceso de la incorporación del hierro en la molécula de hem (por lo tanto, los pacientes presentan anemia hipocrómica).
- Competición con los iones de calcio, por el almacenamiento en el hueso.

- Inhibición de las enzimas de membrana, con disminución de la supervivencia de los hematíes (hemólisis) y lesión renal.
- Alteración del metabolismo de la 1-25 dihidroxivitamina d.

El plomo causa múltiples efectos crónicos sobre la salud.

- La lesión de los sistemas nerviosos central y periférico produce cefaleas, vértigos y déficit de memoria en el adulto; en los niños se observa encefalopatía con edema cerebral agudo y deterioro mental.
- Las alteraciones hematológicas son un punteado basófilo característico de los hematíes, anemia microcítica hipocrómica y hemólisis.
- Las alteraciones gastrointestinales son dolor abdominal y anorexia.

Los lactantes y los niños son especialmente vulnerables a la toxicidad por plomo. El 10% de los niños en edad preescolar que viven en zonas urbanas pueden presentar niveles de plomo en sangre significativamente elevados (>15 ug/dl). Incluso para niveles bajos de plomo en sangre, se han descrito trastornos de tipo intelectual: anomalías de la conducta y déficit de aprendizaje ^[10].

11.8. Peligros relacionados con la agricultura

La productividad agrícola se ha incrementado con la utilización de fertilizantes y pesticidas. Se pueden detectar residuos de pesticidas en los alimentos, así como en la tierra y los suministros de agua contaminados. Los pesticidas agrícolas se han clasificado en cinco categorías según el objetivo al que van dirigidos:

- Insecticidas.
- Herbicidas.
- Fungicidas.

- Rodenticidas.
- Fumigantes.

Los pesticidas y organofosforados, se usan ampliamente en la agricultura, y son la causa de numerosas intoxicaciones por contacto, ingestión o inhalación, e incluso pueden llegar a ser mortales.

Estos compuestos inhiben la colinesterasa, afectando la transmisión nerviosa. Debido a ello, la determinación de la actividad enzimática, sirve como indicador de la exposición a estos insecticidas. Una vez que se ha eliminado el tóxico el organismo, la actividad colinesterasa, se recupera aproximadamente el 7 % cada día, por lo que la determinación diaria es útil para valorar la eliminación del pesticida.

Todos los pesticidas son tóxicos para algunas especies de plantas o roedores y en dosis elevadas también pueden ser tóxicas para animales de granja animales de compañía y personas. Algunos comunes son los siguientes ^[1]:

11.9. Toxinas naturales.

En el ambiente natural existen potentes toxinas y sustancias carcinógenas. Entre estas se incluyen las micotoxinas, como los alcaloides de la ergotamina y fitotoxinas que pueden contaminar los alimentos. Entre las toxinas animales se incluyen los venenos producidos por serpientes y abejas. La aflatoxina B, la producen los hongos que contaminan el maní almacenado, el maíz y otros granos, es un potente carcinógeno especialmente para el hígado ^[15].

11.10. Lesión por radiación

La radiación es energía que se distribuye a lo largo del espectro electromagnético en forma de ondas (longitud de onda larga, baja frecuencia) o partículas (longitud de onda corta, alta frecuencia). Aproximadamente el 80 % de la radiación procede de fuentes

naturales como la radiación cósmica, la luz uv y los radioisótopos naturales, especialmente el gas radón. El 20% restante procede de fuentes relacionadas con el ser humano como los procedimientos de diagnósticos y terapéuticos médicos y odontológicos, los productos de consumo y las exposiciones de tipo laboral.

La radiación electromagnética caracterizada por longitudes de onda larga y frecuencia baja (p.ej; ondas de radio y microondas) causan vibración y mutación de los átomos en las moléculas biológicas y se describe como radiación no ionizante. La energía de la radiación con longitudes de onda corta y frecuencia alta puede ionizar las moléculas biológicas y hacer saltar los electrones. Los rayos x, los rayos gamma y los rayos cósmicos son formas de radiación ionizante ^[10].

11.11. Déficit nutricionales

En los países en vías de desarrollo, la nutrición insuficiente o la mal nutrición proteico-energética (PEM) siguen siendo frecuentes.

Se observan incluso en las sociedades ricas, en los grupos de menor poder económico. En los países industrializados, las enfermedades más frecuentes (aterosclerosis, cáncer, diabetes e hta) se han relacionado con alguna forma de desequilibrio dietético.

Una dieta adecuada debe aportar:

- Energía, en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas.
- Aminoácidos esenciales y no esenciales; ácidos grasos.
- Vitaminas y minerales.

En la malnutrición primaria, faltan algunos de estos componentes en la dieta. Por el contrario, en la malnutrición secundaria o condicional, el aporte de nutrientes es adecuado, pero se produce malnutrición debido a mala absorción de los nutrientes, alteraciones en la utilización o almacenamiento de los nutrientes, exceso de pérdida de nutrientes o aumento en la necesidad de los mismos. La nutrición insuficiente, se debe a alguna de las siguientes causas ^[1]:

11.11.1. Malnutrición proteico-energética (PEM)

La PEM grave es frecuente en los países en vías de desarrollo, en los que hasta el 25 % de los niños puede estar afectado. La PEM representa una serie de síndromes clínicos que se caracterizan por una ingestión de proteínas y calorías insuficiente para cubrir las necesidades del organismo. El diagnóstico de PEM se suele realizar al comparar el peso corporal con la talla según una tabla convencional, aunque también puede ser útil la evaluación de las zonas de tejido adiposo, de la masa muscular y del nivel sérico de proteínas. Las víctimas más frecuentes de PEM en todo el mundo son los niños. Un niño cuyo peso corporal es inferior al 80 % del peso normal, se considera malnutrido. Cuando este nivel disminuye por debajo del 60 % del peso corporal normal con relación al sexo y la edad, se considera que el paciente presenta marasmo, que tiene las siguientes características [7].

- Retraso del crecimiento y pérdida de la masa muscular.
- Movilización del tejido adiposo subcutáneo.
- Emaciación de las extremidades: la cabeza parece demasiado grande para el cuerpo.
- Normalidad o casi normalidad de los niveles séricos de albúmina.
- Inmunodeficiencia con infecciones concurrentes.

La otra forma de malnutrición grave es el Kwashiorkor (niño destetado), que se produce cuando la privación proteica es relativamente mayor que la disminución en la ingestión de calorías totales; se observa con mayor frecuencia en los niños que viven en las zonas más pobres de África y el suroeste asiático [26].

El Kwashiorkor es una forma más grave de malnutrición que el marasmo.

en el organismo existen dos compartimientos proteicos: el compartimiento proteico visceral, que está formado por las reservas de

proteínas en los órganos viscerales como el hígado y el compartimiento proteico somático, representado por los músculos esqueléticos.

Ambos compartimientos tienen una regulación diferente. El compartimiento visceral se agota con mayor intensidad en el Kwashiorkor, mientras que el compartimiento somático se afecta más gravemente en el marasmo. La importante pérdida del compartimiento proteico visceral en el Kwashiorkor produce hipoalbuminemia, con edema generalizado o en zonas declives. Se acompaña de:

- Lesiones cutáneas que le dan al paciente un aspecto escamoso.
- Cambios en el cabello, entre ellos la pérdida de su color y textura normales.
- Esteatosis hepática debido a disminución en la síntesis de proteínas transportadoras.
- Defectos inmunitarios e infecciones secundarias.

La PEM secundaria, se observa en pacientes con enfermedades crónicas o que están hospitalizados. Pueden aparecer síndromes de tipo marasmo o Kwashiorkor. La PEM secundaria es frecuente en el cáncer avanzado y en los pacientes con SIDA. En estos contextos, la malnutrición se denomina caquexia ^[26].

11.12. Anorexia nerviosa y bulimia

La anorexia nerviosa es una forma de inanición autoimpuesta que da lugar a una intensa pérdida de peso, la bulimia es un trastorno en el que el paciente ingiere mucho alimento y posteriormente se induce el vómito. Estos trastornos alimentarios afectan principalmente a mujeres jóvenes previamente sanas, que desarrollan una obsesión por la imagen corporal delgada. Las características clínicas son similares a las de la PEM grave ^[7].

11.13. Obesidad

La obesidad es un problema de carácter masivo. La acumulación de grasa se puede medir de varias maneras:

- Como expresión del peso corporal en relación con la estatura, por ejemplo, el índice de masa corporal que está estrechamente relacionado con la grasa corporal.
- Determinaciones del pliegue cutáneo.
- Diversas circunferencias corporales, especialmente el cociente entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera.

Un exceso del 20 % en el peso corporal representa una amenaza para la salud. Los efectos adversos de la obesidad están relacionados, no solamente con el peso corporal total, sino también con la distribución de la grasa almacenada. La grasa central o visceral representa un riesgo mucho mayor para la salud que el exceso de grasa en el tejido subcutáneo [7].

La obesidad es un trastorno del equilibrio energético. Cuando la energía procedente de los alimentos supera de manera crónica al gasto energético, el exceso de calorías se almacena como triglicéridos en el tejido adiposo.

El equilibrio entre la ingestión y el gasto energético está controlado por mecanismos neuronales y hormonales.

Los adipositos se comunican con los centros hipotálamicos que controlan el apetito y el gasto energético mediante la secreción de una hormona polipeptídica denominada leptina. La leptina actúa como un factor antiobesidad al unirse y activar los receptores de leptina situados en el hipotálamo.

Estos receptores suprimen el apetito e incrementan el gasto de energía, la actividad física y la producción de calor. La leptina disminuye la secreción del neurotransmisor neuropéptido que es el estimulante del apetito.

La disfunción del sistema de leptina desempeña probablemente un papel en la obesidad del ser humano.

La mayor parte de los pacientes obesos presentan sin embargo un nivel plasmático elevado de leptina, lo que indica que existe alguna forma de resistencia a la misma.

Esta resistencia se produce probablemente a nivel del transporte de la leptina hacia el SNC, o bien se traduce en alteraciones de las vías hipotalámicas que normalmente son reguladas por la leptina.

La obesidad incrementa el riesgo de diversos trastornos, como los siguientes: diabetes, trastornos cardiovasculares, colelitiasis (cálculos biliares), osteoartritis ^[1].

11.14. Dieta y enfermedades sistémicas

La composición de la dieta puede contribuir de manera sustancial al inicio y progresión de la enfermedad.

- **Aterogénesis:** la disminución del consumo de colesterol, así como de grasa saturada de animales (p. Ej. Huevos, mantequilla, carne), y la sustitución por aceites vegetales y de pescado puede reducir los niveles séricos de colesterol y retrasar la aparición de aterosclerosis y de la cardiopatía.

Las personas que consumen dietas con frutas y verduras, con una ingestión limitada de carnes y de alimentos procesados, presentan un riesgo menor de infarto de miocardio.

- **Hipertensión:** está influida de manera beneficiosa por la restricción en la ingestión de sodio.
- **Diverticulosis:** la fibra de la dieta incrementa la masa fecal y puede ejercer un efecto preventivo sobre la diverticulosis.
- b el elevado contenido en grasas animales, junto con el contenido bajo de fibras en la dieta se ha relacionado con la aparición de cáncer de colon.

Se ha demostrado que la restricción calórica incrementa la esperanza de vida en los animales de experimentación ^[18].

11.15. Prevención del cáncer

Los grupos de poblaciones que consumen grandes cantidades de fruta y verduras en sus dietas presentan riesgos menores de sufrir algunos tipos de cáncer.

Aunque el mecanismo de este efecto no ha sido aclarado, se ha sugerido que los carotenoides, que son convertidos a vitamina en el hígado y en el intestino pueden ser importantes en la quimioprevención primaria del cáncer.

El efecto anticarcinógeno de las frutas y verduras puede ser el resultado de la capacidad de los ácidos retinoicos para facilitar la diferenciación del tejido epitelial mucosecretor, proporcionar un oxidante que impida la lesión del DNA, y potenciar las respuestas inmunitarias.

A pesar de las muchas propuestas que se han realizado, hasta el momento no existe ninguna prueba definitiva de que la dieta pueda causar el cáncer o proteger frente al mismo ^[18].

12

Apéndice

12.1. Apendicitis aguda

Es una enfermedad muy frecuente que ocurre a cualquier edad. Es relativamente rara en la lactancia y en la vejez. Tiende a predominar en adultos jóvenes. Aunque se han descrito en diversos decenios. Es indiferente la frecuencia según el sexo. Por cultivo de las lesiones inflamatorias agudas se obtienen algunos microorganismos locales como *E. Coli*, enterococos y estreptococos hemolíticos beta. Se ha supuesto que la obstrucción interna es factor subyacente de importancia.

El aumento de la presión intraapendicular puede originar colapso de los vasos parietales y predisponer a la infección bacteriana. Es posible que la obliteración vascular en zonas irregulares explique el carácter focal que adopta la inflamación en algunos casos ^[3].

Explicaremos los cambios inflamatorios observados en la apendicitis en desarrollo.

En el apéndice con inflamación aguda susceptible de identificarse en la etapa más temprana suele haber exudado neutrófilo escaso que afecta mucosa, submucosa y muscular. Esta reacción transforma la serosa brillante, normal en una membrana congestionada, mate granulosa y roja. Este aspecto externo es el que el cirujano diagnostica como *apendicitis aguda temprana*.

En etapa ulterior, el exudado neutrófilo en toda la pared es más avanzado y hay abundantes leucocitos polimorfonucleares en la túnica muscular y reacción fibrinopurulenta dispuesto en capas sobre la serosa. Al agravarse la inflamación, se forman abscesos dentro de la pared, con úlceras y focos de necrosis supurada en la mucosa. En esta etapa, la serosa suele estar cubierta por una capa gruesa de exudado fibrinosupurado y el estado pudiera llamarse *apendicitis supurada aguda* [3].

Al agravarse más la reacción, se producen zonas extensas y verdes de úlceras hemorrágicas en la mucosa, con necrosis gangrenosa verdinegra en toda la pared, que llega a la serosa. Este grado es el antecedente inmediato de la rotura de apendicitis gangrenosa aguda. Muy a menudo se advierten fecalitos en el apéndice cuando experimentan impactación, se aprecia distensión del apéndice distalmente a la obstrucción y el segmento obstruido casi invariablemente presenta reacción inflamatoria más intensa [3].

El requisito histológico para diagnosticar apendicitis aguda es la infiltración de la capa muscular por leucocitos polimorfos nucleares.

Las complicaciones son:

1. Peritonitis
2. Abscesos periapendiculares localizados
3. Pileflebitis con trombosis del sistema portal
4. Abscesos hepáticos y
5. Septicemia.

Los microorganismos pueden atravesar la pared lesionada sin que ocurra rotura manifiesta. Este método de propagación es la causa más corriente de infección intraperitoneal.

Aunque la inflamación anatomopatológica de la apendicitis aguda es sencilla la valoración clínica puede ser muy difícil. A veces es muy difícil distinguir en todos los casos entre la apendicitis aguda y las siguientes entidades nosológicas que pueden producir un cuadro idéntico con dolor periumbilical o en flanco derecho, náuseas, vómitos, dolor a la palpación y espasmos ^[1]:

- Infección de vías urinarias.
- Linfadenitis mesentérica, que ocurre en niños, como reacción a infección tóxica o generalizada y produce aumento de dolor a la palpación en todos los ganglios, sobre todo en los mesentéricos.
- Cólico apendicular consecutivo a obstrucción del órgano por fecalitos, angulación, bridas fibrosas y otros.
- Hemorragia intraperitoneal, dependiente de rotura de folículo ovárico (el llamado síndrome de dolor intermenstrual periódico) o de embarazo tubárico.
- Salpingitis aguda.
- Oxiuriasis, en la cual algunos parásitos causan erosión de la mucosa y reacción inflamatoria aguda superficial.
- Enteritis regional ^[7]

12.2. Apendicitis crónica

La apendicitis crónica verdadera es rara; extraña actividad inflamatoria de larga duración. Se caracteriza macroscópicamente por engrosamiento y esclerosis del apéndice, que presenta fibrosis subserosa importante, engrosamiento de la pared y disminución del calibre de la luz.

En el corte microscópico, el signo característico de apendicitis crónica es la infiltración de leucocitos mononucleares en toda la pared del órgano, sobre todo en la subserosa, acompañada de aparición de grandes folículos linfoides. Esta forma de infiltración indica actividad inflamatoria que ha durado largo tiempo.

En algunos pacientes, desde el nacimiento el apéndice es sencillamente un cordón fibroso.

En consecuencia, no debe suponerse que la fibrosis extensa de la arquitectura apendicular entraña reacción inflamatoria crónica o el periodo terminal de inflamación previa ^[7].

13

Cáncer de cuello uterino

13.1. Examen del Papanicolaou (PAP)

Prueba de detección del cáncer de cuello uterino.

13.2. Carcinoma de cuello uterino

13.2.1. Definición

Es un cáncer que comienza en el cuello uterino, la parte inferior del útero (matriz) que se abre en la parte superior de la vagina.

13.2.2. Causas, incidencia y factores de riesgo

A nivel mundial, el cáncer cervical es el tercer tipo de cáncer más común en las mujeres.

Los cánceres cervicales comienzan en las células de la superficie del cuello uterino. Existen dos tipos de dichas células: escamosas y columnares. La mayoría de los cánceres de cuello uterino provienen de las células escamosas.

El desarrollo del cáncer cervical generalmente es muy lento y comienza como una afección precancerosa llamada displasia. Esta afección precancerosa se puede detectar por medio de una citología vaginal y es 100 % tratable. Por esta razón es tan importante que las mujeres se practiquen citologías vaginales regularmente. La mayoría de las mujeres a quienes se les diagnostica cáncer cervical en la actualidad no se han sometido a citologías vaginales regulares o no han tenido un seguimiento por resultados anormales.

Los cambios precancerosos que no se han detectado pueden terminar en cáncer cervical y diseminarse a la vejiga, los intestinos, los pulmones y el hígado. Puede tomar años para que los cambios precancerosos se conviertan en este tipo de cáncer y los pacientes con esta afección generalmente no tienen problemas hasta que dicho cáncer esté avanzado y se haya diseminado.

Casi todos los cánceres cervicales son causados por el Virus del Papiloma Humano (VPH), un virus común que se disemina a través de las relaciones sexuales. Existen tipos diferentes de VPH y muchos de ellos no causan problemas; sin embargo, varias cepas, como son: 31, 33, 35, 45, 52, 58, 16 y 18 se asocian a cáncer cervical, siendo las dos últimas las responsables de más del 70 % de la enfermedad [9].

13.2.3. Síntomas

La mayor parte del tiempo, el cáncer cervical es asintomático. Los síntomas que se pueden presentar abarcan:

- Flujo vaginal continuo, que puede ser pálido, acuoso, rosado, marrón, sanguinolento o de olor fétido.
- Sangrado vaginal anormal entre períodos, después de la relación sexual o después de la menopausia.

- Períodos menstruales más abundantes y que duran más de lo normal.
- Cualquier sangrado después de la menopausia [34].

13.2.4. Otros exámenes

El PAP detecta pre cáncer y el cáncer, pero no ofrecen el diagnóstico final. Si se encuentran cambios anormales, generalmente se examina el cuello uterino bajo aumento o ampliación microscópica, lo cual se denomina colposcopia. Durante este procedimiento, se extraen fragmentos de tejido en forma quirúrgica (biopsia), los cuales se envían al laboratorio para su análisis [24].

Otros exámenes comprenden:

- Legrado endocervical (LEC) para examinar la abertura del cuello uterino.
- Conización quirúrgica.
- Si se diagnostica cáncer cervical, se ordenará más exámenes para determinar qué tan lejos se ha diseminado dicho cáncer, lo cual se denomina estadificación [24].

13.2.5. Tratamiento

El tratamiento del cáncer cervical depende de la etapa del cáncer, del tamaño y forma del tumor, la edad, la salud general de la mujer y su deseo de tener hijos en el futuro.

En las etapas más tempranas, la enfermedad se puede curar con la extirpación o destrucción de los tejidos precancerosos o cancerosos. Existen diversas maneras quirúrgicas de hacer esto, sin extirpar el útero ni dañar el cuello uterino, de tal manera que la mujer pueda aún tener hijos en el futuro.

Los tipos de cirugía para el cáncer cervical precoz comprenden:

- LEEP (procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa) que utiliza electricidad para extirpar el tejido anormal.

- Crioterapia que congela las células anormales.
- Terapia con láser que utiliza luz para cauterizar el tejido anormal.

Una histerectomía (extirpación del útero pero no de los ovarios) a menudo no se lleva a cabo para el cáncer cervical que se ha diseminado. Sin embargo, en los casos de enfermedad avanzada, puede realizarse una histerectomía radical, con la cual se extirpa el útero y mucho de los tejidos circundantes, incluyendo los ganglios linfáticos y la parte superior de la vagina. En la cirugía más extrema, denominada una evisceración pélvica, se extirpan todos los órganos de la pelvis, incluidos la vejiga y el recto [32].

Es posible utilizar la radioterapia para tratar los casos en que el cáncer se ha diseminado más allá de la pelvis o el cáncer que ha reaparecido. La radioterapia puede ser interna o externa. En la radioterapia interna, se utiliza un dispositivo con material radiactivo, que se coloca dentro de la vagina de la mujer en el lado del cáncer cervical en la radioterapia externa, se emite radiación al cuerpo donde el cáncer está localizado.

La quimioterapia utiliza medicamentos para destruir el cáncer y algunos de los que se usan para tratar el cáncer cervical son: 5-Fu, Cisplatino, Carboplatino, Ifosfamida, Paclitaxel y Ciclofosfamida. En algunas ocasiones, se utiliza radiación y quimioterapia antes o después de la cirugía [1].

13.2.6. Etapas del cáncer del cuello uterino

13.2.7. Etapa 0 (carcinoma in – situ)

El cáncer se encuentra en la zona cervical uterina más superficial, sin invadir partes internas. Este estadio se denomina también carcinoma in – situ.

El tratamiento en esta etapa puede incluir:

- Conización.
- Criocirugía.

- Histerectomía en el caso de mujeres que no pueden o no desean tener más hijos.
- Radioterapia interna en el caso de mujeres que no pueden someterse a cirugía ^[24].

13.2.7.1. Etapa I

Está localizado en cérvix. A esta etapa la dividimos en:

13.2.7.2. Etapa IA

Se detecta una cantidad muy pequeña de cáncer que no puede verse sin microscopio. El cáncer no tiene más de 5 milímetros de profundidad y su ancho no supera los 7 milímetros.

13.2.7.3. Etapa IB

El tumor aun se encuentra dentro del cuello uterino. Puede verse solamente con un microscopio y tiene más de 5 milímetros de profundidad y su ancho supera los 7 milímetros. O puede verse sin microscopio y su tamaño supera los 4 centímetros.

El tratamiento del cáncer en estas etapas puede incluir:

- Conización.
- Extirpación radical del útero y de los ganglios vecinos.
- También es muy utilizada la radioterapia que puede ser combinada con quimioterapia ^[32].

13.2.7.4. Etapa II

Ha penetrado más allá del cérvix, pero no ha alcanzado la pared pélvica. Esta etapa se divide en:

13.2.7.5. Estadio IIA

Ha llegado más allá del cuello uterino invadiendo la vagina en la cual respeta solo el tercio inferior. No penetra a los tejidos en torno al útero.

13.2.7.6. Estadio IIB

Igual que en el caso anterior, pero avanza a los tejidos en torno al útero.

El tratamiento en estas etapas puede incluir:

- Extirpación radical del útero y de los ganglios vecinos.
- También es muy utilizada la radioterapia que puede ser combinada con quimioterapia ^[34].

13.2.7.7. Etapa III

El cáncer se ha diseminado al tercio inferior de la vagina y tal vez haya alcanzado la pared pélvica y los ganglios linfáticos circundantes. Esta etapa se divide:

13.2.7.8. Etapa IIIA

Las células cancerosas se han diseminado al tercio inferior de la vagina pero no a la pared pélvica.

13.2.7.9. Etapa IIIB

Las células cancerosas se han diseminado a la pared pélvica y/o el tumor es lo suficientemente grande para bloquear los ureteres. Este bloqueo puede producir que los riñones aumenten de tamaño o dejen de funcionar. Las células cancerosas pueden también haber alcanzado los ganglios linfáticos en la pelvis.

El tratamiento en esta etapa incluye:

Radioterapia combinada con quimioterapia ^[34].

13.2.7.10. Etapa IV

El cáncer se ha diseminado a la vejiga, recto u otras partes del cuerpo. Esta etapa se divide en:

13.2.7.11. Estadio IVA.

Está comprometida la vejiga o a la pared del recto y puede haber alcanzado los ganglios linfáticos de la pelvis.

13.2.7.12. Etapa IVB.

El cáncer se ha diseminado más allá de la pelvis y los ganglios linfáticos, como el abdomen, hígado, tubo intestinal o los pulmones.

El tratamiento en la etapa IV a incluye:

- Radioterapia combinada con quimioterapia.
- El tratamiento en la etapa IVB incluye:
 - Quimioterapia.
 - Estudios clínicos de medicamentos nuevos contra el cáncer o combinaciones de medicamentos ^[1].

13.3. Cáncer recurrente de cuello uterino

Es el cáncer que reaparece después de la administración de tratamiento. Puede reaparecer en el cuello uterino o en otras partes del cuerpo.

El tratamiento puede incluir:

- Vaciado pélvico seguido por radioterapia combinada con quimioterapia.
- Estudios clínicos de medicamentos o combinaciones de estos ^[32].

13.4. Pólipos endocervicales

Son tumoraciones inflamatorias relativamente inofensivas que aparecen en el 25 % de las mujeres adultas. Los mismos producen manchado vaginal irregular, sangrado con lo cual se sospecha de alguna lesión más grave.

La mayoría de los pólipos se forman en el conducto endocervical y varía desde pequeñas formaciones hasta grandes masas de 5 centímetros que pueden asomar en el orificio del cuello uterino, todos son blandos casi mucoides y contienen glándulas endocervicales secretoras de moco y frecuentemente acompañadas de inflamación. La extirpación quirúrgica o un legrado simple permiten la curación [7].

13.5. Tumores en cuello uterino

En el cuello uterino pueden presentarse diversos tumores benignos y malignos que incluyen entidades raras como:

Hemangiomas, adenomas, fibromas, fibrosarcomas, liomiosarcomas.

Sin embargo el 95 % de los tumores cervicales corresponden a dos lesiones como son: pólipos, carcinoma [7].

Bibliografía

- [1] Robbins SL. Manual de patología estructural y funcional. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana de España; 2000. OCLC: 433381831.
- [2] Bombardiere SG. Manual de Patología General - Índice Fotos; 2014. [Online; accessed 29. Jan. 2018]. Available from: <http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatGeneral/Default.html>.
- [3] Clinical Case: Old Man With Colonoscopic Findings Of Small Pedunculated Polyps In The Right Colon; 2010. [Online; accessed 29. Jan. 2018]. Available from: <http://clinicalvignettes.blogspot.com/2010/12/old-man-with-colonoscopy-findings-of.html>.
- [4] González J. Genética Humana; 2010. Available from: <http://www.bing.com/images/search?q=retinoblastoma+gen+rb&go=enviar+consulta&q=ds&form=qbir#view=detail&id=029c3078a06c9bfa9b61b28403b4f59976fb5337&selectedindex=14>.
- [5] Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. México, D.F.: El Manual Moderno; 2009. OCLC: 804446487.
- [6] A HV, M AR. Fundamentos de medicina: hematología. Fundamentos de medicina. Corporación para Investigaciones Biológicas; 1987. Available from: <https://books.google.com.ec/books?id=Dw7AoAECAAJ>.

- [7] Rozman C, Farreras Valentí P, Agustí García-Navarro I. Medicina interna. Barcelona: Elsevier; 2012. OCLC: 865272406.
- [8] González I, Alegre E. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona: Elsevier; 2014. OCLC: 903585138.
- [9] Roskoski R. Bioquímica. México D.F. (México): McGrawHill; 2000. OCLC: 881006965.
- [10] Pérez Tamayo R, López Corella E coaut, Aguirre García J colab, et al. Principios de Patología: Ruy Pérez Tamayo. México: Medica Panamericana; 2007. OCLC: 299167655.
- [11] Parracino A, Neves-Petersen MT, di Gennaro AK, Pettersson K, Lövgren T, Petersen SB. Arraying prostate specific antigen PSA and Fab anti-PSA using light-assisted molecular immobilization technology. *Protein Sci.* 2010 Jul;19(9):1751–1759.
- [12] De Robertis EM, Hib J. De Robertis biología celular y molecular; 2012. OCLC: 936068953.
- [13] Hall JE. Guyton E Hall Tratado De Fisiología Médica. Elsevier Editora Ltda.; 2011. Available from: <https://www.elsevier.com/books/guyton-e-hall-tratado-de-fisiologia-medica/hall/978-85-352-3735-1>.
- [14] Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp RD, Mattox KL, Evers BM. Sabiston tratado de patología quirúrgica. México: McGraw-Hill; 2003. OCLC: 865256283.
- [15] Rosen S. Cáncer Treatment and Research, Origin of Cancers, Houston; 2010. Available from: http://books.google.com.ec/books?id=y9o_sgxm2u4c&pg=pa150&dq=hla+i&hl=en&sa=x&ei=n4dyuqm1n8ydkqfokygybg&ved=0cduq6aewag#v=onepage&q=hla%20i&f=falselife.
- [16] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular: octava edición. Barcelona: Elsevier; 2015. OCLC: 914505872.

- [17] Laguna García J, Martínez Montes F, Piña Garza E, Pardo Vázquez JP, Riveros Rosas H, Mendoza Murillo C. Bioquímica de Laguna. México: Editorial El Manual Moderno ; Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Facultad de Medicina; 2013. OCLC: 991772618.
- [18] Cardellá Rosales L. Bioquímica humana - bioquimica.pdf. Editorial Ciencias Médicas; 2007. ISBN:959-212-238-3. Available from: <https://bioquimicaudo.files.wordpress.com/2011/11/bioquimica.pdf>.
- [19] Kasper DL. Harrison principios de medicina interna. Arava, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España; 2015. OCLC: 931020806.
- [20] Gómez Gutiérrez A, Casas Gómez MC, Gómez Tobón PE. Interpretación clínica del laboratorio. Bogotá: Panamericana; 2014. OCLC: 882534292.
- [21] Avendaño Carvajal LF. Virología clínica. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2011. OCLC: 934344552.
- [22] Ulloa Artega C. Hematología básica. México: Ciencia y Cultura Latinoamericana; 1995. OCLC: 42916263.
- [23] Harrison TR, Fauci AS. Harrison: principios de medicina interna. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2009. OCLC: 804491054.
- [24] Casciato DA, Territo MC, editors. Manual of clinical oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012.
- [25] Rojas W, Anaya Cabrera JM, Aristizabal B, Beatriz, Cano R LE, Gómez O LM, et al. Inmunología de Rojas: Células linfoides de la inmunidad innata. Colombia: Corporacion para Investigaciones Biologicas (CIB); 2015. OCLC: 991808711.

- [26] Ansó S. Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido, en Cruz M., Tratado de Pediatría, . vol. 1. 14th ed. Barcelona: Océano; 2013.
- [27] Vanegas Y, Morales L. Manual de Medicina de Laboratorio, Cuenca; 2016.
- [28] Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. Barcelona: Elsevier España; 2014. OCLC: 884647355. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=974483>.
- [29] González Naranjo LA, Molina Restrepo JF. Laboratory evaluation of inflammation. Revista Colombiana de Reumatología. 2010 Jan;17(1):35–47.
- [30] Morrison Treseler K. Laboratorio clínico y pruebas de diagnóstico. México: El Manual Moderno; 1999. OCLC: 43321803.
- [31] Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Morse SA, Butel JS, et al. Microbiología médica: Jawetz, Melnick y Adelberg. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V.; 2014. OCLC: 991782816.
- [32] Prostate-Specific Antigen (PSA) Test; 2011. [Online; accessed 26. Jan. 2018]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>.
- [33] Ruiz Arguelles GJ, Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. Fundamentos de hematología. México: Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología : Médica Panamericana; 2009. OCLC: 651304496.
- [34] Kerr D. Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. Nature Reviews Cancer. 2003 Aug;3(8):615–622. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrc1147>.

- [35] Balcells Gorina A, Soriano Jiménez M. La clínica y el laboratorio: Interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades. Barcelona: Masson; 2001. OCLC: 912178821.
- [36] King MW. Blood Coagulation: Hemostasis; 2018. [Online; accessed 26. Jan. 2018]. Available from: <http://www.themedicalbiochemistrypage.org/blood-coagulation.php>.
- [37] Grossman S, Porth CM. Porth fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos. Barcelona: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2014. OCLC: 925511968.

Autores

Nancy Esperanza Vanegas Cobeña

Nacida en Santa Elena, Guayas, en el año 1960.

Obtuvo el título de Doctor en Bioquímica y Farmacia por la Universidad de Cuenca y luego la Maestría en Gestión de la Calidad y Seguridad Alimentaria en la Universidad del Azuay. Funcionaria del Ministerio de Salud Pública por veinte años, en las áreas de Microbiología y Farmacia hospitalaria. Docente universitaria en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, en las cátedras de Química Farmacéutica y Tecnología Farmacéutica, y en la Universidad Católica de Cuenca, impartiendo las cátedras de Microbiología y Química aplicada a la Medicina.

Yolanda Guadalupe Vanegas Cobeña

Exdocente medio tiempo de la carrera de medicina en las asignaturas de PATOLOGÍA ESTRUCTURAL e INMUNOLOGÍA. Magister en biotecnología, universidad de Guayaquil. Especialista de biología molecular e ingeniería genética. Universidad de Guayaquil. Diplomado superior en didáctica universitaria en ciencias de la salud. Universidad de Cuenca. Diplomado superior en educación universitaria en ciencias de la salud. Universidad de Cuenca. Doctora en medicina y cirugía, Universidad de Cuenca. Ex docente de la universidad estatal de Cuenca en la Asignatura de medicina de laboratorio, bioquímica, microbiología y biología molecular.

Ex docente de la universidad católica de Cuenca desde octubre de 2003. Ex directora del Centro de diagnóstico de la Universidad de Cuenca. Premio benigno malo en la Universidad de Cuenca.

Leonardo Morales Vanegas

Exdocente de la carrera de medicina de la universidad católica de cuenca en la asignatura de HISTOEMBRIOLOGÍA. Magister en Salud Ocupacional y Seguridad en el Trabajo. Coordinador del Proyecto de Investigación “Hiposmia y anosmia en los joyeros del cantón Chordeleg asociado al uso de cianuro en la Orfebrería” de la universidad católica de Cuenca. Docente de biología en la universidad Estatal de Cuenca. Ponente en l II Congreso Internacional de Medicina. Noviembre de 2017. Ganador de mejor ponencia en el II congreso Internacional de Medicina. Noviembre de 2017. Autor de los libros manual de medicina de laboratorio, manual de prácticas para enfermería y bioquímica en enfermería.

Otros títulos de la colección Salud y Bienestar



Correlación entre la Medicina de Laboratorio y las Ciencias Básicas y Clínicas

Julio César Sempértegui Vega, Sandra Patricia Ochoa Zamora, Poleth Estefania Sempértegui Alvarado y Mateo Esteban Zea Cabrera

Esquizofrenia. El enigma continua

Douglas Calvo de la Paz

Medicina Ancestral

Julio César Morquecho Salto

Otros títulos de la colección Ciencias, Ingenierías y
Medio Ambiente



Análisis de Funciones Especiales

Carlos Fernando Méndez Martínez

Topografía aplicada a las Ciencias Agrícolas

Carlos Eloy Balmaseda Espinosa

Bioestadística

Froilán Segundo Méndez Vélez, Milton Bolívar Romo Toledo y
Gabriela Alejandra Ortega Castro

***Desafiando a la Ciudad Letrada. Formas antagonistas de
urbanismo en América Latina***

Antonio di Campli

Otros títulos de la colección Ciencias Sociales y
Humanidades



Violencia Intrafamiliar.

Beneficios de un Proyecto Social

Vanessa Quito Calle, Mónica Tamayo Piedra y Olga Neira Cárdenas

Hitos de la Constitución ecuatoriana

Colectivo de autores

Terapia de Pareja.

Del enamoramiento a la Psicoterapia

Juan Pablo Mazón, Claudia Fuentes, Lesly Morales, Erika Peña y Omar Peralta

Este libro se terminó de imprimir en los talleres de
Imprenta de la Editorial Universitaria Católica
de Cuenca (EDÚNICA), el 17 de julio de
2018, con un tiraje de 300 ejemplares,
previa revisión, aceptación y
aprobación de la Dirección de
Investigación, Posgrados,
Vinculación con la Sociedad
y Publicaciones de la
Universidad Católica
de Cuenca,
emitida el 3
de junio
de
2018.



Cuenca - Ecuador

