

Descarga mas Libros

De Zootecnia y veterinaria

Clic en esta imagen



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Patología General Veterinaria

6ª Edición



Coordinadores: Francisco J. Trigo Tavera • Germán Valero Elizondo

Autores:

Alfonso López Mayagoitia • Luay C. Martínez Chavarría • Isaac Martínez Racine • Laura Romero Romero
Gerardo Salas Garrido • Francisco J. Trigo Tavera • Germán Valero Elizondo • Beatriz Vanda Cantón

V Patología General Veterinaria

Directorio

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Rector

Dr. Leonardo Lomeli Vanegas

Secretario General

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Secretario Administrativo

Dr. Alberto Ken Oyama Nakagawa

Secretario de Desarrollo Institucional

Dr. César Iván Astudillo Reyes

Secretario de Atención a la Comunidad Universitaria

Dra. Mónica González Contró

Abogada General

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Dr. Francisco Suárez Güemes

Director

Dr. José Ángel G. Gutiérrez Pabello

Secretario General

LAE José Luis Espino Hernández

Secretario Administrativo

Dra. Laura Romero Romero

Jefa del Departamento de Patología



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



V Patología General Veterinaria

Coordinadores

Francisco J. Trigo Tavera
Germán Valero Elizondo

Autores

Alfonso López Mayagoitia
Luary Carolina Martínez Chavarría
Isaac Martínez Racine
Laura Romero Romero
Gerardo Salas Garrido
Francisco J. Trigo Tavera
Germán Valero Elizondo
Beatriz Vanda Cantón

Revisores Técnicos

Elizabeth Morales Salinas
Luis Jorge García Márquez

Sexta edición, 16 de enero de 2017

DR© 2017, Universidad Nacional Autónoma de México.

Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-02-8931-6

"Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales".

Impreso y hecho en México / Printed and made in México.

El Comité Editorial de la Secretaría de Desarrollo Institucional de la UNAM reconoce el trabajo que realizaron Elizabeth Morales Salinas y Luis Jorge García Márquez como revisores técnicos.

Coordinador de producción editorial: Enrique Basurto Argueta

Corrección de estilo: Francisco J. Trigo y Germán Valero Elizondo

Cuidado de la edición: Germán Valero Elizondo y Paula Cárdenas González

Diseño de portada: Edgar Emmanuel Herrera López

Diseño editorial y formación: F. Avril Braulio Ortiz

Fotografías: Departamento de Patología, FMVZ, UNAM; Jaime Eugenio Córdova López

Ilustraciones: Hugo Miranda Ruiz

Prefacio a la sexta edición

TRES AÑOS DESPUÉS de la aparición de la quinta edición del libro de Patología General Veterinaria, se presenta la sexta edición. La mitad de los capítulos han sido totalmente reescritos y los restantes se actualizaron para reflejar el avance del conocimiento científico en las enfermedades de los animales domésticos.

En esta obra se describen todos los temas del programa de la asignatura en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, y se incluye además un nuevo capítulo sobre patología ambiental, en el cual se describen los principales tóxicos que los futuros médicos veterinarios pueden encontrar en el ejercicio profesional; temas de gran importancia que no son cubiertos en ninguna otra asignatura de la carrera.

Esta edición se ha enriquecido con numerosas fotografías de casos diagnosticados en años recientes y nuevas ilustraciones a todo color que harán más accesible el estudio de los diferentes capítulos.

Esperamos que esta nueva edición les sea de utilidad a los alumnos hispanohablantes de numerosas escuelas y facultades, tanto de México como de otros países latinoamericanos, que cursan la asignatura de Patología General en la licenciatura de Medicina Veterinaria.

Este libro fue elaborado en una plataforma digital y con ello se ha acortado considerablemente el tiempo entre la edición anterior y la presente, además de facilitar su publicación en formato electrónico para consulta en línea.

Hacemos patente nuestra gratitud a los autores de cada capítulo y a nuestros queridos compañeros patólogos veterinarios, los doctores Elizabeth Morales Salinas y Luis Jorge García Márquez, por la cuidadosa revisión técnica del manuscrito. Este libro no habría sido posible sin el enorme respaldo del MVZ Enrique Basurto Argueta, la DCV Avril Braulio Ortiz y el LSCA Edgar Herrera López en la producción editorial. El minucioso trabajo de Jaime Eugenio Córdova López con las numerosas fotografías originales y el DG Hugo Miranda Ruiz con las nuevas ilustraciones, ejemplifican y hacen más didáctica la información presentada en esta edición. Agradecemos también la colaboración de Adriana Núñez Macías, Secretaria Técnica del Comité Editorial de la Secretaría de Desarrollo Institucional de la UNAM, para el registro legal de la obra, y de Patricia Mondragón Licea en los trámites para la publicación de este libro.

Franciso J. Trigo
Germán Valero

Lista de figuras con licencias Creative Commons, tomadas de <http://www.commonswikimedia.org>, que se emplean en este libro:

- 1.1 Medical instruments image at the Temple of Kom Ombo, showing also prescriptions and two goddesses sitting on birthing chairs. Steve F-E-Cameron. Imagen tomada de la wikipedia con licencia CC ShareAlike.
- 1.2 The Ebers Papyrus (c. 1550 BC) from Ancient Egypt. Einsamer Schütze. Imagen tomada de la wikipedia con licencia CC ShareAlike.
- 1.3 Aquiles vendando a Patrocio. Cílica pintada por Sosias. Imagen tomada de la wikipedia con licencia de Dominio Público.
- 1.4 Hipócrates, grabado por Peter Paul Rubens, 1638. Cortesía del National Library of Medicine <http://www.nlm.nih.gov/ihm/images/B/14/555.jpg>. (Dominio público).
- 1.5 *Aulus Cornelius Celsus*; <http://www2.biusante.parisdescartes.fr/img/?refphot=04188&mod=3> (Dominio público)
- 1.6 Jean Fernel, Vigneron, artist; G. Engelmann, lithographer. <http://ihm.nlm.nih.gov/images/B07803> La National Library of Medicine cree que este ítem está en el dominio público.
- 1.7 Giovanni Battista Morgagni. Publicado en *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* Fuente: <http://www.iqb.es/historiamedicina/personas/morgagni.htm>. Reproducción de una pintura que está en el dominio público, al haber transcurrido más de 100 años de la muerte del artista.
- 1.8 Carl Freiherr von Rokitansky. Karl Freiherr von Rokitansky (1804-1878), Profesor de anatomía patológica, desde 1834 profesor en la Universidad de Viena. Fotografía hecha por Fritz Lackhardt de: Benedek, István (1983) *Ignaz Phillip Semmelweis 1818-1865*, Gyomaendrőd, Hungary: Corvina Kiadó ISBN: 9631314596, plate 5. Esta es una reproducción fotográfica fiel de una obra de arte de dos dimensiones en el dominio público (Dominio público).
- 1.9 Retrato de Rudolf Virchow, hecho por Hans Fechner, 1891. <http://www.kunsttexte.de/download/bwt/werner.pdf> Gabriele Werner, *Das Bild vom Wissenschaftler - Wissenschaft im Bild*, in: [kunsttexte.de](http://www.kunsttexte.de) Seite 2 (Dominio público).
- 8.2 Araña viuda negra (*Lactrodectus geometricus*) que muestra las marcas rojas con forma de reloj de arena características. Imagen tomada de la wikipedia con permiso GNU libre.
- 8.3 Araña violinista (*Loxosceles reclusa*) junto a una moneda de 19 mm de diámetro. Imagen del dominio público tomada de la wikipedia.
- 8.7 Rosa del desierto (*Adenium obesum*). Imagen tomada de la wikipedia con permiso de Creative Commons.
- 8.18 Distribución de *Lantana camara* en el mundo. Imagen tomada de la wikipedia bajo dominio público.

Las demás imágenes empleadas en este libro, que no citan la fuente, son propiedad de los autores del capítulo respectivo, o de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Contenido

Capítulo 1. Introducción a la patología.	11
<i>Laura Romero Romero</i>	
Capítulo 2. Adaptación, lesión y muerte celular	33
<i>Beatriz Vanda Cantón</i>	
Capítulo 3. Trastornos circulatorios	87
<i>Francisco J. Trigo Tavera</i>	
Capítulo 4. Proceso inflamatorio	119
<i>Luary Carolina Martínez Chavarría</i>	
Capítulo 5. Reparación.	175
<i>Alfonso López Mayagoitia</i>	
Capítulo 6. Inmunopatología	197
<i>Isaac Martínez Racine</i>	
Capítulo 7. Neoplasias	233
<i>Gerardo Salas Garrido</i>	
Capítulo 8. Patología ambiental	261
<i>Germán Valero Elizondo</i>	
Índice analítico	281

Adaptación, lesión y muerte celular

Beatriz Vanda Cantón

2

Departamento de Patología,
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia,
Universidad Nacional Autónoma de México

- Introducción
- Anomalías del desarrollo
- Respuestas de adaptación celular
 - Atrofia
 - Hipertrofia
 - Hiperplasia
 - Metaplasia
- Displasia preneoplásica
- Lesión y muerte celular
- Breve revisión de los constituyentes celulares
- Mecanismos de daño celular
 - Daño celular por hipoxia
 - Lesión irreversible
 - Muerte celular
 - Daño celular por radicales libres
 - Daño celular por agentes químicos
 - Daño celular por virus
- Necrosis
 - Características microscópicas de la necrosis
 - Características macroscópicas del tejido necrótico
 - Formas de necrosis
 - Necrosis coagulativa
 - Necrosis licuefactiva
 - Necrosis caseosa
 - Necrosis de la grasa (esteatonecrosis)
- Formas de resolución (evolución) de la necrosis
 - Gangrena
- Diferencias entre necrosis y autólisis (cambios posmortem)
 - Apoptosis
 - Muerte somática
- Acumulaciones y depósitos intracelulares y extracelulares
 - Acumulación de agua: cambio hidrópico
 - Acumulación de lípidos
 - Cambio grasa hepático (lipidosis o esteatosis hepática)
 - Colesterol
 - Glucógeno
 - Enfermedades por almacenamiento lisosomal
 - Cuerpos de inclusión de origen viral
 - Proteínas
 - Degeneración hialina
 - Amiloide
 - Pigmentos
 - Pigmentos endógenos
 - Pigmentos hemáticos
 - Calcificación patológica
 - Calcificación distrófica
 - Calcificación metastásica
- Lecturas recomendadas

Adaptación, lesión y muerte celular

Beatriz Vanda Cantón

Introducción

LA MAYORÍA DE los trastornos del crecimiento y diferenciación de las células derivan de los intentos que hacen éstas por adaptarse a las agresiones físicas, biológicas o químicas, así como a cualquier estímulo lesivo que las amenace; es decir, antes de que sufran lesión irreversible o muerte, las células tienen la capacidad de echar a andar mecanismos para recuperar su equilibrio, adaptarse y seguir funcionando bajo condiciones adversas. La adaptación, las lesiones reversibles y la muerte celular pueden considerarse como estadios de alteración progresiva tras diferentes tipos de agresión. Los mecanismos de adaptación celular tanto fisiológicos como morfológicos son diversos e incluyen una amplia gama de respuestas como el aumento en su tamaño (**hipertrofia**) o en su número (**hiperplasia**), disminución en su replicación o su actividad (**atrofia**), modificación de su forma o exhibiendo patrones anormales de diferenciación (**metaplasia** y **displasia**). En muchos casos, una vez recuperado su equilibrio o superada la amenaza, las células pueden volver a su estado normal; pero cuando los mecanismos de adaptación no pueden hacer frente a la intensidad o duración del estímulo nocivo, la situación puede evolucionar hacia una lesión irreversible o a la muerte celular.

También existen trastornos de la diferenciación celular que se producen en la vida embrionaria durante la organogénesis o en las primeras etapas de crecimiento de los individuos. Cuando suceden en la etapa embrionaria y están presentes al nacimiento se les denomina **anomalías congénitas**; éstas pueden ser ocasionadas por mutaciones, alteraciones genéticas, radiaciones, infecciones *in utero* o por efectos secundarios de algún fármaco administrado a la madre con fines terapéuticos durante la gestación.

En los tejidos adultos, el tamaño de una población celular depende de los índices de proliferación, diferenciación y muerte por apoptosis selectiva. En este sentido, el

aumento en el número de células puede ser secundario a un aumento de la proliferación o a una disminución de la muerte celular.

Anomalías del desarrollo

Agenesia, aplasia y atresia

La **agenesia**, del griego *αγεννησία* (*a* = sin + *genné* = generar u originar), se refiere a la ausencia completa de un órgano o de su esbozo embrionario; la viabilidad del sujeto dependerá si el órgano faltante es vital o no; algunos ejemplos son la agenesia renal uni o bilateral (*figura 2.1*), la agenesia de piezas dentales o del cuerpo calloso en el encéfalo. La **aplasia** (*a* = sin y *-πλασι* = formación) se refiere al desarrollo incompleto de un órgano o parte de él. A diferencia de la agenesia, en la aplasia puede existir el esbozo embrionario del órgano pero no se ha desarrollado, pudiendo estar representado por una estructura rudimentaria. Ejemplos de esta malformación son: la ausencia de un segmento de cuerno uterino (**aplasia segmentaria**) (*figura 2.2*) o segmentos de otros órganos tubulares como el intestino delgado o el esófago, lo que impide el tránsito del alimento a través del aparato digestivo. El término aplasia también puede referirse a la falta de producción de células en un órgano o tejido adulto (**anemia aplásica**). La **atresia** (Del griego *a* = privación, y *tresis* = agujero) se refiere a la oclusión completa o incompleta de un orificio o de un conducto natural (*figura 2.3*). Suele involucrar a órganos tubulares como el intestino, por ejemplo: atresia de colon (**atresia coli**), atresia anal (**atresia ani**), atresia de vías biliares o atresia de una o de las dos coanas nasales.

Cuando un órgano tubular, un ducto, canal o una válvula cardíaca presentan un segmento de constricción incompleta o reducción en el diámetro de su luz, la lesión se denomina **estenosis**; ésta puede ser congénita o adquirida; por ejemplo: la estenosis de las válvulas aór-

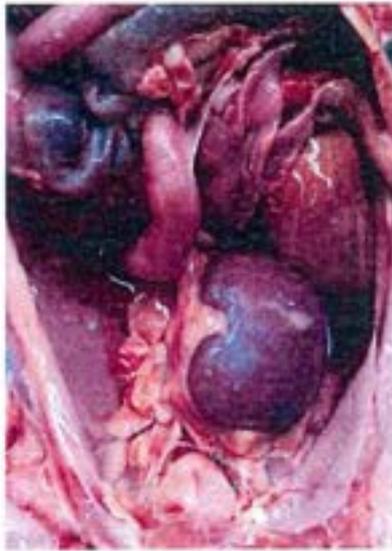


Figura 2.1. Agnesia renal unilateral derecha, en un perro.



Figura 2.2. Aplasia segmentaria unilateral de cuerno uterino.



Figura 2.3. Atresia anal.

tica o pulmonar (figura 2.4), estenosis del píloro (figura 2.5), estenosis esofágica o estenosis del canal medular a nivel lumbosacro.

Displasia congénita

El término **displasia** ($\delta\nu\sigma$ -dys = anomalía; y $-\pi\lambda\alpha\sigma\alpha$ = formación) etimológicamente significa formación anormal. Pero hay que precisar que en patología tiene dos acepciones: una cuando se refiere a la **malformación congénita de un órgano** o parte de él, y otra cuando se emplea para designar una serie de **alteraciones celulares** presentes en **lesiones precancerosas** y que suelen observarse microscópicamente. En este apartado se describirá la displasia congénita.

Un ejemplo relevante de displasia congénita o neonatal en animales domésticos es la **displasia renal**, que consiste en un desarrollo desorganizado del riñón que en algunos casos puede deberse a un trastorno hereditario autosómico dominante, como se ha observado en borregos Suffolk, perros doberman pinscher y gatos persas. La displasia renal también se puede presentar a consecuencia de infecciones intrauterinas o al nacimiento, causada por los virus de la panleucopenia felina, herpesvirus canino o diarrea viral bovina en terneros. Los riñones generalmente se aprecian más pequeños de lo normal, de consistencia firme a dura (fibrosos) y puede haber quistes en la superficie de corte (figura 2.6). Pueden estar alterados uno o los dos riñones de manera focal como difusa. Histológicamente, se observa mesénquima indiferenciado, túbulo colectores inmaduros y glomérulos primitivos. Dependiendo de su extensión, puede dar lugar a insuficiencia renal.

Hamartoma

Un **hamartoma** es un tejido de nueva formación no maligno, por lo que hay quienes lo consideran como un tipo de neoplasia benigna. Los hamartomas están compuestos por una mezcla de elementos celulares o tisulares que normalmente se encuentran en el órgano involucrado, pero que han crecido o proliferado de manera desorganizada (ya sea en proporción o en su disposición) y en donde predomina uno de ellos. Algunos remanentes de tejido pueden considerarse como hamartomatosos, y lo importante es no confundirlos con tumores. Generalmente son **congénitos** y pueden presentarse en varios sitios. Algunos ejemplos son los hamartomas pulmonares en humanos, que pueden estar compuestos por cartilago, bronquios y vasos sanguíneos. Otros ejemplos son los hamartomas ováricos en vacas lecheras que están compuestos de vasos sanguíneos dentro del ovario; otros pueden encontrarse en el hipotálamo, la retina, o

dar lugar a malformaciones vasculares tipo hemangiomas, a pólipos en el intestino grueso, a neurofibromatosis, condromas, o encontrarse en huesos en forma de exostosis o como displasia fibrosa. Pueden dar lugar a infartos, hemorragias u obstrucciones.

Coristoma

El **coristoma** es una malformación congénita poco frecuente, conformada por tejido histológicamente normal, pero que se localiza en un sitio anormal, por lo que también se le conoce como **tejido ectópico**. Suele presentarse como una masa quística benigna formada por epitelio heterotópico, pudiendo contener diferentes tipos de tejido, siendo los más frecuentes el epitelio gástrico o respiratorio. Un ejemplo de esto son las áreas de mucosa gástrica normal dentro de la mucosa intestinal o los pequeños nódulos de tejido pancreático maduro en la submucosa del estómago y el intestino delgado. Otro caso son los **quistes dermoides**, que corresponden a restos de epidermis, dermis y anexos cutáneos localizados en diversos órganos como los ojos, ovarios y encéfalo, entre otros.

Hipoplasia

Es la falta de desarrollo o la formación incompleta de alguna estructura u órgano del cuerpo, e implica un menor número de células. Las causas de la hipoplasia pueden ser genéticas, por administración de fármacos o tóxicos a la madre gestante, o por alteraciones durante el desarrollo fetal o neonatal, por lo que se puede observar en recién nacidos o en animales en crecimiento. Algunos mecanismos de hipoplasia pueden explicarse por: 1) supresión de poblaciones celulares por infecciones virales y toxinas que inducen degeneración y necrosis celular, 2) mutaciones genéticas que alteran la migración y diferenciación de células en el embrión, o 3) la combinación de la expresión de genes mutantes y factores ambientales. Las limitaciones vitales o funcionales del sujeto dependerán del órgano afectado.

Algunos tipos frecuentes de hipoplasia en animales domésticos son: la **hipoplasia cerebelar congénita** que se se puede manifestar clínicamente como ataxia en animales jóvenes (figura 2.7). Esto se debe a la destrucción selectiva de las células que se están replicando en la capa germinal externa del cerebelo y por lo tanto, no pueden migrar para formar la capa granular interna, lo que provoca que las folias cerebelares estén disminuidas en su tamaño y función. La etiología varía dependiendo de la especie animal afectada, aunque suele asociarse a infecciones virales en el feto, como por ejemplo: en la panleucopenia felina, el virus de lengua azul en corde-

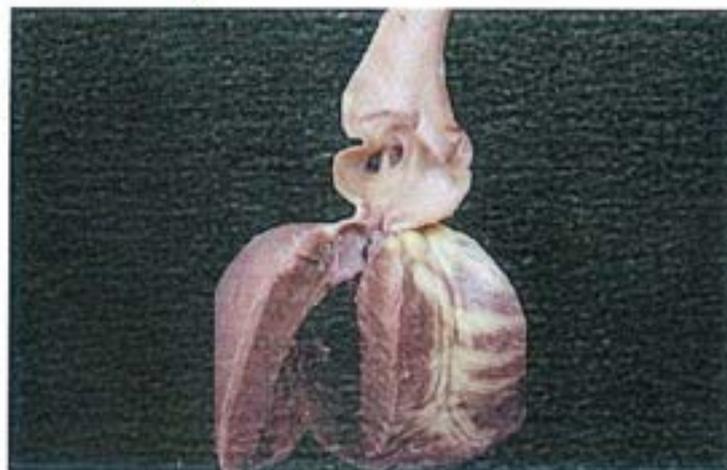


Figura 2.4. Estenosis aórtica, con dilatación postestenótica.



Figura 2.5. Estómago y primera porción del duodeno, en donde se observa estenosis del píloro (flecha). Nótese la disminución de la luz y el engrosamiento de la pared entre el antro pilórico y el inicio del duodeno.



Figura 2.6. Displasia renal bilateral en un cachorro.

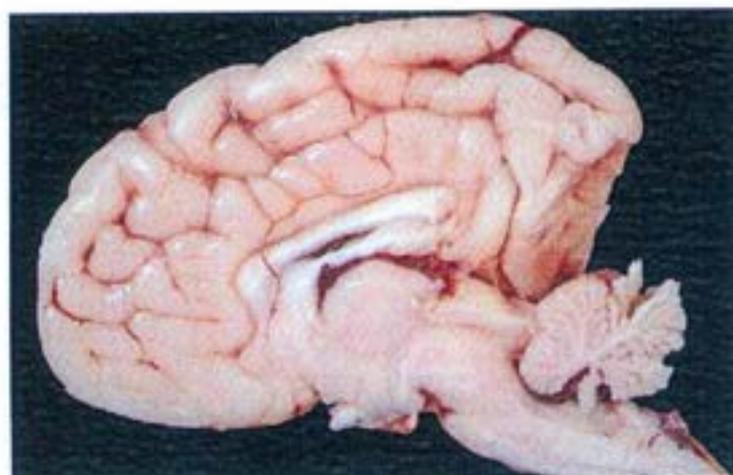


Figura 2.7. Vista sagital de un encéfalo con hipoplasia del cerebelo. Es evidente el espacio que hay entre éste y el lóbulo occipital.

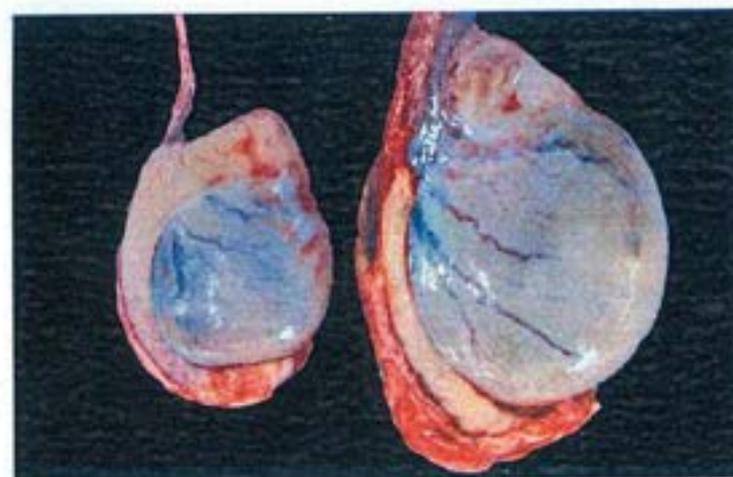


Figura 2.8. Hipoplasia del testículo del lado izquierdo. Se puede apreciar su menor tamaño en comparación con el contralateral y con su epididimo.

ros y terneros, y el de la diarrea viral bovina en terneros. El virus de influenza porcina puede causar degeneración y necrosis del epitelio bronquiolar en desarrollo y en los alvéolos primordiales de fetos, dando lugar a hipoplasia pulmonar.

La **hipoplasia testicular** puede derivarse de una amplia variedad de alteraciones citogenéticas que dan lugar a trisomías o polisomías de los cromosomas sexuales (*figura 2.8*). El mejor ejemplo es el **síndrome de Klinefelter**, descrito en varias especies incluyendo al humano, y corresponde a un cariotipo XXY. Este síndrome se ha reconocido en **gatos machos con pelaje tricolor** (concha de tortuga, calicó o atigrado tricolor), ya que para dar lugar a un tricolor deben combinarse dos genes naranjas: uno dominante y otro recesivo; esta combinación sólo es posible en (XX), es decir en hembras; por lo que cuando se encuentra en gatos machos suele ser porque el gato es

XXY y es estéril. La hipoplasia testicular también puede asociarse a **criptoquidismo** (descenso incompleto de uno o ambos testículos hacia el escroto), dando lugar a que se inhiba la espermatogénesis debido a que la temperatura intraabdominal es más alta que la del escroto. En este caso, hablando estrictamente lo que ocurre es una **atrofia** (en vez de hipoplasia) del epitelio de los túbulos seminíferos, por temperatura excesiva.

Otros casos de hipoplasia, son los de piezas dentales, tiroides, riñones, hipófisis, huesos maxilares (que se observa como prognatismo), la del nervio óptico y el páncreas. Ésta última origina en perros pastor alemán un cuadro de mala absorción intestinal, caracterizado por emaciación, polifagia y heces grasosas. El tejido pancreático es rudimentario y los animales mueren en la etapa de adulto joven. Asociado a la hipoplasia de células acinares e insuficiencia exocrina, puede haber ausencia de células insulares y *diabetes mellitus* en estos perros.

La **hipoplasia de esmalte dental** o hipoplasia adamantina, se puede observar en perros como áreas irregulares de desgaste del esmalte en la superficie coronal de un solo diente o de varios —los incisivos y caninos suelen ser los más afectados—, acompañadas por un cambio de color, dándoles un aspecto de bajorrelieve o “descarapelado” (*figura 2.9*). Inicialmente la hipoplasia sólo afecta al esmalte, pero puede llegar a la dentina y dar lugar a infecciones de la pulpa dental. El esmalte es el tejido más duro del organismo, deriva del ectodermo y se forma a partir de los ameloblastos que tejen la trama orgánica sobre la cual se depositan las sales de hidroxipatita de calcio. La hipoplasia del esmalte se puede apreciar en cachorros que han padecido infecciones febriles o caquetizantes, como las asociadas a paramyxovirus (moquillo canino) o parvovirus que provocan daño epitelial, interfiriendo con la formación del esmalte.

Respuestas de adaptación celular

Atrofia

Es una disminución en el tamaño de las células maduras por disminución en sus componentes, lo que da lugar a una reducción en el tamaño o en la función del tejido o del órgano. Dependiendo de su etiología y sus consecuencias, la atrofia se puede considerar fisiológica o patológica y puede ser reversible si se eliminan las causas que la originaron. La **atrofia fisiológica** es frecuente durante el desarrollo embrionario y fetal cuando algunos órganos y tejidos involucionan o desaparecen de manera programada o selectivamente por apoptosis; ejemplo de ello son: la notocorda o las membranas interdigitales en humanos. Este fenómeno también se presenta en la vida

posnatal, como sucede en la atrofia del timo, de la bolsa de Fabricio o la desaparición de la cola en anfibios durante su metamorfosis. La apoptosis también interviene en la atrofia fisiológica de los folículos ováricos que no llegan a ser ovulados.

Causas de atrofia patológica

Entre las principales etiologías de la atrofia están el **desuso** y la **hipoxia** por falta de irrigación, muchos de los otros tipos de atrofia están relacionados con éstas, y a menudo es una respuesta de origen multifactorial. Los órganos atrofícos suelen ser de tamaño más pequeño de lo normal y de consistencia firme a dura, ya que uno de los criterios histomorfológicos para distinguir la atrofia de la hipoplasia, es la presencia de tejido fibroconectivo que frecuentemente reemplaza a la población celular atrofíca que ha desaparecido o involucionado (figura 2.10).

A continuación se describen las causas más frecuentes de atrofia:

- Atrofia por desuso:** se da como resultado de inactividad o limitación del movimiento, como cuando un paciente permanece postrado, o cuando se fractura un hueso y permanece algún tiempo inmovilizado con una férula o es colocado en un *sling*, cabestrillo o arnés; en estos casos, ocurre disminución de la irrigación y falta de estímulo en las fibras musculares, por lo que el músculo esquelético se atrofia rápidamente, y si la inmovilidad se prolonga, puede acompañarse de disminución en el número de fibras musculares y por aumento de la resorción ósea (ocasionando osteopenia). La atrofia también puede presentarse en animales poco activos, o que están enjaulados o confinados en espacios pequeños que no les permiten moverse ni ejercitarse.
- Atrofia por desnervación:** conduce al desuso por falta de movimiento, ya que cuando sucede un daño en la inervación o conducción nerviosa (por sección medular o nerviosa, avulsión de una extremidad, compresión o toxicidad que dañe médula, raíces o nervios periféricos) el estímulo motor no podrá ser conducido al órgano blanco ni a la placa neuromuscular, pudiéndose inhibir la contracción muscular, dando lugar a la atrofia.
- Atrofia por hipoxia o falta de irrigación (isquemia)** de un órgano. Puede ser causada por padecimientos arteriales oclusivos, como la hipertensión arterial sistémica, la aterosclerosis o a consecuencia de una trombosis (como la que se presenta en las arterias ilíacas de los équidos parasitados con *Strongylus* sp.). El cerebro también puede sufrir atrofia progresiva



Figura 2.9. Hipoplasia del esmalte de los dientes. La lesión es más notoria en los caninos.

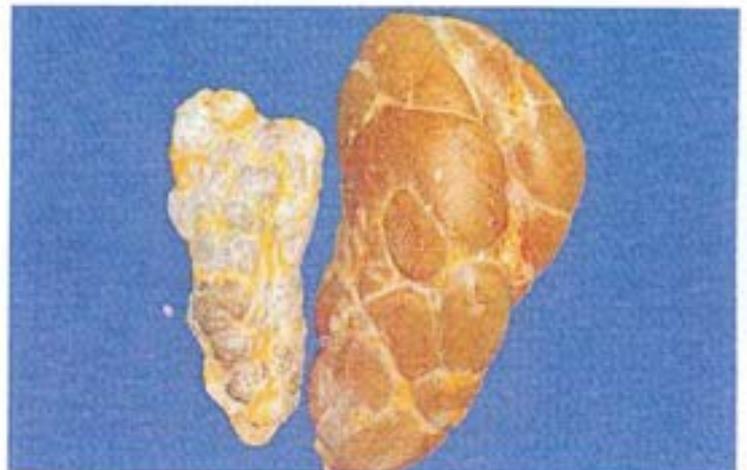


Figura 2.10. Riñones de un vacuno. El izquierdo exhibe atrofia con fibrosis en su superficie.

por una disminución en su aporte sanguíneo, lo que conduce a hipoxia y muerte neuronal. La **encefalopatía isquémica felina** constituye un ejemplo de atrofia por isquemia, que incluso llega a afectar todo un hemisferio cerebral.

- Atrofia por compresión:** el mecanismo es básicamente el mismo que en el caso anterior; es decir, por disminución del aporte sanguíneo a un órgano, como sucede cuando un tumor crece en forma expansiva o cuando se produce un hematoma extenso, produciendo atrofia del tejido normal que lo circunda, aunado a la presión que la neoplasia ejerce directamente sobre las células. Asimismo, el bloqueo por presión externa de un **conducto pancreático o salival** puede causar atrofia (en parte por apoptosis) de las células acinares. Otro ejemplo es la atrofia del parénquima renal, que ocurre en la **hidronefrosis**



Figura 2.11. Atrofia testicular por compresión por hematocele. El testículo está disminuido de tamaño y fibroso.



Figura 2.12. Atrofia muscular grave por desnutrición e inanición.

debido a la obstrucción al flujo de orina. Al no ser excretada, la orina se acumula y ejerce presión sobre la pelvícula renal y los túbulos colectores, con la consiguiente atrofia del parénquima adyacente. O cuando un hematoma presiona al órgano adyacente (figura 2.11).

- e) **Atrofia senil:** se refiere a la pérdida progresiva de células parenquimatosas asociada al proceso de envejecimiento, pero su etiología puede ser multifactorial, intervienen en ella la hipoxia, derivada de la disminución del riego sanguíneo, así como la pérdida de estímulos hormonales, el desuso, y en ocasiones se suma a esto la desnutrición por enfermedades metabólicas o desgastantes. Se observa en órganos del aparato reproductor, músculos, huesos y encéfalo. En este último, se aprecia un estrechamiento de las circunvoluciones y los surcos o cisuras más aparentes y profundas.

- f) **Atrofia endocrina:** ocurre por la falta de estimulación hormonal en órganos cuya función normal depende de ésta. Tal es el caso de muchas glándulas endocrinas, la glándula mamaria y los órganos del aparato reproductor. Pero cuando el estímulo endocrino desaparece del todo, la atrofia será irreversible, ya que las células que han sufrido carencia hormonal morirán por apoptosis, como sucede después de una orquiectomía, cesa la estimulación androgénica y la próstata del perro suele atrofiarse, así como en las hembras con ooforectomía se atrofia el útero al ser retirada la influencia de progesterona y estrógenos. Algo semejante sucede en las mujeres menopáusicas, cuando se atrofian los ovarios a consecuencia de la falta de estimulación de hormonas hipofisarias como la foliculo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH), cesando la producción y maduración de folículos, así como de estrógenos.

- g) **Atrofia por desnutrición:** ocurre por falta en el aporte o asimilación de los requerimientos nutritivos del individuo, como en casos de desnutrición por anorexia prolongada, defectos en la absorción intestinal, restricción o escasez de alimento, o por inanición, lo que conduce a un catabolismo proteínico y lipídico con el fin de obtener glucosa como fuente de energía a partir de proteínas estructurales (como las que están en los músculos estriados) y de los depósitos de grasa del cuerpo. Este proceso conduce por un lado a la pérdida de la masa muscular (figura 2.12) y por otro, a que el tejido adiposo se transforme en un material translúcido de aspecto mucoso o gelatinoso, lo que se denomina **atrofia serosa o degeneración mucóide de la grasa**. Este cambio también se observa en individuos con enfermedades crónicas como tuberculosis, neoplasias como linfomas, insuficiencia hepática y *diabetes mellitus*. La atrofia de la grasa se ha descrito en grandes rumiantes silvestres en cautiverio, principalmente en jirafas, pues requieren altos niveles de energía en su dieta, sobre todo si viven en zoológicos en zonas templadas a frías, lo que puede provocarles un desequilibrio entre la energía que consumen y la que requieren, llevándolas a un "síndrome de muerte sobrepajada" por hipoglucemia. Clínicamente se aprecia caquexia y letargia. Macroscópicamente, hay ausencia de grasa subcutánea, y los depósitos normales de tejido adiposo del pericardio, mesenterio y riñones están sustituidos por una sustancia amarilla translúcida de consistencia gelatinosa (figura 2.13). Histológicamente, se aprecian adipocitos pequeños con citoplasma

retraído, que se tiñe positivo con azul alciano, que marca mucopolisacáridos ácidos.

- b) **Atrofia por inflamación:** muchas de las citocinas que participan en la respuesta inflamatoria como el **factor de necrosis tumoral (TNF)** pueden provocar atrofia de órganos parenquimatosos (entre otras cosas porque favorece la anorexia), y consecuentemente fibrosis por sustitución. Asimismo, la infección por algunos virus que se replican en el epitelio de las vellosidades o las criptas intestinales puede causar atrofia de las primeras (figura 2.14). Las células atroficas son más pequeñas de lo normal; sus mitocondrias, ribosomas y retículo endoplásmico suelen ser pequeños y generalmente desaparecen sus gránulos secretorios. Estas células por lo regular exhiben autofagia exagerada; es decir inclusión de los organelos con cambios degenerativos en el interior de sus vacuolas autofágicas, algunos restos de los organelos dentro de estas vacuolas pueden resistir la lisis y permanecer como cuerpos residuales rodeados por membrana. Un ejemplo de estos cuerpos residuales son los gránulos de **lipofusina**, que cuando están en cantidades suficientes, producen una coloración marrón en el tejido (**atrofia parda**).

Hipertrofia

La **hipertrofia** es el aumento del tamaño de las células que suele reflejarse en un aumento del tamaño del órgano; de manera que el órgano hipertrofiado no posee más células que antes, sino que se vuelven más grandes. Este incremento en el tamaño se debe a un aumento en el número de sus organelos y de otros de sus componentes. Aunque la hipertrofia puede ocurrir en cualquier tejido, se presenta preferentemente en aquéllos que están constituidos por células con limitada o nula capacidad de división como las células del miocardio, que no pueden dividirse para aumentar su número (hiperplasia), aunque en algunos órganos pueden darse las dos respuestas de manera simultánea. La hipertrofia también puede ser fisiológica o patológica y se desencadena cuando existe un incremento en la función del órgano o por una estimulación hormonal específica.

El tamaño de las células musculares, tanto esqueléticas como miocárdicas, se incrementa progresivamente a medida que la carga o la demanda de trabajo aumenta. Tal es el caso del gran desarrollo de masas musculares en fisiculturistas, atletas y animales destinados a labores de tiro, carga o deporte, así como la cardiomegalia que presentan los perros greyhound de carreras y los ciclistas de ruta. Conforme aumenta el esfuerzo, las células

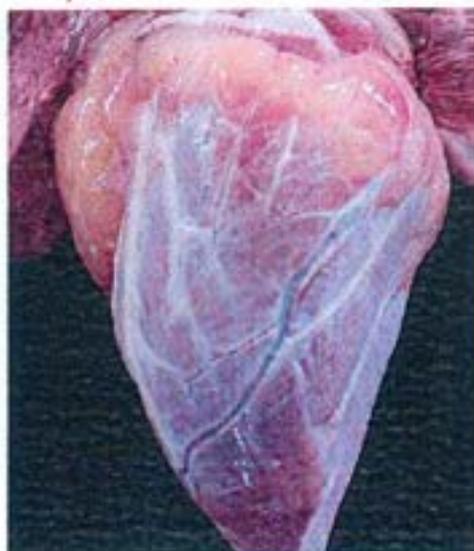


Figura 2.13. Atrofia serosa o degeneración mucóide de la grasa en un corazón de jirafa.

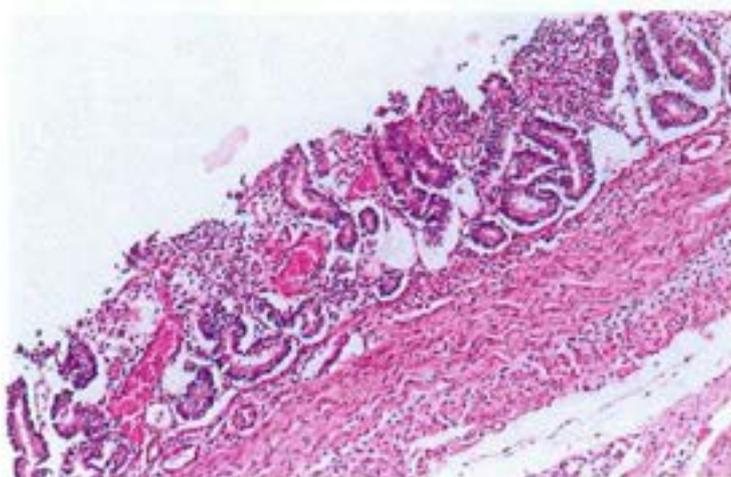


Figura 2.14. Corte histológico que muestra atrofia y fusión de vellosidades intestinales por infección por parvovirus y rotavirus en un perro.

de músculos estriados cardíaco y esquelético van incrementando el número de mitocondrias para satisfacer la demanda energética de los miocitos, aumentando la síntesis de proteínas contráctiles así como la longitud y el número de miofilamentos.

En la hipertrofia cardíaca intervienen estímulos mecánicos como el estiramiento por la sobrecarga hemodinámica y varios grupos de factores humorales como son: inductores de crecimiento, péptidos vasoactivos, estimulación beta-adrenérgica y citocinas inflamatorias.

Entre los factores de crecimiento que intervienen en la hipertrofia del miocardio están el factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y el análogo a la insulina ($IGF-1$), que actúan sobre receptores de membrana con actividad de tirosina quinasa y activan segundos men-

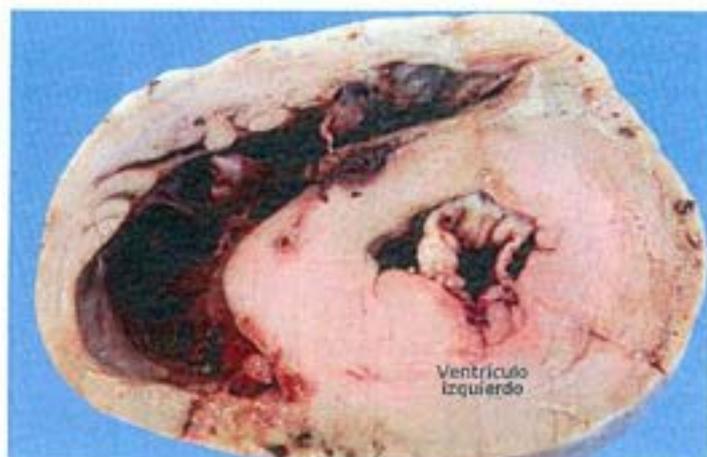


Figura 2.15. Corte transversal de un corazón que muestra hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

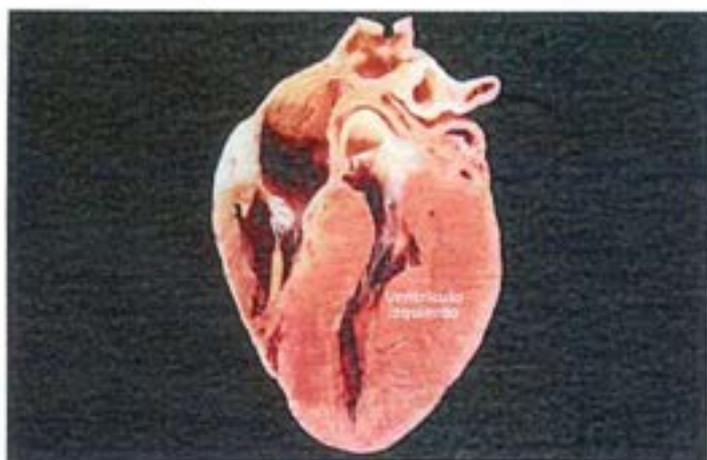


Figura 2.16. Corazón de un perro que muestra hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

sajeros relacionados con el crecimiento hipertrófico fisiológico. Un segundo grupo está formado por péptidos vasoactivos como angiotensina II y endotelina, así como por adrenalina y noradrenalina, (que estimulan a receptores unidos a proteína G y receptores α -adrenérgicos, respectivamente) todos ellos relacionados con el desarrollo de la hipertrofia cardíaca patológica. Un tercer grupo está constituido por las citocinas inflamatorias entre las que se destaca la interleucina 6 (IL-6). Cualquiera que sea el mecanismo de la hipertrofia en este órgano, tiene un límite y cuando no puede compensarlo ocurre la insuficiencia cardíaca (figuras 2.15 y 2.16).

La extirpación quirúrgica de un riñón por enfermedades neoplásicas o defectos congénitos produce hipertrofia rápida del riñón contralateral para compensar la función del faltante, dando lugar a un aumento de tamaño en todos los túbulos renales y glomérulos; en este

proceso interviene el TFG- β , así como sustancias que estimulan el metabolismo renal, como la hormona anti-diurética, catecolaminas, mineralocorticoides y tiroxina, entre otras.

Como ya se mencionó, los estímulos hormonales también pueden causar hipertrofia de un órgano al incrementar el metabolismo de las células que poseen los receptores correspondientes. Las hormonas tiroideas tienen un efecto anabólico en el músculo cardíaco, activando la síntesis de proteínas. El hipertiroidismo en los gatos como en otras especies, se caracteriza por producir hipertrofia cardíaca, causada en parte por un aumento en la demanda del gasto cardíaco en individuos muy activos, mediante la estimulación directa de la síntesis proteínica en los cardiomiocitos. Los andrógenos también tienen efecto hipertrófico, por ello son utilizados por fisiculturistas y otros atletas para el desarrollo de mayor masa muscular (hipertrofia), ya que las miocitos tienen receptores específicos para estas hormonas. Los estrógenos también poseen un efecto anabólico importante en los hepatocitos, incrementando la síntesis de proteínas al aumentar la retención de nitrógeno en el hígado. El aumento en la síntesis de proteínas conduce a hipertrofia. En ganado bovino destinado a la engorda se han utilizado implantes hormonales subcutáneos u otros esteroides anabólicos con actividad estrogénica, con el fin de estimular el crecimiento y la masa muscular de estos animales.

Hiperplasia

La hiperplasia se refiere al incremento en el número de células de un órgano o tejido, que se acompaña de un aumento en el tamaño y en la función del mismo, por lo tanto esta respuesta adaptativa ocurre en tejidos cuyas células poseen capacidad de mitosis; sin embargo, puede coexistir con la hipertrofia y es probable que se inicien a través de los mismos mecanismos. Al igual que en la hipertrofia, las células hiperplásicas y sus organelos son cualitativamente normales, sólo que se encuentran en mayor cantidad. La hiperplasia puede ser fisiológica o patológica, y también es reversible.

La hiperplasia fisiológica a su vez, puede ser hormonal o compensadora. Ejemplos de hiperplasia de origen hormonal son la proliferación del epitelio de las glándulas mamarias durante la pubertad y en la gestación, así como la hiperplasia del músculo liso y epitelio glandular uterino en hembras gestantes. En ambos casos la proliferación puede estar acompañada de hipertrofia. En cambio, la hiperplasia compensadora se produce después de perder una parte de un órgano parenquima-

tos, ya sea por necrosis o después de una resección quirúrgica, siempre y cuando dicho órgano tenga capacidad de regeneración.

El modelo clásico de regeneración hepática fue desarrollado en ratas a las que se sometía a una **hepatectomía parcial** en la que se extirpaba alrededor de 70% del hígado, después de la cual ocurría una rápida regeneración, pues 48 horas después de la resección quirúrgica el tejido hepático residual aumentaba su tamaño al doble y **crecía a su tamaño original en aproximadamente 10 días**. Por esta razón es posible que un sujeto vivo done un lóbulo hepático para trasplante y posteriormente, gracias a la regeneración por hiperplasia, pueda recuperar el tejido que donó. Se sabe que la proliferación celular comienza en las zonas periportales, desde donde los hepatocitos de nueva formación migran para formar cordones, y en seguida sinusoides, a partir de la multiplicación de células endoteliales y células de Kupffer. Este proceso involucra la participación de **factores del crecimiento**, como el hepatocitario (HGF), el epidérmico (EGF) y el factor transformador del crecimiento alfa (TGF-alfa). También participan citocinas como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa). Después de que se ha regenerado el tejido hepático, el crecimiento celular se detiene por acción de inhibidores del crecimiento como el factor transformador del crecimiento-alfa (TGF- α), que es sintetizado por células no parenquimatosas del hígado.

En la **hiperplasia patológica** la mayoría de los casos se deben a estimulación excesiva de hormonas o de factores de crecimiento sobre las células blanco. Algunos ejemplos de hiperplasia inducida por estimulación hormonal son: la **hiperplasia fibroepitelial** del estroma y epitelio de los **conductos mamarios de la gata**, aun cuando no está lactando; otro ejemplo es la hiperplasia de glándulas endometriales en el útero de la perra como respuesta a la influencia prolongada de estrógenos, progesterona o de ambos, lo que da lugar a **hiperplasia quística endometrial** predisponiendo al desarrollo de piometras. En los perros machos enteros, de edad avanzada, ocurre una hiperplasia epitelial y del estroma fibromuscular en la **próstata**, debido a la estimulación crónica de andrógenos como la testosterona (*figuras 2.17 A y B*). La hiperplasia de la **glándula tiroidea** (bocio) que se observa en animales jóvenes con dietas deficientes en yodo, se debe a un incremento en la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por parte de la hipófisis. Dicho incremento trata de compensar la disminución en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.

Se sabe que otra causa de hiperplasia en epitelios de revestimiento es la **irritación crónica**. Los estímulos



Figura 2.17 A. Hiperplasia prostática (tejido color blanco gris) que comprime la uretra en un perro de siete años.

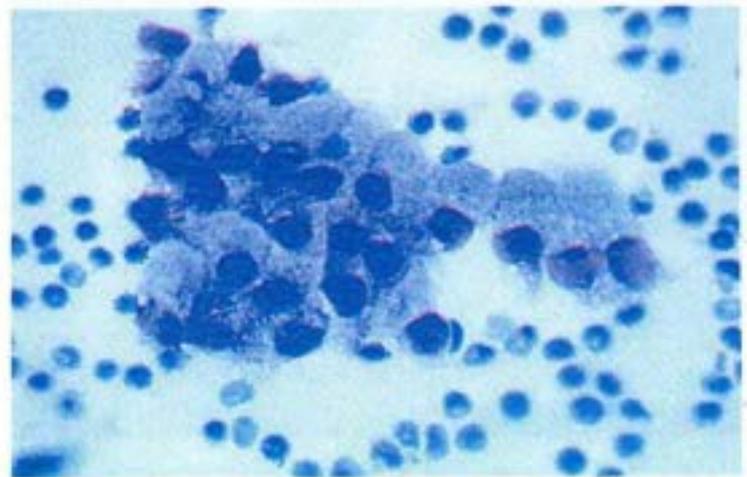


Figura 2.17 B. Aspiración con aguja delgada de un perro con hiperplasia de la próstata. Se observa proliferación de las células del epitelio glandular. Tinción Diff Quik.

mecánicos o tóxicos persistentes, inducen proliferación de células epiteliales para formar una barrera de protección en contra del agente causal. Las infecciones parasitarias de la piel, vías respiratorias, intestino y tracto genitourinario, generalmente causan hiperplasia del epitelio de superficie. Los **papilomavirus** pueden producir hiperplasia de la epidermis, queratinización excesiva (hiperqueratosis) y verrugas, al inducir la producción de péptidos que actúan como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), o por estimulación directa de la mitosis en células del estrato germinal (*figuras 2.18 y 2.19*).

En cerdos, la denominada "enteropatía proliferativa porcina" se caracteriza por el engrosamiento de la mucosa debido a una hiperplasia del epitelio de las glándu-



Figura 2.18. Becerra con papilomatosis cutánea severa en la región ventral del cuello y esternal.



Figura 2.19. Corte transversal de un papiloma cutáneo en un caballo.

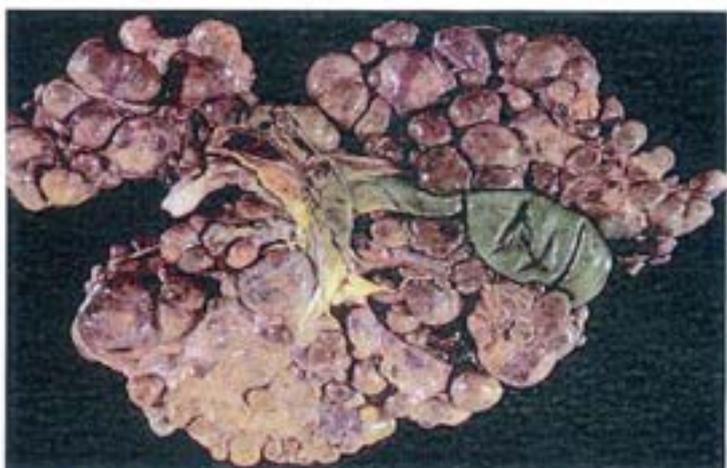


Figura 2.20. Hiperplasia macro nodular en el hígado de un perro.

las intestinales (criptas) del ileon. Esta alteración se debe a una infección bacteriana por *Lawsonia intracellularis*, que se replica en el epitelio inmaduro de las criptas induciendo su proliferación, y aparentemente, inhibiendo su madurez.

Otros tipos de hiperplasia son las **hiperplasias nodulares**, las cuales pueden observarse ya sea en el tejido linfoide o en las glándulas. La **hiperplasia nodular linfoide** se caracteriza histológicamente por una proliferación de linfocitos que se agrupan en folículos con centros germinales activos, ya sea de linfonodos, bazo, tonsilas, bolsa de Fabricio o mucosa y submucosa intestinal; y aunque es una respuesta inespecífica, se le ha asociado a infecciones virales, giardiasis, alergias alimentarias, estados iniciales de inmunodeficiencia, e incluso a cambios premalignos de linfoma.

Las hiperplasias nodulares en glándulas como el páncreas exocrino, tiroides, adrenales e hígado se han interpretado como lesiones neoplásicas benignas (adenomas), pero es posible que con el paso del tiempo se conviertan en lesiones neoplásicas. Algunos autores mencionan que morfológicamente los nódulos hiperplásicos tienden a ser múltiples, de menor tamaño, no encapsulados, y no comprimen al parénquima adyacente; mientras que los adenomas suelen ser solitarios, encapsulados y comprimen al tejido que los rodea.

Cuando el **hígado** sufre necrosis puede regenerarse, lo que macroscópicamente se llega a apreciar como formación de **macro o micronódulos** (figura 2.20). La hiperplasia nodular corticoadrenal es una alteración que se encuentra con frecuencia en las necropsias de animales silvestres en cautiverio, perros en situación de calle o en animales de granja, y se ha relacionado con la respuesta al estrés crónico y a la secreción continua de cortisol (figura 2.21).

Metaplasia

Se refiere a la **sustitución de una célula diferenciada** (epitelial o mesenquimal) **por otro fenotipo celular**, con el fin de que las células de un tejido que está siendo agredido puedan adaptarse mejor que las células originales, y así resistir a los estímulos nocivos. La metaplasia es un **cambio adaptativo reversible** que se aprecia microscópicamente. Ocurre en respuesta a irritación, procesos inflamatorios prolongados o repetitivos, y a cambios bioquímicos y variaciones en la tensión de oxígeno en el microambiente celular, dando lugar a una reprogramación de las células de reserva de los epitelios y de las células mesenquimales indiferenciadas. En este proceso intervienen factores de crecimiento, citocinas

y componentes de la matriz extracelular. La metaplasia también puede detonarse por estímulos externos que modifican los factores de transcripción que participan en la diferenciación celular.

El tipo de metaplasia más común es la que ocurre en epitelios de revestimiento, la cual se ha asociado a la deficiencia de **vitamina A**, ya que el ácido retinoico influye en la diferenciación epitelial. Otra forma frecuente de metaplasia es la **escamosa**, que sucede cuando un epitelio cilíndrico se transforma en epitelio plano queratinizado, esto como respuesta protectora ante estímulos irritantes o que causan inflamación crónica. Al presentarse cálculos en la vejiga urinaria, los conductos excretorios de las glándulas pueden inducir diferenciación escamosa (figura 2.22).

En humanos con historia de **tabaquismo**, las células epiteliales ciliadas que recubren normalmente la tráquea, bronquios y bronquiolos, van siendo sustituidas por células de epitelio plano estratificado queratinizado (escamoso), y si el estímulo (fumar cigarrillos) que dio lugar a dicha metaplasia se mantiene por períodos prolongados, puede ocurrir una **transformación cancerosa** del epitelio metaplásico, la cual ya no será reversible. Por tal motivo la metaplasia escamosa se puede considerar como un **cambio precanceroso** o premaligno. En **tumores mixtos de glándula mamaria en perras y gatas**, se puede observar metaplasia ósea o cartilaginosa.

La metaplasia puede también ocurrir en epitelios glandulares, como cuando en el abomaso de los rumiantes parasitados por *Ostertagia* sp. y *Trichostrongylus axei*, el epitelio glandular de la mucosa, constituido normalmente por células parietales y principales, es sustituido por células productoras de moco (metaplasia mucosa), lo cual genera aclorhidria y mala digestión. En humanos con reflujo gastroesofágico, la irritación crónica de la mucosa del esófago cercana al cardias, que normalmente está revestida por epitelio escamoso, es reemplazada por epitelio glandular, semejante al del estómago e intestino (metaplasia intestinal) con alto riesgo de progreso hacia una neoplasia (adenocarcinoma esofágico), pasando antes por la displasia (neoplasia intraepitelial). A este cambio metaplásico se le conoce como **esófago de Barrett**.

La **metaplasia del tejido conectivo** se refiere a la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo en otros tejidos que normalmente no contienen estos elementos. Esta respuesta suele ser consecuencia de traumatismos crónicos en diferentes órganos, así como de necrosis y hemorragias en el tejido fibroconectivo o muscular; ejemplos de esto son: la metaplasia ósea focal en la pared



Figura 2.21. Corte longitudinal de glándula adrenal de un perro con hiperplasia de la corteza y formación de micronódulos que infiltran la médula.

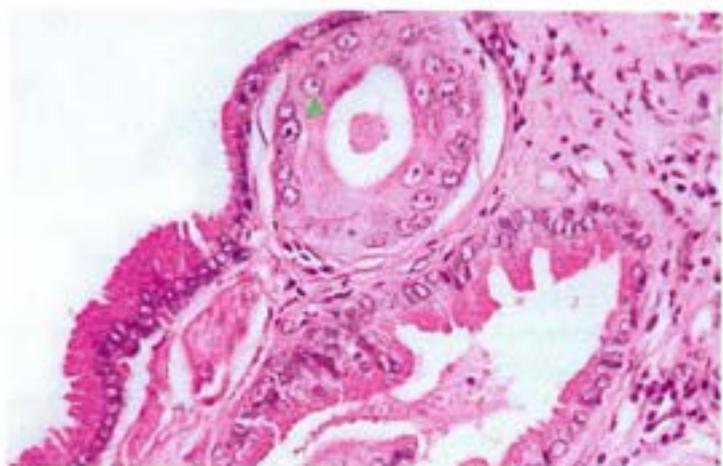


Figura 2.22. Corte histológico de mucosa respiratoria en el que la punta de flecha señala una glándula cuyo epitelio se ha transformado de cilíndrico ciliado a escamoso.

de la aorta, la **calcinosis circunscrita** en la dermis (calcificación distrófica) y en el intersticio pulmonar. Este tipo de metaplasia no representa de forma tan clara una respuesta adaptativa.

La metaplasia también suele presentarse en órganos en proceso de atrofia, como los machos que bajo influencia prolongada de estrógenos, pueden presentar atrofia de la **próstata** con metaplasia escamosa del epitelio glandular del mismo órgano. Aparentemente, las células secretoras se encogen y desaparecen, mientras que las células basales de reserva proliferan y experimentan diferenciación escamosa. Esta condición puede ser causada por la presencia de neoplasias testiculares productoras de estrógenos, como el tumor de células de Sertoli.

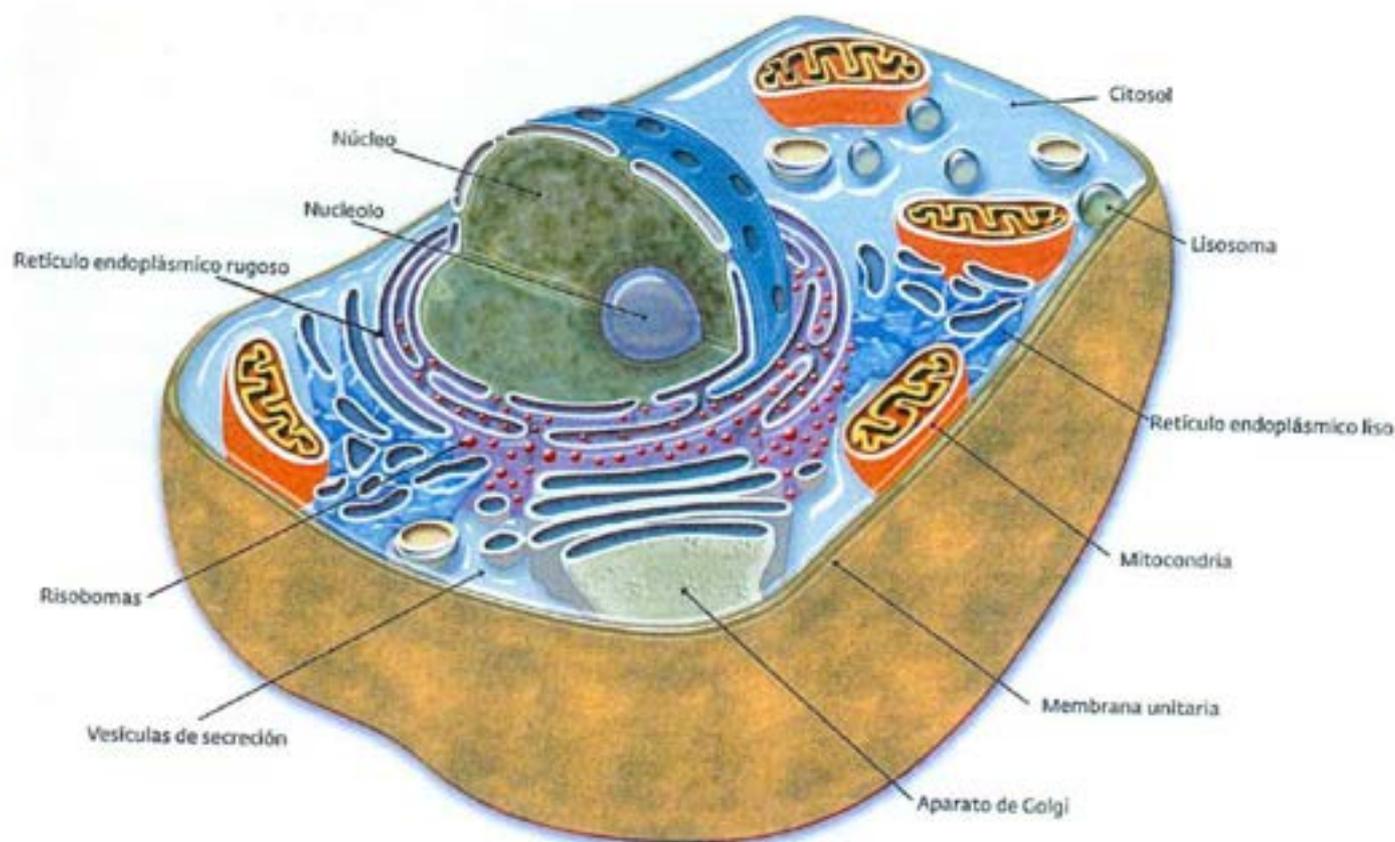


Figura 2.23. Representación esquemática de una célula epitelial de un animal.

Displasia preneoplásica

Como ya se mencionó en la sección de anomalías congénitas del desarrollo, el término **displasia** (crecimiento desordenado) también se emplea para referirse a **lesiones preneoplásicas** y localizadas en un epitelio (**intraepiteliales**). Las células displásicas se caracterizan por mostrar individualmente pérdida de su uniformidad, pérdida de su orientación (pérdida de la polaridad del núcleo) de su disposición arquitectónica, sobreposición, **pleomorfismo** (variaciones de forma y tamaño), y los núcleos pueden teñirse intensamente, lo que se conoce como **hipercromasia nuclear**. Los núcleos pueden exhibir **cariomegalia**; es decir, ser desproporcionadamente grandes para el tamaño de la célula, o bien, pueden tener variaciones en su tamaño (**anisocariosis**). El número de mitosis también suele ser mayor en estos casos u observarse en estratos más superficiales del epitelio.

Es importante señalar que la displasia no necesariamente progresa hacia una lesión neoplásica maligna (cáncer). Cuando las alteraciones displásicas son leves o moderadas y no afectan todas las capas del epitelio, pueden ser reversibles si se elimina el estímulo nocivo que las provocó, y el epitelio volverá a su aspecto normal.

Lesión y muerte celular

Breve revisión de los constituyentes celulares

Para entender las enfermedades es necesario conocer la forma (morfología) y función (fisiología) normal del organismo. A continuación se mencionan algunos aspectos importantes de las células normales (*figura 2.23*).

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

células puede tener variaciones como microvellosidades, interdigitaciones, cilios o desmosomas.

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

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

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

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

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

Los **ribosomas** pueden estar libres en el citoplasma o adheridos al retículo endoplásmico rugoso, a menudo en grupos llamados polisomas. Cuando se tiñen las células, como los ribosomas contienen ARN ribosomal, le dan afinidad basofílica al citoplasma, lo que permite identi-

ficar las células que están sintetizando grandes cantidades de proteínas por su fuerte coloración basofílica. Las proteínas sintetizadas en ribosomas libres usualmente se incorporan al citoplasma, mientras que las proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso a menudo son exportadas fuera de la célula, generalmente después de pasar por el aparato de Golgi.

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

Los **lisosomas** se forman por gemación de cisternas del aparato de Golgi, al igual que los gránulos secretorios de algunas células. Los lisosomas contienen muchas enzimas, entre las que se encuentran: lipasas, nucleasas, fosfatasas y proteasas, que usualmente funcionan mejor en pH ácido (fosfatasa e hidrolasas ácidas). Los lisosomas primarios sólo contienen enzimas lisosomales, mientras que los lisosomas secundarios (fagolisosomas) contienen material en proceso de digestión enzimática. Los gránulos azurófilos de los leucocitos neutrófilos son lisosomas primarios. Los cuerpos residuales son la etapa final del proceso de digestión enzimática y contienen restos que no han podido ser digeridos, por ejemplo la **lipofuscina** y los llamados "cuerpos de mielina". La digestión de material citoplásmico y organelos propios de la célula se llama autofagia y aparece en células que presentan atrofia y en células normales que intentan eliminar organelos dañados o viejos. La heterofagia es la digestión de material proveniente del exterior de la célula que fue adquirido por endocitosis; donde, primero, el citoplasma invaginado o en pseudópodos rodeó al material para formar una vacuola. Cuando los materiales ingeridos son partículas grandes, el proceso se llama **fagocitosis**, y cuando son líquidos o sólidos en suspensión se llama **pinocitosis**. La endocitosis mediada por receptores es un proceso en el que la sustancia interacciona con receptores en la parte externa de la membrana celular, que están asociados a depresiones cubiertas, en donde hay una proteína especializada llamada clatrina. El material ligado a las depresiones cubiertas ingresa a la célula en vesículas y pasa al aparato de Golgi o al retículo endoplásmico.

Los **microtúbulos**, **microfilamentos** y **filamentos intermedios** forman el **citoesqueleto**, que sirve para mantener la forma de la célula y para su locomoción. Los microfilamentos poseen actina, la misma proteína que se encuentra en el músculo. Los microtúbulos se forman por la polimerización de la proteína llamada tubulina y



Figura 2.24. Tipos de respuesta celular frente a estímulos nocivos.

forman parte de los cilios, flagelos, el huso mitótico y los neurotúbulos de los axones. Los microtúbulos se inhiben por acción de la colchicina y son importantes en el funcionamiento de los leucocitos polimorfonucleares y el movimiento de los cilios del epitelio respiratorio. Los **filamentos intermedios** son importantes para mantener la forma de las células. Existen al menos cinco tipos de filamentos intermedios: citoqueratina, desmina, proteína ácida gliofibrilar, proteínas de neurofilamentos y vimentina. Las citoqueratinas incluyen la queratina de la piel, se encuentran en las células epiteliales y forman parte de los tonofilamentos. La desmina está en el músculo cardíaco, esquelético y liso. La proteína ácida gliofibrilar se encuentra en astrocitos, células gliales y en algunas células de Schwann. Las proteínas de neurofilamentos se localizan en las neuronas. La vimentina se encuentra en todas las células mesenquimales, como los fibroblastos. La detección de los diferentes tipos de filamentos intermedios por medio de **inmunohistoquímica**, es una herramienta útil para la clasificación de algunas neoplasias.

Los **peroxisomas** son pequeños organelos esféricos, al parecer derivados del retículo endoplásmico, a menudo contienen un nucleoide y se diferencian de los lisosomas porque contienen enzimas relacionadas con los peróxidos: urato oxidasa, D-amino oxidasa y alfa-hidroxi-oxidasa ácida, que producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y catalasa, que desdobla este compuesto.

Mecanismos de daño celular

La lesión o daño celular se refiere a cualquier alteración bioquímica o morfológica que impida que la célula funcione normalmente. Una lesión puede ser leve, transitoria y entonces reversible, o puede ser severa, prolongada e irreversible. Cuando el daño se vuelve irreversible y pasa el "punto de no retorno", la célula muere. La muerte celular casi siempre es consecuencia de un estado de **hipoxia**, pudiendo ocurrir por un accidente o agente nocivo que provoque interrupción del aporte sanguíneo, pero también puede sufrir lesión y morir por ataque de células asesinas especializadas, por toxicidad que impida su metabolismo normal, por alteraciones en su genética y en la síntesis de proteínas, o por suicidio (autodestrucción).

Entre las causas de daño y muerte celular intervienen factores **extrínsecos** (externos) e **intrínsecos** (inherentes al propio sujeto). Dentro de los **extrínsecos** están los siguientes:

- Agentes físicos: como el daño mecánico, térmico, eléctrico y las radiaciones.
- Agentes químicos exógenos (toxinas, fármacos y venenos) y endógenos (peróxidos, radicales libres y metabolitos tóxicos).
- Agentes biológicos (virus, bacterias, protozoarios, parásitos, priones).
- Falta de nutrientes esenciales (oxígeno, agua, glucosa, vitaminas, etc.).
- Factores psicógenos (estrés, bajos niveles de bienestar, ansiedad, dolor)
- Iatrogenias

Mientras que entre los factores **intrínsecos** se consideran las alteraciones genéticas, endocrinas, inmunológicas, degenerativas y el envejecimiento.

Además de la muerte por necrosis, existe otro tipo de muerte celular, que no siempre es patológica, sino puede ser fisiológica ya que es un tipo de muerte que ocurre en células individuales, muchas veces de manera "programada" o genéticamente determinada, y que se conoce como **apoptosis**, la cual depende de la activación y transcripción de "genes suicidas"; este tipo de muerte será explicado más adelante (figura 2.24)

Daño celular por hipoxia

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

- **Isquemia**, que es la disminución del aporte sanguíneo a un órgano o tejido. Son causas de isquemia

los trombos, los émbolos y cualquier obstáculo en la circulación.

- Disminución de la capacidad de transportar oxígeno, como en las anemias, metahemoglobinemia e intoxicación por monóxido de carbono.
- Inactivación de enzimas oxidativas, como en el envenenamiento por cianuro, que inactiva la citocromo-oxidasa, y en consecuencia bloquea la cadena respiratoria.

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

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

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

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

Dependiendo del tipo de célula, ésta podrá resistir más o menos tiempo una situación de hipoxia; por ejemplo, las

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

Secuencia de la lesión por hipoxia

Al disminuir el aporte de oxígeno a la célula, se afecta la respiración aerobia y disminuye la fosforilación oxidativa en las crestas mitocondriales; con ello baja la síntesis de ATP, deja de funcionar la bomba de sodio, y como consecuencia se altera el transporte activo y la permeabilidad de la membrana celular, disminuyendo la salida de sodio y aumentando el ingreso de agua a la célula (*figura 2.25*).

Tumefacción o hinchazón de baja amplitud: se activa el mecanismo de **glucólisis anaerobia**, para poder sintetizar ATP por una vía alterna. El subproducto es **ácido láctico**, que disminuye el pH intracelular. Continúa el ingreso de sodio, calcio y agua a la célula, causando dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER); disminuye la síntesis de proteínas y aumenta la permeabilidad de las membranas de las mitocondrias, por lo que el agua se difunde en su interior; éstas se hinchan y pierden los gránulos de su matriz. La célula se llena de agua y sufre **cambio hídrico**; a esto también se le conoce como "oncosis o edema intracelular". Por otro lado, los iones de calcio son potentes inhibidores de la fosforilación oxidativa, lo que también contribuye a disminuir la síntesis de ATP. En la membrana citoplásmica se forman pequeñas elevaciones o ampollas, se daña el citoesqueleto y hay pérdida de microvellosidades. En este punto, la lesión todavía es **reversible** si cesa la causa del daño y se restablece la oxigenación (*figura 2.26*).

Tumefacción o hinchazón de alta amplitud: continúa la entrada de agua y de calcio, que se precipita en las membranas y activa la **fosfolipasa intracelular**, la cual degrada los fosfolípidos que forman las **membranas de organelos** y de la propia célula. El medio intracelular se sigue acidificando por acumulación de **ácido láctico**, lo que altera las membranas lisosomales, provocando que se liberen enzimas como hidrolasas, proteasas y ADN-*asas* que dañan

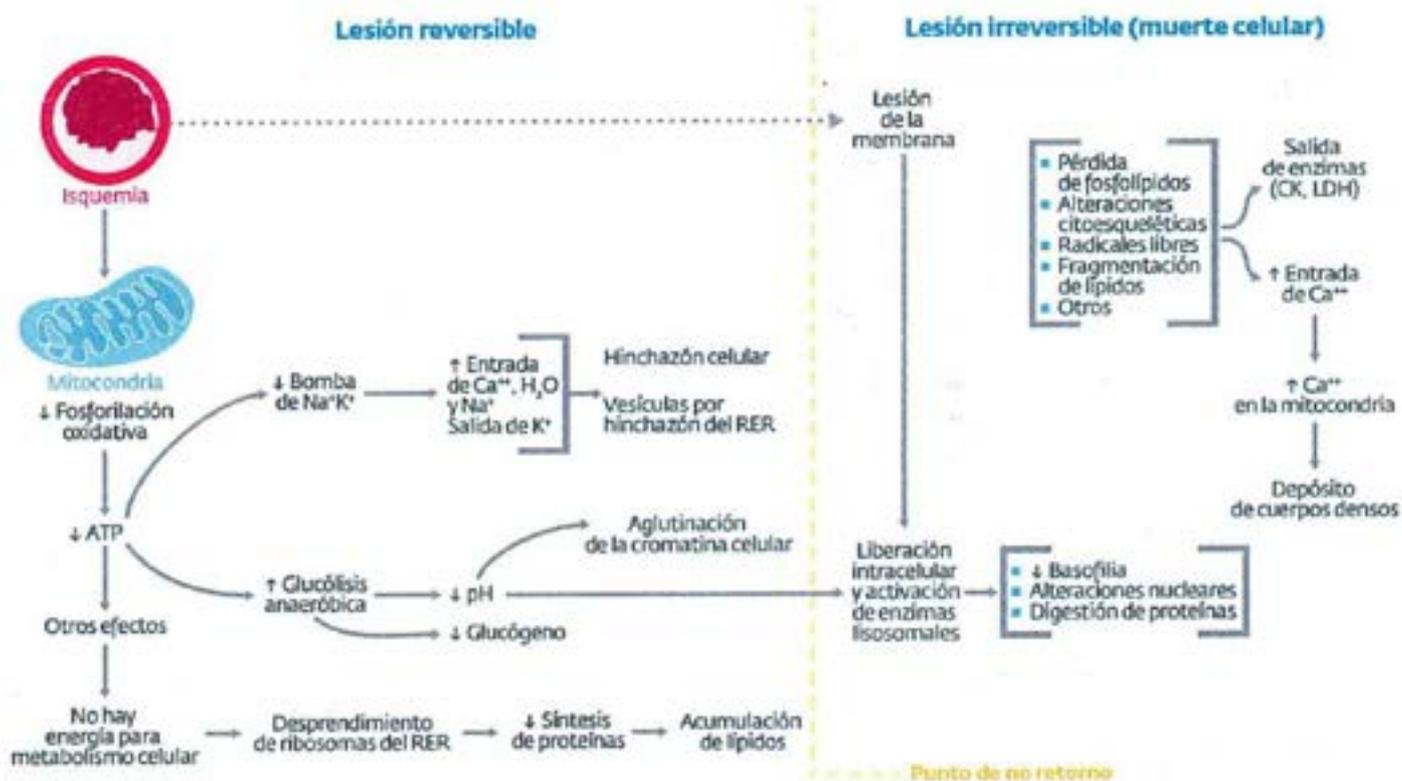


Figura 2.25. Secuencia de la lesión y muerte celular por hipoxia.

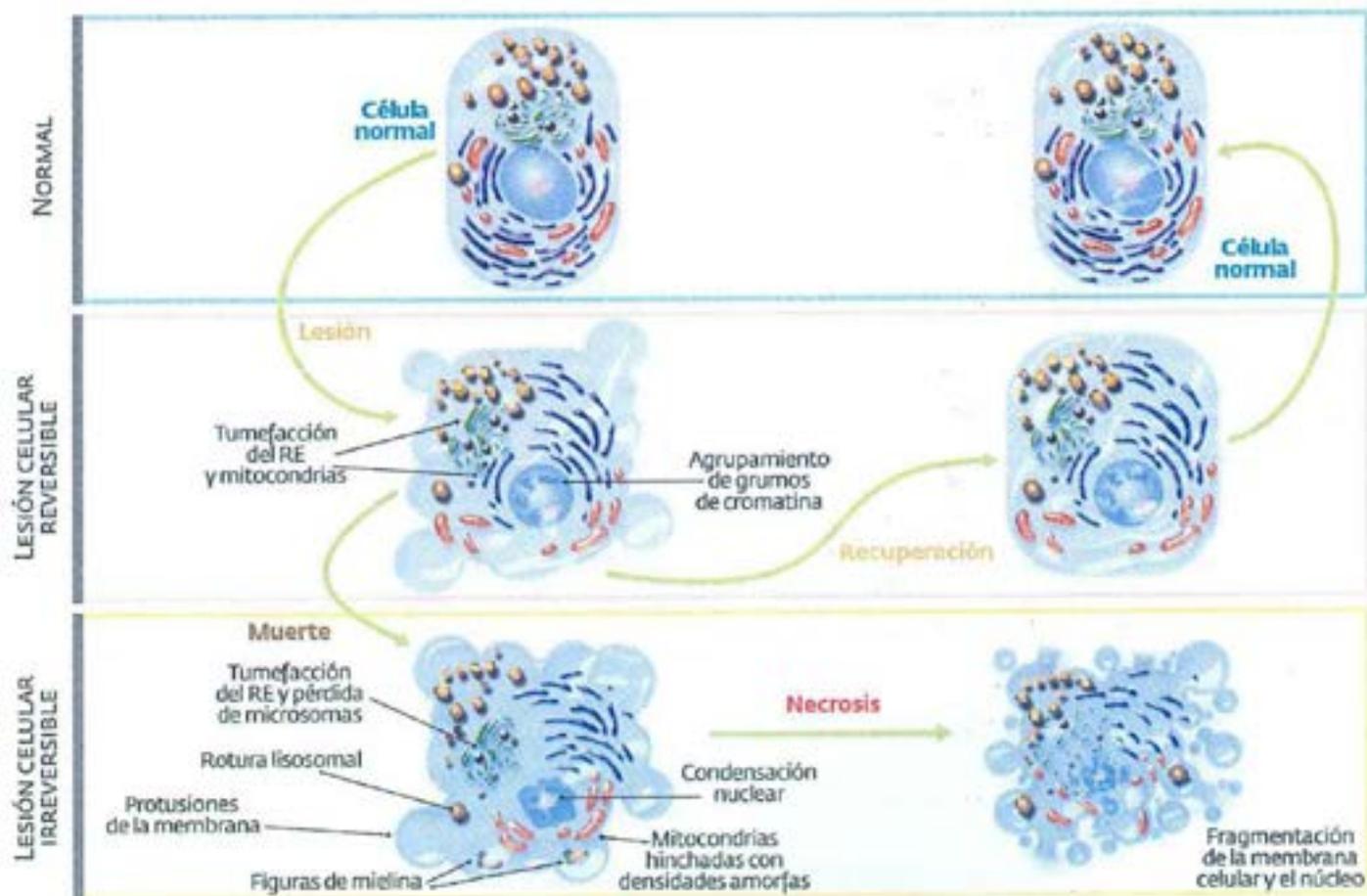


Figura 2.26. Principales alteraciones (reversibles e irreversibles) que sufre la célula durante la lesión por hipoxia.

las estructuras intracelulares. Ocurre también desprendimiento de los ribosomas, fragmentación del RER y vacuolización de las crestas mitocondriales. Se daña la membrana nuclear, la cromatina se condensa y el núcleo puede verse picnótico; en este punto se considera que el daño celular es irreversible y que la célula ha llegado al "punto de no retorno", lo que significa que morirá irremediablemente.

Lesión irreversible

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

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

Muerte celular

Cuando las células experimentan alteraciones intrínsecas, o cuando se someten a un estrés intenso o se exponen a agentes lesivos a los cuales no pueden adaptarse, se habla de **lesión celular**, que en muchas situaciones puede ser reversible, pero cuando la lesión evoluciona a un estadio irreversible, culmina en la muerte celular.

Cuando la célula muere puede sufrir desnaturalización o coagulación de sus proteínas (**necrosis coagulativa**), o si hay gran liberación de enzimas lisosomales, las proteínas pueden ser hidrolizadas o disueltas por las propias enzimas de la célula (**necrosis licuefactiva**), como si fuera un proceso de autodigestión. El calcio intracitoplásmico se precipita en las mitocondrias hinchadas, formando "cuerpos densos" en la matriz mitocondrial. La cromatina nuclear se condensa (**picnosis**), se fragmenta (**cariorréxis**) y finalmente desaparece (**cariolisis**) (figura 2.27).

Daño celular por radicales libres

Se conoce como **radicales libres** a los elementos o sustancias químicas que poseen un electrón no apareado en

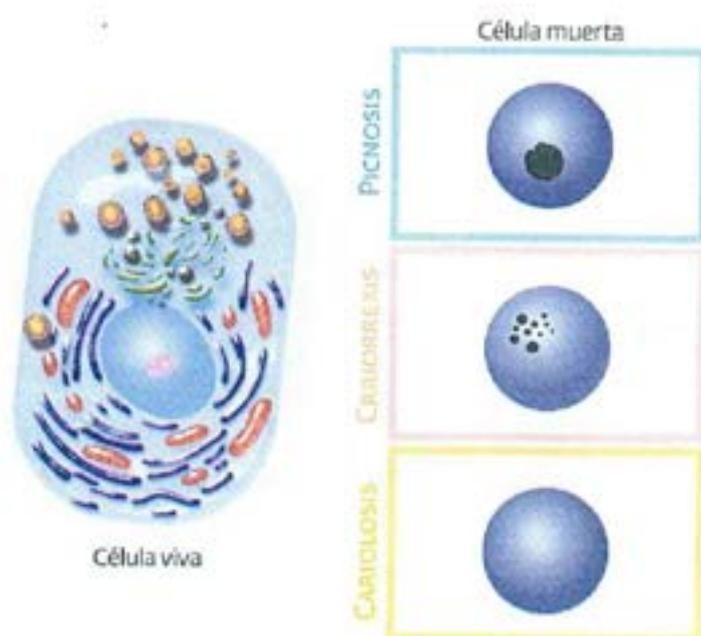


Figura 2.27 Del lado derecho se ilustran los cambios de la cromatina nuclear cuando la célula ha sufrido daño irreversible y muerte por necrosis.

su orbital más externo, por lo que son muy inestables y extremadamente reactivos, ya que tienden a ceder ese electrón, o bien, a aceptar electrones cuando reaccionan con otros compuestos, oxidándolos. Estas reacciones de oxidación se llevan a cabo particularmente con los **lípidos** de las membranas, las **proteínas** y los **nucleótidos** del ADN.

Los radicales libres pueden formarse dentro del organismo, por efecto de **radiaciones ionizantes**, por intoxicación con **oxígeno puro**, por inhalación de **ozono** (O_3), por lesiones químicas, así como por oxidaciones que se producen como parte del metabolismo normal de la célula. Los radicales libres desempeñan una importante función en el inicio de las reacciones autocatalíticas; actuando, en primera instancia, en el sitio en donde se originan, pero una vez que llevan a cabo la **peroxidación de lípidos**, los productos de esta reacción también pueden causar daño celular a distancia, propagando el daño celular. Estos agentes químicos altamente reactivos intervienen en el envejecimiento celular por medio de la oxidación de las membranas, en la muerte microbiana por parte de las células fagocíticas y en la destrucción de células neoplásicas por parte de los macrófagos.

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

- El **anión superóxido** (O^-) que se genera en las mitocondrias y citoplasma a partir de reacciones de oxidación; es decir, cuando el oxígeno acepta un electrón,

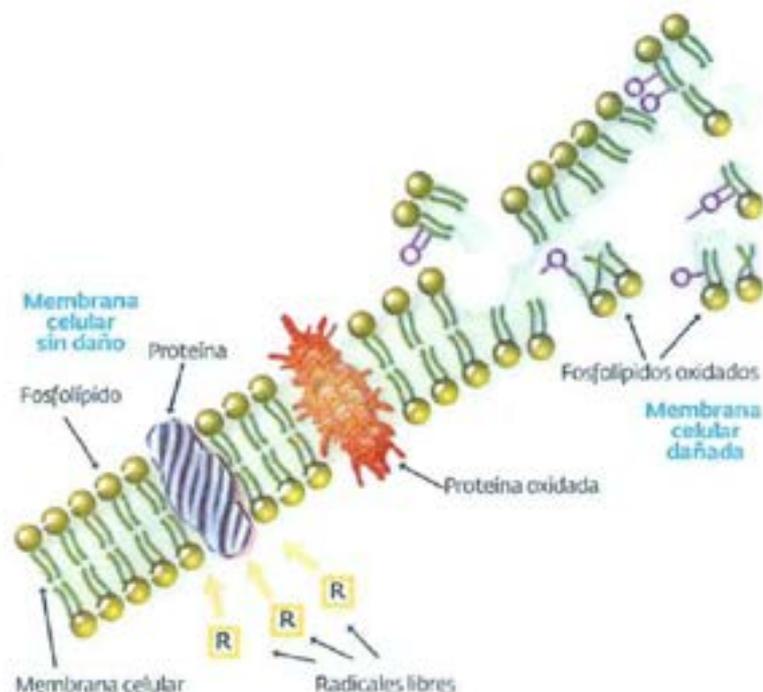
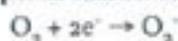


Figura 2.28. Oxidación de los fosfolípidos estructurales de la membrana celular con pérdida de su integridad, por acción de los radicales libres.

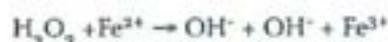
es neutralizado por la enzima superóxido dismutasa.



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



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



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



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

Mecanismos de daño celular por radicales libres

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

- Peroxidación de lípidos de las membranas celulares.** Los fosfolípidos de las membranas están formados por ácidos grasos insaturados; es decir, que tienen dobles enlaces, con los que pueden reaccionar fácilmente los radicales de oxígeno libres, particularmente el OH^\cdot . Al interactuar los lípidos con los radicales libres sufren peroxidación y sobreviene una reacción autocatalítica, de propagación en cadena, lo que produce daño de las membranas, alterando sus funciones de permeabilidad selectiva (figura 2.28).
- Oxidación de las proteínas.** Los radicales libres pueden formar enlaces cruzados con los aminoácidos azufrados (metionina y cisteína), fragmentando las cadenas de polipéptidos de enzimas y proteínas celulares.
- Lesiones del ácido desoxirribonucleico (ADN).** Son capaces de reaccionar con la timina del ADN, induciendo rupturas en la cadena, lo que puede conducir a la muerte de la célula o a su transformación maligna hacia neoplasia.

Defensas contra los radicales libres

La primera línea de defensa contra los radicales libres son las enzimas y la segunda son los antioxidantes. Entre las enzimas que transforman a los radicales libres en compuestos menos dañinos para la célula están: la superóxido dismutasa, que convierte al anión superóxido en agua oxigenada; y a su vez, ésta es descompuesta por acción de la catalasa y la glutatión peroxidasa. Esta última tiene un átomo de selenio en su estructura, por lo que si existe una deficiencia en la ingesta de este mineral,

habrá una disminución de los niveles de glutatión peroxidasa, lo que predispone al daño por radicales libres (oxidación), como ocurre en la **enfermedad del músculo blanco**.

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

Daño celular por agentes químicos

Los agentes químicos inducen lesión por dos mecanismos:

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

Daño celular por virus

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

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

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

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

Necrosis

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

Características microscópicas de la necrosis

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

- **Picnosis:** Consiste en la condensación de la cromatina, por lo que el núcleo disminuye su tamaño, se observa redondo y homogéneo, de color azul oscuro o negro (hipercromático), y el nucléolo se vuelve inaparente. No siempre se presenta en todas las células muertas, pero es muy evidente cuando mueren las células epiteliales, mononucleares y de tejido nervioso (*figura 2.29*).
- **Cariorrhexis:** Es la fragmentación de la cromatina en finos gránulos basofílicos, como consecuencia de la ruptura de la membrana nuclear, y se observa como si fuera "polvo nuclear". Esta fragmentación puede ser precedida o no de la picnosis (*figura 2.30*). Es común observarla en los neutrófilos muertos en procesos abscedativos y purulentos.
- **Cariólisis:** Es la disolución de la cromatina nuclear por acción de nucleasas, que escapan de los lisosomas al morir la célula (*figura 2.31*). En su fase inicial, el núcleo tiene un aspecto de "fantasma", es decir, está poco definido y la membrana nuclear apenas se insinúa, pero cuando la cariólisis ha concluido, el núcleo desaparece por completo.

Por lo general el citoplasma de una célula muerta presenta aumento de la eosinofilia, debido, en parte, a la degra-

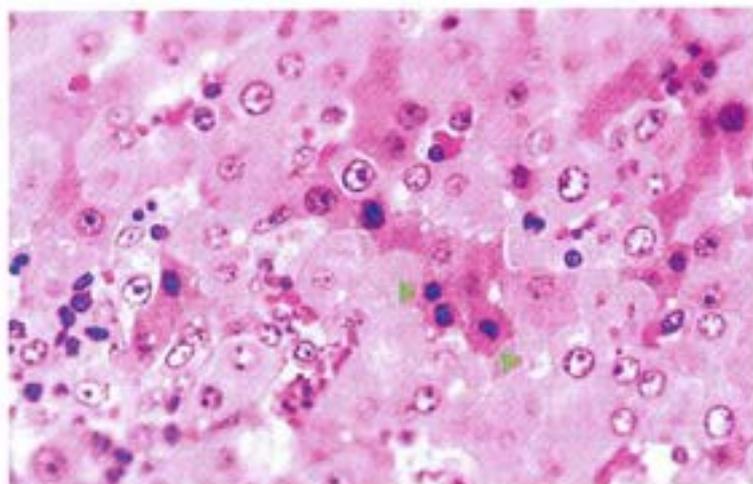


Figura 2.29. Sección de hígado que en el centro muestra células con núcleos picnóticos (cromatina condensada y citoplasma hipereosinofílico). En otras células el núcleo ha desaparecido por completo (cariólisis).

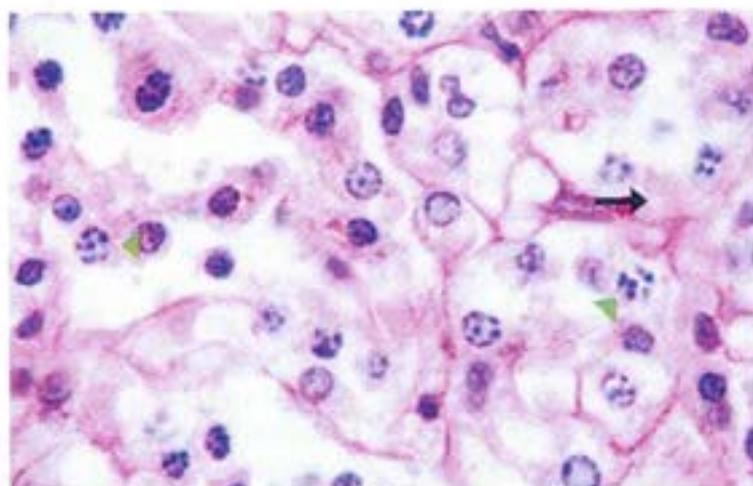


Figura 2.30. Sección de tiroides. Muchas de las células del epitelio folicular presentan karioresis (puntas de flechas), y otras kariólisis (puntas de flechas). Tinción H-E.

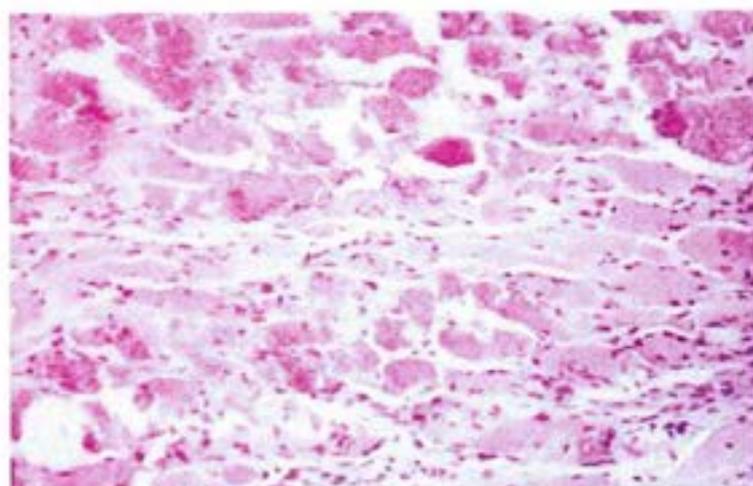


Figura 2.31. Degeneración y necrosis de Zenker. Los miocitos muestran kariólisis y pérdida de estriaciones. Tinción H-E.

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

Características macroscópicas del tejido necrótico

Cuando hay áreas con necrosis focal con un gran número de células muertas, se aprecia macroscópicamente. El tejido muerto tiene un aspecto más pálido que el sano; no obstante, el área afectada también puede verse de color rojo oscuro por la gran cantidad de sangre hemolizada presente. El tejido muerto es más friable o presenta reblandecimiento, también llamado **malacia** cuando ocurre en el sistema nervioso; esto se debe a la digestión enzimática del citoesqueleto y las membranas. Despide un olor putrefacto si ha sido colonizado por bacterias saprófitas que fermentan compuestos orgánicos, y por la producción de ácido sulfhídrico, amoníaco, indol y mercaptanos, lo que también se observa en casos de autólisis, gangrena, o ambos.

Formas de necrosis

Necrosis coagulativa

Se debe a la desnaturalización de las proteínas intracitoplásmicas; es decir, que se coagulan y resisten la hidrólisis o digestión enzimática, y aparece principalmente en los casos de **muerte celular por isquemia**, por ejemplo en infartos, hemorragias, quemaduras por calor, electricidad o radiaciones, y en la necrosis muscular de Zenker por deficiencia de vitamina E, selenio, o ambos.

Macroscópicamente: dependiendo del tiempo de evolución, el tejido se aprecia rojo oscuro, gris o blanquecino, firme o formando áreas deprimidas en órganos parenquimatosos (figuras 2.32 y 2.33).

Microscópicamente: se distingue el contorno de las células, se conserva la arquitectura tisular, por lo que se reconoce el órgano, pero en algunas zonas se difumina o se borra, perdiéndose el detalle celular (figura 2.34); los núcleos presentan cambios (picnosis, kariorrhexis y kariólisis) y el citoplasma es intensamente eosinofílico.

Necrosis licuefactiva

Tiene lugar en tejidos con un alto contenido de lípidos, como el sistema nervioso central; también se presenta

en zonas de infección por bacterias piógenas, y cuando el medio es ácido, como sucede durante la liberación de enzimas líticas por parte de los neutrófilos, por lo que también puede presentarse después de la necrosis coagulativa. Estas enzimas, principalmente las **hidrolasas**, digieren el tejido necrótico, con lo cual producen su reblandecimiento y licuefacción. Ejemplos de este tipo de necrosis son la encefalomalacia, el exudado purulento, los **abscesos** y las cavernas pulmonares por tuberculosis (figuras 2.35 y 2.36).

Macroscópicamente: se aprecian lesiones cavitadas, con un material amarillo blanquecino, de consistencia semilíquida.

Microscópicamente: se pierde la arquitectura del tejido, no se identifica el órgano ni las células. En el caso de los **abscesos** hay numerosos neutrófilos, muchos de ellos necróticos (piocitos), así como *debris* celulares; en ocasiones se observan espacios vacíos.

Necrosis caseosa

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

Macroscópicamente: la lesión es blanco-amarillenta, semiblanda, con un exudado grumoso con aspecto de queso *cottage*, de ahí su nombre. Puede estar encapsulada o bien circunscrita, formando un **granuloma**, y en algunas especies puede presentar calcificación y crepitar al corte (figura 2.37).

Microscópicamente: se pierde la arquitectura del órgano y el detalle celular; sólo se aprecia un material granular rodeado por neutrófilos y células inflamatorias mononucleares, entre las que predominan los macrófagos y las células epiteloides (macrófagos activados), que en ocasiones fusionan sus citoplasmas dando lugar a células gigantes. Puede mostrar calcificación distrófica.

Necrosis de la grasa (esteatonecrosis)

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

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



Figura 2.32. Pulmón con un infarto extenso (necrosis coagulativa).



Figura 2.33. Corte de hígado en donde se observa un área de necrosis blanco-amarilla que corresponde a un infarto antiguo.

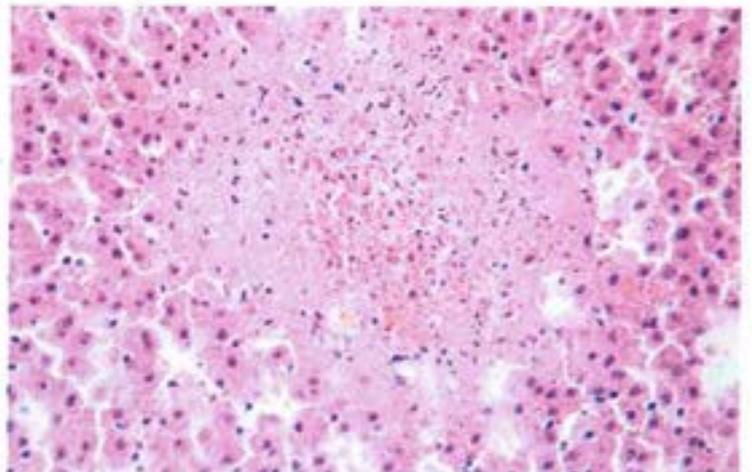


Figura 34. Corte de hígado de ave con influenza, que en el centro presenta un área de hemorragia y necrosis coagulativa. Tinción H-E.



Figura 2.35. Hígado de vaca con múltiples abscesos blanco-verdosos que ejemplifican la necrosis licuefactiva.

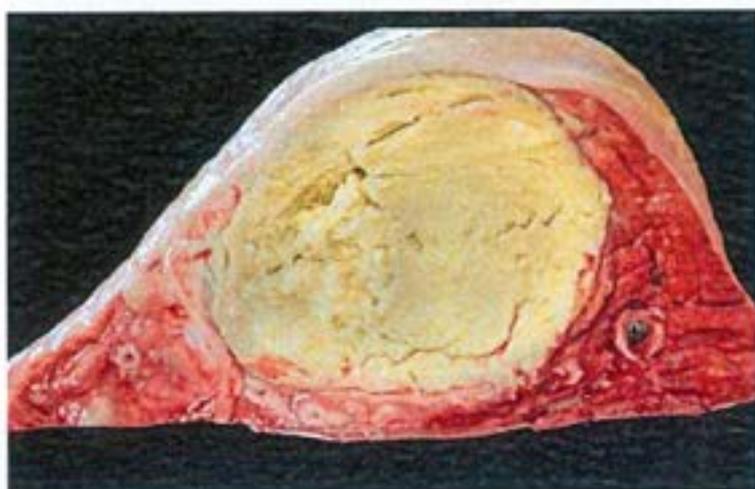


Figura 2.37. Necrosis caseosa por *Corynebacterium pseudotuberculosis* en un pulmón de borrego.

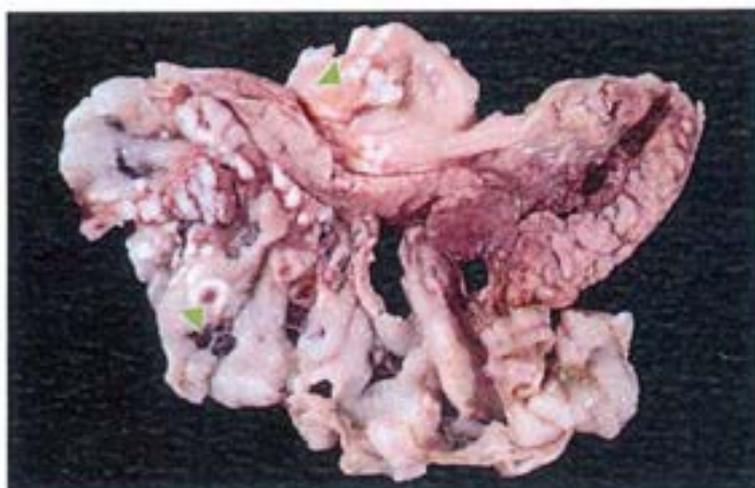


Figura 2.38. Necrosis de la grasa en el páncreas de un gato.

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

- Por isquemia, traumatismos, inflamación o neoplasias en el **páncreas**; este órgano libera a la cavidad peritoneal enzimas, como las fosfolipasas, que atacan y digieren la grasa y otros tejidos.
- Por **deficiencias nutricionales**, cuando un animal con balance energético negativo utiliza las grasas neutras de los adipocitos para obtener energía.

Macroscópicamente: se aprecian como manchas blanquecinas, con aspecto de gotas de cera, sobre el mesenterio, la grasa pericárdica o el páncreas (*figura 2.38*).

Microscópicamente: se observan adipocitos con un material cristalizado, opaco y homogéneo en el citoplasma.

Formas de resolución (evolución) de la necrosis

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

Gangrena

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

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

Gangrena seca. Es semejante a la necrosis coagulativa, ya que se produce cuando disminuye el aporte

sanguíneo a los tejidos, es decir, por isquemia (figura 2.39). La parte del cuerpo afectada se contrae, se torna fría y descolorida.

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

Gangrena húmeda. Se presenta cuando un tejido necrosado es colonizado por bacterias saprófitas (*Clostridium* spp) o patógenas. Es un proceso semejante a la necrosis licuefactiva, ya que hay liberación de enzimas líticas, por parte, tanto de las bacterias como de las células inflamatorias. Las bacterias o sus toxinas pueden diseminarse por vía circulatoria o extenderse a los tejidos vecinos, dando lugar a septicemia, de manera que para preservar la vida del paciente, es necesario amputar el órgano afectado (figura 2.40). Ejemplos de este tipo de gangrena son las heridas contaminadas por procedimientos mal efectuados y falta de asepsia durante el descole, descorne o descolmado, así como en heridas infectadas en piel que se extienden a los tejidos blandos, o como consecuencia de una torsión o intususcepción intestinal y broncoaspiración del vómito.

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

Diferencias entre necrosis y autólisis (cambios posmortem)

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

Macroscópicamente, cuando hay autólisis los órganos se tornan frías, es decir, su consistencia es blanda y se rompen fácilmente al ser manipulados; también

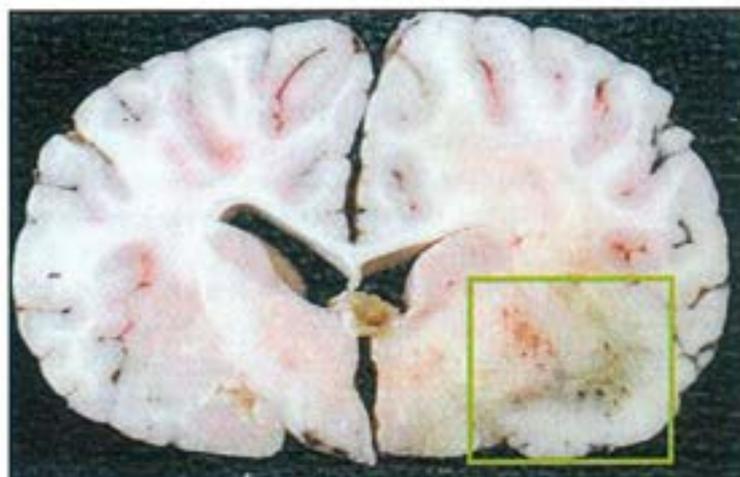


Figura 2.36. Corte coronal de cerebro de un perro, que en el lóbulo temporal derecho, muestra una zona amarillo-verdosa con hemorragias petequiales que corresponde a necrosis licuefactiva.



Figura 2.39. Gangrena seca en la mano de un perro, secundaria a isquemia por vasculitis urémica.



Figura 2.40. Gangrena húmeda por herida contaminada en la región metacarpiana y falángica de un équido.

pueden tener burbujas de gas y crepitar al corte. La superficie de los órganos y serosas presenta un color rojo oscuro, debido a la imbibición de hemoglobina que se libera de los eritrocitos lisados. También puede apreciarse **pseudomelanosis**, que son manchas de verde a café oscuro en los órganos, debidas a la producción de **sulfhemoglobina**, que se forma cuando la hemoglobina se combina con el ácido sulfhídrico (H_2S) que proviene del catabolismo bacteriano de los aminoácidos azufrados. Algunas vísceras abdominales adquieren un color verdoso, lo que corresponde a la imbibición de bilis. Los órganos con cambios autolíticos, así como aquellos con gangrena, despiden un **olor putrefacto**, que se debe a la producción de amoníaco, ácido sulfhídrico y mercaptano, como resultado de las reacciones de fermentación que llevan a cabo las bacterias saprófitas sobre las proteínas. Muchas veces los **cambios posmortem** no permiten reconocer el órgano al microscopio; las células no se observan definidas y pierden su apetencia tintorial. Los eritrocitos que están dentro de los vasos presentan hemólisis y sólo se ve su silueta; los epitelios de la vejiga urinaria, de los túbulos renales y bronquios, así como la mucosa intestinal, están desprendidos o ausentes, la médula adrenal presenta licuefacción y las neuronas se retraen, y puede encontrarse gran cantidad de bacterias saprófitas sin respuesta inflamatoria adyacente. Pero es indicativa de **necrosis** la presencia de células inflamatorias, tales como los neutrófilos, en las zonas lesionadas, así como el observar tejido normal y bien conservado adyacente a la zona dañada.

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

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

Apoptosis

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

Hoy en día se sabe que la salud de los organismos pluricelulares depende no sólo de su capacidad para producir nuevas células, sino también de que sus células puedan autodestruirse cuando ya no sirven o cuando sufren una alteración. La apoptosis es importante en la regulación de la densidad de población celular normal, por lo que la inhibición de la apoptosis en células que deberían morir puede dar lugar a un cáncer. La muerte de las células no siempre es inconveniente, en ocasiones resulta imprescindible para el organismo; por ejemplo, durante el **desarrollo embrionario**, cuando se eliminan estructuras que no serán útiles en la vida del sujeto, o durante la formación y maduración del sistema nervioso en los mamíferos, donde sólo las neuronas más aptas, es decir, aquellas que logren establecer más prolongaciones para contactar con otras neuronas, serán las que sobrevivan; las que no, deberán suicidarse, de este modo son eliminadas más de la tercera parte de todas las neuronas que el animal tenía originalmente.

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

Situaciones fisiológicas y patológicas en las que interviene la apoptosis

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

taciones, y células cercanas a una zona de necrosis isquémica (periferia de un infarto al miocardio).

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

Diferencias entre necrosis y apoptosis

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

Cuando la célula y sus organelos se han fragmentado, sus restos son envueltos con partes de lo que fue la membrana citoplásmica, dando lugar a la formación de los **cuerpos apoptóticos** (figura 2.41). Estos cuerpos son fagocitados tanto por macrófagos como por las células vecinas. Dado que las células que mueren por apoptosis no liberan su contenido al exterior y no hay reacción inflamatoria. En el **cuadro 2.1** se muestran las principales diferencias entre necrosis y apoptosis.

Mecanismos de activación de la apoptosis

La apoptosis puede iniciarse en **forma intrínseca**, cuando está programada genéticamente, como en los

neutrófilos, que cuando salen de la médula ósea están programados para morir en 24 horas. O en forma **extrínseca**, inducida por estímulos externos como virus, radiaciones e hipertermia leves, ciertos fármacos, supresión de estímulos hormonales, señales de linfocitos citotóxicos, entre otros (figura 2.42).

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

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

Se cree que la apoptosis está genéticamente programada; sin embargo, en condiciones experimentales se ha visto que las células a las que se les ha extirpado el núcleo también son capaces de morir por apoptosis, lo que indica que la transcripción de ciertos genes y la síntesis de nuevas proteínas no son imprescindibles para inducir este proceso.

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

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

Las "señales de muerte" son traducidas por las proteínas que transmiten dichas señales hacia las caspasas ini-

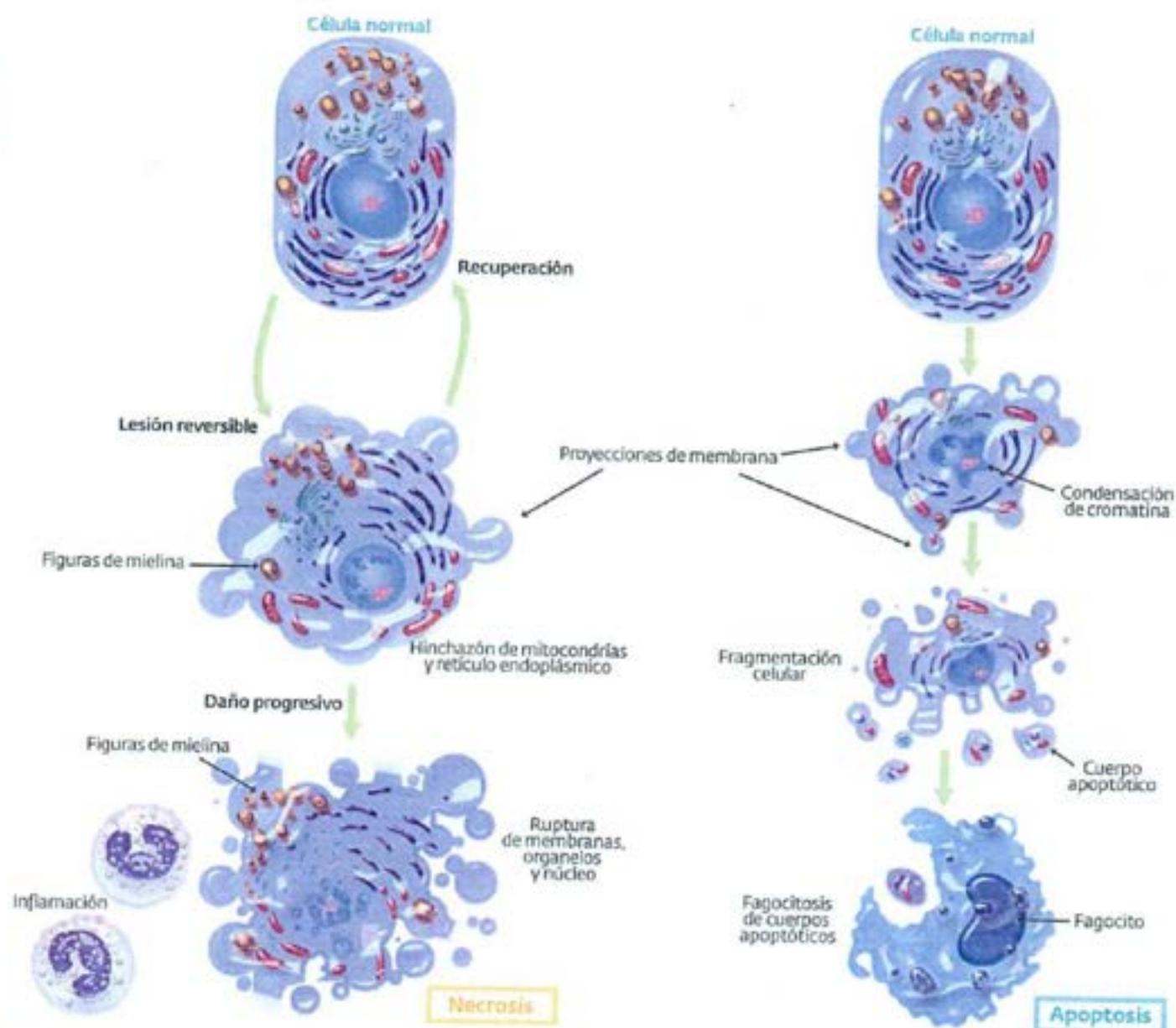


Figura 2.01. Algunas diferencias morfológicas entre la necrosis y la apoptosis.

CUADRO 2.1. Principales diferencias entre la muerte por necrosis y apoptosis

	Necrosis	Apoptosis
Distribución y presentación	Grupo de células	En células individuales
Morfología celular durante la muerte	Hinchazón o tumefacción	Contracción o retracción
Membrana celular	Rotura, pérdida de integridad.	Forma pliegues y envuelve los restos de los organelos, formando "cuerpos apoptóticos".
Citoplasma	Se pierde liberando su contenido al exterior	Se conserva dentro de los cuerpos apoptóticos
Lisosomas	Se rompen, liberan enzimas	Quedan intactos
Organelos	Se dañan, se fragmentan y sufren lisis	Intactos, forman cuerpos apoptóticos.
Cromatina nuclear	Se rompe al azar y se desintegra.	Se condensa y las endonucleasas la fragmentan en segmentos de 180-200 pares de bases
Fagocitosis	Por fagocitos especializados (neutrófilos y macrófagos)	Por células vecinas y macrófagos
Requiere energía (ATP)	No	Sí

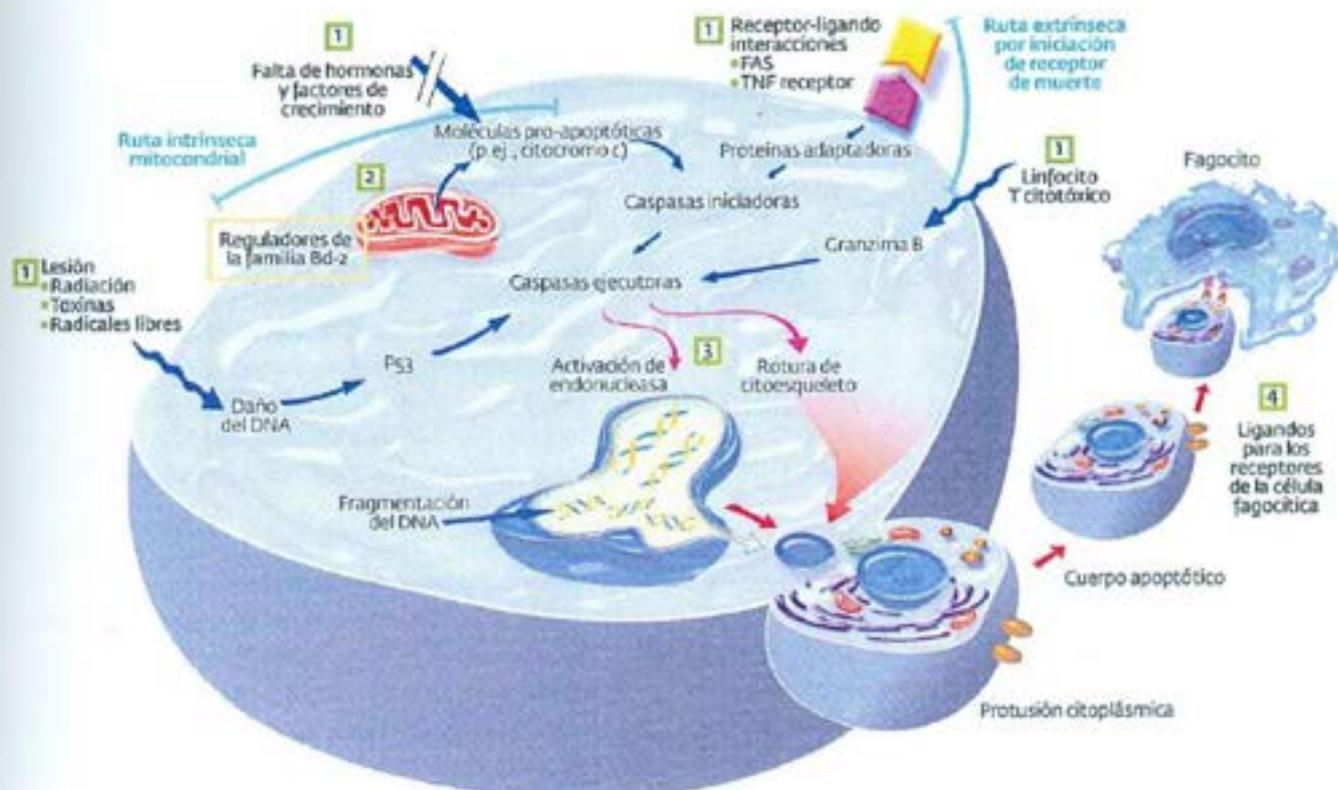


Figura 2.42. Esquema que muestra los diferentes estímulos que detonan la vía intrínseca y extrínseca de la apoptosis.

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

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

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

Las señales que inducen la apoptosis se denominan positivas, y las que la inhiben, negativas. Entre las señales positivas están la interacción de ligandos con sus receptores, como aquellos para el factor de necrosis tumoral (*TNF-R*) y para Fas (Fas-L). Las señales negativas

proviene de la interacción de receptores con hormonas, factores de crecimiento y otras citocinas que suprimen la apoptosis. Si estas señales faltan, se activará la apoptosis.

Apoptosis mediada por receptores

Se han identificado dos importantes vías de apoptosis mediadas por receptores de membrana: los receptores de FAS, una proteína transmembrana (miembro del *TNF*), y el receptor para *TNF* (*TNF-R*). El ligando de Fas (Fas-L) también induce apoptosis cuando se une a Fas sobre la célula blanco (figura 2.43). Este mecanismo está involucrado en la destrucción de linfocitos autorreactivos y en las células que mueren por acción de linfocitos T citotóxicos.

La unión de Fas-L con Fas produce el ensamble de una proteína adaptadora (*FADD*), que se asocia con la procaspasa-8 para formar el "complejo inductor de señales de muerte (*DISC*)". Este complejo también puede formarse por otra vía, como resultado de la unión de *TNF* a su receptor *TNF-R1*, lo cual provoca el ensamble de proteínas adaptadoras (*TRADD* y *FADD*); en ambos casos, la formación del complejo *DISC* produce la activación de la caspasa-8, y la consiguiente iniciación de la cascada de las caspasas, que desencadenará la apoptosis.

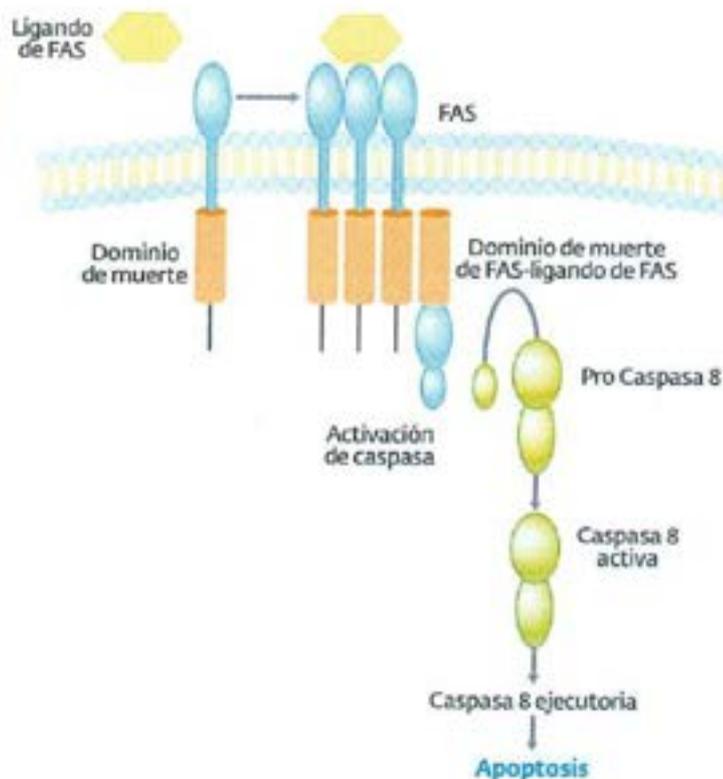


Figura 2.43. Activación de la caspasa 8 que a su vez activará a las ejecutoras 9 y 3, poniendo en marcha al "complejo de muerte".

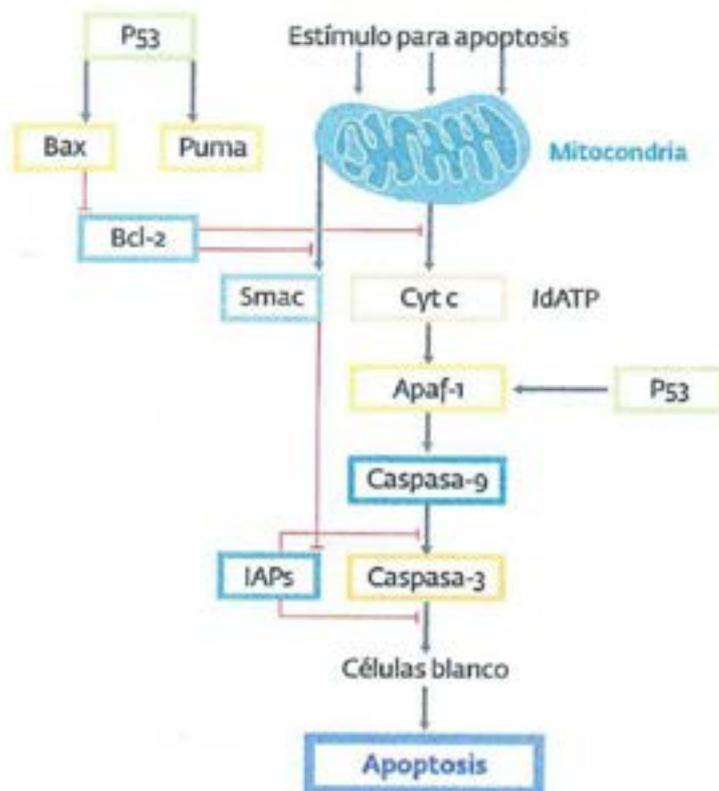


Figura 2.44. Vía intrínseca de la apoptosis. Algunos estímulos pueden aumentar la permeabilidad de la membrana de las mitocondrias, liberando hacia el citoplasma proteínas pro-apoptóticas como el citocromo C (Cyt c) y Smac (esta última inhibe al inhibidor de apoptosis).

Función de la mitocondria en la apoptosis

Las mitocondrias desempeñan una función importante en la apoptosis, ya que al parecer, algunos pasos de la apoptosis requieren de ATP. Además son protagonistas de la activación de la apoptosis por la vía intrínseca. Ciertos estímulos pro-apoptóticos (como las radiaciones), pueden aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial, permitiendo la liberación del citocromo C hacia el citoplasma; una vez ahí, este citocromo se une con el Apaf-1 para activar a la caspasa-9. Además, las mitocondrias pueden liberar un factor inductor de apoptosis (AIF), que a su vez activa a las caspasas (figura 2.44).

Reguladores de apoptosis

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

El oncogén *c-myc* en presencia de *Bcl-2* estimula la apoptosis, pero también puede estimular el crecimiento celular. El P53 normalmente estimula la apoptosis cuando ha habido lesión del ADN por radiaciones, y si está ausente, favorece la supervivencia de la célula (cuadro 2.2).

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

Muerte somática

La muerte no es simplemente la ausencia de la vida, es el cese irreversible de las funciones vitales, que en los animales vertebrados sucede cuando la tríada orgánica, constituida por los sistemas nervioso central, cardiovascular y respiratorio, han dejado de funcionar, y el individuo ha perdido la capacidad de relacionarse con su entorno. Dado que la muerte es un proceso y no un suceso, no es fácil determinar en qué momento preciso ocurre, pues no todo el cuerpo, o el soma, se muere al mismo tiempo, sino que lo hace de forma paulatina. Transcurren aproximadamente 12 horas entre el cese de las funciones vitales y la muerte de los diversos órganos

CUADRO 2.2. Principales moléculas que intervienen en la regulación de la apoptosis

	Nombre de la molécula	Acción
Inductoras o proapoptóticas	Apaf-1 Citocromo C (proviene de la mitocondria)	Activan a caspasa 9 (apoptosoma)
	Granzima B Es insertada por linfocitos T en la membrana celular	Actua sobre caspasa 10
	Gen P53	P53 activa a Apaf-1 y bloquea inhibidores de apoptosis.
	Oncogén c-myc	
	Smac/Diablo	Bloquea o inhibe al IAP (inhibidor de apoptosis)
Inhibidoras de Apoptosis	Oncogén Bcl-2	Impide que el citocromo C salga de la mitocondria y se una al Apaf-1
	IAP (proteínas inhibidoras de apoptosis)	Neutralizan al FIA (factor inductor de apoptosis)

y tejidos, esto depende de la vulnerabilidad que cada órgano tenga a la deficiencia de oxígeno. Desde el punto de vista clínico, se debe distinguir entre el coma, el estado vegetativo y la muerte somática.

El coma se refiere a una situación transitoria, de ojos cerrados o pupilas fijas y asimétricas, pérdida de los ciclos de sueño-vigilia y ausencia de respuestas conscientes ante los estímulos, como si fuera un estado de sueño profundo; hay pérdida de la motricidad y en algunos casos pueden estar ausentes los reflejos, pero hay actividad eléctrica encefálica. El coma puede evolucionar hacia la recuperación, hacia un estado vegetativo persistente o hacia la muerte.

El estado vegetativo se presenta cuando sucede muerte cerebral por daño severo (por hipoxia, contusión craneana, hemorragia o intoxicación) en la corteza cerebral y el tálamo; también se le conoce como **muerte neocortical o descerebración**; puede ser transitorio o persistente; el sujeto pierde la conciencia de sí mismo y de su entorno, no puede percibir los estímulos ni tener actividades mentales ni voluntarias, pero se mantienen las funciones vegetativas o autónomas, como la respiración espontánea, el latido cardiaco, la peristalsis intestinal e incluso reflejos osteotendinosos, los cuales dependen del tallo cerebral; si el cerebro deja de funcionar, el individuo deja de ser quien es y pierde toda posibilidad de comunicación con su ambiente. Tiene vida orgánica, sí, pero similar a la de un vegetal.

Cuando el tallo cerebral también deja de funcionar irreversiblemente, entonces se dice que hay **muerte encefálica**; no podrá mantenerse la respiración espontánea (ya que el centro respiratorio está en el tallo), y si el individuo no es conectado a un ventilador, en pocos minutos sobrevendrá un paro cardiorrespiratorio y con

ello la **muerte somática**. Por lo tanto, la muerte del tallo cerebral y del cerebro es igual a la **muerte legal o clínica**, a pesar de que el corazón siga latiendo con el apoyo de inotrópicos y el organismo pueda seguir oxigenándose con la ayuda de un ventilador mecánico.

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

Criterios para verificar la muerte encefálica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard

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

Todo lo anterior debe llevarse a cabo en ausencia de anestesia profunda, bloqueadores neuro-musculares o paralizantes, narcóticos, fármacos depresores del sistema nervioso central, hipotensión severa, hipotermia de menos de 35° C, o alteraciones electrolíticas severas, para evitar un falso diagnóstico de muerte.

CUADRO 2.3. Cronología de algunos cambios que se presentan en el organismo después de la muerte

Tiempo de muerte	Estado del cadáver
Menos de 3 horas	Tibio y flácido Presenta livideces
Entre 3 y 8 horas	Tibio con <i>rigor mortis</i> en cabeza, cuello y miembros torácicos. Inicia la imbibición de hemoglobina. Opacidad corneal.
Entre 12 y 15 horas	Frío con <i>rigor mortis</i> en todo el cuerpo
Entre 15 y 24 horas	Frío con <i>rigor mortis</i> sólo en miembros pélvicos
Entre 24 y 36 horas	Desaparece el <i>rigor mortis</i> Globos oculares hundidos
Entre 36 y 40 horas	Frío y flácido



Figura 2.45. Rigidez cadavérica en el antebrazo, articulación carpiana, la mano y los dedos.

Muerte súbita (inesperada) y muerte repentina

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

- Padecimientos de origen cardiovascular: infarto agudo del miocardio, ruptura de vasos sanguíneos (aneurismas, várices, etc.), trombosis (pulmonar, cerebral, mesentérica) e insuficiencias cardíacas.
- Peritonitis por ruptura gástrica, intestinal, uterina o vesical.
- Ciertas infecciones fulminantes o sobreagudas (ántrax).

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

Cambios posmortem macroscópicos

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

El enfriamiento del cadáver sucede porque hay un cese de las actividades metabólicas que producen calor, y al suspenderse la circulación también se suspende la transferencia de calor interno hacia la piel, y la temperatura del cuerpo desciende hasta equilibrarse con la ambiental. El tiempo de enfriamiento varía dependiendo de la especie animal, su tamaño, la presencia de lana o grasa subcutánea, la temperatura del ambiente, etcétera (*cuadro 2.3*).

La **rigidez cadavérica** se presenta de manera progresiva a partir de las siguientes tres horas después de la muerte, llega a su máximo en el transcurso de 12 a 24 horas y desaparece entre las 24 y 48 horas. Sucede porque se contraen los músculos, y se agota el ATP necesario para que se separen los puentes cruzados entre actina y miosina. Empieza en el miocardio, después en el diafragma, el cuello, la mandíbula y por último las extremidades, y desaparece en el mismo orden (*figura 2.45*). Su aparición y duración se ve afectada por la temperatura ambiental, y en ocasiones por las causas de muerte del individuo. Su desaparición coincide con el inicio de la putrefacción, cuando las proteínas musculares se desnaturalizan y no se puede seguir manteniendo la contracción.

La **lividez o hipostasia posmortem** se establece entre los 30 minutos y las dos horas después de la muerte, y persiste hasta la descomposición del cuerpo. Se produce porque al detenerse la circulación, la sangre se estanca por gravedad en las zonas más bajas o con más declive; se observa como manchas violáceas (*figura 2.46*). Posteriormente, la sangre se sale de los vasos sanguíneos y se adhiere al tejido conectivo circundante. La hemoglobina de los eritrocitos se difunde a las serosas y al líquido cefalorraquídeo (imbibición), pigmentándolos de rojo.

La **opacidad corneal** comienza después de las 6 ho-

ras de la muerte y se debe a la deshidratación y a la falta de lágrimas lubricantes.

Acumulaciones y depósitos intracelulares y extracelulares

Una de las manifestaciones celulares de los trastornos metabólicos en anatomía patológica, es la acumulación de cantidades anormales de diversas sustancias, las cuales se pueden agrupar en tres categorías:

1. Una sustancia endógena normal acumulada en exceso; por ejemplo, agua, lípidos, proteínas o carbohidratos.
2. Una sustancia exógena o proveniente del metabolismo anormal, que se deposita a nivel intra o extracelular.
3. Una sustancia exógena que se acumula porque las células no pueden degradarla, como sucede con las partículas de carbón o con los pigmentos.

Acumulación de agua: cambio hidrópico

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

Causas: La célula se puede ver hinchada por dilatación patológica de las mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso; esto ocurre cuando deja de funcionar la **bomba de sodio**, a consecuencia del daño celular por hipoxia, y también se le conoce como edema intracelular, tumefacción, "hinchazón" o degeneración hidrópica.

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

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

Aspecto microscópico: Las células se ven hinchadas o dilatadas, con citoplasma claro que desplaza levemente al núcleo (degeneración "balonoide"). También puede formar pequeñas gotas o vacuolas que le dan al citoplasma una apariencia turbia (degeneración vacuolar).



Figura 2.46. *Livor mortis.* Las áreas rojo-violetáceo o livideces se observan en las zonas del cuerpo en donde la sangre se estancó al momento de la muerte. Las áreas claras corresponden a zonas donde se ejerció presión o estaban más levantadas.

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

Acumulación de lípidos

Todos los tipos de lípidos pueden acumularse anormalmente en las células, principalmente los triglicéridos (grasas neutras), el colesterol y los fosfolípidos; a esto se le conoce como lipodosis o infiltración grasa. Ocurre principalmente en el músculo esquelético y cardiaco, así como en los riñones, hígado e incluso los linfonodos.

Cambio grasa hepático (lipidosis o esteatosis hepática)

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

En etapas iniciales, el cambio grasa es una lesión reversible, que puede desaparecer sin dejar lesiones si se

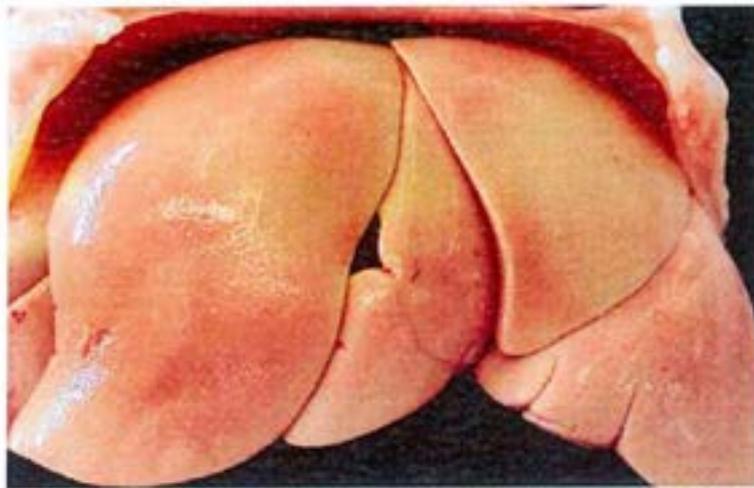


Figura 2.47. Cambio graso extenso, en el hígado de un perro.

corrige la causa que le dio origen. Se observa a menudo en el **hígado**, debido a que éste es el principal órgano involucrado en el metabolismo de las grasas, pero también puede observarse en el **corazón, riñones y músculo esquelético**.

Aspecto macroscópico: el hígado afectado adquiere una tonalidad pálida, a veces se observa como "parches" anaranjados-amarillos. La acumulación progresiva de lípidos provoca un aumento de tamaño del parénquima hepático, sus bordes se redondean y en casos graves puede llegar a verse de color amarillo brillante; se torna de consistencia friable y oleosa. Un ejemplo típico de este cambio es el hígado de los gansos y de los cerdos con los que se elabora el paté (figura 2.47).

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

Aspecto microscópico: En el hígado puede originarse de dos formas: en etapas tempranas o en casos de intoxicaciones por fármacos como tetraciclinas y halotano. Se observan diminutas vacuolas claras o liposomas en el citoplasma de las células (lipidosis microvesicular o "de gota fina"), y a medida que avanza el proceso, estas vacuolas coalescen, aumentando de tamaño y desplazando al núcleo hacia la periferia (lipidosis "de gota gruesa"). Debido a que los solventes orgánicos empleados en el proceso de los órganos para su estudio histopatológico disuelven las grasas, las vacuolas se observan claras o "vacías" y pueden confundirse con acumulación de glucógeno o con cambio hidrópico. Para identificar la grasa se recomienda realizar cortes por congela-

ción y teñirlos inmediatamente, o bien, fijar el tejido en formalina acuosa y teñir con rojo oleoso, Sudán III o Sudán IV (rojo escarlata).

Metabolismo de las grasas en el hígado

En condiciones normales, los lípidos son transportados al hígado, ya sea como ácidos grasos libres o como quilomicrones, que es la forma en que los triglicéridos absorbidos en el intestino pasan a la circulación sistémica. Una vez en el hígado, la mayor parte de los ácidos grasos se combinan con glicerol formando **triglicéridos**; otros son oxidados en las mitocondrias para obtener energía, dando como subproducto cuerpos cetónicos, o bien, son convertidos en **colesterol** o se incorporan a los **fosfolípidos** de las membranas. Para poder salir del hígado hacia la circulación, los triglicéridos intracelulares requieren ser convertidos en **lipoproteínas**; esto se logra cuando se unen a **apoproteínas**, conocidas como *proteínas transportadoras* (acarreadoras o aceptadoras) *de lípidos*. El metabolismo de las grasas se ilustra en la figura 2.48.

Causas de hígado graso

Los mecanismos que dan origen al hígado graso se resumen de la siguiente manera:

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

En ambas situaciones el resultado es una acumulación excesiva de triglicéridos en el interior de los hepatocitos.

Entre las principales causas de hígado graso están las siguientes:

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

Una dieta alta en carbohidratos tendrá un efecto similar, ya que éstos se almacenan como glucógeno, y cuando se ingieren en exceso, se transforman en grasas.

Paradójicamente, la desnutrición y la inanición conducen al cambio graso hepático, ya que una restricción calórica severa provoca que los ácidos grasos libres sean transportados al hígado para sintetizar glucosa por gluconeogénesis y así obtener energía.

Catabolismo proteínico: se observa en animales diabéticos, con enfermedades crónicas y debilitantes (como tuberculosis) o que cursan con hipoproteïnemia, por lo que al tener un déficit de proteínas "acarreadoras" o transportadoras de lípidos (apoproteínas), sus grasas no pueden salir del hígado y se acumulan en él. O bien, cuando hay una demanda súbita de energía y de glucosa en el organismo, y se requiere movilizar los depósitos de grasa, como sucede hacia el final de la gestación o al inicio de la lactancia. Pero cuando las grasas se transforman en glucosa por oxidación, se producen cuerpos cetónicos como subproducto, lo que provoca cetosis, que puede presentarse durante el pico de lactancia en vacas lecheras y en la toxemia de la preñez en las ovejas.

Agentes hepatotóxicos: Estos inducen lipidosis porque producen daño del retículo endoplásmico rugoso, interfiriendo con la síntesis de lipoproteínas. Tal es el caso del **tetracloruro de carbono (CCl₄)**, la **puromicina** (que es una tetraciclina) y el **fósforo**.

El **etanol** y los fármacos como **paracetamol**, **aspirina**, **corticoesteroides** e **isoniacida** entre otros, también causan cambio graso hepático, ya que alteran el sistema microsomal enzimático y dañan las mitocondrias, disminuyendo la oxidación y utilización de los ácidos grasos, lo cual da lugar a la acumulación de triglicéridos.

Deficiencia de lipotrópicos: Para que los ácidos grasos se transformen en fosfolípidos, se requiere de aminoácidos como la metionina y la colina; si éstos faltan, los ácidos grasos no pueden ser transformados a fosfolípidos, por lo que se convierten en triglicéridos y permanecen en el hígado.

Hipoxia: Si hay deficiencia de oxígeno en el hígado, no podrá llevarse a cabo la oxidación de los ácidos grasos, por lo que éstos serán convertidos en triglicéridos. Esto sucede en casos de **anemia**, de **enfermedad pulmonar obstructiva crónica**, o por efecto de **toxinas de bacterias Gram negativas**, que deprimen la oxigenación y, por consecuencia, el metabolismo oxidativo. La hipoxia también provoca tumefacción del retículo endoplásmico rugoso, afectando su función y disminuyendo la síntesis de proteínas transportadoras de lípidos.

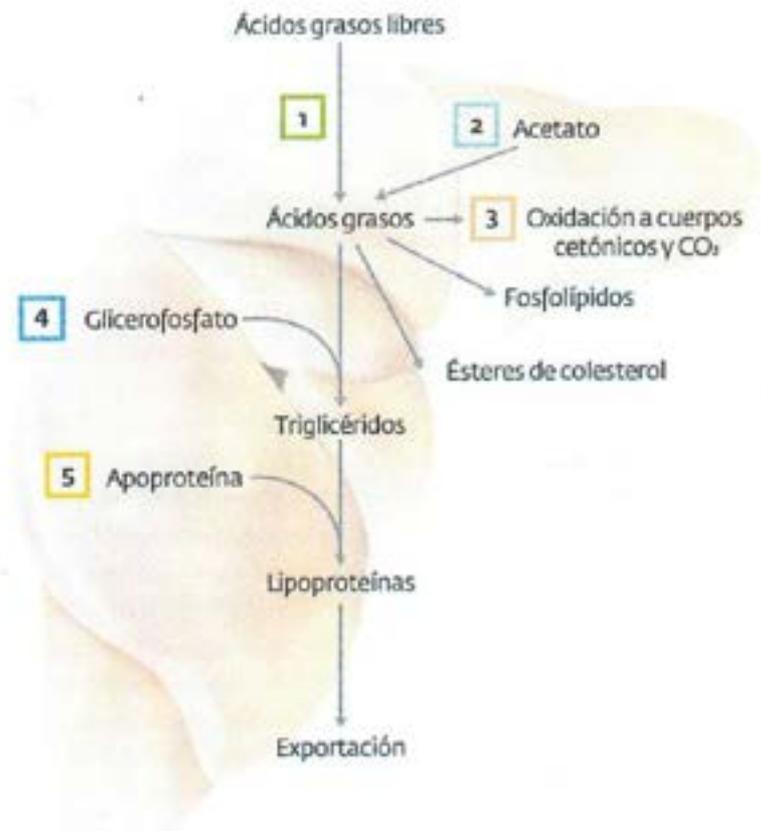


Figura 2.48. Metabolismo de las grasas en el hígado y algunos mecanismos de cambio graso: 1. Ingestión excesiva de grasas o liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. 2. Síntesis de ácidos grasos a partir de acetato. 3. La hipoxia inhibe la oxidación de ácidos grasos. 4. La esterificación preferencial de los ácidos grasos hacia triglicéridos, por aumento de los niveles de alfa glicerofosfato, ocurre en el alcoholismo de humanos. 5. La inanición y tóxicos como fósforo y CCl₄ disminuyen las apoproteínas disponibles para exportar los lípidos.

En resumen, en los animales domésticos la principal causa de **hígado graso** es la **desnutrición**, seguida por el aumento en el **catabolismo proteínico** y los **agentes hepatotóxicos**.

En los humanos, las principales causas de hígado graso son el **alcoholismo**, la **obesidad**, las **dislipidemias** y la resistencia a la insulina, así como la **desnutrición**.

Consecuencias

La acumulación de grasas en los hepatocitos provoca alteración en sus funciones; principalmente disminuye la síntesis de albúmina y transaminasas, y también predispone a hipoxia, ya que al aumentar de volumen, los hepatocitos comprimen los sinusoides restringiendo el flujo de sangre en el parénquima, lo que puede ocasionar tanto hipertensión portal, como atrofia o muerte de los hepatocitos.

Colesterol

El colesterol únicamente se encuentra en animales. Es una molécula muy poco hidrosoluble, que no puede ser destruida ni desdoblada dentro del organismo de los mamíferos; únicamente puede ser eliminada a través del hígado (como principalmente ocurre en el humano), al incorporarse a micelas que contienen bilis o lecitina, o convirtiéndose en ácidos biliares (en la mayoría de los animales diferentes del humano). A los ácidos biliares en el hepatocito se les incorpora glicina o taurina para formar las sales biliares. La flora intestinal de los mamíferos carnívoros sanos, incluidos perros y gatos, puede hidrolizar el colesterol de la dieta y el proveniente de la bilis. Es importante recordar que las sales biliares son el principal (80%) componente orgánico de la bilis, su función es emulsificar los aceites y grasas de la dieta en micelas, para permitir su absorción intestinal.

El colesterol puede ser de origen exógeno, como el que se obtiene a través de la ingesta de alimentos que lo contienen; o también puede ser endógeno, producido en el hígado y que circula en sangre unido a las lipoproteínas. El colesterol es necesario para la síntesis de todas las membranas celulares animales, así como para la fabricación de ciertas hormonas esteroideas (progesterona y testosterona) y las sales biliares.

Un humano promedio fabrica 800 mg de colesterol diariamente y la mitad de éste se usa para producir 600 mg de sales biliares que se incorporan a 15 gramos de bilis. El 95% de los ácidos biliares serán reabsorbidos en el íleon por transporte activo y regresarán por la circulación portal al hígado, para ser reciclados un promedio de 4 veces cada día.

Es muy importante recordar que el hepatocito requiere la hormona tiroidea para producir los receptores hepáticos para la lipoproteína de baja densidad (LDL) que le permiten capturar al colesterol circulante en sangre en forma de LDL (figura 2.49). Los animales hipotiroideos no pueden capturar suficiente LDL sanguínea y por esta razón tendrán hipercolesterolemia, que los predispondrá a aterosclerosis. Prácticamente todos los perros y gatos que tienen lesiones de aterosclerosis son hipotiroideos.

Para disminuir el riesgo de aterosclerosis, algunos humanos regularmente ingieren lactobacilos (búlgaros) que sí pueden hidrolizar el colesterol dentro del intestino, aunque no se volverán residentes intestinales, por lo que tendrán que ingerirlos diariamente.

Es interesante mencionar que incluso los animales vegetarianos, como el conejo o el cerdo, que ingieran grandes cantidades de aceites y grasas vegetales saturadas, como el aceite de coco, o la manteca de

cacahuete, fabricarán mucho colesterol (estas grasas vegetales son aterogénicas) y estarán predispuestos a aterosclerosis. Las grasas hidrogenadas 'trans' son particularmente peligrosas.

Depósitos de colesterol

- En los macrófagos, los cuales se convierten en verdaderas "bolsas" llenas de gotas de colesterol, lo que les da un aspecto espumoso, por lo que se les ha llamado "células espumosas"; o se conocen como células xantomatosas, que en ocasiones llegan a fusionarse y dan lugar a células multinucleadas tipo Touton.
- En tejidos donde ha ocurrido necrosis extensa o hemorragias antiguas, el colesterol también puede observarse como cristales o agujas que se acomodan en forma paralela y refringen bajo luz polarizada.
- En los ateromas que se forman debajo de la capa íntima de las paredes de los vasos sanguíneos que han sufrido daño en su endotelio; el colesterol se infiltra y es rodeado por histiocitos que llegan a constituir un granuloma (ateroma amarillo), que en un intento de reparación evoluciona hacia la fibrosis (ateroma gris) y posteriormente puede sufrir calcificación (ateroma blanco) y convertirse en placa ateromatosa. En consecuencia, las arterias se endurecen y se vuelven rígidas, a esto se le llama aterosclerosis; además, las placas pueden ulcerarse y con ello quedar expuesto el subendotelio, activar la coagulación y desencadenar una trombosis.

En los carnívoros no se forman ateromas ya que, a diferencia de los herbívoros, su flora intestinal sí puede degradar grandes cantidades de colesterol sin sufrir efectos adversos; en cambio, cuando los herbívoros ingieren colesterol exógeno -que está presente en las células animales como músculos, vísceras, tejido subcutáneo, huevo y lácteos- sólo pueden metabolizarlo en cantidades muy limitadas, ya que no cuentan con las vías enzimáticas ni con la microflora intestinal para convertirlo en compuestos no asimilables, como lo hacen los carnívoros; lo que aumenta sus niveles plasmáticos de colesterol y con el tiempo se deposita en el subendotelio de los vasos, formando ateromas. Prácticamente esto sólo sucede en herbívoros u omnívoros oportunistas (como el humano) cuando consumen alimentos de origen animal, o grasas vegetales aterogénicas, de manera constante. La aterosclerosis es una de las principales causas de mortalidad en humanos, ya

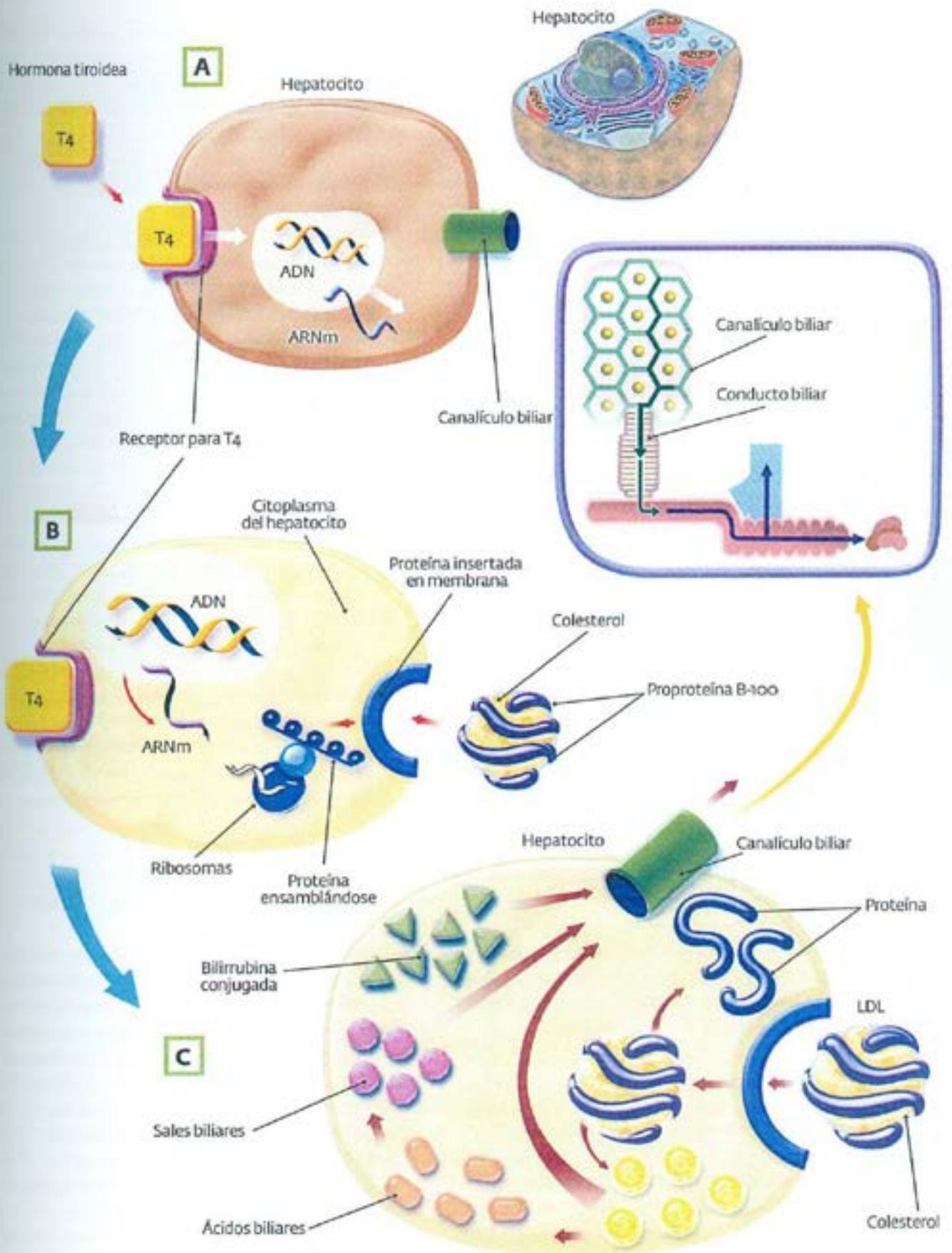


Figura 3.49 Diagrama del metabolismo hepático del colesterol y el efecto de la hormona tiroidea (T4).

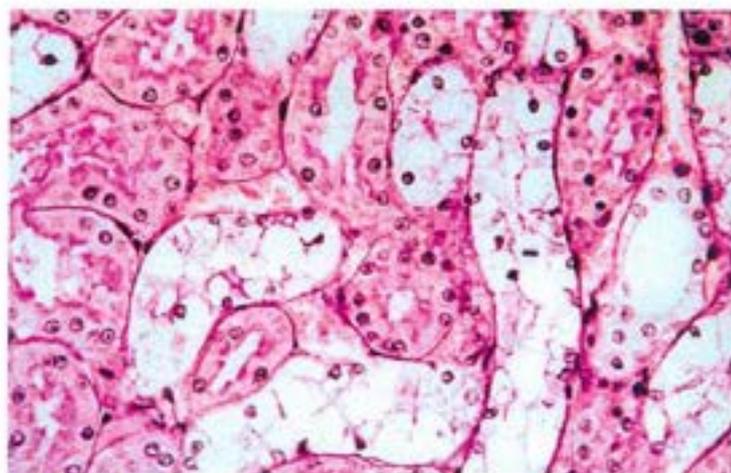


Figura 2.50. Acumulación de glucógeno en túbulo renal de rata diabética. Tinción H-E.

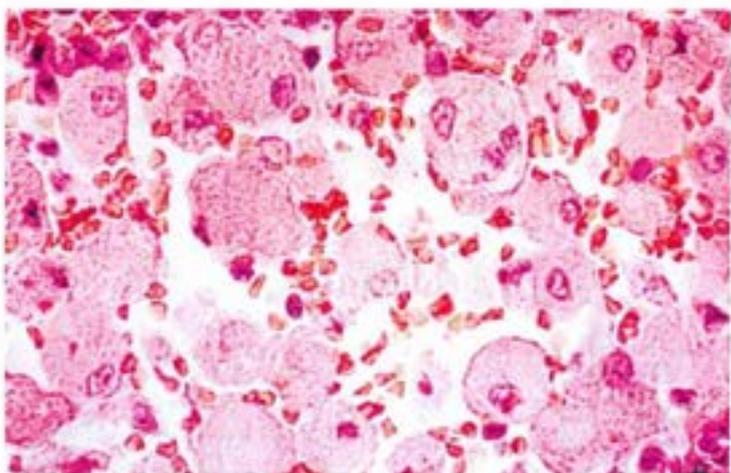


Figura 2.51. Hígado con enfermedad de Gaucher. Tinción H-E.

que predispone a la trombosis de las arterias coronarias o cerebrales.

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

Glucógeno

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

La causa más frecuente del excesivo depósito de glucógeno en las células es la hiperglucemia que se presenta en la *diabetes mellitus*; también se observa en anima-

les con **hiperadrenocorticismo** o en aquellos con hepatopatía inducida por tratamientos prolongados con corticosteroides. Existen otras causas como las que se observan en las enfermedades por almacenamiento de glucógeno o glucogenosis.

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

Aspecto microscópico: El glucógeno se observa como vacuolas claras dentro del citoplasma, debido a que se disuelve durante el proceso de inclusión del tejido en parafina, y los espacios que ocupaba quedan vacíos y de contorno irregular, sin llegar a comprimir ni desplazar al núcleo (figura 2.50). Esta característica puede ayudar a distinguir el depósito de glucógeno, del cambio graso y del cambio hidrópico. El glucógeno se conserva mejor en fijadores no acuosos, como el alcohol absoluto o fijador de Carnoy; para identificarlo, la tinción de elección es el carmín de Best, aunque también puede emplearse el ácido peryódico de Schiff (PAS) junto con un tejido testigo de PAS con diastasa. Ultraestructuralmente el glucógeno es característico porque se aprecia como gránulos electrodensos (de 15 a 30 nm de diámetro), que se distribuyen en agregados o rosetas en el citoplasma.

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

Enfermedades por almacenamiento lisosomal

Son estados patológicos en los que se altera el metabolismo de esfingolípidos, gangliósidos y mucopolisacáridos, los cuales no pueden ser degradados y se almacenan en las células. Estas alteraciones se originan por deficiencias enzimáticas congénitas, ligadas a genes autosómicos recesivos, y su presentación es poco frecuente. Afectan principalmente las células del sistema nervioso, aunque también pueden observarse en el hígado, bazo, linfonodos y sistema fagocítico mononuclear (figura 2.51). En el cuadro 2.4 se muestran algunos ejemplos de estos padecimientos.

Inclusiones

Son estructuras que pueden observarse en el citoplasma o el núcleo de las células, pueden tener diversos orígenes.

CUADRO 2.4. Enfermedades causadas por almacenamiento lisosomal

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

nes: cúmulos de proteínas, restos de membranas o de otras células, partículas de metales pesados, parásitos intracelulares, o bien, partículas virales. Estas inclusiones son de gran valor diagnóstico para el patólogo.

Cuerpos de inclusión de origen viral

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

Por lo general, la mayoría de las familias de virus que contienen ADN dan origen a cuerpos de inclusión intranucleares y los que tienen ARN, a cuerpos intracitoplásmicos (excepto algunos parvovirus que pueden ser

intranucleares). Pueden teñirse eosinofílicos, basofílicos o anfílicos, y se caracterizan por poseer un halo claro alrededor, a diferencia de los nucléolos, que son mucho más pequeños y no deben ser confundidos con inclusiones intranucleares (figuras 2.52 y 2.53).

En el cuadro 2.5, se presentan las inclusiones virales más comunes en medicina veterinaria.

Otros tipos de inclusiones de origen no viral son:

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

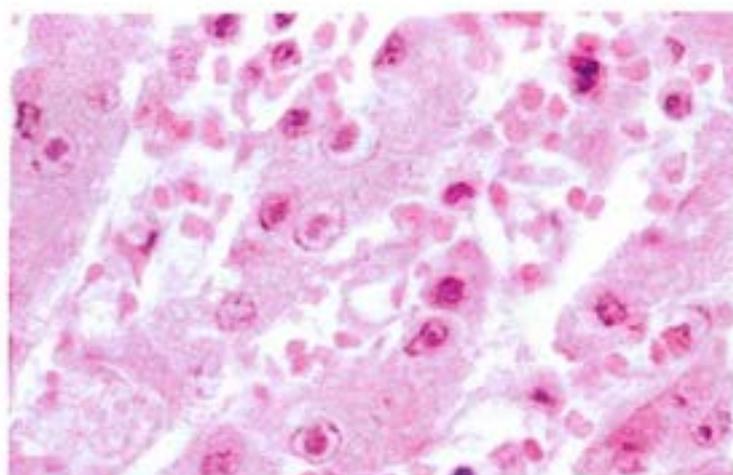


Figura 2.52. Cuerpos de inclusión intranucleares. Hepatitis infecciosa canina por adenovirus. Tinción H-E.



Figura 2.53. Cuerpos de inclusión intracitoplásmicos eosinofílicos en células ciliadas del epitelio bronquial. Moquillo canino por Paramyxovirus. (Cortesía de la Dra. Nuria De Buen).

CUADRO 2.5. Cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplásmicos

Enfermedad	Virus	Se observa en
<i>Cuerpos de inclusión intranucleares</i>		
Rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), vulvovaginitis y balanopostitis postular	Herpes	Epitelio respiratorio, digestivo, reproductor, adrenal, hígado y pulmón fetales.
Rinoneumonitis viral equina*	Herpes	Epitelio bronquiolar. Hígado de fetos.
Rinotraqueítis infecciosa felina	Herpes	Epitelio bronquiolar. Hígado de fetos.
Laringotraqueítis aviar	Herpes	Epitelio de tráquea y bronquios.
Rinitis porcina por cuerpos de inclusión	Herpes-Citomegalovirus	Epitelio nasal y renal.
Aujeszky en cerdos*	Herpes	Epitelio glandular de tonsilas faríngeas, neuronas, hígado de fetos abortados.
Adenovirus tipo II	Adenovirus	Bronquios y alveolos de todas las especies.
Hepatitis infecciosa canina	Adenovirus	Hepatocitos y células endoteliales.
Hepatitis aviar por cuerpos de inclusión	Adenovirus	Hepatocitos de aves.
Moquillo canino	Paramyxovirus	Astroцитos y neuronas.
<i>Cuerpos de inclusión intracitoplásmicos</i>		
Rabia*	Rhabdovirus-Lyssavirus	Como "cuerpos de Negri" en neuronas de Purkinje, neuronas piramidales del hipocampo y epitelio de la cornea.
Moquillo canino	Paramyxovirus	Epitelio respiratorio, urinario, biliar, del epidídimo, útero y células conjuntivales.
Parainfluenza 3	Paramyxovirus	Epitelio de bronquios y bronquiolos.
Circovirus porcino	Circovirus	Tejido linfóide.
Estomatitis papular bovina*	Parapoxvirus	Epitelio de la mucosa oral.
Ectima contagioso*	Parapoxvirus	Epitelio de la mucosa oral.
Viruela en todas las especies*	Poxvirus	"Cuerpos del Bolinger" en epitelio respiratorio y epidermis.

* Enfermedades de notificación obligatoria para México.

Proteínas

Degeneración hialina

La *degeneración hialina* o cambio hialino, se observa microscópicamente como un material homogéneo, vítreo y color rosa con la tinción H-E. La mayoría de las veces, corresponde al depósito de sustancias de naturaleza proteínica, como el **amiloide** o a proteínas plasmáticas como la **fibrina**, que escapan a través de los endotelios dañados y se acumulan en la pared de los vasos, dándoles un aspecto hialino (**necrosis fibrinoide**), que entre otras cosas, caracteriza al daño por vasculitis. Esta hialinización de las paredes vasculares también se observa en neoplasias de vaina nerviosa como los schwannomas (figuras 2.54A y 2.54B), en los microtrombos por **coagulación intravascular diseminada**, en el pulmón de choque y en la "enfermedad de las membranas hialinas". Dichas membranas indican necrosis del epitelio alveolar y se observan como bandas eosinófilas refringentes (hialinas), que revisten las paredes alveolares y pueden extenderse hasta los bronquiolos respiratorios; también se aprecian en las fibras de músculo estriado que han sufrido necrosis, por ejemplo en la enfermedad del **músculo blanco**, causada por deficiencia de vitamina E o selenio. La hialinización también se observa en las fibras de colágena de tejido cicatricial antiguo.

Dos ejemplos de depósitos de proteínas intracelulares son los **cuerpos de Russell**, que al microscopio se observan como inclusiones paranucleares, eosinófilas, en las células plasmáticas (células de Mott), y corresponden al retículo endoplásmico rugoso, que en estas células es muy prominente, ya que una de sus principales funciones es la síntesis de inmunoglobulinas. Y el otro son los **cuerpos de Mallory** que se aprecian en el citoplasma de hepatocitos de humanos alcohólicos.

Amiloide

Comprende un extenso grupo de glucoproteínas fibrilares, extracelulares e insolubles, cuyos precursores están en la sangre. Está constituido principalmente por una glucoproteína llamada componente-P. Las dos proteínas fibrilares que se han encontrado en los distintos tipos de amiloidosis son: amiloide de cadena ligera (AL) y una proteína asociada al amiloide (AA). La AL es derivada del plasma y contiene cadenas ligeras de inmunoglobulinas, la AA proviene de una proteína precursora sérica (SAA), que se sintetiza en el hígado durante la fase aguda de la inflamación, como respuesta al daño en los tejidos.

La formación del amiloide tiene que ver con una inadecuada degradación de sus precursores insolubles,

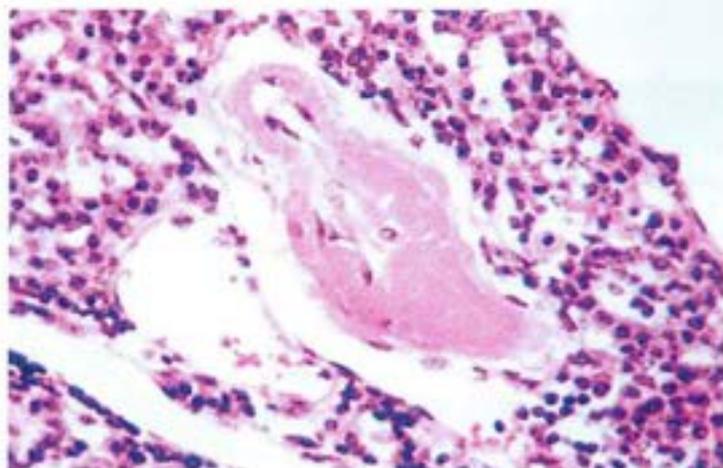


Figura 2.54A. Degeneración fibrinoide en la pared vascular, se observa el aspecto hialino de la capa muscular.

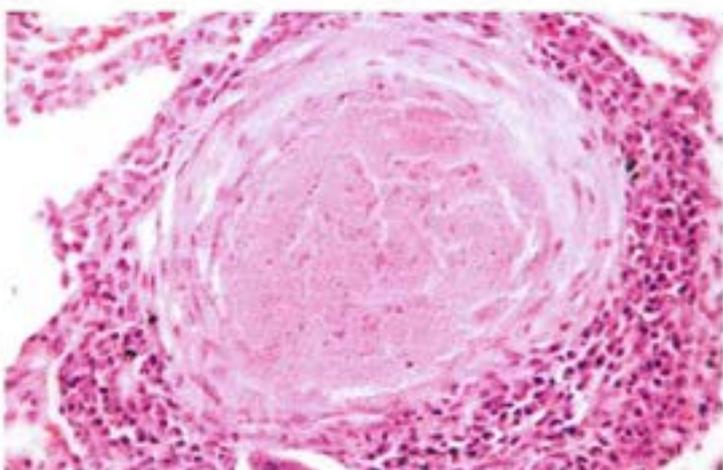


Figura 2.54B. Trombo en la luz de un vaso que presenta degeneración y hialinización de su pared, como consecuencia del proceso inflamatorio.

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

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

La **amiloidosis primaria**, está relacionada con discrasias de células plasmáticas; es la causa más común de amiloidosis en humanos y la menos común en animales; se asocia a una elevada producción de inmunoglobulinas; la proteína predominante en este tipo de amiloidosis es

CUADRO 2.6. Principales tipos de amiloidosis

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

la AL. Los padecimientos que pueden dar lugar a las distintas formas de amiloidosis se muestran en el cuadro 2.6.

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

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

Aspecto microscópico: con la tinción H-E se observa como un material eosinofílico de aspecto hialino y a veces fibrilar, por lo que puede confundirse con colágena o fibrina; su presencia se confirma con la tinción de rojo Congo, con la cual se observa de color verde refringente bajo la luz polarizada. En el riñón, el amiloide se deposita primero en los glomérulos, y se extiende a las membranas basales subendoteliales, lo que oblitera la luz de los capilares e impide la filtración glomerular. Al examen microscópico, los glomérulos se ven como masas nodulares, sólidas,

eosinofílicas (figura 2.55). En el bazo, el amiloide se puede apreciar en los centros germinativos de los folículos.

Pigmentos

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

Pigmentos exógenos

Carotenoides

Son pigmentos liposolubles de origen vegetal, también llamados **lipocromos**, como los **alfa** y **beta-carotenos** (precursores de la vitamina A) y las **xantofilinas** (del gr. *xantos* = amarillo), se encuentran en las zanahorias y el cempasúchil (*Tagetes erecta*). Suelen emplearse como aditivos en los alimentos para aves o para el ganado. Se

depositan principalmente en las células epiteliales; el tejido adiposo, las glándulas adrenales, el cuerpo lúteo, el epitelio testicular y la yema del huevo. No causan ningún trastorno al animal, son usados con fines de mercadotecnia, ya que le dan un color amarillo anaranjado a la piel del pollo y la yema de huevo. En condiciones patológicas se encuentran en los xantomas, que son depósitos de colesterol y grasas en los tejidos y que dan lugar a procesos inflamatorios crónicos.

Tatuajes

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

Neumoconiosis

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

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

Las neumoconiosis más comunes son provocadas por:

Carbón (antracosis)

Proviene de la inhalación de productos de la combustión de hidrocarburos o madera, así como del hollín de las chimeneas, el humo del tabaco, etc. Al parecer, su presencia en el aparato respiratorio es inocua, aunque se ha asociado con fibrosis perivascular, y la inhalación

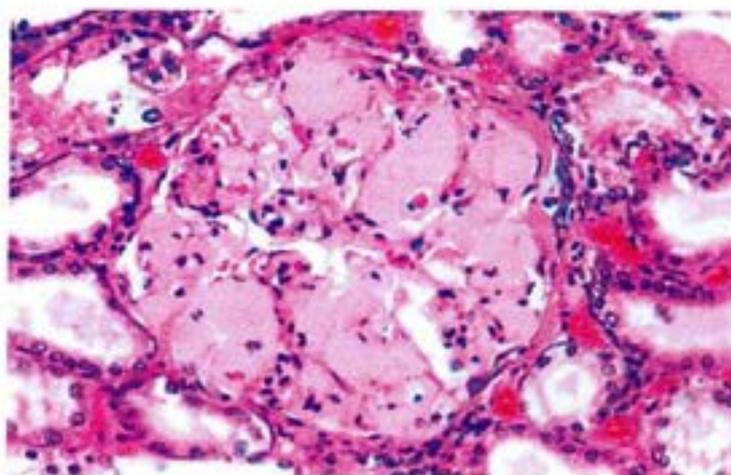


Figura 2.55. Amiloidosis renal en un perro adulto. Se observa el engrosamiento de los glomérulos y la degeneración hialina de los mismos. Tinción H-E.



Figura 2.56. Puntillero gris oscuro que corresponde a antracosis en el pulmón de un perro.

de humo de leña y el tabaquismo son causa de enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Confiere a los tejidos un color de gris oscuro a negro; macroscópicamente, se observa como múltiples puntos coalescentes, ya sea en la superficie de los pulmones, o en los linfonodos mediastínicos y peribronquiales (*figura 2.56*). Microscópicamente, el carbón puede estar dentro de los macrófagos alveolares, o bien, en el intersticio del parénquima, principalmente alrededor de los bronquiolos y vasos sanguíneos. No debe ser confundido con hemosiderina o con melanina; las principales diferencias entre ellos se presentan en el *cuadro 2.7*.

Sílice (silicosis)

Se produce por inhalación crónica de dióxido de sílice. Quienes están más expuestos son los mineros, los puli-

CUADRO 2.7. Principales diferencias entre algunos de los pigmentos

	Hemosiderina	Melanina	Carbón
Color	Café-dorado	Café oscuro	Negro
Positividad por histoquímica	Azul de Prusia	Fontana Masson	No hay tinción específica
Positividad por inmunohistoquímica	---	DOPA, HMB45, Melan-A	---
Células que lo contienen	Macrófagos del bazo, hígado o en zonas de hemorragia o congestión	Melanocitos y macrófagos	Macrófagos alveolares, intersticio pulmonar, linfonodos peribronquiales y mediastínicos
Con agua oxigenada	No se despinta	Se despinta	No se despinta

dores de mármol y quienes trabajan con granito y cuarzo, por lo que se considera un padecimiento de tipo ocupacional. En animales se ha visto en criaderos de chinchillas y visones (*minks*, *Neovison vison*), a quienes se les baña en finas partículas de sílice, para que su pelo adquiera más brillo. Las partículas de sílice no pigmentan el tejido pulmonar, pero una vez fagocitadas por los macrófagos del pulmón, reaccionan con las membranas de los lisosomas, lo que hace que éstas se rompan y sus enzimas sean liberadas, matando a los macrófagos y dejando escapar las partículas de sílice; esto perpetúa la reacción inflamatoria e induce la proliferación de colágena alrededor de los macrófagos que han fagocitado el sílice. Esta colágena se deposita en forma de nódulos que coalescen, dando al pulmón un aspecto multinodular de consistencia firme, lo que origina un cuadro de fibrosis pulmonar. Microscópicamente, el sílice se observa como cristales intra o extracelulares, que refringen con la luz polarizada, rodeados por tejido conectivo fibroso (figura 2.57).

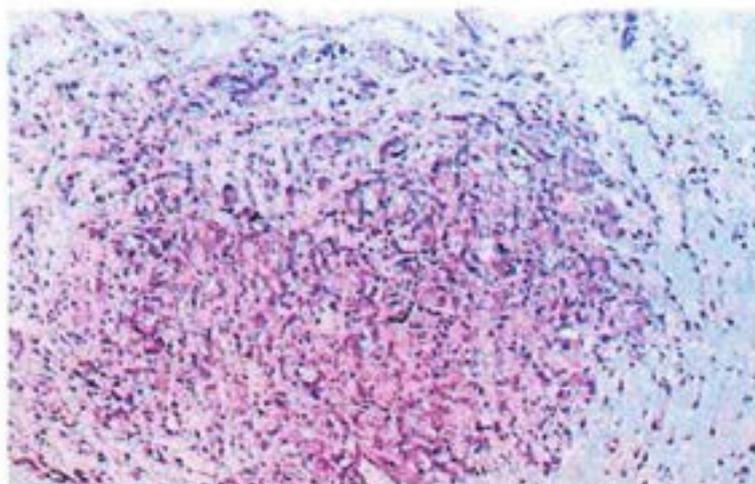


Figura 2.57. Granuloma silicótico en el pulmón de una chinchilla. Se observan partículas refringentes de sílice y células gigantes multinucleadas. Tinción H-E con luz polarizada.

Pigmentos endógenos

Melanina (del griego *mélas* = negro)

Es un pigmento que en la mayoría de los mamíferos es de color café oscuro (eumelanina y neuromelanina); se produce a partir de aminoácidos como **tirosina** y la **fenilalanina**, en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso; de ahí pasa al aparato de Golgi y se incorpora a pequeños cuerpos ovoides llamados **melanosomas**, que están ligados a la membrana citoplásmica de los melanocitos. La síntesis de melanina está regulada, en parte, por la hormona estimulante de los melanocitos (*MSH*). Hay varios tipos de melanina, la eumelanina, de color marrón a negro, y las feomelaninas que pigmentan desde el amarillo hasta el rojizo (figura 2.58). Los melanocitos se encuentran normalmente en la piel, pelo, faneras y otros tejidos que se derivan embriológicamente del ectodermo, como la retina y la médula adrenal; también se pueden observar en la *substantia nigra* del mesencéfalo, las leptomeninges, la úvea y la mucosa oral de algunas especies animales. En ovejas es frecuente la presencia de melanina en la mucosa del epidídimo, oviducto y carúnculas uterinas.

Los melanocitos de la piel se localizan principalmente en el estrato basal de la epidermis, y a lo largo de sus procesos dendríticos pueden transferir sus melanosomas a las células epiteliales, al bulbo del pelo, así como a macrófagos dérmicos denominados melanóforos o melanófagos. Una de las funciones de la melanina en la piel es la de absorber la **luz ultravioleta**, haciendo la función de una pantalla protectora; durante este proceso la melanina se oxida y se oscurece, por ello este pigmento aumenta con la exposición a los rayos solares. En los animales que tienen piel o pelo muy oscuros, los melanosomas suelen ser muy grandes, y en aquellos de color claro son pequeños y escasos. Se sabe que los sujetos de piel y pelo oscuros son menos susceptibles de desarrollar neoplasias como el **melanoma** (melanocitoma) o el

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

Trastornos por exceso en la producción de melanina

Efélides (pecas): son un tipo de hiperpigmentación local que generalmente, aumenta después de la exposición solar.

Nevos o melanocitomas: son lesiones pigmentadas no malignas, que comúnmente se conocen como lunares, están formados por cúmulos de melanocitos.

Acantosis nigricans: es el engrosamiento de la piel, acompañado de un aumento de melanina y queratina en la epidermis. Esto es debido a la hiperplasia de melanocitos y de las células del estrato espinoso. Puede ocurrir en el ser humano y en el perro, principalmente en la cabeza, cuello, axilas e ingles.

Melanosis: es el depósito ectópico de melanina en órganos como pulmones, hígado, meninges y aorta, o en el tálamo de los pequeños ruminantes, de manera focal o difusa (ej. pulmón de "tablero de ajedrez"); sin embargo, no indica ningún proceso patológico (figura 2.59).

Pseudomelanosis: es un cambio *postmortem*, que consiste en que el color de los tejidos se torna en verde oscuro, casi negro, pero que nada tiene que ver con la presencia de melanina. Esto sucede porque las bacterias saprófitas del tracto digestivo proliferan y catabolizan los aminoácidos azufrados **cistina** y **cisteína**, que liberan como subproducto ácido sulfhídrico, el cual, al ser una molécula pequeña y altamente soluble en agua, se difunde fácilmente y al combinarse con el hierro de la hemoglobina dentro de los eritrocitos, produce **sulfhemoglobina**, que da un color verde negruzco a los tejidos, especialmente a los más cercanos al intestino.

Melanoma: es una neoplasia maligna de melanocitos, que se presenta en casi todas las especies de vertebrados; es de muy mal pronóstico, pues produce metástasis a distancia muy rápidamente. Su presentación es más frecuente en individuos de piel y pelo blancos, como los gatos persas y siameses y los caballos tordillos, pero también se observa en animales de pelo oscuro. Algunas veces este tumor no produce suficiente melanina, y no aparece pigmentado, por lo que se dificulta su diagnóstico, tanto clínico como histológico; sin embargo, se puede recurrir a técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos

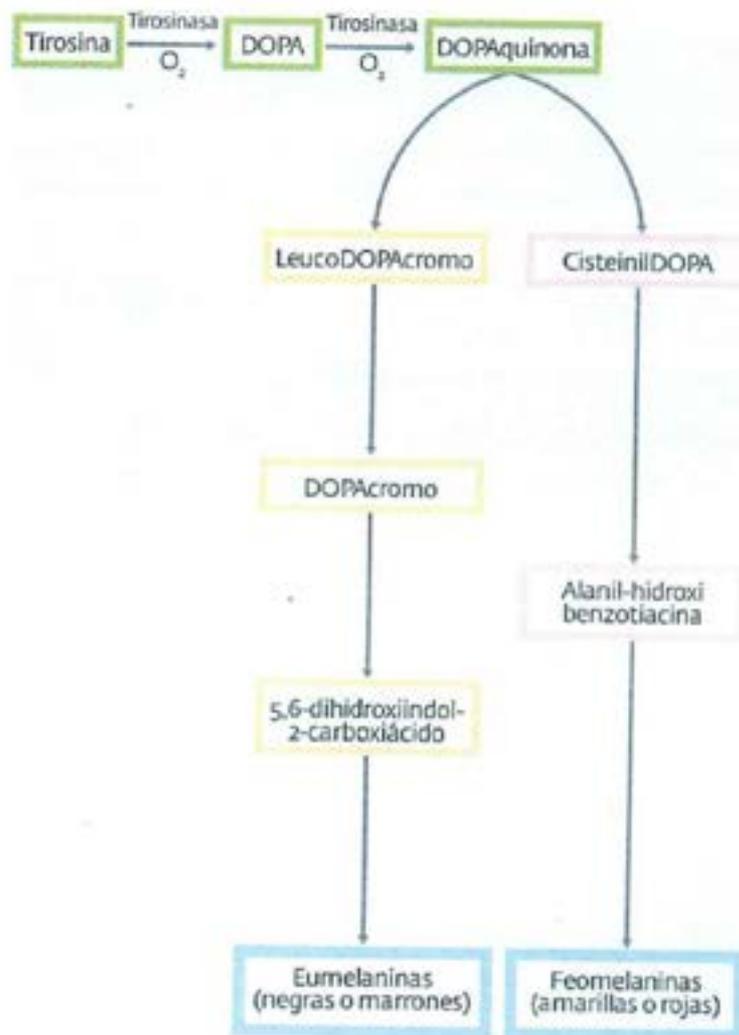


Figura 2.58. Principales pasos en la síntesis de melanina.



Figura 2.59. Melanosis (pulmón con aspecto de "tablero de ajedrez") en un cerdo.



Figura 60A. Melanoma ulcerado en la piel del carpo de un perro.

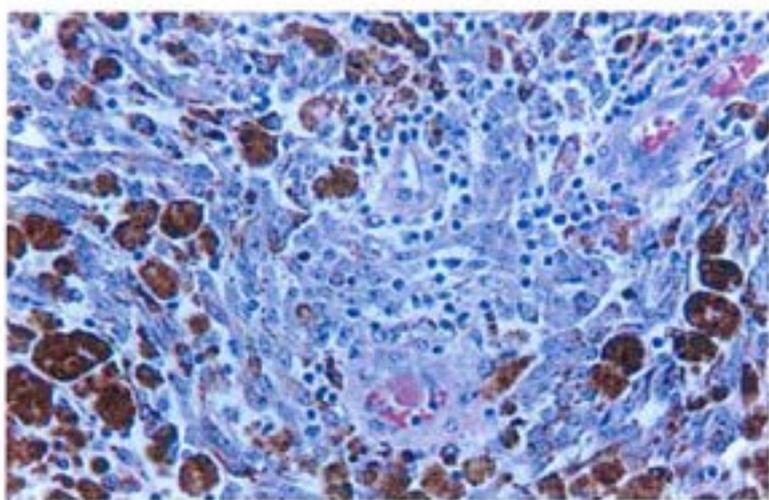


Figura 60B. Corte histológico de un melanoma. Se observa el pigmento granular oscuro en el citoplasma de los melanocitos. Tinción H-E.



Figura 2.61. Tortuga albina.

contra DOPA-oxidasa, el HMB45 o Melan-A, con los que se obtiene una reacción positiva (figuras 60A y 60B). Las regiones del cuerpo en donde se presenta con más frecuencia son: paladar, prepucio, lecho ungueal, retina y maslo de la cola, sitios que no son muy visibles y por lo tanto pasan desapercibidos si no se realiza un examen clínico minucioso.

Trastornos hormonales: ocurren cuando existe un aumento en la liberación de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), que además de desencadenar un síndrome de Cushing por sí misma, estimula a los melanocitos a producir melanina, lo cual provoca hiperpigmentación en las mucosas y la región ventral del cuerpo. Asimismo, la enfermedad de Addison, donde por disminución de la retroalimentación negativa de las adrenales al hipotálamo se ve incrementada la secreción de la ACTH por parte de la hipófisis, lo que favorece al mismo tiempo un aumento en la secreción de MSH.

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

Albinismo: Es la ausencia patológica y generalizada de melanina. Los melanocitos y melanosomas están presentes en los tejidos; sin embargo, no son capaces de sintetizar melanina, esto se debe a una deficiencia congénita de tirosinasa, que les impide transformar la tirosina en DOPA. No se debe confundir a los animales blancos, como el tigre siberiano, con los albinos verdaderos, quienes carecen absolutamente de melanina, como los ratones suizos (figura 2.61).

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

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

Leucoderma y leucotriquia: piel y pelo despigmentado en zonas reducidas o en grandes extensiones.

Lipofuscina

Es un pigmento amarillo-café, resistente a los solventes para grasas, que se encuentra en el citoplasma de prác-

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

Macroscópicamente el tejido muscular se aprecia de un color parduzco. Microscópicamente aparece como un material granular, intracitoplásmico, marrón amarillento, positivo a tinciones para grasas, como el Sudán, y negativo a tinciones para hierro. Es indistinguible del **cerolide**, que se acumula en los hepatocitos y macrófagos por deficiencia de colina, o por oxidación de lípidos exógenos por deficiencia de vitamina E.

Pigmentos hemáticos

Hemoglobina

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

color rojo oscuro o rojo chocolate; ésta se observa en intoxicaciones con nitritos o con compuestos clorados.

En los mamíferos, el tiempo de vida de la hemoglobina dentro de los eritrocitos fluctúa entre 46 y 160 días. Cuando un eritrocito muere, los compuestos antes descritos se dividen en globina y heme; a su vez, el heme se fragmenta; el hierro se separa de la protoporfirina y se almacena en el citoplasma de los macrófagos. La razón por la que no debe haber hierro "libre" es que resulta un magnífico nutriente para la mayoría de las bacterias, por lo que si estuviera disponible para ellas, los animales presentarían una alta sensibilidad a infecciones bacterianas. Los cuatro anillos pirrólicos que formaban parte de la porfirina se transforman en un compuesto llamado **biliverdina** (verde), proceso que se lleva a cabo dentro del sistema reticuloendotelial (macrófagos esplénicos); posteriormente la biliverdina pasa a la circulación sanguínea como **bilirrubina** (amarilla) libre o indirecta; al llegar al hígado, en los hepatocitos se conjuga con dos moléculas de ácido glucurónico, dando lugar a **bilirrubina conjugada** o directa (*figura 2.62*), ésta se excreta en la bilis, y una vez en el intestino, se convierte en **urobilinógeno** y **estercobilina**, y pigmenta las heces y la orina; esto será explicado con mayor detalle en el apartado que se refiere a los pigmentos biliares.

La **mioglobina** es una proteína muy semejante a la hemoglobina, pero que se encuentra en el músculo. Los mamíferos marinos tienen mucha mioglobina en sus músculos, que les confiere un color rojo oscuro. Cuando las fibras musculares se necrosan y la mioglobina se libera a la circulación, resulta tóxica para el epitelio tubular renal, dando lugar a nefrosis.

Hemosiderina

La **hemosiderina** es un pigmento amarillo-café o dorado, de aspecto granular, derivado de la hemoglobina. Dado que contiene ferritina, da reacción positiva con azul de Prusia en cortes histológicos. Se localiza dentro de los macrófagos (hemosiderófagos), y normalmente se encuentra en la pulpa roja del bazo y donde se lleve a cabo la lisis de eritrocitos. También se observa en órganos con hemorragia o congestión, como en casos de anemias hemolíticas, en las células de Kupffer en el hígado con congestión por insuficiencia cardíaca derecha, o en los macrófagos alveolares por insuficiencia cardíaca izquierda, así como en los linfonodos que reciben el drenaje de las zonas afectadas (*figura 2.63*).

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

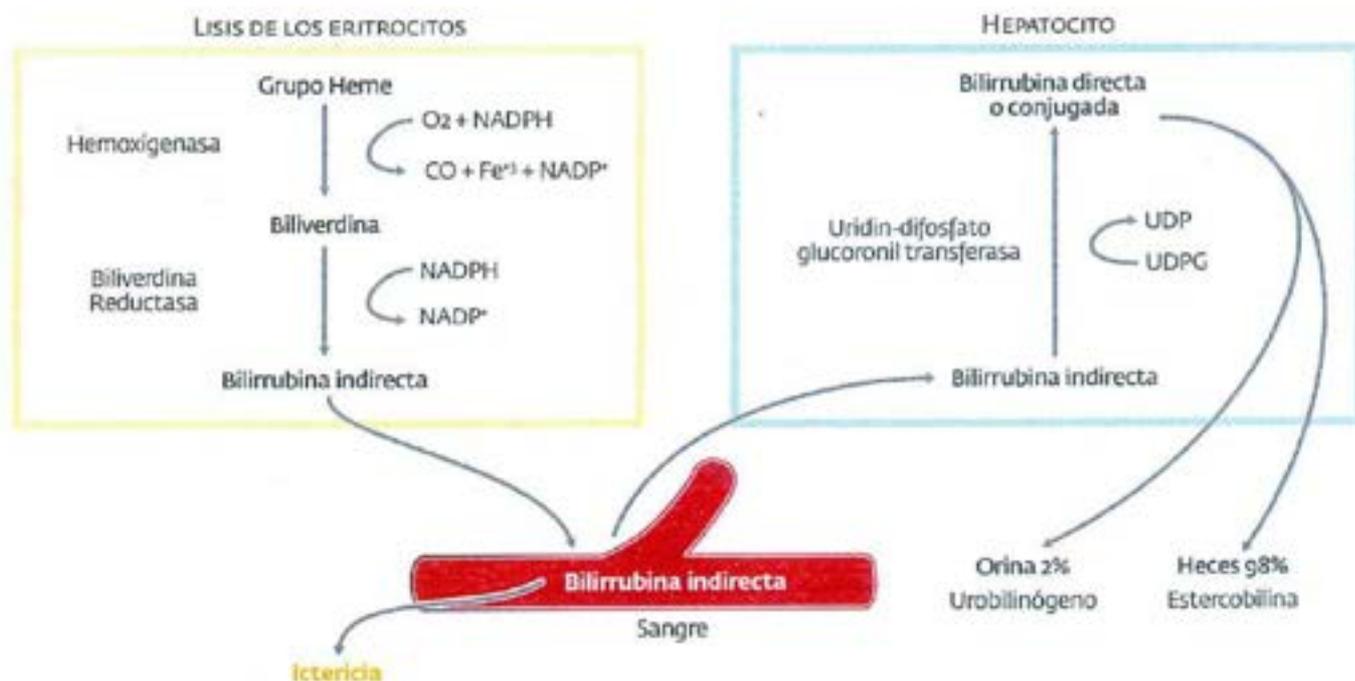


Figura 2.62. Catabolismo de la hemoglobina en mamíferos.

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

Pigmentos biliares (biliverdina y bilirrubina)

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

reducida a **urobilinógeno**, el cual puede tener tres destinos: 1) pasar al intestino grueso, ser oxidado y transformado en **estercobilina**, que pigmenta las heces de color café, 2) absorberse por las venas portales y entrar a la circulación entero-hepática, para ser reexcretado, 3) una pequeña parte puede ser absorbida por la circulación sistémica y eliminada en la orina como **urobilina**, pigmentándola también.

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

La producción excesiva o la falta de eliminación de bilirrubina libre, bilirrubina conjugada y en menor grado del urobilinógeno, puede producir **ictericia** (del griego *íkterus* = amarillo), la cual se manifiesta clínicamente por una coloración amarilla-naranja de la piel, las mucosas, el tejido subcutáneo, la esclerótica y los depósitos de grasa (figura 2.64).

Ictericia

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

Ictericia hemolítica o prehepática: también se conoce con este último nombre, porque se genera antes de que la bilirrubina llegue al hígado. Se presenta en casos de hemólisis intensa, cuando hay un exceso en la degradación de hemoglobina, en cuyo caso se produce más bilirrubina libre de la necesaria, la cual no podrá ser conjugada en su totalidad y de ma-

nera eficiente en los hepatocitos; en consecuencia, se mantiene circulando por el organismo y puede depositarse en el tejido subcutáneo. En este tipo de ictericia, se observa además hemosiderosis y anemia. Se presentan niveles elevados de bilirrubina conjugada, que al pasar al intestino, se transforman en urobilinógeno y estercobilina, pigmentando las heces y la orina de color muy oscuro (figura 2.65).

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

- **Hemoparásitos:** *Babesia* spp., *Haemobartonella* spp., *Mycoplasma (Eperythrozoon)* spp., *Haemoproteus* spp., *Plasmodium* spp. y rickettsias como *Anaplasma* spp.
- **Bacterias:** *Leptospira* spp. y *Clostridium haemolyticum bovis*.
- **Virus:** anemia infecciosa equina.
- **Procesos inmunomediados:** iseritrolisis neonatal equina, eritroblastosis fetal en primates y anemias hemolíticas autoinmunes y tóxicas.
- **Agentes químicos:** saponinas, fenotiazinas, ácido acetilsalicílico, nitrofuranos y algunas sulfonamidas, ingestión crónica de plomo.

Ictericia tóxica o intrahepática: se puede presentar por lesión de los hepatocitos (cambio hidrópico, graso, inflamación o necrosis), que impide que se lleve a cabo con eficiencia la glucuronación o conjugación de la bilirrubina libre, la cual continúa circulando en la sangre en niveles elevados (semejante a lo que se observa durante la ictericia hemolítica), lo que provoca la pigmentación del animal. Por otra parte, la ictericia intrahepática también puede ser de carácter obstructivo, y aunque la bilirrubina llegue a conjugarse con ácido glucurónico en algunos hepatocitos, y se transforme en bilirrubina conjugada, si el hígado está inflamado o tiene fibrosis o cirrosis, los canalículos biliares estarán comprimidos, dificultando el drenaje a la vesícula biliar; de esta manera, la bilirrubina que logre conjugarse se reabsorbe hacia la sangre y luego se filtra en los riñones, pigmentando la orina de amarillo; en cambio, las heces pueden verse de color normal o levemente pálidas (figura 2.66).

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

- **Toxinas vegetales:** *Lantana camara*, *Astragalus*, *Senecio*, *Crotalaria*, algas verde-azules.
- **Agentes químicos:** cloroformo, tetracloruro de carbono, halotano, fósforo, selenio e intoxicación crónica por cobre.

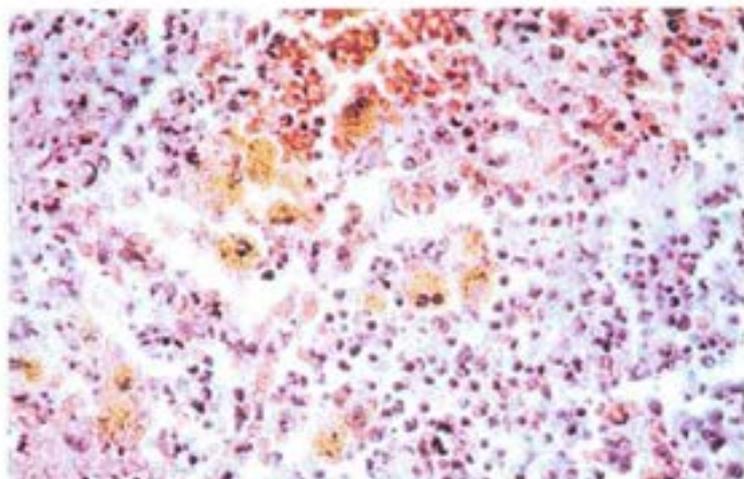


Figura 2.63. Macrófagos con hemosiderina (células de insuficiencia cardíaca), en un pulmón congestionado. Tinción H-E.



Figura 2.64. Ictericia en las encías y la mucosa oral de un perro.

- **Bacterias:** *Salmonella* spp., *Pasteurella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Virus:** **Hepatitis infecciosa canina.**
- **Hongos:** *Aspergillus* sp.
- **Parásitos:** formas juveniles de *Fasciola hepatica*, *Linguatula serrata*, *Thysanosoma actinoides*.

Ictericia obstructiva o poshepática: se presenta cuando hay una obstrucción en el flujo normal de la bilirrubina conjugada, en cualquier etapa de su trayecto, ya sea en los canalículos, colangioloos, vesícula biliar o el colédoco. Esto provoca que la bilirrubina conjugada o directa no pueda ser excretada en la bilis hacia el intestino, se almacena en la vesícula o en el parénquima hepático y pasa a la sangre, aumentando los niveles sanguíneos de bilirrubina conjugada; circula por el organismo y se difunde en los tejidos, pasa el filtro glomerular y pigmenta la orina de oscuro; en cambio, las heces están despigmentadas, casi

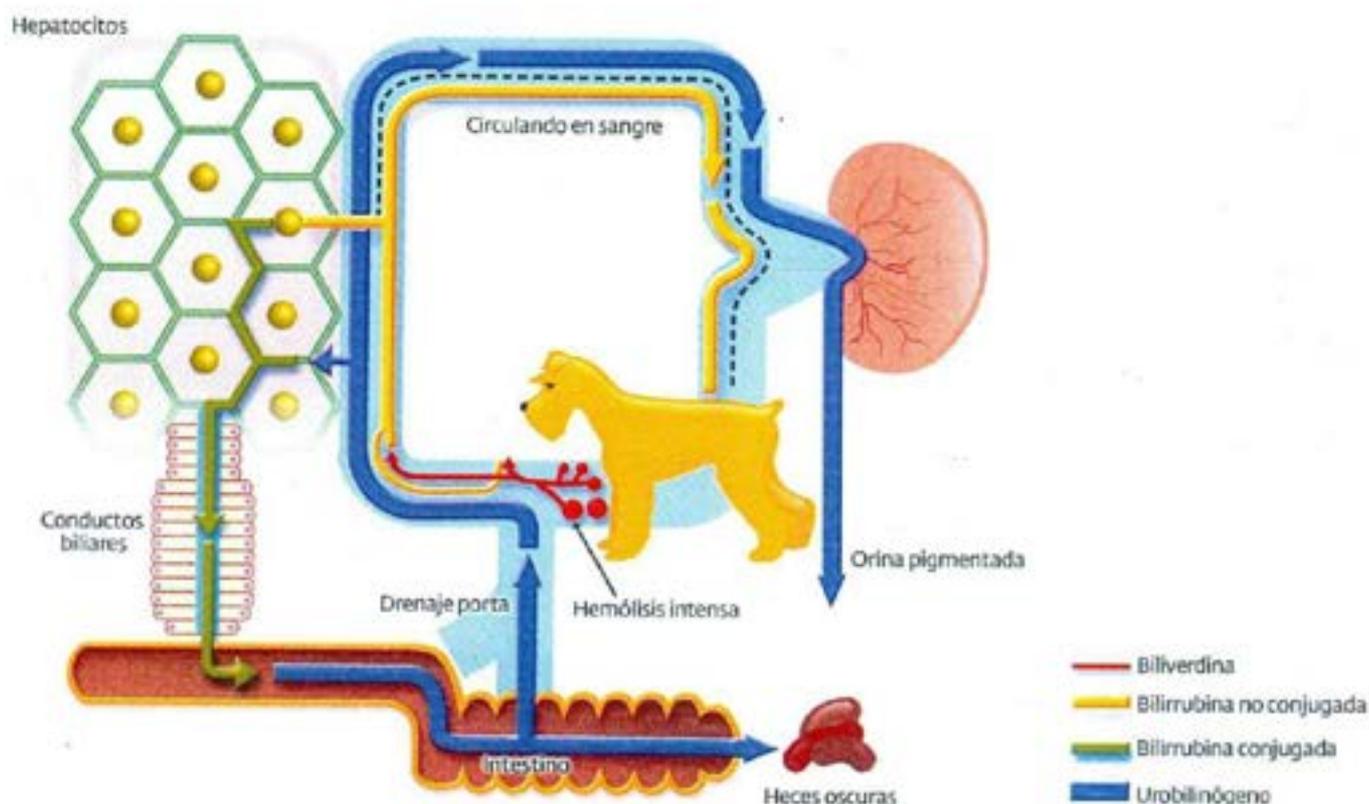


Figura 2.65. Patogenia de la ictericia hemolítica. La hemólisis intensa produce exceso de bilirrubina libre, la cual circula en la sangre y causa la ictericia. Los hepatocitos conjugan la bilirrubina, que se excreta por bilis, y en el intestino, se transforma en estercobilina, que produce heces muy pigmentadas. La bilirrubina conjugada también circula en mayor cantidad en la sangre y se excreta por orina como urobilinógeno, por lo que ésta también adquiere un color más oscuro.

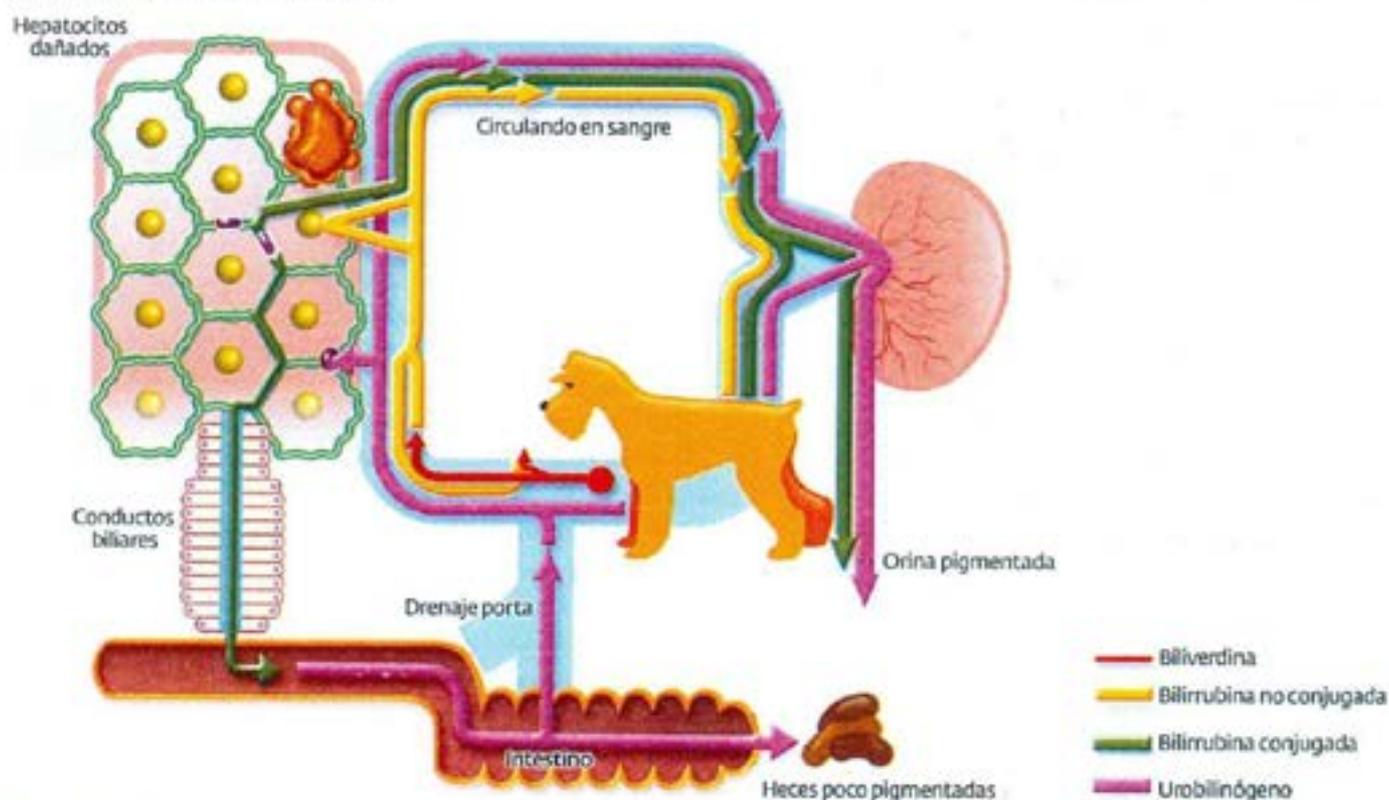


Figura 2.66. Patogenia de la ictericia hepática. El daño en los hepatocitos puede inhibir el transporte hepatobiliar y la secreción de bilis, llevando a acumulación de ácidos biliares y produciendo colestasis. Las bilirrubinas se absorben y pasan a la circulación en vez de salir al intestino, por lo que las heces son más claras, en tanto que la orina y la piel se pigmentan.

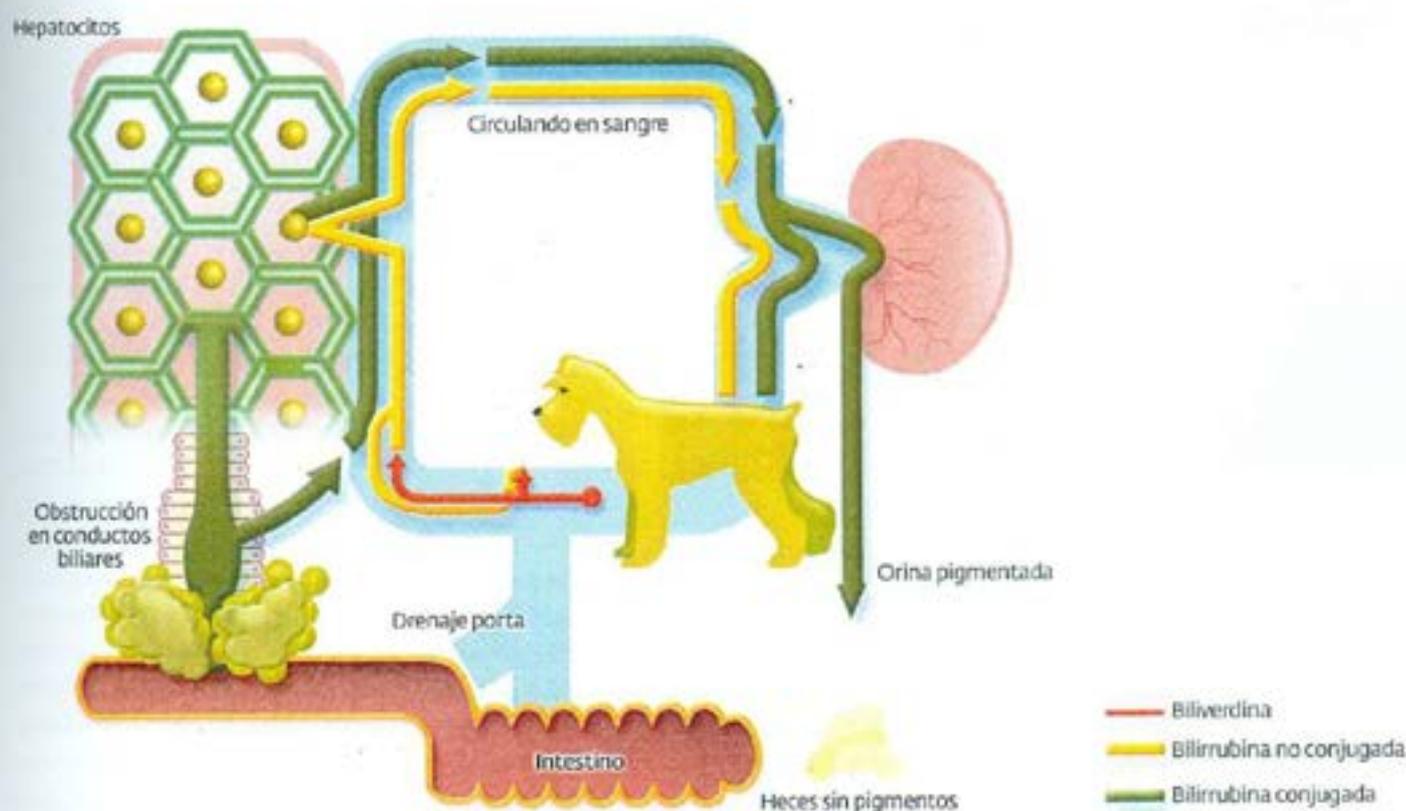


Figura 2.67. Patología de la ictericia obstructiva post hepática. La obstrucción biliar causa estasis biliar en el hígado o reflujo de la bilirrubina conjugada, la cual se reabsorbe al torrente sanguíneo pigmentando la piel, mucosas y orina de oscuro; y al no drenar al intestino, la bilirrubina no se transforman en estercobilina, por lo que las heces se verán muy pálidas (acólicas).

blancas y de aspecto grasoso (figura 2.67). Las causas más comunes de ictericia obstructiva son:

- Hepatitis, porque los hepatocitos se hinchan y los cordones hepáticos se desorganizan, y comprimen los canaliculos biliares.
- Colangitis por parásitos (*Fasciola hepatica*, *Eimeria stidae* y migraciones de ascáridos).
- Cirrosis biliar o fibrosis hepática.
- Cálculos biliares (colecitos).
- Compresión u obstrucción del colédoco y vías biliares, por neoplasias, abscesos o granulomas.

Porfirinas

La aparición de hematoporfirinas se debe a un defecto enzimático hereditario conocido como "porfiria congénita", que es de carácter recesivo en humanos y ganado bovino, y está ligada a un gen dominante en los suinos y gatos siamés. Se presenta por ausencia de uroporfirinógeno III-cosintetasa, necesaria para la síntesis del grupo heme; la deficiencia de esta enzima da lugar a una sobreproducción de uroporfirina y coproporfirina, que se van acumulando en varios tejidos y en la piel, en donde por ser fotodinámicas producen dermatitis

por fotosensibilización ante la exposición a la luz solar. Clínicamente se manifiesta como eritema, prurito y quemaduras. El depósito de porfirinas en dientes y huesos provoca hiperpigmentación y hace que éstos se vean de color rosa fluorescente cuando se observan con luz ultravioleta. La orina de estos animales suele ser de color rojo oscuro (porfirinuria).

Depósito de uratos

El depósito de uratos, o uratosis, ocurre cuando hay un aumento de ácido úrico sanguíneo (hiperuricemia). El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las bases púricas o purinas (adenina y guanina) en las aves, reptiles, primates y perros dálmata; el resto de los mamíferos poseen la enzima urato oxidasa (uricasa o hidroxilasa de urato independiente-del-factor), que hidroliza el ácido úrico hasta convertirlo en alantoína y así se elimina por la orina. Cuando hay un aumento en la ingesta de alimentos ricos en nucleoproteínas (como la carne), o un daño en la función renal que impida la excreción de ácido úrico, se produce hiperuricemia, lo que favorece el depósito de cristales de ácido úrico en las membranas serosas, túbulos renales y uréteres, provocando uratosis.



Figura 2.68. Linfonodo de vaca con necrosis caseosa por tuberculosis. Los depósitos de calcio se observan como áreas de color blanquecino en el centro de la lesión.

También pueden depositarse en las superficies articulares y tejido periarticular, dando lugar a la **gota artrítica**; dichos cristales o tofos producen irritación, inducen reacción inflamatoria y también pueden producir reacción a cuerpo extraño.

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

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

Calcificación patológica

La calcificación patológica es el depósito de fosfatos y carbonatos de calcio, o cristales de hidroxapatita, en tejidos donde normalmente no sucede, es decir, fuera de los huesos y los dientes. Debido a que estas sales de calcio no son puras, sino que por lo general contienen otros iones como hierro o magnesio, algunos autores prefieren llamarla **mineralización**, por ser un término más completo. La calcificación patológica puede ser producida por dos mecanismos: uno local (**calcificación distrófica**), y uno general o sistémico (**calcificación metastásica**).

Calcificación distrófica

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

Los depósitos de calcio casi siempre son permanentes y dependiendo de su localización pueden interferir en la función de los tejidos involucrados. Algunos ejemplos de lesiones en las que hay calcificación distrófica son el centro de los **granulomas tuberculosos** en herbívoros, los granulomas por *Actinomyces* sp. y *Corynebacterium* sp., las áreas de infarto por uremia, las válvulas cardíacas alteradas o de sujetos de edad avanzada y los **ateromas**. También se calcifican los **quistes larvarios**, los **cisticercos** y los **restos de parásitos**.

Macroscópicamente: se observan partículas o gránulos blanquecinos, duros o de consistencia arenosa, que crepitan al corte (*figura 2.68*).

Microscópicamente: se aprecia como un material granular de contorno irregular, intra o extracelular, algunas veces se organiza en forma de láminas concéntricas, que se conocen como "**cuerpos de psammoma**". Con hematoxilina y eosina, el calcio se tiñe basófilico (azul oscuro o morado); su presencia se corrobora con la tinción de von Kossa, con la cual se aprecia de color negro.

Calcificación metastásica

A diferencia de la distrófica, la calcificación metastásica, se encuentra en tejidos sin daño previo; la condición es que el animal presente **hipercalcemia prolongada**; es decir, elevación de los niveles de calcio en la sangre, los cuales pueden verse incrementados por varios factores: aumento en la ingesta o absorción de calcio, por desequilibrio entre calcio y fósforo plasmáticos; por excesiva producción de **parathormona** que libera calcio de los huesos, o por estimulación de la **actividad osteoclástica**, entre otros (*cuadro 2.8*). Otras causas de hipercalcemia son la **insuficiencia renal avanzada**, en donde hay retención de fósforo, lo que conduce a un **hiperparatiroidismo secundario**; las neoplasias como los linfomas y los carcinomas de glándulas perianales también cursan con elevación sérica de calcio, por producir sustancias

CUADRO 2.8. Principales causas de hipercalcemia en animales

Aumento de la actividad de la parathormona	Hiperparatiroidismo Primario (por hiperplasia o neoplasia de paratiroides). Secundario a insuficiencia renal (retención de fósforo). Secreción ectópica de parathormona (carcinoma pulmonar).
Aumento de la absorción de calcio en intestino	Hipervitaminosis D Plantas (<i>Solanum malacoxylon</i> , <i>Cestrum diurnum</i>). Aumento en la ingesta de calcio o ingesta de suplementos vitamínicos para humanos. Raticidas a base de vitamina D.
Resorción ósea	Neoplasias de hueso (osteosarcoma). Neoplasias de médula ósea (mieloma). Inmovilización por fracturas.
Otros	Hiperadrenocorticismos. Hipertiroidismo. Síndrome paraneoplásico en leucemia, linfoma y tumor de glándulas perianales.

semejantes a la parathormona. En la calcificación metastásica, los depósitos de calcio no se limitan a un sitio, sino que pueden estar distribuidos por todo el organismo, aunque con mayor frecuencia se observan en riñones (nefrocalcinosis), pulmones, mucosa del estómago, córnea, válvulas cardíacas, venas pulmonares, la íntima y la media de las arterias, y los tendones flexores de las extremidades. Al cuadro clínico de este proceso se le conoce en América del Sur como "enteque seco", y se debe a la ingestión de plantas como *Solanum malacoxylon* y *Cestrum diurnum*.

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

Calcinosis

El calcio también se puede depositar en la piel y el tejido subcutáneo. Cuando se mineraliza la colágena de la dermis y las membranas basales de la epidermis y folículos pilosos, se le conoce como **calcinosis cutis**; algunos patólogos consideran que ocurre por aumento de glucocorticoides endógenos o exógenos, ya que se ha observado en pacientes con hiperadrenocorticismos.

Otra variedad de **calcinosis** es la **circunscrita**, en la que el calcio se deposita en zonas del cuerpo expuestas a presión o traumatismos repetidos, como son los cojinetes, las prominencias óseas (codos y rodillas), los sitios donde se han realizado inyecciones o suturas, por lo que también podría considerarse un tipo de calcificación distrófica. Se presenta con mayor frecuencia cerca de grandes articulaciones o en zonas de presión en perros de tallas grandes o pesadas (figura 2.69).

Macroscópicamente se identifica como una masa cutánea, firme, en forma de domo, que puede estar alopecica y tener aspecto de callo.

Microscópicamente, si se realiza aspiración con aguja delgada (ACAD) puede obtenerse material arenoso blanquecino, con aspecto de gis. En el examen histológico de la biopsia en la dermis profunda se aprecia material acelular, basofílico, refringente, rodeado por una reacción inflamatoria granulomatosa.

Lecturas recomendadas

- Fink SL y Cookson BT. Apoptosis, Pyroptosis and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infection and Immunity* 2005; 73: 1907-1916.



Figura 2.69. Calcinosis cutis en el tejido subcutáneo de un perro.

- Frey N, Katus HA, Olson EN, Hill JA. Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target? *Circulation* 2004; 109: 1580-1589.
- Knight B. Medicina forense de Simpson. 2ª ed. El Manual Moderno, 1999.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, y Aster JC. Patología estructural y funcional de Robbins y Cotran. 9ª ed. Elsevier-Saunders, 2015: 1390 pp.
- Medleau L, Hnilica KA. Dermatología de pequeños animales: Atlas en color y guía terapéutica. 2ª ed. Elsevier, 2007.
- Meuten DJ. Tumors in domestic animals. 4ª ed. Iowa State Press, 2002.
- Munfus DL, Menke DM. Case of severe serous fat atrophy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 570.
- Pérez-Roldán F, Mate-Valdezate A, Villafañez-García MC, González P, Legaz ML. Nodular lymphoid hyperplasia by *Giardia lamblia*. *Endoscopy* 2008; 40: 116-117.
- Potter J, Clauss M. Mortality of captive giraffe associated with serous fat atrophy: a review of five cases at Auckland Zoo. *J Zoo Wildl Med* 2005; 36: 301-307.
- Ruiz-Tapia P, Duque-Carrasco J, Zaragoza-Bayle C, Barrera Chacón R. Incidencia de la hipercolesterolemia debida a enfermedades endocrinas e infecciosas en medicina canina. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria. ISSN: 1695-7504. Vol. 10, 2009. Disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101009/100903.pdf>
- Slauson DO y Cooper BJ: Mechanisms of disease. A textbook of comparative general pathology. 3ª ed. Mosby, 2002.
- Valero G (ed.). Diagnóstico veterinario. 3ª ed. Sociedad Mexicana de Patólogos Veterinarios, 2000.
- Zachary JF. Pathologic basis of veterinary disease: 6ª Edition. Elsevier, 2017.

CAPÍTULO

Trastornos circulatorios

Francisco J. Trigo Tavera

3

Departamento de Patología,
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia,
Universidad Nacional Autónoma de México

Introducción
Hiperemia y congestión
 Hiperemia
 Congestión
 Congestión local
 Congestión general
 Edema
 Hemorragia
 Causas de hemorragia
Trastornos de la coagulación
 Trombosis
 Coagulación sanguínea
 Causas de trombosis
Clasificación de los trombos
 Coagulación intravascular
 diseminada

Embolia
Clasificación de embolias
Isquemia e infarto
 Isquemia
 Infarto
 Choque
 Patogenia y clasificación
 Choque hipovolémico
 Choque cardiógeno
 Choque séptico o endotóxico
 Choque neurógeno
 (angiógeno, vasógeno)
 Choque anafiláctico
 Características comunes
 a todos los tipos de choque
Lecturas recomendadas

Trastornos circulatorios

Francisco J. Trigo Tavera

Introducción

El correcto funcionamiento de órganos, tejidos y células requiere de un aparato circulatorio que realice todas sus funciones de manera precisa, y ocurra el aporte apropiado de oxígeno, nutrientes, hormonas, electrolitos y de agua; así como la remoción de productos metabólicos de desecho y del dióxido de carbono.

El aparato circulatorio consiste de sangre, una bomba central que la impulsa (corazón), una red de distribución (arterias) y otra de recolección (venas), un sistema para el intercambio de nutrientes y productos de desecho entre la sangre y el tejido extravascular (microcirculación); así como una red de vasos (linfáticos) paralelo al de las venas y que ayuda a la circulación al drenar fluido de espacios extravasculares hacia la circulación sanguínea.

El corazón es una bomba con dos compartimentos laterales separados y con dos circuitos vasculares conectados en serie. Iguales cantidades de sangre son normalmente distribuidas a la circulación pulmonar por el lado derecho del corazón y a la circulación sistémica por el lado izquierdo del corazón. Normalmente cada mitad del corazón bombea el equivalente de todo el volumen sanguíneo del animal por minuto.

Las arterias tienen un amplio lumen que les permite conducir un rápido flujo sanguíneo con una mínima resistencia. Esto debido a que sus paredes son gruesas y constituidas sobre todo de músculo liso y de fibras elásticas; con lo cual pueden expandirse para contener la sangre expulsada por el corazón en cada latido y después distribuiría con un flujo y presión constante hacia las arteriolas y capilares sanguíneos. Las arteriolas poseen un lumen mucho más pequeño, con paredes ricas en músculo liso que les permite contraerse o dilatarse, para así poder regular el flujo de sangre a los tejidos de acuerdo a sus necesidades.

Los capilares son los vasos centrales de la microcirculación, donde la velocidad de flujo sanguíneo es muy lenta (1 mm por segundo). El lumen capilar es muy es-

trecho (8 μm), por lo cual los eritrocitos circulan formados de uno en uno. La pared capilar es muy delgada (1 μm) y consiste de solo una capa de células endoteliales, que permite la difusión de nutrientes y productos de desecho entre la sangre y los tejidos que irriga.

La sangre de los capilares ingresa a las vénulas, las cuales también tienen paredes delgadas, aunque eventualmente van acumulando capas de músculo liso, para después convertirse en venas. Estas llevan finalmente la sangre de regreso al corazón derecho, para así iniciar nuevamente otro ciclo circulatorio.

Los espacios contenidos entre células y vasos sanguíneos se conocen como intersticio, el cual contiene fluido que es un vehículo que facilita la entrega de nutrientes a las células y la eliminación de desechos metabólicos. La regulación de este líquido intersticial es controlada por los vasos linfáticos, los cuales lo reabsorben hacia la circulación en el extremo venoso del capilar. Los vasos linfáticos conducen este líquido (linfa) desde los tejidos periféricos hacia el sistema venoso central a través del conducto torácico.

Los trastornos circulatorios (hemodinámicos) presentan como resultado final una perfusión tisular inadecuada, la cual puede resultar en una lesión tisular o celular. A continuación se presentan las principales patologías hemodinámicas.

Hiperemia y congestión

Los términos hiperemia y congestión, se refieren a un aumento de la cantidad de sangre presente en los vasos de una región del organismo. En general, este aumento puede deberse a uno de los siguientes factores:

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

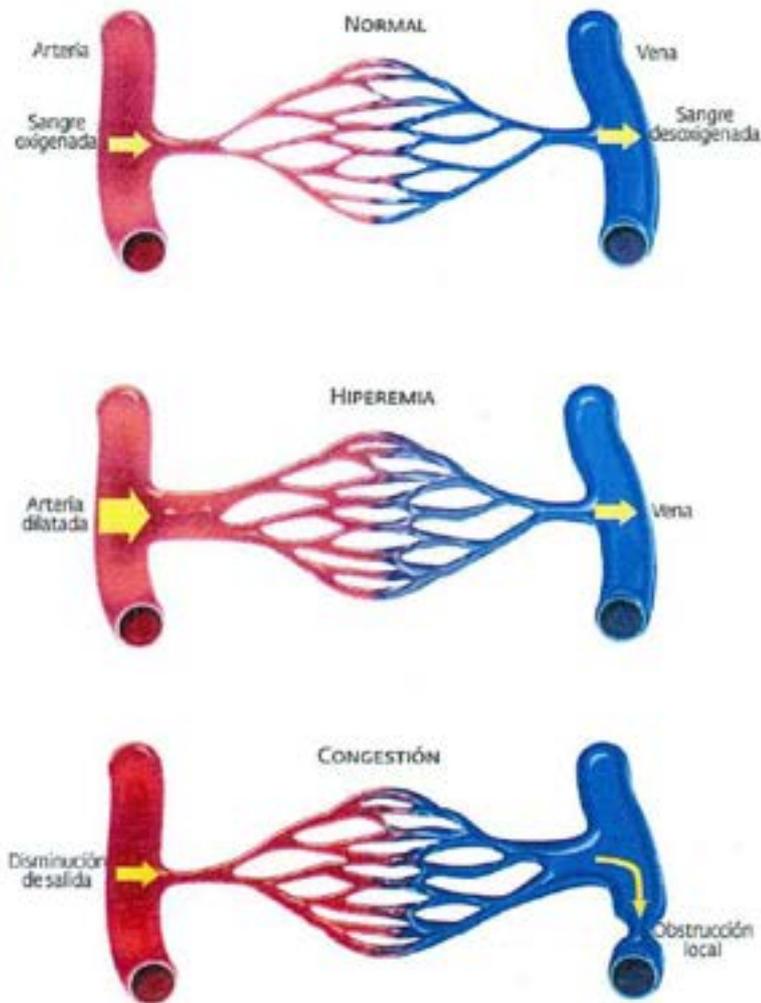


Figura 3.1. Esquema que muestra la circulación capilar normal, los cambios vasculares que ocurren en la hiperemia (dilatación arteriolar) y en la congestión (dilatación en vénulas).

En el primer caso, la sangre que llega es arterial, y habla de un **proceso activo** que se denomina **hiperemia o hiperemia activa**. En el segundo, la sangre que no puede salir de una región es venosa, se acumula, se estanca, circula más lentamente, y los vasos se dilatan. Este fenómeno se denomina **congestión** y es un **proceso pasivo**, por lo que también se le llama **hiperemia pasiva o venosa** (figura 3.1). Para evitar confusión de términos y por ser los nombres más utilizados universalmente, en este libro de texto se utilizarán los términos hiperemia para describir un aumento de sangre arterial, y congestión para describir acúmulo de sangre en el lecho venoso, respectivamente.

Hiperemia

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

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

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

La hiperemia fisiológica se presenta:

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

Como ejemplos de **hiperemia fisiológica** pueden citarse la que se presenta en los músculos de un caballo de carreras durante la competencia, en las mucosas gástrica e intestinal durante el proceso digestivo, y la que ocurre en la lengua de un perro agitado; ya que ésta es, en esta especie, un órgano regulador de la temperatura corporal. Cuando la hiperemia es general, como en el caso de los caballos de carrera, conlleva un aumento de la frecuencia cardíaca.

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

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

tumor (aumento de volumen), rubor, dolor y pérdida de la función.

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

Congestión

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

Congestión local

Un vendaje demasiado apretado en una extremidad provocará una congestión de las partes distales al vendaje (figura 3.2). La sangre arterial sigue llegando porque las arterias, por sus paredes gruesas y su localización más profunda, son menos susceptibles a presiones externas. Las venas, por el contrario, sufren compresión, la sangre no puede regresar y se estanca. Otras causas de congestión son el **vólvulo**, los **prolapsos** del recto y útero, la **torsión** del intestino, bazo, estómago y pulmón (figura 3.3), así como linfonódulos agrandados, abscesos, neoplasias, o quistes parasitarios que ejercen **presión sobre vasos venosos**, o bien, **trombos** o **émbolos** que obstruyen la luz de las venas. Otro ejemplo de congestión local crónica se presenta en animales con cirrosis hepática por daño tóxico como las aflatoxinas (micotoxinas), con lo cual se pierde la estructura lobulillar hepática normal debida a la fibrosis presente, por lo que la sangre proveniente de la vena porta no puede pasar a través del hígado y se empieza a desarrollar como resultado hipertensión portal. Estos pacientes acumulan líquido en el abdomen (ascitis) y desarrollan circulación venosa colateral al hígado y anastomosis arteriovenosas intrahepáticas. Como resultado, la sangre venosa de la vena porta fluye a través de las venas esofágicas, donde se pueden desarrollar várices y eventualmente hemorragias que pueden ser fatales.

La congestión es **aguda** cuando su causa puede desaparecer pronto, como en el ejemplo del vendaje apretado, y se vuelve **crónica** cuando esto no es posible, como en el de una neoplasia que comprime una vena. En este último caso sobrevienen problemas graves, ya que que-



Figura 3.2. Perro con un vendaje demasiado apretado, que fue causa de congestión pasiva y edema.

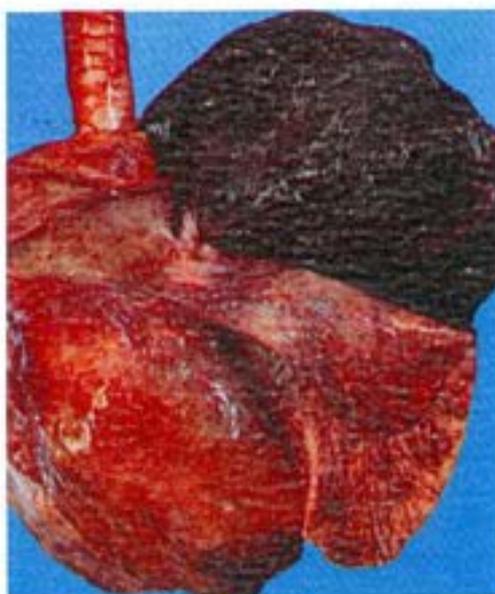


Figura 3.3. Torsión de un lóbulo pulmonar en un perro. Nótese la severa congestión presente.

dará lesionado el endotelio vascular y se presentarán edemas o hemorragias de diferente grado. Macroscópicamente, los órganos o tejidos congestionados presentan aumento de volumen, color rojo violáceo oscuro, y los vasos y la red capilar resaltan.

Síndrome compartimental

Un **compartimento** es un espacio confinado, con músculos, nervios y vasos, dentro de los miembros torácicos y pélvicos, separado por gruesas fascias musculares. El **síndrome compartimental** es un accidente isquémico que ocurren en órganos que están dentro de un "compartimento" que no tiene manera de expandirse. Típicamente se presenta en **músculos de los miembros** que

se encuentran dentro de gruesas fascias musculares o en la cavidad abdominal. Cuando los tejidos dentro de un compartimento se hinchan rápidamente por edema, hemorragia o inflamación, la presión tisular se eleva por encima de la presión hidrostática de las venas, las cuales se colapsan y se desencadena un círculo vicioso de isquemia-hinchazón-isquemia, que puede producir el infarto de los tejidos involucrados.

En humanos, un ejemplo característico es la lesión en músculos gastrocnemios de los corredores aficionados de maratón, en donde el exceso de trabajo del músculo no entrenado causa inicialmente hiperemia activa fisiológica y posteriormente, edema. El edema muscular comprime venas y linfáticos y el músculo sufrirá isquemia, que aumentará el edema; se eleva la presión hidrostática del tejido intersticial por arriba de 40 mm Hg (cuando la normal es menor de 10 mm Hg) y sobreviene isquemia. Normalmente, el dolor muscular debería de motivar al sujeto para detener el ejercicio excesivo, por lo que este problema ocurrirá en humanos que ingenuamente imaginan que el dolor al ejercitarse es bueno para su musculatura.

Otro ejemplo común es el vendaje apretado en el tratamiento de fracturas. La patogenia es similar a la anteriormente descrita.

Los animales y humanos que permanecen mucho tiempo en decúbito están expuestos a úlceras por decúbito en la piel y necrosis de los músculos presionados. Un ejemplo frecuente es el síndrome de la vaca echada, que se observa en la hipocalcemia bovina posparto.

La miopatía por captura es el equivalente animal del síndrome del maratonista humano. Aunque se presenta con mayor frecuencia en herbívoros silvestres (venados, gacelas, etc) que son capturados, también se ha descrito en delfines atrapados en redes de pesca.

Se puede desarrollar un síndrome de compartimento en los músculos de extremidades de animales que sufran mordeduras de serpientes venenosas, porque muchos venenos de víboras causan hemorragias, edema y necrosis muscular (véase el Capítulo 8).

El síndrome de compartimento abdominal se puede desarrollar en forma aguda o crónica y puede evolucionar a falla orgánica múltiple, de consecuencias fatales. Aunque puede ocurrir en cualquier especie, incluyendo al humano, tiene importancia especial en los équidos, porque el dolor abdominal de un cólico (por cualquier motivo) causa una respuesta refleja de contracción de los músculos de la pared abdominal, que aumenta la presión intraperitoneal y que puede conducir al síndrome compartimental, que puede evolucionar a choque endotóxico (véase el tema de choque más ade-

lante en este mismo capítulo). Por esto es muy importante el alivio del dolor en los équidos con problemas de abdomen agudo.

Congestión general

Es un trastorno que afecta al sistema venoso en general, y puede deberse a un problema cardíaco o a un trastorno pulmonar (figura 3.4).

Problemas cardíacos como causa de congestión general

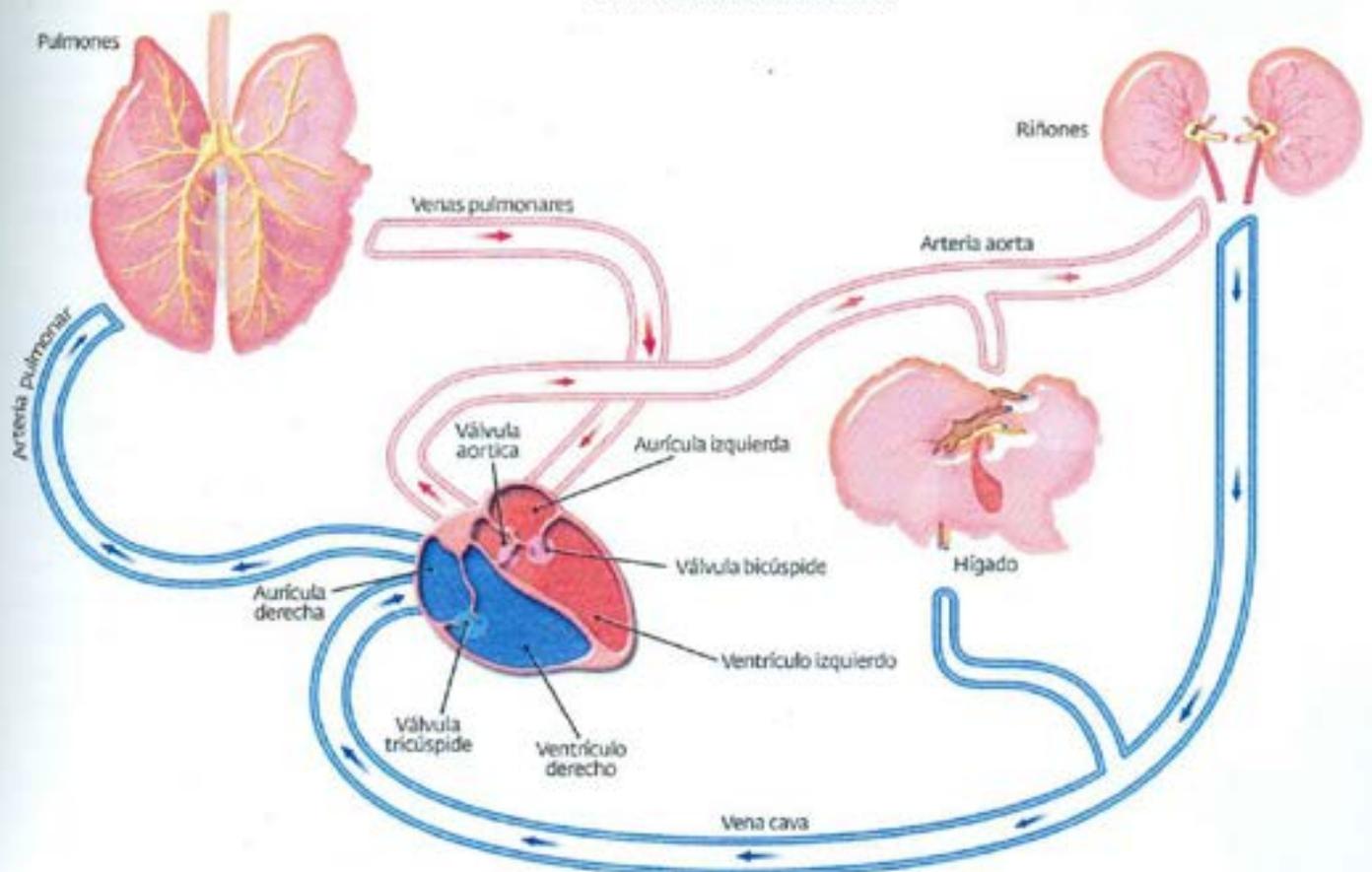
Las lesiones cardíacas que provocan este trastorno son principalmente: lesiones valvulares, procesos patológicos del miocardio (figuras 3.5 y 3.6), presiones sobre el corazón y defectos cardíacos congénitos (figuras 3.7, 3.8 y 3.9). Dependiendo de si la lesión está localizada en el lado derecho o en el izquierdo del corazón, la repercusión sobre los órganos y los signos clínicos cambian. Cualquiera de las causas citadas provocará un síndrome de insuficiencia cardíaca.

Problemas del corazón derecho, por lesiones valvulares

Por lo general la válvula tricúspide es más afectada que la semilunar de la arteria pulmonar. Las alteraciones valvulares que causan congestión son: **insuficiencia**, cuando las válvulas no cierran completamente y provocan reflujo de la sangre que tendría que ser desalojada, o **estenosis**, cuando las válvulas no abren por completo y a causa de la estrechez no pasa toda la sangre durante la sístole. Tanto la insuficiencia como la estenosis pueden ser causadas por procesos inflamatorios valvulares, ocasionados, en general, por trombos valvulares o enfermedades septicémicas. Entre estas últimas están las producidas por *Streptococcus equi*, *Shigella equirulis*, *Neisseria meningitidis* en équidos, y algunos otros gérmenes que suelen provocar infecciones umbilicales; por *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Trueperella pyogenes* (*Archaeobacterium pyogenes*, *Corynebacterium pyogenes*), organismos coliformes de la diarrea de los becerros en bóvidos; por *Erysipelothrix rhusiopathiae* y *Streptococcus sp.* en porcinos (figura 3.6).

En la especie canina la enfermedad valvular más importante es la fibrosis o **endocardiosis valvular**, de causa aún incierta. Las uremias también originan **endocarditis** y pueden afectar válvulas. Por cualquiera de los trastornos descritos, la sangre que llega por la vena cava no puede ser desalojada en su totalidad durante la sístole, ya sea porque la válvula no cierra y existe reflujo a la cavidad abdominal, o porque no abre totalmente y la sangre no puede pasar. Se establece un proceso conges-

CIRCULACIÓN SISTÉMICA



Lesión
 Válvula tricúspide, (estenosis/insuficiencia)
 Válvula pulmonar, (estenosis/insuficiencia)
 Válvula bicúspide, (estenosis/insuficiencia)
 Válvula aórtica, (estenosis/insuficiencia)

Sitio primario de congestión
 Hígado, circulación sistémica
 Hígado, circulación sistémica
 Pulmones, circulación pulmonar
 Pulmones, circulación pulmonar

Figura 3-4. Esquema que muestra las rutas de una congestión generalizada, donde las lesiones en válvulas cardíacas participan de manera significativa.

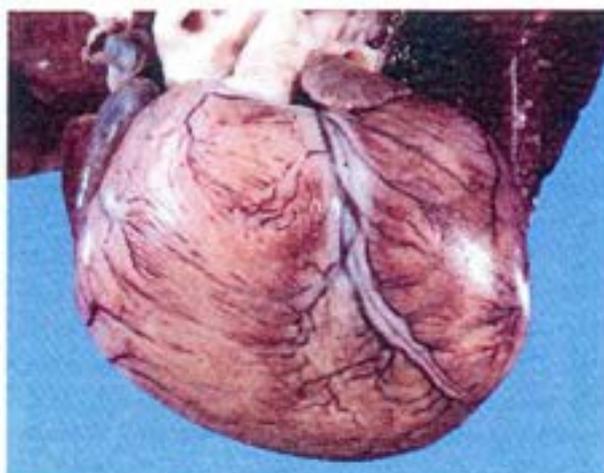


Figura 3-5. Dilatación del ventrículo derecho, con flacidez del miocardio derecho en un perro. Esta lesión es causa de congestión pasiva general.



Figura 3-6. Endocarditis valvular en un cerdo debido a *Streptococcus* sp.

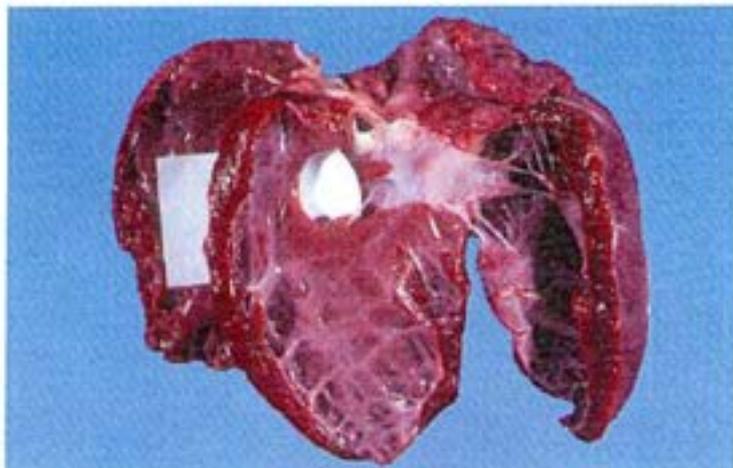


Figura 3.7. Corazón de un caballo con presencia de orificio interventricular, lo que provoca congestión venosa derecha.



Figura 3.8. Pericarditis traumática (bovino). El corazón está cubierto de exudado fibrino purulento que ejerce presión en el corazón, limitando su actividad.



Figura 3.9. Persistencia del conducto arterioso en un corazón de perro.

tivo que repercute en la vena cava, en la cual aumenta la presión hidrostática. Las consecuencias se observan en órganos abdominales, especialmente **hígado y bazo**.

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

Hígado con aspecto de nuez moscada

Al estudiar el corte histológico de un hígado congestionado, se observa que las venas centrolobulillares y los sinusoides próximos a ellas están distendidos y contienen gran cantidad de sangre. Si la congestión persiste (**congestión general crónica**) por la hipoxia, los hepatocitos centrolobulillares sufren diferentes grados de lesión celular, y finalmente **necrosis**. Por el retardo de la velocidad circulatoria, la insuficiente oxigenación también daña al endotelio vascular y se producen **hemorragias**. En los vasos congestionados y en los sitios de hemorragia suele formarse pigmento hemático, por la hemólisis de la sangre estancada o extravasada. En los casos avanzados, las células destruidas son sustituidas por tejido conectivo fibroso (**fibrosis hepática**).

Una consecuencia importante de la congestión crónica por insuficiencia del corazón derecho, es la formación de **edema**, tanto en la cavidad abdominal, como en tejidos. El **bazo** se presenta muy aumentado de volumen (es un órgano que puede almacenar grandes cantidades de sangre) y al cortarlo, fluye profusamente sangre de color oscuro, que no coagula. En el corte histológico se observan los sinusoides repletos de sangre y se encuentra gran cantidad de pigmento hemático en los macrófagos. Finalmente, en casos crónicos, el órgano se vuelve fibroso.

Problemas del corazón izquierdo por insuficiencia o estenosis de la válvula mitral o de las semilunares de la aorta

En este caso, la congestión se observa en los pulmones, por acumulación de sangre en la vena pulmonar y sus ramificaciones. Al no abrir o cerrar correctamente una de estas válvulas, la sangre no puede ser desalojada de los pulmones. El órgano tiene en este caso un color rojo oscuro y no se colapsa al abrir la cavidad torácica. Dependiendo del tiempo que dure el trastorno, puede encontrarse **edema** en la cavidad torácica y en el saco pericárdico. Al examinar un corte histológico del pulmón, se observa que la red capilar está repleta de sangre y de un material de color rosa (**edema**) en los alvéolos, en el que pueden encontrarse glóbulos rojos. Los dos

han salido de los vasos por la lesión del endotelio vascular producida por el estancamiento de la sangre. En casos crónicos se identifican en los alvéolos macrófagos que han fagocitado glóbulos rojos y pigmento hemático. Estos reciben el nombre de **células de insuficiencia o de falla cardíaca**, ya que su presencia se asocia con el trastorno.

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

Procesos patológicos del miocardio

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

Se conocen muchos agentes etiológicos de los procesos inflamatorios en el miocardio, entre ellos bacterias, protozoarios (*Leishmania*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*) y virus (parvovirus canino, fiebre aftosa). Además de las miocarditis causadas por agentes infecciosos, existen procesos degenerativos por carencias nutricionales, que provocan fallas miocárdicas. Un ejemplo importante es la **enfermedad del músculo blanco** o degeneración hialina (de Zenker) de las fibras musculares, provocada por una deficiencia de vitamina E, selenio o ambos. En este trastorno, los cambios degenerativos en el miocardio ocasionan flacidez y dilatación ventricular, en especial del lado derecho, con el proceso congestivo consecuente. Otra deficiencia mineral que repercute en la actividad del miocardio es la de calcio, por su importancia como transmisor de los mensajes eléctricos y químicos que llegan a la superficie celular y a los mecanismos bioquímicos en su interior. En **gatos** la deficiencia de **taurina** (un aminoácido esencial para carnívoros) está asociada con la **cardiomiopatía dilatada**.

Presiones sobre el corazón

La actividad cardíaca puede ser limitada cuando se produce presión sobre el órgano; por ejemplo: la acumulación de **líquido en el saco pericárdico**, que puede formarse por procesos inflamatorios o trastornos circulatorios. Entre las causas inflamatorias, la más frecuente es la **pericarditis traumática** en la especie bovina, producida por la ingestión de objetos metálicos (clavos, alambres, etc.), los cuales con frecuencia perforan el re-

tículo, el diafragma, el pericardio y el miocardio; se produce entonces un proceso infeccioso, con la formación de grandes cantidades de exudado purulento que se acumula en la cavidad pericárdica (*figura 3.8*).

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

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

Defectos cardíacos congénitos

La magnitud del defecto muchas veces no es compatible con la vida del recién nacido; cuando es discreto no causa la muerte, pero provoca trastornos circulatorios con **síndrome congestivo**. Ejemplos de ello son: **persistencia del conducto arterioso** con comunicación entre aorta y arteria pulmonar (*figura 3.9*), y defectos septales con flujo sanguíneo de izquierda a derecha, como son la persistencia del orificio interauricular (foramen oval), o bien la persistencia de orificio interventricular. En el primer caso, estará disminuida la circulación pulmonar, por sobrecarga de la arteria pulmonar, y en el segundo, se producirá un síndrome de insuficiencia cardíaca derecha.

Lesiones pulmonares como causa de congestión general

Éstas pueden clasificarse en dos grupos: lesiones del parénquima pulmonar y trastornos vasculares.

Lesiones del parénquima pulmonar

Son causadas, principalmente, por agentes infecciosos que producen procesos inflamatorios (**neumonías**). El resultado es una disminución de la superficie disponible para el intercambio gaseoso, ya que los alvéolos están llenos de exudado, a consecuencia del proceso inflamatorio. La sangre que llega de la arteria pulmonar no puede circular libremente, la resistencia al flujo aumenta, y si la causa persiste, sobreviene un proceso congestivo; más tarde ocurre una dilatación del ventrículo derecho y, por último, aparece una insuficiencia cardíaca derecha. En este caso se habla de **cor pulmonale** (corazón pulmonar), ya que la dilatación del ventrículo derecho tiene su origen en el trastorno pulmonar. Para valorar la participación que puede haber



Figura 3.10. Edema subcutáneo en la entrada del tórax en una vaca de raza holstein que sufrió mal de altura.



Figura 3.11. Bovino cebú con un severo edema subcutáneo debido a mal de altura.

tenido el pulmón en un síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva, debe cuantificarse la lesión. Cuando más de 40% del órgano está afectado por un proceso inflamatorio, se sabe que el problema respiratorio fue grave, y en un caso de cronicidad, ésta pudo haber sido la causa de la insuficiencia.

Trastornos vasculares

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

El ventrículo derecho tiene que trabajar más para expulsar la sangre, y el miocardio se hipertrofia, pero aca-

ba por sufrir una dilatación (figura 3.5), para dar lugar al proceso congestivo con todas las consecuencias ya descritas. Este trastorno se conoce como "mal de altura" y los animales afectados presentan edema subcutáneo generalizado (figuras 3.10 y 3.11), ascitis, hidrotórax e hidropericardio. Son más susceptibles las razas holstein, Aberdeen angus y hereford.

Edema

En el cuerpo de los mamíferos, aproximadamente el 60% del peso corporal en un animal delgado, es agua. Dos terceras partes del agua corporal están en el espacio intracelular y el resto se ubica en compartimentos extracelulares, sobre todo en el intersticio (o tercer espacio), que se ubica entre las células. Solo cerca de 5% del total del agua del cuerpo se encuentra en el plasma sanguíneo.

El movimiento del agua y sales minerales que la acompañan, ocurre entre el espacio intravascular y el intersticial, y es influenciado por el efecto opuesto ejercido entre la presión hidrostática impulsada por la bomba cardíaca y la presión coloide-osmótica ejercida por las proteínas plasmáticas. Si ocurre un desbalance entre estas dos presiones, el resultado será un acúmulo excesivo de líquido acuoso en las cavidades corporales y en el tejido intersticial.

Por lo cual el edema se define como la acumulación de líquido en espacios intersticiales y cavidades. Este líquido contiene agua, electrolitos y muy pocas proteínas, y recibe el nombre de **trasudado**; no debe confundirse con el exudado, que es un líquido también intersticial, o en cavidades, que contiene mayores cantidades de proteínas y es de origen inflamatorio.

El edema puede ser de localización local o generalizada. Cuando se presenta localmente, se debe por lo general a una obstrucción venosa o linfática, a una reacción inmunopatológica local como en el edema laríngeo o en casos de urticaria. Las quemaduras graves también producen un edema local, ya que alteran la permeabilidad vascular.

El **edema generalizado** que afecta todo el cuerpo (anasarca), se debe por lo general a un trastorno en órganos centrales. El más común se debe a una falla cardíaca congestiva, aunque también se puede deber a una falla pulmonar (enfermedad de las alturas o mal de altura), a una falla renal (síndrome nefrótico), o bien a una falla hepática (cirrosis). En estos casos se acumula abundante edema en las cavidades torácica y abdominal, así como en el tejido subcutáneo y en las extremidades.

Aspecto macroscópico

Un tejido edematoso aumenta de grosor y al cortarlo fluye el **trasudado** (figura 3.11), que es transparente, amarillento y por lo general **no se coagula**. Cuando se encuentra en cavidades puede causar, según su localización, trastornos cardíacos, pulmonares o digestivos. Cuando existe edema en el pulmón, este órgano no se colapsa al abrir la cavidad torácica y con frecuencia se encuentra un líquido espumoso en bronquios y tráquea.

Aspecto microscópico

En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina (H-E), el líquido se presenta como un material traslúcido o de coloración rosada, que se extiende entre el tejido conectivo intersticial, en espacios perivasculares. Cuando el edema es pulmonar, los alvéolos están distendidos y ocupados con este material eosinofílico (figura 3.12).

En el **tejido subcutáneo**, para verificar que se trata de edema, el clínico utiliza el **signo de Godet**: al presionar con el dedo se forma en la piel una depresión, que permanece por corto tiempo en ella (figura 3.13).

Causas de edema

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

Para entender la formación de este líquido es necesario recordar cómo se lleva a cabo el intercambio en el organismo sano. En condiciones de salud, los **capilares son permeables para agua y moléculas pequeñas, como electrolitos y cantidades mínimas de albúmina del plasma, que atraviesan la pared capilar, a través de las uniones entre las células endoteliales (capilares continuos), o de pequeños orificios, cuando se trata de capilares fenestrados.**

El **cuadro 3.1** ofrece una idea de la permeabilidad de los orificios capilares, a moléculas de diferentes tamaños.

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

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

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

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

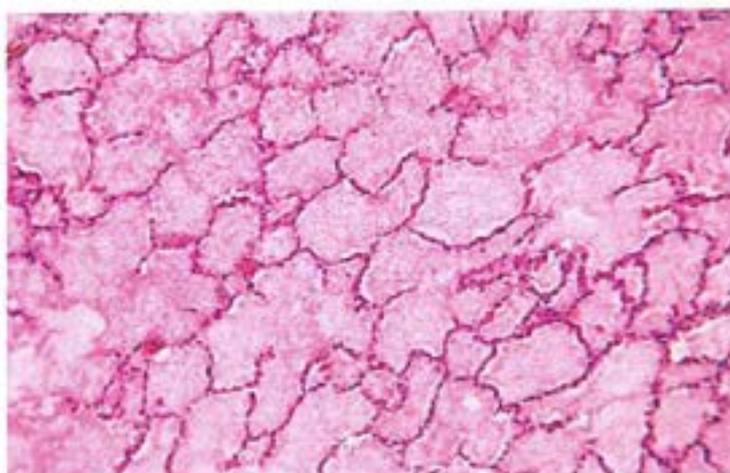


Figura 3.12. Edema pulmonar severo y difuso en un perro intoxicado con alfa-naftil-tio-urea (ANTU).



Figura 3.13. Edema subcutáneo en la glándula mamaria de una vaca holstein. La depresión que se observa constituye el signo de Godet (punta de flecha).

CUADRO 3.1. Permeabilidad de la pared capilar para diferentes componentes sanguíneos

Sustancia	Peso molecular	Permeabilidad
Agua	14.0	1.00
Cloruro de sodio	58.5	0.96
Urea	60.0	0.80
Glucosa	180.0	0.60
Hemoglobina	68 000.0	0.01
Albúmina	69 000.0	0.0001

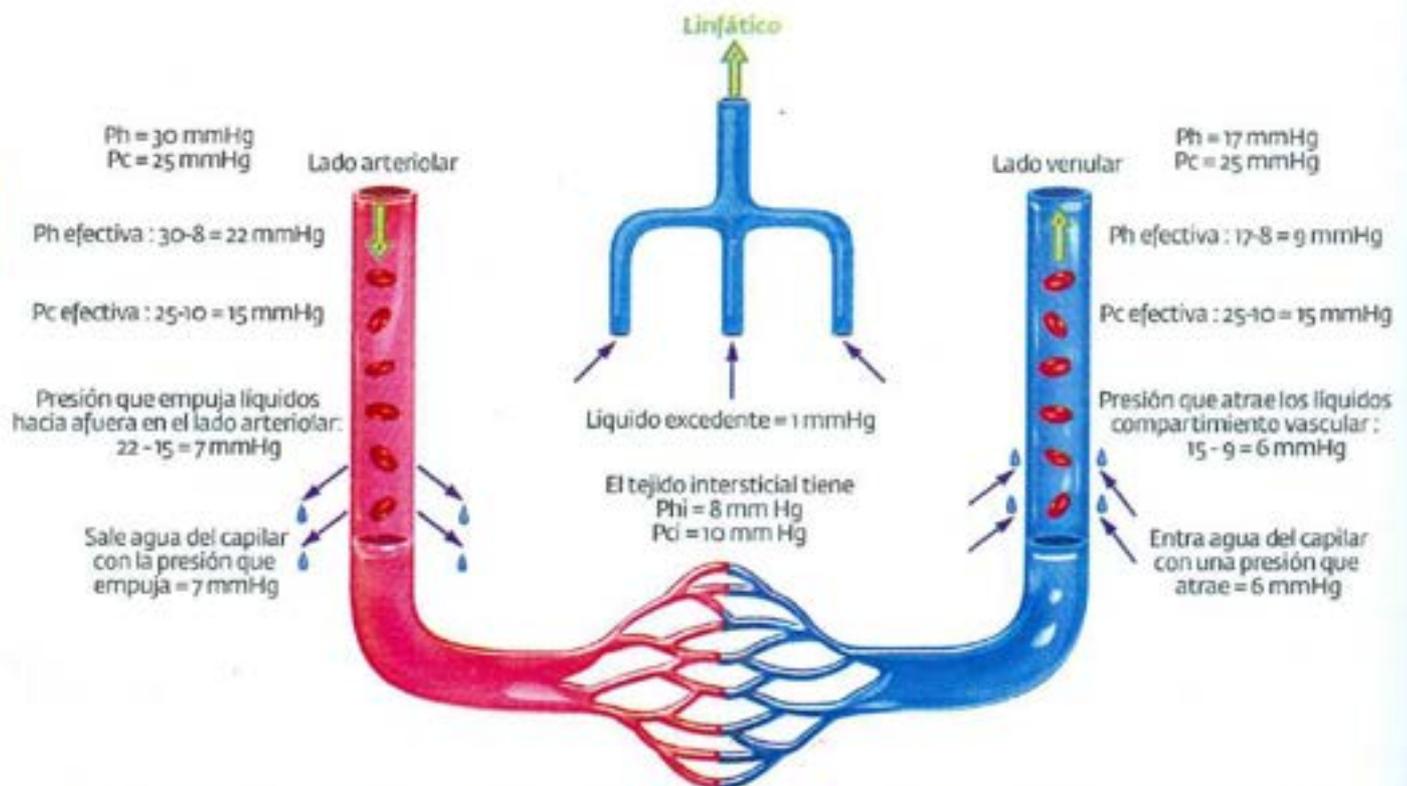


Figura 3.14. Regulación del intercambio de líquidos según el equilibrio de Starling. El resultado es que sale agua de la porción arteriolar del capilar con una presión de 7 mm Hg y regresa agua en la porción venosa del capilar con una presión de 6 mm Hg. La poca agua excedente se drena por linfáticos. Ph = Presión hidrostática, Pc = Presión coloido-osmótica.

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

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

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

Hay que tomar en cuenta que también existe una presión hidrostática en el líquido intersticial (Phi) normal, que es aproximadamente de 8 mm Hg, y otra coloidosmótica (Pci), de 10 mm Hg. En un tejido promedio, por una parte, la Ph (30 mm Hg) empuja agua hacia fuera del capilar y la Phi (8 mm Hg) la empuja hacia adentro, por lo que el balance neto es que sale un poco de agua ($30 - 8 = 22 \text{ mmHg}$); y por otra parte, la Pc jala agua hacia dentro del capilar (25 mm Hg) y la Pci la jala hacia el tejido intersticial (10 mm Hg) y el balance de las

presiones coloidosmóticas atrae un poco de agua hacia el capilar ($25 - 10 = 15 \text{ mmHg}$).

La mayor parte de agua que sale del capilar, por la diferencia de presiones hidrostáticas, regresa al capilar, por la diferencia de presiones coloidosmóticas. El sobrante de agua se drena por el sistema linfático (figura 3.14).

Cuando se alteran las presiones hidrostática, coloidosmótica o ambas, se rompe el equilibrio y la consecuencia será el edema. También se produce edema cuando hay un daño directo a los capilares y se incrementa su permeabilidad. Una vez entendido esto, es fácil deducir cuáles son sus causas:

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

1. El aumento en la presión hidrostática producirá una mayor filtración de líquido al espacio intersticial. Este líquido no podrá ser reabsorbido en la misma

cantidad por los capilares venosos y linfáticos y formará el edema.

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

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

- El edema causado por **baja presión coloidosmótica (oncótica)** proviene de una **hipoproteinemias**. La concentración de las proteínas plasmáticas, en especial de la albúmina, disminuye por causas de **desnutrición** o por **mala absorción** y por **pérdidas de las proteínas plasmáticas** o fallas en su síntesis.

Entre las primeras (causas por desnutrición o mala absorción), figuran la falta de proteínas en la **alimentación**, los **parásitos intestinales** (figura 3.15), padecimientos gastrointestinales crónicos que se presentan con **diarrea crónica** (enfermedad de Johne).

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

- Obstrucción de la circulación linfática** como ocurre con tumores, abscesos, granulomas, paratuberculosis en mesenterio de ovinos, *Wuchereria bancrofti* (en la elefantiasis humana), etcétera.
- La **retención de sodio, agua o ambos**, se presenta en padecimientos renales cuando la resorción tubular no se lleva a cabo (nefritis intersticial), o en casos de trastornos hormonales (exceso de hormona anti-diurética, de mineralocorticoides, etcétera).

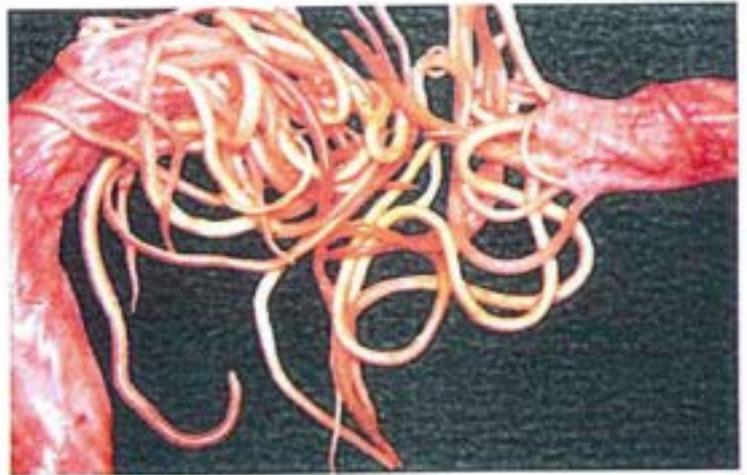


Figura 3.15. *Ascaris suum* en intestino de cerdo, puede ser causa de edema por hipoproteinemia.

- El **aumento de la permeabilidad capilar** puede tener varias causas, entre ellas, la **lesión endotelial** por **hipoxia** en la congestión crónica, por **toxinas bacterianas** (enterotoxemia por *Escherichia coli*, toxemias por clostridios, septicemias por *Pasteurella* spp.) y **otras toxinas** (por ejemplo, ANTU = alfa naftil tio urea), y **procesos alérgicos**. En la mayor parte de estos ejemplos, el líquido contiene cantidades importantes de proteínas que salen, ya sea por **distensión capilar** e **hipoxia**, en el caso de congestión crónica, o por **lesión del endotelio**, por factores tóxicos. Por tanto, en muchos casos el líquido ya no corresponde a un trasudado y se le llama **exudado seroso o fibrinoso**, que es casi siempre producto de un proceso inflamatorio.

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

Tipo	Sitio afectado
Anasarca	Tejido subcutáneo (edema subcutáneo generalizado)
Hidroperitoneo (ascitis)	Cavidad peritoneal
Hidrotórax	Cavidad torácica
Hidropericardio	Saco pericárdico
Hidrocele	Escroto

Edema pulmonar

Se presenta como un incremento de líquido en el intersticio pulmonar y en los espacios alveolares, lo que causa una **disminución de intercambio gaseoso** en los pulmones, ocasionando **hipoxia** y **retención de dióxido de carbono**. Este edema es una causa común final de muerte en los animales.

CUADRO 3.2. Clasificación de hemorragias por su localización anatómica

Tipo	Sitio afectado
Epistaxis	Expulsión por la nariz
Hematemesis	Presencia en el vómito
Hematocele	Túnica vaginal del testículo
Hematometra	Útero
Hematoquecia	Presencia de sangre no digerida en heces, proveniente de la última porción del intestino delgado, ciego, colon y recto
Hematuria	Presencia en la orina
<i>Hemomiasma ilei</i>	Ilión de caballos
Hemopericardio	Saco pericárdico
Hemoperitoneo / Hemoabdomen	Cavidad peritoneal
Hemoptisis	Expulsión de sangre por la boca, proveniente del pulmón
Hemosálpinx	Oviductos
Hemotórax	Cavidad torácica
Hipema	Globo ocular
Hemartrosis	Cavidad articular
Melena	Expulsión de sangre digerida por el recto
Púrpura hemorrágica	Múltiples hemorragias en superficies serosas, mucosas y piel

La causa más común de edema pulmonar se debe a falla cardíaca, sobre todo por trastornos del ventrículo izquierdo, como en una lesión de la válvula bicúspide o de la aórtica que causa estenosis o insuficiencia, con lo cual ocurre una congestión pulmonar con incremento de la presión hidrostática venosa. También se produce edema pulmonar por daño directo al endotelio capilar, por ejemplo en infecciones virales, inhalación de gases tóxicos, en uremia y en la aspiración de contenido gástrico.

El edema pulmonar puede ser de localización intersticial o alveolar. Por lo general inicia con ubicación intersticial en los septos alveolares, alrededor de venas, de bronquios y bronquiolos. Una vez saturado el espacio intersticial, el edema se deposita en los espacios alveolares, causando una severa dificultad respiratoria para el animal. De continuar, se puede observar líquido espumoso en tráquea, que incluso puede ser arrojado con la tos.

Edema por fibrosis o cirrosis hepática

La presencia de una fibrosis hepática extensa, o bien de una cirrosis, con frecuencia se acompaña de edema en

la cavidad abdominal (ascitis). El incremento de depósito de tejido conjuntivo en el hígado obstruye el flujo de la circulación portal, causando hipertensión, con lo cual se inicia el depósito de ascitis. El daño hepático inicial y la subsecuente fibrosis, disminuyen la capacidad del hígado para sintetizar albúmina y otras proteínas plasmáticas indispensables para mantener la presión coloidosmótica sanguínea.

El acúmulo de ascitis reduce la cantidad de volumen sanguíneo circulante, con lo cual responden los riñones al detectar una menor presión sanguínea, e inician la retención de sodio y más agua, agravando aún más el problema y estableciendo un círculo vicioso.

Edema en el síndrome nefrótico

Este síndrome se caracteriza por una pérdida masiva de proteínas en la orina, la cual no puede ser compensada por la síntesis de proteínas (principalmente albúmina) por el hígado, causando así una severa disminución de presión coloidosmótica en la sangre, que conduce al desarrollo de edema. Aquí de nuevo, con el acúmulo progresivo de edema disminuye el volumen sanguíneo circulante, lo cual es detectado por los riñones, quienes inician a través del mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, la retención de sodio y más agua, incrementando así el problema. El edema presente en estos casos es generalizado, afectando abdomen, tórax, tejido subcutáneo y extremidades.

Edema cerebral

A diferencia de otros órganos que se pueden expandir cuando acumulan edema, el cerebro debido a que está contenido en la cavidad craneal, no tiene espacio para su expansión, lo que puede acarrear serias consecuencias por el daño ejercido sobre el tejido nervioso. La presión intracraneal incrementada lesiona la estructura y función cerebral y compromete el aporte sanguíneo. Este edema cerebral puede ser intersticial cuando se acumula en los ventrículos laterales y en la sustancia blanca periventricular; citotóxico cuando se acumula en las neuronas debido a hinchazón celular y afecta sobre todo a las neuronas de la sustancia gris; y vasogénico con exceso de líquido en el espacio extracelular del cerebro debido a permeabilidad vascular aumentada en la sustancia blanca. Este último tipo de edema cerebral es el más común y se debe a traumatismos craneales, infartos, hemorragias, encefalitis diversas, daño tóxico cerebral y neoplasias.

A la necropsia, un cerebro edematoso se encuentra friable y más pesado de lo normal, y con las **circonvoluciones cerebrales aplanadas**.

Hemorragia

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

Según su localización, la hemorragia se clasifica en los tipos mencionados en el *cuadro 3.2*.

En la **hematoquecia** la sangre en las heces es fresca (no digerida), mientras que en la **melena** la sangre ha sido procesada por las enzimas digestivas.

Según su magnitud, las hemorragias se clasifican en:

- **Petequias.** Pequeños puntos hemorrágicos (cabeza de alfiler) no mayores de 2 mm de diámetro (*figura 3.16*).
- **Equimosis.** Pequeños focos hemorrágicos circulares, de mayor tamaño y con bordes más difusos que las petequias (*figura 3.17*).
- **Sufusión.** Sangre derramada en tejido laxo (por ejemplo, epicardio, endocardio, peritoneo), en forma de brochazos (*figura 3.16*).
- **Hematoma.** Acumulación más o menos esférica de sangre coagulada en tejido subcutáneo, intraarticular o en un órgano (*figura 3.18*).

De acuerdo con la patogenia, las hemorragias se dividen en:

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

Causas de hemorragia

Hipoxia

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

Traumatismos que producen hemorragias por rexis

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



Figura 3.16. Corazón de caballo muerto por enterotoxemia. Se aprecian hemorragias puntaiformes (petequias) y sufusiones subepicárdicas.



Figura 3.17. Aspecto parietal de la pared torácica de un cerdo con equimosis y petequias multifocales.

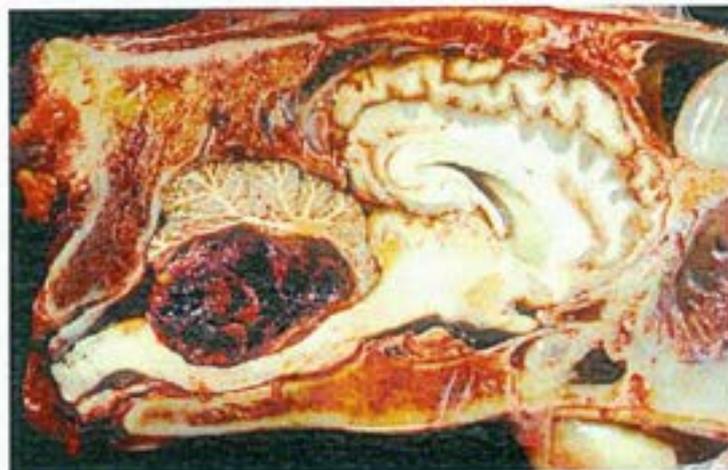


Figura 3.18. Hematoma en la región del bulbo raquídeo de un caballo que sufrió fractura de occipital.

Lesiones en la pared vascular

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

Toxinas

Las toxinas lesionan el endotelio vascular y producen hemorragia por **diapédesis**. Entre ellas deben mencionarse:

- Agentes microbianos que causan **septicemias**, **viremias** y **toxemias**, como *Pasteurella* sp., *Escherichia coli*, fiebre petequial en caballos, estreptococos, pierna negra bovina, *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, virus de la fiebre porcina clásica, de la peste porcina africana, de la anemia infecciosa equina, etcétera.
- **Toxinas vegetales**, de plantas como helecho macho (*Pteridium aquilinum*), tréboles que contienen cumarina, precursora de micotoxinas, dicumarol; *Crotalaria*, micotoxinas, remolacha (contiene ácido oxálico, formación de oxalato de calcio).
- **Toxinas químicas**, como **arsénico** y otros metales pesados, que dañan las membranas celulares de los capilares; **estricnina**, que produce hemorragias en páncreas y timo en el perro. Varios medicamentos, como ácido acetilsalicílico, fenilbutazolidina y otros.

El significado clínico de una hemorragia depende del volumen y de la velocidad de la pérdida. Una rápida pérdida de 20% del volumen sanguíneo o pequeñas pérdidas de incluso mayores cantidades, pueden ser resueltas por animales adultos. Sin embargo, pérdidas mayores pueden ocasionar un estado de choque hipovolémico. También la localización de la hemorragia es importante; por ejemplo si ocurre en el tejido subcutáneo tendrá poco efecto integral; ahora bien, si la hemorragia ocurre en el cerebro, puede tener consecuencias fatales debido a la presión que ejerce la sangre o el coágulo sobre el tejido nervioso. Finalmente, hemorragias externas implican la pérdida de eritrocitos y el hierro que contienen; mientras que hemorragias internas, por ejemplo en el abdomen o tórax, permiten la recuperación del hierro para la síntesis de nuevas moléculas de hemoglobina.

Trastornos de la coagulación

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

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

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

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

Trastornos alérgicos

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

CUADRO 3.3. Factores de la coagulación sanguínea

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

Hemorragias agónicas

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

Trombosis

La trombosis es un trastorno que se caracteriza por la formación de un coágulo en la luz de un vaso y **adherido a su pared**. Este coágulo intravascular recibe el nombre de trombo. Como ya se mencionó, al coágulo que se localiza fuera de un vaso, por ruptura del mismo, se le conoce como hematoma (*figura 3.18*).

Coagulación sanguínea

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

El mecanismo de la coagulación sanguínea depende de la interacción precisa de múltiples moléculas (proenzimas) que normalmente circulan en la sangre en forma inactivada y que necesitan ser activadas para que se inicie la formación del coágulo. Una vez activadas, interactúan a manera de una reacción que se ha comparado con una **cascada** y que termina cuando se ha depositado **fibrina** que forma una red en cuyas mallas quedan atrapados los demás elementos del coágulo. En el *cuadro 3.3* se enumeran los factores de la coagulación, con sus nombres en el orden como fueron descubiertos, y no en el orden como entran en función.

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

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

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

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

VÍA INTRÍNSECA

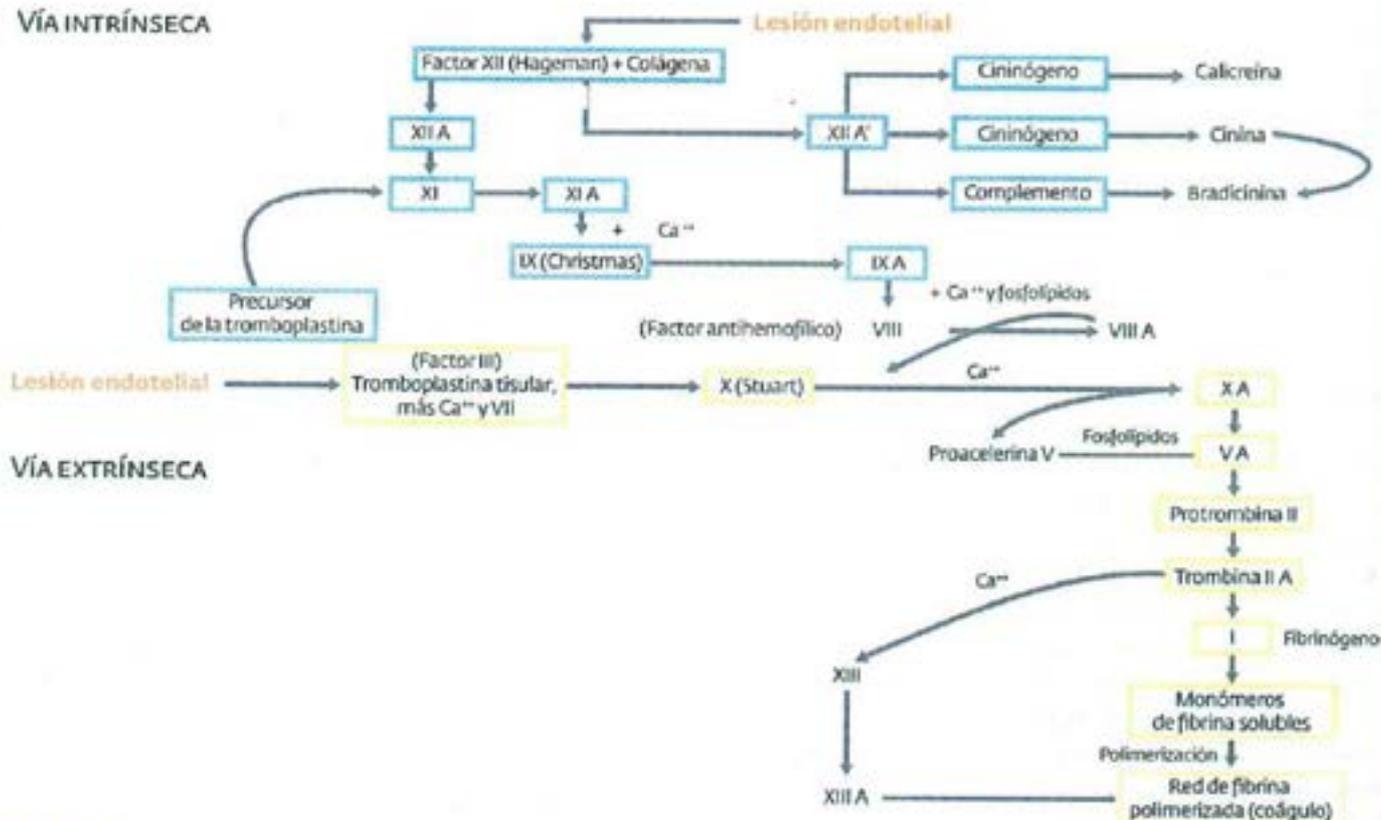


Figura 3.19. Cascada de la coagulación sanguínea.

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

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

La vía intrínseca (figura 3.19) comienza cuando el factor XII (de Hageman) es activado (XIIa) por contacto con la colágena subendotelial, expuesta por una lesión en el endotelio vascular. Sigue la activación de XI a XIa, que actúa como enzima proteolítica y convierte el factor IX (de Christmas) en una enzima activa IXa. En presencia de iones Ca^{++} , el factor X (de Stuart) se transforma en Xa. Este factor también es activado por la vía extrínseca, que sólo necesita la liberación de tromboplastina tisular de una variedad de células dañadas, como fibroblastos, células de la musculatura lisa, endoteliales y otras, en

presencia de iones de Ca^{++} y del factor VII, dependiente de vitamina K.

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

Las plaquetas y la formación del coágulo

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

La **adhesión** es la habilidad de las plaquetas de pegarse a superficies lesionadas, como en el caso de lesión subendotelial, que desencadena la formación de un trombo en presencia de Ca^{++} (Factor IV) y vitamina

K. Esta adhesión a las capas subendoteliales que exponen la matriz extracelular, se lleva a cabo con la ayuda de moléculas presentes como el factor von Willebrand, sustancia secretada a la membrana basal por las células endoteliales. El **factor von Willebrand** se une a la colágena para atraer a las plaquetas en casos de daño endotelial. Las plaquetas se aglutinan en el lugar de la lesión y lo cubren. Después de la adhesión a la superficie expuesta, se observa cómo las plaquetas se hinchan, sufren cambios bioquímicos y morfológicos, y se agregan entre sí por medio de pseudópodos que emanan de su superficie. Además, secretan componentes plaquetarios, entre ellos, fosfolípidos, adenosindifosfato (ADP) y tromboxano A₂ (TXA₂), que promueven la adhesión entre ellas para formar el primer tapón hemostático (figura 3.20). La activación local de la cascada de la coagulación (que involucra factores tisulares y fosfolípidos plaquetarios) resulta en la polimerización de la fibrina que aglutina a todas las plaquetas en un **tapón hemostático secundario**.

En esta etapa existen también factores liberados por las células endoteliales que inhiben la aglutinación de plaquetas en el sitio de la lesión, tales como el activador de plasminógeno tisular, que es fibrinolítico, y la trombomodulina que interfiere con la cascada de la coagulación; y que juntas estas sustancias limitan la extensión de la aglutinación plaquetaria en el sitio de la lesión.

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

Cuando la membrana plaquetaria es lesionada, se activa la ruta de las prostaglandinas. De la lipoproteína en la superficie plaquetaria se libera el ácido araquidónico por acción de una fosfolipasa; a partir del ácido araquidónico se forman a su vez las prostaglandinas E₂, D₂ y F₂ alfa, que no tienen efecto sobre las plaquetas. Bajo la acción de la enzima **ciclooxigenasa**, que se inhibe con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el ácido araquidónico da lugar a la formación de productos intermedios y se forman tromboxanos, siendo el **tromboxano A₂** un agente **agregador** muy potente de **plaquetas**, y un **vasoconstrictor** más efectivo que la **angiotensina II**.

Para que las plaquetas puedan cubrir eficientemente un daño en el endotelio vascular, es necesario que se adhieran, tanto a la superficie vascular lesionada, como entre sí. Para lograrlo, producen fibrillas, formadas por una glucoproteína, llamada **fibronectina**, elaborada por una gran variedad de células. La fibronectina también es

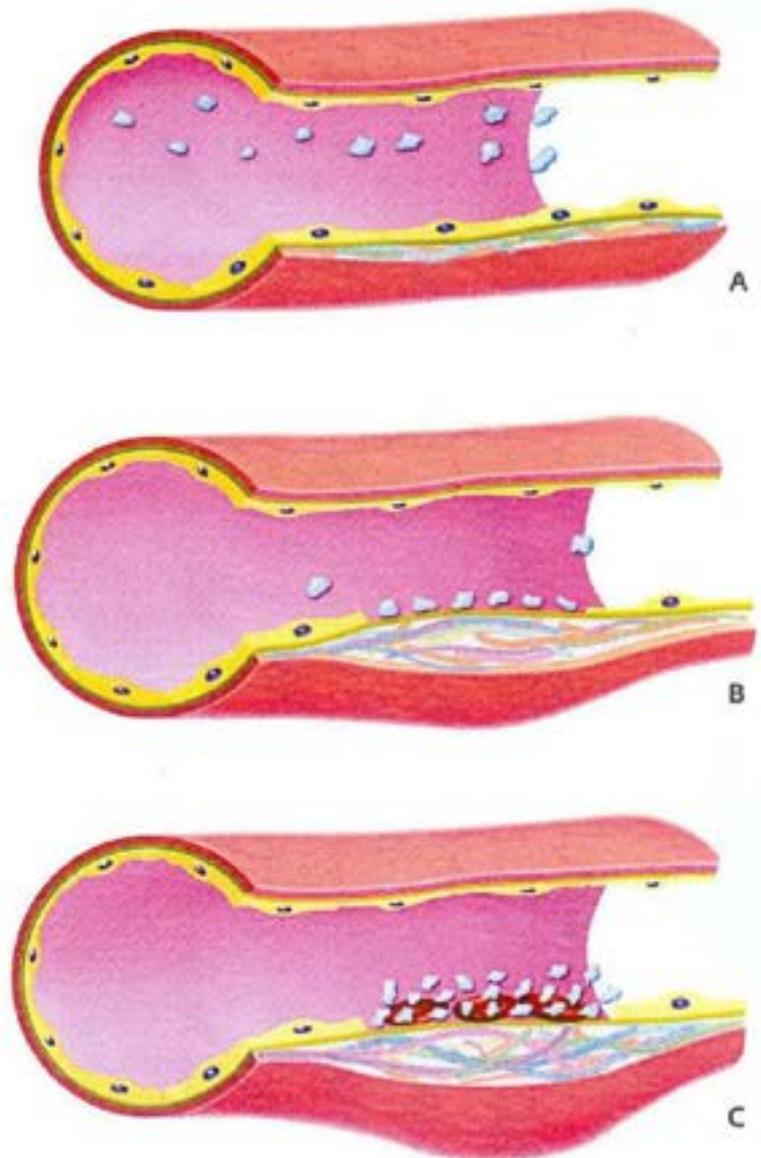


Figura 3.20. Esquema de la etapa inicial del proceso de hemostasis. Se observa la circulación sanguínea normal con las células endoteliales intactas (amarillo)(A). Después de una lesión vascular se destruyen células endoteliales, quedando expuesta la membrana basal (verde) y se inicia el depósito y aglutinación de plaquetas (B), con el cual se liberan sustancias promotoras de la coagulación. Iniciado el proceso de coagulación, se depositan más plaquetas, fibrina y quedan atrapados algunos eritrocitos y leucocitos (C).

de suma importancia en la cicatrización y su ausencia explica, en parte, la poca adhesión que existe en células tumorales.

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

- Factor plaquetario 1: Es el factor V de la coagulación.
- Factor plaquetario 2: Acelera la coagulación de fibrinógeno por medio de la trombina.

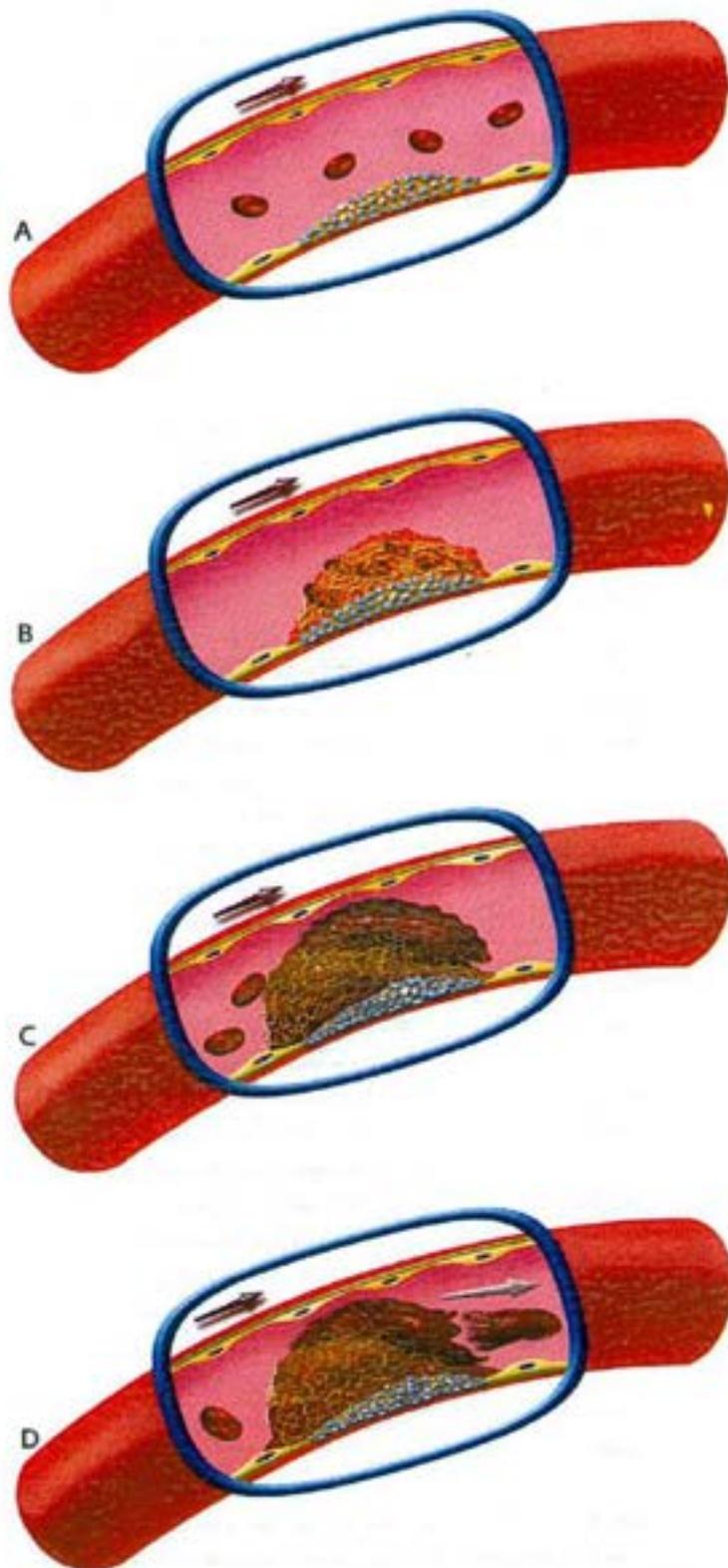


Figura 3.21 . Propagación de un trombo. Un trombo crece mediante el depósito de capas o estratos, sobre todo donde el flujo sanguíneo es rápido. El daño al endotelio induce el depósito de plaquetas (A), acompañado por el depósito de fibrina y leucocitos (B), después por mayor depósito de fibrina (C). En el sentido del flujo sanguíneo se puede desarrollar una cola que contiene un coágulo de sangre completa, de donde se pueden desprender fragmentos (D).

- Factor plaquetario 3: Tiene actividad similar a los fosfolípidos y es necesario para la iniciación de la vía intrínseca.
- Factor plaquetario 4: Tiene actividad neutralizante sobre la heparina.

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

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

Al presentarse el defecto (herida o cambio metabólico), se aglutinan primero las **plaquetas**. Cuando su intervención no es suficiente para eliminarlo, entra en acción el mecanismo de la **coagulación sanguínea (vía intrínseca)** depositándose fibrina, y entre sus mallas, eritrocitos, leucocitos y plaquetas. De este modo, el **trombo crece** y puede llegar a obstruir en forma parcial o total la luz del vaso. En este caso se habla de un **trombo oclusivo (figura 3.21)**, y sus consecuencias dependen de su localización y de la posibilidad de que se establezca una irrigación colateral.

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

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

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

Cuando existe una lesión endotelial en la pared del vaso, queda al descubierto la capa subendotelial de colágena con carga negativa, el factor XII o de Hageman se activa y se convierte en una importante enzima y actúa sobre el precursor de la **protromboplastina plasmática (factor XI)** para activarlo, iniciando así la cascada de la **coagulación intrínseca**.

Las plaquetas son las primeras células que se adhieren a la superficie subendotelial expuesta, donde forman

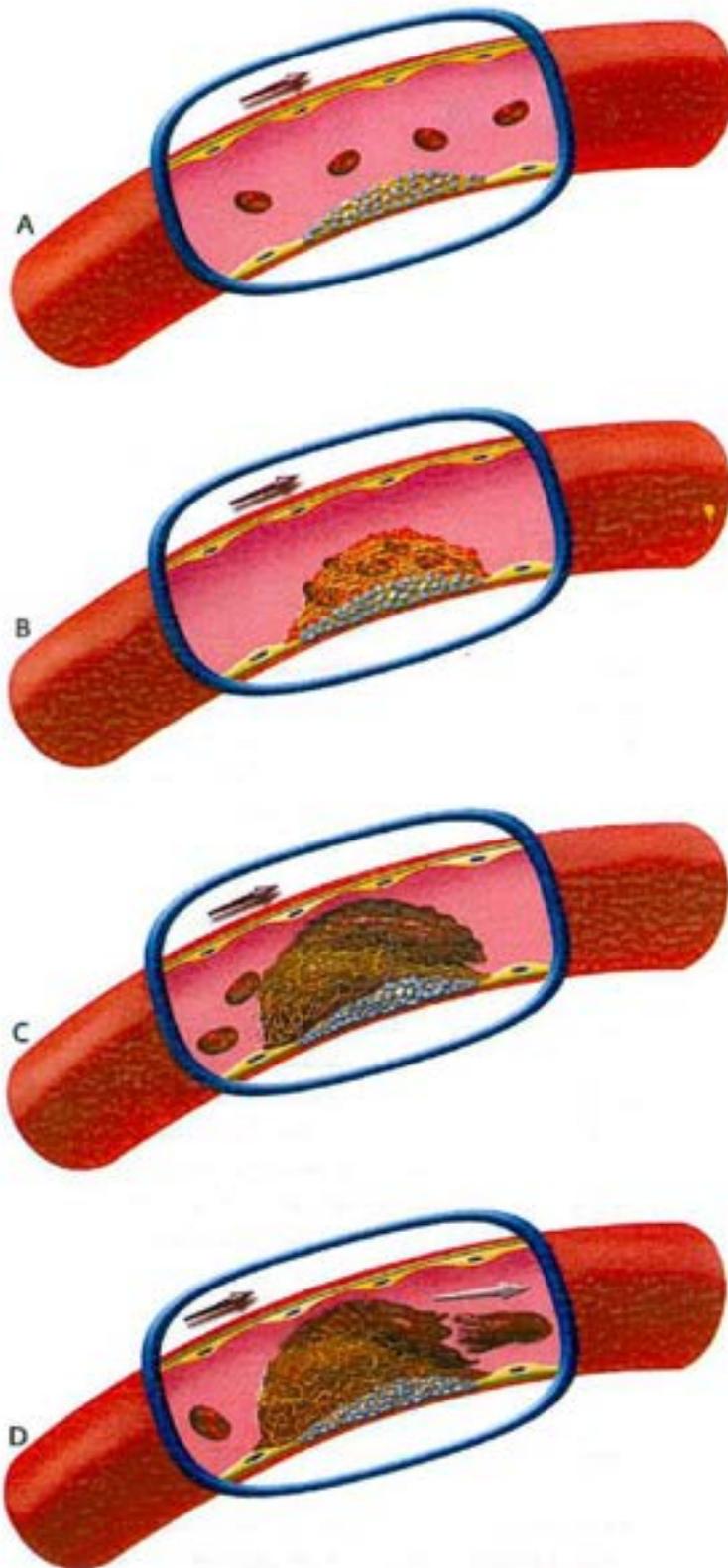


Figura 3.21 . Propagación de un trombo. Un trombo crece mediante el depósito de capas o estratos, sobre todo donde el flujo sanguíneo es rápido. El daño al endotelio induce el depósito de plaquetas (A), acompañado por el depósito de fibrina y leucocitos (B), después por mayor depósito de fibrina (C). En el sentido del flujo sanguíneo se puede desarrollar una cola que contiene un coágulo de sangre completa, de donde se pueden desprender fragmentos (D).

- Factor plaquetario 3: Tiene actividad similar a los fosfolípidos y es necesario para la iniciación de la vía intrínseca.
- Factor plaquetario 4: Tiene actividad neutralizante sobre la heparina.

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

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

Al presentarse el defecto (herida o cambio metabólico), se aglutinan primero las **plaquetas**. Cuando su intervención no es suficiente para eliminarlo, entra en acción el mecanismo de la **coagulación sanguínea** (vía intrínseca) depositándose fibrina, y entre sus mallas, eritrocitos, leucocitos y plaquetas. De este modo, **el trombo crece** y puede llegar a obstruir en forma parcial o total la luz del vaso. En este caso se habla de un **trombo oclusivo** (figura 3.21), y sus consecuencias dependen de su localización y de la posibilidad de que se establezca una irrigación colateral.

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

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

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

Cuando existe una lesión endotelial en la pared del vaso, queda al descubierto la capa subendotelial de colágena con carga negativa, el factor XII o de Hageman se activa y se convierte en una importante enzima y actúa sobre el precursor de la **protromboplastina** plasmática (factor XI) para activarlo, iniciando así la cascada de la **coagulación intrínseca**.

Las plaquetas son las primeras células que se adhieren a la superficie subendotelial expuesta, donde forman

agregados. Las proteínas plasmáticas de la cascada de la coagulación formarán la red de fibrina que dará estabilidad estructural al tapón de las plaquetas y que al final, los **productos de degradación de la fibrina** intervendrán en el proceso de reparación tisular.

Causas de trombosis

Lesión directa en el endotelio vascular o endocárdico

Parásitos o sus larvas

Dirofilaria immitis, *Spirocerca lupi* en la aorta caudal de perros; larvas de *Strongylus vulgaris* en la aorta posterior y arterias ilíacas y femorales, o en las ramificaciones de la arteria mesentérica anterior de caballos (claudicación intermitente, cólico); **trombosis de la vena cava** por abscesos hepáticos, común en bovinos.

Lesiones traumáticas vasculares

Algunos accidentes pueden ser la causa de trombos. En este grupo deben considerarse las **lesiones en la vena yugular** de grandes especies (bovina y equina), debidas a múltiples aplicaciones de medicamentos con agujas no estériles o mal afiladas. También puede causar trombosis la aplicación por tiempo prolongado de torniquetes o ligaduras temporales durante intervenciones quirúrgicas.

Arteriosclerosis, aterosclerosis y aneurismas

Estos padecimientos son raros en animales, con excepción de los aneurismas por *Spirocerca* y *Strongylus*.

Trastornos metabólicos intracelulares

En este grupo son causas importantes las hipoxias con acumulación de CO_2 , que ocurren como consecuencia de **congestión crónica general y local**.

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

Otras causas son las toxemias, sobre todo endógenas, las septicemias y las viremias. En este contexto es importante la **coagulación intravascular diseminada**, que se caracteriza por la aparición de múltiples **microtrombos** en el sistema capilar y se observa en enfermedades sep-

ticémicas, en el **choque endotóxico** (*Escherichia coli*), y en enfermedades virales como la fiebre porcina clásica. Una posible secuela de este trastorno es una hipocoagulabilidad de la sangre, que recibe el nombre de **coagulopatía por consumo**. Se caracteriza por la aparición de **petequias** y **equimosis** en los tejidos (**diátesis hemorrágica**), y se atribuye al agotamiento de los factores de la coagulación por la trombosis diseminada.

Cambios en la composición de la sangre

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

Inhibidores de la coagulación

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

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

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

- la **antitrombina III** (cofactor de la **heparina**), que es elaborada en las mismas células endoteliales, en el hígado y en los megacariocitos, y que inactiva los factores IX y X;
- el **sistema proteína C-proteína S-trombomodulina**, que circula normalmente en la sangre y que una vez activada, inactiva los factores V y VIII y actúa junto con la antitrombina III en contra de la coagulación y de la formación de fibrina;
- factor inhibidor de la vía tisular (TFPI)**, que es un potente inhibidor de la coagulación extrínseca, deri-



Figura 3.22. Trombo cabalgante debido a lesión por *Strongylus vulgaris* en la aorta caudal de un equino.

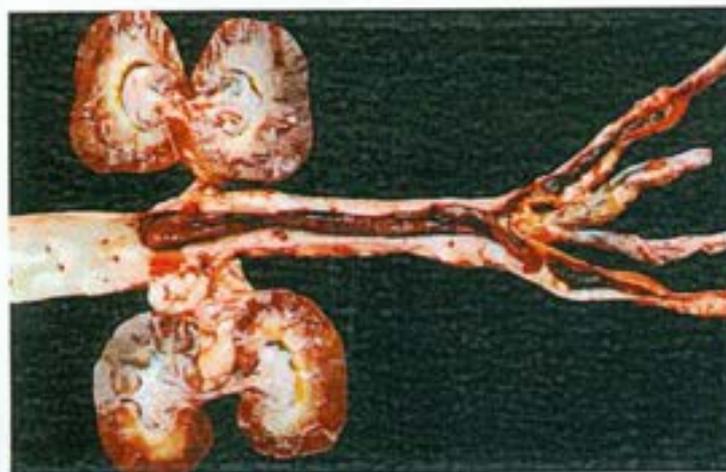


Figura 3.23. Trombo cabalgante debido a lesión por *Spirocerca lupi* en la aorta caudal de un perro.

- vado de células endoteliales y de músculo liso y que inhibe los factores VII y X de la coagulación.
- d) además la prostaciclina (PGI_2), óxido nítrico (NO) y difosfato de adenosina (ADP), inhiben la agregación plaquetaria subsecuente.
 - e) finalmente, el sistema fibrinolítico depende del activador tisular de plasminógeno (tPA) producido por las células endoteliales que convierte el plasminógeno en plasmina y así esta potente enzima inicia la degradación de la fibrina del coágulo en productos de la degradación de la fibrina.

Deficiencia de antitrombina III

En humanos con deficiencia congénita de antitrombina III son frecuentes los episodios de trombosis. Los perros y otras especies con glomerulonefritis, amiloidosis renal y otras nefropatías con pérdida de proteí-

nas (síndrome nefrótico) puede perder antitrombina III (y otras proteínas) por el glomérulo; dado que la antitrombina III tiene aproximadamente el mismo tamaño que la albúmina sérica, cuando el riñón pierde albúmina también perderá antitrombina III. La falta de ésta causará tromboembolia, especialmente en los pulmones, pero además en vena porta, arterias mesentéricas, renales y femorales, con consecuencias graves para el paciente. La antitrombina III también puede consumirse durante la coagulación intravascular diseminada. En estos casos, la concentración de antitrombina III en sangre correlaciona inversamente con la esperanza de vida de los pacientes.

Clasificación de los trombos

Según su localización, se distinguen:

- a) **Trombos arteriales.** Se presentan en vasos arteriales. De ellos, un tipo frecuente en caballos es el trombo cabalgante, que se forma en la cuadrifurcación de la aorta caudal y que tiene forma de U invertida, o albardón, con sus extremos fijos a cada una de las dos ilíacas; provoca obstrucción parcial y claudicación intermitente. La causa de la trombosis aórtica en caballos es la migración larvaria de *Strongylus vulgaris* (figura 3.22). También en perros se observan trombos en la aorta posterior causados por *Spirocerca lupi* (figura 3.23).
- b) **Trombos venosos.** En animales, son más frecuentes que los arteriales. Un ejemplo importante es la trombosis de la vena cava caudal, por absceso hepático en vacas lecheras, que forma émbolos pulmonares fácilmente.
- c) **Trombos linfáticos.** Consisten en fibrina y leucocitos.
- d) **Trombos cardíacos.** Se distinguen: trombos murales, cuando se encuentran adheridos al endocardio de uno de los ventrículos, y trombos valvulares, cuando se han formado en las válvulas mitral o tricúspide.
- e) **Trombos capilares.** Se presentan en la coagulación intravascular diseminada; son comunes en riñón y pulmón.

Según su color y consistencia, los trombos se clasifican en rojos, blancos o laminados (con líneas de Zahn). El color depende de la mayor o menor cantidad de fibrina o glóbulos rojos, y de la rapidez con que estos elementos se depositan. En la práctica es raro encontrar un trombo de un solo color; por lo general son mixtos o laminados. Un trombo puede ser aséptico o séptico; este úl-

timo contiene bacterias que llegan por vía sanguínea o con el parásito que inició su formación.

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

Los **coágulos posmortem** que se hallan en las venas y en el ventrículo derecho del corazón presentan una superficie lisa y brillante, y una apariencia gelatinosa; a veces tienen una parte de color amarillo, con aspecto de **grasa de pollo**; nunca están adheridos al endotelio o al endocardio, y se separan con gran facilidad, característica que los distingue de un trombo.

Formas de terminación de un trombo

Los factores de la coagulación activados son de vida corta y no se producen cuando ya no existe el estímulo. El organismo dispone de mecanismos para disolverlos o para minimizar su efecto. El destino final de los trombos puede ser favorable (**licuefacción aséptica** por medio del sistema de plasmina o enzimático, **organización** y **canalización**) o desfavorable (**licuefacción séptica**, formación de **émbolos sépticos** o **asépticos** y **oclusión del vaso**) (Figura 3.24).

Licuefacción (fibrinolisis)

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

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

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

También existen inhibidores de los activadores, que neutralizan la acción de la plasmina (antiplasminas). Se ha demostrado que la plasmina puede efectuar su papel fibrinolítico solamente cuando se fija en la fibrina. En presencia del activador, queda protegido el compuesto plasmina-fibrina contra la antiplasmina. Otra teoría pos-

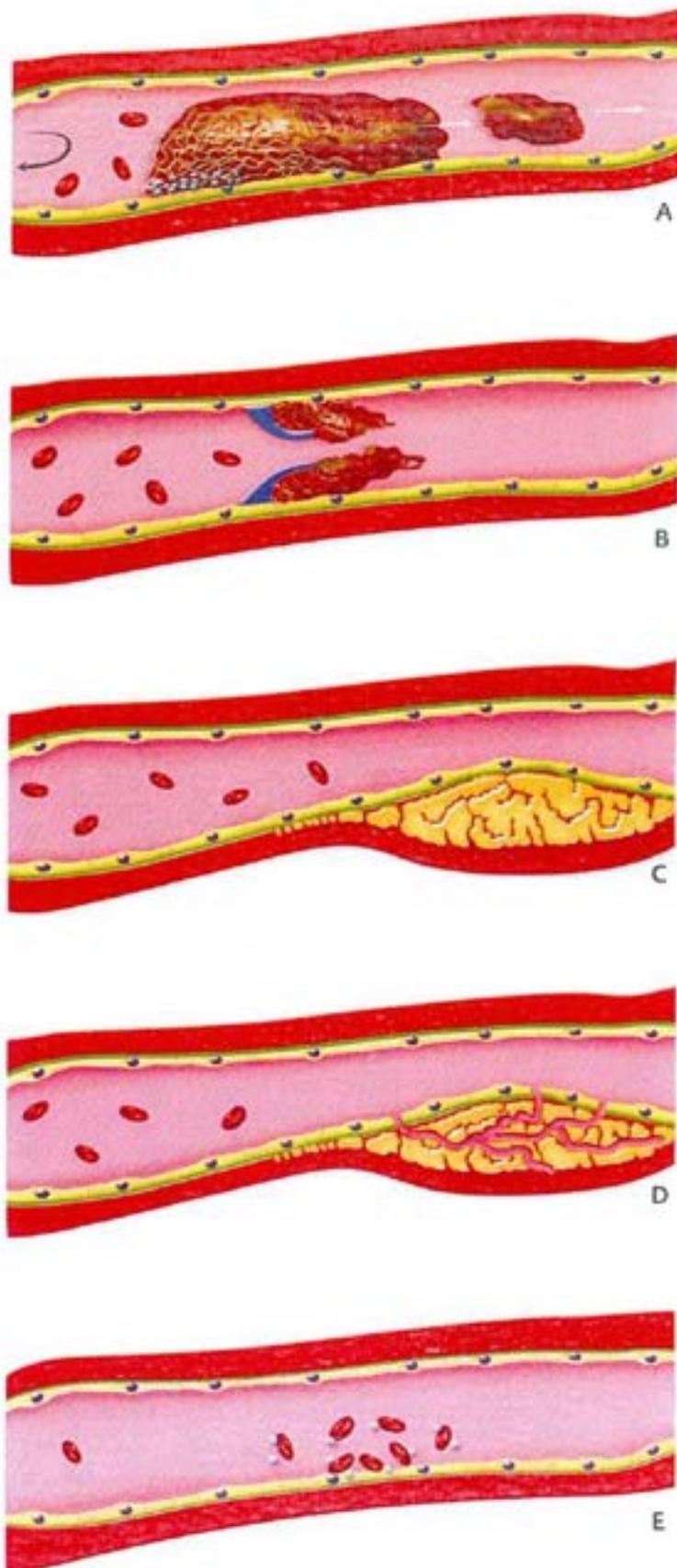


Figura 3.24. Formas de terminación de un trombo, que pueden incluir propagación y embolización (A), oclusión (B), organización (C), canalización (D), y licuefacción séptica o aséptica (E).

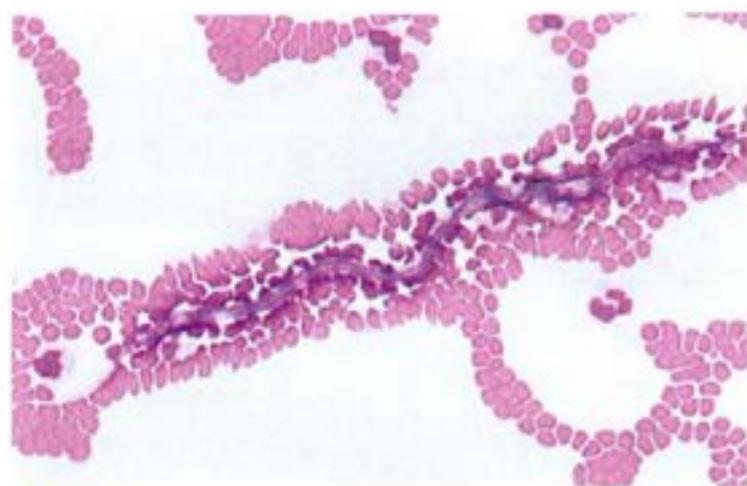


Figura 3.25. Embolo parasitario (sangre de perro). Se observa una larva de *Dirofilaria immitis*, parásito que en su forma adulta se localiza en el corazón derecho.

tula que se forma un compuesto plasmina- antiplasmina y que, al estar en contacto con la fibrina, la antiplasmina se desprende para dejar a la plasmina en libertad de desdoblarse moléculas de fibrinógeno y fibrina. Las enzimas fibrinolíticas de los leucocitos secuestrados en la red de fibrina del trombo, también contribuyen a su lisis.

Organización y canalización

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

Licuefacción séptica, émbolos sépticos

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

Émbolos asépticos

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

Oclusión del vaso

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

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

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

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso que se caracteriza por la **coagulación generalizada**, principalmente en arteriolas y capilares, causado por una activación patológica de la **cascada de la coagulación**. Esta activación puede llegar a ser tan masiva que se agotan los factores de la coagulación, con la consecuencia de una disminución de la fibrina y, por ende, complicaciones hemorrágicas generalizadas que reciben el nombre de **diátesis hemorrágicas**. Se le conoce también como **coagulopatía por consumo** (porque se consumen los factores de la cascada de la coagulación), **síndrome de desfibrinación**, o **trastornos trombohemorrágicos de consumo**.

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

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

ciosa felina), neoplasias, choque, mordedura de víbora de cascabel, politraumatismos (necrosis tisular) y quemaduras extensas, entre otros.

Embolia

Un émbolo es una partícula de origen orgánico o inorgánico, que circula libremente en la sangre. Este proceso recibe el nombre de embolia.

Los émbolos pueden estar constituidos por:

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

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

Clasificación de embolias

Embolias fibrinosas

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

Embolias parasitarias

Las causan microfilarias y larvas de parásitos que circulan en la sangre, como *Dirofilaria immitis* (figura 3.25) y *Spirocerca lupi* en perros (figura 3.23); vermes pulmonares en cerdos; grupos de tripanosomas, y larvas parasitarias, por ejemplo, larvas de *Strongylus vulgaris* en caballos y *Ascaris suum* en cerdos.

Embolias bacterianas o micóticas

En abscesos y otras infecciones purulentas o micóticas, es posible que grupos de microorganismos invadan al

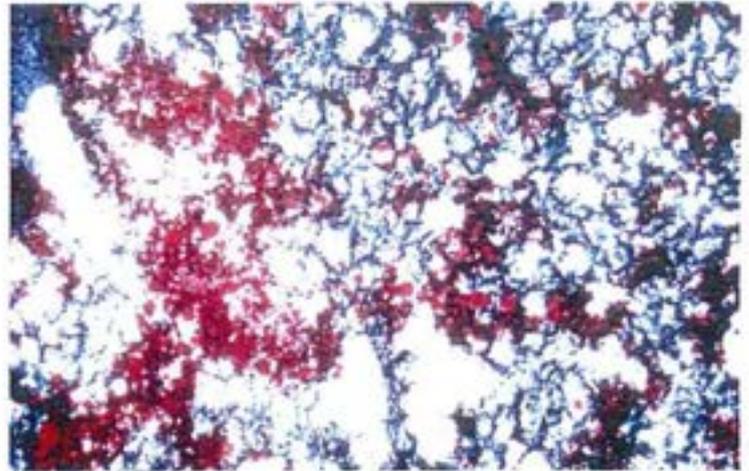


Figura 3.26. Embolia grasa en pulmón de caballo (trastorno de origen iatrogénico). La sustancia roja corresponde a grasa y se debe a embolia de medicamento oleoso inyectado.

sistema vascular. Éstos producirán entonces focos microbianos a distancia, que pueden detectarse por medio de tinciones especiales (Gram, Ziehl-Neelsen, PAS, etcétera).

Embolias celulares

En este grupo tienen especial importancia los émbolos de células neoplásicas malignas. Por su carencia de fibronectina, la adhesión entre ellas es mínima, lo que facilita su desprendimiento. Por su invasividad, las neoplasias malignas con frecuencia lesionan las paredes vasculares y penetran en el torrente circulatorio. Este proceso recibe el nombre de metástasis tumoral. Las células tumorales tienen la facultad de multiplicarse en el lugar donde quedan atrapadas. De este modo, se producen múltiples focos neoplásicos en varias partes del organismo.

Los émbolos celulares de otros tejidos son raros y difíciles de identificar microscópicamente. Se han citado casos de émbolos por células hepáticas o de la médula hematopoyética y, particularmente en perros, por células cartilaginosas que se desprendieron de los discos intervertebrales, a consecuencia de destrucción de estos tejidos por traumatismo.

Embolia grasa

Gotas de lípidos pueden llegar a la sangre durante traumatismos, en especial, fracturas de huesos largos en animales adultos. Se encuentran entonces múltiples gotas de grasa (tinción con Sudán III) en el pulmón, corazón, riñón y encéfalo, que pueden haber sido la causa de algunos casos de muerte repentina (figura 3.26).

Embolia gaseosa

La entrada de aire en un vaso es posible durante una intervención quirúrgica o en accidentes. En general, el

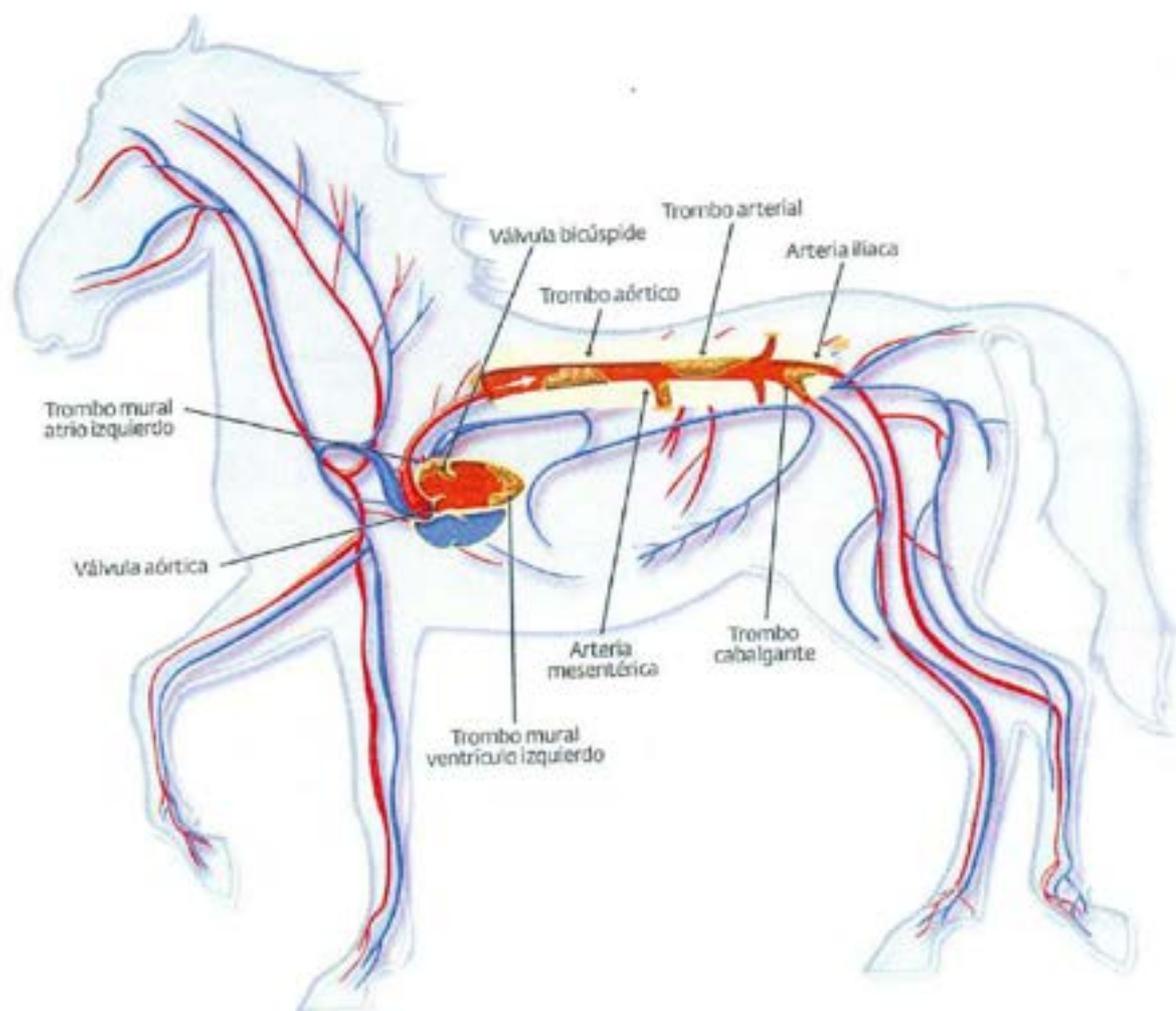


Figura 3-27. Esquema que muestra los sitios más comunes de origen de émbolos arteriales.

organismo animal tolera cierta cantidad de aire en el sistema vascular (perros, hasta 20 ml; caballos, hasta 1 000 ml) y la embolia gaseosa, en medicina veterinaria es rara como causa de muerte. En medicina humana el problema tiene importancia para los buzos (enfermedad de los buzos), que están expuestos a cambios bruscos de presiones atmosféricas altas anormales; ocurre cuando suben rápidamente desde las profundidades del mar y el nitrógeno disuelto en la sangre se gasifica. Para evitar estos accidentes, deben permanecer en cámaras especiales en las que la presión disminuye lentamente.

Embolias por cuerpos extraños de origen inorgánico

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

Los émbolos pueden ser de localización arterial o venosa. Entre los arteriales la fuente de origen más

común son trombos valvulares o murales ubicados en el corazón izquierdo y que se depositan finalmente en los riñones, cerebro, intestinos o en las extremidades. Los trombos arteriales ubicados en la aorta y originados por *Strongylus vulgaris* en equinos o por *Spirocerca lupi* en perros, generan émbolos que se depositan en riñones, intestinos, o en las extremidades posteriores (figura 3-27).

Los trombos de ubicación venosa pueden alojarse en el pulmón, ya sea que se hayan originado en el corazón derecho, o por ejemplo, en las venas yugulares de animales con trombos causados por uso inapropiado de equipo para administrar medicamentos intravenosos. (figura 3-28)

Isquemia e infarto Isquemia

Este término se refiere a una lesión que se produjo en un tejido por la **disminución del flujo sanguíneo**. Cuando se forma un trombo oclusivo en un vaso terminal, el te-

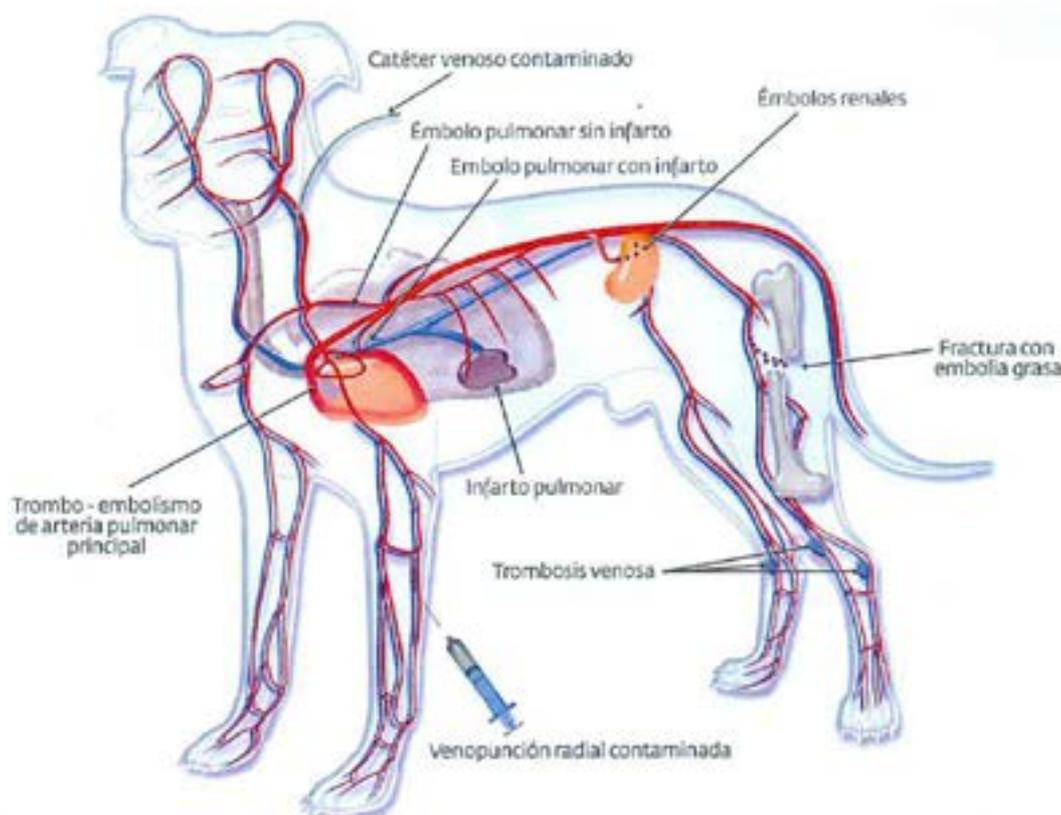


Figura 3.28. Esquema que muestra los sitios más comunes de émbolos venosos.

jido irrigado por este vaso queda sin aporte sanguíneo y se produce una **necrosis**, que en este caso recibe el nombre de **infarto**. Cuando el aporte sanguíneo no está totalmente interrumpido, el tejido tendrá una deficiente irrigación y la consecuencia será una zona isquémica. Los daños en esta zona son el resultado, por una parte, de un insuficiente aporte de O_2 y de nutrientes, y por otra, de la imposibilidad de remover los productos metabólicos de desecho de la zona afectada, que se acumulan y contribuyen al daño celular en el tejido afectado.

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

Infarto

Un infarto es un área de tejido que sufrió de isquemia y desarrolló necrosis coagulativa o licuefactiva de acuerdo al órgano afectado. El infarto se desarrolla como consecuencia de isquemia y se debe comúnmente a presencia de trombosis o de trombo-embolismo.

Los principales factores que influyen en el desarrollo de un infarto son:

1. El tipo de irrigación sanguínea del tejido: es decir, si el tejido tiene irrigación colateral y con anastomosis como ocurre con el pulmón y el hígado, que presen-

tan irrigación arterial o venosa, entonces pueden compensar en mejores condiciones la presencia de un infarto. Sin embargo, órganos como los riñones, el miocardio, el bazo o el cerebro, con irrigación terminal, sufren de consecuencias más severas al presentarse un infarto. (figuras 3.29 y 3.30).

2. El contenido de oxígeno de la sangre: un individuo sano con sangre bien oxigenada puede resistir mejor un infarto, a comparación de otro con anemia o con cianosis severa.
3. La velocidad con la que se desarrolló la oclusión: cuando ocurre un desarrollo lento de la oclusión, el tejido afectado tiene una mejor oportunidad de adaptarse a la isquemia presente a través de anastomosis o circulación colateral, si está presente. Cuando la oclusión es súbita, el tejido afectado no tiene tiempo de adaptarse y sufre necrosis coagulativa inmediata.
4. Vulnerabilidad del tejido a hipoxia: como se sabe, la susceptibilidad de los diversos tejidos a falta de oxígeno es diferente. Las neuronas son las células más sensibles, ya que con sólo 4 minutos de hipoxia pueden sufrir cambios irreversibles. El miocardio también es muy sensible, ya que con 30 minutos de hipoxia, se presenta necrosis. Otros tejidos como los fibroblastos pueden subsistir después de varias horas de hipoxia.



Figura 3.29. Infarto renal en un perro.



Figura 3.30. Infarto pulmonar en un cerdo.

La mayoría de los infartos son rojo oscuro después de su inicio debido a la hemorragia generada por los vasos sanguíneos locales. Con el paso de los días, el tejido va palideciendo por la hemólisis de los eritrocitos presentes y la hinchazón de las células del tejido infartado que expulsa la sangre de esa zona. Este cambio de color ocurre progresivamente en los primeros 5 días después del infarto. En órganos como los riñones, dependiendo de la magnitud del infarto, la zona afectada palidece progresivamente con la llegada de macrófagos que removerán el tejido necrótico durante las siguientes semanas, para que después prolifere el tejido de granulación que se convertirá en una cicatriz blanca. (figuras 3.29 y 3.30).

En órganos como los pulmones o el bazo, los infartos permanecen de color rojo, ya que están compuestos de un tejido más laxo que permite acumular más sangre. En el cerebro las zonas infartadas sufren necrosis licuefactiva donde posteriormente se acumula una gliosis (astroglía y microglía) que remueve el tejido afectado. Aquí

si el infarto es pequeño puede cicatrizarse con fibras gliales; si es mayor, quedará una cavidad como secuela.

La mayoría de los infartos son de tipo aséptico, ya que el trombo o los émbolos que los causan no contienen agentes infecciosos; sin embargo, si de inicio hay un proceso séptico, entonces el infarto contendrá agentes piógenos que pronto desarrollarán un absceso en la zona infartada con una respuesta inflamatoria mayor.

Choque

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

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

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

Patogenia y clasificación

Los tipos de choque, según su origen, son: **hipovolémico**, **cardiogeno** y **distributivo**.

El **choque distributivo** presenta disminución de la resistencia vascular periférica y acumulación de sangre en los tejidos periféricos, que provoca vasodilatación. El choque distributivo comprende al choque **séptico** (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica = SRIS), al **neurogénico** y al **anafiláctico**.

Todas las formas de choque se caracterizan por la incapacidad del corazón, de la red capilar periférica, o de ambos, de mantener una perfusión (irrigación) correcta en los órganos vitales.

Choque hipovolémico

La **hipovolemia** es la disminución del volumen total de sangre. El mejor estudiado entre los choques hipovolémicos

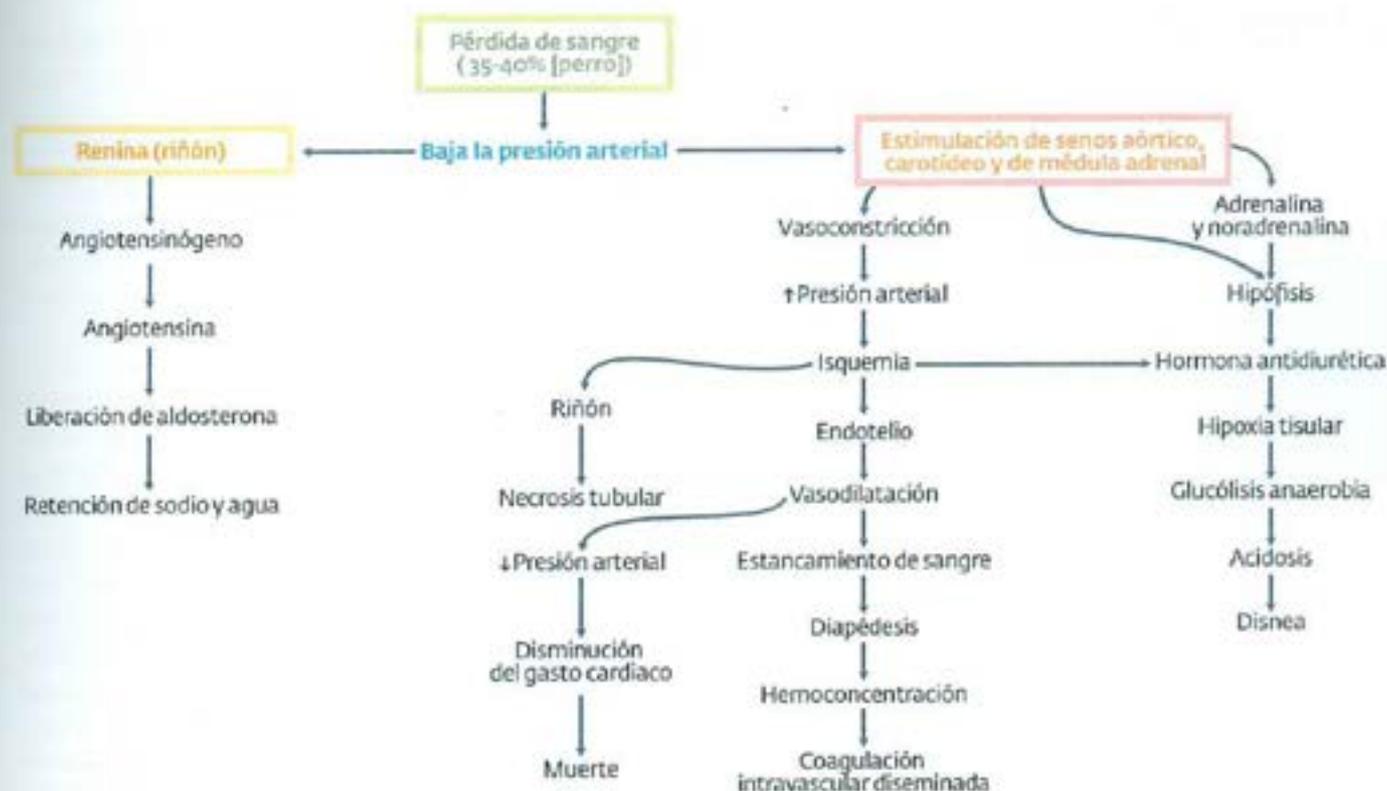


Figura 3.31. Patogenia del choque hipovolémico.

cos es el **hemorrágico**, que servirá de base para explicar los sucesos dinámicos y bioquímicos que ocurren no sólo en este tipo, sino, con pocas diferencias, en todos los demás (figura 3.31).

En una hemorragia de cierta magnitud se vacían los reservorios de sangre del organismo (bazo, hígado, pulmón y piel), que pueden contener hasta 50% del volumen sanguíneo total del cuerpo.

Durante esta primera fase de la **hipovolemia**, el corazón reacciona con **taquicardia**. En este caso es una medida poco útil, ya que el retorno venoso es insuficiente y la taquicardia, cuando es elevada, no permite un llenado diastólico adecuado. Sobreviene entonces la baja de la presión arterial, que provoca la estimulación de los barorreceptores de los senos aórtico y carotídeo, del sistema simpático y de la médula adrenal (liberación de **catecolaminas**: adrenalina y noradrenalina), con vasoconstricción subsecuente en todos los tejidos, a excepción del encéfalo y el corazón. La hipófisis secreta **hormona antidiurética**, por lo que disminuye la secreción de orina. La vasoconstricción, por una parte, y la disminución de la secreción de orina, por otra, causan trastornos metabólicos: oxigenación insuficiente de los tejidos, acumulación de sustancias de desecho (CO₂), glucólisis anaerobia, acidosis y aumento de residuos nitrogenados. La disminución de la filtración glomerular, por la baja de la presión arterial, estimula al aparato yux-

taglomerular, para secretar **renina**; ésta estimula la secreción de **angiotensinógeno** en el hígado, y se forman **angiotensinas I y II**; la última causa un aumento de la presión arterial y actúa sobre la corteza adrenal (zona glomerular), que secreta mayores cantidades de **aldosterona** (retención de sodio y agua).

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

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

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

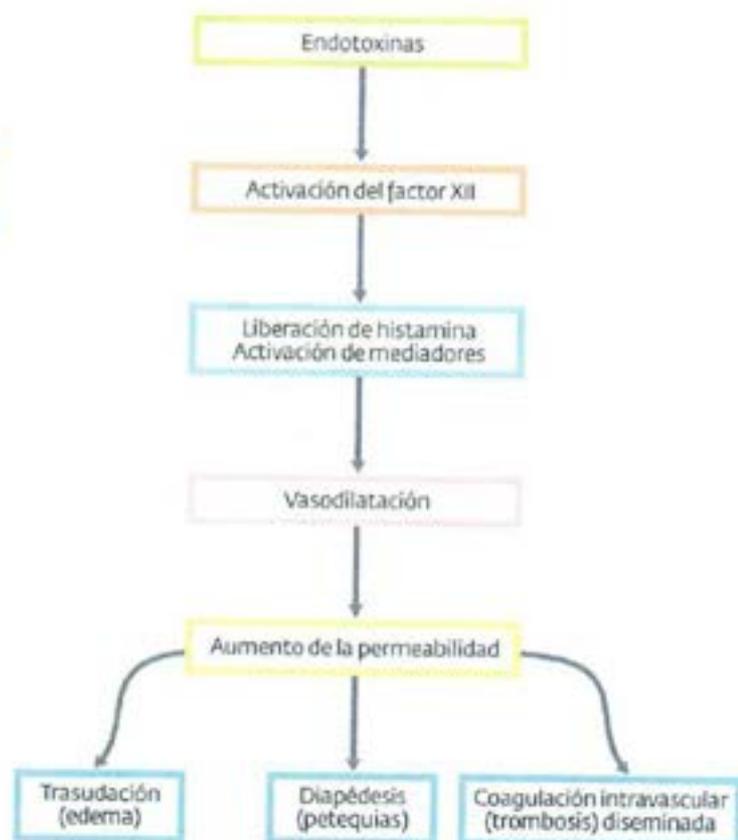


Figura 3.32. Patogenia del choque endotóxico.

estancamiento es la **microtrombosis**, o **coagulación intravascular diseminada**.

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

Choque cardiógeno

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

Los tipos de choque hipovolémico y cardiógeno se encuentran íntimamente ligados en su patogenia, ya que

si bien en el primero falta volumen de sangre circulante y en el segundo, aunque no falta volumen sanguíneo, el deficiente bombeo de sangre por el corazón, ocasionan una deficiente irrigación sanguínea a todos los tejidos, con el consecuente desarrollo de hipoxia tisular e isquemia generalizada, que de no corregirse, pueden conducir a la muerte.

Choque séptico o endotóxico

Durante las septicemias suelen liberarse **exotoxinas** de los microorganismos causales, y durante infecciones por gérmenes **Gram negativos**, en especial *Escherichia coli*, se liberan endotoxinas; las dos son importantes factores causales de choque tóxico y endotóxico (figura 3.32). Las sustancias liberadas por los microorganismos dañan los tejidos y desencadenan la liberación de sustancias vasoactivas (histamina, cininas y leucotrienos) que causan **vasodilatación**. Una vez sucedido esto, los cambios siguen el patrón ya explicado para el choque hipovolémico. En **quemaduras extensas**, se presenta un tipo especial de choque, en cuya etiología interviene la del choque séptico, cuando la condición se complica con infecciones subsecuentes. Sin embargo, el choque consecutivo a quemaduras obedece, por lo general, a causas mixtas: pérdida de líquidos (**hipovolemia**), factores **tóxicos** por **necrosis tisular**, más **toxinas bacterianas**. En la literatura reciente, el término de choque endotóxico ha sido remplazado por **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica**.

Choque neurógeno (angiógeno, vasógeno)

Este tipo de choque se debe a una pérdida del tono vascular. Ocurre por trastornos que afectan a los centros de la regulación cardiovascular y producen **parálisis vasomotora**, como **traumatismos** o depresiones de áreas específicas del sistema nervioso central (bulbo raquídeo, médula espinal en la región toracolumbar, traumatismos craneales), **encefalitis**, narcóticos, **dolores fuertes** (cólicos en caballos), **anestésicos** y otras sustancias tóxicas fuertes, o estados emocionales como tensión y angustia. La parálisis vasomotora produce vasodilatación, secuestro y, de allí, todos los trastornos ya descritos.

Choque anafiláctico

En este tipo de choque, la deficiente perfusión tisular y la falla circulatoria que resulta, tienen su origen en un trastorno inmunitario, en especial estados alérgicos por aplicaciones repetidas por productos biológicos, o de ciertos medicamentos. Estos conceptos son explicados

en detalle en el *Capítulo 6*. Entre las células sensibilizadas del animal y el antígeno introducido ocurre una reacción antígeno-anticuerpo. Las células dañadas por esta reacción liberan sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, cininas y leucotrienos), que causan **vasodilatación** intensa, y entonces se produce **hipotensión**. A partir de este momento, la patogenia del choque anafiláctico es la misma que los otros tipos de choque.

Características comunes a todos los tipos de choque

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

El lector atento se habrá percatado que en el síndrome del choque ocurren muchos de los mecanismos ya descritos al hablar de la coagulación sanguínea. Por ejemplo, la lesión endotelial, que es causada por una disminución en la velocidad de la sangre dentro de un vaso. Se produce entonces un círculo vicioso que en forma muy simplificada consiste en:

- trastorno de la circulación,
- perfusión insuficiente de tejidos,
- lesión endotelial,
- insuficiencia cardíaca,
- daño al miocardio,
- necrosis tubular renal,
- choque y
- perfusión insuficiente de tejidos.

Por este círculo vicioso, el choque es una condición de suma gravedad, que compromete la vida. Cuando el estado de choque en un animal no es atendido con prontitud, procurando básicamente la **restitución de líquidos** y la activación de la circulación, a menudo causa la muerte. Las lesiones que sugieren choque durante la necropsia son: **congestión visceral** en la cavidad abdominal, a veces tan masiva que el **intestino** contiene gran cantidad de líquido sanguinolento, el que no debe confundirse con enteritis hemorrágica grave, y lo cual se observa con frecuencia en **perros y caballos muertos por choque**. En las serosas, por la alteración vascular se presentan lesiones hemorrágicas del tipo de las **petequias**; en algunos casos el bazo aumenta de volumen por el secuestro de sangre (*figura 3.33*), lo que se observa en ca-



Figura 3.33. Esplenomegalia severa en un perro muerto por un estado de choque.

ballos muertos por cólico. Es posible que el líquido de la cavidad esté aumentado y tenga color sanguinolento. En el riñón puede encontrarse necrosis tubular aguda; en estos casos el órgano se presenta pálido, con zonas blanquecinas en la superficie. En las glándulas adrenales se observan hemorragias y disminución de lípidos. En la cavidad torácica, en todos los animales jóvenes el timo sufre cambios morfológicos importantes que pueden variar desde petequias hasta un estado hemorrágico intenso. En el pulmón se observa falta de colapso y edema alveolar, con presencia de líquido espumoso en grandes bronquios y en la bifurcación de la tráquea, estas lesiones son muy características y se habla de **pulmón de choque**. En el epicardio y en el endocardio con frecuencia aparecen hemorragias de magnitud variable.

La **coagulación intravascular diseminada** (microtrombosis) es una lesión frecuente en animales muertos por choque, y debe comprobarse en cortes histológicos que mostrarán presencia de microémbolos de fibrina en los capilares, por ejemplo de los glomérulos renales.

Otra manifestación importante de mencionar es el síndrome de compartimento abdominal (véase "síndrome de compartimento abdominal" en este mismo capítulo).

Lecturas recomendadas

- Eto M, Luscher TF. Modulation of coagulation and fibrinolytic pathways by statins. *Endothelium* 2003; 10: 35-41.
- Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. *Schalm's veterinary hematology*. 5th ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2000.
- Johnson LR, Lappin MR, Baker DC. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine* 1998; 13: 338-345.

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Saunders Elsevier, 2010.
- Lee KW, Lip GY. Acute coronary syndromes: Virchow's triad revisited. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14: 605-625.
- Levi M, Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *New England Journal Medicine* 1999; 341: 586-592
- Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal Cell Physiology* 2003; 196: 430-443.
- Rubin E, Strayer D.S.: Rubin Patología, Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6^a ed. Wolters Kluwer Health, 2012.
- Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *Journal Pharmacology Experimental Therapy* 2002; 300: 729-735.
- Slauson DO, Cooper JB. Mechanisms of disease. 3rd ed. Mosby, 2002.
- Zachary JF. Pathologic basis of veterinary disease: 6th Edition. Elsevier, 2017.