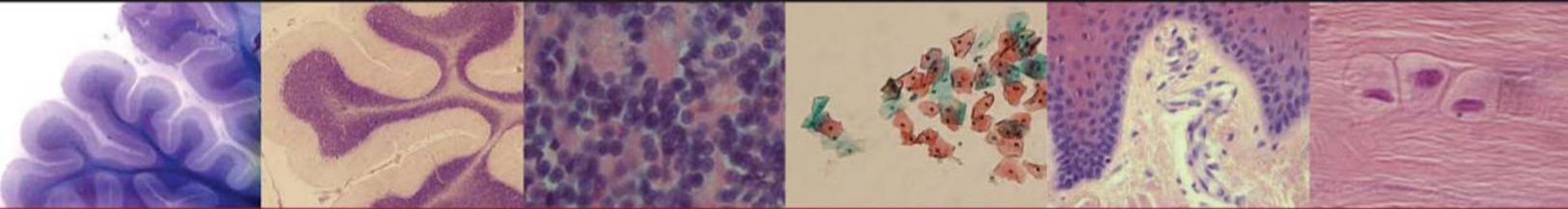


Histología

médico-práctica



Herminia Alicia Brusco
Juan José López Costa
César Fabián Loidl



Histología médico-práctica

Página deliberadamente en blanco

Histología médico-práctica

Herminia Alicia Brusco

Profesora Regular Titular

Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Investigadora Principal del CONICET, Argentina

Juan José López Costa

Profesor Regular Adjunto

Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Investigador Adjunto del CONICET, Argentina

César Fabián Loidl

Profesor Regular Adjunto

Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Investigador Adjunto del CONICET, Argentina



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



© 2014 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 - 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopie un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN edición impresa: 978-84-9022-039-9

ISBN edición electrónica: 978-84-9022-757-2

Depósito legal edición impresa: B. 12.590 - 2014

Depósito legal edición electrónica: B. 12.591 - 2014

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

Los autores y colaboradores dedicamos
esta obra a nuestros hijos
y a nuestros compañeros de vida.



De izquierda a derecha: Viviana Nora Sanchez, Juan José López Costa, Herminia Alicia Brusco, César Fabián Loidl, Fernando Javier Locaso, Laura Romina Caltana y María Soledad Belingeri.

Página deliberadamente en blanco

Laura Romina Caltana

Jefe de Trabajos Prácticos Regular
Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Becaria Postdoctoral del CONICET, Argentina

Viviana Nora Sanchez

Jefe de Trabajos Prácticos Regular
Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

María Soledad Belingeri

Jefe de Trabajos Prácticos Regular
Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Endocrinóloga, Sección de Endocrinología, Hospital de Agudos J. M. Penna, Argentina

Fernando Javier Locaso

Jefe de Trabajos Prácticos Regular
Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Médico del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Teodoro Álvarez, Argentina

Página deliberadamente en blanco

Los autores agradecen la colaboración en parte de la redacción de la obra, en la lectura crítica y especialmente en la preparación del material didáctico a los siguientes profesionales, todos compañeros en la tarea docente: Prof. Dr. Néstor Lago, Dra. Amalia Merelli, Dr. Sergio Scigliano, Med. Vet. Silvia Trejo, Lic. Valentina Zorzoni, Lic. Margarita López, Ing. Lisandro Antón, Sra. Emérita Jorge Vilela de Banchieri y Sra. Mariana López.

El aporte de fotomicrografías y fotografías por parte de otros profesionales se cita al pie de las distintas figuras.

El diseño de los esquemas es original de los autores; los dibujos realizados por el Dr. C. Fabián Loidl son resultado de la experiencia docente, embellecido con el diseño gráfico profesional de Elsevier.

Los preparados histológicos utilizados para las ilustraciones de microscopía óptica, tomadas y editadas por

las Dras. Laura Caltana y Viviana Sanchez, son los que se utilizan habitualmente en los salones de trabajos prácticos o pertenecen al archivo histórico de la histoteca de la 1.^a Unidad Académica del Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. La publicación de esas fotografías ha sido autorizada por el Sr. Decano de la Facultad de Medicina de la UBA. Asimismo, las fotomicrografías electrónicas cedidas por los autores corresponden a material de investigación propio e inédito tomadas en el LANAIS-MIE, perteneciente al Instituto de Biología Celular y Neurociencia «Prof. Eduardo De Robertis» (IBCN) (UBA-CONICET).

Los autores quieren dar las gracias muy especialmente al equipo editorial de Elsevier, sin cuya intervención esta obra no hubiese sido posible.

Página deliberadamente en blanco

La Histología, al igual que la Anatomía humana, son ciencias fundamentales para la formación intelectual del profesional médico actual. Sin embargo, la primera de esas ciencias, a diferencia de la segunda, se ha enriquecido enormemente con los aportes de la Histofisiología, la Histoquímica, el estudio de la ultraestructura celular y los aspectos pertinentes de la Biología Molecular, todos ellos considerados en la presente obra. Esta riqueza –y complejidad– de la Histología actual podría conspirar contra una eficiente enseñanza de esta disciplina en el abarrotado currículum presente en las escuelas universitarias de Medicina. Esta obra sorteja esa dificultad y lo hace con brillantez, apelando a la diferenciación entre lo básico y fundamental de lo que es el detalle y lo secundario. En una época en la cual los trabajos especializados son asequibles a través de Internet a un público previamente educado en lo que es básico, esta obra cumple su función, que no es otra que la de brindar un panorama actualizado y didáctico de la Histología humana, con sencillez –tan distinta de la simplicidad– y con la profundidad que provee un conocimiento acabado de la materia. Baste decir que el capítulo sobre técnicas de microscopía de luz y electrónica brinda al estudiante las herramientas para saber qué buscar y cómo hacerlo.

Esta obra renueva la esencia de la Histología, un fundamento *estructural* que parecía perderse en otros textos sobre esta ciencia. De gran valor para la rápida concepción de qué son los tejidos, es también la orientación más recientemente adoptada en los Estados Unidos de Norteamérica, que han diseñado un admirable plan para el futuro conocimiento *morfológico y tridimensional* del conjunto de las proteínas humanas mediante difracción de rayos X, una técnica esencial para determinación de morfologías a nivel nanométrico.

Es una satisfacción felicitar a los autores de la obra, quienes, además de ser destacados investigadores científicos, son experimentados profesores de esta disciplina. Considero indispensable mencionar que los autores son continuadores de la excepcional escuela de Histología y Ultraestructura Celular iniciada por el Profesor Eduardo Diego P. De Robertis hace más de medio siglo y cuya repercusión internacional es ampliamente conocida.

DR. ALBERTO JUAN SOLARI

Profesor Emérito de la Universidad de Buenos Aires
Académico de la Academia Nacional de Ciencias
Miembro Activo de la New York Academy of Sciences
(EE.UU.)

Página deliberadamente en blanco

Desde siempre, la publicación de un nuevo libro es satisfactoria para los autores, y para los lectores cuando está bien escrito. Sin embargo, en esta ocasión hay otros motivos de satisfacción: se trata de un nuevo libro de histología, que por motivos profesionales celebro dado que siempre me gusta leer conceptos histológicos con nuevos enfoques y abordajes, y por otro lado, es un libro médico escrito en español. Estas condiciones no son cosa menor por dos razones. De una parte, el sentir que detrás del idioma que hablamos existe el respaldo de una cultura respetada; es decir, el nivel de desarrollo científico, cultural y social se ha ido incrementando en los países de habla hispana, lo cual ha dado como resultado una mayor presencia y difusión de nuestro idioma. Así, en diferentes ámbitos es notorio, cada vez más, el empleo del español como medio de comunicación en la ciencia (las páginas web de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos son bilingües), la política (cada vez es más frecuente que políticos estadounidenses den entrevistas en español) y la medicina (en la actualidad muchos de los congresos médicos son en inglés y español). La enseñanza médica no es ajena a este fenómeno, ya que por varias décadas tuvimos textos traducidos del inglés o francés, pero pocos escritos originalmente en español por autores nacionales, situación que se ha ido revirtiendo. De esta manera, el hecho de tener un nuevo texto médico redactado por profesores que escriben con sencillez y, además, miembros de una universidad prestigiosa es algo que celebrar en el mundo médico hispanoparlante.

De otro lado, la histología, lejos de ser una rama de la medicina muerta o sin proyección, es un campo del conocimiento con una gran vitalidad y dinamismo que en este texto en particular se puede manifestar en tres vertientes. En primer lugar la investigación, que se sustenta en conocimientos de diferentes áreas para llegar a comprender la realidad del mundo biológico y sugerir explicaciones a los fenómenos que se observan. En este sentido, la histología aporta el conocimiento de la estructura microscópica y le da un sustrato a procesos fisiológicos, bioquímicos e inmunológicos. Esta situación se ha visto reflejada cada vez más en la exigencia de revistas científicas en las que se solicita la evidencia de la aportación histológica aunada a la funcional. Así, el presente texto contiene con sencillez, pero carente de simpleza, las descripciones histológicas de

tejidos y órganos que le proporcionarán al investigador, ya sea novel o experimentado, una comprensión clara de la estructura microscópica que le permita aplicar este conocimiento a su área específica de investigación.

En segundo lugar, la histología está presente día a día en la clínica y la práctica médica. Está presente cuando el médico toma una biopsia y la fija para que posteriormente sea procesada; está presente cuando el médico anatomopatólogo discrimina entre las estructuras microscópicas normales y anormales para realizar su diagnóstico; está presente cuando el médico clínico tiene que realizar algún razonamiento fisiopatológico integrado de alguna enfermedad. Esta presencia de la histología en la clínica se inicia cuando se enseña sólidamente en las aulas mostrando los aspectos estructurales de células, tejidos y órganos relacionándolos con sus funciones y con la práctica médica con el objeto de que tengan significancia. Es así que el presente libro expone con gran claridad el conocimiento histológico y lo correlaciona con diferentes patologías frecuentes en la clínica, dándole significancia al conocimiento histológico, permitiendo que el estudiante entienda que muchas enfermedades tienen un sustrato morfológico microscópico. Por otro lado, desde el título y siguiendo con el contenido, los autores se orientaron a lo que es útil para la clínica y para la práctica del médico, escogiendo el material y conceptos histológicos pertinentes con ese propósito, logrando un libro de gran utilidad para los alumnos. Pero este beneficio no sólo es para los estudiantes, sino también para los profesores. En este libro, el profesor podrá encontrar en las orientaciones clínicas los ejemplos necesarios para relacionar la estructura microscópica con las enfermedades más frecuentes.

Finalmente, pero no menos importante, la vertiente de la docencia histológica. Es bien cierto que explicar lo difícil de manera fácil no es tarea sencilla, pero los autores lo han hecho posible manteniendo un doble enfoque a lo largo del libro: el de la claridad, evitando términos complicados y conceptos rebuscados, y el de la descripción histológica por encima de la funcional y la molecular. Este último punto es de resaltar debido a que muchos libros de histología le dan una gran importancia a lo funcional y molecular, situación que se ha visto revertida en este libro al retomar la descripción histológica como su eje y

mantener al mínimo lo molecular. Esta orientación facilita que los alumnos entiendan la estructura tridimensional de los tejidos y órganos sobre la base de preparados bidimensionales, situación que se ve reforzada con las imágenes e ilustraciones de excelente calidad del libro.

Por todo lo aquí apuntado, el libro que el lector tiene en sus manos representa la suma de esfuerzos de profesores comprometidos con la enseñanza de la medicina, y de la histología en particular. Este libro fue escrito por

excelentes profesores pensando en las necesidades de los estudiantes de medicina con objeto de facilitarles el conocimiento histológico y contribuir a su formación médica. Por todo ello, una felicitación a los autores de este libro.

DR. ANDRÉS CASTELL RODRÍGUEZ

Jefe del Departamento de Biología Celular y Tisular

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Los avances en las técnicas de estudio de la morfología de células, tejidos y órganos, así como el constante y vertiginoso aporte de nuevos conocimientos en los mecanismos celulares moleculares ocurridos en los últimos cuarenta años, hacen que el estudio de la Histología que hoy requiere conocer el médico y el profesional de las ciencias de la salud se haya enriquecido notablemente tanto en la calidad como en la cantidad de los contenidos. Los autores hemos sido testigos, y en parte partícipes, de estos cambios a lo largo de los últimos treinta años.

Nuestra intención no fue la de escribir un libro más de la materia, sino que hemos volcado nuestro esfuerzo en lograr un libro de Histología útil para el profesional de la salud y la formación del futuro médico con la idea central de transmitir una destreza pedagógica adquirida durante años de dictado de clases. Gran parte de esta experiencia no se encuentra en textos, sino que se ha nutrido de la transmisión oral de magníficos maestros y docentes que nos precedieron y acompañaron. Este libro no pretende ahondar en el conocimiento molecular, que distrae al estudiante del fin mismo de la materia, como sucede con muchos textos actuales. Quisimos un libro conciso, sin dejar de lado lo más moderno, y lo suficientemente didáctico como para que a través de esquemas y fotomicrografías el lector pueda lograr una correcta descripción de un preparado y realizar en lo posible un diagnóstico histológico acertado, de ahí el título *Histología médico-práctica*.

El fin del presente libro se centra en el aspecto microscópico estructural y ultraestructural, para que más adelante pueda comprenderse la fisiología y la patología. Es por ello que, cuando incluimos una sucinta descripción de la fisiología y de la patología (proyección médica) fue sólo con el fin de reforzar la comprensión de la estructura, y no para adelantar conocimientos que el alumno recibirá con el desarrollo apropiado durante el transcurso de la carrera.

Se ha puesto especial énfasis en las características morfológicas, tratando de no descuidar los avances de la biología molecular sólo si consideramos beneficioso incorporarlos en un texto de Histología. Así, en este libro el lector encontrará capítulos especialmente dedicados a los métodos de estudio en Histología, como los centrados en la microscopia y las técnicas histológicas. Hemos procurado que temas relevantes como el epitelio glandular, el aparato circulatorio (con vasos linfáticos), los exámenes citológicos (PAP) y el sistema nervioso tengan un mayor desarrollo, ya que son áreas de cierta carencia en los tratados de Histología tradicionales.

Se ha pretendido que la sencillez no desatienda la solidez de los conocimientos, y que la explicación didáctica no sea un obstáculo para abarcar la profundidad del conocimiento científico que sustenta siempre cada explicación. Esperamos haberlo logrado.

LOS AUTORES

Página deliberadamente en blanco

Colaboradores	vii
Agradecimientos	ix
Prólogo del Dr. Solari	xi
Prólogo del Dr. Castell	xiii
Prefacio	xv

1 De la célula al organismo: un enfoque morfológico 1

1. Introducción	1
2. La célula eucarionte	2
3. Composición química de la célula	2
4. Organización estructural de la célula eucariótica	5
4.1 Núcleo celular	5
4.2 Retículo endoplásmico	6
4.3 Envoltura nuclear	8
4.4 Aparato de Golgi	8
4.5 Lisosomas	9
4.6 Organelas no dependientes del sistema de endomembranas	9
4.6.1 Mitocondrias	9
4.6.2 Peroxisomas	10
4.7 Citosol	10
4.7.1 Citoesqueleto	11
4.7.2 Inclusiones citoplasmáticas	12
4.7.3 Polirribosomas libres	13
4.7.4 Proteasomas	13
4.8 Composición química de las membranas biológicas	13
4.8.1 Concepto de mosaico fluido	14
4.8.2 Concepto de unidad de membrana	14
4.8.3 Permeabilidad de las membranas celulares	14
4.8.4 Membrana plasmática	14
4.8.5 Endocitosis	16
5. Interacciones célula-célula	16
5.1 Uniones de adhesión celular	16
5.1.1 Uniones estrechas	17
5.1.2 Uniones en hendidura	17
5.2 Señalización celular	17
5.3 Interacción célula-matriz extracelular	18

6. Ciclo celular	18
7. Muerte y renovación celular	18
7.1 Muerte celular	19
7.2 Renovación celular	19
8. Organización de los tejidos	19
9. Órganos	19
10. Aparatos	19
11. Sistemas	19
12. Proyección clínica de la citología	20
12.1 Frotis sanguíneo	20
12.2 Estudio del extendido vaginal con la técnica de Papanicolaou (PAP)	20
12.3 Espermograma	20
12.4 Detección de tumores y de infecciones	20
Bibliografía recomendada	20

2 Microscopia 21

1. Introducción	21
2. Partes del microscopio óptico	22
2.1 Parte mecánica	22
2.2 Parte óptica	24
2.2.1 Lente ocular	24
2.2.2 Lente objetivo	24
2.2.3 Condensador	25
3. Manejo del microscopio óptico	25
3.1 Iluminación	25
3.2 Enfoque	26
4. Límite de resolución y poder resolutivo. Concepto y formas de mejorarlo	27
5. Marcha de rayos y característica de la imagen	28
5.1 Conceptos generales	28
6. Tipos especiales de microscopios ópticos	32
6.1 Microscopio invertido	32
6.2 Microscopio de fondo oscuro	32
6.3 Microscopio de luz polarizada o de polarización	32
6.4 Microscopia de contraste de fase e interferencia	33
6.5 Microscopio de fluorescencia	34
6.6 Microscopio confocal	34
6.7 Microscopio de dos fotones	35

*Todos los capítulos se acompañan de preguntas de autoevaluación online disponibles en www.studentconsult.es

- 7. **Microscopios electrónicos** 35
 - 7.1 Microscopio electrónico de transmisión 36
 - 7.2 Microscopio electrónico de barrido o *scanning* 38
 - 8. **Telemicroscopia** 38
 - 9. **Análisis de imágenes** 39
 - 10. **Pasos que hay que seguir para hacer la descripción histológica de un preparado a nivel óptico** 40
 - 11. **Pasos que hay que seguir para hacer la descripción histológica de un preparado a nivel subcelular** 40
 - Bibliografía recomendada 41
- 3 Técnica histológica** 43
- 1. **Fundamentos de la técnica histológica** 43
 - 2. **Técnica histológica para la microscopia óptica** 44
 - 2.1 Obtención del tejido o muestra 44
 - 2.2 Fijación 44
 - 2.2.1 *Fundamentos de la fijación* 45
 - 2.2.2 *Tipos de fijadores* 45
 - 2.3 Deshidratación 46
 - 2.4 Inclusión 46
 - 2.5 Corte 46
 - 2.6 Desparafinación e hidratación 48
 - 2.7 Coloración 48
 - 2.8 Deshidratación 51
 - 2.9 Montaje 51
 - 3. **Procesamiento de las muestras para microscopia electrónica de transmisión** 51
 - 3.1 Obtención de las muestras 51
 - 3.2 Fijación 51
 - 3.3 Inclusión 51
 - 3.4 Corte 51
 - 3.5 Contraste-coloración 52
 - 4. **Técnicas citoquímicas e histoquímicas** 52
 - 4.1 Metacromasia 52
 - 4.2 Coloración con el reactivo de Schiff 53
 - 4.3 Coloración de Feulgen 53
 - 4.4 Coloración de Sudán 53
 - 4.5 Tricrómico de Mallory 53
 - 4.6 Tricrómicos de Masson y Van Gieson 54
 - 4.7 Técnicas enzimáticas 54
 - 4.8 Técnicas clásicas para el estudio del sistema nervioso 55
 - 4.8.1 *Técnica de Nissl* 55
 - 4.8.2 *Impregnación argéntica. Métodos de Golgi y Cajal* 55
 - 4.8.3 *Impregnación de oro sublimado de Cajal para astrocitos* 57
 - 4.8.4 *Técnicas para la mielina: Weigert, tetróxido de osmio y Klüver-Barrera* 57
 - 4.8.5 *Marcación retrógrada con peroxidasa* 57
 - 4.8.6 *Lucifer Yellow-Intracellular Filling* 58
 - 4.8.7 *Proteína verde fluorescente* 58
5. **Técnicas inmunocitoquímicas** 58
 - 5.1 Técnica de inmunoperoxidasa indirecta 60
 - 5.2 Técnica de inmunofluorescencia 60
 - 5.3 Técnica de inmuno-oro e inmunoferritina 60
6. **Radioautografía** 60
7. **Hibridización *in situ*** 62
 - Bibliografía recomendada 63
- 4 Tejido epitelial** 65
- 1. **Definición** 65
 - 2. **Características** 65
 - 3. **Funciones** 66
 - 3.1 Funciones generales 66
 - 3.1.1 *Protección* 66
 - 3.1.2 *Absorción* 66
 - 3.1.3 *Secreción* 66
 - 3.2 Funciones especiales 66
 - 3.2.1 *Transporte* 66
 - 3.2.2 *Lubricación* 67
 - 3.2.3 *Sensorial y sensitiva* 67
 - 3.2.4 *Excreción* 67
 - 3.2.5 *Inmunológica* 67
 - 3.2.6 *Sostén y nutrición* 67
 - 4. **Clasificación** 67
 - 4.1 Epitelio de revestimiento 67
 - 4.1.1 *Epitelio plano simple* 67
 - 4.1.2 *Epitelio cúbico simple* 68
 - 4.1.3 *Epitelio cilíndrico simple* 68
 - 4.1.4 *Epitelio cilíndrico pseudoestratificado* 68
 - 4.1.5 *Epitelio plano estratificado* 69
 - 4.1.6 *Epitelio cúbico y cilíndrico estratificado* 69
 - 4.1.7 *Epitelio polimorfo, urotelio o epitelio de transición* 69
 - 4.2 Epitelio glandular 69
 - 4.3 Clasificación de las glándulas exocrinas por el producto de secreción 71
 - 4.3.1 *Proteínas* 71
 - 4.3.2 *Glucoproteínas* 72
 - 4.3.3 *Lípidos* 72
 - 4.3.4 *Electrólitos y agua* 72
 - 4.4 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con la forma de secreción 72
 - 4.4.1 *Merocrinas* 72
 - 4.4.2 *Apocrinas* 72

- 4.4.3 *Holocrinas* 74
 - 4.4.4 *Citocrinas* 74
 - 4.5 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con el número de células que las componen 74
 - 4.5.1 *Glándulas exocrinas unicelulares* 74
 - 4.5.2 *Glándulas exocrinas multicelulares* 74
 - 5. **Membrana basal** 78
 - 5.1 Funciones de la membrana basal 78
 - 6. **Regeneración de los epitelios** 79
 - 7. **Renovación de los epitelios** 79
 - 8. **Proyección clínica** 79
 - Bibliografía recomendada** 79
- 5 Tejido conectivo 81**
- 1. **Introducción** 81
 - 2. **Características** 81
 - 3. **Funciones** 82
 - 3.1 Funciones mecánicas 82
 - 3.2 Funciones nutricias 82
 - 3.3 Funciones de defensa 82
 - 3.4 Otras funciones 82
 - 4. **Componentes** 82
 - 4.1 Células fijas o residentes 82
 - 4.1.1 *Fibroblastos* 82
 - 4.1.2 *Fibroцитos* 82
 - 4.1.3 *Adipocitos* 83
 - 4.1.4 *Pericitos (células murales o de Rouget)* 84
 - 4.1.5 *Células mesenquimáticas* 84
 - 4.1.6 *Células reticulares* 84
 - 4.1.7 *Macrófagos fijos o histiocitos* 84
 - 4.2 Células móviles o migratorias 84
 - 4.2.1 *Macrófagos* 84
 - 4.2.2 *Mastocitos o «células cebadas»* 85
 - 4.2.3 *Plasmocitos o «células plasmáticas»* 86
 - 4.2.4 *Leucocitos o glóbulos blancos* 86
 - 5. **Sustancia intercelular** 86
 - 5.1 Matriz extracelular 86
 - 5.1.1 *Proteoglucanos* 87
 - 5.1.2 *Glucoproteínas* 87
 - 5.1.3 *Fibras* 88
 - 6. **Clasificación del tejido conectivo** 92
 - 6.1 Tejido conectivo no especializado 92
 - 6.1.1 *Tejido conectivo colágeno laxo* 92
 - 6.1.2 *Tejido conectivo colágeno denso* 93
 - 6.1.3 *Tejido conectivo elástico* 94
 - 6.1.4 *Tejido conectivo reticular* 94
 - 6.1.5 *Tejido conectivo mucoso* 94
 - 6.2 Tejidos conectivos especializados 94
 - 6.2.1 *Tejido adiposo* 94
- 7. Regeneración del tejido conectivo («cicatrización») 95**
- 8. Proyección clínica 96**
- Bibliografía recomendada 96**
- 6 Tejido muscular 97**
- 1. **Introducción** 97
 - 2. **Músculo estriado esquelético** 98
 - 2.1 Estructura de las miofibrillas. El sarcómero 101
 - 2.2 Placa neuromuscular 103
 - 2.3 Mecanismo de contracción en la fibra muscular estriada 103
 - 2.4 Células satélite 105
 - 2.5 Fibras rojas y blancas 105
 - 2.6 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado esquelético 106
 - 2.7 Epimisio, perimisio y endomisio 106
 - 3. **Músculo estriado cardíaco** 106
 - 3.1 Ultraestructura de los discos intercalares 108
 - 3.2 Células de conducción cardíaca 109
 - 3.3 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado cardíaco 110
 - 4. **Músculo liso** 110
 - 4.1 Ultraestructura de la fibra muscular lisa 110
 - 4.2 Mecanismo de contracción de la fibra muscular lisa 112
 - 5. **Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo liso** 113
 - 6. **Comparación entre los tres tipos de fibras musculares** 113
 - 7. **Proyección médica** 113
 - Bibliografía recomendada** 114
- 7 Tejido nervioso 115**
- 1. **Generalidades** 115
 - 2. **Funciones del tejido nervioso** 115
 - 3. **Neurona** 116
 - 4. **Tipos de neuronas** 117
 - 5. **Sustancia gris y blanca** 117
 - 6. **Transporte axónico** 119
 - 7. **Polaridad de membrana** 121
 - 8. **Mielina** 121
 - 9. **Conducción continua y saltatoria** 123
 - 10. **Sinapsis** 123
 - 11. **Células gliales** 125
 - 11.1 *Astrocitos* 126
 - 11.2 *Oligodendrocitos* 127
 - 11.3 *Células microgliales o de Del Río Hortega* 128

12. Nervio 128
 13. Estudio histológico del tejido nervioso 129
 14. Proyección clínica 130
Bibliografía recomendada 131
- 8 Cartílago y hueso 133**
1. Tejido cartilaginoso 133
 - 1.1 Componentes del tejido cartilaginoso 134
 - 1.1.1 Células 134
 - 1.1.2 Matriz cartilaginosa 135
 - 1.2 Crecimiento del cartílago 137
 - 1.2.1 Crecimiento aposicional 137
 - 1.2.2 Crecimiento intersticial 137
 - 1.3 Tipos de cartílago 138
 - 1.3.1 Cartílago hialino 138
 - 1.3.2 Cartílago elástico 138
 - 1.3.3 Cartílago fibroso 140
 - 1.4 Histofisiología del cartílago 140
 - 1.5 Proyección clínica 141
 2. Hueso 142
 - 2.1 Estudio histológico del hueso 142
 - 2.2 Componentes 142
 - 2.2.1 Células 143
 - 2.2.2 Matriz ósea 146
 - 2.3 Sistema de Havers u osteón 146
 - 2.4 Periostio 146
 - 2.5 Endostio 147
 - 2.6 Tipos de hueso 147
 - 2.7 Osificación 147
 - 2.7.1 Osificación intramembranosa 147
 - 2.7.2 Osificación endocondral 148
 - 2.8 Proyección clínica. Osteogénesis imperfecta 150
- Bibliografía recomendada 151
- 9 Sangre y hematopoyesis 153**
1. Composición de la sangre 153
 2. Estudio microscópico de la sangre 155
 - 2.1 Métodos de estudio 155
 - 2.1.1 Estudio cuantitativo 155
 - 2.1.2 Estudio cualitativo 156
 3. Eritrocitos 157
 4. Leucocitos 160
 - 4.1 Granulocitos 160
 - 4.1.1 Neutrófilos 160
 - 4.1.2 Eosinófilos 161
 - 4.1.3 Basófilos 161
 - 4.2 Agranulocitos 162
 - 4.2.1 Monocitos 162
 - 4.2.2 Linfocitos 162
 5. Plaquetas 162
- 6. Plasma 163**
- 7. Suero 163**
- 8. Hematopoyesis 163**
- 8.1 Médula ósea 163
 - 8.1.1 Organización estructural 164
 - 8.2 Células madre hematopoyéticas 165
 - 8.3 Eritropoyesis 165
 - 8.4 Leucopoyesis 166
 - 8.4.1 Neutrófilo 167
 - 8.4.2 Eosinófilo 167
 - 8.4.3 Basófilo 168
 - 8.4.4 Monocito 168
 - 8.4.5 Linfocito 168
 - 8.5 Trombopoyesis 169
- 9. Proyección clínica 169**
- 9.1 Patologías debidas a alteraciones de los glóbulos rojos 169
 - 9.2 Patologías del sistema leucocitario 169
- Bibliografía recomendada 170
- 10 Sistema circulatorio 171**
1. Introducción 171
 2. Patrón histológico básico del aparato cardiovascular 172
 3. Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea sistémica 174
 - 3.1 Macrovasculatura arterial 174
 - 3.1.1 Arterias elásticas 174
 - 3.1.2 Arterias musculares 174
 - 3.2 Microvasculatura 175
 - 3.2.1 Arteriolas 175
 - 3.2.2 Metaarteriolas o esfínteres precapilares 175
 - 3.2.3 Capilares 175
 - 3.2.4 Vénula pericítica o poscapilar 177
 - 3.2.5 Vénula muscular 177
 - 3.3 Macrovasculatura venosa 177
 - 3.3.1 Venas propiamente dichas 177
 - 3.3.2 Grandes venas 177
 4. Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea pulmonar 177
 5. Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea portal 178
 6. Cómo diferenciar, en cortes transversales, la arteria de la vena en la práctica histológica de rutina (hematoxilina-eosina, microscopio óptico) 178

- 7. **Corazón** 178
 - 7.1 Endocardio 179
 - 7.2 Miocardio 179
 - 7.3 Epicardio 179
 - 7.4 Sistema cardionector 180
- 8. **Vasos linfáticos** 181
 - 8.1 Túnica íntima 182
 - 8.2 Túnica media 182
 - 8.3 Túnica adventicia 182
 - 8.4 Vasos colectores prelinfonodales y poslinfonodales 182
 - 8.5 Vasos linfáticos mayores 182
 - 8.6 Estructura histológica de las válvulas linfáticas 183
 - 8.7 Linfangión 184
- 9 **Proyección médica** 184
 - 9.1 Arteriosclerosis 184
 - 9.2 Varices 184
 - 9.3 Accidente cerebrovascular 185
 - 9.4 Angina de pecho 185
 - 9.5 Infarto de miocardio 185
 - 9.6 Derrame pericárdico 186
 - Bibliografía recomendada** 186
- 11 **Inmunidad y órganos linfáticos** 187
 - 1. **Inmunidad** 187
 - 1.1 Inmunidad innata 187
 - 1.2 Inmunidad adquirida 189
 - 1.3 Respuesta inmune 190
 - 1.4 Moléculas de membrana que participan en el reconocimiento inmunológico 191
 - 1.4.1 *Complejo mayor de histocompatibilidad* 191
 - 1.4.2 *Receptor de células T* 191
 - 1.4.3 *Receptor de células B* 191
 - 1.4.4 *Cúmulo de diferenciación* 192
 - 1.5 Secuencia simplificada del mecanismo de la reacción inmune 192
 - 1.5.1 *Inmunidad celular* 192
 - 1.5.2 *Inmunidad humoral* 192
 - 2. **Órganos linfáticos** 192
 - 2.1 Características del tejido linfático 192
 - 2.2 Ganglio linfático 193
 - 2.2.1 *Drenaje linfático* 194
 - 2.2.2 *Circulación sanguínea* 196
 - 2.2.3 *Funciones* 196
 - 2.3 Timo 197
 - 2.3.1 *Barrera hematotímica* 198
 - 2.4 Bazo 199
 - 2.4.1 *Irrigación* 200
 - 2.4.2 *Descripción histológica* 201
 - 2.4.3 *Función* 201
 - 2.5 Amígdalas 202
 - 2.6 Tejido linfático asociado a las mucosas 202
 - 2.7 Placas de Peyer 203
- 3. **Proyección clínica: síndrome de inmunodeficiencia adquirida** 203
 - Bibliografía recomendada** 204
- 12 **Aparato respiratorio** 205
 - 1. **Generalidades** 205
 - 2. **Vías de conducción del aire** 206
 - 2.1 Fosas nasales 206
 - 2.2 Faringe 208
 - 2.3 Laringe 208
 - 2.4 Tráquea 208
 - 2.4.1 *Epitelio de la tráquea* 209
 - 2.4.2 *Cartílago traqueal* 211
 - 2.5 Bronquios 211
 - 2.6 Bronquíolos 212
 - 2.6.1 *Epitelio bronquiolar* 212
 - 3. **Alvéolos** 213
 - 3.1 Barrera hematoalveolar o hematogaseosa 216
 - 3.2 Funciones de los macrófagos alveolares 216
 - 3.3 Unidades anatomofuncionales pulmonares 216
 - 4. **Pleura** 217
 - 5. **Proyección clínica** 217
 - 5.1 Importancia de los cilios en las vías respiratorias 217
 - 5.2 Asma 219
 - 5.3 Enfisema 219
 - Bibliografía recomendada** 219
- 13 **Aparato urinario** 221
 - 1. **Generalidades** 221
 - 2. **Estructura del riñón** 222
 - 2.1 Estructura histológica del nefrón 223
 - 2.1.1 *Corpúsculo renal* 223
 - 2.1.2 *Barrera de filtrado glomerular* 226
 - 2.1.3 *Túbulo contorneado proximal* 227
 - 2.1.4 *Túbulo recto proximal* 228
 - 2.1.5 *Segmento delgado del asa de Henle* 228
 - 2.1.6 *Asa gruesa ascendente de Henle (túbulo recto distal)* 230
 - 2.1.7 *Mácula densa* 231
 - 2.1.8 *Túbulo contorneado distal* 231
 - 2.2 Túbulos colectores y pelvis renal 232
 - 2.3 Pelvis renal 232
 - 2.4 Células intersticiales 232
 - 2.5 Irrigación renal 233
 - 2.5.1 *Sistema porta renal* 233

3. **Aparato yuxtaglomerular** 234
 - 3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona 234
 4. **Uréter** 234
 5. **Vejiga urinaria** 236
 6. **Proyección clínica** 236
 - 6.1 Nefropatía membranosa 238
 - 6.2 Enfermedad de Alport 238**Bibliografía recomendada** 239
- 14 Aparato digestivo 241**
1. **Generalidades** 241
 2. **Boca o cavidad bucal** 242
 - 2.1 Lengua 243
 - 2.1.1 *Corpúsculos gustativos* 244
 - 2.2 Glándulas salivales principales 244
 3. **Tubo digestivo** 245
 - 3.1 Estructura general del tubo digestivo 245
 - 3.2 Esófago 247
 - 3.3 Estómago 248
 - 3.3.1 *Células del epitelio gástrico y de las glándulas* 249
 - 3.3.2 *Renovación de las células epiteliales del estómago* 250
 - 3.4 Intestino delgado 250
 - 3.4.1 *Duodeno* 252
 - 3.4.2 *Yeyuno-íleon* 253
 - 3.5 Intestino grueso 253
 - 3.5.1 *Ciego y apéndice* 254
 - 3.5.2 *Colon* 254
 - 3.5.3 *Recto* 254
 4. **Glándulas anexas al tubo digestivo** 255
 - 4.1 Hígado 255
 - 4.1.1 *Hepatocito* 255
 - 4.1.2 *Irrigación del hígado* 256
 - 4.1.3 *Lobulillos hepáticos* 258
 - 4.2 Páncreas 262
 - 4.3 Vesícula biliar 262
 5. **Proyección clínica** 262
 - 5.1 Úlcera gástrica 262
 - 5.2 Gastritis 263
 - 5.3 Cáncer colorrectal o cáncer de colon 263**Bibliografía recomendada** 263
- 15 Sistema endocrino 265**
1. **Generalidades** 265
 2. **Hipófisis** 266
 - 2.1 Adenohipófisis (*pars distalis*) 267
 - 2.2 Adenohipófisis (*pars intermedia*) 268
 - 2.3 Adenohipófisis (*pars tuberalis*) 269
 - 2.4 Adenohipófisis (estroma) 269
 - 2.5 Hipotálamo 269
 - 2.6 Sistema porta hipotálamo-hipofisario 269
 - 2.7 Neurohipófisis 269
 - 2.8 Eje hipotálamo-hipofisario-glandular 271
 3. **Glándula tiroidea** 272
 - 3.1 Síntesis de las hormonas tiroideas 273
 - 3.2 Funciones de las hormonas tiroideas 275
 4. **Glándula suprarrenal** 275
 - 4.1 Corteza suprarrenal 275
 - 4.1.1 *Zona glomerular* 275
 - 4.1.2 *Zona fasciculada* 277
 - 4.1.3 *Zona reticular* 278
 - 4.2 Médula suprarrenal 278
 - 4.2.1 *Células cromafines* 278
 - 4.2.2 *Células ganglionares* 279
 - 4.3 Irrigación suprarrenal 279
 5. **Paratiroides** 280
 - 5.1 Células principales 280
 - 5.1.1 *Funciones de la PTH* 281
 - 5.2 Células oxífilas 281
 6. **Glándula pineal** 281
 7. **Sistema neuroendocrino difuso** 283
 8. **Paraganglios** 284
 9. **Páncreas endocrino** 284
 - 9.1 Células alfa (α) 284
 - 9.2 Células beta (β) 285
 - 9.3 Células delta (δ) 285
 - 9.4 Células PP o F 285
 - 9.5 Células EC 286
 - 9.6 Células D1 286
 - 9.7 Células épsilon (ϵ) 286
 10. **Proyección clínica** 287
 - 10.1 Tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto 287
 - 10.2 Tumorigénesis hipofisaria 287**Bibliografía recomendada** 288
- 16 Aparato reproductor femenino 289**
1. **Ovarios** 289
 - 1.1 Folículos ováricos 290
 - 1.1.1 *Folículos preantrales* 291
 - 1.1.2 *Folículos antrales* 293
 - 1.1.3 *Cuerpo lúteo* 294
 - 1.1.4 *Folículos atrésicos* 295
 - 1.2 Función ovárica 296
 2. **Ciclo ovárico** 297
 - 2.1 Fase folicular 297
 - 2.2 Ovulación 297
 - 2.3 Fase lútea 298
 3. **Trompas de Falopio** 298
 - 3.1 Túnica mucosa 298
 - 3.2 Túnica muscular 299
 - 3.3 Túnica serosa 299
 - 3.4 Función tubaria 299

- 4. **Útero** 299
 - 4.1 Endometrio 300
 - 4.2 Miometrio 301
 - 4.3 Perimetrio 302
 - 4.4 Irrigación uterina 302
 - 4.5 Ciclo endometrial 302
 - 4.5.1 *Etapa menstrual* 302
 - 4.5.2 *Etapa proliferativa* 302
 - 4.5.3 *Etapa secretora* 303
 - 4.6 Cuello uterino 303
 - 4.6.1 *Cambios del endocérvix durante el ciclo sexual femenino* 304
 - 5. **Vagina** 304
 - 5.1 Mucosa 305
 - 5.2 Muscular 305
 - 5.3 Adventicia 305
 - 5.4 Extendido vaginal 305
 - 6. **Glándula mamaria** 309
 - 6.1 Adenómeros 309
 - 6.2 Conductos excretores 310
 - 6.3 Estroma mamario 310
 - 6.4 Función de la glándula mamaria 311
 - 7. **Vulva** 311
 - 8. **Proyección clínica. Virus del papiloma humano** 311
 - Bibliografía recomendada 312
- 17 Aparato reproductor masculino 313**
- 1. **Generalidades** 313
 - 2. **Testículo** 313
 - 2.1 Túbulo seminífero 314
 - 2.1.1 *Funciones de la célula de Sertoli* 318
 - 2.2 Histofisiología testicular 319
 - 2.3 Conductos intratesticulares 319
 - 3. **Vías espermáticas** 319
 - 3.1 Epidídimo 319
 - 3.2 Conducto deferente 320
 - 3.3 Conducto eyaculador 320
 - 3.4 Uretra 321
 - 4. **Glándulas anexas** 322
 - 4.1 Vesículas seminales 322
 - 4.2 Próstata 322
 - 4.3 Glándulas bulbouretrales de Cowper 322
 - 4.4 Glándulas de Littre 323
 - 4.5 Pene 323
 - 4.5.1 *Histofisiología de la erección peniana* 323
 - 5. **Proyección clínica** 324
 - Bibliografía recomendada 325
- 18 Piel 327**
- 1. **Generalidades** 327
 - 2. **Epidermis** 327
 - 2.1 Queratinocitos 332
 - 2.2 Melanocitos 333
 - 2.3 Células de Langerhans 335
 - 2.4 Células de Merkel 335
 - 2.5 Polaridad de la epidermis 335
 - 2.6 Unión dermoepidérmica 336
 - 3. **Dermis** 336
 - 4. **Hipodermis** 337
 - 5. **Glándulas** 338
 - 5.1 Glándulas sudoríparas ecrinas 338
 - 5.2 Glándulas sudoríparas apocrinas 339
 - 5.3 Glándulas sebáceas 339
 - 6. **Uña** 340
 - 7. **Pelo** 341
 - 8. **Renovación de la piel** 342
 - 9. **Cambios de la piel con la edad** 343
 - 10. **Proyección clínica** 344
 - Bibliografía recomendada 344
- 19 Sistema nervioso humano 345**
- 1. **Sistema nervioso central y sistema nervioso periférico** 346
 - 2. **Sistema nervioso central** 347
 - 2.1 Cerebro 347
 - 2.1.1 *Corteza cerebral* 348
 - 2.1.2 *Sistema extrapiramidal* 354
 - 2.1.3 *Sistema límbico* 356
 - 2.2 Tronco del encéfalo 358
 - 2.3 Cerebelo 360
 - 2.3.1 *Laminillas cerebelosas* 360
 - 2.3.2 *Corteza del cerebelo* 361
 - 2.3.3 *Núcleos profundos del cerebelo* 366
 - 2.3.4 *Sustancia blanca del cerebelo* 366
 - 2.3.5 *Aferencias cerebelosas* 366
 - 2.3.6 *Eferencia del cerebelo* 367
 - 2.4 Médula espinal 367
 - 2.4.1 *Sustancia gris* 368
 - 2.4.2 *Sustancia blanca* 370
 - 2.7 Sistema nervioso autónomo 370
 - 2.8 Hipotálamo 371
 - 3. **Sistema nervioso periférico** 372
 - 3.1 Ganglios raquídeos y del SNA 373
 - 4. **Líquido cefalorraquídeo** 374
 - 5. **Meninges (duramadre, aracnoides y piamadre)** 374

- 6. **Barreras del cerebro** 375
 - 6.1 BHE y «ventanas» del cerebro 375
 - 6.2 Barrera LCR-encefálica 376
 - 6.3 Barrera LCR-hemática 376
 - 7. **Neurogénesis adulta** 377
 - 7.1 Citoarquitectura de las zonas neurogénicas 377
 - 8. **Proyección clínica. Importancia clínica y utilidad diagnóstica del LCR** 377
 - Bibliografía recomendada 378
- 20 Órganos de los sentidos** 379
- 1. **Generalidades** 379
 - 1.1 El organismo y su entorno 379
 - 2. **Clasificación de los receptores** 380
 - 3. **Ojo** 380
 - 3.1 Esclerótica 383
 - 3.2 Córnea 383
 - 3.3 Limbo esclerocorneal 385
 - 3.4 Coroides 386
 - 3.5 Cuerpo ciliar 386
 - 3.6 Iris 386
 - 3.7 Cristalino 387
 - 3.8 Cuerpo vítreo 388
 - 3.9 Retina 389
 - 3.9.1 *Epitelio pigmentario* 390
 - 3.9.2 *Tipos celulares de la retina neural* 391
 - 3.9.3 *Análisis integrado de las capas de la retina* 394
 - 3.9.4 *Histofisiología de la retina* 396
 - 3.9.5 *Topografía retiniana* 396
 - 3.9.6 *Irrigación* 397
 - 3.10 Párpados 397
 - 3.11 Glándulas lagrimales 398
- 4. Oído** 398
- 4.1 Oído externo 399
 - 4.2 Oído medio 399
 - 4.2.1 *Membrana del tímpano* 399
 - 4.2.2 *Trompa de Eustaquio* 400
 - 4.3 Oído interno 400
 - 4.3.1 *Las células ciliadas internas y externas* 402
 - 4.3.2 *Histofisiología* 402
 - 4.4 Laberinto vestibular 403
 - 4.4.1 *Histofisiología* 404
 - 4.5 Formación y drenaje de la endolinfa 404
 - 4.6 Irrigación 405
- 5. Proyección clínica** 405
- Bibliografía recomendada 405

Índice alfabético 407

De la célula al organismo: un enfoque morfológico

1. Introducción	1
2. La célula eucarionte	2
3. Composición química de la célula	2
4. Organización estructural de la célula eucariótica	5
4.1 Núcleo celular	5
4.2 Retículo endoplásmico	6
4.3 Envoltura nuclear	8
4.4 Aparato de Golgi	8
4.5 Lisosomas	9
4.6 Organelas no dependientes del sistema de endomembranas	9
4.6.1 Mitocondrias	9
4.6.2 Peroxisomas	10
4.7 Citosol	10
4.7.1 Citoesqueleto	11
4.7.2 Inclusiones citoplasmáticas	12
4.7.3 Polirribosomas libres	13
4.7.4 Proteasomas	13
4.8 Composición química de las membranas biológicas	13
4.8.1 Concepto de mosaico fluido	14
4.8.2 Concepto de unidad de membrana	14
4.8.3 Permeabilidad de las membranas celulares	14
4.8.4 Membrana plasmática	14
4.8.5 Endocitosis	16
5. Interacciones célula-célula	16
5.1 Uniones de adhesión celular	16
5.1.1 Uniones estrechas	17
5.1.2 Uniones en hendidura	17
5.2 Señalización celular	17
5.3 Interacción célula-matriz extracelular	18
6. Ciclo celular	18
7. Muerte y renovación celular	18
7.1 Muerte celular	19
7.2 Renovación celular	19
8. Organización de los tejidos	19
9. Órganos	19
10. Aparatos	19
11. Sistemas	19
12. Proyección clínica de la citología	20
12.1 Frotis sanguíneo	20
12.2 Estudio del extendido vaginal con la técnica de Papanicolaou (PAP)	20
12.3 Espermiograma	20
12.4 Detección de tumores y de infecciones	20
Bibliografía recomendada	20

1 INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está formado por más de doscientos tipos distintos de células que provienen de una única célula, denominada célula huevo. Todas las células del cuerpo humano surgen a partir de esta célula (que se origina mediante la fecundación de un ovocito por un espermatozoide), seguida de procesos de división mitótica y la posterior diferenciación.

Por la división mitótica de la célula huevo surgen dos células iguales que, sin embargo, tienen zonas

particularmente diferentes (zona en contacto con la otra célula y zona de contacto con el medio ambiente). Cuando estas dos células vuelven a dividirse, surgen entonces cuatro células equivalentes, cada una con zonas bien diferenciadas. Al continuar las sucesivas divisiones mitóticas, se forma una masa celular en la que todas las células no son equivalentes, y así siguen los distintos procesos, ya que unas se volverán a dividir a una velocidad mayor que otras, y se formarán cavidades y estructuras. Todas las células

tienen la misma información genética; por tanto, la diferente función que cumple cada una depende de la activación y el silenciamiento de genes particulares, lo cual se debe en gran medida a las señales que la célula recibe de su entorno. Como vemos, la funcionalidad de una célula depende de su composición, pero también, y mucho, de su relación con otras células y con el medio circundante. La complejidad de nuestro cuerpo depende de las diferentes funciones que cada tipo celular tiene.

Todas las células del cuerpo humano están relacionadas entre sí directa o indirectamente, por lo que analizaremos las células como componentes fundamentales a partir de las cuales se organizan los tejidos, que conforman los distintos órganos funcionalmente relacionados en los diferentes aparatos (p. ej., el aparato digestivo, conformado por la boca, el esófago, el estómago, los intestinos, el hígado, el páncreas y la vesícula biliar, entre otros). Además, la adecuada señalización e interacción entre los distintos órganos del cuerpo se realiza mediante sistemas (p. ej., sistema circulatorio, sistema endocrino y sistema nervioso).

Se realizará, a continuación, una breve descripción de las características morfológicas de la célula como entidad y de la relación que la estructura y la ultraestructura celular tienen con su función específica. Estos conocimientos básicos permiten entender la formación de los tejidos, órganos y sistemas que constituyen la organización del cuerpo humano y determinan su funcionalidad.

2 LA CÉLULA EUKARIOTE

Se define la célula como la unidad anatómica y funcional de todo ser vivo. Decimos que es la unidad anatómica y funcional porque es la menor porción de materia viva capaz de cumplir con todas las funciones de un organismo vivo. Es decir, que la célula es capaz de realizar todas las funciones básicas, que son:

- Autorreplicarse, manteniendo la información genética.
- Realizar la síntesis de macromoléculas para su propia organización estructural.
- Sintetizar y secretar moléculas que le permiten interactuar con el medio.
- Recibir señales del medio ambiente, procesarlas y emitir señales al medio.
- Obtener energía para sus procesos vitales.

- Digerir sustancias que toman del medio ambiente o sus propios componentes.
- Realizar procesos catabólicos.
- Respirar aeróbica y anaeróbicamente.
- Moverse (más notorio en ciertos tipos celulares).

Los organoides (denominados también organelas) subcelulares son porciones de materia más pequeñas que la célula, pero no son capaces de llevar a cabo todas las funciones de un ser vivo.

La célula eucariote es el elemento fundamental del cuerpo humano; la característica principal de toda célula eucariote es su compartimentalización. Está constituida por un núcleo y un citoplasma rodeado de una membrana plasmática. Los distintos organoides del citoplasma tienen una composición y una organización especiales (fig. 1.1).

El tamaño de las células del cuerpo humano varía entre amplios límites, desde las más pequeñas de 4 μm de diámetro (células grano del cerebelo) hasta una de las más grandes, de 250 μm de diámetro (ovocito).

Existen en el ser humano elementos formes, que corresponden a partes de células y provienen de procesos celulares específicos; tal es el caso de los glóbulos rojos y las plaquetas (fig. 1.2).

La forma de las células del cuerpo humano también es muy variada; las hay esferoidales, totalmente simétricas como el linfocito (núcleo central, organelas igualmente distribuidas, membrana plasmática sin variaciones en toda su superficie), otras cilíndricas con una marcada polaridad celular, como la célula del epitelio intestinal (núcleo en el tercio basal, distribución diferencial de sus organoides, diferenciaciones de membrana según sea apical, lateral o basal), hasta células absolutamente asimétricas con un cuerpo o soma estrellado o piriforme con diferentes tipos de ramificaciones, como las neuronas de Purkinje (fig. 1.3).

3 COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA CÉLULA

La célula está compuesta por distintas moléculas:

- Macromoléculas: ácidos nucleicos, proteínas, lípidos e hidratos de carbono.
- Moléculas simples: agua, sales, iones, etc.

Los ácidos nucleicos son el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Ambos son polímeros de nucleótidos, y son moléculas de

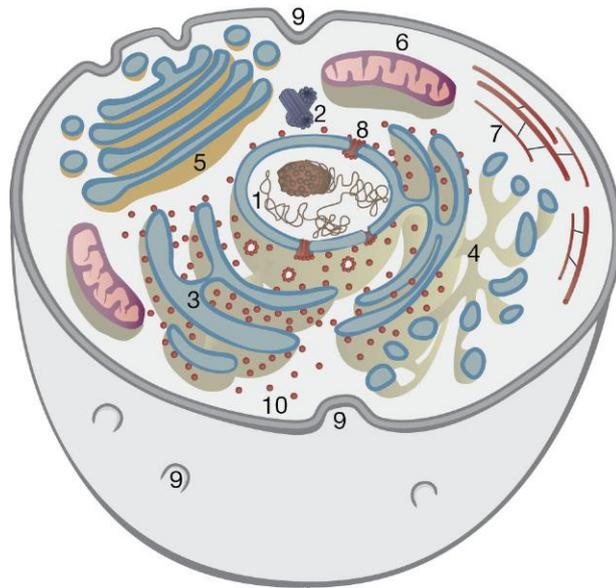


FIGURA 1.1 Esquema tridimensional de un corte de una célula eucariótica. Los componentes señalados en el esquema son: 1, núcleo: obsérvese que en él se diferencian dos zonas (el nucléolo y el nucleoplasma), en el que las asas cromatínicas contactan con la cara nuclear de la envoltura nuclear. La envoltura nuclear se continúa con las cisternas del RER (3). 2, centriólos: estructuras microtubulares formadas por 9 tripletes de microtúbulos, ubicados en el centrosoma celular. 3, RER: obsérvese que las cisternas del RER son paralelas y están tapizadas del lado citosólico por ribosomas. 4, REL: obsérvese que los túbulos dispuestos formando una red se continúan con el RER. 5, aparato de Golgi: cara cis cercana al núcleo y cara trans hacia la membrana plasmática, hacia donde se dirigen las vesículas que surgen del aparato de Golgi. 6, mitocondrias. 7, microfilamentos de actina que forman la corteza celular por debajo de la membrana plasmática. 8, poro nuclear: estructura proteica que permite el paso de sustancias del núcleo al citoplasma y viceversa. 9, excavación de la membrana plasmática que indica la posible fagocitosis/pinocitosis de material extracelular. 10, ribosomas: pueden estar en forma libre o adosados al RER.

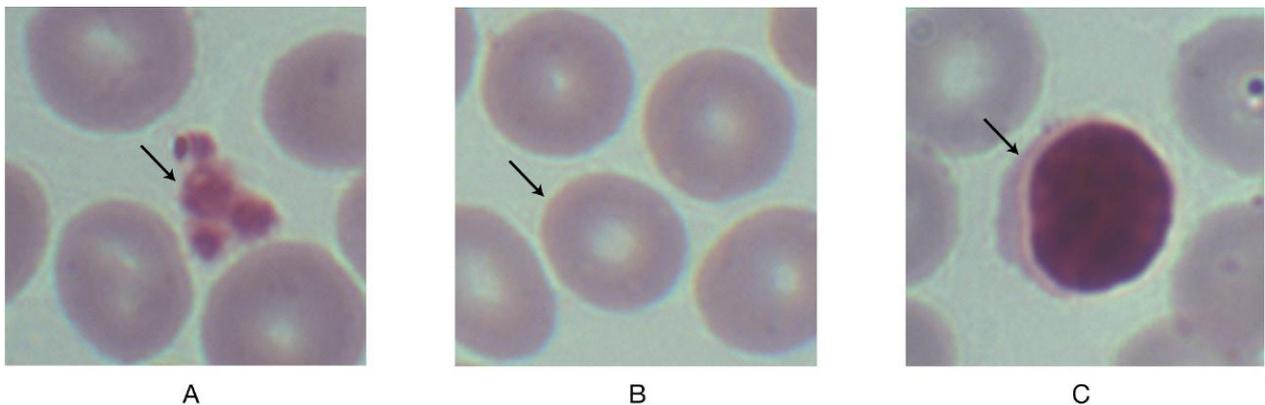


FIGURA 1.2 Fotomicrografía óptica de elementos formes y una célula presentes en la sangre. A) Plaquetas. B) Glóbulos rojos, eritrocitos o hemátias. C) Linfocito (obsérvese que la célula posee núcleo y citoplasma). Aumento original: 1.000 ×.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

naturaleza ácida por la presencia de grupos fosfatos en sus moléculas.

El ADN ubicado en el núcleo celular tiene la información para todas las funciones celulares y su autorreplicación permite la proliferación celular. El ADN presente en la matriz mitocondrial le da a este organoide la información para autorreplicarse dentro de la célula.

Hay tres tipos principales de ARN: el ribosómico o ribosomal (ARNr), el de transferencia o de transporte (ARNt) y el mensajero (ARNm). Existen, además, otros tipos de ARN (pequeños nucleares y pequeños citoplasmáticos) que son ARN de función reguladora. Los distintos tipos de ARN son sintetizados en el núcleo a partir del ADN por el proceso de transcripción

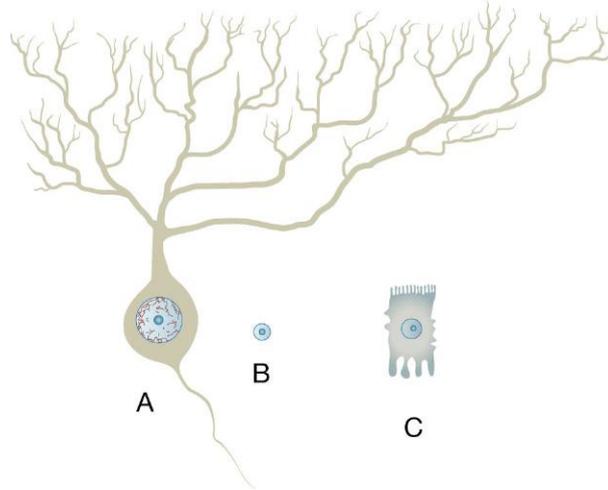


FIGURA 1.3 Esquema de distintos tipos celulares. Obsérvese la diferencia de tamaños y formas entre estos distintos tipos de células del cuerpo humano, además de la diferente simetría que presenta cada una de ellas: A, la célula de Purkinje del cerebelo, absolutamente asimétrica con extensas ramificaciones; B, el linfocito, totalmente simétrico, y C, la célula del túbulo contorneado proximal del riñón, con notorias diferencias entre sus distintas caras.

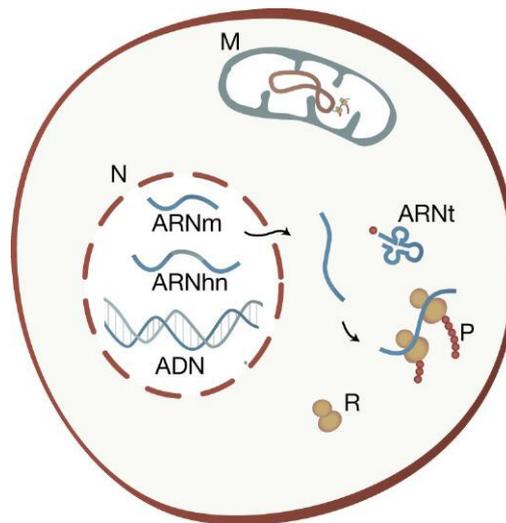


FIGURA 1.4 Esquema de la ubicación de los ácidos nucleicos en la célula eucariótica. Se indica el ADN nuclear confinado al núcleo celular, donde se transcribe a los distintos tipos de ARN (mensajero, de transferencia y ribosomal). En la figura se ejemplifica el ARNm saliendo del núcleo al citoplasma, donde se traduce a proteínas. El ADN mitocondrial presente en la matriz mitocondrial se transcribe y traduce simultáneamente dentro de la mitocondria, dando lugar a unas 13 proteínas mitocondriales. ARNhn, ARN heterogéneo nuclear; ARNm, ARN mensajero maduro; ARNt, ARN de transferencia; M, mitocondria; N, núcleo; P, polipéptido; R, ribosoma.

y, dentro del núcleo, experimentan distintos procesamientos postranscripcionales característicos de cada uno de ellos. Los ARN tienen su función principal en el citosol participando en la síntesis proteica, aunque recientemente se han descubierto importantes funciones de los ARN en la regulación de la expresión génica nuclear. También hay ARN en la mitocondria: ARNm, ARNr y ARNt, sintetizados a partir de la transcripción

del ADN mitocondrial, permitiendo así la síntesis de algunas proteínas mitocondriales (fig. 1.4).

Las proteínas son polímeros de aminoácidos. Los aminoácidos están unidos por uniones peptídicas, formando cadenas polipeptídicas de diferentes longitudes. Hay proteínas formadas por una sola cadena de aminoácidos y hay proteínas que están formadas por varias subunidades peptídicas (varias cadenas

de aminoácidos). Las proteínas se pueden clasificar, según su forma, en globulares y fibrilares. También se las puede clasificar en básicas y ácidas, según su composición aminoacídica. Las proteínas llamadas estructurales (por formar parte de la estructura celular) son las que integran las membranas biológicas, la cromatina, los ribosomas, el citoesqueleto celular. Las enzimas, proteínas que median reacciones químicas, intervienen en todas las funciones celulares, por ejemplo: síntesis, procesamiento y degradación del ADN y el ARN; síntesis y degradación de lípidos; síntesis y degradación de proteínas, así como síntesis y degradación de hidratos de carbono.

Los lípidos son un conjunto heterogéneo de moléculas caracterizadas por una propiedad física: su hidrofobicidad.

Los lípidos más simples son los ácidos grasos, que se almacenan como triglicéridos o grasas que generan energía al ser degradados. Los fosfolípidos, los principales componentes de las membranas biológicas, son moléculas anfipáticas (tienen una parte polar y una no polar en sus moléculas). El colesterol (no polar) es un lípido presente también en las membranas celulares. Además de estas funciones, muchos lípidos funcionan como moléculas de señalización, como, por ejemplo, las hormonas esteroideas (derivadas del colesterol).

Los hidratos de carbono presentes en la célula son azúcares simples (como la glucosa) y polisacáridos (como el glucógeno).

Los azúcares simples son los nutrientes principales y los polisacáridos comunes (almidón, en plantas, y glucógeno, en animales) son las formas de depósito o almacenamiento de energía. Algunos polisacáridos complejos forman parte de la matriz extracelular (glucosaminoglucanos y proteoglucanos). Otros unidos a lípidos y proteínas originan glucolípidos y glucoproteínas que forman parte de la estructura celular e incluso participan en los procesos de señalización celular.

4 ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LA CÉLULA EUCARIÓTICA

La célula eucariótica tiene la característica distintiva de que sus componentes y sus funciones están confinadas a determinadas zonas de ésta; es decir, están compartimentadas.

La célula eucariótica tiene, en principio, un núcleo y un citoplasma. El límite celular está determinado

por la membrana plasmática y los distintos compartimentos están delimitados por membranas. Tanto la membrana plasmática como las membranas que delimitan los distintos compartimentos constituyen el sistema de endomembranas; son membranas biológicas, algunas de ellas interconectadas entre sí formando en algunos casos una solución de continuidad (envoltura nuclear, retículo endoplásmico granular o rugoso, retículo endoplásmico liso) o una relación funcional, pues una membrana depende de otra en cuanto a su origen (membrana plasmática/vesículas de exocitosis, aparato de Golgi/lisosomas; retículo endoplásmico liso/membranas de las mitocondrias y de los peroxisomas). Todas se forman por síntesis de sus componentes (proteínas, lípidos, glucoproteínas, glucolípidos) que ocurren en el retículo endoplásmico (fig. 1.5).

4.1 Núcleo celular

Es el compartimento celular que contiene la cromatina y está separado del citoplasma por la envoltura nuclear, que es uno de los componentes del sistema de endomembranas. Las células del cuerpo humano tienen, por lo general, un núcleo de forma redondeada, aunque hay células con un núcleo bi o trilobulado (neutrófilos, uno de los tipos de glóbulos blancos), multilobulado (megacariocitos presentes en la médula ósea) o múltiples núcleos (osteoclastos presentes en el hueso).

La cromatina, presente solamente en el núcleo celular, está formada por ADN y proteínas histónicas (proteínas básicas) asociadas a otras proteínas ácidas que forman el esqueleto cromosómico. Esta cromatina está en forma laxa (eucromatina) o densa (heterocromatina) en el núcleo de las células en interfase, y alcanza el máximo grado de condensación en el estadio de metafase en la división celular mitótica o meiótica. La cromatina presenta en algunas células una distribución particular, como es el caso de los plasmocitos (células secretoras de inmunoglobulinas) que presentan la heterocromatina distribuida en el núcleo en forma de parches, que dan la apariencia de «rueda de carro» (fig. 1.6).

La cromatina muy condensada, o heterocromatina, es transcripcionalmente inactiva y se clasifica en heterocromatina facultativa y constitutiva. La heterocromatina facultativa depende de la actividad transcripcional de la célula, esto es: depende de la funcionalidad. La heterocromatina constitutiva corresponde a secuencias

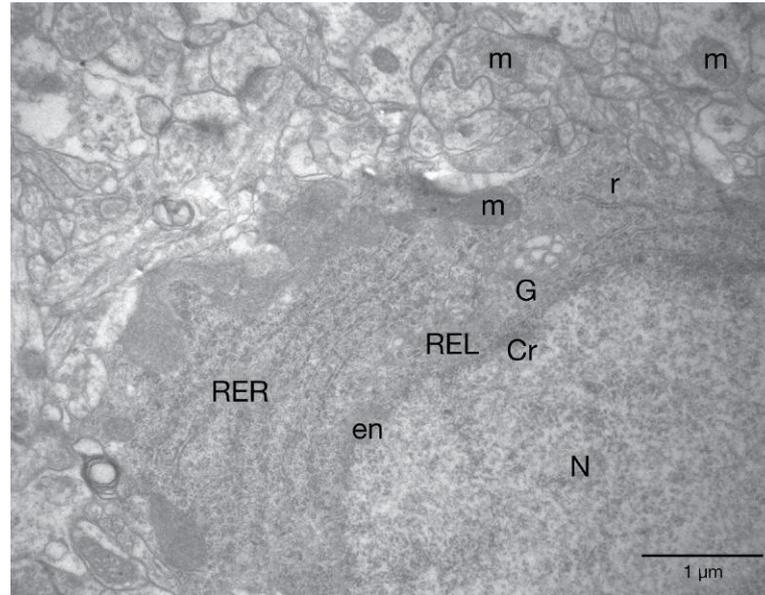


FIGURA 1.5 Fotomicrografía electrónica de una célula eucariótica. En ella se indican: Cr, cromatina; en, envoltura nuclear; G, aparato de Golgi; m, mitocondrias; N, núcleo; r, polirribosomas; REL, retículo endoplásmico liso; RER, retículo endoplásmico rugoso.

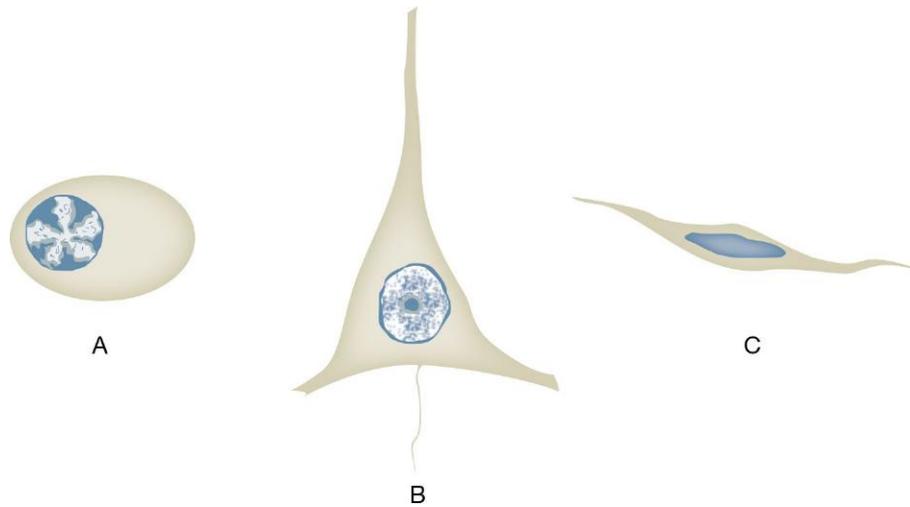


FIGURA 1.6 Esquema de células con diferente tipo de núcleo. **A)** Plasmocito: presenta núcleo excéntrico con grumos de cromatina adosada a la carioteca dando aspecto de «rueda de carro». **B)** Neurona piramidal de la corteza cerebral: el núcleo ubicado en el centro del cuerpo celular tiene cromatina laxa y nucléolo evidente (núcleo «en ojo de búho»). **C)** Fibrocito: núcleo ahusado de ubicación central con cromatina condensada.

de ADN que no se transcriben como las secuencias satélites de los cromosomas.

La cromatina contiene la información para todas las funciones de la célula. Existen zonas de cromatina pertenecientes a determinados cromosomas que tienen la información para ser transcritas a ARNr; estas zonas son los organizadores nucleolares, porque originan la zona del núcleo donde se establece el nucléolo. Las células con una síntesis proteica activa, dado que requieren mucho ARNr para formar sus ribosomas, tienen nucléolos evidentes; algunas

células pueden tener más de un nucléolo en sus núcleos (hepatocito).

Hay células con núcleo grande con cromatina muy laxa y nucléolo evidente (neuronas), y células con núcleo pequeño con cromatina muy condensada que no permite visualizar el nucléolo (fibrocito) (v. [fig. 1.6](#)).

4.2 Retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico es una red de túbulos y cisternas delimitados por membrana. El espacio

delimitado por la membrana corresponde a una luz o espacio intracisternal (lumen).

Hay dos tipos principales de retículo endoplásmico: el rugoso o granular (RER o REG, cubierto por ribosomas del lado citosólico, que participa en la síntesis de proteínas de membrana, lisosomales y proteínas de exportación) y el liso (REL, sin ribosomas, que está relacionado con el metabolismo lipídico, almacenamiento de calcio y detoxificación). Podría considerarse un retículo endoplásmico de transición desde el que parten vesículas hacia el aparato de Golgi.

El RER se presenta a nivel ultraestructural como pilas de cisternas aplanadas paralelas cubiertas por ribosomas en su cara citosólica; es muy abundante en las células secretoras de proteínas y en células con gran actividad enzimática (fig. 1.7). El RER participa en la síntesis, procesamiento y distribución de las proteínas de membrana, enzimas lisosomales y proteínas de exportación.

La distribución del RER en la célula depende del tipo celular; por ejemplo, el RER en un plasmocito (secretor de inmunoglobulinas) está distribuido uniformemente en el citoplasma, en cambio, en una célula pancreática (secretora de enzimas digestivas), el RER está confinado a su tercio basal rodeando al núcleo de la célula. Esto determinará distintas características morfológicas y de tinción.

Las proteínas que van a ser secretadas (proteínas de exportación), la mayoría de las proteínas de membrana plasmática y las enzimas lisosomales se sintetizan en el RER. Luego migran al aparato de Golgi y de allí van a sus destinos finales para ser liberadas al medio extracelular mediante vesículas de secreción; otras formarán parte de las membranas vesiculares para ir a incorporarse a la membrana plasmática o serán enzimas que conformarán el contenido lisosómico. Otras proteínas que se sintetizan en el RER son retenidas en sus membranas ya que formarán parte de las proteínas del retículo endoplásmico o del aparato de Golgi.

El REL está formado por túbulos delimitados por membrana que se continúan con el RER en una solución de continuidad funcional. La zona del retículo endoplásmico que corresponde a REL se presenta a nivel ultraestructural distribuida uniformemente en el citoplasma, de manera desorganizada entre las otras organelas citoplasmáticas.

El REL es abundante en células con un metabolismo lipídico activo, así como también en las células que sintetizan hormonas esteroideas, ya que éstas se sintetizan a partir del colesterol en el retículo endoplásmico. También es abundante en los hepatocitos, ya que en estas células se metabolizan varios compuestos liposolubles, y en las células musculares, donde cumple la importante función de almacenamiento de calcio.

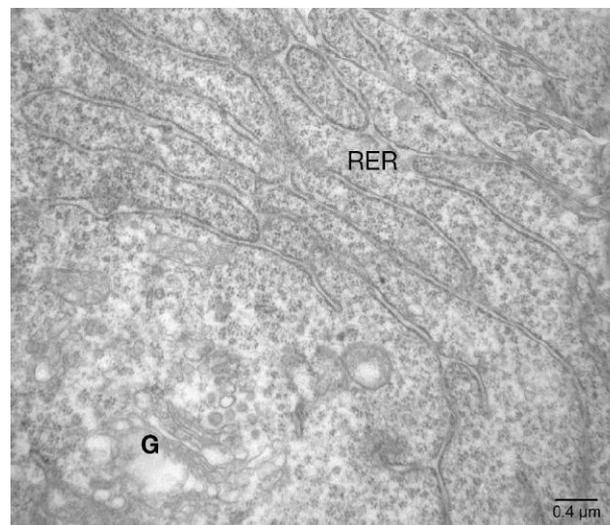


FIGURA 1.7 Fotomicrografía electrónica del citoplasma en el que se visualiza el RER y el aparato de Golgi (G). Obsérvese que las cisternas del RER se presentan con una disposición paralela, interconectadas entre sí. Se puede distinguir perfectamente la luz cisternal del RER separada del citoplasma, en el que hay abundantes polirribosomas libres formando rosetas y ribosomas adosados a la cara citosólica de las membranas del RER.

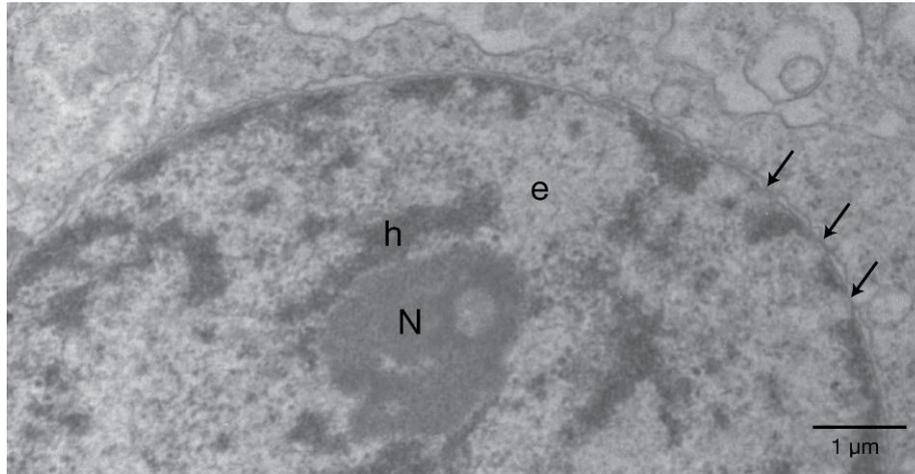


FIGURA 1.8 Fotomicrografía electrónica de un núcleo celular en el que se distingue la eucromatina (e), la heterocromatina (h), el nucléolo (N) con su porción fibrilar más clara y la granular más electrodensa, los poros nucleares (*flechas*) en los que se puede visualizar la presencia de una especie de diafragma correspondiente a la estructura proteica que lo forma y que permite la conexión núcleo-citoplasma.

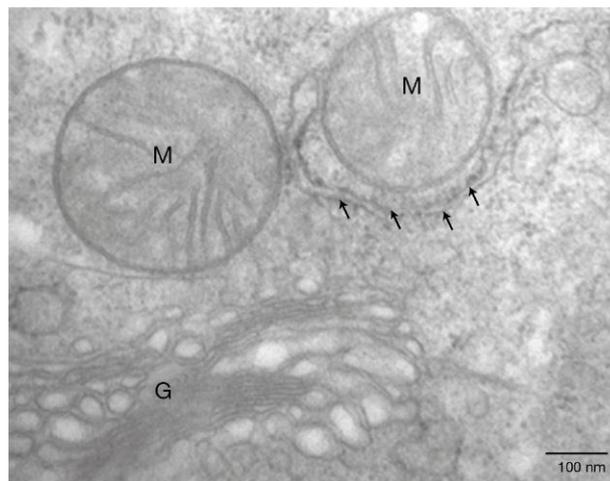


FIGURA 1.9 Fotomicrografía electrónica en la que se visualiza la organización ultraestructural de las membranas del aparato de Golgi (G) y las vesículas que de él se desprenden. Además, se observan un par de mitocondrias (M) en las que pueden distinguirse las dos membranas que las delimitan. Las flechas señalan una cisterna de RER.

4.3 Envoltura nuclear

La envoltura nuclear es un componente del sistema de endomembranas; por tanto, está formada por cisternas o sáculos que determinan dos superficies membranosas: la membrana interna (en contacto con la lámina nuclear y por su intermedio con la cromatina) y la membrana externa (en contacto con el citosol y tapizada de ribosomas) que se continúa con el RER. Ambas membranas se continúan una con otra a nivel de los poros nucleares, que son zonas en las que se comunica el nucleoplasma con el citosol (fig. 1.8).

4.4 Aparato de Golgi

El aparato de Golgi está compuesto por sáculos de membranas aplanados y vesículas asociadas, dispuestas de tal forma que le dan una polaridad notoria estructural y funcional. Las proteínas y lípidos provenientes del retículo endoplásmico entran al aparato de Golgi por su cara cis, se modifican en él y salen de él en vesículas por su cara trans. Los diferentes procesamientos de proteínas y lípidos tienen lugar en las distintas regiones del aparato de Golgi, allí se glucosilan y se distribuyen a sus destinos finales (fig. 1.9).

En las células secretoras de proteínas, el aparato de Golgi se dispone entre el RER y la membrana plasmática; en aquellas células polarizadas en las que el RER es infranuclear, el aparato de Golgi se ubica supranuclearmente.

4.5 Lisosomas

Son organoides rodeados por membrana que contienen enzimas que degradan toda clase de polímeros biológicos (proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono y lípidos). Los lisosomas tienen la función de digerir el material que la célula captó del exterior por fagocitosis/endocitosis y degradar los componentes celulares envejecidos.

Morfológicamente, se los distingue ultraestructuralmente como vacuolas dispersas por el citoplasma celular, que presentan diferentes formas (esféricas, ovoides), cuyo contenido se visualiza muy irregular (los hay muy densos, con contenido amorfo, y con cristaloides).

4.6 Organelas no dependientes del sistema de endomembranas

4.6.1 Mitocondrias

Son organoides rodeados por dos membranas; por tanto, hay una membrana mitocondrial externa y una membrana mitocondrial interna que tiene pliegues que forman las crestas mitocondriales. La membra-

na mitocondrial interna delimita la matriz mitocondrial, y entre las dos se ubica el espacio intermembranoso. En la matriz mitocondrial se ubica el ADN mitocondrial, que permite que la mitocondria sea un organoide semiautónomo; ese ADN es desnudo (no asociado a histonas), se replica y se transcribe a distintos ARNm, ARNr y los ARNt necesarios para la síntesis proteica que ocurre a nivel de la matriz mitocondrial. Muchas de las proteínas necesarias para los procesos descritos provienen del citosol, atraviesan ambas membranas mitocondriales acopladas a otras proteínas y complejos proteicos de las membranas. En la matriz mitocondrial ocurre el ciclo de Krebs, que, acoplado a la fosforilación oxidativa que se da a nivel de las crestas mitocondriales, rinde finalmente el ATP, que es la energía metabólica que, producida por la mitocondria, permite llevar a cabo las distintas funciones celulares (fig. 1.10).

La forma de las mitocondrias es variada: las hay redondeadas, alargadas, con ramificaciones, en general son abastionadas (0,5 μm de diámetro y hasta 7 μm de largo) y al corte pueden presentar un aspecto redondeado (corte transversal) o alargado/abastionado (corte longitudinal). La disposición de las crestas es característica del tipo celular; así, aunque predominan las mitocondrias con crestas transversales, existen mitocondrias con crestas longitudinales e incluso con crestas tubulares. Las células productoras de hormonas esteroideas (Leydig, tecas de folículos ováricos y células de la corteza suprarrenal) tienen crestas tubulares.

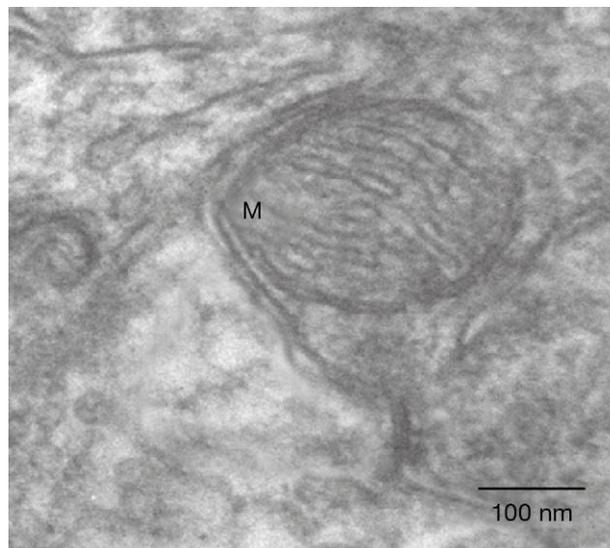


FIGURA 1.10 Fotomicrografía electrónica del corte de una mitocondria en la que se observan las crestas mitocondriales que forman su membrana interna.

La cantidad de crestas da cuenta de la actividad mitocondrial; por ende, una célula que requiere mucha energía tendrá muchas mitocondrias con numerosas crestas, y otras células tendrán menos mitocondrias y/o mitocondrias con menos crestas. La ubicación de las mitocondrias en la célula es típica de cada tipo celular, y está basada en el requerimiento energético particular del citoplasma. Por ejemplo, en la célula muscular, las mitocondrias se ubican entre los miofilamentos que permiten la contracción; en la célula parietal de la glándula fúndica, se ubican entre los canalículos que forman el repliegue de la membrana plasmática apical, ya que así la mitocondria aporta la energía para la bomba de protones que hay en dicha membrana; o en el espermatozoide, las mitocondrias se ubican en la pieza intermedia formando una vaina alrededor del axonema. Estas ubicaciones de las mitocondrias en el citoplasma responden a los requerimientos energéticos según sea la función de cada tipo celular (fig. 1.11).

4.6.2 Peroxisomas

Son pequeños organoides rodeados por una membrana, contienen enzimas codificadas por el genoma

nuclear que participan en reacciones metabólicas. La mayoría de las células humanas contienen unos 500 peroxisomas. Los peroxisomas contienen unas 50 enzimas que llevan a cabo reacciones oxidativas (producen agua oxigenada que es degradada por la catalasa presente también en ellos); además, intervienen en la biosíntesis de lípidos, en la síntesis de ácidos biliares y en la beta-oxidación de los ácidos grasos.

4.7 Citosol

Es el contenido citoplasmático sin orgánulos, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, lisosomas y endosomas.

En ese protoplasma se dan incontables reacciones químicas biosintéticas, como son la síntesis de proteínas en polirribosomas libres, la gluconeogénesis, la glucólisis anaeróbica, el procesamiento post-traduccional de muchas proteínas citoplasmáticas y nucleares. Entre las proteínas nucleares que se sintetizan en polirribosomas libres, están todas las enzimas que intervienen en la duplicación y transcripción del ADN. Entre las proteínas citoplasmáticas sintetizadas en polirribosomas libres están todas las proteínas de los componentes del citoesqueleto y

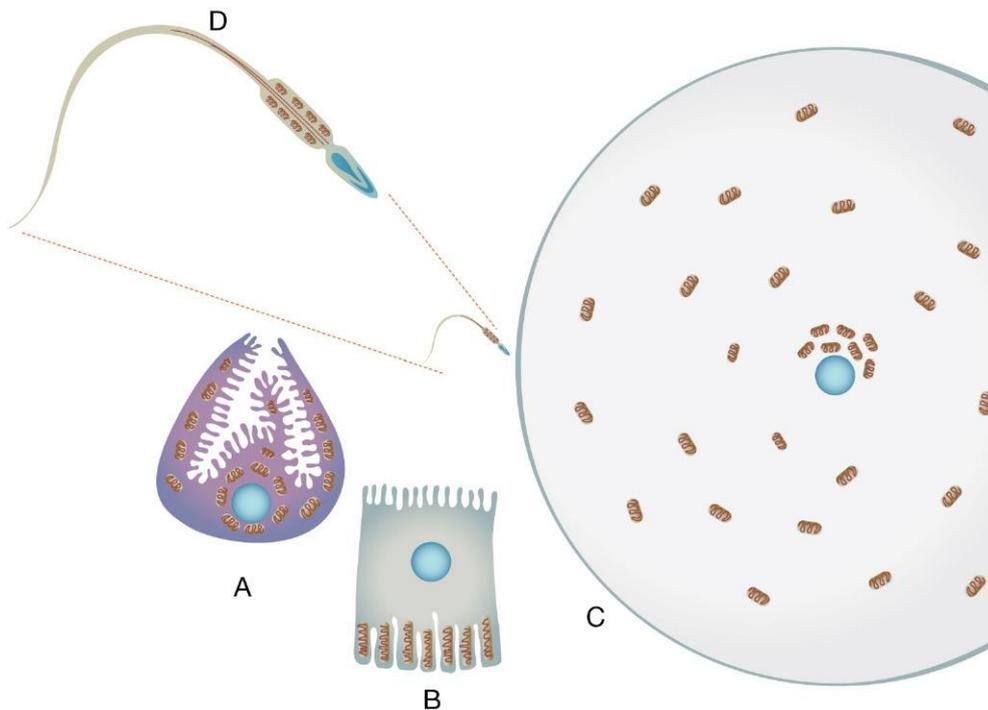


FIGURA 1.11 Esquema que indica la ubicación diferencial de las mitocondrias en el citoplasma de distintos tipos celulares: A, célula parietal de la glándula fúndica; B, una célula del túbulo contorneado proximal del riñón; C, un ovocito, y D, un espermatozoide.

las distintas enzimas que participan en el metabolismo celular. También en los polirribosomas libres del citosol se sintetizan enzimas proteasómicas, algunas enzimas mitocondriales y comienza la síntesis de proteínas que se incorporarán al RER.

4.7.1 Citoesqueleto

La forma de una célula, la organización, distribución y desplazamiento de sus organelas, la relación con las células vecinas y con el entorno celular, el proceso de división celular se deben en gran medida a la presencia del citoesqueleto celular, sin el cual cada célula no podría tener identidad. El citoesqueleto está formado por un conjunto de proteínas sintetizadas por la propia célula que se distribuyen de manera muy particular entre el núcleo y el citoplasma, y en las distintas partes tanto del citoplasma como del núcleo.

Los componentes del citoesqueleto son de composición proteica y se dividen en tres grandes grupos: microfilamentos (5-7 nm de diámetro), filamentos intermedios (9-11 nm de diámetro) y microtúbulos (25 nm de diámetro). Todos son estructuras dinámicas capaces de reorganizarse constantemente.

4.7.1.1 Microfilamentos

Los microfilamentos están compuestos de actina fibrilar y están distribuidos tanto en el núcleo como en el citoplasma. Los microfilamentos se ensamblan formando redes y haces, para lo cual se asocian a distintas proteínas que forman puentes de unión entre los filamentos de actina.

Los microfilamentos de actina forman una red debajo de la membrana plasmática, llamada corteza celular, que está unida a proteínas de membrana y, por lo tanto, proporcionan el soporte estructural a la superficie celular.

Los microfilamentos están relacionados con el movimiento celular ya que la actina se asocia con la miosina y forma estructuras que participan en los procesos de contracción celular, como es el caso de las fibras musculares, donde alcanzan el nivel máximo de organización en el sarcómero, aunque participan en la contracción de los tres tipos de fibras musculares: lisa, estriada esquelética y estriada cardíaca. Asimismo, participan en otros tipos de movimientos celulares, como son la emisión de pseudópodos, en la endocitosis/exocitosis, y en la división celular formando el anillo

contráctil que separa definitivamente las dos células hijas al finalizar una división.

El esqueleto de las microvellosidades es un haz de unos 30 filamentos paralelos de actina, entrecruzados con proteínas que los mantienen equidistantes entre sí y proteínas que los asocian a la membrana plasmática de la microvellosidad. Su presencia genera el plegamiento de la membrana celular que forma la microvellosidad; este plegamiento determina un aumento de la superficie apical, lo cual conlleva que la célula tenga una mayor capacidad absorbente. Un ejemplo de células con abundantes microvellosidades son las células del intestino delgado, en las que el conjunto de microvellosidades apicales se denomina «chapa estriada», mientras que en los túbulos contorneados proximales renales se las describe como «ribete en cepillo». En la chapa estriada las microvellosidades son cortas y parejas en longitud, mientras que en el ribete en cepillo son de distintas longitudes. Por este motivo, dichas estructuras se observan diferentes al microscopio óptico a pesar de estar formadas por la misma diferenciación apical de membrana (fig. 1.12).

Los estereocilios son microvellosidades especiales, más largas e inmóviles. Se encuentran en el epidídimo, en el segmento proximal del conducto deferente y en el epitelio sensorial del oído interno (en las que actúan como mecanorreceptores) (v. fig. 1.12).

En la unión adherente, los filamentos de actina forman una suerte de cinturón alrededor de cada célula, subyacente a la membrana plasmática, y están anclados a éstas por otras proteínas (v. fig. 1.12).

4.7.1.2 Filamentos intermedios

Son los elementos del citoesqueleto que confieren resistencia mecánica a la célula, creando así un armazón que le da la identidad morfológica.

Los filamentos intermedios son característicos de cada tipo celular; existen distintas proteínas que forman los filamentos intermedios de los distintos tipos celulares. Por ejemplo, existen varios tipos de queratinas (las duras que forman pelos y uñas y las blandas, que están en las células epiteliales). En las células musculares se encuentra la proteína desmina; en las neuronas, distintos tipos de neurofilamentos, y en los astrocitos, la proteína gliofibrilar ácida. Sin embargo, todas las células tienen filamentos intermedios tipo lámina A, B y C, que forman parte de la estructura que mantiene armada la envoltura nuclear y

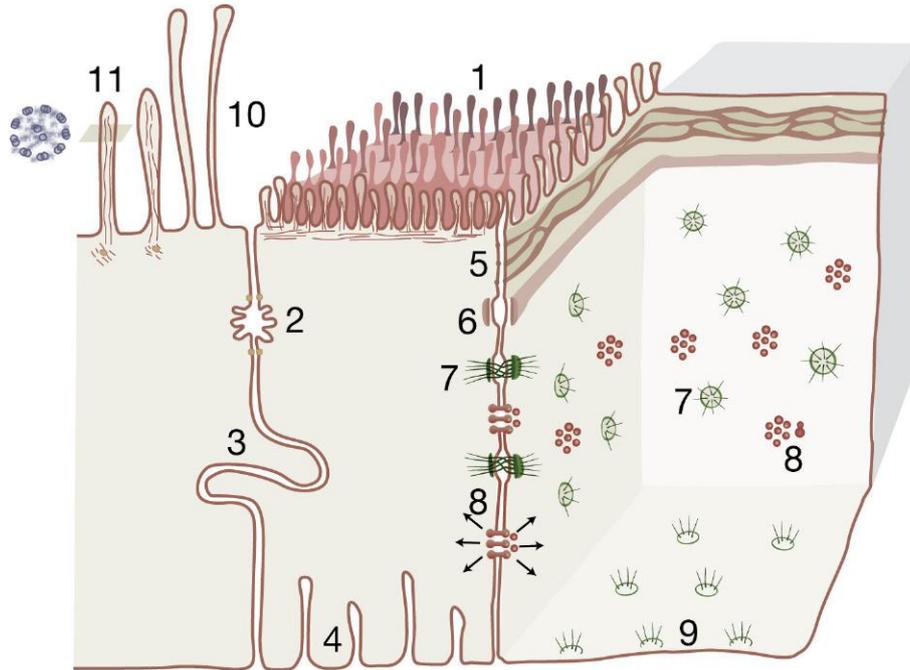


FIGURA 1.12 Esquema de los distintos tipos de diferenciaciones de membrana apical (1, 10, 11), lateral (2, 3, 5, 6, 7, 8) y basal (4, 9). 1, microvellosidades; 2, canaliculo; 3, interdigitación; 4, pliegues; 5, zónula ocludens; 6, zónula adherens; 7, desmosoma; 8, unión nexa; 9, hemidesmosoma; 10, estereocilio; 11, cilio.

que al desfosforilarse se desensambla y permite así la desorganización de la envoltura nuclear, proceso que se da al comenzar la división celular y que permite la distribución de los cromosomas en las células hijas.

Los filamentos intermedios de células adyacentes están asociados por efecto de las cadherinas, formando los desmosomas (v. fig. 1.12).

4.7.1.3 Microtúbulos

Son polímeros de la proteína tubulina, muy dinámicos y con una polaridad muy marcada. Nacen del centrosoma y se extienden hacia la periferia celular (v. fig. 1.12). Los centrosomas están constituidos por un par de centríolos orientados perpendicularmente, rodeados de sustancia pericentriolar y formados cada uno por nueve tripletes de microtúbulos. Los centríolos forman los cuerpos basales de cilios (v. fig. 1.12) y flagelos y, además, participan en la coordinación del ciclo celular.

El dinamismo de los microtúbulos y las proteínas motoras asociadas a ellos (dineína, quinesinas, entre otras) determinan la función principal de los microtúbulos, que es la de participar en el transporte intracelular (tráfico de organelas), el movimiento de vesículas hacia la membrana plasmática, la formación y estabilización de prolongaciones celulares (p. ej.,

el axón y las dendritas de las neuronas), y los movimientos celulares (típicos en el barrido superficial de moco realizado por los cilios o el movimiento típico de la cola del espermatozoide).

Durante la división celular forman el huso mitótico, participando en la separación de los cromosomas.

4.7.2 Inclusiones citoplasmáticas

Las inclusiones citoplasmáticas típicas de las células humanas son los depósitos de glucógeno; se observan al microscopio electrónico como estructuras sin membranas («rosetas») muy electrodensas y dispersas por el citosol. Dichos depósitos no sólo incluyen el polisacárido glucógeno sino, además, enzimas involucradas en su síntesis, y otorgan una gran palidez al citosol de las células teñidas con hematoxilina-eosina al microscopio óptico. En éste, su presencia se puede revelar con la técnica *periodic acid Schiff* (PAS) (v. cap. 3).

En algunas células, el glucógeno se almacena en el citosol y se visualiza a nivel ultraestructural como granos electrodensos de un diámetro de 35 nm dispersos en el citosol. Cuando la célula requiere energía para alguna de sus actividades específicas, el glucógeno es degradado por las enzimas y, por tanto, esos granos electrodensos desaparecen del citosol.

4.7.3 Polirribosomas libres

Las subunidades ribosómicas se ensamblan formando los ribosomas (20-30 nm de diámetro) solamente cuando están traduciendo un ARNm a proteínas. Si la proteína que sintetizan es una proteína para la célula, o que cumple sus funciones en la propia célula y no pertenece a la membrana ni es una enzima lisosomal, los ribosomas no se acoplan a las membranas del RER y se observan en el citosol acoplados a un ARNm, formando lo que se denomina polirribosomas libres o polisomas.

Las células muy activas metabólicamente necesitan gran cantidad de enzimas y cofactores proteicos, que por ser proteínas de la célula (con función en el núcleo o en el propio citoplasma) son sintetizadas en polirribosomas libres. Éstos se observan al microscopio electrónico como cadenas de ribosomas o anillos de ribosomas acoplados a un ARNm formando estructuras que aparecen en forma curva y arrosariada (v. [fig. 1.5](#)). En las neuronas, la abundante presencia de polirribosomas determinó la presencia en el soma neuronal de los clásicos corpúsculos de Nissl al microscopio óptico (v. [cap. 3](#)).

4.7.4 Proteasomas

Los proteasomas son grandes complejos de enzimas proteolíticas que tienen su función en el citosol. No pueden observarse con el microscopio óptico. Con tinción negativa en la microscopía electrónica (v. [cap. 3](#)), pueden observarse como barriles de 10 nm de diámetro por 50 nm de largo, en los que entrarían las proteínas que deben ser degradadas por las enzimas proteasómicas.

4.8 Composición química de las membranas biológicas

Todas las membranas celulares están formadas por lípidos y proteínas. Los lípidos conforman una bicapa lipídica que por su naturaleza anfipática (zonas hidrofóbicas y zonas hidrofílicas en sus moléculas) forman una barrera entre los dos compartimentos acuosos que delimitan (membrana plasmática: entre el interior y el exterior celular; retículo endoplásmico: entre el interior cisternal y el citosol; membrana mitocondrial interna: entre la matriz y el espacio intermembranoso). Las proteínas dispuestas entre los

lípidos cumplen diferentes funciones (canales iónicos, enzimas que sintetizan los propios componentes de las membranas, moléculas receptoras, moléculas transportadoras).

Los lípidos que determinan la bicapa lipídica son los fosfolípidos: dos cadenas de ácidos grasos hidrofóbicos unidos a una cabeza hidrofílica que posee fosfatos. Así, las colas hidrofóbicas se asocian y quedan en el interior de la membrana y las cabezas hidrofílicas son las que están en contacto con los compartimentos acuosos que la membrana separa. La composición lipídica de las membranas celulares es característica para cada membrana, pero básicamente contienen fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomiélin), glucolípidos y colesterol.

La fluidez de las membranas está determinada por la temperatura y por la composición lipídica. Dado que los fosfolípidos con ácidos grasos de cadenas cortas interactúan menos entre sí, hacen que las membranas que los contienen sean más fluidas, así como las membranas que contienen fosfolípidos con ácidos grasos insaturados (aquí los dobles enlaces introducen curvamientos en las cadenas de ácidos grasos que dificultan el empaquetamiento). Los fosfolípidos no se distribuyen simétricamente en ambas caras de las membranas, por eso se dice que las membranas biológicas son asimétricas. El colesterol se inserta en la bicapa de fosfolípidos con su único grupo polar próximo a los grupos hidrofílicos de los fosfolípidos, mientras que los anillos hidrocarbonados rígidos interactúan con las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos. Esto disminuye la movilidad haciendo que la parte de la membrana en la que está presente sea menos fluida, pero como el colesterol también interfiere en las interacciones entre las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos, mantiene la fluidez a bajas temperaturas.

Otro de los constituyentes de las membranas son las proteínas, que son las responsables de las funciones específicas de las diferentes membranas celulares. Por su asociación con los lípidos de las membranas, podemos dividir las proteínas en integrales (en íntima y fuerte asociación con la bicapa lipídica) y periféricas (débilmente asociadas a la bicapa, generalmente a través de interacciones con proteínas integrales).

Las proteínas integrales son muchas veces proteínas transmembrana, es decir, que tienen partes expuestas de ambos lados de la bicapa; algunas atraviesan

la membrana una sola vez, pero otras tienen muchas regiones que atraviesan la membrana. Generalmente, las proteínas transmembrana están asociadas a hidratos de carbono en una de sus superficies.

Existen proteínas integrales que están ancladas en las membranas por sus interacciones covalentes con los lípidos. Estas proteínas pueden estar ancladas a la cara citosólica de la membrana, a la cara extracelular o a la cara cisternal.

El tercer constituyente químico de las membranas celulares son los glúcidos (hidratos de carbono) que están asociados a los lípidos y proteínas, formándose así glucolípidos y glucoproteínas. Generalmente, esta asociación se da en una sola de las caras de las membranas (cara extracelular o cara luminal, según el tipo de membrana) y son los principales responsables del reconocimiento celular por el que se dan las interacciones celulares.

La proporción de lípidos, proteínas e hidratos de carbono no es igual para todas las membranas celulares. La mayoría de las membranas plasmáticas tienen casi un 50% de lípidos y un 50% de proteínas (en peso). Sólo el 5-10% de la masa de la membrana corresponde a fracciones hidrocarbonadas en glucolípidos y glucoproteínas, de tamaño muy diferente. Se tiene aproximadamente 1 molécula de proteína cada 100 moléculas de lípidos. La composición de la mielina es un 80% de lípidos y un 20% de proteínas.

La membrana mitocondrial interna posee una mayor proporción de proteínas que de lípidos, invirtiéndose allí la proporción proteína/lípido de la mayoría de las membranas biológicas.

4.8.1 Concepto de mosaico fluido

Las membranas biológicas se consideran fluidas bidimensionalmente en el plano de la bicapa lipídica, o sea que el movimiento de los componentes químicos está facilitado en ese plano (traslación, rotación y flexión) pero excepcionalmente se mueven los componentes de una capa hacia la otra (*flipping*). Las proteínas tanto periféricas como las integrales en general se insertan en la bicapa lipídica dando el aspecto de un mosaico. Por consiguiente, la característica de mosaico fluido se debe a que hay proteínas intercaladas entre los lípidos y hay movimientos en el plano de la bicapa. Estas propiedades pueden visualizarse con técnicas especiales en las que se observan por videomicroscopía de fluorescencia los movimientos de una marca fluorescente en un elemento de la bicapa en particular.

4.8.2 Concepto de unidad de membrana

El espesor de las membranas biológicas puede determinarse con microscopía electrónica. Los metales pesados utilizados en el contraste (v. [cap. 3](#)) posibilitan que las membranas se visualicen como dos bandas muy electrodensas (de 20 Å de espesor) separadas por una banda más translúcida de 35 Å de espesor, dando para la medición del espesor de membrana aproximadamente de 75 Å (esta medición corresponde a la hecha sobre una membrana fijada y contrastada con metales pesados).

4.8.3 Permeabilidad de las membranas celulares

Las membranas celulares tienen permeabilidad selectiva, de tal manera que son ellas las que controlan la composición interna de la célula y la distribución de las moléculas en los distintos compartimentos.

Las moléculas pequeñas no cargadas pueden difundir libremente a través de la bicapa de fosfolípidos (oxígeno, dióxido de carbono, etanol, nitrógeno, agua).

Las moléculas cargadas como los iones (sodio, protones, cloruro, potasio, calcio) o las moléculas grandes no cargadas (glucosa, aminoácidos) no pueden difundir libremente por la bicapa lipídica y necesitan de proteínas transmembrana que actúan como transportadores (activos en contra de un gradiente o pasivos a favor de un gradiente) y como canales proteicos, los más importantes de los cuales son los canales iónicos, que se abren para que pasen iones en respuesta a una señal ([fig. 1.13](#)).

4.8.4 Membrana plasmática

Los lípidos que constituyen la bicapa de la membrana plasmática son mayoritariamente los cuatro fosfolípidos ya citados, pero hay un quinto fosfolípido, el fosfatidilinositol, que, localizado del lado citosólico, aunque minoritario, desempeña funciones importantes en la endocitosis y en la señalización celular. La distribución de fosfolípidos en la bicapa es asimétrica; del lado extracelular se ubican mayoritariamente fosfatidilcolina y esfingomielina, mientras que en el lado citosólico se ubican mayoritariamente fosfatidilinositol y fosfatidilserina, lo que resulta en un predominio de fosfolípidos cargados negativamente en la cara citosólica de la membrana.

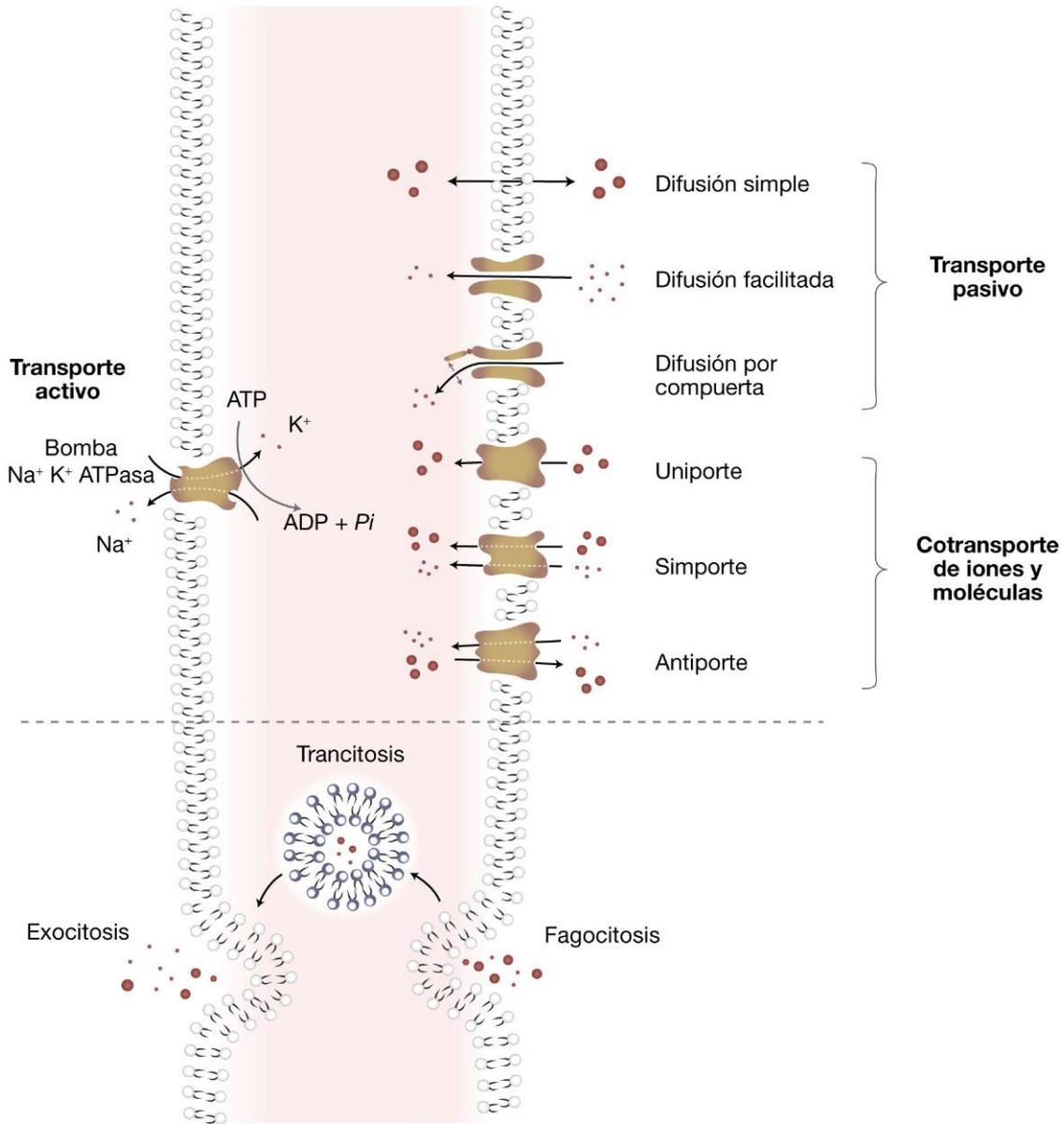


FIGURA 1.13 Esquema de los mecanismos de transporte a través de la membrana plasmática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las membranas plasmáticas son ricas en glucolípidos y glucoproteínas, importantes en los procesos de señalización y reconocimiento celular.

El colesterol y los esfingolípidos tienden a agregarse y formar zonas de membrana plasmática, denominadas balsas lipídicas, en las que abundan proteínas que participan en la señalización celular y en la endocitosis.

No todas las proteínas de las membranas plasmáticas son capaces de difundir libremente en el mosaico fluido debido a que muchas de ellas están asociadas a elementos del citoesqueleto. Además, cuando se

asocian células como en el caso de los epitelios, las membranas plasmáticas presentan dominios bien específicos; así, se habla de una cara apical, una cara lateral y una cara basal en las células de un epitelio cilíndrico como es el caso del epitelio intestinal. Existen diferenciaciones de membrana específicas para cada cara. La superficie apical de una célula intestinal presenta microvellosidades (prolongaciones citoplasmáticas en forma de dedo de guante que aumentan la superficie de absorción); la superficie apical de una célula del epitelio respiratorio tiene cilios (diferenciación apical con un citoesqueleto particular,

cuya función consiste en desplazar partículas por la superficie del epitelio). La membrana lateral de las células epiteliales presenta una constitución proteica especial que le permite anclar células adyacentes; esto lo hace a través de los complejos de unión, que son especializaciones de membrana que sirven como barrera para el movimiento de lípidos y proteínas de membrana y delimitan el dominio apical del dominio basolateral (v. fig. 1.12).

La superficie externa de las células está cubierta por el glucocáliz, que está formado por los hidratos de carbono provenientes de glucoproteínas y glucolípidos de la membrana. El glucocáliz no sólo protege a la superficie celular, sino que participa activamente en el reconocimiento célula-célula, en los procesos de adhesión celular.

4.8.5 Endocitosis

Las células eucarióticas son capaces de captar macromoléculas y partículas del medio ambiente por el proceso de endocitosis, en el cual el material a introducir es rodeado por una porción de membrana plasmática que se invagina para formar una vesícula que contiene el material ingerido. Cuando el material ingerido corresponde a partículas grandes o células (bacterias u otras células) se denomina fagocitosis, y cuando las partículas son pequeñas o fluidos se denomina pinocitosis (fig. 1.13).

La unión de una partícula a receptores sobre la superficie de la membrana dispara la extensión de superficie celular que rodea a la partícula, funde sus extremos y forma vesículas intracelulares llamadas fagosomas, que luego se fusionan con los lisosomas formando los fagolisosomas, en los que el material ingerido es digerido por las enzimas lisosomales. Este proceso es particularmente importante en la función de defensa del organismo que llevan a cabo los glóbulos blancos de la sangre y los macrófagos de otros tejidos.

La entrada selectiva de una macromolécula específica en una célula es el proceso llamado endocitosis mediada por receptor. Las moléculas a introducir se unen a receptores específicos de la superficie celular; estos receptores se acumulan en regiones especializadas de las membranas plasmáticas denominadas «fositas recubiertas», que son depresiones revestidas del lado citosólico con una proteína (clatrina). A partir de ellas se forman vesículas revestidas con clatrina que

contienen los receptores unidos a sus macromoléculas (ligandos). Éstas se unen con endosomas tempranos desde donde el contenido se transporta a lisosomas y los receptores se reciclan a la membrana plasmática.

Las células poseen, además, vías de endocitosis independientes de clatrina; en ellas, la internalización de las moléculas a ser endocitadas se realiza por medio de caveolas (pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática organizadas por moléculas de caveolina, la cual funciona junto con los lípidos como receptores de la molécula a endocitar).

5 INTERACCIONES CÉLULA-CÉLULA

La función del organismo depende de las interacciones entre las células, y entre ellas y el medio ambiente. Algunas interacciones célula-célula son transitorias (interacciones entre células del sistema inmune e interacciones entre glóbulos blancos y tejidos inflamados). Otras interacciones entre células son estables y desempeñan un papel fundamental en la organización de los tejidos (uniones entre células epiteliales). Hay también uniones específicas entre células especializadas (sinapsis entre células nerviosas, uniones entre células cardíacas, unión neuromuscular).

5.1 Uniones de adhesión celular

La adhesión célula-célula está mediada por proteínas transmembrana denominadas moléculas de adhesión celular, de las que existen cuatro tipos: las selectinas, las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las cadherinas. Muchas de las interacciones adhesivas requieren cationes divalentes (dependen del calcio, el magnesio o el manganeso). Las selectinas reconocen a los hidratos de carbono de la superficie celular y, por ejemplo, median la adhesión inicial de los leucocitos (glóbulos blancos sanguíneos) a las células endoteliales durante la migración de los leucocitos desde la circulación sanguínea hasta los lugares donde hay infección.

Las cadherinas forman parte de las uniones de adhesión selectiva entre células embrionarias, formación de sinapsis específicas en el sistema nervioso, y son las principales responsables de las uniones estables entre células en los tejidos.

Las interacciones célula-célula mediadas por selectinas, integrinas y la mayoría de los miembros

de la superfamilia de las inmunoglobulinas son generalmente temporales, aunque una de las proteínas de la superfamilia de las inmunoglobulinas interviene en la creación de uniones estables en las sinapsis neuronales.

En las uniones de adhesión estables entre el citoesqueleto de células adyacentes (uniones adherentes y desmosomas) suelen intervenir las cadherinas. En las uniones adherentes, las cadherinas se unen a los microfilamentos de actina de las células contiguas. En los desmosomas, las cadherinas se asocian con los filamentos intermedios de las células contiguas (v. fig. 1.12).

5.1.1 Uniones estrechas

Las uniones estrechas, «zonula occludens» o «tight junction», son típicas de los epitelios de revestimiento como el epitelio intestinal. Forman sellos que evitan el paso de moléculas (incluso iones) entre las células de los epitelios y separan los dominios de la membrana plasmática (el dominio apical del dominio basolateral), impidiendo así la libre difusión de lípidos y proteínas de membrana de un dominio a otro.

Las uniones estrechas son los contactos más íntimos o de menor diámetro/espesor que existen entre células adyacentes. Están formadas por una red de fibras proteicas (proteínas transmembrana de células adyacentes, ocludina, claudina y moléculas de adhesión) que continúan a lo largo de toda la circunferencia celular, y cuyas colas citosólicas se asocian con los filamentos de actina del citoesqueleto, manteniendo a la unión estrecha en su precisa localización en la membrana plasmática de la célula.

5.1.2 Uniones en hendidura

Las uniones en hendidura, «nexus» o «gap junction», son canales abiertos a través de la membrana plasmática que permiten la libre difusión de iones y pequeñas moléculas entre células vecinas, e impiden el paso de proteínas y ácidos nucleicos (v. fig. 1.12). Las uniones gap acoplan las actividades metabólicas y las respuestas eléctricas de las células que conectan en forma bidireccional. Las células epiteliales, así como las de los músculos cardíaco y liso se comunican por uniones gap.

Las uniones gap están formadas por conexina —proteína transmembrana, ensamblándose en grupos de

seis monómeros para formar un poro acuoso en su centro. Este ensamblaje se denomina conexón; el conexón de una célula se alinea con el conexón de la célula adyacente formando un canal entre ambos citoplasmas. Los ensamblajes especializados de uniones gap tienen lugar entre células nerviosas, formando las sinapsis eléctricas (v. fig. 1.12).

Las uniones estrechas junto con las uniones adherentes y los desmosomas forman un complejo de unión (v. fig. 1.12).

5.2 Señalización celular

El cuerpo humano está formado por miles de millones de células que presentan una interacción constante con el medio. Existen distintos tipos de interacciones entre células, todas ellas llevadas a cabo por moléculas señalizadoras y sus receptores específicos.

Las moléculas de señalización pueden actuar sobre receptores que están en la membrana plasmática de las células diana, o bien traspasar esta membrana y unirse a receptores intracelulares (citoplasmáticos o nucleares) de dichas células.

Los tipos de señalización célula-célula se clasifican en:

1. Señalización directa, cuando un receptor en la membrana de una célula contacta con su ligando, que es una proteína de la membrana de la otra célula. Este tipo de señalización se da también entre una célula y la matriz extracelular que la rodea.
2. Otro tipo de señalización es la mediada por moléculas secretadas por las células y que actúan sobre ella misma (secreción autocrina), sobre células vecinas (secreción paracrina) o sobre células que están a distancia y, por ende, son transportadas por el torrente sanguíneo (secreción endocrina; la molécula en cuestión aquí se denomina hormona).

En la comunicación sináptica que se realiza a través de los neurotransmisores, se interrelacionan dos neuronas o una neurona y una fibra muscular (unión neuromuscular). Es el típico ejemplo por el que sustancias (las hay de distinto tipo: catecolaminas, aminoácidos, de naturaleza proteica, lipídica, indólica, gaseosas, etc.) son sintetizadas por una célula y actúan sobre un receptor ubicado en la otra membrana plasmática (postsináptica), con la que está asociada íntimamente a través de uniones estabilizadoras

proteicas. Estos receptores se encuentran en la zona del contacto sináptico (postsinapsis) o en la unión neuromuscular.

Los receptores de membrana desempeñan un papel muy importante porque, si bien están ubicados en la membrana plasmática, algunos están acoplados a proteínas citoplasmáticas del tipo de las fosforilasas/quinasas, de tal forma que, al unirse el ligando al receptor de membrana, se desencadena una cascada molecular que evoca la respuesta.

5.3 Interacción célula-matriz extracelular

Las proteínas fibrosas de la matriz extracelular interactúan con el citoesqueleto de actina a través de receptores de superficie celular llamados integrinas. Las integrinas anclan los microfilamentos de actina asociándose a otras proteínas y formando las adhesiones focales. Este rol es importante para el crecimiento celular y el desplazamiento de células en un entorno dado.

Las integrinas también unen la lámina basal a los filamentos intermedios junto con otras proteínas que le dan estabilidad y forman los hemidesmosomas, estructura importante en muchos epitelios.

Las integrinas intervienen en las uniones estables entre células y la matriz extracelular.

6 CICLO CELULAR

Una de las propiedades características de las células es su capacidad de autorreplicación, dividiéndose por sucesivas mitosis. En el ciclo celular podemos

distinguir dos períodos principales: interfase y mitosis. La duración de estas fases no sólo es específica de cada tipo celular, sino que también puede variar por su interacción con el medio, ya que distintos factores pueden promover la división celular así como frenarla.

La regulación del ciclo celular se lleva a cabo por la acción de quinasas específicas, y los cambios que va sufriendo la célula son fácilmente reconocibles a nivel microscópico, por microscopia tanto óptica como electrónica.

Los acontecimientos que ocurren en cada una de las etapas mitótica y meiótica tienen como consecuencia la separación de las cromátidas hermanas (mitosis y en meiosis II) o la separación de los cromosomas homólogos (meiosis I).

La acción coordinada de los elementos del citoesqueleto hace posible la separación del material genético, la distribución equitativa de organelas en las células hijas y la separación definitiva de dichas células.

Cada tipo celular tiene un ciclo celular característico; por ejemplo, hay células en renovación constante (células sanguíneas), otras que permiten el mantenimiento del tejido (capa basal de la epidermis) y otras que difícilmente entren en división una vez que se han diferenciado, como las neuronas (fig. 1.14).

7 MUERTE Y RENOVACIÓN CELULAR

El cuerpo humano resulta de un equilibrio entre la renovación celular y la muerte celular. Las células que se pierden se reemplazan por nuevas células provenientes de la proliferación de células madre indiferenciadas de cada uno de los tejidos.

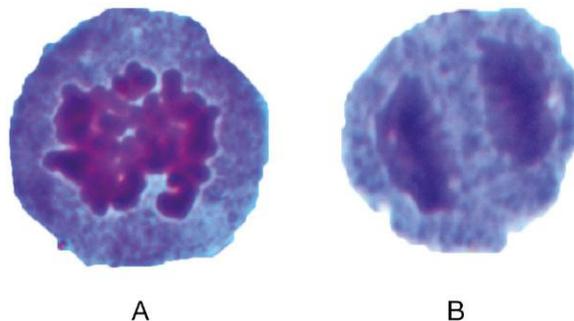


FIGURA 1.14 Imágenes microscópicas de dos células humanas teñidas con hematoxilina-eosina en distintos estadios de la mitosis. **A)** Imagen de una célula en prometafase; obsérvese que los cromosomas están condensados. **B)** Imagen de una célula en anafase; se pueden visualizar los dos juegos cromosómicos migrando hacia los polos.

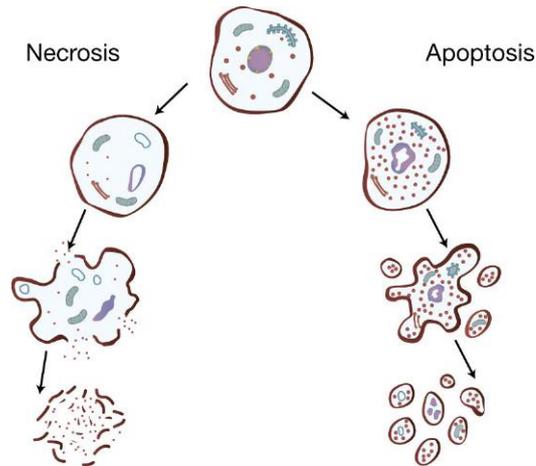


FIGURA 1.15 Esquema de los cambios morfológicos ultraestructurales en la muerte por necrosis y la muerte por apoptosis.

7.1 Muerte celular

Existen distintos tipos de muerte celular y es posible diferenciarlos al microscopio óptico y al electrónico.

La muerte celular programada, o apoptosis, es un proceso activo en el que se producen cambios en la célula, originándose fragmentos celulares, denominados cuerpos apoptóticos, reconocidos por los macrófagos que los retiran de los tejidos; aquí no hay inflamación ni alteración de la dinámica celular.

La necrosis es la muerte celular producto de una lesión, de una alteración provocada por un desequilibrio energético, nutritivo, etc., que conlleva la producción de una inflamación (edema, migración de linfocitos y macrófagos) y un compromiso de todo el tejido circundante (fig. 1.15).

7.2 Renovación celular

Los tejidos necesitan de la nueva formación de células provenientes de la proliferación de células madre indiferenciadas. Esto ocurre muy notoriamente en células madre sanguíneas.

Pero también existe proliferación de nuevas células a partir de células con cierto grado de diferenciación, como son las células basales de los epitelios, los hepatocitos o los fibroblastos del tejido conectivo.

8 ORGANIZACIÓN DE LOS TEJIDOS

Las células con características morfológicas y funcionales similares se agrupan en tejidos. Un tejido es un conjunto de células dispuestas de forma organizada.

Los tejidos básicos son cuatro:

1. Tejido epitelial
2. Tejido conectivo
3. Tejido muscular
4. Tejido nervioso

9 ÓRGANOS

Cada órgano del cuerpo humano debe describirse en función de los tejidos que lo componen. Es imprescindible reconocer si el órgano es hueco o macizo, aunque al corte histológico no se vea la luz (ya que ésta puede estar colapsada).

La descripción de los tejidos que componen la pared de un órgano hueco se describen desde dentro hacia fuera, y los tejidos que componen los órganos macizos se describen desde fuera hacia dentro.

10 APARATOS

Cada aparato del cuerpo humano está conformado por la relación de los órganos que lo componen. Por ejemplo, el aparato respiratorio, conformado por fosas nasales, faringe, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, donde cada uno de estos órganos tiene una estructura histológica particular.

11 SISTEMAS

Se entiende por sistema el conjunto de órganos que al funcionar coordinadamente logran, además, relacionar distintas partes del organismo. Así, se tiene:

sistema circulatorio (que lleva nutrientes y oxígeno a todas las células de nuestro organismo y recoge el dióxido de carbono y los desechos celulares y productos metabólicos), sistema endocrino (que permite conducir hormonas sintetizadas en un órgano hacia sus células diana en otros órganos) y sistema nervioso (que permite la coordinación de todas las funciones a través de las sinapsis químicas y eléctricas).

12 PROYECCIÓN CLÍNICA DE LA CITOLOGÍA

En la práctica médica, las características morfológicas de determinadas células y la cuantificación de los tipos celulares hacen posible el diagnóstico de múltiples enfermedades.

12.1 Frotis sanguíneo

A través del extendido de sangre visto al microscopio óptico con la tinción de May-Grünwald-Giemsa, se pueden determinar anomalías en los glóbulos rojos en calidad y cantidad que presentan ciertos tipos de anemias, así como determinar la fórmula leucocitaria (identificando y semicuantificando los distintos tipos de glóbulos blancos) que da un perfil del estado de defensa del organismo (v. cap. 9).

12.2 Estudio del extendido vaginal con la técnica de Papanicolaou (PAP)

En la citología exfoliativa es posible, por ejemplo, diagnosticar a través del extendido vaginal (la conocida técnica de Papanicolaou), la proporción de

cada tipo celular y hacer la caracterización del epitelio vaginal estudiado. La detección precoz del cáncer de útero y otras patologías se realiza mediante este método (v. cap. 16).

12.3 Espermograma

El estudio de la cantidad y las características morfológicas (cabeza, cuerpo y cola) y funcionales (movilidad) de los espermatozoides de un espermograma permite analizar el potencial fecundante.

12.4 Detección de tumores y de infecciones

El análisis de las células obtenidas por la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de ciertos órganos permite el diagnóstico de neoplasias u otras patologías (infecciones).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alberts B, Bray D, Hopkin K, Jonson A, Lewis J, Raff M, et al. *Introducción a la Biología Celular*. 2.ª ed. Madrid: Panamericana; 2006.
- Cooper GM, Hausman RE. *La Célula*. GM. 5.ª ed. Madrid: Marbán; 2011.
- Lander GC, Martin A, Nogales E. The proteasome under the microscope: the regulatory particle in focus. *Curr Opin Struct Biol* 2013;23:243-51.
- Peters JM, Cejka Z, Harris JR, Kleinschmidt JA, Baumeister W. Structural features of the 26 proteasome complex. *J Molec Biol* 1993;234:932-7.

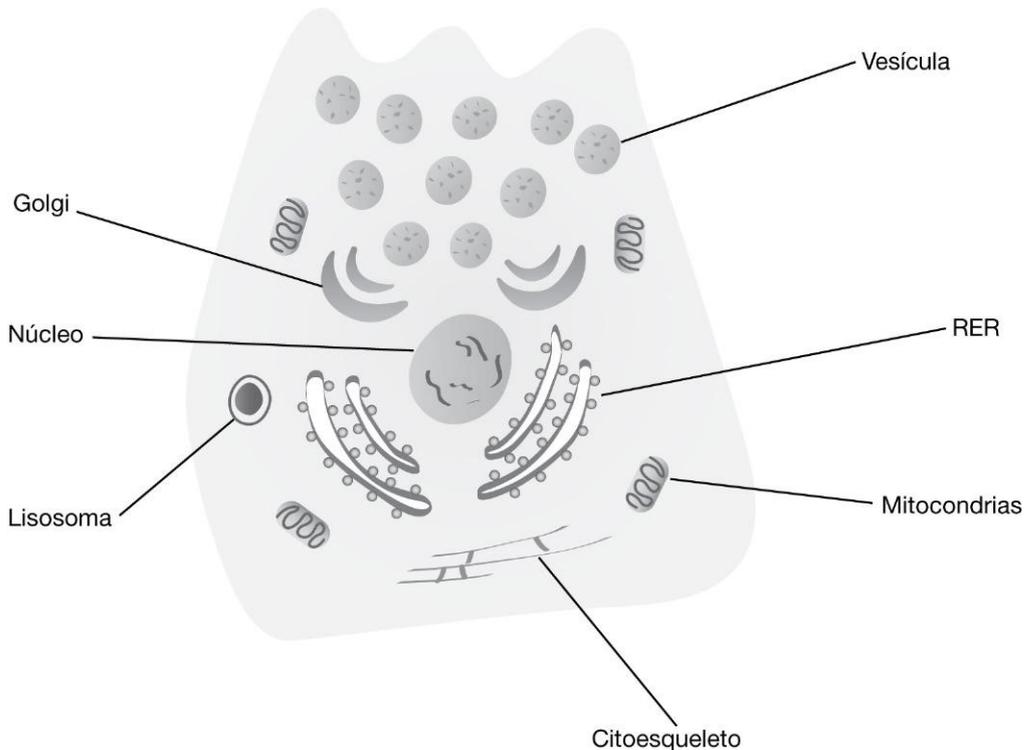
Autoevaluación

Preguntas

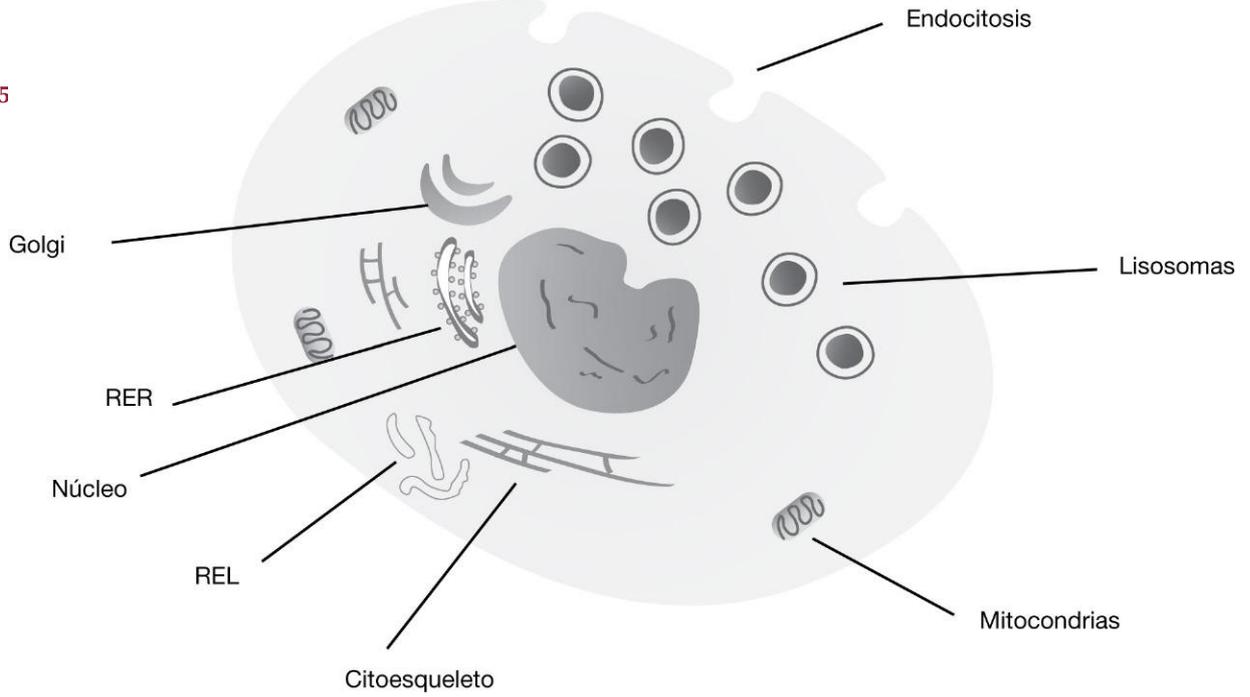
1. Indique en qué compartimentos ocurre la síntesis de proteínas, especificando en cada caso el destino de las proteínas sintetizadas.
2. ¿Qué elementos del citoesqueleto forman parte de la estructura nuclear?
3. ¿Cuál es la principal diferencia para establecer el diagnóstico histológico diferencial entre muerte celular programada (apoptosis) y necrosis?
4. Realice un esquema a nivel ultraestructural de una célula polarizada, cuya función es la secreción de proteínas por una zona específica de su superficie.
5. Realice un esquema a nivel ultraestructural de una célula no polarizada, cuya función sea la fagocitosis y la digestión de los elementos fagocitados.

Respuestas

1. Citosol: proteínas del citoesqueleto, enzimas nucleares, enzimas citoplasmáticas, proteínas mitocondriales.
 RER: enzimas lisosomales, proteínas de membrana, proteínas de exportación.
 Matriz mitocondrial: 13 proteínas mitocondriales.
2. Microfilamentos de actina.
 Filamentos intermedios. Lámina nuclear.
3. Inflamación asociada: sólo en necrosis.
 Proceso gradual que comienza con la fragmentación nuclear: sólo apoptosis.
- 4.



5



Microscopia

1. Introducción	21		
2. Partes del microscopio óptico	22		
2.1 Parte mecánica	22		
2.2 Parte óptica	24		
2.2.1 Lente ocular	24		
2.2.2 Lente objetivo	24		
2.2.3 Condensador	25		
3. Manejo del microscopio óptico	25		
3.1 Iluminación	25		
3.2 Enfoque	26		
4. Límite de resolución y poder resolutivo. Concepto y formas de mejorarlo	27		
5. Marcha de rayos y característica de la imagen	28		
5.1 Conceptos generales	28		
6. Tipos especiales de microscopios ópticos	32		
6.1 Microscopio invertido	32		
6.2 Microscopio de fondo oscuro	32		
6.3 Microscopio de luz polarizada o de polarización	32		
		6.4 Microscopía de contraste de fase e interferencia	33
		6.5 Microscopio de fluorescencia	34
		6.6 Microscopio confocal	34
		6.7 Microscopio de dos fotones	35
		7. Microscopios electrónicos	35
		7.1 Microscopio electrónico de transmisión	36
		7.2 Microscopio electrónico de barrido o <i>scanning</i>	38
		8. Telemicroscopia	38
		9. Análisis de imágenes	39
		10. Pasos que hay que seguir para hacer la descripción histológica de un preparado a nivel óptico	40
		11. Pasos que hay que seguir para hacer la descripción histológica de un preparado a nivel subcelular	40
		Bibliografía recomendada	41

1 INTRODUCCIÓN

Los estudios macroscópicos tales como la anatomía descriptiva normal y patológica pueden realizarse simplemente mediante la observación directa con nuestros ojos. Sin embargo, el estudio de las células y los tejidos se encuentra por debajo de la agudeza visual normal. En citología e histología es necesario reconocer estructuras muy pequeñas que están separadas por distancias que no son discernibles a simple vista. La mínima distancia entre dos puntos que puede ser discriminada es lo que se denomina límite de resolución (LR), que es de solamente 0,1 mm en el caso del ojo humano. Es decir, que el estudio de las células y los tejidos está por debajo del límite de resolución del ojo humano. Por ello surgió la necesidad de emplear un instrumento que

permitiera ver a un mayor aumento las cosas pequeñas pero que, además, tuviera la capacidad de diferenciar, discriminar y separar objetos que están muy próximos. Dicho instrumento es el microscopio óptico, cuyo límite de resolución es de alrededor de 0,2 μm (micrones) (cuadro 2.1).

El primer microscopio óptico fue construido por Z. Janssen en Holanda en el siglo XVII. Este microscopio primitivo constaba de dos lentes superpuestas y con él Van Leuwenhoek fue capaz de describir microorganismos por primera vez en la historia. Desde entonces se han desarrollado distintos modelos de microscopios, pero en esencia todos tienen dos lentes (ocular y objetivo) alineadas en el mismo eje. En sus inicios los microscopios fueron monoculares, pero hoy predominan los microscopios binoculares;

CUADRO 2.1 Unidades de medida

El metro y sus subunidades (el milímetro, mm; el micrón, μm ; el nanómetro, nm; y el Angstrom, \AA) expresados en nanómetros (nm)

$$1 \text{ m} = 10^3 \text{ mm} = 10^6 \mu\text{m} = 10^9 \text{ nm}$$

$$1 \text{ mm} = 10^3 \mu\text{m} = 10^6 \text{ nm}$$

$$1 \mu\text{m} = 10^3 \text{ nm}$$

$$1 \text{ nm} = 1 \text{ nm}$$

$$1 \text{ \AA} = 0,1 \text{ nm}$$

Las subunidades del metro (el milímetro, mm; el micrón, μm ; el nanómetro, nm, y el Angstrom, \AA) expresadas en metros

$$1 \text{ mm} = 10^{-3} \text{ m}$$

$$1 \mu\text{m} = 10^{-3} \text{ mm} = 10^{-6} \text{ m}$$

$$1 \text{ nm} = 10^{-3} \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ mm} = 10^{-9} \text{ m}$$

$$1 \text{ \AA} = 10^{-1} \text{ nm} = 10^{-4} \mu\text{m} = 10^{-7} \text{ mm} = 10^{-10} \text{ m}$$

Cuadro sinóptico de equivalencias

	1 m	1 mm	1 μm	1 nm	1 \AA
1 m	1	10^3	10^6	10^9	10^{10}
1 mm	10^{-3}	1	10^3	10^6	10^7
1 μm	10^{-6}	10^{-3}	1	10^3	10^4
1 nm	10^{-9}	10^{-6}	10^{-3}	1	10^1
1 \AA	10^{-10}	10^{-7}	10^{-4}	10^{-1}	1

las ópticas han mejorado muchísimo y las partes mecánicas hoy son ergonómicas, es decir, se adaptan a la posición del observador para aumentar el confort durante la operación del equipo.

El microscopio óptico (MO) es un instrumento que permite observar y estudiar las células y los tejidos. El instrumento posee dos lentes alineadas, denominadas ocular y objetivo, que magnifican las imágenes de células, tejidos u órganos en estudio y permiten observarlos con nitidez y detalle. El microscopio óptico emplea la luz visible para iluminar el campo, por este motivo se lo denomina también microscopio de luz, e incluso algunos lo denominan microscopio fotónico, en oposición al microscopio electrónico, que emplea un haz de electrones. En consecuencia, el funcionamiento del microscopio óptico se basa fundamentalmente en la absorción de la luz visible por el preparado histológico que contiene células y tejidos, que *in vivo* son transparentes y se hacen visibles mediante los colorantes empleados en la tinción de los mismos.

2 PARTES DEL MICROSCOPIO ÓPTICO

Aunque hay una gran diversidad de modelos de microscopios ópticos, todos los microscopios poseen dos partes: una mecánica y otra óptica.

2.1 Parte mecánica

La parte mecánica incluye un pie o estativo, un brazo o columna que se articula con el pie por medio de un tornillo denominado charnela, un tubo en cuyos extremos se encuentran las lentes objetivo y ocular (fig. 2.1), un par de tornillos (macrométrico y micrométrico) (v. fig. 2.1) y una platina (v. fig. 2.1), plataforma ubicada encima del condensador.

En el caso de los microscopios monoculares, el tubo lleva en su parte superior una única lente denominada ocular (v. fig. 2.1, 3), y en la parte inferior lleva una pieza giratoria denominada revólver (v. fig. 2.1, 4), que tiene roscas que le permiten llevar tres o más lentes objetivo de distintos aumentos y cualidades. El tubo se puede desplazar en forma ascendente y descendente para enfocar el preparado por medio de los tornillos macrométrico (grandes distancias, fácilmente apreciables por el observador) y micrométrico (pequeñas distancias, difíciles de apreciar por el observador pero imprescindibles para lograr el foco a grandes aumentos) (v. fig. 2.1).

La platina es la superficie plana de forma circular o cuadrada en la cual se apoya el portaobjeto (v. cap. 3) con la sección coloreada del tejido a observar. La platina posee un orificio amplio por el cual pasa la luz proveniente del condensador y, en muchos casos, posee un carro que permite el movimiento del preparado por medio de dos tornillos en los dos ejes del plano de la platina. Debajo de la platina hay un sistema denominado subplatina que sostiene el aparato de iluminación, que consta de condensador, diafragma, anillo portafiltro y espejo o fuente de luz (v. fig. 2.1, A). Por medio de un tornillo se asciende o desciende una pieza mecánica que contiene los tres primeros elementos (condensador, diafragma y anillo) gracias a un sistema de piñón y cremallera. Esto permite concentrar el haz de luz en el plano del preparado. Debajo de esta pieza se encuentra un espejo que se puede orientar en forma universal para reflejar la luz proveniente de una lámpara o la luz

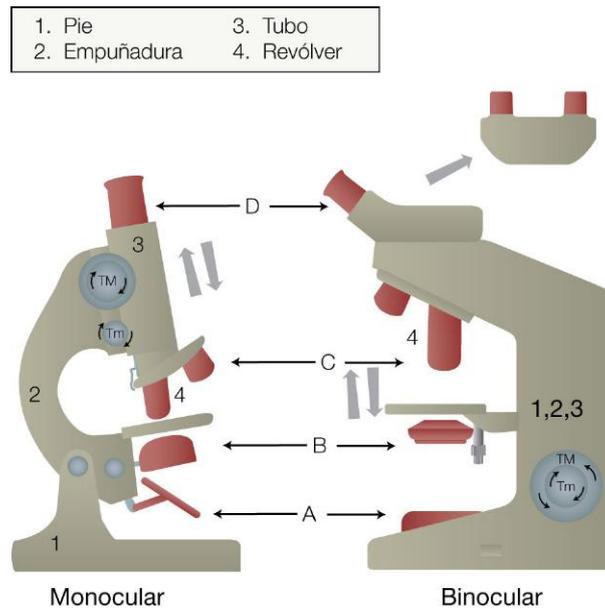


FIGURA 2.1 Esquema comparativo de microscopios ópticos monocular y binocular. En los esquemas se representan las partes mecánicas: 1, pie; 2, empuñadura; 3, tubo; 4, revólver; TM, tornillo macrométrico; Tm, tornillo micrométrico. Las partes ópticas (rojo): A, fuente (espejo o lámpara); B, condensador; C, objetivos; D, ocular(es). Los pares de flechas en sentido contrario indican el movimiento del tubo (en el microscopio monocular) o de la platina (en el microscopio binocular).

natural enfocándola en el preparado (fig. 2.1, A). Hoy, muchos microscopios incorporan la fuente de luz en el pie del instrumento, y basta con encender un interruptor y girar una perilla para prender y ajustar la intensidad de la luz y lograr así una correcta iluminación del campo del microscopio.

En los microscopios binoculares modernos, la columna y el pie son una única pieza sin articular. El tubo posee un ángulo o curvatura y un sistema de prismas espejados en su interior que reflejan la luz proveniente de los objetivos hacia las lentes oculares. Esta angulación permite una observación cómoda por parte del observador sin la necesidad de inclinar la columna del microscopio. Las lentes oculares se montan sobre un sistema que permite graduar la distancia de éstas de acuerdo con la distancia interpupilar del observador. Las lentes objetivo están montadas en un revólver al igual que en los microscopios monoculares (v. fig. 2.1, 4: revólver).

El movimiento de enfoque del preparado se logra mediante un único tornillo que posee dos perillas concéntricas de distinto diámetro que hacen las veces de tornillo macrométrico (la externa, que es de mayor diámetro) y de tornillo micrométrico (la

interna, que es de menor diámetro). Estos tornillos son de gran tamaño y se ubican en la parte inferior del cuerpo del microscopio a ambos lados de él. En este caso, la platina se desplaza en forma ascendente o descendente para hacer foco en el preparado (v. fig. 2.1, binocular).

En la platina se encuentra un carro para colocar el preparado cuyo movimiento en los dos ejes se logra por medio de uno o dos tornillos. En el caso de un tornillo único, el mismo posee dos perillas giratorias concéntricas de distinto diámetro.

Debajo de la platina existe un sistema denominado subplatina que sostiene el sistema de iluminación, el cual consta de condensador, diafragma y anillo portafiltro. Al igual que en los microscopios monoculares, por medio de un tornillo se asciende o desciende una pieza mecánica que contiene los tres elementos (condensador, diafragma y anillo), permitiendo de ese modo concentrar el haz de luz en el plano del preparado. Debajo, la fuente de luz está incorporada en el pie del microscopio y basta con encender un interruptor y girar una perilla (reóstato) para ajustar la intensidad de la luz y lograr la correcta iluminación del microscopio (v. fig. 2.1, A).

2.2 Parte óptica

La parte óptica del microscopio consta de un espejo o una fuente de luz incorporada, un condensador con diafragma y las lentes denominadas ocular y objetivo (v. fig. 2.1, D y C, respectivamente). Todas las lentes del microscopio óptico son convergentes o son sistemas de lentes que se comportan de manera convergente, y sus ejes ópticos se encuentran alineados y perpendiculares al plano de la platina. Las lentes ocular y objetivo se encuentran alineadas y a una distancia fija entre sí que es de 160 o 170 mm en los microscopios monoculares. Por el contrario, la distancia del objetivo al preparado (portaobjeto) la regula el observador con los tornillos macro y micrométricos hasta lograr el foco. Esa distancia, denominada distancia frontal, es de solamente 0,16-1,17 mm para el objetivo seco fuerte (40×), lo cual remarca la importancia de regular el foco con el tornillo micrométrico.

2.2.1 Lente ocular

El *ocular* se encuentra en la parte superior del tubo y su aumento es generalmente de 10×. Las *lentes oculares* son lentes o conjuntos de lentes convergentes (fig. 2.2), que aumentan de tamaño la imagen real e invertida producto de la lente objetivo para obtener una imagen mayor, virtual e invertida respecto del objeto observado (v. fig. 2.14, más adelante). Existen

oculares especiales (denominados aplanáticos) que corrigen aberraciones producidas por los objetivos. Es común montar un pelo, puntero o señalador en el ocular con la finalidad de indicar o señalar células o estructuras en el campo del microscopio.

En los microscopios binoculares es posible adaptar la distancia de los oculares a la distancia interpupilar del observador (v. fig. 2.1, inserto), y también es posible corregir el déficit en las dioptrías de los ojos del observador mediante el giro del ocular sobre sí mismo. Incluso algunos modelos de microscopios incorporan una escala graduada que permite leer el valor de la corrección efectuada.

El microscopio trinocular es básicamente un microscopio óptico binocular al cual se le ha agregado una tercera salida, donde es posible montar una cámara fotográfica para tomar imágenes de los preparados histológicos, o bien una cámara de vídeo que envía la imagen a un ordenador para su almacenamiento y posterior análisis.

2.2.2 Lente objetivo

Las lentes objetivo están montadas en el revólver, sus aumentos suelen ser 2,5× (objetivo de campo), 10× (objetivo seco débil) y 40× (objetivo seco fuerte). Algunos microscopios tienen, además, un objetivo 100× (objetivo de inmersión), que se identifica fácilmente porque lleva pintado un anillo negro alrededor, y se usa con aceite de inmersión. El cálculo del

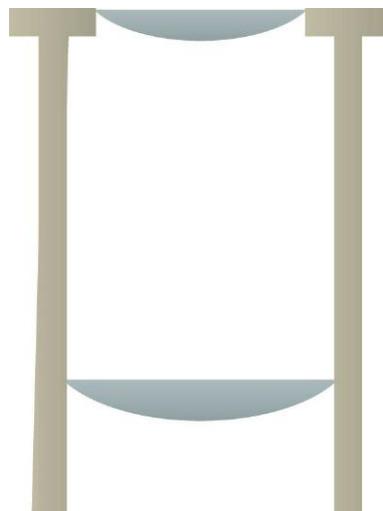


FIGURA 2.2 Esquema de un ocular. Obsérvese que este tipo de ocular posee dos lentes convergentes plano convexas.

aumento final de la imagen se realiza multiplicando la magnificación del ocular por la magnificación del objetivo que se emplea en cada caso. De esta forma, las magnificaciones que se obtienen empleando el ocular $10\times$ y los objetivos de campo ($2,5\times$), seco débil ($10\times$), seco fuerte ($40\times$) e inmersión ($100\times$) serán de $25\times$, $100\times$, $400\times$ y $1.000\times$, respectivamente.

Las *lentes objetivo* suelen ser sistemas de lentes centradas o concéntricas (tipo Flint-Crown) en las cuales se asocia una lente divergente con una lente convergente para corregir parcialmente aberraciones cromáticas y de esfericidad (lentes acromáticas y aplanáticas) (fig. 2.3). Lentes más caras, compuestas por cristales de fluorita, corrigen parcialmente, o en forma completa, las aberraciones cromáticas (semiapocromáticas y apocromáticas, respectivamente).

Las lentes objetivo suelen tener inscritos los números que indican el aumento y su apertura numérica. En las más antiguas es posible leer también la distancia respecto del ocular y la distancia frontal en la cual hacen foco.

El diámetro del campo del microscopio varía según las combinaciones de lentes empleadas, y conocer su valor es de utilidad para estimar el tamaño de estructuras tales como, por ejemplo, los vasos sanguíneos. Cuando se emplea un ocular $10\times$ y el objetivo seco débil, el diámetro del campo es de $1.500\ \mu\text{m}$, cuando se usa el objetivo seco fuerte es de $400\ \mu\text{m}$ y cuando se usa el de inmersión es de $150\ \mu\text{m}$. Es decir, cuanto mayor sea el aumento, menor será el diámetro del campo observado.

2.2.3 Condensador

El *condensador* es una lente o un conjunto de lentes de tipo convergente que tiene por finalidad concentrar los rayos de la fuente luminosa en el plano de la cara superior del portaobjeto. El modelo más común es el denominado tipo Abbe, que tiene una lente plano-convexa superior y otra biconvexa inferior (fig. 2.4). Además, en su parte inferior, se encuentra un diafragma tipo iris que se regula por medio de una pequeña palanca o mediante el giro de un anillo. Este diafragma limita el número de rayos luminosos y nunca debe cerrarse en exceso, porque puede disminuir el poder resolutivo del microscopio si impide el ingreso al objetivo de los rayos que delimitan el ángulo de apertura.

Finalmente, en muchos modelos se observa un anillo portafiltro que permite colocar filtros de menor longitud de onda que la luz blanca (p. ej., un filtro azul) para mejorar el poder resolutivo del microscopio.

3 MANEJO DEL MICROSCOPIO ÓPTICO

Deben distinguirse dos etapas: 1) la iluminación, y 2) el enfoque.

3.1 Iluminación

En los microscopios más antiguos y elementales, en primer término, es necesario adaptar el microscopio

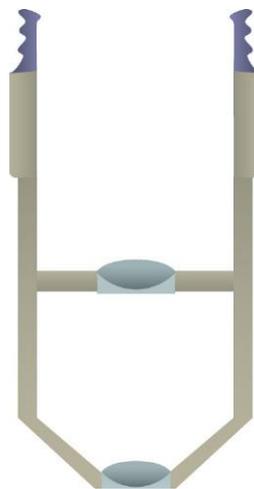


FIGURA 2.3 Esquema de un objetivo. Obsérvese que las lentes están compuestas por sistemas de lentes convergentes (celeste oscuro) y divergentes (celeste claro), pero su comportamiento final es convergente.

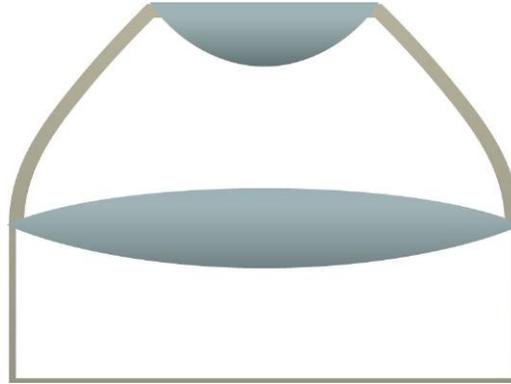


FIGURA 2.4 Esquema de un condensador.

a la posición correcta del observador. Para ello se puede inclinar la empuñadura o columna del microscopio (en aquellos microscopios que lo permitan, ya que los más modernos, como se menciona más adelante, tienen una posición fija pero adaptada anatómicamente). Hay que girar el revólver y seleccionar el objetivo seco débil ($10\times$), elevar el condensador, fijarse en que el diafragma esté abierto y que el anillo portafiltro no se interponga en el haz lumínico. Luego, se enciende la lámpara y se observa por el ocular. Hay que mover el espejo para reflejar la luz en el interior del microscopio y lograr una iluminación homogénea del campo. En caso de necesidad, es posible iluminar el microscopio con la luz ambiente difusa proveniente de un artefacto ubicado en el techo o, simplemente, de la luz solar procedente de una ventana. Para ello, los microscopios tienen espejos con dos caras, una plana y otra cóncava. En los casos de luz difusa se usa la cara cóncava, mientras que en los casos de luz artificial más intensa (lámpara) se usa la cara plana.

Los microscopios binoculares más modernos son generalmente ergonómicos y no es necesario inclinar la empuñadura. Se gira el revólver para seleccionar el objetivo seco débil ($10\times$) y se ajusta la distancia de los oculares a la distancia interpupilar del observador. En el pie hay un interruptor para encender la fuente que está incorporada al microscopio, y un reóstato o resistencia variable que permite darle una intensidad buena y tolerable a la luz. Al igual que en el caso anterior, hay que elevar el condensador, fijarse en que el diafragma esté abierto y que el anillo portafiltro no se interponga en el haz lumínico. Aparte, si se desea, en ambos casos, una vez iluminado se puede incorporar

un filtro azul para mejorar el poder resolutivo del microscopio.

3.2 Enfoque

Se coloca el portaobjetos en el carro que se ubica sobre la platina siempre con la sección y el cubreobjeto hacia arriba (v. cap. 3). Comenzando siempre con el objetivo seco débil, se baja éste hasta que esté casi en contacto con el cubreobjeto. Esta maniobra se realiza observando al microscopio desde el costado de la platina para evitar romper el preparado durante el acercamiento. Luego se comienza a mirar por la lente ocular y se levanta lentamente el tubo usando el tornillo macrométrico hasta visualizar el preparado. Finalmente, con el tornillo micrométrico se realizan los ajustes finos para lograr el foco óptimo. Con este objetivo se realiza la observación general del preparado, se identifican estructuras, túnicas, tejidos y órganos. Para observar células y detalles celulares o extracelulares, es necesario utilizar el objetivo seco fuerte. Para ello, una vez enfocado el preparado con el objetivo seco débil, basta con girar el revólver y seleccionar el objetivo de mayor aumento. El microscopio tiene una propiedad, denominada parafocalia, según la cual todos los objetivos están en foco a la misma distancia ocular-preparado. Por ello, no hay que tocar el tornillo macrométrico sino girar simplemente el revólver y observar por el ocular. Si no se ve nítido, se corrige el enfoque solamente con el tornillo micrométrico. En los casos de observación de características celulares en los que se requiere el uso del objetivo de inmersión ($100\times$), una vez que se ha hecho foco con el objetivo seco fuerte, se

gira el revólver de manera que ningún objetivo esté alineado con el tubo y se coloca una gota de aceite de inmersión sobre el cubreobjeto. Se gira nuevamente el revólver hasta que el objetivo $100\times$ haga tope (se percibe un clic) y su extremo toque el aceite. A continuación, se observa por el ocular y se corrige el foco solamente con el tornillo micrométrico.

Las maniobras de enfoque son las mismas para microscopios monoculares y binoculares de todo tipo, salvo que en estos últimos lo que se mueve durante el enfoque es la platina. El acercamiento se logra subiendo la platina y el foco se obtiene bajándola.

4 LÍMITE DE RESOLUCIÓN Y PODER RESOLUTIVO. CONCEPTO Y FORMAS DE MEJORARLO

El límite de resolución (LR) es la menor distancia a la cual dos puntos pueden distinguirse como tales. Este valor, que puede ser medido, es una distancia que oscila alrededor de 0,1 mm para el ojo humano y de 0,2 μm para el microscopio óptico. De este valor depende la capacidad del instrumento para observar con claridad y nitidez; esta capacidad se denomina poder resolutivo (PR), un concepto que indica la capacidad del instrumento para resolver o distinguir dos puntos muy cercanos. Esta capacidad carece de unidades y de valores numéricos. El poder resolutivo es inversamente proporcional al límite de resolución, es decir, que a menor límite de resolución, obtendremos un mayor

poder resolutivo, y viceversa. La situación deseada es la primera. El poder resolutivo es independiente del aumento o magnificación obtenido por la combinación de lentes usadas. El aumento se calcula mediante el producto entre el aumento del ocular y el aumento del objetivo empleado.

El límite de resolución es directamente proporcional a la longitud de onda de la luz empleada, es decir, que a menor longitud de onda, menor será el límite de resolución, y a mayor longitud de onda, mayor será el límite de resolución.

El límite de resolución es inversamente proporcional a la apertura numérica (AN) de una lente, es decir, que a menor AN, mayor será el LR, y a mayor AN, menor será el LR. Abbe determinó que el parámetro AN es igual a $n \cdot \sin\alpha$; donde n es el índice de refracción del medio interpuesto entre el preparado y el objetivo (aire $n = 1$; agua $n = 1,33$; aceite $n = 1,515$; vidrio $n = 1,52$) y el seno α corresponde al seno del semiángulo de apertura de la lente objetivo (fig. 2.5).

El ángulo de apertura es el ángulo limitado por los rayos más periféricos que parten del objeto y penetran en la lente para formar la imagen. La imagen dependerá del número de rayos que, entrando a la lente objetivo, colaboren en su formación. Conceptualmente, cuanto mayor sea el número de rayos que entren, mejor será la calidad de la imagen. Esto se logra con lentes que tengan un mayor ángulo de apertura, o bien, dada una misma lente, variando el medio interpuesto entre el preparado y la lente objetivo. Si

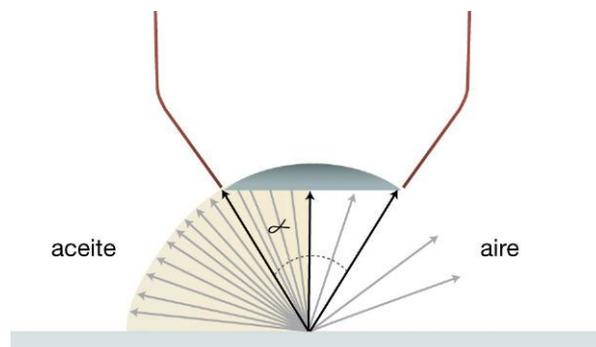


FIGURA 2.5 Esquema de un objetivo. Obsérvense los rayos lumínicos que ingresan en el objetivo para formar la imagen. Los rayos más periféricos que penetran en el objetivo para formar la imagen determinan el ángulo de apertura. Se indican el semiángulo del mismo (α), el cual se emplea en el cálculo de la apertura numérica (AN). En el semiángulo izquierdo se observa que los rayos se refractan (desvían) menos cuando el medio interpuesto entre el objetivo y el preparado es aceite de inmersión, y un mayor número de rayos colabora en la formación de la imagen. En el lado derecho, los rayos se refractan (desvían) más cuando el medio interpuesto entre el objetivo y el preparado es aire, y un menor número de rayos colabora en la formación de la imagen.

el medio es aire ($\eta = 1$), los rayos se refractarán más (se desviarán respecto de la normal) al salir de la superficie del cubreobjeto y será menor el número de rayos que participen en la formación de la imagen. Si se interponen medios como el agua ($\eta = 1,33$) o el aceite de inmersión ($\eta = 1,515$), la refracción de los rayos será menor y, por tanto, en el objetivo penetrará un número mayor de rayos para formar la imagen (v. [fig. 2.5](#)).

Finalmente, estos razonamientos nos conducen a la siguiente fórmula:

$$LR = K \cdot \lambda / AN$$

donde $K = 0,61$. Sabiendo que:

$$AN = \eta \cdot \text{sen} \alpha.$$

Reemplazando en la primera ecuación resulta:

$$LR = 0,61 \cdot \lambda / \eta \cdot \text{sen} \alpha.$$

Empleando los conceptos previos es posible deducir cómo se puede mejorar el poder resolutivo de un microscopio óptico. Debemos disminuir el LR, y para ello, una posibilidad es disminuir la longitud de onda de la luz empleada. Esto se logra colocando un filtro azul en el anillo portafiltro de la subplatina. La longitud de onda (λ) de la luz azul es $0,486 \mu\text{m}$ (4.860 \AA) y es inferior a la λ de la luz monocromática ($0,526 \mu\text{m}$ o 5.260 \AA). La otra forma de disminuir el LR será interponer un medio de mayor índice de refracción (aceite de inmersión) entre el objetivo y el cubreobjeto para aumentar la AN.

Con la finalidad de realizar mediciones en microscopía, es necesario familiarizarse con las unidades de medida empleadas. En general, en la microscopía óptica las distancias o tamaños se miden en

micrones, y en la microscopía electrónica se miden en nanómetros y Angström (medida del radio atómico) (v. [cuadro 2.1](#)).

5 MARCHA DE RAYOS Y CARACTERÍSTICA DE LA IMAGEN

5.1 Conceptos generales

Las lentes objetivo y ocular poseen dos caras que pueden ser convexas (lentes biconvexas) o planoconvexas. Éstas son lentes de tipo convergentes, ya que los rayos que las atraviesan se acercan entre sí. Las diferentes partes de una lente ([fig. 2.6](#)) comprenden: *a*) el centro de curvatura (c.c.), que corresponde al centro de la circunferencia que se obtiene si se completa la convexidad de la cara de la lente (al ser dos caras hay, por tanto, dos c.c.); *b*) el eje principal (e.p.), que corresponde a la recta que pasa por los dos centros de curvatura; *c*) el centro óptico (c.o.), que es el punto de la lente en el cual todo rayo que lo atraviesa no se desvía; *d*) el plano principal (p.p.), que es el eje perpendicular al e.p. que contiene al c.o.; *e*) el foco principal imagen (f') es un punto del e.p. en el que converge la imagen de un objeto ubicado en el infinito ([fig. 2.7](#)), y *f*) el foco principal objeto (f), que es el punto del e.p. en el cual debe ubicarse el objeto para que la imagen se forme en el infinito ([fig. 2.8](#)).

Los rayos incidentes (representados por flechas) en una lente biconvexa pueden seguir tres direcciones: *a*) si el rayo incidente es paralelo al e.p., se desvía pasando por f' ([fig. 2.9](#)); *b*) si el rayo incidente pasa por f , se desvía y emerge paralelo al e.p. ([fig. 2.10](#)), y *c*) si el rayo incidente atraviesa el c.o., el rayo no se desvía ([fig. 2.11](#))

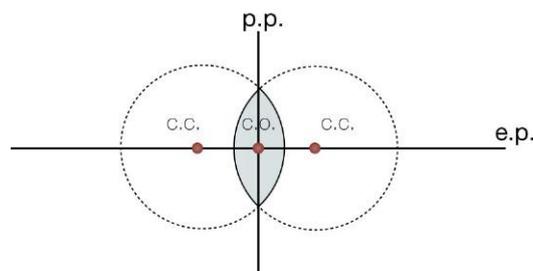


FIGURA 2.6 Partes de una lente: c.c., centro de curvatura; c.o., centro óptico; e.p., eje principal; p.p., plano principal.

Lente objetivo. La lente objetivo es un conjunto de lentes de corta distancia focal. El objeto (o) que hay que observar se debe encontrar entre el doble de la distancia focal ($2f$) y el foco principal objeto (f). La imagen (i) que resulta será *real* (imagen del lado opuesto a la lente), *invertida* (orientado en sentido inverso al objeto) y *mayor* (en tamaño) (fig. 2.12).

Lente ocular. La lente ocular hace foco con el objeto ubicado muy cerca de la lente, a menor distancia que la focal (f). En este caso, el rayo que pasa por el c.o. se prolonga hacia el lado donde está el objeto, hasta cruzarse con la línea que atraviesa el punto f' (también hacia el lado del objeto), con lo cual la imagen será *virtual* (imagen

del mismo lado que el objeto), *directa* (orientado en el mismo sentido que el objeto) y *mayor*. Esto es lo que sucede también con la lupa (fig. 2.13).

Combinación de las lentes objetivo y ocular y obtención de la imagen final. La imagen (i) que resulta de la lente objetivo (de corta distancia focal) será el objeto (o) para la lente ocular, que cae muy cerca de dicha lente, a menor distancia que la focal (f). En este caso, el rayo que pasa por el c.o. se prolonga hacia el lado donde está el objeto, hasta cruzarse con la línea que atraviesa el punto f' . La imagen final resultante de ambas lentes será entonces con respecto al objeto colocado en la platina del microscopio óptico, *virtual*, *invertida* y *mayor* (fig. 2.14).

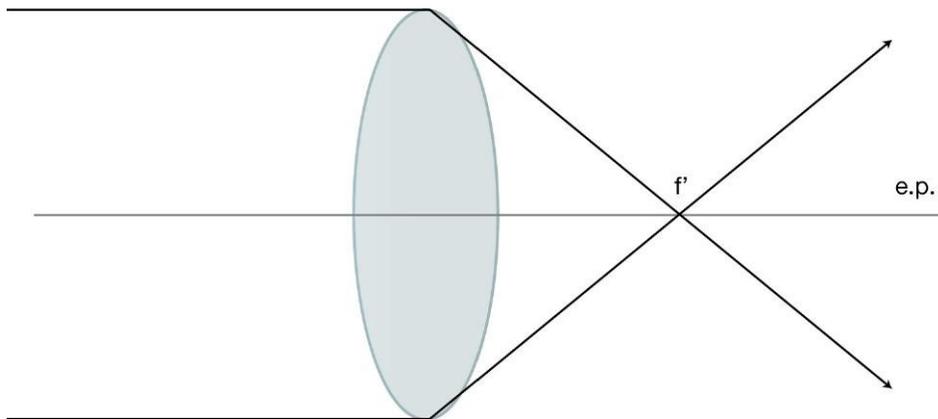


FIGURA 2.7 Foco principal imagen (f') es un punto del eje principal en el que converge la imagen de un objeto ubicado en el infinito.

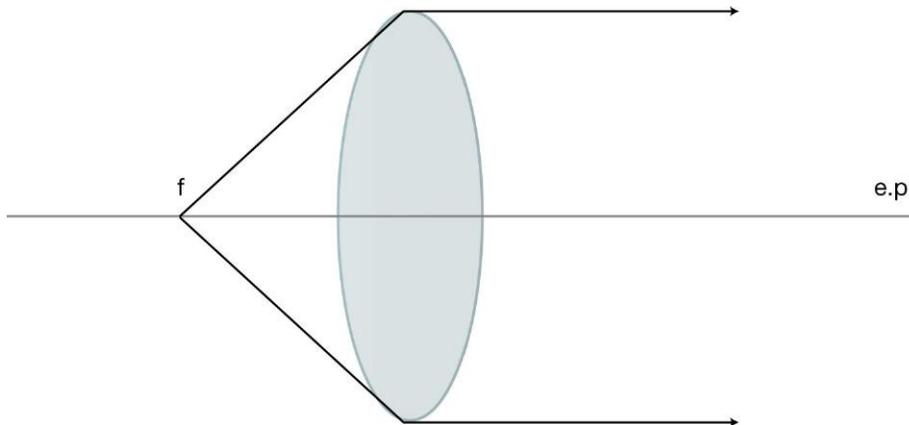


FIGURA 2.8 Foco principal objeto (f) es el punto del eje principal en el cual debe ubicarse el objeto para que la imagen se forme en el infinito.

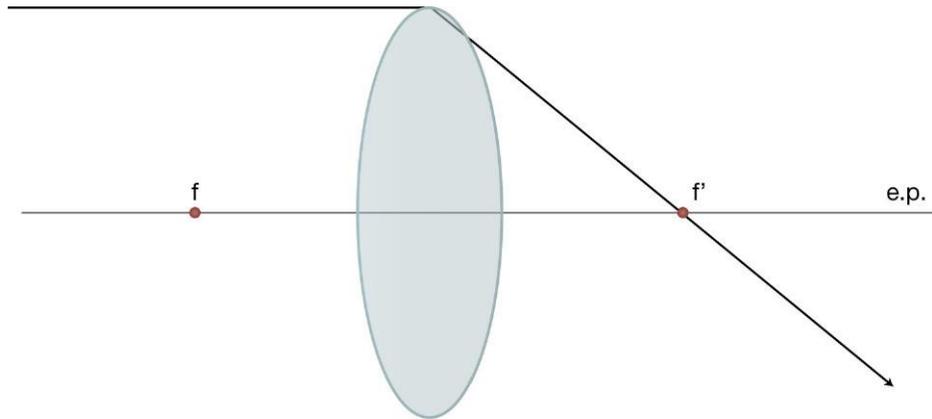


FIGURA 2.9 Obsérvese que en una lente biconvexa, cuando el rayo incidente es paralelo al eje principal, se desvía pasando por f' .

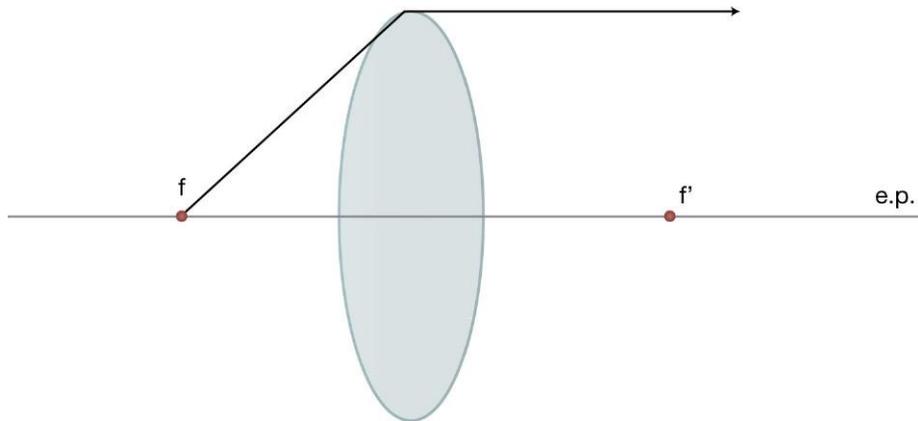


FIGURA 2.10 Obsérvese que en una lente biconvexa, si el rayo incidente pasa por f , se desvía y emerge paralelo al eje principal.

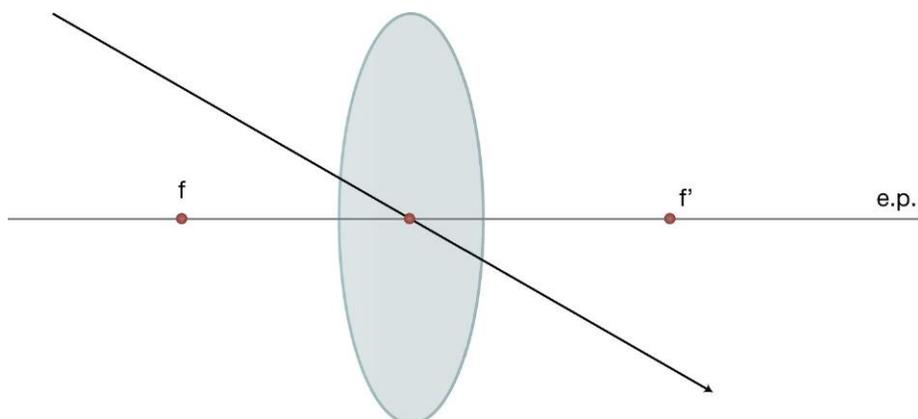


FIGURA 2.11 Obsérvese que en una lente biconvexa, si el rayo incidente atraviesa el centro óptico, no se desvía.

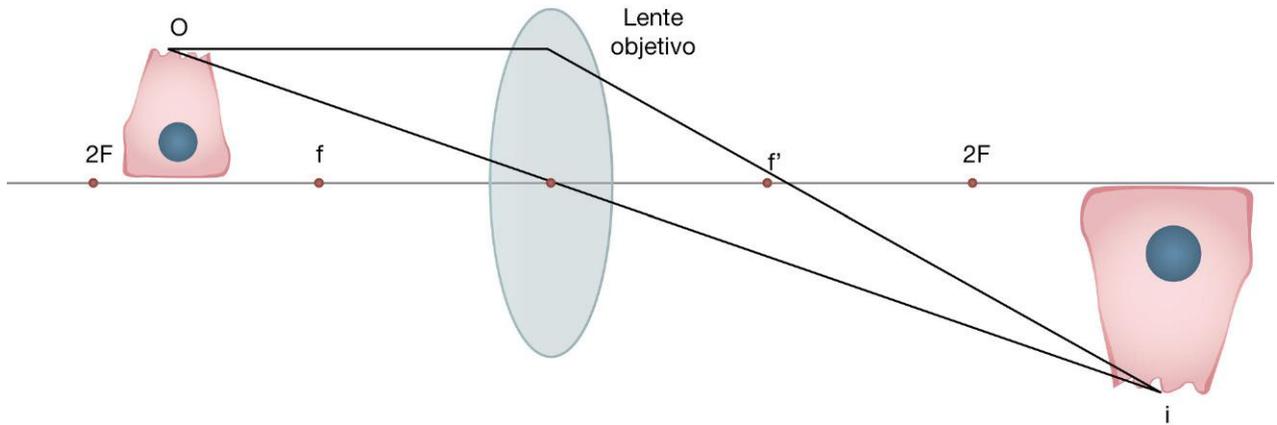


FIGURA 2.12 El objeto (O) que hay que observar se debe encontrar entre el doble de la distancia focal ($2F$) y el foco principal objeto (f). La imagen (i) que resulta será *real, invertida y mayor*.

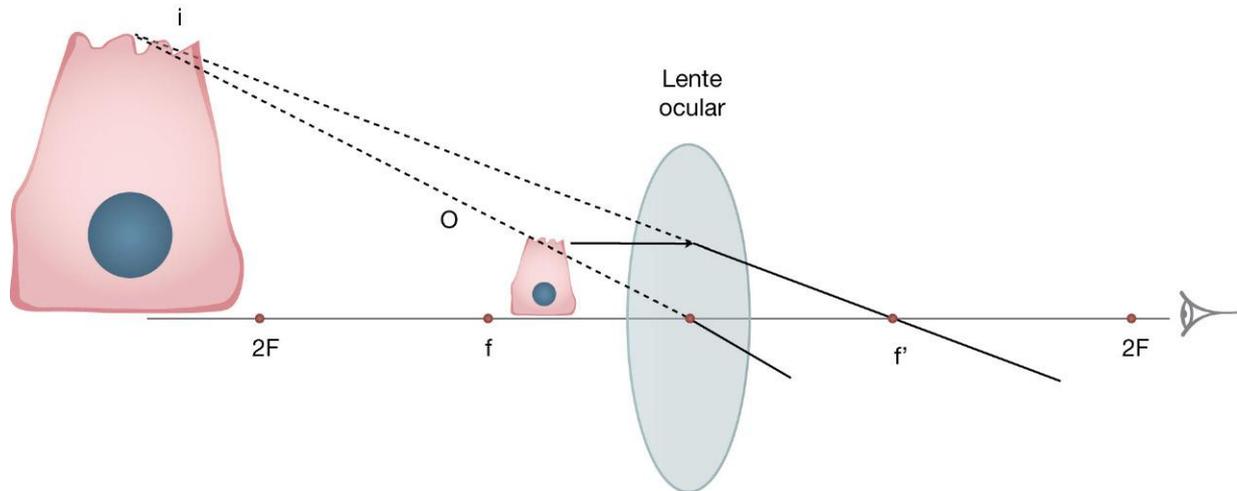


FIGURA 2.13 Obsérvese que el rayo que pasa por el centro óptico se prolonga hacia el lado donde está el objeto, hasta cruzarse con la prolongación del rayo que pasa por el punto f' . La imagen será *virtual, derecha y mayor*.

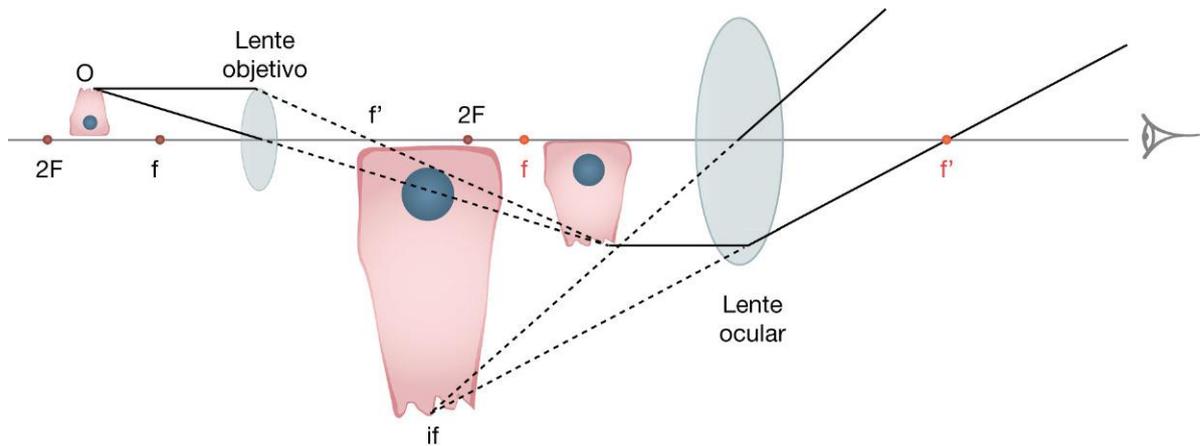


FIGURA 2.14 La imagen final (if) resultante de ambas lentes, objetivo y ocular, será con respecto al objeto (O) colocado en la platina del microscopio, *virtual, invertida y mayor*.

6 TIPOS ESPECIALES DE MICROSCOPIOS ÓPTICOS

6.1 Microscopio invertido

El microscopio invertido permite la observación de cultivos celulares donde las células se encuentran adheridas al fondo de cápsulas de Petri. Como se mencionó previamente, la distancia a la cual se logra enfocar los preparados histológicos a gran aumento, con los microscopios ópticos convencionales, ronda alrededor de 0,16 a 1,17 mm. En consecuencia, ninguna célula cultivada que esté adherida al fondo de una cápsula de Petri podría ser observada desde arriba de la tapa de una cápsula con un microscopio óptico convencional. El problema se resolvió observando las células desde abajo de la cápsula donde los objetivos se pueden aproximar más al vidrio o al plástico con la finalidad de realizar el enfoque. El microscopio invertido tiene la fuente de luz y el condensador en la parte superior de la platina, sobre la cual se colocan las cápsulas de Petri con los cultivos. Debajo de la platina se encuentra el revólver con los objetivos. En el interior del microscopio, un sistema de prismas dirige la luz hacia las lentes del binocular a través del cual mira el observador. Estos microscopios pueden, además, estar equipados con sistemas de contraste de fase, de interferencia e incluso con una segunda fuente de luz ultravioleta y con filtros de fluorescencia. La incorporación de cámaras fotográficas permite tomar imágenes de los cultivos celulares. Finalmente, el agregado de calor a las platinas permite la observación durante tiempos prolongados de vida de los cultivos, y esto permite, a su vez, la filmación de cambios en las células en tiempo real.

6.2 Microscopio de fondo oscuro

El microscopio de fondo oscuro permite estudiar y/o detectar el relieve y la estructura superficial de células y microorganismos en preparados frescos sin colorear. Se usa para el estudio de suspensiones celulares, líquidos con partículas, sangre, serosidades, raspados de tejidos, etc. Fue muy empleado en el estudio del *Treponema pallidum* (agente etiológico de la sífilis) y en el estudio de los gránulos específicos de células de la sangre.

El microscopio de fondo oscuro es en esencia un microscopio óptico en el cual los rayos luminosos penetran en el objetivo en forma oblicua. De esa manera, el campo del microscopio se ve oscuro, pero al interponerse un elemento biológico, célula o microorganismo, cuyo índice de refracción es distinto al del medio o de la solución de la suspensión en la que se encuentra, sus propiedades ópticas determinan la refracción de los rayos (desvío), pudiendo ingresar a la lente objetivo, lo cual demuestra la presencia de la célula o microorganismo, o bien revela su estructura superficial. En general, las células y los microorganismos se ven brillantes sobre un fondo oscuro y no se observan sus detalles internos.

Técnicamente, un microscopio óptico se convierte en uno de fondo oscuro interponiendo un diafragma interceptor en el anillo portafiltro que deja pasar solamente los rayos luminosos periféricos. Algunos microscopios poseen un disco rotativo con distintos diafragmas para cada objetivo entre los cuales hay uno, identificado con la letra D (*Darkfield*, «campo oscuro» en inglés). Basta con rotar esta placa y seleccionar el diafragma D para convertir al microscopio óptico en uno de fondo oscuro. Otra alternativa es emplear una clase especial de condensador que puede ser de tipo parabólico o cardioide. Estos condensadores iluminan el preparado en forma oblicua, convirtiéndose en microscopios de fondo oscuro (fig. 2.15).

6.3 Microscopio de luz polarizada o de polarización

El microscopio de luz polarizada se emplea en biología para estudiar la presencia de moléculas o estructuras birrefringentes capaces de rotar el plano de la luz polarizada tales como el colágeno y los microtúbulos, en los tejidos normales; o cristales de oxalato, cuerpos extraños y sustancia amiloide en el medio extracelular de tejidos patológicos o anormales.

En esencia, todo microscopio óptico puede convertirse en un microscopio de luz polarizada si se interponen en el eje óptico dos prismas de un material denominado nicol, que son el polarizador y el analizador. El primero se coloca entre la fuente de luz y el condensador, mientras que el segundo se coloca en la parte superior del tubo del microscopio

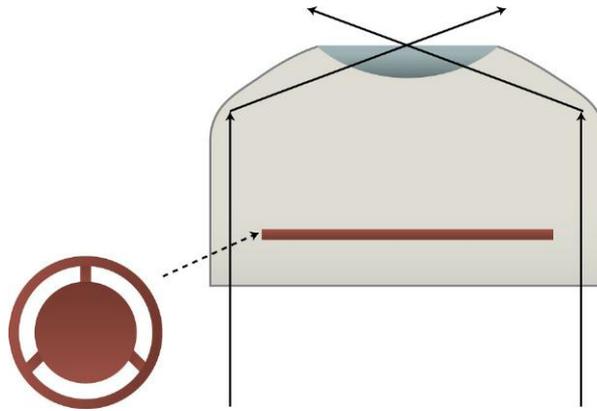


FIGURA 2.15 Esquema de un condensador parabólico. Este tipo de condensador se usa para el campo oscuro. En el inserto se muestra un detalle del diafragma del mismo. Obsérvese cómo este dispositivo ilumina el preparado en forma oblicua.

óptico. La luz es una onda electromagnética que vibra en los 360° del espacio. Un prisma de nicol selecciona solamente uno de los planos de vibración. El polarizador y el analizador se pueden girar o rotar sobre sus ejes con la finalidad de hacer que éstos se encuentren paralelos (situación en la cual ambos dejan pasar las ondas que vibran en el mismo plano y, por tanto, se observa el campo iluminado), o se pueden encontrar a 90° uno respecto del otro (situación en la cual la luz no pasa y el campo se observa oscuro). Cuando se coloca un preparado con sustancias birrefringentes sobre la platina, éstas cambiarán el plano de la luz polarizada y se observarán oscuras en un campo iluminado o con brillo sobre un campo oscuro (fig. 2.16).

6.4 Microscopia de contraste de fase e interferencia

Como se ha mencionado previamente, el funcionamiento del microscopio óptico se basa en la absorción de la luz visible por la célula o los tejidos. Pero, dado que los componentes celulares son casi transparentes, ofrecen poco contraste al ser observados en forma directa. En consecuencia, los tejidos son rutinariamente fijados y coloreados para su observación con el microscopio óptico. Se puede decir que nuestro conocimiento de las células y tejidos se ha obtenido, principalmente, con células muertas, en las cuales se trata de preservar lo máximo posible la estructura celular. Sin embargo, cuando se desea estudiar células vivas, el microscopio óptico no es

adecuado. Los microscopios de contraste de fase e interferencia permiten el estudio de los tejidos vivos. En estos microscopios, el pequeño retardo de fase que experimentan las ondas al pasar por regiones de las células con distintas densidades se utiliza para crear interferencias constructivas o destructivas que producen un aumento o una disminución de la amplitud de la onda, lo que se traduce en aumentos o disminuciones del contraste de la imagen, respectivamente. Este tipo de recurso óptico permite observar las células vivas sin teñir. Un microscopio óptico puede convertirse en un microscopio de contraste de fase si se le incorporan un condensador anular, una placa de fase y objetivos *ad hoc*.

En los microscopios de contraste de fase e interferencia, las células se ven en sobrerrelieve sobre un fondo transparente, de modo que permite apreciar las diferencias entre el núcleo y el citoplasma, así como las especializaciones de membrana tales como microvellosidades, cilios, flagelos; pero además, por estar vivas, se pueden observar fenómenos dinámicos *in vivo* como el barrido ciliar, el movimiento flagelar, la contracción muscular, el movimiento ameboide e incluso el transporte anterógrado o retrógrado a lo largo de microtúbulos en las prolongaciones axonales de neuronas. En la microscopia de interferencia se observa, asimismo, una leve coloración natural de las preparaciones y se pueden hacer estimaciones cuantitativas en el tejido.

El microscopio de interferencia diferencial (DIC, *differential interference contrast*), o microscopio

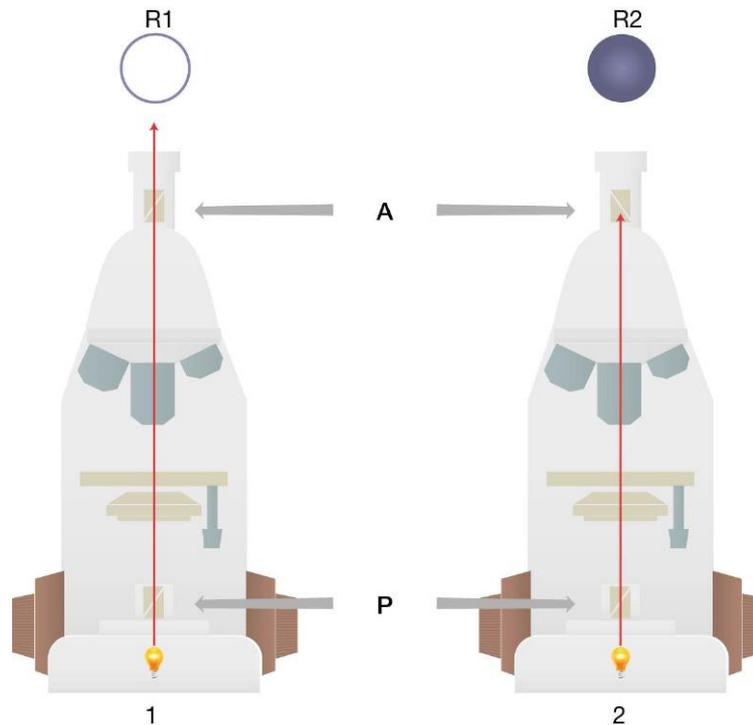


FIGURA 2.16 Esquema de un microscopio de luz polarizada (vista frontal). A, analizador; P, polarizador. 1) Se observa que P está orientado igual que A; en consecuencia, la luz pasa a través de las lentes y el campo se observa completamente iluminado (R1). 2) Se observa que A está perpendicular respecto de P; en consecuencia, la luz no pasa a través de la lente ocular y el campo se observa oscuro (R2).

de Nomarski, es el más usado en la actualidad. El empleo de cámaras de vídeo acopladas a ordenadores para realizar análisis o procesamiento de imágenes permite mejorar aún más la calidad realizando el contraste de las imágenes obtenidas por microscopia de fase o interferencia (*video-enhanced differential interference contrast microscopy*).

6.5 Microscopio de fluorescencia

Este microscopio permite observar sustancias autofluorescentes de los tejidos o colorantes fluorescentes (denominados fluorocromos) que, ligados a anticuerpos o sondas de ADN o ARN, se unen a sitios específicos en el interior de las células y tejidos. Estas sustancias emiten un color dentro del espectro visible cuando son excitados por una luz de longitud de onda muy corta (luz ultravioleta). Los microscopios de fluorescencia tienen una fuente de luz ultravioleta emitida por una lámpara de mercurio, un juego de

filtros de excitación y de emisión y lentes objetivo especiales.

El tipo de microscopio de fluorescencia más usado en la actualidad es el denominado de epifluorescencia, porque en él se ilumina el preparado desde «arriba» a través de objetivos. La fuente emite una luz ultravioleta que pasa por un filtro de excitación que selecciona la longitud de onda de la luz que excita al fluorocromo, la luz pasa por el objetivo e incide sobre el tejido. El fluorocromo, presente en el tejido, emite luz de un color dentro del espectro visible que penetra en el objetivo, es seleccionada por un segundo filtro (de emisión) y el observador puede verla a través del ocular (fig. 2.17).

6.6 Microscopio confocal

El microscopio confocal es un tipo particular de microscopio de fluorescencia. Estos microscopios también permiten observar preparados histológicos en los cuales se han empleado anticuerpos o sondas marcadas con

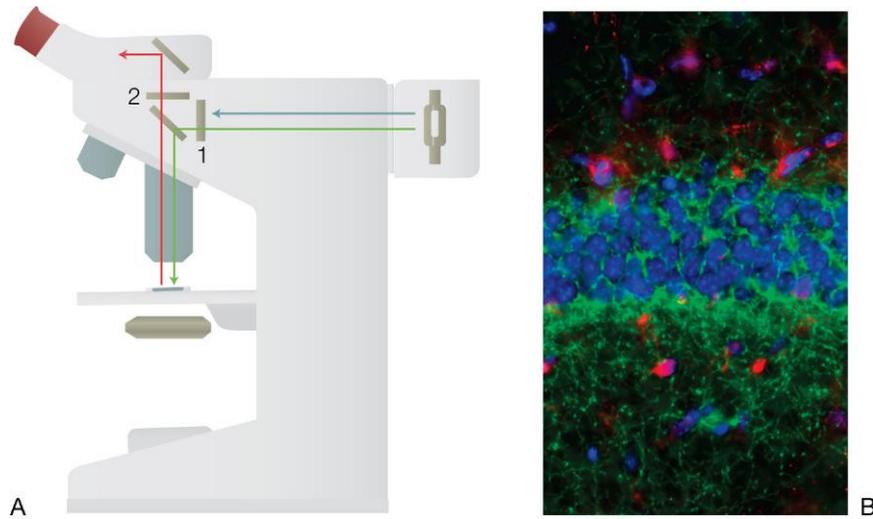


FIGURA 2.17 **A)** Esquema de un microscopio de epifluorescencia. El filtro (1) selecciona la longitud de onda que excitará al fluorocromo (presente en la muestra) y éste emite una radiación de otra longitud de onda que el filtro (2) deja pasar y es observada a través del ocular. **B)** Imagen de una inmunofluorescencia tomada con el microscopio de epifluorescencia. En azul se observan los núcleos teñidos con colorante fluorescente DAPI; en verde (fluoresceína) se observan prolongaciones neuronales que contienen el receptor cannabinoide CB1; en rojo (rodamina) se observan cuerpos y prolongaciones neuronales conteniendo la proteína del citoesqueleto MAP2 (proteína asociada a los microtúbulos).

fluorocromos, pero la calidad de la imagen es superior porque el foco se realiza en un único plano focal, y se elimina toda la información que está fuera de foco. Para lograr este tipo de imágenes, el microscopio confocal tiene como fuente de luz un rayo láser que recorre o escanea la superficie del preparado iluminándolo, el o los fluorocromos excitados emiten su luz que pasa por el orificio confocal muy pequeño (*confocal pinhole*) y es recogida por un detector electrónico o cámara conectada a un ordenador (computadora). El orificio confocal permite pasar la luz proveniente de un único plano focal e impide que pasen rayos de otros planos que generan ruido y enturbian la imagen (información fuera de foco) (fig. 2.18). La imagen obtenida es similar a un corte óptico en un plano focal de preparado, algo así como una tomografía óptica del preparado fluorescente. El microscopio confocal puede tomar imágenes en distintos planos focales de las secciones empleadas. Las imágenes se guardan en la memoria del ordenador y luego, empleando programas de reconstrucción tridimensional, se alinean y se reconstruye la estructura tridimensional de la célula contenida en la sección. Estos microscopios son muy requeridos en la actualidad. Algunos dispositivos inteligentes permiten transformar un microscopio óptico, de cualquier marca y modelo, en modernos microscopios confocales.

6.7 Microscopio de dos fotones

El microscopio de dos fotones o de excitación multifotónica es una variante del microscopio confocal que permite la observación tridimensional de colorantes fluorescentes, aplicable en células vivas. En este caso, solamente cuando dos o más fotones, emitidos por el láser, excitan simultáneamente a un fluoróforo, el mismo emite la luz. Esa emisión se produce tan sólo en el plano de enfoque del láser, con lo que se evita así la presencia de una placa con el orificio confocal pese a lo cual se obtiene una imagen tridimensional.

7 MICROSCOPIOS ELECTRÓNICOS

A principios del siglo xx, el físico francés Louis de Broglie enunció su principio según el cual una partícula, cualquiera que sea su masa, tiene una onda asociada. Este principio le permitió pensar que un haz de electrones emite o se asocia con una onda cuya longitud se pudo calcular con la ecuación desarrollada por el mismo Broglie. Además, este enunciado teórico abrió las puertas para el desarrollo del primer microscopio electrónico realizado por Ernst Ruska en 1933, y del primer microscopio electrónico comercial fabricado por Siemens en 1939.

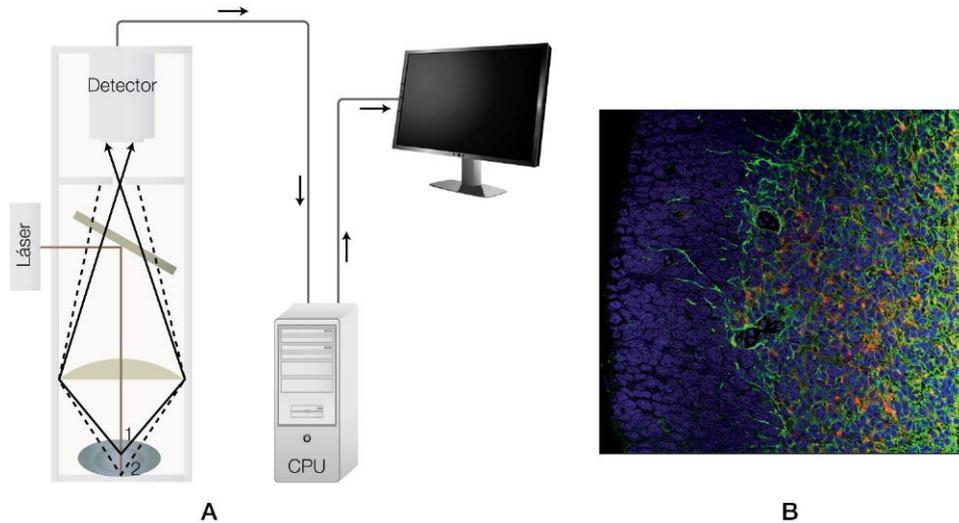


FIGURA 2.18 A) Esquema de un microscopio confocal. B) Imagen de tejido con inmunofluorescencia tomada con el microscopio confocal. (Por cortesía de la doctora Trinidad Sáez.)

Los microscopios electrónicos son una familia de microscopios en la que se encuentran dos grupos principales: los microscopios electrónicos de transmisión (MET) y los microscopios electrónicos de barrido o de *scanning* (MEB). Más recientemente se sumaron los microscopios electrónicos de alto voltaje o alto poder resolutivo. En los MET, la sección es atravesada por el haz de electrones, mientras que en los MEB los electrones no atraviesan la muestra sino que chocan contra la superficie de la misma.

7.1 Microscopio electrónico de transmisión

El MET emplea una fuente que emite un haz de electrones o rayos catódicos cuya longitud de onda es inferior a la de la luz visible ($\lambda = 0,054 \text{ \AA}$ si el voltaje es 50 kV y $\lambda = 0,037 \text{ \AA}$ si el voltaje es 100 kV). Esto permite lograr límites de resolución de 2 a 5 \AA , es decir, 0,2 a 0,5 nm, por lo que su poder resolutivo es superior al del microscopio óptico. El funcionamiento del MET se fundamenta en la dispersión del haz de electrones por estructuras de mayor densidad electrónica por contener átomos de mayor peso atómico. Dado que los tejidos están constituidos por moléculas biológicas en cuya composición intervienen átomos de bajo peso molecular, principalmente el carbono, el

hidrógeno, el oxígeno y el nitrógeno, con la finalidad de aumentar la densidad electrónica de las estructuras biológicas (p. ej., membranas, proteínas fibrilares, cromatina, etc.), los tejidos son fijados con tetróxido de osmio y tratados con sales de metales pesados como son el acetato de uranilo y el citrato de plomo.

Las imágenes obtenidas con el MET permiten el estudio de ultraestructuras celulares, entre las cuales cabe mencionar todos los organoides celulares y sus detalles, los elementos del citoesqueleto y las membranas biológicas. Cabe destacar que los filamentos finos o microfilamentos del citoesqueleto (diámetro = 6 nm = 0,006 μm), los filamentos gruesos o microtúbulos (diámetro = 25 nm = 0,025 μm) y las membranas biológicas (espesor = 7,5 nm = 0,0075 μm) están muy por debajo del límite de resolución del microscopio óptico (LR = 0,2 μm = 200 nm). La ultraestructura celular no puede estudiarse empleando el microscopio óptico, por lo que el surgimiento del microscopio electrónico (LR = 2-5 \AA , o sea, 0,2-0,5 nm) representó un gran avance en el conocimiento de la organización de los componentes de la célula (tabla 2.1 y fig. 2.19).

Esencialmente, el MET consta de una columna de alto vacío que posee un filamento o cátodo, en el extremo superior de la columna, alimentado por una fuente de alto voltaje, que emite un haz de electrones que viaja por el vacío hasta el extremo inferior de la columna,

donde se encuentra una pantalla fluorescente que brilla o se ilumina al recibir el impacto de los electrones. A lo largo de su recorrido, el haz de electrones es condensado y acelerado por bobinas electromagnéticas (condensadora, objetivo y proyectora) que cumplen la función de las lentes de cristal del microscopio óptico. Entre la lente condensadora y la lente objetivo se ubica el preparado, que en este caso es sumamente fino (aproximadamente, 100 nm) y se monta sobre una grilla metálica que generalmente es de cobre.

El haz de electrones atraviesa la muestra biológica, pero los electrones se dispersan en las membranas, en las zonas de heterocromatina y en todas aquellas estructuras del preparado donde se depositan las sales de metales pesados (uranilo y plomo) durante la preparación (las zonas denominadas electrodensas). Por el contrario, los electrones pasan fácilmente a través de las zonas libres de organoides del citosol sin dispersarse (zona electrolúcida). Así se genera una especie de «sombra china» de la célula que es proyectada por el haz de electrones sobre la pantalla fluorescente. El observador tiene la opción de ver esa imagen en la pantalla a través de una pequeña ventana, y puede amplificar detalles y/o hacer foco en la misma gracias a una lupa binocular accesoria incorporada al microscopio. La imagen puede ser fotografiada mediante una cámara convencional o analógica

ubicada debajo de la pantalla, o interpuesta en el eje del microscopio después de la lente proyectora. Hoy en día se emplean cámaras digitales que se conectan a ordenadores. Esto permite observar las imágenes en un monitor en tiempo real y almacenarlas en el disco duro del ordenador, en un CD o en un *pendrive*.

Entre las ventajas que ofrecen los microscopios electrónicos de alto voltaje o alto poder resolutivo, en los cuales se alimenta al filamento con un voltaje de 200 kV hasta 3 Megaelectron Volt, cabe destacar un mayor poder resolutivo, la mayor penetración del haz, el estudio de especímenes de mayor grosor y la posibilidad de disminuir las aberraciones y el calentamiento de la muestra por irradiación. Estos microscopios, que son variantes del MET, permiten analizar muestras más gruesas, de hasta 5 µm de espesor, gracias a su alto voltaje. El empleo de estos microscopios ha permitido obtener información tridimensional de la organización del citoesqueleto, e incluso se han podido introducir células vivas (bacterias y células en cultivo) en pequeñas cámaras especiales para su estudio. Sin embargo, el daño que ocasionan los rayos a las muestras es considerable hasta el momento. Estos microscopios son de grandísimas dimensiones, miden 10 metros de altura, ocupan dos o tres plantas de edificios de investigación, y hay muy pocos disponibles en el mundo.

TABLA 2.1 Comparación entre el microscopio óptico y el microscopio electrónico de transmisión

	Microscopio óptico	Microscopio electrónico
Utilidad	Estudio de la estructura microscópica de órganos, tejidos y células	Estudio de la ultraestructura celular
Principio del funcionamiento	Absorción de la luz	Dispersión de los electrones
Límite de resolución	0,2 µm	2-4 Å
Poder resolutivo	Bajo	Alto
Fuente de iluminación	Lámpara	Filamento incandescente
Tipo de iluminación	Luz visible	Haz de electrones
Longitud de onda	5.500 Å	0,037-0,086 Å
Medio	Aire, presión atmosférica	Columna al vacío
Lentes	Cristal o vidrio	Bobinas electromagnéticas
Características de la imagen	Mayor, virtual e invertida	Mayor, real, derecha o invertida
Otras características de la imagen	Color	Blanco y negro
Características del tejido	Muerto o vivo	Muerto

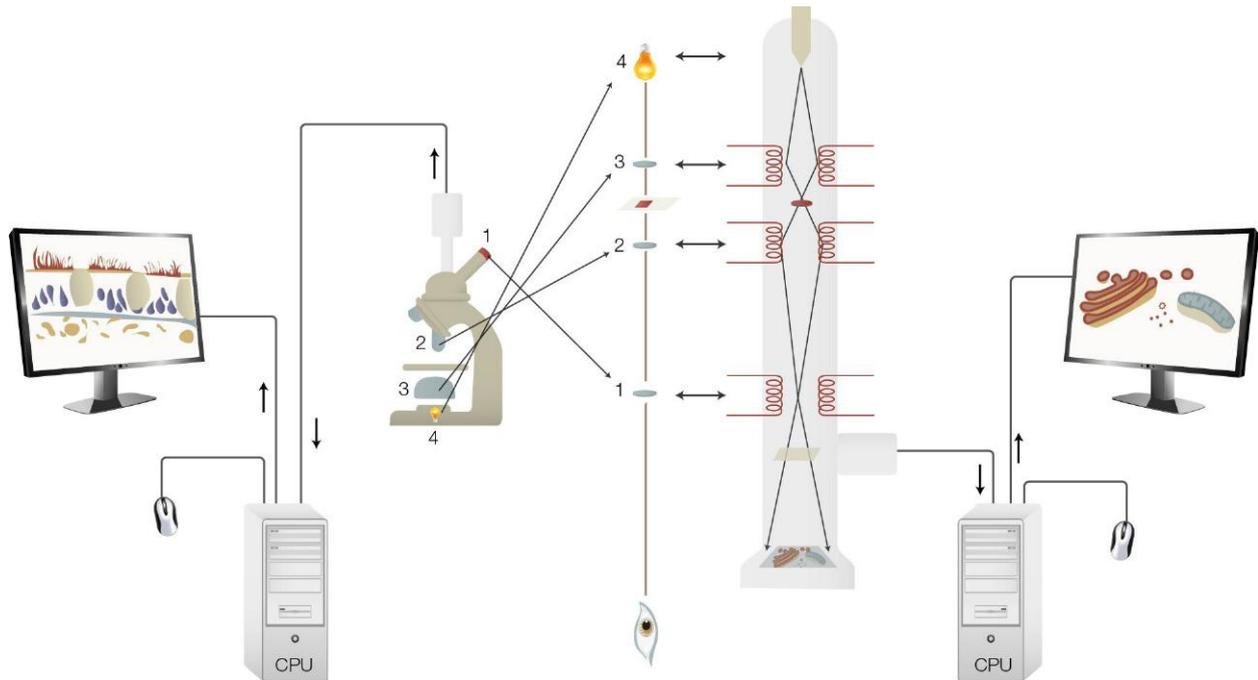


FIGURA 2.19 Esquema comparativo del microscopio óptico (MO) y electrónico de transmisión (MET). Se han cambiado las dimensiones para permitir compararlos y la marcha de la luz en el MO se representa de forma invertida para facilitar la comparación correlativa. 1, ocular; 2, objetivo; 3, diafragma; 4, fuente.

La microscopía crioelectrónica (*cryoelectronmicroscopy*) es otra variante de la MET en la cual las muestras son congeladas inmediatamente en nitrógeno o helio líquido para evitar las modificaciones introducidas por los métodos de procesamiento del material para microscopía electrónica convencional (v. [cap. 3](#)). El agua de las células pasa al estado vítreo en lugar de cristalizarse, y las moléculas se encuentran en un estado denominado nativo.

7.2 Microscopio electrónico de barrido o *scanning*

Los MEB o *scanning* permiten obtener información de la morfología de la superficie celular con un alto grado de resolución. En este caso, los electrones son producidos también por un filamento incandescente en una columna con alto vacío. Los electrones son acelerados y concentrados por bobinas electromagnéticas; la última de estas bobinas, denominada de barrido, hace que el delgado haz de electrones barra, recorra o escanee la superficie de la célula o estructura objeto de estudio. Los electrones chocan con la

superficie de las células, que está cubierta por una delgada película de carbón o metales como el oro, y se dispersan perdiendo energía (electrones secundarios) o se reflejan (*backscattered electrons*). Los electrones denominados secundarios son recogidos por un detector generando fotones que son amplificados y enviados a un osciloscopio para obtener la imagen. Las imágenes se muestran en forma tridimensional y la superficie de las estructuras biológicas estudiadas se ven en blanco y negro (p. ej., cilios, microvellosidades, barrera de filtrado glomerular, etc.) ([fig. 2.20](#)).

8 TELEMICROSCOPIA

La telemicroscopía es un recurso novedoso que permite emplear un microscopio electrónico a distancia con sólo tener un ordenador conectado a la red (web). De esta forma, un investigador o un patólogo puede enviar sus muestras a centros de microscopía electrónica a distancia y verlas desde el ordenador de su laboratorio o consultorio al mismo tiempo que el operador recorre el preparado a miles de kilómetros, e incluso puede manejar de forma remota el microscopio desde

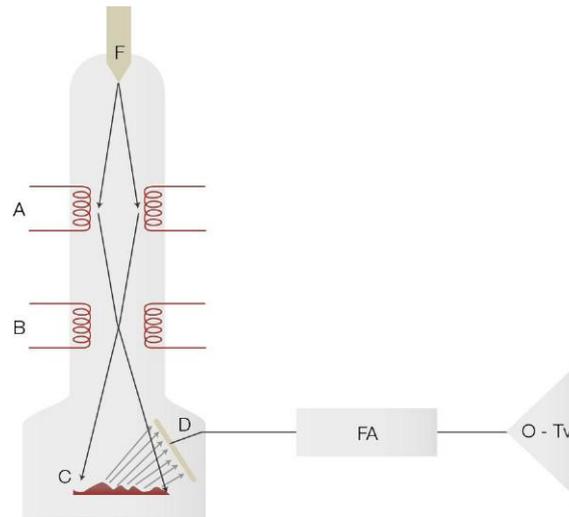


FIGURA 2.20 Esquema de un microscopio electrónico de barrido (MEB) o *scanning*. F, filamento; A y B, lentes (bobinas electromagnéticas); C, preparado; D, detector; FA, fotomultiplicador; O-Tv, osciloscopio o monitor de televisión.

su laboratorio una vez que el operador, por ejemplo, pone la grilla en el interior del microscopio electrónico.

9 ANÁLISIS DE IMÁGENES

Durante años, la observación microscópica fue descriptiva y la cuantificación (determinación de números de células, tamaños, diámetros, perímetros y de intensidad de reactividad) fue tediosa y muchas veces subjetiva. Inicialmente se emplearon pequeñas reglas o retículos en los oculares de los microscopios que permitieron establecer tamaños de estructuras y células. Cuando se emplearon técnicas histoquímicas fue común decir que la reacción era positiva o negativa, y en el primer caso era posible leer que había dos o tres grados de reactividad (+, ++, +++), lo cual dependía en gran medida del observador.

Con el progreso de la informática y el advenimiento de la digitalización de imágenes, fue posible aplicar programas de análisis procedentes de otras áreas del conocimiento o de la industria, como la metalurgia, que empleó programas en la búsqueda de fallas en los materiales o en las costuras de caños; o de la aeronáutica, que empleó los programas para mejorar y analizar imágenes aéreas y vía satélite.

La imagen digital puede entenderse como una sumatoria de puntos denominadas píxeles. El número de píxeles de la imagen habla de la resolución o calidad de ésta. La imagen digital puede mejorarse mediante

funciones matemáticas de los programas de análisis de imagen para aumentar el contraste, el brillo, separar objetos, borrar artefactos, de forma similar a como lo hace el popular Photoshop. Los programas, además, pueden medir parámetros geométricos tales como distancias, diámetros máximos y mínimos, áreas y perímetros celulares en forma interactiva o automática. Estas determinaciones las realizarán en píxeles, y si previamente calibramos el equipo informándole de cuántos micrones corresponden a x píxeles, los resultados que aporte el equipo serán expresados en micrones. Las determinaciones se pueden realizar en tejidos normales y en tejidos patológicos o bien en tejidos de animales tratados y sin tratar, lo cual demuestra la gran utilidad de estos programas.

Asimismo, los ordenadores son capaces de discriminar 256 grados de grises distintos entre el blanco y el negro, mientras que el ojo humano solamente ve 10 u 11 grados de grises. Esto significa que el ordenador puede discriminar, muchísimo más que el ojo humano, diferencias en reacciones colorimétricas como son las reacciones histoquímicas e inmunocitoquímicas de los tejidos (v. cap. 3). Este tipo de determinaciones, denominadas densitométricas, no permiten establecer la concentración absoluta de una sustancia en un tejido, pero permiten realizar determinaciones relativas de la concentración de sustancias cuando los tejidos normales y patológicos, o tratados

y sin tratar, son teñidos al mismo tiempo con técnicas histoquímicas o inmunocitoquímicas.

Aunque los programas de análisis de imágenes eran engorrosos y difíciles de usar en sus inicios, los programas más modernos son más cómodos y se basan en un entorno Windows. Los costes de los programas han disminuido y su empleo se ha popularizado de tal manera que incluso existen algunos de dominio público en la web, como el Image J, desarrollado por el National Institute of Health de Estados Unidos (NIH) y que incluye un manual y una demo para su empleo.

10 PASOS QUE HAY QUE SEGUIR PARA HACER LA DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE UN PREPARADO A NIVEL ÓPTICO

Para hacer la descripción de la estructura microscópica es necesario:

1. Comenzar utilizando el objetivo de menor aumento (objetivo de campo, o con el de menor aumento, 10× o «seco débil»). Se obtiene una imagen más o menos panorámica del preparado histológico.
2. Con el objetivo de campo se puede deducir si el preparado corresponde a un órgano hueco, a un órgano macizo o si se trata de un extendido (o frotis).
3. Si el órgano es hueco, la descripción debe realizarse en forma ordenada desde la luz hacia la periferia, diagnosticando los tejidos que conforman las diferentes capas de la pared del órgano. Se debe prestar atención a la coloración, ya que ésta permite distinguir estructuras o células especiales en los tejidos.
4. Si el órgano es macizo, la descripción debe realizarse de forma ordenada desde la periferia hacia el centro, diagnosticando los tejidos presentes en el trayecto. La observación de la tinción homogénea o heterogénea permitirá distinguir estructuras o células especiales en esos tejidos. Es importante considerar si dicho órgano macizo tiene o no cápsula, si presenta tabiques, si se organiza en lóbulos y/o lobulillos, corteza y médula, estructuras que se repiten o aspecto alveolado.
5. Si se trata de un extendido hay que evitar las zonas de mayor aglomeración celular, ya que para estos preparados habrá que hacer el diagnóstico de los

tipos celulares presentes y eventualmente contarlos. Hay que tener en consideración, además, que en este caso no se observarán cortes sino células enteras.

11 PASOS QUE HAY QUE SEGUIR PARA HACER LA DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE UN PREPARADO A NIVEL SUBCELULAR

Para hacer la descripción de la ultraestructura es necesario:

1. Tener en cuenta que la imagen, vista directamente en el MET, en el monitor de un ordenador o en una fotomicrografía, es una imagen en blanco y negro, presentando todos los rangos de grises intermedios, salvo que se haga algún falso color, para lo cual es preciso haber informado previamente.
2. La imagen que se obtiene del MET permite observar parte de células, células enteras, sustancia intercelular y elementos intracelulares. Sólo cuando se utilizan aumentos muy bajos (2.500×) pueden observarse estructuras formadas por varias células, pues a aumentos altos (de 20.000× a 100.000×) sólo es posible diagnosticar estructuras y detalles ultraestructurales. Así, la zona que fue atravesada por los electrones se verá electrolúcida, y en cambio se verá electrodensa la zona donde los electrones fueron retenidos por los metales pesados utilizados en la preparación del material (osmio, plomo, uranio), lo cual depende de la composición química del elemento predominante.
3. Se distinguen con relativa facilidad el núcleo con el tipo de cromatina (laxa o densa), y según el estado de la célula, los cromosomas, los poros nucleares, el nucléolo y la membrana plasmática de las células, las diferenciaciones de membrana, el citoesqueleto; las diferentes organelas (mitocondrias, peroxisomas, vesículas, inclusiones citoplasmáticas); los componentes del sistema de endomembranas (retículos endoplasmáticos rugoso y liso, Golgi, lisosomas). Asimismo, se distinguen especializaciones de membrana que permiten el anclaje celular; por ejemplo, los desmosomas, las sinapsis químicas, la organización del citoesqueleto celular (p. ej., los distintos componentes del sarcómero en la

célula muscular), la organización de la matriz extracelular (las fibras de colágeno con su periodicidad característica).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alberts B, Bray D, Hopkin K, Jonson A, Lewis J, Raff M, et al. Introducción a la Biología Celular. 2.^a ed. Madrid: Panamericana; 2006.
- Capowski JJ. Video input techniques. En: Capowski JJ, editor. Computer Techniques in Neuroanatomy. Nueva York: Plenum Press; 1989. p. 129-46.
- Cooper GM, Hausman RE. La Célula. GM. 5.^a ed. Madrid: Marbán; 2011.
- Di Fiore MSH. El Microscopio. En: Di Fiore MSH, editor. Diagnóstico Histológico. Buenos Aires: El Ateneo; 1963. p. 1-51.
- Tagliaferro P, Ramos AJ, Onaivi ES, Evrard SG, Duhalde Vega M, Brusco A. Morphometric Study on Cytoskeletal Components of Neuronal and Astroglial Cells After Chronic CB1 Agonist Treatment. En: Onaivi ES, editor. Marijuana and Cannabinoid Research. Methods and Protocols. New Jersey: Humana Press Inc.; 2006. p. 91-105.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué es el límite de resolución y el poder resolutivo? ¿Cómo se calcula el límite de resolución de un microscopio?
2. ¿Cómo se puede optimizar el poder resolutivo de un microscopio óptico?
3. ¿Qué microscopios permiten observar células vivas que no han sido coloreadas?
4. ¿Cuál es la utilidad y el fundamento del microscopio electrónico de transmisión?
5. Mencione cinco diferencias entre el microscopio óptico y el microscopio electrónico de transmisión.
6. ¿Qué diferencias existen entre el microscopio electrónico de transmisión y el microscopio electrónico de barrido?
7. ¿El microscopio de fluorescencia tiene el mismo poder resolutivo que el microscopio óptico? Fundamente su respuesta.
8. ¿Qué ventajas tiene la observación empleando el microscopio confocal respecto al microscopio de fluorescencia o de epifluorescencia?
9. ¿Es posible realizar determinaciones morfométricas de imágenes de microscopía electrónica de transmisión? Fundamente su respuesta.
10. Si no dispone de un microscopio electrónico de transmisión en su lugar de trabajo, ¿cómo puede analizar sus muestras usted mismo sin moverse de su lugar de trabajo?

Respuestas

1. El límite de resolución (LR) es la menor distancia a la cual dos puntos pueden distinguirse como tales. Este valor puede ser medido y es una distancia cuyo valor es de aproximadamente 0,1 mm para el ojo humano y de 0,2 μm para el microscopio óptico.

El poder resolutivo (PR) es la capacidad del instrumento para resolver o distinguir dos puntos muy cercanos. Esta capacidad carece de unidades y de valores numéricos.

El límite de resolución se calcula con la siguiente fórmula: $LR = 0,61 \cdot \lambda / \eta \cdot \text{sen} \alpha$, donde λ es la longitud de onda de luz empleada para iluminar el microscopio, η es el índice de refracción del medio y $\text{sen} \alpha$ es el seno del semiángulo de apertura.

2. El microscopio óptico se puede optimizar empleando una luz de menor longitud de onda para iluminarlo (luz azul), lo cual se logra poniendo un filtro azul en el anillo portafiltro de la subplatina. Al disminuir la longitud de onda, disminuye el límite de resolución y aumenta el poder resolutivo.

Otra posibilidad es introducir una gota de aceite de inmersión entre el portaobjeto y el objetivo,

cuando se utilizan objetivos de inmersión. El aceite de inmersión tiene un mayor índice de refracción, por lo que se disminuye el límite de resolución y se aumenta el poder resolutivo.

3. Se pueden utilizar microscopios de contraste de fase o de interferencia. En algún caso puntual se puede usar el microscopio de fondo oscuro.
4. La utilidad del microscopio electrónico de transmisión radica en que permite estudiar la ultraestructura de las células. Se basa en la dispersión de los electrones.
5. Las diferencias se enumeran en la [tabla 2.1](#).
6. Mientras que los microscopios electrónicos de transmisión informan del interior de las células y revelan los detalles de la ultraestructura, los microscopios electrónicos de barrido o *scanning* permiten obtener información de la morfología de la superficie celular con un alto grado de resolución. En el primer caso, los electrones atraviesan la muestra salvo en aquellos sitios donde se han depositado metales pesados, y generan una imagen negativa de ésta. En el segundo caso, los electrones chocan con la superficie de las células, que está cubierta por una delgada película de carbón, y los electrones denominados secundarios son recogidos por un detector generando fotones que son amplificados y enviados a un osciloscopio para obtener una imagen. Las imágenes se muestran en forma tridimensional en blanco y negro.
7. Los microscopios de fluorescencia utilizan una fuente de luz ultravioleta cuya longitud de onda es inferior a la luz visible, por lo que el límite de resolución es menor y el poder resolutivo es mayor que el de un microscopio óptico de luz.
8. El microscopio confocal, al igual que el microscopio de fluorescencia, permite observar imágenes de células teñidas con métodos como la inmunofluorescencia pero con un foco mucho más preciso, porque elimina toda la información que está fuera de foco mediante el empleo de un pequeño orificio confocal. Además, las imágenes provenientes de los distintos planos focales se pueden guardar en la memoria del ordenador y realizar una reconstrucción tridimensional de las células.
9. Sí, es posible realizar el análisis de las imágenes de microscopía electrónica. Los microscopios electrónicos actuales poseen cámaras digitales, de tal modo que las imágenes pueden analizarse y medirse empleando los programas al igual que las imágenes provenientes de microscopía óptica o de fluorescencia. En los microscopios electrónicos de transmisión que no poseen cámaras digitales, es posible escanear los negativos y hacer un análisis morfométrico de estructuras subcelulares sobre esas imágenes digitalizadas.

10. Es posible analizar las muestras gracias a la telemicroscopia. Las muestras se pueden enviar por correo a un centro de microscopia electrónica que posea el sistema de telemicroscopia. El técnico coloca las grillas en el microscopio, y el investigador o patólogo, en su propio laboratorio o consultorio, puede ver las imágenes en la pantalla de su ordenador e incluso mover el preparado con su ratón.
-

Página deliberadamente en blanco

Técnica histológica

- 1. **Fundamentos de la técnica histológica** 43
- 2. **Técnica histológica para la microscopía óptica** 44
 - 2.1 Obtención del tejido o muestra 44
 - 2.2 Fijación 44
 - 2.2.1 Fundamentos de la fijación 45
 - 2.2.2 Tipos de fijadores 45
 - 2.3 Deshidratación 46
 - 2.4 Inclusión 46
 - 2.5 Corte 46
 - 2.6 Desparafinación e hidratación 48
 - 2.7 Coloración 48
 - 2.8 Deshidratación 51
 - 2.9 Montaje 51
- 3. **Procesamiento de las muestras para microscopía electrónica de transmisión** 51
 - 3.1 Obtención de las muestras 51
 - 3.2 Fijación 51
 - 3.3 Inclusión 51
 - 3.4 Corte 51
 - 3.5 Contraste-coloración 52
- 4. **Técnicas citoquímicas e histoquímicas** 52
 - 4.1 Metacromasia 52
 - 4.2 Coloración con el reactivo de Schiff 53
 - 4.3 Coloración de Feulgen 53
 - 4.4 Coloración de Sudán 53
 - 4.5 Tricrómico de Mallory 53
 - 4.6 Tricrómicos de Masson y Van Gieson 54
 - 4.7 Técnicas enzimáticas 54
 - 4.8 Técnicas clásicas para el estudio del sistema nervioso 55
 - 4.8.1 Técnica de Nissl 55
 - 4.8.2 Impregnación argéntica. Métodos de Golgi y Cajal 55
 - 4.8.3 Impregnación de oro sublimado de Cajal para astrocitos 57
 - 4.8.4 Técnicas para la mielina: Weigert, tetróxido de osmio y Klüver-Barrera 57
 - 4.8.5 Marcación retrógrada con peroxidasa 57
 - 4.8.6 *Lucifer Yellow-Intracellular Filling* 58
 - 4.8.7 Proteína verde fluorescente 58
- 5. **Técnicas inmunocitoquímicas** 58
 - 5.1 Técnica de inmunoperoxidasa indirecta 60
 - 5.2 Técnica de inmunofluorescencia 60
 - 5.3 Técnica de inmuno-oro e inmunoferritina 60
- 6. **Radioautografía** 60
- 7. **Hibridación *in situ*** 62
- Bibliografía recomendada** 63

1 FUNDAMENTOS DE LA TÉCNICA HISTOLÓGICA

El examen de células y tejidos puede realizarse de forma inmediata en tejido fresco o *in vivo* en algunos casos (larvas, protozoarios, células de la mucosa bucal, vaginal, del epitelio bronquial o espermatozoides). En estos casos es necesario usar el microscopio de contraste de fase, que permite observar las células y tejidos sin colorear. También es importante el empleo de soluciones con una concentración fisiológica de sales que permite mantener las células vivas durante la observación

(p. ej., solución fisiológica con cloruro de sodio al 0,9%, solución Ringer). Cuando se desea observar las células vivas en cultivo, se debe usar un microscopio invertido equipado con contraste de fase, y una platina calefaccionada que mantenga la temperatura de la placa de cultivo (36 °C) a lo largo de la observación.

Como ya se ha mencionado en el [capítulo 2](#), el fundamento o principio del funcionamiento del microscopio óptico es la absorción de la luz; es por esto que solamente es posible hacer un limitado tipo de observaciones de células y tejidos frescos o *in vivo* y

éstos deben ser procesados por medio de la técnica histológica para resaltar su estructura y composición química.

Con la finalidad de identificar las células es necesario incorporar colorantes que se unan a los componentes químicos de las mismas. Cuando la incorporación de los colorantes se realiza en los tejidos u organismos vivos, hablamos de coloración vital. El procedimiento puede realizarse de dos maneras: *a) in vivo* o intravital, mediante la administración del colorante a animales de experimentación vivos (por ingestión, inyección o inmersión), y *b) in vitro* o supravital, mediante la administración del colorante a células en cultivo o a células vivas depositadas sobre un portaobjeto.

En la coloración intravital, el animal continúa vivo después de administrar el colorante. Son ejemplos de colorantes intravitales la administración de azul de metileno en el saco linfático dorsal de sapos, la inyección subcutánea de rojo neutro en ratas o el empleo de soluciones diluidas de rojo neutro o azul de Nilo en las peceras en las que hay renacuajos.

En forma supravital, el colorante se agrega a las células sobre el portaobjeto mientras conservan la vida. Un ejemplo de esta técnica es el empleo del colorante verde de Jano para la observación de mitocondrias.

Sin embargo, la observación de las células y tejidos se realiza mayormente en tejidos *post mortem*. Estos tejidos requieren un procesamiento que preserve la estructura, la composición química y que, además, otorgue color a sus distintos componentes. Asimismo, los tejidos deben cortarse en láminas o secciones muy delgadas para que puedan ser atravesadas por la luz. El conjunto de pasos que permiten la visualización de las células y tejidos al microscopio óptico son conocidos con el nombre de técnica histológica.

2 TÉCNICA HISTOLÓGICA PARA LA MICROSCOPIA ÓPTICA

La técnica histológica incluye una serie de pasos que son: fijación, inclusión, corte, coloración y montaje.

2.1 Obtención del tejido o muestra

El tejido se puede obtener de una biopsia de un órgano de un paciente o de un animal vivo. En todos los casos se debe tomar una muestra representativa y pequeña del órgano objeto de estudio. Otra

posibilidad es obtener una muestra de un órgano o tejido de una persona o de un animal *post mortem*; en dicho caso, se dice que el material proviene de una necropsia. Los materiales provenientes de necropsias humanas han sufrido en muchos casos procesos de autólisis *post mortem*. El empleo de material *post mortem* procedente de animales de experimentación permite acortar los tiempos entre la eutanasia y la toma de la muestra para disminuir la ocurrencia de los fenómenos de autólisis (autodigestión lisosomal) y proceder con la fijación en forma inmediata.

Las muestras para microscopía óptica deben tener dos características: por un lado, deben carecer de cápsulas que impidan o dificulten la entrada del fijador y de los solventes empleados, y por otro deben ser de pequeño tamaño (cubos de aproximadamente 5 mm de lado), para permitir la entrada del fijador hasta el centro de la muestra.

2.2 Fijación

Rutinariamente, las muestras se sumergen en fijadores líquidos. El volumen del fijador debe ser importante, recomendándose que la relación sea de al menos 10:1 respecto del volumen de la muestra. Este procedimiento se denomina fijación por inmersión. Durante la inmersión, el fijador difunde desde la periferia de la muestra hasta el centro de ésta evitando los fenómenos de autólisis, deteniendo el metabolismo celular y preservando la estructura de las células que componen los tejidos y los órganos. Sin embargo, el proceso de fijación no es inmediato y algunos órganos —como los que pertenecen al sistema nervioso, el páncreas y las glándulas suprarrenales— suelen experimentar alteraciones tempranas de su estructura. En estos casos y en numerosos estudios experimentales, es conveniente fijar los órganos por perfusión. Este procedimiento consiste en introducir el fijador o la mezcla fijadora por medio de una aguja inserta en el ventrículo izquierdo o en la arteria aorta abdominal del animal de experimentación anestesiado. En este caso, la fijación se alcanza antes de la muerte del animal y la eutanasia ocurre durante el procedimiento de fijación. Luego se extirpan los órganos objeto de estudio y se disecan las áreas de interés, las cuales se pueden posfijar mediante inmersión para asegurar una mejor preservación. En aquellos casos en los que se desea estudiar órganos del tubo digestivo, es posible realizar

una fijación intraperitoneal inyectando el fijador en la cavidad peritoneal del animal anestesiado. Luego se extirpan los órganos, se cortan en bloques pequeños y, al igual que con la perfusión, se posfijan por inmersión.

2.2.1 Fundamentos de la fijación

La fijación tiene por objetivo preservar la estructura, la ultraestructura y la composición química de las células y de los tejidos de manera tal que su observación por medio del microscopio revele fielmente la morfología y la localización de sus distintos componentes. Además, la fijación impide los procesos de autólisis que ocurren durante la muerte celular, detiene el metabolismo celular y evita la acción de gérmenes (putrefacción) que destruyen las muestras. Un buen fijador no debe extraer componentes químicos de las células, no debe agregar elementos (precipitados, cristales), debe tener un pH que se aproxime al pH neutro (generalmente, pH 7,2-7,4), debe tener una osmolaridad similar a la del tejido que evite el colapso de estructuras como pueden ser cavidades con soluciones coloidales (p. ej., folículos tiroideos o blástulas embrionarias), y además, un buen fijador debe penetrar al interior del bloque o muestra logrando la fijación de la periferia y del centro de ésta. Los fijadores endurecen las piezas durante el proceso de fijación, lo cual no es bueno si la dureza del tejido obtenida es superior a la del medio de inclusión. En consecuencia, el endurecimiento excesivo del tejido debe evitarse porque lo volvería quebradizo y si es insuficiente lo vuelve friable (desmenuzable).

2.2.2 Tipos de fijadores

Los fijadores pueden ser:

1. Fijadores químicos:
 - a. Fijadores simples.
 - b. Fijadores complejos o mezclas fijadoras.
2. Fijadores físicos.
 - a. Frío.
 - b. Desecación-calor.

2.2.2.1 Fijadores químicos

Simples. El fijador más usado en microscopía óptica es el formaldehído 4% P/V, y el fijador más empleado en microscopía electrónica es el glutaraldehído.

El grupo aldehído tiene la particularidad de formar enlaces covalentes con grupos amino (-NH₂) y carboxilo (-COOH) de las proteínas creando puentes metilénicos entre ellas. De esta forma, se origina un enrejado molecular que precipita en el interior de la célula y preserva la estructura. La presencia de dos grupos aldehído en la molécula de glutaraldehído hace que éste sea un fijador más «enérgico» y de elección para la microscopía electrónica (estudios ultraestructurales). El formaldehído comercial se obtiene en soluciones al 40% P/V en agua (formol) y se lo diluye 10 veces para obtener la formalina, cuya concentración final de formaldehído es del 4% P/V. Como ya se ha mencionado anteriormente, los tejidos se sumergen en esta solución o se perfunden con la misma. Con la finalidad de mantener el pH y la osmolaridad, las diluciones se realizan con una solución *buffer* o amortiguadora de fosfato 0,1 M pH 7,4. En ambos casos, el empleo de mezclas frías (4 °C) retarda los procesos de autólisis y favorece la acción del fijador. Otros fijadores simples son: el alcohol metílico, que se emplea para los frotis celulares; el bicloruro de mercurio, que es una sustancia oxidante ácida que permite buenas coloraciones nucleares; el tetróxido de osmio al 1-2% P/V, que es ácido, volátil y tiene gran afinidad por los lípidos; el bicromato de potasio, y el ácido acético. El alcohol etílico se puede emplear como fijador pero tiene el inconveniente de endurecer mucho las piezas.

Mezclas fijadoras. La más empleada en la microscopía óptica es la mezcla de Bouin, que contiene ácido pícrico, formol y ácido acético. La presencia de ácido acético en esta mezcla favorece la penetración del fijador en la muestra. Otras mezclas son el líquido de Zenker (bicromato, acético) y el líquido de Helly (bicromato, formol).

2.2.2.2 Fijadores físicos

El frío permite conservar las muestras biológicas. En histología se emplea la congelación, la cual se puede realizar en nitrógeno líquido o por medio de mezclas refrigerantes con hielo seco y acetona. Los bloques de tejido se mantienen en congeladores (*freezers*) y se cortan en secciones utilizando un equipo denominado crióstato. La congelación no desnaturaliza las proteínas, y muchas de sus propiedades reaparecen al hidratarse el tejido; a consecuencia de ello se producen procesos de autólisis, razón por la cual se

dice que el frío no es un fijador estrictamente hablando. Las secciones suelen pos fijarse mediante inmersión en formalina. Sin embargo, la congelación permite mantener en el tejido componentes químicos que son extraídos por los solventes durante el procesamiento de la técnica histológica de rutina o convencional (fijación por inmersión en fijadores químicos y coloración con hematoxilina-eosina). Además, la congelación evita las alteraciones antigénicas que ocurren por efecto de los fijadores químicos y los solventes orgánicos. Por lo mencionado, el empleo de congelación y la realización de secciones con el crióstato se han popularizado en inmunocitoquímica. Finalmente, la congelación ofrece la ventaja de preservar la actividad de las enzimas en los tejidos para su demostración por medio de técnicas enzimáticas. La congelación se emplea ampliamente en el diagnóstico anatomopatológico durante intervenciones quirúrgicas. Es habitual que en los grandes quirófanos haya un crióstato o un micrótopo de congelación. Si bien la congelación-desección no es un procedimiento rutinario, es el procedimiento de elección para llevar a cabo estudios histoquímicos.

Para los estudios de frotis de sangre o suspensiones celulares de líquidos de punción abdominal o torácica, es común desecar la muestra sobre el portaobjeto y flamearlo 3 a 4 veces sobre la llama de un mechero; de este modo se coagulan las proteínas y luego se procede a la coloración de la muestra. También se pueden desecar a temperatura ambiente y fijar las muestras por inmersión en alcohol metílico.

2.3 Deshidratación

La inclusión tiene por objetivo endurecer homogéneamente el tejido para lograr obtener secciones delgadas que puedan observarse al microscopio óptico. Con esta finalidad, el tejido es embebido en parafina o en un medio sintético similar (Paraplast®). Estos medios son hidrofóbicos; por tanto, antes de la inclusión en parafina, la muestra debe ser deshidratada. La deshidratación se logra mediante pasajes en alcoholes de gradación creciente (alcohol 50°, 70°, 96° y 100°). Luego el tejido se sumerge en un solvente orgánico, generalmente xileno o tolueno, que desplaza al alcohol y que es solvente de la parafina. Durante este paso, el tejido se vuelve translúcido, razón por la que esta fase se conoce como aclaración. Si la muestra se ve de «aspecto lechoso», la deshidratación ha sido insuficiente y hay que recomenzar el proceso.

2.4 Inclusión

Durante este paso, el bloque se embebe en parafina o medios sintéticos análogos como el paraplast. A temperatura ambiente, la parafina (o el paraplast) tiene la consistencia de una vela. Es necesario calentarla para que pase al estado líquido. Para ello, los bloques de parafina se ponen en un vaso de precipitado en una estufa a 60 °C. Una vez que el tejido ha sido aclarado, se sumerge la muestra en un recipiente que contiene parafina líquida/xilol (mezcla 1:1) y se lo deja en el interior de la estufa de inclusión. A continuación, se hacen otros dos pasajes de 2 h cada uno en parafina líquida pura durante los cuales la parafina desplaza al xilol. Se construye un molde en papel, en aluminio o en barras de metal («barras de Leuckart»), en el que se coloca el bloque de tejido embebido en parafina y se llena con parafina líquida orientando el bloque de tejido según el sentido en el que luego se quieran hacer los cortes. Después se enfría el molde, de modo que la parafina se solidifica y se obtiene el taco.

2.5 Corte

Los tacos de parafina que contienen la muestra se cortan con un instrumento denominado micrótopo. El micrótopo se asemeja a una máquina de cortar fiambre; posee una manivela que se gira manualmente (también los hay automáticos) y que hace que la pieza, donde se fija el taco, avance automáticamente apenas unos pocos micrones y descienda sobre el filo de la cuchilla para realizar la sección. Generalmente, las secciones para microscopio óptico tienen un espesor de 5 µm. Las secciones se levantan con un pincel y se sumergen en un baño termostático con agua a 40 °C. Esto hace que las secciones se estiren. Luego se sumerge un portaobjeto gelatinado o pretratado con albúmina en el baño y, con ayuda de un pincel, se ubica la sección sobre la superficie del portaobjeto mientras se eleva éste. Los portaobjetos con las secciones se dejan secar a temperatura ambiente o sobre una platina a 40 °C para que las secciones se adhieran a la superficie del vidrio. La finalidad del pretratamiento con gelatina o albúmina es lograr que las secciones se fijen al portaobjeto y no se despeguen durante los procedimientos posteriores (fig. 3.1).

Existen otros tipos de equipos para hacer cortes de tejidos para microscopía óptica además del micrótopo:

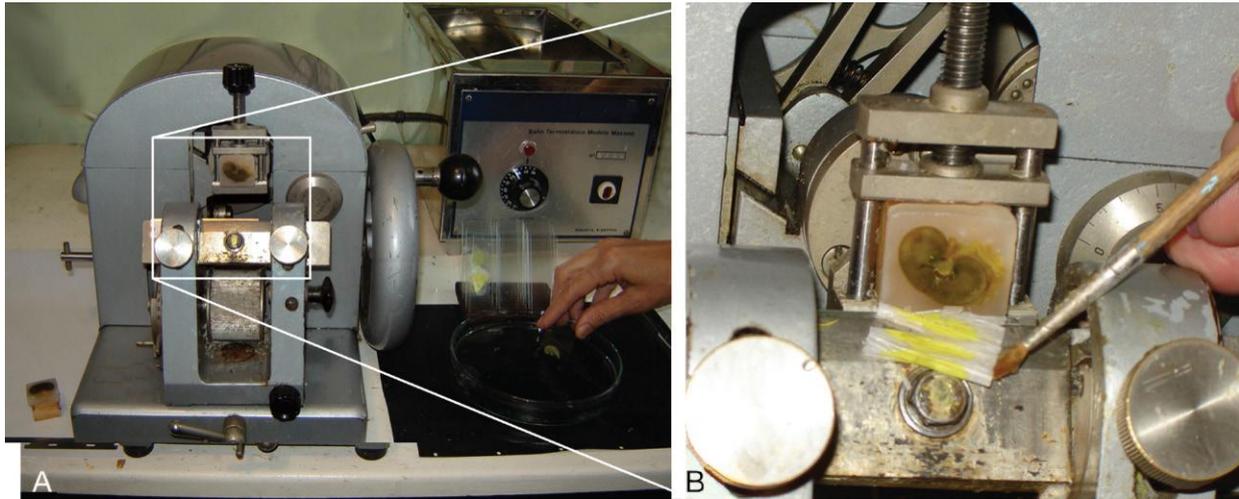


FIGURA 3.1 A) Fotografía en la que se muestran ordenadamente de izquierda a derecha: el taco de parafina en el que está incluido el tejido que se va a cortar; el micrótopo en el que puede observarse la posición del taco y la cuchilla que efectúa el corte; a la derecha en el fondo se observa el baño termostático en el que se extiende el corte recogido en el portaobjeto, mostrado abajo a la derecha. B) Detalle de la forma de recolectar el corte sobre la navaja con ayuda de un pincel.

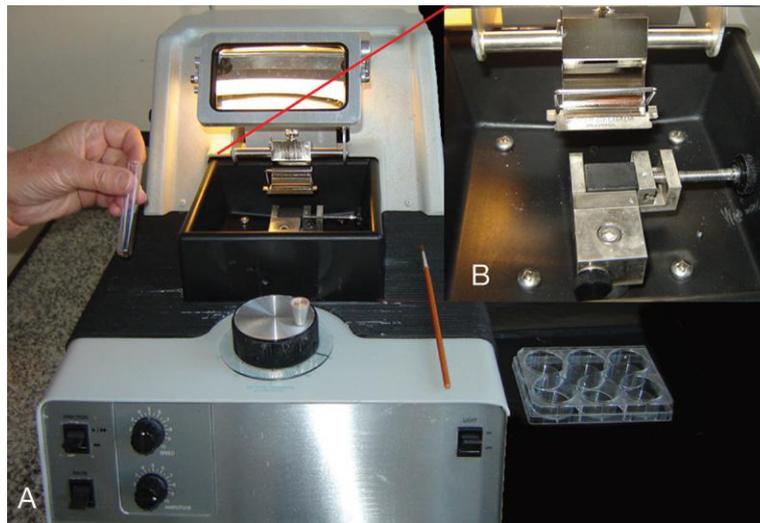


FIGURA 3.2 A) Vibrátomo. Con este equipo pueden obtenerse cortes en fresco o fijados sin incluir. El corte lo hace una navaja que avanza sobre el tejido pegado en un soporte metálico (v. imagen B). El corte se recoge con un pincel y se puede procesar por flotación en un tubo de ensayo o en una placa con múltiples pocillos, tal como se observa en la imagen A.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- El vibrátomo (fig. 3.2) es un equipo que permite hacer secciones de 40 a 50 μm de espesor de un órgano o de un bloque de tejido sin fijar o que ha sido fijado, pero que no ha sido incluido en parafina. Este bloque no tiene la dureza de la parafina sólida, por lo que el vibrátomo tiene una cuchilla que avanza lentamente y al mismo tiempo vibra en forma lateral para realizar el corte o sección. El procedimiento se realiza en el interior de una cuba que forma parte del equipo, cuyo interior está lleno de una solución amortiguadora o *buffer*, a baja

temperatura. Las secciones obtenidas flotan en la cuba y son recolectadas con un pincel para su procesamiento posterior en pequeños tubos de ensayo o en los pozos de las multiplacas (procesamiento de los cortes en flotación), o bien pueden recogerse sobre los portaobjetos gelatinados directamente. Dado que el tejido no está incluido en parafina, no ha sido sumergido en solventes orgánicos ni ha sufrido calentamiento, la preservación antigénica del tejido es mejor que la obtenida con la técnica histológica convencional, y esto lo convierte



FIGURA 3.3 Crióstato. Este equipo permite realizar cortes por congelación (obsérvese en la pantalla que los cortes se realizan a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). En el inserto se aprecia el detalle del soporte en el que se pega el tejido (encima del equipo se puede observar el frasco del pegamento) y la posición de la navaja que realiza el corte, el cual se recoge con un pincel.

en uno de los procedimientos de elección para la inmunocitoquímica (v. más adelante).

- El crióstato (fig. 3.3) y el micrótomato de congelación permiten obtener cortes o secciones de 16 a $20\text{ }\mu\text{m}$ de espesor de un órgano o bloque de tejido, que ha sido congelado o que ha sido fijado y luego congelado. Las secciones se adhieren a la superficie del portaobjeto pretratado con gelatina para su procesamiento posterior. Estos cortes, al provenir de tejidos que no han experimentado los procesos de inclusión ni deshidrataciones, son de elección para estudios utilizando técnicas inmunoenzimáticas e inmunofluorescentes (v. más adelante).

2.6 Desparafinación e hidratación

Para colorear las secciones, dado que los colorantes son soluciones acuosas, es necesario quitar la parafina, es decir, desparafinar las secciones. Esto se logra sumergiendo los portaobjetos con las secciones en xilol dentro de un recipiente *ad hoc* denominado Coplin. Este solvente orgánico remueve la parafina. Luego, las secciones se hidratan sumergiéndolas en soluciones con alcoholes de graduación decreciente (100° , 96° , 70° y 50°) y, finalmente, se hace un pasaje en agua destilada (fig. 3.4 A).

2.7 Coloración

Las secciones se tiñen de rutina con hematoxilina y eosina. La hematoxilina es un colorante natural que se obtiene de una leguminosa de América Central, el «palo de Campeche», y la eosina es un colorante artificial derivado de la fluoresceína. Primero se sumergen los portaobjetos en una solución con hematoxilina, luego se realiza el viraje con agua de canilla o una solución alcalina débil (el color de la hematoxilina cambia del rojo al azul) y, por último, se sumergen las secciones en eosina (color rojo) (fig. 3.4 B).

Los fundamentos de la coloración con hematoxilina y eosina se basan en principios químicos, por lo que es necesario revisar algunos conceptos básicos de la química. Una sustancia básica es aquella capaz de aceptar o captar protones y que, después de aceptarlos, queda con una o más cargas positivas; mientras que una sustancia ácida es aquella capaz de liberar o ceder protones y que, después de liberarlos, queda con una o más cargas negativas. En los tejidos existen moléculas anfóteras capaces de comportarse como sustancias ácidas o básicas dependiendo del pH del medio. En general, las sustancias anfóteras se comportan como ácidos en un medio básico y como bases en un medio ácido. Para ello debemos tener en cuenta el punto isoeléctrico (pI). El pI es



FIGURA 3.4 **A)** Proceso de desparafinación e hidratación realizados en jarras de Coplin. De izquierda a derecha se pueden seguir los distintos pasajes del preparado histológico incluido en parafina hasta su total hidratación. **B)** Proceso de coloración con hematoxilina y eosina, deshidratación y pasaje por xilol; a la derecha se observa el preparado coloreado y montado.

el pH del medio en el cual la sustancia anfótera se comporta tanto como ácido o como base. Por debajo de ese valor de pH (pI), las sustancias se comportan como bases aceptando protones y quedando cargadas en forma positiva, mientras que a un pH superior al pI las sustancias anfóteras se comportan como ácidos liberando protones y quedando cargadas en forma negativa. Tanto los ácidos nucleicos como las proteínas son sustancias anfóteras; sin embargo, el pI de los ácidos nucleicos es tan bajo (2 o menos) que al pH fisiológico y al pH de la mayoría de las técnicas empleadas se comportan como ácidos liberando protones y quedando con carga neta negativa. De ahí que nos refiramos siempre a ellos como los «ácidos» nucleicos. Su carga negativa se debe principalmente a la ionización de los fosfatos que componen sus nucleótidos. Por el contrario, las proteínas tienen un pI próximo o ligeramente superior al pH neutro y al pH de las preparaciones, por lo que suelen comportarse como bases aceptando protones y quedando con carga positiva. En las proteínas, los

grupos amino (-NH₂) aceptan protones, mientras que los grupos carboxilo (-COOH) o sulfhidrilo (-SH) liberan protones.

Por otro lado, los colorantes se pueden clasificar en dos grupos: *a)* básicos, como la hematoxilina, el azul de metileno, los azules, el azul de toluidina y el verde de metilo, y *b)* ácidos, como la eosina, el naranja G y la fucsina ácida. Los colorantes básicos, de los cuales la hematoxilina es el mejor representante, son colorantes que aceptan protones, por lo que quedan cargados en forma positiva: son colorantes catiónicos. En los tejidos, los colorantes catiónicos se unen a las sustancias ácidas que tienen cargas negativas, es decir, a los ácidos nucleicos (ADN y ARN). En consecuencia, todos los núcleos de las células tienen afinidad por los colorantes básicos y decimos que son basófilos (se tiñen de color azul violáceo). Las zonas de euromatina son basófilas leves y las zonas de cromatina condensada y los nucléolos son intensamente basófilos. En cambio, el citoplasma de una célula tiene una coloración acorde con su

actividad específica; así, el citoplasma de una célula con una importante actividad de síntesis proteica y que, por tanto, es rica en retículo endoplásmico rugoso y/o con muchos polirribosomas, tendrá un citoplasma basófilo. Ejemplos de ello son los plasmocitos que sintetizan las inmunoglobulinas (los anticuerpos son proteínas), las células de los ácinos serosos de la parótida y el páncreas que sintetizan enzimas digestivas.

Los colorantes ácidos como la eosina liberan protones y quedan cargados en forma negativa. Son colorantes aniónicos. En los tejidos, los colorantes aniónicos se unen a las sustancias que tienen cargas positivas, generalmente a los grupos amino ($-NH_2$) de las proteínas. En consecuencia, los citoplasmas de las células, dado que poseen proteínas, tienen generalmente afinidad por los colorantes ácidos, se tiñen de

color rosado al rojizo, y decimos que son acidófilos. La acidofilia o eosinofilia puede ser mayor si encontramos en el citoplasma un gran número de mitocondrias, dado que sus membranas y su matriz son muy ricas en proteínas (poseen las enzimas de la cadena respiratoria, del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa). Las células con elevados requerimientos energéticos, como las células parietales del estómago, que poseen una gran cantidad de mitocondrias, son intensamente acidófilas. Una célula de un ácino pancreático que tiene gran síntesis proteica, con un retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado en su parte basal y que posee vesículas secretoras con enzimas digestivas (proteínas) en su citoplasma apical, puede presentar gran basofilia basal y acidofilia apical.

En la [figura 3.5](#) pueden observarse distintos tejidos teñidos con hematoxilina y eosina.

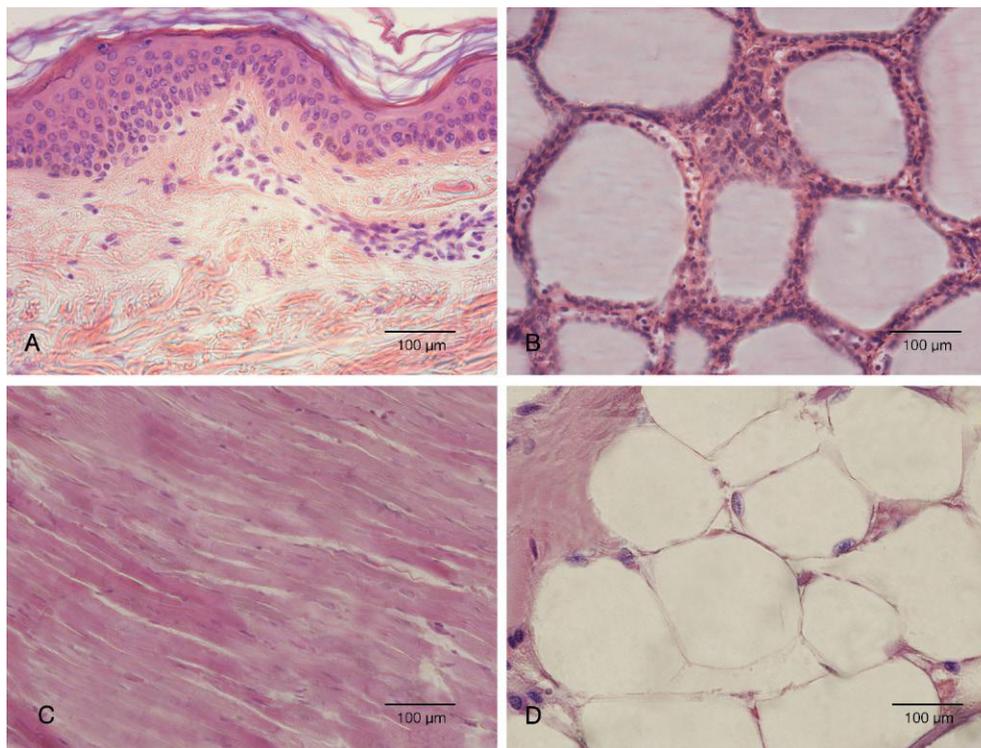


FIGURA 3.5 Técnica de hematoxilina-eosina. **A)** Piel. En la parte superior se observa un epitelio plano estratificado queratinizado. Los núcleos celulares se observan basófilos, mientras que los citoplasmas son eosinófilos. Hay un aumento de la eosinofilia en los estratos superiores (granuloso y córneo). El epitelio descansa sobre tejido conectivo colágeno que muestra la eosinofilia de las fibras de colágeno que aumentan a medida que se alejan del epitelio. **B)** Tiroides. Folículos tiroideos. El epitelio cúbico simple muestra núcleos basófilos y citoplasmas acidófilos. El centro de los folículos está ocupado por un coloide constituido por la proteína tiroglobulina de tinción eosinófila. **C)** Miocardio. Las fibras musculares muestran sus citoplasmas eosinófilos y se observan núcleos basófilos de las fibras y del tejido conectivo. **D)** Tejido adiposo. Se observan los núcleos basófilos de los adipocitos con un delgadísimo citoplasma eosinófilo que es desplazado por una gran gota de lípido que lo ocupa y que es negativa con la técnica porque los lípidos son extraídos del tejido por los solventes (alcohol y xilol) durante el procesamiento.

2.8 Deshidratación

El siguiente paso es el montaje, para el que generalmente se emplea una sustancia hidrofóbica. Dado que las secciones están en un medio acuoso durante la coloración, es necesario deshidratarlas mediante pasajes en alcoholes de graduación creciente (50°, 70°, 96° y 100°) y luego sumergirlas en xilol, el cual desplaza al alcohol y permite la penetración del medio de montaje (v. [fig. 3.4 B](#)).

2.9 Montaje

Se añade una gota de bálsamo de Canadá o de un medio de montaje sintético (DPX® o Histomount®) e inmediatamente se deposita una delgada lámina de vidrio —denominada cubreobjeto— sobre la sección evitando la formación de burbujas de aire. Una vez que el medio de montaje se solidifica, el preparado está listo para su observación al microscopio sin riesgos de que se mueva el cubreobjeto. Los preparados así montados duran décadas y pueden volver a observarse cuantas veces sean necesarias. Los preparados forman parte de los archivos de preparados histológicos que permiten hacer estudios retrospectivos.

3 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS PARA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN

3.1 Obtención de las muestras

El procesamiento de las muestras para microscopía electrónica de transmisión (MET) es análogo y sigue la misma lógica que para los preparados de microscopía óptica, aunque existen algunas diferencias que se remarcan a continuación. Las muestras de tejidos para estudios ultraestructurales deben tener un tamaño muy pequeño, cubos de aproximadamente 1 o 2 mm de lado.

3.2 Fijación

Las muestras se fijan con glutaraldehído que se diluye al 2,5 o 3% V/V en soluciones *buffer* o amortiguadoras (fosfato o cacodilato) y se posfijan en tetróxido de osmio, un fijador empleado rutinariamente en la MET que tiene una gran afinidad por los lípidos y

que otorga contraste a las membranas biológicas por su alto contenido lipídico. Al igual que en la microscopía óptica, los bloques de tejido se deshidratan en concentraciones crecientes de alcohol y luego se los pasa a un solvente orgánico, que en este caso es el óxido de propileno.

3.3 Inclusión

La inclusión se realiza en una resina tipo epoxi de gran dureza (Epón 812, Durcupán® o Westopal®). Estas resinas son semejantes a los pegamentos comerciales que se usan cotidianamente para reparar utensilios en el hogar; requieren que se mezclen sus distintos componentes en el momento de hacer la inclusión porque enseguida comienzan a endurecer. Estos medios de inclusión tienen un color similar al ámbar o a la miel, y en los tacos se pueden visualizar las muestras de color negro que le otorga el osmio. Una vez que el tejido se embebe en la mezcla de resina durante una noche, los tacos se colocan en moldes de goma o de gelatina con resina fresca y se polimerizan en una estufa de inclusión a 60 °C durante 48 h ([fig. 3.6 B](#)).

3.4 Corte

El corte se realiza en un equipo especial, el ultramicrotomo ([fig. 3.6 A](#)), que utiliza cuchillas de vidrio o de diamante ([fig. 3.6 B y C](#)) y que permite obtener desde cortes semifinos (de 1 μm de espesor) hasta cortes ultrafinos plateados (de 70 nm de espesor) de tejidos incluidos en resinas tipo epoxi. Estos cortes se emplean en microscopía óptica y electrónica, respectivamente. El ultramicrotomo tiene una gran precisión, pero el fundamento del equipo es similar al microtomo tipo Minot (de cuchilla fija) empleado en microscopía óptica. El ultramicrotomo emplea navajas de vidrio que son descartables, o navajas de diamante que son más duraderas y pueden reafilarse. Estas últimas son indispensables en tejidos muy duros como plantas o semillas; para el caso de material humano no son indispensables.

Las secciones se recogen sobre una grilla metálica que posee una delicada malla fina de cobre aunque también puede ser de níquel o de oro. La grilla reemplaza al portaobjeto de vidrio de la microscopía óptica (v. [fig. 3.6 C](#)).

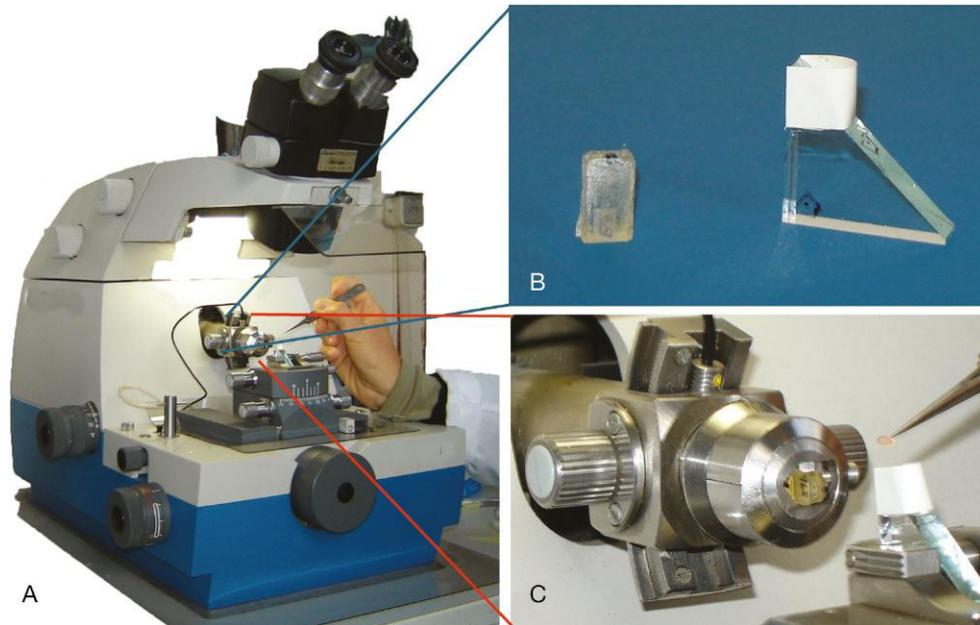


FIGURA 3.6 A) Ultramicrotomo. B) Taco y navaja de vidrio. C) Detalle de la zona de corte del ultramicrotomo, donde puede observarse el taco en el soporte, la navaja que realiza el corte y la forma de recoger el corte con la grilla.



FIGURA 3.7 Coloración del corte para microscopía electrónica. El corte está sobre la grilla y, en este caso, la coloración se hace apoyando la cara de la grilla que sostiene el corte sobre gotas de acetato de uranilo y citrato de plomo.

3.5 Contraste-coloración

Las secciones se colorean apoyando las grillas con las secciones sobre gotas de acetato de uranilo y citrato de plomo. Estos metales pesados se depositan en las estructuras celulares y aumentan el peso atómico de las estructuras biológicas que dispersan los electrones en el MET. Las grillas, una vez secas, están listas para su observación al MET sin ningún tratamiento adicional (fig. 3.7).

A lo largo del libro se muestran fotomicrografías obtenidas con MET (v. figs. 1.5; 1.7; 1.8; 1.9; 1.10, entre otras).

4 TÉCNICAS CITOQUÍMICAS E HISTOQUÍMICAS

Se denomina así al conjunto de técnicas empleadas en histología que permiten identificar y localizar de forma específica componentes químicos de las células y los tejidos.

4.1 Metacromasia

La metacromasia es una propiedad de algunos componentes químicos de las células y tejidos de cambiar

el color del colorante empleado. Esta propiedad se da con algunos colorantes catiónicos cuyos monómeros en solución acuosa aportan el color azul, como el azul de toluidina, azul de metileno, la tionina y el azul A, que cambian de color cuando reaccionan en el tejido con mucopolisacáridos ácidos sulfatados o con fosfatos (GAG y proteoglucanos). Estas moléculas son polianiónicas y en ellas la distancia entre los grupos aniónicos es de 5 Å o menos. Cuando las moléculas del colorante catiónico se unen a su superficie, constituyen un polímero que cambia de color (haciendo que cambie la longitud de onda de la luz refractada y por tanto el color, de azul a un color rojo violáceo en los ejemplos mencionados). Son ejemplos de sustancias metacromáticas los condroitín sulfatos presentes en la matriz extracelular del tejido cartilaginoso y en la gelatina de Warthon del cordón umbilical, y los gránulos con heparina de leucocitos basófilos y mastocitos (fig. 3.8 D y E).

La metacromasia no es una técnica histoquímica propiamente dicha, pero puede emplearse para identificar algunos componentes químicos si previamente se somete el tejido a la acción de enzimas que digieren moléculas que se sabe son metacromáticas. La ausencia de coloración en el tejido después del procedimiento confirma la presencia de la sustancia.

4.2 Coloración con el reactivo de Schiff

El reactivo de Schiff es una fucsina básica que se decolora en presencia de ácido sulfuroso. Cuando este reactivo se pone en contacto con el aldehído, toma un color magenta intenso. Su empleo sobre los tejidos permite la identificación de aldehídos libres (generalmente con largas cadenas alifáticas). Esta reacción se conoce como reacción plasmal. El reactivo se usa también en las coloraciones de PAS (*periodic acid Schiff*) y Feulgen.

La utilidad de la reacción de PAS consiste en que permite visualizar glúcidos de todo tipo, glucógeno y glucoproteínas en los tejidos a los que tiñe de color magenta. Se visualizan así las membranas basales de los tejidos epiteliales, la mucina de las células caliciformes, el glucocáliz de las células epiteliales, así como las inclusiones de glucógeno de los hepatocitos (fig. 3.8 B).

En la reacción se somete al tejido a una oxidación con ácido peryódico (HIO₄), lo cual rompe los anillos de las hexosas y crea grupos aldehído en los grupos glucólicos 1 y 2 a partir de los grupos oxidrilo (-OH).

Luego se incuba el tejido con el reactivo de Schiff (fucsina básica decolorada), el cual adquiere el típico color magenta en presencia de los grupos aldehído que se formaron a partir de los glúcidos en el tejido.

4.3 Coloración de Feulgen

La reacción de Feulgen permite la demostración de ADN en el núcleo de las células. Tiñe los núcleos de color magenta. Se tiñen o visualizan los núcleos de las células en interfase y tiñe los cromosomas de las células en división (fig. 3.8 A).

En esta reacción, el tejido se somete a una hidrólisis suave con ácido clorhídrico (HCl) que extrae los ARN y las bases púricas del ADN. El HCl produce la apertura de los anillos de las desoxirribosas y, al reaccionar con éstas, origina grupos aldehído. Luego se incuba el tejido con el reactivo de Schiff (fucsina básica decolorada) y éste adquiere el típico color magenta en presencia de los grupos aldehído que se formaron a partir de las desoxirribosas del ADN.

4.4 Coloración de Sudán

Las técnicas de sudanes permiten la demostración de lípidos (triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y todo tipo de esteroides) en los tejidos. Hay sudanes de distintos colores, por ejemplo, Sudán Black B (negro) y Sudán III (rojo escarlata).

El principio por el cual tiñen a los lípidos es un principio físico. Los sudanes son más solubles en los lípidos que en los solventes que los contienen y, por ello, tienden a unirse en el tejido a los sitios donde se encuentran los lípidos.

En la fijación pueden ser necesarios fijadores especiales (mezclas para fijar lípidos) o hacer los cortes por congelación.

Se pueden visualizar las inclusiones de lípidos en células de la corteza suprarrenal y en el tejido adiposo uni o multilocular (fig. 3.8 C).

4.5 Tricrómico de Mallory

Es una técnica que emplea fucsina ácida, azul de anilina y Naranja G. Tiñe las fibras colágenas, reticulares, la matriz extracelular del cartílago y el hueso de color azul; los citoplasmas, núcleos y músculos, en distintas tonalidades de rojo, y las fibras elásticas y hematíes, de color amarillo (fig. 3.9 A).

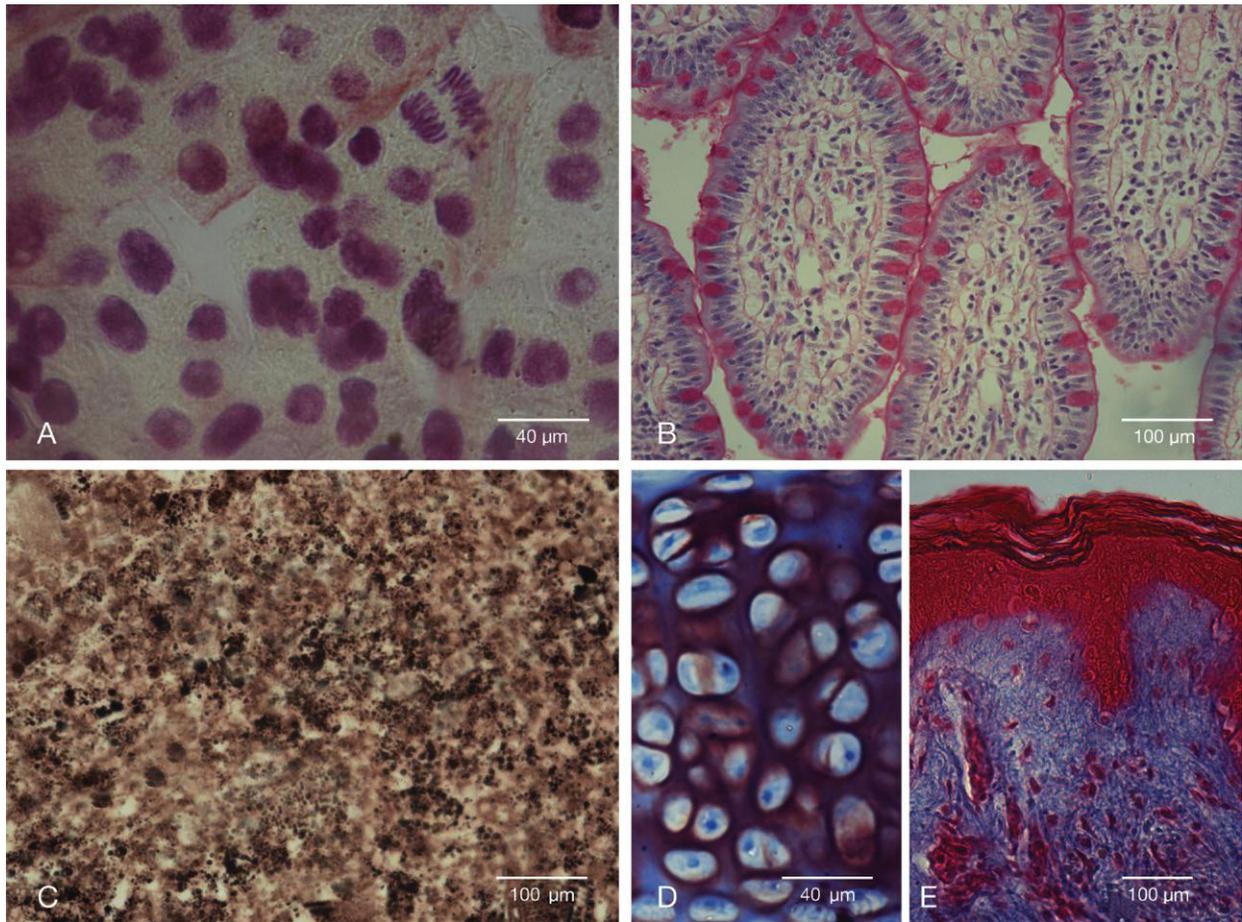


FIGURA 3.8 **A)** Técnica de Feulgen. Tejido meristemático de la raíz de cebolla. Se observan núcleos interfásicos o en profase temprana teñidos de forma positiva; en éstos, los nucléolos (1 o 2 por núcleo) se ven negativos porque están compuestos principalmente por ARNr. En la parte superior derecha se observa un núcleo en anafase donde los cromosomas se individualizan como dos conjuntos que migran hacia los polos. **B)** Técnica de PAS (*periodic acid Schiff*) y hematoxilina-eosina (HE). Cortes transversales de vellosidades intestinales. El tejido cilíndrico con células caliciformes reviste cada vellosidad. Se tiñen con la técnica de PAS, de color magenta, la mucina contenida en el citoplasma de las células caliciformes, el glucocáliz de la chapa estriada del epitelio intestinal y las membranas basales del epitelio intestinal y de los capilares ubicados en el tejido conectivo del centro de la vellosidad. **C)** Técnica de Sudán Black. Corteza suprarrenal teñida con la técnica de Sudán; se observan los depósitos o inclusiones intracelulares de hormonas esteroides y sus precursores como gránulos negros en las células epiteliales de la corteza (espongocitos). **D y E)** Metacromasia. **D)** Cartílago hialino. La matriz cartilaginosa del cartílago hialino muestra una coloración metacromática (vira el color del colorante azul de metileno a color violáceo). **E)** Piel. La sustancia fundamental de la dermis de la piel muestra tinción metacromática.

4.6 Tricrómicos de Masson y Van Gieson

El tricrómico de Masson emplea hematoxilina de Mayer, fucsina Ponceau y azul de anilina. Tiñe los núcleos de color azul, los citoplasmas rojos, las fibras colágenas de color celeste, los glóbulos rojos y el músculo de color fucsia (fig. 3.9 B). El tricrómico de Van Gieson es una mezcla de ácido pícrico, fucsina ácida y hematoxilina férrica. Tiñe los núcleos de marrón o negro, las fibras de colágeno de rosado a rojo, y el citoplasma y el músculo de amarillo.

4.7 Técnicas enzimáticas

Estas técnicas permiten visualizar la localización de enzimas en las células y tejidos. Para lograrlo es importante contar con un proceso de fijación que preserve no solamente la localización de las enzimas, sino además su actividad. El formaldehído puede alterar en mayor o menor grado la reactividad por las enzimas dependiendo de su concentración y del tiempo de fijación. Pueden emplearse cortes por congelación.

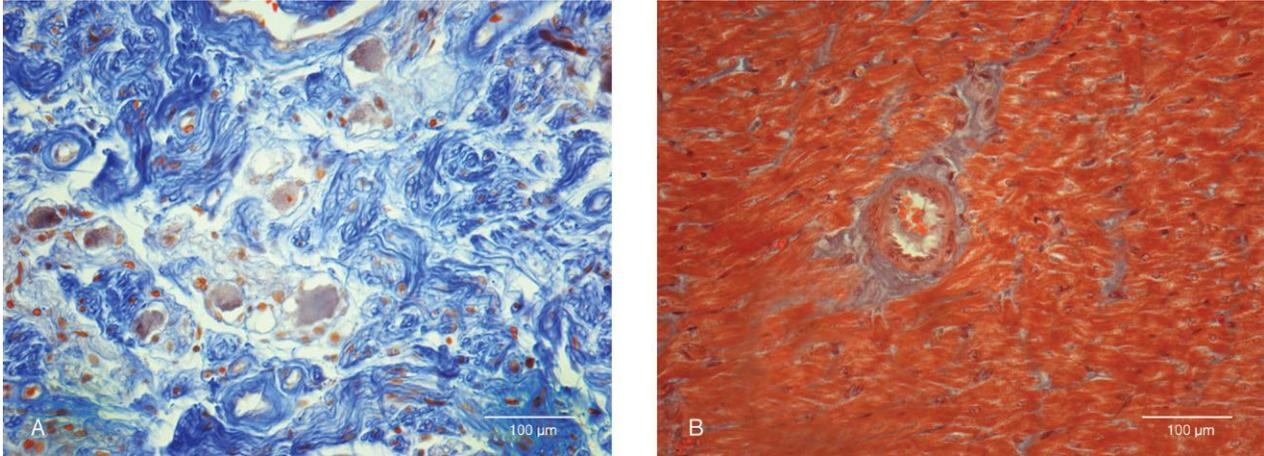


FIGURA 3.9 A) Tricrómico de Mallory. Ganglio raquídeo. Se observan los citoplasmas neuronales azul grisáceo con un puntillado rojizo citoplasmático (polirribosomas) y nucléolo rojizo (ARN), fibras colágenas y tejido conectivo de color azul. B) Tricrómico de Masson. Se observan las fibras musculares de color rojo y los núcleos azulados, el tejido conectivo de color azul celeste, y un vaso arterial en el centro con los hematíes de color rojo amarillento.

Para las técnicas enzimáticas se requiere incubar el tejido con un sustrato (reactivo de captura) de la enzima a demostrar que origine un producto que reúna dos características: *a)* que precipite, y *b)* que tenga un color visible. El reactivo de captura puede ser un metal pesado, como en las técnicas de fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina (fig. 3.10 A); o un colorante, como en la técnica de NADPH diaforasa.

Las técnicas de fosfatasas y la NADPH diaforasa son ejemplos de técnicas histoquímicas.

Para demostrar la fosfatasa ácida en las células, se incuba el tejido con su sustrato (glicerofosfato) en presencia de plomo o calcio y se forma en el tejido fosfato de plomo o calcio (incoloro). En una segunda reacción, el fosfato de plomo reacciona con sulfuro de amonio originando sulfuro de plomo (marrón oscuro) en las células que tienen fosfatasa ácida en sus lisosomas.

La técnica de NADPH diaforasa es una técnica enzimática basada en reacciones de oxidorreducción. Cuando el tejido se fija con formaldehído, solamente la enzima denominada sintasa de óxido nítrico (NOS) conserva esta actividad dando positiva la reacción de NADPH diaforasa en el tejido.

Para demostrar la presencia de la NOS, se incuba el tejido con NADPH y el colorante Nitro Blue Tetrazolio (NBT). La enzima reduce el NBT originando un producto denominado formazán, que precipita en el tejido y que tiene un color azul oscuro. Las neuronas o las células endoteliales que se tiñen poseen alguna de las isoformas de la NOS (neuronal o endotelial, respectivamente) (fig. 3.10 B).

4.8 Técnicas clásicas para el estudio del sistema nervioso

4.8.1 Técnica de Nissl

La técnica de Nissl es una técnica de basofilia que emplea azul de toluidina, azul de metileno, gallo-cianina, o violeta de cresilo para teñir las células del tejido nervioso (neuronas y células gliales). Como ya se ha explicado previamente, estos colorantes, que son catiónicos, se unen a los ácidos nucleicos.

Las neuronas muestran sus núcleos de cromatina laxa, nucléolo prominente y basofilia citoplasmática debida a la denominada sustancia tigroide, gránulos o cuerpos de Nissl, que son áreas de retículo endoplásmico rugoso y muchos polirribosomas libres afines por los colorantes catiónicos.

Con esta coloración, las células gliales solamente muestran sus núcleos. Los astrocitos tienen núcleos ovales de cromatina laxa; los oligodendrocitos tienen núcleos ovales, más pequeños de cromatina densa, y los microglíocitos poseen núcleos alargados de cromatina densa (fig. 3.11 A).

4.8.2 Impregnación argéntica. Métodos de Golgi y Cajal

Las técnicas de impregnación argéntica emplean sales de plata; en estas técnicas, la plata se reduce y precipita en las células del tejido. En general, se utilizan para el estudio del sistema nervioso, aunque hay variantes del método que permiten teñir las fibras

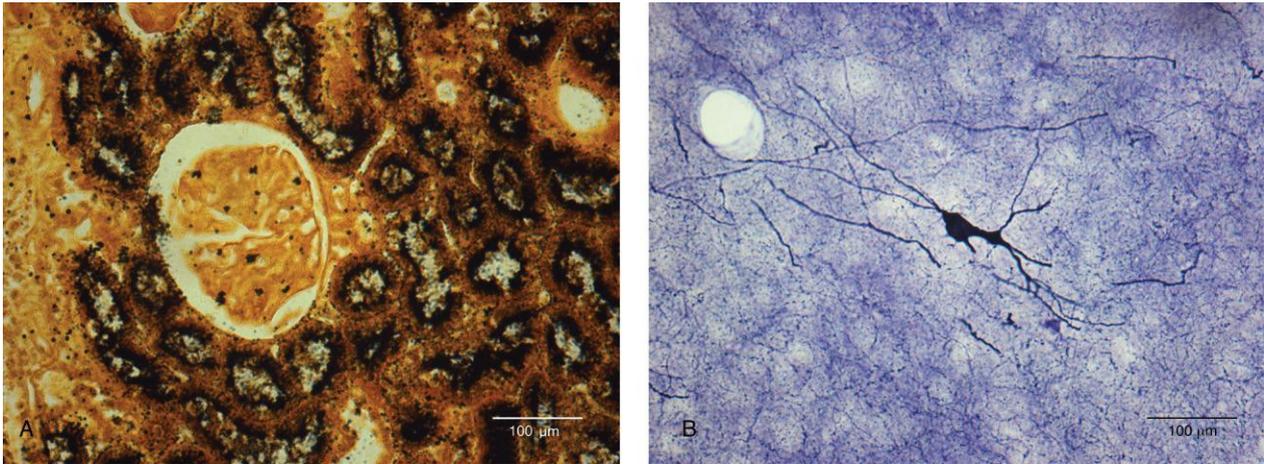


FIGURA 3.10 **A)** Reacción de fostaasa alcalina. Corteza renal. La reacción produce un precipitado marrón oscuro casi negro de sulfuro de plomo en el epitelio de los túbulos contorneados proximales que rodean un glomérulo renal (negativo). **B)** Reacción de NADPH diaforasa. Corteza cerebral. La reacción origina un precipitado azul oscuro en el soma, prolongaciones dendríticas y axón de la neurona nitrérgica.

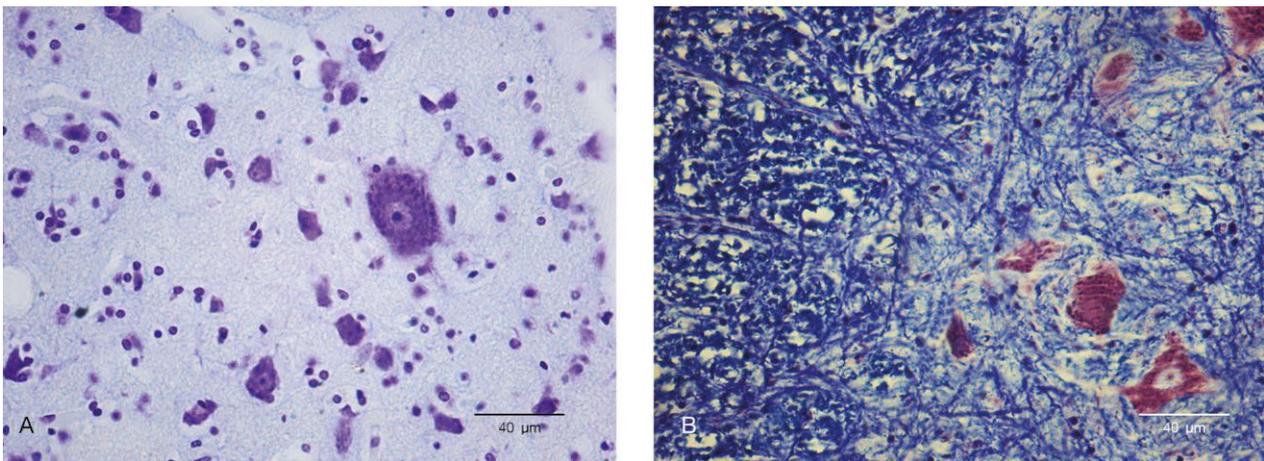


FIGURA 3.11 **A)** Técnica de Nissl. Corteza cerebral teñida con la técnica de Nissl. Se observa una neurona grande con su soma basófilo (color azul). En el citoplasma se observan «gránulos» que corresponden a la sustancia tigroide de Nissl (retículo endoplásmico rugoso y polirribosomas libres). El núcleo es de cromatina laxa y el nucléolo es prominente. Se ven otras neuronas de menor tamaño pero con las mismas características tintoriales. En el resto de la fotografía se observan núcleos que corresponden a las células gliales (v. [cap. 7](#)). **B)** Técnica de Klüver-Barrera. La técnica tiñe las neuronas como la técnica de Nissl, los somas con citoplasma basófilo (violeta por el colorante violeta de cresilo), núcleo de cromatina laxa y nucléolo evidente (parte derecha de la foto). Los axones mielínicos se observan de color azul (debido al colorante *luxol fast blue*) en cortes longitudinales y transversales predominando en la sustancia blanca (parte izquierda de la foto).

reticulares del tejido conectivo, e incluso hay otras variantes que tiñen las mitocondrias.

La técnica de Golgi es una técnica de impregnación argéntica en la cual el bloque de tejido fijado se impregna en dicromato de potasio y nitrato de plata. No se conoce el fundamento de la técnica; empíricamente se sabe que tiñe sólo el 10% de las neuronas uniformemente de color negro sin distinguir diferencias entre núcleo y citoplasma, pero a

diferencia de la técnica de Nissl, se tiñen el soma y todas las prolongaciones neuronales (dendritas y axón) ([fig. 3.12 A](#)).

La técnica de Cajal es una técnica de impregnación argéntica en la cual el bloque de tejido fijado se sumerge en una solución de nitrato de plata (15%) y luego se reduce con hidroquinona y formol. El precipitado de plata ocurre sobre los neurofilamentos, que son los filamentos intermedios de las neuronas.

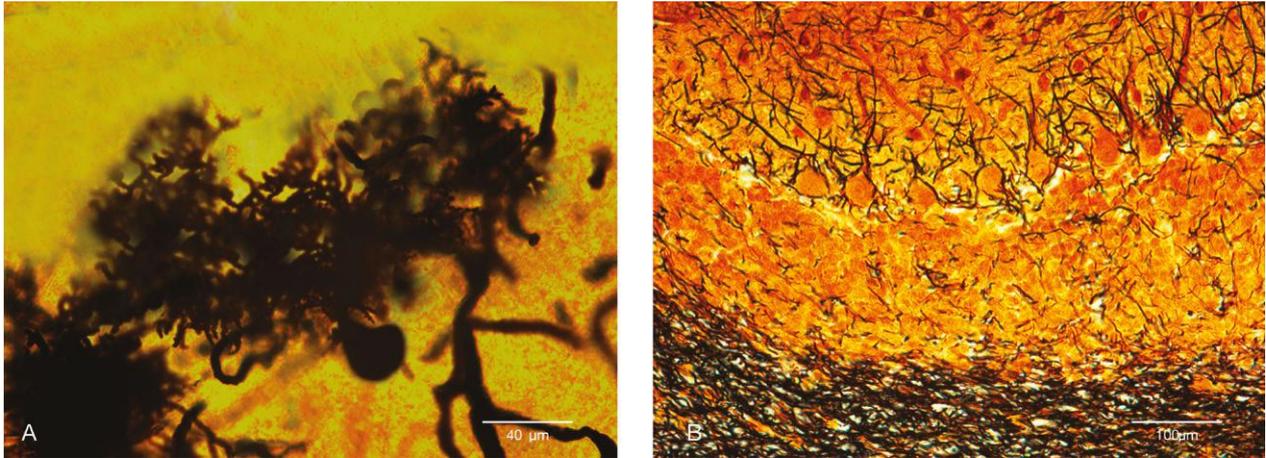


FIGURA 3.12 **A)** Técnica de Golgi. Esta técnica tiñe de color negro una célula de Purkinje (neurona) de la corteza cerebelosa. Obsérvese el soma piriforme (forma de pera), la gruesa dendrita apical que se ramifica profusamente y el nacimiento del axón que se ve en el borde inferior derecho del soma. No se diferencia el núcleo de citoplasma. **B)** Técnica de Cajal. Esta impregnación argéntica tiñe las células de Purkinje, sus somas neuronales, prolongaciones dendríticas y el axón de color marrón. Las células de Purkinje se ven alineadas en una hilera en la foto y constituyen una capa en la corteza cerebelosa. Las células de Purkinje (marrón amarillento) se diferencian de las fibras en la capa superior (de color marrón intenso). En la parte inferior de la foto se ven numerosas fibras teñidas de color marrón intenso en la sustancia blanca. El área interpuesta corresponde a la capa de células grano.

Se observan las neuronas de color marrón, y se tiñen el soma y las prolongaciones neuronales (todas las partes de las neuronas que contienen neurofilamentos). No se tiñe el núcleo, que se visualiza como una imagen negativa generalmente amarillenta cuando el corte de la célula pasa por él (fig. 3.12 B).

4.8.3 Impregnación de oro sublimado de Cajal para astrocitos

Esta técnica emplea bicloruro de mercurio y cloruro de oro. El oro reducido se precipita sobre los paquetes de gliofilamentos de los astrocitos. La técnica tiñe los astrocitos de color negro sobre un fondo violeta (fig. 3.13 A).

4.8.4 Técnicas para la mielina: Weigert, tetróxido de osmio y Klüver-Barrera

La técnica de Weigert es una técnica específica para teñir mielina (el colorante tiñe las lipoproteínas). La técnica emplea hematoxilina y un mordiente de cloruro férrico que permite la tinción de la mielina por la hematoxilina. Solamente se tiñen las vainas de mielina de color negro/violeta (fig. 3.13 B).

El tetróxido de osmio es una sustancia lipofílica empleada como fijador en la microscopía electrónica. Debido a su afinidad por los lípidos, a los cuales

otorga un color negro, el tetróxido de osmio se puede usar para teñir las vainas de mielina, de color negro (fig. 3.13 C).

La técnica de Klüver-Barrera es una combinación de una basofilia con un colorante para mielina. Emplea el violeta de cresilo (colorante básico) y el *luxol fast blue* (colorante de mielina). Tiñe las neuronas con núcleo de cromatina laxa, nucléolo prominente y citoplasma basófilo; se observan los núcleos gliales y las prolongaciones mielínicas de las neuronas de color azul (fig. 3.11 B).

4.8.5 Marcación retrógrada con peroxidasa

Las técnicas de marcación retrógrada se han empleado ampliamente para el estudio de vías de conexión en el sistema nervioso. Estas técnicas se basan en el hecho de que los granos de peroxidasa se incorporan en los terminales neuronales por vesículas de endocitosis, y éstas son transportadas en forma retrógrada al soma neuronal utilizando el conocido mecanismo de transporte retrógrado (las moléculas motoras, conocidas como dineína, transportan las vesículas desde el terminal hacia el soma a lo largo de los neurotúbulos presentes en el axón). Finalmente, los gránulos con peroxidasa llegan al soma y su presencia se revela por medio de una reacción enzimática.

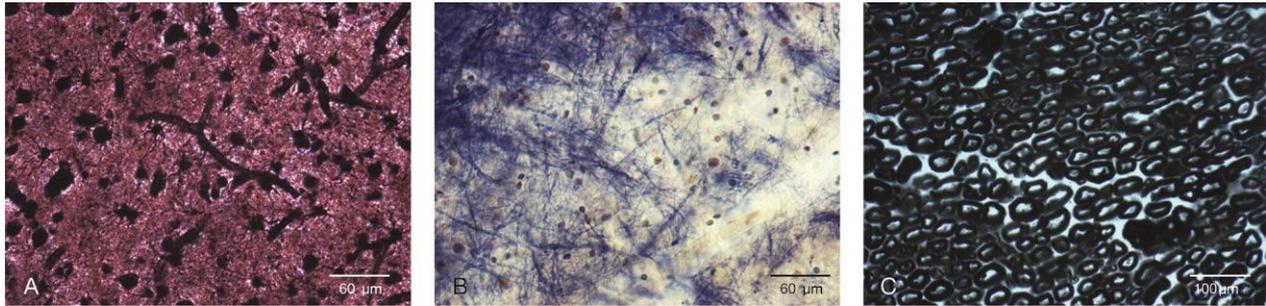


FIGURA 3.13 **A)** Técnica de oro sublimado de Cajal. Se trata de una técnica de impregnación que tiñe los astrocitos de color negro sobre un fondo púrpura o violeta. Las células tienen una forma estrellada y sus prolongaciones contactan y rodean capilares sanguíneos. **B)** Técnica de Weigert. Se observan los axones mielínicos de color azul oscuro. En la foto se observan fibras mielínicas en la sustancia gris de la corteza cerebral y en la sustancia blanca (parte superior izquierda). **C)** Técnica de tetróxido de osmio. La técnica tiñe la mielina de color negro. En este corte transversal del nervio ciático se aprecian numerosas imágenes de cortes transversales de axones mielínicos donde los centros negativos corresponden a los espacios ocupados por los axones y las cubiertas mielínicas son los círculos negros que los rodean.

Para estudiar una determinada vía en el sistema nervioso de un animal de experimentación, se inyecta peroxidasa en la zona inervada y luego se estudia la reacción de la peroxidasa en el sistema nervioso central (SNC). Han sido sumamente útiles y necesarios tanto el empleo de instrumental estereotáxico, que permite determinar las coordenadas de los sitios de inyección de la peroxidasa, como el empleo de mapas del sistema nervioso, realizados con la técnica de Nissl, donde se encuentran identificados todos los «núcleos del SNC» (grupo de neuronas que comparten características neuroquímicas y morfológicas). Pasado un tiempo después de la inyección, se realiza la eutanasia del animal bajo anestesia y la fijación del SNC. Se realizan secciones seriadas del SNC, en las cuales la peroxidasa se revela incubando éstas con diaminobenzidina (DAB) en presencia de agua oxigenada (H_2O_2). La peroxidasa oxida la DAB originando un precipitado marrón. Los somas de las neuronas que proyectan al sitio de inyección se observan con color marrón.

4.8.6 Lucifer Yellow-Intracellular Filling

La caracterización de las neuronas que constituyen el sistema nervioso no sólo es morfológica, sino también bioquímica y funcional. Desde el punto de vista funcional, es posible realizar la caracterización electrofisiológica de las neuronas. Para ello se emplean electrodos muy finos que son manejados con ayuda de un micromanipulador. Una vez finalizada la caracterización electrofisiológica, es posible inyectar un colorante fluorescente amarillo, denominado *Lucifer Yellow*, que difunde por todo el interior de la neurona,

incluidas sus prolongaciones dendríticas y el axón. La imagen obtenida es similar a las que se obtienen con la técnica de Golgi, pero de color amarillo fluorescente. En este caso es posible hacer un correlato fisiológico-morfológico de las neuronas estudiadas.

4.8.7 Proteína verde fluorescente

La proteína verde fluorescente (GFP, *green fluorescent protein*) está presente en la medusa *Aequora victoria*. Esta proteína no es tóxica para las células y su gen se emplea como un gen «reportero» en investigación. El gen de la GFP se puede acoplar con otros genes regulados por una misma secuencia promotora, y la observación de fluorescencia en las células o en los animales de experimentación a quienes se introdujo el gen X más el gen de la GFP, es indicadora de que los genes, que están regulados por el mismo promotor, se están expresando. Es decir, que simplemente mediante la observación de las células con un microscopio de fluorescencia el investigador sabe que los genes se están expresando sin necesidad de hacer el aislamiento de ARN o proteínas ni la caracterización de éstos. La GFP es una herramienta en biología molecular que posee múltiples usos en experimentación, los cuales aumentan día a día (fig. 3.14).

5 TÉCNICAS INMUNOCITOQUÍMICAS

Las técnicas inmunocitoquímicas permiten localizar, en las células y tejidos, componentes químicos mediante el uso de anticuerpos específicos. De esta manera se pueden localizar proteínas de la matriz

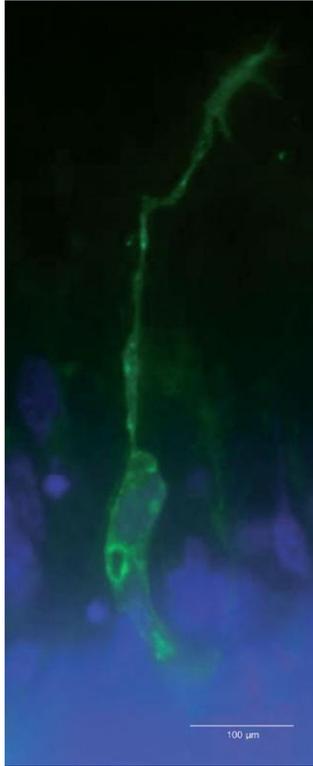


FIGURA 3.14 Neurona en cultivo celular transfectada con un plásmido que contiene GFP (*green fluorescent protein*). Los núcleos están teñidos con Hoestch. (Por cortesía del licenciado Luciano Fiore.)

extracelular, proteínas del citoesqueleto, receptores de membrana o citosólicos tanto para neurotransmisores como para hormonas, enzimas citosólicas, marcadores de diferenciación celular, proteínas nucleares, enzimas que participan en el proceso de apoptosis, algunas hormonas (peptídicas o proteicas), neuropéptidos e incluso neurotransmisores. En resumen, se puede localizar de forma específica cualquier molécula que sea capaz de evocar una respuesta inmunológica dando origen a un anticuerpo. En estas técnicas los anticuerpos se usan como herramientas con el fin de detectar moléculas gracias a la capacidad de unión específica y selectiva de los anticuerpos.

Para que una molécula induzca o evoque la síntesis de un anticuerpo debe reunir dos condiciones: *a*) ser heteróloga (extraña al organismo donde se la inyecta), y *b*) poseer un alto peso molecular. Sin embargo, en el caso de algunas pequeñas moléculas, como los neurotransmisores, que son haptenos o antígenos incompletos (heterólogos, pero de bajo peso molecular), es posible inducir o evocar la síntesis de anticuerpos acoplándolos a una proteína que les aporta un alto peso molecular.

En todos los casos, los anticuerpos policlonales se obtienen inyectando antígenos a animales (generalmente conejos o cabras) y luego se aíslan las IgG contra el antígeno inyectado. En los casos de anticuerpos monoclonales, las células que sintetizan los anticuerpos provienen de hibridomas de ratas o ratones. Todos estos anticuerpos, tanto monoclonales como policlonales, producidos contra un antígeno se denominan anticuerpos primarios.

Hoy en día, los anticuerpos están disponibles en el mercado; se pueden adquirir anticuerpos policlonales y monoclonales para detectar y localizar una gran cantidad de moléculas celulares.

Desde el punto de vista de la clasificación, las técnicas inmunocitoquímicas pueden dividirse en: técnicas inmunoenzimáticas (p. ej., la técnica de inmunoperoxidasa) y técnicas de inmunofluorescencia.

A su vez, pueden ser de tipo directo o indirecto. Una técnica será directa cuando el anticuerpo primario empleado para detectar la molécula buscada está acoplado con un fluorocromo o con una molécula reportadora, generalmente una enzima, que permite su visualización por medio de una reacción enzimática. Actualmente no se emplean mucho las técnicas directas ya que requieren marcar el anticuerpo primario disminuyendo su reactividad.

Una técnica es indirecta cuando se detecta la presencia del anticuerpo primario unido de forma específica a su antígeno en el tejido mediante la incubación con otro anticuerpo de otra especie que reconoce al anticuerpo primario. Este último anticuerpo se denomina anticuerpo secundario y es el único que está marcado con un fluorocromo (fluoresceína o rodamina) o con una enzima (peroxidasa o fosfatasa alcalina). Este procedimiento permite emplear un mismo anticuerpo secundario (p. ej., cabra contra conejo) para localizar un gran número de anticuerpos primarios desarrollados en el conejo haciendo innecesario marcar todos los anticuerpos primarios. Por otra parte, se ha desarrollado un número importante de variantes de técnicas indirectas que aumentan notoriamente la sensibilidad del método inmunocitoquímico añadiendo ventajas cualitativas al método indirecto. Ejemplos de estas técnicas son la de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) de Sternberger, y el empleo de anticuerpos secundarios biotinilados en los métodos de biotina-avidina-peroxidasa y biotina-estreptavidina-peroxidasa.

5.1 Técnica de inmunoperoxidasa indirecta

En estas técnicas, las secciones de tejido se incuban con el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de conejo contra «X»). Luego se lavan para retirar el excedente de anticuerpos y eliminar aquellas moléculas que no están unidas de forma específica al tejido. A continuación, las secciones se incuban con un anticuerpo secundario (IgG de cabra contra IgG de conejo) unido con peroxidasa. El inmunocomplejo queda unido al sitio donde se encuentra «X». La presencia del inmunocomplejo se revela por medio de una técnica enzimática. Para ello, se incuba el tejido con DAB, que es oxidado por la peroxidasa en presencia de H_2O_2 , originando un precipitado insoluble de color marrón exclusivamente en los lugares donde están los inmunocomplejos. El resultado mostrará la presencia de color marrón en las partes del citoplasma celular donde se encuentre «X» al microscopio óptico, y se observará como un precipitado electrónicamente denso al microscopio electrónico (figs. 3.15 A y 3.16 A).

5.2 Técnica de inmunofluorescencia

Análogamente a lo comentado para las técnicas de inmunoperoxidasa, las secciones se incuban con el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de conejo contra «Y»). Después de los lavados que remueven el exceso de anticuerpo y aquellas moléculas que se unen de forma inespecífica, las secciones se incuban con un anticuerpo secundario marcado con fluoresceína (IgG de cabra contra conejo unida con fluoresceína). El inmunocomplejo fluorescente quedará unido de forma específica en el sitio donde se encuentre «Y». Al visualizar el preparado en el microscopio de fluorescencia con el filtro adecuado, se observará una fluorescencia verde en el sitio del citoplasma celular donde se encuentre «Y» (fig. 3.15 B).

5.3 Técnica de inmuno-oro e inmunoferritina

Estas técnicas son variantes de la técnica inmunocitoquímica, en las cuales los anticuerpos secundarios están acoplados a la proteína ferritina (inmunoferritina) o partículas de oro coloidal (inmuno-oro), que por ser electrodensas pueden visualizarse con el microscopio electrónico. Además, la existencia de partículas de oro

de distinto diámetro permite identificar dos marcas o antígenos distintos en una misma sección (fig. 3.16 B).

6 RADIOAUTOGRAFÍA

La radioautografía es una técnica que permite estudiar distintos eventos celulares dinámicos, como son la duplicación celular y el ciclo secretor, mediante la incorporación *in vivo* de sustratos, como pueden ser nucleótidos (timidina) o aminoácidos, respectivamente, a los cuales se les unen isótopos radiactivos.

Los isótopos más usados son el isótopo del hidrógeno denominado tritio (3H), el azufre-35 (^{35}S) y el fósforo-32 (^{32}P). Mientras que el primero es un emisor alfa, los siguientes son emisores beta. La radiación emitida por los isótopos tiene la particularidad de provocar la precipitación de los cristales de bromuro de plata de las películas radiográficas. Este principio permite detectar las moléculas marcadas.

El procedimiento comienza con la inyección del animal de experimentación con el precursor radiactivo. Si se desea saber si hay duplicación celular en un tejido, se inyecta timidina (precursor del ADN) marcada con 3H . Después de un tiempo se realiza la eutanasia del animal y se extirpan los órganos, que son fijados, deshidratados, incluidos en parafina y cortados como ya se ha explicado previamente. Luego, las secciones se ponen en contacto con una placa radiográfica en oscuridad dentro de una casete que impide la entrada de la luz; de esta forma, la placa se expone a la radiactividad presente en el tejido. Si en las secciones hay núcleos que duplicaron su ADN, éstos habrán incorporado nuevas moléculas de timidina que en este caso poseen 3H . En consecuencia, los núcleos de esas células emiten radiación que provoca la precipitación de cristales de bromuro de plata de la placa radiográfica en el sitio de contacto con el núcleo en cuestión. La placa se revela como cualquier placa radiográfica o película fotográfica, y muestra pequeños puntos o manchas negras en los sitios donde hubo una exposición a radiación (timidina 3H). Los preparados se pueden colorear con hematoxilina-eosina u otro colorante. La superposición de los preparados con las placas permitirá localizar en qué regiones o zonas del tejido ha habido duplicación celular. Si bien la técnica es muy útil, la resolución no es muy precisa, y en la forma explicada da una idea «regional» de la localización del evento estudiado en un órgano

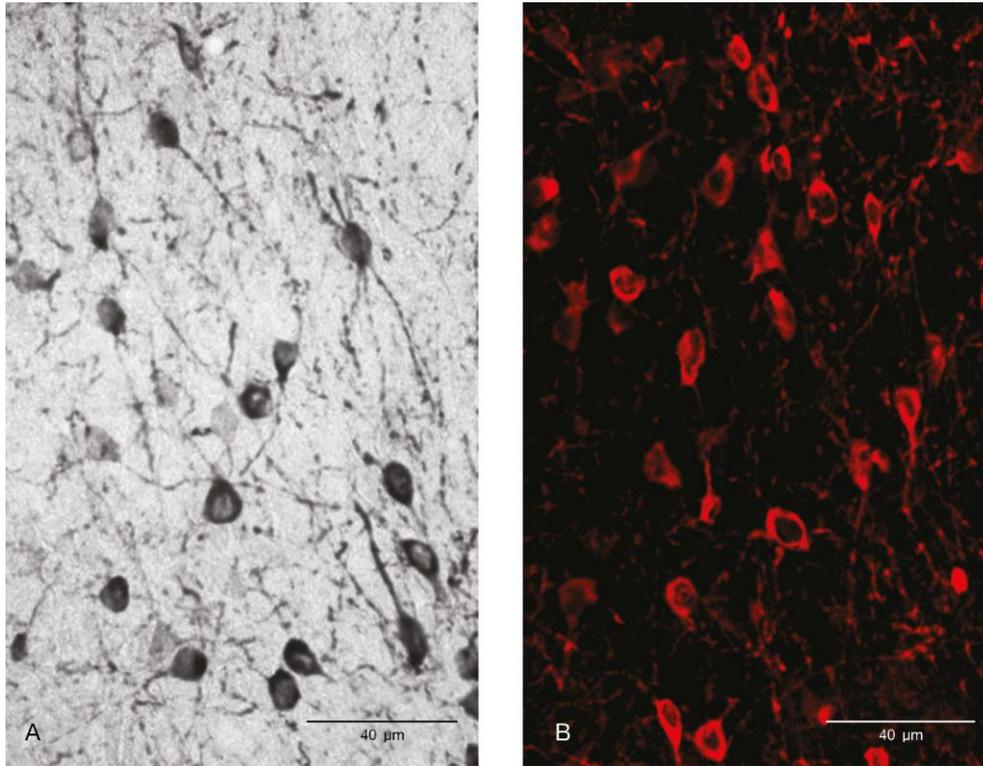


FIGURA 3.15 **A)** Técnica inmunocitoquímica de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP). Se muestran neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra teñidas empleando un anticuerpo que reconoce la enzima tirosina hidroxilasa. Las neuronas muestran inmunoreactividad en sus somas y en sus prolongaciones. Los núcleos neuronales son negativos. **B)** Técnica inmunocitoquímica de inmunofluorescencia. Se muestran neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra teñidas empleando un anticuerpo que reconoce la enzima tirosina hidroxilasa pero, en este caso, el anticuerpo secundario está marcado con rodamina. Se marcan los somas y las prolongaciones neuronales con color rojo fluorescente y los núcleos son negativos.

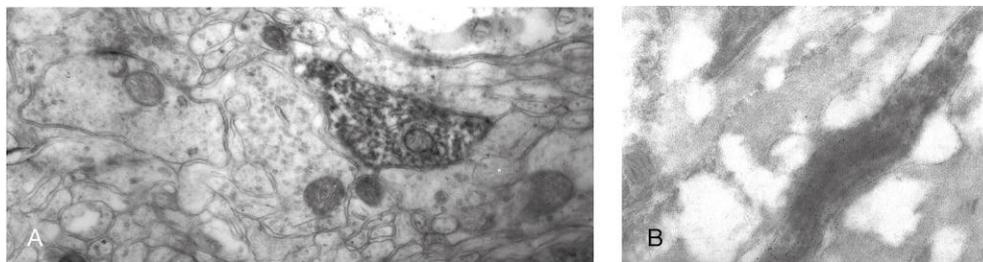


FIGURA 3.16 **A)** Técnica de inmunoperoxidasa al microscopio electrónico. Se observa una prolongación dendrítica de una neurona serotoninérgica utilizando un anticuerpo antiserotonina. **B)** Técnica de inmuno-oro al microscopio electrónico. Se observa el corte longitudinal de un axón inmunoteñido con anticuerpo antineurofilamentos y partículas de oro coloidal de 10 nm de diámetro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o tejido; por ejemplo, diremos que hay duplicación celular en el hipocampo (una región del SNC).

Cuando se desea tener una resolución a nivel celular, es necesario proceder de otra manera. Las secciones del tejido, en lugar de ponerse en contacto con una placa radiográfica, se sumergen en la emulsión de plata con la que se hacen las placas radiográficas. Se forma una delgada película que queda adherida a la sección

y que experimenta el mismo fenómeno físico-químico que ocurre en la placa. Es decir, los isótopos provocan la precipitación de los cristales de bromuro de plata, pero éstos se depositan en el tejido. Los portaobjetos que contienen las secciones de tejidos se guardan en oscuridad mientras ocurre la exposición, y luego se revelan como las placas radiográficas. Después, se colorean y se montan para observarlos al microscopio.

Los núcleos celulares que muestren pequeños puntos negros serán los que duplicaron su ADN. En este caso la localización es celular y se podrá decir, por ejemplo, que hay duplicación celular en las células granulosas del giro dentado del hipocampo. Otro de los usos de la radioautografía es la localización de receptores o de sitios de unión de péptidos y neurotransmisores en los tejidos intactos. Esta técnica no sólo permite detectar dichos sitios, sino que también permite medir la unión del ligando al receptor en el tejido, lo cual ofrece una información adicional a la simple medición cuantitativa en un homogenato de tejido. Brevemente, las secciones de tejido son incubadas con el agonista del receptor marcado con un isótopo radiactivo (radio-ligando). Después, las secciones se ponen en contacto con la emulsión de un film apropiado. El film se revela y se toma una fotografía de éste que contiene información acerca de la distribución y concentración de los receptores o sitios de unión en estudio. La densidad de la marca es proporcional a la concentración del receptor. Empleando programas especiales, se pueden asignar colores falsos a cada valor de intensidad de gris para visualizar más fácilmente los sitios con mayor densidad de receptores en la sección de un órgano (fig. 3.17).

7 HIBRIDIZACIÓN *IN SITU*

Las técnicas de hibridización *in situ* permiten identificar la presencia de ARN mensajero (ARNm), e incluso genes, en los cortes histológicos de órganos

y tejidos. Con la finalidad de detectar las moléculas mencionadas, se emplean sondas moleculares que consisten en pequeñas porciones de ácidos nucleicos que pueden ser: ADN bicatenarios, ADN monocatenarios, ARN u oligonucleótidos. Estas cuatro moléculas mencionadas se denominan sondas y son capaces de unirse a los ARNm en el tejido o a los genes que hay que detectar por complementariedad de bases formando híbridos estables.

La complementariedad de la secuencia otorga la especificidad de las sondas. Si bien hay distintos tipos de sondas, los oligonucleótidos se usan mucho actualmente y los sintetizadores automáticos de oligonucleótidos han hecho más popular su empleo. Con el conocimiento del genoma humano y de otras especies, es posible consultar las secuencias genómicas y de ARNm en bases de datos. Empleando programas especiales es posible identificar cuál es el segmento de ADN o ARNm que no tiene homologías con otros genes o mensajeros conocidos para desarrollar una sonda específica. La información se suministra al sintetizador automático y se obtiene la sonda que será marcada mediante un procedimiento químico con un fluorocromo, un isótopo o una enzima antes de la hibridización. Hoy en día, se están comercializando muchas sondas y kits de marcado.

La formación de los híbridos requiere del calentamiento de las secciones de tejido en presencia de una sustancia denominada formamida y de una determinada concentración salina. En estas condiciones se rompen los puentes de hidrógeno de los

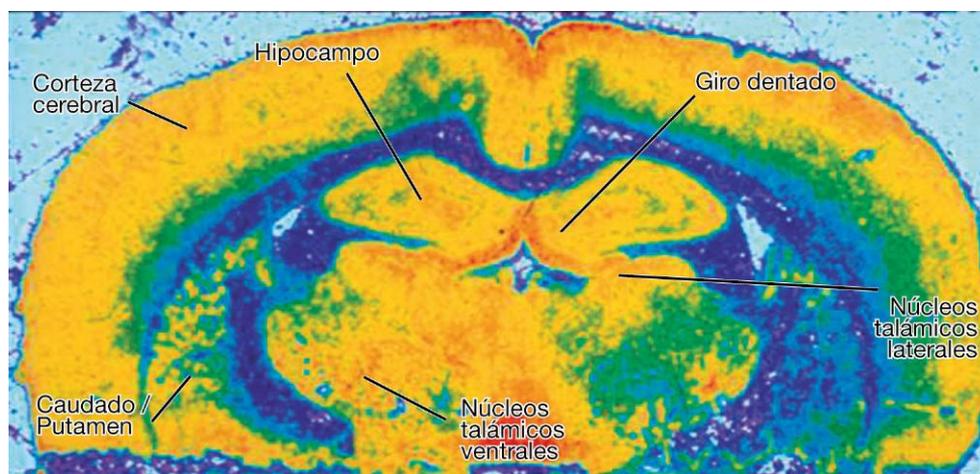


FIGURA 3.17 Radioautografía de un corte transversal de cerebro de rata, en el que se muestra la presencia de Na/K ATPasa utilizando ouabaína tritiada (en rojo las áreas de mayor concentración, y en azul las áreas de menor concentración). (Por cortesía de la doctora Marta Antonelli.)

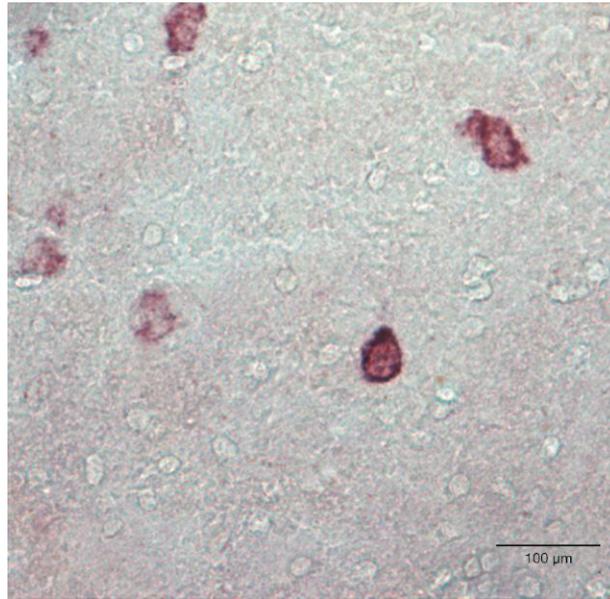


FIGURA 3.18 Técnica de hibridación *in situ* no radiactiva del hipotálamo de rata. Se empleó una sonda (oligonucleótido) marcada con fosfatasa alcalina. Se observan coloreadas, en forma específica, neuronas que contienen en su citoplasma el ARNm para la síntesis del péptido somatostatina.

ácidos nucleicos y sus bases quedan expuestas, siendo así accesibles para unirse con las sondas. A continuación, las sondas se pegan a sus moléculas diana y, mediante sucesivos lavados, se remueven los excesos de reactivo del tejido en el cual quedan solamente los híbridos estables. Las sondas están unidas a fluorocromos, enzimas (fosfatasa alcalina; fig. 3.18) o isótopos (^3H , ^{35}S o ^{32}P), haciendo posible su detección en el tejido por medio de microscopia de fluorescencia, reacciones enzimáticas o radioautografía, respectivamente.

El empleo de las técnicas de hibridación *in situ* ha permitido ahondar en el conocimiento de la expresión génica mediante la detección de los ARNm de proteínas estructurales, de enzimas de síntesis de neurotransmisores, de receptores, de moléculas de señalización intracelular, entre otras, tanto en

condiciones basales como después del bloqueo de vías o de tratamientos farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Di Fiore MM. Diagnóstico histológico. 5.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1963.
- Luna LG. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3.ª ed. Nueva York: MacGraw Hill; 1968.
- Mesulam MM. Tracing Neural Connections with Horseradish Peroxidase. IBRO Handbook Series: Methods in Neuroscience. Bath: John Wiley & Sons; 1982.
- Sternberger L. Immunocytochemistry. 2.ª ed. Nueva York: John Wiley & Sons; 1979.
- Uhl G. In Situ Hybridization in Brain. Toronto: Plenum Press; 1986.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué fijador se usa rutinariamente en microscopía óptica y cuál en microscopía electrónica?
2. ¿Cuál es el fundamento de la fijación por el formaldehído?
3. ¿Cuáles son los objetivos de la fijación?
4. ¿Cuáles son los pasos de la técnica histológica convencional?
5. Explique brevemente el fundamento de la coloración con hematoxilina y eosina.
6. ¿Cuál es el fundamento de la técnica de PAS? ¿Qué componentes químicos se tiñen con la técnica de PAS? ¿Qué células y estructuras tisulares se tiñen o ponen de relieve con esta técnica?
7. ¿Cuál es el fundamento de la técnica de Feulgen? ¿Qué componentes químicos se tiñen con la técnica de Feulgen? ¿Qué elementos de la célula se ponen de relieve con esta técnica?
8. ¿Cuál es el fundamento de la técnica de Sudán? ¿Qué componentes químicos de las células se tiñen con este tipo de técnica?
9. ¿Cuál es la utilidad y el fundamento de las técnicas enzimáticas?
10. ¿En qué se basa la especificidad de las técnicas inmunocitoquímicas? ¿Qué componentes químicos de las células se evidencian con las técnicas inmunocitoquímicas?
11. ¿Cuál es el fundamento de las técnicas de hibridación *in situ*? ¿Qué componentes celulares se pueden demostrar?
12. ¿Puede una enzima detectarse por medio de técnicas enzimáticas e inmunocitoquímicas?
13. ¿Qué características ha de tener el tejido para llevar a cabo técnicas enzimáticas e inmunocitoquímicas?
14. ¿Puede un tejido fijado procesarse con más de una técnica?
15. ¿Qué molécula incorporaría a un cultivo de tejido para verificar si en él hay duplicación de ADN?

Respuestas

1. El fijador que se usa de rutina en microscopía óptica es el formaldehído o formol, mientras que en microscopía electrónica se usa el glutaraldehído.
2. El carbono del grupo aldehído establece enlaces covalentes con los grupos -NH₂ y -COOH de las proteínas, originando puentes metilénicos que forman un enrejado molecular que precipitan en el interior de las células.
3. Los objetivos de la fijación son mantener la estructura, la ultraestructura y la composición química de las células y tejidos, lo más parecido posible a como se encontraban «in vivo».
4. Los pasos de la técnica histológica convencional son: la obtención de la muestra, la fijación, la inclusión en parafina, el corte en micrótomos, la coloración (hematoxilina, viraje y eosina) y el montaje.
5. La hematoxilina es un colorante básico o catiónico (tiene carga positiva) que se une en las células y tejidos a los componentes ácidos que poseen cargas negativas por haber liberado protones. Ejemplos de sustancias que se tiñen basófilos (azulados) son el ADN y los ARN. La eosina es un colorante ácido o aniónico (tiene carga negativa) que se une a sustancias con cargas positivas, generalmente las proteínas, por lo que los citoplasmas son eosinófilos o acidófilos.
6. En la reacción de PAS (*periodic acid Schiff*), se somete al tejido a una oxidación con ácido peryódico (HIO₄) que logra romper los anillos de las hexosas y crea grupos aldehído en los grupos glucólicos 1 y 2 a partir de los grupos oxidrilo (-OH). Luego se incubaba el tejido con el reactivo de Schiff (fucsina básica decolorada), el cual adquiere el típico color magenta en presencia de los grupos aldehído que se formaron a partir de los glúcidos en el tejido. La reacción de PAS permite la visualización de glúcidos de todo tipo, glucógeno y glucoproteínas en los tejidos a los que tiñe de color magenta. Se visualizan así las membranas basales de los tejidos epiteliales, la mucina de las células caliciformes, el glucocáliz de las células epiteliales y las inclusiones de glucógeno de los hepatocitos.
7. En la reacción se somete al tejido a una hidrólisis suave con ácido clorhídrico (HCl) que extrae los ARN y las bases púricas del ADN. El HCl produce la apertura de los anillos de las desoxirribosas y origina grupos aldehído al reaccionar con las desoxirribosas. Luego se incubaba el tejido con el reactivo de Schiff (fucsina básica decolorada) y éste adquiere el típico color magenta en presencia de los grupos aldehído que se formaron a partir de las desoxirribosas del ADN. La reacción de Feulgen permite la demostración de ADN. Se tiñen los núcleos de las células interfásicas y los cromosomas de las células en división.
8. El principio por el cual tiñen a los lípidos es un principio físico. Los sudanes son más solubles en los lípidos que en los solventes que los contienen y, por ello, tienden a unirse en el tejido a los sitios donde se encuentran los lípidos. Las técnicas de sudanes permiten la demostración de lípidos (triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y todo tipo de esteroides) en los tejidos.
9. Estas técnicas permiten demostrar la presencia y la localización específica de enzimas en las células y tejidos. Se basan en la obtención de un producto

insoluble y coloreado en el sitio en el que se ubica la enzima; para ello, se incuba el tejido con un sustrato de la enzima que origina el mencionado precipitado.

10. Las técnicas inmunocitoquímicas se basan en el empleo de anticuerpos que son específicos y reconocen a los distintos antígenos que componen las células y tejidos. Se pueden identificar y localizar receptores de membranas o intracelulares, componentes del citoesqueleto, enzimas, proteínas de la matriz extracelular, péptidos, y mediante el acople con proteínas se pueden localizar también pequeñas moléculas como algunos neurotransmisores que no desarrollan anticuerpos (haptenos).
 11. Las técnicas de hibridización *in situ* (HIS) se basan en el empleo de sondas moleculares de ARN o ADN que se unen de forma complementaria (se hibridizan) con genes o ARN mensajero (ARNm) en las células de los tejidos en ciertas condiciones de temperatura, concentración salina y en presencia de formamida. Se pueden localizar genes en el ADN y los ARNm.
 12. Sí, una enzima puede detectarse en células y tejidos por medio de técnicas enzimáticas y técnicas inmunocitoquímicas empleando anticuerpos específicos.
 13. El tejido debe mantener la actividad enzimática después de la fijación para poder demostrar la presencia de enzimas en él. La fijación con formaldehído mantiene algunas de las actividades enzimáticas, pero la técnica de elección es la congelación o la congelación-deseccación.
- El tejido para realizar las técnicas inmunocitoquímicas debe conservar la antigenicidad de sus componentes. La fijación con formaldehído mantiene la antigenicidad del tejido pero puede enmascarar algún determinante antigénico. En general, el glutaraldehído enmascara más determinantes que el formaldehído. El empleo de microondas permite realizar la recuperación antigénica del tejido en casos de falta de reactividad.
14. Sí, un tejido puede procesarse con más de una técnica histológica. Es común que los tejidos se tiñan de forma secuencial con hematoxilina-eosina y PAS. La técnica inmunocitoquímica se puede combinar con el empleo de hematoxilina como una contraindicación nuclear. Las técnicas de inmunofluorescencia suelen combinarse con el empleo de colorantes fluorescentes nucleares (DAPI o Hoescht). Finalmente, es posible procesar una misma sección con dos técnicas inmunocitoquímicas, con una técnica inmunocitoquímica y una técnica enzimática, o con una técnica inmunocitoquímica y una técnica de HIS para obtener información de la localización de distintas moléculas celulares simultáneamente.
 15. Agregaría timidina tritiada. Después de cultivar las células durante un tiempo prudencial, procesaría el tejido con la técnica histológica convencional para a continuación poner en contacto las células fijadas con una placa radiográfica. El revelado de la placa mostrará si hay o no duplicación del ADN. Ésta es la técnica de radioautografía.
-

Página deliberadamente en blanco

Tejido epitelial

- 1. **Definición** 65
- 2. **Características** 65
- 3. **Funciones** 66
 - 3.1 Funciones generales 66
 - 3.1.1 Protección 66
 - 3.1.2 Absorción 66
 - 3.1.3 Secreción 66
 - 3.2 Funciones especiales 66
 - 3.2.1 Transporte 66
 - 3.2.2 Lubricación 67
 - 3.2.3 Sensorial y sensitiva 67
 - 3.2.4 Excreción 67
 - 3.2.5 Inmunológica 67
 - 3.2.6 Sostén y nutrición 67
- 4. **Clasificación** 67
 - 4.1 Epitelio de revestimiento 67
 - 4.1.1 Epitelio plano simple 67
 - 4.1.2 Epitelio cúbico simple 68
 - 4.1.3 Epitelio cilíndrico simple 68
 - 4.1.4 Epitelio cilíndrico pseudoestratificado 68
 - 4.1.5 Epitelio plano estratificado 69
 - 4.1.6 Epitelio cúbico y cilíndrico estratificado 69
 - 4.1.7 Epitelio polimorfo, urotelio o epitelio de transición 69
 - 4.2 Epitelio glandular 69
 - 4.3 Clasificación de las glándulas exocrinas por el producto de secreción 71
 - 4.3.1 Proteínas 71
 - 4.3.2 Glucoproteínas 72
 - 4.3.3 Lípidos 72
 - 4.3.4 Electrolitos y agua 72
 - 4.4 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con la forma de secreción 72
 - 4.4.1 Merocrinas 72
 - 4.4.2 Apocrinas 72
 - 4.4.3 Holocrinas 74
 - 4.4.4 Citocrinas 74
 - 4.5 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con el número de células que las componen 74
 - 4.5.1 Glándulas exocrinas unicelulares 74
 - 4.5.2 Glándulas exocrinas multicelulares 74
- 5. **Membrana basal** 78
 - 5.1 Funciones de la membrana basal 78
- 6. **Regeneración de los epitelios** 79
- 7. **Renovación de los epitelios** 79
- 8. **Proyección clínica** 79
- Bibliografía recomendada** 79

1 DEFINICIÓN

El epitelio es un tejido que cubre superficies (piel) o tapiza cavidades del organismo, sean éstas cavidades grandes (estómago, bronquios, etc.) o cavidades pequeñas (luz de ácinos en glándulas serosas, capilares sanguíneos, etc.). Las células de este tejido están dispuestas en forma contigua y descansan sobre una membrana basal. Entre sus células hay muy escasa sustancia intercelular.

2 CARACTERÍSTICAS

1. Tiene alta celularidad. El tejido epitelial teñido con hematoxilina-eosina al microscopio óptico se observa con gran abundancia de núcleos, lo que le da a este tejido una basofilia que lo hace rápidamente identificable.
2. Posee escasa sustancia intercelular, por lo que las células que lo constituyen están en contacto unas con otras presentando uniones intercelulares

típicas. Estos tipos de uniones son característicos de los epitelios de revestimiento, y alcanzan el máximo grado de organización en el complejo de unión presente en las membranas laterales de los epitelios cilíndricos simples.

3. Sus células están en contacto con una luz (con una excepción: los epitelios que comprenden las glándulas endocrinas; v. cap. 15).
4. El tejido epitelial apoya sobre tejido conectivo. De hecho, su nombre, introducido en el siglo XVIII por Ruysch, se refiere a que es un tejido que crece (del griego *theleo*) sobre otro (del griego *epi*) tejido.
5. Si sus células componen una superficie de una célula de espesor, éstas poseen polaridad, con una cara apical separada por el glucocáliz de la luz; una cara basal, que se asienta sobre una membrana basal apoyada sobre el tejido conectivo, y caras laterales, que están en estrecho contacto con células vecinas. En cada cara se pueden encontrar diferentes tipos de especializaciones de membrana (v. cap. 1).
6. Es avascular. El tejido epitelial se nutre por difusión desde los capilares del tejido conectivo subyacente (excepción: estría vascular del oído interno).
7. Sus células poseen un alto poder de regeneración, por lo que es común observar figuras de mitosis.
8. Está innervado por terminaciones nerviosas libres y presenta receptores especializados.

3 FUNCIONES

Existen dos tipos de funciones:

1. Generales:
 - a. Protección.
 - b. Absorción.
 - c. Secreción.
2. Especiales:
 - a. Transporte.
 - b. Lubricación.
 - c. Sensorial y sensitiva.
 - d. Excreción.
 - e. Inmunológica.
 - f. Sostén y nutrición.

3.1 Funciones generales

3.1.1 Protección

El tejido epitelial (sobre todo el que recubre superficies externas u orificios del cuerpo) protege los teji-

dos subyacentes. Es la función principal de aquellos epitelios que tienen varias capas de células de espesor (estratificados). Las células madre, que se apoyan sobre la membrana basal, se regeneran constantemente dando lugar a nuevas células madre y a otras que migran para formar las capas más superficiales. Dado el espesor de estos epitelios, protegen contra el daño mecánico (roces, golpes), químico (ácidos, álcalis), físico (radiaciones, quemaduras), biológico (virus, bacterias, hongos, parásitos) y osmótico (previene la hidratación y la deshidratación).

3.1.2 Absorción

Es la función principal de aquellos epitelios de una sola capa celular de espesor, los que en la cara apical poseen, en general, abundantes microvellosidades para aumentar la superficie en contacto con la luz. De esta manera se absorben nutrientes, agua y electrolitos, para ser procesados o transportarlos desde la luz hacia el tejido conectivo subyacente, y de allí a los vasos sanguíneos para su distribución.

3.1.3 Secreción

Es una función de algunos epitelios simples en los que la célula epitelial secreta el producto, que puede ser proteico o mucoso, hacia la luz. Las células que cumplen con esta función a veces son células aisladas que se encuentran entre otras del mismo epitelio pero con una función diferente (como es el caso de las células caliciformes), y otras veces son un conjunto de células del epitelio que tienen una función secretora (como es el caso del adenómero de las glándulas exocrinas).

3.2 Funciones especiales

3.2.1 Transporte

Es una función particular del epitelio respiratorio. Al inspirar aire atmosférico permanentemente, se ingresan impurezas (carbón, polen, etc.) que pueden llegar hasta la tráquea y los bronquios. Desde allí, las impurezas se transportan desde sus epitelios hacia las vías respiratorias superiores, y son finalmente expectoradas o ingeridas. Este epitelio se caracteriza por poseer, alternadas entre células cuya cara apical posee abundantes cilios, células caliciformes, que

secretan moco. La viscosidad del moco permite que las impurezas se adhieran a él, y los cilios de las otras células las barren hacia el exterior.

3.2.2 Lubricación

Es una función de algunas glándulas presentes en la mucosa y la submucosa del aparato digestivo que, mediante la secreción de una sustancia mucosa, favorece el paso del bolo alimenticio a lo largo del esófago y de la materia fecal en la parte distal o terminal del tubo digestivo. También es una función de los mesotelios que permite el deslizamiento, sin que se despeguen las dos hojas mesoteliales presentes en la pleura, pericardio y peritoneo.

3.2.3 Sensorial y sensitiva

Los epitelios están inervados; cumplen con esta función particularmente aquellos que tienen una función sensorial, como el epitelio del pulpejo de los dedos, y sensitiva, como el epitelio de la córnea. Además, pueden encontrarse células especializadas en captar los sentidos, como las olfatorias en el epitelio olfatorio y los corpúsculos gustativos en las papilas de la lengua.

3.2.4 Excreción

Hay epitelios especializados en el transporte de solutos y agua desde y hacia la luz; por ejemplo, los epitelios de los conductos excretores estriados de las glándulas salivales participando en la composición hidroelectrolítica del producto secretado hacia la luz.

3.2.5 Inmunológica

Los epitelios constituyen la primera barrera para la entrada de sustancias extrañas al organismo (bacterias, parásitos). Además, entre las células de un epitelio se pueden encontrar células con función inmunológica específica que forman parte del epitelio (células presentadoras de antígenos) y otras células no pertenecientes al epitelio que migraron desde el conectivo subyacente (linfocitos, neutrófilos).

3.2.6 Sostén y nutrición

Dentro de los epitelios especializados, como los epitelios germinativos, se encuentran células encargadas

del sostén y la nutrición de las células germinales (espermatozoides y ovocitos). De estas funciones se encarga la célula de Sertoli en el túbulo seminífero y las células de la granulosa en los folículos ováricos.

4 CLASIFICACIÓN

Los epitelios se clasifican en dos grandes grupos. Los epitelios de revestimiento que tienen como función principal cubrir superficies o tapizar cavidades, y los epitelios glandulares, cuya función principal es la secreción de sustancias.

4.1 Epitelio de revestimiento

De acuerdo con el número de capas (estratos) que tenga un epitelio, éste se clasifica en simple (una sola capa de células) o estratificado (dos o más capas de células).

Los epitelios simples se clasifican de acuerdo con la forma de las células que los componen. En los epitelios simples teñidos con hematoxilina-eosina observados al microscopio óptico no se puede distinguir la verdadera forma de la célula ni los límites intercelulares (ya que el espesor de la membrana plasmática está por debajo del límite de resolución del microscopio óptico); por tanto, la forma de sus células se deduce por la forma y la disposición de sus núcleos.

A continuación se indican los diferentes tipos de epitelios simples.

4.1.1 Epitelio plano simple

Las células son planas, es decir, son muy delgadas, la altura es sumamente baja en comparación con los otros dos ejes celulares, y están íntimamente adheridas entre sí por complejos de unión (v. [cap. 1](#)). En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, los núcleos se observan ahusados o haciendo protrusión hacia la luz. Un ejemplo de este epitelio es el endotelio vascular que tapiza los vasos sanguíneos ([fig. 4.1](#)).

Los mesotelios son un tipo especial de epitelio plano simple; se llaman así por su origen mesodérmico, y se caracterizan por tener una disposición particular en la cual dos epitelios planos simples se deslizan uno sobre otro sin despegarse. Entre éstos existe, por lo tanto, un espacio virtual con abundante ácido hialurónico. Son ejemplos de mesotelio la pleura, el pericardio y el peritoneo.

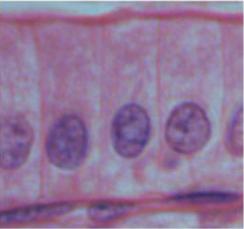
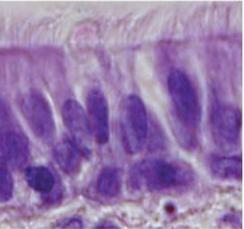
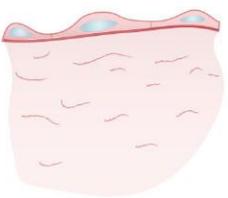
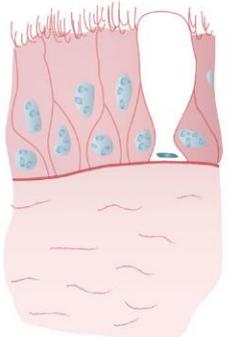
Simple				
	Plano	Cúbico	Cilíndrico	Seudoestratificado
Foto MO (H-E)				
Esquema				
Célula en contacto con la luz				

FIGURA 4.1 Epitelios de revestimiento simples: en la hilera superior se observan fotomicrográficas de los distintos epitelios simples; en la hilera central se observan los esquemas de los tejidos respectivos, y en la hilera inferior se indica un esquema del tipo celular predominante en cada uno de los tejidos (en el epitelio plano simple, la célula se esquematiza en vista tangencial y en vista lateral).

4.1.2 Epitelio cúbico simple

Las células son poliédricas, es decir, que los tres ejes celulares son semejantes. En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, los núcleos se observan redondos. Ejemplos de este epitelio son el túbulo contorneado distal del riñón y el adenómero de la glándula sudorípara (v. fig. 4.1).

4.1.3 Epitelio cilíndrico simple

Las células son cilíndricas, es decir, que la altura predomina sobre los otros dos ejes. En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, los núcleos

se observan ovalados con el eje mayor perpendicular a la membrana basal. Un ejemplo de este epitelio es el que se observa en la mayor parte del tubo digestivo (estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon) (v. fig. 4.1).

4.1.4 Epitelio cilíndrico seudoestratificado

En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, los núcleos de las células de este epitelio se observan redondos y ovalados y, en apariencia, constituyen más de una capa. Por lo tanto, es un epitelio que semeja (seudo) un epitelio estratificado; sin

embargo, todas sus células contactan con la membrana basal, por lo que en realidad es un epitelio simple. Ultraestructuralmente (al microscopio electrónico), la forma de estas células es variada, y todas las células que lo componen contactan con la membrana basal. Algunas células son cúbicas con núcleos redondos y no llegan a contactar con la luz, mientras otras células son cilíndricas con núcleos ovalados y contactan con la luz. Este epitelio con hematoxilina-eosina al microscopio óptico se diagnostica por la presencia de características propias de los epitelios cilíndricos simples (cilios, estereocilios en la cara apical). Este tipo de epitelio es característico del tracto respiratorio, y en ese caso se le denomina epitelio respiratorio, donde además hay células caliciformes intercaladas que confirman el diagnóstico. El epitelio pseudoestratificado también se encuentra en el epidídimo y la vesícula seminal (v. fig. 4.1).

El *epitelio estratificado* es un epitelio que posee dos o más capas de células. Se lo subclasifica de acuerdo con la forma de las células que se encuentran en el estrato que contacta con la luz (luminal).

4.1.5 Epitelio plano estratificado

Este epitelio posee varias capas de células; las que están en contacto con la luz son planas, una configuración que se aprecia por la forma ahusada y de cromatina fuertemente densa de sus núcleos. Este epitelio puede ser de tipo queratinizado o no queratinizado.

El epitelio plano estratificado queratinizado es característico de superficies secas como la epidermis de la piel, donde la queratina se observa como una capa de láminas acidófilas en contacto con la luz. Ésta se compone de restos celulares lipoproteicos y su función es protectora (fig. 4.2).

El epitelio plano estratificado no queratinizado, característico de superficies húmedas, posee una capa luminal sin queratina; allí se evidencian los típicos núcleos ahusados de los epitelios planos. Este tipo de epitelio se encuentra en la mucosa que recubre la boca, el esófago, la vagina y el conducto anal.

4.1.6 Epitelio cúbico y cilíndrico estratificado

Son epitelios, en general, biestratificados. La forma de los núcleos en contacto con la luz es redonda u

ovalada. Estos tipos de epitelios se encuentran restringidos al conducto excretor de las glándulas sudoríparas, la uretra femenina, el epitelio no fotosensible de la retina y los folículos ováricos (v. fig. 4.2).

4.1.7 Epitelio polimorfo, urotelio o epitelio de transición

En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, las células de la capa apical son grandes, globulosas y fuertemente acidófilas con un núcleo central y de cromatina muy densa (intensamente basófilo); por debajo se observan numerosas capas de células con núcleos redondos de cromatina más laxa, con un halo claro perinuclear y citoplasmas levemente basófilos. Ultraestructuralmente, se observa que las células no pierden el contacto con la membrana basal, adoptando la forma de «raqueta». Las células apicales son acidófilas y como se apoyan sobre varias subyacentes toman, además, la forma de un «paraguas». Es un epitelio exclusivo de las vías urinarias (pelvis renal, uréteres, vejiga, uretra femenina y tercio superior de la uretra masculina), razón por la que también se le denomina urotelio. Las células del urotelio presentan en su citoplasma vesículas discoidales que sirven para adicionar membrana cuando el epitelio se encuentra en tensión (debido a que la luz del órgano que tapizan está llena de orina), con lo cual las células se estiran y, de este modo, disminuye el número de capas. Es por esto que las células, al adoptar una forma redondeada o aplanada, le dan al epitelio el nombre de polimorfo. Si bien la denominación de «epitelio de transición» es muy común, habría que dejar de utilizarla ya que antiguamente se creía que constituía una transición entre un epitelio estratificado y otro simple. En conclusión, el urotelio es, estrictamente hablando, un epitelio simple pseudoestratificado, a pesar de que clásicamente está encuadrado entre los estratificados (v. fig. 4.2).

4.2 Epitelio glandular

Una glándula está constituida por una célula o una asociación de células especializadas en la secreción de macromoléculas que se originan durante el proceso llamado ciclo secretor. El producto de secreción tiene una acción definida una vez excretado.

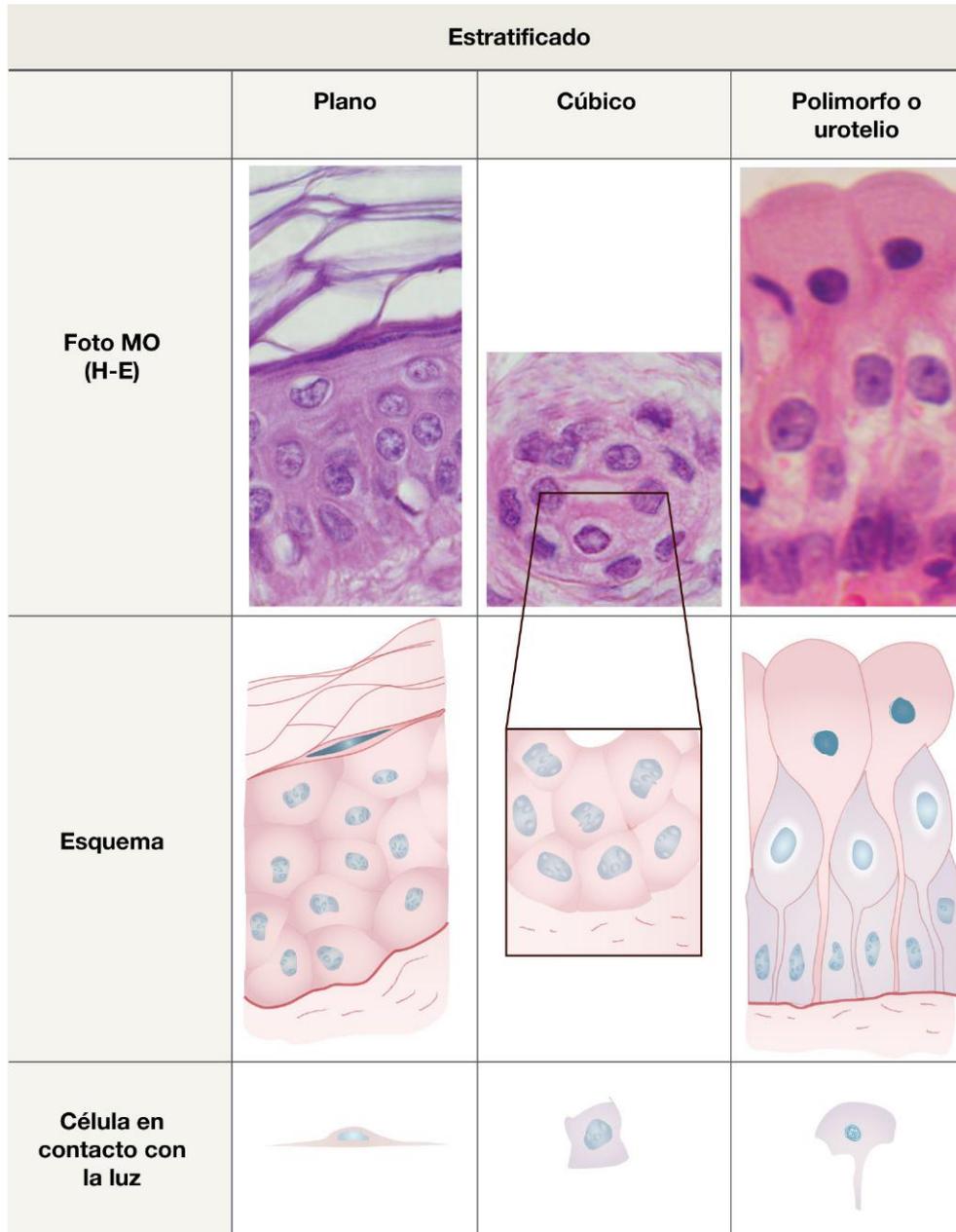


FIGURA 4.2 Epitelios de revestimiento estratificados: en la hilera superior se observan microfotografías de distintos tipos de epitelios estratificados (plano estratificado queratinizado, biestratificado y polimorfo, de izquierda a derecha); en la hilera intermedia se observa un esquema que muestra la distribución de las células en cada uno de los epitelios, y en la hilera inferior, un esquema del tipo celular más característico de cada uno de ellos, por el que se determina el diagnóstico histológico.

Las glándulas pueden ser uni o multicelulares. Las glándulas unicelulares se encuentran intercaladas entre células de un epitelio de revestimiento. Estas células pueden secretar: *a*) hacia la luz, como las células caliciformes (secreción exocrina de mucus) (fig. 4.3); *b*) hacia células vecinas (secreción paracrina), como las células del sistema neuroendocrino difuso (SNED)

que secretan polipéptidos reguladores; *c*) hacia capilares del tejido conectivo (secreción endocrina), y *d*) también pueden secretar sustancias que las autoestimulen (secreción autocrina) ya que poseen receptores para su propio producto de secreción (fig. 4.4).

Las glándulas multicelulares se originan por invaginación de células desde el epitelio de revestimiento

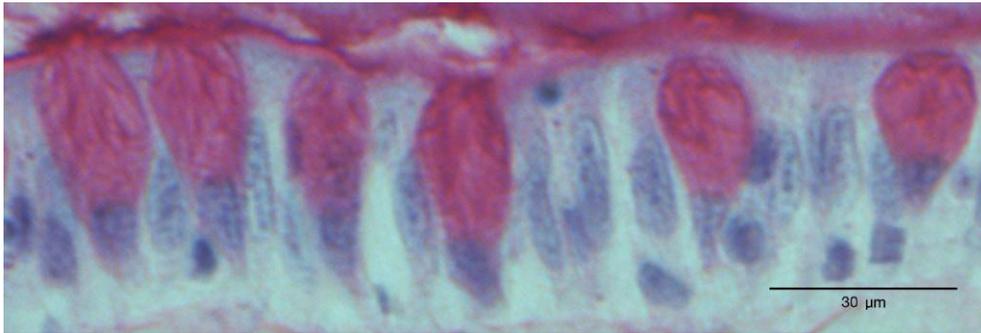


FIGURA 4.3 Fotomicrografía de un corte histológico de un epitelio cilíndrico simple con chapa estriada y células caliciformes, teñido con la técnica de PAS-hematoxilina. Obsérvese que las células caliciformes y la chapa estriada en el borde apical son PAS+.

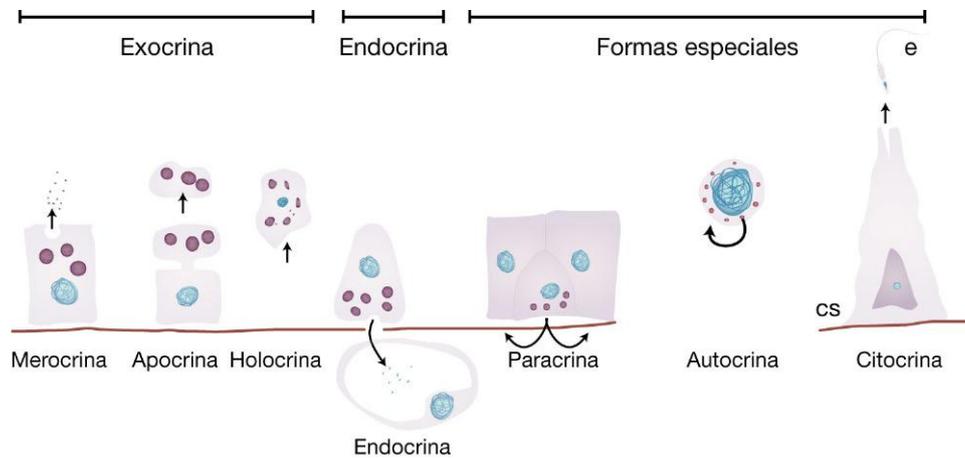


FIGURA 4.4 Esquema de los distintos tipos de secreción. CS, célula de Sertoli; e, espermatozoides.

hacia el tejido conectivo subyacente. Si mantienen el contacto con la luz a través de conductos excretores volcando hacia éste su secreción, se denominan glándulas exocrinas, mientras que si pierden el contacto con el epitelio de revestimiento y vierten su secreción hacia capilares del tejido conectivo, se denominan glándulas endocrinas (fig. 4.5; v. también fig. 4.4). Por ello, el producto es secretado hacia una luz en las glándulas exocrinas (cavidades intracorporales o el exterior del cuerpo), o bien hacia los capilares sanguíneos en las glándulas endocrinas, a través de los cuales el producto de secreción (hormonas) circula por el torrente sanguíneo distribuyéndose por todo el organismo hasta contactar con sus receptores específicos en células denominadas «diana» (blanco o *target*) (v. cap. 15). Las glándulas multicelulares exocrinas se independizan del epitelio de revestimiento, manteniendo una continuidad con éste sólo en la boca de descarga del conducto excretor hacia la luz (glándulas exocrinas extraepiteliales, v. fig. 4.5); pero existe una excepción en la que se constituye una

glándula multicelular exocrina intraepitelial (con células que no se extralimitan del epitelio de revestimiento), localizadas en el epitelio de la uretra peniana (glándulas de Littre).

Las glándulas que se describen en este capítulo son las exocrinas, que pertenecen al epitelio glandular.

4.3 Clasificación de las glándulas exocrinas por el producto de secreción

4.3.1 Proteínas

El producto de secreción de las glándulas serosas (suero: agua y proteínas) es de naturaleza proteica. En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, las células del epitelio glandular son basófilas debido a su abundante retículo endoplásmico rugoso, y cuando se acumulan los gránulos proteicos (gránulos de zimógeno), presentan acidofilia en la zona apical del citoplasma.

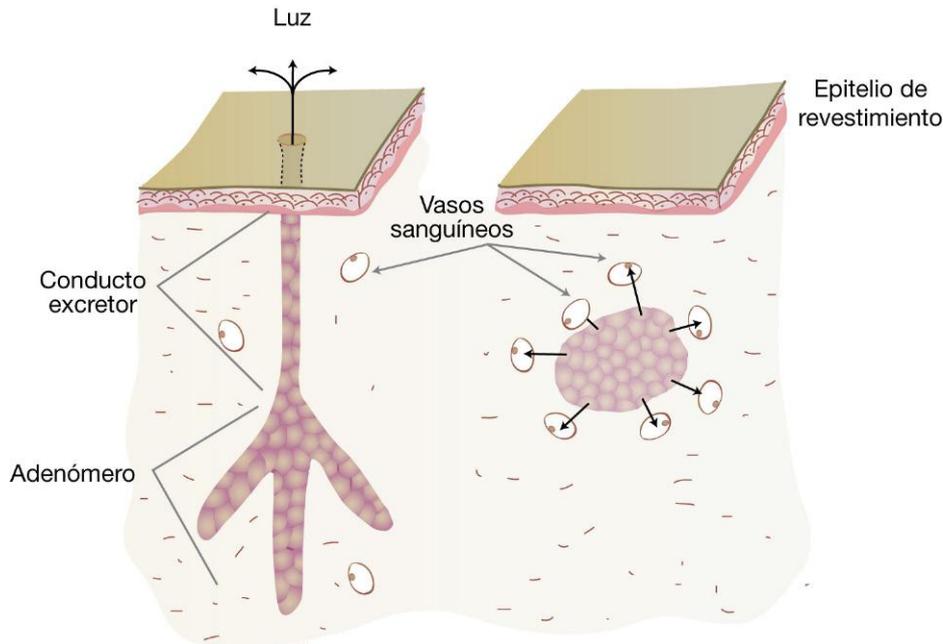


FIGURA 4.5 Esquema de la ubicación de las células secretoras extraepiteliales exocrinas y endocrinas. En el esquema de la glándula exocrina, obsérvese la ubicación del adenómero y del conducto excretor respecto del epitelio. Las flechas señalan el sentido de la secreción.

4.3.2 Glucoproteínas

El producto de secreción de las glándulas mucosas (mucus) está compuesto por glucoproteínas. En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, la tinción del citoplasma de las células de este epitelio glandular es negativa, ya que contiene gránulos de moco (gránulos de mucígeno) que no se tiñen o lo hacen con una acidofilia muy leve por la escasa cantidad de proteínas. Estos gránulos se tiñen con la técnica de PAS (*periodic acid Schiff*).

4.3.3 Lípidos

Es el producto de secreción de glándulas holocrinas, como las glándulas sebáceas, en las que las células se cargan de lípidos, mueren y se secretan las células enteras. En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina se observan células con citoplasma muy pálido o incoloro y un núcleo pequeño de cromatina densa.

4.3.4 Electrólitos y agua

Son el producto de secreción de glándulas sudoríparas y también de los conductos excreto-secretorios o estriados de algunas glándulas exocrinas. En un

corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, las células de los conductos excretores presentan una acidofilia intensa (estriaciones acidófilas), ya que ultraestructuralmente se han evidenciado pliegues basales con abundantes mitocondrias, necesarias para los sistemas activos de transporte de iones (bombas iónicas presentes en la membrana plasmática) que intervienen en dicha secreción.

4.4 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con la forma de secreción

4.4.1 Merocrinas

La secreción del producto se vierte hacia la luz por exocitosis, manteniéndose la integridad de las células (p. ej., glándulas sudoríparas y salivales) (figs. 4.6 y 4.7; v. también fig. 4.4).

4.4.2 Apocrinas

La secreción comprende el material secretorio con una pequeña porción del citoplasma y las membranas de la porción apical de las células (p. ej., alvéolos mamarios) (fig. 4.8; v. también fig. 4.4).

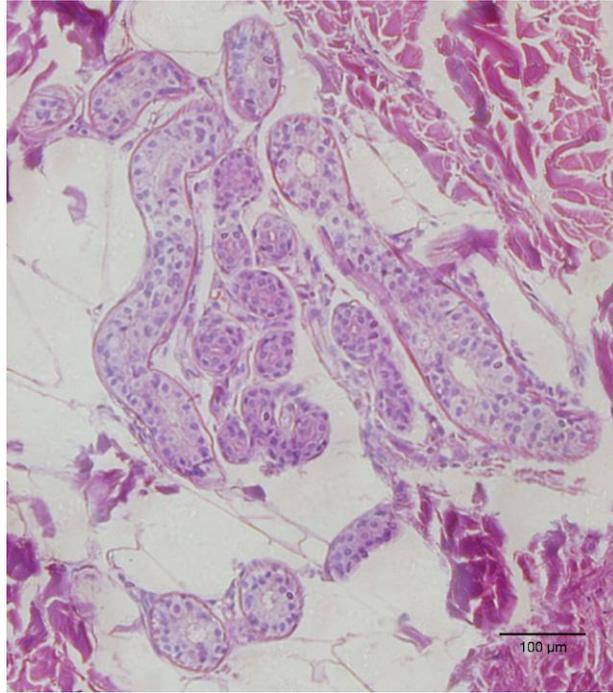


FIGURA 4.6 Fotomicrografía de una glándula tubuloglomerular teñida con hematoxilina-eosina. En la imagen se observa una glándula sudorípara en la que pueden distinguirse las distintas incidencias de cortes del adenómero tubular con epitelio cúbico simple débilmente eosinófilo bordeando una luz amplia, y cortes de conductos excretores con epitelio cúbico biestratificado fuertemente eosinófilo y con luz pequeña.

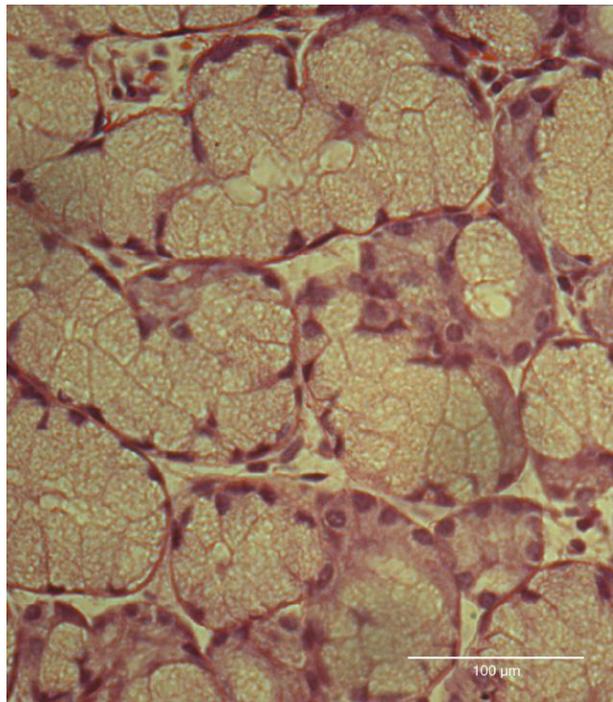


FIGURA 4.7 Fotomicrografía de un corte teñido con hematoxilina-eosina de adenómeros de una glándula exocrina mostrando ácidos mixtos y ácidos mucosos, perteneciente a una glándula salival (sublingual). Los adenómeros mucosos muestran una tinción eosinófila pálida, las células presentan límites intercelulares bien identificables y núcleos aplanados de cromatina densa en la base de las células. Los ácidos mixtos presentan una semiluna de células basófilas rodeando el ácido mucoso (semiluna de Gianuzzi).

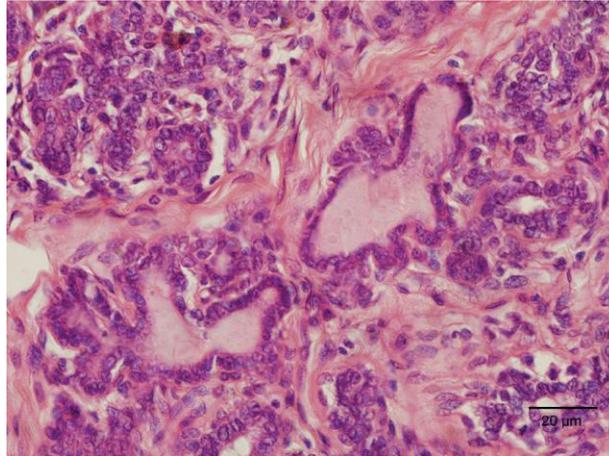


FIGURA 4.8 Fotomicrografía de un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina de una glándula tubuloalveolar. Obsérvese la forma irregular de los adenómeros alveolares, formados por epitelio cúbico simple levemente basófilo, y la luz amplia con un contenido levemente acidófilo.

4.4.3 Holocrinas

La secreción comprende a la totalidad de la célula, que incluye células muertas (p. ej., glándula sebácea) (fig. 4.9; v. también fig. 4.4).

4.4.4 Citocrinas

La formación de gametas puede considerarse como un tipo de secreción citocrina en la que se produce la «secreción de células vivas» (espermatozoides, ovocito), aunque en rigor de la verdad es una liberación de células producida por un epitelio. En la figura 4.4 se muestra un esquema simplificado de la liberación de espermatozoides (e) por la célula de Sertoli (CS) del epitelio germinal, producida al fagocitar ésta los puentes citoplasmáticos entre las espermátides maduras.

4.5 Clasificación de las glándulas exocrinas de acuerdo con el número de células que las componen

Se clasifican en unicelulares o multicelulares.

4.5.1 Glándulas exocrinas unicelulares

El ejemplo típico de glándula exocrina unicelular es la célula caliciforme, que se encuentra intercalada entre las células del epitelio intestinal y el respiratorio. Deben su nombre a su forma de cáliz, que

adoptan cuando están llenas de gránulos de mucígeno (fácilmente evidenciables con PAS) (v. fig. 4.3).

4.5.2 Glándulas exocrinas multicelulares

Las glándulas exocrinas multicelulares se clasifican, a su vez, por la morfología del conducto excretor (porción que excreta el producto) y del adenómero (porción que sintetiza y secreta el producto). Si el conducto excretor no está dicotomizado se denomina simple, y si posee dicotomizaciones es compuesto (fig. 4.10). El adenómero se puede clasificar de acuerdo con su número y su forma. Por su número, es no ramificado si está formado por un único adenómero, o ramificado si posee dos o más que descargan su producto en el conducto excretor (v. fig. 4.10). Por la forma, el adenómero puede ser de tipo tubular, acinar o alveolar (comparar las figs. 4.11, 4.7 y 4.8; v. también fig. 4.10).

Una glándula tubular puede formar a su vez: *a*) glándulas tubulares simples, que semejan «tubos de ensayo», como se observan en las glándulas fúndicas (v. figs. 4.10 y 4.11); *b*) glándulas tubulares glomerulares, que son glándulas tubulares que se enrollan sobre sí mismas «como madejas de lana», y son ejemplo de éstas las glándulas sudoríparas que se observan en la dermis de la piel (v. figs. 4.6 y 4.10), o *c*) glándulas saculares, que adoptan la forma de una glándula maciza con aspecto de «saco» o «bolsa» con su luz llena de células muertas que se excretan en forma holocrina. Son ejemplo de este último tipo

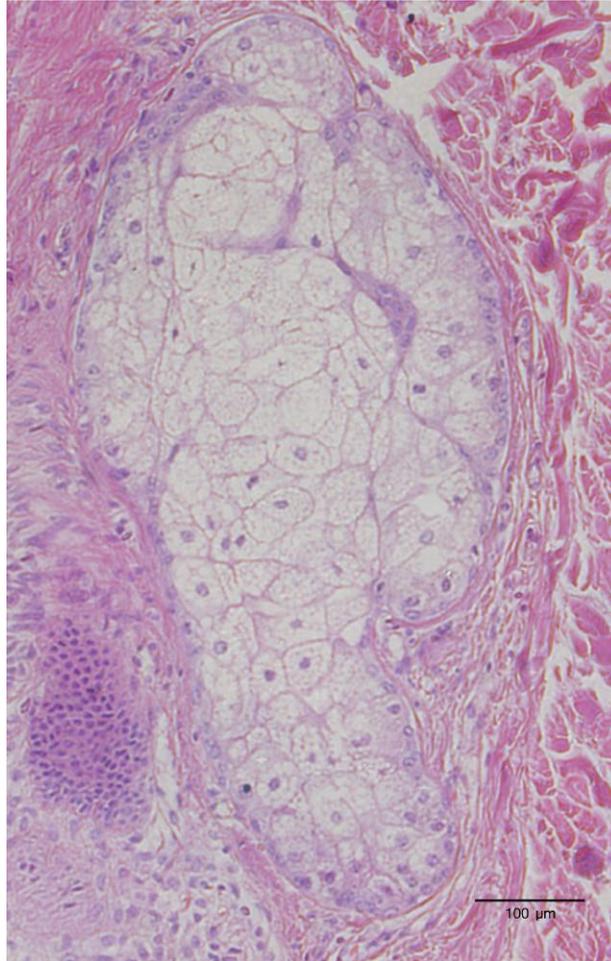


FIGURA 4.9 Fotomicrografía de una glándula sebácea. Obsérvese que corresponde a un adenómero de tipo sacular; el citoplasma de sus células se tiñe muy pálidamente o en forma negativa debido a la acumulación de lípidos, y que las células con núcleos picnóticos están ubicadas en el centro de la glándula, donde se produce la muerte celular (glándula holocrina).

las glándulas sebáceas de la dermis, constituida por células con contenido lipídico en su citoplasma, por tanto son negativas con la tinción de hematoxilina-eosina y descargan su producto hacia un conducto excretor muy corto continuado por un folículo piloso (v. *figs. 4.9 y 4.10*).

Las glándulas acinares están constituidas por adenómeros de forma redonda u ovoide que en el corte transversal muestran una luz pequeña rodeada por una única hilera de células de forma piramidal (forman un ácino). El ácino descarga su producto de secreción hacia esa luz que se continúa con la luz de los conductos excretores. Las células tienen la forma de un cono truncado, y en un corte transversal la forma de sus células es piramidal con los vértices apuntando hacia una luz central. De acuerdo con el producto que secretan, los ácinos pueden ser serosos o mucosos.

Los ácinos serosos secretan suero (proteínas, iones y agua), por lo que su secreción es fluida. Son ácinos de tamaño y luz más pequeños que los ácinos mucosos, sus células son basófilas por contener grandes cantidades de retículo endoplásmico rugoso principalmente en la porción basal de la célula (p. ej., glándula parótida, que secreta saliva de forma continua), y si acumulan el producto de secreción por tener un tipo de secreción discontinua poseen, además, acidofilia apical (p. ej., páncreas, donde su producto de secreción se almacena principalmente en el período interdigestivo). Los límites intercelulares son indistinguibles y los núcleos tienen forma redondeada, de cromatina laxa, y están ubicados entre la porción media y la basal de la célula (*fig. 4.12*).

Los ácinos mucosos producen una secreción viscosa constituida por mucoproteínas. Los ácinos

Número de células	Tipo de secreción				Ejemplos	Forma de secreción		
Unicelular	Exocrina				Célula calciforme	M		
	Endocrina				SNED	E		
Multicelular	Exocrina	Conducto excretor	Adenómetro					
			Número	Forma	Formas especiales			
		simple	no ramificado	tubular	simple		Intestino delgado	M
			ramificado	acinar	glomerular		Glándulas sudoríparas	M
					sacular		Glándula sebácea	H
		compuesto	ramificado	alveolar	corte transversal		Glándulas salivales	M
					corte transversal		Glándula mamaria	A

FIGURA 4.10 Esquema de los distintos tipos de glándulas. A, apocrina; E, endocrina; H, holocrina; M, merocrina; SNED, sistema neuroendocrino difuso.

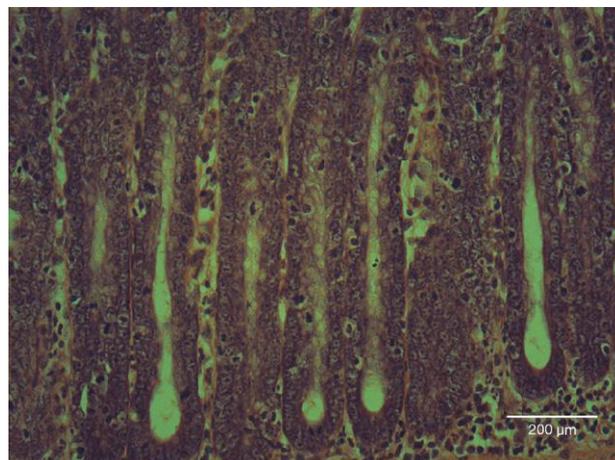


FIGURA 4.11 Fotomicrografía de un corte longitudinal de glándulas tubulares simples teñidas con hematoxilina-eosina. Cuando el corte pasa tangencialmente a la pared de la glándula, se observa una acumulación celular sin que se observe la luz.

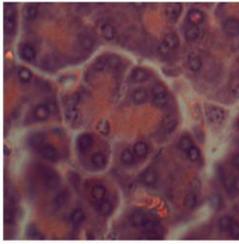
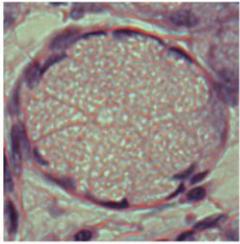
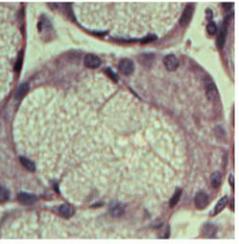
Ácinos		Seroso	Mucoso	Mixto
Microscopia óptica				
Secreción		Serosa (fluida)	Mucosa (viscosa)	
Tamaño		+	+++	
Luz		+	+++	
Citoplasma	H-E	Basofilia basal + acidofilia apical	- Acidofilia	
	Límites intercelulares	-	+	
Núcleos	Forma	Redondeada	Aplanada	
	Cromatina	Laxa	Densa	
	Ubicación	Entre tercio medio y tercio basal	Basal	

FIGURA 4.12 Comparación en microscopia óptica de los distintos tipos de ácinos. En la primera hilera se observan las fotomicrograffias ópticas teñidas con hematoxilina-eosina. Por debajo de éstas hay un cuadro sinóptico indicando las principales características morfológicas y de tinción de cada tipo de ácino.

mucosos tienen un tamaño y una luz más grandes que los serosos, y sus células presentan una acidofilia muy pálida por contener grandes cantidades de gránulos de mucígeno en su citoplasma. Los límites intercelulares se pueden distinguir, pero hay que aclarar que no se deben a la membrana plasmática de las células (ya que no se observan al microscopio óptico), sino al poco citoplasma remanente que se encuentra desplazado contra la periferia celular por los gránulos. Los núcleos tienen forma aplanada, de cromatina densa, y están ubicados en el citoplasma basal, ya que son empujados por el moco intracelular (v. fig. 4.12).

Existen también ácinos de secreción mixta (mucosa y serosa). En un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, los ácinos mixtos presentan una parte central correspondiente a un ácino mucoso y una periférica con forma de semiluna que es un ácino seroso (denominadas semilunas de Gianuzzi)

(v. fig. 4.12). El modo en que secretan estos últimos no se ha dilucidado totalmente; pueden hacerlo de forma concomitante hacia los conductos excretores de los ácinos mucosos, o de forma independiente de éstos.

Otro tipo de adenómero es el alveolar (alvéolo), que en un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina se observa como una estructura de forma redondeada con una luz central amplia tapizada por células cúbicas que vierten su producto de secreción hacia esa luz, y desde allí hacia los conductos excretores. A diferencia de los ácinos, la forma de sus células es cúbica, con núcleos redondos centrales. El ejemplo típico de glándula con este tipo de adenómeros es la glándula mamaria; también se los encuentra en la glándula prostática (v. figs. 4.8 y 4.10).

Por último, existen glándulas con secreción tanto endocrina como exocrina; se denominan glándulas anfícrinas, y son ejemplos el hígado y el páncreas. El

hígado posee células (hepatocitos) que cumplen con ambas funciones, motivo por el cual se considera a este órgano una glándula anficrina mixta, mientras que el páncreas posee células que secretan hormonas (islotos de Langerhans) y otras células dispuestas en ácinos serosos, que secretan un jugo rico en enzimas (jugo pancreático), por lo que este órgano representa una glándula anficrina doble.

5 MEMBRANA BASAL

La membrana basal es una estructura laminar constituida por proteínas como el colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos sobre la que asienta el tejido epitelial al cual otorga sostén y participa, además, en su adhesión al tejido conectivo. La membrana basal es difícil de ver en los preparados histológicos teñidos con hematoxilina-eosina salvo que sea muy gruesa, en cuyo caso se tiñe eosinófila; en general, es necesario usar técnicas especiales para evidenciarla. Empleando las técnicas de PAS o impregnaciones argentícas, las membranas basales se pueden evidenciar como una delgada línea, de color magenta o negra, respectivamente, en la interfase entre los epitelios y el tejido conectivo subyacente o circundante. Empleando el microscopio electrónico es posible observar dos zonas claramente diferenciadas en la membrana basal: una más próxima al epitelio denominada lámina basal, y otra más próxima al tejido conectivo denominada lámina reticular.

La lámina basal se encuentra en la membrana basal de los epitelios, pero también se la localiza rodeando a los adipocitos, a las células musculares y a las células de Schwann, donde se la conoce con el nombre de lámina externa. Las células epiteliales y los distintos tipos celulares mencionados participan en la síntesis de los componentes de la lámina basal y de la lámina externa, respectivamente.

La lámina basal consta de dos zonas: la lámina lúcida, que es electrolúcida y que aparenta ser un espacio de 40-60 nm de espesor próximo al epitelio, y la lámina densa, que tiene un espesor similar a la anterior y presenta un aspecto homogéneamente electrodense.

La lámina lúcida es el sitio en el cual los receptores de las células epiteliales, denominados integrinas, se unen con las proteínas de adhesión como la laminina. Hay una cierta controversia respecto de la verdadera existencia de la lámina lúcida. Algunos

autores sostienen que la lámina lúcida es un espacio artefactual que se forma entre las células y la lámina densa durante el proceso de fijación y deshidratación de la microscopía electrónica de transmisión.

La lámina densa está compuesta en un 50% por colágeno tipo IV y, además, por las glucoproteínas adhesivas denominadas laminina y entactina, y el proteoglicano perlecano.

El colágeno tipo IV tiene la particularidad de formar redes o mallas de colágeno y el resto de las moléculas realizan uniones cruzadas o entrecruzamientos con la red y con las células. Es así como la entactina posee sitios de unión al perlecano, la fibronectina, la laminina y el colágeno. El perlecano es un proteoglicano que da volumen y otorga cargas negativas a la lámina basal, y se interconecta con la laminina, el colágeno tipo IV y la entactina. La laminina es una glucoproteína constituida por tres cadenas polipeptídicas de forma entrecruzada, que se une a las integrinas de las células epiteliales y a los componentes mencionados de la lámina basal. Finalmente, la lámina basal se fija a la lámina reticular gracias al colágeno tipo VII.

La lámina reticular es la parte más próxima al tejido conectivo de la membrana basal. Está formada por colágeno tipos I y III (fibras reticulares). Se ha sugerido que las membranas basales se tiñen con impregnación argéntica debido a la presencia de fibras reticulares en esta lámina; sin embargo, también hay controversias al respecto.

5.1 Funciones de la membrana basal

La membrana basal otorga el sostén y la adhesión del epitelio a la matriz extracelular. Forma una malla o red que funciona como un filtro al ser atravesada por las moléculas que nutren a los epitelios. De esta forma, realiza una selección pasiva de los componentes que la atraviesan por tamaño (deja pasar las moléculas más pequeñas) y por carga (posee una carga negativa por los proteoglicanos). Las membranas basales impiden el paso de células normales, salvo de los glóbulos blancos, y también impiden el paso de células patológicas o cancerosas. Estas últimas atraviesan las membranas basales debido a la liberación de enzimas que la degradan (metaloproteasas y colagenasas), favoreciendo la invasión de tejidos subyacentes. Mientras las células malignas se limitan al epitelio y no atraviesan la membrana basal

se habla de carcinoma *in situ* y su detección temprana evita el desarrollo tumoral.

Las membranas basales participarían en la guía de los procesos migratorios durante el desarrollo embrionario, tanto como sustrato como en complejos mecanismos de señalización, y durante los procesos de cicatrización. También desempeña un papel importante como guía durante la regeneración axonal.

6 REGENERACIÓN DE LOS EPITELIOS

De todos los tejidos básicos, el tejido epitelial es el que tiene una mayor capacidad regenerativa, ya que en él existen células madre (indiferenciadas) capaces de dividirse por mitosis y diferenciarse en los tipos celulares propios de cada epitelio.

Después de lesiones que comprometen a los epitelios, generando soluciones de continuidad en éstos, las células epiteliales remanentes se aplanan y migran para cubrir el área lesionada (sin epitelio). A continuación, las células epiteliales de los bordes de la lesión proliferan para cubrir el tejido conectivo con un tejido epitelial que tenga las mismas características que el tejido epitelial original previo a la lesión.

7 RENOVACIÓN DE LOS EPITELIOS

Algunos epitelios, como el epitelio plano estratificado queratinizado de la epidermis y el epitelio cilíndrico simple del tubo digestivo, son poblaciones celulares en renovación al igual que la sangre (que es un tipo especial de tejido conectivo). Esto significa que en dichos epitelios hay células madre que proliferan originando otras células madre y células que migran y se diferencian. Estas últimas continúan su proceso de diferenciación mientras son progresivamente desplazadas hacia la luz o el extremo de las vellosidades, para finalmente descamarse hacia la superficie de la piel o la luz intestinal, respectivamente. Este fenómeno asegura la renovación constante/continua

de estos tejidos y el mantenimiento de la población celular que los forma.

8 PROYECCIÓN CLÍNICA

Los epitelios pueden experimentar cambios ante determinadas noxas. El ejemplo más conocido es el efecto que el humo del cigarrillo causa sobre el epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado de las vías respiratorias superiores. Como consecuencia del efecto del humo se pierden los cilios y, con el tiempo, el epitelio cambia a un epitelio plano estratificado; este fenómeno es conocido con el nombre de metaplasia escamosa. Este epitelio plano estratificado, si continúa presente el efecto dañino del humo, puede sufrir una transformación maligna, originando un tumor invasivo.

Las membranas basales son el común denominador de estructuras denominadas *barrera* (barrera hematoencefálica, barrera hematotímica, barrera hematotesticular, etc.), donde desempeñan el papel de filtro pasivo al paso de sustancias a los distintos órganos. Debido a ello, la membrana basal puede ser el sitio donde se asienten o depositen sustancias que son retenidas, como por ejemplo los complejos antígeno-anticuerpo, determinando diversas patologías: el síndrome de Goodpasture por alteración de las membranas basales de la barrera alveolocapilar y de la barrera de filtrado glomerular, y la glomerulonefritis postestreptocócica por la alteración de la barrera de filtrado glomerular de los riñones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fawcett DW. Tratado de Histología. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Geneser F. Histología. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2000.
- Ross MH, Paulina W. Histología. 6.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2012.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué características tienen los tejidos epiteliales de revestimiento?
2. ¿Qué diferencia hay entre un epitelio pseudoestratificado y un epitelio de transición?
3. ¿Qué tipos de ácinos existen de acuerdo con el tipo de secreción?
4. ¿Qué diferencia hay entre una glándula de secreción merocrina y una glándula de secreción holocrina?
5. ¿Qué es la membrana basal y cuál es su ultraestructura y su composición química?

Respuestas

1. Los tejidos epiteliales recubren o revisten superficies o contactan con la luz de órganos tubulares, se encuentran en contacto con el tejido conectivo por medio de una membrana basal, poseen una escasa sustancia intercelular y son avasculares, por lo que se nutren por difusión pero pueden estar inervados.
2. Un epitelio pseudoestratificado presenta, en los cortes histológicos con hematoxilina-eosina, más de una capa de núcleos (generalmente dos), pero al microscopio electrónico se observa claramente que todas las células contactan con la membrana basal pero no todas llegan a la superficie o a la luz del órgano. Un epitelio de transición, o urotelio, presenta en los cortes histológicos un número de capas que varían con el estado de distensión del órgano. La forma de las células que contactan con la luz puede ser plana o globulosa (células «en paraguas») dependiendo también de la distensión del órgano. La microscopía electrónica revela que todas las células poseen prolongaciones citoplasmáticas que contactan con la membrana basal.
3. Los ácinos pueden ser serosos, mucosos o mixtos. Los ácinos serosos producen una secreción proteica, por lo que sus células tienen abundante retículo endoplásmico rugoso y se observan basófilas

en los preparados histológicos con hematoxilina-eosina. Los núcleos son redondos y basales, no se observan límites intercelulares netos y la luz del ácino es pequeña (al corte transversal semeja una *pizza*). Los ácinos mucosos tienen una secreción mucosa, por lo que los citoplasmas de sus células se tiñen débilmente acidófilos. Los límites intercelulares se observan claramente y los núcleos aplanados y de cromatina densa son desplazados a la región basal por las vesículas secretoras. Los ácinos mixtos comparten características con los dos anteriores. Poseen una porción similar a un ácino mucoso y en la periferia muestran un conjunto de células, con forma de semiluna, cuyas células tienen características de células pertenecientes a ácinos serosos.

4. Las glándulas merocrinas secretan el contenido de sus gránulos mediante un proceso de exocitosis, liberándose solamente el contenido de los gránulos sin pérdida de contenido citoplasmático. Son ejemplo de estas glándulas los ácinos pancreáticos y los ácinos de las glándulas salivales. Las glándulas holocrinas secretan a la luz glandular y al conducto excretor de las mismas la totalidad de las células (*holos*: «todo»), las cuales han experimentado un proceso de acumulación de productos de secreción (lípidos) y experimentan luego la muerte celular a medida que se desplazan hacia el centro de la glándula. Son ejemplo de estas glándulas las sebáceas.
5. La membrana basal es una estructura laminar sobre la que asientan las células epiteliales y que asegura su adhesión al tejido conectivo. Esta membrana está compuesta de una lámina basal y una lámina reticular. La lámina basal está en contacto con el epitelio y en ella se diferencia al microscopio electrónico una lámina lúcida y una lámina densa. La lámina densa está compuesta por colágeno tipo IV, perlecana, laminina y entactina. La lámina reticular está próxima al tejido conectivo y está compuesta por colágeno tipos I y III (fibras reticulares).

Página deliberadamente en blanco

Tejido conectivo

1. Introducción	81
2. Características	81
3. Funciones	82
3.1 Funciones mecánicas	82
3.2 Funciones nutricias	82
3.3 Funciones de defensa	82
3.4 Otras funciones	82
4. Componentes	82
4.1 Células fijas o residentes	82
4.1.1 Fibroblastos	82
4.1.2 Fibrocitos	82
4.1.3 Adipocitos	83
4.1.4 Pericitos (células murales o de Rouget)	84
4.1.5 Células mesenquimáticas	84
4.1.6 Células reticulares	84
4.1.7 Macrófagos fijos o histiocitos	84
4.2 Células móviles o migratorias	84
4.2.1 Macrófagos	84
4.2.2 Mastocitos o «células cebadas»	85
4.2.3 Plasmocitos o «células plasmáticas»	86
4.2.4 Leucocitos o glóbulos blancos	86
5. Sustancia intercelular	86
5.1 Matriz extracelular	86
5.1.1 Proteoglucanos	87
5.1.2 Glucoproteínas	87
5.1.3 Fibras	88
6. Clasificación del tejido conectivo	92
6.1 Tejido conectivo no especializado	92
6.1.1 Tejido conectivo colágeno laxo	92
6.1.2 Tejido conectivo colágeno denso	93
6.1.3 Tejido conectivo elástico	94
6.1.4 Tejido conectivo reticular	94
6.1.5 Tejido conectivo mucoso	94
6.2 Tejidos conectivos especializados	94
6.2.1 Tejido adiposo	94
7. Regeneración del tejido conectivo («cicatrización»)	95
8. Proyección clínica	96
Bibliografía recomendada	96

1 INTRODUCCIÓN

El tejido conectivo (o conjuntivo) es el mayor constituyente tisular del organismo. Es, junto a los tejidos epitelial, muscular y nervioso, uno de los cuatro tejidos básicos, entendiéndose por tejido básico un agrupamiento de células con una morfología semejante y una función común.

2 CARACTERÍSTICAS

En el tejido conectivo existe un predominio de sustancia intercelular (matriz extracelular con muchas fibras formadas por proteínas extracelulares), por lo que las células se encuentran muy separadas unas de

otras. A diferencia de otros tejidos, existe una gran diversidad celular.

El tejido conectivo está vascularizado (con excepción del cartílago y la córnea) y, debido a la presencia de abundantes fibras (proteínas), teñido con hematoxilina-eosina es generalmente acidófilo (con excepción del cartílago).

Las células del tejido conectivo derivan principalmente de células mesenquimáticas, las cuales, a medida que el embrión se desarrolla, migran y penetran en los órganos en desarrollo. Estas células mesenquimáticas se originan del mesodermo y de las crestas neurales, aunque células provenientes del ectodermo y del endodermo también pueden participar en su origen.

3 FUNCIONES

3.1 Funciones mecánicas

El tejido conectivo une o conecta los demás tejidos entre sí (de ahí su nombre), los sostiene (a través de mallas o redes formadas por fibras y células, constituyendo el «estroma»), los fija (inserción) al esqueleto y, además, envuelve órganos (formando cápsulas y tabiques).

3.2 Funciones nutricias

Todas las sustancias (nutrientes) que son absorbidas por los epitelios tienen forzosamente que pasar por el tejido conectivo, ya que comunica a los distintos tejidos y órganos; por este motivo se lo considera como el «medio interno» del organismo. De ahí que su denominación como tejido conectivo se deba también a que es la vía de conexión entre los distintos tejidos. Además, a través del tejido conectivo circulan los desechos que, por el líquido tisular, se dirigen hacia los vasos. En el tejido conectivo se almacenan grasas, aminoácidos, iones y agua, y es el tejido por donde transcurren los vasos y los conductos excretores que transportan sangre y productos de secreción, respectivamente. Al estar vascularizados, mantienen la viabilidad de los tejidos epiteliales suprayacentes que son avasculares. Los tejidos epiteliales son fundamentales para la protección, secreción, excreción y absorción, todas ellas funciones que no podrían realizarse sin el aporte fundamental del tejido conectivo subyacente.

3.3 Funciones de defensa

En el tejido conectivo se produce el proceso de inflamación, con la participación de glóbulos blancos provenientes de la sangre, ejerciendo su función al atacar a agentes invasores (p. ej., bacterias), y en este tejido se produce también la cicatrización mediante el desarrollo de fibrocitos y el aumento de fibras colágenas (fibrosis), en caso de lesión.

3.4 Otras funciones

Otras funciones del tejido conectivo son la bioinformación, induciendo el desarrollo de tejidos y órganos, mediante la expresión de factores de crecimiento (p. ej., *bone morphogenetic protein-4* [BMP4], *fibroblast growth factor* [FGF] etc.), secreción (p. ej., de

prostaglandinas) y control pasivo de la permeabilidad al participar en la formación de la lámina reticular de las membranas basales.

4 COMPONENTES

El tejido conectivo está formado por células (fijas o residentes y móviles, migratorias o libres) y abundante sustancia intercelular.

4.1 Células fijas o residentes

Se originan a partir de células mesenquimáticas, que se desarrollan, permanecen y actúan en el tejido conectivo, y además son células de vida prolongada. Las más características son los fibroblastos, fibrocitos, adipocitos, pericitos, células mesenquimáticas y células reticulares. Los macrófagos pueden ser fijos (llamados también histiocitos) o móviles.

4.1.1 Fibroblastos

Los fibroblastos son células inmaduras que, una vez cumplida su principal función, que es la de formar las fibras y los componentes amorfos de la matriz extracelular, disminuyen su actividad biosintética y se transforman en fibrocitos. Además tienen también la capacidad de diferenciarse a otros tipos celulares como adipocitos, condroblastos, osteoblastos y células musculares lisas. Son las células más abundantes del tejido conectivo, de forma alargada con un núcleo de cromatina laxa y un nucléolo visible. La tinción citoplasmática con hematoxilina-eosina es basófila (por su abundante retículo endoplásmico rugoso), aunque es de difícil visualización debido a la proximidad con la matriz extracelular, por lo que el diagnóstico mediante el microscopio óptico se realiza fundamentalmente por la morfología del núcleo. Respecto a su ultraestructura, predominan el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Rara vez se dividen y pueden desplazarse; esto último lo hacen sobre todo para la cicatrización (fibrosis). Se los encuentra de forma abundante en la dermis papilar y rodeando los vasos sanguíneos en todo su recorrido (fig. 5.1).

4.1.2 Fibrocitos

Los fibrocitos son células maduras que se originan por la diferenciación de fibroblastos. Están rodeados

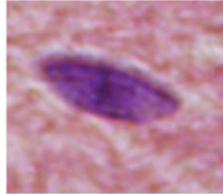
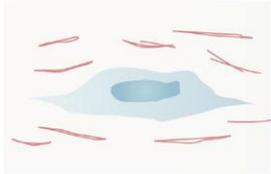
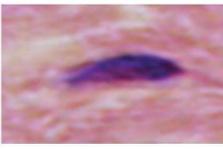
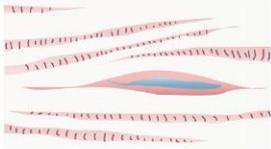
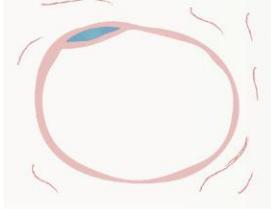
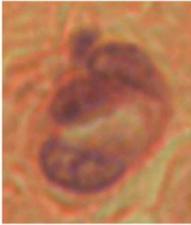
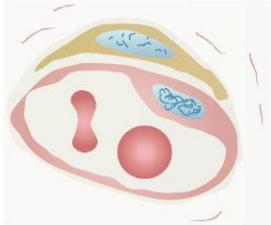
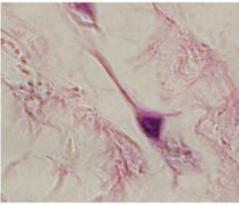
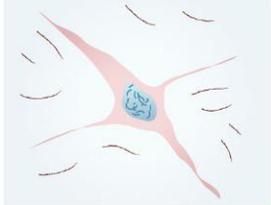
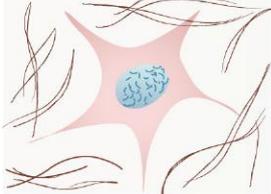
Células fijas	Fibroblasto		
	Fibrocyto		
	Adipocito		
	Pericito		
	Célula mesenquimática		
	Célula reticular		

FIGURA 5.1 Cuadro sinóptico de los distintos tipos de células fijas de los tejidos conectivos con sus respectivas imágenes al microscopio óptico teñidas con hematoxilina-eosina y un esquema de la correspondiente morfología celular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por grandes fibras de colágeno (extracelulares) intensamente acidófilas, producto de su secreción. Poseen una morfología «ahusada» (en forma de huso), presentan un citoplasma escaso y acidófilo y tienen un núcleo alargado de extremos puntiagudos con cromatina muy densa (v. [fig. 5.1](#)).

4.1.3 Adipocitos

Los adipocitos son células especializadas en la síntesis y almacenamiento de triglicéridos, lo que les da un aspecto globuloso. Este contenido graso desplaza el núcleo (que es de cromatina densa) hacia la periferia, adquiriendo la forma aplanada característica. Estas

células se encuentran por todo el cuerpo, abundan en el tejido celular subcutáneo y forman el tejido adiposo, del cual existen dos tipos: la grasa blanca y la grasa parda (v. [fig. 5.1](#)).

4.1.4 *Pericitos (células murales o de Rouget)*

Los pericitos son células con prolongaciones que se extienden alrededor de pequeñas arteriolas, capilares y vénulas. Poseen un núcleo ovoide de cromatina laxa, y en el citoplasma, depósitos de glucógeno y pequeñas gotitas de lípidos. Tienen actividad fagocítica y se considera que cumplen con funciones reguladoras del flujo sanguíneo ya que poseen proteínas contráctiles. Se diferencian de las células musculares lisas en que están envueltas por la membrana basal de las células endoteliales con las que mantienen un estrecho contacto a través de uniones de tipo *nexus*. Son células que, en caso de lesión vascular, intervienen en la reparación ya que son capaces de diferenciarse tanto en células endoteliales como en células musculares lisas (v. [fig. 5.1](#)).

4.1.5 *Células mesenquimáticas*

Las células mesenquimáticas son células con forma estrellada o fusiforme (en este caso son similares pero más pequeñas que los fibroblastos, de quienes son incluso precursores). Son células muy indiferenciadas y pluripotenciales que se despliegan a lo largo de capilares, y al microscopio óptico es difícil diferenciarlas con precisión (v. [fig. 5.1](#)).

4.1.6 *Células reticulares*

Las células reticulares son células similares a los fibroblastos aunque de aspecto estrellado por poseer prolongaciones. Al microscopio óptico se las identifica por su núcleo ovoide de cromatina laxa. Sintetizan fibras reticulares (colágeno de tipo III) que forman densas redes (estroma) en los órganos linfáticos y en la médula ósea (v. [fig. 5.1](#)).

4.1.7 *Macrófagos fijos o histiocitos*

Estas células residen en el tejido conectivo o son propias de él, y no necesitan estímulos externos para activarse; su morfología se describe más adelante (en macrófagos móviles).

4.2 *Células móviles o migratorias*

Se originan en la médula ósea y circulan por la sangre o derivan de células que circulan en la sangre, es por esto que también se las denomina «libres». En caso de recibir un estímulo o señal, se extravasan (atravesando el endotelio de los vasos sanguíneos), dirigiéndose al tejido conectivo donde cumplen su función. Una vez extravasados no pueden volver a la sangre, cumplen con su función en el tejido conectivo y mueren; por lo tanto, son de vida media corta (con la excepción de los linfocitos, que pueden volver a la circulación y vivir durante muchos años). Estas células son los macrófagos móviles, mastocitos, plasmocitos y leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos).

4.2.1 *Macrófagos*

Los macrófagos son células grandes (20-30 μm de diámetro), de forma irregular y su núcleo es comúnmente arriñonado con indentaciones, presenta cromatina con grumos heterocromáticos o cromatina en «damero». Son muy difíciles de identificar en la microscopía óptica, salvo que exhiban material visible incorporado dentro de su citoplasma (por fagocitosis), como por ejemplo mediante la inyección de tinta china o azul tripán (técnica supravital), que permite evidenciarlos. Tienen una función fagocítica consistente en la eliminación de cuerpos extraños y material necrótico (detritus) y una función protectora frente a agentes biológicos invasivos. En ocasiones pueden fusionarse entre sí y formar grandes células multinucleadas (como sucede en la tuberculosis y la lepra). Con respecto a su ultraestructura se caracterizan por tener prolongaciones digitiformes (que a la manera de filopodios y pseudópodos les permiten acercarse al material o agente que deben fagocitar); poseen, además, abundantes lisosomas y gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Estas células se activan por estímulos que provienen del tejido conectivo, los cuales incrementan su actividad fagocítica. Pertenecen al denominado «sistema fagocítico mononuclear» (o «sistema reticuloendotelial», en los textos antiguos), constituido por células que se originan en la médula ósea como los monocitos, que luego circulan en la sangre y se extravasan como respuesta a una señal en el tejido conectivo, donde finalmente maduran y se diferencian en macrófagos con una vida media de aproximadamente 2 meses ([fig. 5.2](#)).

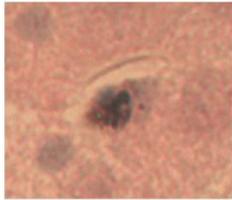
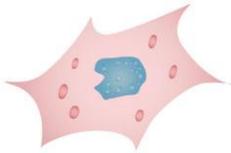
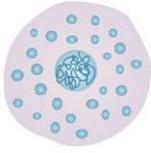
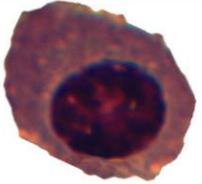
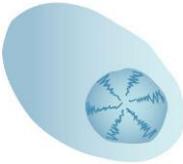
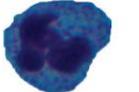
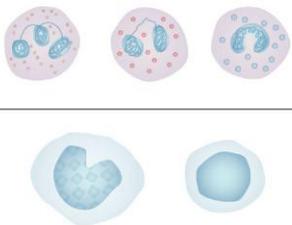
Células móviles	Macrófago			
	Mastocito			
	Plasmocito			
	Leucocitos	Neutrófilo		
		Eosinófilo		
	Basófilo			
	Monocito			
	Linfocito			

FIGURA 5.2 Cuadro sinóptico de los distintos tipos de células móviles del tejido conectivo con sus respectivas imágenes al microscopio óptico y un esquema de la correspondiente morfología celular. La tinción del macrófago es con tinta china y hematoxilina-eosina. La tinción del mastocito es con azul de toluidina, mostrando, por ello, metacromasia. El plasmocito y los leucocitos se tiñeron con May-Grünwald-Giemsa.

4.2.2 Mastocitos o «células cebadas»

Los mastocitos son células de gran tamaño (20 a 30 μm de diámetro), de forma redondeada, con un núcleo de cromatina densa, esférico y central. Su citoplasma contiene gran cantidad de gránulos basófilos que poseen principalmente heparina (anticoagulante) e histamina (inductor de la vasodilatación y que, además, aumenta la permeabilidad capilar), entre otros componentes. Por poseer heparina, estos gránulos también tienen la propiedad de ser metacromáticos. Estas células abundan en la dermis y en el tejido conectivo subyacente de los epitelios del tracto digestivo y respiratorio (corion o lámina propia). Los mastocitos reaccionan frente al estrés celular (p. ej., presencia de cambios térmicos y de presión) y se las considera «centinelas» del sistema inmunitario, junto a los macrófagos, por

reconocer la presencia de cuerpos extraños. Frente a éstos «preparan el campo de batalla», ya que al aumentar la permeabilidad de los vasos permiten la fácil extravasación de leucocitos para que ejerzan su función defensiva en el tejido conectivo. Para que se produzca la desgranulación mastocitaria es necesario que la célula reconozca el antígeno a través de proteínas unidas a receptores de membrana (inmunoglobulinas de tipo E). Los mastocitos (junto con los basófilos) intervienen frecuentemente en procesos alérgicos (un estado de respuesta inmune exacerbada ante antígenos como el polen, ácaros, pelos o algún fármaco) mediante una reacción llamada «hipersensibilidad inmediata o reacción anafiláctica», en la que liberando excesivamente heparina, histamina y proteasas neutras, generan un aumento de la permeabilidad capilar que produce

extravasación de plasma (edema), un aumento de la secreción bronquial de moco y contracción del músculo liso de las vías respiratorias produciendo broncoespasmo. Estas células liberan, asimismo, sustancias activadoras de otras células, como el factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF, *eosinophil chemotactic factor*), que al atraer dichas células, fagocitan complejos antígeno-anticuerpo y destruyen parásitos; y el factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF, *neutrophil chemotactic factor*), que atraen a los neutrófilos que fagocitan microorganismos. Sus gránulos también contienen leucotrienos, que se forman a partir de precursores de membrana y que aumentan la permeabilidad vascular, incluso de forma más potente que la histamina. También contienen tromboxanos, prostaglandinas, citocinas (interleucinas) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*) (v. [fig. 5.2](#)).

4.2.3 Plasmocitos o «células plasmáticas»

Los plasmocitos son células ovoides que poseen un núcleo característico, redondo y excéntrico con una disposición particular de la cromatina denominada «en rueda de carro» (por recordar los ejes de dichas ruedas), y un nucléolo evidente. Posee una zona yuxtannuclear clara con forma de semiluna («halo claro perinuclear»), donde la tinción con hematoxilina-eosina es negativa, que corresponde al aparato de Golgi que está muy desarrollado. El citoplasma es fuertemente basófilo por la gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso, dado que esta célula se encarga de la síntesis y la secreción de anticuerpos (inmunoglobulinas, que son proteínas) que forman parte de la respuesta inmune humoral del organismo. Los plasmocitos derivan de la diferenciación de linfocitos B que han interactuado con antígenos y tienen una vida media que oscila entre 2 y 3 semanas. Son abundantes en los órganos linfáticos, y en el tejido conectivo en zonas de inflamación crónica o próximos a los sitios de entrada de sustancias extrañas o microorganismos (v. [fig. 5.2](#)).

4.2.4 Leucocitos o glóbulos blancos

Los leucocitos son las células de la sangre (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos) que actúan en la defensa del organismo, y se describen en el [capítulo 9](#) (v. [fig. 5.2](#)).

5 SUSTANCIA INTERCELULAR

Antiguamente se consideraba la sustancia intercelular del tejido conectivo como un sencillo gel acuoso con sales inorgánicas, y durante mucho tiempo se la denominó «sustancia fundamental amorfa». Con el progreso de técnicas bioquímicas más precisas se detectó que la sustancia intercelular es muy compleja, con un componente orgánico muy importante en fibras, además de proteoglicanos y glucoproteínas. La denominación de sustancia fundamental amorfa quedó entonces restringida a la sustancia intercelular sin las fibras. En la actualidad, la sustancia intercelular del tejido conectivo se denomina «matriz conjuntiva o extracelular», que posee dos componentes: *a*) componente amorfo, la antes llamada «sustancia fundamental amorfa», constituida por elementos inorgánicos («líquido tisular», compuesto por agua y sales, principalmente cloruro de sodio) y orgánicos (proteoglicanos y glucoproteínas), y *b*) componente forme, constituido por grandes y largas proteínas extracelulares insolubles, las fibras colágenas, reticulares y elásticas ([fig. 5.3](#)).

5.1 Matriz extracelular

La matriz extracelular es una red de fibras proteicas sintetizadas y secretadas por las propias células del tejido conectivo, que se dispone en el espacio intercelular que contiene abundante agua e iones, constituyendo un gel muy hidratado. Las proteínas de la matriz componen los proteoglicanos (proteínas unidas a glucosaminoglicanos, caracterizados por sus elevadas cargas negativas, que retienen cationes y atraen agua por difusión selectiva), mientras que las proteínas glucosiladas (como la laminina y la fibronectina) participan en los fenómenos de adherencia o adhesión celular. Estos compuestos proporcionan una característica «turgencia» al tejido conectivo, el que se opone a la deformación que producen las fuerzas de compresión. Dicho gel provee, además, un sostén mecánico a los tejidos, mantiene la forma celular, permite la adhesión de las células para formar tejidos, permite la comunicación intercelular, genera una trama por las que se mueven las células y modula la diferenciación celular.

Por otra parte, la cantidad, composición y disposición de la matriz extracelular dependen del tipo de tejido conectivo considerado. La matriz extracelular

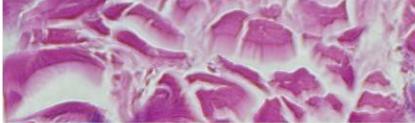
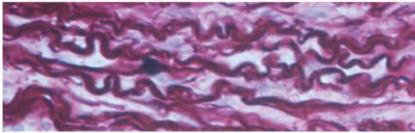
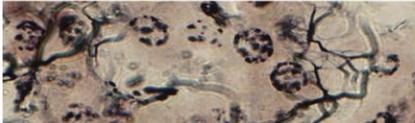
Sustancias intercelulares		Inorgánica	Agua + Iones	
		Amorfa	Proteoglucanos (proteínas + GAG)	GAG Sulfatados
Orgánica	GAG No sulfatados	Ácido condroitínico Ácido hialurónico		
	Glucoproteínas	Laminina Fibronectina Procolágeno Proteína microfibrilar		
	Forme	Colágenas		
Elásticas				
Reticulares				

FIGURA 5.3 Cuadro sinóptico de la composición de la sustancia intercelular. Se muestran fotomicrografías ópticas de las fibras colágenas (teñidas con hematoxilina-eosina), elásticas (resorcina fucsina) y reticulares (impregnación argéntica) y sus respectivos esquemas estructurales.

en el tejido conectivo es el elemento más importante en volumen, mientras que en otros tejidos, como en el epitelial, es escasa o mínima (v. [fig. 5.3](#)).

5.1.1 *Proteoglucanos*

Los proteoglucanos están constituidos por una proteína axial unida covalentemente a gran número de largas cadenas hidrocarbonadas de polímeros de disacáridos sulfatados llamadas glucosaminoglucanos (GAG), dando una estructura semejante a «cepillos limpiatubos». Los principales glucosaminoglucanos sulfatados son el condroitín sulfato (abundantes en el cartílago, el hueso y la piel), el dermatán sulfato (abundantes en piel, pulmón, corazón), el queratán sulfato (presentes en la córnea, el cartílago y el núcleo pulposo del disco intervertebral) y el heparán sulfato (abundantes en la aorta, el hígado, el pulmón y la lámina lúcida de membranas basales). Los glucosaminoglucanos sulfatados atraen agua e iones generando turgencia, viscosidad y constituyen un ta-

miz en la membrana basal (heparán sulfato). El ácido hialurónico (piel, vasos sanguíneos, cartílago, líquido sinovial, humor vítreo, cordón umbilical, líquidos pleural y pericárdico) y el ácido condroitínico son ejemplos de glucosaminoglucanos no sulfatados. El ácido hialurónico aumenta la viscosidad del líquido intersticial, provee lubricación y es una barrera mecánica contra microorganismos.

Tinciones especiales: los grupos sulfato (con carga negativa) convierten a estas moléculas en polímeros polianiónicos que le dan la característica metacromasia. Estas cargas de naturaleza negativa también permiten teñir la matriz con el colorante básico azul alcian. La matriz también es PAS + (*periodic acid Schiff*) por la presencia de los glúcidos de las glucoproteínas y de los proteoglucanos (v. [fig. 5.3](#)).

5.1.2 *Glucoproteínas*

Las glucoproteínas están formadas por largas cadenas polipeptídicas (proteínas) unidas de forma covalente

a cadenas hidrocarbonadas cortas y ramificadas (oligosacáridos). A diferencia de los proteoglicanos, no poseen unidades repetidas de disacáridos ni están sulfatadas. Ejemplos de éstas son la laminina, que interviene en la adherencia de los epitelios al colágeno tipo IV en la membrana basal, y la fibronectina, que se encuentra en las membranas basales y el tejido conectivo interviniendo en procesos de adhesividad, movimiento, crecimiento y diferenciación celular. También se la encuentra en la superficie de células musculares lisas y estriadas constituyendo la lámina externa. También son glucoproteínas el procolágeno (precursor del colágeno) y la proteína microfibrilar (componente de las fibras elásticas) (v. [fig. 5.3](#)).

5.1.3 Fibras

Están constituidas por grandes polímeros de proteínas extracelulares insolubles, que proporcionan resistencia y elasticidad al tejido y funcionan como un carril sobre el que se disponen las células. Existen tres tipos de fibras en el tejido conectivo: colágenas, elásticas y reticulares.

5.1.3.1 Fibras colágenas

Las fibras colágenas reciben este nombre porque al hervirse en agua producen gelatina (*xenos*), que sirve como pegamento o cola (*kollos*); en estado fresco son blancas (como se observa en los tendones, donde abundan). El colágeno está formado por moléculas proteicas alargadas y paralelas que forman fibras (las fibras colágenas), se encuentran en todos los organismos pluricelulares y son secretadas por las células del tejido conectivo (principalmente los fibroblastos, pero también muchos otros tipos celulares). Es el componente más abundante de la piel y los huesos, y cubre el 25% de la masa total de proteínas en los mamíferos. Son importantes en la resistencia al estiramiento, a la presión y en el sostén estructural de órganos expansibles. También intervienen en el proceso de filtración, por formar un tamiz en las membranas basales. Poseen una tinción marcadamente eosinófila con hematoxilina-eosina, aunque se evidencian mejor con los colorantes tricrómicos, tiñéndose azules con la técnica de Mallory, celestes con Masson y rojo anaranjadas con Van Gieson. Con impregnaciones argentícas se pueden observar de color marrón (v. [fig. 5.3](#)).

El colágeno se origina de una proteína precursora (monómero) llamada procolágeno, que está formado por tres cadenas polipeptídicas llamadas cadenas alfa, cada una de las cuales está constituida por un polipéptido, rico en los aminoácidos prolina, hidroxiprolina y glicina, fundamentales en la formación de la triple hélice. Gracias a su estructura anular rígida, la prolina estabiliza la conformación helicoidal en cada una de sus cadenas alfa, mientras que la glicina se sitúa ocupando un lugar cada tres residuos a lo largo de la región central, debido a su pequeño tamaño, lo que favorece el denso empaquetamiento de las tres cadenas alfa, de configuración levógira (contrario a las agujas del reloj), necesario para la formación de la superhélice de colágeno. Las tres cadenas se enrollan y se fijan mediante enlaces transversales para formar una triple hélice dextrógira (a favor de las agujas del reloj). La triple hélice se mantiene unida entre sí debido a que posee puentes de hidrógeno ([fig. 5.4](#)).

Cada una de las cadenas polipeptídicas es sintetizada por los ribosomas unidos a la membrana del retículo endoplásmico y luego son trasladadas a la luz de éste en forma de grandes precursores (procadenas alfa), presentando aminoácidos adicionales en los extremos amino y carboxilo terminales. En el retículo endoplásmico, los residuos de prolina y lisina son hidroxilados para luego algunos ser glucosilados en el aparato de Golgi; estas hidroxilaciones son útiles para la formación de puentes de hidrógeno intercatenarios que ayudan a la estabilidad de la superhélice.

Tras su secreción, los telopeptidos de las moléculas de procolágeno son escindidos y degradados mediante proteasas, convirtiéndolas en moléculas de tropocolágeno que se asocian en el espacio extracelular formando las fibrillas de colágeno.

Además, las unidades de tropocolágeno se unen entre sí por medio de enlaces (*crosslinks*) entre algunos aminoácidos.

La disposición ordenada y desfasada de los monómeros de tropocolágeno es lo que produce las características «estriaciones» (al microscopio de polarización) o «periodicidad ultraestructural» de las microfibrillas (al microscopio electrónico). Las estriaciones periódicas favorecen el depósito de metales pesados en regiones comunicantes (v. [fig. 5.4](#)).

Las tres cadenas alfa forman el tropocolágeno o microfibrilla. Éstas se pueden representar esquemáticamente por una flecha de 280 nm de longitud, con la punta de la flecha indicando el extremo amino de

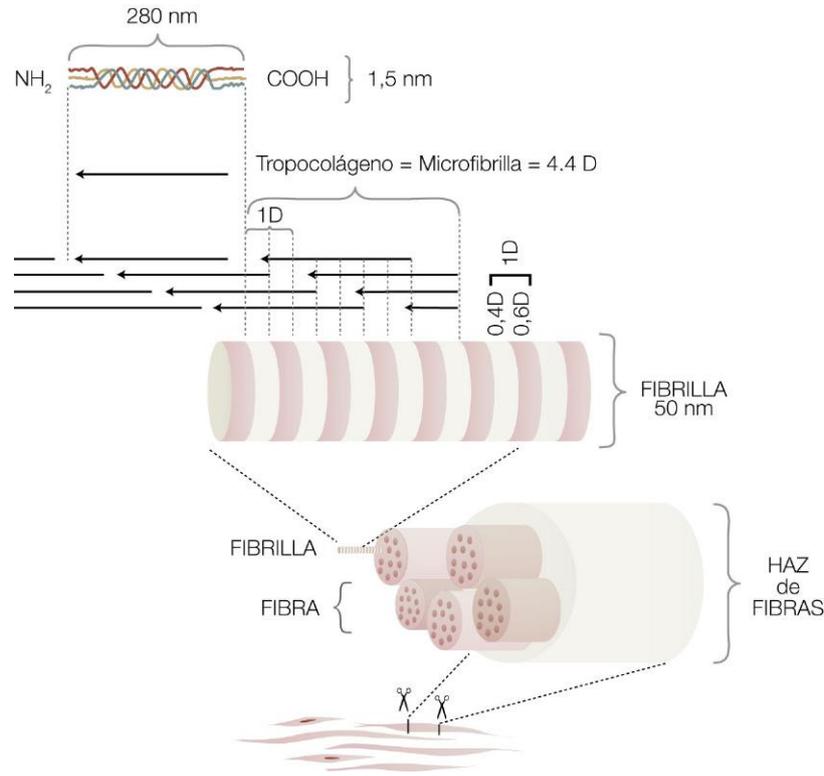


FIGURA 5.4 Esquema de la fibra de colágeno. En la parte superior, a la izquierda, se muestra la triple hélice de la molécula de tropocolágeno o microfibrilla; debajo se hace la representación gráfica como una flecha (grupo amino terminal, cabeza de flecha, y grupo carboxilo, cola de la flecha). Inmediatamente después se muestra la organización espacial de las moléculas de tropocolágeno (paralelas y desfasadas constituyendo una fibrilla). La disposición de las moléculas de tropocolágeno permite explicar la periodicidad de las bandas claras y oscuras del colágeno en cuanto a su ultraestructura (al microscopio electrónico). En la parte inferior se observa que el conjunto de fibrillas constituye una fibra de colágeno y que un conjunto de fibras forma un haz de fibras de colágeno.

la proteína y la cola indicando el extremo carboxilo (v. fig. 5.4). Cientos de moléculas de tropocolágeno constituirán la fibrilla con una disposición ordenada donde las microfibrillas se encuentran desfasadas unas sobre otras, lo que puede observarse muy bien al microscopio electrónico cuando se intensifica la tinción con ácido fosfotúngstico, como una estructura con bandas periódicas electrolúcidas y electrondensas alternadas.

Los monómeros de tropocolágeno tienen una longitud de 280 nm, se disponen en forma paralela y ordenada donde cada extremo amino de un monómero (representado por la punta de una flecha en la fig. 5.4) se continúa con el extremo carboxilo de otro monómero sin que haya una unión química ni contacto entre ambos extremos (generando un espacio tal como se ve en la fig. 5.4). Pero entre las moléculas de tropocolágeno paralelas subyacentes o suprayacentes se produce un desfase (v. fig. 5.4). La consecuencia de esta disposición es que ultraes-

tructuralmente se observa que las zonas que contienen los extremos de las moléculas de tropocolágenos son electrolúcidas, es decir se ven claras (no hay depósitos de metales pesados), y alternan con zonas de menor superposición de moléculas, lo que origina una banda electrodensa (debido a que allí pueden depositarse los metales pesados). La banda oscura junto a la banda clara tiene una longitud que abarca aproximadamente 64 nm, una distancia considerada como «1 D» (o una «distancia axial»), que expresa la longitud de la periodicidad del tropocolágeno, que al tener 280 nm de longitud total incluye 4,4 D (equivalente a 4,4 bandas claras y oscuras). En cada distancia axial (1 D), la banda clara ocupa el 40% (0,4 D) y la banda oscura, el 60% (0,6 D). Finalmente, esta disposición ordenada de monómeros (microfibrillas formadas por tropocolágeno) forma un polímero (fibrilla de colágeno), que llega a tener un espesor de aproximadamente 50 nm (v. fig. 5.4). Muchas fibrillas de colágeno forman una fibra de colágeno,

y un manojo de éstas, un haz de fibras de colágeno, que pueden ser sumamente gruesas, como se observa en el tejido conectivo colágeno denso.

Los colágenos tipos I, II, III y V tienen periodicidad, no así el colágeno tipo IV. Los tres primeros tipos de colágeno abarcan el 90% del colágeno en el ser humano.

La formación de fibrillas está dirigida, en parte, por la tendencia de las moléculas de procolágeno a autoensamblarse mediante enlaces covalentes entre los residuos de lisina, formando un empaquetamiento escalonado y periódico de las moléculas de colágeno individuales en la fibrilla.

Las fibras de colágeno forman estructuras que resisten las fuerzas de tracción. Su diámetro en los diferentes tejidos es muy variable y su organización también; en la piel de los mamíferos está organizada como «canastos de mimbre entretejido», lo que permite la oposición a las tracciones ejercidas desde múltiples direcciones. En los tendones lo están en haces paralelos que se alinean a lo largo del eje principal de tracción. En el tejido óseo adulto forman laminillas circulares en los sistemas haversianos, y en la córnea se disponen en láminas delgadas y superpuestas paralelas una a otra pero formando un ángulo recto con las capas adyacentes.

Las células interactúan con la matriz extracelular tanto mecánica como químicamente, lo que produce notables efectos sobre la arquitectura tisular. Así, distintas fuerzas actúan sobre las fibrillas de colágeno que se han secretado, ejerciendo tracciones y desplazamientos sobre ellas, lo que provoca su compactación y su estiramiento.

Dependiendo de la disposición de los aminoácidos, existen más de 20 tipos de colágeno:

- **Colágeno tipo I:** se encuentra abundantemente en la dermis, el hueso, el tendón y la córnea. Se presenta en fibrillas estriadas de 20 a 100 nm de diámetro, agrupándose para formar fibras colágenas mayores. Sus subunidades mayores están constituidas por cadenas alfa de dos tipos, que difieren ligeramente en su composición de aminoácidos y en su secuencia; a uno se le designa como cadena alfa 1 y al otro, cadena alfa 2. Es sintetizado por fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. Su función principal es la de resistencia al estiramiento (fig. 5.5).
- **Colágeno tipo II:** se encuentra sobre todo en el cartílago, pero también se presenta en la córnea embrionaria y en la notocorda, en el núcleo pulposo y en el humor vítreo del ojo. En el cartílago forma fibrillas finas de 10 a 20 nm de diámetro, pero en otros microambientes puede formar fibrillas más grandes, indistinguibles morfológicamente del colágeno tipo I. Están constituidas por tres cadenas alfa 2 de un único tipo. Es sintetizado por el condroblasto. Su función principal es la resistencia a la presión intermitente (v. fig. 5.5).
- **Colágeno tipo III:** abunda en el tejido conectivo laxo, en las paredes de los vasos sanguíneos, la dermis de la piel y el estroma de varias glándulas. Es un constituyente importante de las fibras de 50 nm que se han llamado tradicionalmente fibras reticulares. Está constituido por una clase única de cadena alfa 3. Es sintetizado por las células del músculo liso, fibroblastos y glía. Su función es la de sostén en los órganos expansibles (v. fig. 5.5).
- **Colágeno tipo IV:** es el colágeno que forma la lámina basal que subyace a los epitelios. Es un colágeno que no se polimeriza en fibrillas, sino que forma un fieltro o malla de moléculas orientadas al azar, asociadas a proteoglicanos y con las proteínas estructurales laminina y fibronectina. Es sintetizado por las células epiteliales y endoteliales. Su función principal es la de sostén y filtración (v. fig. 5.5).
- **Colágeno tipo V:** presente en la mayoría del tejido intersticial. Se asocia con el tipo I.
- **Colágeno tipo VI:** presente en la mayoría del tejido intersticial. Sirve de anclaje de las células en su entorno. Se asocia con el tipo I.
- **Colágeno tipo VII:** se encuentra en la lámina basal.
- **Colágeno tipo VIII:** producido por algunas células endoteliales durante la angiogénesis.
- **Colágeno tipo IX:** se encuentra en el cartílago articular maduro. Interactúa con el tipo II.
- **Colágeno tipo X:** presente en el cartílago hipertrofico y mineralizado.
- **Colágeno tipo XI:** se encuentra en el cartílago. Interactúa con los tipos II y IX.
- **Colágeno tipo XII:** presente en tejidos sometidos a altas tensiones, como los tendones y ligamentos. Interactúa con los tipos I y III.
- **Colágeno tipo XIII:** se encuentra ampliamente distribuido como una proteína asociada a la membrana celular. Interactúa con los tipos I y III.

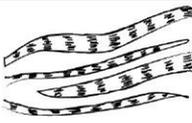
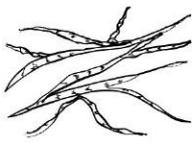
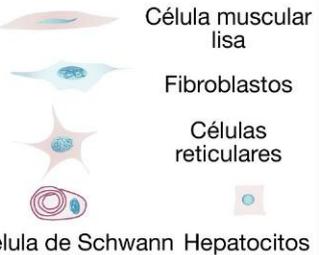
Tipo	Tejidos	Tinción	Ultraestructura	Interacción con GAG	Sintetizado por	Función
I	Dermis Cartílago fibroso Hueso Tendón Dentina	Eosinofilia ++	 Diámetro variable Periodicidad ++	+	 Fibroblastos Osteoblastos Condroblastos	Resistencia al estiramiento
II	Cartílago hialino elástico	Eosinofilia + / -	 Muy finas Periodicidad +	+++	 Condroblastos	Resistencia a la presión
III	Músculo liso Endoneuro Arterias Útero Hígado Bazo Riñón Pulmón	Argirofilia (negras) +++	 Ramificadas Periodicidad ++	++	 Célula muscular lisa Fibroblastos Células reticulares Célula de Schwann Hepatocitos	Sostén estructural de órganos expandibles
IV	Membrana basal	Argirofilia (marrones) +++	 Forma mallas Sin periodicidad	Datos insuficientes	 Células epiteliales Células endoteliales	Sostén y filtración

FIGURA 5.5 Cuadro sinóptico de los cuatro tipos principales de colágeno presentes en los tejidos conectivos no especializados y especializados. Se indica para cada uno la afinidad tintorial, la ultraestructura, su interacción con glucosaminoglucanos (GAG), los tipos celulares que los sintetizan y su función.

Las fibras de colágeno que aparecen teñidas con H-E son de tipo I, II y III, y tienen la función de dar fuerza de tensión a los tejidos.

5.1.3.2 Fibras elásticas

Las fibras elásticas son más finas que las fibras de colágeno, poseen un diámetro de 0,1 a 10 nm, y no tienen estriaciones. Se pueden estirar hasta cerca del 150% de su longitud, y recuperar su longitud original. Son fibras que abundan en órganos expansibles, como los pulmones y en las arterias de conducción o arterias elásticas como la aorta.

Se tiñen débilmente acidófilas con hematoxilina-eosina o con los tricrómicos (Masson-Mallory). Para visualizarlas se utilizan técnicas específicas como el empleo de la orceína nítrica, aldehído-fucsina o resorcina (fig. 5.6; v. también fig. 5.5). Se ramifican y

se unen unas a otras formando una red muy irregular. Son sintetizadas por diferentes células como los fibroblastos, los condroblastos y las fibras musculares lisas.

El componente principal en un 90% de las fibras elásticas es una proteína llamada elastina, rodeada de microfilamentos de una glucoproteína denominada fibrilina o proteína microfibrilar que se dispone en haces alrededor de la elastina.

La elastina posee una estructura enrollada aleatoriamente en estado relajado. Se puede estirar, pero vuelve a adoptar la disposición enrollada aleatoria cuando se relaja. Las diferentes moléculas de elastina se unen por enlaces covalentes, estirándose o relajándose en conjunto; además, se pueden organizar formando fibras o láminas.

Su principal función es dar elasticidad a los tejidos y permitir que se recuperen después del estiramiento.

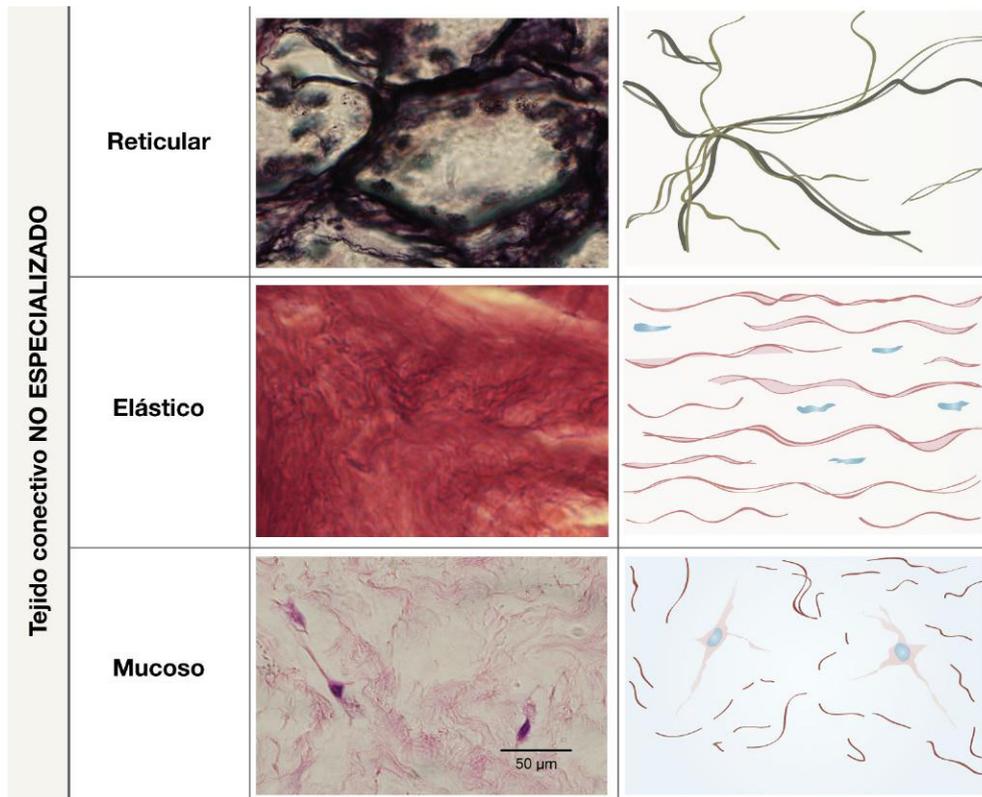


FIGURA 5.6 Cuadro sinóptico de los tejidos conectivos no especializados de tipo reticular, elástico y mucoso. Se muestran fotomicrográficas con impregnación argéntica (tejido conectivo reticular), con resorcina-fucsina (tejido conectivo elástico) y hematoxilina-eosina (tejido conectivo mucoso) y los esquemas de la disposición de las fibras.

5.1.3.3 Fibras reticulares

Las fibras reticulares están formadas por colágeno tipo III (v. anteriormente) (v. [figs. 5.3 y 5.6](#)).

6 CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO

De acuerdo con sus funciones se clasifica en no especializado y especializado. El tejido conectivo no especializado cumple con las funciones generales del tejido conectivo descritas al comienzo del capítulo, y se subclasifica de acuerdo con el tipo de fibras que predominen en los tejidos conectivos colágeno, elástico y reticular. Existe otro tejido conectivo en el que predomina la sustancia fundamental y recibe el nombre de tejido conectivo mucoso. El tejido conectivo especializado cumple con unas funciones especiales que se detallan en sus capítulos correspondientes (excepto el tejido conectivo adiposo, que se describe al final de este capítulo).

6.1 Tejido conectivo no especializado

6.1.1 Tejido conectivo colágeno laxo

En el tejido conectivo colágeno laxo predominan las células, la sustancia fundamental, y las fibras son poco abundantes. Las células que lo componen son tanto fijas (mayormente fibroblastos) como móviles. Es un tejido muy vascularizado que está distribuido en todos los espacios corporales. Por ejemplo, se encuentra en la dermis papilar, donde son más abundantes las células libres, sirviendo como segunda barrera específica ante infecciones. Se encuentra, además, alrededor de los vasos, entre y alrededor de las fibras musculares y nerviosas, por debajo del epitelio en las mucosas, donde recibe el nombre de corion o lámina propia, y bajo las tunicas mesoteliales. Interviene fundamentalmente en la nutrición de los tejidos al estar muy vascularizado, distribuyendo gases y nutrientes a través de la sustancia fundamental. Sus escasas fibras se disponen en todas las direcciones del espacio, y la resistencia que ejercen a la tracción no es fuerte ([fig. 5.7](#)).

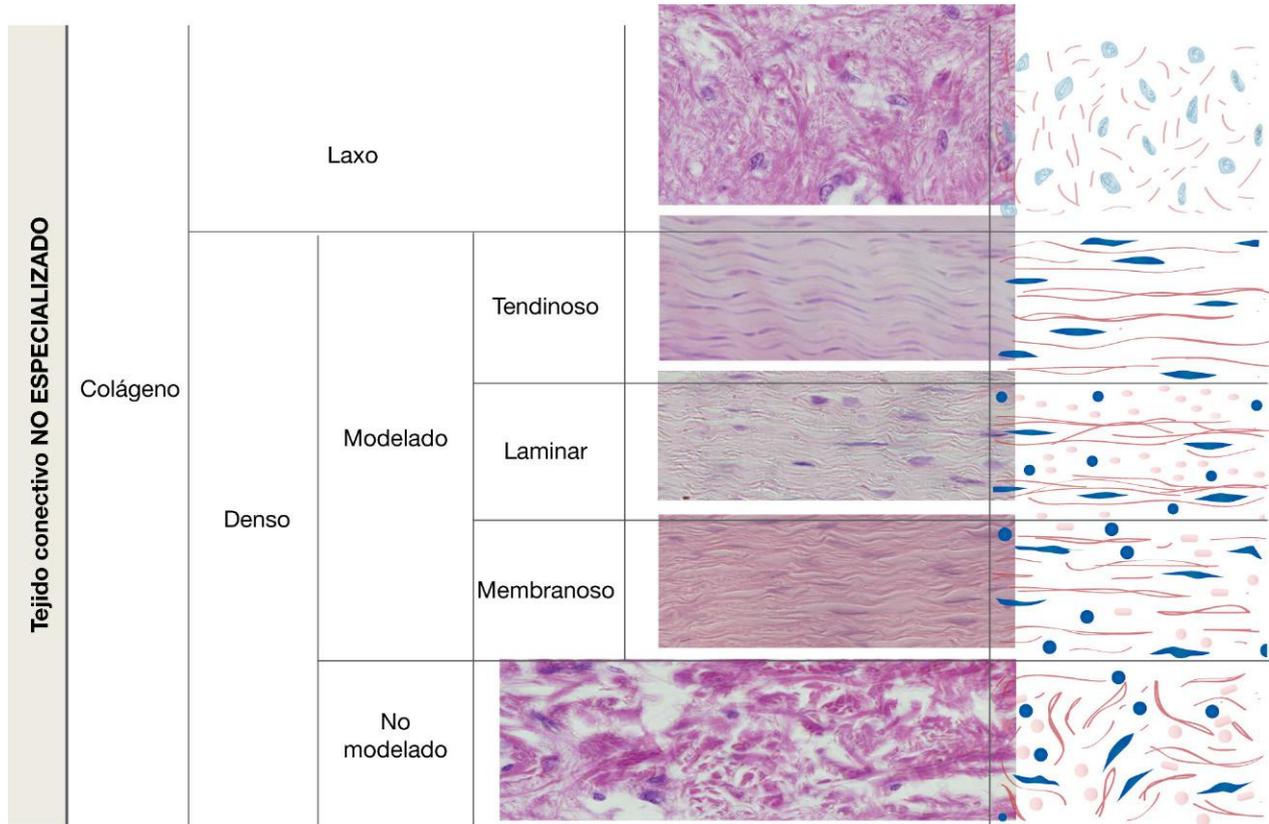


FIGURA 5.7 Cuadro sinóptico de los tejidos conectivos no especializados de tipo colágeno. Se muestran fotomicrografías ópticas de preparados histológicos teñidos con hematoxilina-eosina y los esquemas de cada uno.

6.1.2 Tejido conectivo colágeno denso

Se caracteriza por poseer más fibras de colágeno que células y sustancia fundamental. Las fibras que más abundan son las gruesas y evidentes fibras colágenas, cuya función mecánica depende del tipo de fibra al que pertenezcan. Además, cuanto más colágeno, más resistencia, y su orientación determina las fuerzas de tensión a las que están sometidas. El tejido conectivo denso se clasifica en: *a*) modelado, y *b*) no modelado (v. fig. 5.7).

6.1.2.1 Tejido conectivo colágeno denso modelado

Se subclasifica en tendinoso, laminar y membranoso.

El tejido conectivo colágeno denso modelado tendinoso está conformado por haces paralelos de fibras colágenas, entre las cuales se encuentran hileras de fibroцитos (tendinocitos), formando en conjunto cordones o bandas de tejido conectivo que unen el músculo al hueso. Estos cordones están rodeados por una lámina

fina de tejido conectivo colágeno laxo, el epitendón, que inerva y vasculariza al tendón y los ligamentos.

El tejido conectivo colágeno denso modelado laminar presenta una disposición ordenada de las fibras de colágeno en haces de fibras paralelas, dispuestas en capas con disposición perpendicular al haz supra y subyacente. Se lo encuentra formando la mayor parte de la córnea (estroma) y entre las fibras están los fibroцитos (queratocitos), cuyos núcleos se observan en los cortes histológicos alargados o redondos según la disposición de las fibras en las capas. Así, esta disposición ordenada en haces de fibras a 90° unas respecto de otras otorga transparencia a la córnea.

El tejido conectivo colágeno denso modelado membranoso se caracteriza por que sus fibras se disponen en múltiples direcciones en superficies anchas y planas, formando de esta manera una trama con aspecto de red, cuya principal función es el sostén estructural de los órganos capsulados. Se la encuentra en cápsulas, tabiques, aponeurosis y duramadre (v. fig. 5.7).

6.1.2.2 Tejido conectivo colágeno denso no modelado

Presenta sus fibras de colágeno dispuestas al azar, en forma desordenada o irregular, entrecruzándose entre sí de forma paralela, oblicua o perpendicular. Si bien está ampliamente distribuido, es posible observarlo muy bien en la dermis reticular (v. [fig. 5.7](#)).

6.1.3 Tejido conectivo elástico

En este tejido abundan las fibras elásticas (más que las de colágeno). Se le considera denso porque la matriz extracelular es muy rica en fibras, en su mayoría elásticas, que se ramifican formando estructuras más o menos irregulares. Las fibras elásticas forman láminas delgadas y las encontramos principalmente formando parte de la pared de los grandes vasos arteriales (v. [fig. 5.6](#)).

6.1.4 Tejido conectivo reticular

En este tejido abundan las fibras reticulares (colágeno tipo III), formando redes entrecruzadas de fibras, que se intercalan con fibroblastos y macrófagos. Se encuentra sobre todo en la médula ósea, en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado (v. [fig. 5.6](#)).

6.1.5 Tejido conectivo mucoso

Es un tejido embrionario, formado por una matriz extracelular gelatinosa donde predomina la sustancia fundamental amorfa sobre las fibras y las células. Recibe este nombre porque la sustancia intercelular es de aspecto mucoso o gelatinoso. Las células contenidas en la matriz son de aspecto fusiforme y se parecen mucho a los fibroblastos, encontrándose muy separadas entre sí. Este tejido está en el cordón umbilical formando la llamada «gelatina de Wharton», y en el núcleo pulposo de los discos intervertebrales (v. [fig. 5.6](#)).

6.2 Tejidos conectivos especializados

Entre los tejidos conectivos especializados se encuentran:

- Tejido adiposo
- Tejido cartilaginoso (v. [cap. 8](#))

- Tejido óseo (v. [cap. 8](#))
- Tejido sanguíneo (v. [cap. 9](#))
- Tejido hematopoyético (v. [cap. 9](#))
- Tejido linfático (v. [cap. 11](#))

6.2.1 Tejido adiposo

Este tejido está formado por células especializadas en la síntesis y el almacenamiento de lípidos, principalmente de triglicéridos. Existen dos tipos de tejido adiposo o tejido graso: la grasa blanca y la grasa parda. La grasa blanca contiene células con aspecto globuloso por su contenido graso en una gran vacuola que desplaza el núcleo de cromatina densa hacia la periferia. La grasa parda posee células de aspecto mesenquimático con pequeñas gotitas lipídicas.

6.2.1.1 Grasa blanca, amarilla o tejido adiposo unilocular

Está constituido por células que poseen un citoplasma ocupado en su mayoría por una única y gran gota lipídica, que desplaza el núcleo y el escaso citoplasma que queda hacia la membrana plasmática. Es por estas características morfológicas que los antiguos microscopistas se referían a ellas como células «en anillo de sello». Con la técnica histológica de rutina se visualiza esa gran gota lipídica como una «imagen negativa», consecuencia del proceso de inclusión y lavado con solventes (alcohol, xilol), por lo que para visualizarlas es preciso fijar por congelación y utilizar técnicas especiales como Sudán o tetróxido de osmio, con lo que no se pierde el contenido lipídico y se permite su coloración. El tejido adiposo blanco es muy abundante y está ampliamente distribuido en el organismo, formando el tejido celular subcutáneo o hipodermis, por debajo de la piel en casi todo el cuerpo. En este lugar adquiere en primates un característico color amarillo por su riqueza en carotenos, por lo que también se le denomina grasa amarilla. Es un tejido que interviene fundamentalmente en la reserva energética, el sostén y el amortiguamiento de golpes (es rico en las órbitas oculares, en las rodillas, en las palmas de las manos y en las plantas de los pies) y provee los caracteres sexuales secundarios que diferencian al hombre (acumulación en la nuca y región lumbosacra) de la mujer (acumulación en las nalgas, caderas, mamas y muslos) ([fig. 5.8](#)).

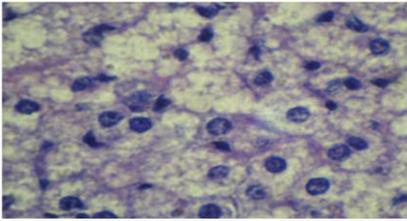
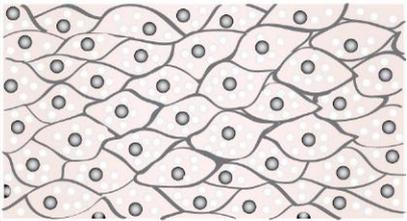
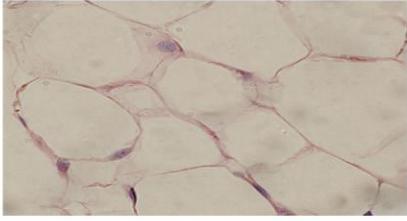
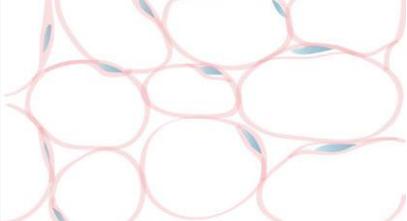
Tejido conectivo ESPECIALIZADO	Tejido adiposo	Grasa parda		
		Grasa blanca		
Tejido cartilaginoso Tejido óseo Tejido sanguíneo Tejido hematopoyético Tejido linfático				

FIGURA 5.8 Cuadro sinóptico de los tipos de tejido adiposo, mostrando las imágenes de sus respectivas microscopias ópticas de preparados teñidos con hematoxilina-eosina. En los esquemas correspondientes se observa la disposición multilocular de los lípidos en la grasa parda y la disposición unilocular de los lípidos en la grasa blanca. Asimismo, se enumeran otros tejidos conectivos especializados que se tratan en otros capítulos.

6.2.1.2 Grasa parda o multilocular

Está formada por células con morfología diferente a la grasa blanca, ya que éstas tienen un aspecto esponjiforme, por contener múltiples y pequeñas gotitas de grasa. El núcleo de estas células es central, redondo y de cromatina laxa. La denominación de grasa parda se debe al color amarillado que adquiere este tejido por la gran cantidad de citocromo debido a la abundante presencia de grandes mitocondrias con crestas muy juntas y carentes de partículas F1. Estas mitocondrias no intervienen en la fosforilación oxidativa, sino en la generación de calor. Al comparar estas células con el típico adipocito globuloso, son más pequeñas y poligonales, y al igual que la grasa blanca, intervienen en la reserva energética del organismo, pero especializándose en generar calor. La grasa parda puede considerarse como un verdadero órgano, lobulado, muy capilarizado e innervado. Interviene sobre todo en la termorregulación, cuando por estímulo nervioso (noradrenérgico), se oxidan los ácidos grasos con un gran consumo de oxígeno, liberando calor hacia la circulación sanguínea. Por este motivo es abundante en aquellos animales que hibernan. Cuando finaliza el período invernal, las células de este tejido adquieren

un aspecto epitelióide. En el ser humano se encuentran sobre todo en el feto y en el recién nacido, entre las escápulas y en las axilas, la nuca y a lo largo de los grandes vasos, lo cual genera en éstos una gran resistencia a la hipotermia. En el hombre, la grasa parda disminuye durante el desarrollo posnatal (v. [fig. 5.8](#)).

7 REGENERACIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO («CICATRIZACIÓN»)

El tejido conectivo puede regenerarse y repararse porque en él hay células mesenquimáticas y fibroblastos; ambas responden a estímulos que les permiten crear nuevas células para llevar a cabo la regeneración, ya que son capaces de dividirse y fabricar los componentes de la matriz. Estas células mesenquimáticas sustituyen, por tanto, a las células dañadas. El tejido conectivo se encarga de producir la cicatrización y la reparación de otros tejidos. Cuando un tejido se lesiona y no es capaz de reparar sus propias lesiones, a él se desplazan células mesenquimáticas y fibroblastos para intervenir en la reparación. En conclusión, la cicatriz se forma en distintos tejidos pero está constituida siempre por tejido conectivo.

8 PROYECCIÓN CLÍNICA

El escorbuto era una enfermedad común entre los antiguos navegantes, que al carecer de vitamina C o ácido ascórbico (rico en los cítricos y verduras frescas), producía graves hemorragias gingivales, articulares y cutáneas, así como un mayor riesgo a fracturas que los llevaban a la muerte. La vitamina C es una coenzima de la enzima prolil-hidroxilasa, que permite la hidroxilación de la prolina. Si hay una carencia de hidroxiprolina, el colágeno se altera (con lo que se debilitan las uniones entre las microfibrillas de tropocolágeno), lo cual conlleva una gran labilidad de las pequeñas lesiones.

El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por una hiperelasticidad de la piel, una hipermotilidad articular y una tendencia a luxaciones por repetición. Esta enfermedad se debe a un defecto en la formación del colágeno (el más común a causa de un defecto del colágeno tipo III).

El síndrome de Marfan se produce por una mutación en el gen que codifica la fibrilina (componente de las fibras elásticas), lo que induce en los pacientes que lo padecen: escoliosis, hiperextensibilidad articular, aneurisma aórtico, *pectum excavatum* («pecho de pollo»), aracnodactilia (dedos largos que comúnmente terminan en dedos «en palillos de tambor»), luxación del cristalino, una facies característica con paladar estrecho, y una mayor estatura de lo normal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alberts B, Bray D, Hopkin K, Jonson A, Lewis J, Raff M, et al. *Introducción a la Biología Celular*. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.
- Fawcett DW. *Tratado de Histología*. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 12.ª ed. Madrid: Elsevier; 2011.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuáles son las principales funciones del tejido conectivo?
2. ¿Cuáles son los componentes orgánicos e inorgánicos más importantes de la matriz extracelular del tejido conectivo?
3. Enumere las características principales a nivel estructural y ultraestructural de un fibroblasto.
4. ¿Qué poseen los gránulos de las células cebadas o mastocitos? ¿Para qué sirven esas sustancias?
5. ¿Qué características especiales tiene el tejido conectivo mucoso con respecto al resto de los tejidos conectivos?

Respuestas

1. Relacionadas con distintas formas de protección: Envoltura, deslizamiento o aislamiento de órganos formando cápsulas.
 - Sostén y movimiento del esqueleto (huesos y cartílago).
 - Almacenamiento de moléculas que serán útiles cuando la célula necesite ATP. Funciona como reserva de sustancias que proveen energía (p. ej., ácidos grasos en tejido adiposo) y como aislante.
 - Transporte de sustancias (sangre), transporte de oxígeno, dióxido de carbono, factores de crecimiento, proteínas, hormonas, etc.
 - Función inmunológica: a partir de células, leucocitos, linfocitos, factores y proteínas circulantes en la sangre.
2. La matriz extracelular es una red entremezclada de moléculas, proteínas e hidratos de carbono, que se disponen en el espacio intercelular y que es sintetizada y secretada por las propias células. Cumple distintas funciones, entre las cuales destacan: proporcionar sostén mecánico a los tejidos; mantener la forma celular; permitir la adhesión de las células para formar tejidos; facilitar la comunicación intercelular; generar una trama por la que se mueven las células; modular la diferenciación celular, etc. En cuanto a la cantidad, la composición y la disposición de la matriz extracelular, dependen del tipo de tejido considerado; en el tejido conectivo, es el elemento más importante en volumen, mientras que en otros tejidos, como en el epitelial, es escasa o mínima. Se define como matriz extracelular el conjunto de materiales extracelulares que forman parte de un tejido, que actúa como medio de integración fisiológico, de naturaleza bioquímica compleja, en el que están inmersas las células del tejido, siendo la sustancia que rodea el medio celular. Se divide en dos fracciones según las características

de los distintos componentes que conforman el conjunto intercelular:

- Sustancia fundamental o sustancia amorfa: es un gel muy hidratado (turgente), contrario a la deformación por fuerzas de compresión, compuesto por material amorfo, elementos fluidos, formado por glúcidos (glucosaminoglucanos caracterizados por sus elevadas cargas negativas, que retienen cationes y atraen agua por difusión selectiva), proteínas, glúcidos (proteoglucanos y proteínas de adhesión, como la laminina y la fibronectina, que cumplen funciones en la unión de células a la matriz).
 - Fibras: proporcionan resistencia y elasticidad al tejido, y funcionan como un carril sobre el que se disponen las células. Entre las fibras se encuentran el colágeno (la más abundante), las fibras elásticas y las fibras reticulares que también son fibras colágenas de tipo III.
3. Son las células más abundantes, sintetizan la matriz y su forma depende de la localización. Tienen una forma irregular, en general ahusada, con un núcleo ovoide de cromatina laxa con algún nucléolo visible. Su tinción citoplasmática con hematoxilina-eosina es difícil de visualizar debido a la proximidad con la matriz extracelular, por lo que el diagnóstico mediante el microscopio óptico se realiza por la morfología del núcleo. A nivel ultraestructural predominan el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Rara vez se dividen y pueden desplazarse; esto último lo hacen sobre todo para la cicatrización. Pueden diferenciarse originando adipocitos, condrocitos y osteoblastos. Cuando su actividad biosintética es baja se transforman en fibrocitos, los cuales poseen un citoplasma escaso y acidófilo y un núcleo alargado con cromatina condensada.
 4. Poseen gran cantidad de gránulos basófilos como la histamina y la heparina. Además, por tener heparina, estos gránulos son metacromáticos. Abundan en la dermis y en el tejido conectivo subyacente, y también en epitelios de los tractos digestivo y respiratorio. Se los considera las células centinelas del sistema inmunitario. Sus funciones abarcan desde el inicio de la reacción de hipersensibilidad inmediata, hasta la liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria rápida como son la heparina (es un anticoagulante) y la histamina (es un vasodilatador que posee alta permeabilidad capilar generando edema; además, aumenta la cantidad de moco en el árbol bronquial y desencadena la contracción del músculo liso de las vías respiratorias pulmonares pudiendo provocar broncoespasmo en situaciones patológicas). Asimismo, liberan activadores de otras células

como el factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF), fagocitan complejos antígeno-anticuerpo y destruyen parásitos.

5. Es un tejido embrionario formado por células mesenquimáticas y una matriz extracelular especializada gelatinosa. Ejemplos del mismo son el núcleo

pulposo y la «gelatina de Wharton»; esta gelatina está compuesta en su mayoría por sustancia amorfa y poca cantidad de células y fibras. Las células de aspecto fusiforme que contiene la matriz se parecen mucho a fibroblastos y se encuentran muy separadas entre sí.

Tejido muscular

- 1. **Introducción** 97
- 2. **Músculo estriado esquelético** 98
 - 2.1 Estructura de las miofibrillas. El sarcómero 101
 - 2.2 Placa neuromuscular 103
 - 2.3 Mecanismo de contracción en la fibra muscular estriada 103
 - 2.4 Células satélite 105
 - 2.5 Fibras rojas y blancas 105
 - 2.6 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado esquelético 106
 - 2.7 Epimisio, perimisio y endomisio 106
- 3. **Músculo estriado cardíaco** 106
 - 3.1 Ultraestructura de los discos intercalares 108
 - 3.2 Células de conducción cardíaca 109
 - 3.3 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado cardíaco 110
- 4. **Músculo liso** 110
 - 4.1 Ultraestructura de la fibra muscular lisa 110
 - 4.2 Mecanismo de contracción de la fibra muscular lisa 112
- 5. **Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo liso** 113
- 6. **Comparación entre los tres tipos de fibras musculares** 113
- 7. **Proyección médica** 113
- Bibliografía recomendada** 114

1 INTRODUCCIÓN

El tejido muscular es uno de los tejidos básicos. Está constituido por largas células especializadas en el proceso de contracción a las que se denomina indistintamente células o fibras musculares. Cabe destacar la diferencia que existe en relación con el tejido conectivo en el cual las fibras no son células sino proteínas de la matriz extracelular, como ocurre con las fibras colágenas, elásticas y reticulares (fig. 6.1).

Las fibras musculares han desarrollado al máximo su capacidad contráctil a partir del ordenamiento y la integración funcional de los componentes de su citoesqueleto: los microfilamentos de actina que, junto con los de miosina, se denominan miofilamentos.

En función de cómo se ordenan estos miofilamentos contráctiles, se pueden diferenciar dos grandes clases de tejido muscular: por un lado, el tejido muscular estriado y, por otro, el tejido muscular liso.

Las fibras del músculo estriado presentan un patrón característico de estriaciones transversales a lo largo de todo su citoplasma. El tejido muscular estriado se divide, a su vez, en el tejido muscular estriado esquelético, constituido por los músculos que se asocian al sistema osteoarticular y son responsables de los movimientos voluntarios de nuestro organismo, y el tejido muscular estriado cardíaco, que se localiza en la pared del corazón y en la zona donde comienzan los grandes vasos, y es de contracción involuntaria. La lengua y el tercio superior del esófago constituyen casos particulares; ambos órganos cuentan con tejido muscular estriado esquelético, pero en la lengua no está asociada al sistema osteoarticular y en el esófago, además, es de tipo involuntario.

Las fibras del músculo liso no presentan estriaciones transversales y se encuentran formando parte de la pared de las vísceras huecas (tubo digestivo, vías urinarias, árbol traqueobronquial y vasos arteriales y venosos).

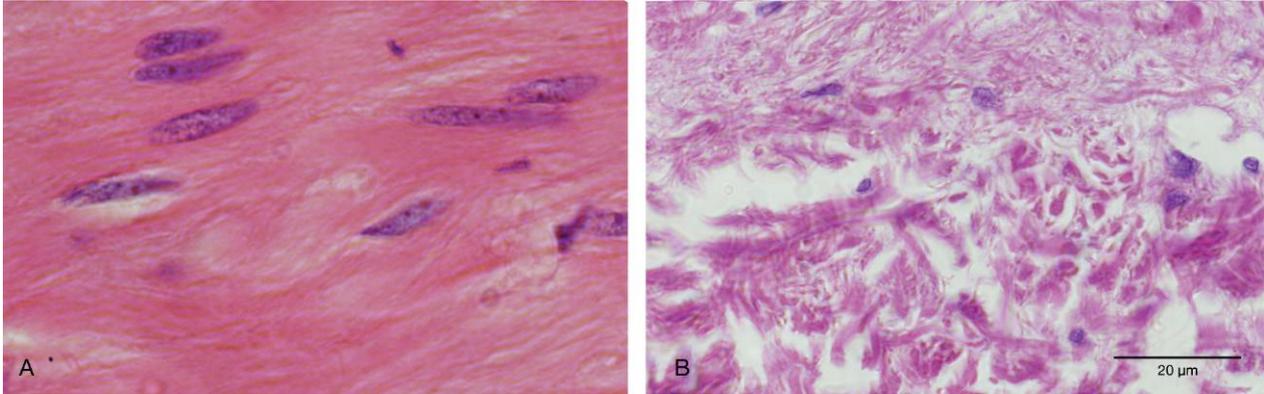


FIGURA 6.1 Fotomicrografía en la que se observan las diferencias entre tejido muscular (A) y tejido conectivo (B). Las fibras (células) musculares presentan una mayor acidofilia que las fibras de colágeno (matriz extracelular del tejido conectivo). Las fibras de colágeno densamente empaquetadas se observan entre los núcleos de fibroцитos.

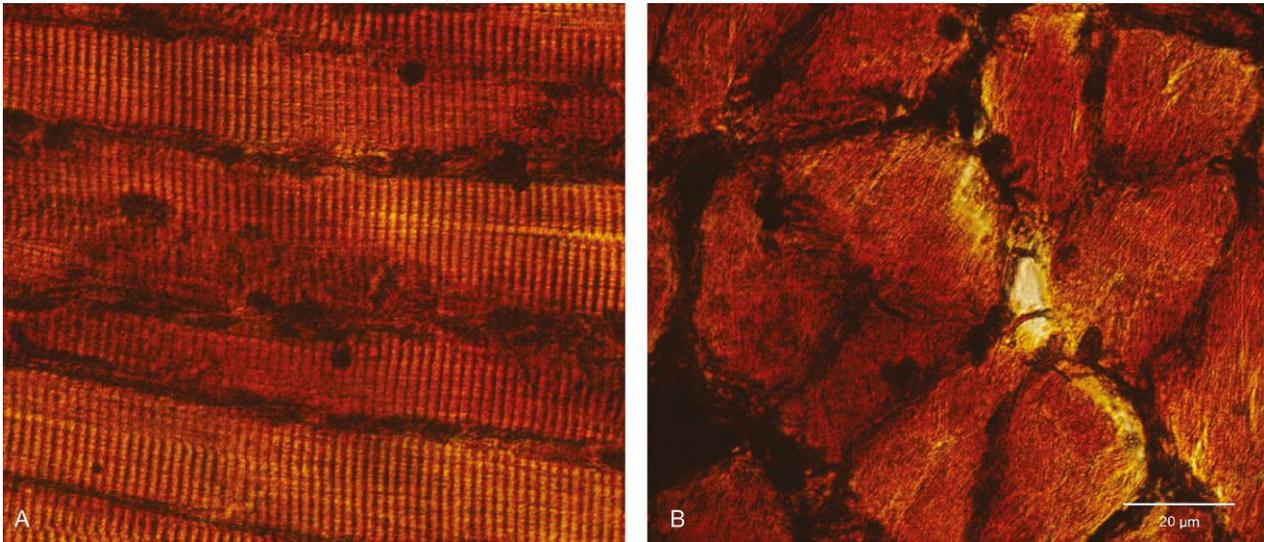


FIGURA 6.2 Músculo estriado esquelético. Técnica de impregnación argéntica. En esta fotomicrografía se observa un corte longitudinal (A) y otro transversal (B) de fibras musculares estriadas esqueléticas. En A se destacan las estriaciones transversales correspondientes a la sucesión de sarcómeros dentro de las miofibrillas. En ambas fotomicrografías se observa una red de fibras reticulares que rodea cada una de las fibras musculares.

2 MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO

Las fibras que constituyen este tipo de tejido muscular son grandes células cilíndricas que pueden llegar a medir varios centímetros de longitud (hasta más de 30 cm) y habitualmente se agrupan formando haces musculares que al mismo tiempo se unen dando origen a fascículos musculares. Estos últimos, finalmente, forman los músculos. Las fibras musculares estriadas esqueléticas se caracterizan por ser multinucleadas y su citoplasma, marcadamente eosinófilo, presenta estriaciones transversales visibles al micros-

copio óptico. Esta última característica es la que le da su nombre (figs. 6.2 y 6.3 A y B).

Los núcleos, de forma alargada y paralelos al eje mayor de la fibra, exhiben forma levemente ahusada, poseen cromatina densa y se localizan periféricamente, por debajo del sarcolema. Se denomina sarcolema a la membrana plasmática de la fibra muscular. Cada fibra muscular esquelética se encuentra rodeada por una envoltura glucoproteica semejante a la lámina basal de los tejidos epiteliales llamada lámina externa, así como por una delgada red de fibras reticulares (v. fig. 6.2).

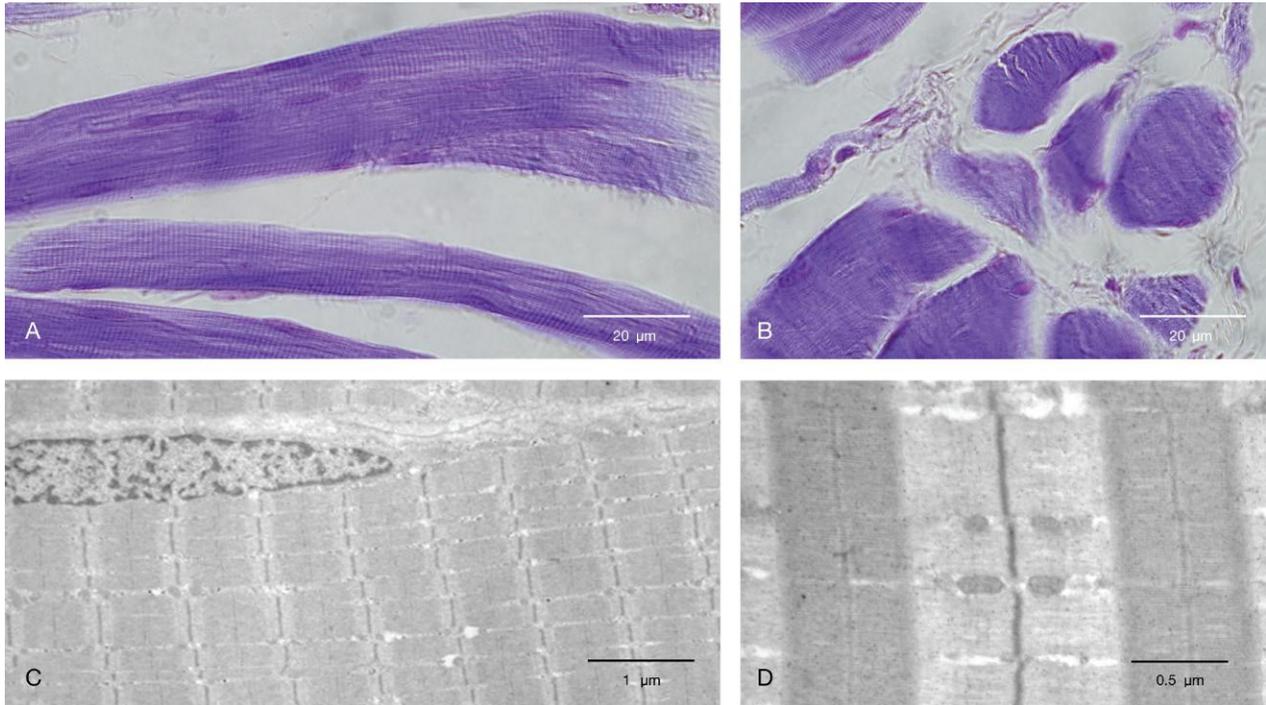


FIGURA 6.3 A, B) Fotomicrografías de fibras musculares estriadas esqueléticas en corte longitudinal (A) y transversal (B) teñidas con azul de toluidina. Se observan las estriaciones transversales correspondientes a los sarcómeros y la disposición periférica de los núcleos dentro de cada fibra muscular. C, D) Fotomicrografía electrónica de transmisión (MET) en las que se observa un núcleo periférico y gran cantidad de miofibrillas en el sarcoplasma de una fibra muscular estriada esquelética (C). En D se aprecia la ultraestructura de los sarcómeros presentes en miofibrillas contiguas. Se observan también mitocondrias entre las miofibrillas. (Por cortesía de la doctora María Saccoliti.)

En el citoplasma de estas fibras, denominado sarcoplasma (*sarx*: carne), se pueden identificar las estriaciones transversales que corresponden a la organización del citoesqueleto en sarcómeros, que constituyen la unidad estructural y funcional de la contracción muscular estriada. La sucesión de sarcómeros constituye las miofibrillas, las cuales se anclan en los extremos (costámeros) de las fibras por proteínas llamadas distrofinas, uniéndose de esta forma al sarcolema y a la matriz extracelular. El conjunto de miofibrillas contenido en una fibra muscular se evidencian como estriaciones longitudinales (v. fig. 6.3).

Las estriaciones transversales corresponden a bandas o zonas de diferente refringencia que se alternan unas y otras a intervalos regulares. Mediante la microscopía electrónica se pudo determinar que este patrón de bandas se debe a la repetición de unidades estructurales y funcionales denominadas sarcómeros. Entre las miofibrillas se localizan gran cantidad de mitocondrias (sarcosomas), que muestran crestas muy próximas entre sí (morfología estrechamente relacionada con la gran cantidad de ATP necesaria

para llevar a cabo la contracción muscular); próximos a los bordes de los núcleos se localizan pequeños aparatos de Golgi e inclusiones de glucógeno. Otras organelas celulares, que en el caso de la fibra muscular estriada tienen una gran importancia por su participación directa en el proceso de contracción muscular, son: el retículo sarcoplásmico y los tubos T (fig. 6.4).

El retículo sarcoplásmico es el homólogo al retículo endoplásmico liso de otros tipos celulares, pero con características peculiares: en la fibra muscular estriada presenta numerosas prolongaciones digitiformes denominadas sarcotúbulos que rodean las miofibrillas formando redes que se anastomosan y funcionan como un reservorio intracelular de calcio. Algunos sarcotúbulos, al anastomosarse, forman expansiones de mayor tamaño a las que se denomina cisternas terminales. Estas cisternas se encuentran estrechamente relacionadas con los tubos T (v. fig. 6.4).

El tubo T es una invaginación digitiforme del sarcolema que penetra profundamente dentro de la

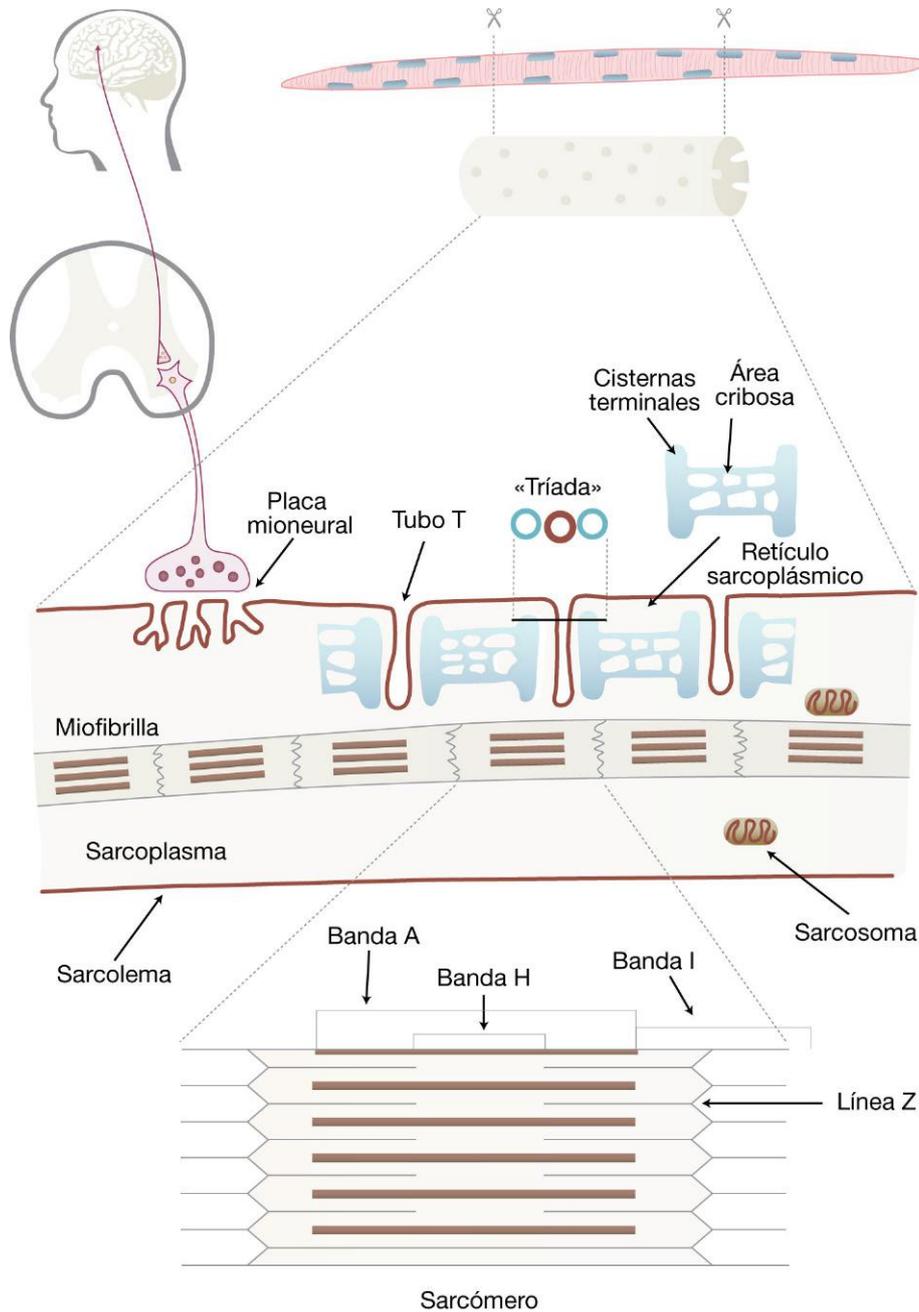


FIGURA 6.4 Esquema simplificado de la estructura de una fibra muscular estriada esquelética (de contracción voluntaria) en el que se destaca: la placa neuromuscular (sinapsis entre un terminal nervioso y una fibra muscular); una triada compuesta por dos cisternas terminales y un tubo T, ubicada entre las bandas A e I del sarcómero; la disposición longitudinal de una de las miofibrillas; la ubicación de las mitocondrias en el sarcoplasma, y la estructura de un sarcómero con todas sus bandas.

fibra muscular. La luz del tubo T se continúa con el espacio extracelular y al penetrar profundamente en la fibra, se ubica a la altura de la unión A-I de las bandas del sarcómero (v. más adelante). Por otro lado, como se mencionó anteriormente, estas prolongaciones del sarcolema están en estrecho contacto

con las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico (v. fig. 6.4).

En cuanto a su ultraestructura, el conjunto formado por dos cisternas terminales y un tubo T ubicado entre ambas se denomina triada, y es característica de la fibra muscular estriada esquelética.

2.1 Estructura de las miofibrillas. El sarcómero

La observación de una fibra muscular estriada esquelética con microscopía electrónica permite determinar que el patrón de estriaciones visibles con microscopía óptica (bandas claras y oscuras alternadas) se debe a la repetición de unidades estructurales y funcionales denominadas sarcómeros.

El sarcómero está compuesto por dos tipos diferentes de miofilamentos: los filamentos finos y los gruesos. Los filamentos finos están constituidos principalmente por actina fibrilar (F), mientras que los filamentos gruesos están compuestos por miosina tipo II. La miosina II está formada por dos cadenas pesadas y cuatro cadenas livianas. Las cadenas pesadas están formadas por una cola o bastón (LMM o meromiosina liviana) entrelazadas que se continúan con una región de bisagra o cuello (S2) (HMM-S2 o meromiosina pesada S2) que culmina en una cabeza globular (S1) (HMM-S1 o meromiosina pesada S1) y que contiene el sitio ATPasa. Existen cuatro proteínas livianas (dos por cada cabeza globular) asociadas llamadas proteína esencial y proteína reguladora.

Ambos filamentos tienen, además, otras proteínas asociadas.

Los filamentos finos están constituidos por una doble cadena de actina fibrilar que resulta de la polimerización de actina globular (G), que se dispone como las cuentas de un collar enrollado de forma helicoidal. En el surco que queda en medio de la doble cadena se encuentra una de las proteínas asociadas, la tropomiosina. Esta proteína es de tipo fibrilar compuesta por dos cadenas enrolladas en forma helicoidal y en

estado de relajación se encuentra cubriendo el sitio de unión de la actina a la miosina (sitio activo). A intervalos regulares (cada siete actinas) se ubica la otra proteína asociada al filamento de actina, la troponina. Esta proteína es de tipo globular y está formada por tres subunidades polipeptídicas: la troponina T, que se une a la tropomiosina; la troponina I, que se une al sitio activo de la actina e inhibe la unión de ésta con la miosina, y la troponina C, que tiene la capacidad de unirse a iones calcio (figs. 6.5 y 6.6).

Por otro lado, los filamentos gruesos están formados por miosina. Esta proteína está constituida por dos polipéptidos con forma de bastón y presentan una porción fibrilar entrelazada y otra globular. Dentro del filamento grueso, las moléculas de miosina se disponen con sus porciones fibrilares formando haces, y las porciones globulares (denominadas «cabezas de miosina») lo hacen orientadas hacia fuera en forma helicoidal. La digestión enzimática de la miosina permite separarla en dos fragmentos: la meromiosina liviana, compuesta por la mayor parte de la porción fibrilar, y la meromiosina pesada, compuesta por una pequeña porción fibrilar y la cabeza de la miosina. Esta última región es la que tiene actividad ATPasa (hidroliza ATP y genera energía) y será uno de los elementos fundamentales durante la contracción muscular (v. fig. 6.6).

Asimismo, existen varias proteínas asociadas a los filamentos gruesos y finos que mantienen la estabilidad de éstos dentro del sarcómero: la α -actinina se encarga de fijar el filamento fino al disco Z; la titina sujeta los filamentos gruesos al disco Z; la nebulina se encuentra unida al disco Z, se dispone paralela a los filamentos finos y colabora con la α -actinina a mantener unidos estos filamentos a la línea Z; por

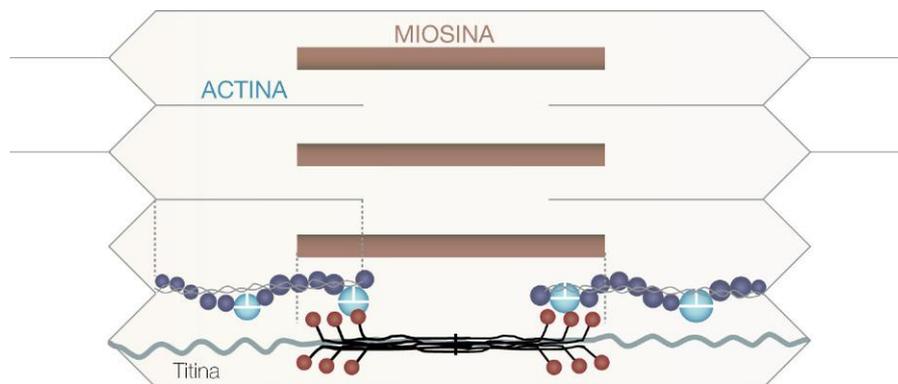


FIGURA 6.5 Esquema de un sarcómero en estado de relajación, en el cual se destaca su estructura organizada en filamentos finos y gruesos. También se observa la relación que existe entre éstos. Los componentes proteicos individuales se describen en la figura 6.6.

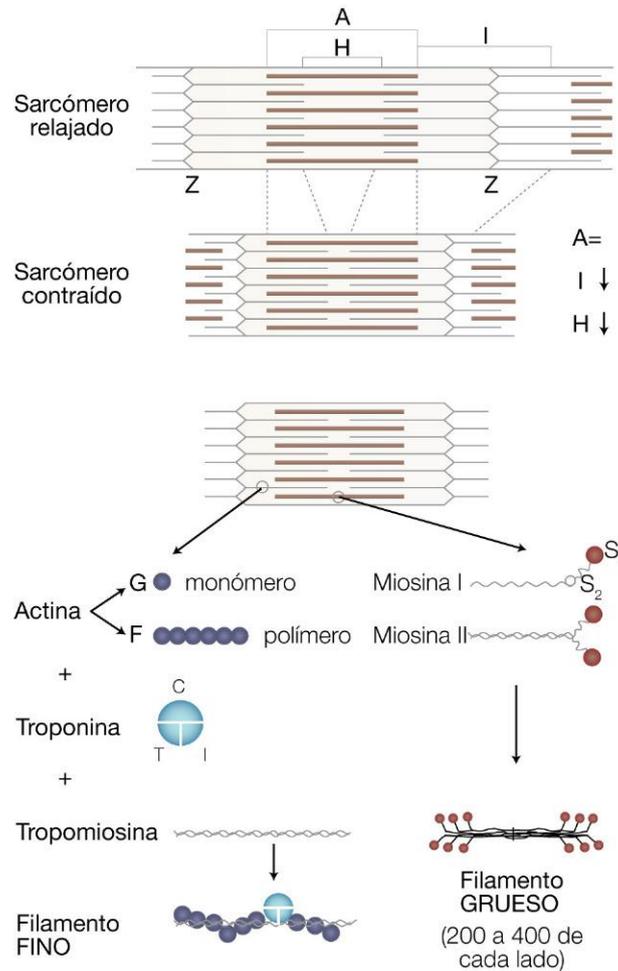


FIGURA 6.6 Esquema que muestra el sarcómero en los distintos estados (relajado y contraído). Se puede observar el desplazamiento de los filamentos finos sobre los gruesos produciéndose, de esta manera, el acortamiento del sarcómero. En el esquema también se observan los componentes moleculares que forman parte tanto de los filamentos finos como de los gruesos.

último, la miomesina y la proteína C actúan manteniendo los filamentos gruesos alineados en la línea M (v. figs. 6.5 y 6.6).

El análisis ultraestructural del sarcómero revela que éste se extiende desde una línea Z hasta la siguiente. La línea Z es la expresión bidimensional de una estructura denominada disco Z. Los filamentos finos de actina de un sarcómero, al aproximarse a los del sarcómero vecino, no lo hacen de forma coincidente y se relacionan entre sí a través de los filamentos Z, que le otorgan a la línea homónima un patrón en forma de zigzag. En la línea Z también se identificaron las proteínas α -actinina, desmina y vimentina.

Los filamentos finos se dirigen desde los discos Z hacia el centro del sarcómero, pero sin llegar hasta la línea media. Conjuntos formados por seis de estos

filamentos se ubican rodeando cada uno de los filamentos gruesos que tienen una disposición central dentro del sarcómero.

La organización espacial de ambos tipos de filamentos dentro del sarcómero da como resultado la presencia de dos bandas de diferente refringencia que corresponden a las estriaciones vistas al microscopio óptico: por un lado, las bandas I o isotrópicas, porque no presentan birrefringencia y están constituidas sólo por filamentos finos, y por otro lado, las bandas A o anisotrópicas, que sí presentan birrefringencia y están compuestas por filamentos finos y gruesos.

Dentro de las bandas A se pueden distinguir diferentes regiones: una región más periférica que está compuesta por ambos tipos de filamentos (finos y gruesos) y una segunda región, central, constituida sólo por filamentos gruesos. A esta última región se

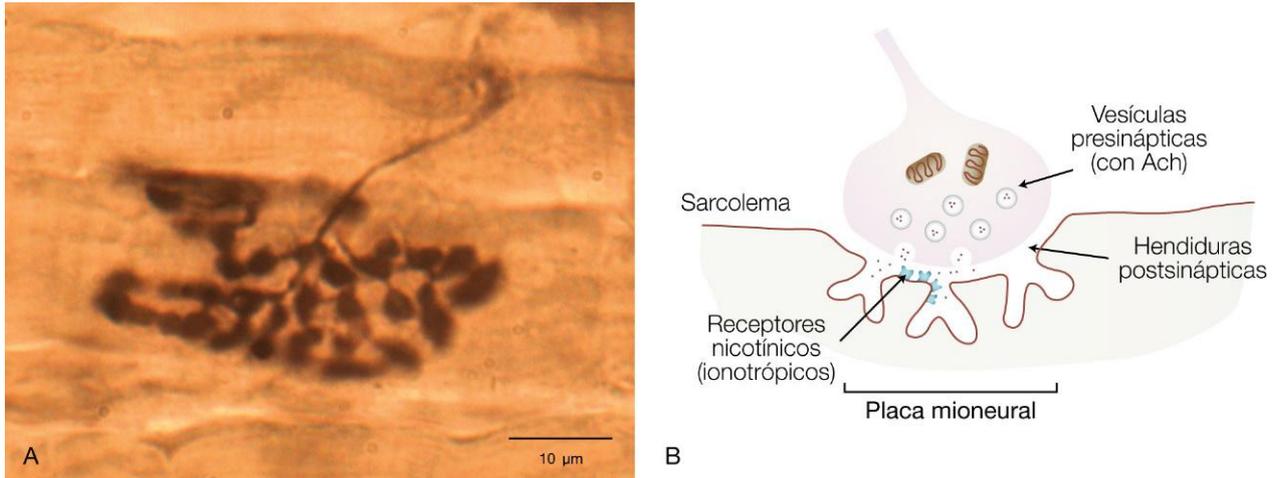


FIGURA 6.7 Placa neuromuscular. **A)** Fotomicrografía del terminal nervioso de una placa neuromuscular, mioneural o motora. Técnica de inmunoperoxidasa para proteínas de vesículas sinápticas (SV2). (Por cortesía del doctor Hugo Ríos.) **B)** Esquema de una placa neuromuscular en la que se indican todas las regiones que la componen.

la denomina banda H. La banda H presenta, además, una línea central más densa llamada línea M. La línea M está compuesta por dos proteínas que unen en la parte media del sarcómero a los filamentos gruesos: la miomesina y la proteína C. Ambas proteínas dan estabilidad a los filamentos de miosina (v. figs. 6.3, 6.4 y 6.6).

2.2 Placa neuromuscular

La placa neuromuscular, mioneural o motora es la región localizada sobre la superficie de la fibra muscular en la que ésta se pone en contacto con el axón perteneciente a la neurona motora que la inerva. A este nivel, el axón pierde su vaina de mielina y se ramifica formando el terminal nervioso (presinapsis). Pese a carecer de mielina, las ramificaciones continúan cubiertas por prolongaciones de células de Schwann salvo en la cara del terminal que se encuentra en contacto con el sarcolema que corresponde a la unión neuromuscular. Cada una de esas ramificaciones se ubica en una depresión sobre la superficie de la fibra muscular, de la que sólo está separada del sarcolema por un pequeño espacio (hendidura sináptica). Dentro del terminal nervioso se encuentran numerosas mitocondrias y las vesículas sinápticas cargadas del neurotransmisor acetilcolina. Por su parte, frente al terminal nervioso, el sarcolema de la fibra muscular presenta una región rica en receptores para la acetilcolina que en este caso corresponden a receptores de tipo nicotínico (ya

que la nicotina los activa). Como se describió con anterioridad, entre el terminal y la fibra muscular se encuentra la hendidura sináptica; hacia esta hendidura es liberada la acetilcolina, que al unirse a sus receptores presentes en la membrana plasmática de la fibra muscular (*postsinapsis*) provoca su despolarización debido a la apertura del receptor nicotínico, que es un canal de sodio. En la hendidura sináptica existe una enzima denominada acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina liberada, limitando así la duración de la despolarización (fig. 6.7).

2.3 Mecanismo de contracción en la fibra muscular estriada

Durante el proceso de contracción muscular, las fibras que componen un músculo esquelético se acortan. Este acortamiento se debe a una disminución de la longitud de numerosos sarcómeros. A nivel ultraestructural, la expresión de este acortamiento es una menor distancia entre los discos Z contiguos.

Si bien la contracción muscular es el resultado final del acortamiento de los sarcómeros, este proceso se produce como consecuencia de varios eventos ordenados en el tiempo y el espacio dentro de cada miofibrilla. La secuencia de eventos (fig. 6.8; v. también fig. 6.6) es la siguiente:

1. El mecanismo responsable del acortamiento del sarcómero se inicia en la placa neuromuscular. Cuando un impulso nervioso provoca la descarga de

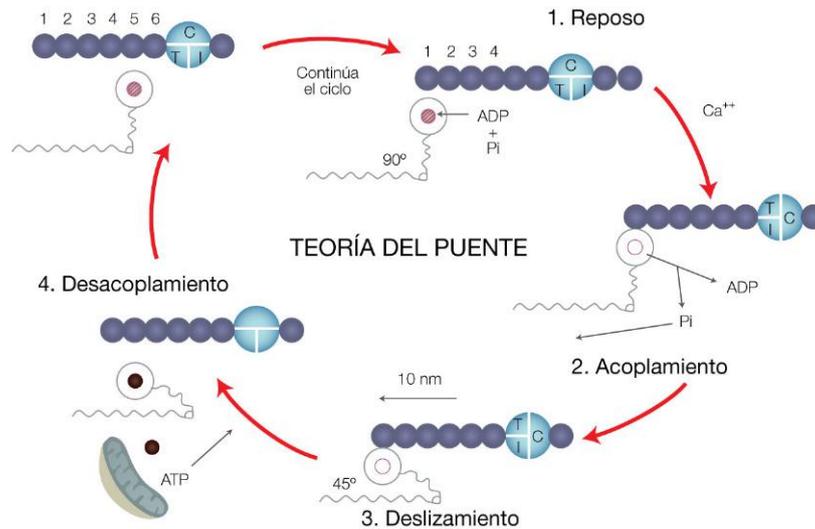


FIGURA 6.8 Esquema simplificado en el que se observan las diferentes etapas que componen el proceso de la contracción muscular por el cual los filamentos finos son desplazados por las cabezas de miosina sobre los filamentos gruesos hacia el centro del sarcómero. La mitocondria aporta el ATP necesario para el proceso. Ante la falta de aporte de ATP (como ocurre en la muerte), el músculo queda en el estadio 3, es decir, contraído, dando lugar al denominado *rigor mortis*.

acetilcolina en la placa neuromuscular, la unión de este neurotransmisor con su receptor produce la despolarización de la membrana plasmática de la fibra por la entrada de sodio a través de canales de receptores ionotrópicos (receptores nicotínicos); de este modo, el interior de la célula se hace más positivo, es decir, que la célula se despolariza.

- Este cambio de polaridad se extiende rápidamente en forma de onda de despolarización a lo largo de toda la membrana plasmática y, a través de los tubos T, llega a la profundidad de la fibra muscular.
- En los tubos T existen complejos moleculares (receptores de dihidropiridinas) que se consideran marcadores de canales de calcio y se ubican enfrentados a subunidades proteicas equivalentes en las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico (receptores de rianodina). Al producirse la despolarización de la fibra muscular, se da un cambio conformacional de los receptores presentes en los tubos T que, como ya se ha mencionado, están estrechamente relacionados con las cisternas terminales. Este cambio conformacional provoca la activación de canales de calcio presentes en las cisternas del retículo sarcoplásmico y la salida de este ión, difundándose rápidamente hacia todo el sarcoplasma.
- El calcio así liberado por el retículo sarcoplásmico se une a la troponina C presente en los filamentos finos del sarcómero, lo que genera un cambio conformacional de esta molécula.

- Este cambio de conformación de la troponina C tracciona a otro componente de ese complejo proteico, la troponina T, que se encuentra unida a la tropomiosina. Se produce así un desplazamiento de la tropomiosina hacia el surco existente en la doble cadena de actina del filamento fino; de este modo libera los sitios de unión de la actina con la miosina y permite así la unión de estas dos moléculas.
- Inicialmente, la miosina se une fuertemente a la actina. La cabeza globular de la miosina en esta etapa se mantiene en un ángulo de 90° con relación a su porción fibrilar, y en esta posición acumula energía generando un estado de tensión.
- Es en este momento cuando el ATP se fija a la región con actividad ATPasa de la cabeza de miosina. Se hidroliza el ATP generando ADP, y la energía liberada promueve una modificación de la posición de la cabeza de miosina con relación a su porción fibrilar pasando de 90° a 45°, produciendo un desplazamiento de 10 nm hacia el centro del sarcómero. Disminuye entonces la afinidad de la unión entre la miosina y la actina y ambas moléculas se separan.
- Al recuperar su posición original en un ángulo de 90° con relación a su porción fibrilar, la cabeza de miosina se desplaza enfrentándose a un nuevo sitio de unión con la actina del filamento fino.
- En este momento, la cabeza de la miosina se encuentra enfrentada (no unida) a la actina y ante

la presencia de Ca^{2+} se une fuertemente a ella y vuelve a iniciarse el ciclo (puntos 6-7).

10. Este ciclo se repite numerosas veces y con cada ciclo los filamentos de actina son traccionados por la miosina una y otra vez hacia el centro del sarcómero (v. figs. 6.6 y 6.8).
11. La contracción cesa con la repolarización de la membrana plasmática de la fibra muscular y el reingreso del calcio desde el sarcoplasma hacia la luz del retículo sarcoplásmico. La relajación del músculo estriado esquelético es pasiva y se debe a la contracción del músculo antagonico.

2.4 Células satélite

Al analizar los núcleos presentes en cortes longitudinales o transversales de fibras musculares esqueléticas se pueden distinguir, además de los núcleos característicos de este tipo celular, otros más pequeños y de cromatina más densa correspondientes a las células satélite.

Estas células representan aproximadamente entre un 5 y un 7% de la población total de células del tejido muscular estriado esquelético y se ubican apoyadas sobre la membrana sarcoplásmica o sarcolema de la fibra muscular, y envueltas por la lámina externa. Su citoplasma es escaso y difícilmente puede distinguirse.

Si bien el músculo estriado esquelético tiene una escasa capacidad de regenerarse, estas células pueden actuar, en contadas ocasiones, como células madre que se dividen asimétricamente dando origen a nuevas células madre y a células que se diferencian a mioblastos y se unen a la fibra muscular dañada para reparar la región de la lesión. La posibilidad de reparación depende de la integridad del sarcolema, ya que si éste también se encuentra dañado, la reparación se producirá a partir de fibroblastos que generarán tejido cicatrizal.

2.5 Fibras rojas y blancas

La observación a simple vista de músculos frescos muestra una cierta heterogeneidad en el color de éstos. Por otro lado, la observación al microscopio óptico de cortes transversales de haces musculares revela que no todas las fibras que los componen tienen el mismo diámetro.

A partir de estas observaciones se describen tres tipos diferentes de fibras musculares esqueléticas:

rojas, blancas e intermedias. La clasificación según el color que presentan se debe a la presencia de una proteína denominada mioglobina que, al igual que la hemoglobina de los eritrocitos, fija oxígeno.

Las fibras rojas son pequeñas, de color rojo oscuro debido al alto contenido de mioglobina y abundantes mitocondrias. Estas fibras son de contracción lenta y poseen una gran resistencia a la fatiga. Este tipo de fibras es característico de los músculos pectorales de las aves migratorias que recorren largas distancias. En el ser humano, uno de los ejemplos más típicos son los músculos de la región dorsal que se encargan de mantener la posición erecta de la columna vertebral.

Las fibras blancas, en cambio, son células más grandes con un menor contenido de mioglobina y mitocondrias. Son fibras de contracción rápida pero con poca tolerancia a la fatiga, que participan en los movimientos rápidos y precisos. En el ser humano se encuentran formando parte de los músculos que controlan el movimiento de los dedos y en los músculos extrínsecos de los ojos.

Las fibras intermedias presentan una estructura y una función que se encuentran entre los dos tipos antes descritos.

La mayor parte de los músculos poseen una mezcla de estos tipos de fibras, pero predomina el tipo que está estrechamente relacionado con la función del músculo en cuestión. En el ser humano, por ejemplo, en los músculos de los miembros inferiores prevalecen las fibras rojas ya que estos músculos deben estar capacitados para la marcha (mayor tolerancia a la fatiga). En los miembros superiores, en cambio, si bien hay fibras de ambos tipos, aumenta la proporción de fibras blancas ya que habitualmente los movimientos de estos músculos son más breves pero más precisos.

Las fibras musculares ya diferenciadas no son inmodificables, son entidades altamente versátiles y capaces de cambiar su fenotipo, de rápido a lento o de lento a rápido, según sea la demanda funcional a la que estén sometidas. Los patrones específicos de actividad neuromuscular y carga mecánica desempeñan un papel importante tanto en el mantenimiento como en la transición del fenotipo de las fibras musculares. Según el tipo, la intensidad y la duración de cualquiera de estos dos factores (actividad y carga), las fibras musculares pueden modificar su fenotipo para cumplir con el cambio funcional requerido.

2.6 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado esquelético

La mayor parte de la musculatura esquelética se desarrolla a partir del mesodermo somítico o paraxial. Sólo los músculos extrínsecos del ojo tienen un origen embrionario diferente, ya que surgen del mesénquima cefálico. Las primeras células en diferenciarse son los mioblastos que presentan un solo núcleo central y aún carecen de miofibrillas. Tras sucesivas mitosis, si bien el número de mioblastos se multiplica ya no se los observa en forma aislada sino que se fusionan para formar los miotubos, constituyendo de esta forma un sincicio celular multinucleado. Continuando el proceso de diferenciación celular, en el citoplasma de los miotubos comienzan a aparecer zonas con las típicas estriaciones transversales del músculo esquelético, y a nivel ultraestructural se visualizan las primeras miofibrillas que paulatinamente aumentan en número y desplazan los núcleos hacia la periferia de la célula. Estos procesos de división y diferenciación celular se prolongan hasta el final de la vida fetal.

Durante la vida posnatal, los músculos esqueléticos crecen en longitud gracias a la incorporación de nuevos sarcómeros a las miofibrillas ya existentes, y su grosor se incrementa con el aumento del número de miofibrillas. Si bien las células satélite pueden originar nuevos mioblastos, y posteriormente dar lugar a nuevas fibras, este tipo de crecimiento o regeneración muscular es de poca importancia.

El incremento de la masa muscular como resultado del entrenamiento físico se debe a un aumento del tamaño de las fibras musculares ya existentes a expensas de un incremento del número de miofibrillas que las constituyen, y no al aumento del número de fibras musculares del músculo en cuestión. Este proceso se denomina hipertrofia muscular.

2.7 Epimisio, perimisio y endomisio

Todos los músculos esqueléticos de nuestro organismo se encuentran rodeados de una capa de tejido conectivo colágeno denso denominada epimisio. Este tejido conectivo se continúa con la fascia muscular correspondiente. El epimisio, además, envía tabiques hacia el interior de la masa muscular dando origen al perimisio. El tejido conectivo del perimisio es algo más laxo que el del epimisio y rodea los distintos fascículos que forman el músculo. Por último, cada fibra muscular se encuentra rodeada por una delgada capa de tejido conectivo laxo rica en fibras reticulares denominada endomisio (fig. 6.9).

3 MÚSCULO ESTRIADO CARDÍACO

El músculo estriado cardíaco se localiza en la pared de las cavidades cardíacas y en el inicio de los grandes vasos. Está compuesto por fibras que comparten algunas de las características descritas para el músculo estriado esquelético, pero también presenta



FIGURA 6.9 Fotomicrografía de un corte transversal de músculo estriado esquelético de un roedor teñido con hematoxilina-eosina. Se observa el tejido conectivo que rodea cada fibra muscular (endomisio), cada fascículo de fibras musculares (perimisio), y el músculo en su totalidad (epimisio). En los cortes transversales de cada fibra muscular se evidencian los campos de Conheim que corresponden a las miofibrillas, separadas entre sí por áreas claras de sarcoplasma.

particularidades que le son propias y lo diferencian de aquél.

Si bien estas fibras, como su nombre indica, presentan estriaciones transversales que corresponden a la presencia de los sarcómeros de las miofibrillas, no forman sincicios celulares como ocurre con el músculo estriado esquelético. A diferencia de este último, estas fibras no se fusionan y permanecen como células individuales, por lo cual presentan un solo núcleo central aunque, excepcionalmente, pueden observarse dos núcleos en la misma fibra. Estas fibras, a diferencia de las esqueléticas, se ramifican y se conectan con fibras vecinas formando una red compleja. Los extremos de fibras contiguas se encuentran unidas a través de especializaciones de unión intercelular denominadas discos intercalares o bandas escaleriformes. Desde un punto de vista estrictamente funcional, su contracción no es de carácter voluntario sino de naturaleza espontánea y rítmica.

Vistas con el microscopio óptico y la técnica de rutina (hematoxilina-eosina), las fibras musculares cardíacas (miocardiocitos) presentan una acidofilia intensa, sus núcleos de disposición central se observan de cromatina laxa y generalmente se destaca la presencia de un nucléolo. Los núcleos tienen forma oval y en las regiones yuxtanculares próximas a los polos se ubican pequeños complejos de Golgi, que al microscopio óptico con hematoxilina-eosina se ven como un halo claro perinuclear. Es frecuente la

presencia de un pigmento denominado lipofuscina, que aumenta en cantidad con la edad. También se observan pequeñas gotas de lípidos y depósitos de glucógeno almacenados en las cercanías del núcleo. Las mitocondrias son numerosas, grandes y presentan muchas crestas, se ubican entre las miofibrillas, que en el caso de la fibra muscular cardíaca se separan para rodear el núcleo. Las miofibrillas no presentan un empaquetamiento tan denso como el que se observa en el músculo estriado esquelético. En cortes longitudinales de músculo estriado cardíaco, en la zona en que dos fibras contactan se pueden observar delgadas estructuras lineales que recorren todo el ancho de las fibras y corresponden a los discos intercalares (v. apartado «Ultraestructura de los discos intercalares») (fig. 6.10).

Al igual que la fibra muscular estriada esquelética, la fibra cardíaca presenta tubos T y un retículo sarcoplásmico muy desarrollado, pero ambas estructuras subcelulares tienen características propias de este tipo de fibras.

Por un lado, las invaginaciones que constituyen los tubos T son de mayor tamaño que en el músculo esquelético y se localizan en las líneas Z de los sarcómeros (una por sarcómero), a diferencia del esquelético, en el que se ubican en la región A-I (dos por sarcómero). Esto hace que el número total de tubos T sea menor en el músculo cardíaco.

El retículo sarcoplásmico también presenta un desarrollo menor que el que se observa en el músculo

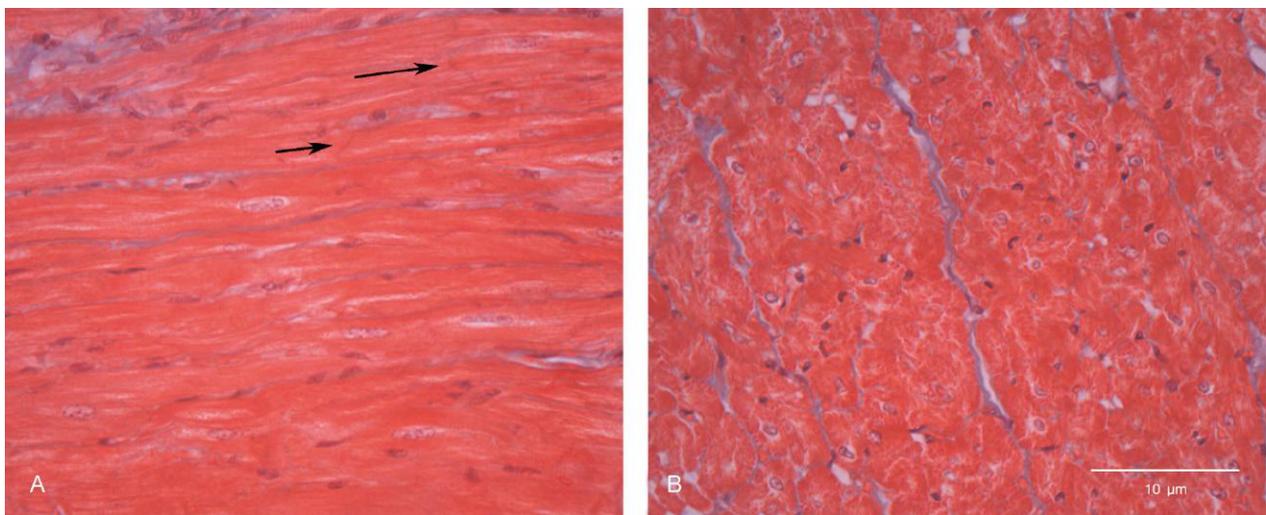


FIGURA 6.10 Fotomicrografía de músculo estriado cardíaco usando la técnica de Mallory tanto en corte longitudinal (A) como en corte transversal (B). Se observa un solo núcleo de localización central en cada fibra muscular. En A las flechas señalan los discos intercalares característicos de este tipo de tejido muscular. El tejido conectivo se observa de color azul entre las fibras musculares.

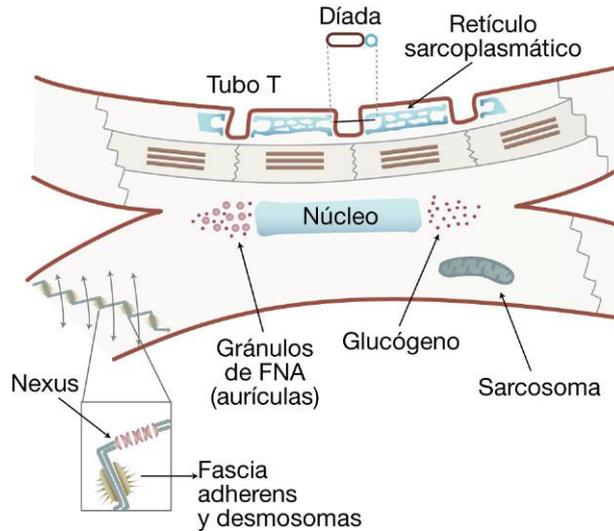


FIGURA 6.11 Esquema simplificado de una fibra muscular estriada cardíaca auricular. Se destaca: la presencia de díadas compuestas por una cisterna terminal y un tubo T; la forma ramificada de la fibra de músculo cardíaco, así como la presencia de discos intercalares compuestos por nexus y fascias adherens. A ambos lados del núcleo de la célula muscular estriada cardíaca se observan gránulos de glucógeno. Las vesículas conteniendo factor natriurético auricular (FNA) están presentes sólo en las células auriculares, señaladas en el esquema sólo en el lado izquierdo del núcleo.

esquelético. Está compuesto por delgados sarcotubos que se extienden entre las miofibrillas pero sin presentar tantas anastomosis. Al aproximarse al tubo T, una expansión de esta red tubular semejante a una cisterna forma díadas (tubo T + una cisterna), a diferencia de las tríadas presentes en el músculo esquelético. Como otro elemento característico del músculo cardíaco cabe mencionar que algunas de las prolongaciones del retículo sarcoplásmico, al acercarse al plasmalema, forman contactos semejantes a los de las díadas (fig. 6.11).

3.1 Ultraestructura de los discos intercalares

Una de las características propias del músculo cardíaco es la presencia de discos intercalares o bandas escaleriformes, que al microscopio óptico, con tinción de hematoxilina-eosina, en cortes longitudinales de un grupo de fibras se observan como pequeñas líneas delgadas que se extienden transversalmente en la zona de unión entre dos fibras contiguas y que se tiñen con mayor intensidad que el resto de la fibra (v. fig. 6.11).

El estudio ultraestructural de dichos discos intercalares permite observar que las membranas plasmáticas de dos fibras musculares contiguas se interdigitan para formar los discos intercalares que semejan a los

escalones de una escalera con porciones transversales y longitudinales en relación con las miofibrillas. El disco intercalar presenta diferentes tipos de unión célula-célula entre las dos fibras musculares que relaciona (v. fig. 6.11).

En las porciones transversales se observan fascias adherens. Estas fascias se visualizan como estructuras electrodensas hasta las cuales llegan los delgados filamentos de actina provenientes de discos Z próximos a la superficie celular. La escasa distancia entre ambas células y la presencia de los filamentos de actina recuerda a las zónulas adherens presentes en los epitelios. Las fascias adherens sirven para fijar la porción final del sarcómero terminal a la membrana plasmática.

Otro de los componentes de los discos intercalares son las máculas adherens, que corresponden a desmosomas típicos. También éstos se localizan en la porción transversal. Al igual que ocurre en los epitelios, esta especialización de membrana cohesionan las fibras musculares cardíacas, que resisten a la tensión durante los latidos cardíacos.

Por último, en la porción longitudinal del disco intercalar, las membranas plasmáticas de fibras contiguas se acercan a muy corta distancia y es posible observar el tercer elemento que forma los discos intercalares: uniones en hendidura o nexus. Como ocurre en otros tejidos, este tipo de unión es de baja resistencia eléctrica y permite la rápida propagación

del potencial de acción de una fibra cardíaca a la vecina. El paso de iones a través de los nexos permite un acoplamiento eléctrico y metabólico entre numerosas fibras musculares cardíacas que actúan de esta manera como un sincicio funcional.

3.2 Células de conducción cardíaca

Las fibras estriadas cardíacas tienen como función primordial la contracción rítmica de las cuatro cavidades del corazón para lograr que la sangre circule por todo el árbol vascular del cuerpo humano. Si bien el músculo cardíaco tiene la capacidad de contraerse espontáneamente, existen además fibras musculares altamente especializadas cuya función es generar el estímulo para la contracción, que funcionan como marcapasos (nodos), y otras que favorecen la propagación de éste a lo largo de toda la masa de músculo.

Las fibras de los nodos son generalmente más pequeñas que las fibras musculares cardíacas comunes. En los cortes histológicos tienen un aspecto fusiforme y una menor cantidad de miofibrillas. Forman pequeños grupos de fibras entrelazadas y rodeadas por tejido conectivo. Pueden visualizarse también numerosas fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas estrechamente conectadas con estas fibras cardíacas.

Las células de conducción cardíaca (fibras o células de Purkinje) tienen la capacidad de propagar potenciales de acción con más rapidez que las fibras ordinarias, y se organizan en haces. En su conjunto

forman parte del sistema cardionector o sistema de conducción cardíaco, y marcan el ritmo y la frecuencia de contracción de las cavidades cardíacas (fig. 6.12).

Las fibras de Purkinje presentes en el subendotelio de las paredes ventriculares (v. cap. 10) tienen un aspecto similar al resto de las fibras musculares cardíacas, pero disponen de un mayor número de mitocondrias, las miofibrillas están desplazadas hacia la periferia y presentan un importante halo claro perinuclear rico en glucógeno. Por sus extremos, las fibras de Purkinje se continúan sin particularidades con las fibras musculares comunes.

Las fibras musculares cardíacas tienen la capacidad de contraerse espontáneamente; sin embargo, las fibras de conducción cardíaca mencionadas anteriormente son las que hacen que esta contracción sea rítmica y regulada. Hasta los nodos llegan las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, que con la descarga de neurotransmisores provocan un aumento o una disminución de la frecuencia cardíaca, respectivamente. Este tema se desarrolla en el capítulo 10, dedicado al sistema cardiovascular.

Los miocardiocitos de las aurículas, principalmente la aurícula derecha, tienen una función endocrina al liberar factor natriurético auricular (FNA) ante un aumento del retorno venoso por aumento de la presión arterial. El FNA tiene efecto hipotensor estimulando la excreción de sodio por el riñón, produciendo vasodilatación, inhibiendo la liberación de renina y de angiotensina e inhibiendo la secreción de hormona antidiurética.

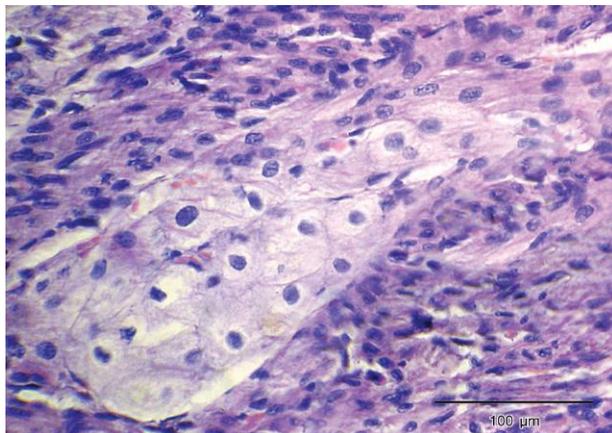


FIGURA 6.12 Fotomicrografía en la que se observa un grupo de fibras de Purkinje del tejido muscular estriado cardíaco del corazón. Se destaca el citoplasma más pálido por contener una menor cantidad de miofibrillas y presenta un halo perinuclear de glucógeno.

3.3 Histogénesis, crecimiento y regeneración del músculo estriado cardíaco

El tejido muscular que forma las paredes del corazón deriva de la porción rostral de la hoja visceral del mesodermo lateral. Esta región del mesodermo denominada placa cardiogénica está constituida por células madre que dan origen a miocardiocitos, los cuales continúan dividiéndose mitóticamente hasta el momento del nacimiento. Esta característica lo diferencia del músculo esquelético en el cual, al iniciarse el proceso de diferenciación celular, cesan las mitosis. Otra diferencia es que, como el tejido muscular cardíaco carece de células satélite, no existe la posibilidad de regeneración muscular en la vida posnatal. El entrenamiento físico genera un aumento del tamaño cardíaco como resultado de un incremento del número de miofibrillas presentes en cada fibra muscular cardíaca. De este modo, las fibras incrementan su grosor. Su longitud puede aumentar algunos micrones al agregarse sarcómeros en los extremos de las miofibrillas de cada fibra muscular.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el tejido cardíaco no tiene la capacidad de regenerarse por carecer de células satélite; por lo cual, tras una lesión que produce muerte celular (infarto de miocardio), el tejido dañado es reemplazado por tejido conectivo de tipo cicatrizal.

4 MÚSCULO LISO

El tejido muscular liso se encuentra formado por fibras musculares de forma ahusada que se agrupan formando láminas o haces. Este tejido se localiza en las paredes de la mayoría de los órganos del tubo digestivo y son responsables de los movimientos peristálticos del mismo. En la pared de las vías respiratorias participa en la regulación del calibre de éstas. En las vías urinarias, especialmente en la vejiga, participa en el almacenamiento y vaciamiento periódico de la orina. En el aparato genital femenino forma parte de la pared del útero y su función es fundamental durante el parto. Las fibras musculares lisas se encuentran inervadas por el sistema nervioso autónomo y, por tanto, su contracción es involuntaria. Otras localizaciones menos evidentes, pero también importantes, son: *a*) las paredes de los vasos arteriales y venosos, contribuyendo a regular la presión

arterial; *b*) rodeando los adenómeros de las glándulas mamarias, lo que favorece la evacuación de la leche durante la lactancia, y *c*) formando los músculos intrínsecos del ojo, lo cual permite la acomodación del cristalino en el proceso visual. También pueden aparecer de forma aislada o en grupos muy pequeños, como ocurre en las vellosidades intestinales, o en vasos de muy pequeño calibre.

Su contracción es involuntaria y más lenta que la del músculo estriado, pero las fibras musculares lisas son capaces de mantener una contracción intensa y prolongada con un menor gasto de energía que las fibras estriadas. La contracción puede desencadenarse por estímulos nerviosos (como ocurre en el tubo digestivo), por estímulos hormonales (como ocurre en el útero grávido durante el parto) o por estímulos locales debido al estiramiento de las fibras (como ocurre, por ejemplo, en el llenado de la vejiga).

Histológicamente, sus fibras presentan una forma fusiforme con un único núcleo central de forma ovalada y bordes romos al que habitualmente se le describe en forma de «habano». Este núcleo presenta cromatina laxa y frecuentemente se pueden observar uno o dos nucléolos centrales. Las fibras musculares lisas suelen encontrarse agrupadas en haces o capas en los que las porciones medias más abultadas de unas fibras se ubican entre los extremos delgados y contiguos de otras fibras vecinas. En cortes transversales, las fibras se observan de forma redondeada o poligonal de distinto diámetro. Sólo en las células en las que el corte pasó por la región más abultada se observan los núcleos, en el resto de las fibras sólo se observan porciones de citoplasma. Su citoplasma es débilmente acidófilo y no presenta estriaciones (fig. 6.13).

4.1 Ultraestructura de la fibra muscular lisa

Con el empleo de la microscopía electrónica se pueden observar numerosas mitocondrias distribuidas por todo el citoplasma celular ubicadas en paralelo al eje mayor de la fibra y sáculos del aparato de Golgi en las zonas cercanas a los bordes romos del núcleo celular. Es frecuente observar depósitos de glucógeno, algunas estructuras tubulares correspondientes a retículo endoplásmico liso y/o rugoso y polirribosomas libres. Se puede observar la presencia de nexos típicos entre células vecinas.

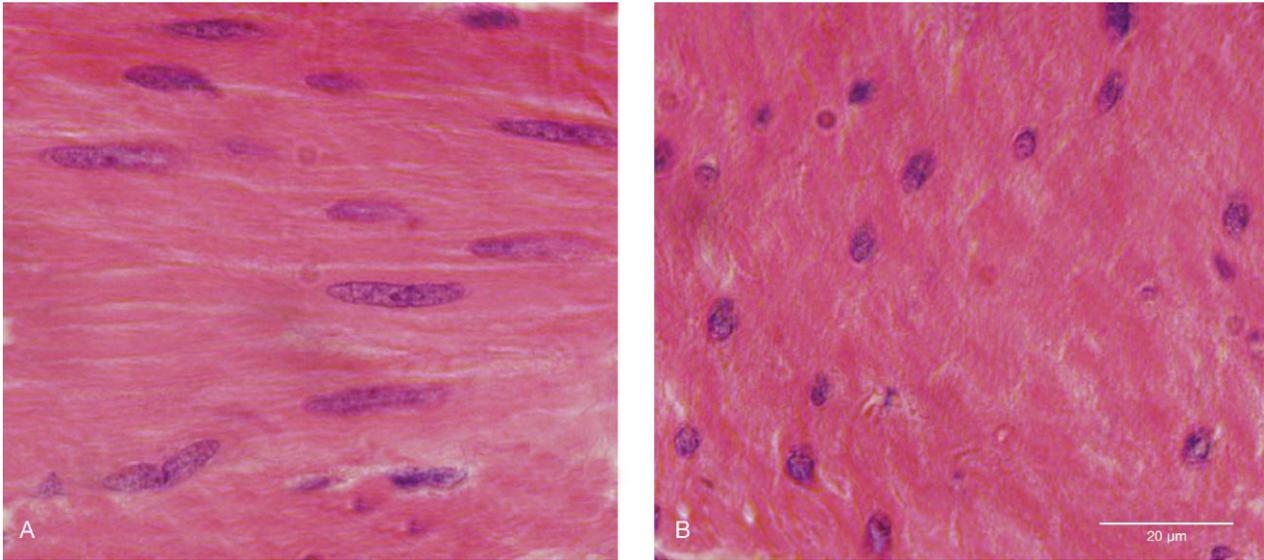


FIGURA 6.13 Fotomicrografías de fibras musculares lisas en corte longitudinal (**A**) y transversal (**B**). En A, se observa la disposición central del núcleo de cromatina laxa y forma ahusada con sus bordes redondeados (forma de habano). No se observan estriaciones citoplasmáticas. En B, los núcleos presentan una forma redondeada debido a la incidencia del corte.

En el sarcolema se distinguen numerosas cavéolas, que son invaginaciones del sarcolema semejantes a «cuevas» que se introducen en el citoplasma y en cuyo interior se concentra Ca^{2+} fijado a proteínas. La mayor parte del sarcoplasma está ocupado por miofilamentos tanto finos como gruesos, que se disponen en haces paralelos al eje mayor de la fibra sin formar sarcómeros. Diseminadas a lo largo de los miofilamentos se detectan zonas electrondensas correspondientes a condensaciones citoplasmáticas de forma oval o fusiforme. Estas condensaciones denominadas cuerpos densos están constituidas por una matriz amorfa y densa. En ellos se pudo identificar la proteína α -actinina, que también se ubica en los discos Z del sarcómero. Los miofilamentos atraviesan y se anclan a los cuerpos densos distribuidos por todo el sarcoplasma, y algunos de ellos terminan en condensaciones semejantes de ubicación subsarcólemica denominadas placas de inserción. Las cavéolas presentes en el sarcolema son más abundantes en las proximidades de las placas de inserción.

Los miofilamentos de actina que se observan en la fibra muscular lisa son semejantes a los presentes en la fibra muscular estriada, pero también presentan dos proteínas asociadas: la caldesmona y la calponina. Estas dos proteínas cumplen funciones semejantes a las de la troponina en el músculo estriado: son fijadoras de Ca^{2+} , bloquean el sitio de unión de la actina a la miosina, y se agrupan en haces rodeando los filamen-

tos gruesos. Los filamentos gruesos están formados por miosina II similar a la presente en el sarcómero del músculo estriado pero formando haces. Dado que la miosina II no se dispone en haces antiparalelos, como ocurre en el músculo estriado, los filamentos gruesos del músculo liso carecen de la región central desnuda de cabezas de miosina típica del sarcómero.

En el músculo liso, los filamentos finos se encuentran rodeando a los gruesos en una proporción de 12:1, y estas unidades contráctiles se extienden desde un cuerpo denso hasta el siguiente. La última unidad contráctil del complejo se une a las placas de inserción del sarcolema.

Además de los miofilamentos, en el sarcoplasma se pueden encontrar otros elementos del citoesqueleto celular: los filamentos intermedios de desmina. Estos filamentos se extienden de una condensación citoplasmática a la contigua, y de ésta a las placas de inserción del plasmalema, proporcionando una mayor firmeza estructural a la fibra muscular.

Cada fibra muscular lisa se encuentra rodeada por una delgada trama de fibras reticulares y una capa glucoproteica PAS positiva. Los haces de fibras están rodeados por tejido conectivo laxo con pocos fibroblastos, fibras de colágeno y fibras elásticas. Rodeando un conjunto de haces para formar las capas o tunicas se encuentra tejido conectivo algo más denso con aumento tanto de fibroblastos y fibrocitos como de fibras colágenas.

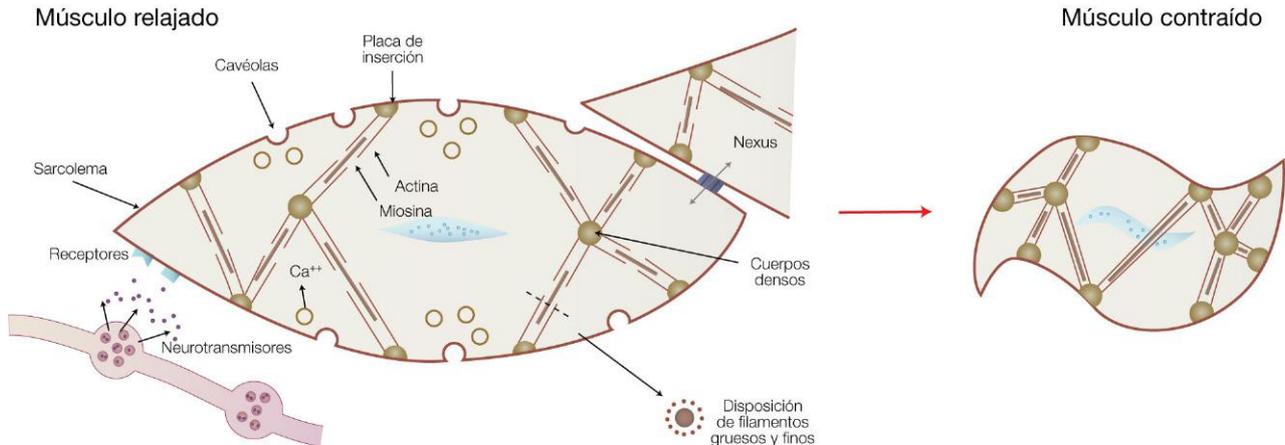


FIGURA 6.14 Esquema de una fibra muscular lisa en estado relajado y contraído, en el que se observa la disposición de los filamentos finos y gruesos en el sarcoplasma. Se destaca: la presencia de cavéolas, de nexos entre las fibras musculares lisas y la innervación visceral del músculo liso.

4.2 Mecanismo de contracción de la fibra muscular lisa

Si bien la fibra muscular lisa carece de sarcómeros, los miofilamentos de actina y miosina se relacionan de tal modo que, como ocurre en la fibra muscular esquelética, los filamentos finos se desplazan sobre los gruesos siguiendo el mecanismo básico de la contracción muscular.

La diferencia fundamental entre las fibras musculares lisas y las estriadas radica en que los filamentos gruesos tienen cabezas de miosina a lo largo de toda su extensión; esto permite un mayor desplazamiento de los filamentos finos sobre los gruesos, ya que en este caso no existen porciones desnudas de cabezas de miosina en el filamento grueso. Los filamentos finos se hallan anclados a los cuerpos densos citoplasmáticos y al iniciarse el proceso de contracción, se produce un acercamiento tanto de los cuerpos densos como de las placas de inserción, ya que ambos se encuentran interconectados a través de la red de miofilamentos dispersos por todo el sarcoplasma. Esto produce como consecuencia final el acortamiento de la fibra completa (fig. 6.14).

1. El mecanismo responsable de la contracción de la fibra se inicia en el sarcolema por diferentes tipos de estímulos: mecánicos (estiramiento pasivo de la fibra), neurotransmisores (noradrenalina, acetilcolina), hormonales (oxitocina, vasopresina, angiotensina II y tromboxano A2), los que producen la despolarización de la membrana plasmática de la fibra muscular lisa.

2. El cambio de potencial de membrana lleva al aumento de la concentración de Ca^{2+} citosólico a partir de la entrada del ión desde el exterior de la célula (cavéolas) y del aporte del retículo sarcoplásmico, que en este caso es mucho menor que en el músculo estriado.
3. El Ca^{2+} liberado se une a una proteína ligadora de Ca^{2+} llamada calmodulina, y este complejo molecular activa luego una cinasa presente en el citosol, la cinasa de cadena liviana de miosina (MLCK, *myosin like chain kinase*).
4. La MLCK fosforila la porción reguladora de la cabeza de miosina; a consecuencia de ello se produce entonces un cambio conformacional de la miosina que libera el sitio de unión de ésta con la actina y entonces ambas moléculas se unen.
5. La presencia de ATP hace que la cabeza de la miosina se flexione (al igual que ocurre en el músculo estriado) y se produce entonces el desplazamiento del filamento fino sobre el grueso. Este proceso vuelve a repetirse mientras dura la contracción.
6. Finalmente, la disminución de los niveles de Ca^{2+} citosólico provocan la inactivación de la MLCK y, como consecuencia de esto, la desfosforilación de la porción reguladora de la cabeza de miosina. Ya no se unen la miosina y la actina, y cesa el proceso de contracción.

Los procesos de fosforilación, hidrólisis de ATP y desfosforilación son relativamente lentos (en cuestión

de segundos), y ésta es la razón por la cual la contracción del músculo liso es lenta y perdurable en el tiempo.

Cabe destacar que ciertas fibras musculares lisas también pueden desencadenar la contracción a partir de estímulos hormonales, como ocurre en el útero grávido durante el proceso del parto. Las fibras musculares lisas presentan receptores de membrana para la hormona hipofisaria oxitocina. La unión ligando-receptor provoca la despolarización de las fibras musculares, y de este modo se inicia la contracción de la gruesa pared del útero.

También es importante resaltar el mecanismo de relajación del músculo liso por efecto del óxido nítrico, un gas que actúa estimulando la guanilato ciclase citoplasmática que genera GMP cíclico. La relajación del músculo liso es importante en el aparato cardiovascular, al provocar la vasodilatación que regula la presión arterial y la erección peniana.

5 HISTOGÉNESIS, CRECIMIENTO Y REGENERACIÓN DEL MÚSCULO LISO

Las fibras musculares lisas se originan a partir de células mesenquimáticas durante el desarrollo embrionario. Surgen de este modo mioblastos que paulatinamente van sintetizando miofilamentos tanto finos como gruesos y, finalmente, se diferencian como fibras musculares lisas maduras. Si bien en general las fibras de músculo liso no se dividen, no es excepcional encontrar imágenes de mitosis en las paredes de los vasos. Este tipo de hallazgos sugiere que es posible que exista un lento pero continuo recambio de fibras. Un caso especial es el del músculo uterino (miometrio) grávido. Las fibras musculares lisas del miometrio son muy sensibles a estímulos hormonales propios del embarazo y aumentan su tamaño a partir de la incorporación de nuevos miofilamentos a su citoplasma (hipertrofia), pero además también se generan nuevas fibras musculares a partir de mitosis de las ya existentes (hiperplasia). Al finalizar este aumento de tamaño y número de las fibras que forman la pared del útero durante el embarazo, experimentan un proceso de regresión a su estado anterior, el número de miofilamentos por fibra disminuye y las fibras musculares lisas excedentes mueren por apoptosis.

6 COMPARACIÓN ENTRE LOS TRES TIPOS DE FIBRAS MUSCULARES

Véase la [figura 6.15](#).

7 PROYECCIÓN MÉDICA

Existen numerosas patologías cuya etiología está directamente vinculada a alteraciones propias del tejido muscular. Estas alteraciones pueden encontrarse en la placa neuromuscular, como ocurre en la miastenia gravis, o en los componentes estructurales de la fibra muscular, como ocurre en las denominadas distrofias musculares.

La miastenia gravis es una enfermedad en la que el paciente presenta una debilidad muscular progresiva y, finalmente, impotencia muscular. El origen de esta patología se debe a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico presentes en la placa neuromuscular. Es posible identificar estos anticuerpos en más del 90% de los pacientes.

En esta enfermedad de carácter autoinmune, los anticuerpos se unen a los receptores presentes en la membrana postsináptica inactivándolos o promoviendo su endocitosis. De esta forma, los estímulos nerviosos no pueden desencadenar la contracción del músculo. Entre un 10 y un 20% de los pacientes presentan como patología asociada tumores de timo (timomas).

El tratamiento habitualmente se realiza con inhibidores de la acetilcolinesterasa para mantener más tiempo el neurotransmisor en la hendidura sináptica y favorecer su unión con el receptor nicotínico. Los tratamientos inmunosupresores sólo se emplean en casos más severos; en los casos asociados a timomas, la timectomía mejora los síntomas sobre todo en personas cuya enfermedad se inició en su juventud.

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades que tienen en común la degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas. Las más frecuentes son la distrofia muscular de Duchenne y la distrofia muscular de Becker. En ambas enfermedades se identificó una mutación en el gen que codifica la proteína distrofina. Las dos patologías son hereditarias, de tipo recesivo ligadas al sexo. La madre es portadora y la padecen los hijos varones.

La distrofina es una proteína del citoesqueleto que se ubica inmediatamente por debajo de la membrana

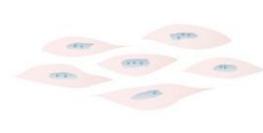
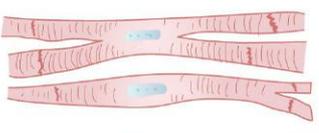
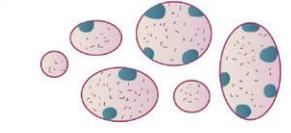
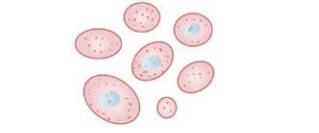
Músculo		Estriado esquelético	Liso	Estriado cardíaco
Esquema	Corte longitudinal			
	Corte transversal			
Eosinofilia		+++	+	++
Estriaciones		++	-	+
Núcleo	Número	Hasta 200	1	1 (o 2)
	Ubicación	Periférico	Central	Central
	Cromatina	Densa	Laxa	Laxa
	Forma	Alargada	Alargada	Ovalada
Discos intercalares		-	-	+
Ultra-estructura	Tubos T	Tríadas 	Cavéolas 	Díadas 
	Glucógeno	++	+	+++
Longitud		Hasta 100 µm	20-200 µm	80-100 µm
Contracción		Voluntaria	Involuntaria	Involuntaria
Tipos especiales		Tipo 1, rojas o lentas Tipo 2, blancas o rápidas Tipo 3, intermedias	-	Miocardiocitos auriculares Miocardiocitos ventriculares Fibras de Purkinje

FIGURA 6.15 Cuadro comparativo entre los tres tipos de fibras musculares.

plasmática de las fibras musculares esqueléticas y que se une a la actina y a proteínas transmembrana a través de las cuales se vincula con glucoproteínas de matriz extracelular, como la laminina y la agrina. Su función se relaciona con el anclaje de la actina a la membrana celular.

En la distrofia muscular de Duchenne, la mutación no permite la formación de distrofina, o la que se forma es afuncional. Es la más severa de las dos distrofias mencionadas. Los síntomas aparecen tempranamente en la vida del paciente, entre los 5 y los 10 años de edad. Las dificultades se inician con trastornos en la marcha o para mantener la posición erguida. Es una patología que lleva a la muerte en un plazo de 10 a 15 años después del comienzo de la sintomatología.

La distrofia muscular de Becker es más benigna que la anterior. En estos pacientes la cantidad de distrofina es menor que la normal, pero es funcional. Los síntomas aparecen a edades más avanzadas y

la degeneración muscular no causa la muerte de los pacientes. Los síntomas de debilidad muscular y pérdida de fuerza hacen que los pacientes pierdan movilidad, por lo que generalmente es necesario el uso de la silla de ruedas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fawcett DW. Tratado de Histología. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M. Muscle Regeneration. Cellular and Molecular Events. In vivo 2009;23:779-96.
- McCarron J, Olson M, Chalmers S. Mitochondrial regulation of cytosolic Ca²⁺ signals in smooth muscle. Eur J Physiol 2012;464:51-62.
- Sanders KM. Regulation of smooth muscle excitation and contraction. Neurogastroenterol Motil 2008;20(Suppl 1):39-53.
- Taggart M. Smooth Muscle Excitation-Contraction Coupling: a Role for Caveolae and Caveolins? Physiology 2001;16:61-5.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cómo está compuesta una tríada y en qué tipo de fibra muscular se encuentra?
2. Defina y describa una placa neuromuscular.
3. ¿Cómo está compuesto un disco intercalar y en qué tipo de músculo se encuentra?
4. ¿Qué componentes celulares participan en el aumento de Ca^{2+} citosólico durante la contracción de una fibra muscular lisa?
5. ¿Cuál es la función de las células satélite y dónde se localizan?

Respuestas

1. Se denomina tríada al conjunto formado por dos cisternas terminales (expansiones del retículo sarcoplásmico) y un tubo T (invaginación de la membrana plasmática) ubicado entre ambas. Se localiza en la fibra muscular estriada esquelética.
2. La placa neuromuscular es la región localizada sobre la superficie de la fibra muscular en la que ésta contacta con el axón perteneciente a la neurona motora que la inerva. Está compuesta por el terminal nervioso (presinapsis) y una depresión sobre la superficie de la fibra muscular (postsinapsis). Entre ambas porciones se encuentra un espacio denominado hendidura sináptica.

3. Los discos intercalares se localizan en las membranas plasmáticas de dos fibras musculares cardíacas contiguas y semejan a los escalones de una escalera con porciones transversales y longitudinales en relación con las miofibrillas. Presentan diferentes tipos de unión. En las porciones transversales se observan fascias adherens. Otro de los componentes de los discos intercalares son las máculas adherens, que corresponden a desmosomas típicos. Por último, en la porción longitudinal del disco intercalar, las membranas plasmáticas de fibras contiguas se acercan a muy corta distancia y es posible observar el tercer elemento que forma los discos intercalares: uniones en hendidura o nexus.
 4. El aumento de la concentración de Ca^{2+} citosólico se produce a través de la liberación de este ión desde el retículo sarcoplásmico y a través de la entrada desde el espacio extracelular por medio de cavéolas.
 5. Estas células actúan como células madre que se dividen asimétricamente y dan origen a nuevas células, que se diferencian a mioblastos, los cuales se unen a la fibra muscular dañada para reparar la región de la lesión. Se ubican apoyadas sobre la membrana sarcoplásmica o sarcolema de la fibra muscular, y están envueltas por la lámina externa.
-

Tejido nervioso

- 1. Generalidades 115
- 2. Funciones del tejido nervioso 115
- 3. Neurona 116
- 4. Tipos de neuronas 117
- 5. Sustancia gris y blanca 117
- 6. Transporte axónico 119
- 7. Polaridad de membrana 121
- 8. Mielina 121
- 9. Conducción continua y saltatoria 123
- 10. Sinapsis 123
- 11. Células gliales 125
 - 11.1 Astrocitos 126
 - 11.2 Oligodendrocitos 127
 - 11.3 Células microgliales o de Del Río Hortega 128
- 12. Nervio 128
- 13. Estudio histológico del tejido nervioso 129
- 14. Proyección clínica 130
- Bibliografía recomendada 131

1 GENERALIDADES

El tejido nervioso es uno de los cuatro tejidos básicos del organismo. Constituye la más compleja organización celular existente en la naturaleza (la más diferenciada); es el tejido con mayor número de formas celulares diferentes, donde cada célula tiene una localización precisa, y presenta un gran número de interrelaciones entre sus células (comunicación denominada sinapsis) y con células efectoras no nerviosas, glándulas y músculo (a través de la unión neuromuscular), y además realiza neurosecreción (función neuroendocrina, la cual se ve facilitada por la gran vascularización de este tejido). Además, por derivar del ectodermo conformando un neuroepitelio, posee escasa sustancia intercelular; el espacio intercelular lo ocupan numerosas prolongaciones de sus células, constituyendo un entramado denominado neurópilo.

2 FUNCIONES DEL TEJIDO NERVIOSO

La función básica del tejido nervioso es reaccionar frente a estímulos externos (visuales, auditivos, gustativos, olfativos, mecánicos, térmicos y dolorosos)

que permiten mantener la integridad del individuo, e internos (información visceral y postural), que permiten el control y la regulación de la actividad de los órganos, así como el mantenimiento de la postura corporal (mediante el tono muscular). Los estímulos externos (de los cuales se toma conciencia) provocan una reacción voluntaria del individuo, constituyendo el «sistema nervioso de la vida de relación», mientras que los estímulos internos (inconscientes) desencadenan una respuesta involuntaria formando el «sistema nervioso autónomo o de la vida vegetativa». Además, el tejido nervioso constituye el sustrato anatómico de funciones cognitivas complejas como la conciencia, el pensamiento y la memoria, muy evolucionadas en el ser humano.

Para cumplir adecuadamente con estas funciones, el tejido nervioso consta de células, las neuronas, muy especializadas en cuanto al contenido de las proteínas de su membrana plasmática (canales y bombas), las cuales permiten conducir el estímulo a través de cambios eléctricos (potencial de acción) que circulan en forma de onda a través de la membrana, siempre en forma anterógrada, desde el soma hasta

el teledendrón. Es por ello que las neuronas se caracterizan (junto a las células musculares) por poseer una «membrana eléctricamente excitable». Además, su membrana posee otro tipo de proteínas para cumplir con sus funciones, como receptores, enzimas y proteínas estructurales, como se detallará más adelante. Existen, por lo tanto, neuronas especializadas en la recepción de estímulos (neuronas sensoriales), neuronas «integradoras» de dichos estímulos, y efectoras (neuronas motoras) que conducen el impulso a través de la membrana por cambios eléctricos de ésta, como si de cables telefónicos se tratara. Las neuronas, aunque son las células principales, no son las más numerosas, siendo éstas las células gliales, que componen el otro tipo celular específico del tejido nervioso. Estas células son sumamente abundantes y cumplen numerosas funciones fundamentales para el adecuado funcionamiento de este tejido.

3 NEURONA

Fue el patólogo alemán Heinrich Waldeyer quien, en 1891, bautizó las principales células del tejido nervioso como «neuronas» basándose en las descripciones del gran histólogo español Santiago Ramón y Cajal. La neurona constituye la unidad anatomofuncional del sistema nervioso, y sus principales características son la excitabilidad, la conducción y la comunicación sináptica. Por ello, estas células constan básicamente de tres porciones: una región de recepción e integración de estímulos (soma y dendritas); una porción de conducción del impulso nervioso (a través de la membrana del axón) y de transporte y flujo axónico (en el axoplasma), y una porción comunicante donde se establecen las sinapsis con otras neuronas (botones sinápticos del teledendrón). A continuación se detallará cada uno de estos componentes.

El soma o pericarion posee el núcleo, generalmente grande, de cromatina laxa y nucléolo evidente (característico de células que producen proteínas), por lo que se le denomina vulgarmente «en ojo de lechuga o de pescado». Sin embargo, hay que tener en cuenta una excepción, ya que hay neuronas con núcleo pequeño y cromatina densa como las células grano del cerebelo. El citoplasma alrededor del núcleo contiene gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso dispuesto en cisternas compactas y polirribosomas libres que conforman gránulos basófilos con colorantes básicos

(los gránulos de Nissl de la microscopía óptica). Hay que destacar que estos gránulos se encuentran sólo en el soma y en menor medida en el extremo proximal de las prolongaciones del soma (dendritas). Existen uno o varios aparatos de Golgi bien desarrollados, abundantísimas mitocondrias en todo el citoplasma neuronal, necesarias para el aporte energético para la función de las proteínas de membrana, así como un citoesqueleto particular (originalmente descrito por Cajal como neurofibrillas), que mantiene la forma especializada de estas células, compuestas por: *a*) neurotúbulos, de 20 nm de diámetro, formados por unidades de tubulina; estabilizados por la proteína Tau; *b*) neurofilamentos, de 10 nm de diámetro, formados por filamentos intermedios (proteínas de 68, 160 y 200 KDa), y *c*) filamentos de actina, de 5 nm de diámetro, dispuestos de forma transversal a los anteriores (fig. 7.1). Este citoesqueleto conforma una trama muy importante donde los neurotúbulos abundan en el axón en forma longitudinal a éste, y los neurofilamentos en las dendritas también ubicados en forma longitudinal a éstas. Al corte transversal, los neurotúbulos se observan como círculos y los neurofilamentos como puntos electrodensos. El contenido del citoplasma se completa con lisosomas y gránulos de lipofucsina, más abundantes cuanto más vieja sea la neurona.

Del soma parten numerosas prolongaciones, denominadas dendritas (del griego *dendron*, «arborización»), cuya característica es que se ramifican en forma dicotómica a la vez que disminuye su diámetro, afinándose a medida que se alejan del soma. Las dendritas pueden poseer espinas; las células que las contienen se denominan neuronas espinosas. Las espinas son pequeñas dilataciones bulbosas que albergan en su interior un conjunto de cisternas aplanadas de disposición similar al aparato de Golgi pero con material electrodense entre ellas, denominado aparato espinoso; además, hay una importante cantidad de filamentos de actina y un conjunto particular de proteínas adosadas a la membrana plasmática que forman una estructura electrodensa al ser observadas al microscopio electrónico que corresponde a la denominada densidad o grilla postsináptica. Cabe destacar que la mayoría de los contactos sinápticos son de tipo axoespinoso (entre un botón sináptico y una espina dendrítica) (v. fig. 7.1). Su función es discutida, aunque están relacionadas con la comunicación dada su función sináptica. Se ha observado que su número disminuye en animales aislados, desnutridos o mantenidos en la oscuridad.

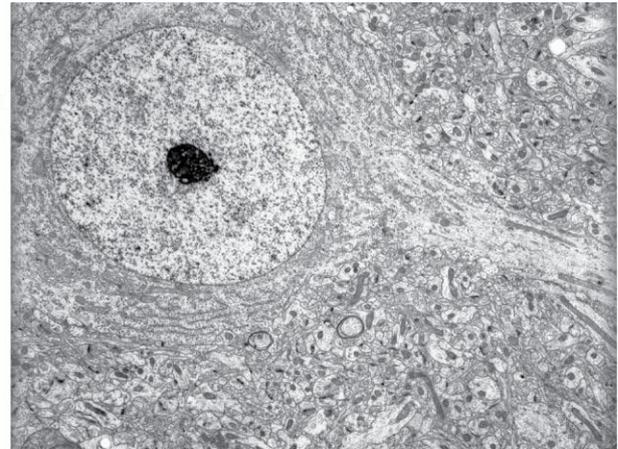
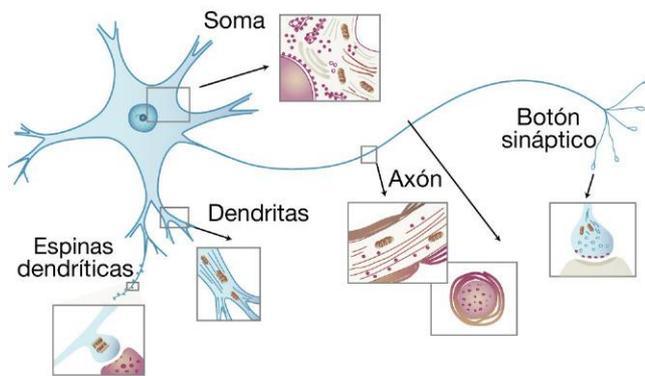


FIGURA 7.1 Izquierda: esquema de una neurona tipo, en la que se señala el soma (cuerpo neuronal) y los dos tipos de prolongaciones, dendritas y axón. En los insertos se muestran detalles ultraestructurales. Derecha: fotomicrografía electrónica en la que se observa el soma de una neurona en el que se distingue el núcleo de cromatina laxa y nucléolo evidente rodeado de citoplasma con abundante retículo endoplásmico rugoso y el inicio del axón o cono axónico. Rodeando la neurona se observan cortes de axones y dendritas, formando un apretado neuropilo.

El axón o cilindroeje se origina en una zona dilatada del soma denominada «cono de arranque» o «cono axónico». Su diámetro es sumamente delgado y constante a lo largo de todo su trayecto; no se ramifica, aunque ocasionalmente puede haber ramificaciones colaterales que parten en ángulo recto. Carece de ribosomas y su citoplasma, denominado axoplasma, contiene abundantes neurotúbulos, paralelos al eje del axón. Es a través del cambio eléctrico de su membrana (cambio en su potencial de membrana) que se conduce la información sensorial, integradora o motora, la cual es más veloz si el axón está rodeado por mielina.

El teledendrón (del griego *tele*, «lejos», y *dendron*, «arborización») está constituido por una amplia ramificación a nivel distal del axón, donde cada una de estas ramificaciones termina en una dilatación bulbosa, llamada botón sináptico, que contiene abundantes mitocondrias, neurotúbulos y vesículas (vesículas sinápticas) en cuyo interior está la sustancia química (o neurotransmisor) que intervendrá en la sinapsis. Cuando se liberan dichas sustancias (neurotransmisores) se acoplan a receptores específicos para éstos en la membrana postsináptica, anclados a proteínas observables al microscopio electrónico como densidad electrodensa postsináptica (v. fig. 7.1).

4 TIPOS DE NEURONAS

Las neuronas se pueden clasificar de acuerdo con su forma, que es muy variada, en estrelladas, piramidales, fusiformes, piriformes, «en candelabro», etc.,

y de acuerdo con el número de prolongaciones, en apolares, unipolares, pseudomonopolares, bipolares y multipolares (fig. 7.2). También se las puede clasificar de acuerdo con el neurotransmisor que liberan en la sinapsis, siendo colinérgicas si es acetilcolina (ACh), serotoninérgicas si es serotonina (5-hidroxitriptamina), noradrenérgicas si es noradrenalina (NA), dopaminérgicas si es dopamina (DA), gabaérgicas si es GABA, glutamatérgicas si es glutamato (Glu), y peptidérgicas si liberan neuropéptidos como la colecistocinina (CCK), endorfinas (END), sustancia P (SP), etc. Si el neurotransmisor es excitatorio (p. ej., Glu) se consideran neuronas excitatorias, y si el neurotransmisor es inhibitorio (como el GABA) son de tipo inhibitorio. Desde un punto de vista morfológico y funcional, la clasificación se realiza por el largo de su axón, existiendo dos tipos de neuronas: a) neuronas Golgi tipo I o de proyección, que presentan axones largos formando la sustancia blanca y los nervios, y b) neuronas Golgi tipo II, de axón corto, llamadas comúnmente interneuronas o neuronas intercalares, internunciales o de asociación. Estas últimas neuronas tienen una función integradora de la información en la sustancia gris, y en el ser humano predominan entre un 80 y un 90% con respecto a las neuronas Golgi tipo I (fig. 7.3).

5 SUSTANCIA GRIS Y BLANCA

Desde antiguo se las denominó así por la observación de cortes de cerebro en fresco, en el que el color blanco se debe a su alto contenido en grasa (mielina).

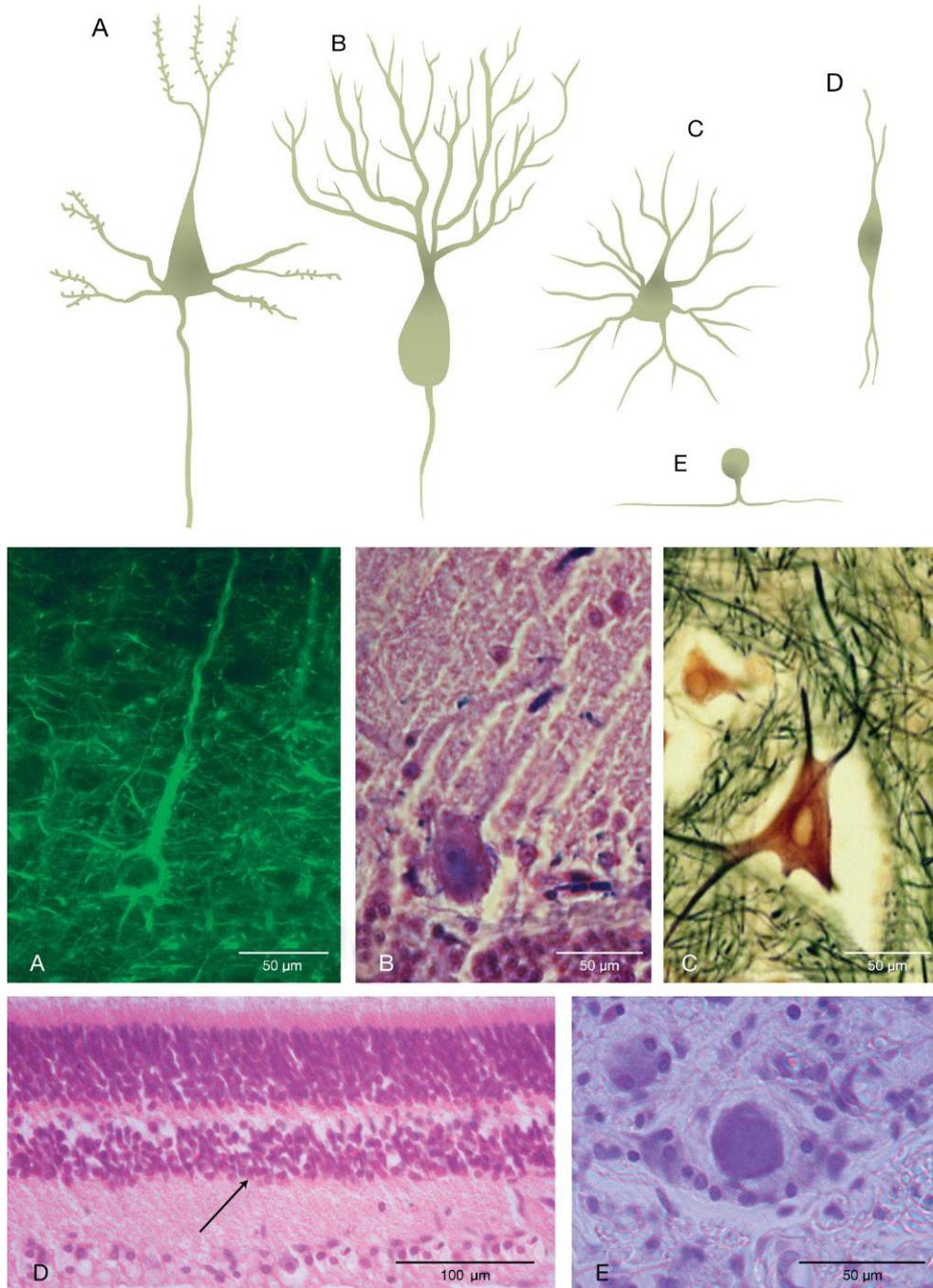


FIGURA 7.2 Esquema y fotomicrografías ópticas de los distintos tipos neuronales según la morfología del soma neuronal. **A)** Neurona piramidal de la corteza cerebral; la fotomicrografía corresponde a la tinción inmunofluorescente para neurofilamentos. **B)** Neurona piriforme, neurona de Purkinje de la corteza cerebelosa; la fotomicrografía corresponde a la tinción con Klüver-Barrera. **C)** Neurona estrellada, alfa motoneurona de la médula espinal; la fotomicrografía corresponde a la tinción de Cajal. **D)** Neurona bipolar; la fotomicrografía corresponde a un corte de retina teñido con hematoxilina-eosina, la flecha señala la capa nuclear interna donde se localizan las neuronas bipolares. **E)** Neurona pseudomonopolar; la fotomicrografía corresponde a un corte de ganglio raquídeo teñido con la técnica de Nissl.

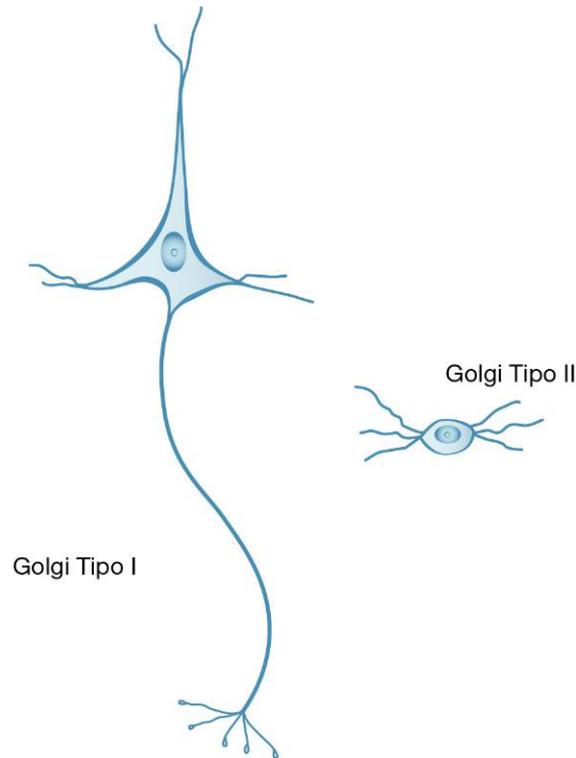


FIGURA 7.3 Esquema de dos tipos neuronales según la longitud del axón. Las Golgi tipo I de axón largo y las Golgi tipo II de axón corto.

Su distinción microscópica la realizó, en 1867, el eminente histólogo alemán Theodor Meynert. La sustancia gris consta de los somas neuronales y sus prolongaciones dendríticas y axónicas (recuérdese que la mayoría de las neuronas son Golgi tipo II, por lo que sus axones se mantienen en la sustancia gris). Se puede disponer formando un manto o lámina de cuerpos neuronales de disposición externa en el sistema nervioso central (SNC), a las que se denomina cortezas (como las cortezas cerebral y cerebelosa), o formando núcleos, que son grupos de cuerpos neuronales con características morfológicas y neuroquímicas similares, donde la sustancia gris es interna y está rodeada por la sustancia blanca (fig. 7.4). Existe también sustancia gris en los ganglios, que son conglomerados de somas neuronales en el sistema nervioso periférico (SNP), como se observa en los ganglios raquídeos y del sistema nervioso autónomo (SNA). No hay que confundir a estos últimos con los ganglios basales, que corresponden a voluminosos núcleos del SNC. Si en la sustancia gris se excluyen los somas, el tejido resultante consta principalmente de las prolongaciones dendríticas y axónicas, recibiendo el nombre de neurópilo, denominación que se

debe al célebre neurohistólogo barón Constantin von Economo (fig. 7.5). Durante la evolución, el volumen de neurópilo aumenta en los animales a lo largo de la escala filogenética. El neurópilo es más abundante en el ser humano, separa físicamente los cuerpos neuronales entre sí, y tiene una importante función integradora (establecimiento de la sinapsis). En el ser humano no hay diferencias de raza, sexo ni por el nivel de instrucción recibido, lo cual indica que es un valor propio de la especie, aunque se están comunicando estudios en los que se demuestra que el neurópilo disminuye en ciertas patologías como las demencias y la esquizofrenia. La sustancia blanca está constituida por los axones de proyección (de las neuronas Golgi tipo I), predominando los mielinizados que aportan el color blanco a esta zona. Tanto la sustancia gris como la blanca poseen células gliales y vasos sanguíneos (v. fig. 7.5).

6 TRANSPORTE AXÓNICO

La maquinaria de síntesis proteica en las neuronas se encuentra exclusivamente en el soma. Como estas células pueden llegar a tener un axón y dendritas con

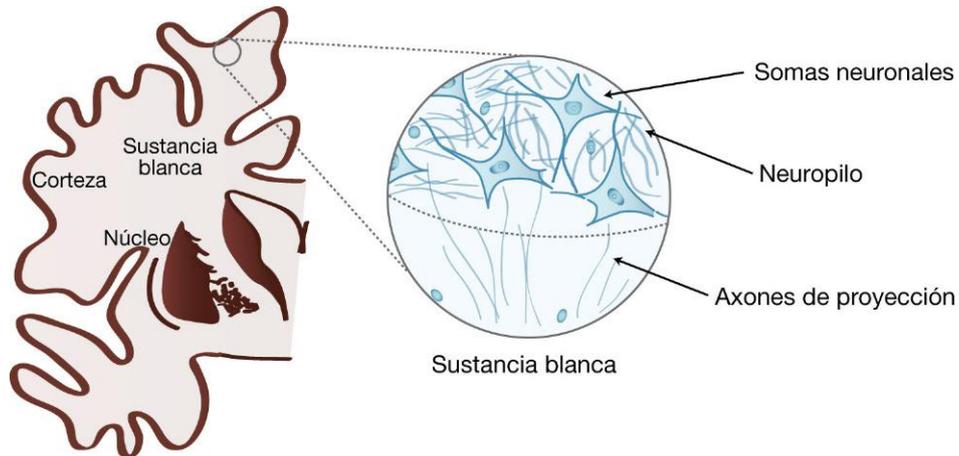


FIGURA 7.4 A la izquierda se muestra un esquema de la ubicación de las sustancias gris (formando corteza o núcleos) y blanca en un corte transversal de cerebro. A la derecha se muestra un esquema de la microscopía óptica de las sustancias gris y blanca.

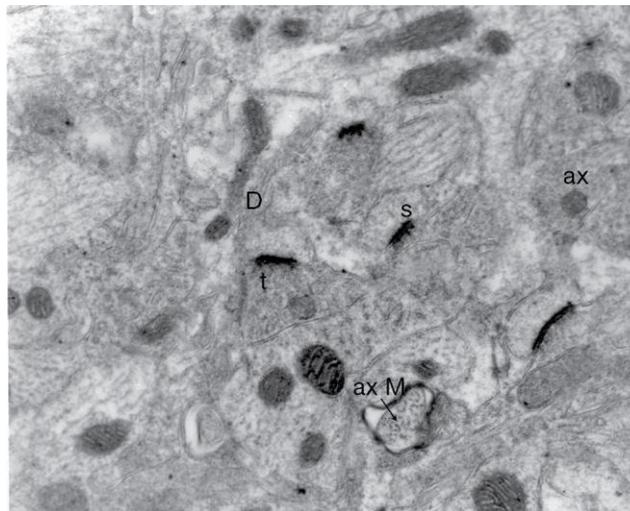


FIGURA 7.5 Fotomicrografía electrónica del neuropilo. Observar los cortes de dendritas (D), axones mielínicos (axM) y amielínicos (ax), terminales sinápticos (t) y sinapsis (s).

un volumen cientos y miles de veces mayor al soma (el axón de las neuronas Golgi tipo I puede tener más de 1 metro en el ser humano), y esa enorme cantidad de membrana y axoplasma necesita el constante aporte de proteínas. Es por esto que existen dos tipos de transporte a través del axoplasma: el transporte axónico y el flujo axónico. El «transporte axónico» gasta energía (ATP) y es rápido (velocidad entre 500 y 1.000 mm/día); puede a su vez ser *anterógrado* (desde el soma hacia el teledendrón) o *retrógrado* (desde el teledendrón hacia el soma). El transporte anterógrado utiliza proteínas motoras (cinesinas), semejantes a la miosina II, con cabezas globulares con actividad ATPasa, que por medio de fosforilación y desfos-

forilación se desplazan sobre los neurotúbulos como si de «rieles de ferrocarril» se tratara, y un extremo bastoniforme con dos cadenas enrolladas en α -hélice que acoplan vesículas con proteínas en su membrana (para renovación, mantenimiento o reparación de membrana), o con proteínas solubles en su interior (enzimas para síntesis de neurotransmisores). El transporte axónico retrógrado es similar pero con un viaje inverso de vesículas a través de otras proteínas motoras transportadoras (dineínas). Este transporte es conocido porque a través de él se desplazan hacia el núcleo diferentes tipos de factores de crecimiento, tal como el factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*), descrito originalmente por la

investigadora Rita Levi Montalcini (premio Nobel en 1986), que induce a las neuronas a sintetizar enzimas para la síntesis de noradrenalina. Se ha observado que a través de este transporte se desplaza, además, el virus de la rabia, del herpes y las toxinas tetánica y colérica. Por otro lado, el transporte retrógrado «devuelve» membranas que serán restauradas o degradadas por los lisosomas e intervienen en el «reciclaje» de vesículas. Existe asimismo un transporte lento siempre anterógrado, sin gasto de energía, denominado «flujo axónico», con una velocidad de entre 0,5 y 5 mm/día, que consiste en el simple flujo de axoplasma desde el pericarion hacia las prolongaciones distales de la célula y que arrastra a todos los orgánoides (con excepción del retículo endoplásmico rugoso y polirribosomas) (fig. 7.6).

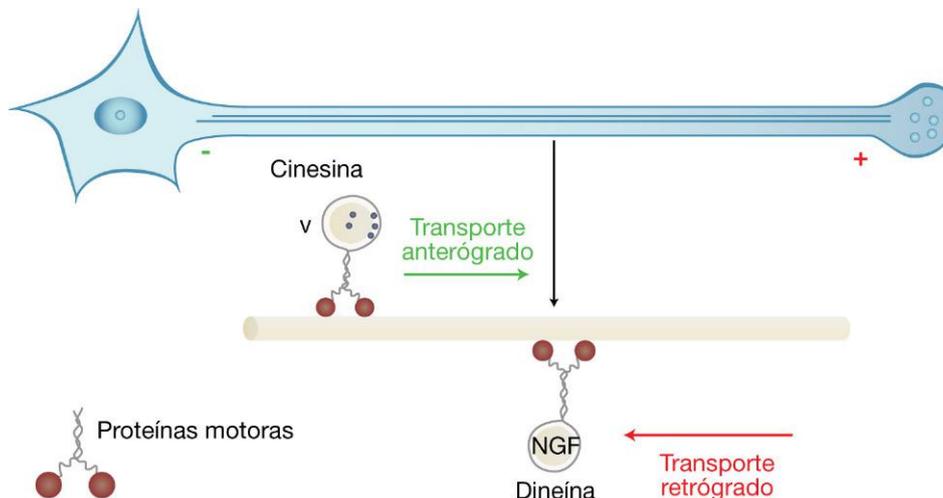
7 POLARIDAD DE MEMBRANA

Las neuronas están rodeadas por un microambiente (líquido extracelular), muy similar al agua de mar (agua y cloruro de sodio), en cuya composición iónica estable intervienen células gliales (los astrocitos). Como ocurre en todas las células, la membrana de las neuronas establece un intercambio con el líquido extracelular, siendo muy importante la acción de la bomba sodio-potasio ATPasa y de los canales pasivos y activos de sodio y potasio a través de la membrana, con lo cual se produce una diferencia de potencial (cargas) entre el interior y el exterior de la célula. En reposo, el líquido intracelular (donde predominan los iones potasio y cloro) es negativo respecto del líquido

extracelular (en el que predomina el sodio). Por ello, cuando una neurona está en reposo se dice que está «polarizada» (posee un polo negativo y otro positivo, en los lados interno y externo de la membrana, respectivamente). La neurona, que tiene una membrana especializada en la excitabilidad, posee receptores específicos llamados ionotrópicos, que si se acoplan a un neurotransmisor que libere otra neurona establece un rápido ingreso de sodio. Lo hacen a través de canales para este ión que se vuelven muy permeables, ingresando sodio de forma masiva, lo cual «despolariza» a la neurona (invirtiéndose las cargas a ambos lados de su membrana). Dicha despolarización produce entonces un potencial de acción, que positiviza las cargas en el interior de la célula, recorriendo la membrana en forma de onda desde el soma hasta el teledendrón, que al llegar al botón sináptico induce la descarga del neurotransmisor respectivo. Existe otro tipo de receptores, llamados metabotrópicos, que en vez de permeabilizarse al paso de iones, inducen la señalización de segundos mensajeros intracelulares (adenilato ciclasa, AMPc, GMPc, IP3, DAG), cuyas acciones finales son apertura o cierre de canales de membrana, liberación de calcio desde el REL entre otros.

8 MIELINA

Existen axones que están rodeados por una vaina de mielina, constituida por un «súper enrollamiento de membrana» muy rica en lípidos (esfingomielina, fosfolípidos, colesterol, galactolípidos y cerebrósidos) en un 80% y el resto proteínas (proteína básica de mielina y



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 7.6 Esquema de los tipos de transporte axonal. NGF, *nerve growth factor*.

proteolípido), formada por las células de Schwann en el SNP y por los oligodendrocitos en el SNC (fig. 7.7). Rudolf Virchow describió en 1854 una cubierta lipídica alrededor de los tractos o grupos de axones, denominándola mielina. Posteriormente Theodor Schwann descubrió las células que la forman en el SNP, que llevan su nombre. En el ser humano, la mielinogénesis se completa después del nacimiento, determinando una inmadurez neurológica que dura hasta los primeros años de vida. La célula de Schwann posee una estructura muy particular, donde se destaca su forma alargada y aplanada con un núcleo excéntrico que protruye y un citoplasma tan escaso que la membrana plasmática se fusiona con la del lado opuesto en la mayor parte de su superficie, fluyendo el citoplasma sólo por canales en los bordes externos (región paranodal) y por canales internos de la célula, denominadas incisuras de Schmidt-Lanterman. Estas

células enrollan su membrana alrededor del axón (pueden hacerlo hasta más de 200 veces) y se tiñen con técnicas para lípidos (Sudán, tetróxido de osmio, Weigert). Con estas técnicas al microscopio óptico, la mielina se observa en cortes transversales de nervios como círculos oscuros que rodean un centro claro que corresponde a los axones. Su ultraestructura (al microscopio electrónico en preparados fijados con osmio) destaca porque la mielina forma gruesas bandas electrodensas, que se alternan con delgadas bandas electrolúcidas con una característica «periodicidad» alrededor del axón. La fusión de las caras internas de la membrana forma la «línea densa mayor» y la fusión de las caras externas de aquella forma la «línea intraperiódica», de 2-3 y 9-10 nm de espesor, respectivamente (fig. 7.8; v. también fig. 7.7). En el SNP, un axón puede poseer a lo largo de su trayecto muchas células de Schwann, ya que cada una de estas células

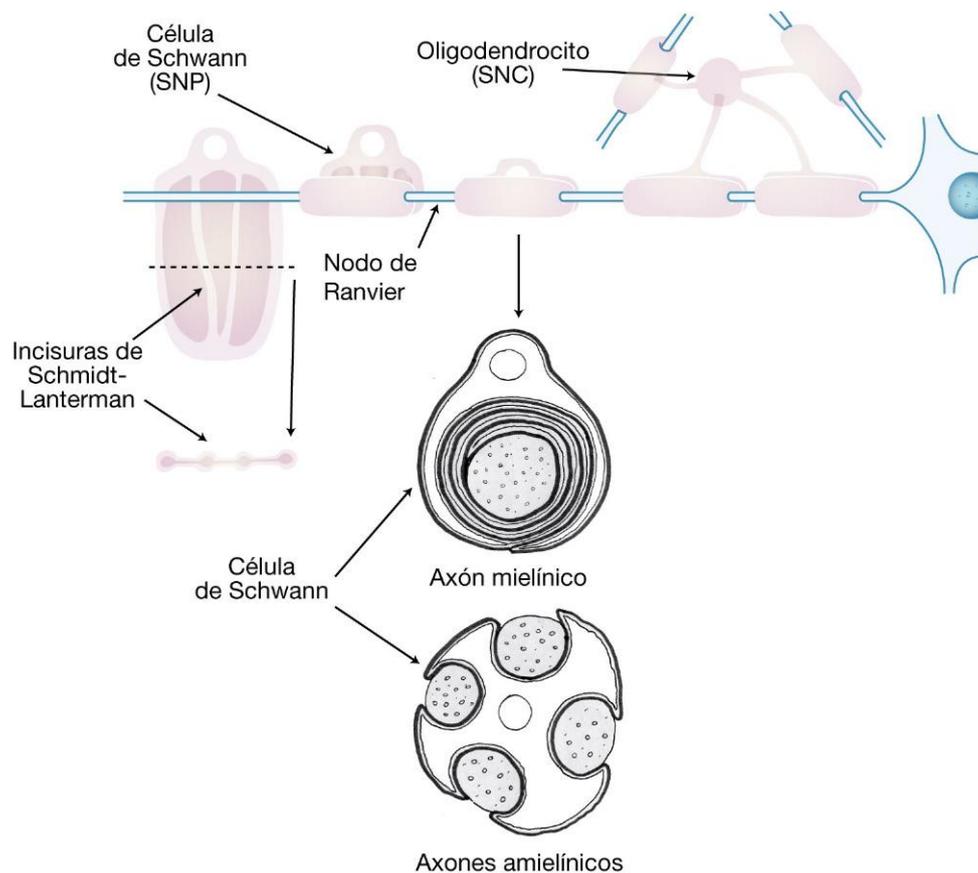


FIGURA 7.7 Esquema de la mielinización en los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP). Arriba a la derecha se observa la mielinización que realiza un oligodendrocito en el SNC; obsérvese que un oligodendrocito mieliniza a varios. Arriba a la izquierda se observa la mielinización que realiza la célula de Schwann en el SNP; obsérvese que cada célula de Schwann sólo mieliniza un axón. En el centro y abajo, se ve un esquema de la ultraestructura de un axón mielinizado, con los detalles de la vaina de mielina, y de cuatro axones amielínicos rodeados de una célula de Schwann que no forma mielina.

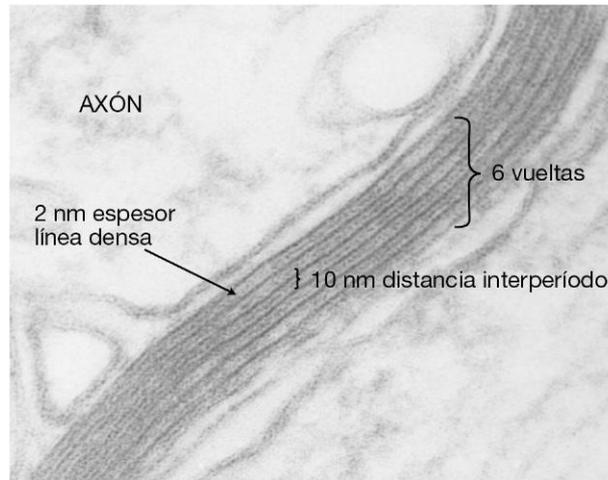


FIGURA 7.8 Detalle ultraestructural de la vaina de mielina.

mieliniza a un solo axón. En el SNC, en cambio, las células que forman mielina son los oligodendrocitos, que poseen prolongaciones a partir de las cuales se forman distalmente anchas láminas cuadrangulares con escaso citoplasma que rodean a los axones; es decir, que a diferencia de las células de Schwann, un oligodendrocito puede mielinizar varios axones y/o varios segmentos de un mismo axón. Entre las vainas de mielina, cuyos extremos forman lengüetas de citoplasma (región paranodal), se dispone una zona del axón, por lo general algo dilatado, que forma una región nodal o «nodo», descrito por el patólogo francés Louis-Antoine Ranvier como intervalos libres de mielina de no más de 1 μm de longitud. Es en esta zona (nodos de Ranvier) donde los canales para sodio quedan expuestos al líquido extracelular rico en sodio este ión. En el SNP los nodos están «cubiertos» por microvellosidades y prolongaciones paranodales de la célula de Schwann denominados «bucles paranodales». En el SNC los nodos están «desnudos» pero rodeados por lengüetas astrogliales.

9 CONDUCCIÓN CONTINUA Y SALTATORIA

Cuando se dispara un potencial de acción en una neurona, éste se propaga como una onda de despolarización en forma anterógrada; si esto ocurre en axones sin mielina (axón amielínico), la conducción es «continua» ya que los canales de sodio que se activan se van abriendo a lo largo de toda la trayectoria del axón. Por el contrario, cuando el axón está rodeado por mielina

(axón mielinizado), sólo se producirá un potencial de acción con entrada de sodio en los nodos de Ranvier, ya que la mielina, al ser lipídica, es un aislante del líquido extracelular, compuesto por agua y sales. De esta manera, la conducción será «saltatoria» ya que la despolarización «salta de nodo en nodo» sorteando los segmentos mielinizados (internodos) de 0,5 a 1 mm de longitud, y esto conlleva a un importante aumento de la velocidad de conducción. La diferencia de velocidad entre un axón amielínico y uno mielinizado puede ir de 1 a 100 metros por segundo, respectivamente, es decir, que en el mielinizado es 100 veces superior o más. Por otro lado, la mielina aporta ahorro de energía, pues la membrana «activa», al no ser continua, utiliza menos ATP mitocondrial. Además, para que un axón amielínico transmita el impulso a la misma velocidad que uno amielínico necesitaría un muy sustancial aumento del diámetro, así que con la mielina se ahorra espacio. A modo de ejemplo, si la médula espinal careciese de mielina, para conducir a la velocidad que lo hace debería tener varios metros de diámetro.

10 SINAPSIS

Se considera a la sinapsis (término acuñado por el neurofisiólogo inglés sir Charles Sherrington: *syn*, «junto»; *haptein*, «asir con firmeza») como un tipo de comunicación intercelular entre neuronas. Es la estructura histológica y funcional donde se lleva a cabo el proceso de neurotransmisión. Hasta finales del siglo XIX, se consideraba al tejido nervioso como una masa gelatinosa multinucleada; este concepto cambió con

el advenimiento de la técnica de impregnación argéntica que aplicó Camillo Golgi (premio Nobel en 1906) sobre el tejido nervioso. Con ella pudo observarse por primera vez, en negro sobre fondo amarillo brillante, la forma (como «sombra chinesca»), aunque sin detalles intracelulares, de las neuronas (soma, dendritas, espinas y axones). Golgi consideró que las neuronas mantenían una continuidad a través de las prolongaciones formando una red, la «teoría del reticularismo», teoría que sostuvo férreamente hasta el fin de sus días. En sus estudios electrofisiológicos, Sherrington advirtió un «retardo» en la conducción eléctrica entre una neurona y la siguiente, con lo cual sospechó que estas neuronas no formaban una red, sino que eran células individuales. Fue el gran científico español don Santiago Ramón y Cajal (premio Nobel en 1906) quien finalmente, gracias a una modificación tintorial que realizó sobre la técnica de impregnación argéntica de Camillo Golgi, determinó que las neuronas son células independientes («doctrina neuronal o neuronismo»), ya que la plata se deposita fuertemente en terminaciones bulbosas (los botones sinápticos), que se tiñen de negro y se observan distintos y separados de las dendritas y del soma más amarronados. Con el advenimiento del microscopio electrónico, en 1954 el neurocientífico argentino Eduardo De Robertis describió la ultraestructura precisa del botón sináptico que contiene al neurotransmisor en el interior de las vesículas sinápticas.

Las sinapsis pueden clasificarse según el tipo de neurotransmisión en químicas, eléctricas y gaseosas. Las sinapsis químicas constan de un botón sináptico, que es una dilatación bulbosa en el extremo distal de cada ramificación del teledendrón. En su interior se alojan las vesículas sinápticas que contienen una sustancia química o neurotransmisor determinado. En general, en el centro del botón se concentran mitocondrias y elementos del citoesqueleto. Entre la membrana del botón sináptico y la membrana de la neurona «diana» se establece la sinapsis. En el interior del botón o terminal presináptico se encuentra el aparato presináptico formado por conos proteicos electrodensos, cuya base descansa en la membrana presináptica. Entre la membrana presináptica y postsináptica existe un espacio intersináptico (20-40 nm). Por debajo de la membrana postsináptica se encuentra un aparato postsináptico, que está formado por una estructura densa proteica de espesor homogéneo y cuya membrana contiene los receptores específicos para el neurotransmisor (fig. 7.9). Cuando el impulso nervioso con la entrada de sodio llega al extremo proximal del botón sináptico, se abren canales de calcio dependientes de voltaje, este ión ingresa en el botón e induce, por unión a la sinaptotagmina, proteína vesicular secuestradora de calcio, la migración de las vesículas hacia la membrana presináptica, las cuales se ubican entre los conos proteicos. Luego, las membranas de las vesículas se fusionan con la membrana

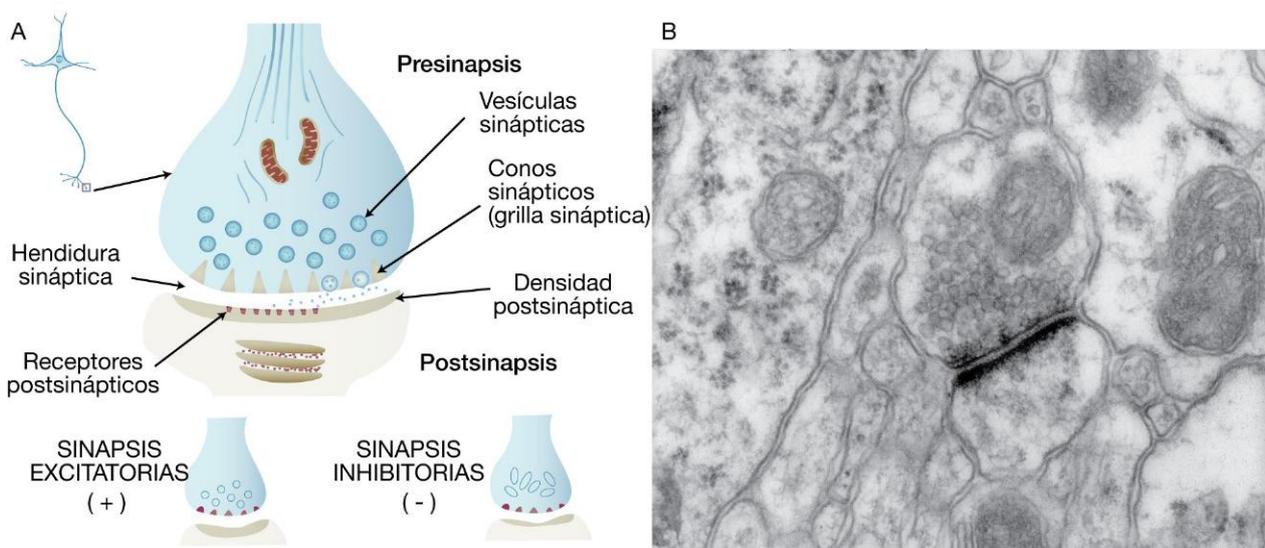


FIGURA 7.9 A) Esquema de la ultraestructura de una sinapsis química. A la derecha se observan las diferencias ultraestructurales entre las sinapsis excitatorias (asimétricas) y las inhibitorias (simétricas). B) Fotomicrografía electrónica de una sinapsis química. Obsérvese el aparato pre y postsináptico.

presináptica por acción de proteínas vesiculares (sinaptofisina, sinaptobrevina y sinapsina), y se forman poros, que en un corte sagital adoptan una «imagen en omega» (Ω); entonces se libera el neurotransmisor por exocitosis al espacio sináptico, donde difunde a través de la hendidura sináptica para acoplarse a los receptores de la membrana postsináptica. Dicho acoplamiento desencadena la despolarización de la membrana postsináptica con entrada masiva de sodio. En las décadas de los sesenta y setenta, estudios de la investigadora argentina Amanda Pellegrino de Iraldi permitieron identificar algunos neurotransmisores por la ultraestructura de las vesículas sinápticas; así, la acetilcolina se encuentra en pequeñas vesículas redondas y electrolúcidas, las catecolaminas en vesículas redondas con un «core electrodenso», y el GABA de forma ovoide. En la década de los setenta se descubrieron muchos neurotransmisores peptídicos (colecistocinina, endorfinas, sustancia P, etc.) que se alojan en vesículas grandes, mayormente ubicadas en el extremo proximal del botón sináptico y que descargan su secreción en las zonas laterales del mismo sin contactar con el aparato presináptico. Una vez liberado el neurotransmisor, la vesícula realiza un mecanismo de reciclaje de membrana en el que interviene la clatrina. Es posible distinguir ultraestructuralmente si una sinapsis es excitatoria o inhibitoria, por la forma de las vesículas y el espesor relativo entre los aparatos pre y postsináptico. En las sinapsis excitatorias, las vesículas son en general redondas y el espesor del aparato postsináptico es más grueso que el presináptico (sinapsis asimétrica), mientras que en las sinapsis inhibitorias, las vesículas son ovoides y el espesor del aparato postsináptico es similar al del presináptico (sinapsis simétrica) (v. fig. 7.9). Como se apuntó anteriormente, una sinapsis excitatoria (p. ej., glutamatérgica) produce despolarización por entrada de sodio, mientras que una sinapsis inhibitoria (p. ej., gabaérgica) induce hiperpolarización por entrada masiva de cloro, que tiene cargas negativas. Las sinapsis eléctricas o electrotónicas están constituidas por uniones *nexus* o *gap-junction*, establecidas por un gran número de conexiones, que a través de sus poros permiten el intercambio eléctrico y metabólico bidireccional semejantes a los que se encuentran en los discos intercalares entre miocardiocitos contiguos. Este tipo de sinapsis sólo se encuentra en el ser humano en la porción sináptica de los fotorreceptores y entre las

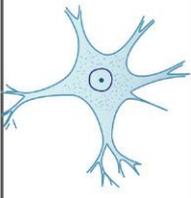
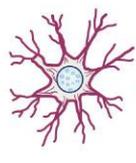
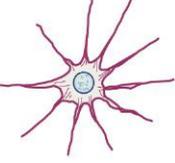
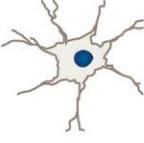
células mitrales del bulbo olfatorio. Las sinapsis gaseosas se caracterizan por la liberación de gas (como el óxido nítrico) por parte de las neuronas; dicho gas tiene un radio de distribución de hasta 100 μm , e interactúa con receptores citosólicos como la enzima guanilato ciclasa produciendo segundos mensajeros como el AMPc. Desde el punto de vista histológico estructural, las sinapsis se pueden clasificar en simples (axoespinosas, axodendríticas, axosomáticas, axoaxónicas, dendrodendríticas, dendrosomáticas, somatodendríticas y somatosomáticas), o complejas (recíprocas, tríadas, glomerulares).

Existen «dogmas» en la neurociencia que se han derrumbado en las últimas décadas. Se aseguraba el siguiente precepto: «una neurona = un neurotransmisor» (principio de «Dale»). Hoy en día sabemos que una neurona puede tener dos o más neurotransmisores en sus botones sinápticos («colocalización de neurotransmisores»). También se aseguraba que las sinapsis eran siempre unidireccionales, con dirección anterógrada, pero se han descrito receptores presinápticos en las sinapsis químicas, y existen sinapsis recíprocas, con sinapsis químicas bidireccionales entre los mismos extremos de contacto. Con el descubrimiento de la participación del óxido nítrico en el SNC se evidencia que este tipo de sinapsis gaseosa no posee receptores postsinápticos, sino que la comunicación puede ser retrógrada estimulando receptores citosólicos en el botón presináptico. Además, por último, se aseguraba que las neuronas maduras nunca se dividen, ya que son células especializadas. Estudios pioneros del investigador argentino Fernando Nottebohm abrieron el campo de investigación de las células madre neuronales existentes en el SNC adulto, que se encuentran en la zona subventricular, el giro dentado del hipocampo y el epitelio olfatorio.

11 CÉLULAS GLIALES

El nombre fue acuñado por el padre de la patología moderna, Rudolf Virchow: proviene de *glue* («pegamento» o «cola»), ya que estas células poseen, entre muchas otras funciones, la de sostén, aunque anteriormente el anatomista alemán Karl Deiters las había denominado «células aracniformes». En Argentina, el investigador español don Pío del Río Hortega fue un referente en el estudio de estas células en tejido normal y patológico (tumores). Las principales células gliales son los astrocitos, los oligodendrocitos y las células

A

	Neurona	Astrocito		Oligodendrocito	Microgliocito
Tipos celulares		Protoplasmático 	Fibroso 		
Morfología nuclear Técnica de Nissl					

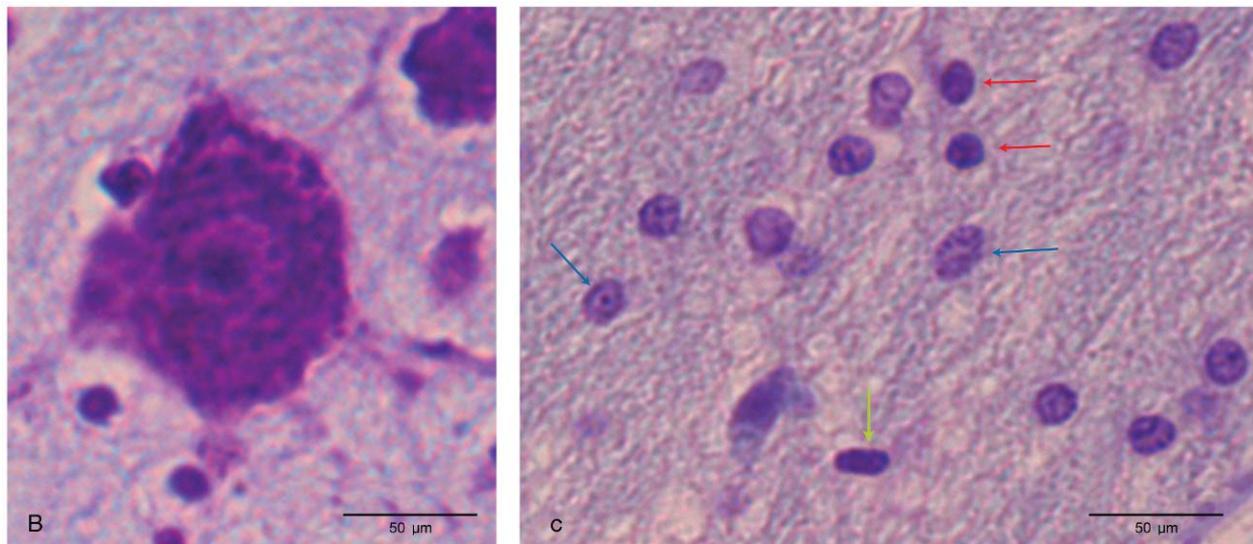


FIGURA 7.10 A) Esquemas de los principales tipos celulares del tejido nervioso. En la hilera superior se muestran las características morfológicas. En la hilera inferior se muestran las características nucleares si se tiñen con Nissl. **B)** Fotomicrografía de neurona teñida con Nissl. **C)** Fotomicrografía de células gliales teñidas con Nissl; las flechas celestes señalan los astrocitos, las flechas rojas indican los oligodendrocitos, y la flecha verde señala un microgliocito. Obsérvese que en las células gliales sólo los núcleos se tiñen.

de la microglía. También pertenecen a este grupo las células de Schwann, los ependimocitos (que forman un epitelio cúbico simple limitando con el líquido cefalorraquídeo [LCR]) y los tanicitos (células ependimarias modificadas, alojadas en el piso del III ventrículo).

11.1 Astrocitos

Como su nombre indica, tienen forma «de estrella», poseen un núcleo grande de cromatina laxa o con la cromatina densa asociada a la envoltura nuclear (fig. 7.10). Su citoplasma es de gran tamaño, con pocas organelas y electrolúcido de aspecto «acuoso»

en la microscopía electrónica. Es característico de estas células su contenido en filamentos intermedios específicos, como la proteína gliofibrilar ácida (GFAP, *glial fibrillary acidic protein*) (fig. 7.11). Según estén en la sustancia gris o en la sustancia blanca, difieren en su morfología. Los astrocitos de la sustancia gris se denominan «protoplasmáticos» por tener un mayor citoplasma con prolongaciones más gruesas y ramificadas (v. fig. 7.10). Éstos envuelven a las dendritas y los axones neuronales, así como a los capilares, constituyendo parte del neurópilo. Los astrocitos de la sustancia blanca tienen prolongaciones más largas, finas y no ramificadas, y se les denomina «fibrosos» porque

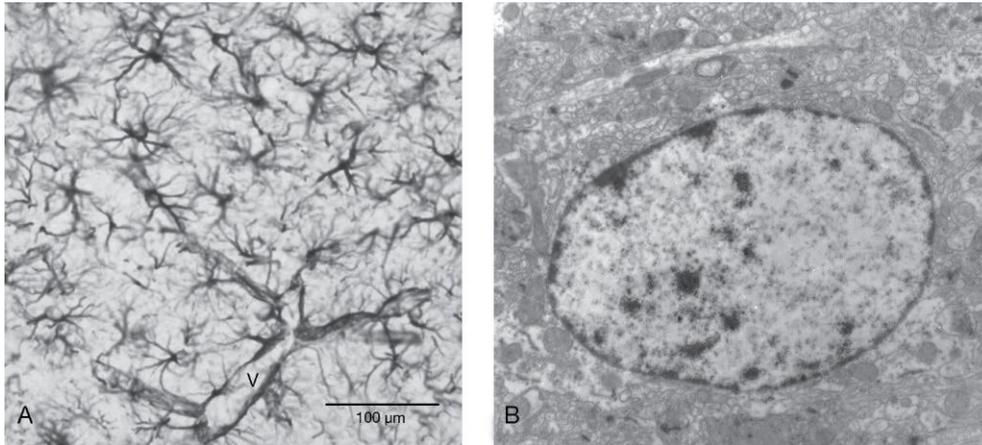


FIGURA 7.11 A) Fotomicrografía óptica de astrocitos inmunomarcados con anticuerpos anti-GFAP. Obsérvense los capilares sanguíneos (v) rodeados de prolongaciones astrocíticas (pies chupadores), que participan en la formación de la barrera hematoencefálica. B) Fotomicrografía electrónica del cuerpo de un astrocito en la que el núcleo posee cromatina laxa y grumos de heterocromatina asociados a la envoltura nuclear.

se adaptan al espacio entre los haces de axones (v. fig. 7.10). Estas células cumplen múltiples funciones:

1. Sostén o soporte estructural de las neuronas.
2. Fagocitosis de cuerpos o agentes extraños.
3. Mantienen el microambiente neuronal, proveyendo al líquido extracelular de un adecuado balance hidrosalino, gracias a su función de reservorio de electrolitos, actuando como *buffers* o tampones celulares, principalmente en la concentración de iones sodio.
4. Participan en el trofismo neuronal, aportando factores de crecimiento.
5. Participan en el metabolismo del glutamato, principal neurotransmisor excitatorio.
6. Desarrollan sinapsis transitorias durante la neurogénesis, además de formar la glía radial, a través de la cual se guían los neuroblastos en su migración. La glía de Bergmann en el cerebelo y las células de Müller en la retina son resabios de este tipo de células en el adulto.
7. Intervienen en la cicatrización cerebral cuando se produce una lesión, desarrollando un rápido crecimiento con aumento de gliofilamentos (hipertrofia) y división celular (hiperplasia) llamada «reacción astrogliar» o «gliosis», que los neuropatólogos evidencian con técnicas de inmunocitoquímica utilizando anticuerpos anti-GFAP.
8. Poseen receptores a algunos neurotransmisores, por lo que se están estudiando terapias neurogliales.
9. Función de «compartimentalización», ya que «tapizan» los capilares sanguíneos, que en el SNC son

de tipo continuo, separándolos del compartimento nervioso. Las células endoteliales están rodeadas por «pies astrocitarios» que provienen de prolongaciones de estas células, antiguamente denominadas por Cajal «pies chupadores» (v. fig. 7.11). De manera que se completa con ellas la barrera hematoencefálica (BHE: célula endotelial + membrana basal + pie astrocítico) evitando el contacto directo de las neuronas con la sangre e impidiendo el acceso de sustancias nocivas o tóxicas al SNC salvo en las «ventanas» del cerebro, que se encuentran en zonas neuroendocrinas particulares. También compartimentalizan a través de pies astrocitarios a las células del epitelio endimario y a las células de la pia-aracnoides, formando en ambos casos la barrera líquido cefalorraquídeo-encefálica (BLCR-E), evitando en este caso el contacto de las neuronas con el LCR. Algunas células astrocíticas modificadas reciben nombres especiales, tal es el caso de los pituicitos, en la neurohipófisis (fig. 7.12).

11.2 Oligodendrocitos

Son las células que forman la mielina en el SNC, como ya se ha descrito anteriormente, y su nombre proviene de la traducción del griego (*oligo*: escaso; *dendron*: prolongaciones). Poseen un núcleo redondo, pequeño y de cromatina densa, con escaso citoplasma en el soma (v. fig. 7.10). Al visualizar estas células al microscopio electrónico se destacan su núcleo y su citoplasma característicamente electrodensos, con muy escasos filamentos intermedios (vimentina y

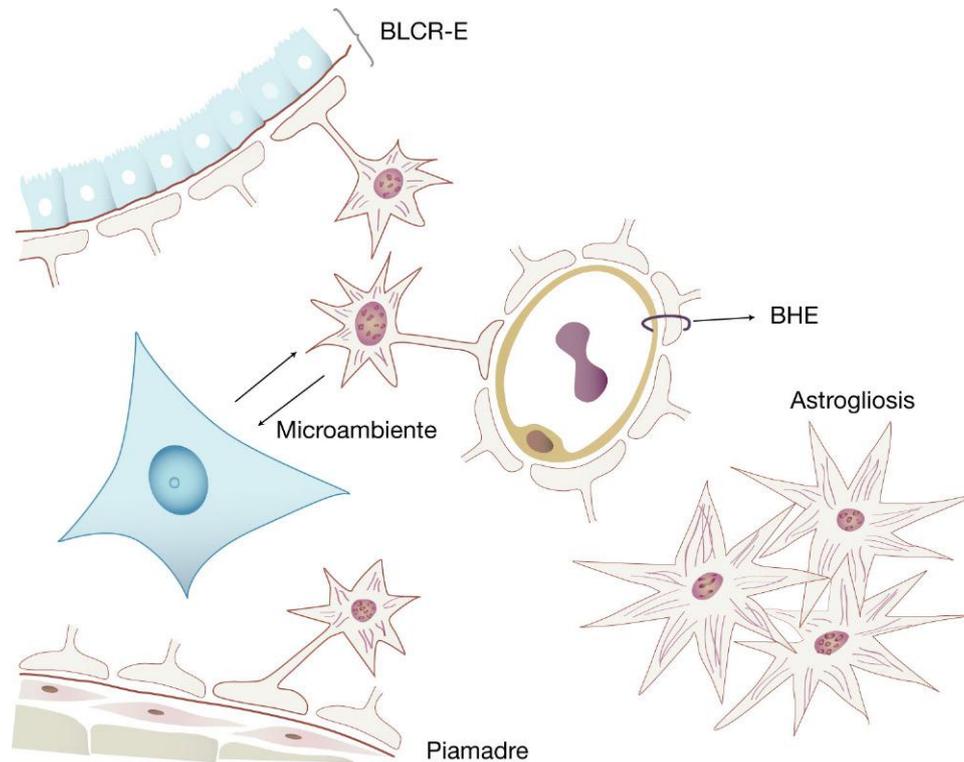


FIGURA 7.12 Esquema de la participación de los astrocitos en la formación de las distintas barreras: barrera líquido cefalorraquídeo encefálica (BLCR-E) y barrera hematoencefálica (BHE). Además, se muestra la participación del astrocito en otorgar el microambiente químico y físico al tejido nervioso. Forman la glía limitante por debajo de la piamadre en el encéfalo. También se muestra que el astrocito participa activamente en los procesos de lesión cerebral proliferando e hipertrofiándose, dando lugar a la llamada reacción astrocitaria o astrogliosis.

nestina) (fig. 7.13). Desde el soma parten finas y largas prolongaciones a partir de las cuales se forman, en los extremos, anchas láminas con escaso citoplasma que rodean y mielinizan entre 20 y 40 axones. A diferencia de las células de Schwann, un oligodendrocito puede mielinizar varios axones. Pueden formar también una cápsula glial rodeando las neuronas de los ganglios, denominándose células satélite o anficitos.

11.3 Células microgliales o de Del Río Hortega

Son las únicas células del SNC que derivan de mesodermo, desarrollándose a partir de pericitos que rodean los capilares en el tejido nervioso. Generalmente se encuentran cerca de capilares, y poseen un núcleo con forma alargada o «de coma» con cromatina relativamente densa (v. fig. 7.10), con escaso citoplasma electrodenso al microscopio electrónico desde donde se originan escasas prolongaciones cortas, irregulares y con expansiones laterales semejantes a espinas. Lo más

destacado en su citoplasma es la abundante presencia de lisosomas y gránulos de lipofucsina, ya que estas células tienen una acción macrófagica, removiendo detritos celulares. Intervienen en la defensa como macrófagos del tejido nervioso, función que comparten con los astrocitos. Frente a infecciones, aumentan en número (microgliocitosis). Además, son células presentadoras de antígenos (CPA), semejando células dendríticas (fig. 7.14) mediante la expresión de complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (CMH II).

12 NERVIOS

Un nervio es un conjunto de fascículos de axones separados entre sí por tejido conectivo denso (perineuro). Cada axón está rodeado por escaso tejido conectivo laxo, que forma el endoneuro. En todo su trayecto el nervio está irrigado y delimitado por una cápsula de tejido conectivo denso de la que parten tabiques (epineuro). El nervio puede ser mielínico, en cuyo caso se encuentran en su trayecto los somas

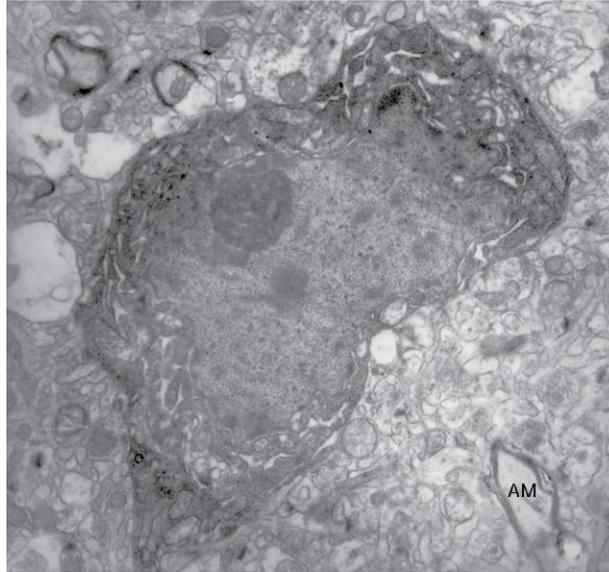


FIGURA 7.13 Fotomicrografía electrónica de un oligodendrocito. Obsérvese que el núcleo posee cromatina densa y el citoplasma es muy electrodenso. En el neuropilo, rodeando al oligodendrocito, se observan axones mielínicos (AM).

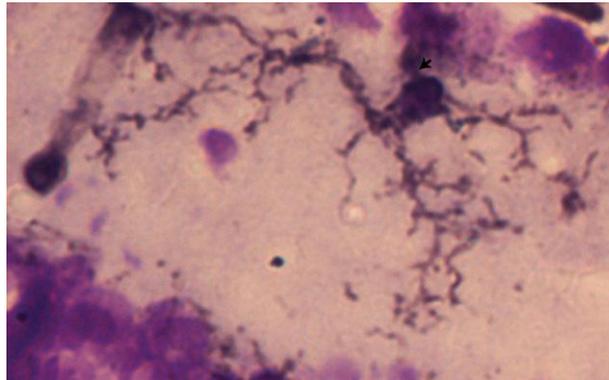


FIGURA 7.14 Fotomicrografía óptica de microglíocitos teñidos con lectina de tomate. Cortesía del doctor Manuel Rey Funes.

de las células de Schwann que los mielinizan. Hay nervios amielínicos, en cuyo caso los axones están rodeados por prolongaciones de la célula de Schwann que no se enrollan formando la vaina de mielina. La observación de un nervio mielínico en un corte histológico teñido con tetróxido de osmio permite observar las vainas de mielina como circunferencias negras al corte transversal (v. [cap. 3](#), [fig. 3.13 C](#)).

13 ESTUDIO HISTOLÓGICO DEL TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso no puede interpretarse adecuadamente con la tinción de rutina hematoxilina-eosina, con la que se observan múltiples núcleos con un fondo rosado, semejando una gran masa sincitial; debido a

ello se utilizan técnicas especiales (descritas en el [cap. 3](#)). Gracias al aporte de Camillo Golgi y su técnica de impregnación argéntica, se logró interpretar la forma de las células que lo componen ([fig. 7.15](#)). Luego Cajal perfeccionó las impregnaciones determinando que las neuronas son individuales (v. [fig. 7.15](#)). Franz Nissl, con colorantes básicos observó los gránulos basófilos y núcleos (v. [fig. 7.15](#)), que permitieron establecer conexiones cerebrales muy difíciles de estudiar hasta entonces (v. más adelante). La impregnación argéntica con carbonato de plata permitió además estudiar los diferentes tipos de células gliales (Del Río Hortega) (v. [cap. 3](#)). Una combinación para estudiar somas neuronales y axones es la técnica de Klüver-Barrera (Nissl + *luxol fast blue*). Para la mielina es adecuado utilizar las

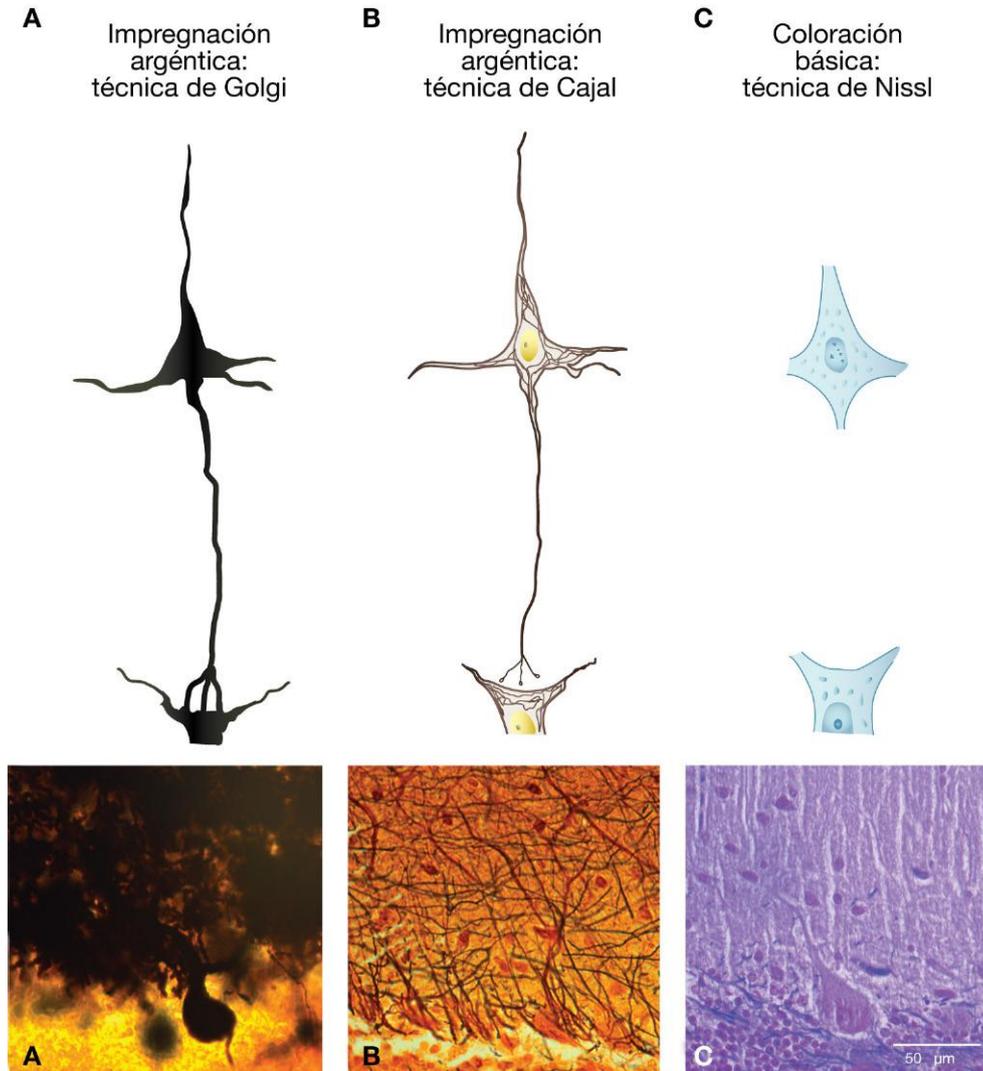


FIGURA 7.15 En la parte superior se observan los esquemas comparativos y en la parte inferior las imágenes fotográficas correspondientes a las principales tinciones utilizadas para el tejido nervioso.

técnicas de Sudán, tetróxido de osmio, o hematoxilina Weigert-Pal.

14 PROYECCIÓN CLÍNICA

Frente a la sección de un axón se producen, en el lapso de uno a varios meses, dos tipos de degeneración: *a)* anterógrada o walleriana, donde se disuelven los neurotúbulos del citoesqueleto pero aumenta la concentración de neurofilamentos (hipertrofia filamentososa), y a nivel sináptico disminuye el número de vesículas sinápticas; en la mielina se establece además una típica deslaminación, y *b)* retrógrada, donde el soma degenera siendo característica su vacuolización.

También se lateraliza el núcleo volviéndose picnótico en su última etapa y aumenta el número de gránulos de Nissl (tigrólisis), degenerando luego (cromatólisis). Estas imágenes evidencian un daño que claramente puede observarse cuando se utiliza la técnica de Nissl. Esta técnica permitió que a principios del siglo xx se detectaran muchas conexiones entre núcleos en el SNC, mediante la realización de lesiones y si al practicar cortes del cerebro en forma seriada un mes después de la lesión se observaban este tipo de imágenes significaba que existía una conexión entre ambos núcleos. En Argentina, este método fue ampliamente utilizado por la escuela de Cristofredo Jakob y Braulio Moyano, y en Holanda, por Walle

Nauta. Dependiendo del tiempo transcurrido después de la lesión y la distancia al cuerpo neuronal, existe la posibilidad de regeneración de las conexiones, que determina el éxito del reimplante en órganos y miembros amputados.

En neuropatología es importante detectar la «reacción astrogliosa» mediante inmunocitoquímica, con anticuerpos anti-GFAP. Los astrocitos intervienen cicatrizando la zona de degeneración neuronal en procesos posteriores a lesiones (trauma) o accidente cerebrovascular. Es por esto que una lesión cerebral focalizada puede detectarse perfectamente mediante esta técnica en estudios *post mortem*.

Existen situaciones patológicas en las que disminuye el número de astrocitos; si esto ocurre, dado que estas células cumplen la función de *buffers*, no pueden controlar la concentración de sodio extracelular, y el aumento de este ión en el microambiente neuronal puede predisponer a la formación de focos epileptógenos.

El neurópilo, tal como se describió con anterioridad, indica características de especie, y tiene su máximo valor en el ser humano. Se ha encontrado que disminuye en la demencia tipo Alzheimer y en la esquizofrenia. Normalmente no debiera disminuir, ya que a pesar de la muerte neuronal progresiva en la vejez, la arborización dendrítica o *sprouting* compensa la pérdida celular. Este aspecto fue muy estudiado

por la neurobióloga Rita Levi-Montalcini, quien se manifestaba a favor del estímulo constante en todas las etapas de la vida.

Existen enfermedades desmielinizantes de etiología (causa) desconocida, pero con un componente autoinmune, en las cuales la pérdida de oligodendrocitos y/o células de Schwann y un proceso inflamatorio producen graves fallos en la función del tejido nervioso. La esclerosis en placas es un claro ejemplo, en que se originan focos inflamatorios por alteración autoinmune hacia la mielina, dañando los reflejos y los movimientos corporales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- De Robertis E, Benett SH. A submicroscopic vesicular component of the synapses. *Fed Proc* 1954;13:35.
- Fawcett DW. Tratado de Histología. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Nixon RA, Yuan A. Cytoskeleton of the Nervous System. *Advances in Neurobiology* 3. Nueva York: Springer; 2011.
- Pecci Saavedra J, Vilar O, Pellegrino de Iraldi A. Histología Médica. 3.ª ed. Buenos Aires: López Libreros; 1990.
- Pellegrino de Iraldi A, Farini Duggan H, De Robertis E. Adrenergic synaptic vesicles in the anterior hypothalamus of the rat. *Anat Rec* 1963;145:521-31.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué técnicas histológicas se pueden emplear para el estudio de las neuronas? ¿Qué elementos de las neuronas se ponen en evidencia con estas técnicas?
2. ¿Qué diferencias hay entre la sustancia gris y la sustancia blanca?
3. ¿Qué es el neurópilo y cuál es su importancia fisiológica?
4. Describa una sinapsis química al microscopio electrónico.
5. Mencione las características estructurales y la función de los astrocitos.

Respuestas

1. Se pueden emplear las técnicas de Nissl, Golgi y Cajal. La técnica de Nissl tiñe el citoplasma basófilo y el núcleo (cromatina laxa y nucléolo evidente). También se tiñe el comienzo de las dendritas pero no así el cono axónico porque no hay retículo endoplásmico rugoso ni polirribosomas en el mismo. No se ven las prolongaciones con Nissl. La técnica de Golgi es una técnica de impregnación argéntica que tiñe las neuronas de color negro. Se tiñen el soma y todas las prolongaciones dendríticas y el axón. No se discrimina el núcleo del citoplasma. La técnica de Cajal es una técnica de impregnación argéntica que tiñe las neuronas de color marrón. La plata se precipita sobre los neurofilamentos, por lo que se tiñen el citoplasma, las prolongaciones dendríticas y el axón. El núcleo no se tiñe.
2. La sustancia gris posee somas neuronales, células gliales y prolongaciones neuronales y gliales. La sustancia blanca carece de somas neuronales, posee células gliales y prolongaciones neuronales y gliales. La sustancia gris se dispone formando cortezas, núcleos o ganglios. La sustancia blanca se dispone en el centro de los órganos del sistema nervioso central salvo en la médula, donde forma cordones (anterior, laterales y posteriores) de ubicación externa respecto de la sustancia gris.
3. El neurópilo es la malla o red de prolongaciones interpuesta entre los somas neuronales. Su

importancia es que este conjunto de prolongaciones está relacionado con la conectividad de las neuronas, y de él depende la capacidad funcional y asociativa del sistema nervioso.

4. En toda sinapsis química se observa un botón o terminal presináptico (generalmente perteneciente a un axón), un espacio o hendidura sináptica y un elemento postsináptico que suele ser una dendrita, pero puede ser un axón, un soma o la membrana de una célula efectora. En el terminal presináptico se observan mitocondrias, elementos del citoesqueleto y vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores. La membrana presináptica está especializada, posee sitios activos de liberación y muestra imágenes de exocitosis en forma de letra omega. El espacio o hendidura sináptica es atravesado por proteínas que desempeñan una función mecánica al unir las dos membranas; pero, además, limitan la difusión del neurotransmisor. La membrana postsináptica posee los receptores de membrana para los neurotransmisores y un complejo proteico denominado retículo subsináptico.
5. Los astrocitos son células gliales que poseen un citoplasma con numerosas prolongaciones que confieren a estas células una forma estrellada. Se distinguen astrocitos protoplasmáticos, en la sustancia gris, con prolongaciones más gruesas, y astrocitos fibrosos, en la sustancia blanca, con prolongaciones más finas o delgadas. Los núcleos de estas células son únicos, ovoides y de cromatina laxa. Los astrocitos cumplen funciones de sostén, forman la barrera hematoencefálica, las sustancias que entran en el sistema nervioso central (SNC) deben atravesar las prolongaciones astrocitarias, regulan la composición del medio en el que se encuentran las neuronas recaptando iones y neurotransmisores como el glutamato. Ante lesiones del SNC, pueden realizar fagocitosis y experimentan una reacción de hipertrofia reconocida como gliosis reactiva en la cual incrementan sus filamentos intermedios (GFAP). Los astrocitos sintetizan y liberan factores tróficos para las neuronas.

Página deliberadamente en blanco

Cartílago y hueso

1. Tejido cartilaginoso 133

- 1.1 Componentes del tejido cartilaginoso 134
 - 1.1.1 Células 134
 - 1.1.2 Matriz cartilaginosa 135
- 1.2 Crecimiento del cartílago 137
 - 1.2.1 Crecimiento aposicional 137
 - 1.2.2 Crecimiento intersticial 137
- 1.3 Tipos de cartílago 138
 - 1.3.1 Cartílago hialino 138
 - 1.3.2 Cartílago elástico 138
 - 1.3.3 Cartílago fibroso 140
- 1.4 Histofisiología del cartílago 140
- 1.5 Proyección clínica 141

2. Hueso 142

- 2.1 Estudio histológico del hueso 142
- 2.2 Componentes 142
 - 2.2.1 Células 143
 - 2.2.2 Matriz ósea 146
- 2.3 Sistema de Havers u osteón 146
- 2.4 Periostio 146
- 2.5 Endostio 147
- 2.6 Tipos de hueso 147
- 2.7 Osificación 147
 - 2.7.1 Osificación intramembranosa 147
 - 2.7.2 Osificación endocondral 148
- 2.8 Proyección clínica. Osteogénesis imperfecta 150

Bibliografía recomendada 151

1 TEJIDO CARTILAGINOSO

El tejido cartilaginoso es un tipo de tejido conectivo especializado que forma los cartílagos, encargados del sostén, el soporte mecánico y la lubricación de las articulaciones. Es un tejido muy importante en el desarrollo del esqueleto durante el período embrionario y también en la reparación del hueso fracturado.

Asimismo, esta variedad de tejido conectivo de sostén está especializado en el soporte de cargas entre los extremos óseos y también en la formación de la primera estructura esquelética corporal (osificación endocondral); en el adulto, participa en el soporte estructural de algunas cavidades y estructuras externas, en el soporte de las vías respiratorias superiores y en la formación de las articulaciones. Las propiedades de viscosidad y elasticidad de su matriz extracelular le dan al cartílago la dureza y la flexibilidad características. El cartílago puede crecer rápidamente

manteniendo al mismo tiempo un grado considerable de rigidez, de gran valor para el desarrollo fetal. La mayor parte del esqueleto axial y de las extremidades se forman a partir de un molde de tejido cartilaginoso que más tarde es reemplazado por tejido óseo. El cartílago hialino es el tipo más distribuido, mientras que los otros dos tipos, elástico y fibroso, son variantes de esta estructura básica.

El cartílago tiene una presencia en el cuerpo más limitada en la vida posnatal, aunque continúa desempeñando un papel preponderante en el crecimiento longitudinal de los huesos largos. Cuando el individuo alcanza la talla adulta, los modelos cartilagosos de los huesos ya han sido sustituidos completamente por tejido óseo, excepto en lo que respecta a una fina capa de cartílago que persiste durante toda la vida en las superficies articulares.

1.1 Componentes del tejido cartilaginoso

Como todo tejido conectivo, está formado por células y abundante sustancia intercelular. Las células (condroblastos y condrocitos) se encuentran distribuidas en una matriz extracelular de tipo gelatinosa y elástica que, a diferencia de los demás tejidos conectivos, es avascular y aneural. El predominio de las glucoproteínas de la sustancia amorfa en la matriz extracelular hace que en los preparados histológicos teñidos con hematoxilina-eosina se la observe basófila. Sus células contactan por su membrana plasmática con la pared de las cavidades donde se alojan, llamadas condroplastos, que constituyen, por lo tanto, una cavidad virtual.

El cartílago se dispone en placas rodeadas por pericondrio con una disposición típica. El pericondrio externo o fibroso (posee fibrocitos, fibroblastos, fibras colágenas y vasos) y el pericondrio interno o condrogénico (donde se ubican los condroblastos) rodean una placa donde se localizan los condrocitos, tanto más grandes cuanto más centrales se encuentran. Los condrocitos están rodeados por la matriz cartilaginosa (basófila en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina). La basofilia de la matriz aumenta de intensidad alrededor del condroplasto (zona territorial), denominándose a la matriz que queda entre éstas «zona interterritorial».

Al ser el cartílago avascular, las células se nutren por difusión de gases y nutrientes a través de la fase acuosa de la matriz extracelular, desde los capilares del pericondrio externo. Se distinguen tres tipos de cartílago (hialino, elástico y fibroso) según la cantidad de fibras de colágeno y elásticas que posean y la abundancia de matriz extracelular.

1.1.1 Células

1.1.1.1 Condroblastos

Son células inmaduras que sintetizan la matriz del cartílago. En los preparados histológicos teñidos con hematoxilina-eosina presentan forma oval y se alojan en espacios virtuales llamados condroplastos; el eje longitudinal de la célula es paralelo a la superficie. Su núcleo es de cromatina laxa (eucromático), de localización central o levemente excéntrico. El citoplasma es basófilo, característico de las células que sintetizan proteínas. Ante diferentes estímulos, se diferencian a condrocitos que comienzan la fase biosintética

formando la matriz extracelular propia del cartílago, quedando inmersas en ella. Se encuentran formando parte del pericondrio interno (v. más adelante) y en la superficie libre del cartílago articular.

1.1.1.2 Condrocitos

Son células grandes y esféricas, con citoplasma acidófilo y un núcleo central de cromatina densa. Se localizan en la placa cartilaginosa, y en las preparaciones histológicas suelen tener una forma pequeña debido a que se retraen durante la deshidratación, por lo cual se separan de la pared del condroplasto, formando una zona vacía, dando la falsa apariencia, por artefacto de técnica, de existir un espacio real a su alrededor. En su ultraestructura contiene algunas pequeñas gotas de lípidos y cantidades variables de glucógeno. El complejo de Golgi se ubica en la región yuxtannuclear, posee vacuolas, y las cisternas del retículo endoplásmico rugoso aparecen distendidas. Las mitocondrias son abundantes y presentan una matriz de baja densidad electrónica. Es evidente que la ultraestructura de los condrocitos no se conserva bien con los métodos rutinarios de procesamiento como ocurre con células de otros tejidos. Sin embargo, en las fotomicrografías electrónicas del tejido cartilaginoso procesado mediante congelación a altas presiones y criosustitución, con inclusión a bajas temperaturas, el aspecto del cartílago es más representativo del que tiene *in vivo*. Con esta metodología ultraestructural se pueden observar algunas vacuolas citoplasmáticas, mitocondrias con matriz densa y cisternas del complejo de Golgi y del retículo poco o nada distendidas.

Cuando los condrocitos están activamente implicados en la síntesis de los componentes de la matriz, su citoplasma se vuelve más basófilo; en las micrografías electrónicas, el complejo de Golgi muestra una mayor prominencia y el retículo endoplásmico rugoso es más abundante.

El condrocito sintetiza y renueva la matriz cartilaginosa mediante la secreción de moléculas formadoras y destructoras tales como hialuranidasas, condroitinasas o heparanasas, que se encargan de su propio remodelado: condrogénesis y condrólisis, dos mecanismos continuos que los condrocitos realizan durante toda la vida, ya que al no tener capacidad regenerativa, habrán de mantener su matriz en continua remodelación. A diferencia de la matriz ósea, donde en su formación y remoción actúan dos células

distintas, en el tejido cartilaginoso ese rol sólo lo cumple una célula: el condrocito.

1.1.2 Matriz cartilaginosa

La matriz extracelular está formada por fibras y sustancia fundamental. Se diferencian tres zonas características:

1. *Matriz pericelular* (la más próxima al condrocito): es la matriz alrededor del condrocito y, por tanto, la más concentrada.
2. *Matriz territorial*: es la capa que rodea cada condrocito, zona metacromática (hace cambiar el color del colorante azul de metileno al violeta) y es además PAS (*periodic acid Schiff*) positiva.
3. *Matriz interterritorial*: es la más alejada del condrocito, entre zonas donde hay matrices territoriales.

La matriz territorial ocupa una superficie variable en los distintos cartílagos, pero puede alcanzar un espesor de hasta 50 μm . Su mayor afinidad por los colorantes básicos se atribuye a la mayor concentración local de condroitín sulfato. La matriz pericelular, fina cantidad de matriz que rodea las lagunas con un espesor de 1 a 3 μm , está formada por una malla de fibras muy finas y de material amorfo de características similares a las de la lámina basal. Los estudios con técnicas de inmunocitoquímica sugieren que en esta capa pueden estar localizados algunos de los colágenos minoritarios. Es posible que la matriz pericelular desempeñe un papel significativo en la protección de los condrocitos de aquellos cartílagos sometidos a compresión o tensión mecánica.

La matriz cartilaginosa es similar a la sustancia fundamental de otros tejidos conectivos, aunque posee mayores concentraciones de proteoglicanos y aparece como un gel de consistencia muy firme. Los proteoglicanos están entre las moléculas de mayor tamaño que producen los condrocitos y están compuestos por una proteína central de 200 a 300 nm de longitud, de la que emiten cadenas de disacáridos llamadas glucosaminoglicanos. Los principales glucosaminoglicanos del cartílago son el condroitín sulfato y el queratán sulfato. El extremo globular de la molécula está constituido por un segmento polipeptídico que carece de cadenas laterales y presenta zonas de unión para otra molécula de gran tamaño, el ácido hialurónico.

En la matriz extracelular, la mayoría de las moléculas de proteoglicanos están unidas por su cabeza globular a una larga molécula de ácido hialurónico mediante una proteína de enlace, y las moléculas están separadas por intervalos de 30 nm formando agregados de proteoglicanos. Una única molécula de ácido hialurónico puede tener adheridas hasta 100 moléculas de proteoglicanos, de manera que estos agregados son lo suficientemente grandes como para quedar atrapados en la trama de fibras de colágeno de la matriz. Existen pruebas de que también pueden interactuar de forma específica con zonas concretas de las estriaciones transversales de las fibras de colágeno.

La matriz del cartílago hialino presenta un color azul grisáceo a transparente y es parcialmente translúcida. En la microscopía óptica se la observa homogénea debido, en parte, al hecho de que la sustancia fundamental y las fibras que contiene presentan un índice de refracción aproximadamente igual. Se tiñe intensamente con la reacción del PAS para la demostración de hidratos de carbono, induce metacromasia con colorantes como el azul de toluidina y muestra una gran afinidad por otros colorantes básicos (fig. 8.1).

El colágeno predominante en la matriz cartilaginosa es el de tipo II. Al contrario de las fibras de tipo I de otros tejidos conectivos cuyo diámetro promedio es de 75 nm, el colágeno tipo II forma fibras débiles con estriación transversal cuyo diámetro es de 15 a 45 nm y no forman haces gruesos. Las fibras de menor tamaño constituyen una trama tridimensional laxa en toda la matriz. En la matriz interterritorial existe un gradiente de incremento del diámetro de las fibras desde las lagunas hacia la parte interna de aquélla. El diámetro de las fibras también aumenta desde la superficie hasta el interior en el cartílago articular, que no posee pericondrio. En éste, las fibras de la zona superficial están orientadas paralelamente a la superficie, mientras que las más profundas se curvan hacia dentro formando columnas verticales que se extienden hasta la unión del cartílago con el hueso.

El cartílago que está cubierto por pericondrio es atravesado por columnas transversales similares de fibras unidas por arcos tangenciales al pericondrio de ambas superficies. Otras formas de cartílago muestran patrones diferentes de distribución de las fibras de colágeno, lo cual sugiere que la orientación de las fibras se adapta para resistir la tensión a la que están sometidas.

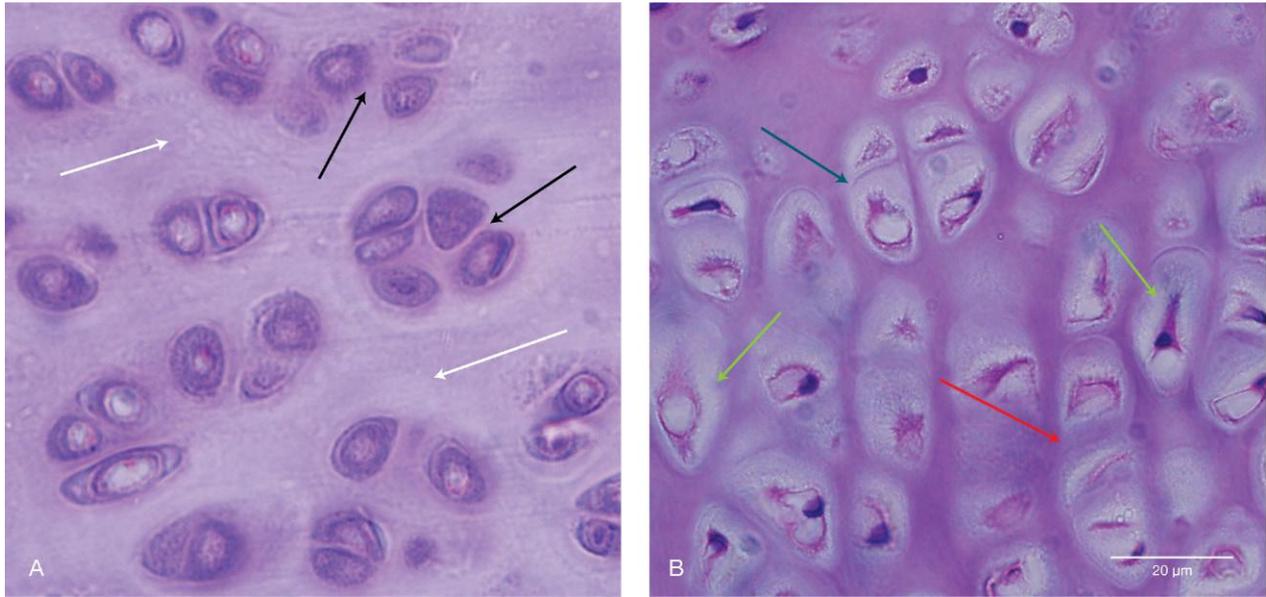


FIGURA 8.1 Fotomicrografía óptica de cartílago hialino teñido con hematoxilina-eosina. En **A**, las flechas negras señalan la matriz territorial y las blancas, la matriz interterritorial. En **B**, la flecha azul marca un grupo isógeno coronario; la flecha roja, un grupo isógeno axil, y las flechas verdes señalan condroplastos.

Antes se consideraba que el colágeno tipo II era el único presente en el cartílago; ahora se sabe que también se pueden encontrar en él colágenos tipo IX, X y XI, así como tres cadenas colágenas no clasificadas. En conjunto, estas formas no constituyen más del 5 al 10% de colágeno total.

Los colágenos tipo IX y XI están estrechamente asociados a las fibras de tipo II, pero no se sabe con certeza qué papel desempeñan. El colágeno tipo IX se ha localizado en las intersecciones de las fibras de tipo II, por lo que se ha propuesto que podría contribuir a la estabilización de la malla de fibras de la matriz. El colágeno tipo X tiene una distribución muy restringida, limitada a la matriz inmediatamente adyacente a las zonas de hipertrofia condrocitaria en las zonas de osificación endocondral.

La organización molecular de la matriz cartilaginosa está adaptada para su función en las superficies articulares de los huesos largos que soportan peso. El entramado fibrilar del colágeno mantiene la configuración del tejido y resiste las fuerzas de tensión, al tiempo que los agregados de proteoglicanos que ocupan sus intersticios proporcionan un gel hidratado y firme que absorbe las fuerzas de compresión.

Además, constituye una superficie que carece prácticamente de rozamiento en la cavidad articular. Las numerosas cargas negativas (carboxilo y sulfato) de los glucosaminoglucanos atraen moléculas de agua que se organizan en múltiples capas alrededor de éstos.

El agua constituye el 70-80% del peso húmedo del tejido. Se ha señalado que la capacidad que presenta el cartílago para resistir y recuperarse de las fuerzas de compresión se debe en gran parte a la disposición del agua alrededor de sus proteoglicanos. Cuando se ejerce una fuerza compresiva, el agua se aleja de las regiones con carga eléctrica negativa de los proteoglicanos. Entonces, las cargas negativas de los grupos carboxilo y sulfato se aproximan y la fuerza de repulsión de éstas permite resistir la compresión. Al desaparecer la presión, el agua retorna a las regiones con carga eléctrica negativa de los proteoglicanos y se restablece el estado de hidratación normal de la matriz.

Los condrocitos secretan el colágeno y los proteoglicanos de la matriz. El mecanismo biosintético intracelular es el mismo que el de otras células que secretan proteínas. La síntesis de la proteína y los

pasos iniciales en la adición de los oligosacáridos tienen lugar en el retículo endoplásmico rugoso. Tras el transporte de los productos al complejo de Golgi, se añaden rápidamente condroitín sulfato y otras cadenas de glucosaminoglucanos para completar el ensamblaje de los proteoglucanos, que son introducidos en vesículas secretorias cuyo desplazamiento hasta la superficie celular permite la liberación del producto mediante exocitosis.

En las fotomicrografías electrónicas se puede observar material granular y filamentosos en el interior de la misma vesícula secretoria, lo cual sugiere que el colágeno y los proteoglucanos son sintetizados simultáneamente e introducidos en las vesículas para su exocitosis. La síntesis de ácido hialurónico y de las proteínas de enlace se realiza a través de un mecanismo muy similar. Los proteoglucanos son secretados en forma de monómeros que se unen al ácido hialurónico en el medio extracelular formando agregados de proteoglucanos. Además de estos componentes de la matriz, los condrocitos sintetizan e incorporan en su superficie condronectina, una glucoproteína de tipo fibronectina que se une específicamente al colágeno tipo II y a los glucosaminoglucanos, y cuya función no parece ser otra que la de facilitar la unión de estos componentes de la matriz a la superficie de la célula.

También es importante destacar que el tejido cartilaginoso está protegido contra las enzimas leucocitarias.

Las inmunoglobulinas no pueden penetrar en el cartílago, lo cual tiene una aplicación médica: se puede realizar un trasplante de cartílago heterólogo, de un paciente a otro, sin que haya rechazo del tejido.

Sin embargo, el cartílago sí puede sufrir enfermedades autoinmunes debidas a que el propio cartílago presenta sus propias moléculas como antígenos extraños que reaccionan con los linfocitos.

1.2 Crecimiento del cartílago

Es muy importante destacar que el tejido cartilaginoso se origina mayoritariamente a partir del mesénquima. El cartílago crece de dos maneras (apositional e intersticial), pero tiene una capacidad limitada de reparación, sobre todo cuando sufre procesos lesivos, aunque sean muy leves.

1.2.1 Crecimiento aposicional

Las células mesenquimáticas que rodean el cartílago en desarrollo forman el pericondrio; éste está formado por dos capas: una externa o fibrosa formada por tejido conectivo colágeno denso no modelado y vascularizado, y una capa interna o condrógena, formada por una hilera de células con capacidades pluripotenciales, llamadas condroblastos. Estas células proliferan y se diferencian en las células maduras o condrocitos, al haber secretado la matriz a su alrededor y, por tanto, quedan incorporadas en la placa. La capacidad del pericondrio para formar cartílago se sigue expresando en la vida posnatal, y este mecanismo contribuye al crecimiento a lo ancho de los modelos cartilaginosos de los huesos largos (fig. 8.2).

1.2.2 Crecimiento intersticial

En el interior de la placa de cartílago, y sólo durante un cierto período de tiempo, las células retienen su capacidad de división. Después de la telofase, la secreción de matriz forma una separación de grosor cada vez mayor entre las células hijas, que acaban ocupando los condroplastos. Estas células se pueden dividir en una fase posterior, lo que hace que cada condroplasto esté ocupado por un grupo de hasta cuatro condrocitos. Se dice que cada uno de estos grupos es isógeno debido a que representa la progenie de un solo condrocito que experimentó unas cuantas divisiones antes de entrar en reposo, por lo que constituyen un clon. Estos grupos isógenos se diferencian en dos grandes grupos de acuerdo con el plano de clivaje (*cleavage*) de la división mitótica: en caso de que el plano de clivaje ecuatorial ocurra de forma consecutiva paralelamente y «siguiendo un eje», se llamarán «grupos isógenos axiales o axiales», y forman una hilera de cuatro condrocitos; en el caso de que el segundo plano de clivaje sea perpendicular al primero, se tratará de un «grupo isógeno coronario», y entonces se observarán cuatro células agrupadas en dos hileras pegadas de dos células cada una (v. figs. 8.1 y 8.2).

Los componentes de la sustancia fundamental de la matriz del cartílago hialino no están distribuidos de manera uniforme. Estos componentes de la matriz difunden desde los condrocitos hacia la periferia, por lo que se genera un gradiente de difusión en el tejido. La mayor concentración de componentes

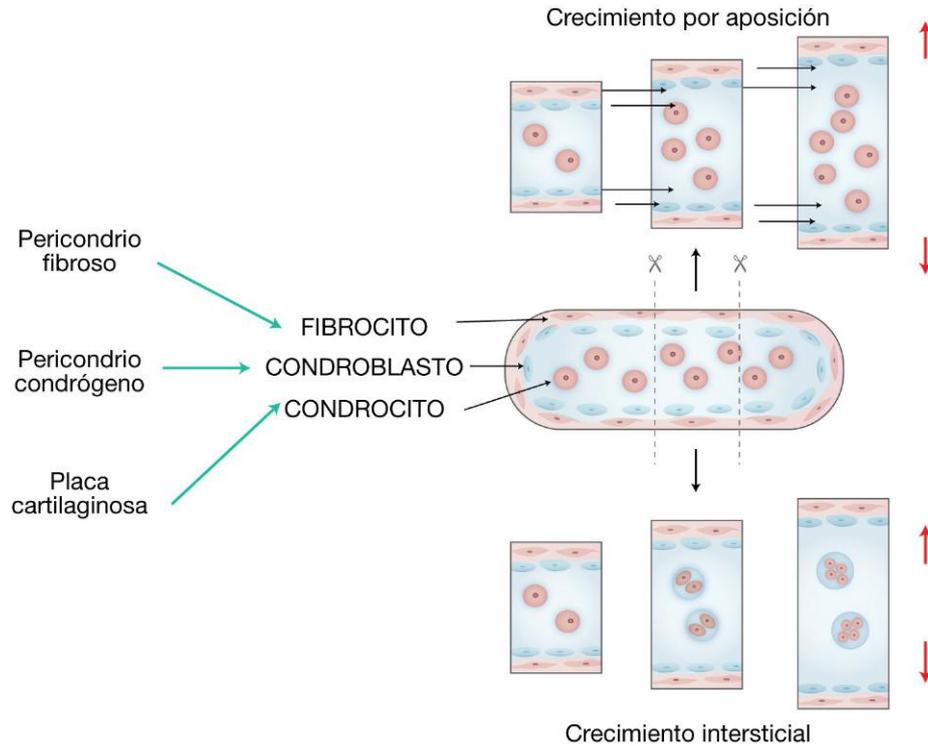


FIGURA 8.2 Esquema que representa los dos tipos de crecimiento del cartílago. El crecimiento por aposición se produce por diferenciación de células inmaduras (de fibroblasto a condroblasto, y de éste a condrocito); así, el cartílago crece desde el pericondrio. El crecimiento intersticial se produce por mitosis de células maduras, situación en que los condrocitos aumentan en volumen al formar grupos isógenos además de formar más matriz cartilaginosa. En este caso, el cartílago crece desde el interior de la placa hacia fuera.

de la matriz está en la proximidad del grupo isógeno; en consecuencia, la matriz inmediatamente adyacente a cada grupo de células isógenas se tiñe más fuertemente que la de otras zonas, conformando un área de tinción más basófila con hematoxilina-eosina que se denomina matriz o zona territorial, mientras que las zonas menos basófilas situadas entre los grupos celulares se llaman matriz o zona interterritorial.

1.3 Tipos de cartílago

1.3.1 Cartílago hialino

El cartílago hialino se distribuye en el cuerpo humano en las articulaciones sinoviales, anillos traqueales, nariz, laringe y extremos costales. Macroscópicamente tiene un aspecto vítreo, de ahí la denominación de «hialino», y una coloración azul grisácea. Estructuralmente está constituido por una placa cartilaginosa, rodeada por un pericondrio interno o condrógeno y un pericondrio externo o fibroso.

En las zonas de formación de cartílago en el embrión, las células mesenquimáticas se agrupan formando acumulaciones celulares densas conocidas como centros de condricación. Estas células están muy estrechamente agrupadas y no es fácil distinguir sus contornos. A medida que las células precursoras aumentan de tamaño y se diferencian, secretan hacia el medio extracelular que las rodea los componentes de la matriz extracelular, glucosaminoglucanos y ácido hialurónico, así como colágeno cuyas fibras quedan enmascaradas por la matriz hialina en la que están incluidas. Una vez que el material intersticial alcanza una proporción abundante, las células quedan aisladas en compartimentos individuales o lagunas, adoptando gradualmente las características celulares propias de los condrocitos maduros (fig. 8.3).

1.3.2 Cartílago elástico

El cartílago elástico está presente en el oído externo, el pabellón auricular, las paredes del conducto auditivo externo y la trompa de Eustaquio, así como en la

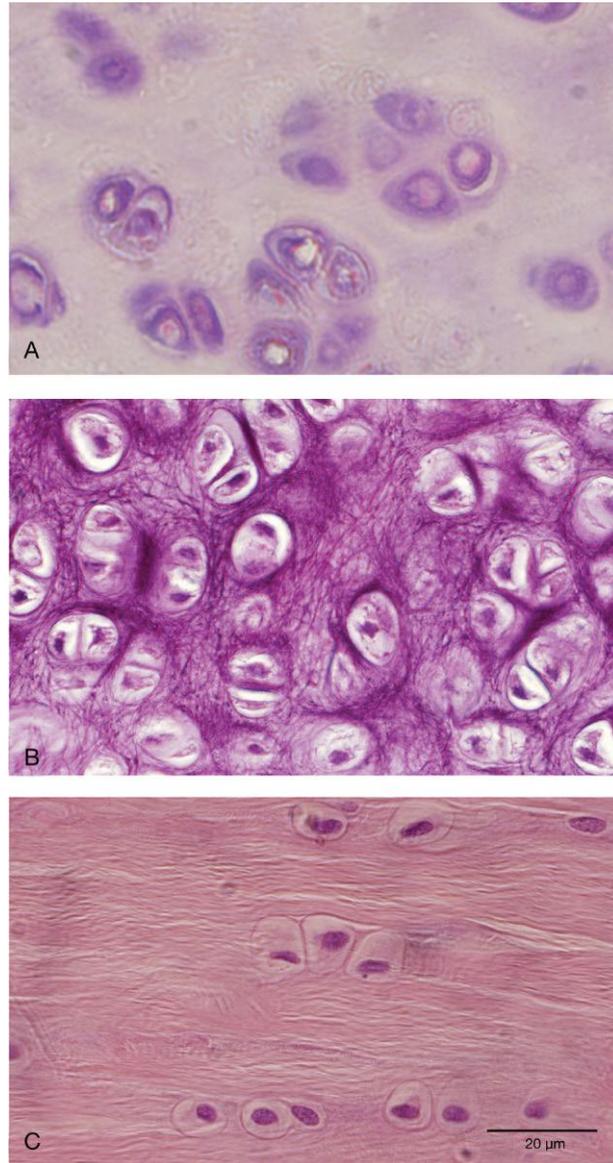


FIGURA 8.3 Fotomicrografía óptica de los distintos tipos de cartílagos. **A)** Cartílago hialino teñido con hematoxilina-eosina. **B)** Cartílago elástico teñido con resorcina fucsina. **C)** Cartílago fibroso teñido con hematoxilina-eosina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

epiglotis y los cartílagos de la laringe. Se distingue del cartílago hialino por su color amarillento, opaco y su mayor flexibilidad.

Los condrocitos que lo forman son similares a los del cartílago hialino, y están alojados en lagunas dispuestas aisladamente o en grupos isógenos de dos a cuatro células. La matriz es menos abundante, y la mayor parte de su sustancia fundamental está constituida por fibras elásticas. En el centro, las fibras se disponen de forma muy apretada y en la periferia, de forma más laxa, y se observa la continuidad de éstas con el pericondrio (v. [fig. 8.3](#)).

El cartílago elástico no se desarrolla a partir de centros hiper celulares de condricación, sino de áreas de tejido conectivo, primitivo, que contienen células mesenquimáticas y haces de fibras que no presentan las características del colágeno ni de la elastina. Estas fibras indiferenciadas adquieren más tarde las propiedades tintoriales de la elastina. Las células mesenquimáticas retraen sus prolongaciones y se diferencian hacia condrocitos que secretan matriz alrededor de sí mismos y de las fibras. La condensación del tejido conjuntivo en la periferia da lugar al pericondrio. A pesar de que la matriz es menos

abundante que en el cartílago hialino, contribuye de forma igualmente importante a las propiedades mecánicas del tejido.

1.3.3 Cartílago fibroso

El fibrocartílago tiene una gran similitud con el tejido conectivo convencional, y ambos se continúan sin que exista una clara separación entre ellos. Así, el fibrocartílago está presente en las zonas de inserción de ligamentos y tendones en el hueso. En vez de fibroblastos fusiformes, presenta condrocitos rodeados de una pequeña cantidad de matriz cartilaginosa y dispuestos en filas entre haces paralelos de fibras de colágeno tipo I, sin que habitualmente se observe pericondrio bien definido. Las células se sitúan en el interior de lagunas con una matriz pericelular basófila muy delgada, aunque el tejido suele ser en conjunto acidófilo debido al predominio de colágeno. La escasa matriz amorfa es rica en condroitín sulfato y dermatán sulfato (v. *fig. 8.3*). La mayor parte del fibrocartílago del cuerpo se encuentra en el anillo fibroso de los discos intervertebrales, que en cuanto a longitud constituyen aproximadamente la quinta parte de la columna vertebral. Por su parte, las vértebras muestran una fina capa de cartílago hialino en sus superficies superior e inferior. Entre las capas de cartílago hialino de las vértebras sucesivas existe un disco intervertebral formado por un material blando y gelatinoso en su parte central, el núcleo pulposo, rodeado periféricamente por un duro anillo fibroso, formado por cartílago fibroso. El núcleo pulposo está constituido por un número escaso de células dispersas en una matriz blanda rica en ácido hialurónico (tejido conectivo mucoso). Las células de éste disminuyen con la edad, de manera que a partir de los 20 años no se suele encontrar ninguna. El anillo fibroso está formado por múltiples laminillas concéntricas de fibras constituidas por colágeno tipo I, que se disponen oblicuamente entre las vértebras y que finalizan en el cartílago hialino de éstas. Los haces de fibras de las laminillas adyacentes del anillo fibroso están orientados con una disposición que proporciona al cartílago fibroso una gran capacidad para resistir las fuerzas que podrían desplazar las vértebras unas sobre otras. El núcleo pulposo amortigua las fuerzas de compresión que se producen a lo largo del eje longitudinal de la columna.

El anillo fibroso se puede romper, sobre todo en la región lumbar. Cuando la herniación es pos-

terior y generalmente hacia alguno de los lados, la extrusión del núcleo pulposo puede comprimir las raíces nerviosas espinales dando lugar a un cuadro clínico de dolor intenso y trastornos neurológicos en la zona inervada por éstas, produciendo alteraciones motoras y sensitivas llamadas lumbociatalgia o lumbocuralgia.

1.4 Histofisiología del cartílago

La matriz extracelular especializada del cartílago le permite resistir grandes fuerzas compresivas en las articulaciones que existen entre los huesos que soportan mayor peso, al tiempo que facilita los movimientos articulares de forma suave y sin fricción. La propiedad de crecimiento intersticial del cartílago le permite crecer en longitud en el interior de los huesos largos de las extremidades. Aunque parece un material avascular relativamente inerte, su participación en el crecimiento del hueso es, de hecho, un sensible indicador de deficiencias nutricionales de proteínas, minerales y vitaminas. En caso de deficiencia de proteínas o de vitamina A en la niñez el grosor de las placas epifisarias disminuye rápidamente. Si existe un déficit de vitamina C, se produce la interrupción en el desarrollo de la matriz con distorsión de la disposición columnar de las células en la placa epifisaria, enfermedad denominada «escorbuto». La deficiencia en la absorción de calcio y fósforo de la dieta por ausencia de vitamina D da lugar al raquitismo, en el que las células del cartílago epifisario continúan proliferando pero la matriz no se calcifica, de manera que los huesos en desarrollo se deforman a causa del peso que tienen que soportar.

El crecimiento longitudinal de los huesos dependiente del cartílago epifisario está influido por diversas hormonas, sobre todo por la hormona de crecimiento (STH, somatotrofina hipofisaria). Por ello, la hipofisectomía experimental en ratas jóvenes da lugar al adelgazamiento de las placas epifisarias de los huesos largos debido a la interrupción de las mitosis y a la disminución en el número y el tamaño de los condrocitos. Al inyectar hormona de crecimiento a estos animales, el cartílago epifisario se restablece a la normalidad y continúa el crecimiento del hueso. La administración crónica de esta hormona induce gigantismo en las ratas, debido en parte al crecimiento del cartílago más allá del momento en

el que se habrían obliterado normalmente las placas epifisarias. De forma análoga, en humanos ocurre el enanismo (por falta de STH) o el gigantismo (altos niveles de STH desde antes del cierre del crecimiento de los huesos largos) y la acromegalia (cuando la STH está aumentada tras el cierre del crecimiento de los huesos largos).

En el cartílago articular, el colágeno es muy resistente, aunque los proteoglucanos lentamente metabolizados son sustituidos por nuevas moléculas. Existen pruebas de que las características químicas de los proteoglucanos influyen en el envejecimiento. Si colocamos los condrocitos extraídos del cartílago articular de animales viejos en un medio de cultivo, podemos observar que secretan proteoglucanos de menor tamaño y con cadenas de condroitín sulfato más cortas que los de los condrocitos de animales más jóvenes. Es posible que la prevalencia de osteoartritis en los ancianos esté relacionada con estos cambios en la matriz cartilaginosa. A este respecto, se ha propuesto que el menor tamaño de las moléculas de proteoglucanos les permitiría retener una cantidad menor de agua, lo que disminuiría su capacidad para resistir las fuerzas compresivas. En esta situación, la matriz sería más vulnerable a las pequeñas lesiones que conlleva la carga de peso, produciéndose una reacción inflamatoria que sería la causa de la sintomatología dolorosa de la artritis.

El cartílago hialino muestra una capacidad muy limitada de reparación. Sus células dependen de la difusión de nutrientes y oxígeno en distancias considerables a través de la matriz. Cuando disminuye el flujo de sangre alrededor del cartílago, sus células pueden morir y el cartílago es invadido por vasos sanguíneos y células fagocíticas, mientras que la matriz es reabsorbida y sustituida por tejido fibroso cicatrizal. Se ha demostrado que los extractos de cartílago suprimen la vascularización de los tejidos que se usan habitualmente en los estudios experimentales de angiogénesis. No obstante, todavía no ha sido posible aislar y caracterizar el factor responsable de este efecto antiangiogénico.

Las propiedades exclusivas de la matriz extracelular cartilaginosa revisten un interés clínico importante en la cirugía de reconstrucción. Como es bien sabido, el trasplante de tejidos de un individuo a otro produce rechazo a menos que se tomen las medidas adecuadas para suprimir la respuesta del sistema inmunitario del huésped. El cartílago es excepcional en el sentido de

que puede ser extraído de un donante cadáver para su utilización en cirugía estética o de reconstrucción en otro paciente, sin necesidad de realizar inmunosupresión en el mismo. Esta propiedad se atribuye a la falta de vascularización del cartílago y a su impermeabilidad para las moléculas de gran tamaño, como las inmunoglobulinas. La matriz también constituye una barrera física infranqueable para los linfocitos citotóxicos, lo que les impide establecer contacto y destruir los condrocitos extraños del donante. No obstante, al colocar el cartílago injertado en un medio muy vascularizado, las células de éste reciben mediante difusión la suficiente cantidad de oxígeno y nutrientes para poder sobrevivir.

1.5 Proyección clínica

La osteoartritis, osteoartrosis o artrosis, es la forma más común de artritis. Causa dolor, inflamación y disminución de los movimientos en las articulaciones. Puede ocurrir en cualquier articulación, pero lo más frecuente es que se produzca en las manos, rodillas, caderas o la columna.

La osteoartritis degrada el cartílago de las articulaciones, los condrocitos responden a estímulos adversos promoviendo la degradación de la matriz y regulando negativamente los procesos para la reparación. La consecuencia final es que los condrocitos experimentan cambios fenotípicos dramáticos a los que se les ha denominado «transdiferenciación». Se ha observado que la inflamación desempeña un papel importante en el catabolismo del cartílago dado que estímulos como el estrés mecánico y las citocinas inflamatorias (presentes en la articulación) favorecen la síntesis de óxido nítrico, citocinas y enzimas degradativas por los condrocitos, lo que promueve la degradación de la matriz extracelular y la muerte celular programada o apoptosis del cartílago (condroptosis).

La condroptosis comparte con la apoptosis clásica algunas características, como la condensación de la cromatina y la contracción celular. Los cambios principales que diferencian la condroptosis de la apoptosis clásica son los que se originan en el citoplasma asociados con el proceso de muerte, como incremento o expansión del retículo endoplásmico junto con un incremento del aparato de Golgi, frecuentes vacuolas autofágicas y degradación final de los remanentes celulares.

El cartílago sano absorbe el impacto y lubrica los movimientos, pero cuando se desgasta y el hueso subcondral queda desnudo, fricciona y genera dolor. Con el transcurso del tiempo, esta fricción puede dañar la articulación permanentemente, por lo que los pacientes, en situaciones graves, pueden necesitar un reemplazo articular protésico de las articulaciones dañadas.

Entre los factores que pueden causar osteoartritis se incluyen:

- Sobrepeso.
- Envejecimiento.
- Lesiones en una articulación.

No hay un único examen para diagnosticar la osteoartritis. La mayoría de los especialistas usan varios métodos, como la anamnesis, exámenes físicos, de laboratorio, o estudios por imagen.

Los tratamientos incluyen ejercicio, rehabilitación fisioquinésica, medicamentos y, a veces, cirugía.

2 HUESO

El hueso es un órgano formado por un conjunto de tejidos, de los cuales el principal es el tejido óseo, un tejido dinámico que constantemente cambia de forma.

Sus funciones principales son la de contribuir en el sostén mecánico del cuerpo, generar sistemas de palancas para desarrollar el movimiento a partir de la contracción muscular, la protección de órganos nobles (caja craneana, columna vertebral, caja torácica), ser la zona de anclaje para los tendones y donde se aloja la médula ósea, que es el tejido hematopoyético

fundamental para la generación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de la sangre.

2.1 Estudio histológico del hueso

Al estar calcificada su matriz, no es posible seguir la técnica histológica de rutina, ya que es imposible cortarlo con la cuchilla del micrótopo debido a su extrema dureza. Es por ello que existen dos métodos para su estudio: *a)* descalcificación, que se realiza colocando el hueso en una solución de ácido nítrico al 5%, o en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, un quelante que «atrapa calcio»), y una vez eliminado el calcio el hueso, queda semejante al cartílago ya que pierde su dureza y se puede cortar y proseguir con la técnica de hematoxilina-eosina; *b)* desgaste, método en el que se utiliza un pequeño fragmento de hueso seco que se lija, dejándolo tan delgado que sólo quedará la matriz calcificada y los espacios o «agujeros» donde se encontraban las células incluidas en sus respectivos osteoplastos; de esta manera, la luz del microscopio óptico puede atravesar dichos huecos y observarse en forma negativa las osteonas (fig. 8.4).

2.2 Componentes

El tejido óseo, como todo tejido conectivo, está compuesto por células y abundante sustancia intercelular. La sustancia intercelular tiene la característica de estar calcificada, otorgando al hueso rigidez y gran resistencia tanto a la tracción como a la compresión.

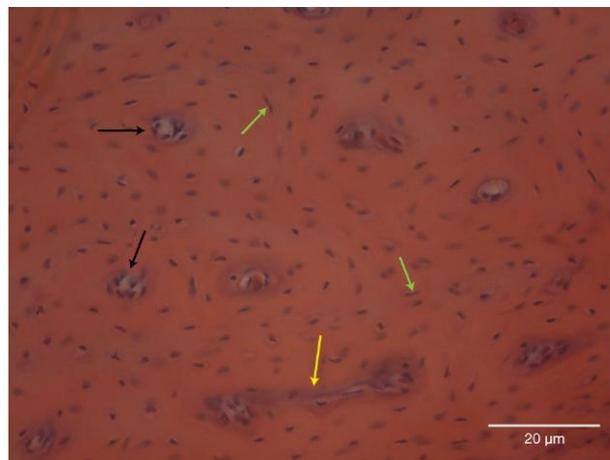


FIGURA 8.4 Fotomicrografía óptica del hueso compacto. Las flechas verdes señalan osteocitos entre las laminillas óseas concéntricas respecto de los conductos de Havers (flechas negras). La flecha amarilla señala un conducto de Volkmann.

Las células se alojan en cavidades, los osteoplastos, que son, a diferencia de los condroplastos, cavidades reales existentes en la matriz ósea. Esta última es rica en sustancias minerales (sales de calcio) que aumentan con la edad. La sustancia cementadora sirve de unión entre las fibrillas, las cuales forman laminillas óseas de aspecto estriado o punteado en los adultos (figs. 8.5 y 8.6), que en el desarrollo fetal se presentan como fibras gruesas y entrecruzadas.

Este tejido representa la parte más importante del esqueleto y, a pesar de su dureza y resistencia, posee cierta elasticidad. Al igual que el cartílago, el tejido óseo es una forma especializada del tejido conectivo denso, que provee al esqueleto de la rigidez y la fortaleza necesarias para sostener el cuerpo y la inserción de los músculos.

Otra de las funciones importantes del esqueleto óseo es la de protección, rodeando al cerebro, tronco encefálico, médula espinal y parte de los órganos del tórax y del abdomen.

2.2.1 Células

2.2.1.1 Células osteoprogenitoras

Son células indiferenciadas similares a los fibroblastos. Durante la formación del hueso, estas células se dividen y se diferencian en dos tipos de células formadoras de tejido óseo: los osteoblastos y los preosteoclastos, que darán origen a los osteocitos y osteoclastos respectivamente.

Son células que derivan de células mesenquimáticas embrionarias que se encuentran en las superficies externas e internas de los huesos (periostio y endostio)

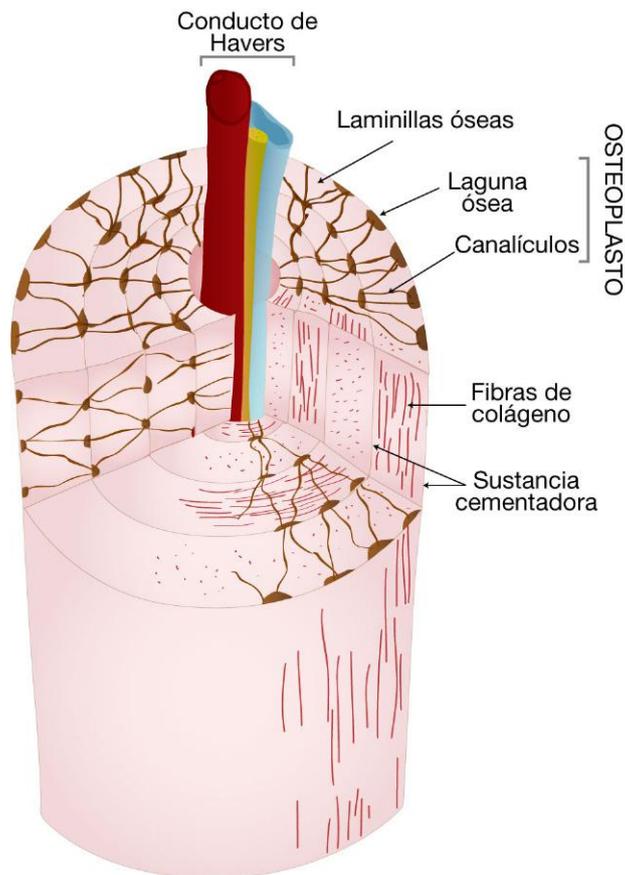


FIGURA 8.5 Esquema del sistema de Havers u osteón. Está conformado por un conducto de Havers y laminillas óseas concéntricas (formadas por matriz ósea, con fibras de colágeno tipo I de disposición perpendicular entre una laminilla y otra, y proteoglicanos). Entre las laminillas se ubican las lagunas de los osteoplastos que contienen los somas de los osteocitos, mientras que los canalículos de los osteoplastos que contienen las prolongaciones de los osteocitos atraviesan las laminillas.

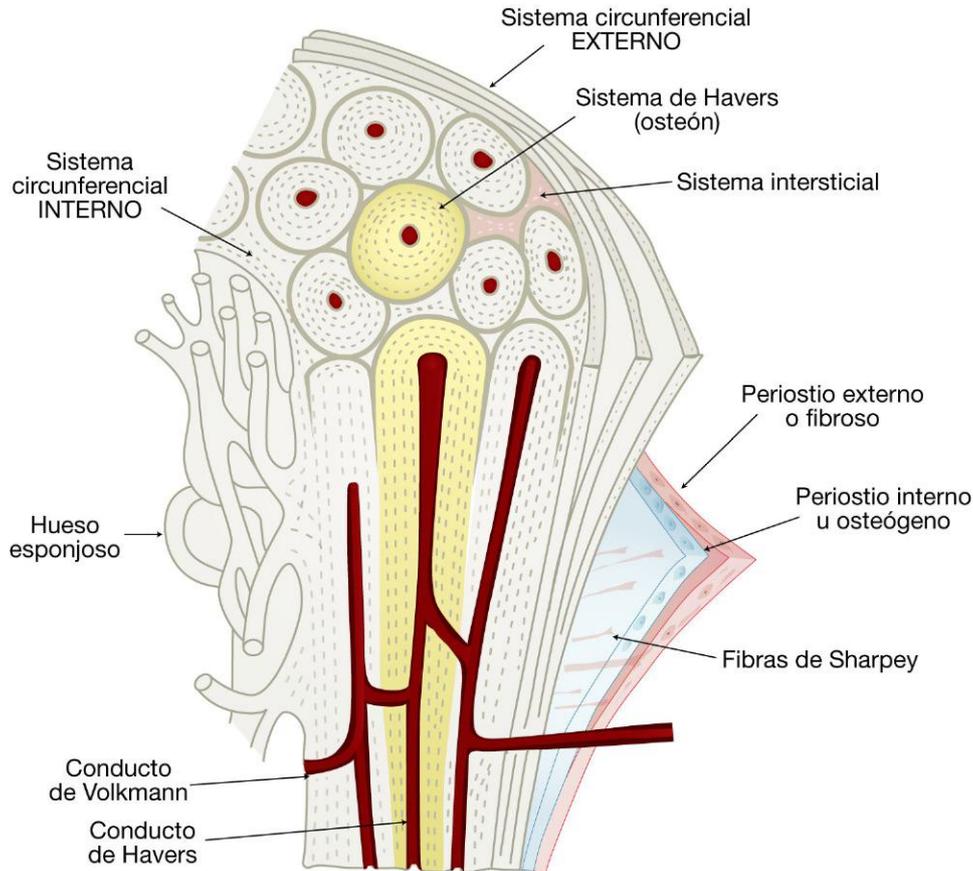


FIGURA 8.6 Esquema de sistemas de Havers, sistemas intersticiales y sistemas circunferenciales interno y externo en una sección de la diáfisis. Por fuera se pueden ver las dos capas del periostio. La pared interna es hueso esponjoso.

y también recubriendo conductos haversianos (v. más adelante). Son capaces de dividirse y proliferar para la formación y reparación ósea. Asimismo, tienen la capacidad de diferenciarse a otros tipos celulares: adipocitos, condroblastos y fibroblastos. Estructuralmente, son células de núcleo oval y cromatina laxa, citoplasma escaso y con forma ahusada, y a nivel ultraestructural, de citoplasma pálido y escaso retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi, mientras que los ribosomas libres son abundantes.

2.2.1.2 Osteoblastos

Son células formadoras de tejido óseo, ya que secretan la matriz ósea. Por su capacidad de dividirse, se asemejan a los fibroblastos y los condroblastos. Secretan el colágeno y la sustancia fundamental que constituyen el tejido óseo no mineralizado, sustancia osteoide o preósea, que es la parte orgánica de la matriz ósea (colágeno tipo I, proteoglicanos

y glucoproteínas). Esta matriz ósea recién formada es no calcificada, acidófila en los preparados histológicos y se aloja adyacente a los osteoblastos activos. Al madurar, también son responsables de la calcificación (mineralización con fosfato cálcico) de la matriz mediante la secreción de pequeñas vesículas matriciales que contienen gran cantidad de fosfatasa alcalina. Estructuralmente, los osteoblastos tienen forma cuboide o poliédrica, su citoplasma es de coloración basófila en la tinción de rutina con hematoxilina-eosina, y en estado activo posee un núcleo excéntrico ubicado en el polo opuesto a la zona de liberación de la sustancia osteoide, que es intensamente acidófila. Se agrupan, de una manera particular denominada «epitelioide», en una monocapa celular, sobre una superficie ósea, manteniendo contacto entre sí y con osteocitos, por medio de uniones nexus. Ultraestructuralmente, tienen un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi muy desarrollados (fig. 8.7).

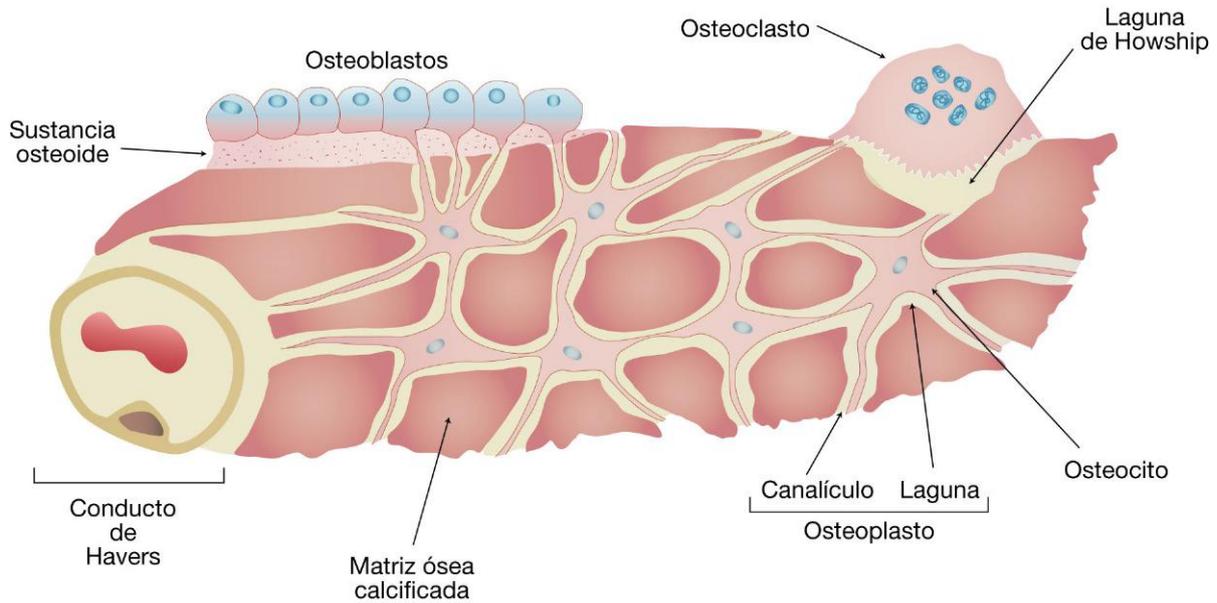


FIGURA 8.7 Esquema que representa la constitución histológica del tejido óseo con hematoxilina-eosina. Se destacan los osteoblastos, células cúbicas de disposición epitelioide, apoyadas sobre la sustancia osteoide, y los osteocitos, de aspecto estrellado, rodeados por la matriz ósea, fuertemente acidófila, y ubicados en los osteoplastos, espacios formados por lagunas y canalículos, ocupadas por el soma y prolongaciones de los osteocitos, respectivamente. En la parte superior a la derecha se puede observar un osteoclasto, célula gigante multinucleada y acidófila, formando una laguna de Howship.

2.2.1.3 Osteocitos

Constituyen las células óseas maduras del tejido óseo. Poseen un soma de forma aplanada como «semilla de calabaza», con un núcleo pequeño y de cromatina densa, rodeadas por la matriz ósea, que secretaron anteriormente como osteoblastos y que se ha calcificado, otorgándole a la misma una fuerte acidofilia. Ultraestructuralmente, se caracterizan por presentar largas prolongaciones citoplasmáticas que parten del soma, el cual contiene muy poco retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi. El osteocito es un osteoblasto diferenciado, responsable del mantenimiento, síntesis y reabsorción de la matriz ósea madura, contribuyendo de esta manera a la homeostasis de la calcemia (v. fig. 8.7).

Morfológicamente, los osteocitos tienen tres estados funcionales:

1. *Osteocitos latentes*: están rodeados de matriz calcificada madura.
2. *Osteocitos formativos*: se encuentran en continuo recambio o *turn over* de la matriz circundante.
3. *Osteocitos resorptivos*: son células situadas o inmersas en el interior de la matriz ósea, que son estimulados por el incremento de la secreción de

la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH). Tiene como función eliminar matriz ósea por un mecanismo denominado osteólisis osteocítica. Cada osteoplasto (v. fig. 8.7) constituye una cavidad real con dos partes: la laguna que contiene el soma del osteocito y canalículos que alojan sus prolongaciones, a través de los cuales se conectan con prolongaciones de osteocitos vecinos, mediante uniones comunicantes (nexus). A través del líquido tisular que fluye alrededor del osteocito circulan los gases, nutrientes, iones y pequeñas moléculas (entre las cuales hay hormonas) que permiten el desarrollo y el crecimiento de los huesos manteniéndolos con vida, ya que al estar calcificada la matriz, no puede haber difusión en ella como en el cartílago.

2.2.1.4 Osteoclastos

Son células de gran tamaño o gigantes, multinucleadas (6-50 núcleos) y acidófilas con hematoxilina-eosina. Son células móviles cuya función es la resorción ósea. En su ultraestructura se destaca un citoplasma granuloso y vacuolado. Cuando el osteoclasto está en actividad, se apoya y adhiere directamente sobre

la superficie ósea donde se producirá el mecanismo de resorción, formando por debajo una excavación poco profunda, que se denomina laguna de Howship. La superficie celular de los osteoclastos que está en contacto con la matriz ósea posee microvellosidades y recibe el nombre de superficie activa o borde rugoso o borde plegado. Su función es la resorción del tejido óseo, a través de la secreción de colagenasas y otras enzimas que degradan la parte orgánica de la matriz ósea, liberando Ca^{2+} . Además, genera un medio ácido liberando protones por medio de una bomba con gasto de energía, que induce la degradación de la matriz inorgánica. Es importante distinguir estas células de los megacariocitos (v. cap. 9), que son similares pero multilobulados, en vez de multinucleados (v. fig. 8.7).

2.2.2 Matriz ósea

Es una matriz extracelular especializada, formada por componentes inorgánicos y componentes orgánicos.

Dentro de los componentes inorgánicos encontramos principalmente el calcio y el fósforo en forma de cristales de hidroxapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], que forman pequeñas partículas, con forma de agujas, que se disponen de forma ordenada a lo largo de las fibras de colágeno tipo I, otorgándoles la dureza y la rigidez características del tejido. La superficie libre de cristales está compuesta por sustancia amorfa. Los iones a su vez atraen agua y se forma una cubierta hidratada que le da turgencia, plasticidad y elasticidad al hueso.

Los componentes orgánicos de esta matriz se disponen en forma de haces; el elemento más característico es el colágeno tipo I, que se dispone en haces de 50 a 70 μm de diámetro. Otros elementos de importancia de la matriz orgánica son los glucosaminoglucanos ácidos sulfatados, entre los que predominan el condroitín sulfato y el queratán sulfato. Es importante destacar el rol de las BMP (*bone morphogenetic proteins*) o proteínas morfogenéticas del hueso, que son factores de crecimiento que pertenecen a la familia de los factores de crecimiento transformante beta (TGF- β), una súper familia de proteínas con la capacidad de inducir intensamente la formación de hueso nuevo, cartílago y tejido conectivo, así como de reparar el hueso en caso de fractura. También se encuentran glucoproteínas como la osteocalcina, la osteopontina y la sialoproteína ósea.

2.3 Sistema de Havers u osteón

Los sistemas de Havers u osteonas son estructuras conformadas por cilindros huecos de tejido óseo, dispuestos de forma paralela unos con otros y que se van renovando y reemplazando con el paso de los años. Contienen un canal central, denominado conducto de Havers, rodeado por laminillas óseas. El conducto de Havers contiene tejido conectivo laxo, vasos (capilares, vénulas poscapilares, arteriolas) y filetes nerviosos (v. fig. 8.5). El líquido tisular (extravasado de los vasos) circula desde el conducto de Havers a través del espacio que conforman los osteoplastos, para nutrir a los osteocitos, incluso a los más distantes. Las laminillas se disponen de forma concéntrica al canal, pudiendo llegar a veinte. Cada laminilla está compuesta por haces de colágeno tipo I que se disponen en forma perpendicular entre una laminilla y otra. Tiene un espesor de entre 3 y 7 μm , conteniendo a la sustancia intersticial mineralizada o matriz ósea, fuertemente acidófila. A su vez, las laminillas están separadas por la sustancia cementadora, compuesta por proteoglicanos y glucoproteínas. Es entre las laminillas donde se alojan los cuerpos de los osteocitos dentro de lagunas de su osteoplasto, mientras que los canalículos del osteoplasto que comunican las prolongaciones celulares atraviesan las laminillas. Existe otro tipo de canales, los conductos de Volkmann, que poseen una disposición transversal, comunicando los conductos haversianos entre sí y con la superficie ósea o la cavidad medular, donde se encuentran los elementos vasculares y nerviosos que dan origen a los vasos que transcurren por ellos (v. fig. 8.6). Existen otras disposiciones laminillares, el sistema intersticial, que contiene tejido óseo en laminillas dispuestas en forma angular, dado que corresponde a zonas de viejos sistemas de Havers que persisten entre los nuevos. Las líneas de cemento que se observan entre los sistemas haversianos e intersticiales son líneas bien refringentes. Otra disposición corresponde a los sistemas circunferenciales externos e internos, constituidas por tres laminillas de colágeno que conforman el hueso compacto de localización subperióstica y subendóstica, y que modelan la superficie externa e interna de los huesos largos, respectivamente (v. fig. 8.6).

2.4 Periostio

El periostio externo o fibroso recubre la parte externa del hueso y está formado por tejido conectivo colágeno

denso no modelado, de tipo fibroso, con una rica vascularización. También se pueden encontrar algunas fibras elásticas. Su aspecto microscópico depende del estadio funcional del hueso. En el desarrollo del esqueleto, sobre todo en la etapa de elongación del hueso, el periostio es mucho más grueso y vascularizado que en el esqueleto adulto. El periostio interno u osteógeno contiene una delgada capa de osteoblastos. En caso de fractura, el periostio interno adquiere gran capacidad osteogénica gracias a la llegada de células osteoprogenitoras pluripotenciales acompañando la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), y de diferentes factores de crecimiento, que estimulan la reparación ósea (v. [fig. 8.6](#)).

Aquí encontramos las fibras de Sharpey, que corresponden a gruesos haces de fibras de colágeno que anclan el periostio al hueso subyacente (v. [fig. 8.6](#)).

El periostio está ausente en las articulaciones sinoviales.

2.5 Endostio

Es una delgada capa de tejido conectivo que recubre la porción medular, con la misma capacidad osteogénica que el periostio, localizado en todas las cavidades óseas, incluidas los conductos haversianos y espacios medulares del hueso esponjoso.

2.6 Tipos de hueso

Desde un punto de vista macroscópico (anatómico), el hueso se diferencia en compacto y esponjoso. El tejido óseo compacto ocupa el espesor de las diáfisis de los huesos largos y las tablas interna y externa del díploe. El tejido óseo esponjoso contiene laminitas delgadas que no albergan vasos sanguíneos, y su disposición es menos ordenada que en el tejido óseo compacto. Está formado por delgadas trabéculas que en los huesos ya formados corresponden al tejido óseo laminillar, rodeadas por células de revestimiento óseo (v. [fig. 8.4](#)). Éste se localiza en el interior de los huesos del cráneo, vértebras, esternón y pelvis, y también en la porción distal o epífisis de los huesos largos. Su estructura forma redes semejantes a una «esponja» caracterizadas por trabéculas donde se ubican los osteocitos; su función es actuar como andamio que provee rigidez y soporte a la mayoría del hueso compacto.

Histológicamente, en el hueso pueden distinguirse el tejido óseo primario o inmaduro (contiene fibras colágenas dispuestas desordenadamente) y el tejido óseo secundario o maduro (fibras colágenas dispuestas ordenadamente en laminillas).

2.7 Osificación

Se denomina osificación al conjunto de mecanismos por medio de los cuales el tejido cartilaginoso o mesenquimático se transforma en tejido óseo.

La osificación puede comenzar en centros de osificación primarios, que se forman en la decimo-segunda semana de vida intrauterina, o secundarios, que surgen en el feto en la etapa perinatal.

La histogénesis del hueso se realiza sobre todo a través de dos procesos: la osificación intramembranosa y la osificación endocondral. Ambos procesos producen un hueso histológicamente idéntico. La histogénesis del hueso se acompaña de la resorción ósea. La combinación de la formación y la resorción óseas, conocidas en conjunto como remodelación, se da a lo largo de toda la vida, aunque es más lenta en el tejido óseo secundario que en el tejido óseo primario.

Los otros dos procesos de osificación son: la osificación subperióstica (los osteoblastos de la capa osteogénica del periostio se diferencian a osteocitos que rodean capilares formando sistemas de Havers; los fibroblastos de la capa fibrosa del periostio se diferencian a osteoblastos) y la osificación paracondral, yuxtacondral o por reemplazo (un modelo cartilaginoso sufre apoptosis y el espacio es reemplazado por osteoblastos que forman luego huesos; p. ej., cartílago de Reichert). Dentro de los mecanismos de osificación se destaca la diferenciación celular de células osteoprogenitoras a células formadoras de hueso (osteoblastos). En la osificación endocondral también ocurren modificaciones en el cartílago hialino que es reemplazado mediante diferentes procesos por tejido óseo.

2.7.1 Osificación intramembranosa

La osificación intramembranosa comienza con la condensación celular del tejido mesenquimático. El hueso se forma por diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos. En la zona donde se va a formar hueso, centro de osificación primaria, las células mesenquimáticas estrelladas se diferencian en células osteoprogenitoras que proliferan y se

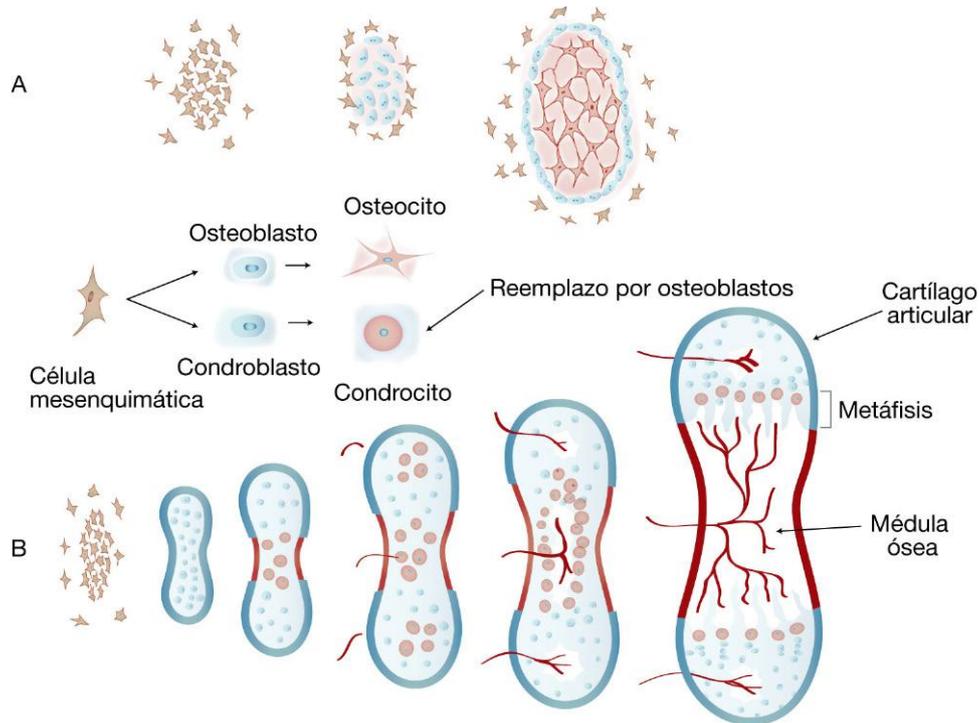


FIGURA 8.8 Esquema que representa las osificaciones intramembranosa (A) y endocondral (B). En la osificación intramembranosa, el hueso se forma por la diferenciación de células mesenquimáticas a osteoblastos y osteocitos. En la osificación endocondral se forman huesos largos a partir de un modelo cartilaginoso que se formó por diferenciación de células mesenquimáticas en condroblastos. Luego, el pericondrio de la diáfisis se transforma en periostio (en rojo), lo que lleva a la muerte de los condrocitos en la zona más interna y se forma un centro de osificación. En las epífisis, el crecimiento en volumen resta aporte de oxígeno a las células más internas, y se forman núcleos de osificación, que delimitan el cartílago articular de la metáfisis. En la zona más interna de la metáfisis se observan trabéculas entre la zona de muerte de los condrocitos, conformando la zona de crecimiento en largo, ya que allí se depositarán en forma epitelioides los osteoblastos que reemplazarán al cartílago, provenientes de células osteoprogenitoras del mesénquima que arrastran los vasos sanguíneos atraídos por factores angiogénicos liberados ante el estado de hipoxia. A su vez, los vasos llevan las células hematopoyéticas que conformarán la médula ósea.

diferencian en osteoblastos, e inician de esta manera la síntesis y la secreción de sustancia osteoide, que luego se mineraliza y forma pequeñas espículas rodeadas de osteoblastos que añaden más matriz ósea aumentando el grosor de éstas. Al avanzar la osificación, algunos osteoblastos quedan rodeados de matriz convirtiéndose en osteocitos, y las espículas se fusionan originando trabéculas óseas. Luego, los espacios entre las trabéculas son invadidos por nuevos vasos sanguíneos que traen células indiferenciadas y que se diferencian a células sanguíneas, originando así la médula ósea del hueso esponjoso.

Este tipo de osificación ocurre en la formación de huesos planos, cuya función no es de sostén estructural, sino de protección. Se observa en los huesos planos del cráneo. Las fontanelas, espacios entre los huesos de la calota, que se van cerrando entre los primeros meses y el año de vida, son muy importantes

para la evaluación en pediatría de hipertensión endocraneana, ya que al estar aún constituidas por tejido inmaduro pueden protruir, formando una elevación palpable e incluso visible.

2.7.2 Osificación endocondral

Este tipo de osificación es la responsable de la formación y el crecimiento de los huesos largos. La osificación endocondral comienza con la proliferación y la agrupación de células mesenquimáticas en el sitio donde se desarrollará el futuro hueso. Las células mesenquimáticas se diferencian en condroblastos que producen matriz cartilaginosa, formando un «modelo» de cartílago hialino a escala de lo que será el hueso adulto. El modelo cartilaginoso aumenta de tamaño por crecimiento intersticial y aposicional (fig. 8.10; v. también fig. 8.8).

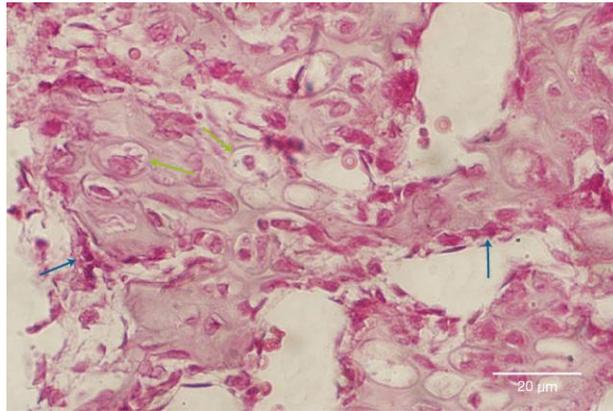


FIGURA 8.9 Fotomicrografía del hueso esponjoso. Las flechas azules señalan osteoblastos y las flechas verdes indican osteoplastos con osteocitos en su interior.

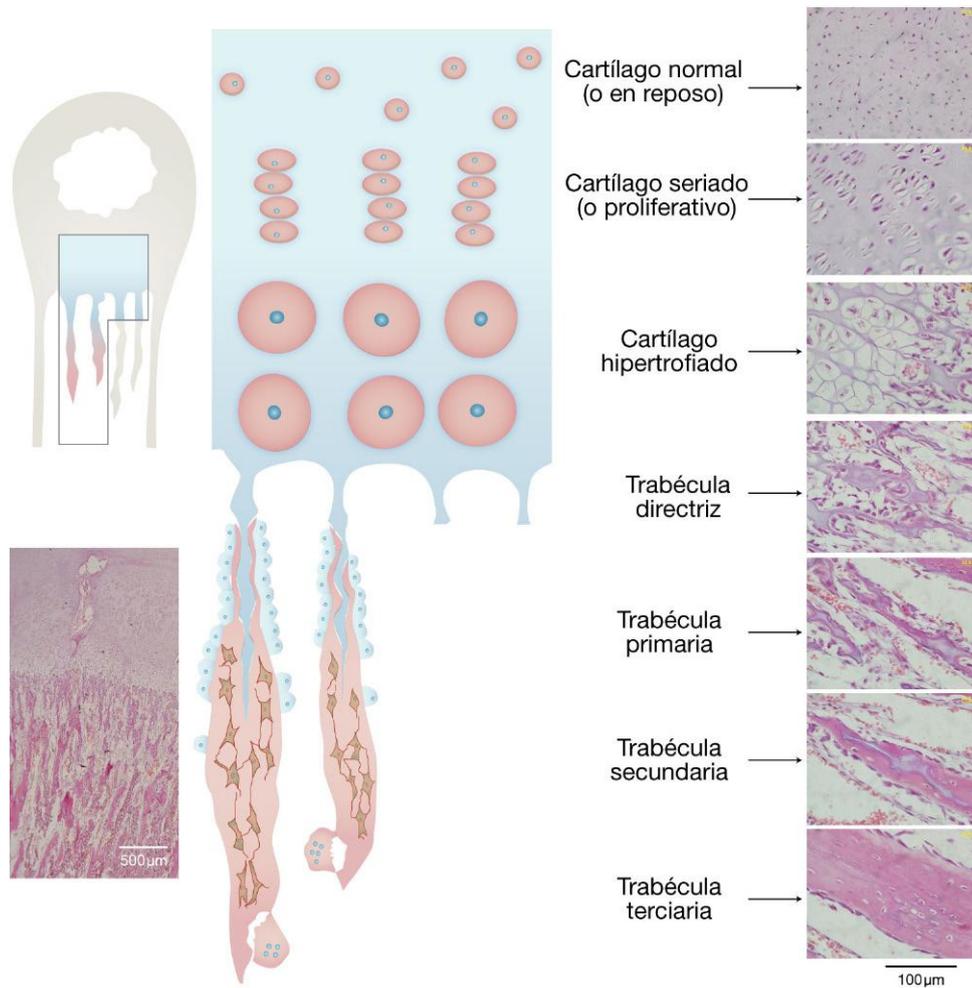


FIGURA 8.10 Esquema y fotomicrografías ópticas de preparados teñidos con hematoxilina-eosina, del cartílago de crecimiento o metáfisis con sus diferentes componentes: cartílago en reposo, seriado (con grupos isógenos axiales), cartílago hipertrofiado y trabéculas (directrices o calcificadas, primarias, secundarias y terciarias). Los osteoblastos, provenientes de células osteoprogenitoras, se apoyan en las trabéculas directrices; comienza entonces el proceso de reemplazo del cartílago por parte de las células óseas.

En el pericondrio que rodea la zona media del modelo, futura diáfisis, las células se diferencian a osteoprogenitoras, transformándose en periostio. Las células activadas forman osteoblastos que comienzan a sintetizar y secretar matriz ósea, constituyendo un manguito o collar óseo subperióstico alrededor del modelo y del que depende que el hueso largo crezca en grosor (osificación subperióstica). Los condrocitos del centro de la diáfisis se hipertrofian y mueren por apoptosis formándose una cavidad (centro de osificación primario). Dada la hipoxia reinante hay una invasión de vasos sanguíneos atraídos por la liberación de factores angiogénicos, los que arrastran en su migración células del mesénquima que se diferencian a células osteoprogenitoras y luego a osteoblastos. Éstas finalmente se depositan sobre las trabéculas directrices (remanentes de la matriz cartilaginosa calcificada). Los condrocitos de la zona central de las epífisis de ambos extremos del cartílago hialino se hipertrofian dado que el crecimiento constante del cartílago en volumen dificulta la difusión de nutrientes; esto causa la muerte de los condrocitos más centrales y sólo permanece un esqueleto de matriz cartilaginosa. Algunas células osteoprogenitoras migran junto con brotes vasculares que invaden la cavidad del modelo o molde cartilaginosa, donde se diferencian a osteoblastos e inician la síntesis y el depósito de sustancia osteoide sobre la matriz cartilaginosa, formándose trabéculas (centros de osificación secundarios).

Histológicamente, las trabéculas se reconocen por la mezcla entre la basofilia del cartílago y la acidofilia de la sustancia osteoide depositada sobre ella. Las trabéculas crecen por depósito de más osteoide, o bien sufren resorción a medida que se forman nuevas trabéculas. Conforme se agranda la cavidad medular en la diáfisis, se pueden reconocer distintas zonas en el cartílago de cada extremo epifisario del molde (v. fig. 8.10).

Se definen zonas características a lo largo del cartílago hialino de la metáfisis o cartílago de crecimiento, que desde la región epifisaria hacia la diáfisis son (v. fig. 8.10):

- *Zona de reposo:* tejido cartilaginosa con distribución clásica.
 - *Zona de proliferación:* condrocitos en proliferación (grupos isógenos axiales).
 - *Zona de hipertrofia:* condrocitos de gran tamaño que sintetizan abundante matriz cartilaginosa.
 - *Zona de calcificación:* matriz cartilaginosa calcificada, los condrocitos entran en proceso de apoptosis.
 - *Zona de osificación:* osteoblastos que depositan matriz ósea sobre la matriz cartilaginosa calcificada.
- A continuación se clasifican los diferentes tipos de trabéculas en la osificación endocondral (v. fig. 8.10):
- *Trabécula directriz (calcificada):* zonas de matriz cartilaginosa calcificada (con acentuación de su basofilia), con condroplastos fusionados, que forman cavidades vacías, semejantes a túneles, las cuales corresponden al lugar que ocupaban los condrocitos muertos.
 - *Trabécula primaria:* se observa una zona de matriz cartilaginosa calcificada (basófila) central, con osteoblastos activados dispuestos en forma «epitelioide», con sus núcleos polarizados excéntricamente a la trabécula, sobre la que se apoyan y secretan una fina capa de sustancia osteoide, formando una delgada zona acidófila alrededor de la matriz basófila del cartílago hialino.
 - *Trabécula secundaria:* se observa una zona de matriz cartilaginosa calcificada (basófila) central, con sustancia osteoide por fuera que ahora rodea totalmente algunos osteoblastos, provocando su diferenciación a osteocitos; entonces se calcifica la matriz, que se vuelve bien acidófila con hematoxilina-eosina (matriz ósea calcificada). Por fuera se pueden observar otros osteoblastos que siguen secretando osteoide.
 - *Trabécula terciaria:* es la trabécula madura por excelencia. Ya no se observa matriz cartilaginosa calcificada (basófila), y sólo quedan osteocitos con una matriz ósea calcificada puramente acidófila. Pueden llegar a poseer algún osteoclasto cerca de ésta realizando la resorción ósea. Este proceso que permite el crecimiento en largo culmina alrededor de los 20 años en los varones y los 18 años en las mujeres, debido a la resorción completa de las metáfisis. Entonces, al unirse la cavidad de los centros de osificación primario y secundarios se forma una única cavidad medular.

2.8 Proyección clínica. Osteogénesis imperfecta

También llamada «enfermedad de los huesos de cristal», es un trastorno congénito que se caracteriza por

la fragilidad del tejido óseo. Esta enfermedad es causada por una deficiencia genética en la elaboración de colágeno tipo I. Quienes portan el defecto tienen un déficit cualitativo y cuantitativo de colágeno que causa fragilidad y debilidad de los huesos, e incluso puede ocasionar fracturas intrauterinas.

La osteogénesis imperfecta (OI) puede detectarse mediante el cribado (*screening*) ecográfico de rutina en un embarazo, y ante esto es necesario tomar todas las precauciones necesarias para el nacimiento. Es una enfermedad autosómica dominante, por lo tanto la persona la padecerá si tiene una copia del gen mutada. Una persona con OI tiene un 50% de posibilidades de transmitir el gen y la enfermedad a sus hijos. La mayoría de los casos de esta patología se heredan de los padres, aunque algunos son el resultado de nuevas mutaciones genéticas.

Los síntomas clásicos abarcan:

- Tinte azul en la parte blanca de los ojos (esclerótica azul).
- Fracturas óseas múltiples.
- Pérdida temprana de la audición (sordera).
- Debido a que el colágeno tipo I también se encuentra en los ligamentos, las personas con OI a

menudo tienen articulaciones flexibles (hipermovilidad). Algunos tipos de OI también llevan al desarrollo deficiente de los dientes.

Los síntomas de las formas más severas de OI pueden abarcar:

- Brazos y piernas en varo o en paréntesis.
- Cifosis angular.
- Escoliosis.

En cuanto al tratamiento, no existe cura para la OI; sin embargo, hay terapias específicas que pueden reducir el dolor y las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Fawcett DW. Tratado de Histología. Bloom-Fawcett. 11.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.

Ham AW. Tratado de Histología. 7.^a ed. México: Interamericana; 1975.

Kierszenbaum AL. Histología y Biología Celular. Introducción a la Anatomía Patológica. 2.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008.

Autoevaluación

Preguntas

1. Describa histológicamente la composición estructural del cartílago hialino. ¿Qué sustancias predominan en su matriz extracelular?
2. Explique cómo crece el cartílago y cuándo puede morir.
3. ¿Cuáles son las características principales del cartílago elástico? ¿Dónde se encuentra?
4. ¿A qué se llama matriz territorial y a qué matriz interterritorial? ¿Qué características poseen?
5. Enumere las características estructurales y ultraestructurales de un condrocito.
6. ¿Cuál es la unidad histofuncional del tejido óseo compacto y cómo está conformada?
7. Enumere los componentes inorgánicos de la matriz ósea.
8. ¿Cuáles son las características estructurales y ultraestructurales del osteoblasto?
9. ¿A qué se llama laguna de Howship?
10. ¿Cuáles son los mecanismos de osificación?

Respuestas

1. El cartílago hialino se distribuye en el ser humano en las articulaciones sinoviales, anillos traqueales, nariz, laringe, y extremos costales. Macroscópicamente tiene un aspecto vítreo, de ahí la denominación de «hialino», y una coloración azul grisácea. Estructuralmente, está constituido por un pericondrio externo o fibroso, un pericondrio interno o condrógeno y una placa cartilaginosa formada por condrocitos y matriz. La matriz del cartílago hialino presenta un color azul grisáceo a transparente y es parcialmente translúcida. A nivel estructural, se observa homogénea debido en parte al hecho de que la sustancia fundamental y las fibras que contiene presentan un índice de refracción aproximadamente igual. Se tiñe intensamente con la reacción de PAS (*periodic acid Schiff*) para la demostración de hidratos de carbono, induce metacromasia con colorantes como el azul de toluidina y muestra una gran afinidad por otros colorantes básicos.
2. El cartílago puede crecer de dos maneras: mediante el crecimiento intersticial por mitosis de condrocitos y mediante el crecimiento aposicional a partir de la diferenciación del pericondrio interno o condrógeno en condrocitos.
La muerte del cartílago ocurre durante el proceso de osificación endocondral, donde este cartílago epifisario es reemplazado por tejido óseo; este tejido puede morir también por condroptosis.
3. El cartílago elástico está presente en el oído externo, las paredes del conducto auditivo externo y la trompa de Eustaquio, la epiglotis y en los cartílagos de la laringe. Se distingue del cartílago hialino por su color amarillento, opaco y por una mayor flexibilidad. Los condrocitos que lo forman son similares a los del cartílago hialino, y están alojados en lagunas dispuestas aisladamente o bien en grupos isógenos de dos a cuatro. La matriz es menos abundante, y la mayor parte de su sustancia fundamental está constituida por fibras elásticas. En el centro se disponen de forma muy apretada y en su periferia, de forma más laxa, y se observa la continuidad de éstas con el pericondrio.
4. La matriz inmediatamente adyacente a cada grupo de células isógenas se tiñe más intensamente que la de otras zonas, conformando un área de tinción más basófila con hematoxilina-eosina que se denomina matriz territorial y que corresponde al producto inmediato de la secreción de matriz de ese grupo isógeno de condrocitos, mientras que aquellas zonas menos basófilas situadas entre los grupos celulares se denominan matriz interterritorial.
5. El condrocito morfológicamente es una célula esférica con un citoplasma basófilo y un núcleo central de cromatina laxa; sin embargo, con la técnica histológica de rutina tiende a retraerse y se queda ocupando una tercera parte de su laguna o condroplasto, de ahí esa imagen negativa o de «zona vacía» en la preparación histológica de rutina con hematoxilina-eosina. Ultraestructuralmente, su citoplasma suele presentar baja densidad, y contiene algunas pequeñas gotas de lípido y cantidades variables de glucógeno. El complejo de Golgi se ubica en la región yuxtannuclear y está vacuolado; también las cisternas del retículo endoplásmico aparecen distendidas. Las mitocondrias presentan una matriz de baja densidad electrónica. Es evidente que la ultraestructura de los condrocitos se conserva peor con los métodos rutinarios de procesamiento de las muestras que la de otros tipos celulares. Sin embargo, en las micrografías electrónicas de tejido procesado mediante congelación a altas presiones y criosustitución, con inclusión a bajas temperaturas, el aspecto del cartílago es más representativo del que tiene *in vivo*. Con esta metodología ultraestructural es posible observar algunas vacuolas citoplasmáticas, mitocondrias con matriz densa y cisternas del complejo de Golgi y del retículo poco o nada distendidas. Cuando los condrocitos están activamente implicados en la síntesis de los componentes de la matriz, su citoplasma se hace más basófilo, y en las micrografías electrónicas, el complejo de Golgi muestra una mayor prominencia mientras que el retículo endoplásmico es más abundante.

6. Los sistemas de Havers u osteones corresponden a la unidad histofuncional del tejido óseo. Son laminillas de tejido óseo compacto (4 a 20) dispuestas concéntricamente alrededor de un canal central neurovascular longitudinal. Este canal neurovascular central, conducto de Havers, contiene en su interior estructuras vasculares (capilares, vénulas poscapilares, arteriolas) y filetes nerviosos.
 7. Dentro de los componentes inorgánicos encontramos principalmente al calcio y al fósforo en forma de cristales de hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ dispuestos de forma ordenada a lo largo de las fibras de colágeno tipo I, lo que le otorga la dureza y la rigidez características del tejido. La superficie libre de cristales está compuesta por sustancia amorfa. Los iones a su vez atraen agua y se forma una cubierta hidratada que le da turgencia, plasticidad y elasticidad al hueso.
 8. Los osteoblastos estructuralmente tienen forma cuboide o poliédrica, su citoplasma es de coloración basófila en la tinción de rutina con hematoxilina-eosina, y posee en estado activo un núcleo excéntrico ubicado en el polo opuesto a la zona de liberación del osteoide. Se agrupan de manera particular en una monocapa celular, y se comunican con otros osteoblastos y osteocitos por medio de prolongaciones citoplasmáticas a través de las uniones nexus. Ultraestructuralmente, tienen un aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollados.
 9. Cuando el osteoclasto está en actividad, descansa directamente sobre la superficie ósea donde se producirá la resorción. Como consecuencia de su actividad, inmediatamente por debajo del osteoclasto se forma una excavación poco profunda llamada laguna de resorción o laguna de Howship.
 10. La osificación intramembranosa comienza con la condensación celular del tejido mesenquimático. Ocurre en la formación de huesos planos, los cuales no tienen función de sostén estructural (p. ej., los huesos planos del cráneo). En la osificación intramembranosa se forma el hueso por diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos. Osificación endocondral: este tipo de osificación es la responsable de la formación y el crecimiento de los huesos largos. En este tipo, el molde que se utiliza para la transformación es de cartílago hialino, que va experimentando un proceso de transformación y muerte, y posteriormente es invadido por células osteoprogenitoras y osteoblastos que cumplirán el rol de reemplazar el resto de la matriz cartilaginosa por tejido óseo maduro.
-

Página deliberadamente en blanco

Sangre y hematopoyesis

- 1. **Composición de la sangre** 153
 - 2. **Estudio microscópico de la sangre** 155
 - 2.1 Métodos de estudio 155
 - 2.1.1 Estudio cuantitativo 155
 - 2.1.2 Estudio cualitativo 156
 - 3. **Eritrocitos** 157
 - 4. **Leucocitos** 160
 - 4.1 Granulocitos 160
 - 4.1.1 Neutrófilos 160
 - 4.1.2 Eosinófilos 161
 - 4.1.3 Basófilos 161
 - 4.2 Agranulocitos 162
 - 4.2.1 Monocitos 162
 - 4.2.2 Linfocitos 162
 - 5. **Plaquetas** 162
 - 6. **Plasma** 163
 - 7. **Suero** 163
 - 8. **Hematopoyesis** 163
 - 8.1 Médula ósea 163
 - 8.1.1 Organización estructural 164
 - 8.2 Células madre hematopoyéticas 165
 - 8.3 Eritropoyesis 165
 - 8.4 Leucopoyesis 166
 - 8.4.1 Neutrófilo 167
 - 8.4.2 Eosinófilo 167
 - 8.4.3 Basófilo 168
 - 8.4.4 Monocito 168
 - 8.4.5 Linfocito 168
 - 8.5 Trombopoyesis 169
 - 9. **Proyección clínica** 169
 - 9.1 Patologías debidas a alteraciones de los glóbulos rojos 169
 - 9.2 Patologías del sistema leucocitario 169
- Bibliografía recomendada** 170

1 COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre es un tejido conectivo especializado; está constituida por elementos formes o figurados (anucleados), células nucleadas y sustancia intercelular, el plasma, cuya característica es la de ser líquida. Los elementos figurados comprenden los glóbulos rojos (también llamados eritrocitos o hematíes) y las plaquetas (o trombocitos), y las células comprenden los glóbulos blancos (o leucocitos) que están suspendidos en el plasma, sustancia intercelular del tejido sanguíneo. Esta última es similar a la matriz extracelular del tejido conectivo no especializado, ya que posee análogos de las fibras, como el fibrinógeno, que origina fibrina durante el proceso de coagulación. La sustancia intercelular amorfa está comprendida por el suero (plasma sin fibrinógeno).

La sangre, entonces, es una masa líquida que circula de forma constante y unidireccional por un comparti-

mento cerrado, el aparato circulatorio, y es propulsada en éste por la contracción rítmica del corazón.

A través de los vasos sanguíneos, la sangre lleva oxígeno (O₂) y nutrientes a todas las células del organismo, y permite que las distintas hormonas sintetizadas en diferentes órganos lleguen a las células receptoras ubicadas en sus respectivos órganos diana. Asimismo, la sangre transporta el dióxido de carbono (CO₂), producto de la respiración celular, que se intercambiará por O₂ en los alvéolos pulmonares, y a ella se vierten los desechos metabólicos (que serán excretados al ultrafiltrarse la sangre en los glomérulos renales). Hay, por lo tanto, un constante y necesario intercambio entre la sangre y los territorios irrigados ya que el organismo humano está formado por billones de células (fig. 9.1).

Los elementos formes cumplen su función dentro del sistema vascular sanguíneo (los glóbulos rojos

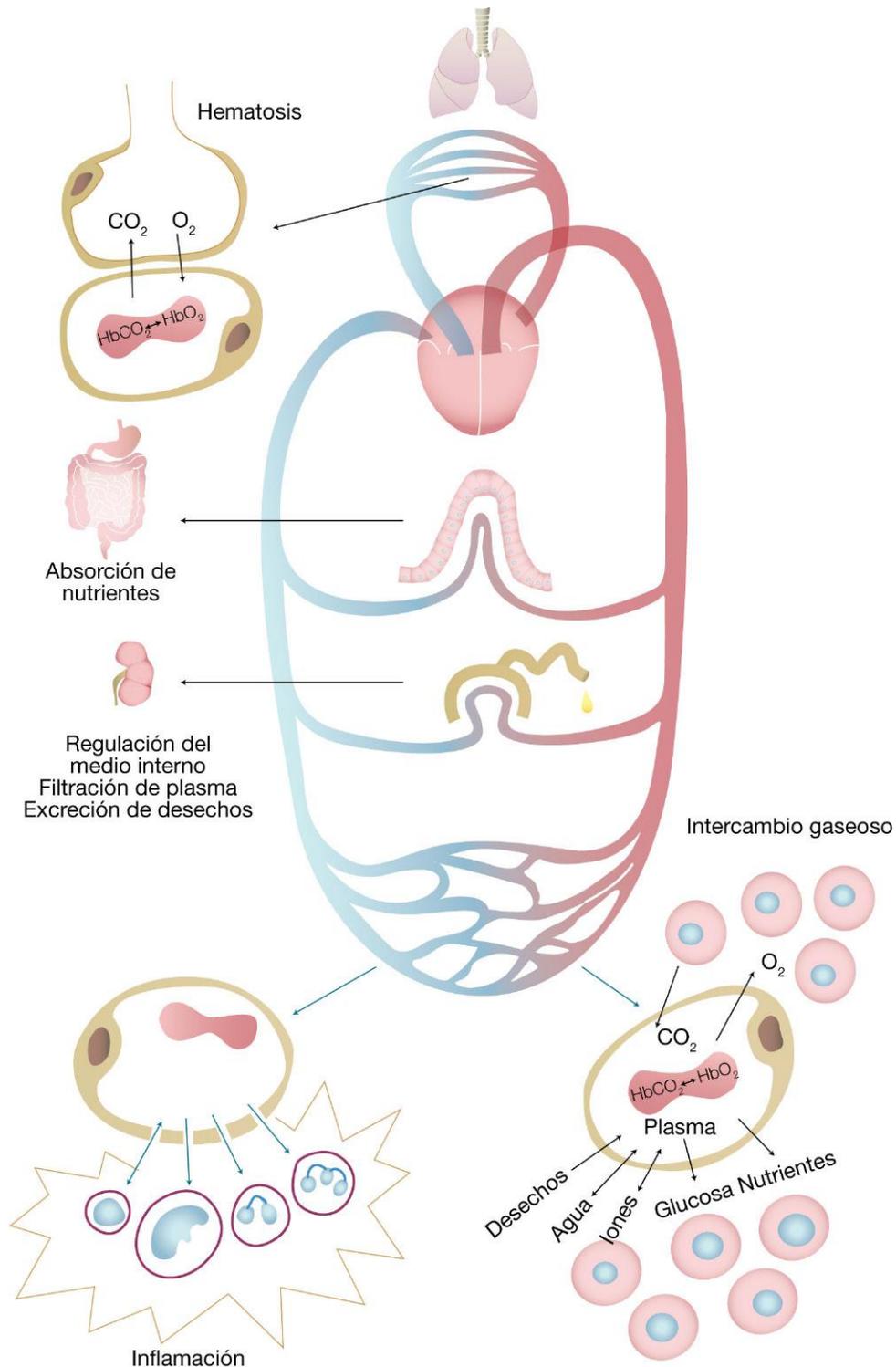


FIGURA 9.1 Esquema general de las distintas funciones de la sangre. A nivel pulmonar, se representa el proceso de hematosis, intercambio gaseoso que oxigena la sangre (allí, la hemoglobina de los eritrocitos se carga de oxígeno), y el dióxido de carbono pasa desde la sangre (eritrocitos y plasma) hacia los alveólos pulmonares. En el tubo digestivo, los nutrientes son absorbidos, pasan a la circulación y son transportados por la sangre. A nivel renal, la sangre es ultrafiltrada y los desechos son excretados por la orina. En los tejidos periféricos, el oxígeno es intercambiado por dióxido de carbono, los nutrientes difunden hacia los distintos tejidos y los desechos metabólicos pasan al plasma de la sangre. En un proceso inflamatorio, la sangre aporta los glóbulos blancos que, por diapédesis, abandonan el vaso sanguíneo y cumplen sus funciones de defensa en el tejido inflamado.

transportando O_2 y CO_2 , y las plaquetas permitiendo la coagulación). En cambio, los leucocitos cumplen sus funciones de defensa al extravasarse hacia el tejido conectivo, por lo cual deben atravesar las uniones intercelulares de las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos. Al penetrar en el tejido conectivo, atraídos por sustancias que se liberan en el foco de algún proceso infeccioso o inflamatorio, llevan a cabo sus funciones de defensa (v. fig. 9.1).

El volumen total de sangre (volemia) en el hombre adulto es de aproximadamente 5 litros, es decir, un 7% del peso corporal. De ese volumen, aproximadamente el 45% corresponde a los glóbulos rojos (hematocrito [Hto]), los leucocitos y las plaquetas constituyen el 1%, y el resto pertenece al plasma (líquido transparente amarillento), que corresponde a la matriz extracelular de este tejido conectivo especializado.

Cuando se extrae sangre de la circulación, se coagula porque se desencadena un mecanismo mediante el cual el fibrinógeno (compuesto por monómeros circulantes solubles) rápidamente se polimeriza formando fibras, que constituyen la fibrina. Por este motivo, si se quiere estudiar la relación glóbulo-plasmática (Hto) es necesario extraer sangre con una jeringa y evitar la coagulación mediante la aplicación de un anticoagulante como la heparina o el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), o sales disódicas o dipotásicas (concentración: 1 mg/ml de sangre). Si luego se centrifuga la sangre ubicada en delgados tubos, se obtiene un precipitado de células y elemen-

tos formes, con un sobrenadante translúcido que corresponde al plasma; entonces se observa la relación glóbulo-plasmática o Hto, estudio de rutina en los laboratorios para chequeos médicos o para evaluar la presencia de anemias (fig. 9.2).

2 ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA SANGRE

En medicina es fundamental el estudio microscópico de la sangre periférica, ya que permite evaluar el estado general del medio interno de una persona, al tiempo que puede ser diagnóstico de muchas enfermedades que con tratamiento específico rápidamente se pueden controlar. Por ejemplo, permite detectar afecciones propias de la sangre y/o infecciones bacterianas, virales o parasitarias, así como alergias, alteraciones del sistema inmunitario o afecciones orgánicas (p. ej., hepáticas o de la médula ósea).

2.1 Métodos de estudio

2.1.1 Estudio cuantitativo

Antiguamente se realizaba un recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la cámara de Neubauer, que posee una cavidad milimetrada donde, colocando 1 μ l de sangre, se puede evaluar la cantidad de estos elementos figurados o células por milímetro cúbico (mm^3). Hoy en día se evalúa la cantidad por medio de ordenadores (autoanalizadores automatizados) que realizan el análisis de forma rápida y precisa.

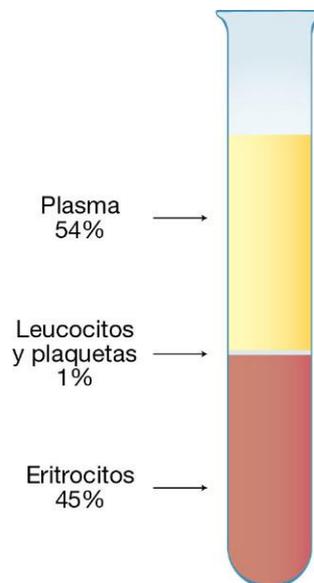


FIGURA 9.2 Esquema del hematocrito.

Valores normales en el adulto:

- Glóbulos rojos: 5.400.000/mm³ (hombre); 4.800.000/mm³ (mujer).
- Glóbulos blancos: 5.000 a 10.000/mm³.
- Plaquetas: 200.000 a 400.000/mm³.

2.1.2 Estudio cualitativo

Se realiza un «frotis» o «extendido sanguíneo» mediante el cual se podrá analizar la forma y la tinción que presentan los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. En la [figura 9.3](#) se explica cómo se realiza y, una vez obtenido, es necesario fijar las células del frotis y proceder a su tinción, ya que sin

ella sólo se verá al microscopio óptico un cúmulo de células grisáceas, la gran mayoría correspondientes a eritrocitos dada su gran cantidad. Una vez realizada la tinción, hay que recordar que se observarán células y elementos formes aislados, ya que se trata de un extendido (el tejido es líquido) y no de un corte histológico. Para colorear la sangre, no se utiliza la técnica de rutina (hematoxilina-eosina) sino la tinción de May-Grünwald-Giemsa, que corresponde a una mezcla de colorantes ácidos y básicos que en conjunto la hacen «neutra». Corresponde a un método de coloración pancrómico, en el cual todos los colorantes se mezclan en una solución que forma una sal neutra. Ésta consta de dos soluciones neutras que

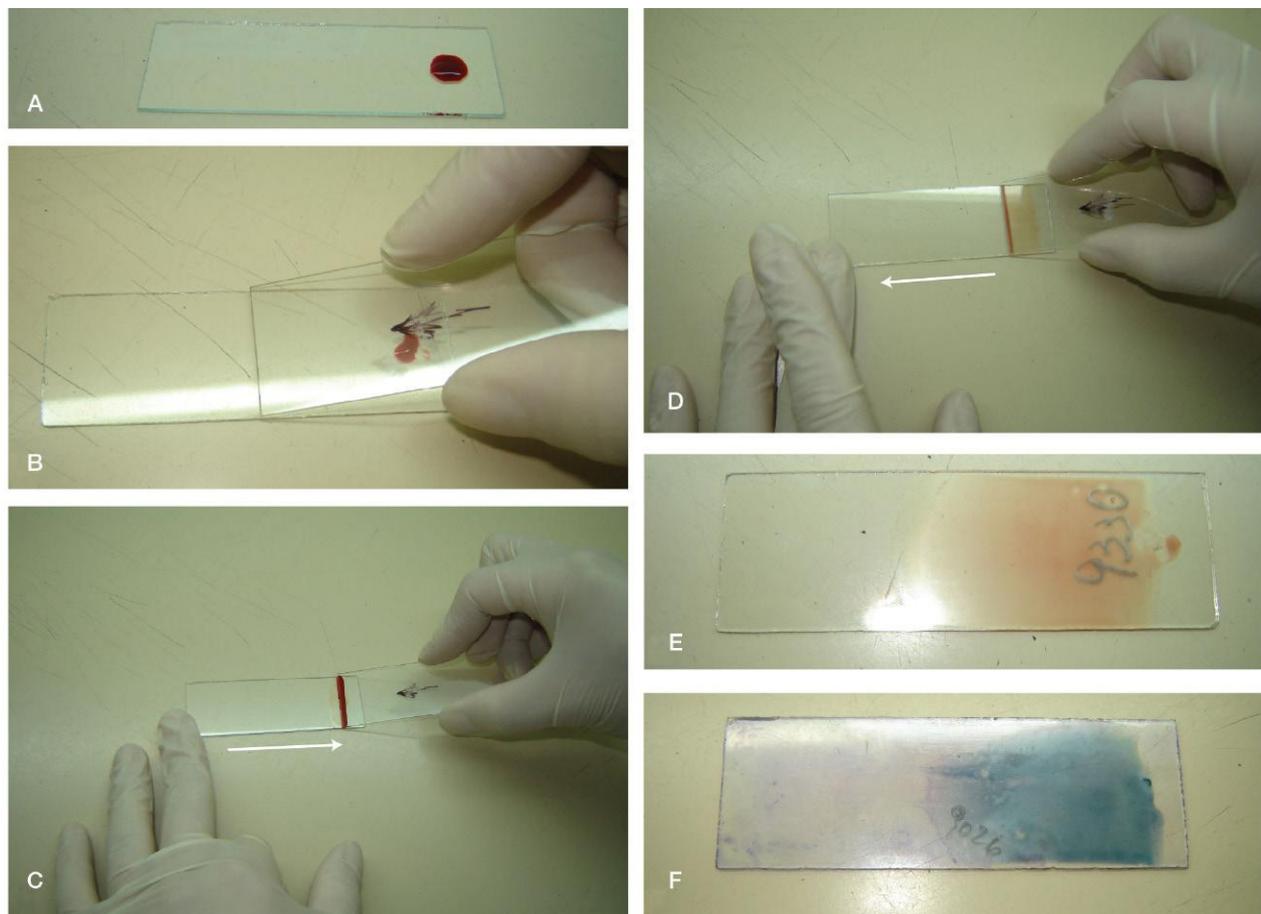


FIGURA 9.3 Pasos para realizar un frotis:

- Depósito de una gota de sangre sobre un extremo del portaobjetos.
- Se apoya otro portaobjetos formando un ángulo agudo a corta distancia de la gota.
- Se aproxima el portaobjetos superior hasta contactar con la gota (sin sobrepasarla), la cual se difunde a lo largo de todo el borde del portaobjetos.
- El portaobjetos superior se corre sin levantarlo (barrido), recorriendo toda la longitud del portaobjetos inferior hacia el otro extremo (se obtiene un extendido de la sangre).
- Se deja secar el frotis al aire o se fija por calor.
- Se observa un frotis teñido con May-Grünwald-Giemsa.

se suman: *a)* May-Grünwald, compuesta por eosina (colorante ácido) + azul de metileno (colorante básico), más *b)* Giemsa, compuesta por eosina (colorante ácido) + azul (colorante básico). El azul corresponde al azul de metileno envejecido, otorgando a los componentes afines un color púrpura-violáceo; esta observación la realizó el químico Romanowsky. La metodología consiste en obtener una gota de sangre y realizar un frotis, fijarlo por calor, dejar el portaobjetos en horizontal, aplicar sobre él unas gotas de May-Grünwald durante 3 min, lavar con agua destilada durante 1 min, escurrir y aplicar la solución de Giemsa durante 20 min. Se deja secar y ya se puede observar el frotis teñido al microscopio óptico, donde se destacarán los glóbulos blancos y las plaquetas «en un mar de glóbulos rojos». En la observación microscópica conviene recorrer la zona de la lengüeta y no la base del frotis, porque los elementos formes y las células se concentran en el extremo de inicio del frotis. Mediante esta técnica, por lo tanto, se pueden distinguir por su afinidad tintorial los siguientes colores:

- Azul = «basofilia», elementos que se tiñen con azul de metileno.
- Rosa = «acidofilia» o «eosinofilia», elementos que se tiñen con eosina.
- Púrpura = «azurofilia», lo que se tiñe con azul.
- Salmón = «neutrofilia», lo que se tiñe con todos los colorantes que forman la sal neutra.

De esta manera, los diferentes tipos de granulocitos se pueden distinguir por la afinidad tintorial de sus gránulos, en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los linfocitos y las plaquetas se reconocen entre los glóbulos rojos, de débil acidofilia, por las características nucleares de los dos primeros y por los gránulos azurófilos en las últimas, cuando se la observa con un objetivo de campo (fig. 9.4).

Si se realiza un recuento de glóbulos blancos se puede obtener el porcentaje de cada tipo; este método se denomina fórmula leucocitaria relativa (FLR) (fig. 9.5). Para contar las células conviene hacerlo en la zona de la lengüeta del frotis con un recorrido «en guardia griega»; se obtienen aproximadamente los siguientes valores: neutrófilos (55-65%), linfocitos (25-35%), monocitos (6-8%), eosinófilos (2-4%) y basófilos (0-2%). Con la FLR, y conociendo el número total de glóbulos blancos por mm^3 , se puede obtener la fórmula leucocitaria absoluta (FLA) de cada glóbulo blanco (X):

$$\text{FLA}(X) = [\text{FLR}(X) \cdot \text{n.}^\circ \text{ total de GB/mm}^3] / 100$$

3 ERITROCITOS

Los eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes) constituyen la masa principal de la sangre, son elementos formes anucleados, sin motilidad propia, que contienen un citoplasma casi exclusivamente compuesto por una proteína, la hemoglobina. Proviene de células progenitoras que perdieron sus organoides citoplasmáticos y su núcleo. Poseen una característica forma redondeada pero no esférica, formando «discos bicóncavos» de unos 6-8 μm de diámetro por 1,5-2 μm de espesor. Es importante recordar el tamaño del eritrocito (aproximadamente 7 μm), ya que al observarse en todos los órganos y tejidos sirve como «parámetro de tamaño». Al MO sin tinción son amarillo-grisáceos, y en sangre fresca el color es rojo rutilante por la presencia del pigmento de la hemoglobina. En el ser humano hay aproximadamente 5 millones/ mm^3 . Los eritrocitos son elementos altamente especializados por su membrana plasmática y su contenido citoplasmático rico en hemoglobina, proteína especializada en transportar O_2 y, en menor proporción, CO_2 . La hemoglobina es una proteína constituida por cuatro cadenas polipeptídicas de globina, con un grupo hemo que contiene Fe ligado a cada una de las globinas (de las que hay cuatro tipos: α , β , γ y δ). La hemoglobina del adulto normal está constituida por dos cadenas α y dos cadenas β en un 96% (HbA), dos cadenas α y dos cadenas δ en un 2-3% (HbA₂), y un 2% restante de hemoglobina fetal (HbF), constituida por dos cadenas α y dos cadenas γ . En la vida fetal, la HbF constituye toda la hemoglobina de los glóbulos rojos que luego en la vida posnatal va reemplazándose por la hemoglobina del adulto.

Los eritrocitos se observan más pálidos en su zona central por ser más delgada debido a su forma bicóncava. Son acidófilos (rojizos) con tinción de hematoxilina-eosina y naranja-pálidos con la tinción de May-Grünwald-Giemsa. En la microscopia electrónica de transmisión, los glóbulos rojos se distinguen por poseer una forma bicóncava y ser muy electrodensos, siendo dicha densidad homogénea, ya que su contenido es básicamente hemoglobina (fig. 9.6). Su forma es vital ya que se pliegan sobre sí mismos y atraviesan vasos de pequeño calibre; así, el O_2 llevado por la hemoglobina puede pasar los 0,85 μm que los separa de los tejidos (v. fig. 9.6).

Todas las funciones del glóbulo rojo, relacionadas con el intercambio gaseoso a nivel pulmonar y tisular,

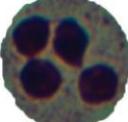
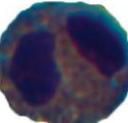
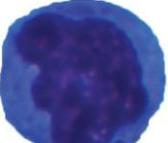
		Tamaño μm	May-Grünwald Giemsa		Foto	Esquema	Ultraestructura	Función
			Núcleo	Citoplasma				
Elementos figurados	Eritrocitos	6-8	-	Acidófilo leve			 Electrodenso	Transporte de gases
	Plaquetas	2-4	-	Hialómero (acidofilia leve) Cromómero (azurófilo)			 Granulómero electrodenso	Coagulación
Células	Neutrófilo	10-12	Excéntrico 3-5 lóbulos con finos puentes de cromatina densa	Gránulos azurófilos y neutrófilos			 Gránulos primarios +++ Gránulos secundarios +	Inflamación
	Eosinófilo	10-12	Excéntrico 2 lóbulos con fino puente de cromatina densa	Gránulos eosinófilos			 Gránulos específicos internum +++ externum +	Inflamación / alergias
	Basófilo	10-12	Central con 2 lóbulos con puente grueso de cromatina densa	Gránulos basófilos			 Gránulos específicos electrodenso ++	Alergias / reacción anafiláctica
	Monocito	12-20	Central grande con indentaciones (arriñonado) Cromatina laxa y densa «en damero»	Basofilia leve			No posee gránulos	Macrofagocitosis
	Linfocito	5-8	Central redondo, ocupando casi toda la célula Cromatina densa	Basofilia leve			No posee gránulos	Inmunidad

FIGURA 9.4 Elementos formes y tipos celulares de la sangre.

las cumple en circulación a nivel de los capilares sanguíneos, ya que no se extravasan, excepto en órganos con una circulación abierta (bazo).

La elasticidad de los glóbulos rojos se atribuye a proteínas periféricas que posee en la cara citosólica (interna) de la membrana plasmática, que están relacionadas con las proteínas del citoesqueleto, formadas principalmente por espectrina unida a actina. Esta propiedad es importante dado que los glóbulos rojos abandonan el interior de los capilares en el bazo,

pasando por los delgados espacios entre las células endoteliales de los sinusoides de este órgano. Para mantener esta forma particular, los eritrocitos gastan reservas energéticas que no se renuevan, y que duran unos 120 días; pasado este lapso envejecen, pierden su elasticidad y se produce su rotura fisiológica (hemocatóresis). Entonces, al perder su forma bicóncava se transforman en «esferocitos», que son reconocidos principalmente por el bazo y se destruyen, «reciclando» sus componentes (globina, hierro,

Leucocito	NE	LI	MON	E	BA
%	60	30	8	4	2
	± 5			- 2	

FIGURA 9.5 Esquema mnemotécnico de la fórmula leucocitaria relativa. En la fila superior figuran las primeras letras del nombre de cada tipo de leucocito con un tamaño que refiere a la cantidad relativa de cada uno, la cual está en la fila media. La variación de cada porcentaje se indica en la fila inferior.



FIGURA 9.6 Fotomicrografía electrónica en la que se observa un eritrocito en un capilar sanguíneo. Obsérvese la disposición del eritrocito en la luz del capilar y el delgado espesor de la célula endotelial, a través de la cual se realiza el intercambio de gases, nutrientes y desechos. La fuerte electrodensidad del eritrocito se debe al alto contenido en Fe presente en la hemoglobina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

etc.). Por este motivo, estos elementos figurados, que se originan en la médula ósea, tienen una vida media de aproximadamente 120 días.

Los residuos glucídicos unidos a esfingolípidos de la membrana plasmática de los glóbulos rojos constituyen los antígenos (aglutinógenos) que determinan los grupos sanguíneos del sistema ABO y del sistema Rh (denominado así por haber sido descubierto en los simios Rhesus). Estos antígenos deben tipificarse en la sangre de las personas para conocer la compatibilidad antes de realizar una transfusión sanguínea, ya que hay que evitar que la persona transfundida tenga «aglutininas» en su plas-

ma, que son anticuerpos anti-A o anti-B específicas contra ellos, lo que desencadenaría una hemoaglutinación que puede llevar a la muerte. En la mayor parte de la población la membrana plasmática de los glóbulos rojos no posee aglutinógenos, determinando el grupo 0 (50% de la población), pero poseen aglutininas anti-A y anti-B; el 40% posee grupo A por tener aglutinínogeno A poseyendo aglutininas anti-B, el 8% es del grupo B por poseer aglutinínogeno B poseyendo aglutininas anti-A y el 2% restante es del grupo AB por poseer los dos aglutinógenos sin poseer, por lo tanto, ningún tipo de aglutininas.

4 LEUCOCITOS

Los leucocitos, o glóbulos blancos de la sangre, son células verdaderas, poseen núcleo y citoplasma. En la circulación son incoloras, esferoidales y son móviles, capaces de modificar su forma al atravesar los vasos, adquiriendo formas ameboideas, y dirigirse a los tejidos donde cumplen su función por diapédesis.

Hay cinco clases de leucocitos que se clasifican en dos grandes grupos: *a*) granulocitos o polimorfonucleares (PMN), y *b*) agranulocitos o monomorfonucleares. Esta distinción depende de que presenten o no gránulos específicos en su citoplasma y por la forma de su núcleo, que es redondeado en los monomorfonucleares o con lobulaciones unidas por puentes de cromatina en los PMN. A los leucocitos granulares se los subclasifica, según la afinidad tintorial de sus gránulos específicos, en neutrófilos, basófilos y eosinófilos (v. [fig. 9.4](#)).

En el adulto normalmente existen en la sangre circulante entre 5.000 y 10.000 leucocitos/mm³. En presencia de infecciones, este valor puede aumentar hasta 4 veces (20.000 a 40.000/mm³); este proceso se denomina leucocitosis. Solicitando al laboratorio y conociendo los valores normales de la FLR o la FLA, el médico puede orientarse sobre qué tipo de afección puede estar padeciendo el paciente, lo cual tiene una gran importancia diagnóstica.

4.1 Granulocitos

4.1.1 Neutrófilos

Son los leucocitos más abundantes. Su forma es redondeada, tienen 7 μm de diámetro en sangre, pero en el extendido sanguíneo llegan a tener un diámetro de 10-12 μm .

Se los reconoce por su núcleo, de cromatina densa, en general trilobulado, aunque puede ser bilobulado en las células más jóvenes, o tetra e incluso pentalobulado en las más viejas, estando dichos lóbulos unidos por delgados puentes cromatínicos. Estos puentes siempre están orientados hacia la superficie celular, por lo que el núcleo es excéntrico en su totalidad.

La cromatina es tan condensada, en grumos, que no se llega a visualizar el nucléolo. En las mujeres, el cromosoma X condensado puede visualizarse fácilmente en estas células en el extendido sanguíneo como una condensación cromatínica extra en forma de «palillo de tambor», unida a una lobulación nuclear.

Así, con un simple extendido sanguíneo es posible determinar el sexo genético femenino de una persona.

El citoplasma del neutrófilo en un frotis sanguíneo se observa finamente moteado, con escasa afinidad de sus gránulos específicos o secundarios, por los colorantes, en general asalmónados, de ahí su nombre (gránulos neutrófilos). Estos gránulos son redondeados o alargados, contienen fosfatasa alcalina, lisozima, aminopeptidasa, colagenasa y lactoferrina, proteínas básicas con actividad bactericida entre muchas otras sustancias. Al microscopio electrónico constituyen gránulos con membrana y son electrolúcidos.

Existen, además, otros gránulos color púrpura-rojizo o azurófilos, que son más grandes pero menos numerosos (la mitad con respecto a los neutrófilos), que corresponden a los gránulos inespecíficos, primarios o azurófilos, que son típicos lisosomas ricos en enzimas hidrolíticas (que contienen principalmente fosfatasa ácida, mieloperoxidasa y D-aminoácido-oxidasas que digieren paredes bacterianas). Al microscopio electrónico se visualizan como grandes gránulos (el doble de tamaño que los gránulos neutrófilos), con membrana y contenido fuertemente electrodensos.

La vida media de estas células es de unos 9 días, dado que cumplen su función fuera de la sangre, atravesando, mediante movimientos ameboideos (diapédesis), las uniones intercelulares de los capilares y vénulas poscapilares. En la microscopía electrónica de transmisión, debajo de la membrana plasmática se observa una banda periférica de microfilamentos que le aportan una gran motilidad y poder de emisión de pseudópodos que se alargan o retraen para atravesar las barreras epiteliales. La composición de sus gránulos y su gran motilidad hacen que la función principal de estas células sea la defensa del organismo frente a una infección bacteriana (v. [fig. 9.4](#)).

En los sitios donde hay infección, los neutrófilos abandonan la sangre atravesando la pared endotelial de los vasos sanguíneos (capilares y vénulas poscapilares), y se dirigen entonces al tejido conectivo donde se activan expandiendo el citoplasma (hialoplasma) atraídos por factores quimiotácticos, atacando a las bacterias, gracias a su gran actividad fagocítica. Se los considera «microfagos» ya que digieren pequeñas partículas y bacterias, y a continuación mueren. Corresponden a la primera línea de defensa contra la invasión de microorganismos. Cuando hay una

infección, aumenta la producción de neutrófilos en la médula ósea; por tanto, en la FLR hay un aumento considerable del porcentaje de neutrófilos (neutrofilia), responsable del aumento en el número de leucocitos por mm^3 (leucocitosis). En el extendido de sangre puede observarse una mayor proporción de neutrófilos inmaduros, con núcleo en cayado (como «en herradura», sin que se llegue a lobular completamente). Un proceso infeccioso en actividad puede evaluarse mediante el índice de Arneth, en el cual se cuentan los lóbulos de 100 neutrófilos, lo que debe dar un valor normal aproximado a 276. Cuando el índice se desvía a la izquierda (<276), indica un proceso infeccioso en actividad, y cuando vuelve a la derecha (>276), es un índice de mejoría. La inflamación es la respuesta local en el tejido conectivo a una agresión, caracterizada por tumor (invasión celular y extravasación), calor y rubor (por el mayor aporte sanguíneo) y dolor (por compresión nerviosa y liberación de citoquinas); en la clínica, estos ítems caracterizan la denominada «tétrada de Celso». El pus que se acumula en forúnculos y en abscesos está formado por neutrófilos muertos (piocitos) que sucumbieron después de cumplir con su función bactericida, bacterias destruidas y licuefacción tisular (v. fig. 9.1).

4.1.2 Eosinófilos

Los eosinófilos corresponden a granulocitos con un diámetro de $9 \mu\text{m}$, pero en los extendidos sanguíneos tienen un diámetro de hasta $12 \mu\text{m}$. Su núcleo es de cromatina densa, excéntrico y bilobulado, dando la imagen «de anteojos», ya que el puente cromatínico entre sus lóbulos es muy delgado. En su citoplasma hay gruesos gránulos específicos, muy abundantes que se tiñen de color rojizo-anaranjado y refringente, razón por la cual se denominan eosinófilos. Ultraestructuralmente puede observarse que estos gránulos están rodeados por membrana, son muy grandes (pueden llegar a tener $1 \mu\text{m}$ de diámetro), ovoides y con una matriz electrolúcida o *externum* (que contiene fosfatasa ácida, mieloperoxidasa, superóxidos, fosfolipasa, arilsulfatasa, histaminasa, etc.), y un característico cristaloiide central electrodensito o *internum* (que contiene una proteína básica que es la responsable de su fuerte acidofilia, además de fosfolípidos y ácidos grasos no saturados), dándoles el aspecto de «panchos». Estos gránulos específicos poseen enzimas

lisosomales y también peroxidasa. Cuando liberan arilsulfatasa e histaminasa, destruyen los mediadores químicos de la alergia liberados por los mastocitos (histamina y sustancia de reacción lenta a la anafilaxia, respectivamente), ya que esta última célula los activa por la liberación de un factor quimiotáctico de eosinófilos (FQE), frenando el proceso alérgico. Poseen, también, gránulos azurófilos, inespecíficos con actividad lisosomal (fosfatasa ácida), que por microscopia electrónica de transmisión se ven esféricos, homogéneos, de contenido electrodensito y sin cristaloiide (v. fig. 9.4).

Los eosinófilos están en la sangre sólo durante 3 o 4 h, y de allí se dirigen al tejido conectivo, donde sobreviven entre 8 y 12 días defendiendo al organismo frente a enfermedades parasitarias y varias formas de alergia. Además, son capaces de fagocitar complejos antígeno-anticuerpo, circunscribir procesos inflamatorios y fagocitar bacterias. También liberan al plasma profibrinolisisina, contribuyendo a mantener la fluidez de la sangre. De todas formas, ante la detección de leucocitosis por aumento de eosinófilos (eosinofilia), hay que descartar en primera instancia una infestación parasitaria (v. fig. 9.1).

4.1.3 Basófilos

Son granulocitos de forma redondeada, con un diámetro de $10 \mu\text{m}$ en el extendido sanguíneo y de $12 \mu\text{m}$ una vez extravasados. Su núcleo es central y alargado, generalmente con forma de «U» o «J», y puede llegar a estar lobulado unido por un grueso puente de cromatina.

Los gránulos específicos son grandes y presentan metacromasia (tiñéndose de púrpura con azul de toluidina). Éstos se conservan en los extendidos fijados con alcohol o desecados, y se los puede ver como grumos que no permiten distinguir bien al núcleo, ya que hay que recordar que en un frotis las células se ven enteras, y dichos gránulos lo cubren.

En la microscopia electrónica de transmisión, los gránulos se observan redondos, de $1,2 \mu\text{m}$ de diámetro, poseen membrana y en su interior tienen una estructura laminar ordenada electrodensa de aspecto filamentoso y partículas de 12 a 26 nm. Poseen histamina, heparina y peroxidasa, pero al parecer no poseen actividad lisosómica. Su función sería similar a la de los mastocitos y, al igual que en estas células, la superficie externa de su membrana plasmática

posee receptores a inmunoglobulina E (IgE). Cuando la IgE se une a los receptores de la superficie del basófilo, éste se desgranula (libera sus gránulos) y la histamina liberada aumenta la permeabilidad de las vénulas poscapilares produciendo edema local y prurito (picazón). Estas células están muy aumentadas en el asma, en la rinitis y la dermatitis alérgica, la urticaria y en las reacciones de shock anafiláctico, que pueden provocar broncoconstricción e insuficiencia respiratoria (v. [fig. 9.4](#)).

4.2 Agranulocitos

4.2.1 Monocitos

Son leucocitos agranulocitos de forma redondeada, que en la circulación tienen de 9 a 12 μm de diámetro, mientras que en el extendido sanguíneo pueden llegar a tener hasta 20 μm de diámetro.

El núcleo es en general excéntrico, muy grande y arriñonado, con cromatina laxa que alterna con grumos de cromatina densa (en «tablero de ajedrez o damero»).

Poseen escaso citoplasma, pero más que los linfocitos, y la coloración citoplasmática es de un azul grisáceo que se intensifica por sus gránulos azurófilos (v. [fig. 9.4](#)).

Los monocitos permanecen en sangre sólo 1 o 2 días, pues enseguida migran al tejido conectivo, donde se diferencian en macrófagos, teniendo allí una vida media de varios meses. En esta fase es difícil diferenciarlos de los macrófagos fijos o histiocitos. Tienen un papel importante en la defensa del organismo debido a su gran capacidad fagocítica inespecífica. Pertenecen al «sistema fagocítico mononuclear» y constituyen la segunda línea defensiva después de los neutrófilos, emitiendo y retrayendo pseudópodos para la fagocitosis de grandes partículas, restos celulares, células enteras, material necrótico y microorganismos invasores (v. [fig. 9.1](#)).

4.2.2 Linfocitos

Los linfocitos son leucocitos agranulares que en los extendidos sanguíneos se observan como células redondas y pequeñas, con un diámetro de 7 a 9 μm . Su núcleo es de cromatina densa y su citoplasma es tan escaso que se observa alrededor del núcleo como un halo fino a veces muy difícil de distinguir. Son los únicos glóbulos blancos que, una vez atravesados los capi-

lares, pueden retornar a la sangre (v. [fig. 9.1](#)). Tienen vida media larga, incluso de muchos años (v. cap. 11).

En la microscopía electrónica de transmisión se observa que su citoplasma posee abundantes ribosomas y existen escasos gránulos azurófilos (inespecíficos) (v. [fig. 9.4](#)).

Existen dos tipos de linfocitos, los T y los B, que no se distinguen morfológicamente, sino por su función en la inmunidad. Los linfocitos T son las principales células que intervienen en la respuesta inmune celular o tumoral (v. cap. 11). Los linfocitos B atraviesan los endotelios de los capilares y en el tejido conectivo se diferencian en células plasmáticas (plasmocitos).

5 PLAQUETAS

Son pequeños fragmentos citoplasmáticos que se originan a partir de células acidófilas gigantes multilobuladas de la médula ósea, llamadas megacariocitos. Las plaquetas, también llamadas trombocitos, participan en la coagulación de la sangre cuando se producen lesiones de los vasos, evitando de esta manera la extravasación de sangre. Tienen forma de pequeños discos planos biconvexos de 2-3 μm de diámetro, redondos u ovoides, su apariencia es de una «lenteja». Al microscopio óptico, en un extendido de sangre presentan una zona periférica de acidofilia clara (el hialómero), y una región central azurófila bien teñida (el cromómero o granulómero), por su contenido de pequeños gránulos azurófilos.

En la microscopía electrónica de transmisión, el granulómero presenta 1 o 2 mitocondrias (que acumulan calcio) y muchas vesículas pequeñas claras, glucógeno en forma dispersa y gránulos electrodensos revestidos por una membrana de 0,2 μm de diámetro que corresponden a los gránulos azurófilos (lisosomas) de la microscopía óptica. Además, existen gránulos densos (que acumulan ADP, calcio y serotonina) y gránulos α (que contienen factores de crecimiento y de la coagulación). También hay un sistema de tubos electrodensos que acumulan calcio y un sistema túbulo-vacuolar intracitoplasmático que se origina a partir de invaginaciones de la membrana plasmática (v. [fig. 9.4](#)).

En el hialómero, el elemento estructural más abundante son los microtúbulos (unos 10 a 15), que discurren rodeando la membrana plasmática, lo que permite mantener la forma discoidea de las plaquetas. Los microtúbulos, por su constitución

proteica, otorgan la típica acidofilia del hialómero que se observa al microscopio óptico. Contiene, asimismo, filamentos de actina y miosina que otorgan a las plaquetas la propiedad de contractilidad celular. Durante la coagulación, la actina se polimeriza y pasa a la forma filamentosa, que es la que permite la contracción.

Cuando se produce la efracción de un vaso sanguíneo, las plaquetas se adhieren al endotelio lesionado, conformando una masa plaquetaria que se denomina tapón plaquetario, y que formará secundariamente un tapón hemostático. La agregación plaquetaria (un conglomerado de plaquetas) hace que la tromboplastina tisular actúe sobre la protrombina, una proteína plasmática, transformándose en trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno del plasma, que a su vez pasa a fibrina, y al polimerizarse la fibrina forma una red que engloba a los glóbulos rojos y las plaquetas formando el coágulo, limitándose de este modo la hemorragia.

Si se produce una disminución en la cantidad de plaquetas, se está en presencia de trombocitopenia. Cuando las alteraciones en las plaquetas son estructurales, en este caso hablamos de trombocitopatías. Las trombocitopenias y las trombocitopatías facilitan las hemorragias.

6 PLASMA

El plasma constituye la «matriz extracelular» de la sangre. Consta de una solución acuosa con sales inorgánicas y compuestos orgánicos (aminoácidos, vitaminas, hormonas, lípidos y fundamentalmente proteínas, de las cuales las tres más importantes son la albúmina, el fibrinógeno y las globulinas).

La albúmina, sintetizada en el hígado, tiene como función mantener la presión coloidosmótica dentro de los vasos sanguíneos, especialmente en los capilares sanguíneos, impidiendo que la sangre salga hacia los tejidos. También participa en el transporte de productos metabólicos (v. [fig. 9.1](#)). El fibrinógeno es el monómero que participa en la coagulación formando fibras estables de fibrina. Las globulinas pueden ser α , β o γ . Las α y β -globulinas son proteínas transportadoras. Las β -globulinas transportan hormonas, iones metálicos y lípidos. La más importante es la transferrina que transporta Fe, indispensable para la función de los glóbulos rojos en el transporte de O_2 . Las γ -globulinas incluyen las inmunoglobulinas o anticuerpos, base de la defensa del organismo.

Las lipoproteínas del suero son globinas (proteínas), con los lípidos que transportan, que tienen un gran tamaño y pueden observarse al microscopio electrónico de transmisión como partículas esféricas. Se las divide en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

7 SUERO

El suero sanguíneo es el plasma sin fibrinógeno. Si se deja coagular la sangre, el líquido transparente amarillento que queda fuera del coágulo es el suero. Es decir, que el suero contiene agua, todos los electrolitos que se pueden estudiar mediante un ionograma, casi todas las proteínas plasmáticas (excepto el fibrinógeno) y las lipoproteínas.

8 HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es el proceso de formación de las células y elementos formes de la sangre, y los órganos en los que estos procesos ocurren se denominan órganos hematopoyéticos.

Los principales órganos hematopoyéticos del adulto son la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y el timo. El órgano hematopoyético más importante del hombre adulto es la médula ósea. El bazo, los ganglios y el timo participan en la formación, maduración, activación y destrucción de los elementos formes de la sangre.

8.1 Médula ósea

La médula ósea ocupa las cavidades de los huesos largos y los intersticios de la parte esponjosa de los cuerpos vertebrales, las costillas, el esternón y los huesos planos del cráneo y de la pelvis. El volumen que ocupa la totalidad de la médula ósea es casi igual al del hígado.

Es un órgano formado por un tejido blando. Está compuesto por un parénquima (porción funcional de un órgano), densamente celular, formado por los precursores de las células y elementos formes de la sangre, y por un estroma (tejido de sostén de un órgano), constituido por células reticulares y fibras reticulares, que forman una malla que aporta sostén al parénquima, macrófagos y abundantes células

adiposas que otorgan al órgano un aspecto «alveolado». Además, la médula ósea está ricamente vascularizada con capilares de tipo sinusoides. La proporción de todos sus componentes varía con la edad y en los distintos tipos de huesos.

En el recién nacido, todos los huesos tienen una médula hematopoyéticamente activa de color rojo, dada la gran cantidad de precursores de eritrocitos. A partir de los 4-5 años, el número de precursores de células sanguíneas comienza a disminuir y aumenta el número de células adiposas, entonces la médula cambia de color hacia el amarillo. La médula amarilla se considera inactiva hematopoyéticamente. En el adulto, la médula roja persiste en los extremos proximales del húmero y del fémur, en las vértebras, costillas, esternón y huesos ilíacos. De todos modos, la médula amarilla puede transformarse en roja en respuesta a la altura, en situaciones de hipoxia y a mayor demanda de las células sanguíneas.

8.1.1 Organización estructural

La médula ósea está formada por células hematopoyéticas, células reticulares y células adiposas ubicadas en los espacios extravasculares en torno a un sistema muy desarrollado de senos venosos de pared muy delgada. Las células sanguíneas se desarrollan extravascularmente y, para entrar en la circulación sanguínea, deben atravesar la pared de los senos.

Por un lado, el tejido óseo compacto está perforado desde fuera por ramas de una red de vasos pequeños provenientes del periostio; esos capilares de la cortical se continúan en el límite corticomedular con una compleja red de vasos venosos de pared delgada que se anastomosan dentro de la médula. Estos senos (capilares sinusoides dilatados) desembocan, a través de unos senos colectores más anchos dispuestos radialmente, en un seno central grande orientado longitudinalmente.

Por otro lado, el aporte arterial más importante a los huesos largos viene de la arteria nutricia, que entra en la cavidad medular a través del orificio nutricional y se bifurca en una rama ascendente y otra descendente. La mayoría de las ramas finas que proceden de su ramificación en la cavidad medular penetran en los canales de Volkmann y se unen a la red vascular intracortical; un pequeño número de ramas intramedulares comunican directamente con los senos de la médula.

Así, la sangre que llega a los senos, tanto desde los vasos del periostio como de las ramas endósticas de la arteria nutricia, ha pasado primero por tejido óseo y penetra luego en los senos medulares, a nivel de la unión corticomedular; este pasaje por el tejido óseo proporcionaría el ambiente físico-químico para la hematopoyesis.

Los senos vasculares de la médula ósea tienen un diámetro de 50-70 μm y un endotelio muy delgado; sus células están unidas entre sí por complejos de unión. Estos senos no poseen una lámina basal típica, pero hay depósitos extravasculares de un material grumoso de naturaleza semejante a la lámina basal de los epitelios.

Por fuera de los senos, en estrecha relación con los progenitores de células sanguíneas, se ubican las células reticulares, que por sus largas y ramificadas prolongaciones participan en las interacciones con las células madre hematopoyéticas, además de actuar como soporte mecánico y sintetizar una delicada red de fibras reticulares que forman el escaso estroma de la médula ósea. Las células reticulares adventiciales cubren entre un 40 y un 60% de la superficie externa de los senos y dejan el resto de la superficie externa para que las células sanguíneas maduras puedan migrar a través de la pared de los sinusoides hacia el torrente circulatorio. Frente a estímulos hormonales que activan la hematopoyesis, las células reticulares dejan más superficie endotelial libre para la salida de las células a la luz del sinusoides.

El paso de las células sanguíneas maduras hacia la circulación se produce por un tránsito transcelular, se comprime la célula endotelial, y al quedar en contacto las dos membranas (basal y apical), se fusionan y dejan un poro transitorio por el que migran las células sanguíneas; una vez que éstas llegan a la luz del vaso, esas membranas del endotelio se restablecen.

El compartimento hematopoyético tiene patrones de asociación celular típicos de cada tipo de elemento de la sangre. La eritropoyesis ocurre en los denominados nidos rojos, que están cercanos a los sinusoides; la leucopoyesis granulocítica ocurre en los denominados nidos blancos, ubicados en el centro del espacio hematopoyético (ya que por diapédesis estas células pueden trasladarse hasta la luz de la pared del sinusoides); los megacariocitos se ubican junto a la pared del sinusoides y sus expansiones a través de aberturas alcanzan la luz del sinusoides donde liberan las plaquetas; los macrófagos y los linfocitos están

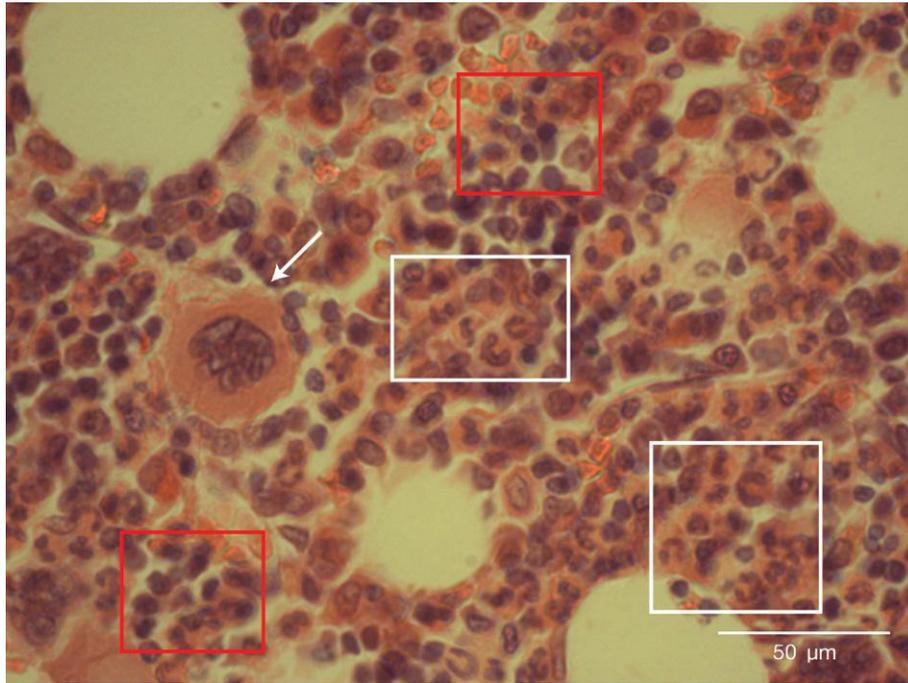


FIGURA 9.7 Fotomicrografía de un corte de médula ósea de un roedor teñida con hematoxilina-eosina. Los recuadros rojos bordean los nidos rojos, donde las células patognomónicas son los normoblastos. Los recuadros blancos bordean los nidos blancos, donde las células patognomónicas son los metamielocitos con sus característicos núcleos en cayado. La flecha blanca señala un megacariocito. Obsérvese la disposición de los nidos rojos (cercanos a los capilares sanguíneos) y de los nidos blancos (alejados de los capilares sanguíneos).

dispersos por toda la médula (fig. 9.7). La relación entre nidos blancos y nidos rojos (relación mieloeitroide) es de 3:1, dado que la vida media de los leucocitos es mucho más breve que la de los eritrocitos, además la mielopoyesis es más lenta (10 días) que la eritropoyesis (5 días).

Las células adiposas se originan de las células reticulares, almacenan lípidos y están cerca de los sinusoides.

8.2 Células madre hematopoyéticas

Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales son células capaces de diferenciarse en los distintos tipos de células sanguíneas. Estas células tienen una gran capacidad de autorreplicación, pero pueden diferenciarse originando un tipo celular capaz de autorreplicarse que perdió la capacidad de pluripotencialidad y es capaz de seguir una sola línea, convirtiéndose en células unipotenciales comprometidas con una única línea o estirpe celular.

El reconocimiento de las células madre y de los distintos tipos celulares producto de su diferencia-

ción a cada tipo celular debe realizarse teniendo en cuenta el tamaño, la forma, las propiedades tinto-riales, las características nucleares y la presencia de gránulos; los estadios más inmaduros son más difíciles de diagnosticar, por lo que la identificación morfológica de una célula madre es muy dudosa tanto al microscopio de luz como al electrónico. Por lo general, se acepta que una célula madre es una célula esférica, pequeña, con un citoplasma escaso con polirribosomas alrededor del núcleo con cromatina muy laxa (salvo en las características de la cromatina se parece en muchos aspectos a un linfocito).

Las células madre pluripotenciales proliferan lentamente y dan origen a células madre unipotenciales que proliferan más rápidamente (éstas constituyen las unidades formadoras de colonias [UFC], que se limitan a la producción de una determinada línea celular).

8.3 Eritropoyesis

La vida media del eritrocito es de 120 días, al cabo de los cuales es destruido al circular por el bazo (también

en la médula ósea y el hígado); entonces, la médula ósea forma continuamente eritrocitos que envía a la circulación.

El proceso de formación del eritrocito puede considerarse en tres fases: células madre hematopoyéticas pluripotenciales, células madre unipotenciales y los distintos estadios de maduración reconocibles morfológicamente.

Las células madre, como dijimos anteriormente, son difíciles de distinguir morfológicamente. Aparentemente habría un tipo de células madre pluripotencial que prolifera de forma activa y requiere una alta concentración de eritropoyetina, y luego un tipo de células madre unipotencial que prolifera más lentamente y que se estimula a bajas concentraciones de eritropoyetina.

Al avanzar la diferenciación, las células madre unipotenciales de crecimiento más lento, consideradas UFC eritroides, se diferencian en proeritroblastos. Los proeritroblastos son células de un diámetro que oscila entre los 14 y los 19 μm , un núcleo grande con cromatina laxa y uno o dos nucléolos, y su citoplasma es escaso y basófilo. El proeritroblasto se divide y produce eritroblastos basófilos. El eritroblasto basófilo se distingue por su morfología, tiene un citoplasma muy basófilo debido al alto contenido en polirribosomas libres que están sintetizando hemoglobina, y su núcleo tiene cromatina condensada en grumos que no permite distinguir el nucléolo. Los eritroblastos basófilos siguen dividiéndose y dan lugar a los eritroblastos policromatófilos, reconocibles porque son más pequeños, el núcleo tiene cromatina más condensada y su citoplasma es en parte basófilo (debido a la presencia de polirribosomas libres) y a la vez es acidófilo (debido a la abundante cantidad de hemoglobina), dando distintos grados de basofilia y acidofilia conforme sigue sintetizando hemoglobina y avanza la diferenciación. Cuando las células están cargadas de hemoglobina, el citoplasma es definitivamente eosinófilo y presentan escasos ribosomas, el núcleo se hace excéntrico y es cada vez más pequeño y picnótico; en este estadio se está en presencia de un eritroblasto ortocromático o normoblasto (su diámetro es de 7 a 14 μm). El núcleo eliminado del eritroblasto ortocromático (por el proceso de cariorrexis) es fagocitado por macrófagos y el citoplasma que contiene hemoglobina y algunos ribosomas constituye el reticulocito, llamado así por la presencia de finas redes remanentes de ribonu-

cleoproteínas. El reticulocito puede pasar a la circulación y constituye la primera célula progenitora de eritrocitos que está presente normalmente en la sangre; se le considera como un eritrocito inmaduro. El porcentaje de reticulocitos en un extendido de sangre es un índice de la velocidad de formación de nuevos eritrocitos. Los reticulocitos se transforman en eritrocitos en la médula ósea y pasan mayoritariamente como eritrocitos a la circulación. Todo el proceso desde la célula madre pluripotencial hasta el eritrocito dura aproximadamente una semana (fig. 9.8).

8.4 Leucopoyesis

Los granulocitos, así como los linfocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas, se originan a partir de células pluripotenciales, no distinguibles morfológicamente, designadas UFC ya que tienen una gran capacidad de proliferación, con lo que dan lugar a células madre comprometidas en la formación de granulocitos y monocitos (UFC-GM). Estas células se diferencian en mieloblastos, que es el primer estadio identificable de la serie granulocítica.

El mieloblasto es una célula pequeña, con un núcleo grande y nucléolos evidentes, y un citoplasma sin gránulos. Esta célula se diferencia a promielocito, que es una célula de mayor tamaño y posee gránulos azurófilos y metacromáticos en su citoplasma, con un núcleo arriñonado con muchos nucléolos, y cromatina dispersa. Los gránulos tienen un diámetro de 0,1 a 0,25 μm y están rodeados por una membrana. Estos gránulos, como todos los gránulos de secreción, se forman a partir del retículo endoplásmico rugoso-aparato de Golgi. El promielocito va aumentando de tamaño conforme sigue su diferenciación (llega a tener un diámetro entre 16 y 24 μm), aumenta también el número de gránulos azurófilos que se dispersan por el citoplasma, se va condensando la cromatina formando grumos cercanos a la envoltura nuclear, y el retículo endoplásmico rugoso está muy desarrollado por la síntesis activa de las proteínas de los gránulos. El promielocito se divide mitóticamente, siendo cada vez más pequeño, disminuyendo el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, con menos gránulos en el citoplasma y con el núcleo con cromatina más condensada; en este punto nos hallamos en presencia del último período común

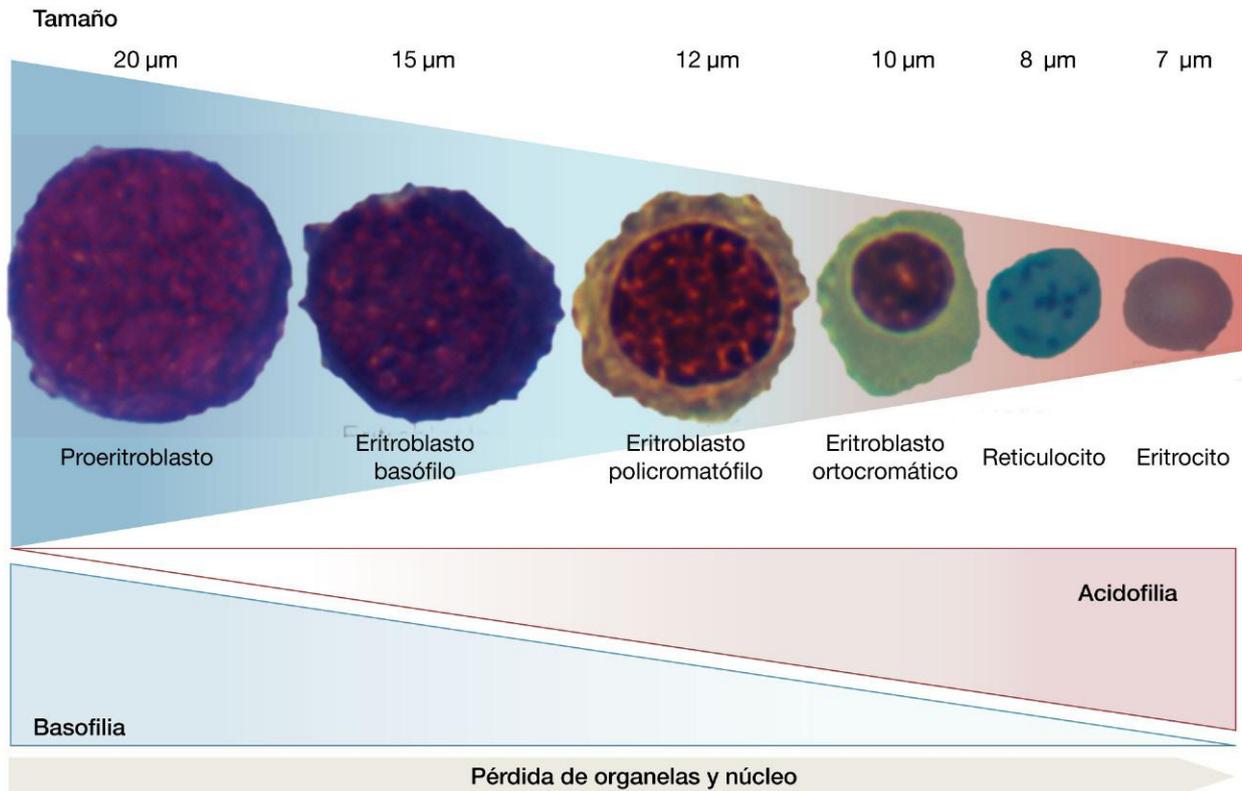


FIGURA 9.8 Eritropoyesis. En el esquema se muestran fotomicrografías ópticas de la progenie eritrocítica teñidos con May-Grünwald-Giemsa (salvo el reticulocito, que está teñido con violeta de cresilo) provenientes de un frotis de médula ósea humana normal. (Por cortesía de la doctora Amalia Merelli.) En el esquema se representa la disminución del tamaño celular, así como los cambios de coloración citoplasmática que presentan las células en los distintos estadios.

a toda la serie granulocítica. A partir de este estadio, la serie se divide en tres caminos por la aparición de los gránulos específicos en el estadio de mielocito.

8.4.1 Neutrófilo

El mielocito neutrófilo es de menor tamaño que su precursor el promielocito polimorfonuclear, tiene gránulos específicos que se diferencian de los gránulos azurófilos por una tinción neutrófila (color salmón) y una ultraestructura menos densa que los azurófilos.

Los gránulos azurófilos son considerados como lisosomas ya que poseen enzimas como la peroxidasa, la fosfatasa ácida, la arilsulfatasa, la 5'-nucleotidasa, β-galactosidasa y β-glucuronidasa.

Los gránulos específicos contienen fosfatasa alcalina y proteínas bacteriostáticas.

Los mielocitos no se dividen, y a partir de éstos las células sólo experimentan procesos de diferenciación (disminuye el número de mitocondrias y de gránulos, aparecen depósitos de glucógeno en el citoplasma, y

también presentan cambios en la morfología nuclear que se va escotando). La célula entonces adquiere la característica de poseer un núcleo con escotadura y abundante cantidad de gránulos específicos, convirtiéndose en un metamielocito que sigue madurando, con la principal característica de que el núcleo se va escotando cada vez más, adquiriendo, primero, la forma de núcleo en banda (cayado, característico de los nidos blancos) y, más tarde, pasan a ser bilobulados y multilobulados (fig. 9.9).

El metamielocito en banda está como reserva en la médula ósea y pasa a la circulación cuando es requerido. En condiciones normales se liberan neutrófilos maduros, pero ante un requerimiento extremo (una infección), pueden ser liberados a la circulación tanto los neutrófilos en banda como los metamielocitos.

8.4.2 Eosinófilo

Los mielocitos eosinófilos, menos numerosos que los mielocitos neutrófilos, tienen un núcleo de forma estrangulada con cromatina en gruesos grumos

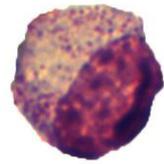
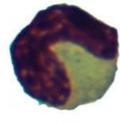
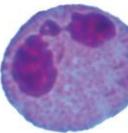
Médula ósea				Sangre periférica	
					
Mieloblasto	Promielocito	Mielocito neutrófilo	Metamielocito neutrófilo	En cayado neutrófilo	Neutrófilo
					
Mieloblasto	Promielocito	Mielocito eosinófilo	Metamielocito eosinófilo	En cayado eosinófilo	Eosinófilo

FIGURA 9.9 Cuadro que muestra fotomicrografías ópticas ordenadas de las progenies granulocíticas, neutrófila y eosinófila, teñidas con May-Grünwald-Giemsa, provenientes de un frotis de médula ósea humana normal, así como las correspondientes células maduras en sangre periférica. (Por cortesía de la doctora Amalia Merelli.)

periféricos, citoplasma basófilo y gránulos específicos grandes y muy eosinófilos. Poseen los dos tipos de gránulos: los azurófilos muy electrodensos al microscopio electrónico de transmisión, y los específicos menos electrodensos.

Conforme el mielocito eosinófilo va diferenciándose, se escota cada vez más el núcleo hasta llegar a la forma bilobulada, cesa la formación de gránulos, y el contenido de los gránulos específicos se cristaliza desde el estadio de metamielocito eosinófilo al de eosinófilo maduro. En la microscopia electrónica de transmisión se pueden visualizar dos tipos de gránulos: unos densos y homogéneos, y otros con cristales de forma variable (v. [fig. 9.9](#)).

8.4.3 Basófilo

Los mielocitos basófilos son muy escasos, y sus gránulos son basófilos. El núcleo posee cromatina más laxa que los otros mielocitos, y su citoplasma posee pocos gránulos específicos metacromáticos de forma muy variable. Conforme va diferenciándose a metamielocito basófilo, el núcleo se va escotando, de tal manera que, en el basófilo maduro, el núcleo está bilobulado.

8.4.4 Monocito

Los monocitos se originan a partir de una célula madre comprometida con la estirpe granulocítica y monocítica, de la cual se origina el monoblasto, que por división da lugar al promonocito, el cual, a su vez, se transforma en monocito, célula madura circulante que ya no prolifera.

La médula ósea posee un compartimento de reserva de promonocitos que, ante la demanda de macrófagos, proliferan formando monocitos que serán liberados a la circulación.

8.4.5 Linfocito

La linfopoyesis ocurre en la médula ósea a partir de una UFC linfoide. La primera célula de la serie linfocítica es el linfoblasto (núcleo grande con uno o dos nucléolos, con citoplasma basófilo); le sigue el prolinfocito (más pequeño, con núcleo de cromatina más densa) y luego el linfocito maduro (núcleo con cromatina condensada). Sin embargo, los linfocitos pueden proliferar ante la demanda en los órganos linfoides.

Los linfocitos pueden dividirse en dos grandes categorías: linfocitos T y linfocitos B.

Los linfocitos originados en la médula ósea que serán linfocitos T, al abandonar ésta son llevados a la corteza del timo donde proliferan y adquieren marcadores de superficie característicos; de allí pasan a la médula del timo y luego a la circulación, hasta llegar al bazo, donde siguen madurando para ir a la circulación como linfocitos T con larga vida.

Los linfocitos originados en la médula ósea que serán linfocitos B, en el intestino, en el bazo y en la misma médula ósea proliferan y se diferencian a linfocitos B adquiriendo marcadores de superficie, las inmunoglobulinas G, típicas de estos linfocitos.

8.5 Trombopoyesis

En la médula ósea se encuentra una célula gigante (50-70 μm de diámetro), polimorfonucleada o multilobulada llamada megacariocito; su núcleo tiene de 8 a 16 dotaciones de cromosomas que originan un núcleo con múltiples lóbulos interconectados por puentes cromatínicos y nucléolos no bien delimitados. El citoplasma del megacariocito tiene numerosas mitocondrias pequeñas y posee gránulos azurófilos finos con distribución irregular.

El megacariocito se origina a partir de una célula madre que es una UFC megacariocítica, que por división mitótica da lugar al megacarioblasto. El megacarioblasto es una célula grande con núcleo redondeado de cromatina laxa, el citoplasma es basófilo debido a la presencia de polirribosomas, el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi están poco desarrollados, y sus mitocondrias son grandes. A veces suelen observarse megacarioblastos con dos o más núcleos que luego se fusionan; esto se debe a que las sucesivas divisiones no van acompañadas por la correspondiente citocinesis; entonces se obtienen células multinucleadas o con varios núcleos fusionados y un citoplasma no demasiado desarrollado. En el estadio de promegacariocito, la célula tiene un diámetro de 30 a 45 μm ; conforme sigue aumentando el tamaño, disminuye la basofilia y se forman más gránulos azurófilos que se dispersan en el gran citoplasma.

Los megacariocitos se ubican contactando el endotelio de los senos vasculares de la médula ósea. Los megacariocitos envían prolongaciones que penetran en el endotelio y salen hacia la luz. La fragmentación citoplasmática de los megacariocitos da lugar a la liberación al torrente sanguíneo de las plaquetas.

9 PROYECCIÓN CLÍNICA

9.1 Patologías debidas a alteraciones de los glóbulos rojos

El minucioso análisis de un extendido de sangre periférica es fundamental para el estudio de numerosas patologías hematológicas.

Las alteraciones morfológicas del glóbulo rojo pueden orientarnos al diagnóstico de distintas anemias (anemia: disminución de la concentración de hemoglobina debido a una alteración cualitativa o cuantitativa de los glóbulos rojos); tal es el caso de una alteración en la molécula de hemoglobina que es hereditaria y que consiste en el cambio del aminoácido hidrofílico, glutamina por valina, aminoácido hidrofóbico, dando lugar a la formación de la hemoglobina S (HbS); esta hemoglobina hace que el glóbulo rojo se deforme, adquiera forma de semiluna o drepanocito y se bloquee el paso del glóbulo rojo por los capilares, produciéndose hemólisis (rotura de los glóbulos rojos), lo cual desencadena la drepanocitosis o anemia falciforme.

Las alteraciones de las proteínas del citoesqueleto y de las proteínas periféricas determinan cambios en la forma de los glóbulos rojos como esferocitosis y eliptocitosis, ambas son también formas hereditarias de anemias. Su tratamiento efectivo es la ablación del bazo (esplenectomía) para no destruir dichos eritrocitos y que puedan vivir por más tiempo.

Así mismo, el tamaño de los glóbulos rojos también es importante: cuando los glóbulos rojos presentan distintos tamaños, se está en presencia de anisocitosis; si todos los glóbulos rojos son de un tamaño mayor de lo normal (diámetro mayor $> 8 \mu\text{m}$), se está en presencia de macrocitosis, y si todos los glóbulos rojos son de menor tamaño de lo normal (diámetro mayor $< 6 \mu\text{m}$), se está en presencia de microcitosis.

Cuando la concentración de hemoglobina en el glóbulo rojo es baja, éste aparece pálido teñido en los extendidos de sangre, y se dice que éstos son hipocrómicos. Si la concentración de hemoglobina es muy alta, son pseudohiperocrómicos.

9.2 Patologías del sistema leucocitario

El análisis del sistema leucocitario es fundamental. Las alteraciones cualitativas y cuantitativas de la serie blanca aportan una información valiosa, no sólo para diferenciar procesos infecciosos, inflamatorios o

parasitarios, sino también porque constituyen el primer paso en el estudio de procesos oncohematológicos tales como leucemias agudas y crónicas, procesos malignos e irreversibles.

Las leucemias crónicas, ya sean mieloides (LMC) o linfoideas (LLC), presentan cuadros sanguíneos al microscopio óptico muy característicos.

La LMC presenta un cuadro característico con leucocitosis, desviación a la izquierda del índice de Arneht, aumento de eosinófilos y basófilos, hiperplquetosis y escasas células mieloblásticas. Es preciso diferenciar este cuadro de la reacción leucemoide, un proceso benigno y reversible, morfológicamente similar, que surge en procesos infecciosos o inflamatorios, donde nunca aparecen las células blásticas.

La LLC, uno de los procesos oncológicos más benignos, cursa con leucocitosis a expensas de linfocitosis y «sombras de Gumprecht» (correspondiente a linfocitos que se rompen al hacer el extendido), y se diag-

nostica fácilmente mediante un extendido de sangre periférica.

Tal vez los cuadros más difíciles de reconocer sean las leucemias agudas, para cuyo diagnóstico debemos recurrir a otros estudios más específicos, como el medulograma (estudio óptico de un frotis de médula ósea), la citoquímica, la citogenética, la citometría de flujo y la biología molecular.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Fawcett DW. Tratado de Histología. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.

Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD. Postraduate Haematology. 4.ª ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999.

Voisin MB, Woodfin A, Nourshargh S. Monocytes and Neutrophils Exhibit Both Distinct and Common Mechanisms in Penetrating the Vascular Basement Membrane In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1193-9.

Autoevaluación

Preguntas

1.
 - a. ¿Cuánto tiempo está en circulación un eritrocito?
 - b. ¿En qué tipo de vasos pasa el mayor porcentaje de ese tiempo?
 - c. ¿Cuál es la función principal del eritrocito?
2. ¿Puede conocerse mediante técnica analítica un frotis sanguíneo si hay bajo contenido de hemoglobina en los glóbulos rojos?
3. ¿Qué indica la presencia de abundantes células mieloides en un frotis sanguíneo?
4. ¿En qué frotis (sanguíneo o de médula ósea) es normal encontrar abundantes células con núcleo en cayado?
5. ¿Un frotis de sangre periférica permite o no cuantificar el número de glóbulos rojos y blancos por mm^3 ?

Respuestas

1.
 - a. 120 días.
 - b. Capilares.
 - c. Transporte de oxígeno.
 2. Sí, los glóbulos rojos se verán con hipocromía, poca tinción.
 3. Indica que puede haber una leucemia, ya que hay células indiferenciadas que pasan a la circulación, sin completar su diferenciación en la médula ósea.
 4. En un frotis de médula ósea es normal encontrar abundantes formas en cayado de las progenies de leucocitos polimorfonucleares.
 5. No lo permite.
-

Sistema circulatorio

1. **Introducción** 171
 2. **Patrón histológico básico del aparato cardiovascular** 172
 3. **Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea sistémica** 174
 - 3.1 **Macrovasculatura arterial** 174
 - 3.1.1 Arterias elásticas 174
 - 3.1.2 Arterias musculares 174
 - 3.2 **Microvasculatura** 175
 - 3.2.1 Arteriolas 175
 - 3.2.2 Metaarteriolas o esfínteres precapilares 175
 - 3.2.3 Capilares 175
 - 3.2.4 Vénula pericítica o poscapilar 177
 - 3.2.5 Vénula muscular 177
 - 3.3 **Macrovasculatura venosa** 177
 - 3.3.1 Venas propiamente dichas 177
 - 3.3.2 Grandes venas 177
 4. **Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea pulmonar** 177
 5. **Características histológicas de la pared de los vasos sanguíneos en la circulación sanguínea portal** 178
 6. **Cómo diferenciar, en cortes transversales, la arteria de la vena en la práctica histológica de rutina (hematoxilina-eosina, microscopio óptico)** 178
 7. **Corazón** 178
 - 7.1 Endocardio 179
 - 7.2 Miocardio 179
 - 7.3 Epicardio 179
 - 7.4 Sistema cardionector 180
 8. **Vasos linfáticos** 181
 - 8.1 Túnica íntima 182
 - 8.2 Túnica media 182
 - 8.3 Túnica adventicia 182
 - 8.4 Vasos colectores prelinfonodales y poslinfonodales 182
 - 8.5 Vasos linfáticos mayores 182
 - 8.6 Estructura histológica de las válvulas linfáticas 183
 - 8.7 Linfangión 184
 9. **Proyección médica** 184
 - 9.1 Arteriosclerosis 184
 - 9.2 Varices 184
 - 9.3 Accidente cerebrovascular 185
 - 9.4 Angina de pecho 185
 - 9.5 Infarto de miocardio 185
 - 9.6 Derrame pericárdico 186
- Bibliografía recomendada** 186

1 INTRODUCCIÓN

El ser humano es un organismo multicelular y, por lo tanto, necesita que todas las células que lo conforman reciban un continuo aporte de oxígeno y nutrientes, así como eliminar el dióxido de carbono y los desechos metabólicos. Esta función de intercambio ocurre principalmente entre las células que componen los tejidos y la sangre o la linfa, las cuales son vehiculizadas por los sistemas circulatorio y linfático, respectivamente. Esto se logra gracias a un sistema de tubos, los vasos sanguíneos y linfáticos, que transportan sangre impulsada en forma rítmica a

partir de una bomba (el corazón), y linfa impulsada desde el tejido conectivo hacia el corazón de forma unidireccional. En conjunto, los vasos sanguíneos y el corazón forman el aparato cardiovascular del sistema circulatorio sanguíneo, mientras que los vasos linfáticos forman el sistema circulatorio linfático.

En el ser humano, la circulación de sangre es cerrada y doble. Cerrada, ya que está limitada por las células endoteliales, y doble, porque no se mezclan la sangre arterial y la venosa, ya que existe un sistema vascular propio para cada tipo de sangre circulante.

Asimismo, hay dos tipos de circuitos circulatorios sanguíneos: *a)* el mayor o sistémico, que lleva sangre oxigenada desde el corazón a todas las células del cuerpo por el sistema arterial y devuelve sangre desoxigenada al corazón desde los tejidos a través del sistema venoso, y *b)* el menor o pulmonar, que interviene en el intercambio de gases entre la sangre venosa y el aire inspirado (fig. 10.1).

A su vez, en el circuito sanguíneo sistémico existen sistemas porta, que corresponden a vasos interpuestos entre lechos capilares.

El otro sistema circulatorio que no transporta sangre, sino linfa, un líquido de origen tisular con desechos y células del sistema inmune y extrañas, constituye el sistema circulatorio linfático (v. fig. 10.1).

2 PATRÓN HISTOLÓGICO BÁSICO DEL APARATO CARDIOVASCULAR

El aparato cardiovascular está formado básicamente por un tubo; las distintas estructuras que lo componen son órganos o estructuras huecas distribuidas por todo

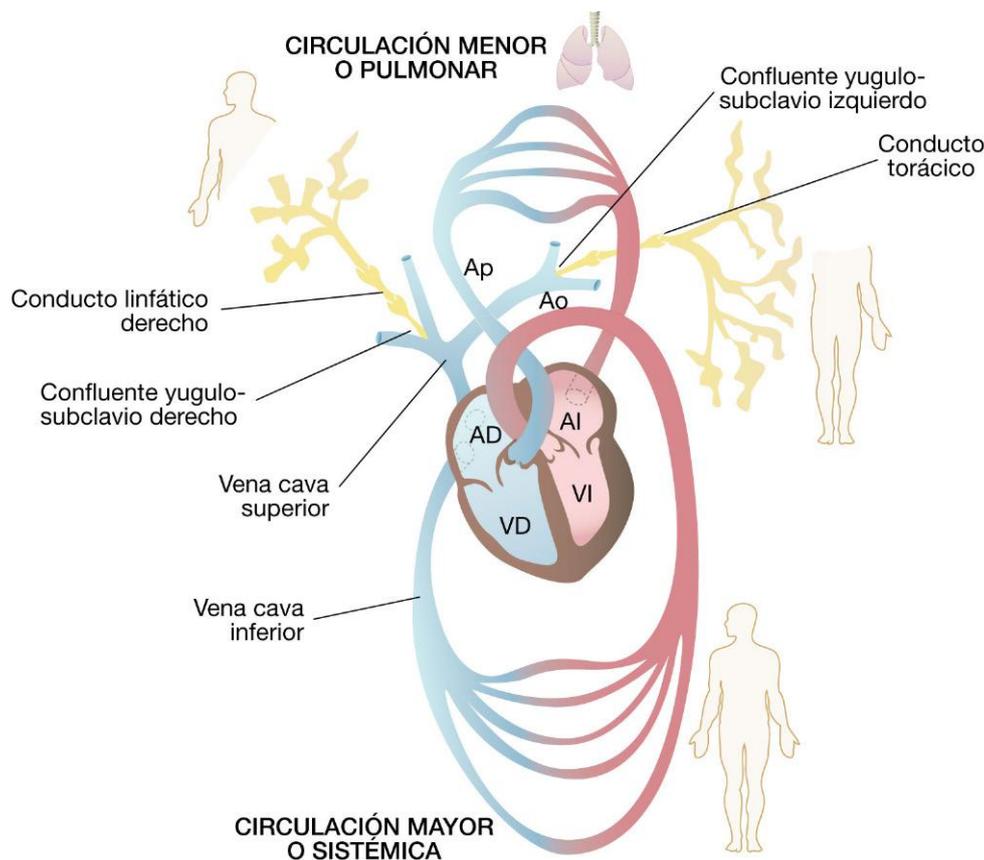


FIGURA 10.1 Esquema de la circulación sanguínea en los circuitos mayor y menor, y de la circulación linfática. En rojo: sangre oxigenada. En azul: sangre carboxigenada. En amarillo: linfa. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, arteria aorta; Ap, arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Si bien la sangre oxigenada y carboxigenada es expulsada del corazón simultáneamente desde ambos ventrículos, para simplificar la explicación del circuito comenzamos por la salida de la sangre oxigenada desde el ventrículo izquierdo. La sangre parte de la arteria aorta y se distribuye sistémicamente a todos los capilares del cuerpo para oxigenar tejidos y órganos. Desde éstos se continúan con las vénulas y las venas que llevan la sangre carboxigenada por las venas cava superior e inferior hacia la aurícula derecha, la cual también recoge la linfa que proviene del conducto torácico y del conducto linfático derecho. Desde la aurícula derecha, la sangre carboxigenada pasa al ventrículo derecho del cual parte la arteria pulmonar, que termina capilarizándose en los pulmones para oxigenar la sangre, y ésta ahora regresa oxigenada a través de las venas pulmonares para desembocar en la aurícula izquierda, y de allí pasa al ventrículo izquierdo para continuar con el recorrido citado arriba. Obsérvese que el circuito sanguíneo es cerrado, mientras que el linfático es abierto.

el organismo con variaciones locales en su estructura de acuerdo con la función, pero que responden a una organización o patrón en común.

Este tubo posee una luz central, por la que circula la sangre, y la pared tiene un espesor que, desde la luz hacia la periferia, contiene un *patrón histológico básico* formado por tres capas llamadas tunicas; éstas se denominan por orden: íntima, media y adventicia.

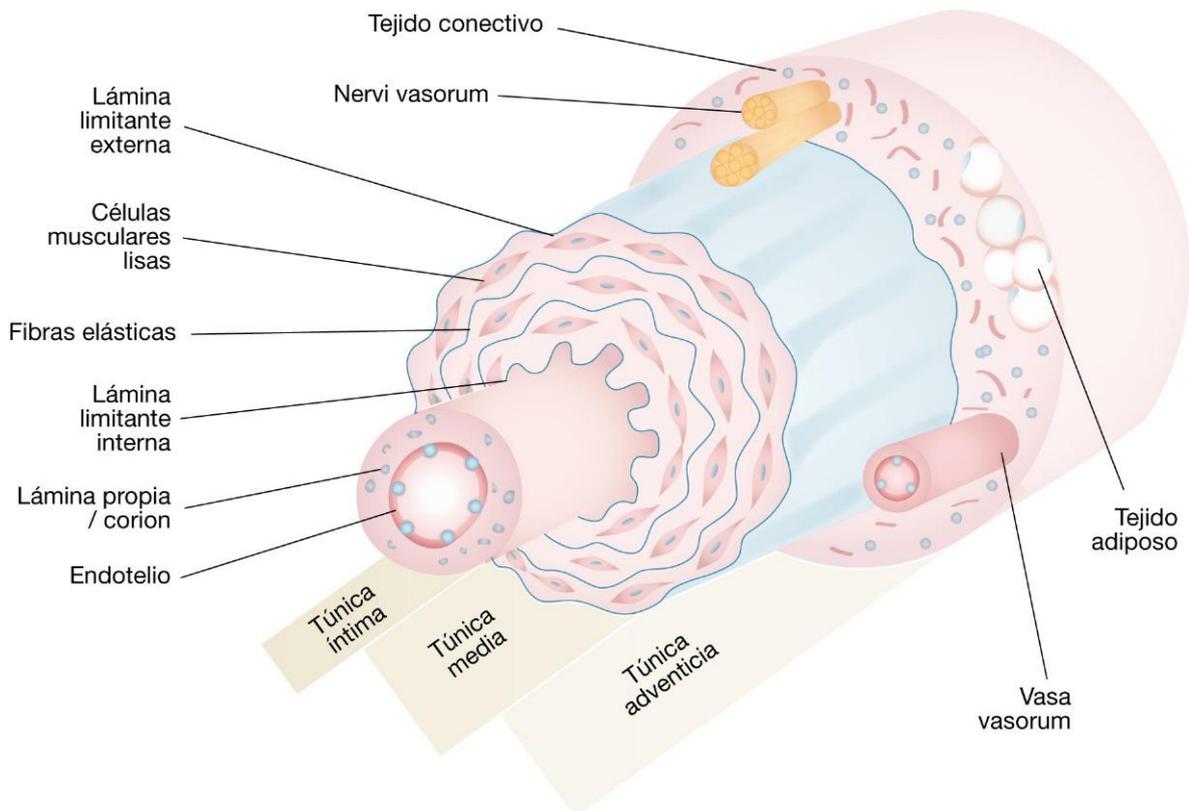
La *túnica íntima* está formada por epitelio plano simple en contacto con la luz del vaso, llamada endotelio. Éste se apoya sobre una membrana basal, debajo de la cual hay una delgada capa de tejido conectivo laxo (corion), denominado subendotelio.

A pesar de su delgadez, este endotelio está altamente especializado. Por un lado, forma una barrera al existir uniones adherentes entre las células, evitando así la difusión de sustancias desde la cara apical hasta la basal, y viceversa. Este epitelio descansa sobre una membrana basal. El citoplasma de las células endoteliales es sumamente rico en organelas, visibles al microscopio electrónico, con vesículas pinocíticas o cavéolas implicadas en el transporte de sustancias de un lado a otro de la célula de manera muy específica;

sus membranas plasmáticas poseen proteínas integrales que participan en el transporte activo de sustancias. Estas células también detectan el cambio de la presión sanguínea, de la tensión de oxígeno y segregan sustancias que actúan sobre el músculo liso de la pared del vaso (endotelinas, óxido nítrico, prostaciclina); al producir la contracción o relajación del músculo liso, disminuyen o aumentan el flujo sanguíneo local (vasoconstricción o vasodilatación). Estas células también controlan la coagulación de la sangre (factor activador de plaquetas, tromboplastina, etc.).

Un caso particular de endotelio activado lo constituyen las vénulas de endotelio alto de la paracorteza de los ganglios linfáticos, que adquieren la forma cúbica y expresan moléculas de adhesión de superficie que facilitan la adhesión y la migración de los linfocitos. Este proceso es fundamental en la respuesta inmunitaria.

La *túnica media* está formada por una capa de tejido fibromuscular en el cual se asocian células musculares lisas y fibras elásticas, dispuestas circunferencialmente al eje del vaso. La cantidad y organización de músculo liso o de fibras elásticas varía según el tipo de vaso (fig. 10.2).



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 10.2 Esquema del patrón histológico básico (tunicas o capas) en un corte transversal de un vaso sanguíneo.

La *túnica adventicia* está formada por tejido conectivo laxo y denso de tipo colágeno con fibras dispuestas en sentido longitudinal al eje del vaso. Pueden encontrarse también algunas células musculares, especialmente en las venas. Esta túnica, cuando los vasos son grandes, se encuentra vascularizada e inervada. La vascularización de la adventicia es llevada a cabo por pequeños vasos sanguíneos, ya que la nutrición desde la sangre que circula en la luz es insuficiente para nutrir todo el espesor del vaso. Los vasos que nutren grandes vasos se denominan *vasa vasorum*, y al mismo tiempo, a través de ramificaciones, nutren el tercio externo de la capa media. La inervación de los vasos (*nervi vasorum*) llega hasta la túnica media y se debe a delgados filetes nerviosos ramificados del sistema nervioso autónomo simpático que regulan el diámetro de la luz vascular a través de noradrenalina, principalmente (v. [fig. 10.2](#)).

3 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS EN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA SISTÉMICA

El grosor de la pared del vaso varía según la distancia al corazón; los vasos más cercanos (sean arteriales o venosos) tienen una pared más gruesa que los vasos más lejanos. La sangre que sale del corazón debe transcurrir por vasos de paredes de gran espesor para soportar grandes presiones. Las primeras son las arterias elásticas (aorta y sus ramas). A medida que se alejan del corazón, las arterias se van ramificando de forma profusa y a su vez disminuye el espesor de sus paredes, reduciéndose el contenido en fibras elásticas. Se continúan con las arterias musculares, que siguen disminuyendo su diámetro hasta llegar a la categoría de arteriolas, y estas últimas se abren en los capilares. Para el diagnóstico histológico hay que tener en cuenta que a veces es dificultoso discriminar exactamente el tipo de vaso ya que la transición de un tipo de vaso a otro es gradual.

En los capilares se produce el intercambio gaseoso, de nutrientes y de desechos. La sangre carboxigenada pasa entonces a las vénulas, que van convergiendo a venas, las cuales se van haciendo cada vez más grandes hasta llegar al corazón. Las venas transportan la sangre a baja presión y contra la gravedad en gran parte del cuerpo, por ello poseen válvulas que aseguran que la sangre se dirija en un único sentido, hacia el corazón.

3.1 Macrovasculatura arterial

Las arterias se pueden ver a simple vista en disecciones anatómicas y por ello tienen nombres propios.

3.1.1 Arterias elásticas

Poseen un diámetro entre 1 y 3 cm. Son los denominados vasos de «conducción», ya que transportan la sangre a gran presión y a grandes distancias (p. ej., aorta, pulmonar, subclavia, carótida). La túnica íntima está formada por endotelio y subendotelio. La túnica media es muy gruesa y es la capa que da el nombre a este tipo de vasos. La aorta puede llegar a tener hasta 50 o más capas de fibras elásticas dispuestas circunferencialmente. Interpuestas entre las fibras elásticas hay fibras musculares lisas (que sintetizan las fibras elásticas) y algunas fibras de colágeno. Por la contracción *post mortem*, el núcleo de las células musculares puede verse deformado en «S», lo cual lo diferencia de los fibroblastos/fibroцитos que se encuentran en escasa cantidad. La primera capa de fibras elásticas es el límite entre las túnicas íntima y media, y es bien visible de forma refringente, denominándose «lámina elástica interna», mientras que la última capa de fibras elásticas («lámina elástica externa») no se observa tan claramente. En la túnica adventicia predomina el tejido conectivo laxo alternado con tejido conectivo denso y adipocitos, y es donde se encuentran los *vasa vasorum* y *nervi vasorum* ([fig. 10.3](#)).

3.1.2 Arterias musculares

Poseen un diámetro entre 1 cm y 0,2 mm (200 μm). Son los denominados vasos de «distribución», ya que son los que llevan la sangre a los respectivos órganos y tejidos de destino (p. ej., arterias femoral, humeral, radial). La túnica íntima está formada por endotelio y subendotelio más escaso que las arterias elásticas. La túnica media va perdiendo fibras elásticas y ganando fibras musculares lisas que se disponen concéntricamente al vaso, y sólo se observan abundantes fibras elásticas en la lámina elástica interna y la lámina elástica externa, que limitan las túnicas íntima/media y media/adventicia, respectivamente. De estas dos láminas elásticas, la más prominente es la interna. La cantidad de capas de fibras musculares en la túnica media varía desde más de 40 hasta 10 capas aproximadamente. En la túnica adventicia se encuentra tejido conectivo laxo y denso con *vasa vasorum* y *nervi vasorum*.

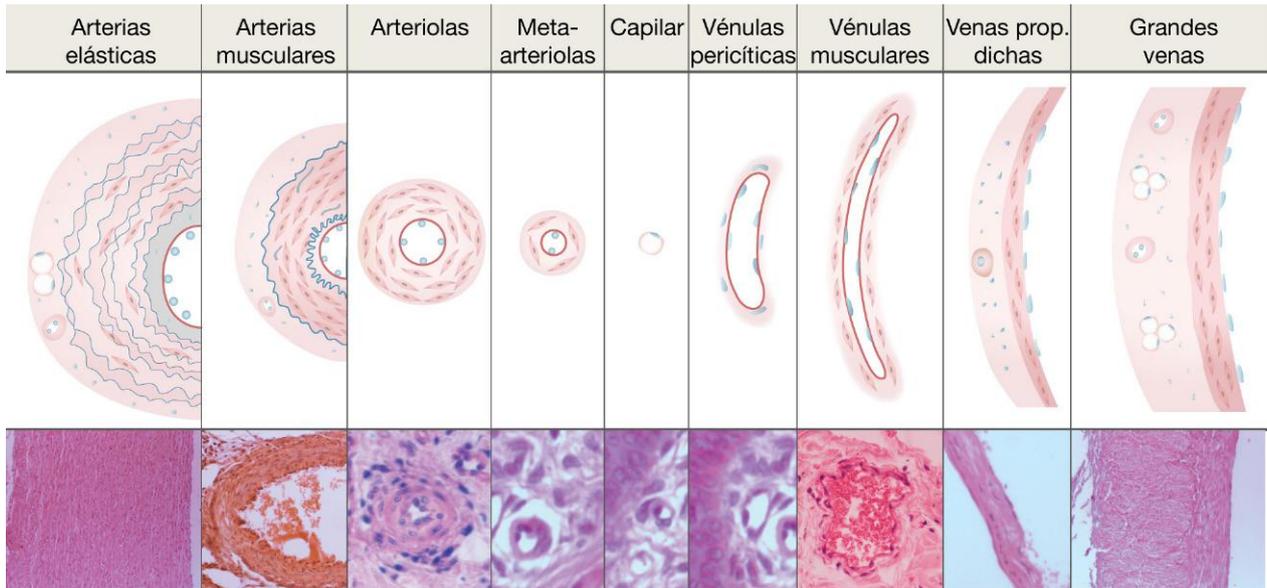


FIGURA 10.3 Esquema de la estructura de los diferentes tipos de vasos sanguíneos al microscopio óptico. En la parte inferior se observan las respectivas fotografías de dichas estructuras teñidas con hematoxilina-eosina.

3.2 Microvasculatura

Estos vasos sólo pueden estudiarse utilizando el microscopio óptico, ya que tienen un diámetro menor al límite de resolución del ojo = 0,2 mm = 200 μm (v. fig. 10.3).

3.2.1 Arteriolas

Poseen un diámetro entre 200 μm y 20 μm . En medicina, este tipo de vasos tienen suma importancia dado que es a este nivel donde se ejerce la regulación de la presión arterial, generando la «resistencia periférica» según sea su contracción o relajación. Se las podría correlacionar a las «llaves de paso» o «esclusas» de la vasculatura sanguínea. La túnica íntima llega a tener en un corte transversal no más de 6 núcleos endoteliales, y el subendotelio es tan escaso que difícilmente se observa al microscopio óptico; la lámina elástica interna sólo puede verse en las arteriolas de más de 50 μm de diámetro. La túnica media suele tener de 2 a 9 capas de células musculares lisas. La túnica adventicia es prácticamente inapreciable al microscopio óptico y no hay irrigación (carecen de *vasa vasorum*). A medida que disminuye su diámetro, el músculo liso de la media comienza a hacerse discontinuo y las células endoteliales atraviesan la membrana basal y contactan directamente con las fibras musculares lisas. En la práctica, estos vasos pueden reconocerse rápidamente ya que el espesor de su pared coincide con el diámetro de la luz (la relación pared/luz es 1:1), y

cuando se los observa con un objetivo «seco fuerte» (40 \times , diámetro del campo 450 μm), ocupan aproximadamente la mitad del campo (v. fig. 10.3).

3.2.2 Metaarteriolas o esfínteres precapilares

Son los vasos más pequeños de la rama arterial, con un diámetro entre 10 y 20 μm . Ya no se distinguen las túnicas, y en el corte transversal se observan de 2 a 4 núcleos endoteliales con 1-2 células musculares lisas formando una sola capa muscular en tirabuzón alrededor del endotelio. Dado que son los vasos previos a los capilares, se los considera esfínteres reguladores de la entrada de sangre en éstos (esfínteres precapilares, v. fig. 10.3).

3.2.3 Capilares

Son los vasos más pequeños del sistema circulatorio sanguíneo (llegan a tener entre 8 y 10 μm de diámetro). Forman una red vascular profusa y entrecruzada donde los eritrocitos circulan lentamente (< 1 mm/s) y a baja presión, lo cual, junto al escaso espesor de su pared, los hacen adecuados para el intercambio gaseoso, transfiriendo oxígeno a los tejidos y recogiendo desde éstos el dióxido de carbono. El transporte de estos gases lo llevará a cabo la hemoglobina, principal proteína de los eritrocitos. Con el microscopio óptico es posible observar la pared

del capilar, compuesta por 1 o 2 núcleos de células endoteliales que protruyen a la luz, y pueden llegar a verse algunas células contráctiles de típico núcleo arriñonado que las rodean llamadas *pericitos*. Existen tres tipos de capilares, que sólo se diferencian mediante la observación ultraestructural (v. fig. 10.3).

3.2.3.1 Tipos de capilares (ultraestructura)

Continuos: las células endoteliales están selladas por uniones estrechas, y asientan sobre una membrana basal continua alrededor del vaso. Estos vasos permiten el paso de oxígeno por difusión simple, pero algunos nutrientes deben atravesar la célula endotelial por el fenómeno de transcitosis. La transcitosis consiste en el paso de sustancias desde la membrana apical por medio de vesículas de pinocitosis que atraviesan el citoplasma

endotelial y vuelcan su contenido en el exterior tisular por exocitosis. Se encuentran en el sistema nervioso central, el pulmón, el músculo, el tejido conectivo y el timo, como principales ejemplos (fig. 10.4).

Fenestrados: la célula endotelial posee pequeños poros o fenestraciones, distribuidos de forma homogénea o en grupos aislados. Los poros tienen diafragmas. El diafragma que ocupa los poros tiene una ultraestructura compleja, son más delgados que una unidad de membrana y poseen un botón central proteico con un orificio de sólo 10 nm, sostenido en el centro por proteínas en forma de cuña y rayos periféricos (v. fig. 10.4). Asientan sobre una membrana basal continua. Se encuentran en el riñón, la lámina propia intestinal y las glándulas endocrinas (v. fig. 10.4).

Sinusoides: las células endoteliales poseen grandes espacios o hendiduras entre las células, también

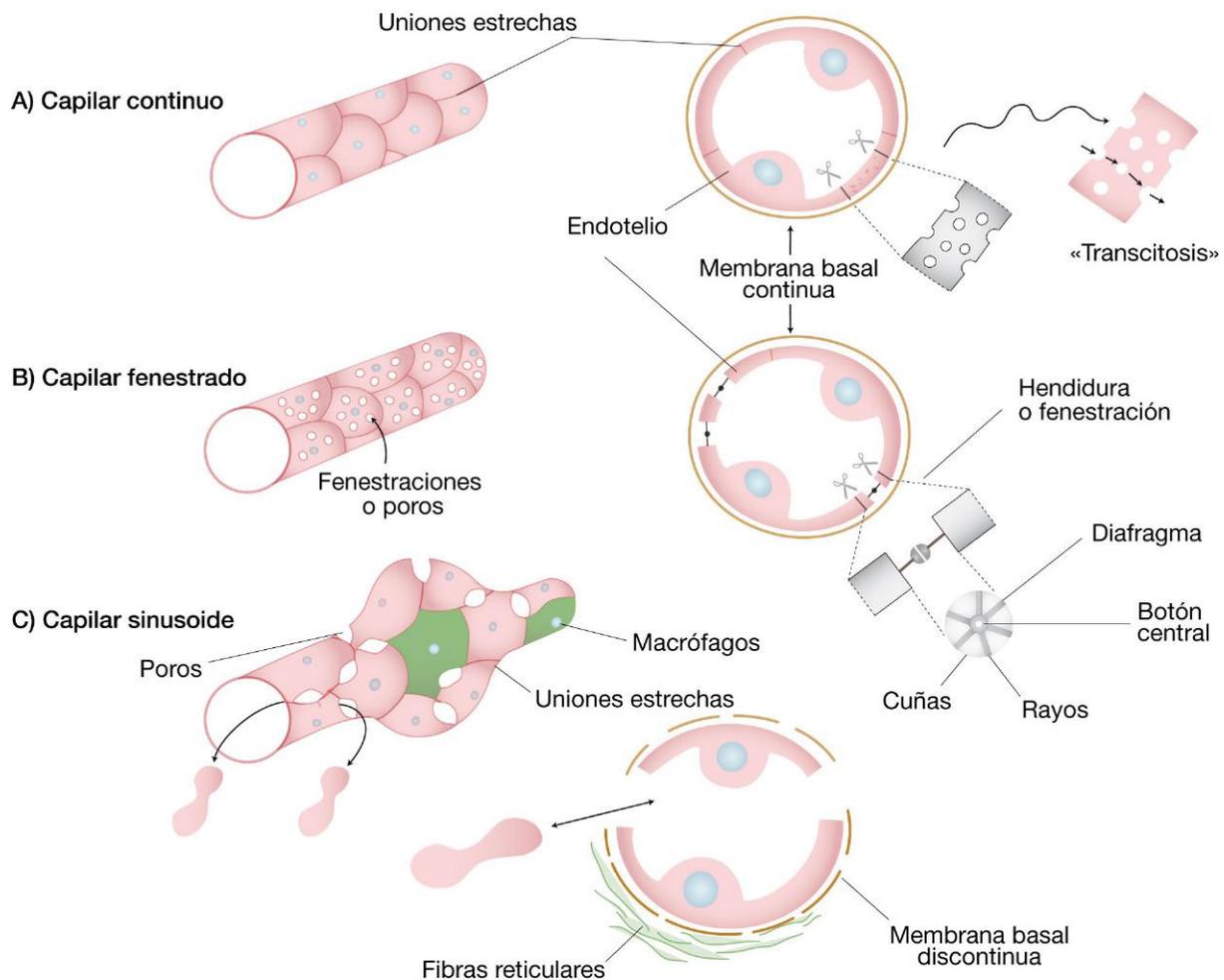


FIGURA 10.4 Esquema comparativo de la ultraestructura de los distintos tipos de capilares sanguíneos en una interpretación tridimensional y al corte transversal.

llamadas poros, que constituyen «verdaderos agujeros». No existen los diafragmas. La membrana basal es discontinua o inexistente en sectores. A diferencia de los capilares anteriores, su diámetro varía y forman varicosidades o «senos», de ahí su denominación. La forma de estos capilares suele adaptarse a los espacios comprendidos en el parénquima del órgano en que se encuentran. Es por esto que su diámetro varía entre 10 y 70 μm . Alternadas entre las células endoteliales pueden encontrarse macrófagos (p. ej., hígado). Externamente, estos capilares están rodeados por una trama de fibras reticulares que, dispuestas en tirabuzón, los envuelven. Son típicos ejemplos de órganos que presentan estos vasos el hígado, el bazo y la médula ósea (v. fig. 10.4).

3.2.4 Vénula pericítica o poscapilar

Son las venas más pequeñas que continúan a los capilares; su diámetro es de aproximadamente 10-50 μm . Al microscopio óptico, en un corte transversal se pueden observar más de tres núcleos endoteliales con forma alargada. La estructura de la pared de la vénula es similar a la de los capilares pero contienen más pericitos (v. fig. 10.3)

3.2.5 Vénula muscular

El diámetro de las vénulas va aumentando a medida que se alejan de los capilares, y comienzan a aparecer fibras musculares lisas que constituyen la túnica media, con 1 a 4 capas de estas células. Estos vasos ya tienen un diámetro entre 50 y 200 μm y una evidente túnica adventicia de fibrocolágeno (v. fig. 10.3).

3.3 Macrovasculatura venosa

Las venas se pueden ver a simple vista en disecciones anatómicas y las más grandes tienen nombres propios.

3.3.1 Venas propiamente dichas

Su diámetro es de 200 a 500 μm . Las células endoteliales (al igual que sus núcleos) se disponen circunferencialmente y descansan sobre una membrana basal continua, donde se observa subendotelio. La túnica media posee entre 5 y 10 capas de fibras musculares lisas, siendo mucho más delgada que las de las correspondientes arterias. Además, las fibras musculares lisas,

si bien tienen una distribución circunferencial, están más desordenadas que en las arterias y hay más predominio de fibras colágenas entre las musculares y las elásticas. El sentido de la circulación venosa se mantiene hacia el corazón gracias a la presencia de *válvulas* así como por la contracción del músculo esquelético circundante. Las válvulas son proyecciones de la íntima hacia la luz, y los bordes libres apuntan hacia el corazón. La túnica adventicia es bien evidente y se observan *vasa vasorum*; es la capa predominante en estos vasos (v. fig. 10.3).

3.3.2 Grandes venas

Constituyen las venas que desembocan en el corazón, con un diámetro de más de 500 μm . Las más grandes tienen una lámina elástica interna discontinua. Poseen una túnica media con más de 10 capas de células musculares lisas y una gran túnica adventicia con grandes *vasa vasorum* y fibras musculares lisas de disposición longitudinal. El motivo por el cual hay tantos *vasa vasorum* es que estos vasos, en la circulación mayor, transportan bajas concentraciones de oxígeno y nutrientes insuficientes para nutrir adecuadamente sus paredes. Son ejemplos de grandes venas las cavas, porta, yugular, ilíaca y ácigos (v. fig. 10.3). Al aproximarse al corazón poseen en su pared miocardiocitos, al igual que las arterias aorta y pulmonar.

4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS EN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA PULMONAR

La sangre carboxigenada es propulsada por el corazón a través de la arteria pulmonar hacia el parénquima de los pulmones, donde se ramifica, y es a nivel de sus capilares donde se produce el intercambio gaseoso con los alvéolos, proceso llamado hematosis; a continuación, la sangre oxigenada es transportada por el sistema venoso hacia el corazón para que éste la distribuya a través de la circulación sanguínea mayor o sistémica.

Las características histológicas de los vasos que componen el sistema vascular pulmonar (arterial y venoso) son las mismas que las que corresponden al sistema sanguíneo sistémico, pero con menor cantidad de fibras musculares en la capa media. En la túnica adventicia de las venas hay menor cantidad de *vasa vasorum*, ya que estas venas transportan sangre altamente oxigenada.

5 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DE LA PARED DE LOS VASOS SANGUÍNEOS EN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA PORTAL

En los sistemas porta, un vaso sanguíneo venoso o arterial se interpone entre dos lechos capilares que están funcionalmente conectados. Hay tres sistemas porta característicos en nuestro organismo:

- 1. Sistema porta hepático (venoso):** es el que lleva la sangre desde el lecho capilar del intestino delgado directamente hacia los capilares sinusoides hepáticos a través de la vena porta. De esta forma, los nutrientes y drogas absorbidas por la pared del intestino son transportados hacia el hígado para su metabolización.
- 2. Sistema porta hipotálamo-hipofisario (venoso):** es el que lleva sangre desde los capilares en el infundíbulo en vecindad con el hipotálamo a través de vénulas hacia la adenohipófisis, donde existe una profusa capilarización. En el hipotálamo se generan factores estimulantes o inhibitorios, que son llevados hacia la adenohipófisis para que ésta libere a la circulación general sus hormonas.
- 3. Sistema porta renal (arterial):** es el que transporta sangre a través de la arteriola eferente entre los capilares glomerulares y los capilares peritubulares.

6 CÓMO DIFERENCIAR, EN CORTES TRANSVERSALES, LA ARTERIA DE LA VENA EN LA PRÁCTICA HISTOLÓGICA DE RUTINA (HEMATOXILINA-EOSINA, MICROSCOPIO ÓPTICO)

- Estructura: la arteria es redondeada y la vena es ovoide/elíptica.
- Luz (contorno): la arteria es estrellada (el borde es festoneado o estrellado por la cantidad de fibras elásticas y por la contracción de las células musculares lisas) y la vena es lisa.
- Relación pared/luz. Arteria: pared > luz; vena: pared < luz.
- Túnica predominante: en la arteria es la túnica media, y en la vena es la túnica adventicia.
- Forma y dirección de los núcleos de células endoteliales y musculares lisas. Arteria: núcleos endoteliales redondos que protruyen a la luz y núcleos de células musculares lisas alargados en dirección circunferencial al vaso; venas: núcleos

endoteliales y núcleos de células musculares lisas alargados en dirección circunferencial al vaso.

Si el corte es oblicuo, la luz de una arteria puede llegar a verse alargada y confundirse con una vena, entonces se diferencian observando los núcleos; si todos son redondos, es una vena, y si los endoteliales son alargados y los musculares son redondos, es una arteria.

Cuando un vaso arterial se observa alargado debido a un corte oblicuo, su verdadero diámetro es siempre el menor.

En los vasos arteriales, las células endoteliales de la túnica íntima se disponen en la misma dirección que el eje del vaso, es decir, orientados en la dirección en que circula la sangre a gran velocidad y presión, disminuyendo así la fricción (fig. 10.5).

7 CORAZÓN

Es un vaso modificado al que llegan venas y del que parten arterias. Todo vaso que llega al corazón es vena y todo vaso que parte del corazón es arteria, independientemente de que transporte sangre oxigenada o carboxigenada.

El corazón puede considerarse que tiene una estructura tubular, derivado de dos tubos endocárdicos, con modificaciones propias debido a su función. Por ser una bomba impulsora de sangre a gran velocidad y presión hacia todo el organismo, se encuentra en el centro del tórax (mediastino) y está dividido de tal forma que lo conforman, desde un punto de vista didáctico, dos tubos con sus respectivas cámaras (aurículas y ventrículos), adosadas una al lado de la otra sin intercambiar su sangre, ya que se separan por los tabiques interauricular e interventricular. De esta forma, el corazón derecho impulsa sangre carboxigenada que llega por las venas cavas superior e inferior, desde la aurícula derecha hasta el ventrículo derecho, y de allí hacia la circulación menor o pulmonar por la arteria pulmonar. El corazón izquierdo impulsa sangre que llega oxigenada por las venas pulmonares, desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo, y de allí hacia la circulación mayor o sistémica por la aorta. Entre las aurículas y los ventrículos existen las válvulas auriculoventriculares, llamadas tricúspide en el lado derecho y mitral en el lado izquierdo. Entre los ventrículos y la arteria pulmonar en el lado derecho y la aorta en el izquierdo existen las válvulas sigmoideas o semilunares. La coordinación de la frecuencia cardíaca, que es rítmica, está

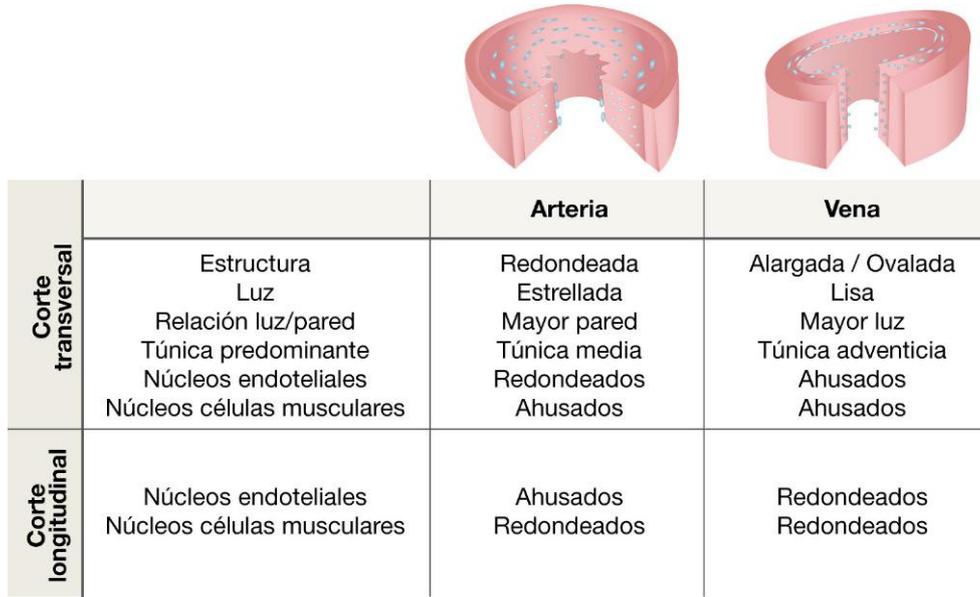


FIGURA 10.5 Esquema de los cortes transversal y longitudinal de una arteria y de una vena. En la tabla se especifican las características distintivas que ayudan al diagnóstico diferencial.

monitorizada por un sistema especial de células que constituyen el sistema cardionector bajo el control del SNA con predominio vagal.

En el corazón, las tunicas de los vasos equivalen, desde la luz hasta la periferia, al endocardio, al miocardio y al epicardio, respectivamente.

7.1 Endocardio

Es una capa muy delgada que linda con la luz. Está constituida por endotelio, el cual está apoyado sobre una delgada capa de tejido conectivo denso llamada *subendotelio* (con fibras elásticas, colágenas y algunas fibras musculares lisas), el cual asienta sobre una capa de tejido conectivo laxo, denominado *subendocardio*. Esta disposición del epitelio descansando sobre tejido conectivo denso constituye una de las tres excepciones que se encuentran en nuestro organismo: endocardio, córnea y membrana timpánica. En la profundidad del subendocardio pueden encontrarse, en los ventrículos, las fibras de Purkinje, células encargadas de la conductividad eléctrica del corazón. Dichas células son similares a los miocardiocitos, pero más grandes y con un gran halo perinuclear (negativo con hematoxilina-eosina, dado que acumulan glucógeno). Poseen, además, una leve acidofilia periférica dado que las miofibrillas se encuentran por debajo de la membrana plasmática. El endocardio está más desarrollado en las aurículas que en los ventrículos, pero no contienen estas fibras (fig. 10.6).

7.2 Miocardio

Es la capa de mayor espesor y está constituida por fibras musculares estriadas cardíacas o miocardiocitos (v. cap. 6). Esta capa es de mucho mayor espesor en el corazón izquierdo, ya que debe propulsar sangre a mayor presión para cubrir el circuito mayor. Los miocardiocitos auriculares, y en particular los de la aurícula derecha, son además presorreceptores (receptores de presión) que contienen gránulos peptídicos (factor natriurético auricular) y que, al distenderse por aumento del retorno venoso en casos de alta presión, liberan su contenido a la sangre, induciendo como respuesta vasodilatación, inhibición de la liberación de renina y natriuresis (eliminación de sodio por orina), todo lo cual contribuye a bajar la presión arterial. El miocardio de las aurículas es de menor espesor que en los ventrículos y sus miocardiocitos están más desordenados (v. fig. 10.6).

7.3 Epicardio

Es la capa más externa del corazón. Está constituido por un mesotelio (células escamosas que no constituyen un verdadero epitelio ya que no dan a una luz sino a un espacio con líquido pericárdico), por debajo del cual se encuentra el submesotelio (formado por tejido conectivo laxo/denso, donde se encuentra gran cantidad de pequeños vasos que corresponden a ramas de las arterias coronarias y abundantes células adiposas).

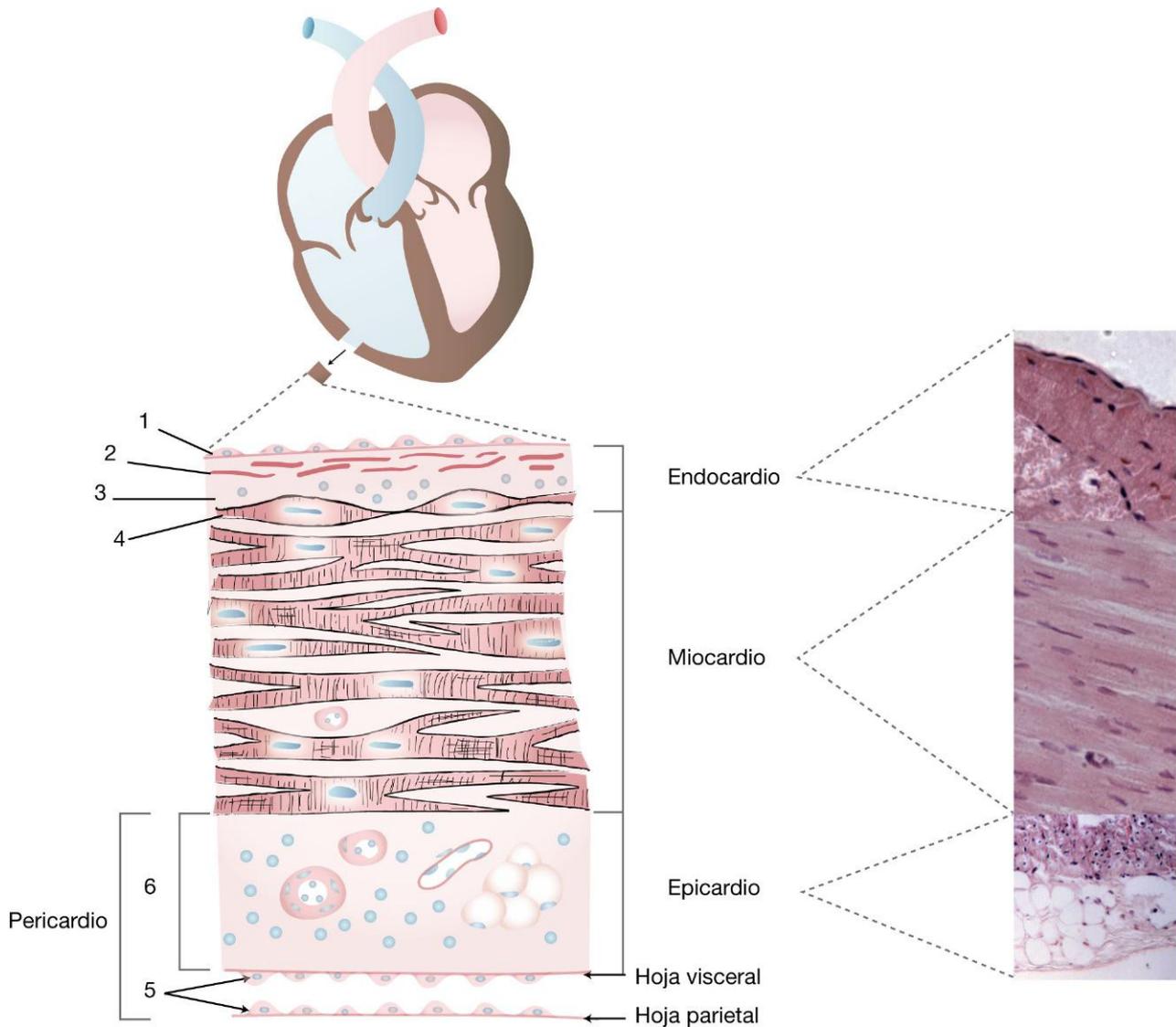


FIGURA 10.6 Esquema del corazón y de las capas de la pared ventricular. Fotomicrografía óptica de la pared del corazón teñida con hematoxilina-eosina. 1, endotelio; 2, subendotelio; 3, subendocardio; 4, fibras de Purkinje; 5, mesotelio; 6, submesotelio.

En realidad, la última capa del corazón es el *pericardio*, constituido por dos hojas mesoteliales (células planas), una hoja visceral o epicardio y otra parietal, entre las que existe una delgada película de líquido pericárdico trasudado por dichas células. Lo que sucede es que cuando se realiza el corte durante la técnica histológica, la hoja parietal se desprende, y es por ello que en los preparados sólo se observa el epicardio.

En un corte de la pared cardíaca al microscopio óptico, se apreciarán células planas en contacto con una luz, y por debajo tejido conectivo laxo, luego el miocardio y hacia el otro extremo se volverá a encontrar tejido conectivo laxo y nuevamente células planas.

Entonces ¿cómo se puede diferenciar en la práctica el endocardio del epicardio? Es relativamente sencillo: el submesotelio es de mayor espesor que el subendocardio; además, posee vasos y adipocitos, y si se trata de pared ventricular en el subendocardio, se observarán también las fibras de Purkinje (v. [fig. 10.6](#)).

7.4 Sistema cardionector

Para eyectar la sangre de forma coordinada, el corazón necesita un sistema que asegure un ritmo adecuado. Esto se logra gracias a un sistema especial de células miocárdicas o fibras musculares cardíacas sumamente especializadas que funcionan como un marcapasos

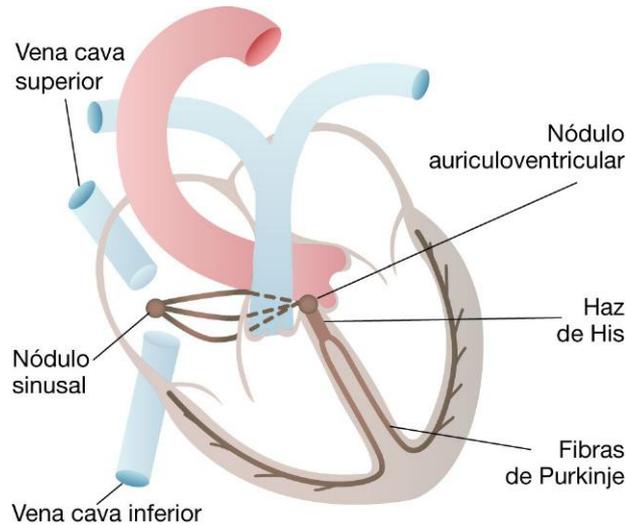


FIGURA 10.7 Esquema del sistema cardionector.

natural. De esta forma, la frecuencia cardíaca tendrá en reposo entre 60 y 80 latidos por minuto. El marcapasos está formado por un grupo de células ubicadas entre la desembocadura de ambas venas cavas en la aurícula derecha, constituyendo un nódulo llamado sinusal o de Keith-Flack. Desde aquí, a través de tres ramas, el impulso eléctrico llega al nódulo auriculoventricular o de Aschoff-Tawara, en el tabique interauricular (casi llegando al interventricular). De este punto parte un corto haz de fibras hacia el tabique interventricular llamado haz de His, desde donde una profusa ramificación de fibras de Purkinje se distribuye por los ventrículos en la parte más profunda del subendocardio (fig. 10.7).

8 VASOS LINFÁTICOS

El sistema vascular linfático transporta linfa en forma unidireccional hacia el corazón. La *linfa* es un líquido transparente cuya composición es similar a la del plasma, aunque con menos proteínas plasmáticas, gran cantidad de ácidos grasos de cadena larga (absorbidos del contenido intestinal), fibrinógeno, glóbulos blancos, células cancerosas y gérmenes, así como restos celulares y metabólicos.

La linfa parte entonces desde vasos de tipo capilar «en fondo de saco ciego» que se encuentran en el tejido conectivo de los diferentes órganos, se anastomosan entre sí y, después de atravesar numerosos ganglios linfáticos, desembocan en vasos linfáticos colectores de mayor tamaño con válvulas, para evitar el reflujo y llegar hasta la base del cuello. La linfa de la cara, el cuello y el brazo derecho desembocará en el con-

fluente yúgulo-subclavio derecho por el conducto linfático derecho, y la linfa del resto del cuerpo lo hará en el confluente yúgulo-subclavio izquierdo a través del conducto torácico. Así, la linfa desemboca finalmente en la aurícula derecha a través de la vena cava superior.

Este sistema desempeña un rol primordial en la homeostasis del líquido intersticial, ya que recoge los líquidos extravasados de los vasos sanguíneos (capilares y vénulas) hacia los espacios de tejido conectivo restituyéndolos a la sangre. A lo largo del trayecto de los vasos linfáticos existen grupos compactos de linfocitos encapsulados en ganglios y nódulos linfáticos. En estas estructuras se filtra la linfa actuando como estaciones donde los linfocitos B y T intervienen en la respuesta inmune (v. cap. 13).

Los capilares linfáticos acompañan a los capilares sanguíneos. Abundan en la piel y las mucosas, sobre todo en el tracto gastrointestinal (especialmente en la red submucosa y formando el quilífero central de las vellosidades intestinales del intestino delgado), y en el testículo (hay uno o dos vasos en el intersticio). Tienen una distribución restringida en el músculo estriado esquelético (sólo están presentes en el perimio), el hígado (aunque el espacio de Disse puede considerarse un espacio linfático) y el timo (donde sólo hay vasos linfáticos eferentes). No se localizan en el sistema nervioso central, cartílago, médula ósea, bazo (en general, donde hay sinusoides venosos no hay capilares linfáticos), hueso, dientes, placenta y globo ocular. La distribución de los capilares linfáticos varía según el órgano.

La pared de los capilares linfáticos está formada por epitelio plano simple (endotelio), cuyas células están

unidas entre sí por zónulas adherens y superpuestas en otras zonas formando «escamas». El endotelio es de tipo continuo, aunque en algunas zonas, como en el quilífero central de las vellosidades intestinales, tienen pequeñas aberturas. La membrana basal está poco desarrollada o no existe. Hay filamentos de anclaje que corresponden a fibras de colágeno originadas por los fibroblastos del tejido conectivo perivascular. Éstos sostienen la pared de los capilares linfáticos ayudando a mantenerlos abiertos y así soportar la presión de los tejidos perilinfáticos, que aumenta en procesos inflamatorios.

En los capilares linfáticos se realiza un ultrafiltrado del plasma sanguíneo, que se forma por la extravasación de los componentes líquidos de la sangre desde los capilares sanguíneos hacia los espacios intersticiales. Cuando falla el drenaje hacia los vasos linfáticos se produce edema, que corresponde a una acumulación de líquido en los tejidos. El flujo se genera a través del endotelio del capilar linfático por distintos procesos, como transporte activo, difusión pasiva, endocitosis-pinocitosis, y a través de canales intercelulares, de uniones intercelulares abiertas y de canalículos intraendoteliales (figs. 10.8 y 10.9).

Los vasos linfáticos constituyen un sistema arborizado de tubos revestidos por una pared, semejante a los vasos sanguíneos pero con algunas diferencias histológicas que los hacen morfológica y funcionalmente diferentes. Al igual que los vasos sanguíneos, la pared tiene tres capas o tunicas (íntima, media y adventicia), con las características que se exponen a continuación.

8.1 Túnica íntima

Está formada por tejido epitelial plano simple (endotelio), que corresponde a células escamosas, formando una única capa en contacto con la luz del vaso. A diferencia del endotelio sanguíneo, la membrana plasmática luminal presenta algunas microvellosidades. Entre estas células existen fuertes uniones intercelulares adherentes (zónula adherens) y otras menos fuertes, como interdigitaciones o superposiciones laterales, lo que resulta en la continuidad de la capa endotelial.

8.2 Túnica media

Está formada por tejido muscular liso y tejido conectivo. Las células musculares lisas se dis-

ponen en capas concéntricas, con el eje de la célula perpendicular al eje del vaso. Hay escaso tejido conectivo, en el que se pueden identificar células como fibroblastos y fibrocitos, así como células migrantes del tejido conectivo (linfocitos, macrófagos, eosinófilos) y fibras elásticas, colágenas y reticulares (sintetizadas todas por los fibroblastos). En los conductos linfáticos, las fibras elásticas forman la lámina elástica interna.

8.3 Túnica adventicia

Está formada por tejido conectivo muy vascularizado e innervado. El tejido conectivo es rico en células y fibras, los vasos sanguíneos más abundantes son los capilares (que nutren la pared del vaso linfático) y está innervado por nervios amielínicos.

8.4 Vasos colectores prelinfonodales y poslinfonodales

Son los conductores principales de la linfa, que se encuentran antes o después de atravesar los nódulos linfáticos. Son vasos de propulsión, tienen válvulas, el endotelio es más pobre en células que los absorbentes, y la lámina basal se continúa con varias capas de células musculares lisas. Son permeables a pequeñas moléculas pero no a macromoléculas; el transporte transendotelial se realiza a través de difusión y por micropinocitosis.

Los vasos colectores prelinfonodales tienen uniones endoteliales abiertas que son raras en los colectores poslinfonodales.

8.5 Vasos linfáticos mayores

Poseen una pared formada por las tres clásicas tunicas (íntima, media y adventicia), que son difíciles de identificar por el escaso desarrollo de éstas. El endotelio está revestido por finos haces de colágeno, fibras elásticas y escasas células musculares lisas.

En los vasos con un diámetro mayor de 0,2 mm, la íntima está formada por el endotelio y una delgada capa de fibras elásticas longitudinalmente entrelazadas. La media está formada por una o dos capas de células musculares lisas y la adventicia, por fibras elásticas y haces de colágeno (fig. 10.10).

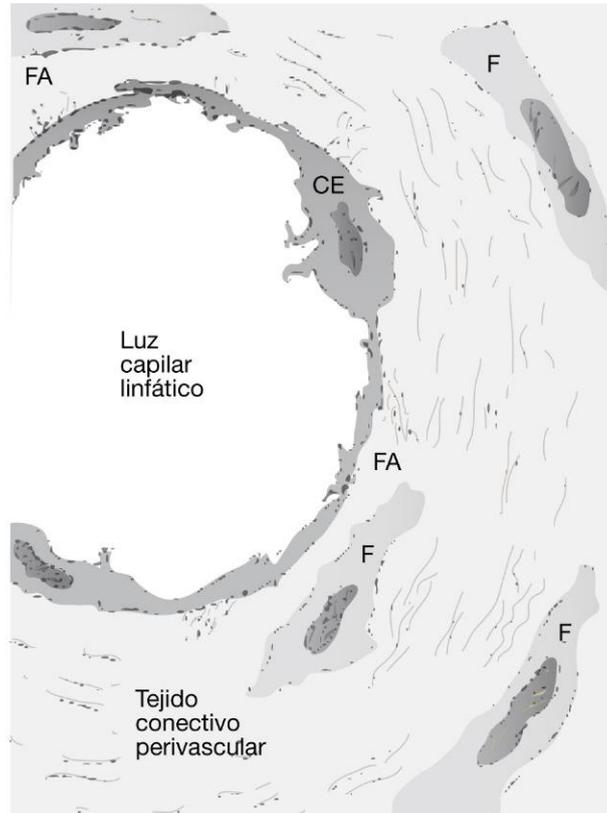


FIGURA 10.8 Esquema de la ultraestructura de un capilar linfático. CE, célula endotelial; F, fibroblasto; FA, fibras de anclaje.

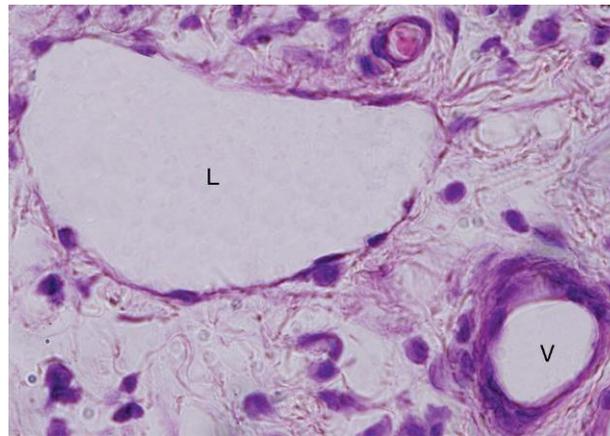


FIGURA 10.9 Fotomicroscopía óptica en la que puede observarse un capilar linfático (L), un capilar sanguíneo y una vénula (V).

8.6 Estructura histológica de las válvulas linfáticas

Los vasos colectores tienen válvulas, que son pares de láminas bicúspides que se originan en las superficies endoteliales opuestas y se extienden hacia la luz. La base de la lámina ocupa aproximadamente la mitad de la circunferencia que constituye la pared del vaso.

Desde un punto de vista histológico, las válvulas están formadas por pliegues del endotelio con algunas fibras de tejido conectivo e incluso fibras musculares lisas en el eje.

Las válvulas se proyectan en el sentido de la corriente linfática, de modo que evitan el reflujo de la linfa. En la unión de los conductos linfáticos grandes

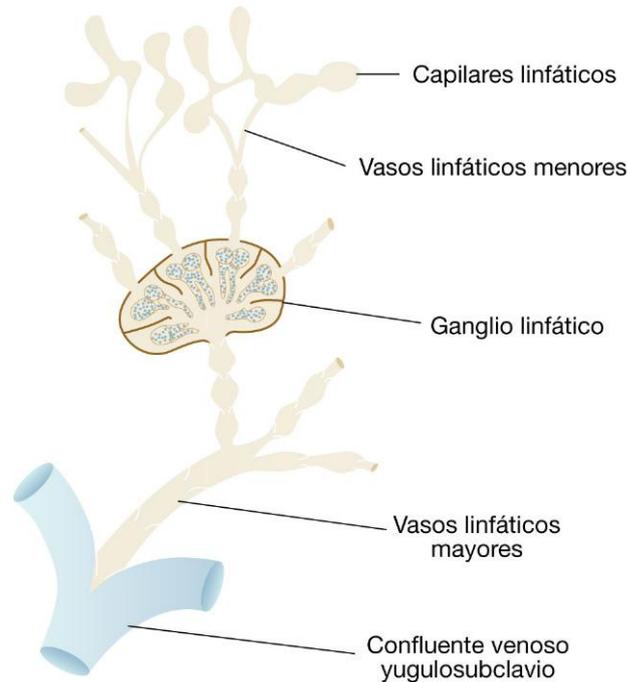


FIGURA 10.10 Esquema de la circulación linfática.

con las venas, estas válvulas impiden el paso de sangre al sistema linfático.

Las válvulas son responsables del aspecto de «collar de cuentas» o «en rosario» que tienen los vasos linfáticos, ya que éstos están constreñidos a la altura de la base de las válvulas y dilatados más allá de ésta (fig. 10.11).

8.7 Linfangión

Es el segmento de vaso comprendido entre dos válvulas consecutivas. El linfangión tiene propiedades contráctiles intrínsecas y extrínsecas, por contracción espontánea de la capa media así como por contracción del tejido muscular circundante (p. ej., movimientos respiratorios, peristaltismo intestinal), respectivamente, que al aumentar la presión dentro de los vasos ayudan al drenaje de la linfa en una única dirección gracias a la presencia de las válvulas (fig. 10.12).

El linfangión funciona como una bomba con fases diastólica y sistólica, que hace que la linfa fluya en una única dirección.

9 PROYECCIÓN MÉDICA

9.1 Arteriosclerosis

En la arteriosclerosis las arterias se estrechan y pierden elasticidad por acumulación de grasa

(colesterol y derivados) en la túnica íntima de sus paredes; estos depósitos se denominan *placas de ateroma*. Éstas se alojan con más frecuencia en la aorta, las arterias coronarias, las arterias de las piernas y las arterias cerebrales. La reducción del diámetro arterial es responsable de que la sangre circule con dificultad, lo cual conlleva una falta de oxigenación o hipoxia tisular, y como consecuencia puede producir en el corazón angina de pecho, y en casos más graves muerte tisular o infarto de miocardio, y en el cerebro, accidente cerebrovascular (ACV), en general asociado a un pico de presión arterial.

9.2 Varices

Las varices están constituidas por venas que se presentan abultadas por debajo de la piel, generalmente en los miembros inferiores. Estas venas se dilatan y vuelven tortuosas porque han perdido la capacidad de mantener el flujo sanguíneo en un solo sentido debido a un mal funcionamiento de las válvulas. Esto provoca un estancamiento de la sangre, causando dolor y complicaciones. El cuadro clínico es variado; pueden presentarse tanto en pacientes asintomáticos (sólo se consideran una cuestión estética) hasta aquellos en que se encuentran graves trastornos tróficos. Las telangiectasias

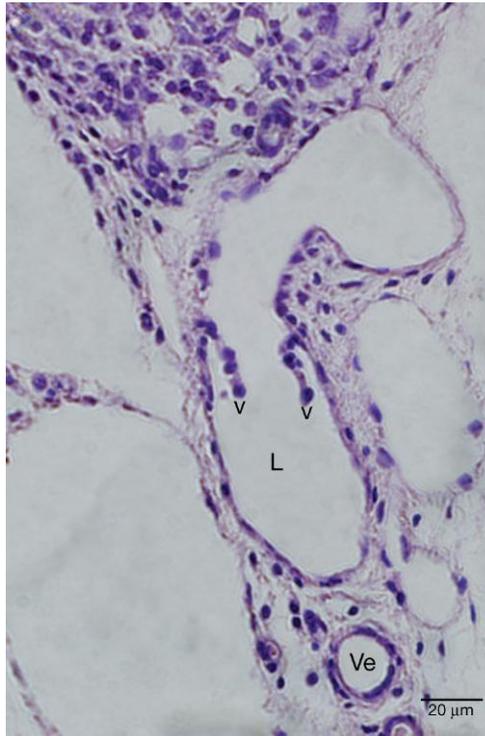


FIGURA 10.11 Fotomicrografía óptica en la que puede observarse un capilar linfático (L) característico por la luz distendida y la presencia de válvulas (v) bicúspides. Compárense las características morfológicas del capilar linfático con la estructura de la vénula (Ve).

son el tipo de varices más comunes y tienen una tendencia hereditaria, son diminutas pero cuando se dilatan producen pequeñas «arañas» de color violáceo. En el otro extremo, más grave, se encuentra la insuficiencia venosa crónica, que si transcurren sin el tratamiento adecuado pueden provocar úlceras.

9.3 Accidente cerebrovascular

Las arterias cerebrales pueden desencadenar un ACV por embolia, que es una obstrucción brusca de un vaso cerebral por un trombo, o por hemorragia cerebral, debido a la rotura de un aneurisma (vaso dilatado). Los síntomas dependen de la zona del cerebro afectada. Se manifiesta por alteraciones de la fuerza o de la sensibilidad, dificultad en el habla, dificultad para tragar e inestabilidad al caminar.

9.4 Angina de pecho

Se produce por un aporte insuficiente de sangre al músculo cardíaco debido a un estrechamiento o a una obstrucción de una arteria coronaria (p. ej., por las

placas de aterosclerosis). La angina indica que el músculo cardíaco está afectado y que precisa un tratamiento. Cuando el músculo del corazón no recibe el oxígeno necesario para trabajar (lo cual ocurre más fácilmente en el transcurso de un esfuerzo físico prolongado, o si hace mucho frío), sufre, y este sufrimiento se traduce en un dolor precordial denominado angor o angina de pecho. La víctima de una crisis de angina nota una sensación de angustia, de peso en el pecho, tras el esternón, que puede irradiar a los brazos (principalmente al izquierdo), el hemitórax izquierdo, el cuello, los maxilares, y a veces se combina con unos síntomas similares a los de una indigestión. El malestar puede desaparecer con el reposo o progresar dando lugar a un infarto.

9.5 Infarto de miocardio

Es la muerte celular o necrosis que afecta al miocardio. El infarto de miocardio se produce cuando se da una interrupción total y persistente de la circulación de una determinada zona irrigada por una arteria coronaria. Su gravedad es variable. Si afecta a un área pequeña, podría incluso pasar desapercibido. Si el área afectada es más extensa, las

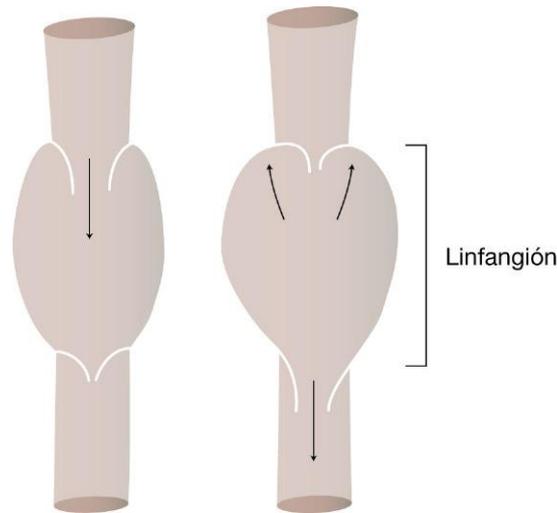


FIGURA 10.12 Esquema del linfangión.

perturbaciones serán graves, incluso mortales. El infarto de miocardio se manifiesta en general por dolor, sensación de peso u opresión en el pecho, que puede extenderse al brazo izquierdo y el cuello, el hemitórax izquierdo y el estómago. El dolor puede prolongarse durante varias horas.

9.6 Derrame pericárdico

El derrame pericárdico se produce cuando se acumula líquido de forma anormal en la cavidad pericárdica. Este espacio normalmente debe ser virtual y se encuentra entre las hojas visceral o epicardio y parietal del pericardio. Debido al limitado espacio en esta cavidad intratorácica, una acumulación de líquido elevará la presión intrapericárdica y de ese modo podría bloquear el funcionamiento cardíaco, lo que se denomina taponamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Azzali G. Bases morfológicas y estructurales del sistema vascular linfático. *Acta Biomédica de L'Ateneo Parmense* 1990;61:1-40.
- Brusco A. Estructura histológica de los vasos linfáticos. *Revista Linfología* 1995;2:13-6.
- Fawcett DW. *Tratado de Histología*. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Geneser F. *Histología*. 3.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2000.
- Idiazabal GM. *Histología del Sistema Linfático. Flebología y Linfología. Lecturas Vasculares* 2010;13:797-804.
- Pecci Saavedra J, Vilar O, Pellegrino de Iraldi A. *Histología Médica*. 3.ª ed. Buenos Aires: López Libreros; 1990.
- Stevens A, Lowe J. *Histología Humana*. 2.ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
- Weiss L. *Histología*. 5.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1986.

Autoevaluación

Preguntas

1. Cite las capas del corazón desde la luz hacia la periferia, indicando el tipo de tejido de cada una.
2. ¿Cómo se diferencia una arteria muscular de una arteriola al microscopio óptico?
3. ¿Qué diferencias histológicas hay entre las arterias y las venas?
4. ¿Cómo se diferencia histológicamente un capilar linfático de un capilar sanguíneo?
5. ¿Qué células del aparato cardiovascular presentan actividad endocrina?

Respuestas

1. *Endocardio*: endotelio (epitelio plano simple), subendotelio (tejido conectivo denso), subendocardio (tejido conectivo laxo que contiene fibras de Purkinje en la pared ventricular). *Miocardio*: tejido muscular esquelético cardíaco. *Epicardio o pericardio visceral*: compuesto por mesotelio (epitelio plano simple) sobre el submesotelio

(tejido conectivo, tejido adiposo, con vasos, nervios y ganglios). *Pericardio*: constituido por dos hojas de mesotelio entre las que hay líquido pericárdico.

2. En la arteriola, el espesor de la pared es similar al diámetro de la luz. El tamaño, el número de capas musculares y el número de núcleos endoteliales al corte transversal es mayor en la arteria muscular.
 3. Grosor de la pared: es mayor en las arterias; luz: redonda en las arterias y ovalada en las venas, y disposición de las células endoteliales: longitudinal en las arterias y circular en las venas (detectables por la disposición de sus núcleos).
 4. Presencia de fibras de anclaje en el tejido conectivo subyacente al endotelio del capilar linfático. Capilar linfático con luz más dilatada y sin glóbulos rojos. Los núcleos endoteliales del capilar linfático protruyen más hacia la luz. Lámina basal poco desarrollada o inexistente en los capilares linfáticos.
 5. Células endoteliales, células miocárdicas de las aurículas (especialmente de la aurícula derecha) y células modificadas de la capa muscular de la arteriola aferente del corpúsculo renal (v. cap. 13).
-

Inmunidad y órganos linfáticos

1. Inmunidad 187

- 1.1 Inmunidad innata 187
- 1.2 Inmunidad adquirida 189
- 1.3 Respuesta inmune 190
- 1.4 Moléculas de membrana que participan en el reconocimiento inmunológico 191
 - 1.4.1 Complejo mayor de histocompatibilidad 191
 - 1.4.2 Receptor de células T 191
 - 1.4.3 Receptor de células B 191
 - 1.4.4 Cúmulo de diferenciación 192
- 1.5 Secuencia simplificada del mecanismo de la reacción inmune 192
 - 1.5.1 Inmunidad celular 192
 - 1.5.2 Inmunidad humoral 192

2. Órganos linfáticos 192

- 2.1 Características del tejido linfático 192

2.2 Ganglio linfático 193

- 2.2.1 Drenaje linfático 194
- 2.2.2 Circulación sanguínea 196
- 2.2.3 Funciones 196

2.3 Timo 197

- 2.3.1 Barrera hematotímica 198

2.4 Bazo 199

- 2.4.1 Irrigación 200
- 2.4.2 Descripción histológica 201
- 2.4.3 Función 201

2.5 Amígdalas 202

- 2.6 Tejido linfático asociado a las mucosas 202
- 2.7 Placas de Peyer 203

3. Proyección clínica: síndrome de inmunodeficiencia adquirida 203

Bibliografía recomendada 204

1 INMUNIDAD

Inmunidad es la capacidad del organismo de reaccionar frente a moléculas extrañas. La inmunología es la disciplina que estudia las respuestas específicas que pone en marcha el sistema inmune del organismo cuando en él ingresan sustancias extrañas.

1.1 Inmunidad innata

El organismo humano está expuesto constantemente a microorganismos (bacterias, parásitos, hongos), virus, partículas de polvo, así como moléculas que son extrañas al propio organismo. Existen, por lo tanto, barreras anatomofisiológicas que defienden al organismo del ataque de dichos elementos. Estas barreras corresponden a los epitelios que recubren

toda la superficie corporal en contacto directo con el medio ambiente y las principales cavidades del organismo en constante comunicación con el medio ambiente (aparato digestivo en toda su extensión, aparato respiratorio y aparato genitourinario).

La piel, con su epidermis constituida por un epitelio plano estratificado queratinizado, es la principal barrera física. Pero hay que considerar que todo el epitelio que tapiza el tubo digestivo, la mucosa bucal, faríngea, esofágica, gástrica, intestinal, así como el epitelio de las fosas nasales, faringe, laringe, tráquea, bronquios, bronquiólos y alvéolos, o la mucosa de la vagina y del útero, constituyen barreras físicas contra agentes extraños.

Deben agregarse a las barreras físicas mencionadas las secreciones (p. ej., mucus en el tracto respiratorio superior, en el estómago), las diferenciaciones

de membrana apical (cilios en el tracto respiratorio superior), y las características de las paredes de los órganos cuya musculatura permite eliminar el agente extraño a través de la tos, el estornudo o por movimientos peristálticos.

Pero existen además barreras químicas: pH ácido (gástrico, lagrimal y fluido vaginal); enzimas digestivas y distintas proteínas del suero que defienden al organismo, en forma inespecífica, del ataque por diferentes microorganismos.

También existen barreras microbiológicas: bacterias presentes en el tracto digestivo y en el tracto genital femenino, que viven en simbiosis constituyendo una flora bacteriana normal (flora saprófita), y que mantienen estables las condiciones fisiológicas del organismo.

En el caso de que alguna sustancia extraña o microorganismo traspase estas barreras físico-químicas, existen células centinelas que inmediatamente reaccionan fagocitando o eliminando el agente agresor. La endocitosis o fagocitosis del elemento la llevan a cabo células con capacidad fagocítica (p. ej., macrófagos del tejido conectivo, células de Langerhans en la epidermis, neutrófilos que migran desde la sangre), produciéndose una respuesta inflamatoria asociada, en la que hay vasodilatación, extravasación de suero y migración de células, para luego producirse la reparación del tejido dañado.

Estos mecanismos de defensa son inespecíficos y constituyen la inmunidad innata, cuyo principal ataque se produce por fagocitosis y/o por una respuesta inflamatoria asociada. Esta respuesta inmune generada no se incrementa frente a nuevas exposiciones al mismo agente extraño, y no tiene memoria. Son las mismas células que reaccionan frente a distintos agentes, y eso dependerá de la zona del organismo afectado.

Los leucocitos, las células que forman los tejidos de la piel, los epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario, así como las células que

forman el parénquima de los distintos tejidos, comparten la capacidad de reconocer microorganismos a través de sus receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Estos RRP reconocen patrones moleculares asociados a patógenos, que son moléculas presentes en los microorganismos que comparten tres propiedades: *a*) se expresan en microorganismos pero no en el huésped; *b*) están presentes en distintos microorganismos, y *c*) son esenciales para la supervivencia o la patogenicidad de los microorganismos. Entre estas moléculas están los lipopolisacáridos presentes en la superficie de bacterias gramnegativas; la flagelina, que es un componente de los flagelos bacterianos; el peptidoglucano presente en la pared bacteriana, y los ácidos nucleicos bacterianos (tabla 11.1).

Las células encargadas de la inmunidad innata actúan a través de dos mecanismos:

1. Ejerciendo actividad fagocítica.
2. Produciendo mediadores (citocinas) capaces de orientar la respuesta inmune, innata o adquirida.

Las citocinas son moléculas de bajo peso molecular que regulan la respuesta inmune; son secretadas por los leucocitos, células epiteliales, endoteliales y parenquimatosas de distintos órganos. Las citocinas son pleiotrópicas (median diferentes respuestas biológicas) y redundantes (dos o más citocinas actúan sobre la misma respuesta biológica). Existen citocinas que son proinflamatorias, otras son antiinflamatorias y otras actúan como factores de crecimiento y como quimiocinas.

La inmunidad innata orienta el perfil de la inmunidad adquirida o adaptativa debido a su acción sobre las células dendríticas. Las células dendríticas (v. apartado «2. Órganos linfáticos», en este mismo capítulo) activan los linfocitos T (LT) vírgenes y ponen en marcha la inmunidad adquirida. Ante un foco infeccioso, las células dendríticas capturan antígenos (Ag) microbianos a través de sus RRP, luego migran por la vía aferente linfática hacia los ganglios

TABLA 11.1 Células que desencadenan la respuesta inmune innata según el agente agresor

Agente agresor	Respuesta de inmunidad innata llevada a cabo por
Bacteria	Neutrófilos, macrófagos
Virus	Células dendríticas y células NK
Parásitos helmintos	Mastocitos, eosinófilos

linfáticos que drenan desde el sitio de infección y presentan el antígeno a los linfocitos T vírgenes e inducen su activación (fig. 11.1).

1.2 Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida es la capacidad de respuesta del organismo que reconoce específicamente al agente extraño (llamado antígeno). Para ello, el organismo tuvo que tener un primer encuentro con el antígeno y desarrollar una memoria específica que, para desencadenarla, intervienen células específicas (linfocitos T y B) y moléculas específicas (anticuerpos, complemento y citocinas).

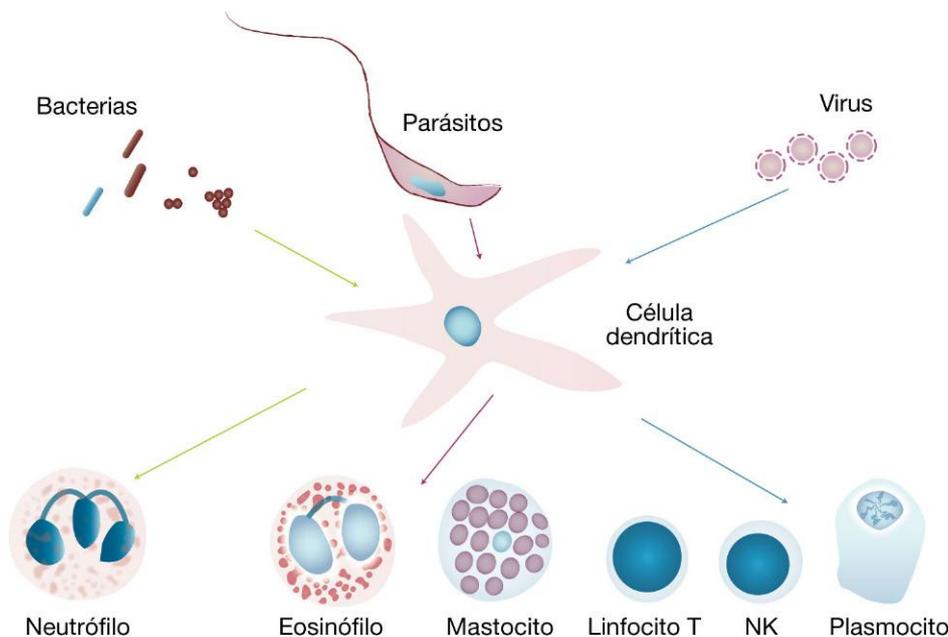
El hombre descubrió este tipo de inmunidad, hace más de dos mil trescientos años. Durante la guerra del Peloponeso ocurrió una epidemia infecciosa y los enfermos eran atendidos sólo por aquellos que habían sobrevivido a la enfermedad padecida previamente. Sabían que no volverían a contagiarse aunque desconocían a qué se debía. Este tipo de inmunidad es una inmunidad adquirida, porque se adquiere por exposición a un agente extraño, es decir, a un antígeno.

Un antígeno es una molécula que desencadena una respuesta inmune, y esa respuesta es única y específica para ese antígeno. El antígeno debe reunir dos condiciones: que sea heterólogo o extraño y que

tenga un elevado peso molecular. En China, ya en el siglo XI a.C., se observó que las personas que habían tenido viruela en la niñez no la adquirían más adelante en su vida; es decir, que quien había padecido viruela se tornaba inmune a esa enfermedad. Así, se observó también que, inhalando polvo de escaras de viruela, se inducía un estado protector por medio de una forma suave de la enfermedad, y de esta forma se evitaban infecciones graves posteriores.

Sin embargo, la vacuna, entendida como la inoculación de microorganismos atenuados, surgió de los experimentos de Louis Pasteur, quien a principios de 1880 observó que la inoculación de cultivos viejos (poco virulentos) de la bacteria responsable del cólera aviar en gallinas protegía de contraer la enfermedad. Había dos vías de explicación: una era que el huésped se habituaba a los microorganismos debido a la fagocitosis (base de la inmunidad celular), y otra que hacía hincapié en mecanismos humorales: se decía que había «antitoxinas» (base de los anticuerpos) producidas por las células que neutralizan al agente extraño (antígeno) y son la base de la inmunidad humoral.

Pero hacia finales del siglo XIX, Jules Bordet descubrió otro componente del suero relacionado con la respuesta inmune que se caracteriza por su termolabilidad e inespecificidad (el complemento), y a comienzos del siglo XX, el propio Bordet desarrolló



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 11.1 Tipos celulares que participan en la reacción inmune en respuesta a distintos agentes microbiológicos.

un sistema diagnóstico para detectar anticuerpos (Ac), que es la fijación del complemento.

Los linfocitos son las células responsables de los dos componentes de la inmunidad adquirida: el humoral y el celular.

La inmunidad humoral es aquella en la cual participan los anticuerpos, moléculas que corresponden a la fracción inmunoglobulina del suero. Su síntesis la llevan a cabo los plasmocitos que derivan de los linfocitos B.

Los anticuerpos son inmunoglobulinas, moléculas de naturaleza proteica caracterizadas por tener un extremo por el que reconoce a un antígeno en especial, o mejor dicho, a un determinante antigénico especial; un antígeno puede evocar la formación de varios anticuerpos, ya que según su tamaño puede tener varios determinantes antigénicos en su molécula. El anticuerpo que da lugar a la respuesta inmune humoral es la inmunoglobulina G secretada por el linfocito B diferenciado como plasmocito.

Hay otros tipos de inmunoglobulinas que participan en la respuesta inmune:

- IgM, que forma parte de la primera etapa de la respuesta inmune humoral, activa los macrófagos y sirve como receptor de antígenos en los linfocitos B.
- IgA, que está en los epitelios intestinal, vaginal, nasal, bronquial y prostático, protegiendo contra la proliferación de microorganismos.
- IgE, que se fija a mastocitos y basófilos, interviene en la liberación de histamina, heparina, factor quimiotáctico, y por tanto es responsable de la hipersensibilidad anafiláctica y actúa en infestaciones parasitarias.

La inmunidad adquirida o específica puede ser a su vez activa (natural: enfermedad; artificial: vacuna), pasiva (natural: anticuerpos que atraviesan la placenta o a través de la leche materna y el calostro; artificial: administración de suero inmune), o adoptiva (a través de la transferencia de células inmunocompetentes).

Las proteínas que forman los componentes del sistema del complemento son proteínas séricas (están presentes en el plasma) y son sintetizadas principalmente por los hepatocitos; otras fuentes alternativas son los macrófagos, las células endoteliales, los epitelios digestivo, genitourinario y respiratorio que sintetizan los primeros componentes de la cascada de activación del complemento. Los componentes del

sistema del complemento están en la sangre y en los líquidos extravasculares, e incluso en ausencia de un proceso infeccioso o inflamatorio, forman parte de la defensa tisular.

El sistema del complemento tiene cuatro funciones básicas: *a)* inducción de la inflamación; *b)* opsonización de los microorganismos (las opsoninas facilitan la fagocitosis de los microorganismos); *c)* mediación de un efecto citotóxico directo sobre el microorganismo, y *d)* potenciación de la respuesta inmune humoral.

Los macrófagos reconocen a los microorganismos a través de sus RRP y de los receptores a opsoninas, además de receptores para citocinas y quimiocinas. Son células con una vida media larga, actúan como células presentadoras de antígenos junto con las células dendríticas y los linfocitos B, pero sólo las células dendríticas son las que activarán a los linfocitos T vírgenes. Los macrófagos producen diversas citocinas y quimiocinas en respuesta a microorganismos opsonizados, y otras citocinas y quimiocinas. Según el perfil de la citocina producida, el macrófago puede activarse ante un perfil inflamatorio como antiinflamatorio.

1.3 Respuesta inmune

Siempre es la inmunidad inespecífica o innata la que actúa primero; así, los neutrófilos y los eosinófilos son capaces de reconocer la formilmetionina, que es un aminoácido extraño presente en las bacterias, o el ácido ribonucleico (ARN) bicatenario, que se encuentra en los virus. Sin embargo, a veces es necesario que se ponga en marcha el sistema inmunitario específico, dando lugar a la respuesta inmune adquirida.

En la respuesta inmune intervienen células (linfocitos T, linfocitos B y células presentadoras de antígenos) que «patrullan» continuamente con la finalidad de conservar la identidad y mantener la individualidad del organismo, rechazando «lo extraño», denominado antígeno, que pueden estar compuestos por proteínas, polisacáridos o ácidos nucleicos. Los antígenos son neutralizados por medio de mecanismos celulares complejos en los que participan diferentes poblaciones de linfocitos (inmunidad celular), así como por la secreción de anticuerpos por parte de los plasmocitos (inmunidad humoral).

Los linfocitos se capacitan (maduran) por mecanismos de diferenciación celular en los órganos linfáticos primarios, que corresponden a la médula

ósea para los linfocitos B y el timo para los linfocitos T. Una vez que se vuelven «inmunocompetentes», es decir, capaces de reaccionar con su antígeno específico, colonizan a los órganos linfáticos secundarios, a la espera de «su» antígeno. Están presentes en la linfa, que es filtrada por los ganglios linfáticos, en la sangre que irriga el bazo y en la mucosa de las vías respiratoria, digestiva y urinaria.

La respuesta inmune posee las siguientes características: *a)* reconoce lo propio de lo extraño; *b)* tiene memoria, en esto se basa la importancia de la vacuna, ya que en un contacto posterior con el antígeno el organismo ya está sensibilizado y la reacción es lo suficientemente intensa como para neutralizar el antígeno potencialmente patógeno, y *c)* los anticuerpos que se forman poseen una especificidad, una selectividad y una sensibilidad altas. Cada anticuerpo reacciona con «su» antígeno. Se calcula que el ser humano posee un trillón de linfocitos, y que cada uno produce un determinado tipo de antígeno, como si millones de llaves abrieran millones de cerraduras en forma altamente específica. Los antígenos estimulan a las células productoras de sus anticuerpos específicos, cada antígeno estimula a un linfocito B determinado. Es por ello que debe existir una alta probabilidad de encuentro entre el antígeno y el anticuerpo, lo cual está garantizado por la particular disposición de los linfocitos en los ganglios linfáticos, el bazo y las mucosas. Hay tantos anticuerpos como antígenos hayan tomado contacto con el individuo, y cada linfocito sintetiza sólo un tipo determinado de anticuerpo. Cuando se produce el encuentro entre el antígeno y el anticuerpo, se establece una «amplificación» y se forman clones de un determinado tipo de linfocito que es capaz de secretar un anticuerpo específico.

1.4 Moléculas de membrana que participan en el reconocimiento inmunológico

1.4.1 Complejo mayor de histocompatibilidad

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) comprende un conjunto de proteínas antigénicas de superficie HLA (antígeno leucocitario humano). Existen dos tipos de glucoproteínas de superficie: CMH de clase I, que están presentes en todas las células nucleadas, y CMH de clase II, que están presentes en las células presentadoras de antígenos (CPA) y linfocitos B. Las CPA son los monocitos, macrófagos, células de Von Kuppfer, células dendríticas, células de Langerhans, astrocitos, microglía, macrófagos alveolares (células de polvo o neumonocitos III), histiocitos y osteoclastos; todas integrantes del llamado sistema fagocítico mononuclear (SFM).

1.4.2 Receptor de células T

El receptor de células T (TCR) corresponde a proteínas de superficie que se disponen en dímeros, con dos cadenas cortas que forman un brazo α y otro β similares a las de las inmunoglobulinas unidas por enlaces disulfuro (fig. 11.2).

1.4.3 Receptor de células B

Los linfocitos B poseen sobre su superficie inmunoglobulinas que no se secretan y son reconocedoras de antígenos. Cada linfocito B tiene especificidad para un solo tipo de antígeno (v. fig. 11.2).

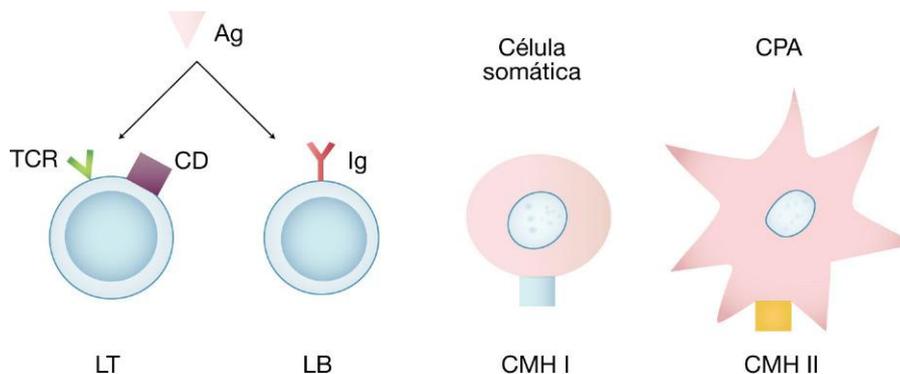


FIGURA 11.2 Células que participan en la respuesta inmune con sus receptores de membrana específicos.

1.4.4 Cúmulo de diferenciación

Del inglés *cluster of differentiation* (CD), son moléculas marcadoras o antígenos expuestos en la superficie celular que se marcan en forma específica mediante la utilización de anticuerpos monoclonales. Su expresión depende del grado de diferenciación o maduración de linfocitos T una vez capacitados en el timo (v. fig. 11.2).

1.5 Secuencia simplificada del mecanismo de la reacción inmune

Una vez ingresado el antígeno al organismo, éste es fagocitado por la CPA, digerido en sus lisosomas y «expuesto» en su mínima expresión en la superficie de la membrana de las CPA. El macrófago (CPA) se activa y emite a su vez pseudópodos para aumentar la superficie de exposición del antígeno. Una vez expuesto el antígeno, se localiza al lado del CMH II de la CPA, que, activada, secreta interleucina 1 (IL-1). La interleucina estimula el reconocimiento de la CPA activada por parte de los linfocitos T «ayudantes o colaboradores» (LT *helper*), también conocidos como T4 o CD4, ya que expresan CD4 al lado de su TCR específico. Se establecerá entonces una unión semejante a un sistema de dobles llaves, en el que el antígeno se une al TCR y el CMH II al CD4. Una vez establecido el contacto, el linfocito T *helper* libera interleucina 2 (IL-2). La IL-2 desencadenará, entonces, los mecanismos de inmunidad celular y humoral.

1.5.1 Inmunidad celular

La IL-2 activa a los linfocitos T citotóxicos o LT8 o CD8, que reconocen específicamente a células del organismo que expresan en su superficie el antígeno, uniéndose el TCR al antígeno y el CD8 al CMH I, y en consecuencia se desencadena la liberación de gránulos que este LT8 posee en su citoplasma cortical y que contiene perforinas, correspondientes a proteínas que «agujerean» la membrana plasmática, y fragmentinas, que ingresan en la célula, aumentan su gradiente osmótico atrayendo agua, hinchándola (aumento de volumen) y causándole la muerte por una suerte de «estallido celular». Obsérvese que nunca los LT8 podrán unirse a las CPA y destruirlas ya que éstas poseen CMH II.

Existe otro reconocimiento «menos específico» por parte de unos linfocitos T denominados *natural killers* (o NK, «asesinas naturales»), que sólo expresan en su superficie TCR (no posee CD), y reconocen a los antígenos que expresan en su membrana las células tumorales. También liberan perforinas y fragmentinas, participan además en el control de infecciones virales, así como contra agentes bacterianos y parasitarios. Las NK forman parte de la inmunidad innata y participan en la primera respuesta de defensa con agentes infecciosos. Estas células representan un nexo entre la inmunidad innata y la inmunidad adquirida.

Las células LT8 y NK son las que están implicadas en la inmunidad celular (fig. 11.3).

1.5.2 Inmunidad humoral

Por otro lado, la IL-2 activa a los linfocitos B para que se diferencien en plasmocitos, los cuales secretarán anticuerpos (inmunoglobulinas específicas) contra un determinado antígeno. Los anticuerpos neutralizan a los antígenos además de intervenir en el proceso de opsonización, mediante el cual los macrófagos son más atraídos por los anticuerpos y fagocitan los antígenos opsonizados. Este último mecanismo recibe el nombre de inmunidad humoral. Hay que tener en cuenta que, una vez activados los linfocitos, éstos se clonan y patrullan reteniendo en la «memoria» la estructura del antígeno invasivo, durante años o incluso toda la vida del organismo (v. fig. 11.3).

2 ÓRGANOS LINFÁTICOS

2.1 Características del tejido linfático

El tejido linfático o linfoide es un tejido conectivo especializado, compuesto por células y matriz extracelular. Las células incluyen diferentes poblaciones de linfocitos T y B, así como linfoblastos, plasmocitos, macrófagos, células dendríticas, células reticulares y células sanguíneas. El predominio de linfocitos distinguibles por ser células con un núcleo central y un escaso citoplasma, otorga a los órganos linfáticos una basofilia característica cuando se los observa al microscopio óptico con hematoxilina-eosina. La matriz extracelular está formada por fibras reticulares, que forman una densa red sustentacular (que da sostén). Las células reticulares que originan estas fibras se observan

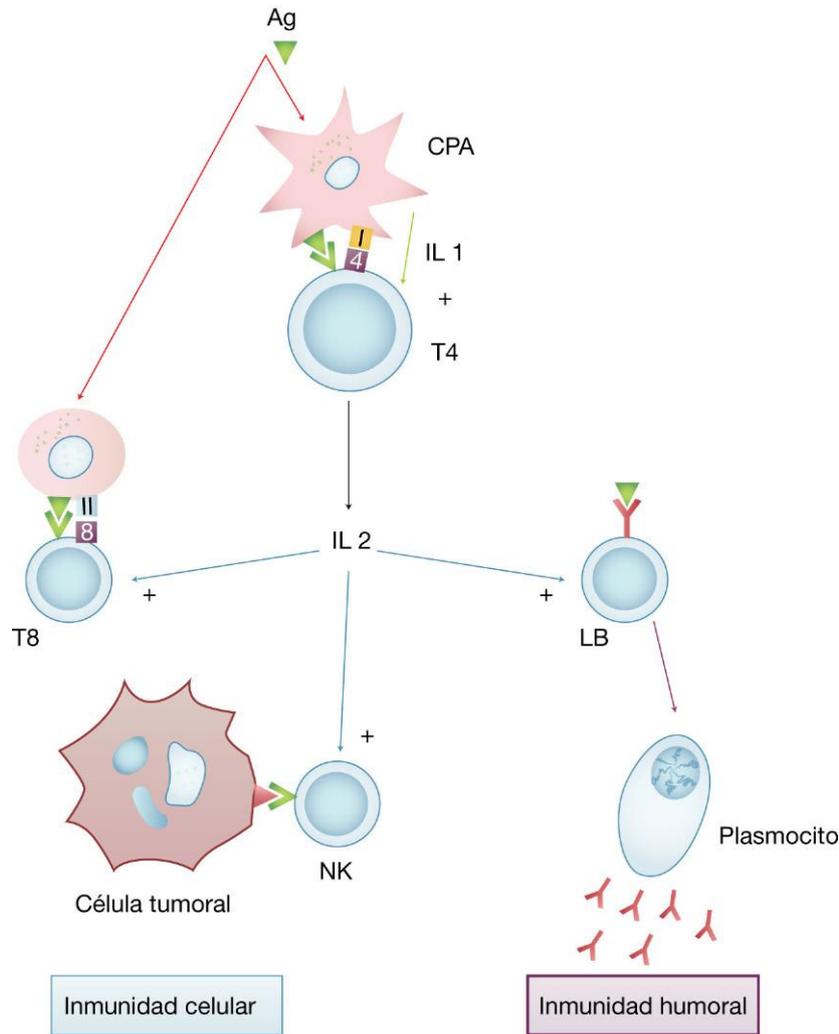


FIGURA 11.3 Esquema comparativo de las células y moléculas que intervienen en los tipos de inmunidad celular y humoral.

con grandes núcleos ovoides de cromatina laxa, diferenciándose así de los linfocitos.

El tejido linfático se clasifica en: *a*) difuso, en el cual sus células no están asociadas formando estructuras particulares, y *b*) folicular o nodular, donde los linfocitos se aglomeran y forman estructuras circulares. Éstos, a su vez, se subdividen en primarios, constituidos exclusivamente por linfocitos maduros, y secundarios, en donde la zona central ha «reaccionado» frente a la presencia de antígenos. En esta zona los linfocitos proliferan, y en consecuencia, en ellos se observan núcleos de cromatina laxa pertenecientes a linfoblastos, lo cual contrasta con la zona externa, o marginal, donde los linfocitos poseen su característico núcleo de cromatina densa. Cuando se observan folículos con estas características, a la zona central más clara se la denomina «centros germinativos de Fleming».

A los órganos linfáticos se los puede clasificar, desde el punto de vista funcional, en primarios y secundarios, y desde el punto de vista estructural, en capsulados (ganglio linfático, timo y bazo) y no capsulados (amígdalas, TLAM). En los órganos linfáticos primarios los LT (timo) y LB (médula ósea) se originan y capacitan. Los órganos linfáticos secundarios son colonizados por LT y LB ya capacitados, donde siguen proliferando (p. ej., bazo, amígdalas, TLAM).

2.2 Ganglio linfático

Existen unos 500 ganglios linfáticos, pequeños órganos capsulados macizos y parenquimatosos de 1-5 mm de diámetro, de forma arriñonada o «en poroto o judía», que al microscopio óptico se observan

como estructuras muy celulares y basófilas con la técnica de hematoxilina-eosina, ampliamente distribuidos en el cuerpo. No existe región del organismo en la que drene linfa a la sangre sin haber atravesado previamente algún ganglio linfático. Son órganos «intercalados en la circulación linfática». El conocimiento de sus localizaciones regionales es de suma importancia médica, ya que orientan hacia el diagnóstico de un proceso inflamatorio o un tumor. En el caso de los tumores, el estudio por biopsia es muy importante para obtener información del estadio del tumor, del cual depende el tratamiento adecuado y el pronóstico. En situaciones patológicas pueden llegar a tener más de 2 cm de diámetro (adenopatías). Los ganglios linfáticos están cubiertos por una cápsula de tejido conectivo denso, por fuera de la cual se encuentran vasos sanguíneos inmersos en tejido conectivo laxo con abundantes células adiposas que forman a su alrededor un «colchón adiposo». Los ganglios poseen dos caras: una convexa, que es atravesada por varios vasos linfáticos aferentes, y otra cóncava, que contiene el hilio del órgano, correspondiente a la zona de salida de los vasos linfáticos, así como de entrada y salida de vasos sanguíneos (fig. 11.4). Desde la cápsula se proyectan tabiques o trabéculas hacia el interior del ganglio delimitando así una zona cortical (con tabiques) y otra medular (con tabiques). En la corteza se pueden distinguir dos regiones: el córtex o corteza propiamente dicha, en la que abundan los folículos linfáticos primarios

y/o secundarios, en los cuales predominan los linfocitos B, y el paracórtex o paracorteza, sin folículos, con una disposición difusa del tejido linfóide, que llega hasta el límite entre la corteza y la médula, donde predominan los linfocitos T (figs. 11.5 y 11.6; v. también fig. 11.4). En la médula, el tejido linfático se dispone formando cordones de linfocitos de trayectoria laberíntica o irregular que se extienden desde la paracorteza hacia el interior del órgano pero sin llegar hasta el hilio, llamados cordones medulares, que se distinguen por ser basófilos en las tinciones con hematoxilina-eosina (fig. 11.7; v. también fig. 11.4). El resto del ganglio está formado por los senos, zonas de circulación preferencial de la linfa donde se encuentran linfocitos dispersos en un estroma con predominio de células reticulares que, al poseer núcleos grandes de cromatina laxa, le otorgan una menor basofilia. Los senos son, de afuera hacia dentro: *a*) el seno subcapsular o marginal, que se ubica entre la cápsula y la corteza; *b*) los senos cortical, perifolicular, peritrabeculares o intermedios, ubicados entre las trabéculas y el tejido linfático que forman la corteza y la paracorteza, y *c*) los senos medulares, ubicados entre los cordones medulares (fig. 11.8; v. también figs. 11.4 y 11.7).

2.2.1 Drenaje linfático

La linfa, como se describió en el capítulo 10, penetra en los ganglios linfáticos a través de vasos linfáticos

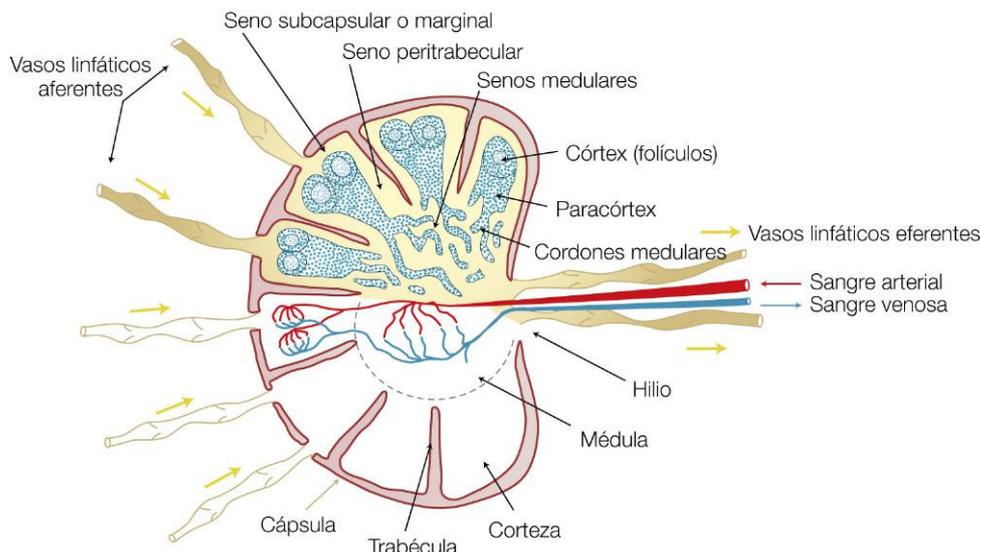


FIGURA 11.4 Esquema del ganglio linfático en el que se indica su histología y la circulación sanguínea y linfática.

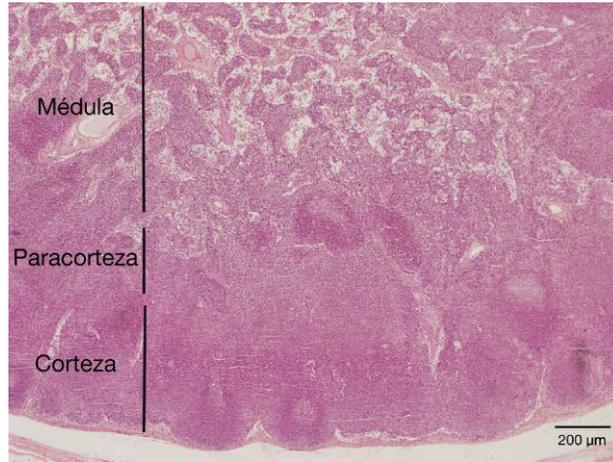


FIGURA 11.5 Ganglio linfático de rata teñido con hematoxilina-eosina en el que se observa la corteza, la paracorteza y la médula.

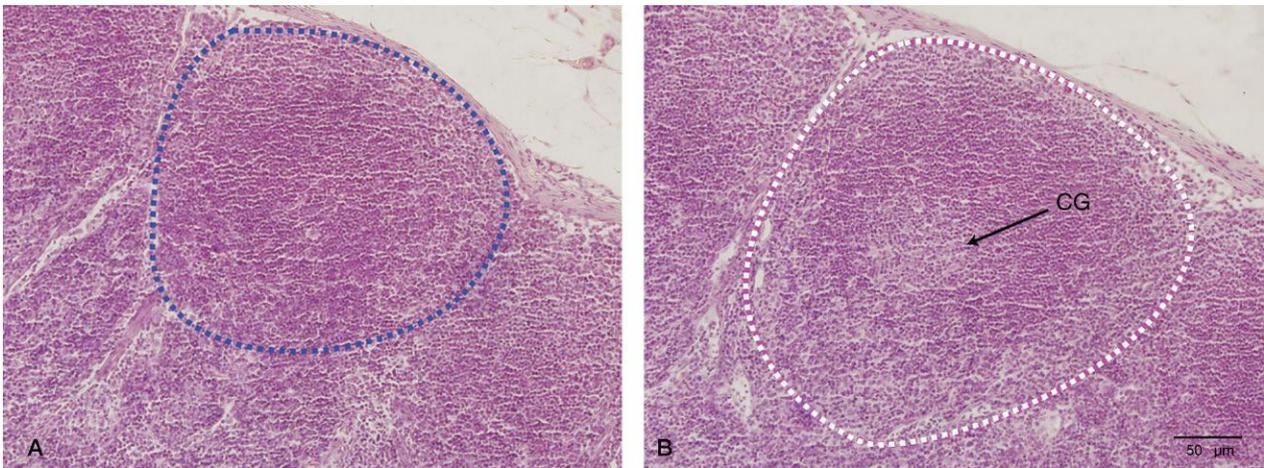


FIGURA 11.6 Corteza de un ganglio linfático de rata teñido con hematoxilina-eosina. En **A** se observa un folículo primario, y en **B**, un folículo secundario con su centro germinativo (CG) de Fleming.

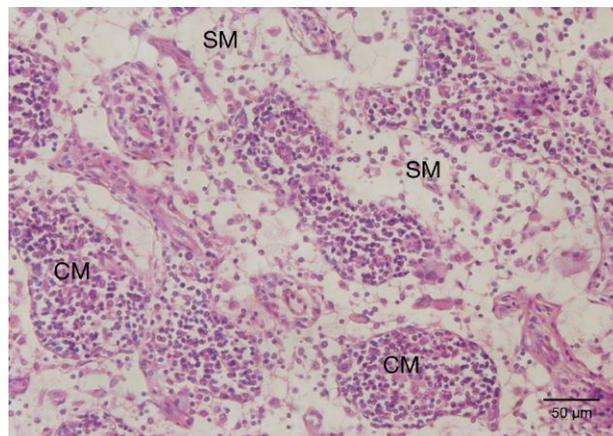


FIGURA 11.7 Médula de un ganglio linfático de rata teñida con hematoxilina-eosina. Se observan cortes transversales de cordones medulares (CM), entre los cuales se encuentran los senos medulares (SM).

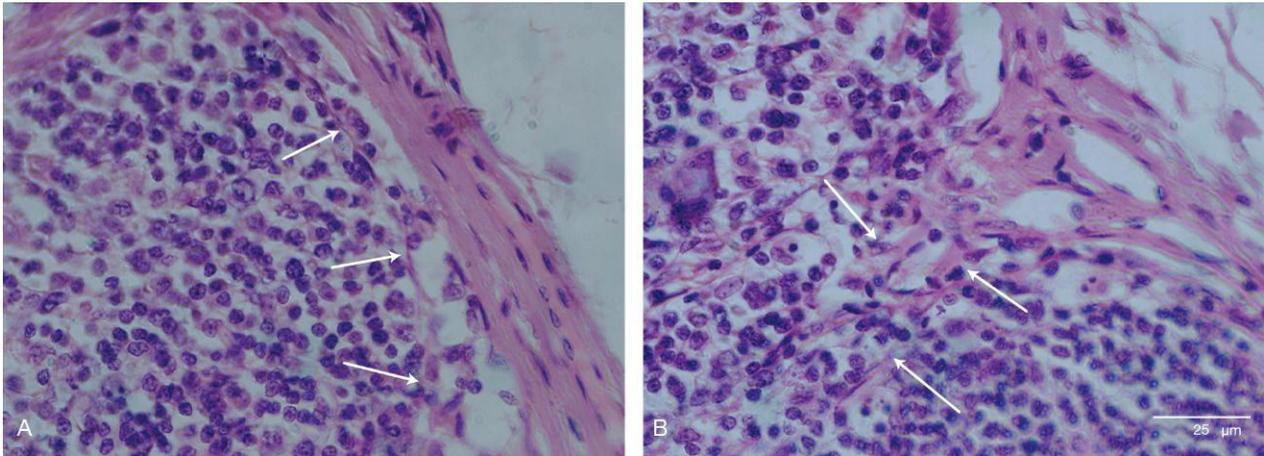


FIGURA 11.8 Cápsula y región cortical de un ganglio linfático de rata teñido con hematoxilina-eosina. Las flechas señalan en **A** el seno subcapsular, y en **B**, los senos corticales o peritrabeculares.

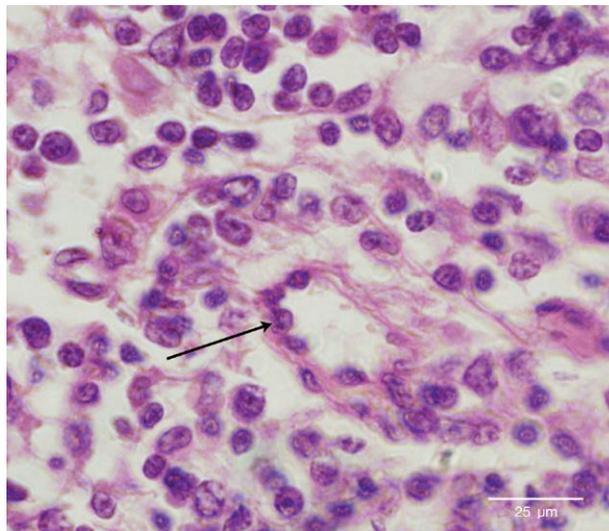


FIGURA 11.9 Ganglio linfático de rata teñido con hematoxilina-eosina. La flecha señala una vénula de endotelio alto.

que atraviesan la cápsula. Una vez en el ganglio, circula atravesando todo el parénquima, aunque preferentemente por los senos, hacia el hilio del órgano, donde se encuentran los vasos linfáticos eferentes, siempre en menor número que los aferentes (v. fig. 11.4).

2.2.2 Circulación sanguínea

La irrigación de los ganglios proviene de arterias que penetran por el hilio, que una vez en el parénquima del órgano se capilarizan primero en la médula y luego en la corteza, principalmente alrededor de los folículos, para continuar, a través de vénulas y venas, en sentido inverso al arterial, saliendo de los ganglios

a través del hilio (v. fig. 11.4). Una particularidad de estos vasos es que las células endoteliales de los capilares y vénulas en la corteza tienen un epitelio cúbico simple (vénulas de endotelio alto), que parecen favorecer la entrada y la salida de linfocitos a través de aquéllos (fig. 11.9).

2.2.3 Funciones

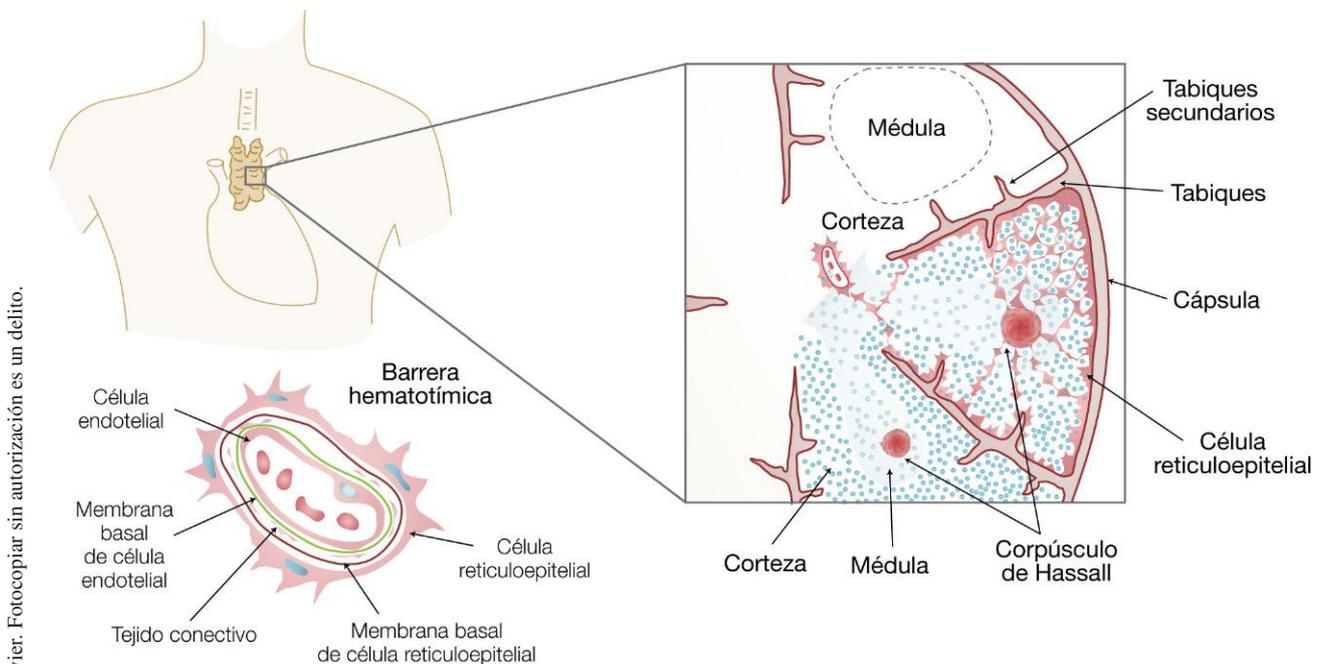
La principal función de estos órganos consiste en la filtración de las impurezas (desechos, proteínas extrañas, microorganismos, células tumorales) provenientes de la linfa. De esta manera, en los ganglios se «purifica» la linfa mediante un mecanismo selectivo, que consiste en la activación del sistema inmune,

en el que participan los macrófagos, que a través de pseudópodos hacia los senos atrapan antígenos, para ser fagocitados y presentados a los linfocitos y plasmocitos (producción de anticuerpos), y otro mecanismo no selectivo, en el cual los desechos y agentes potencialmente patógenos quedan atrapados en la malla o red que forma el estroma.

2.3 Timo

El timo es un órgano capsulado de forma triangular, bilobulado, macizo y parenquimatoso (con poco estroma), de localización intratorácica, ubicado en el mediastino anterior, por detrás del esternón y apoyado sobre el pericardio y los grandes vasos del corazón, que en los niños puede llegar hasta el cuello. Posee un mayor tamaño en el feto y en los recién nacidos, y después de la adolescencia involuciona hasta atrofiarse en la senectud, edad en la que permanece como un cordón fibroadiposo, aunque nunca deja de cumplir con sus funciones de defensa dada su función en la «capacitación» de linfoblastos a linfocitos T (o timocitos) maduros. El timo posee una cápsula formada por tejido conectivo denso que envía tabiques hacia el interior del órgano que delimitan lobulillos de variados tamaños y formas. Cada lobulillo tímico posee una corteza parenquimatososa formada por tejido linfático

y una médula en la que predomina el estroma. Desde el tejido conectivo que forma la cápsula y los tabiques que rodea a los lobulillos se originan cortos tabiques secundarios, no muy profundos, que llegan al límite entre la corteza y la médula (fig. 11.10). A su vez, la tabicación de los lobulillos es incompleta; éstos tienen su continuación entre sí a través de sus zonas medulares. El parénquima está formado por linfocitos T tan densamente empaquetados que convierten a este órgano en el más basófilo de todos los órganos linfáticos. Los linfocitos T están sostenidos por un estroma, que como particularidad no posee células ni fibras reticulares, sino un tipo especial de células de origen epitelial endodérmico y ectodérmico, provenientes del esbozo de la tercera y la cuarta bolsa faríngea. Estas células, llamadas reticuloepiteliales, dado su origen epitelial, tienen forma estrellada y forman una red al unirse entre sí a través de desmosomas en los extremos de sus prolongaciones (fig. 11.11). Al microscopio óptico con hematoxilina-eosina, se los identifica por poseer un núcleo grande, ovoide, de cromatina laxa y nucléolo evidente, así como un citoplasma eosinófilo. Al microscopio electrónico se puede evidenciar que dicha acidofilia se debe a la presencia de abundantes tonofilamentos. Existen diferentes tipos de células reticuloepiteliales según su localización, su



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 11.10 Esquema en el que se indica la ubicación anatómica del timo, su estructura histológica y los componentes de la barrera hematotímica.

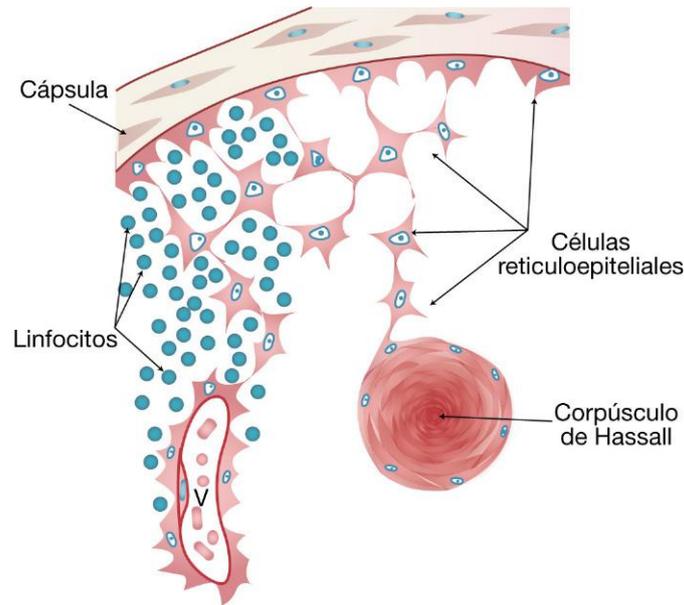


FIGURA 11.11 Esquema en el que se indica la estructura histológica de la corteza y la médula del timo con sus tipos celulares y estructuras características (corpúsculo de Hassall).

función y su origen; las de tipo I a III son corticales y endodérmicas, y las de tipo IV a VI, medulares y ectodérmicas. Las células de tipo I son células que compartimentalizan la cápsula y las trabéculas, y, junto con el endotelio de los capilares, forman la barrera hematotímica (v. más adelante) (v. fig. 11.10). Las de tipo II se encuentran en el tercio externo y medio de la corteza, constituyendo una densa red y prolongaciones que forman canales que facilitan el desplazamiento de los linfocitos T hacia la médula al mismo tiempo que inducen su diferenciación desde células troncales, a través de diversos factores que secretan (timosinas, timopoyetinas, timulina, timomodulina, factor humoral tímico). Las de tipo III se encuentran formando una red en el tercio interno de la corteza. Las de tipo IV forman una extensa malla en la médula. Las de tipo V corresponden a células indiferenciadas. Las de tipo VI forman unas estructuras laminadas en forma concéntrica redondas y fuertemente acidófilas, de hasta 150 μm de diámetro, denominadas corpúsculos de Hassall (v. fig. 11.11). Estas estructuras son características del timo humano, y cuando se observan al microscopio óptico aseguran el diagnóstico de certeza del órgano. Corresponden a células epiteliales semejantes a los queratinocitos de la epidermis, pero, a diferencia de éstas, que pueden descamarse, las células del timo no pueden hacerlo, y una vez que entran en degeneración (los núcleos se vuelven picnóticos), se queratinizan, calcifican y

necrosan para finalmente formar un quiste de contenido hialino eosinófilo, constituyendo el corpúsculo de Hassall (fig. 11.12). En la corteza, las células reticuloepiteliales seleccionan los linfocitos T cuyo TCR está bien constituido, y en la médula seleccionan los linfocitos T que pueden reconocer lo propio de lo no propio. El resto de los linfocitos mueren por apoptosis. Estos corpúsculos aumentan su tamaño y número con la edad; su función es desconocida, pero su presencia en abundancia es característica de timos de personas de edad avanzada.

La función principal del timo es la producción y capacitación de los linfocitos T o timocitos. Los linfocitos T tienen una vida muy prolongada; son capaces de colonizar y recolonizar los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas o el epitelio de las mucosas (TLAM, tejido linfático asociado a las mucosas). Los linfocitos T son capaces de reconocer y reaccionar ante todo componente tisular que sea extraño para el organismo. Además, una característica importante de los linfocitos T es la de poseer memoria, de modo que, cuando ha reaccionado ante una sustancia extraña, mantiene la información durante años y reacciona cuando ésta ingresa nuevamente en el organismo.

2.3.1 Barrera hematotímica

El timo es un órgano irrigado por la arteria subclavia que, una vez capilarizada, constituye parte de una

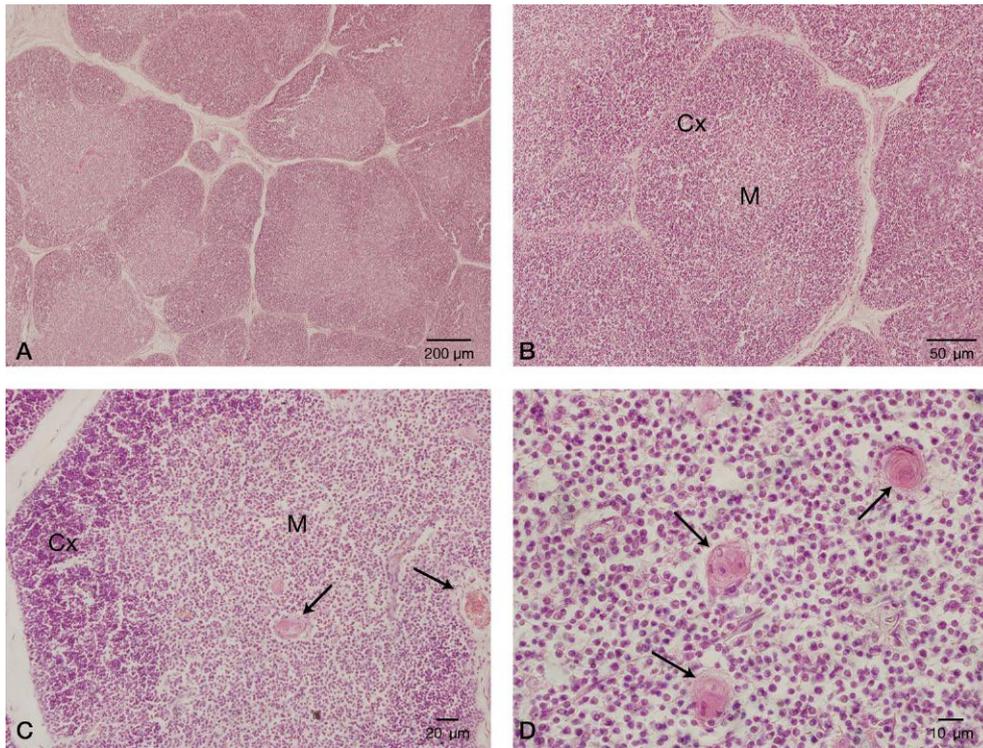


FIGURA 11.12 Timo de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Se observan lobulillos tímicos separados por tabiques incompletos de tejido conectivo. **B)** Lobulillo tímico en el que se distingue la corteza (Cx) y la médula (M). **C)** Lobulillo tímico en el que se observa la corteza (Cx), la médula (M) y los corpúsculos de Hassall (*flechas*). **D)** Médula de un lobulillo tímico en el que las flechas señalan tres corpúsculos de Hassall.

barrera que impide todo tipo de contacto entre la sangre y el parénquima tímico, de forma que lo aísla de los antígenos circulantes. La barrera está formada de adentro hacia fuera por: *a)* células endoteliales (pertenecientes a capilares continuos); *b)* membrana basal endotelial; *c)* una delgada capa de tejido conectivo, con fibras reticulares y colágenas, donde además puede encontrarse algún fibrocyto; *d)* membrana basal de células reticuloepiteliales, y *e)* células reticuloepiteliales de tipo I («citorreticulopericapilar»), que tapizan toda la superficie externa de la barrera. En conclusión, entre los linfocitos T y la sangre no puede haber contacto, dada la existencia de la barrera hematotímica (v. [fig. 11.10](#)); sin embargo, los timocitos, una vez formados y capacitados, podrán colonizar el resto del sistema inmune gracias a la presencia en el timo de vasos linfáticos eferentes que pueden ser atravesados por estas células.

2.4 Bazo

El bazo u órgano esplénico es el órgano linfático encapsulado más grande del organismo, es impar y tiene

forma ovoide, con 12 cm de largo por 8 cm de ancho, y 200 g de peso; constituye la mayor acumulación linfática del cuerpo. Es un órgano macizo, parenquimatoso, de localización abdominal ubicado en el hipocondrio izquierdo, está recubierto por peritoneo, formado a su vez por un epitelio plano simple o mesotelio apoyado sobre una delgada capa de tejido conectivo laxo o submesotelio. Se localiza por debajo del diafragma, detrás del estómago, por delante de las últimas costillas izquierdas y por encima de la flexura colónica y el riñón izquierdo. Es un órgano linfático pero no posee vasos linfáticos, y está intercalado en la circulación sanguínea. Posee una cara convexa y lisa y otra cóncava que presenta protrusiones irregulares donde se encuentra el hilio. Está recubierto por una gruesa cápsula que tiene la particularidad de poseer, además de tejido conectivo denso, una gran cantidad de fibras musculares lisas. De la cápsula parten tabiques muy cortos que no alcanzan a subdividir el órgano en ningún tipo de compartimento reconocible histológicamente ([fig. 11.13](#)). El estroma comprende células y fibras reticulares que forman una malla de sostén. El

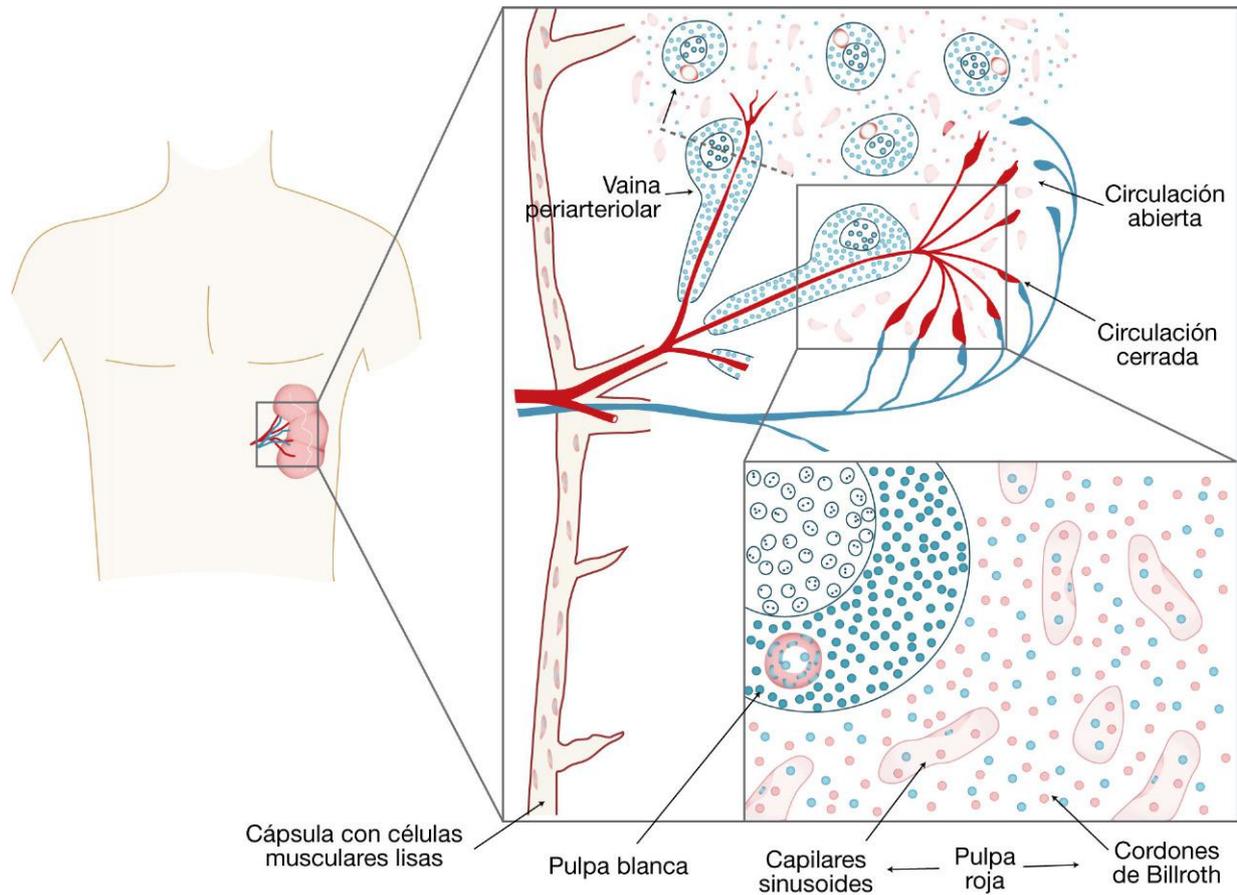


FIGURA 11.13 Esquema de la ubicación anatómica del bazo, estructura histológica e irrigación sanguínea.

parénquima está constituido por todos los elementos de la sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos (con predominio de linfocitos B y T), linfoblastos, plasmocitos, macrófagos y células interdigitadas o dendríticas. Cuando se secciona este órgano con una cuchilla en fresco, llama la atención su intenso color rojo brillante debido a la gran cantidad de eritrocitos que contiene; esta región recibe el nombre de «pulpa roja» y está intercalada en forma homogénea por estructuras redondas y blancas, correspondientes a cúmulos de tejido linfoide llamadas «pulpa blanca» (v. [fig. 11.13](#)).

2.4.1 Irrigación

El bazo está irrigado por la arteria esplénica, rama del tronco celíaco que proviene de la aorta abdominal. La arteria esplénica se divide en dos ramas, una superior y otra inferior, que después de entrar por el hilio forma las arterias trabeculares, ya que están rodeadas por el tejido conectivo de las cortas trabéculas que existen en esta región. A partir de éstas se forma

la «arteria central del corpúsculo de Malpighi». Estas arterias presentan una capa adventicia o externa totalmente infiltrada por linfocitos, formándose una «vaina periarteriolar» de linfocitos densamente empaquetados. Cuando en alguna parte de esta vaina se produce una reacción ante la presencia de antígenos, se forma un «centro germinativo», y de esta manera queda una zona de reacción al costado o excéntrica a la arteria (que en realidad no es arteria sino arteriola, y no es central sino excéntrica); en los cortes transversales se los observa como corpúsculos, el «corpúsculo de Malpighi o esplénico», que corresponde a la pulpa blanca del órgano. Se continúan a partir de estas arteriolas las «arteriolas peniciladas», llamadas así porque al ramificarse profusamente toman el aspecto de las cerdas de un pincel. Éstas constan de tres porciones: *a*) las «arteriolas pulpares», que son las más extensas en recorrido, y se vuelven a ramificar y afinar; *b*) las arteriolas envainadas, las cuales se dilatan en forma varicosa, y se encuentran rodeadas por una compartimentalización de células reticulares

y macrófagos, formando una estructura denominada «elipsoide o vaina de Schweigger-Seidel», que intervendría como filtro y tendría, además, cierta capacidad contráctil, y *c*) capilares sinusoides. Estos capilares pueden continuarse directamente a través de vénulas (circulación cerrada) o abrirse directamente al parénquima desde donde las células sanguíneas vuelven a las vénulas (circulación abierta). Durante muchísimos años esta cuestión fue punto de discusión; finalmente parece que están presentes ambos tipos. De todas formas, la sangre puede fluir libremente hacia y desde el parénquima debido a la presencia de capilares sinusoides, por lo cual la circulación —ya sea abierta o cerrada— desde el punto de vista fisiológico no tiene mayor relevancia. Por último, la sangre fluye desde las vénulas hacia las venas pulpares, venas trabeculares y venas esplénicas hacia la vena porta, y se dirige al hígado. Dada la descripción de la circulación sanguínea del bazo, es preciso recalcar su importancia como «órgano intercalado en la circulación sanguínea», lo cual le permite tomar un contacto directo en la detección de agentes extraños que circulen en el plasma, así como la presencia de células defectuosas o glóbulos rojos envejecidos (v. [fig. 11.13](#)).

2.4.2 Descripción histológica

Este órgano está constituido por estructuras que se repiten homogéneamente; por un lado, la pulpa blanca, que corresponde a los corpúsculos de Malpighi y las vainas linfáticas periarteriolares, y, por otro, la pulpa roja, que es el parénquima rico en capilares y células de la sangre que se encuentra entre estos corpúsculos. Los corpúsculos de Malpighi contienen tres zonas: *a*) el centro germinativo (sólo si hay una respuesta inmune); en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina presentan una débil basofilia debida a la presencia de núcleos de linfoblastos y plasmocitos que poseen cromatina laxa; *b*) la zona marginal o del manto, donde presentan una fuerte basofilia por contener linfocitos maduros empaquetados, cuyos núcleos poseen cromatina densa, y *c*) la arteriola, ubicada en un extremo de esta última zona. Su clásica denominación como pulpa blanca se debe a su observación al corte en fresco, en el cual los infiltrados linfocitarios se observan blancos, a pesar de que con el microscopio óptico con hematoxilina-eosina se aprecian como

estructuras basófilas dada la abundante presencia de linfocitos. La pulpa roja, que comprende el resto del órgano, posee dos elementos: los capilares sinusoides o senos venosos, que son difíciles de observar con hematoxilina-eosina porque se colapsan durante la fijación, y los cordones esplénicos de Billroth, correspondientes al tejido linfático que queda entre los senos venosos. En éstos se encuentra el estroma con abundantes células y fibras reticulares, y el parénquima constituido por glóbulos rojos y blancos, que fluyen libremente desde los senos venosos y hacia éstos ([fig. 11.14](#)).

2.4.3 Función

El bazo forma, almacena y destruye eritrocitos envejecidos. Además, cumple una función fagocítica, produce anticuerpos por la presencia de plasmocitos, acumula plaquetas y lípidos e interviene en el metabolismo del hierro, almacenándolo en forma de ferritina a partir de los glóbulos rojos destruidos. Es un reservorio de sangre, dado que posee músculo liso en su cápsula que se contrae con el ejercicio, lo cual facilita la liberación de la sangre acumulada.

El bazo tiene función hemopoyética y particularmente linfopoyética en el estadio embrionario.

A través de los macrófagos interviene en la detección de glóbulos rojos envejecidos, que pierden su forma bicóncava y se transforman en esferocitos. Éstos se destruyen (hemocateresis) a su paso por los sinusoides y los macrófagos fagocitan sus restos, reutilizándose todos sus componentes; de la fracción globina se rescatan los aminoácidos para formar nuevas moléculas proteicas, el grupo hemo se degrada a bilirrubina que se transporta al hígado, y el hierro se reutiliza y es transportado por proteínas plasmáticas.

El bazo constituye una de las grandes reservas de glóbulos rojos del organismo, que en casos de hipoxia y ejercicio físico, pueden pasar a la circulación gracias a la contracción de la cápsula a través de las células musculares lisas que contiene.

Las funciones inmunológicas del bazo comprenden: la presentación de los antígenos por parte de las CPA (células dendríticas y macrófagos), la activación y la proliferación de los linfocitos B y T, la producción de anticuerpos contra antígenos presentes en la sangre circulante y la eliminación de antígenos de la sangre.

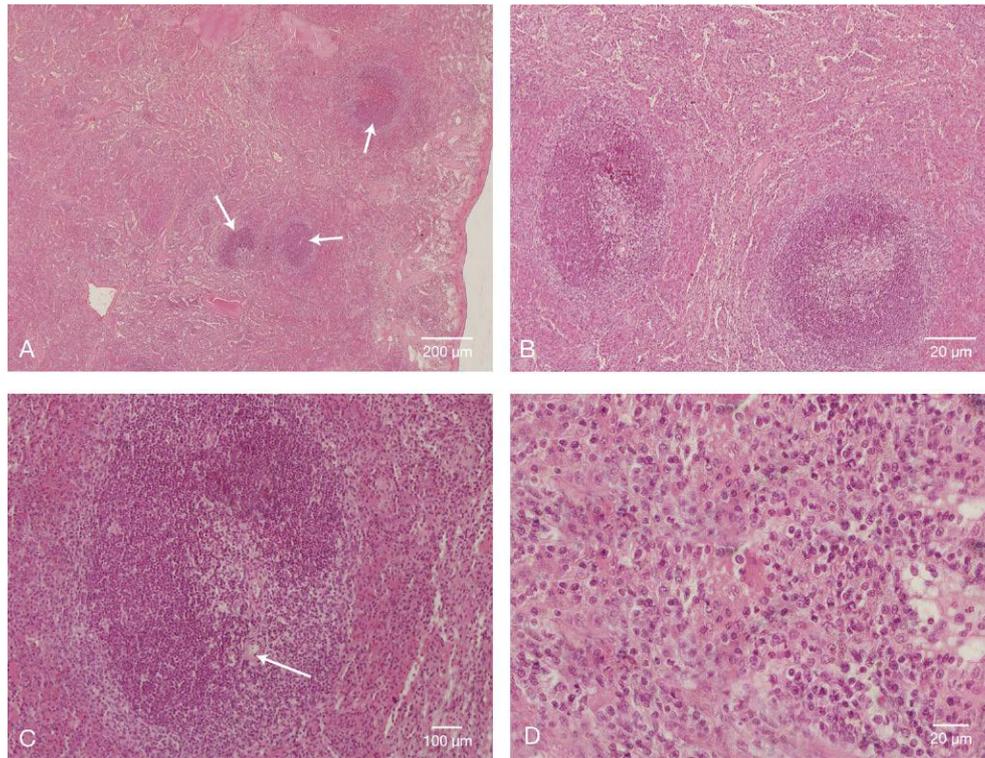


FIGURA 11.14 Bazo de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Estructura histológica general; las flechas indican la zona de pulpa blanca. **B)** A mayor magnificación de la pulpa blanca de **A**, se observan dos corpúsculos de Malpighi. **C)** Corpúsculo de Malpighi con centro germinativo y arteriola excéntrica (*flecha*). **D)** Pulpa roja, se aprecian los cordones de Billroth entre los sinusoides.

La activación y proliferación de los linfocitos T, así como la diferenciación de los linfocitos B y los plasmocitos y la secreción de anticuerpos, ocurren en la pulpa blanca.

2.5 Amígdalas

Las amígdalas constituyen estructuras linfoides no encapsuladas en la cavidad faríngea, de pequeño tamaño, semejantes a una almendra (del griego *amygdála*). Intervienen en la defensa ante la entrada de agentes infecciosos por vía oral. Están formadas por muchos nódulos linfáticos primarios y secundarios, que se encuentran en el tejido conectivo por debajo del epitelio plano estratificado no queratinizado que tapiza la boca y la faringe. Este epitelio generalmente está infiltrado por abundantes linfocitos y en él se forman invaginaciones «en dedo de guante» hacia la profundidad de la amígdala que constituyen las llamadas criptas amigdalinas, en cuyo fondo se pueden formar cúmulos de células linfoides que degeneran y forman los corpúsculos salivales. En la boca, las amígdalas se encuentran dispuestas en el llamado «gran círculo

linfático de Waldeyer», formado por: *a)* las amígdalas palatinas, que son las más accesibles a la observación, ubicadas entre los pilares anteriores y posteriores del velo del paladar; *b)* las linguales, ubicadas en la parte posterior del dorso de la lengua; *c)* la faríngea, que es única y está ubicada en la parte media y alta de la faringe, y *d)* las amígdalas de Gerlach, que rodean la desembocadura de las trompas de Eustaquio.

Observar las amígdalas con un «bajalengua» es de una importancia fundamental en medicina para diagnosticar la presencia de amigdalitis (inflamación ante una infección bacteriana o viral) o vegetaciones adenoideas, que pueden interferir con la respiración normal.

2.6 Tejido linfático asociado a las mucosas

El tejido linfático asociado a las mucosas (TLAM) se observa como un infiltrado de tejido linfático difuso o formando folículos en el tejido conectivo de la submucosa y/o mucosa del tubo digestivo, el árbol traqueobronquial y en las vías excretoras del aparato urinario. Su ubicación precisa se describe en cada capítulo correspondiente a estos aparatos (*fig. 11.15*).

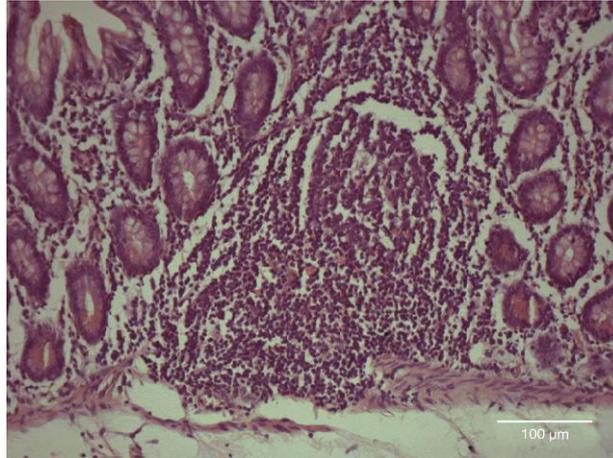


FIGURA 11.15 Intestino de rata teñido con hematoxilina-eosina. Nódulo linfático no encapsulado presente en la mucosa intestinal (TLAM).

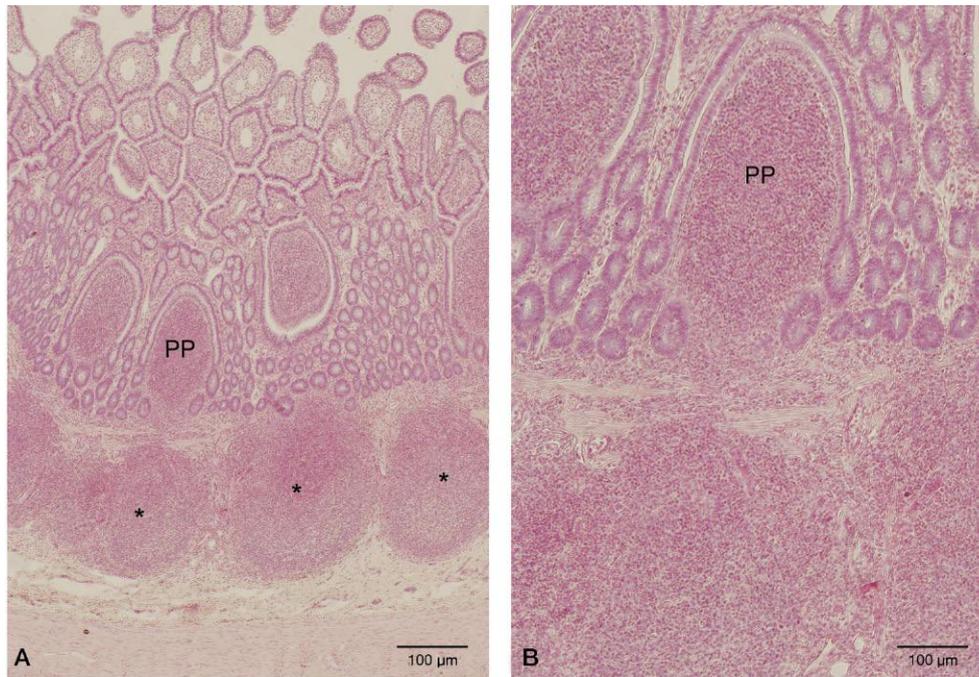


FIGURA 11.16 Intestino de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Se observan nódulos linfáticos (*) en la submucosa y placas de Peyer (PP) en la mucosa. **B)** Placa de Peyer en la mucosa; obsérvese que la placa de Peyer está revestida por las células marginales que constituyen un epitelio cúbico simple.

2.7 Placas de Peyer

Las placas de Peyer están compuestas por cúmulos de folículos linfáticos cuyo tamaño llega a ser tan grande que altera la estructura característica de la mucosa del tubo digestivo, específicamente en la región del íleon, formando protrusiones lisas hacia la luz donde no se observan vellosidades ni glándulas o criptas (fig. 11.16).

3 PROYECCIÓN CLÍNICA: SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que se caracteriza por la susceptibilidad de presentar infecciones de distinto tipo —dentro de las más frecuentes, las respiratorias— y, además, de desarrollar tumores, el más común de los cuales es

el sarcoma de Kaposi. Las vías de infección más frecuentes son la de transmisión sexual (en la que el virus atraviesa las mucosas) y la vía parenteral por el uso de jeringas contaminadas o por transfusiones de sangre no controladas.

El VIH es un retrovirus cuyo ARN viral, al traspasar la mucosa y circular en la sangre, se incorpora al genoma del linfocito CD4+ infectándolo, éste replica el virus y lo exocita; de esta forma se produce la propagación de la infección viral, infectando a otros linfocitos cooperadores. El sistema inmunitario responde produciendo linfocitos T CD8+ citotóxicos y anticuerpos dirigidos contra el virus. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos destruyen los linfocitos T CD4+ infectados, agotando en algún momento la población de los linfocitos T CD4+ cooperadores. Las personas infectadas son incapaces

de generar la respuesta inmune contra infecciones virales o bacterianas y contra células neoplásicas, por lo que desarrollan infecciones secundarias graves o tumores malignos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fainboim L, Geffner J. *Introducción a la inmunología humana*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.
- Monterio Vega MT. A new era for innate immunity. Series *Advances in Immunology that clinicians should know (I)*. *Allergol Immunopathol* 2008;36:164-75.
- Ross MH, Pawlina W. *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Schroder K, Deretic V. Innate immunity, the constant gardener of antimicrobial defense. *Curr Opin Microbiol* 2013;16:1-3.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué valor diagnóstico posee el estudio de los ganglios linfáticos que aumentan de tamaño en relación con un tumor diagnosticado o no previamente?
2. ¿Cuáles son las dos diferencias principales en la circulación sanguínea y linfática en un ganglio linfático?
3. Explique brevemente la importancia de la barrera hematotómica.
4. Complete el siguiente cuadro relativo a la respuesta inmune:

	Inmunidad innata	Respuesta inmune humoral	Respuesta inmune celular
Células que participan			
Hay reacción Ag-Ac			
Órganos en que se capacitan			

5. ¿En qué órganos linfáticos están presentes las células dendríticas y cuál es su principal función?

Respuestas

1. Las células cancerígenas tienen la capacidad de colonizar distintos tejidos (metastatizar). Una de las vías de diseminación tumoral es la vía linfática. En este caso, las células tumorales alcanzan la circulación linfática, la linfa es filtrada por los ganglios linfáticos y las células tumorales son atacadas y retenidas en los ganglios. El estudio de estos últimos puede ser diagnóstico en algunos casos, y en otros ayuda a determinar si las células cancerosas han adquirido la capacidad para diseminarse a distintas partes del cuerpo; en este último caso, el estudio permite establecer el estadio de la enfermedad, de lo cual dependerá el tratamiento que habrá que adoptar. Muchos tipos de cánceres se diseminan por medio del sistema linfático, y uno de los primeros sitios de diseminación para estos cánceres son los ganglios linfáticos cercanos. Un ganglio linfático centinela se define como el primer ganglio linfático adonde las células cancerosas tienen más probabilidad de diseminarse desde un tumor primario. A veces puede haber más de un ganglio linfático centinela. Una biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB, del inglés *sentinel lymph node biopsy*) es un procedimiento en el que se identifica,

se extirpa y se examina el ganglio linfático centinela para determinar si hay células cancerosas presentes.

2. Los vasos linfáticos aferentes penetran en el ganglio por la cápsula y los eferentes salen por el hilio, por lo que la linfa circula en una única dirección y es filtrada al pasar por el ganglio. La arteria entra en el hilio, penetra en la médula, asciende a la corteza del ganglio, se capilariza y los vasos venosos recorren el órgano en sentido contrario hasta que, finalmente, la vena correspondiente sale por el hilio.
3. Los linfocitos llegan a la corteza tímica sin haber tenido contacto con antígenos, se capacitan en el timo, pero para ello no deben estar en contacto con antígenos circulantes puesto que aquellos que lo hagan serán destruidos, induciéndose tolerancia. La barrera hematotómica asegura esa falta de contacto prematura con antígenos en el timo, lo que permite el desarrollo de inmunocompetencia.
4. Complete el siguiente cuadro relativo a la respuesta inmune:

	Inmunidad innata	Respuesta inmune humoral	Respuesta inmune celular
Células que participan	Macrófagos, leucocitos, células dendríticas	LB	LT
Hay reacción Ag-Ac	No	Sí	Sí
Órganos en que se capacitan		Médula ósea	Timo

5. Están presentes en tejidos y órganos linfoides (excepto timo) y no linfoides (epidermis), así como circulantes en la linfa aferente y en la sangre periférica. Reciben diferentes nombres según la ubicación, pero conservan características y funciones similares entre sí. Fuera de los tejidos linfoides, son abundantes en la piel, la faringe, el esófago alto, la vagina, el ectocérvix y el ano, y en las superficies mucosas de los sistemas respiratorio y gastrointestinal. Extienden sus procesos membranosos entre las estrechas uniones de las células epiteliales sin alterar la función de la barrera epitelial. Esto aumenta la probabilidad de capturar antígenos del entorno incluso si no hay infección o inflamación. Es el principal tipo celular presentador de antígenos que da el puntapié inicial en la respuesta inmune.

Aparato respiratorio

- 1. Generalidades 205
 - 2. Vías de conducción del aire 206
 - 2.1 Fosas nasales 206
 - 2.2 Faringe 208
 - 2.3 Laringe 208
 - 2.4 Tráquea 208
 - 2.4.1 Epitelio de la tráquea 209
 - 2.4.2 Cartílago traqueal 211
 - 2.5 Bronquios 211
 - 2.6 Bronquíolos 212
 - 2.6.1 Epitelio bronquiolar 212
 - 3. Alvéolos 213
 - 3.1 Barrera hematoalveolar o hematogaseosa 216
 - 3.2 Funciones de los macrófagos alveolares 216
 - 3.3 Unidades anatomofuncionales pulmonares 216
 - 4. Pleura 217
 - 5. Proyección clínica 217
 - 5.1 Importancia de los cilios en las vías respiratorias 217
 - 5.2 Asma 219
 - 5.3 Enfisema 219
- Bibliografía recomendada 219**

1 GENERALIDADES

Todas las células necesitan disponer constantemente de oxígeno para llevar a cabo las funciones esenciales que permiten su supervivencia, sobre todo para aportar energía (ciclo de Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa). El aporte de oxígeno lo realizan los glóbulos rojos presentes en la sangre al incorporar este gas proveniente de la atmósfera. Así, el sistema circulatorio es el encargado de que el oxígeno presente en la molécula de oxihemoglobina se intercambie con el dióxido de carbono, producto del metabolismo celular, a nivel tisular.

Para que la hemoglobina se transforme en oxihemoglobina, se requiere una presión parcial de oxígeno que desplace al dióxido de carbono de la molécula de hemoglobina y que las estructuras interpuestas entre el aire y la sangre (la barrera hematoalveolar o alvéolo-capilar) sea lo más delgada posible. El lugar donde ocurre ese intercambio, denominado hematosis, es el alvéolo pulmonar.

En los anfibios, reptiles, aves y mamíferos, el aparato respiratorio está compuesto por dos pulmones, que se pueden comparar a dos fuelles y que, junto a

las vías respiratorias comunicadas con el exterior, realizan la función de transportar el oxígeno hacia la hemoglobina que contienen los eritrocitos. El aparato respiratorio humano consta de tres porciones. En primer lugar, la *porción conductora* o de las vías respiratorias superiores, comprendida desde las fosas nasales hasta los bronquíolos respiratorios. Las fosas nasales limpian, templan y humedecen el aire inspirado para que no se colapsen los alvéolos en los que se produce finalmente el intercambio gaseoso; además, poseen en su pared superior el epitelio olfatorio, con receptores para el olfato. La laringe, a través de la vibración de las cuerdas vocales, permite generar sonidos (fonación). Asimismo, a lo largo de todas las vías se producen hormonas (función endocrina) y se neutralizan antígenos que entran con el aire (función inmunitaria). En segundo lugar, la *porción respiratoria*, que se encuentra desde los bronquíolos respiratorios hasta los alvéolos, y cumplen con la función de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono (hematosis), entre la atmósfera y la sangre. También interviene en la detoxificación de sustancias volátiles (p. ej., alcohol). Y por último,

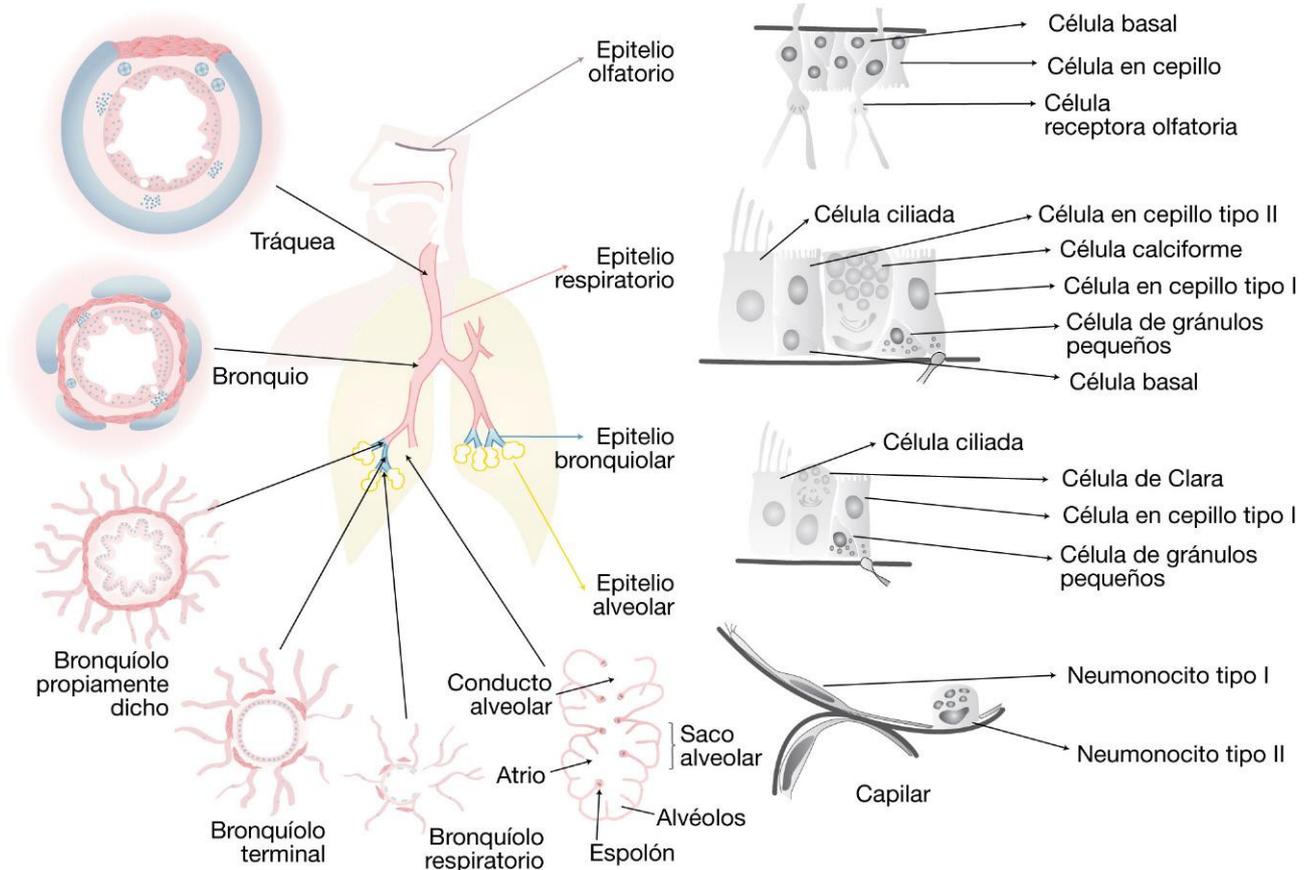


FIGURA 12.1 Esquema de los órganos del aparato respiratorio. A la izquierda se muestra un esquema del corte transversal de cada estructura de la vía respiratoria. A la derecha se esquematizan los distintos epitelios con sus respectivos tipos celulares.

una *porción ventilatoria*, que consta de un aparato musculoelástico que es el componente mecánico que asegura el transporte de los gases, formado por la caja torácica, el diafragma y los músculos intercostales, así como la musculatura lisa de los conductos y la trama elástica del parénquima pulmonar. Otras funciones importantes del aparato respiratorio son la regulación del equilibrio hídrico y ácido-básico y de la temperatura corporal; interviene en la mecánica cardiovascular y es en el pulmón donde la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) transforma la angiotensina I en angiotensina II.

El aparato respiratorio está formado por las siguientes estructuras y órganos: *a*) fosas nasales; *b*) faringe; *c*) laringe; *d*) tráquea; *e*) bronquios extrapulmonares, y *f*) pulmones. En los pulmones se encuentran las siguientes estructuras que se ramifican dicotómicamente en forma profusa, conduciendo el aire y realizando el proceso de respiración: *a*) bronquios intrapulmonares; *b*) bronquiólos; *c*) conductos alveolares, y *d*) alvéolos. Además, en los pulmones

se encuentra una gran red de vasos sanguíneos de distinto calibre: la arteria pulmonar y sus ramas (que traen la sangre carboxigenada del cuerpo procedente del ventrículo derecho); arteriolas, metaarteriolas, capilares; vénulas, y venas pulmonares (por las que la sangre oxigenada abandona los pulmones y llega a la aurícula derecha). En el estroma pulmonar se encuentra escaso tejido conectivo con pocas fibras colágenas, fibras elásticas y músculo liso, y algunos cúmulos linfáticos (fig. 12.1). Desde la tráquea hasta los bronquiólos existe un patrón histológico básico compuesto por las capas mucosa, submucosa, músculo-cartilaginosa (tráquea y bronquios) o muscular (bronquiólos) y adventicia.

2 VÍAS DE CONDUCCIÓN DEL AIRE

2.1 Fosas nasales

Las fosas nasales son dos cámaras separadas por un tabique óseo y cartilaginoso, cuya base apoya sobre el

paladar. Por delante, las fosas nasales se comunican con el exterior por las narinas y por detrás con la nasofaringe a través de las coanas, por lo que el aire puede ser inspirado por la boca de manera alternativa a la vía nasal. Además, las fosas nasales se conectan lateralmente con los senos paranasales y con el conducto lagrimal (que transporta lágrimas desde el ojo hacia la cavidad nasal).

Las fosas nasales están tapizadas a la altura de las narinas por piel que es la continuación de la piel de la cara, poseen abundante cantidad de pelos rígidos (vibrisas) cuya función es atrapar partículas o insectos transportados por el aire, y también poseen abundantes glándulas sebáceas que con su secreción ayudan a atrapar partículas. Hacia atrás, al terminar el vestíbulo nasal, el epitelio plano estratificado se adelgaza y el epitelio de la mucosa se transforma en epitelio pseudoestratificado cilíndrico característico del aparato respiratorio, y no hay más glándulas sebáceas.

Las células que componen este epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado de la porción respiratoria de las fosas nasales son: células cilíndricas altas ciliadas; células caliciformes; células «en cepillo» (con microvellosidades cortas); células basales con gránulos pequeños (pertenecientes al sistema neuroendocrino difuso [SNED], anteriormente denominado sistema APUD, son células de secreción endocrina) y células basales (indiferenciadas, de las que derivan los otros tipos celulares). La lámina propia de la mucosa respiratoria está muy vascularizada, una extensa red de capilares sanguíneos calienta el aire inhalado y además pueden dilatarse y trasudar líquido durante las reacciones alérgicas o las infecciones virales (resfriado común). La lámina propia contiene glándulas mucosas con semilunas serosas (ácinos mixtos), cuyas secreciones complementan la secreción de las células caliciformes.

La región que se ubica en el tercio superior de la fosa nasal y se extiende en parte hacia la pared lateral está tapizada por una mucosa especializada: la mucosa olfatoria. El epitelio olfatorio es pseudoestratificado pero sin células caliciformes. El epitelio olfatorio está compuesto por cuatro tipos celulares: células receptoras olfatorias (neuronas bipolares que ocupan todo el espesor del epitelio); células de sostén (sustentaculares; sintetizan y secretan proteínas fijadoras de sustancias odoríferas); células basales (verdaderas células madre a partir de las que se originan los otros tipos celulares) y células «en cepillo».

La célula olfatoria es una célula receptora que contiene una dilatación apical (vesícula olfatoria) desde la que parten cilios largos inmóviles; desde su superficie basal emerge un axón que se dirige hacia el tejido conectivo, atraviesa la lámina cribosa del etmoides, formando parte del nervio olfatorio, para hacer sinapsis con células mitrales presentes en el bulbo olfatorio, y converge con otros axones para formar el nervio olfatorio. El ciclo vital promedio de las neuronas receptoras del epitelio olfatorio se sitúa aproximadamente entre 30 y 120 días; estas neuronas son reemplazadas por la población de células basales multipotentes que se comportan como precursores neuroepiteliales. Estas células atraviesan sucesivas etapas de diferenciación hasta alcanzar su destino como células receptoras olfatorias completamente maduras. Asimismo, los precursores multipotentes son capaces de generar otros tipos celulares no neurales del epitelio olfatorio, como la célula sustentacular (v. [fig. 12.1](#)).

Las células de sostén son las más abundantes del epitelio olfatorio, son cilíndricas altas, se extienden por todo el espesor del epitelio y su núcleo se ubica en posición apical. Poseen abundantes microvellosidades en su superficie apical y abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico liso. Entre las células de sostén y las células olfatorias hay uniones adherentes; así, las células de sostén no sólo aportan un sostén mecánico sino también metabólico (v. [fig. 12.1](#)).

Las células basales son cúbicas, pequeñas y se ubican en la zona basal del epitelio. Se caracterizan por su permanente diferenciación a los otros tipos celulares.

Las células «en cepillo» están presentes en menor proporción, presentan gran cantidad de microvellosidades en su superficie apical, y parecen tener funciones tanto secretoras como absorptivas. En su parte basal establecen sinapsis con fibras nerviosas (terminales nerviosos del nervio trigémino) que perforan la lámina basal, participando en la sensibilidad general y no en la olfacción (v. [fig. 12.1](#)).

En el sistema olfatorio, la transducción significa la conversión de señales químicas en una señal eléctrica que puede transmitirse al sistema nervioso central. Los pasos en la transducción olfatoria son los siguientes: las moléculas odorantes se unen a receptores sobre los cilios de las células olfatorias; estos receptores están acoplados a adenilciclasa a través de una proteína G. Cuando la sustancia odorante está

unida a la proteína G, ésta se activa, y esto a su vez estimula una adenilciclase que cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La concentración intracelular de AMPc aumenta y abre canales de Na⁺ en la membrana celular del receptor olfatorio. Cuando los canales de Na⁺ se abren, la membrana de las células receptoras se despolariza. Este potencial despolarizante aproxima el potencial de membrana al umbral y en el segmento inicial del axón generan potenciales de acción que se propagan a lo largo de los axones del nervio olfatorio en dirección al bulbo olfatorio.

Las glándulas olfatorias (de Bowman) son tuboalveolares ramificadas, tienen su adenómero en el tejido conectivo, y su conducto excretor formado por un epitelio cúbico simple atraviesa todo el epitelio olfatorio liberando su secreción serosa en la superficie del epitelio. La secreción proteica es un solvente para las sustancias odoríferas, se libera continuamente en la luz del epitelio, limpiando la superficie del epitelio olfatorio y permitiendo que no se mezclen las sustancias odoríferas que de manera secuencial impactan en los receptores olfatorios.

Los senos paranasales son cavidades óseas que desembocan a través de orificios en la región respiratoria de las fosas nasales; están, por ende, tapizados por una mucosa con epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que posee muchas células caliciformes.

2.2 Faringe

La faringe comunica las cavidades bucal y nasal con la laringe y el esófago. Permite tanto el paso del aire como de los alimentos y es una caja de resonancia que permite la fonación. Según su ubicación anatómica, se divide en nasofaringe, orofaringe y laringofaringe.

La mucosa faríngea presenta un epitelio plano estratificado no queratinizado (en la orofaringe) y un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes (en la nasofaringe y laringofaringe). La lámina propia está formada por tejido conectivo fibroelástico, luego hay una capa de tejido muscular estriado (músculo constrictor de la faringe) y, en su parte externa, el tejido conectivo de la adventicia. A lo largo de toda la lámina propia de la faringe hay glándulas mucosas.

Las trompas auditivas o de Eustaquio comunican la nasofaringe con los oídos medios.

En la nasofaringe hay abundantes nódulos linfáticos, concentrados en el límite de las paredes superior y posterior de la nasofaringe (amígdala faríngea).

2.3 Laringe

La laringe se continúa cefálicamente con la orofaringe y caudalmente con la tráquea. Es un órgano impar, tubular, posee un esqueleto formado por cartílago hialino (cartílagos tiroideos, cricoides y aritenoides) y por cartílago elástico (en la epiglotis, las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides y cartílagos corniculados y cuneiformes). Este órgano tiene como función permitir el paso del aire y es el encargado de la fonación.

La mucosa de la laringe está revestida del epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que caracteriza a la vía respiratoria; por debajo de ese epitelio se encuentra tejido conectivo con glándulas mucoseras mixtas que vierten su secreción hacia la superficie de la laringe. Las cuerdas vocales son pliegues de la mucosa que a ese nivel está recubierta por epitelio plano estratificado (cuerdas vocales verdaderas) que se proyectan hacia la luz de la laringe en orientación anteroposterior y definen los límites de la glotis (orificio glótico). Estas cuerdas vocales tienen un ligamento de sostén y músculo esquelético que se unen a las placas cartilagosas generando la tensión de los pliegues para abrir y cerrar la glotis; existen músculos extrínsecos de la laringe que se insertan también en los cartílagos de la laringe: son los músculos que mueven la laringe durante la deglución. En la parte superior de las cuerdas vocales verdaderas hay otro par de repliegues de la mucosa que se denominan cuerdas vocales falsas; como no poseen músculo intrínseco, no modulan la fonación.

2.4 Tráquea

La tráquea es un tubo flexible que permite el paso de aire desde la laringe hasta los bronquios. La pared de la tráquea contiene anillos cartilagosos que permiten que la luz de ésta se mantenga siempre abierta (v. [fig. 12.1](#)).

La mucosa está compuesta por un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes que descansa sobre una lámina propia con abundantes fibras elásticas. La submucosa, por su parte, está formada por tejido conectivo.

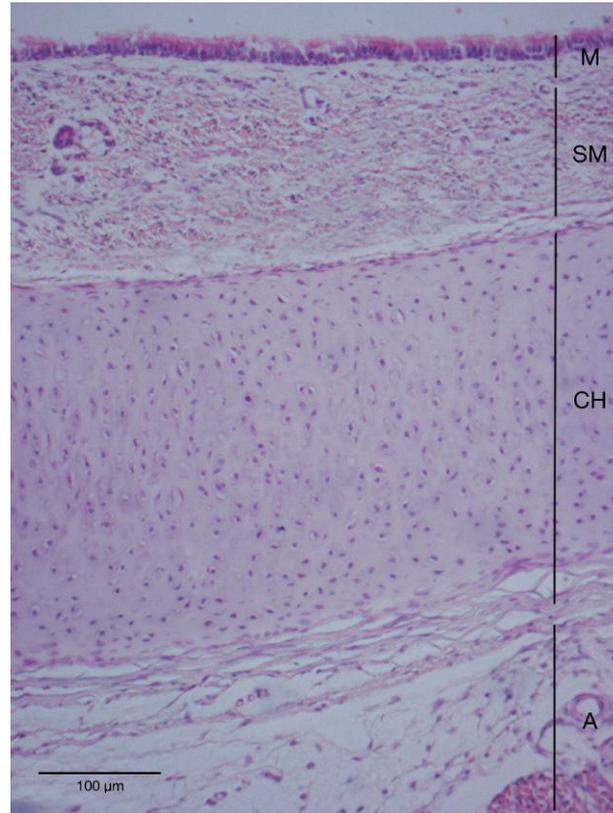


FIGURA 12.2 Tráquea de rata teñida con hematoxilina-eosina. A, adventicia; CH, anillo de cartílago hialino; M, mucosa; SM, submucosa.

La capa cartilaginosa está compuesta por un anillo incompleto de cartílago hialino en forma de «C» cuyos extremos están unidos por fibras musculares lisas (hiato) y fibras elásticas, y la capa adventicia lo está por tejido conectivo laxo que adhiere la tráquea a estructuras vecinas (fig. 12.2).

2.4.1 Epitelio de la tráquea

El epitelio de la tráquea es cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes. Este epitelio se encuentra exclusivamente en toda la vía aérea superior y se denomina epitelio respiratorio (fig. 12.3; v. también fig. 12.1). Los tipos celulares que componen el epitelio de la tráquea son:

- **Células ciliadas:** son las más abundantes, se extienden por todo el espesor del epitelio, o sea, que contactan con la luz y con la membrana basal, poseen abundantes cilios responsables del movimiento de barrido de la capa mucosa superficial hacia las vías aéreas superiores, y facilitan la eli-

minación de partículas inhaladas. Si alguna partícula sobrepasa el mecanismo de barrido ciliar, los macrófagos la eliminarán de la luz alveolar.

- **Células caliciformes:** están dispersas entre las células ciliadas y también ocupan todo el espesor epitelial, o sea, que contactan con la luz y con la membrana basal. Con la preparación para la técnica de hematoxilina-eosina se pierde el contenido mucoso de su secreción y, por dicho motivo, estas células se observan como cálices (copas) sin tinción; en ellas se tiñe sólo la parte basal de la célula. En la tráquea humana hay aproximadamente 7.000 células caliciformes por milímetro cuadrado de epitelio.
- **Células con ribete «en cepillo» tipo I:** son células cilíndricas con microvellosidades cortas. Se caracterizan porque en su superficie basal hacen sinapsis con una terminación nerviosa aferente; por ello se considera a estas células como receptoras de estímulos sensitivos.
- **Células con ribete «en cepillo» tipo II:** también son células con ribete «en cepillo» pero carecen

de contactos sinápticos en su base y poseen características de células indiferenciadas.

- **Células basales con granos pequeños o células de Kulchitsky:** son células de tipo endocrino, son escasas y están dispersas entre los otros tipos celulares. Son difíciles de distinguir al microscopio óptico con hematoxilina-eosina, pero se visualizan con técnicas de impregnación argéntica. Están ubicadas en la parte basal del epitelio y tienen una prolongación muy delgada que llega hasta la luz. Estas células pueden secretar catecolaminas, serotonina, calcitonina y péptido liberador de gastrina. No se conoce bien la función de estas células.
- **Células basales indiferenciadas:** son la población celular de reserva, ya que de ellas derivan los otros tipos celulares. Están ubicadas en la porción más basal del epitelio.

El epitelio de la tráquea descansa sobre una membrana basal gruesa que con hematoxilina-eosina aparece muy poco teñida y de aspecto homogéneo. Ultraes-

tructuralmente, se observa una lámina reticular gruesa que en los fumadores y en personas que tienen tos crónica está muy engrosada. Debajo de la membrana basal hay fibras colágenas y gran cantidad de fibras elásticas.

La lámina propia de la mucosa está compuesta por tejido conectivo laxo; contiene linfocitos —algunos de los cuales infiltran el epitelio—, plasmocitos, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos.

En la lámina propia y en la submucosa hay abundante tejido linfático difuso y nodular.

La submucosa está formada por tejido conectivo colágeno laxo, contiene nódulos linfáticos, vasos sanguíneos y vasos linfáticos mayores. También posee glándulas seromucosas (ácinos) cuyos conductos de epitelio cúbico simple atraviesan la lámina propia y el epitelio para segregar glucoproteínas en la luz traqueal; son particularmente abundantes en la zona posterior, donde no hay cartílago, y algunas glándulas llegan a ocupar parte de la adventicia. La submucosa se extiende hasta llegar al pericondrio de la capa cartilaginosa (v. [fig. 12.3](#)).

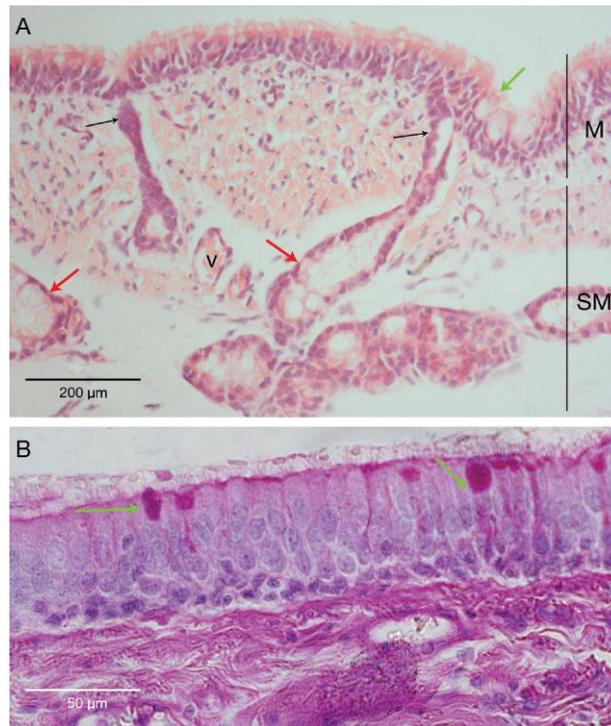


FIGURA 12.3 **A)** Tráquea de rata teñida con hematoxilina-eosina. Obsérvense las células caliciformes (sin tinción) en el epitelio traqueal (*flecha verde*) y la presencia de glándulas seromucosas en la submucosa de la tráquea (las *flechas rojas* señalan los adenómeros y las *flechas negras* señalan los conductos excretores). M, mucosa; SM, submucosa. **B)** Tráquea de rata teñida con PAS-hematoxilina-eosina. Se observa claramente la disposición de los tipos celulares en el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes (señaladas con las *flechas verdes*), en las cuales los gránulos secretorios en el citoplasma le otorgan reactividad PAS+.

2.4.2 Cartílago traqueal

La tráquea posee entre 16 y 20 anillos de cartílago en forma de herradura abierta hacia atrás. El cartílago es hialino; con la edad va perdiendo flexibilidad y puede llegar a ser reemplazado por tejido óseo.

La adventicia es la capa más externa, está ubicada por fuera de los anillos traqueales y del músculo traqueal, fija a la tráquea a estructuras vecinas del cuello y del mediastino, y contiene vasos sanguíneos y nervios, así como vasos linfáticos (v. fig. 12.2).

2.5 Bronquios

La tráquea se divide en dos ramas que forman los bronquios primarios o principales, uno derecho y otro izquierdo. Cada bronquio primario o extrapulmonar, al llegar al hilio pulmonar, se divide en bronquios secundarios o lobares (uno para cada lóbulo pulmonar, por lo que en el pulmón derecho se divide en tres bronquios lobares y en el pulmón izquierdo, en dos bronquios lobares). Los bronquios lobares se dividen, a su vez, en bronquios segmentarios o terciarios; cada uno aporta aire (ventila) a un segmento broncopulmonar del pulmón.

Los bronquios primarios tienen la misma estructura histológica que la tráquea; cuando entran en el pulmón y se dividen, originan los bronquios secundarios o intrapulmonares. Éstos pierden la disposición en anillos y presentan largas columnas

cartilaginosas que abrazan en forma continua y disposición en tirabuzón a los bronquios, y que al corte transversal se observan como placas de cartílago que van disminuyendo de tamaño a medida que las sucesivas divisiones de los bronquios se adentran en el pulmón y su diámetro disminuye con las sucesivas divisiones, hasta llegar a 1 mm de diámetro los más pequeños (fig. 12.4).

La pared del bronquio tiene cinco capas:

- 1. Mucosa:** presenta el típico epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes o epitelio respiratorio, pero la altura de sus células es menor que las de la tráquea. Las células ciliadas constituyen más del 50% de las células del epitelio (v. descripción detallada en «Proyección clínica»). Las células basales son relativamente indiferenciadas; abundan menos a medida que disminuye el diámetro del bronquio. La membrana basal es menos evidente que en la tráquea, y en ésta el número de células caliciformes también es menor.
- 2. Submucosa:** tejido conectivo laxo, en los bronquios mayores se encuentran glándulas seromucosas, TLAM y tejido adiposo.
- 3. Muscular:** los bronquios poseen una capa continua de músculo liso interpuesta entre la submucosa y las placas de cartílago en los bronquios mayores.
- 4. Cartilaginosa:** los bronquios poseen placas de cartílago hialino; estas placas van disminuyendo en cantidad a medida que los bronquios son más

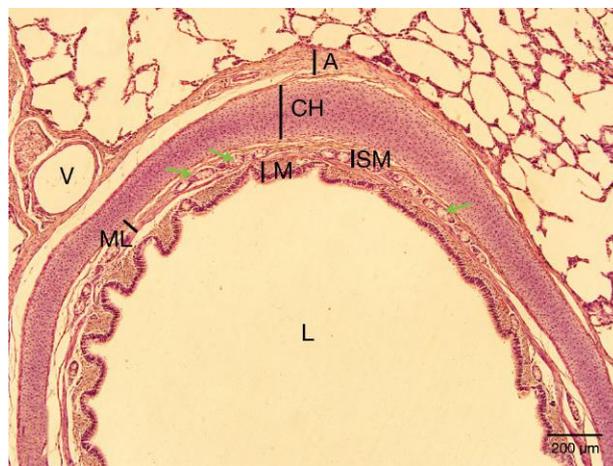


FIGURA 12.4 Bronquio intrapulmonar de rata teñido con hematoxilina-eosina. La mucosa muestra un epitelio cilíndrico pseudoestratificado con células caliciformes. En la submucosa (SM) se señalan adenómeros de glándulas seromucosas con flechas verdes. Una fina capa de músculo liso (ML) se encuentra entre el cartílago y la submucosa. Obsérvese la presencia de un anillo de cartílago hialino (CH). En la adventicia (A), acompañando al bronquio hay un vaso sanguíneo (V). Rodeando al bronquio se observa el parénquima pulmonar compuesto de numerosos alvéolos y sacos alveolares.

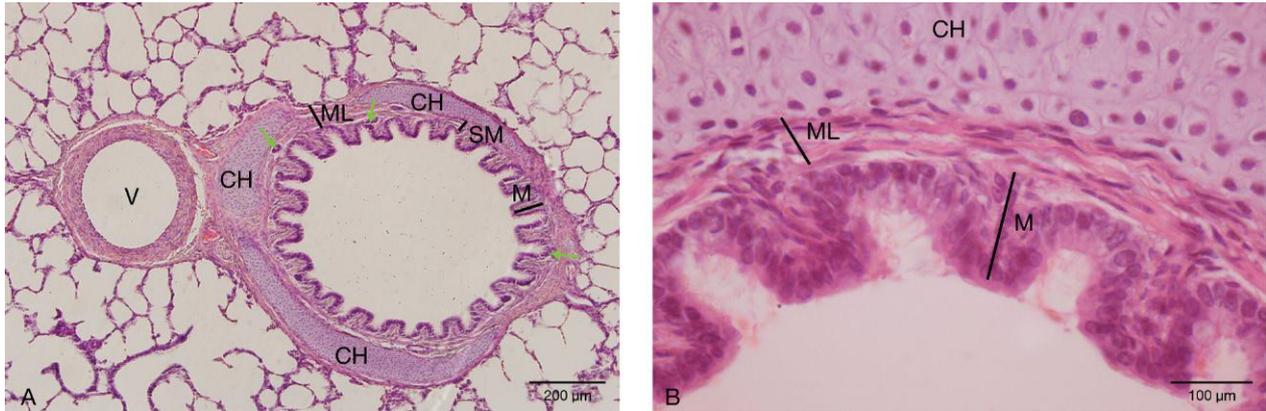


FIGURA 12.5 **A)** Bronquiolo propiamente dicho de rata teñido con hematoxilina-eosina. Obsérvese la mucosa (M) constituida por epitelio bronquiolar asentada sobre una lámina propia de tejido conectivo. Además, se señalan la submucosa (SM) y el músculo liso (ML) entre la submucosa y el cartílago. Las flechas verdes señalan glándulas en la submucosa. En el corte se observan placas de cartílago hialino (CH), debido a que es un preparado de rata (en el hombre, el bronquiolo propiamente dicho no posee cartílago) y por fuera una adventicia de tejido conectivo próximo al cual se ve un vaso sanguíneo (V). **B)** Detalle de la mucosa (M), músculo liso (ML) y cartílago hialino (CH) del bronquiolo propiamente dicho de rata. Obsérvese que las fibras del músculo liso (músculo de Reisseissen) se disponen en forma circunferencial respecto de la luz.

pequeños y desaparecen completamente en los bronquíolos.

5. **Adventicia:** tejido conectivo denso/laxo que se continúa con la adventicia de estructuras contiguas como las ramas de la arteria pulmonar y el parénquima pulmonar.

2.6 Bronquíolos

Corresponden a las ramificaciones más pequeñas de los bronquios, diferenciándose de éstos en que poseen epitelio bronquiolar, una submucosa escasa sin glándulas ni TLAM y carecen de cartílago.

Existen tres tipos de bronquíolos, según sus características histológicas: el bronquiolo propiamente dicho, el bronquiolo terminal y el bronquiolo respiratorio. Su diámetro va disminuyendo desde el propiamente dicho hasta el respiratorio; asimismo, disminuye la capa muscular de la pared pero aumenta la superficie total cubierta por ellos (de la ramificación del propiamente dicho surge el bronquiolo terminal y de la subdivisión de éstos, los bronquíolos respiratorios).

El epitelio del bronquiolo propiamente dicho es cilíndrico simple ciliado. Presenta una pequeña lámina propia carente de glándulas y nódulos linfáticos y una gruesa capa muscular circular, llamada «músculo de Reisseissen», que hace que la luz se vea festoneada en los cortes histológicos dada la contracción *post mortem* de las células musculares lisas (fig. 12.5).

Los bronquíolos terminales tienen una mucosa con epitelio bronquiolar cúbico simple que apoya sobre una delgada lámina propia y una delgada capa muscular. Debido al menor desarrollo de la capa muscular, en los cortes histológicos presentan una luz redondeada (figs. 12.6 y 12.7). Se denominan terminales porque aquí termina la porción conductora (de aire) del aparato respiratorio.

El bronquiolo respiratorio corresponde a una estructura de transición entre el bronquiolo terminal y los conductos alveolares; dicho de otro modo, es la transición entre la conducción del aire y el intercambio gaseoso. La pared del bronquiolo respiratorio es extremadamente delgada, el epitelio es cúbico bajo o plano simple y apoya sobre una lámina propia difícil de distinguir, más allá de lo cual presenta unas pocas fibras aisladas de tejido muscular. En los segmentos iniciales contiene algunas células ciliadas y células de Clara, mientras que en los segmentos más distales sólo se encuentran células de Clara (fig. 12.8). La pared de estos bronquíolos es interrumpida por evaginaciones que corresponden a los sacos que contienen los alvéolos (donde ocurre el intercambio gaseoso), zona donde comienza la porción respiratoria del aparato respiratorio (fig. 12.9).

2.6.1 Epitelio bronquiolar

El epitelio bronquiolar posee dos tipos principales de células: las células ciliadas, que van disminuyendo

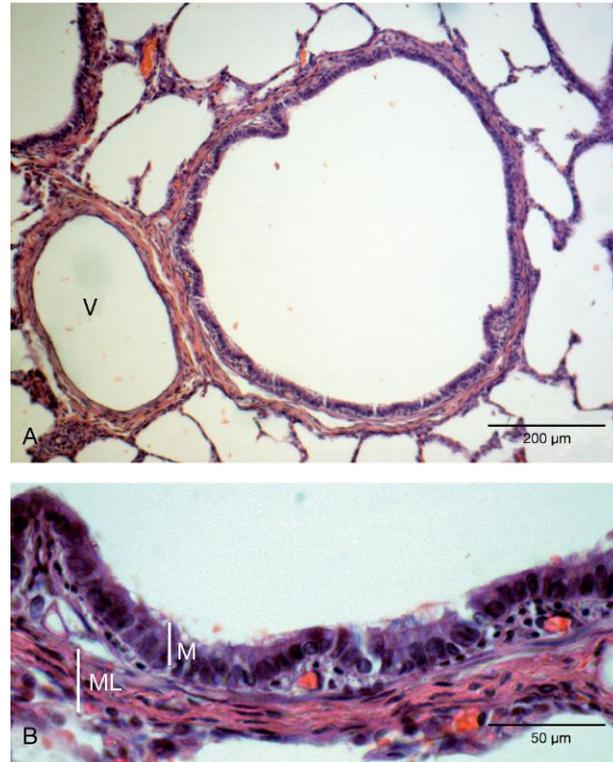


FIGURA 12.6 A) Bronquiolo terminal (zona proximal) de rata teñido con hematoxilina-eosina. Obsérvese la mucosa con un epitelio cilíndrico simple apoyado sobre una lámina propia de tejido conectivo. No se observan glándulas en la mucosa. Por fuera se aprecia una importante capa de músculo liso y la ausencia de placas de cartílago. Asociado a la estructura se ve un vaso sanguíneo (V). B) Detalle del bronquiolo donde se muestra la mucosa (M) compuesta por el epitelio bronquiolar (cilíndrico simple ciliado) y la lámina propia de tejido conectivo. La capa muscular (ML) muestra fibras que se disponen en forma circunferencial.

en número en los bronquiolos más distales, y las células de Clara (Max Clara, 1937; células club o bronquiolares exocrinas), que van aumentando el número cuanto más distal es el bronquiolo. Las células de Clara segregan sustancia surfactante, anti-proteasas específicas (como el inhibidor de proteasa de leucocito), así como oxigenasas que metabolizan compuestos hidrocarbonados presentes en el humo del cigarrillo y tienen cierto potencial de células madre de otros tipos celulares. Además, el epitelio bronquiolar presenta algunas células basales con gránulos (células del SNED) y células «en cepillo» de tipo sensorial (v. fig. 12.1).

3 ALVÉOLOS

Los alvéolos pueden encontrarse desde la pared de los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares hasta los sacos alveolares, compuestos por tres o más alvéolos que desembocan en un espacio común, el atrio. Los conductos alveolares continúan a los

bronquiolos respiratorios; se diferencian de éstos porque forman largos espacios donde desembocan los alvéolos entre una estrecha pared de una o dos células planas que apoyan sobre unas pocas fibras musculares lisas, formando una estructura que sobresale a la luz denominada «espolón» (v. figs. 12.1 y 12.9).

Los alvéolos, unos 300 millones por pulmón en el ser humano, poseen un diámetro variable que puede llegar a 250 µm, y si pudiéramos extenderlos sobre una superficie plana abarcarían aproximadamente 80 m². Dos o tres alvéolos desembocan en un espacio común denominado atrio, que a su vez se abre en el conducto alveolar. En los alvéolos es donde se produce el intercambio gaseoso. La pared alveolar constituye el 99% de la superficie interna del pulmón. La superficie de los alvéolos está cubierta por una delgada película de líquido de 0,1 a 0,9 µm de espesor constituida por surfactante y solución acuosa. El surfactante es el responsable de la disminución de la tensión superficial que impide que se colapsen los alvéolos.

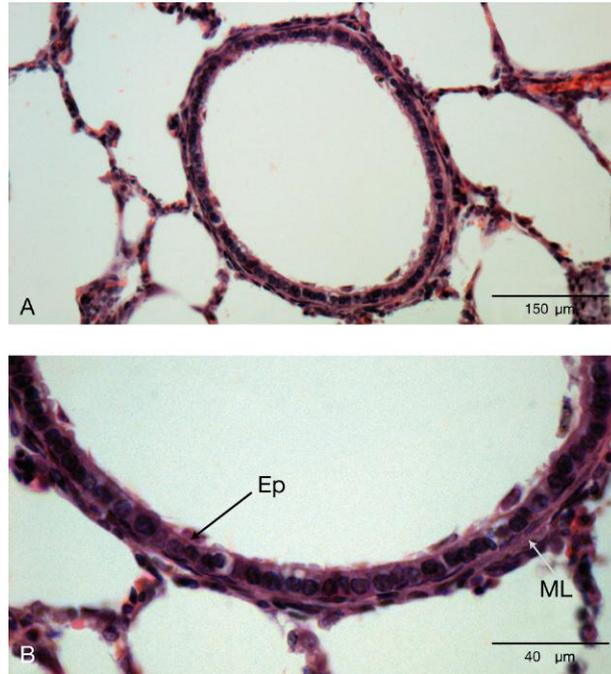


FIGURA 12.7 A) Bronquíolo terminal (zona distal) de rata teñido con hematoxilina-eosina. La estructura muestra una luz redondeada con una mucosa que presenta epitelio bronquiolar. Rodeando la mucosa se observa una delgada capa de músculo liso. B) Detalle a mayor aumento en el que se observa el epitelio bronquiolar (Ep) con sus cilios y la delgada capa de músculo liso en la cual se señala una fibra muscular (ML).

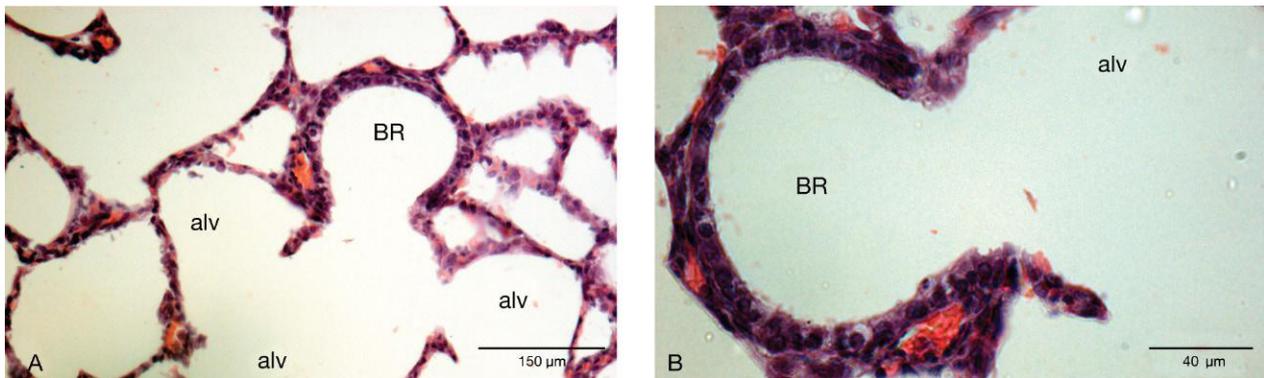


FIGURA 12.8 A y B) Bronquíolo respiratorio (BR) de rata teñido con hematoxilina-eosina. En A se observa que en la pared del bronquíolo respiratorio se abren alvéolos (alv). En B se muestra un detalle a mayor aumento de la pared bronquiolar. La mucosa posee un epitelio bronquiolar que en este tipo de estructura presenta menor altura (epitelio cúbico simple). Obsérvese la presencia de células ciliadas. El músculo liso es poco importante. La pared de la estructura está interrumpida por la abertura de un alvéolo hacia la luz bronquiolar.

El epitelio alveolar está constituido por dos tipos celulares: el neumonocito tipo I o célula alveolar tipo I (o simplemente neumonocito I) y el neumonocito tipo II o célula alveolar tipo II (o simplemente neumonocito II).

El neumonocito I es una célula que posee un citoplasma extremadamente fino o delgado, que cubre el 90% de la superficie interna del alvéolo, forma parte

de la barrera hematoalveolar (barrera de intercambio gaseoso, entre el aire inspirado y la sangre). A pesar de que se consideraban células con poca actividad, la presencia de cavéolas, pequeñas vacuolas, retículo endoplásmico liso y rugoso en su citoplasma, sugiere que estas células tienen, además, actividad fagocítica y metabólica. Poseen microvellosidades en su superficie luminal.

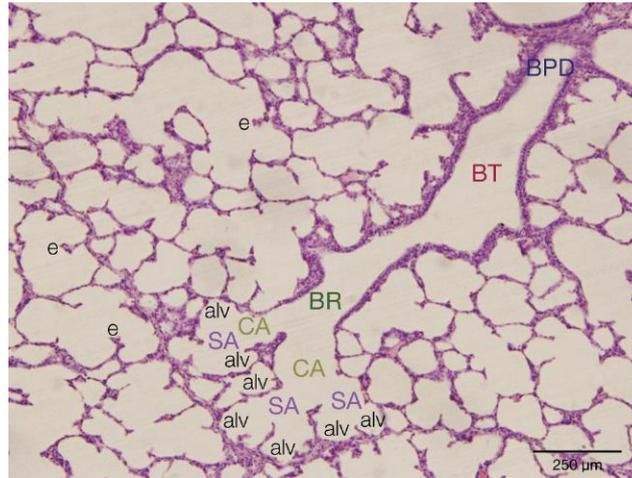


FIGURA 12.9 Pulmón de rata teñido con hematoxilina-eosina. En la fotomicrografía se muestra un corte longitudinal de la vía respiratoria en la cual se observa la transición de un bronquiolo propiamente dicho (BPD) a un bronquiolo terminal (BT), bronquiolo respiratorio (BR) y, finalmente, conductos alveolares (CA) y sacos alveolares (SA) constituidos por conjuntos de alvéolos (alv). Obsérvese que hacia la luz de los CA protruyen espolones (e).

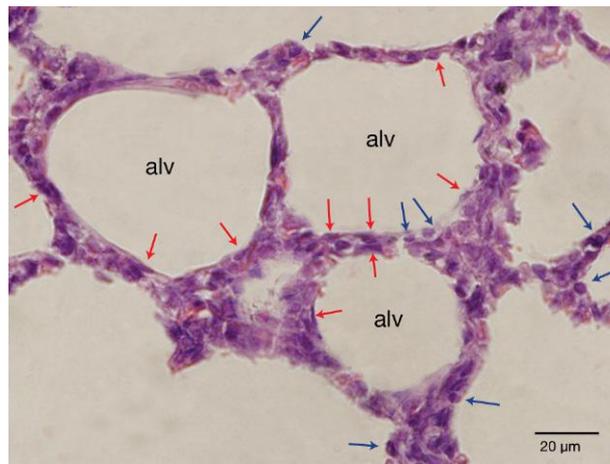


FIGURA 12.10 Alvéolos pulmonares teñidos con hematoxilina-eosina. La luz alveolar está revestida por el epitelio alveolar (epitelio plano simple) que está formado por dos tipos celulares: neumonocitos I (flechas rojas) y neumonocitos II (flechas azules).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El neumonocito II, más abundante en la desembocadura de los alvéolos próximos al atrio, es una célula pequeña cuboidea, que en su citoplasma apical posee cuerpos lamelares, que corresponden a gránulos secretorios que almacenan surfactante. Estas células que ocupan el 10% de la superficie alveolar son precursoras de neumonocitos I frente a lesiones del epitelio. El surfactante secretado por el neumonocito II reduce la tensión superficial en la interfase aire-epitelio alveolar impidiendo el colapso de los alvéolos en la espiración. La composición química del surfactante consta de fosfolípidos (responsables de la reducción de la tensión superficial) y distintas proteínas hidrofóbicas (que modulan la respuesta

inmune de la reacción inflamatoria local, y facilitan la formación de una película superficial de surfactante sobre el epitelio) (fig. 12.10; v. también fig. 12.1).

En la luz alveolar se encuentran los macrófagos alveolares o células de polvo (denominadas también neumonocitos tipo III o neumonocito III, aunque no forman parte de la pared). Estas células desempeñan un papel importante en la defensa frente a microorganismos que pudieran entrar con el aire.

Los alvéolos están separados unos de otros por escaso tejido conectivo (tabique alveolar o pared septal) que contiene abundantes fibras elásticas, escasos fibroblastos y los capilares sanguíneos. Pueden estar conectados entre sí a través de poros (poros de Kohn).

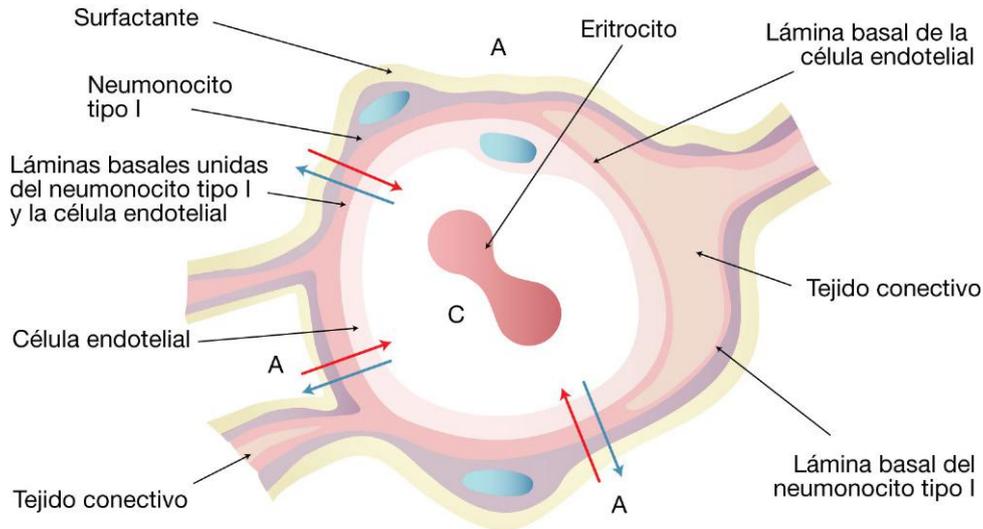


FIGURA 12.11 Esquema de la barrera hematoalveolar. Se señalan sus componentes: endotelio capilar, láminas basales del capilar y del alvéolo unidas o fusionadas, y neumocito tipo I con una delgada película de factor surfactante (señalada con color amarillo). A, alvéolo; C, luz del capilar sanguíneo.

3.1 Barrera hematoalveolar o hematogaseosa

La barrera hematoalveolar, hematogaseosa o alvéolo-capilar, está formada por una delgada capa de surfactante, la célula epitelial (neumocito I) con su lámina basal y el endotelio capilar con su lámina basal. En la barrera, las láminas basales, del endotelio y del neumocito I, se fusionan. El intercambio gaseoso se da a través de la zona más delgada de esta barrera que tiene un espesor entre 0,5 y 0,7 μm (fig. 12.11; v. también figs. 12.1 y 12.10).

Entre las dos láminas basales puede haber células y fibras del tejido conectivo y se puede acumular líquido del tejido que puede alcanzar la luz alveolar, tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca y en el edema agudo de pulmón. En condiciones fisiológicas, este líquido es drenado por los linfáticos que están en la pared de los bronquiólos terminales.

3.2 Funciones de los macrófagos alveolares

Los macrófagos alveolares derivan de los monocitos de la sangre y pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Están presentes en el tejido conectivo del tabique alveolar y en la luz alveolar. Su función es eliminar partículas inhaladas (partículas provenientes de la polución ambiental, polvo, polen; por eso se los denominó «células de polvo») y eritrocitos que acce-

dieron a la luz alveolar (esto ocurre en la insuficiencia cardíaca y, en este caso, los macrófagos reciben el nombre de «células de la insuficiencia cardíaca»), que se cargan con el pigmento hemosiderina, y que es posible observar en estudios de esputo en estos pacientes.

Algunos macrófagos ascienden por el árbol bronquial hacia las vías aéreas superiores, arrastrados por el movimiento de barrido ciliar, donde finalmente son deglutidos o expectorados al llegar a la faringe. La mayoría de los macrófagos permanecen en los tabiques cargados del material fagocitado, por lo que los adultos que viven en grandes ciudades o los fumadores presentan muchos macrófagos alveolares o septales repletos de partículas de carbón y otras sustancias, lo que da al pulmón un color negruzco característico.

3.3 Unidades anatomofuncionales pulmonares

La unidad funcional pulmonar en mamíferos y en el ser humano es el ácino pulmonar. El ácino es la porción del parénquima pulmonar que es ventilada por un bronquiólo terminal y todas sus ramas. Son de importancia radiológica, ya que si presentan líquido o exudado forman imágenes «en roseta».

También se describió otra unidad, el lobulillo pulmonar, que se observa en la parte periférica de los

pulmones. Los lobulillos tienen una estructura piramidal con base en la pleura y el vértice interior; están rodeados por tabiques de tejido conectivo que parten de la pleura pero no se observan en la parte profunda de los pulmones. El concepto de lobulillo fue redefinido como un conjunto de 3 a 5 ácinos que se originan de bronquiólos terminales en un extremo bronquial. Esta unidad tiene importancia como referencia quirúrgica.

4 PLEURA

La pleura visceral se halla adherida a la superficie de los pulmones. El epitelio plano simple, mesotelio, posee células que tienen complejos de unión entre ellas y ribete «en cepillo» en su cara apical. Se apoya sobre una delgada lámina de tejido conectivo fibroso denso (tejido conectivo denso rico en fibras elásticas) que se continúa con los tabiques de tejido conectivo interlobulares del pulmón. La pleura impide que el aire pase al interior de la cavidad torácica y quede restringido dentro del pulmón.

La pleura parietal es más gruesa y menos elástica que la visceral, y contiene células adiposas. El espacio entre ambas hojas es virtual en condiciones fisiológicas y la presión dentro de ésta es subatmosférica, impidiendo que se despeguen, lo cual es im-

prescindible para que la inspiración se lleve a cabo adecuadamente. En situaciones patológicas se puede encontrar aire (neumotórax), líquido (derrame pleural) o sangre (hemotórax). Estas situaciones dificultan o impiden la mecánica respiratoria constituyendo una emergencia médica.

La irrigación sanguínea de la pleura visceral proviene tanto de los circuitos pulmonares como de los sistémicos, mientras que la irrigación de la pleura parietal proviene sólo de la circulación sistémica.

5 PROYECCIÓN CLÍNICA

5.1 Importancia de los cilios en las vías respiratorias

El mecanismo de aclaramiento (*clearance*, «limpieza») mucociliar constituye la primera línea de defensa del aparato respiratorio contra el material particulado inhalado. En el epitelio respiratorio, las células ciliadas presentan unos 200-300 cilios por célula en la zona apical, con una densidad de 8 cilios/ μm^2 ; estas células se agrupan en pequeños cúmulos de 1 a 4 células para lograr un batido eficaz, son cilíndricas, de unos 20 μm de alto en las vías aéreas centrales, que se vuelven más bajas y más cuboides en

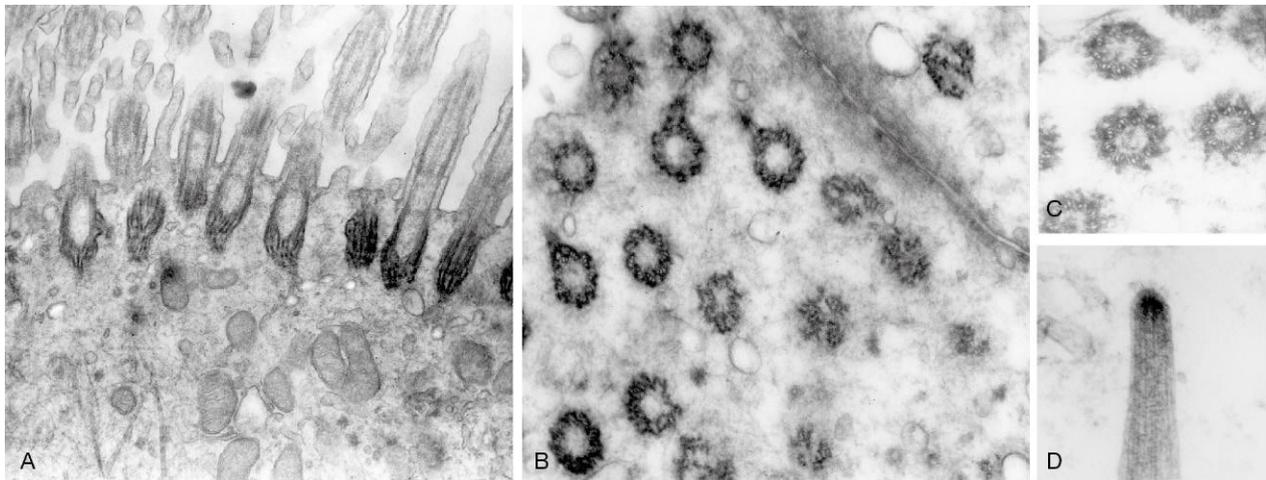


FIGURA 12.12 Células ciliadas humanas obtenidas por barrido bronquial endoscópico. **A)** Fotomicrografía electrónica de células ciliadas del epitelio respiratorio. En la porción apical del citoplasma se observan cortes longitudinales de cuerpos basales, con pequeñas raíces ciliares saliendo del extremo distal hacia el citoplasma. Uno de los corpúsculos presenta un pie ciliar en el lateral derecho. Obsérvese la presencia de abundantes mitocondrias que proveen la energía para el batido ciliar. **B y C)** Fotomicrografías que muestran cortes transversales de cuerpos basales con nueve tripletes de microtúbulos periféricos sin microtúbulos centrales. Por debajo de la membrana plasmática, los corpúsculos ciliares muestran las membranas alares que emergen de cada triplete, dando estabilidad al cilio. **D)** Extremo apical de un cilio donde se observa el capuchón ciliar más oscuro, y las fibrillas distales responsables de la adhesión a la capa de gel mucoso. Gentileza del doctor Sergio Scigliano; analizadas en el LANAIS-MIE, Buenos Aires.

las distales. Cada cilio mide entre 5 y 7 μm de largo y 0,25-0,33 μm de diámetro, y se encuentran separadas unas de las otras por 0,3-0,4 μm . La superficie apical de las células ciliadas posee, además, microvellosidades de unos 3 μm de largo, distribuidas entre los cilios (fig. 12.12). La proporción de células ciliadas y la densidad de los cilios disminuyen desde las vías aéreas centrales donde representan el 50% del total, hacia la parte distal donde la limpieza es más lenta. La longitud de los cilios también decrece en sentido distal hasta alcanzar los 3,6 μm en los bronquiólos, al igual que la frecuencia de batido ciliar, que va de 12-14 Hz a nivel traqueal, 9 Hz en los bronquios medianos y 5-6 Hz en la pequeña vía aérea a 37 °C de temperatura; cabe destacar que la temperatura ambiente y la humedad relativa afectan el batido ciliar (la inhalación de aire frío y/o seco enlentece el batido ciliar). Existen unos 1.000 millones de cilios por centímetro cuadrado de mucosa bronquial. Los cilios baten en forma metacrónica drenando hacia la faringe, en el individuo sano, unos 10 ml de moco en 24 h a una velocidad de 20 a 30 $\mu\text{m/s}$, que equivalen a 1-2 cm/min a nivel traqueal. Este aclaramiento mucociliar no es constante en toda la vida del individuo, sino que es más bajo en el niño pequeño y vuelve a experimentar un enlentecimiento natural a partir de los 40 años de edad, lo cual hace más susceptible al lactante y al anciano a padecer infecciones respiratorias, además de razones de índole inmunológica. Por otra parte, se observa un retardo fisiológico durante las horas de sueño, y las infecciones del tracto respiratorio suelen dejar un trastorno del aclaramiento mucociliar que puede persistir durante 4 a 8 semanas, correspondiente al tiempo de recambio del epitelio respiratorio. El moco en las vías aéreas superiores es transportado en sentido posterior hacia la faringe, mientras que en las vías inferiores es propulsado en sentido proximal desde los bronquiólos hacia la tráquea y la faringe, donde es deglutido.

Los cilios normales baten en un movimiento rápido, rítmico y ondulante. El movimiento ciliar de batido consta de tres fases: una de propulsión a manera de latigazo, de 15 ms de duración, en el cual el cilio se eleva y adhiere a la capa gel de moco a través de pequeñas fibras apicales, desplazando el moco en dirección a la faringe para desacoplarse al final del movimiento; a continuación, una fase de posición de reposo de 25 ms, y luego un movimiento más lento de retropropulsión de 10 ms por debajo de la

capa gel en el mismo plano, en que el cilio retorna a la posición previa a la propulsión; de esta manera los cilios descansan en dirección al flujo de moco, por lo que el ciclo del movimiento se inicia por la fase de recuperación y termina después de la fase de propulsión. Durante el movimiento de propulsión, los 0,5-1 μm distales del cilio penetran en la capa gel en el momento en que se encuentra totalmente extendida. Los cilios no baten todos de forma simultánea, sino que están coordinados de tal manera que cuando unos están propulsando el moco, los vecinos se están relajando, preparándose para la propulsión siguiente, con lo cual generan un movimiento en forma de ondas debido a que cada cilio se mueve con un pequeño retraso (o adelanto) con respecto al situado por delante (o por detrás) de él. Por este motivo el batido ciliar no es sincrónico sino metacrónico. De esta manera, las partículas de moco son transportadas de unas células ciliadas a otras en un movimiento conocido como «escalera mecánica ciliar». El batido ciliar ocurre en dirección perpendicular al plano del par central de microtúbulos y paralela al plano de orientación del pie ciliar. La velocidad del aclaramiento mucociliar es de 4,5 a 7 mm/min en la mucosa nasal y de 4 a 20 mm/min en las grandes vías aéreas; la velocidad de depuración disminuye en las vías respiratorias periféricas debido al menor número de células ciliadas con cilios más cortos que baten a una frecuencia menor. El líquido periciliar también se desplaza en el mismo sentido y a la misma velocidad que la capa mucosa. La capa de moco gel es discontinua y su función es atrapar las partículas extrañas que ingresan a las vías aéreas. Una capa de surfactante por encima de la capa de moco facilita el movimiento de partículas dentro de este último.

La inhalación de aire frío durante los meses de invierno disminuye el aclaramiento mucociliar, lo que determina una mayor susceptibilidad del individuo a las infecciones respiratorias. El principal mecanismo regulador de la actividad ciliar está mediado por receptores y operado por mediadores vía luminal o submucosa.

Se ha demostrado, además, que concentraciones de oxígeno superiores a 40 mmHg en la luz traqueal estimulan la actividad ciliar, aunque ésta es totalmente independiente de los niveles de presión arterial de oxígeno. Por otra parte, la actividad ciliar está relacionada con el potencial de membrana de la célula dependiente de las concentraciones de Na^+ y Cl^- , de manera que un incremento de la relación Na^+/Cl^-

produce un aumento de la frecuencia de batido ciliar. Éste sería uno de los mecanismos por los cuales la solución salina hipertónica aumenta el batido ciliar.

El batido ciliar es un proceso que se puede mantener por un mecanismo intrínseco en ausencia de otras funciones vitales, y está propagado por potenciales eléctricos de membrana, difusión de mediadores entre las células o por interacciones hidrodinámicas entre cilios adyacentes. Esta autonomía en el proceso de batido posibilita observar y medir la frecuencia de batido ciliar en muestras *in vitro* de células ciliadas tomadas por cepillado o por biopsia, las cuales continúan batiendo durante varias horas hasta algunos días después de estar separadas del organismo, aunque con una frecuencia de batido progresivamente decreciente. Asimismo, y de manera notable, las células ciliadas continúan batiendo hasta algunos días después del fallecimiento del individuo (se ha detectado actividad ciliar en cadáveres hasta 7 días después del deceso).

Tanto las proteínas estructurales como las funcionales de los cilios están codificadas por 250 genes diferentes. Una alteración en cualquiera de éstos da lugar a una enfermedad genética autosómica recesiva llamada discinesia ciliar primaria, en la cual los cilios son inmóviles o tienen un movimiento ineficaz, lo que conduce a la retención de secreciones permanente, infecciones respiratorias superiores e inferiores y óticas (del oído) recurrentes, así como enfermedad pulmonar crónica con esterilidad masculina debido a la inmovilidad espermática.

Igualmente, alteraciones en la composición hidroelectrolítica del moco, como ocurre en la fibrosis quística, en la cual hay una alteración genética en el canal de cloruros, determina que las secreciones sean más espesas, lo que disminuye la limpieza o el aclaramiento mucoso y predispone a infecciones a repetición.

Otra de las funciones de los cilios es la percepción sensorial, como ocurre en el epitelio olfatorio. Corresponden a uno de los tipos de cilios primarios, los sensoriales que se encuentran en un número de uno o dos por célula. Los cilios sensoriales son inmóviles y funcionan como mecanorreceptores celulares o detectores de señales neuroquímicas; están presentes en el embrión humano, son los responsables del desarrollo de poliquistosis renal, y sirven a células sensoriales como los fotorreceptores de la retina, el laberinto y el epitelio olfatorio.

5.2 Asma

Es una enfermedad restrictiva que se produce por la hipertrofia o contracción sostenida del músculo de Reissenssen e hipersecreción mucosa a nivel bronquiolar. Se desencadena generalmente por mecanismos alérgicos; los accesos suelen ser nocturnos con la típica sibilancia (silbido que se produce al espirar).

5.3 Enfisema

Es la destrucción irreversible del parénquima pulmonar desencadenado por proteasas que se activan, por ejemplo, con la nicotina y la polución ambiental, lo cual lleva a insuficiencia respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blanchart A, López-Mascaraque L. From the periphery to the brain: wiring the olfactory system. *Trans Neurosci* 2011;2:293-309.
- Greep RO, Weiss L. *Histología*. 3.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1975.
- Ho J, Chan K, Hu W, Lam WK, Zheng L, Tipoe GL, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:983-8.
- Holwill M. Dynein motor activity during ciliary beating. In: Salathe M, editor. *Cilia and mucus: from Development to Respiratory Defense*. Nueva York: Marcel Dekker; 2001. p. 19-26.
- Pazour G, Witman G. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cel Biol* 2003;15:105-10.
- Reynolds SD, Malkinson AM. Clara Cells: Progenitor for the Bronchiolar Epithelium. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1-4.
- Ross MH, Pawlina W. *Histología: Texto y Atlas color con biología celular y molecular*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
- Satir P. The cilium as a biological nanomachine. *FASEB J* 1999;13:235-41.
- Sloboda R. Intraflagellar transport and the flagellar tip complex. *J Cell Biochem* 2004;94:266-72.
- Tam A, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SFP, Sin DD. The airway epithelium: more than just a structural barrier. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:255-73.

Autoevaluación

Preguntas

1. Explique brevemente los dos tipos de cilios presentes en los epitelios de los órganos del aparato respiratorio.
2. ¿Cuál es la función de las células caliciformes presentes en el epitelio respiratorio?
3. ¿Cuáles son las principales diferencias histológicas entre bronquio y bronquíolo?
4. ¿Qué tipo celular hace que la luz de los alvéolos no se colapse? Explique brevemente su función.
5. ¿Qué elementos componen la barrera de intercambio gaseoso?

Respuestas

1. Los cilios presentes en el epitelio respiratorio, característico de las vías respiratorias, participan con el movimiento ciliar en la eliminación de las partículas de polvo que pudieran ingresar en la inspiración. Los cilios del epitelio olfatorio son primarios, inmóviles, especializados en la transmisión de señales químicas y eléctricas, y son los responsables de la percepción de los olores.
2. La función de las células caliciformes es la secreción mucosa que ayuda a atrapar sustancias particuladas que pudieran haber ingresado con el aire

inspirado, para que el batido ciliar pueda arrastrar dichas partículas hacia la faringe y sean eliminadas.

3. El epitelio del bronquio es epitelio respiratorio; en cambio, en el bronquíolo hay epitelio bronquiolar, que se caracteriza por pasar de un epitelio pseudoestratificado a cúbico simple desde los bronquíolos proximales hasta los distales. La proporción de células caliciformes y ciliadas va disminuyendo desde el bronquio al bronquíolo, en que la presencia de células de Clara es característica del epitelio bronquiolar. La pared del bronquio posee placas de cartílago hialino que va perdiendo en las sucesivas divisiones, en el bronquíolo no hay placas de cartílago en la pared, y van aumentando las fibras musculares lisas, más abundantes en el bronquíolo propiamente dicho; éstas van disminuyendo luego en el bronquíolo terminal y están prácticamente ausentes en el respiratorio.
 4. El neumonocito II presente en el epitelio alveolar es el encargado de la secreción de surfactante. La composición química del surfactante es la que no permite que el alvéolo se colapse.
 5. El neumonocito tipo I, la célula del endotelio capilar y las membranas basales alveolar y capilar fusionadas.
-

Página deliberadamente en blanco

Aparato urinario

1. Generalidades	221
2. Estructura del riñón	222
2.1 Estructura histológica del nefrón	223
2.1.1 Corpúsculo renal	223
2.1.2 Barrera de filtrado glomerular	226
2.1.3 Túbulo contorneado proximal	227
2.1.4 Túbulo recto proximal	228
2.1.5 Segmento delgado del asa de Henle	228
2.1.6 Asa gruesa ascendente de Henle (túbulo recto distal)	230
2.1.7 Mácula densa	231
2.1.8 Túbulo contorneado distal	231
2.2 Túbulos colectores y pelvis renal	232
2.3 Pelvis renal	232
2.4 Células intersticiales	232
2.5 Irrigación renal	233
2.5.1 Sistema porta renal	233
3. Aparato yuxtaglomerular	234
3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona	234
4. Uréter	234
5. Vejiga urinaria	236
6. Proyección clínica	236
6.1 Nefropatía membranosa	238
6.2 Enfermedad de Alport	238
Bibliografía recomendada	239

1 GENERALIDADES

El aparato urinario está constituido por los riñones, los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra. Tiene como función principal la eliminación de desechos metabólicos del organismo y la regulación de la composición de electrolitos y agua en los líquidos extracelulares del cuerpo. En particular, los riñones cumplen también importantes funciones endocrinas.

En ambos riñones se produce el ultrafiltrado de la sangre y, como consecuencia de los fenómenos de intercambio hidroelectrolítico y de excreción, se forma la orina que, después de que los uréteres la transporten hasta la vejiga urinaria, permanece en ella por un corto período, y es evacuada al exterior a través de la uretra.

Las funciones endocrinas de los riñones comprenden:

- Sintetizar y liberar a la circulación sanguínea eritropoyetina (EPO), que es una hormona que actúa en la médula ósea sobre las células progenitoras de los eritrocitos estimulando la eritropoyesis.

La EPO se sintetiza por los fibroblastos peritubulares de la corteza renal en respuesta a la disminución de la concentración de oxígeno en sangre.

- Sintetizar y secretar renina. Esta enzima es sintetizada por el aparato yuxtaglomerular (v. más adelante) frente a una disminución marcada de la presión arterial. Su función es escindir el angiotensinógeno circulante en el plasma sanguíneo y transformarlo en angiotensina I. Este proceso que se inicia con la formación de renina e involucra también a la aldosterona (sistema renina-angiotensina-aldosterona) culmina con la reabsorción de electrolitos y agua en los túbulos renales.
- Participar en la activación de la vitamina D. En los túbulos proximales del riñón se produce la hidroxilación de un precursor de esta vitamina (25-OH vitamina D₃) transformándolo en vitamina D activa (1,25-[OH]₂ vitamina D₃) o calcitriol. La vitamina D está involucrada en la formación de hueso y en la regulación de la calcemia.

2 ESTRUCTURA DEL RIÑÓN

Los riñones humanos son órganos pares, ubicados en el retroperitoneo a ambos lados de la columna vertebral. Tienen forma de poroto o haba, miden aproximadamente 12 cm de largo, 6 cm de ancho y 3 cm de espesor. Se describen anatómicamente como sigue: un polo superior sobre el que se ubica la glándula suprarrenal, un polo inferior y, en la porción medial e interna, el hilio renal por el cual salen los uréteres y entran y salen vasos sanguíneos; rodeando cada uno de los riñones se puede observar abundante tejido adiposo.

La observación de un riñón seccionado sagitalmente permite distinguir el parénquima renal, compuesto de corteza y médula, de la pelvis renal. La pelvis renal es una dilatación con forma de embudo que se continúa, distalmente con el uréter, y hacia el parénquima renal con cavidades más pequeñas denominadas cálices mayores y menores (fig. 13.1).

La porción parenquimatosa presenta dos zonas bien diferenciadas: una región más periférica pardo-rojiza que corresponde a la corteza renal, y una región más pálida central, la médula renal (fig. 13.2). La

médula renal está formada por fracciones (entre 6 y 11) de forma cónica que se denominan pirámides renales (de Malpighi). Su base está orientada hacia la corteza y su vértice (papila) está dirigida hacia uno de los cálices menores. Entre las pirámides renales se pueden observar porciones de corteza que se dirigen hacia la profundidad del órgano, denominadas columnas renales o de Bertin. A su vez, la médula también se adentra en la corteza formando delgadas estriaciones que se denominan rayos medulares o pirámides de Ferrein (v. fig. 13.1).

El conjunto formado por una pirámide renal más las porciones corticales que se ubican sobre ella y que la rodean por sus lados constituyen un lóbulo renal. Durante el desarrollo temprano, cada lóbulo renal se origina en relación con un cáliz menor diferente, pero durante el desarrollo tardío estos lóbulos se fusionan formando una corteza única. El lobulillo renal está constituido por un conducto colector y todos los nefrones que drenan en él (v. fig. 13.1).

La estructura macroscópica del riñón refleja la ubicación que poseen los diferentes componentes

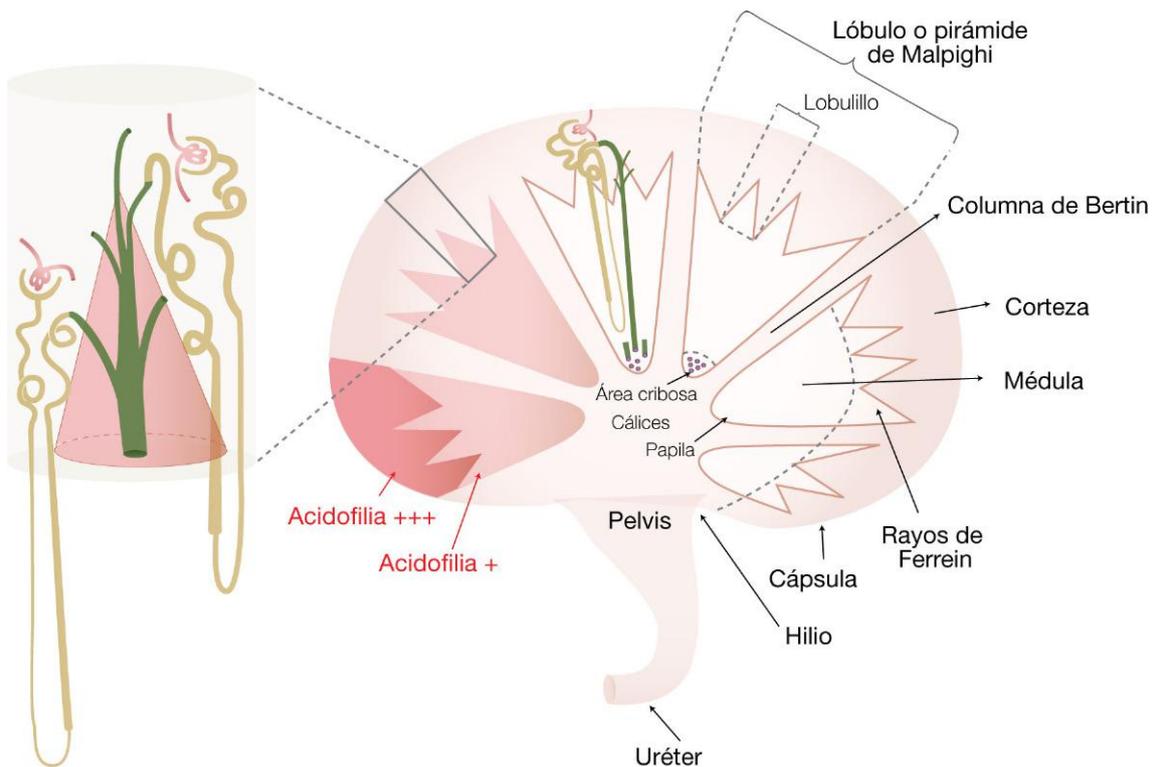


FIGURA 13.1 Esquema de un corte sagital de riñón que pasa por el hilio renal. En el corte se representan los lóbulos o pirámides con sus respectivas zonas de corteza y médula. Además, se esquematiza un nefrón en su ubicación dentro de la pirámide renal. En el inserto de la izquierda se representa la ubicación de los distintos tipos de nefrones: yuxtamedular (*izquierda*) y cortical (*derecha*), y en verde está representado el túbulo colector asociado a esos nefrones.

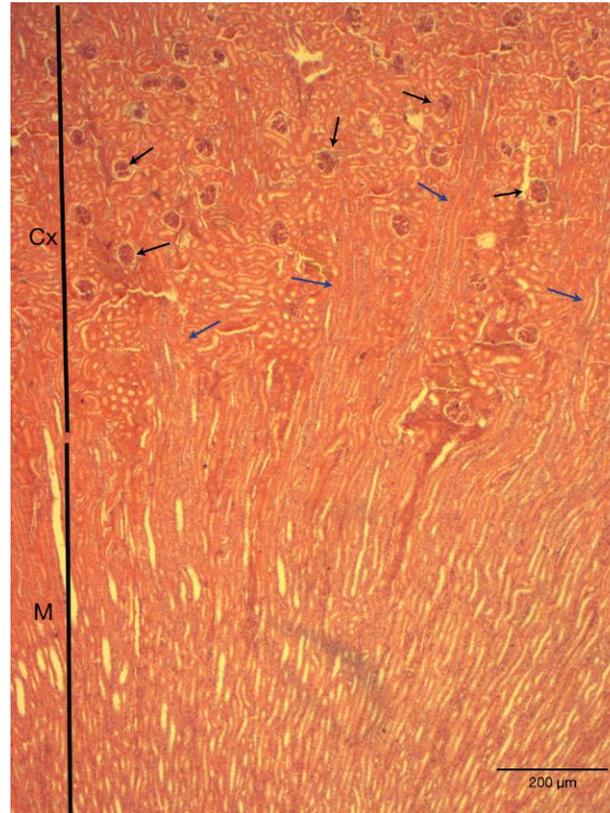


FIGURA 13.2 Fotomicrografía de riñón de rata teñido con hematoxilina-eosina. En esta imagen a bajo aumento se observa la corteza (Cx) y la médula (M). Las flechas negras señalan los corpúsculos renales, ubicados en la corteza. Las flechas azules señalan cortes longitudinales de túbulos de orientación radial que constituyen los rayos medulares.

del nefrón. Estos componentes se ubican en un lugar preciso de la corteza o de la médula renal y otorgan a ambas regiones características histológicas propias.

El nefrón es la unidad estructural y funcional del riñón. Se encarga del filtrado del plasma de la sangre y, posteriormente, de la formación de orina. Está constituido por un corpúsculo renal o corpúsculo de Malpighi (de ubicación cortical) y un sistema de túbulos que se denominan según su ubicación (proximal o distal), su trayecto (contorneado o recto) y las características de su pared (grosso o delgado). Algunas de estas porciones tubulares se localizan en la corteza y otras en la médula. Siguiendo la trayectoria trazada por el ultrafiltrado glomerular, las porciones que componen un nefrón son: el corpúsculo renal, el túbulo contorneado proximal, a éste le sucede el túbulo recto proximal, que se continúa con el asa de Henle con sus dos porciones delgada y gruesa, y, por último, el túbulo contorneado distal (fig. 13.3; v. también fig. 13.1).

2.1 Estructura histológica del nefrón

2.1.1 Corpúsculo renal

El corpúsculo renal es la primera porción del nefrón. Está formado por un ovillo de capilares y la cápsula de Bowman, y se ubica en la corteza renal.

Los capilares que forman este ovillo o glomérulo provienen de una arteriola denominada aferente, y tras producirse el filtrado de la sangre en la barrera de filtrado glomerular, desembocan en la arteriola eferente. Esta arteriola eferente vuelve luego a ramificarse dando origen a los capilares peritubulares que irrigan todo el sistema tubular del mismo nefrón (figs. 13.4 y 13.5).

El otro componente del corpúsculo renal es la cápsula de Bowman. Esta estructura está compuesta por dos hojas: la visceral, que recubre el ovillo capilar, y la parietal, que constituye la porción más externa del corpúsculo. Entre ambas existe un espacio denominado espacio urinífero o de Bowman (v. figs. 13.4 y 13.5).

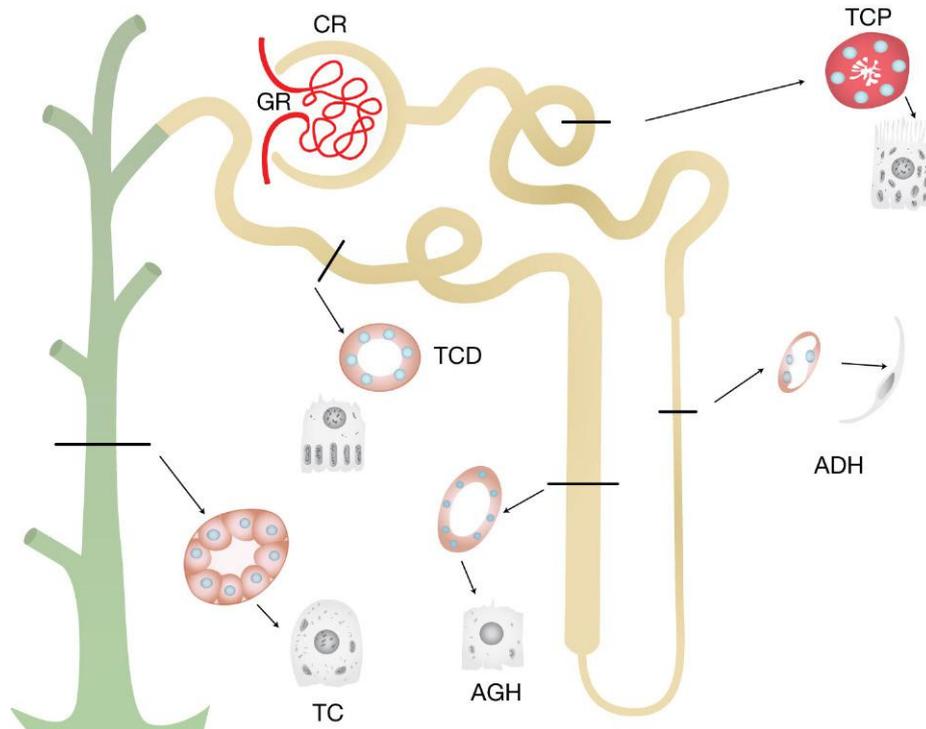


FIGURA 13.3 Esquema de la nefrona o nefrón. Los elementos constituyentes están dibujados en beige (ADH, asa delgada de Henle; AGH, asa gruesa de Henle; CR, corpúsculo renal; TCD, túbulo contorneado distal; TCP, túbulo contorneado proximal). A la izquierda se representa en color verde el túbulo colector (TC) en el que drena el nefrón. A la altura de cada túbulo se representa la imagen de un corte transversal al microscopio óptico teñido con hematoxilina-eosina, y la ultraestructura característica de una célula de cada epitelio.

Embriológicamente, la cápsula de Bowman deriva del extremo ciego y tubular del nefrón en formación que se invagina y rodea al ovillo de capilares glomerulares. De esta forma, una parte de la cápsula recubre estrechamente a los capilares (hoja visceral) y la otra rodea a la anterior y se continúa con el resto de las estructuras tubulares que componen el nefrón (hoja parietal).

Dentro del corpúsculo renal se describen dos polos: el polo vascular, que corresponde a la zona de entrada y salida de las arteriolas aferente y eferente, respectivamente, y el polo urinario, que corresponde a la zona de transición entre la hoja parietal de la cápsula de Bowman y los túbulos contorneados proximales (v. [fig. 13.4](#)).

El endotelio de los capilares glomerulares presenta una membrana basal continua y abundantes fenestraciones. Mediante microscopía electrónica, algunas de esas fenestraciones de aproximadamente 70 nm de diámetro presentan un diafragma; sin embargo, la mayoría de ellas carecen de dicho diafragma. No obstante, métodos especiales de fijación y tinción han revelado la presencia de elementos filamentosos sobre estas fenestraciones carentes de diafragma y se

cree que la composición química de estos filamentos sería similar al glucocáliz de otros epitelios. La membrana plasmática de las células endoteliales posee gran cantidad de canales acuosos (acuaporinas). Estas células, además, producen y liberan óxido nítrico y prostaglandinas.

La hoja visceral de la cápsula de Bowman está formada por células epiteliales muy diferenciadas denominadas podocitos. Los podocitos presentan numerosas prolongaciones que se ramifican dando origen a delgadas porciones digitiformes que se entrecruzan entre sí rodeando completamente los capilares (v. [fig. 13.4](#)). Cada una de estas delgadas prolongaciones se denominan pedicelos, y el estrecho espacio que queda entre dos pedicelos contiguos recibe el nombre de ranura de filtración. Los pedicelos poseen en su interior una importante red de filamentos de actina que parecen regular el tamaño de las ranuras de filtración. En su ultraestructura se puede visualizar entre pedicelos contiguos una delgada membrana semejante al diafragma presente en los capilares fenestrados denominada membrana de la ranura de filtración.

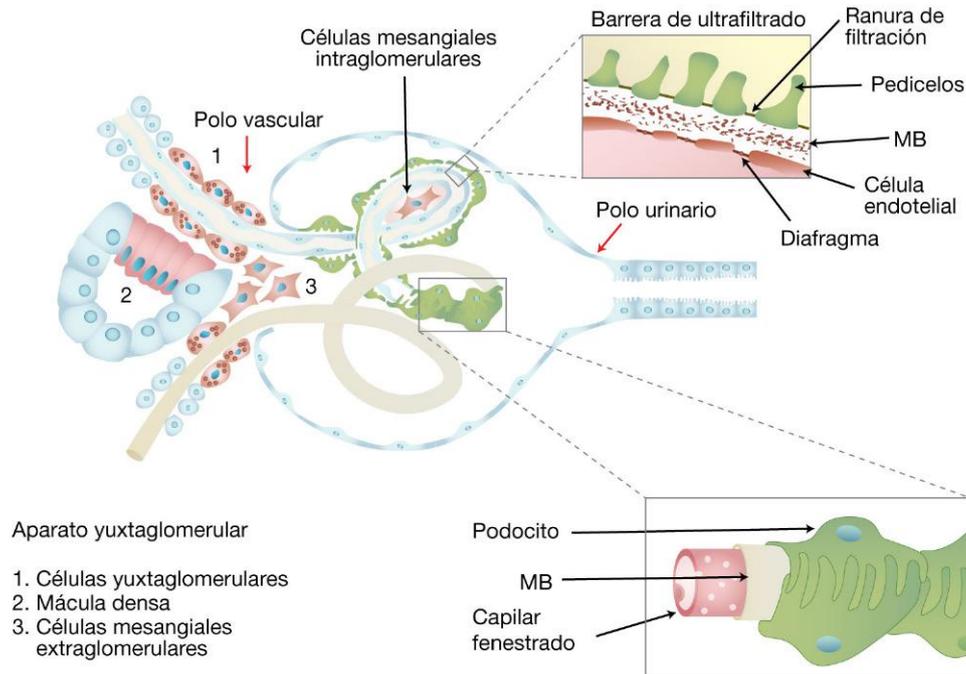


FIGURA 13.4 Esquema del corpúsculo renal; las flechas rojas indican la ubicación de los polos urinario y vascular. En el polo vascular se representan los elementos que constituyen el aparato yuxtaglomerular; se observa la capilarización de la arteriola aferente para constituir el glomérulo renal, y por el mismo polo emerge la arteriola eferente. Sobre los capilares endoteliales que constituyen el glomérulo asientan las células de la hoja visceral de la cápsula de Bowman, los podocitos (dibujados en verde). Obsérvense las células del mesangio intraglomerular dibujadas de color naranja. En el inserto superior se esquematiza la barrera de ultrafiltrado. En el inserto inferior se esquematiza una imagen tridimensional del capilar fenestrado (pertenece al glomérulo), la membrana basal (MB) y los podocitos con sus prolongaciones interdigitadas denominadas pedicelos.

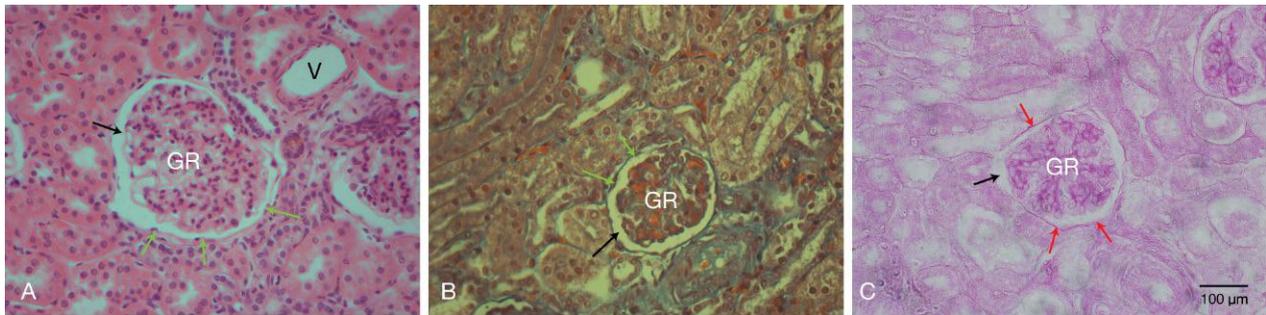


FIGURA 13.5 Fotomicrografías de un corte histológico de riñón de rata teñidos con hematoxilina-eosina (A), Mallory (B) y PAS (C), en las que se observan corpúsculos renales. En A se observa el glomérulo renal (GR); la flecha negra señala el espacio urinífero y las flechas verdes señalan células de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. V, vaso sanguíneo. En B se observa el glomérulo renal (GR); la flecha negra señala el espacio urinífero y las flechas verdes señalan células de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. En C se observa el glomérulo renal (GR); la flecha negra señala el espacio urinífero y las flechas rojas señalan la membrana basal de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. Obsérvense que con esta tinción se visualizan todas las membranas basales de los epitelios, muy definidas las pertenecientes a los capilares glomerulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La hoja parietal de la cápsula de Bowman está formada por un epitelio plano simple que rodea al espacio urinífero y se continúa con el túbulo contorneado proximal. Estudios de microscopía electrónica muestran uniones estrechas entre las células de la

hoja parietal de la cápsula de Bowman, y estudios de inmunohistoquímica permitieron demostrar en esas uniones la presencia de las proteínas *zonula occludens-1* (ZO-1) y cadherinas. En su conjunto, la hoja parietal de la cápsula de Bowman constituye

una barrera de permeabilidad que impide que el ultrafiltrado glomerular escape hacia las regiones periglomerulares y tubulointersticiales.

Otro componente característico del corpúsculo renal lo constituye el mesangio intraglomerular. El mesangio se ubica en el intersticio que queda entre los capilares del ovillo glomerular y están en continuidad con el mesangio extraglomerular. Las células mesangiales son pericitos especializados cuyas principales funciones son proporcionar soporte estructural, regular el flujo sanguíneo de los capilares glomerulares por su actividad contráctil, y controlar el recambio de la matriz mesangial. Está formado por células estrelladas semejantes a los pericitos de otros capilares. La célula mesangial interactúa estrechamente tanto con las células endoteliales como con los podocitos (v. [fig. 13.4](#)).

Estas células son responsables, además, de:

- Fagocitosis: eliminan los restos de detritos y proteínas aglomeradas que quedan atrapadas en la membrana basal de los capilares cercanos, contribuyendo a un adecuado filtrado de la sangre. Se encargan también de mantener y renovar la membrana basal de los capilares glomerulares.
- Secreción: las células mesangiales secretan interleucinas y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Se ha demostrado que sintetizan el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β). Las células mesangiales también parecen intervenir como moduladores locales de la respuesta inmune innata y adaptativa.

2.1.2 Barrera de filtrado glomerular

El ultrafiltrado de la sangre que circula por los glomerulos renales tiene suma importancia para una adecuada eliminación de desechos metabólicos, la regulación de la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico del organismo. La barrera de filtración glomerular (BFG) selecciona moléculas en función de su tamaño, forma y carga, y evita casi por completo que moléculas de gran tamaño lleguen al espacio urinífero. Los componentes de esta barrera altamente selectiva son: el endotelio fenestrado con su glucocáliz, la gruesa membrana basal glomerular y las ranuras de filtración entre los pedicelos de los podocitos (v. [fig. 13.4](#)).

Tanto las fenestraciones presentes en las células endoteliales como el glucocáliz que las recubre

son fundamentales en la formación de la BFG. Las fenestraciones parecen estar dispuestas en grupos y ocupan aproximadamente el 20-50% de la superficie del capilar glomerular. Se ubican en regiones de la célula endotelial que están frente a las ranuras de filtración de los pedicelos de los podocitos. El glucocáliz que las recubre no tiene una composición uniforme, ya que en las fenestraciones la cantidad de heparán sulfato y ácido hialurónico es mayor que en el resto de la superficie celular. Este hallazgo sugiere que podría modular en parte la filtración a través de las fenestraciones.

La membrana basal de la BFG es muy gruesa y es el resultado del conjunto formado por la fusión de la membrana basal de las células endoteliales y de la membrana basal de los podocitos. Esta membrana es rica en colágeno de tipo IV, laminina, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, en especial el heparán sulfato. Si bien los componentes mencionados se encuentran en todas las membranas basales, las isoformas específicas presentes en esta compleja membrana basal son muy diferentes y presumiblemente sea ésta la causa de sus singulares propiedades funcionales. Los glucosaminoglicanos le confieren la característica de ser PAS+ (v. [fig. 13.5 C](#)).

La observación de la membrana basal de la BFG al microscopio electrónico de transmisión permite identificar una lámina rara en contacto con el endotelio, denominada lámina rara interna, una gruesa lámina densa medial y una lámina rara externa en contacto con los podocitos.

Tanto los podocitos como las células endoteliales sintetizan y secretan los componentes de la membrana basal durante la glomerulogénesis, y si bien ésta suele parecer una estructura muy estable, ambos tipos de células son importantes para mantener la estructura y la función de la membrana después de la maduración glomerular.

Las ranuras de filtración presentes entre los pedicelos tienen aproximadamente 20-25 nm de ancho, y un elemento adicional lo constituye la presencia de una delgada membrana que recubre estas ranuras. Este diafragma llamado membrana de la ranura de filtración contiene proteínas que se encuentran típicamente en las uniones estrechas (es decir, ZO-1) y también proteínas presentes en las uniones adherentes (cateninas y P-cadherina). La nefrina es una proteína de transmembrana miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, que se encuentra en el diafragma

de las ranuras de filtración. Su interacción con la nefrina (homóloga) perteneciente a un podocito adyacente también constituye parte de esta membrana. El dominio intracelular de la nefrina interactúa con la podocina y otras proteínas reguladoras que facilitan la polimerización de la actina regulando el tamaño de la ranura de filtración.

A través de esta barrera se produce el filtrado selectivo de los componentes de la sangre. Esta selección tiene en cuenta el peso molecular, la carga y la forma de las moléculas que atraviesan la BFG.

Por un lado, las fenestraciones de los capilares que tienen un diámetro de 70 nm aproximadamente actúan como filtro grueso impidiendo el paso de los elementos formes de la sangre. Además, impiden el paso de proteínas de peso molecular que superen los 70 KDa. Si bien la albúmina posee un peso cercano al mencionado, y parte de ella puede pasar al espacio urinario, es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal. El alto contenido de glucosaminoglucanos que posee la membrana basal glomerular la convierte en una región con muchas cargas negativas, y esto hace que las moléculas con carga positiva la atraviesen con mayor facilidad que aquellas que tienen carga negativa; por último, las ranuras de filtración de los pedicelos que pueden regular el tamaño de su luz dificultan el paso de componentes globulares.

2.1.3 Túbulo contorneado proximal

El túbulo contorneado proximal recibe el ultrafiltrado proveniente del espacio urinífero y es a este nivel donde se produce la mayor reabsorción de los componentes de éste.

- Está constituido por un epitelio cúbico simple cuyas células tienen características típicas de células encargadas de la absorción y el transporte de líquidos. Con la técnica de H-E, las células de este túbulo presentan un citoplasma intensamente acidófilo, lo que se debe a su abundancia en mitocondrias y proteínas. A su vez, las numerosas microvellosidades apicales confieren a la luz tubular un contorno mal definido o con «aspecto sucio», por lo que la luz parece estar casi ocluida. El núcleo de las células es esférico, de cromatina laxa y ubicación central (fig. 13.6; v. también fig. 13.3). En su superficie apical poseen abundantes microvellosidades rectas, largas y muy juntas a las que se

denomina «ribete en cepillo». Esta diferenciación apical de su membrana les confiere una amplia superficie que facilita la absorción de iones, agua, glúcidos y aminoácidos o pequeños péptidos.

- Estudios de microscopía electrónica de este epitelio han podido determinar que, en su región lateral, estas células muestran complejos de unión compuestos por zónulas *occludens* que separan el espacio luminal del túbulo del espacio intercelular y también zónulas *adherens* que mantienen la unión entre células vecinas. Presentan además numerosos pliegues que se interdigitan con los pliegues de las células vecinas, de manera que aumentan la superficie de intercambio con el espacio extracelular que las rodea.
- Por último, en su superficie basal presentan también numerosos pliegues de la membrana plasmática, y entre dichos pliegues basales se ubican abundantes mitocondrias alargadas y dispuestas en paralelo entre sí.

En el túbulo contorneado proximal, se reabsorbe gran cantidad del ión Na^+ filtrado. Lo hace por medio de una bomba de sodio la Na^+/K^+ ATPasa. Esta bomba es una proteína transmembrana que se ubica en la superficie lateral de las células tubulares. La Na^+/K^+ ATPasa envía Na^+ al espacio intercelular, que arrastra Cl^- para mantener el equilibrio electroquímico, y el aumento de NaCl en el espacio intercelular genera un gradiente osmótico que promueve la reabsorción de agua a través de unos canales denominados acuaporinas. La proteína de transmembrana que los constituye en este túbulo se denomina acuaporina 1. La entrada de agua al interior de la célula y su salida hacia el espacio intercelular no requiere gasto de trifosfato de adenosina (ATP). El agua que se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal es rápidamente devuelta al lecho vascular.

Otro elemento de gran importancia que se reabsorbe en este túbulo es la glucosa, y lo hace con gasto de energía a través de un transportador localizado en la membrana apical de la célula tubular. La cantidad de glucosa que puede ser reabsorbida en el túbulo depende de la disponibilidad de este transportador, y es por este motivo que en pacientes diabéticos en los que la glucemia (concentración de glucosa en sangre) es elevada, el transportador se satura y no es posible reabsorberla totalmente a nivel tubular, por lo que aparece glucosa en la orina (glucosuria).

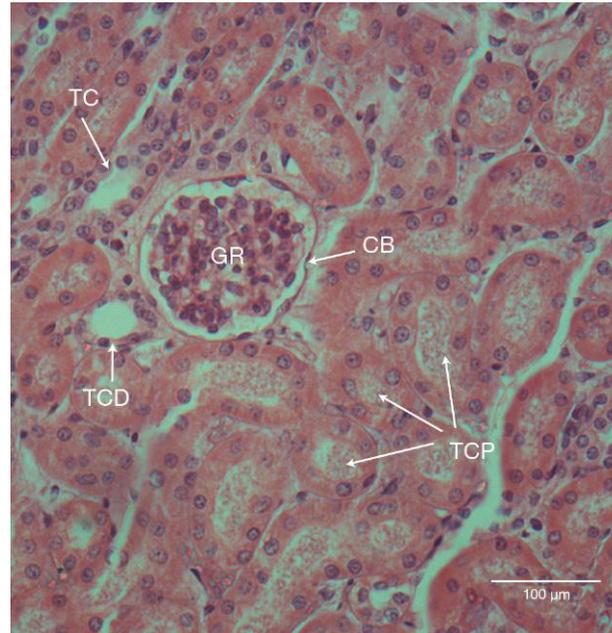


FIGURA 13.6 Fotomicrografía de un corte histológico de la corteza de riñón de rata teñido con hematoxilina-eosina. CB, cápsula de Bowman (hoja parietal); GR, glomérulo renal; TC, túbulo colector; TCD, túbulo contorneado distal; TCP, túbulo contorneado proximal.

Las proteínas y los polipéptidos presentes en el ultrafiltrado se reabsorben por endocitosis mediada por receptor. El receptor que promueve la endocitosis está compuesto por una proteína denominada megalina, que puede unirse a varias sustancias como lipoproteínas, vitaminas, fármacos y albúmina, entre otras. Dada la posibilidad de unirse a muchas sustancias, también se le denomina receptor multiligando. En la membrana apical de las células del túbulo contorneado proximal también existen receptores específicos para determinadas sustancias como el receptor para ácido fólico y el receptor de factor intrínseco. Las proteínas y los polipéptidos endocitados forman endosomas tempranos, y posteriormente son procesados en el sistema endosómico-lisosomal.

2.1.4 *Túbulo recto proximal*

El túbulo recto proximal es considerado también asa gruesa descendente de Henle y se localiza en la porción más externa de la médula renal (v. fig. 13.3). Está formado por un epitelio cúbico simple al igual que el contorneado proximal, pero a diferencia de este último, sus células presentan «ribete en cepillo» menos desarrollado con microvellosidades más cortas y menos abundantes. Sus pliegues laterobasales y las interdigitaciones intercelulares también están

menos desarrollados. El número de mitocondrias es también menor y se ubican aleatoriamente dentro del citoplasma. Su morfología se asocia con su menor capacidad de reabsorción, aunque reabsorbe los mismos compuestos que el túbulo contorneado proximal (v. fig. 13.3).

2.1.5 *Segmento delgado del asa de Henle*

La porción gruesa descendente del asa de Henle se estrecha bruscamente, con lo que se disminuye de forma notable el calibre de su luz, y el epitelio cúbico simple se transforma en un epitelio de tipo plano simple (v. fig. 13.3). El «ribete en cepillo» desaparece y en la superficie luminal de las células sólo pueden observarse algunas microvellosidades cortas e irregulares. Los núcleos protruyen hacia la luz del túbulo y con frecuencia pueden confundirse con capilares sanguíneos. Sin embargo, en el corte transversal, a diferencia de los capilares sanguíneos, se observan dos o más núcleos (fig. 13.7). Mediante microscopía electrónica se puede observar el escaso número de interdigitaciones y una marcada disminución de la cantidad de organelas.

La longitud de este segmento varía según la ubicación que tiene cada nefrón en la corteza (v. fig. 13.1). Los nefrones cuyos corpúsculos renales se ubican en

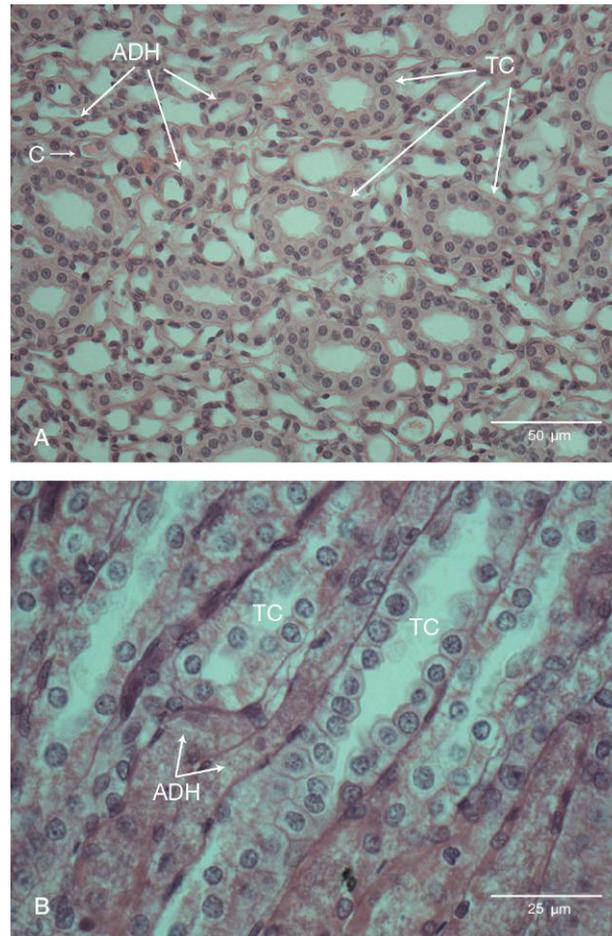


FIGURA 13.7 Fotomicrografía de un corte histológico de médula de riñón de rata teñido con hematoxilina-eosina. En **A** se observan cortes transversales de túbulos colectores (TC) y asas delgadas de Henle (ADH). Obsérvese la diferencia entre ADH y el corte de un capilar sanguíneo (C). En **B** se observan cortes longitudinales de túbulos colectores (TC) y de asas delgadas de Henle (ADH).

la región más externa de la corteza renal (nefrones corticales) poseen segmentos delgados más cortos; en ellos no hay una porción delgada ascendente del asa. Aquellos nefrones cuyos corpúsculos renales se localizan cercanos a la médula (nefrones yuxtamedulares) poseen un segmento delgado más largo con una porción descendente, una curvatura y una porción ascendente. Los segmentos delgados más largos llegan hasta la papila, la porción ascendente que se continúa con el segmento grueso del asa (v. [figs. 13.3 y 13.7](#)).

Se describen cuatro tipos celulares en este segmento tubular:

- 1. Células tipo I:** se localizan en la primera porción (descendente) del asa. Estas células presentan escasas interdigitaciones. Se ubican en la porción descendente de las asas cortas.

- 2. Células tipo II:** se localizan en la primera porción descendente de las asas largas. Estas células son un poco más altas que las anteriores y tienen mayor número de microvellosidades en su superficie, así como numerosas interdigitaciones intercelulares.
- 3. Células tipo III:** se localizan en la porción más profunda de la médula renal. Aquí las células poseen pocas microvellosidades e interdigitaciones. Su citoplasma es escaso y presenta pocas organelas.
- 4. Células tipo IV:** se localizan en la porción ascendente delgada de los nefrones yuxtamedulares. Presentan muy pocas microvellosidades y abundantes interdigitaciones de gran complejidad.

Hasta ahora no se han podido relacionar las diferencias morfológicas entre estos tipos celulares y su

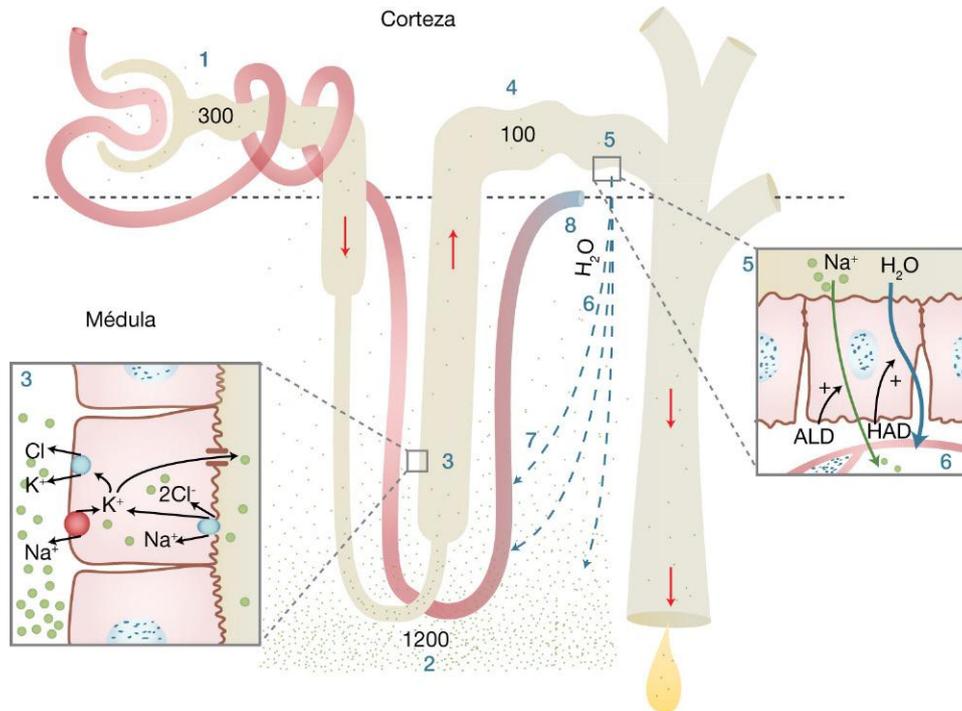


FIGURA 13.8 Mecanismo de multiplicación de contracorriente. El ultrafiltrado glomerular en el túbulo contorneado proximal tiene una osmolaridad de 300 mOsm/l (1); al descender por el asa descendente de Henle, la osmolaridad del ultrafiltrado así como la del intersticio y la del asa de las *vasa recta* aumenta, pudiendo llegar hasta 1.200 mOsm/l (2). El aumento de la osmolaridad en la médula renal se debe a la bomba Na-K ATPasa (3) (en rojo) y a otras bombas (en celeste), que expulsan de la luz tubular iones (Cl^- , Na^+ y K^+) hacia el intersticio renal, los cuales se concentran en la profundidad de la médula. El asa delgada de Henle es impermeable a los iones pero no al agua. Esta última sale hacia el intersticio atraída por la hipertonicidad, con lo que aumenta la osmolaridad dentro del asa descendente. El asa ascendente, por el contrario, expulsa iones activamente, pero es impermeable al agua, con lo que la osmolaridad intratubular desciende, llegando incluso a ser inferior a la del plasma en el túbulo contorneado distal (100 mOsm/l) (4). Obsérvese que la dirección del flujo en ambas asas circula en forma contraria («contracorriente»), y que las bombas generan la acumulación de los iones en la profundidad de la médula («multiplicación»). Cuando se produce una falta de ingesta de agua o deshidratación, el aumento de la osmolaridad plasmática actúa sobre los osmorreceptores a nivel hipotalámico, estimulando la sed y la liberación de hormona antidiurética (HAD) en la neurohipófisis, la cual induce (5) la reabsorción de agua en el TCD y túbulos colectores. Por otro lado, la aldosterona también arrastra agua al inducir la reabsorción de Na^+ . El agua se puede reabsorber (6), sólo si existe una médula hiperosmolar que la atraiga, y de esta manera ingresa en las *vasa recta*, rama ascendente (7), para redistribuirse por el resto del organismo (8). Como resultado de la acción de la HAD se produce antidiuresis, con la excreción de una orina concentrada en solutos, mientras que en el caso de diuresis hídrica, la HAD es inhibida, y entonces la orina estará más diluida (con menos solutos). Obsérvese que si los capilares de la médula (*vasa recta*) no tuviesen la forma de asa, «lavarían» la médula al descargar la sangre venosa hacia el hilio, lo que impediría la producción del proceso de contracorriente.

función; sin embargo, es posible que su estructura sea un reflejo de su participación en el mecanismo de contracorriente que ocurre en la médula renal.

Las ramas descendente y ascendente del segmento delgado tienen una permeabilidad diferente al agua y los solutos (fig. 13.8).

2.1.6 Asa gruesa ascendente de Henle (túbulo recto distal)

Esta porción tubular recorre la región más externa de la médula y se dirige a la corteza hacia su propio

corpúsculo renal (v. fig. 13.3). El epitelio plano simple del asa delgado aumenta su altura y se transforma en un epitelio de tipo cúbico simple. Con la técnica histológica de hematoxilina-eosina, el citoplasma de estas células es moderadamente acidófilo y el núcleo se ubica en la región apical de la célula. Mediante la microscopía electrónica de transmisión se observa que estas células presentan abundantes interdigitaciones laterales y pliegues de la membrana celular en la región basal. Entre estos pliegues basales se pueden observar mitocondrias dispuestas paralelamente al eje de la célula. En este epitelio es posible identificar

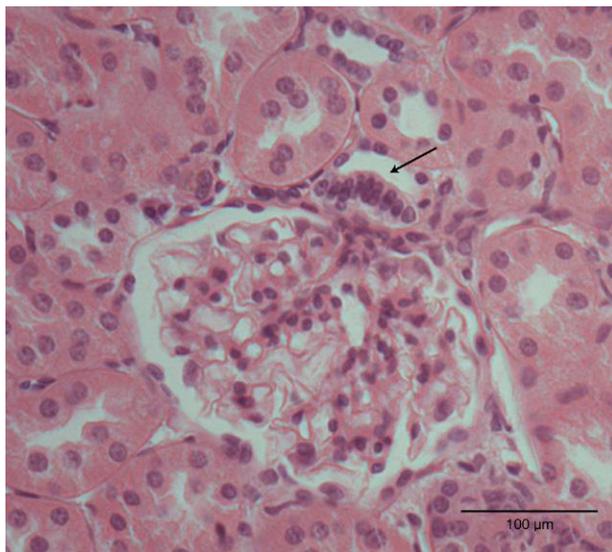


FIGURA 13.9 Fotomicrografía de una sección de la corteza de riñón de rata teñida con hematoxilina-eosina. En el centro del campo se observa un corpúsculo renal rodeado por túbulos en cortes transversales. La flecha señala la mácula densa en la pared de un túbulo contorneado distal que se encuentra en el polo vascular del corpúsculo.

algunas células que presentan abundantes microvellosidades, mientras que otras cuentan con una superficie apical casi lisa con escasas microvellosidades en las zonas de contacto entre células vecinas.

El segmento delgado del asa de Henle es muy permeable al agua porque, al igual que el túbulo contorneado proximal, presenta canales de acuaporina 1 y, por el contrario, es impermeable al Na^+ , por lo que a ese nivel no se produce su reabsorción. Por el contrario, el asa ascendente de Henle se vuelve impermeable al agua y se produce la reabsorción de NaCl semejante a la que ocurre en el túbulo contorneado proximal. Esta diferencia de permeabilidad genera a nivel medular un intersticio hipertónico que es el responsable del mecanismo de contracorriente (v. [fig. 13.8](#)).

2.1.7 Mácula densa

Cuando la parte recta del túbulo distal se aproxima al polo vascular de su propio corpúsculo, las células del epitelio cúbico que lo forman se vuelven más altas y se agrupan formando la mácula densa. Ésta se ubica en la transición entre las porciones recta y contorneada del túbulo distal. Con microscopía óptica se observa que las células tubulares próximas al corpúsculo renal se vuelven más delgadas y más altas (cilíndricas) con sus núcleos (apicales de cromatina densa) muy cercanos entre sí (disposición

«en empalizada» que con H-E dan el aspecto de una mancha intensamente basófila, de ahí el nombre de «mácula densa»), dispuestas en forma recta dando al corte transversal de esta parte del TCD el aspecto de un «estribo» ([fig. 13.9](#); v. también [fig. 13.4](#)).

2.1.8 Túbulo contorneado distal

El túbulo contorneado distal se localiza en la corteza renal y en las proximidades del corpúsculo renal del nefrón al cual pertenece. Tiene aproximadamente un tercio de la longitud del túbulo contorneado proximal. Se extiende desde la mácula densa hasta el túbulo colector. Mediante la microscopía óptica se puede observar que está compuesto por un epitelio cúbico simple. Su luz es más amplia que la de los túbulos contorneados proximales, la acidofilia de su citoplasma es menor y su núcleo se localiza en la región apical de la célula. En preparados histológicos con la técnica de hematoxilina-eosina, estas tres características permiten diferenciarlo del túbulo contorneado proximal (v. [figs. 13.3 y 13.6](#)).

Con microscopía electrónica de transmisión se puede observar que las células de esta porción tubular carecen de «ribete en cepillo», aunque pueden verse cortas microvellosidades dispersas. Presentan pliegues e interdigitaciones en las superficies laterales y abundantes pliegues basales. Las mitocondrias son aplanadas, con forma de bastón y se disponen

paralelas entre sí en medio de los pliegues de la membrana plasmática, sobre todo en la región basal de las células.

En la porción terminal de este túbulo, en las cercanías de su desembocadura en el túbulo colector, las células que lo componen presentan canales acuosos de acuaporina 2. Este canal está regulado por la hormona antidiurética.

A la altura de este túbulo se produce la reabsorción de Na^+ acompañada por la excreción de K^+ , la reabsorción de bicarbonato y la excreción de amonio.

2.2 Túbulos colectores y pelvis renal

Los túbulos colectores se originan en la corteza renal y se ubican a continuación del túbulo contorneado distal. Se dirigen hacia la médula por los rayos medulares (v. figs. 13.3, 13.6 y 13.7). Estos túbulos recogen la «orina hipoosmótica» proveniente de los nefrones y a su nivel se produce la concentración de la orina. En la médula, los túbulos colectores se fusionan entre sí y dan origen a los conductos papilares de Bellini localizados en la punta de cada papila renal (v. fig. 13.1).

Los túbulos colectores están formados por un epitelio cúbico simple cuyas células, en la microscopia óptica y con la técnica de hematoxilina-eosina, presentan límites bien definidos. El citoplasma de la mayor parte de las células es acidófilo pálido y la superficie apical de las células se puede observar ligeramente convexa (v. fig. 13.7). Las células de estos túbulos, a medida que se alejan de la corteza renal y se acercan a la papila, van creciendo en altura y llegan a ser cilíndricas. Se describen dos tipos celulares: células principales o claras y células intercalares u oscuras.

Las células claras son las más abundantes y su número aumenta a medida que el túbulo se aproxima a la región más profunda de la médula. Como su nombre indica, su citoplasma es pálido con un núcleo esférico y central. Mediante microscopia electrónica de transmisión se observan abundantes repliegues de la membrana basal, pocas microvellosidades y mitocondrias esferoidales. Estas células poseen abundantes canales de acuaporina 2, 3 y 4.

Las células intercalares son menos numerosas y están prácticamente ausentes en la porción del túbulo más próxima a la papila renal. Su citoplasma es acidófilo más oscuro que el de las principales debido a la abundancia de mitocondrias. Al microscopio elec-

trónico se observan repliegues de su superficie apical y microvellosidades. Estas células participan en la secreción de H^+ o de bicarbonato según sea necesario.

Los cálices y la pelvis renal tienen una estructura similar. Se encuentran revestidos por epitelio polimorfo, y subyacente a éste se observa un tejido conectivo laxo. Ambos tejidos, al salir del riñón, constituirán la mucosa de las vías de excreción de orina: uréteres y vejiga.

2.3 Pelvis renal

La orina que emerge de los túbulos colectores fluye hacia los cálices menores, los cálices mayores y la pelvis renal. Esta última presenta forma de embudo y desemboca en el hilio del órgano donde se continúa con la porción inicial del uréter. Tanto los cálices menores y mayores como la pelvis renal están revestidos por urotelio que, a la altura de los cálices menores, presenta dos capas de células que aumentan hasta cuatro o cinco a la altura de los uréteres. Por debajo del urotelio se observa una delgada capa de tejido conectivo laxo.

2.4 Células intersticiales

El intersticio renal está constituido por tejido conectivo, y su distribución es diferente entre la corteza renal y la médula. En la corteza ocupa las estrechas brechas entre los corpúsculos renales y los túbulos contorneados tanto proximales como distales. La mayor parte de las células son semejantes a fibroblastos pero con prolongaciones más largas y numerosas. No es raro encontrar células del sistema inmunitario. El aspecto de estas células es similar al de las presentadoras de antígenos como macrófagos y células dendríticas.

En la médula renal, la cantidad de tejido intersticial es mayor y la morfología celular es más variada. Se pueden encontrar algunos fibroblastos modificados cargados de lípidos. Estas células presentan prolongaciones que se hallan en contacto tanto con las asas de Henle como con los capilares sanguíneos vecinos. Con microscopia electrónica se observa un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi bien desarrollados. La función de estas células es la secreción de prostaglandinas, en especial E_2 , que disminuye la presión arterial y favorece la eliminación de Na^+ .

2.5 Irrigación renal

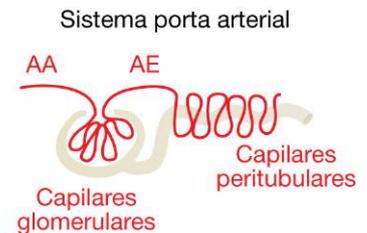
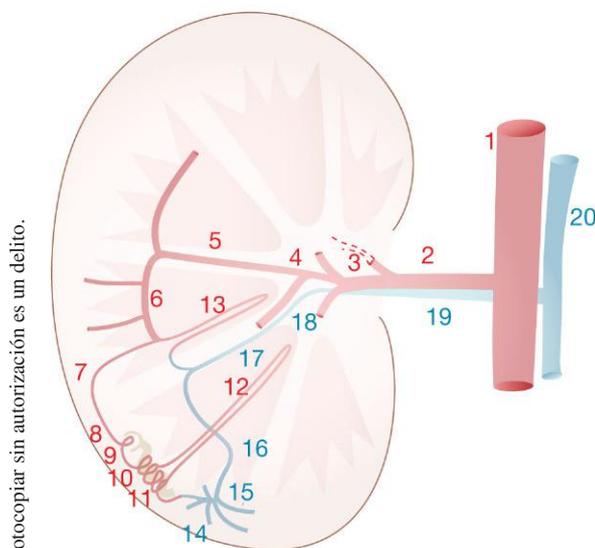
Los riñones son irrigados por las arterias renales, que son ramas de la arteria aorta. Cada arteria renal se divide en el hilio del órgano en ramas segmentarias situadas por delante o por detrás de la pelvis renal. Estas arterias segmentarias originan las arterias interlobulares que penetran en el parénquima renal y circulan por las columnas de Bertin. Al llegar al límite corticomedular, originan arterias con forma de arco, denominadas arterias arciformes, que circulan paralelas a la superficie del riñón. De cada arteria arciforme parten numerosas arterias interlobulillares que se dirigen radialmente hacia la superficie del órgano entre los rayos medulares. Las arterias interlobulillares originan en su recorrido numerosas arteriolas aferentes a los distintos glomérulos renales de la corteza. Las arteriolas aferentes se capilarizan formando los glomérulos. Cada ovillo de capilares se continúa con una arteriola eferente. Las arteriolas eferentes de los glomérulos corticales originan una red de capilares que rodean a los túbulos contorneados proximales y distales, y también originan a capilares que en forma de asa acompañan a los túbulos de los rayos medulares (vasos rectos falsos). Las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares originan vasos largos que llegan a la parte más interna de la médula, constituyendo los vasos rectos verdaderos.

Estos vasos se capilarizan distalmente, participando en el mecanismo de contracorriente y retornan, como venas rectas ascendentes al límite corticomedular donde drenan en venas arciformes. Estas últimas drenan en venas interlobulares que se fusionan para originar venas segmentarias y la vena renal.

El flujo venoso de la corteza es algo distinto. Los capilares peritubulares de los glomérulos próximos a la superficie drenan hacia vasos venosos de un plexo constituido por venas estrelladas, las cuales drenan su contenido en venas interlobulillares, y éstas lo hacen en las venas arciformes, venas interlobulares, venas segmentarias y venas renales. Los capilares de los glomérulos corticales algo más profundos drenan en las venas interlobulillares por medio de venas corticales profundas, y el recorrido sanguíneo restante es análogo al ya descrito (fig. 13.10).

2.5.1 Sistema porta renal

En el riñón existe un sistema porta arterial. Este sistema porta está constituido por dos lechos o plexos capilares entre los cuales se interpone un vaso arterial que lleva la sangre de un lecho a otro. El primer lecho capilar es el formado por los capilares glomerulares, el vaso es la arteriola eferente de cada glomérulo renal y el segundo lecho capilar es el conjunto de capilares peritubulares (v. fig. 13.10).



- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Aorta | 14. Venas estrelladas |
| 2. Arteria renal | 15. Venas interlobulillares |
| 3. Arteria pelviana | 16. Venas arciformes |
| 4. Arteria segmentaria | 17. Venas interlobulares |
| 5. Arteria interlobular | 18. Venas segmentarias |
| 6. Arteria arciforme | 19. Vena renal |
| 7. Arteria interlobulillar | 20. Vena cava inferior |
| 8. Arteriola aferente | |
| 9. Glomérulo | |
| 10. Arteriola eferente | |
| 11. Capilares peritubulares | |
| 12. Vasa recta falsa | |
| 13. Vasa recta verdadera | |

FIGURA 13.10 Esquema de la circulación renal. Los vasos arteriales se representan en rojo y los vasos venosos, en azul. En la parte inferior del esquema se representa el sistema porta renal, que está constituido por los capilares glomerulares, la arteriola eferente y los capilares peritubulares.

3 APARATO YUXTAGLOMERULAR

El riñón desempeña un papel central en el control del equilibrio iónico, del volumen de fluido extracelular y de la presión de la sangre.

La regulación renal de la presión arterial se logra mediante el control de la resistencia vascular periférica y la reabsorción de Na^+ y agua. Para ello, una estructura compleja denominada aparato yuxtaglomerular (AYG) libera renina que activa un sistema fisiológico llamado sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

El AYG se localiza en la región donde se ponen en contacto el corpúsculo renal y el túbulo contorneado distal del mismo nefrón (v. [figs. 13.4 y 13.9](#)). Está compuesto por la mácula densa, que constituye una zona especializada del túbulo contorneado distal; un componente vascular que corresponde a las células yuxtaglomerulares (células musculares lisas pertenecientes a las arteriolas aferentes y eferentes que se especializan en secretar renina) y células del mesangio extraglomerular (células de Polkissen, de Goorwagh-tigh o células lacis, del francés «redecillas»).

Las arteriolas aferentes, y en menor medida las eferentes, presentan una composición similar a la de las otras arteriolas del organismo, pero además contienen células yuxtaglomerulares, que son células musculares lisas modificadas de la túnica media que, al acercarse a la mácula densa, toman un aspecto epiteloide con núcleo esférico y citoplasma claro. Mediante microscopía electrónica de transmisión se observan retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi bien desarrollados, además de gran cantidad de gránulos de secreción que contienen renina. Estas células están en contacto, por un lado, con la íntima del vaso y, por otro, con la región basal de las células de la mácula densa.

Las células del mesangio extraglomerular se tiñen pálidamente con hematoxilina-eosina y se localizan en el polo vascular del corpúsculo renal, en el ángulo entre las arteriolas aferente y eferente. Sus características morfológicas son semejantes a las de las células mesangiales intraglomerulares (v. [fig. 13.4](#)). Su función es discutida, en tanto que parecen intervenir en la regulación del flujo de las arteriolas aferentes y eferentes.

Las células de la mácula densa están en íntimo contacto con las yuxtaglomerulares y envían prolongaciones citoplasmáticas hacia éstas ya que sólo las separa una membrana basal incompleta.

Existe una gran cantidad de uniones nexus entre las células yuxtaglomerulares y las de la mácula densa

para percibir e integrar señales actuando como un sistema sofisticado de comunicación. Las uniones nexus permiten que estas células puedan funcionar como un sincitio sincronizado.

Las células de la mácula densa actúan como sensores que perciben cambios en la concentración de Na^+ (quimiorreceptor) en el líquido tubular; por otro lado, las células yuxtaglomerulares actúan como sensores de estiramiento ante cambios en la presión arterial (barorreceptor). Tanto la disminución de la concentración de Na^+ dentro del túbulo distal como la disminución de la presión arterial estimulan la síntesis y la liberación al torrente sanguíneo de renina por las células yuxtaglomerulares activando el SRAA.

3.1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

La renina sintetizada por las células yuxtaglomerulares es una enzima que escinde una proteína plasmática denominada angiotensinógeno y la transforma en angiotensina I, que posteriormente se transforma en angiotensina II por acción de una enzima convertidora de la angiotensina (ACE) que se encuentra mayoritariamente en el endotelio del lecho vascular pulmonar.

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que incrementa tanto la presión sistólica como la diastólica a través de la contracción de las paredes de los vasos arteriales. Por otro lado, la angiotensina II también actúa sobre la capa glomerular de la corteza suprarrenal promoviendo la secreción de la hormona aldosterona; ésta actúa a su vez sobre los túbulos colectores renales induciendo la reabsorción de Na^+ y agua. Además, la angiotensina II estimula la secreción de hormona antidiurética (neurohipófisis) y la sed (hipotálamo). Tanto el aumento de la resistencia periférica (contracción arteriolar) como el del volumen de agua e iones reabsorbidos llevan a un incremento de la presión arterial. Finalmente, este aumento inhibe la producción de renina, con lo que se cierra el circuito por retroalimentación negativa de este sistema.

4 URÉTER

La función de los uréteres es conducir la orina desde los riñones hasta la vejiga urinaria, donde será almacenada por un período de algunas horas.

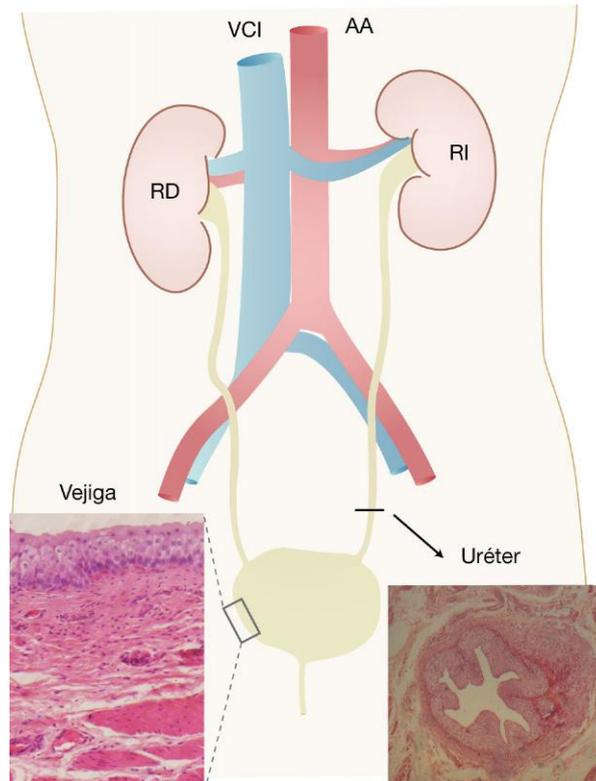


FIGURA 13.11 Vías urinarias. En este esquema se representan en amarillo las pelvis renales, los uréteres, la vejiga y la uretra. En los insertos se muestran fotomicrografías teñidas con hematoxilina-eosina de la vejiga (*izquierda*), donde se observa la mucosa con epitelio polimorfo, una lámina propia de tejido conectivo laxo y parte de la capa muscular; y del uréter (*derecha*), donde se observa la mucosa con su luz estrellada y la capa muscular de su pared.

Este órgano de forma tubular tiene una longitud de 25 a 30 cm y se comunica proximalmente con la pelvis renal y distalmente penetra en la vejiga siguiendo un trayecto oblicuo a través de la pared de ésta (fig. 13.11).

Desde el punto de vista histológico está compuesta por tres capas: mucosa, muscular y adventicia.

La mucosa está constituida por el urotelio que reviste la luz del uréter y una lámina propia que en el caso de las vías urinarias es de tejido conectivo denso.

El urotelio presenta tres capas bien definidas de células. La porción más profunda (basal) está constituida por células pequeñas de 10 μm de diámetro que se disponen en una sola capa que contacta con el tejido conectivo subyacente y son las precursoras de las células más superficiales. Su vida media estimada es 3-6 meses, aunque las estimaciones son difíciles de hacer porque su índice mitótico es muy bajo (del orden de 0,1 a 0,5%). La región intermedia del urotelio está constituida por células de forma piriforme (10-25 μm de diámetro) que se ubican por encima

de las células basales subyacentes, y su espesor es de varias capas de células (entre 3 y 6 capas). En algunas especies, las células de este estrato intermedio cuentan con largos y delgados procesos citoplasmáticos que contactan con la membrana basal. La capa más externa de células (capa superficial) se compone de células poliédricas muy grandes de 25 a 100 μm de diámetro denominadas células «en paraguas». En algunas especies, como la rata y el cobayo, estas células pueden ser multinucleadas y al igual que las células intermedias también pueden tener delgadas proyecciones que contactan con la membrana basal. Con la técnica de hematoxilina-eosina estas células tienen aspecto cuboide y su superficie apical protruye hacia la luz con aspecto semejante a una cúpula.

Por debajo del urotelio se ubica el tejido conectivo que constituye la lámina propia de la mucosa ureteral.

La segunda túnica de la pared del uréter está compuesta por tejido muscular liso dispuesto en dos capas concéntricas. La más interna es la capa longitudinal y posee fibras musculares cuyo eje mayor coincide con

el eje mayor del órgano. La capa muscular externa es circular y en cortes transversales se pueden observar fibras musculares rodeando la luz del órgano. En la región más distal del uréter próxima a la vejiga se puede observar una tercera capa de tejido muscular de localización más externa y de disposición longitudinal.

Por fuera de la capa muscular se ubica la adventicia del uréter, constituida por tejido conectivo laxo, vasos, nervios y algunos adipocitos. Esta adventicia se confunde con el tejido adiposo retroperitoneal.

5 VEJIGA URINARIA

La vejiga es el órgano del aparato urinario que actúa como reservorio de la orina y durante la micción promueve la expulsión de ésta al exterior (v. fig. 13.10).

Macroscópicamente, presenta dos regiones bien definidas. La primera, denominada trigono vesical, se ubica entre los orificios de llegada de los uréteres y el orificio que comunica la cavidad vesical con la uretra. Su superficie es relativamente lisa y su espesor no se modifica durante el llenado y el vaciado de la vejiga. La segunda región está formada por el resto de la pared vesical y experimenta cambios cíclicos relacionados con las etapas del ciclo vesical.

Histológicamente, la vejiga presenta las mismas capas que el uréter: una túnica mucosa conformada por el urotelio y el tejido conectivo subyacente (lámina propia), una segunda capa muscular (músculo detrusor de la vejiga) y una adventicia por fuera. Los fascículos musculares de la túnica muscular no mantienen un ordenamiento tan regular como el que se observa en el uréter, y al microscopio óptico se observan con frecuencia haces musculares en distintas incidencias de corte rodeados de tejido conectivo.

En el urotelio de la vejiga, la superficie apical de las células «en paraguas» posee características estructurales y bioquímicas muy particulares. Cuando la superficie de estas células se examina mediante microscopía electrónica de transmisión, se destaca la presencia de numerosas uniones estrechas entre células contiguas. Estas uniones estrechas de alta resistencia dividen la superficie de la célula en dominios de membrana apical y basolaterales. Se puede observar también que la superficie apical está cubierta por bordes elevados, también llamados bisagras o micropliegues, y áreas llamadas placas. La disposición de los micropliegues y las placas proporciona a la

superficie apical su aspecto festoneado característico (fig. 13.12). Se cree que las placas ocupan aproximadamente el 70-90% de la superficie de las células «en paraguas». La función atribuida a las placas es la de modular el tamaño de la superficie apical de la célula «en paraguas» regulando la inserción (durante el llenado) y la recuperación (durante la micción) de membrana plasmática. En la porción apical de las células «en paraguas» existe una población de vesículas de aspecto fusiforme o discoidal (dependiendo de la especie) que se originan en el aparato de Golgi y que participa en el proceso de exocitosis (al distenderse la vejiga) y endocitosis (al retraerse la vejiga) de membrana en condiciones normales. En estos procesos participarían las uroplaquinas, familia de proteínas de las membranas de estas vesículas.

Datos actuales sugieren que el aumento de la presión hidrostática causada por la orina al llenar la vejiga induce en parte el proceso de exocitosis de vesículas discoidales/fusiformes, lo que da como resultado un aumento del área de superficie celular apical de las células «en paraguas».

La función primaria del urotelio es formar una barrera que evita la entrada de agentes patógenos y controla selectivamente el paso de agua, iones, solutos y grandes macromoléculas desde la superficie de la mucosa hacia el tejido conectivo subyacente.

Durante el almacenamiento de la orina, la presión hidrostática va aumentando y la morfología del urotelio se modifica disminuyendo el número de capas que lo componen.

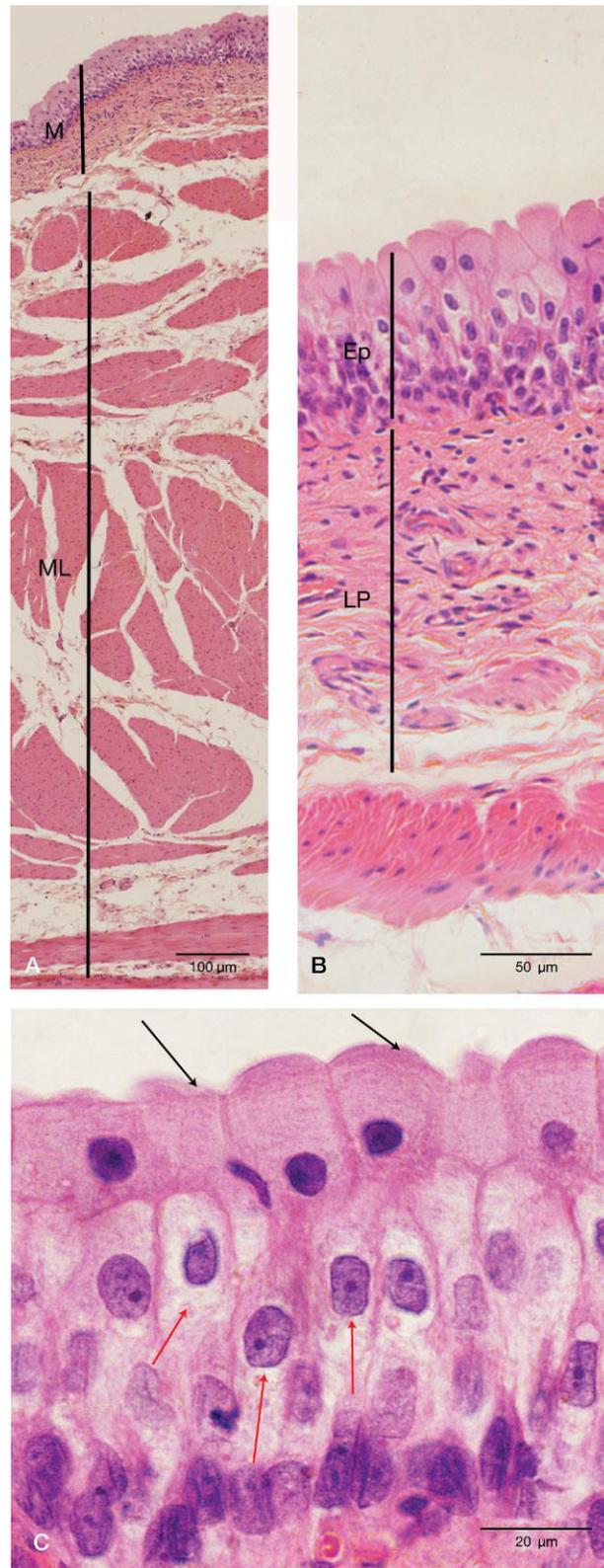
6 PROYECCIÓN CLÍNICA

Las características funcionales del riñón hacen que se convierta en un órgano sensible a las alteraciones estructurales.

La afectación de cualquier elemento constitutivo —vascular, tubular, intersticial o glomerular— es capaz de expresarse como un fallo funcional, ya sea en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, la depuración de desechos nitrogenados o la actividad hormonal.

A modo de ejemplo, nos referiremos a dos glomerulopatías con alteraciones de la membrana basal: la nefropatía membranosa y la enfermedad de Alport.

La observación de la membrana basal normal de la BFG al microscopio electrónico de transmisión permite identificar una lámina rara en contacto con



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 13.12 A) Fotomicrografía de un corte histológico de la pared de la vejiga de rata teñida con hematoxilina-eosina. Se observa la mucosa (M) compuesta por epitelio polimorfo o urotelio que apoya sobre una lámina propia de tejido conectivo laxo. La vejiga posee una gruesa capa de músculo liso (ML). B) Detalle de la mucosa de la vejiga, con su epitelio polimorfo o urotelio (Ep), la lámina propia (LP) de tejido conectivo laxo y se observan haces de fibras musculares lisas en corte transversal en la parte inferior de la fotografía. C) Detalle del epitelio polimorfo o urotelio. Se observa que las células que contactan con la luz, células «en paraguas», muestran una superficie apical convexa (flechas negras), mientras que las células del estrato inferior, que no contactan con la luz, células «en raqueta», poseen halos claros perinucleares de glucógeno (flechas rojas).

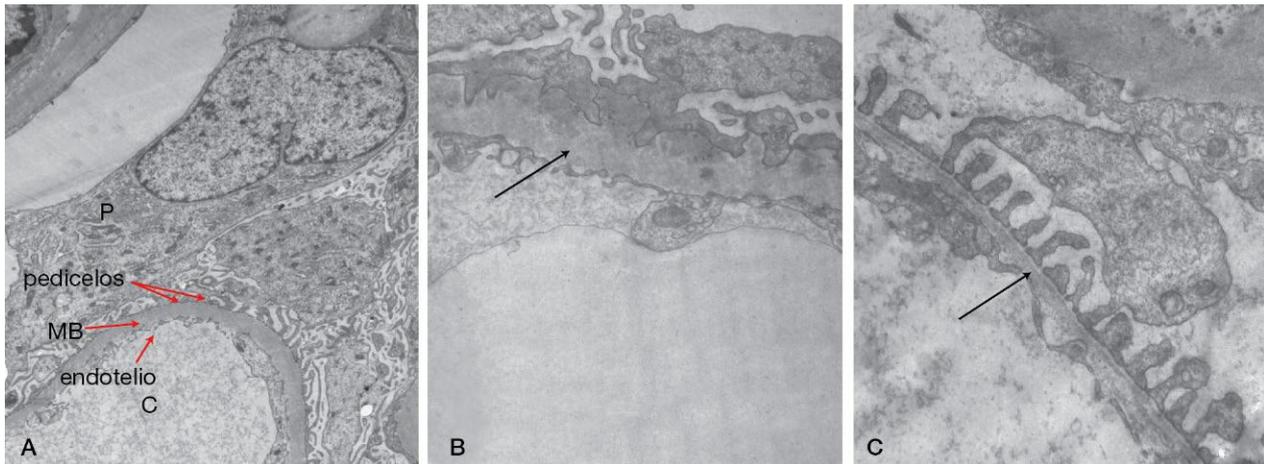


FIGURA 13.13 Fotomicrografías electrónicas de transmisión de la barrera de filtrado glomerular provenientes de biopsias humanas (por gentileza del profesor Nestor Lago). **A)** Ultraestructura normal de la barrera de filtrado glomerular; se señalan los podocitos (P) con sus pedículos, la membrana basal (MB), el endotelio del capilar fenestrado (C). **B)** Engrosamiento de la membrana basal (*flecha*) característica de la glomerulopatía membranosa. **C)** Alteración en el espesor de la membrana basal (engrosamientos y adelgazamientos) propia de la enfermedad de Alport. La flecha señala un adelgazamiento de la membrana basal.

el endotelio (lámina rara interna), una gruesa lámina densa medial y, nuevamente, una lámina rara externa en contacto con los podocitos (fig. 13.13 A).

6.1 Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico del adulto (proteinuria > 3,5 g en orina de 24 h, hipoproteinemia y edema). Su patogenia puede estar relacionada con enfermedades sistémicas, infecciosas, causas inmunológicas o idiopáticas.

Se caracteriza histológicamente por el engrosamiento difuso de las paredes capilares debido al depósito de inmunocomplejos en la región subepitelial (fig. 13.13 B). La afectación de los glomérulos es difusa y global, es decir, afecta a todos los glomérulos por completo. Inicialmente, los depósitos se encuentran en la vertiente epitelial de la membrana basal y luego van siendo integrados a ésta, para comenzar su reabsorción en las etapas más avanzadas.

Por su evolución se la considera una enfermedad de curso crónico y lento con posibilidad de progresión a insuficiencia renal.

6.2 Enfermedad de Alport

La enfermedad de Alport obedece a una alteración conformacional de la membrana basal glomerular, de

causa genética, que se produce como consecuencia de la síntesis defectuosa de una de las cadenas del colágeno IV.

En la membrana basal hay dos entramados de colágeno tipo IV, uno formado por cadenas alfa 1 y alfa 2 más abundantes en la capa interna y externa (lámina rara interna y externa) y otro por cadenas alfa 3, alfa 4 y alfa 5 en la lámina densa. La enfermedad originalmente descrita por Cecil Alport (1927) está ligada al cromosoma X, donde se codifica la información para la síntesis de las cadenas alfa 5 y alfa 6 constituyentes fundamentales del heterotrímero del colágeno IV.

Como consecuencia del colágeno defectuoso, las malas asociaciones supramoleculares con otros elementos constitutivos de la membrana basal tales como la laminina y el heparán sulfato, se produce una pérdida de proteínas en la orina y una fragmentación de la membrana basal con la consiguiente hematuria.

La morfología ultraestructural revela membranas basales glomerulares usualmente ensanchadas y laminadas que alternan con sectores de adelgazamiento (fig. 13.13 C).

La progresión de la enfermedad lleva al colapso capilar, al incremento de la matriz extracelular con membranas basales ensanchadas adheridas entre sí y a sectores de esclerosis del glomérulo. En estos casos, la insuficiencia renal es progresiva e insidiosa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Apodaca G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic* 2004;5:117-28.
- Fawcett DW. *Tratado de Histología*. Bloom-Fawcett. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1987.
- Fogoa A, Konb V. The glomerulus – a view from the inside – the endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42:1388-97.
- Menon M, Chuang P, He C. The Glomerular Filtration Barrier: Components and Crosstalk. *Int J Nephrol* 2012;2012. Article ID 749010.
- Miner J. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1413-7.
- Ross MH, Pawlina W. *Histología, Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuáles son los componentes de la barrera de ultrafiltrado glomerular?
2. Describa la ultraestructura de una célula del túbulo contorneado proximal y relaciónela con su función.
3. Describa los componentes del sistema porta renal.
4. Mencione los componentes del aparato yuxtaglomerular. Describa el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
5. Realice un diagnóstico diferencial al microscopio óptico entre los túbulos contorneados proximal y distal en la corteza renal.

Respuestas

1. Los componentes de esta barrera altamente selectiva son: el endotelio fenestrado con su glucocáliz, la gruesa membrana basal glomerular y las ranuras de filtración entre los pedicelos de los podocitos.
2. El túbulo contorneado proximal, en su superficie apical, posee abundantes microvellosidades rectas, largas y muy juntas a las que se denomina «ribete en cepillo». Esta diferenciación apical de su membrana les confiere una amplia superficie que facilita la absorción de iones, agua, glúcidos y aminoácidos o pequeños péptidos. En su región lateral, estas células muestran complejos de unión compuestos por zónulas *occludens* que separan el espacio luminal del túbulo del espacio intercelular y también zónulas *adherens* que mantienen la unión entre células vecinas. Presentan, además, numerosos pliegues que se interdigitan con los pliegues de las células vecinas, aumentando de esta manera la superficie de intercambio con el espacio extracelular que las rodea. Por último, en su superficie basal presentan también numerosos pliegues de la membrana plasmática, y entre dichos pliegues se ubican abundantes mitocondrias alargadas y dispuestas paralelamente entre sí. Su estructura es

típica de las células epiteliales con características absorptivas, ya que se encarga de la reabsorción de agua, electrólitos y otros solutos.

3. El sistema porta renal está constituido por el lecho capilar del glomérulo renal, que se continúa con la arteriola eferente, la cual origina un segundo lecho capilar alrededor de los túbulos renales.
 4. El aparato yuxtaglomerular está compuesto por la mácula densa, que constituye una zona especializada del túbulo distal, un componente vascular que corresponde a las células yuxtaglomerulares pertenecientes a las arteriolas aferentes y eferentes y el mesangio extraglomerular. La renina sintetizada por las células yuxtaglomerulares es una enzima que escinde una proteína plasmática denominada angiotensinógeno en angiotensina I, la cual se transforma posteriormente en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que se encuentra mayoritariamente en el endotelio del lecho vascular pulmonar. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y también actúa sobre la capa glomerular de la corteza suprarrenal promoviendo la secreción de la hormona aldosterona. Ésta actúa a su vez sobre los túbulos colectores renales induciendo la reabsorción de Na^+ y agua.
 5. Al microscopio óptico, ambos túbulos renales poseen un epitelio cúbico simple; sin embargo, debido a la mayor cantidad de mitocondrias, bombas de intercambio, canales y transportadores de membrana, etc., que posee el túbulo contorneado proximal, éste se ve más acidófilo que el distal. Por otra parte, la luz del túbulo contorneado proximal se observa mal definida (luz sucia) debido a la presencia de abundantes microvellosidades en la superficie apical de sus células, que constituyen el «ribete en cepillo». La luz del túbulo contorneado distal se observa bien definida y más amplia. Este túbulo posee un menor número de microvellosidades.
-

Página deliberadamente en blanco

Aparato digestivo

- 1. **Generalidades** 241
 - 2. **Boca o cavidad bucal** 242
 - 2.1 Lengua 243
 - 2.1.1 Corpúsculos gustativos 244
 - 2.2 Glándulas salivales principales 244
 - 3. **Tubo digestivo** 245
 - 3.1 Estructura general del tubo digestivo 245
 - 3.2 Esófago 247
 - 3.3 Estómago 248
 - 3.3.1 Células del epitelio gástrico y de las glándulas 249
 - 3.3.2 Renovación de las células epiteliales del estómago 250
 - 3.4 Intestino delgado 250
 - 3.4.1 Duodeno 252
 - 3.4.2 Yeyuno-íleon 253
 - 3.5 Intestino grueso 253
 - 3.5.1 Ciego y apéndice 254
 - 3.5.2 Colon 254
 - 3.5.3 Recto 254
 - 4. **Glándulas anexas al tubo digestivo** 255
 - 4.1 Hígado 255
 - 4.1.1 Hepatocito 255
 - 4.1.2 Irrigación del hígado 256
 - 4.1.3 Lobulillos hepáticos 258
 - 4.2 Páncreas 262
 - 4.3 Vesícula biliar 262
 - 5. **Proyección clínica** 262
 - 5.1 Úlcera gástrica 262
 - 5.2 Gastritis 263
 - 5.3 Cáncer colorrectal o cáncer de colon 263
- Bibliografía recomendada** 263

1 GENERALIDADES

El aparato digestivo se encarga de suministrar al medio interno del organismo los elementos básicos para el metabolismo celular, como agua, sales, sustancias nutritivas (proteínas, hidratos de carbono y lípidos) y vitaminas. Su función básica es dar respuesta a las demandas alimentarias y para ello incorpora, desmenuza y traslada los alimentos, poniéndolos en contacto con secreciones enzimáticas que los reducen a formas químicas apropiadas para que, a través de la sangre, lleguen a los diferentes tejidos de todos los órganos del cuerpo, siendo el excedente eliminado con las heces.

Cada uno de los órganos que componen el aparato digestivo cumple una función particular. Los órganos son huecos, por eso se habla de «tubo digestivo», un tubo largo y tortuoso de aproximadamente 10 m, desde la boca hasta el ano, de los cuales 7 m

corresponden al intestino delgado. Este tubo posee una estructura histológica general formada por las capas mucosa, submucosa, muscular externa y serosa (salvo en parte del esófago, colon ascendente y descendente y recto-ano, donde hay adventicia).

Los alimentos incorporados en la boca, una vez masticados y deglutidos, son propulsados a través de los órganos que constituyen el tubo digestivo hasta el ano, por medio de ondas contráctiles (movimientos localizados de mezcla y propulsión o peristálticos, producidos por la contracción de las fibras musculares de su pared); son digeridos por la secreción aportada por jugos del tubo y sus glándulas anexas (glándulas salivales, hígado y páncreas), y los nutrientes del bolo alimenticio se transforman en una papilla con pequeñas moléculas aptas para la absorción, que se incorporan a través del epitelio de la mucosa intestinal. El tubo digestivo está compuesto por la

boca, la faringe, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso y el conducto anal. Estos órganos están separados por válvulas musculares o esfínteres que controlan el paso del bolo alimenticio en un solo sentido. A la altura de esas uniones cambia la naturaleza histológica de la mucosa, encargada de la digestión en el estómago y de la absorción en el intestino. Los materiales que no han sido digeridos ni absorbidos son eliminados como una masa semisólida por egestión y, en mucho menor grado, por excreción (pues para que una sustancia sea excretada, antes debe haber sido eliminada por células del organismo, y lo que no se absorbió, quedó siempre por fuera del organismo a pesar de estar en la luz del tubo digestivo). En los procesos digestivos participan, además de las mucosas, las glándulas anexas al tubo digestivo: glándulas salivales, hígado, páncreas y vesícula biliar (fig. 14.1).

Dado que todo el aparato digestivo está en constante contacto con sustancias extrañas al organismo,

en toda su extensión se encuentran cúmulos de tejido linfático, denominado tejido linfático asociado a mucosas (TLAM), que se describe en el capítulo correspondiente a los órganos linfáticos (v. cap. 11).

2 BOCA O CAVIDAD BUCAL

La ingestión de los alimentos se realiza a través de la boca; en ella tiene lugar la masticación, cuya función es reducir el tamaño de las partículas ingeridas, realizar la digestión de hidratos de carbono con la participación de la secreción de las glándulas salivales (contiene amilasas), controlar el crecimiento bacteriano (por las inmunoglobulinas salivales y la lactoperoxidasa) y formar el bolo alimenticio (con la ayuda de los movimientos de la lengua, que además «degusta» los alimentos gracias a los receptores del gusto que posee).

La boca está revestida por una mucosa compuesta por epitelio plano estratificado y una lámina propia

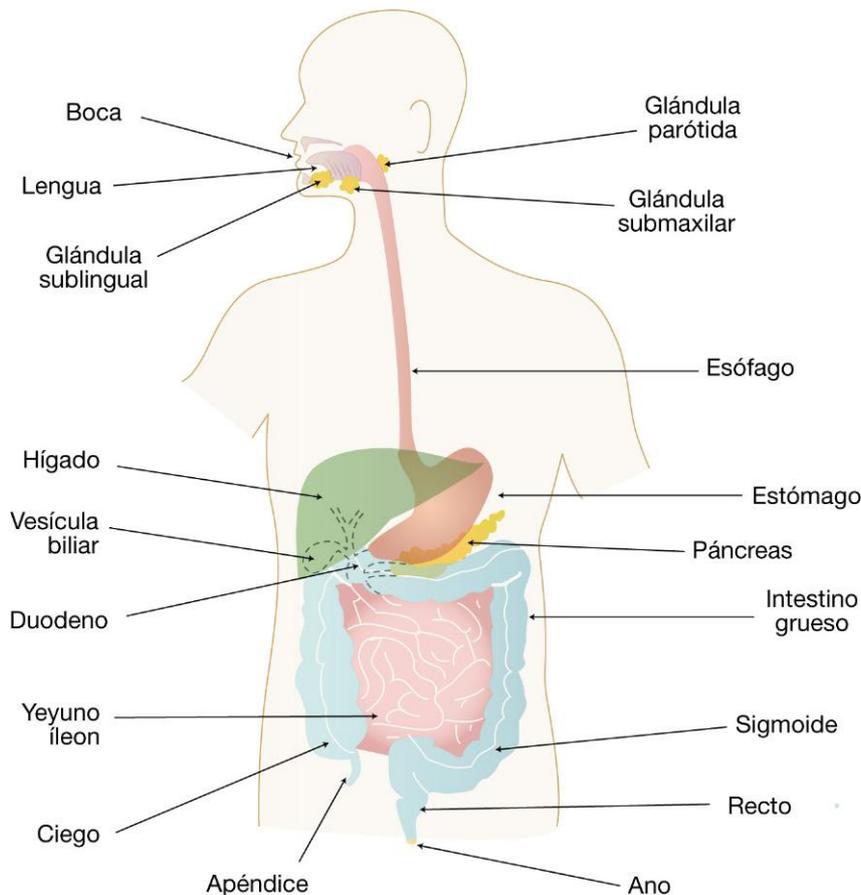


FIGURA 14.1 Esquema general de la ubicación anatómica de cada una de las porciones del aparato digestivo (tubo digestivo y glándulas anexas).

de tejido conectivo reticular y gran cantidad de tejido linfático. En el paladar blando y en las mejillas hay una capa más profunda de tejido conectivo denominada submucosa que contiene células adiposas y adenómeros de glándulas. Entre ambas capas de tejido conectivo no hay tejido muscular liso.

En las regiones expuestas a grandes fuerzas por la masticación (encía, paladar duro y superficie dorsal de la lengua), el epitelio es plano estratificado queratinizado (semejante al de la epidermis en cuanto a las capas). En el estrato espinoso superficial y en el granuloso del epitelio plano estratificado queratinizado de la cavidad bucal se almacena glucógeno. El epitelio plano estratificado queratinizado de la encía y el paladar duro se asocia con una lámina propia fibrosa y densa que está unida al cemento de los dientes o al hueso. En la encía, este epitelio se une por hemidesmosomas al esmalte y a las cutículas de los dientes.

En las zonas con menor fuerza mecánica (vestíbulo y piso de la boca, mejillas, paladar blando y superficie ventral de la lengua), el epitelio es plano estratificado no queratinizado; por encima del estrato espinoso hay capas de células nucleadas planas que están laxamente unidas y por eso se descaman con facilidad. Este epitelio tiene un alto contenido en glucógeno.

Los labios son una zona de transición entre la piel y la mucosa bucal interna. Del lado externo están tapizados por un epitelio plano estratificado que posee un estrato lúcido muy desarrollado y un estrato córneo muy delgado, lo cual hace que sea transparente, y como está asociado a papilas intensamente vascularizadas, éstas le dan a los labios el color rosado.

En toda la extensión de la mucosa bucal, salvo en la encía y en zonas del paladar blando, hay glándulas salivales menores. Son glándulas mucosas o mixtas a predominio mucoso, y su función es humedecer los labios (glándulas labiales de tipo mixto), las mejillas (glándulas bucales de tipo mixto), el paladar (glándulas palatinas de tipo mucoso) y el piso de la boca (glándulas sublinguales menores de tipo mixto). Los dientes se clasifican en: incisivos (cortan), caninos (desgarran), premolares (trituran) y molares (muelen). Poseen una corona, que es la porción visible, y una o más raíces que se ubican en los maxilares. Histológicamente, el tejido que recubre la corona está formado, de afuera hacia dentro, por el esmalte y la dentina. El esmalte, elaborado por los ameloblastos de origen ectodérmico, forma el tejido más duro del organismo por el depósito de un 95% de cristales de fluorapatita

y un 1,5% de amielina. El esmalte es translúcido, deja ver el color blanco de la dentina ubicada por debajo y está innervado. La dentina ocupa el mayor volumen del diente, y está formada por los odontoblastos que al retraerse hacia la pulpa forman las fibras de Tomes. También es más dura que el hueso porque contiene un 80% de cristales de hidroxiapatita, además de colágeno y GAG. Es elástica y avascular. Se renueva y deposita toda la vida. La raíz se incrusta en los maxilares por el periodoncio (encía, hueso alveolar, ligamentos y cemento). El cemento, de origen mesodérmico, es avascular, carece de nervios, y también es más duro que el hueso porque posee un 46% de cristales de hidroxiapatita y mucho flúor. Lo forman los cementocitos que se ubican en el tercio inferior del cemento en espacios denominados lagunas que también sintetizan colágeno. En la parte interna del diente se encuentra la pulpa, que es el único tejido blando del diente (tejido conectivo laxo, vasos y nervios). Esta última tiene una porción coronaria y otra radicular.

2.1 Lengua

La lengua es un órgano macizo predominantemente muscular, correspondiente a haces de fibras musculares esqueléticas que discurren en distintas direcciones, recubierta por mucosa.

La lengua dispone de una región anterior y otra posterior, el límite tiene forma de «V», donde están ubicados, en las papilas caliciformes o circunvaladas, los receptores gustativos. La superficie ventral de la lengua es lisa y la superficie dorsal es rugosa (debido a la presencia de evaginaciones llamadas papilas). Las amígdalas linguales (tejido linfático) están ubicadas en la parte posterior de la lengua, por detrás de las papilas caliciformes. La mucosa de la lengua está formada por un epitelio plano estratificado no queratinizado salvo en la región dorsal, que es queratinizado, y una lámina propia que se continúa con tabiques de tejido conectivo que se adentran en la masa muscular. No hay submucosa en la superficie dorsal, sí en cambio en la superficie ventral. La glándula lingual anterior contiene túbulos secretores de ácidos seromucosos. Las papilas caliciformes están rodeadas de un surco profundo irrigado por la secreción mucosa de la glándula de Von Ebner. Las glándulas linguales posteriores son exclusivamente mucosas. Las proyecciones mucosas se denominan papilas linguales; las más numerosas son delgadas y pequeñas (papilas

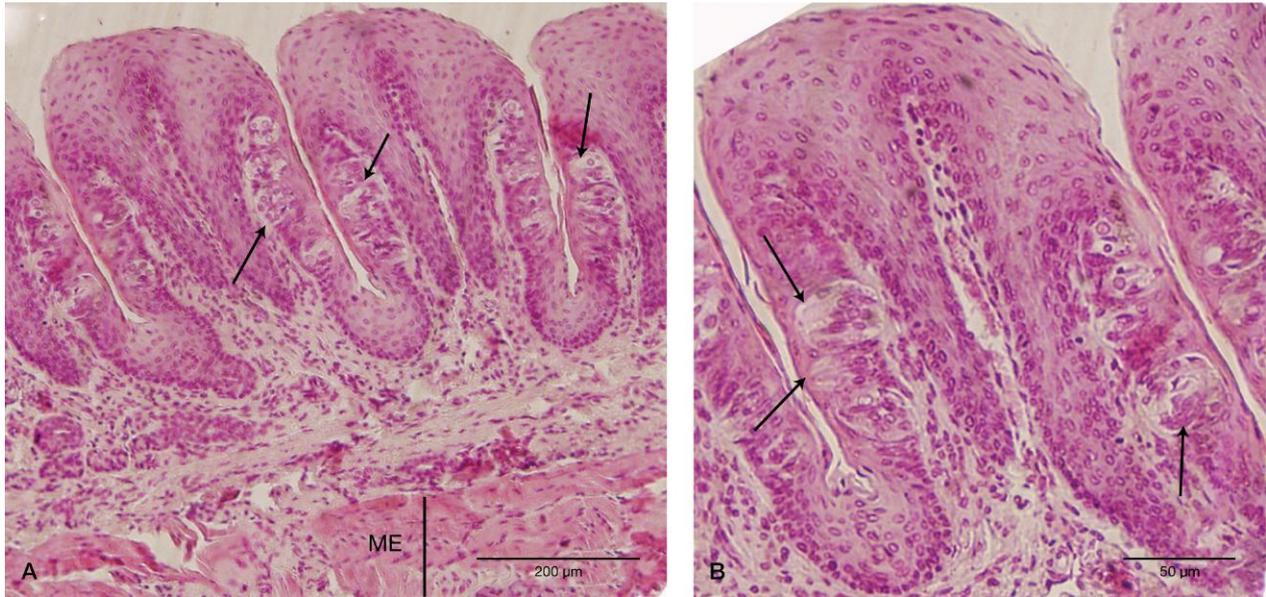


FIGURA 14.2 Fotomicrografía de un corte de lengua de rata teñida con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa la mucosa y el tejido muscular estriado esquelético (ME). En la mucosa se observan papilas foliadas con corpúsculos gustativos (flecha). **B)** A mayor aumento se observan los diferentes tipos celulares que conforman los corpúsculos gustativos.

filiformes), que se disponen en hileras paralelas con respecto a la zona gustativa de la V lingual; el centro de tejido conectivo de la papila primaria forma papilas secundarias (aumentan así la interacción entre el epitelio y el estroma). Las papilas fungiformes, dispersas entre las filiformes, son anchas y tienen una forma semiesférica aplanada; el epitelio de estas papilas es más delgado y por eso tienen un color rojizo. Las papilas caliciformes están a lo largo de la V lingual y no sobresalen a la superficie, sino que cada una está rodeada de una invaginación circular, la cripta papilar, que forma un foso alrededor de ellas. Los corpúsculos gustativos se localizan en el epitelio de las superficies laterales de cada papila. Existe otro tipo de papilas, las foliadas, que corresponden a un pliegue de la mucosa con forma de hoja de acanto y se encuentran en la superficie lateral de la lengua. Los corpúsculos gustativos se encuentran en las papilas caliciformes y foliadas, pero también existen en las papilas fungiformes, en el paladar blando y en la superficie laríngea de la epiglotis.

2.1.1 Corpúsculos gustativos

Los corpúsculos gustativos están formados por células epiteliales alargadas que se extienden desde la membrana basal hasta el poro gustativo (pequeña

abertura en el epitelio circundante), formando una estructura oval que se distingue fácilmente en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina. Se han identificado tres tipos celulares: células gustativas sensoriales (células neuroepiteliales, que poseen un pelo gustativo en su superficie apical y ocupan una posición central en el corpúsculo); células de sostén (que rodean a las gustativas sensoriales) y células ciliadas en el piso de las criptas papilares de las papilas caliciformes. Dentro del epitelio hay terminaciones nerviosas desnudas en íntimo contacto con las células gustativas sensoriales (fig. 14.2).

2.2 Glándulas salivales principales

Las glándulas salivales principales son de tres tipos: parótida, submaxilar y sublingual. Estas glándulas secretan proteínas, glucoproteínas, electrolitos y agua en la cavidad bucal. La actividad secretora está regulada por el sistema nervioso autónomo. La saliva contiene amilasa (enzima que inicia la digestión de los hidratos de carbono), inmunoglobulina A y lactoperoxidasa; así, la saliva no sólo inicia la digestión de los alimentos, sino que actúa también como un importante agente antibacteriano. Son glándulas tubuloacinares, de secreción mucoserosa (v. clasificación en el cap. 4). Algunos ácinos están rodeados

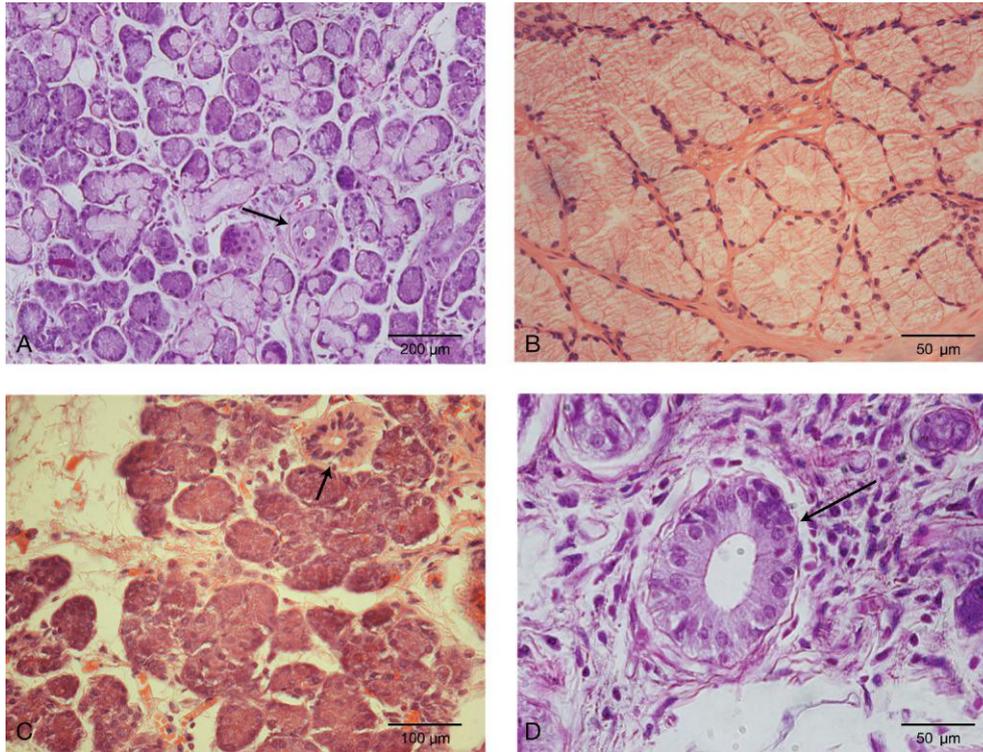


FIGURA 14.3 Fotomicrografías de glándulas salivales de rata teñidas con hematoxilina-eosina. **A)** Submaxilar, se observan ácinos serosos y mixtos. La flecha señala un conducto intralobulillar. **B)** Sublingual, se observa un predominio de ácinos mucosos. **C)** Parótida, se observan ácinos serosos. La flecha indica un conducto intralobulillar. **D)** Conducto excretor interlobulillar.

por células mioepiteliales con capacidad contráctil (células en canasta, en cesta o de Boll).

El parénquima de las glándulas salivales está rodeado por una cápsula de tejido conectivo y está dividido en lóbulos por gruesos tabiques de tejido conectivo que a su vez se subdividen en lobulillos mediante tabiques delgados.

Las glándulas parótidas son las más grandes de las glándulas salivales principales, poseen ácinos serosos y contienen células adiposas entre los ácinos serosos. Estas glándulas están ubicadas subcutáneamente por debajo y delante del oído externo (fig. 14.3).

La glándula submaxilar, de secreción seromucosa pero predominantemente serosa, está ubicada debajo del piso de la boca, cerca del maxilar inferior (v. fig. 14.3).

La glándula sublingual, la más pequeña de las glándulas salivales principales, de secreción seromucosa pero predominantemente mucosa, está ubicada por delante de la submaxilar (v. fig. 14.3). Los ácinos descargan su secreción en los conductos intercalares (de menor diámetro que los ácinos que los rodean, y su epitelio es cúbico simple con luz central amplia).

A estos conductos los continúan los conductos intralobulillares (su diámetro es similar al de los ácinos que los rodean, el epitelio es cúbico alto y luz central amplia), llamados conductos excreto-secretore o «estriados» (intensamente acidófilos por la cantidad de mitocondrias entre los pliegues basales). Se continúan con los conductos interlobulillares (su diámetro es mayor que el de los ácinos, están rodeados por tejido conectivo de los tabiques y el epitelio es cilíndrico simple). Se continúan con los conductos interlobulares (de mayor diámetro, están rodeados de tejido conectivo y poseen epitelio pseudoestratificado). Por último, están los conductos principales, ya fuera de la estructura de la glándula; poseen epitelio plano estratificado (p. ej., Stenon en parótida; Wharton en submaxilar y Rivinius en sublingual).

3 TUBO DIGESTIVO

3.1 Estructura general del tubo digestivo

La estructura histológica desde la luz hacia la pared está formada por un patrón histológico básico que

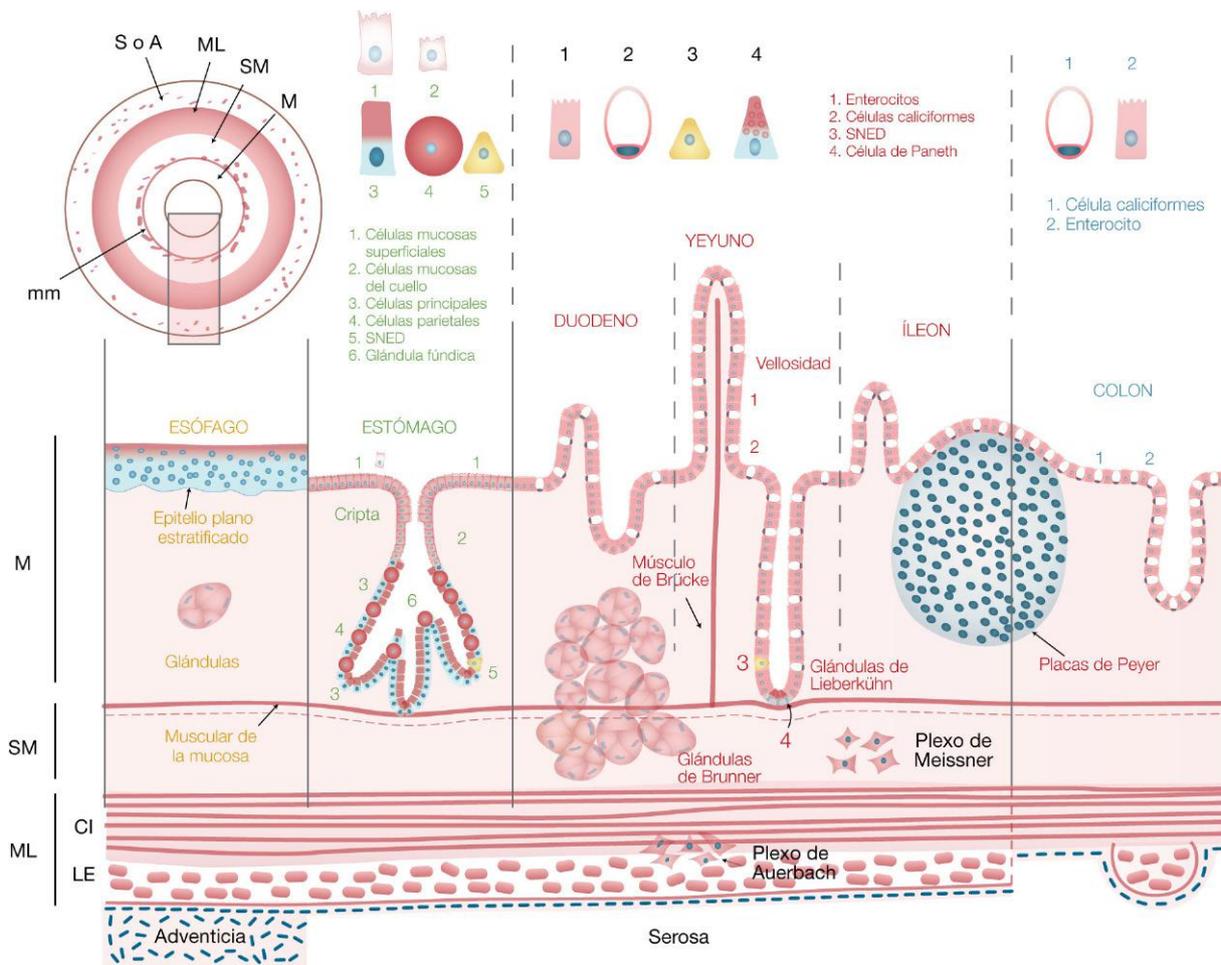


FIGURA 14.4 Esquema comparativo de la pared de las distintas regiones del tubo digestivo.

comprende: mucosa, submucosa, muscular externa y adventicia o serosa (fig. 14.4).

La mucosa posee tres componentes: epitelio, lámina propia o corion y muscular de la mucosa (una delgada capa de músculo liso con fibras circulares internas y longitudinales externas). El epitelio puede formar glándulas que se invaginan dentro de la lámina propia (glándulas mucosas) o en la submucosa (glándulas submucosas). En el estroma se encuentran grandes cúmulos de tejido linfático (TLAM), como tejido linfático difuso hasta grandes nódulos o folículos linfáticos en las placas de Peyer del intestino delgado y en el apéndice. En el intestino delgado, la mucosa protruye hacia la luz con un eje de corion, formando pliegues o evaginaciones en forma de «dedo de guante», las vellosidades, que aumentan la superficie de absorción del tubo digestivo.

Es de suma importancia distinguir las particularidades de la mucosa en cada órgano tubular, ya que es ésta la que permite el diagnóstico de certeza.

La submucosa es una capa de tejido conectivo fibroso que posee cúmulos de tejido linfático y glándulas. Es una zona muy vascularizada donde los vasos más grandes se dividen en otros más delgados que se dirigen hacia las capas mucosa y muscular externa. Esta capa posee plexos nerviosos que consisten en cúmulos de neuronas que inervan principalmente la muscular de la mucosa denominados plexos de Meissner o submucosos.

La capa muscular externa es gruesa y está compuesta por dos capas de músculo liso (salvo en el esófago superior y en el esfínter anal, donde hay músculo estriado esquelético); se la denomina externa para diferenciarla de la capa muscular de la mucosa. Las fibras más internas, de mayor espesor, tienen una disposición circular (capa circular interna) y la capa más externa tiene una disposición longitudinal (capa longitudinal externa). A la altura de los esfínteres (esofágico superior, cardias, píloro, válvula ileocecal y anal), la capa de músculo circular está

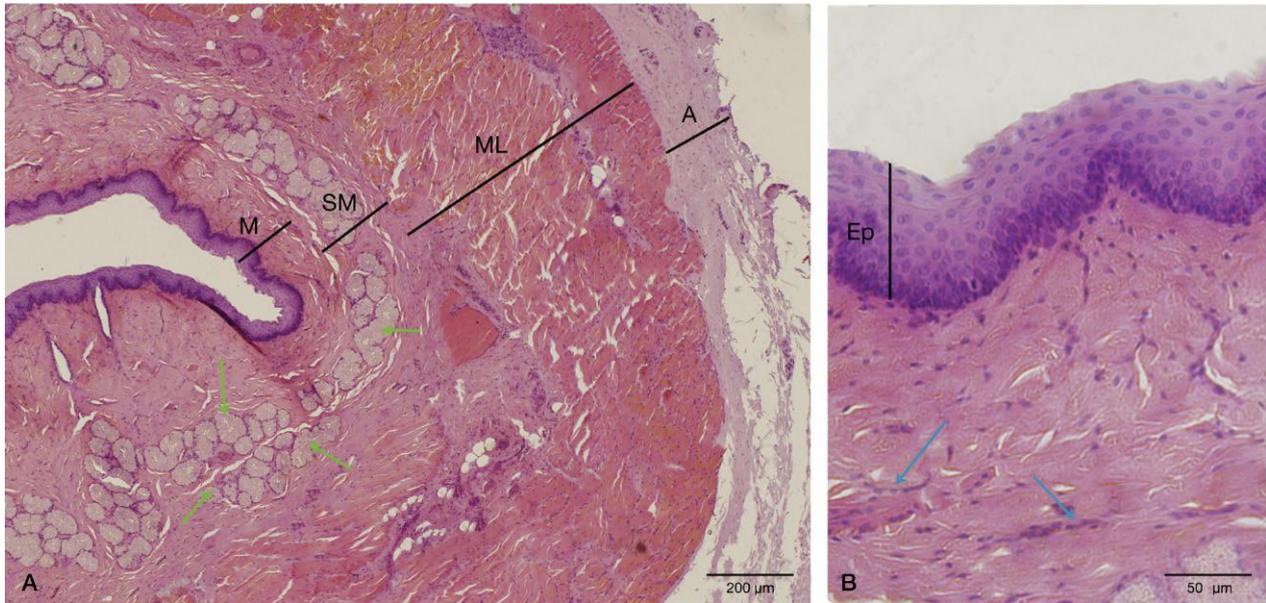


FIGURA 14.5 Fotomicrografía de cortes de esófago de perro teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Corte transversal que permite observar todas las capas que conforman la pared del esófago: mucosa (M), submucosa (SM), muscular (ML) y adventicia (A). Obsérvese que en la SM hay abundantes ácinos mucosos (flecha verde), y que en la capa muscular hay haces de fibras musculares lisas y de fibras musculares estriadas. **B)** A mayor aumento se distingue en la mucosa el epitelio plano estratificado no queratinizado, la lámina propia y la muscular de la mucosa (flechas azules).

muy engrosada (hipertrofiada). Entre ambas capas existen plexos nerviosos que inervan esta capa y que se denominan plexos de Auerbach o mientéricos.

Gran parte del tubo digestivo está cubierto por un mesotelio, un epitelio plano simple (peritoneo visceral). En estos casos, la última capa se denomina serosa. Dicha capa serosa corresponde a una delgada capa de tejido conectivo laxo (submesotelio), tapizada por un epitelio plano simple (mesotelio) que da hacia un espacio virtual, con ácido hialurónico que le aporta propiedades lubricantes y que permite que los mesotelios se deslicen entre sí (p. ej., asas intestinales). Esto ocurre no sólo con el peritoneo sino también con las pleuras y el pericardio.

La capa adventicia está compuesta por abundante tejido conectivo laxo colágeno y elástico, así como por tejido adiposo, carece de mesotelio y se continúa con la adventicia de otros órganos, como sucede entre la tráquea y el esófago.

3.2 Esófago

Con el esófago comienza el tubo digestivo como tal. El esófago es un tubo de unos 25 cm de longitud en

el adulto; cefálicamente, se continúa con la faringe y, caudalmente, con el estómago. Su función es permitir el paso del bolo alimenticio; por tanto, su mucosa se distiende cuando esto ocurre.

La mucosa está formada por un epitelio plano estratificado no queratinizado; la lámina propia puede contener nódulos linfáticos alrededor de los conductos de glándulas; la muscular de la mucosa es ancha y sus fibras sólo están orientadas longitudinalmente y se continúa con la capa elástica de la faringe (fig. 14.5; v. también fig. 14.4).

La submucosa es gruesa y posee abundantes fascículos de fibras elásticas que le permiten la distensión. También se pueden encontrar escasas glándulas submucosas, llamadas propias o profundas.

La capa muscular externa comprende una capa interna circular y una externa longitudinal; en su extremo superior se encuentra el esfínter esofágico superior (faringoesofágico) formado por una capa gruesa de músculo circular. En el tercio superior del esófago, las fibras musculares son estriadas esqueléticas, en el segundo tercio las estriadas esqueléticas predominan en la longitudinal externa y las de músculo liso en la circular interna, y en el tercio inferior hay sólo músculo liso. El tono de esta capa aporta a

la luz una disposición en pliegues que se aplanan con el paso de los alimentos.

La capa adventicia está formada por tejido conectivo laxo, con numerosos vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, todos orientados en sentido longitudinal. Unos centímetros por encima del estómago abundan las fibras elásticas que lo adhieren al diafragma.

El orificio que comunica el esófago con el estómago está rodeado de una gruesa banda de tejido muscular circular: es el esfínter esofagogástrico, o cardias; en este punto, el epitelio estratificado del esófago se continúa directamente con el epitelio cilíndrico simple del estómago.

Las glándulas del esófago son de tipo mucoso, y las hay en la mucosa y en la submucosa. Las glándulas mucosas se ubican en los extremos del esófago, y las ubicadas en el extremo caudal se denominan glándulas cardiales. Las glándulas submucosas están esparcidas, los adenómeros de tipo mucoso están ubicados en la submucosa, los conductos están revestidos de epitelio cilíndrico simple al comienzo y luego cúbico biestratificado al atravesar la mucosa. La función de las glándulas mucosas y submucosas consiste en la lubricación de la luz tubular. Las glándulas submucosas

predominan en la mitad superior del esófago y lubrican la pared, ayudando al paso del bolo alimenticio.

3.3 Estómago

El estómago es una dilatación especializada del tubo digestivo que se continúa cefálicamente con el esófago a través del esfínter esofagogástrico y caudalmente con el intestino a través del píloro, que comprende las siguientes partes: cardias, fundus y antro pilórico. El revestimiento del estómago presenta grandes pliegues cuando está vacío. La función del estómago es la digestión debido a la secreción de enzimas y formación del ácido clorhídrico (HCl) (manteniendo un pH ácido luminal) y a los movimientos de mezcla que transforman el bolo alimenticio en el quimo ácido.

El epitelio del estómago es de tipo cilíndrico simple; a la altura del cardias se continúa con la capa basal del epitelio plano estratificado del esófago (fig. 14.6).

La mucosa forma depresiones llamadas fositas, foveas o criptas gástricas en las que desembocan las glándulas tubulares ramificadas llamadas glándulas gástricas o fúndicas. La estructura histológica de una glándula fúndica comprende un istmo, un cuello, un

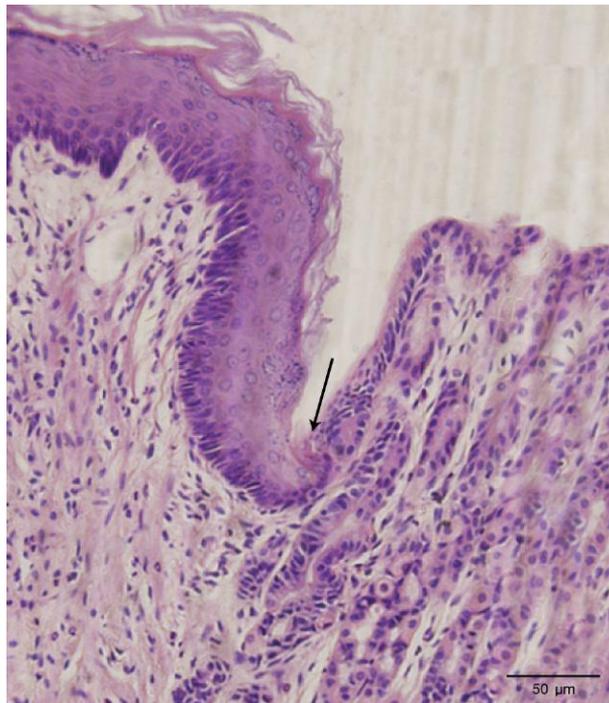


FIGURA 14.6 Fotomicrografía del límite entre el esófago y el estómago de ratona teñido con hematoxilina-eosina. Obsérvese el brusco cambio del epitelio plano estratificado del esófago (que en la ratona es queratinizado) en el epitelio cilíndrico simple del estómago. Esta zona se denomina cardias. La mucosa del estómago muestra la presencia de glándulas cardiales.

cuerpo y un fondo. El istmo es el límite entre la cripta y la glándula (fig. 14.7). Las glándulas del estómago son de tres tipos: las cardiales (en el cardias próximo al esfínter esofagogástrico), las pilóricas (en el antro pilórico, en la cercanía del píloro) y las gástricas (en todo el fundus). Las glándulas cardiales y pilóricas secretan mucus; las glándulas gástricas secretan en cambio enzimas y mucus y hay células que poseen una bomba de protones que acidifica el contenido estomacal. Las pilóricas se distinguen de las cardiales porque son muy profundas, ya que las criptas atraviesan más de la mitad de la mucosa; las cardiales son menos profundas y las criptas ocupan la mitad del espesor de la mucosa. Las gástricas o fúndicas ocupan casi todo el espesor de la mucosa, ya que poseen criptas cortas que sólo ocupan un cuarto de la mucosa.

La mucosa del estómago es ancha, pero en el cardias es más delgada; debajo del epitelio, la lámina propia está muy vascularizada y es más celular en el píloro. La presencia de nódulos linfáticos es ocasional. La muscular de la mucosa extiende fibras que rodean las glándulas.

En la submucosa se distinguen fascículos de fibras colágenas y elásticas, vasos sanguíneos y linfáticos, el plexo nervioso submucoso y células adiposas.

La capa muscular externa se distingue por comprender tres capas: oblicua interna, circular media y longitudinal externa. La capa oblicua está más desarrollada en el cardias y el cuerpo, mientras que la capa circular lo está en los esfínteres.

La serosa está formada por tejido conectivo y el mesotelio que forma con el peritoneo.

3.3.1 Células del epitelio gástrico y de las glándulas

Hay cuatro tipos principales de células: mucosas superficiales, mucosas del cuello, parietales u oxínticas, y principales o pépticas. Además, hay células indiferenciadas que originan los otros tipos celulares, y células enterocromafines (SNED) que poseen gránulos que se tiñen con impregnaciones argénticas o se oxidan con colorantes que utilizan cromatos o tetróxido de osmio.

3.3.1.1 Células mucosas superficiales o mucíparas

Cubren toda la superficie del estómago y revisten también las fositas. Son células cilíndricas altas con núcleo basal, citoplasma que aparece sin teñir

o espumoso en las coloraciones con hematoxilina-eosina; debido a la presencia de secreción mucosa, se tiñen con la técnica de PAS (*periodic acid Schiff*). En las glándulas gástricas, las células mucosas superficiales se ubican en el cuello de la glándula.

3.3.1.2 Células mucosas del cuello

Son cúbicas y algo más basófilas que las células mucosas superficiales, ya que poseen mayor cantidad de retículo endoplásmico rugoso (RER) y un aparato de Golgi muy desarrollado, y las gotas mucosas están distribuidas por todo el citoplasma, tanto apical como basal.

3.3.1.3 Células parietales u oxínticas

Son células grandes, redondeadas y su principal característica es la de ser intensamente acidófilas. Están presentes en la pared lateral (cuerpo y fondo) y en el cuello de las glándulas gástricas ubicadas en el fundus. Presentan el aspecto de sobresalir de la pared glandular, de ahí su nombre. No están presentes ni en las glándulas cardiales ni en las pilóricas. Descargan la secreción hacia la luz de canalículos intracelulares recubiertos por microvellosidades, que aumentan considerablemente la superficie apical de estas células. Entre esos pliegues se ubican abundantes mitocondrias, que son las responsables de la notoria acidofilia de estas células en las preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina (v. fig. 14.7). Estas células poseen en la superficie apical bombas que liberan H^+ y Cl^- a la luz; allí se forma el HCl que le da el pH ácido a la luz estomacal, necesario para la digestión. Además, estas células producen el factor gástrico intrínseco o factor intrínseco de Castle, o factor antianémico pernicioso, que es indispensable para la absorción de vitamina B_{12} .

3.3.1.4 Células principales o peptídicas

Predominan en la porción inferior de las glándulas gástricas. Son más abundantes en las glándulas fúndicas cercanas al cardias. Son células serosas, es decir, que tienen secreción proteica, y, por tanto, un RER muy desarrollado, Golgi supranuclear y abundantes gránulos de cimógeno en el citoplasma apical (v. fig. 14.7). Secretan pepsinógeno, que debido al pH ácido se transforma en pepsina en la luz estomacal. La pepsina es una enzima que hidroliza proteínas. Las células principales también secretan

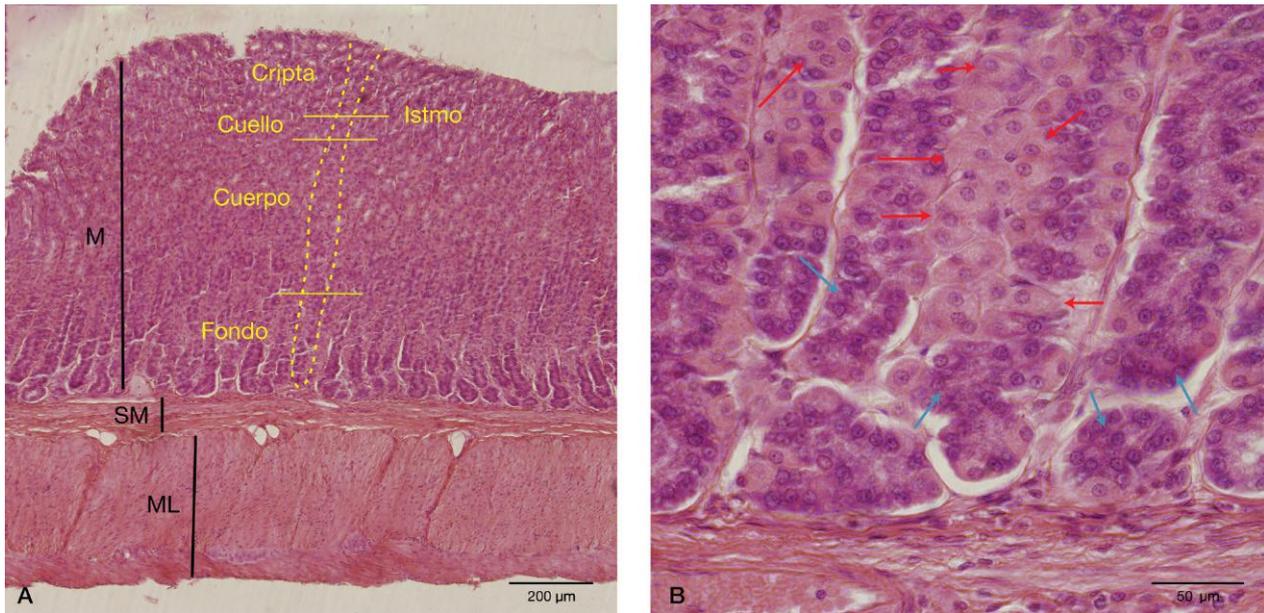


FIGURA 14.7 Fotomicrografía de estómago de rata teñida con hematoxilina-eosina. **A**) Se observa todo el espesor de la pared, con las diferentes capas: mucosa (M), submucosa (SM) y muscular (ML). En las líneas punteadas amarillas se indica la ubicación de una glándula fúndica con sus partes. **B**) A mayor aumento se observa el fondo de una glándula fúndica. Las flechas azules señalan células principales y las flechas rojas, células parietales.

quimosina o renina gástrica, una enzima proteolítica que digiere proteínas de la leche.

3.3.1.5 Células enterocromafines

La mayoría de estas células precipitan el nitrato de plata amoniacal, por eso se las denomina también células argentafines. Estas células tienen las características ultraestructurales de las células endocrinas que sintetizan péptidos, RER y Golgi desarrollados, y la presencia de gránulos. Existen al menos cinco tipos de células enterocromafines: secretoras de serotonina, catecolaminas, gastrina, secretina, glucagón u otras hormonas. Estas células controlan las actividades secretoras y musculares del tubo digestivo.

3.3.2 Renovación de las células epiteliales del estómago

La actividad mitótica ocurre principalmente en la parte basal de las fositas gástricas y en las porciones del cuello de las glándulas gástricas. Existen células indiferenciadas que, después de proliferar, migran y reemplazan el epitelio superficial; así, las células mucosas superficiales se renuevan continuamente cada 4 o 5 días.

En la zona del istmo, en la base de las fositas gástricas existen células precursoras de las mucosas del cuello,

pépticas y oxínticas, por migración hacia la parte más profunda de las glándulas. Las células mucosas del cuello son las que más se renuevan, mientras que las principales y las oxínticas tienen una renovación más lenta.

3.4 Intestino delgado

Es un tubo de aproximadamente 7 m de longitud que se extiende desde el píloro hasta el colon. Está formado por tres porciones que pueden distinguirse siguiendo criterios histológicos: duodeno (primeros 25 cm), yeyuno e íleon.

Es en este tramo del tubo digestivo donde se llevan a cabo funciones digestivas y de absorción que presentan distintas características según la porción del intestino delgado de que se trate. De las cuatro capas de la pared intestinal, la muscular externa y la serosa no tienen particularidades; por lo que nos detendremos en caracterizar la mucosa y la submucosa a lo largo de todo el intestino delgado.

A lo largo de todo el intestino delgado existen pliegues de la mucosa con un eje de submucosa que son fácilmente distinguibles a simple vista en preparaciones macroscópicas; se denominan pliegues de Kerckring o válvulas conniventes, que aumentan entre 2 y 3 veces la superficie de absorción.

A su vez, con el microscopio óptico se distinguen hacia la luz las llamadas vellosidades intestinales, que son protrusiones de la mucosa «en dedo de guante» hacia la luz del tubo cuyo eje es el corion o lámina propia. Esto aumenta unas 10 veces el número de células encargadas de la absorción. En la base de estas vellosidades existen, a los lados, invaginaciones de la mucosa que dan lugar a glándulas tubulares simples: son las glándulas de Lieberkühn (v. fig. 14.4).

El epitelio del intestino delgado es de tipo cilíndrico simple, tanto a nivel de las vellosidades como de las glándulas de Lieberkühn. Está formado por cinco tipos celulares:

- 1. Célula cilíndrica indiferenciada.** La célula cilíndrica indiferenciada posee citoplasma basófilo y puede encontrarse en distintos estados de división. Están en la base de las glándulas.
- 2. Células absortivas o «enterocitos».** Poseen citoplasma levemente acidófilo con abundantes microvellosidades en su cara apical, lo cual aumenta unas 20 veces la superficie de absorción. Las microvellosidades sólo son evidenciables con el microscopio electrónico, pero ya los antiguos histólogos las habían detectado por formar «flecós acidófilos» uniformes y paralelas, que denominaron «chapa estriada», característica del epitelio del intestino delgado. Estas células son las más abundantes en la vellosidad intestinal.

Los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades aumentan tanto la superficie de absorción que, desplegada, cubriría una superficie de 200 m², pues se necesita una gran superficie para la absorción de los alimentos.

- 3. Células caliciformes.** Están entremezcladas con los otros tipos celulares, producen secreción mucosa en forma discontinua, y se cargan de mucus para excretarlo en su totalidad una vez la célula está llena, para luego empezar con otro ciclo. Su forma es globulosa y protruyen entre los enterocitos. Son fácilmente distinguibles con hematoxilina-eosina, ya que su tinción es negativa. Se las puede identificar en forma específica con la técnica de PAS.
- 4. Células argentafines.** Son menos abundantes y están presentes en el fondo de las criptas. Pertenecen al sistema neuroendocrino difuso (SNED) al igual que las descritas en el estómago.
- 5. Células de Paneth.** Están presentes en el fondo de las criptas, poseen forma piramidal y son productoras de enzimas antibacterianas, entre ellas la lisozima y la α -defensina, que le dan una intensa acidofilia a la superficie apical. Se las puede encontrar en el ser humano, los simios y la rata. Se supone que estas células participan en la regulación de la flora bacteriana (fig. 14.8).

En el epitelio es posible encontrar linfocitos con relativa frecuencia.

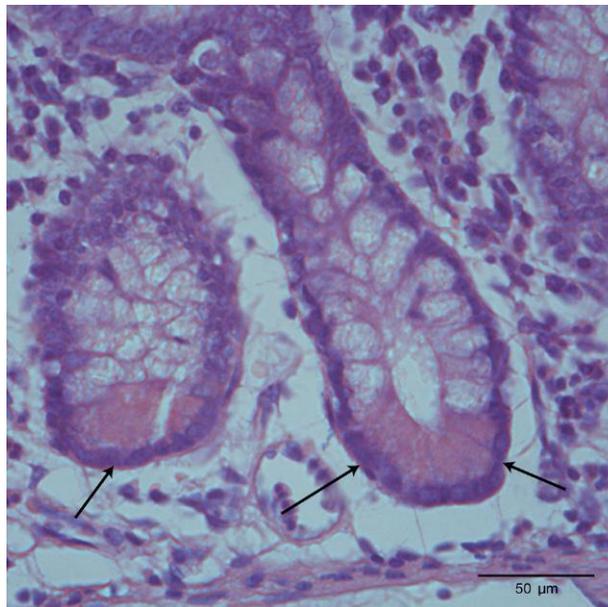


FIGURA 14.8 Fotomicrografía de un corte del fondo de glándulas de Lieberkühn de yeyuno-íleon teñido con hematoxilina-eosina. Las flechas señalan la ubicación de las células de Paneth, con su característica tinción basófila basal y acidófila apical.

El epitelio descansa sobre una membrana basal delgada; el tejido conectivo que forma el centro de la vellosidad intestinal es de tipo conectivo reticular laxo, muy celular y sumamente vascularizado, con capilares que reciben el material absorbido. Una característica importante en la mucosa de la vellosidad es la presencia de un capilar linfático en el eje de ésta denominado quilífero central, que asimismo es acompañado por un eje de músculo liso proveniente de la muscular de la mucosa: el músculo de Brücke, cuya contracción favorece la absorción.

3.4.1 Duodeno

El duodeno presenta en su mucosa vellosidades digitiformes revestidas por un epitelio cilíndrico

simple con células caliciformes y glándulas de Lieberkühn, como se ha descrito en las generalidades del intestino delgado. Además, el duodeno se caracteriza por la presencia de glándulas de Brunner, presentes en la submucosa que pueden ser tan abundantes que atraviesen la muscular de la mucosa hacia el corion. Son glándulas tubuloalveolares ramificadas secretoras de mucus que vacían su secreción en las criptas intestinales. El mucus que producen sirve para lubricar el contenido gástrico que entró en el duodeno, y posiblemente sirva para formar suspensiones de partículas sólidas. Además, su alcalinidad permite neutralizar el quimo ácido proveniente del estómago (fig. 14.9; v. también fig. 14.4).

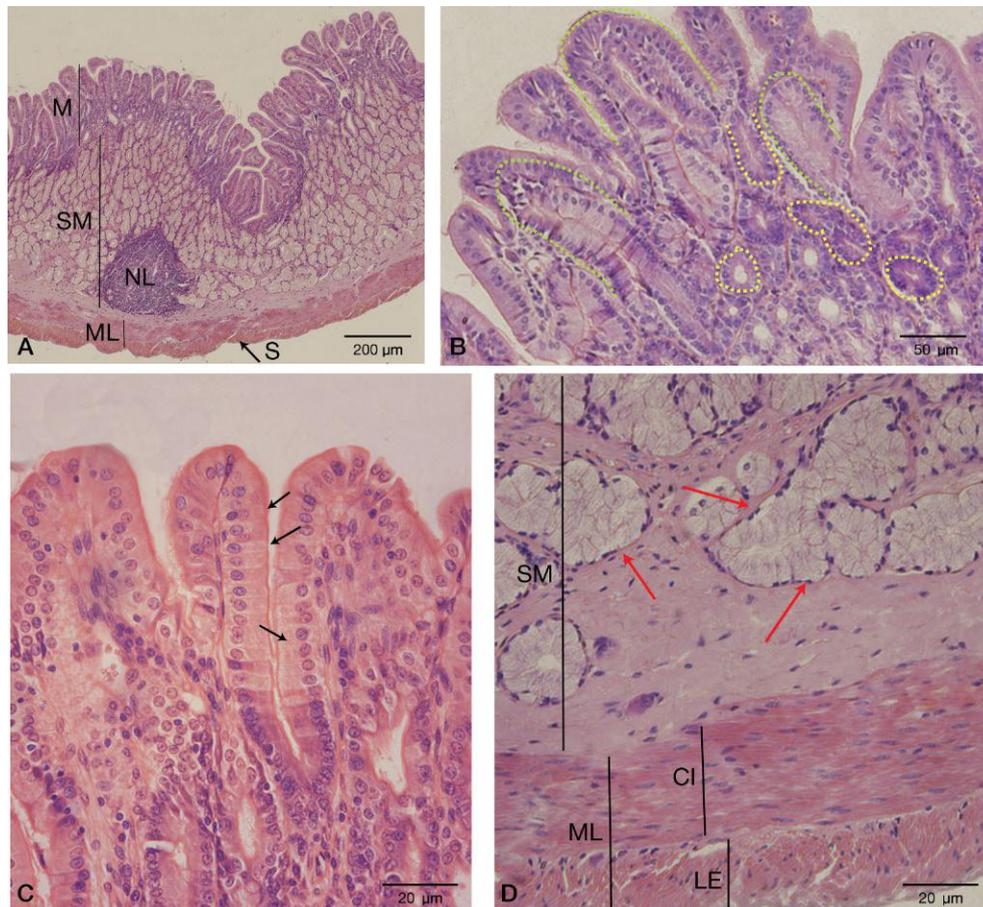


FIGURA 14.9 Fotomicrografía de cortes de duodeno de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa todo el espesor de la pared, con sus cuatro capas: mucosa (M), submucosa (SM), muscular (ML) y serosa (S). Obsérvese la presencia de abundantes alvéolos mucosos en la submucosa (glándulas de Brunner) y de tejido linfático (NL). **B)** A mayor aumento se observan las vellosidades (delimitadas por la línea de puntos verde) y las glándulas de Lieberkühn (delimitadas por la línea de puntos amarilla). **C)** Las flechas señalan a los enterocitos, células absorptivas presentes en el epitelio de la vellosidad. **D)** A mayor aumento se observan los adenómeros de las glándulas de Brunner (flechas rojas) presentes en la submucosa (SM). Se indica, además, la disposición de las fibras musculares lisas (circular interna, CI, y longitudinal externa, LE) en la capa muscular externa (ML).

3.4.2 Yeyuno-íleon

En la mucosa del yeyuno-íleon están particularmente desarrolladas las vellosidades, que alcanzan 1 mm de longitud, mientras que las glándulas de Lieberkühn son muy profundas y contactan con la muscular de la mucosa. En los cortes histológicos se observan múltiples cortes transversales de vellosidades y de glándulas tanto en la luz como en la mucosa. Para su diferenciación es preciso tener en cuenta que las vellosidades poseen corion en el centro y son rodeadas por la luz, mientras que en las glándulas la luz es interna y el corion externo.

En el yeyuno predominan las válvulas de Kerkring, correspondientes a grandes pliegues de mucosa y submucosa. Dichas válvulas están poco desarrolladas en el duodeno y en el íleon (v. fig. 14.4).

Hay una mayor proporción de células caliciformes que en el duodeno. El número de células caliciformes aumenta hacia el íleon —así como el número de nódulos linfáticos—, donde pueden encontrarse placas de Peyer, cúmulos de tejido linfático que protruyen hacia la luz haciendo desaparecer las vellosidades y las glándulas de la mucosa. En el íleon, las vellosidades y

las glándulas tienen una longitud intermedia entre las del duodeno y las del yeyuno (fig. 14.10).

3.5 Intestino grueso

Tiene una longitud de 150 cm, comienza en la válvula ileocecal y termina en el ano. Está formado por el ciego y el apéndice, los segmentos ascendente, transverso y descendente del colon, el colon sigmoideo y el recto.

La mucosa del intestino grueso no posee pliegues de Kerkring ni vellosidades, pero sí glándulas de Lieberkühn rectas más profundas que las del intestino delgado, conocidas en este caso como criptas colónicas (fig. 14.11; v. también fig. 14.4).

La capa muscular externa, compuesta por músculo liso, presenta una capa circular interna y una capa longitudinal externa en la que las fibras musculares lisas se disponen en tres bandas longitudinales equidistantes entre sí, llamadas tenias. El tono de las tenias contrae el colon y forma las «haustras colónicas», que son fácilmente distinguibles en estudios radiográficos contrastados.

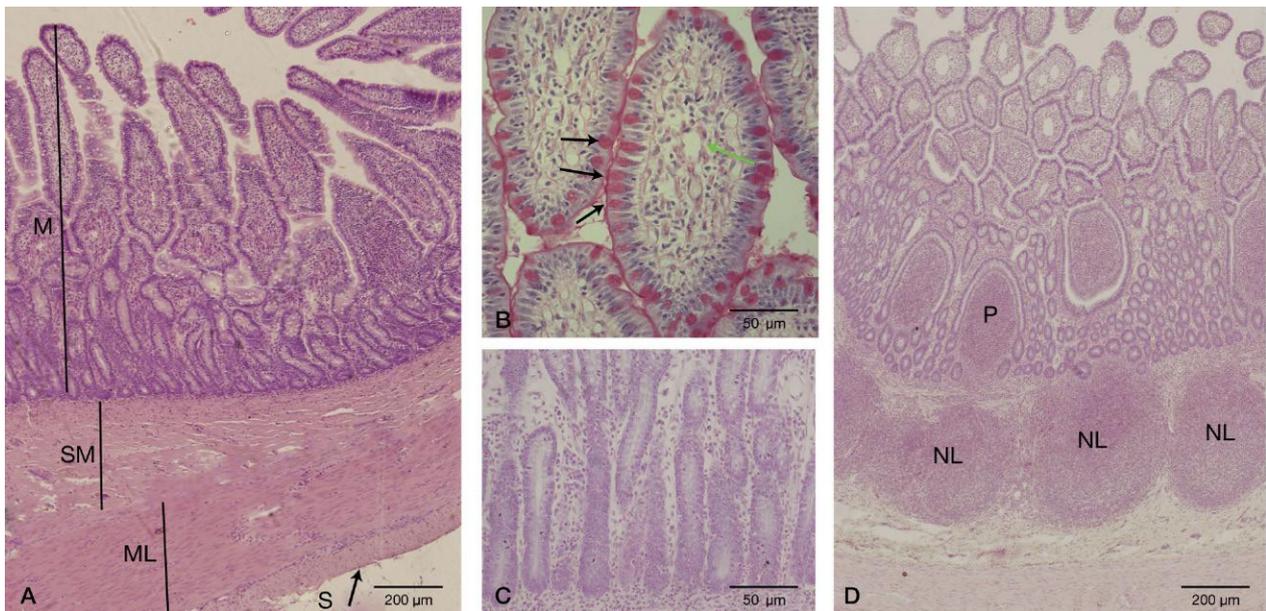


FIGURA 14.10 Fotomicrografía de cortes de yeyuno-íleon de rata. **A)** Se observan todas las capas que forman la pared del yeyuno: mucosa (M), submucosa (SM), muscular (ML) y serosa (S, flecha). Preparado teñido con hematoxilina-eosina. **B)** A mayor aumento, corte transversal de vellosidades (el preparado fue teñido con hematoxilina-eosina y PAS). Las flechas señalan las células caliciformes que son PAS positivas. **C)** Cortes longitudinales y transversales de glándulas de Lieberkühn. **D)** Se observan las capas mucosa, submucosa y muscular del íleon teñidas con hematoxilina-eosina. Obsérvese la abundancia de nódulos linfáticos en la submucosa, así como una placa de Peyer (P) en la mucosa.

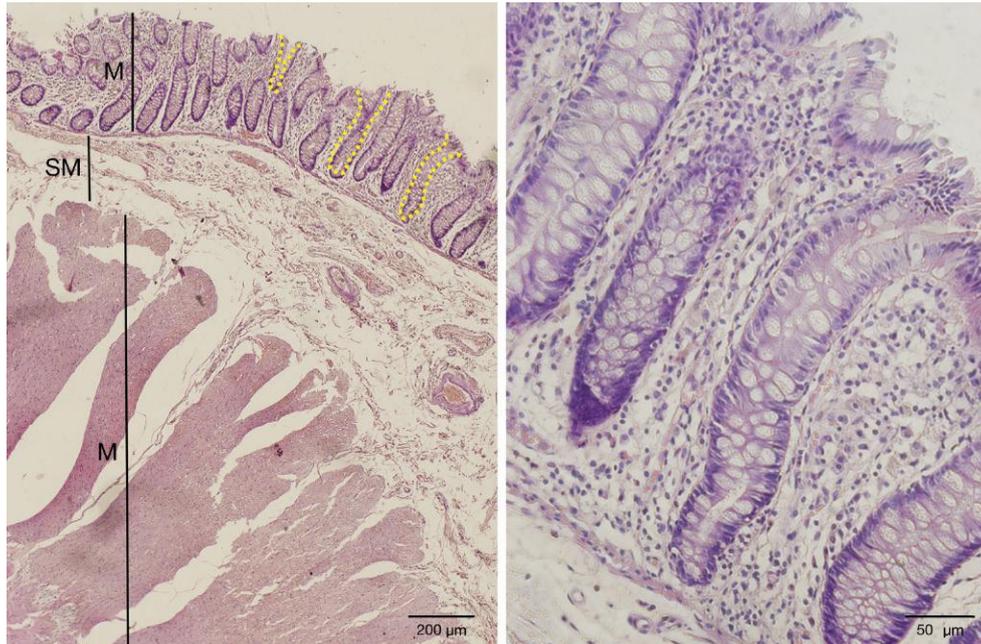


FIGURA 14.11 Fotomicrografía de cortes de intestino grueso de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Se observan las capas mucosa (M), submucosa (SM) y la capa circular interna de la muscular externa (M). En la mucosa se señala la ubicación de las criptas colónicas (glándulas de Lieberkühn) mediante la línea punteada amarilla. **B)** A mayor aumento, en cortes transversales y longitudinales se observa una abundancia de células caliciformes en las criptas colónicas.

Desde el ciego hasta la porción final del colon el intestino presenta una serosa en la cara anterior y una adventicia en la cara posterior, salvo en el colon transversal —que presenta una serosa— y el recto —que presenta una adventicia, en sus dos caras.

3.5.1 Ciego y apéndice

El ciego es un saco cerrado que se encuentra en el extremo proximal del colon. En su porción terminal se encuentra el apéndice vermiforme. Ambos tienen la estructura histológica general del intestino grueso, la mayor parte de las células del epitelio son células caliciformes y posee glándulas de Lieberkühn.

Hay abundantes nódulos linfáticos y una rica vascularización, tanto sanguínea como linfática, que caracteriza al apéndice.

3.5.2 Colon

Al igual que en el resto del intestino grueso, en el colon no hay vellosidades, las glándulas son rectas y profundas, y en la lámina propia hay abundantes folículos linfáticos aislados, que por el tamaño a veces penetran en la mucosa (v. [fig. 14.11](#)).

El epitelio es cilíndrico simple con abundantes células caliciformes y poca cantidad de células con chapa estriada cuya función es la absorción. En las criptas colónicas (glándulas de Lieberkühn), la mayoría de las células son mucosas (caliciformes).

En la submucosa hay gran cantidad de células adiposas.

3.5.3 Recto

La primera parte presenta pliegues transversales, una mucosa semejante a la del colon, con glándulas más largas compuestas casi exclusivamente por células caliciformes. Se encuentran células enterocromafines en el fondo de las criptas y el epitelio de las criptas del recto tiene un recambio constante, estimado entre 5 y 6 días.

Se encuentran nódulos linfáticos aislados. También se observa una capa de músculo longitudinal y no posee serosa, sino una adventicia de tejido conectivo.

La porción más distal presenta pliegues longitudinales y su longitud es de 2-3 cm. En el ano, la mucosa se continúa con la piel externa sin transición.

En la zona más distal del conducto anal hay glándulas sebáceas aisladas. Aproximadamente a 1 cm del

orificio anal hay glándulas tubulares simples de secreción apocrina, las glándulas perianales que secretan un líquido oleoso. El cambio hacia un epitelio plano estratificado es abrupto, comprendiendo una zona de lucha de epitelios, la línea pectínea, que se puede palpar mediante el tacto rectal, de ahí su importancia en la detección precoz de tumores ya que es una zona con predisposición al asiento de este tipo de patología.

La capa más externa del conducto anal comprende una submucosa muy vascularizada con abundantes nervios y corpúsculos de Paccini. Las venas de esa zona forman un plexo hemorroidal con tendencia a presentar varicosidades y eventualmente sufren hemorragias.

La capa muscular circular se engrosa y da lugar al esfínter anal interno; está formada por músculo liso, es decir, de contracción involuntaria. Además, hay fibras musculares estriadas esqueléticas, de contracción voluntaria, que rodean el orificio y constituyen el esfínter anal externo.

4 GLÁNDULAS ANEXAS AL TUBO DIGESTIVO

Las funciones digestivas que se realizan en el tubo digestivo requieren el aporte de glándulas anexas a éste, que proporcionan enzimas para llevar a cabo el proceso y lograr una buena absorción de nutrientes.

Las glándulas anexas al tubo digestivo son, además de las glándulas salivales principales y accesorias, el hígado, el páncreas y la vesícula biliar.

4.1 Hígado

Se encuentra en el cuadrante superior derecho del abdomen (hipocondrio derecho), por debajo del diafragma (v. [fig. 14.1](#)). Está dividido anatómicamente en lóbulos, que no son histológicamente diferenciables. El hígado es una enorme glándula anficrina, de secreción tanto exocrina (bilis) como endocrina. Está revestido por una cápsula de tejido conectivo fibroso, la cápsula de Glisson; una serosa, el peritoneo visceral, salvo en las zonas de adhesión del hígado al diafragma u otros órganos.

Al hígado se lo puede comparar con una gran fábrica, ya que sintetiza, almacena y secreta componentes esenciales para la vida: hidratos de carbono, grasas, proteínas y vitaminas. Sintetiza factores que intervienen en la coagulación, desintoxica al organismo

eliminando tóxicos endógenos y exógenos (drogas, insecticidas, alcohol), interviene en la desyodación de T₄ en T₃, en la defensa (por la presencia de macrófagos), en la hematopoyesis fetal y como reservorio de sangre. El hígado capta, almacena y distribuye los nutrientes, mantiene la concentración sanguínea de glucosa (glucemia) y regula las concentraciones circulantes de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

Es una glándula exocrina, principalmente por la formación de bilis, que interviene en la emulsión de las grasas, pero asimismo es también una glándula endocrina ya que produce: albúmina (que regula el volumen plasmático y el contenido de líquido en los tejidos), lipoproteínas (VLDL, que participa en el transporte de triglicéridos a los tejidos; LDL, que transporta colesterol; HDL, que extrae colesterol de los tejidos), glucoproteínas (transferrina y otras, que transportan hierro), protrombina y fibrinógeno (que intervienen en la coagulación de la sangre) y globulinas plasmáticas (que mantienen la presión coloidosmótica del plasma y sirven, además, como transportadoras). Secreta hormonas, como la somatomedina, interviniendo en el crecimiento en largo de los huesos. Es un órgano esencial para la vida y tiene la particularidad de regenerarse fácilmente ante lesiones o tóxicos que lo afecten.

El parénquima del hígado se dispone en una estructura con forma hexagonal denominada lobulillo hepático, la unidad histofuncional del órgano. Éste consiste en trabéculas de hepatocitos, que se asemejan a paredes en disposición laberíntica entre el centro y la periferia, llamadas trabéculas de Remak; generalmente, estas trabéculas son de una célula de espesor, aunque pueden ser más, y están separadas por capilares sinusoides. El espacio entre el hepatocito y el capilar sinusoidal se denomina espacio de Disse, que contiene microvellosidades, fibras reticulares, fibroblastos y células de Ito. El estroma de tejido conectivo que se continúa con la cápsula de Glisson posee abundantes vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos y conductos biliares ([fig. 14.12](#)).

4.1.1 Hepatocito

El hepatocito es una célula poliédrica, de 20-30 µm de diámetro, posee uno y, eventualmente dos núcleos centrales grandes de cromatina laxa y nucléolos evidentes. Tienen una vida media de alrededor

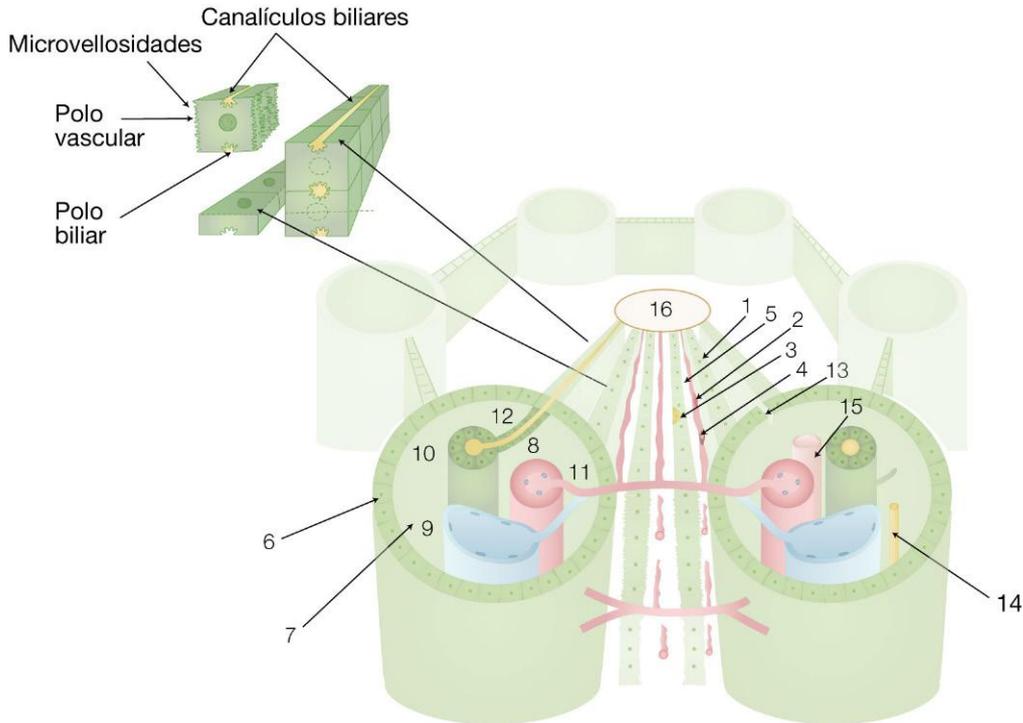


FIGURA 14.12 Esquema general de unidad histofuncional del hígado: el lobulillo hepático, con todos sus componentes estructurales y celulares. 1, trabéculas de Remak con hepatocitos; 2, célula endotelial de capilares sinusoides; 3, célula de Ito; 4, célula de Von Kupffer; 5, espacio de Disse; 6, placa limitante de hepatocitos; 7, espacio porta de Kiernan con la tríada portal; 8, rama de la arteria hepática; 9, rama de la vena porta; 10, colangiolo; 11, vasos perilobulillares; 12, conducto de Hering; 13, espacio periportal de Mall; 14, nervio simpático; 15, vaso linfático; 16, vena centrolobulillar.

de 5 meses, además de una gran capacidad regenerativa. El citoplasma del hepatocito es acidófilo, con abundante RER, polirribosomas libres, mitocondrias, múltiples complejos de Golgi (dictiosomas), gran cantidad de peroxisomas, cuantiosos depósitos de glucógeno, inclusiones lipídicas y abundantes lisosomas.

Es una célula con polaridad bien definida, ya que sus caras no son todas equivalentes, y por ello la distribución de organelas e inclusiones citoplasmáticas concuerda con la zona de la célula que se analice. Así, los lisosomas están concentrados cerca del canalículo biliar con microvellosidades que se forma entre dos hepatocitos contiguos y hacia allí se secreta la bilis, lo que corresponde y se denomina polo o cara biliar. Otra cara diferente es la zona del hepatocito que contacta con el espacio de Disse, la cara o polo vascular, hacia donde se proyectan múltiples microvellosidades, y donde el citoplasma cercano a esa cara es rico en todo tipo de organoides, ya que por esa cara se cumplen las funciones de secreción endocrina; allí se metabolizan los nutrientes y fármacos o tóxicos, y por esa cara se liberan las lipoproteínas (v. fig. 14.12).

4.1.2 Irrigación del hígado

En el hígado hay una irrigación doble: el 75% del aporte sanguíneo proviene de un componente venoso, la vena porta, que lleva sangre con poco oxígeno pero muy rica en nutrientes desde el intestino; el 25% restante proviene de un componente arterial (la arteria hepática), que lleva sangre rica en oxígeno. Los dos vasos entran al hígado por el hilio, por donde salen también las vías biliares y los vasos linfáticos (fig. 14.13).

La sangre que lleva al hígado la vena porta proviene de capilares presentes en la mucosa del intestino (sobre todo del intestino delgado), donde los finos capilares presentes en la mucosa reciben los nutrientes, fármacos y tóxicos que fueron absorbidos por las células absorptivas del intestino. Esta red capilar drena en la vena porta, que al llegar al hígado vuelve a capilarizarse, formándose los capilares sinusoides que permiten que esas sustancias lleguen al hepatocito, que puede metabolizarlas. Esta forma de circulación sanguínea, en la cual una vena se interpone entre dos redes capilares, se denomina sistema porta venoso, que en este caso relaciona el intestino con el hígado.

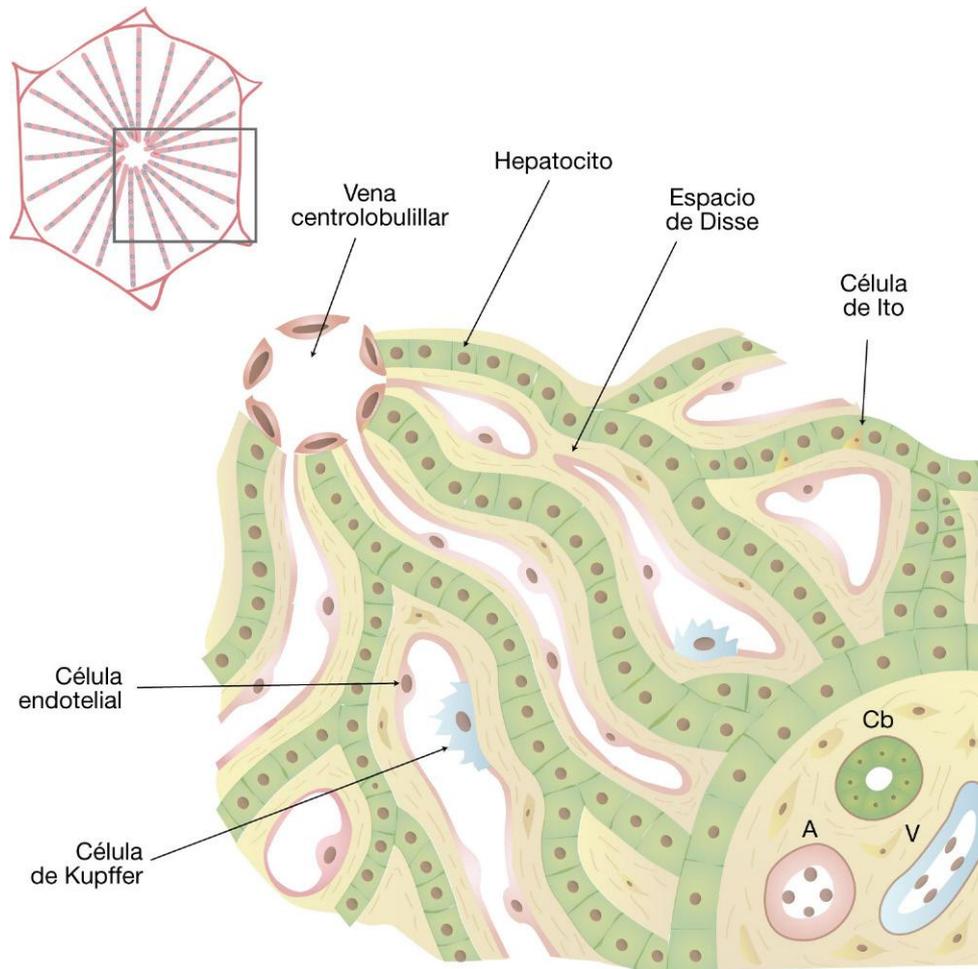


FIGURA 14.14 Esquema de un sector del lobulillo hepático en el cual se observan trabéculas de Remak convergiendo hacia la vena centrolobulillar separadas por los sinusoides hepáticos. Abajo a la derecha se observa un esquema del espacio porta con sus elementos constitutivos: conducto biliar (Cb), arteriola (A) y vénula (V).

modificados) se encuentra entre dos hepatocitos por fuera de su canalículo y protruye hacia el espacio de Disse. En estas células se almacena vitamina A dentro de inclusiones lipídicas citoplasmáticas que se liberan, y en la retina se une a opsina y forma la rodopsina, un pigmento visual (figs. 14.14 a 14.16).

4.1.3 Lobulillos hepáticos

La unidad funcional del hígado es el lobulillo, que, según la función considerada, se clasifica en tres tipos: lobulillo clásico, lobulillo portal y ácino hepático.

4.1.3.1 Lobulillo clásico

Se fundamenta en la organización estructural del parénquima hepático, pone de relieve la función

endocrina y la circulación sanguínea hacia la vena centrolobulillar. Las trabéculas de hepatocitos de una célula de espesor están separadas por los sinusoides que llevan una mezcla de sangre arterial y venosa; están dispuestas de forma radiada; en el centro del lobulillo hay una vénula de gran tamaño, la vena centrolobulillar, en la que drenan los sinusoides. Al corte transversal, la forma del lobulillo es aproximadamente hexagonal; en los ángulos del hexágono están los espacios portales o espacios de Kiernan, los cuales están constituidos por tejido conectivo laxo que se continúa con el tejido de la cápsula de Glisson. Estos espacios se encuentran limitados por una pared cilíndrica de hepatocitos, la placa limitante, y contienen la tríada portal constituida por una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática y el conducto biliar. Entre los componentes de la tríada existe tejido

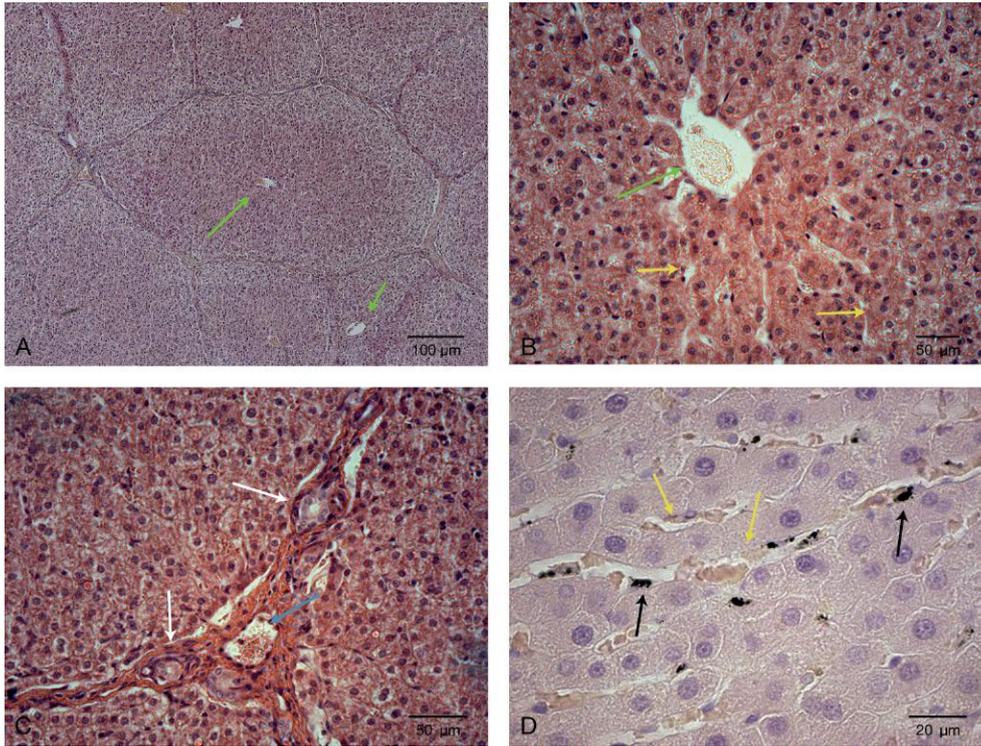
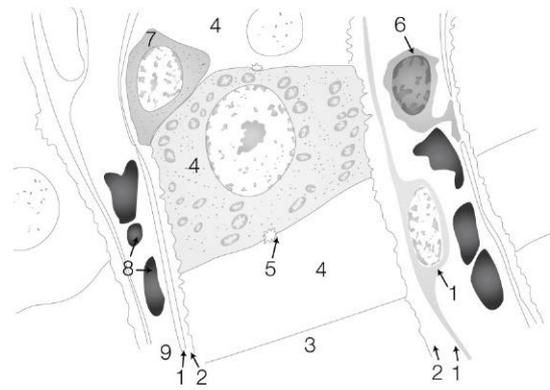
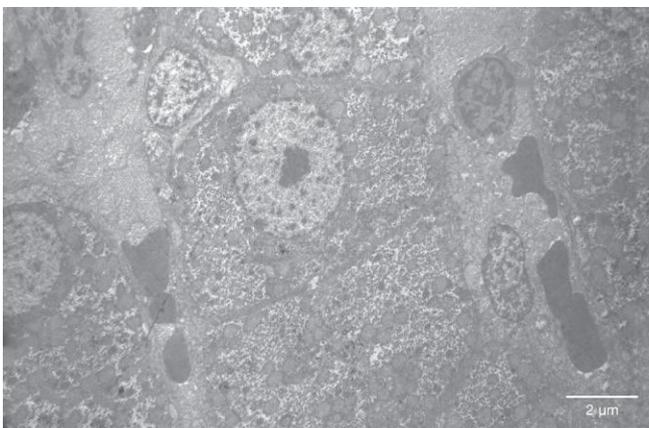


FIGURA 14.15 Fotomicrografía de cortes de hígado de cerdo teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa a bajo aumento la estructura del lobulillo clásico. La flecha verde señala la vena centrolobulillar. **B)** A mayor magnificación se observa la zona central del lobulillo clásico. La flecha verde señala la vena centrolobulillar y las flechas amarillas, los sinusoides. **C)** A mayor magnificación se observa el espacio porta o de Kiernan. La flecha celeste señala una vénula y las flechas blancas, los conductos biliares. **D)** Este preparado está, además, teñido con tinta china, que permite observar las células de Von Kupffer indicadas por las flechas negras. También se señalan los capilares sinusoides con las flechas amarillas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



- | | | |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------|
| 1. Célula endotelial | 4. Hepatocito | 7. Célula de Ito |
| 2. Espacio de Disse | 5. Canaliculo biliar | 8. Eritrocitos |
| 3. Trabécula de Remak | 6. Célula de Kupffer | 9. Capilar sinusoides (luz) |

FIGURA 14.16 *Izquierda:* fotomicrografía electrónica de un preparado de hígado. *Derecha:* interpretación esquemática de la imagen.

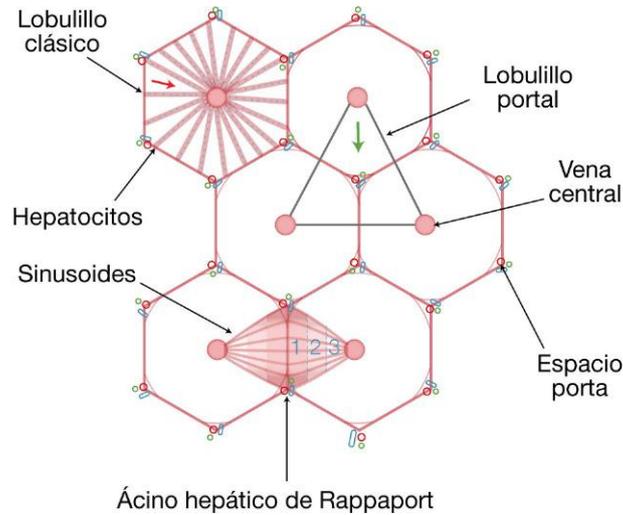


FIGURA 14.17 Esquema de los lobulillos hepáticos clásico, portal y del ácino de Rappaport. La flecha roja indica el sentido de la circulación de la sangre. La flecha verde indica el sentido de la circulación de la bilis. 1, 2 y 3 representan las distintas zonas funcionales en el ácino de Rappaport.

conectivo laxo. La placa limitante se interrumpe por la salida de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática que confluyen entre lobulillos y desde donde los capilares sinusoides se dirigen hacia la vena centrolobulillar. También la placa limitante es atravesada por la entrada de los conductos de Hering, que drenan la bilis desde los canalículos biliares de los hepatocitos hacia los conductos biliares o colangiolos (secreción centrífuga). Finalmente, rodeando una de las caras de la placa limitante se encuentra el espacio periportal de Mall; hacia éste pasa la linfa hepática que se origina en el espacio de Disse, y que a su vez drena hacia los vasos linfáticos presentes en el espacio porta. En este último también se pueden encontrar filetes nerviosos del sistema nervioso autónomo simpático (fig. 14.17).

4.1.3.2 Lobulillo portal

Dado que la principal función exocrina del hígado es la secreción de bilis, el lobulillo portal toma como eje morfológico al conducto biliar interlobulillar que está en la tríada portal del lobulillo clásico. El lobulillo portal tiene, por ende, forma triangular; en el centro está el conducto biliar interlobulillar y los vértices del triángulo son las venas centrales de los tres lobulillos clásicos. Los hepatocitos secretan la bilis hacia ese conducto biliar central (secreción centrípeta) (v. fig. 14.17).

4.1.3.3 Ácino hepático de Rappaport

Es una estructura romboidal que tiene como eje menor el límite entre dos lobulillos clásicos, comprendidos entre dos espacios porta, y el eje mayor es un segmento imaginario que une las dos venas centrolobulillares de los lobulillos clásicos contiguos.

Esta estructura permite describir tres zonas alrededor del eje menor, con un gradiente de nivel de oxigenación de la sangre circulante por los sinusoides. Por un lado, la zona cercana al eje menor, que corresponde a los hepatocitos ubicados en la periferia del lobulillo clásico, que reciben la mezcla de sangre proveniente de la arteria hepática y de la vena porta. Estos hepatocitos son más activos metabólicamente, reciben la sangre más oxigenada, pero también son los que primero reciben nutrientes y toxinas. Asimismo, son los primeros en exhibir alteraciones morfológicas si hay una obstrucción de la vía biliar, pero también son los últimos en morir cuando hay trastornos circulatorios, y los que primero se regeneran. En esta zona 1 (v. fig. 14.17) se encuentran «hepatocitos stem cells» con capacidad migratoria hacia las otras zonas. En cambio, los hepatocitos de la zona más cercana a las venas centrolobulillares reciben la sangre menos oxigenada y son menos activos metabólicamente. Estos hepatocitos son los últimos en responder a los tóxicos y a la obstrucción biliar, y son los primeros en morir cuando hay trastornos circulatorios, ya que la oxigenación pobre se ve aún

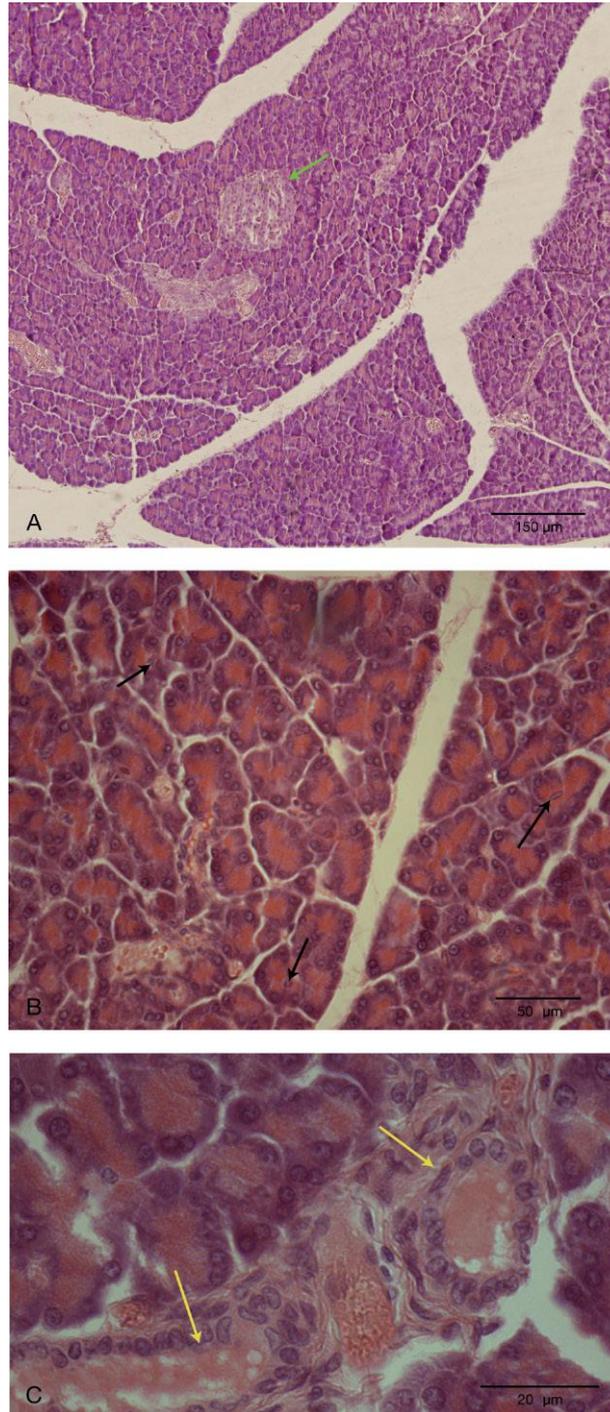


FIGURA 14.18 Fotomicrografía de cortes de páncreas de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Bajo aumento que permite observar la organización estructural en lóbulos y lobulillos con ácinos serosos (páncreas exocrino). La flecha señala un islote de Langerhans (páncreas endocrino). **B)** A mayor aumento se observa que los ácinos serosos están compuestos por células que se tiñen basófilas en la parte basal y acidófilas en la parte apical. Las flechas señalan las células centroacinosas. **C)** A mayor aumento se observan ácinos serosos y conductos excretorios (señalados con las flechas amarillas).

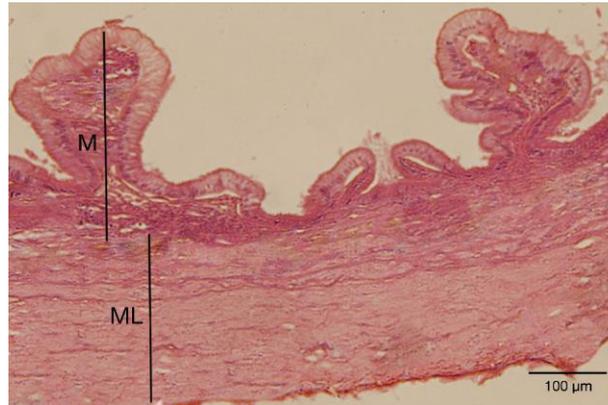


FIGURA 14.19 Fotomicrografía de un corte de vesícula biliar de rata teñida con hematoxilina-eosina. En el espesor de la pared se observan sus capas mucosa (M) y muscular (ML). Obsérvese que la mucosa tiene un epitelio cilíndrico simple y que presenta pseudovellosidades. En la ML hay fibras elásticas entre las fibras musculares.

más disminuida (v. [fig. 14.17](#)). Su principal función es la detoxificación.

4.2 Páncreas

El páncreas es una glándula anficrina en la que, a diferencia del hígado, las células que secretan el componente endocrino y exocrino son diferentes. El parénquima del páncreas exocrino está constituido por lobulillos que contienen ácinos serosos, con células que se caracterizan por presentar acidofilia apical y basofilia basal. Esta disposición la diferencia de la parótida, dado que en el páncreas la secreción es discontinua y hay tiempo de que se acumulen los gránulos de zimógeno en su citoplasma apical. Otro elemento que diferencia los adenómeros del páncreas de los de la parótida es la presencia de células centroacinosas (células del conducto intercalar dentro del adenómero, secretoras de electrolitos que elevan el pH del quimo) en los ácinos pancreáticos. La secreción de los ácinos pancreáticos es muy rica en proteínas (enzimas) que intervienen en la digestión, formando el jugo pancreático. Entre los ácinos, y predominando en la cola del páncreas, abundan los islotes del Langerhans (descrito en el [cap. 15](#), correspondiente al sistema endocrino) ([fig. 14.18](#)).

4.3 Vesícula biliar

La vesícula biliar es un órgano hueco con forma de pera o piriforme, que recibe la bilis sintetizada en el

hígado a través del pasaje desde el conducto hepático común hacia el conducto cístico. Cuando llegan alimentos ricos en grasas al duodeno, la vesícula se contrae por la secreción de colecistocinina (CCK) y la bilis es excretada hacia la luz del duodeno a través del colédoco, interviniendo en la emulsión de dichas grasas. La vesícula posee una mucosa simple formada por un epitelio de células cilíndricas sin particularidades que las distinguen, asentando sobre un corion, más allá del cual existe una delgada submucosa y una gruesa capa de músculo liso rodeada por una serosa. La mucosa forma múltiples evaginaciones o pliegues hacia la luz e invaginaciones hacia la submucosa, sin conformar vellosidades ni glándulas verdaderas, por lo que se las denominan respectivamente pseudovellosidades y pseudoglándulas ([fig. 14.19](#)).

5 PROYECCIÓN CLÍNICA

5.1 Úlcera gástrica

La úlcera (del latín *ulcus*) gástrica es una lesión abierta de la mucosa gástrica. La aparición de úlceras gástricas es de causa multifactorial. Está implicado un desequilibrio entre el ácido del estómago, una enzima llamada pepsina y las barreras de defensa del revestimiento del estómago, y generalmente la presencia de una bacteria (*Helicobacter pylori*). Estos factores llevan a la producción y perpetuación de un proceso inflamatorio, que puede empeorar con determinados factores de riesgo (estrés, consumo de medicamentos como corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos, tabaco y alcohol).

El síntoma principal de la úlcera gástrica es el ardor que aparece generalmente entre las comidas y por las noches.

5.2 Gastritis

La gastritis es una inflamación de la mucosa gástrica que se caracteriza por la presencia de hemorragias subepiteliales (en el corion y la submucosa).

Sus síntomas son ardor y dolor epigástrico con náuseas y mareos, y reflujo ácido hacia el esófago.

La gastritis deriva de los malos hábitos alimentarios, el estrés, el abuso de antiinflamatorios no esteroideos, las alteraciones autoinmunes y la presencia de *Helicobacter pylori*.

5.3 Cáncer colorrectal o cáncer de colon

Es uno de los tipos de cáncer más comunes y en muchos casos tiene un componente genético. El cáncer colorrectal o cáncer de colon incluye distintos tipos de neoplasias del colon, el recto y el apéndice. Muchos de los tipos de cáncer de colon se inician con un pólipo adenomatoso, crecimiento celular en forma de hongo que usualmente es benigno, pero que a veces se vuelve canceroso.

El adenocarcinoma es un tumor de células epiteliales malignas que se originan del epitelio glandular de la mucosa colorrectal, invade la pared y se infiltra hacia la muscular de la mucosa y la submucosa. Dicho epitelio glandular secreta moco que invade el intersticio, produce lagunas mucosas y coloides (al microscopio óptico se ve como espacios vacíos) llamados adenocarcinoma mucinoso.

Si el moco permanece dentro de la célula, empuja el núcleo hacia la periferia, formando una célula «en anillo de sello». Según el pleomorfismo celular, la forma de la glándula y el patrón de secreción del mucus, el adenoma puede ser pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado o bien diferenciado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Corr SC, Gahaan CCGM, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:2-12.

Greep RO, Weiss L. *Histología*. 3.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1975.

Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas color con Biología Molecular. 6.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Autoevaluación

Preguntas

1. Mencione cuál es la estructura general del tubo digestivo.
2. ¿Cuáles son las células presentes en las glándulas fúndicas y la función de cada una de ellas?
3. Mencione los tipos celulares de las glándulas de Lieberkühn.
4. ¿Qué elementos histológicos permiten realizar el diagnóstico diferencial entre duodeno y yeyuno-íleon?
5. ¿Qué elementos se encuentran en el espacio porta o de Kiernan?

Respuestas

1. El tubo digestivo posee de la luz a la periferia: a) mucosa compuesta por un epitelio de tipo cilíndrico simple (en general), una lámina propia de tejido conectivo con glándulas, tejido linfoide, y muscular de la mucosa de músculo liso; b) una submucosa de tejido conectivo con glándulas y tejido linfático; c) una muscular externa (circular interna y longitudinal externa), y d) una adventicia de tejido conectivo que si presenta mesotelio se llama serosa.
2. Las glándulas fúndicas poseen células mucosas del cuello (secretan el mucus que protege la mucosa gástrica), células parietales (secretan HCl y sintetizan el factor intrínseco de Castle), células principales (sintetizan pepsinógeno que se transforma en pepsina en la luz gástrica y quimosina o renina) y células del sistema neuroendocrino difuso (secretan serotonina y distintos péptidos). Las células mucíparas revisten las criptas gástricas.
3. Las glándulas de Lieberkühn presentan los siguientes tipos celulares: enterocitos, células caliciformes, células indiferenciadas, células de Paneth y células enteroendocrinas del sistema SNED.
4. Tanto el duodeno como el yeyuno-íleon poseen vellosidades en su mucosa, pero tienen distinta forma: son digitiformes en el duodeno y, por el contrario, festoneadas e irregulares en el yeyuno-íleon. La submucosa del duodeno presenta glándulas de Brunner que no existen en el yeyuno-íleon. Los infiltrados linfocitarios y nódulos o folículos linfáticos predominan en el yeyuno-íleon, y en este último originan las placas de Peyer.
5. En el espacio porta o de Kiernan se encuentran en un estroma de tejido conectivo laxo: a) una arteriola, rama de la arteria hepática; b) una vénula, rama de la vena porta; c) un conducto biliar; d) capilares linfáticos, y e) filetes nerviosos.

Página deliberadamente en blanco

Sistema endocrino

- 1. **Generalidades** 265
 - 2. **Hipófisis** 266
 - 2.1 Adenohipófisis (*pars distalis*) 267
 - 2.2 Adenohipófisis (*pars intermedia*) 268
 - 2.3 Adenohipófisis (*pars tuberalis*) 269
 - 2.4 Adenohipófisis (estroma) 269
 - 2.5 Hipotálamo 269
 - 2.6 Sistema porta hipotálamo-hipofisario 269
 - 2.7 Neurohipófisis 269
 - 2.8 Eje hipotálamo-hipofisario-glandular 271
 - 3. **Glándula tiroides** 272
 - 3.1 Síntesis de las hormonas tiroideas 273
 - 3.2 Funciones de las hormonas tiroideas 275
 - 4. **Glándula suprarrenal** 275
 - 4.1 Corteza suprarrenal 275
 - 4.1.1 Zona glomerular 275
 - 4.1.2 Zona fasciculada 277
 - 4.1.3 Zona reticular 278
 - 4.2 Médula suprarrenal 278
 - 4.2.1 Células cromafines 278
 - 4.2.2 Células ganglionares 279
 - 4.3 Irrigación suprarrenal 279
 - 5. **Paratiroides** 280
 - 5.1 Células principales 280
 - 5.1.1 Funciones de la PTH 281
 - 5.2 Células oxífilas 281
 - 6. **Glándula pineal** 281
 - 7. **Sistema neuroendocrino difuso** 283
 - 8. **Paraganglios** 284
 - 9. **Páncreas endocrino** 284
 - 9.1 Células alfa (α) 284
 - 9.2 Células beta (β) 285
 - 9.3 Células delta (δ) 285
 - 9.4 Células PP o F 285
 - 9.5 Células EC 286
 - 9.6 Células D1 286
 - 9.7 Células épsilon (ϵ) 286
 - 10. **Proyección clínica** 287
 - 10.1 Tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto 287
 - 10.2 Tumorigénesis hipofisaria 287
- Bibliografía recomendada** 288

1 GENERALIDADES

Las glándulas endocrinas o de secreción interna se caracterizan por verter sus productos de secreción directamente en el torrente circulatorio; es por ello que carecen de conductos excretores y disponen, en cambio, de una rica vascularización. Hoy en día, sin embargo, el sistema endocrino (del griego *endo*, «dentro», y *ekrīnein*, «secretar») se considera de una manera más amplia, es decir, formado por el conjunto de glándulas unicelulares o multicelulares cuyo producto de secreción puede ejercer un efecto autocrino sobre la misma célula que lo produjo, paracrino, cuando su célula diana (*target*) está contigua, o bien endocrino propiamente dicho si se moviliza por

vía hemática hasta un órgano distante. De esta manera, el sistema endocrino no sólo comunica células de un mismo órgano o aparato, sino que funciona como puente entre distintas regiones del organismo. Este intercambio lo permiten unas sustancias llamadas hormonas.

Las hormonas son compuestos con actividad biológica que, sintetizadas y secretadas por células endocrinas epiteliales o nerviosas, actúan sobre su efector generando una respuesta. Pueden tener naturaleza proteica, glucoproteica, esteroidea, peptídica o derivar de aminoácidos como las aminas (adrenalina, noradrenalina, serotonina, dopamina) que son, además, neurotransmisores. Para que éstas ejerzan

su acción, las células diana deben poseer receptores específicos cuya ubicación depende de la naturaleza biológica de la hormona que va a interactuar con dicho receptor. Las hormonas proteicas suelen interactuar con receptores de membrana, mientras que las esteroideas, debido a su capacidad de difundir a través de las membranas biológicas, suelen tener sus receptores ubicados en el citosol o dentro del núcleo.

En la década de 1930, el fisiólogo estadounidense Walter Cannon describió el sistema endocrino como un sistema compuesto por mecanismos que se encuentran en permanente estado de «equilibrio inestable», y que posee controles propios para su correcto funcionamiento (sistemas de retroalimentación o *feedback*), que pueden ser positivos o negativos. Conceptualmente, un sistema de retroalimentación negativo es aquel en el que, cuando la hormona llega a una determinada concentración en el medio interno, dicha hormona inhibe la liberación por las células que la sintetizan o las que liberan factores estimulantes. Lo opuesto ocurre en la retroalimentación positiva.

El sistema endocrino comparte con el sistema nervioso el control y la regulación de las funciones de los diferentes órganos para que exista armonía y un medio interno relativamente constante. A diferencia del sistema nervioso, el sistema endocrino produce un efecto lento aunque más duradero. Sin embargo, ambos sistemas están interrelacionados a través del llamado sistema neuroendocrino (neuronas que liberan hormonas a la sangre).

2 HIPÓFISIS

La glándula hipófisis (del griego *hypóphysis*, «que crece por debajo»), o glándula pituitaria, es un órgano macizo ubicado en la región inferior del cerebro que asienta sobre una depresión del hueso esfenoides denominada silla turca. Anatómicamente está compuesta por dos lóbulos, anterior o adenohipófisis y posterior o neurohipófisis, que penden del tallo hipofisario y se conectan a través de éste con el hipotálamo. El lóbulo anterior se denomina adenohipófisis porque su parénquima está constituido por epitelio glandular endocrino, mientras que la neurohipófisis está formada por tejido nervioso. Esto tiene relación directa con el origen embriológico de dichas regiones. Mientras que la adenohipófisis se origina en una evaginación del estomodeo denominada bolsa de Rathke, la neurohipófisis tiene su origen en el

neuroectodermo (piso del diencéfalo). La hipófisis corresponde a la glándula rectora, siendo el enlace entre el hipotálamo y las glándulas de vital importancia para el organismo, como la tiroidea o la suprarrenal, y también para la supervivencia de la especie, al regular la actividad gonadal.

El lóbulo anterior o adenohipófisis está subdividido en tres regiones: *pars distalis*, *pars intermedia* y *pars tuberalis* (fig. 15.1). La *pars distalis* es la región más voluminosa del lóbulo anterior, mientras que la *pars intermedia*, separada de ésta por medio de la hendidura hipofisaria, es prácticamente inexistente en el ser humano, si bien en otras especies se encuentra más desarrollada. La *pars tuberalis* corresponde a una porción del tallo pituitario que rodea en forma de «tubo», «embudo» o «bufanda» al infundíbulo.

Por su parte, el lóbulo posterior o neurohipófisis está subdividido en la *pars nervosa*, que comprende todo el volumen lobular, y el infundíbulo, correspondiente a la región interna y posterior del tallo pituitario (v. fig. 15.1).

La adenohipófisis posee un parénquima de tejido epitelial glandular endocrino que forma trabéculas o nidos celulares, cuyas células clásicamente se han diferenciado por sus afinidades tintoriales con la utilización de tricrómicos (Mallory), sostenidas por un estroma rico en fibras reticulares y abundantes capilares. El tricrómico de Mallory está compuesto por tres colorantes ácidos (azul de anilina, fucsina ácida y naranja G), tiñe de rojo los núcleos, y en la hipófisis es muy importante ya que diferencia a dos poblaciones celulares del parénquima: células con afinidad por la tinción, o cromófilas, y células que no tienen afinidad, o cromófobas. Al microscopio óptico, todos los tipos celulares de la adenohipófisis se observan de forma poliédrica con núcleo redondo, cromatina laxa y nucléolo evidente. A su vez, las células cromófilas se pueden diferenciar por su afinidad citoplasmática a los colorantes en acidófilas o basófilas, mientras que las cromófobas se tiñen de forma pálida (fig. 15.2). En cuanto a su ultraestructura, estas células tienen un retículo endoplásmico rugoso (RER) y un complejo de Golgi desarrollados, mitocondrias y gránulos de secreción. Dichos gránulos son los responsables de la afinidad en la tinción acidófila o basófila y contienen las hormonas sintetizadas y almacenadas por cada tipo celular. Se sugiere que las células cromófobas son células indiferenciadas o son cromófilas desgranuladas y por este motivo no se tiñe su citoplasma.

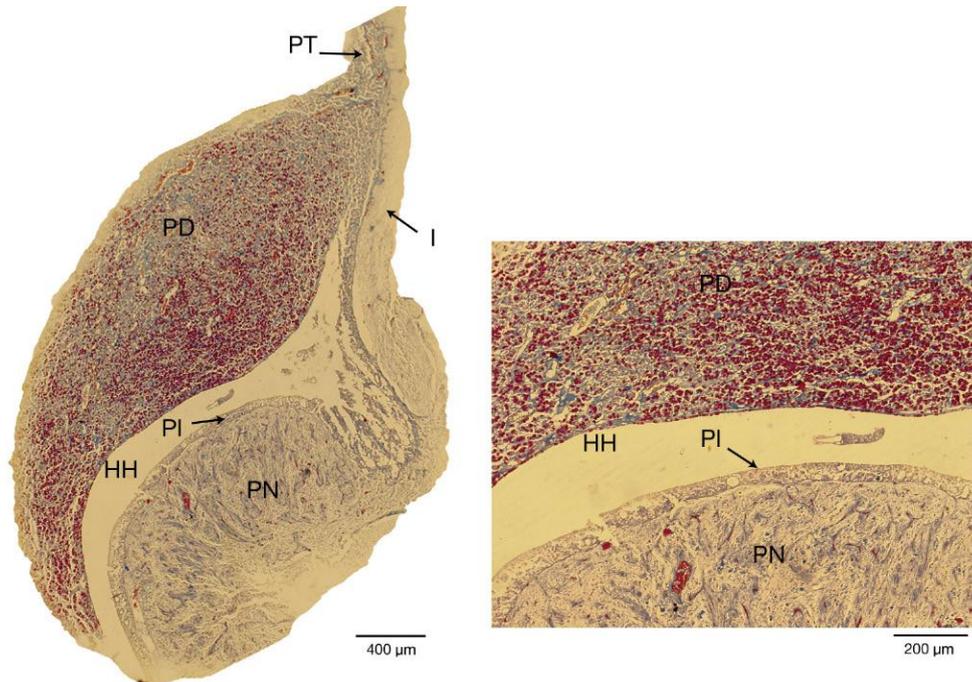


FIGURA 15.1 Izquierda: vista panorámica a bajo aumento de la glándula hipófisis de vaca. HH, hendidura hipofisaria; I, infundíbulo; PD, *pars distalis*; PI, *pars intermedia*; PN, *pars nervosa*; PT, *pars tuberalis*. Derecha: mayor magnificación de la PD de la adenohipófisis donde se observan células cromófilas, predominantemente eosinófilas, y células cromófobas. Un espacio claro (la hendidura hipofisaria, HH) separa la PD de la PI (flecha), donde predominan células cromófobas. Inmediatamente adherida a la PI se observa la PN con su aspecto fibroso.

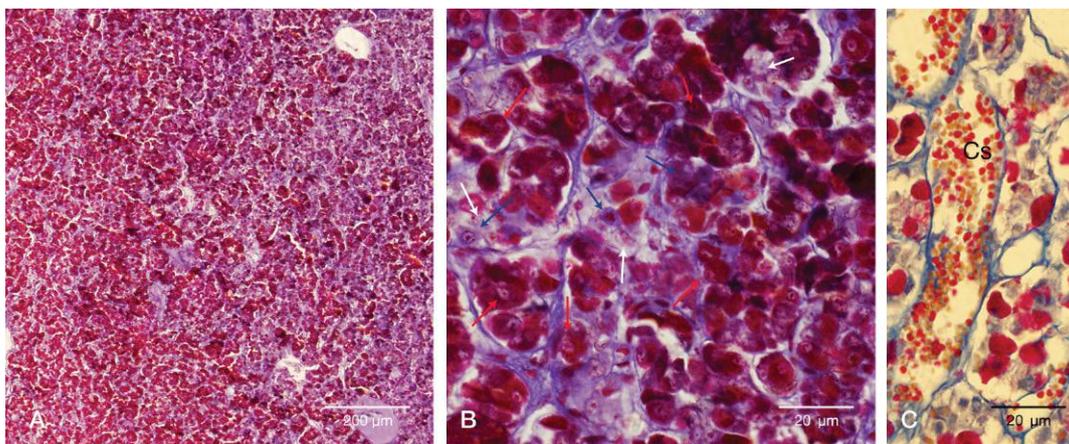


FIGURA 15.2 *Pars distalis* de la adenohipófisis de vaca. Técnica de tricómico de Mallory. **A)** Se observan las células de la adenohipófisis con su típica disposición en nidos y entre las cuales se distinguen claramente dos tipos de células que son cromófilas (predominantemente eosinófilas) y cromófobas. **B)** A mayor magnificación se distinguen células acidófilas (flecha roja), células basófilas (flecha azul) y células cromófobas (flecha blanca). **C)** Se observan células acidófilas y cromófobas, fibras de colágeno en color azul/celestes y el corte longitudinal de un capilar sanguíneo (Cs) con las células de la sangre teñidas de color rojo y amarillo.

2.1 Adenohipófisis (*pars distalis*)

La *pars distalis* posee un parénquima formado por un 50% de células cromófilas (40% acidófilas y 10% basófilas) y un 50% de células cromófobas (v. fig. 15.2). Esta clasificación hace referencia a la

afinidad en la tinción pero no a la función de cada célula. La clasificación funcional está relacionada con la hormona sintetizada por cada estirpe celular, y hoy en día se identifican específicamente por inmunocitoquímica (ICQ). Determinar la funcionalidad es

de suma importancia clínica para diferenciar tumores hipofisarios, ya que la inmunomarcación condiciona el tratamiento del endocrinólogo en todo paciente que haya sido sometido a cirugía por un tumor de hipófisis.

La población de células cromófilas acidófilas corresponde a dos tipos celulares: *a*) somatotropas: sintetizan somatotrofina (STH), también conocida como hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*), y *b*) lactotropas o mamotropas: sintetizan prolactina.

La población de cromófilas basófilas corresponde a tres tipos celulares: *a*) gonadotropas: sintetizan las gonadotropinas hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH); *b*) tiotropas: sintetizan tirotrofina (TSH), y *c*) adrenocorticotropas: sintetizan adenocorticotrofina (ACTH) y melanotropas: sintetizan hormona melanocito-estimulante (MSH) (tabla 15.1).

Como las gonadotropinas, TSH y GH son hormonas glucoproteicas, las células que las sintetizan también son PAS (*periodic acid Schiff*) positivas. Las células de la *pars distalis* se disponen en trabéculas, nidos o cordones donde las células cromóforas se ubican en el centro y las cromófilas periféricamente cerca de los vasos sanguíneos presentes en el estroma.

Aunque actualmente el diagnóstico anatomopatológico posquirúrgico de los tumores hipofisarios se realiza por ICQ, la microscopia electrónica es de gran

ayuda si se complementa con la inmunomarcación. En su ultraestructura, cada hormona se almacena en gránulos siempre electrodensos, pero de características morfológicas y tamaños diferentes:

- Somatotropas: gránulos grandes, redondos, de borde liso.
- Mamotropas: gránulos muy grandes, de bordes irregulares, distribuidos por todo el citoplasma.
- Adrenocorticotropas: gránulos pequeños ovales o estrellados.
- Tiotropas: gránulos redondos pequeños, estrellados o angulados y de disposición periférica.
- Gonadotropas: gránulos esféricos de borde liso grandes y pequeños.

Esto permite a los patólogos la posibilidad del diagnóstico funcional mediante microscopia electrónica. El adenoma de hipófisis a expensas de las células que sintetizan STH produce acromegalia, caracterizada por el crecimiento de los huesos de la cara, cráneo, manos y pies, y de los tejidos blandos (corazón, riñón, hígado y tiroides).

2.2 Adenohipófisis (*pars intermedia*)

La *pars intermedia* tiene células cromóforas y cromófilas basófilas (v. fig. 15.1). Si bien en algunas especies las cromófilas basófilas de este sector sintetizan

TABLA 15.1 Factores estimulantes hipotalámicos, célula de la *pars distalis* donde éstos actúan, sitio de acción de cada hormona hipofisaria y funciones

Factor estimulante hipotalámico	Célula diana	Sitios de acción y funciones
GHRH	Somatotropa (STH o GH)	<i>Hígado</i> : síntesis de IGF-1 o somatomedina (acción en diferentes tejidos, principalmente el hueso, promoviendo el crecimiento). Estimula la gluconeogénesis y la glucólisis hepática con efecto hiperglucemiante <i>Adiposo</i> : lipogénesis <i>Músculo</i> : proteogénesis
GnRH (FSH-RH y LH-RH)	Gonadotropa (LH/FSH)	<i>Ovario</i> : maduración y crecimiento folicular, ovulación, síntesis de hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) <i>Testículo</i> : estimula la espermatogénesis y la síntesis de hormonas masculinas (testosterona) e inhibina.
TRH	Tiotropa (TSH)	<i>Tiroides</i> : síntesis de hormonas tiroideas (T_3 y T_4)
CRH	Adrenocorticotropa (ACTH)	<i>Suprarrenal</i> : actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la síntesis de hormonas esteroideas
TRH-VIP-Oxi	Mamotropa (prolactina)	<i>Glándula mamaria</i> : estimula la síntesis láctea por el adenómero y el trofismo mamario. Mediador del orgasmo

MSH, en el ser humano se desconoce su función ya que la MSH (subunidades α y β) proviene de la escisión de una enorme molécula llamada proopiomelanocortina (POMC), de la cual también se originan la ACTH, la β -lipotropina y las β -endorfinas.

En la *pars intermedia* es común observar los denominados quistes de Rathke, que corresponden a estructuras foliculares de forma redonda, revestidos por un epitelio cúbico simple con contenido coloide central que no se tiñe. Se desconoce su función, pero se postula que corresponderían a resabios de estructuras embrionarias.

2.3 Adenohipófisis (*pars tuberalis*)

En la *pars tuberalis* pueden observarse al microscopio óptico células cromóforas y cromófilas basófilas. En las cromófilas basófilas de esta región se han detectado vacuolas lipídicas, cúmulos de glucógeno y gránulos densos que se inmunomarcaban para ACTH, LH y FSH, pero se desconoce si dichos productos poseen actividad biológica.

2.4 Adenohipófisis (estroma)

El estroma que le da soporte mecánico y nutricional a la adenohipófisis es de tejido conectivo colágeno laxo con fibras reticulares y capilares de trayecto tortuoso con endotelio fenestrado. Con el tricrómico de Mallory pueden observarse al microscopio óptico las fibras colágenas en color azul, y los capilares que se detectan por las células sanguíneas que se hallan en su interior teñidas en tonos naranja y verde. Con impregnación argéntica se visualizan abundantes fibras reticulares.

2.5 Hipotálamo

Esta región del diencefalo posee somas neuronales ubicados en el piso del III ventrículo, pero una gran cantidad de núcleos grises son difíciles de identificar anatómicamente, ya que las neuronas de distinta función se encuentran entremezcladas, con la excepción de los núcleos supraóptico y paraventricular, que contienen somas neuronales de los cuales parten axones de proyección que forman la neurohipófisis. El resto de las neuronas componen un área no bien delimitada o difusa que se denomina «área hipofisotropa», la cual posee axones de corto trayecto a través de los cuales liberan

los factores estimulantes (RH, *releasing hormone*) o inhibitorios (IH, *inhibiting hormone*) de la función del lóbulo anterior de la hipófisis (v. [tabla 15.1](#)). Cada factor tendrá como diana (*target*) una estirpe celular determinada de la *pars distalis*, sobre la cual actuarán estimulando o inhibiendo la síntesis de su hormona.

2.6 Sistema porta hipotálamo-hipofisario

Para permitir esta comunicación, la irrigación de la adenohipófisis presenta una circulación sanguínea particular denominada sistema porta hipotálamo-hipofisario de tipo venoso. El lóbulo anterior está irrigado por la arteria hipofisaria superior, rama de la carótida interna que, tras envolver la región del tallo hipofisario, da origen a un plexo capilar primario o superior formado por capilares fenestrados que recorre la parte superior de la *pars tuberalis* originando asas capilares que penetran en la eminencia media y en el tallo infundibular y drenan en vénulas porta hipofisarias. Dichas vénulas recorren el tallo y penetran en la *pars distalis*, donde se capilarizan nuevamente formando el plexo capilar secundario o inferior compuesto por capilares de trayecto tortuoso con endotelio fenestrado. Definido como sistema porta el vaso arterial o venoso interpuesto entre dos redes capilares, el sistema porta hipotálamo-hipofisario está compuesto por el plexo capilar superior, las venas porta hipofisarias y el plexo capilar secundario o inferior. Este sistema porta sirve de puente para transportar factores estimulantes o inhibitorios secretados por las neuronas de los núcleos hipotalámicos del área hipofisotropa hacia la adenohipófisis, y también para transportar las hormonas secretadas por las células cromófilas de la adenohipófisis hacia el torrente circulatorio en el plexo capilar secundario. Este plexo drena a su vez en venas hipofisarias inferiores que conducen los productos de la adenohipófisis a la circulación sistémica para actuar en sus órganos diana, pero también dan ramas hacia los senos duros. Además, existe un sistema de retroalimentación hipotálamo-hipofisario a través del cual las hormonas hipofisarias modulan la liberación de sus propios factores estimulantes hipotalámicos ([fig. 15.3](#)).

2.7 Neurohipófisis

La neurohipófisis está formada por axones amielínicos de neuronas cuyos somas se encuentran en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo.

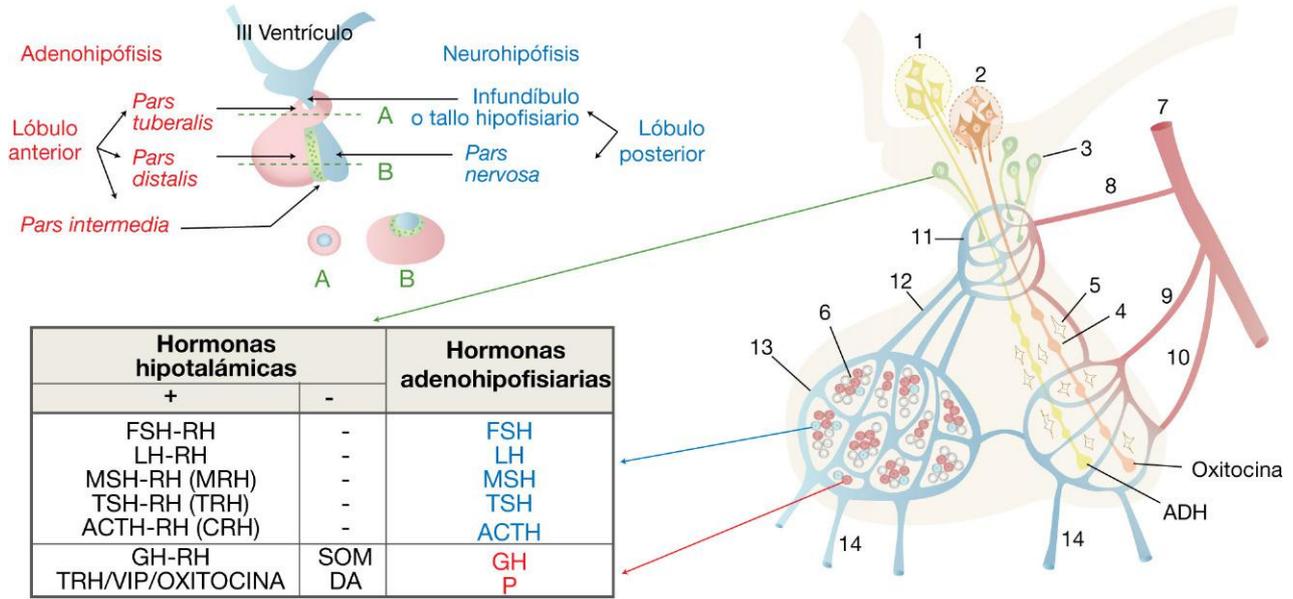


FIGURA 15.3 Arriba a la izquierda: esquema anatómico de la glándula hipófisis señalando cada una de sus partes. Abajo a la izquierda: cuadro de las distintas hormonas hipotalámicas y adenohipofisarias (en azul las producidas por células basófilas y en rojo las producidas por células acidófilas). A la derecha: esquema del sistema porta hipotálamo-hipofisario y de la circulación sanguínea hipofisaria. 1, núcleo supraóptico; 2, núcleo paraventricular; 3, área hipofisotropa; 4, varicosidades de los axones; 5, pituicitos; 6, nidos o trabéculas; 7, carótida interna; 8, arteria hipofisaria superior; 9, arteria hipofisaria media; 10, arteria hipofisaria inferior; 11, plexo capilar primario; 12, vénulas (sistema porta); 13, plexo capilar secundario; 14, venas hipofisarias inferiores.

TABLA 15.2 Hormonas liberadas en la *pars nervosa*, sitios de acción y funciones. Se detallan los factores estimulantes e inhibitorios

Hormona	Órgano diana y funciones	Factores que estimulan la liberación	Factores que inhiben la liberación
Oxitocina (Oxi)	<i>Mama:</i> contracción de las células mioepiteliales del alvéolo y conducto mamario para permitir la liberación de la leche materna durante la lactancia <i>Útero:</i> contracción del miometrio en el momento del parto y en el coito	Succión del pezón. Llanto del recién nacido. Distensión de la vagina y el cuello uterino	Estrés
Vasopresina (ADH)	<i>Vasos:</i> vasoconstricción con aumento de la presión arterial <i>Riñón:</i> expresión de acuaporina 2 en el nefrón distal permitiendo la reabsorción de agua libre	Aumento de la osmolaridad plasmática Hipovolemia	Alcohol, frío

Estos axones descienden por la eminencia media y el infundíbulo (regiones del tallo pituitario) y forman una evaginación que constituye la *pars nervosa*. Los somas de dichas neuronas sintetizan dos hormonas polipeptídicas: la oxitocina (Oxi) u ocitocina y la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina (tabla 15.2). Dichas hormonas se desplazan desde el soma a través

del axón por transporte anterógrado, y en todo su trayecto se acumulan en varicosidades desde donde se secreta la hormona a los capilares. En ocasiones, en las varicosidades se pueden originar grandes dilataciones denominadas «cuerpos de Herring», que al microscopio óptico se observan como grandes estructuras redondeadas y acidófilas, azules o grisáceas

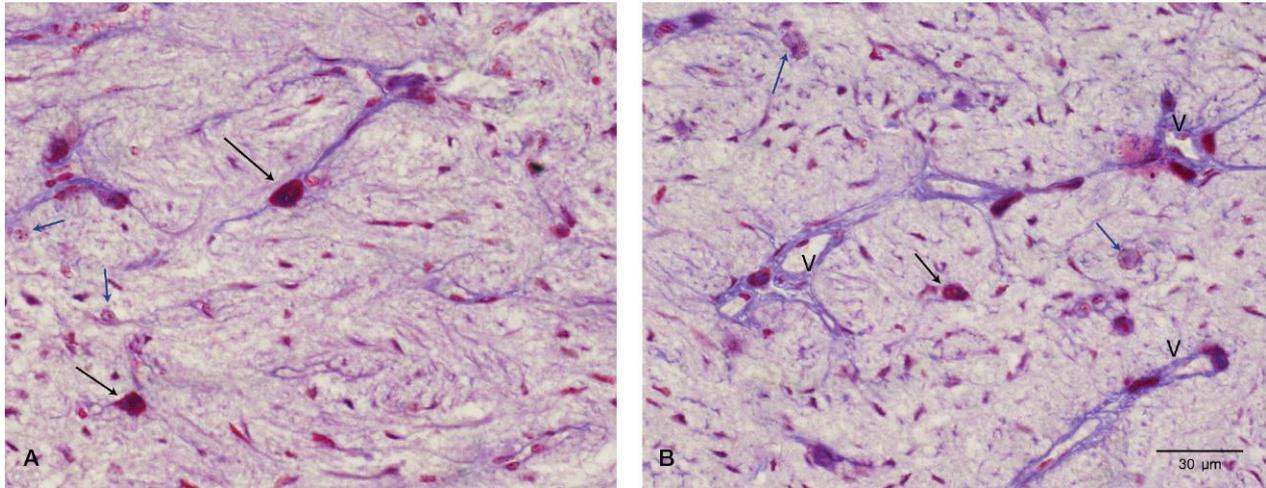


FIGURA 15.4 A y B) Gran magnificación de la *pars nervosa* de la hipófisis de vaca. Se observa el típico aspecto fibroso de la neurohipófisis. Se señalan los núcleos de los pituicitos, que poseen cromatina laxa y uno o más nucléolos (flechas azules). Algunas fibras presentan dilataciones con una coloración magenta o fucsia; son los cuerpos de Herring (flechas negras). V, vasos sanguíneos. Técnica de tricrómico de Mallory.

(dependiendo del tipo de tricrómico), que pueden tener un centro denso de mayor intensidad (fig. 15.4). Al microscopio electrónico, en las varicosidades se observan cúmulos de gránulos electrodensos que otorgan al axón un aspecto arrosariado característico, pudiendo llegar a observarse hasta aproximadamente 450 varicosidades a lo largo del recorrido de un axón.

Entre los axones se encuentran los pituicitos, que corresponden a células de la neuroglia hipofisaria (células estrelladas que corresponden a astrocitos modificados), que poseen núcleos ovalados grandes con cromatina laxa y nucléolo evidente. Los núcleos son importantes para el diagnóstico al microscopio óptico cuando el preparado se tiñe con Mallory, ya que las características citoplasmáticas no se aprecian con dicho tricrómico. Al microscopio electrónico se observan uniones tipo nexos que ligan estas células formando una red interconectada que da soporte mecánico y nutricional a la masa axonal. Los filamentos intermedios del citoesqueleto contienen proteína gliofibrilar ácida (GFAP) que permite identificarlos por inmunocitoquímica como células de tipo astrocitario modificadas.

La neurohipófisis está irrigada por las arterias hipofisarias inferiores y la arteria hipofisaria media, ramas de la carótida interna que forman un denso plexo de capilares fenestrados en la *pars nervosa*, y el drenaje venoso fluye hacia las venas hipofisarias inferiores, que de la misma forma que en el lóbulo anterior, llevan las hormonas liberadas por los axones

de la *pars nervosa* hacia el torrente circulatorio para actuar en sus órganos diana. Cabe remarcar que los somas alojados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo son los sitios de síntesis de la ADH y la Oxi, respectivamente; mientras que la neurohipófisis es un sitio de almacenamiento y liberación de dichas hormonas. El almacenamiento ocurre por acoplamiento a un péptido denominado neurofisina, que se escinde antes de la liberación hormonal y no tiene actividad biológica. Tanto la Oxi como la ADH se liberan en los terminales axónicos junto a su correspondiente neurofisina mediante un mecanismo dependiente del calcio (v. tabla 15.2). La lesión del núcleo supraóptico desencadena la diabetes insípida (sin sabor), en la que por falta de ADH se produce sed extrema y poliuria hipotónica.

2.8 Eje hipotálamo-hipofisario-glandular

Las glándulas endocrinas cuya función depende del eje hipotálamo-hipofisario se regulan mediante el denominado *feedback* o mecanismo de retroalimentación. El *feedback* puede tener como objetivo la estimulación de una célula para liberar su hormona (*feedback* positivo) o ser inhibitorio (*feedback* negativo), provocando el cese de la síntesis y de la liberación hormonal.

Cuando las neuronas de los núcleos hipotalámicos sensan una disminución en la concentración de una determinada hormona periférica, responden con la

liberación de factores liberadores de hormonas. Dichos factores liberadores o RH a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario estimulan la liberación de hormonas por las células de la adenohipófisis. Cada grupo celular tiene su propio factor regulador (TRH estimula tiotropas, CRH estimula corticotropas, GnRH estimula gonadotropas y GHRH, estimula somatotropas). Para la liberación de prolactina, las células mamotropas se regulan por el neurotransmisor dopamina (DA), que inhibe su liberación. Cualquier mecanismo que inhiba el efecto dopaminérgico sobre las células mamotropas permitirá la síntesis y la liberación de prolactina. Una vez liberadas a los capilares de la adenohipófisis, cada hormona circulará actuando sobre su órgano diana (TSH estimula la tiroides, ACTH estimula la corteza suprarrenal, LH/FSH estimulan las gónadas, la prolactina o PRO estimula la secreción de los adenómeros alveolares de la glándula mamaria y la GH actúa sobre el hígado favoreciendo la síntesis del factor de crecimiento somatomedina o IGF-1, *insulin-like growth factor*). El mecanismo de retroalimentación concluye cuando las glándulas responden al estímulo sintetizando sus hormonas, que inhiben el eje hipotálamo-hipofisario regulando su propia síntesis y liberación (v. [tabla 15.1](#)).

3 GLÁNDULA TIROIDES

La tiroides es una glándula de importancia vital para el organismo, ya que regula el consumo de oxígeno y la producción de calor por las células. Está ubicada en la región anterior del cuello, superior a la horquilla esternal y por debajo del cartílago tiroides. Es el órgano endocrino de mayor tamaño y el más irrigado. Es un órgano macizo compuesto por dos lóbulos unidos por un istmo. Externamente está revestida por una cápsula de tejido conectivo no especializado, colágeno denso no modelado, que envía tabiques hacia el interior del órgano formando numerosos lobulillos. El tejido de la cápsula junto con los vasos, los nervios y una abundante trama de fibras reticulares, forman el estroma glandular.

El parénquima tiroideo está representado por estructuras esféricas denominadas folículos, que en el corte histológico bidimensional se observan redondos, de tamaño muy variable, que corresponden al sitio donde se forman las hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tetrayodotironina o tiroxina (T_4). También forman parte del parénquima las células

parafoliculares o células C, que sintetizan la hormona calcitonina. Mientras que la calcitonina se almacena en forma de gránulos citoplasmáticos dentro de las células parafoliculares, las hormonas T_3 y T_4 se almacenan en el centro del folículo en un material viscoso o gelatinoso, acidófilo y homogéneo llamado coloide formando parte de una glucoproteína, la tiroglobulina. De todas las glándulas endocrinas, la tiroides es la única que almacena su producto de secreción en un medio extracelular formando estructuras foliculares.

En un corte histológico teñido con la técnica de hematoxilina-eosina se observan los folículos tiroideos como estructuras circulares revestidas por un epitelio cúbico simple que puede variar a un plano simple según su actividad biosintética. Las células foliculares se ven al microscopio óptico habitualmente con un núcleo redondo de cromatina laxa y citoplasma acidófilo o levemente basófilo ([fig. 15.5](#)). En la región central del folículo se observa el coloide intensamente acidófilo por el alto contenido proteico y PAS+ por la tiroglobulina, que es una glucoproteína ([fig. 15.6](#)).

Al microscopio electrónico, las células foliculares presentan RER y Golgi desarrollados, lisosomas, escasas mitocondrias y microvellosidades en el borde apical donde se encuentra la tiroperoxidasa (TPO), que es una enzima que cataliza varios procesos de la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro elemento importante de la ultraestructura es la bomba NIS (sodio/yodo *import*) en la región basal, que es un cotransportador yodo/sodio, acoplado a Na/K ATPasa, que se encarga de ingresar yodo en las células foliculares.

Las células parafoliculares están ubicadas entre el epitelio folicular y la membrana basal de dicho epitelio. También pueden encontrarse agrupadas en el intersticio (tejido conectivo interfolicular). Al microscopio óptico se observan más grandes que las foliculares, con núcleo redondo de cromatina laxa, uno o dos nucléolos evidentes y citoplasma acidófilo muy pálido. En cuanto a su ultraestructura, muestran un complejo de Golgi muy desarrollado y gránulos con membrana de contenido electrodenso agrupados en la base celular que contienen la hormona calcitonina.

La calcitonina es una hormona reguladora de la calcemia. Actúa sobre el túbulo contorneado distal del riñón inhibiendo la reabsorción de calcio, sobre los osteoclastos inhibiendo la resorción ósea y en el intestino delgado inhibiendo la absorción de calcio. Como consecuencia, disminuye la calcemia, por lo tanto se dice que tiene un efecto hipocalcemiante.

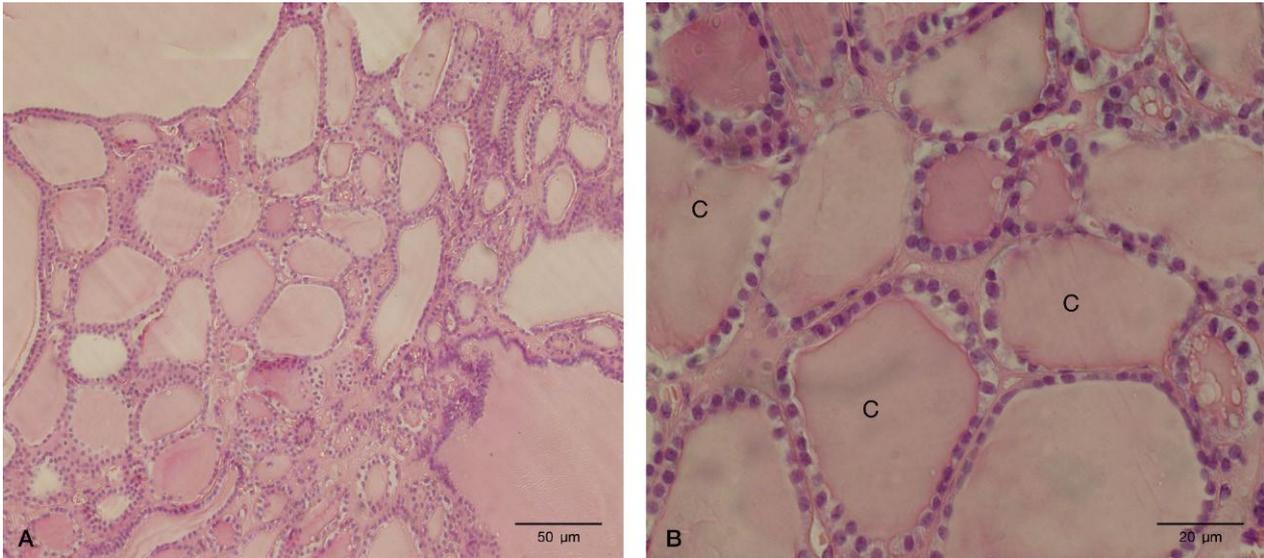


FIGURA 15.5 A) Glándula tiroidea de rata. Baja magnificación del parénquima glandular en el cual se observan numerosos folículos tiroideos con coloide eosinófilo en el centro folicular. Obsérvese que los folículos tiroideos pueden presentar distintos tamaños y formas debido a la incidencia del corte histológico. Técnica de hematoxilina-eosina. B) Mayor magnificación de un área fotografiada en A donde se observa el epitelio folicular de tipo cúbico simple, el escaso estroma y la presencia de un coloide eosinófilo (c) en el interior de cada folículo.

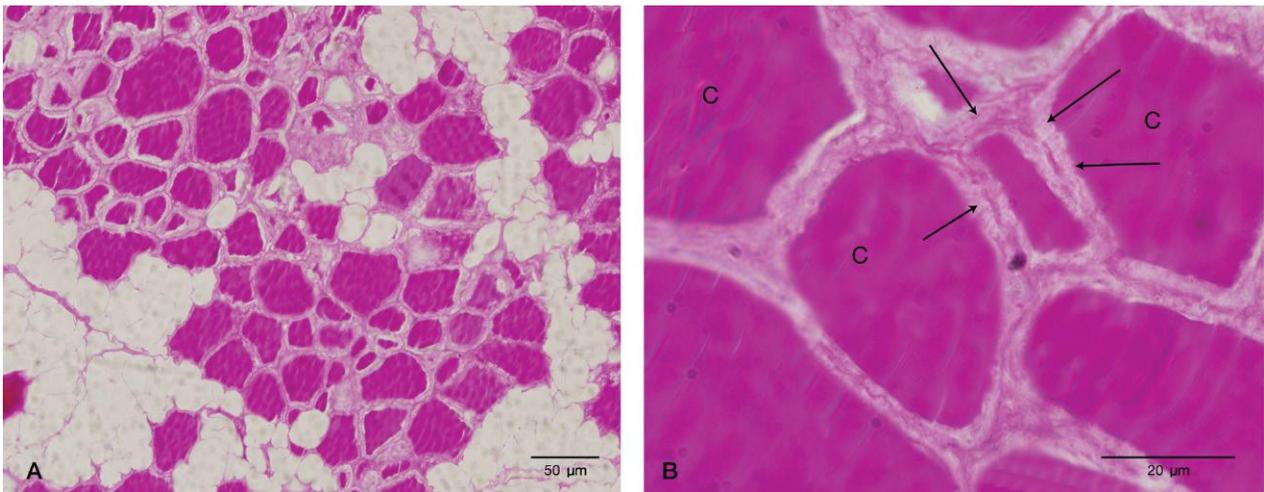


FIGURA 15.6 A) Glándula tiroidea de rata. Baja magnificación del parénquima glandular teñido con la técnica de PAS. Se observan numerosos folículos tiroideos con coloide PAS+. Obsérvese la presencia del tejido adiposo formando parte del estroma glandular. B) Mayor magnificación de un área fotografiada en A donde se observa el coloide PAS+ (C) en el interior de cada folículo; las flechas señalan la membrana basal (PAS+) del epitelio folicular.

3.1 Síntesis de las hormonas tiroideas

La síntesis de las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) se produce en las células foliculares cuya ultraestructura es un claro ejemplo de polaridad celular. Presentan el transportador NIS en la cara basal de la membrana plasmática, por donde captan yodo; RER y

Golgi supranucleares que sintetizan la tiroglobulina, que a su vez es transportada hacia la membrana apical en la cual hay microvellosidades, y la enzima TPO en contacto con el coloide.

La síntesis de las hormonas tiroideas se inicia con el estímulo de la TSH sobre la célula folicular actuando

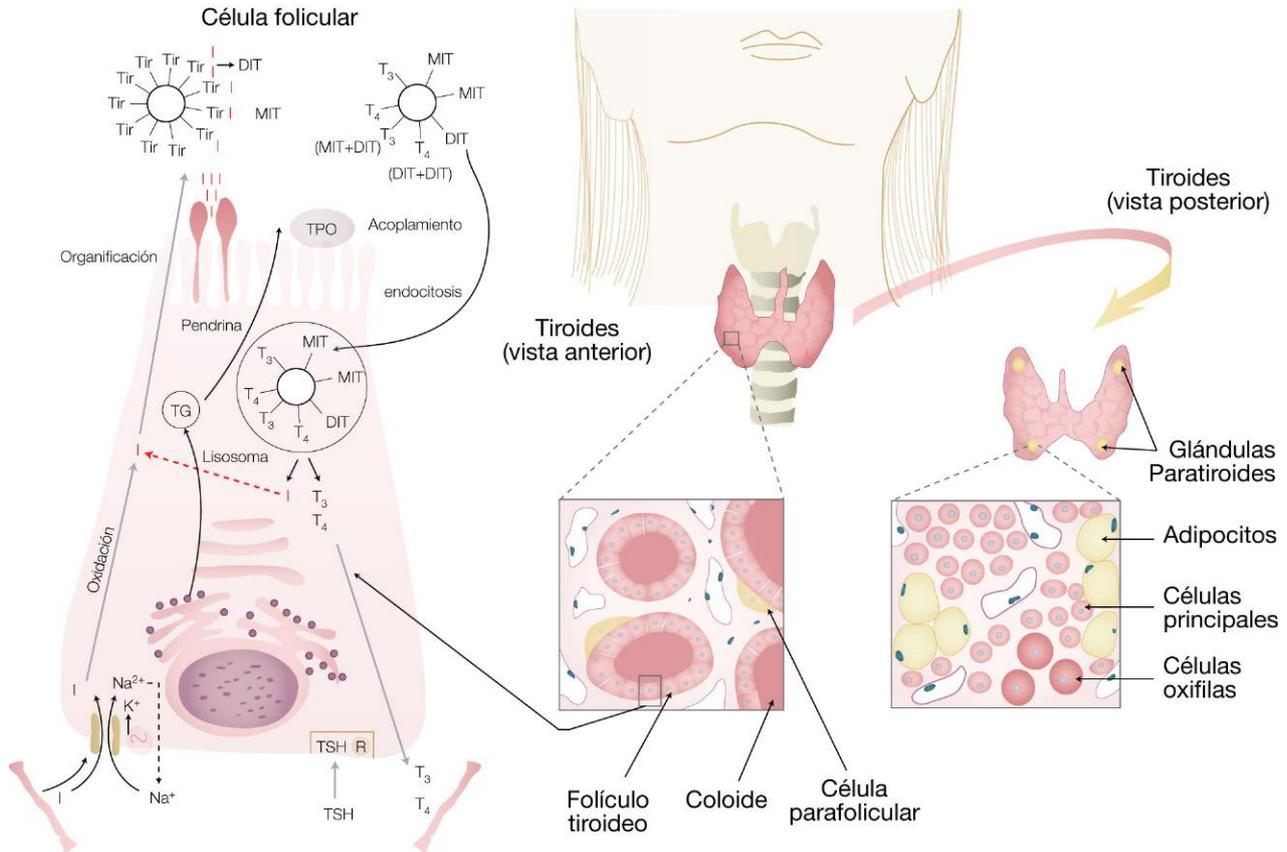


FIGURA 15.7 Esquema que representa la ubicación de la glándula tiroidea en su vista anterior, y las glándulas paratiroides en su vista posterior. Obsérvese en los recuadros agrandados la composición y la organización histológica de cada glándula. El esquema de la célula folicular tiroidea o tirocito donde se indica el proceso de síntesis de la tiroglobulina, su almacenamiento en el colóide, la organización del yodo en la membrana apical y la endocitosis, transcitosis y liberación basal a la circulación de las hormonas tiroideas (v. detalles en el texto).

sobre su receptor, una proteína con siete dominios transmembrana ligada a la proteína G que puede activar dos vías: la proteína-quinasa A (PKA), que interviene en la proliferación celular, o la proteína-quinasa C (PKC), que activa la proliferación y la síntesis de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) necesario para el funcionamiento de la TPO. Otros efectos de la TSH son estimular la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina y la liberación de hormonas tiroideas al torrente circulatorio.

La síntesis de las hormonas tiroideas puede resumirse en los siguientes pasos (fig. 15.7):

1. Acción de la TSH sobre su receptor de membrana.
2. Síntesis de tiroglobulina en el RER, glucosilación en el complejo de Golgi y liberación al colóide.
3. Captación de yodo por el NIS, oxidación en el citoplasma y liberación al colóide. El NIS es una

- proteína de la cara basal de la célula folicular que transporta sodio/yodo. Después de ingresar dichos iones en el medio intracelular, el yodo se oxida y se libera al colóide, mientras el sodio vuelve a salir por la cara basal a través de la bomba Na/K ATPasa.
4. Organificación: implica la unión de yodo a los residuos tirosilo de la tiroglobulina formando los complejos MIT (monoyodotirosina), si se liga un yodo, o DIT (diyodotirosina), si se ligan dos yodos. Sólo se yodan el 20% de los residuos tirosilo de la tiroglobulina. La penndrina es una proteína de la membrana apical de la célula folicular descubierta en el año 1980 que, asociada a un complejo proteico, concentra los iones yodo dentro del colóide y los retiene cerca de la superficie apical para facilitar la organificación. El síndrome de Pendred, descrito en 1997, es un trastorno ocasionado por la mutación del gen de

- la pendrina caracterizado por sordera, bocio y dis-hormonogénesis por defectos de la organificación.
5. Acoplamiento: unión de dos complejos DIT para formar T_4 y de un complejo MIT más un DIT para constituir T_3 . Únicamente un tercio del MIT y el DIT se acopla. La oxidación del yodo, organificación y acoplamiento son catalizados por la TPO de la membrana apical del tirocito o célula folicular con consumo de H_2O_2 . La tiroglobulina queda ligada a la TPO durante el proceso de organificación y acoplamiento.
 6. Endocitosis de tiroglobulina asociada a T_3 y T_4 , y digestión por enzimas lisosomales con liberación de las hormonas tiroideas a la circulación. Los complejos MIT y DIT que no se acoplaron pierden sus yodos por las desyodinasas lisosomales, y son reutilizados para una nueva síntesis de las hormonas tiroideas. El 80% del yodo disponible para la organificación procede del *pool* intratiroideo de las desyodinasas lisosomales, y sólo el 20% de la captación del NIS se utiliza para la organificación.

3.2 Funciones de las hormonas tiroideas

Intervienen en el aumento del metabolismo basal. Son hormonas catabólicas que estimulan la proteólisis y la lipólisis, son calorigénicas, estimulan la absorción intestinal de hidratos de carbono, colaboran en el desarrollo y la mielinización neuronal durante la vida fetal, permiten la correcta función de la gónada masculina y femenina, y ejercen un *feedback* negativo inhibiendo la liberación de TRH hipotalámico y TSH de las células tirotropas de la adenohipofisis.

4 GLÁNDULA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales son dos órganos macizos revestidos por una cápsula de tejido conectivo no especializado, colágeno denso no modelado, y se encuentran divididas: en la corteza, de color amarillento en fresco, y en la médula, de color pardusco. Dichas partes tienen un origen embriológico diferente: el mesodermo para la corteza y las crestas neurales para la médula. Estas glándulas están ubicadas sobre el polo superior de cada riñón, razón por la cual se denominan así. En su estructura anatómica, la suprarrenal derecha tiene forma de «S», mientras que la izquierda, de «Y». Las glándulas suprarrenales son órganos indispensables

para la vida. Sin ellas la reabsorción de agua y sodio a nivel renal se vería afectada con el descenso de presión arterial, lo que produciría un shock hipovolémico. Esto incapacitaría al individuo para adaptarse a diferentes situaciones de estrés metabólico, como la que puede darse durante una infección severa o cirugía mayor. Por lo tanto, es necesario detectar lo antes posible una insuficiencia suprarrenal, así como reemplazar los glucocorticoides y mineralocorticoides de forma oportuna una vez diagnosticado el déficit.

La zona cortical constituye el 90% de la glándula y la zona medular es de sólo el 10%. La zona cortical difiere de la medular no sólo por su origen embriológico sino también por la naturaleza de las hormonas que secretan y los mecanismos de regulación.

4.1 Corteza suprarrenal

Al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina, la corteza se observa acidófila y se diferencia muy bien de la médula, que es basófila (fig. 15.8 A y B). Está situada por debajo de una fina cápsula de tejido conectivo denso, donde se encuentran las arterias capsulares que irrigan la glándula a través de sus ramificaciones arteriolas corticales y medulares. Los tipos celulares se disponen en tres capas o zonas que, de fuera adentro, son las siguientes:

4.1.1 Zona glomerular

Es la capa más periférica y representa el 15% de la superficie cortical. Está formada por células poliédricas con núcleo redondo de cromatina laxa y nucléolo evidente cuyo citoplasma se observa acidófilo, y están dispuestas formando racimos o conglomerados circulares. De dicha disposición procede el nombre para denominar a esta zona de la corteza (glomérulo = ovillo) (fig. 15.8 B y C). En su ultraestructura, presentan las características de las células sintetizadoras de las hormonas esteroideas. Se observa retículo endoplásmico liso (REL) desarrollado, abundantes mitocondrias de crestas tubulares e inclusiones lipídicas de colesterol que representan la materia prima para la síntesis de todas las hormonas de la corteza suprarrenal. El RER y el complejo de Golgi son escasos, lo mismo que los ribosomas libres. También se observan microvellosidades y uniones intercelulares de tipo desmosoma y nexus.

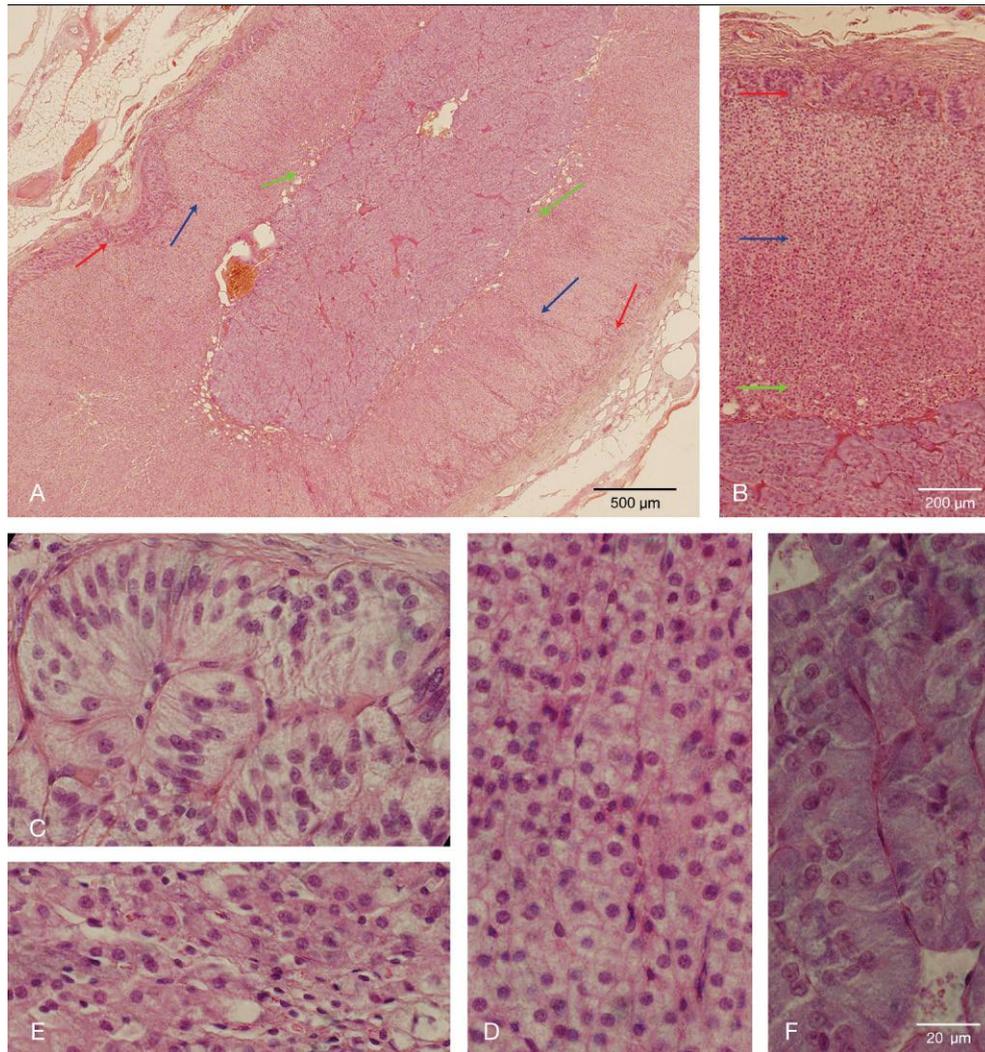


FIGURA 15.8 **A)** Glándula suprarrenal de rata a bajo aumento teñida con hematoxilina-eosina. Se observa la corteza y la médula. En la corteza se señalan la capa glomerular (*flechas rojas*), la capa fasciculada (*flechas azules*) y la capa reticular (*flechas verdes*). La zona central basófila corresponde a la médula suprarrenal. **B)** Mayor magnificación de una zona de la glándula suprarrenal donde se observa la cápsula de tejido conectivo denso, e inmediatamente debajo se encuentran las células de la capa glomerular (*flecha roja*), la capa fasciculada (*flecha azul*) y la capa reticular (*flecha verde*). En la parte inferior se observa una porción de la médula suprarrenal compuesta por células cromafines. **C)** Detalle de la capa glomerular donde se observan las células con citoplasma eosinófilo pálido de la capa con una disposición en glomérulos o arcos que es característica. Entre las células de la glándula se observan capilares sanguíneos. **D)** Detalle de la capa fasciculada donde se observan las células con citoplasma eosinófilo pálido de aspecto esponjoso (espongiocitos). Las células tienen una disposición columnar. Obsérvese la presencia de células endoteliales de capilares entre los espongiocitos. **E)** Detalle de la capa reticular donde se observan las células con citoplasma eosinófilo y núcleo de cromatina densa. Las células tienen una disposición «en red» (se pierde la disposición columnar). Obsérvese la presencia de capilares sanguíneos. **F)** Detalle de la médula suprarrenal. Se observa un conjunto de células cromafines de citoplasma basófilo con disposición «en empalizada» rodeadas de vasos sanguíneos.

La zona glomerular sintetiza hormonas de la familia de los mineralocorticoides, y el producto final es la aldosterona. El efecto mineralocorticoide pueden ejercerlo distintas hormonas e implica la reabsorción de sodio y la secreción de protones y potasio en el túbulo contorneado distal y colector renal, teniendo

como efecto final el aumento de la presión arterial (tabla 15.3). La hormona estimulante de esta capa es la angiotensina II, que ejerce su efecto a través del receptor de membrana, vía fosfatidilinositol bifosfato (PIP2) y la activación de la proteína-lipasa C. La angiotensina II se forma por la acción de la enzima convertidora

TABLA 15.3 Hormonas de la corteza suprarrenal, destacando su capa de origen y sus funciones

Hormonas de la corteza suprarrenal	Sitio de acción y funciones
Zona glomerular: aldosterona	<i>Riñón:</i> expresión de Na/K ATPasa con reabsorción de sodio y secreción de protones y potasio en el epitelio del túbulo contorneado distal y células principales del túbulo colector
Zona fasciculada: cortisol	<p><i>Riñón:</i> efecto mineralocorticoide en el túbulo contorneado distal. Estimula la pérdida renal de calcio</p> <p><i>Hígado:</i> estimula la gluconeogénesis y la glucogenólisis en hepatocitos con efecto hiperglucemiante lento</p> <p><i>Tejido muscular:</i> estimula la proteólisis en células del músculo estriado esquelético</p> <p><i>Tejido óseo:</i> inhibe al osteoblasto estimulando al osteoclasto para la resorción ósea. Favorece la pérdida de masa ósea y tiene efecto hipercalcemiante</p> <p><i>Tejido conectivo:</i> inhibe la síntesis de colágeno en fibroblastos alterando los procesos de cicatrización</p> <p><i>Sistema inmune:</i> reduce el número de linfocitos y monocitos generando un efecto inmunosupresor. Este mecanismo de acción es beneficioso en los pacientes que han sido trasplantados para evitar el rechazo del órgano. Inhibe la liberación de histamina por mastocitos y basófilos</p> <p><i>Aparato digestivo:</i> estimulan la secreción de H⁺ y Cl⁻ por las células parietales para que constituyan el ácido clorhídrico. Antagonizan el efecto de la vitamina D en el intestino delgado inhibiendo la absorción de calcio</p> <p>Inhiben la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. A través de este mecanismo los corticoides tienen efecto antiinflamatorio, pero también alteran la protección del epitelio gástrico por comprometer la microcirculación de la lámina propia</p> <p><i>Sistema nervioso central:</i> estimulan el centro hipotalámico del apetito</p> <p><i>Glándula suprarrenal:</i> estimulan la expresión de FENMT en células cromafines de la médula</p>
Zona reticular: andrógenos débiles (DHEA, DHEA-S, delta-4-4androstenediona)	<p>Participan en la adrenarquia que corresponde al aumento de la secreción de andrógenos débiles suprarrenales que se inicia a los 7 años aproximadamente, anticipando el inicio de la pubertad caracterizada por la gonarquia (secreción gonadal de esteroides sexuales) que se produce años más tarde</p> <p>Son fuente de estrógenos por aromatización en tejidos que expresan dicha enzima (hígado, músculo, tejido adiposo, piel, cerebro)</p> <p>Son precursores de testosterona con capacidad para interactuar con receptores androgénicos desarrollando caracteres sexuales secundarios masculinos</p>

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la angiotensina I (ECA) que reside en el endotelio, principalmente la que se encuentra en los capilares pulmonares formando parte del sistema regulador de la presión arterial conocido como sistema renina-angiotensina-aldosterona, descrito en la década de 1940 por el investigador argentino Eduardo Braun Menéndez. Este sistema se dispara en la corteza renal cuando la disminución de la volemia y la natremia es censada por el aparato yuxtglomerular, y las células yuxtglomerulares liberan renina. Mientras que la zona fasciculada y reticular se regula por la ACTH hipofisaria, la zona glomerular tiene como hormona

reguladora más importante la angiotensina II, aunque también la ACTH estimula la síntesis de aldosterona por interactuar con su receptor de membrana pero por otra vía metabólica que estimula la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) (v. [tabla 15.3](#)).

4.1.2 Zona fasciculada

Esta zona abarca el 75% de la superficie de la corteza suprarrenal y sus células están dispuestas en fascículos, columnas o hileras «dobles», o con un espesor de dos células contiguas, orientadas de manera radial

y acompañadas en su trayecto por capilares fenestrados de aspecto sinusoidal por presentar dilataciones o senos. Al microscopio óptico se observan poliédricas, de mayor tamaño respecto a los otros tipos celulares de la corteza, con un núcleo redondo de cromatina laxa, un nucléolo evidente y un citoplasma muy pálido, de muy débil acidofilia, con abundantes inclusiones lipídicas de gran tamaño. Debido a que los lípidos se eliminan de los tejidos por la preparación que se realiza durante la técnica de hematoxilina-eosina, las inclusiones citoplasmáticas de estas células se observan negativas, otorgándole al citoplasma un aspecto de esponja, motivo por el cual a dichas células se las denomina espongocitos (v. [fig. 15.8 B y D](#)). Al microscopio electrónico tienen una ultraestructura típica de célula sintetizadora de hormonas esteroideas. Es característico del espongocito un importante desarrollo del REL que ocupa el 45% de la superficie del citoplasma, y son abundantes y pequeñas mitocondrias con la particularidad de poseer crestas tubulares. También se observan uniones de tipo nexo entre ellas. La zona fasciculada sintetiza hormonas de la familia de los glucocorticoides, y el producto final es el cortisol (v. [tabla 15.3](#)). Esta hormona se libera por el estímulo de la ACTH hipofisaria con un ritmo circadiano que presenta dos picos diarios: uno a las 08.00 h y otro a las 17.00 h. El cortisol tiene una función hiperglucemiante e induce proteólisis y lipólisis. Posee un efecto antiinflamatorio y antialérgico, al estabilizar la membrana lisosomal, inhibir la fosfolipasa A, inhibir la liberación de histamina de los mastocitos e inhibir la proliferación de tejido linfático. Por este motivo es utilizado en individuos sometidos a trasplante para inmunosuprimirlos y evitar el rechazo del órgano trasplantado. Además, inhiben la actividad de los osteoblastos y estimulan a los osteoclastos, aumentan el filtrado glomerular, estimulan la secreción de ácido clorhídrico (HCl) y pepsina en el estómago y en exceso producen euforia, irritabilidad y cambios de personalidad. Debido a que los glucocorticoides cumplen funciones imprescindibles para la vida, deben ser reemplazados de manera exógena y sin interrupción siempre que se detecte un déficit de los mismos (v. [tabla 15.3](#)). El desbalance en la función de los espongocitos puede ser de dos formas: hipercortisolismo o enfermedad de Cushing (70% producido por adenoma hipofisario que aumenta la ACTH, o bien por tratamiento prolongado con corticoides) que produce hipertensión arterial, obesidad, acné, debilidad muscular y facies de «luna llena»;

o bien hipocortisolismo o enfermedad de Addison (producida antiguamente por tuberculosis y actualmente por sida o supresión brusca de corticoides), que produce hipotensión arterial, adelgazamiento, hipertermia y una típica hiperpigmentación cutáneo-mucosa semejante a un bronceado (por estimulación de la síntesis de MSH).

4.1.3 Zona reticular

Esta capa es la más pequeña de la corteza suprarrenal y abarca sólo el 5% de la superficie cortical. Sus células están dispuestas en redes anastomosadas entre capilares y al microscopio óptico se observan pequeñas, con un núcleo redondo de cromatina condensada y un citoplasma acidófilo intenso (v. [fig. 15.8 B y E](#)). Al microscopio electrónico tienen las características de las células sintetizadoras de esteroides con abundante REL y mitocondrias, pero con una menor cantidad de inclusiones lipídicas, por eso la acidofilia es más intensa respecto a los otros tipos celulares de la corteza. La función de estas células es la síntesis de las hormonas sexuales masculinas o andrógenos, de los cuales el más abundante en la corteza suprarrenal es el sulfato de dihidroepiandrosterona (S-DHEA) (v. [tabla 15.3](#)). Las células de esta capa son estimuladas por la ACTH hipofisaria.

El alto contenido lipídico de la corteza suprarrenal hace que sus células se tiñan con colorantes especiales para lípidos como los Sudanes ([fig. 15.9](#)).

4.2 Médula suprarrenal

La médula suprarrenal tiene un origen embriológico diferente al de la corteza porque sus células derivan de las crestas neurales. En los preparados histológicos, la médula se observa en la zona central de la glándula como una región basófila si se colorea con la técnica de hematoxilina-eosina (v. [fig. 15.8 B y F](#)). Su parénquima está representado por dos tipos celulares: células cromafines y células ganglionares.

4.2.1 Células cromafines

Estas células se denominan así por la afinidad que presentan en la tinción de las sales de plata y cromo, como ocurre con las células cromafines o cromoargentafines del sistema neuroendocrino difuso (SNED) de las mucosas del aparato digestivo, respiratorio y

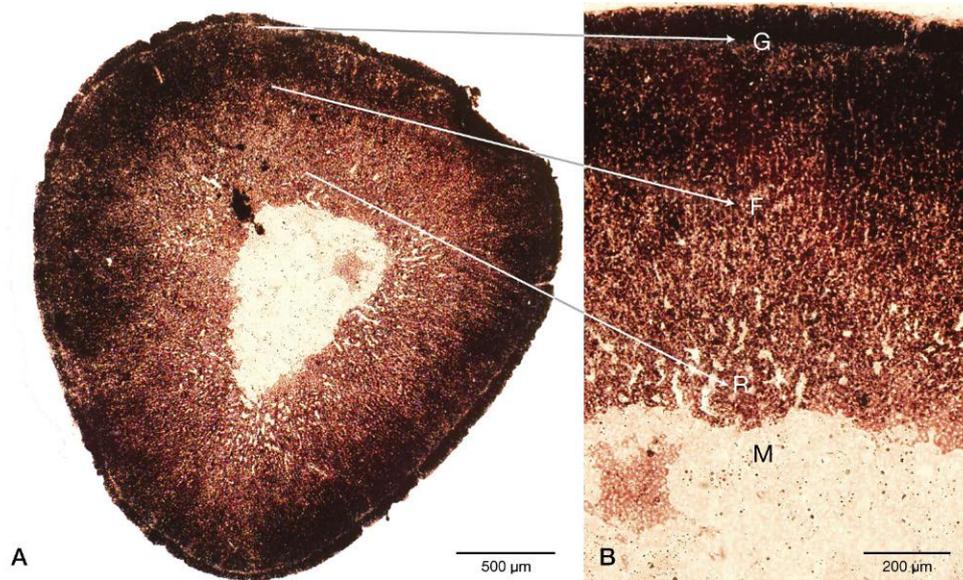


FIGURA 15.9 Glándula suprarrenal de rata. **A)** Vista panorámica del corte transversal de un polo de la glándula teñida con la técnica de Sudán Black. Se observa la tinción de forma específica en la corteza de la glándula debido a la síntesis de las hormonas esteroides (lipídicas). **B)** Mayor magnificación de la corteza donde se advierte un degradé de la tinción desde la capa glomerular (G) hasta las capas fasciculada (F) y reticular (R). La zona no teñida o negativa es la médula suprarrenal (M), que carece de lípidos o esteroides.

urinario. Al microscopio óptico se observan con núcleos redondos de cromatina laxa y nucléolo evidente, presentando gránulos pardos si se tiñen con sales de metales pesados. Dichos gránulos corresponden a las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, que son los principales productos de la secreción. Hay células cromafines adrenérgicas y noradrenérgicas según expresen o no la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (FENMT), que convierte la noradrenalina en adrenalina. Respecto a las características ultraestructurales, las células cromafines contienen escaso RER, un complejo de Golgi supranuclear y mitocondrias, pero el rasgo más característico es la presencia de pequeños gránulos densos citoplasmáticos rodeados por membrana que se observan homogéneos si contienen adrenalina o con un centro denso excéntrico si contienen noradrenalina. Junto a los gránulos que contienen catecolaminas, que corresponden al 20% del total, hay gránulos que almacenan trifosfato de adenosina (ATP), encefalinas, ACTH, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y proteínas denominadas cromograninas. Estas sustancias son importantes en la inmunomarcación de los tumores suprarrenales porque la positividad para las cromograninas orienta al tumor de la médula suprarrenal denominado feocromocitoma (del griego *pheo*, «color pardo»).

La liberación del contenido granular a la circulación se da por exocitosis a través de un mecanismo

dependiente del calcio cuando las células cromafines son estimuladas por acetilcolina (ACh) liberada de terminales mielínicas simpáticas preganglionares. Las catecolaminas pasan al torrente circulatorio y ejercen sus efectos a través de receptores α o β adrenérgicos en distintos órganos diana (tabla 15.4).

4.2.2 Células ganglionares

Estas células corresponden a neuronas que se encuentran en la médula, aisladas, o en grupos, y se observan con somas muy grandes con un núcleo excéntrico de cromatina laxa y un nucléolo evidente similares a las neuronas de los ganglios autónomos. Son muy escasas, sus axones se extienden hasta la corteza suprarrenal y finalizan en las paredes de los vasos corticales. Suelen estar encapsuladas por células gliales satélite semejantes a los anficitos.

4.3 Irrigación suprarrenal

El estroma suprarrenal está formado por tejido conectivo reticular muy vascularizado como en la mayoría de las glándulas endocrinas. La irrigación es muy particular e importante, siendo la glándula suprarrenal uno de los órganos con mayor volumen por minuto cardíaco (VMC) del organismo. La vascularización es centrípeta y también lo es el flujo hormonal. A la corteza llegan arterias suprarrenales superiores, medias

TABLA 15.4 Hormonas de la médula suprarrenal y sus efectos sistémicos

Médula suprarrenal	Funciones
Adrenalina (A) Noradrenalina (NA)	<p>Efectos sobre receptores α:</p> <p>Midriasis: dilatación pupilar provocada por efecto sobre el músculo iridiodilatador</p> <p>Aumento de la secreción salival</p> <p>Glucogenólisis hepática generando un efecto hiperglucemiante</p> <p>Contracción del esfínter uretral con inhibición de la micción</p> <p>Estimula la eyaculación</p> <p>Efectos sobre receptores β:</p> <p>Broncodilatación por relajación del músculo liso peribronquial y bronquiolar</p> <p>Taquicardia por efecto agonista sobre el músculo estriado cardíaco</p> <p>Disminuye el peristaltismo y la secreción exocrina de glándulas anexas al tubo digestivo (hígado, páncreas)</p> <p>Relaja el músculo detrusor de la vejiga inhibiendo la micción</p>

e inferiores. Las suprarrenales superiores son las más importantes porque después de atravesar la cápsula, sus ramas forman un plexo subcapsular del cual se desprenden arterias corticales que dan origen a una red de capilares de aspecto sinuoso con endotelio fenestrado que rodean a las células de la zona glomerular y descienden acompañando a las columnas celulares por la zona fasciculada hasta la capa reticular. En esta última zona forman un plexo venoso que discurre por la médula.

La irrigación arterial de la médula procede del plexo arterial subcapsular, que también da origen a arteriolas corticales largas que atraviesan la corteza sin capilarizarse, las que cuando entran en la médula dan lugar a capilares fenestrados que aportan la irrigación de esta región y drenan su contenido en el plexo venoso medular.

El plexo venoso medular desemboca en venas medulares que drenan en las venas suprarrenales. La vena suprarrenal derecha desemboca en la vena cava inferior, mientras que la vena suprarrenal izquierda lo hace en la vena renal. Debido a la irrigación especial de esta glándula, las hormonas corticales atraviesan la médula antes de salir a la circulación general ejerciendo un efecto modulador sobre las células cromafines. Los glucocorticoides modulan la expresión de FENMT en las células cromafines (fig. 15.10).

5 PARATIROIDES

Las paratiroides están constituidas por un número variable pero generalmente son dos pares de pequeñas glándulas del color y el tamaño de un grano de

café, ubicadas en la cara posterior de la tiroides. Histológicamente son órganos macizos cubiertos por una cápsula de tejido conectivo no especializado, colágeno denso y no modelado, que envía tabiques al interior del órgano sin llegar a dividirlo en lobulillos. Al microscopio óptico con hematoxilina-eosina se pueden observar dos poblaciones celulares, células principales y células oxífilas, inmersas en el estroma de tejido conectivo reticular y tejido adiposo (que le da un aspecto falsamente alveolado) con sus componentes vascular y nervioso (fig. 15.11 A). Las células principales son el tipo celular más abundante de la glándula y se encuentran organizadas en cordones o en nidos entre los tabiques de tejido conectivo colágeno denso. Las células oxífilas son más escasas y aparecen en pequeños grupos entre las células principales.

5.1 Células principales

Al microscopio óptico con hematoxilina-eosina se observan poliédricas y pequeñas con un núcleo redondo, central, de cromatina laxa y un citoplasma acidófilo pálido, que puede mostrar cúmulos de glucógeno evidenciables con la técnica de PAS. En su ultraestructura, muestran escaso RER, Golgi y pocas mitocondrias. Los gránulos de secreción se acumulan cerca de la superficie celular, se observan electrodensos y contienen paratohormona (PTH). La PTH es una hormona con efecto hipercalcemiante antagónico al de la calcitonina y cuya liberación depende de las concentraciones séricas de calcio (fig. 15.11 B).

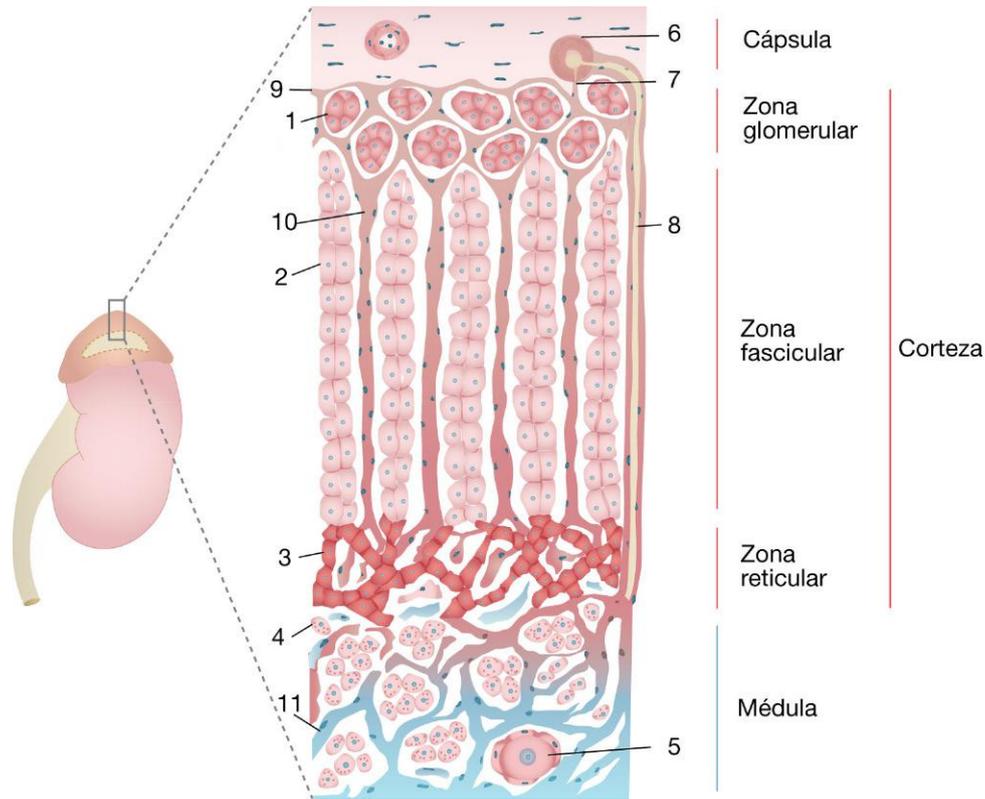


FIGURA 15.10 Esquema que representa las diferentes estructuras histológicas y la composición celular de la glándula suprarrenal. Se indica asimismo su irrigación. 1, células glomerulares (acidofilia ++); 2, espongiocitos (acidofilia +); 3, células de la capa reticular (acidofilia +++); 4, células cromafines; 5, células ganglionares; 6, arteria capsular; 7, arteriola cortical; 8, arteriola medular; 9, plexo capilar subcortical; 10, capilares fenestrados de aspecto sinusoidal; 11, venas medulares.

5.1.1 Funciones de la PTH

Estimula la resorción ósea ejerciendo su efecto sobre el osteoblasto, lo cual favorece la liberación de un factor soluble llamado RANK-L. Dicho factor se libera a la matriz extracelular ósea y actúa sobre el receptor de membrana RANK de las *stem cells* estimulando la diferenciación a osteoclastos y activando la resorción ósea por dichas células. La degradación del componente orgánico de la matriz extracelular por las enzimas lisosomales de los osteoclastos permite que el calcio almacenado salga a la circulación elevando la calcemia.

Estimula la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal e inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo contorneado proximal del riñón.

Estimula la enzima 1α hidroxilasa renal, convirtiendo la vitamina D_3 a su forma activa 1-25 (OH) $_2$ colecalciferol o 1-25-(OH) $_2$ -vitamina D_3 .

5.2 Células oxífilas

Son células de mayor tamaño que las principales cuya función se desconoce y aumentan con la edad.

Al microscopio óptico con hematoxilina-eosina se observan redondas con un núcleo central de cromatina laxa y un citoplasma intensamente acidófilo. Al microscopio electrónico hay evidencia de un gran número de mitocondrias grandes (responsables de la acidofilia), escaso RER, Golgi y cúmulos de glucógeno (v. fig. 15.11 B).

6 GLÁNDULA PINEAL

La glándula pineal, o epífisis, es un órgano macizo y pequeño con forma cónica semejante a una piña, de ahí su denominación (del lat. *pine[am]*, «piña»), ubicado en la región posterosuperior del tercer ventrículo, formando una evaginación del techo del diencefalo ubicado en la línea media entre los tubérculos cuadrigéminos superiores. Recibe aferencias desde fibras que provienen del ganglio cervical superior, recibiendo información de la retina y del núcleo supraquiasmático, además de aferencias simpáticas y parasimpáticas. Está recubierta por endodimocitos en su superficie interna y por tejido conectivo colágeno

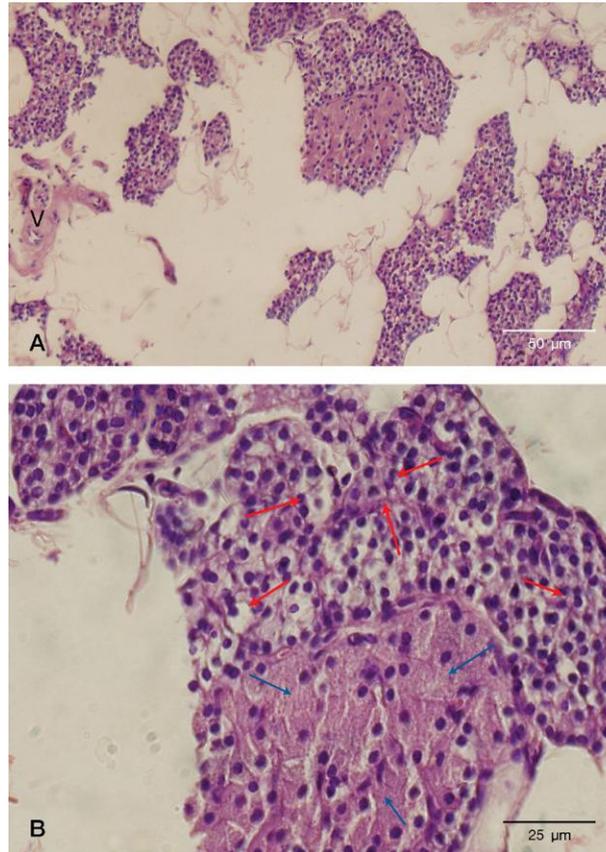


FIGURA 15.11 A) Paratiroides de rata. Vista a bajo aumento. Se observa una gran cantidad de tejido adiposo y el parénquima glandular en el cual predominan las células principales con cúmulos de células oxífilas. Técnica de hematoxilina-eosina. B) Mayor magnificación de un área del campo mostrado en A, en el cual se señalan las células principales (*flechas rojas*) y células oxífilas (*flechas azules*).

laxo que forma la piamadre en su superficie externa, la cual envía finos tabiques hacia el interior del órgano. Entre los tabiques de tejido conectivo se forman lobulillos incompletos donde se observan las células del parénquima denominadas pinealocitos, que forman conglomerados celulares llamados rosetas. Al microscopio óptico, los pinealocitos tienen un núcleo redondo de cromatina laxa, un nucléolo evidente y un citoplasma con 5 a 6 prolongaciones que no se observan con hematoxilina-eosina pero que pueden evidenciarse si se utilizan impregnaciones argénticas. Al microscopio electrónico se observa un RER y un complejo de Golgi escasos con abundantes mitocondrias, y en las prolongaciones, microtúbulos y pequeñas vesículas de centro denso. Estas células constituyen los pinealocitos de tipo I, mientras que existen otras células similares pero sin prolongaciones denominadas pinealocitos de tipo II, que darían origen a los de tipo I. También existen células intersticiales y macrófagos

perivasculares, que corresponden a células de tipo CPA (células presentadoras de antígenos). Es interesante que entre los pinealocitos puedan encontrarse algunos fotorreceptores similares a los conos y los bastones.

La función de los pinealocitos de tipo I es sintetizar una hormona llamada melatonina, que se origina a partir de la serotonina y se libera con un ritmo circadiano. La melatonina inhibe la actividad de las glándulas, principalmente la tiroides y la suprarrenal; además, tiene una función antigonadotrófica, es melanóforo-contracturante (o blanqueante) e inductora del sueño.

Dispuestas entre los pinealocitos hay células intersticiales, que corresponden a células gliales encargadas de dar soporte mecánico y nutritivo a los pinealocitos. Al microscopio óptico tienen un núcleo alargado de cromatina densa que es el único parámetro estructural para reconocerlas, porque si bien tienen citoplasma con prolongaciones similares

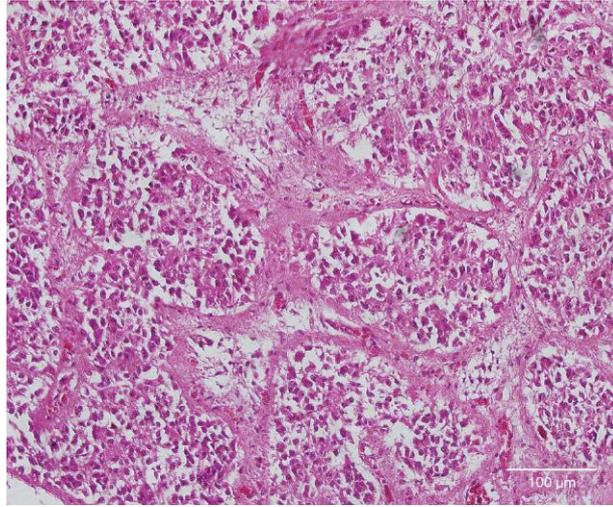


FIGURA 15.12 Glándula pineal de rata teñida con hematoxilina-eosina. Se observan los pinealocitos dispuestos en cúmulos.

a las de los astrocitos, no se observan con la técnica de hematoxilina-eosina (fig. 15.12). Al microscopio electrónico muestran un RER desarrollado, cúmulos citoplasmáticos de glucógeno y abundantes filamentos intermedios.

Inmersas en el estroma pueden observarse estructuras irregulares, de las cuales se desconoce su función, denominadas *corpora arenacea*, formadas por depósitos de fosfato y carbonato cálcico en forma de catáfilas de cebolla que suelen aumentar en número y tamaño con la edad, y pueden reconocerse como punto de referencia para localizar la pineal y, además, la línea media en las radiografías.

La regulación del funcionamiento de la glándula pineal (liberación de melatonina) depende del estímulo generado sobre los pinealocitos por fibras posganglionares simpáticas noradrenérgicas, que al ingresar en la glándula pierden su mielina.

7 SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO

El SNED está formado por glándulas unicelulares distribuidas tan ampliamente que si se agruparan, constituirían el mayor órgano endocrino. Las células secretan hormonas o grandes péptidos activos, tanto en forma paracrina como endocrina, y actúan en el entorno local y no a distancia. Estas células ya se detectaron antiguamente con técnicas de impregnación argéntica, y durante mucho tiempo se las denominó, por su afinidad con la plata, células argentafines, y por su afinidad

con el cromo, células cromafines, o en conjunto, células cromoargentafines. Se las observaba como pequeñas células de forma triangular diseminadas entre los epitelios de las mucosas de los aparatos digestivo, respiratorio y urinario. En el año 1968, Anthony G.E. Pearse denominó a este grupo de células como sistema APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*), pues tienen en común que derivan del neuroectodermo y sintetizan polipéptidos con función hormonal, captan y descarboxilan precursores de aminas. A finales de la década de 1970, Julia Polak estableció que también derivan del endodermo y no todas sintetizan aminas, sino diferentes tipos de péptidos, neuropéptidos, cromograninas y monoaminas como la histamina, la serotonina y la dopamina, por lo cual se las empezó a conocer como células del SNED, caracterizadas ultraestructuralmente por la presencia de gránulos de núcleo central electrodenso. Estas vesículas neurosecretoras tienen una estructura básica común, consistente en un centro de electrodensidad variable, que en general es esférico, pero puede ser angulado, así como un halo claro o electrolúcido alrededor del centro denso, rodeados por una delgada membrana. Las vesículas pueden ser esféricas u ovals y de un diámetro de entre 100 a 600 nm, lo cual depende de la naturaleza de la amina, el polipéptido o la hormona producida. Estas células poseen receptores de membrana que condicionan su secreción al control del sistema nervioso, endocrino o de sustancias locales, y ejercen su acción en el control de las funciones viscerales (peristaltismo y secreción glandular).

También se ha llegado a postular la existencia de tres tipos de sistema nervioso: el sensoriomotor, el autónomo y el endocrino; este último puede clasificarse, a su vez, en central (tipo I) o neuroendocrino y periférico (tipo II). Pertenecen al tipo I las neuronas parvocelulares hipofisotropas del hipotálamo, las neuronas magnocelulares neurohipofisarias hipotalámicas, las células de la adenohipófisis (corticotropas, somatotropas y lactotropas), las neuronas de la eminencia media que secretan somatostatina (péptido que inhibe la secreción de GH hipofisaria) y los pinealocitos. Corresponden al sistema de tipo II las células argentafines de los aparatos digestivo, respiratorio y urinario, los melanocitos (secretan melanina), las células estromales del ovario (secretan inhibina), las células α , β y δ de los islotes pancreáticos, las células C de la tiroides, las células principales de la paratiroides, las células hepáticas (somatomedina), las células miocárdicas auriculares (secretoras de factor natriurético auricular o FNA), las células yuxtglomerulares y las células SIF (*small intense fluorescent*) de los ganglios del sistema nervioso autónomo (SNA) simpático, placenta y médula suprarrenal. El sistema más desarrollado se encuentra en el aparato digestivo, por lo que algunos autores amplían la división de SNA simpático y parasimpático añadiéndole el entérico, cuyas células secretan muchos péptidos reguladores como sustancia P, colecistocinina (CCK), motilina, bombesina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido gastroinhibidor (GIP), gastrina, secretina, etc.

8 PARAGANGLIOS

Corresponden a grupos de células poliédricas, denominadas «maestras» o «principales», que poseen vesículas secretoras, y que se encuentran sostenidas por células semejantes a las células de Schwann denominadas «células sustentaculares». Las células principales poseen función quimiorreceptora y presorreceptora, es decir, que son capaces de captar cambios en la concentración de oxígeno, dióxido de carbono y pH sanguíneo, así como aumentos de la presión arterial. Contactan sinápticamente con terminales de fibras del SNA simpático y parasimpático. Sobre todo se encuentran alrededor del nacimiento de la arteria aorta, en el cayado de ésta y en la bifurcación carotídea. También en la túnica adventicia a lo largo del trayecto de la aorta, donde se las conoce como

órgano de Zuckerkandl. También pertenecen a los paraganglios la glándula de Luschka en el cóccix.

9 PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas es una glándula anficrina mixta anexa al tubo digestivo con un componente exocrino y endocrino. La porción exocrina está constituida por adenómeros de tipo acinar seroso y conductos excretores, mientras que la endocrina representa el 1-2% del volumen glandular y está formada por los islotes de Langerhans, llamados así porque semejan «islas» dispersas entre el parénquima acinar. Anatómicamente, el páncreas está ubicado entre la segunda y la tercera porción del duodeno compuesto por tres regiones: cabeza, cuerpo y cola; los islotes aumentan en número hacia la cola.

Al microscopio óptico se observa como un órgano macizo revestido por una cápsula de tejido conectivo colágeno denso no modelado que envía tabiques al interior del órgano sin dividirlo completamente en lobulillos (fig. 15.13 A). Los islotes de Langerhans son estructuras de forma ovalada o redonda formadas por grupos de células epiteliales endocrinas de forma poligonal con núcleo redondo central con cromatina laxa y nucléolo evidente cuyo citoplasma se tiñe acidófilo pálido con hematoxilina-eosina. Cada islote está constituido por un promedio de 2.500 células que se disponen en cordones, los cuales se hallan inmersos en un estroma de tejido conectivo reticular con abundantes capilares fenestrados. A pesar de que las células del islote secretan distintos tipos de hormonas, al microscopio óptico no se diferencian con la técnica de hematoxilina-eosina, y es necesario realizar técnicas de ICQ para poder identificarlas (fig. 15.13 B). A continuación, se indican los tipos celulares que componen el islote:

9.1 Células alfa (α)

Se disponen en la región periférica del islote de Langerhans, llamada zona del manto, y representan del 10 al 15% del total de la población celular de dicha estructura. Sintetizan glucagón, pero también ha sido identificada la síntesis del GIP, la CCK y la ACTH. La microscopía electrónica permite diferenciarlas de otras células del islote por sus gránulos de secreción. Los gránulos de las células alfa se observan redondeados

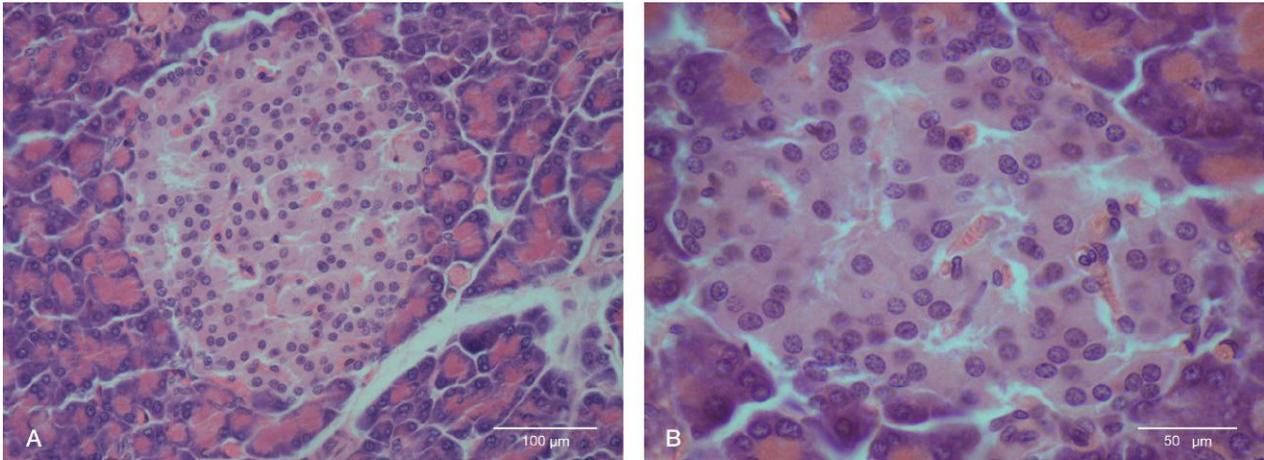


FIGURA 15.13 Páncreas de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Islote de Langerhans rodeado de ácinos serosos pancreáticos que muestran una intensa basofilia basal por la abundancia de RER, y una intensa acidofilia apical debido a los gránulos de cimógeno. El islote se visualiza como un cúmulo macizo de células levemente eosinófilas. **B)** Mayor magnificación de un islote de Langerhans teñido con hematoxilina-eosina. Las células endocrinas tienen un citoplasma eosinófilo pálido. No es posible discriminar entre los distintos subtipos celulares con esta técnica. Obsérvese la presencia de capilares sanguíneos entre las células del islote.

con centro denso homogéneo de diferentes tamaños inmersos en una zona de menor densidad electrónica, y están revestidos por membrana. Otra característica de la ultraestructura es la presencia de un RER y un Golgi desarrollados, teniendo similitud con las células sintetizadoras de proteínas (tabla 15.5).

9.2 Células beta (β)

Corresponden al 70% de la población celular del islote de Langerhans y están ubicadas en su región central. Estas células secretan el único hipoglucemiante del organismo, la insulina, cuyo nombre proviene del epónimo de «islote» (v. tabla 15.5). Se caracterizan por presentar, al microscopio electrónico, RER y Golgi desarrollados, abundantes mitocondrias esféricas y gránulos con cristales romboidales o rectangulares de diferentes tamaños inmersos en una matriz de baja densidad electrónica revestidos por membrana que contienen la hormona insulina. Cada célula beta posee aproximadamente 10.000 gránulos secretores de diferentes tamaños que oscilan entre los 250 y los 350 nm de diámetro. La masa de células beta se mantiene por dos vías, la mitosis de células beta preexistentes y la diferenciación de células madre que provienen de los conductos excretorios, mecanismo denominado neogénesis. La diabetes mellitus (sabor dulce) es un trastorno metabólico debido a la destrucción autoinmune de las células

beta (DBT tipo 1 o juvenil) o debida al no reconocimiento del receptor a la insulina por las células blanco (DBT tipo 2 o del adulto). La diabetes produce hiperglucemia y sus síntomas son: poliuria, polidipsia y polifagia (regla de las «3 P»), con astenia y adelgazamiento sin razón aparente.

9.3 Células delta (δ)

Representan del 5 al 10% de la población celular del islote; se disponen en la periferia de éste intercaladas con las células alfa y sintetizan somatostatina. Al microscopio electrónico, sus gránulos se observan como estructuras redondas de mayor o menor densidad y diferentes tamaños. La somatostatina es un péptido sintetizado por las células neuroendocrinas que tiene la capacidad de inhibir la secreción de diferentes hormonas y péptidos; asimismo, también actúa como neurotransmisor. Sus análogos (octreotida) se utilizan en el tratamiento médico de los tumores del sistema neuroendocrino y los tumores hipofisarios secretores de GH en los cuales está comprobado que no sólo inhibe la síntesis hormonal, sino que también disminuye el tamaño tumoral (v. tabla 15.5).

9.4 Células PP o F

Estas células tienen una disposición periférica en el islote, intercaladas entre las células alfa; son escasas

TABLA 15.5 Tipos celulares del islote de Langerhans, hormonas que sintetizan y función

Célula del islote	Hormona que sintetiza	Función hormonal
Alfa (15%)	Glucagón	Hiper glucemiante Hormona catabólica Glucogenólisis Gluconeogénesis en hepatocitos Lipólisis Proteólisis
Beta (70%)	Insulina	Hipoglucemiante Hormona anabólica Estimula la captación de glucosa por las células adiposas, musculares estriadas esqueléticas y cardíacas Estimula la captación de ácidos grasos y aminoácidos en los tejidos Glucólisis. Glucogenogénesis en hepatocitos Inhibe la gluconeogénesis en hepatocitos y células renales Lipogénesis e inhibición de la lipólisis en tejido adiposo, músculo esquelético y hepatocitos Proteogénesis en casi todos los tejidos
Delta (5%)	Somatostatina	Inhibe los otros tipos celulares del islote
PP o F	Polipéptido pancreático	Inhibe la motilidad intestinal y la secreción alcalina de las glándulas anexas al tubo digestivo (hígado y páncreas) Estimula la secreción de pepsinógeno por las células principales del estómago
D1	VIP	Estimula la secreción alcalina de las glándulas anexas al tubo digestivo y la motilidad intestinal Efecto hiper glucemiante por estimular la glucogenólisis
EC	Secretina Motilina Sustancia P	Estimula la secreción alcalina de los adenómeros y conductos asociados al tubo digestivo Estimula la motilidad intestinal Vasodilatador Aumenta la secreción salival Regula la secreción exocrina del páncreas Estimula la contracción muscular

en los islotes del cuerpo y la cola, pero abundan en los de la cabeza del páncreas. Poseen vesículas intracelulares con gránulos homogéneos que contienen polipéptido pancreático (PP) (v. tabla 15.5).

9.5 Células EC

Son células del SNED que se disponen en la región central del islote entremezcladas con las células beta; sintetizan péptidos de acción paracrina como secretina, motilina y sustancia P (v. tabla 15.5).

9.6 Células D1

Son células neuroendocrinas que se caracterizan por la presencia de vesículas homogéneas que contienen VIP (v. tabla 15.5).

9.7 Células épsilon (ϵ)

Son células identificadas recientemente en el islote de Langerhans y sintetizan grelina, una hormona estimulante del apetito.

El contenido de los gránulos de las distintas células del islote se libera al medio extracelular por exocitosis y sus hormonas tienen un efecto a distancia, movilizándose a través de la vía hemática, o un efecto paracrino sobre otras células del islote, ácinos y conductos pancreáticos.

10 PROYECCIÓN CLÍNICA

10.1 Tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que cursa con disfunción de la glándula tiroidea y evoluciona habitualmente al hipotiroidismo (disminución de la síntesis de hormonas tiroideas). Es más frecuente en el sexo femenino, con una relación de 9 mujeres que la padecen por cada hombre (9:1). La fisiopatología de la tiroiditis se relaciona con una autoinmunidad de tipo celular y humoral. Se postula que habría una exposición de proteínas propias de la célula folicular o tirocitos que serían detectadas por linfocitos T *helper* (CD4 +), presentando estos autoantígenos a linfocitos B con producción de anticuerpos antitiroideos. Los anticuerpos más frecuentes son los antitiroperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (ATG), pero también pueden hallarse anticuerpos anti-NIS o antirreceptor de TSH. El mecanismo citotóxico por el cual se exponen autoantígenos no está aún bien definido, pero se postula que podría haber una relación con infecciones virales que alteren la histoarquitectura glandular y destruyan los folículos. En la literatura médica hay muchos trabajos publicados respecto a la relación directa que existe entre el tabaquismo y la tiroiditis autoinmune por el efecto tóxico de los tiocianatos del cigarrillo sobre las células tiroideas. Es importante destacar que la lesión del parénquima tiroideo no está asociada exclusivamente a la presencia de anticuerpos, sino al efecto celular autoinmune que se produce sobre la glándula. Tampoco hay una relación directa entre el título de anticuerpos antitiroideos y la lesión del parénquima. Es habitual que esta patología curse con hipotiroidismo, bocio (agrandamiento tiroideo) y formación de nódulos. El mecanismo por el cual se desarrolla bocio está relacionado con el aumento de TSH producido por la pérdida del *feedback* negativo sobre el eje hipotálamo-hipofisario dado por las bajas concentraciones séricas de T₃ y T₄. La TSH intenta estimular

la síntesis de hormonas tiroideas para compensar su déficit, pero por el mismo mecanismo favorece el trofismo glandular desarrollando el bocio. En caso de presentarse una patología nodular, el método diagnóstico de elección es la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), que permite estudiar la citología. Después de aspirar el material nodular con la aguja fina, se realiza un extendido, una fijación y una coloración con azul de metileno o tinción de Papanicolaou. En la tiroiditis autoinmune es característico observar al microscopio óptico la presencia de células foliculares con abundantes linfocitos y plasmocitos que permite diferenciarla de otras patologías nodulares de la glándula. La biopsia glandular teñida con hematoxilina-eosina permite observar su histología, siendo habitual en la tiroiditis de Hashimoto la presencia de infiltrado linfocitario con formación de nódulos linfáticos, que pueden tener un centro germinativo. Los folículos suelen observarse con escaso coloide y las células foliculares pueden sufrir metaplasia a células de Hurtle. Dichas células, también llamadas oncocitos, se observan al microscopio óptico de forma poligonal, con un citoplasma acidófilo y granular (por la presencia de abundantes mitocondrias), pueden ser binucleadas con núcleos grandes, de cromatina laxa y nucléolos evidentes.

10.2 Tumorigénesis hipofisaria

El control de la función de la adenohipófisis está dado por factores hipotalámicos (estimulantes e inhibitorios), factores de crecimiento generados localmente, que actúan de manera paracrina y por las hormonas de los órganos diana. Estos tres componentes ejercen una regulación sobre la síntesis y la secreción hormonal, así como sobre la proliferación de las células adenohipofisarias. La hiperplasia celular de la adenohipófisis puede darse en condiciones fisiológicas, como ocurre durante el embarazo, donde el efecto estrogénico estimula la hiperplasia de células lactotropas, pero también puede haber proliferación excesiva y desordenada que da origen a neoplasias, habitualmente benignas, denominadas adenomas hipofisarios. Los adenomas hipofisarios constituyen el 15% de las neoplasias intracraneales y se calcula que su prevalencia es de 80 a 90 individuos de cada 100.000. Debido al uso excesivo de los métodos de diagnóstico por imagen, cada vez es más frecuente

el hallazgo de tumores hipofisarios que se diagnostican incidentalmente. Los adenomas hipofisarios pueden ser funcionantes (secretores de hormonas) o no funcionantes (no secretores). Mientras que los funcionantes manifiestan características clínicas relacionadas con la hipersecreción hormonal, los no funcionantes se diagnostican por consecuencias del efecto de masa local que produce el crecimiento tumoral (hipertensión endocraneana, compresión del quiasma óptico que produce diplopía o visión doble, erosión del piso de la silla turca, afección de los componentes nerviosos y vasculares que atraviesan el seno cavernoso). El origen de los adenomas hipofisarios es monoclonal, es decir, provienen de una única célula madre que sufre alguna alteración en sus mecanismos reguladores del ciclo celular y aumentan su proliferación de manera descontrolada. Dichas alteraciones están asociadas a la activación o sobreexpresión de proteínas que estimulan el ciclo celular, o a la inactivación de genes supresores de la proliferación. Las células de la adenohipófisis activan dos cascadas de acontecimientos intracelulares cuando son estimuladas por los factores hipotalámicos. Una vía estimula la síntesis proteica para producir la hormona correspondiente y otra activa la proliferación celular. Esta última vía está regulada por las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) tipo 2 (CDK2), tipo 4 (CDK4) y tipo 6 (CDK6), que son reguladas por las ciclinas E y D, respectivamente. Cuando cada cinasa se asocia a su ciclina (CDK2-ciclina E, y CDK4/CDK6-ciclina D), fosforilan la proteína de retinoblastoma (Rb). Esta proteína es supresora de la proliferación celular y cuando está fosforilada, deja de inhibir el paso de Fase G1 a S del ciclo celular, produciéndose la replicación del ADN y mitosis. Por otro lado, si la Rb se desfosforila, inhibe la progresión del ciclo celular y la mitosis. Alteraciones en esta última vía son las que desencadenan las neoplasias hipofisarias. Hay genes como los de las proteínas *p15*, *p16*, *p18*, *p19*, *p27* y *p57* que suprimen el efecto fosforilante de los complejos cinasa-ciclina sobre la Rb y, por lo tanto, inhiben la proliferación celular. También se denominan genes supresores de tumores y su alteración desencadena procesos de tumorigénesis. Otra hipótesis de la tumorigénesis hipofisaria sugiere que colaborarían en las alteraciones del ciclo celular, factores de crecimiento secretados localmente como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de

crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de crecimiento derivado del endotelio (EDGF), debido a que se ha detectado una sobreexpresión en tejidos de adenomas cuando fueron comparados con muestras de hipófisis normales. Es llamativo observar en los tumores hipofisarios una estabilidad en su crecimiento aún durante décadas y que raramente dan metástasis, por lo que prácticamente no se utiliza el término «carcinoma» para los tumores de la hipófisis. Son altamente infrecuentes los tumores de comportamiento agresivo y aun así su actividad mitótica es mucho menor que la observada en carcinomas de otras regiones del organismo. El mecanismo por el cual los tumores hipofisarios tienen este comportamiento es aún desconocido, pero se ha postulado que las células hipofisarias sufren un fenómeno denominado senescencia, por el cual se inhiben los complejos cinasa-ciclina impidiendo el paso de G1 a S y enlenteciendo el ciclo celular. Este mecanismo estaría mediado por el *p21*, detectándose una sobreexpresión en los adenomas hipofisarios, mientras que ha sido indetectable en los tumores hipofisarios malignos y de comportamiento agresivo. Otros fenómenos celulares asociados al estado de senescencia son la hipofosforilación de la Rb y la condensación de la cromatina.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fawcett DW. Tratado de Histología. 12.^a ed. México D.F.: Interamericana; 1997.
- Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11.^a ed. Montreal: Elsevier; 2008.
- Melmed S. Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:257-66.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55.
- Pearse AGE. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonine. *Proc Roy Soc London (Biol)* 1968;179:71-80.
- Polak JM, Bloom SR. The diffuse neuroendocrine system. Studies of this newly discovered controlling system in health and disease. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 1979;27:1398-400.

Autoevaluación

Preguntas

1. Mencione las características ultraestructurales de una célula cuya función es sintetizar hormonas esteroideas.
2. ¿Qué hormonas sintetizan las células de cada capa de la corteza suprarrenal? Enuncie al menos dos funciones de cada hormona.
3. Describa las características estructurales de los tipos celulares de la *pars distalis* con el tricrómico de Mallory. Cite las hormonas que sintetiza esta porción de la hipófisis.
4. ¿Por qué las células foliculares de la tiroides son un ejemplo de célula polarizada?
5. ¿Qué células sintetizan la paratohormona? Cite las funciones de dicha hormona.

Respuestas

1. Las células sintetizadoras de hormonas esteroideas tienen al microscopio electrónico: REL desarrollado, abundantes mitocondrias e inclusiones lipídicas de colesterol. El RER y el complejo de Golgi son escasos, igual que los ribosomas libres.
2.
 - a. Glomerular: sintetiza mineralocorticoides, aldosterona. Función: reabsorción de sodio y secreción de protones y potasio en el túbulo contorneado distal y colector renal, teniendo como efecto final el aumento de la presión arterial.
 - b. Fasciculada: sintetiza glucocorticoides, cortisol. Funciones: hiperglucemiante. Antiinflamatorio. Inmunosupresor.
 - c. Reticular: sintetiza andrógenos débiles, DHEAS. Funciones: participan en la adrenarquia. Al ser aromatizados, son fuente de estrógenos.
3. Desarrollan características sexuales secundarias masculinas.
3. Los tipos celulares de la adenohipófisis se observan de forma poliédrica con núcleo redondo, cromatina laxa y nucléolo evidente, diferenciándose por la tinción citoplasmática acidófila (cromófila acidófila), basófila (cromófila basófila) o pálida (cromófoba). Dicha tinción está relacionada con la afinidad de sus gránulos de secreción. Las acidófilas sintetizan prolactina (mamotropas) o somatotrofina, STH (somatotropas). Las basófilas sintetizan adrenocorticotrofina, ACTH (adrenocorticotropas), gonadotropinas LH y FSH (gonadotropas) y tirotrófina, TSH (tirotropas). Las cromófobas son cromófilas desgranuladas o células indiferenciadas.
4. La célula folicular tiroidea dispone sus organelas y componentes ultraestructurales de tal manera que tiene una región de captación de yodo en su cara basal, RER y Golgi supranuclear para la síntesis de tiroglobulina que será exocitada en la región apical hacia el coloide y las proteínas (pendrina) y enzimas (tiroperoxidasa) necesarias para la síntesis de hormonas tiroideas insertadas en las microvellosidades. Esta característica ultraestructural habla de una polaridad típica de las células epiteliales.
5. La paratohormona (PTH) es sintetizada por las células principales de las paratiroides. Es una hormona que regula la calcemia con efecto hipercalcemiante con las siguientes funciones:
 - a. Estimular la resorción ósea.
 - b. Estimular la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal.
 - c. Inhibir la reabsorción de fósforo en el túbulo contorneado proximal del riñón.
 - d. Estimular la enzima 1α hidroxilasa renal, convirtiendo la vitamina D_3 a su forma activa $1-25$ (OH) colicalciferol.

Aparato reproductor femenino

- 1. Ovarios 289**
 - 1.1 Folículos ováricos 290
 - 1.1.1 Folículos preantrales 291
 - 1.1.2 Folículos antrales 293
 - 1.1.3 Cuerpo lúteo 294
 - 1.1.4 Folículos atrésicos 295
 - 1.2 Función ovárica 296
- 2. Ciclo ovárico 297**
 - 2.1 Fase folicular 297
 - 2.2 Ovulación 297
 - 2.3 Fase lútea 298
- 3. Trompas de Falopio 298**
 - 3.1 Túnica mucosa 298
 - 3.2 Túnica muscular 299
 - 3.3 Túnica serosa 299
 - 3.4 Función tubaria 299
- 4. Útero 299**
 - 4.1 Endometrio 300
 - 4.2 Miometrio 301
 - 4.3 Perimetrio 302
 - 4.4 Irrigación uterina 302
 - 4.5 Ciclo endometrial 302
 - 4.5.1 Etapa menstrual 302
 - 4.5.2 Etapa proliferativa 302
 - 4.5.3 Etapa secretora 303
 - 4.6 Cuello uterino 303
 - 4.6.1 Cambios del endocérvix durante el ciclo sexual femenino 304
- 5. Vagina 304**
 - 5.1 Mucosa 305
 - 5.2 Muscular 305
 - 5.3 Adventicia 305
 - 5.4 Extendido vaginal 305
- 6. Glándula mamaria 309**
 - 6.1 Adenómeros 309
 - 6.2 Conductos excretores 310
 - 6.3 Estroma mamario 310
 - 6.4 Función de la glándula mamaria 311
- 7. Vulva 311**
- 8. Proyección clínica. Virus del papiloma humano 311**
- Bibliografía recomendada 312**

El aparato reproductor femenino está compuesto por el conjunto de órganos que tienen como objetivo la reproducción, así como el establecimiento y el mantenimiento de los caracteres sexuales femeninos. Los órganos que lo componen son los genitales internos (ovarios, trompas de Falopio, útero y vagina) (fig. 16.1) y externos (glándulas mamarias y vulva).

1 OVARIOS

Los ovarios son las gónadas femeninas ubicadas en la región pelviana. Tienen una función gametogénica, por la producción de ovocitos, y endocrina, ya que sintetizan hormonas femeninas, estrógenos (estradiol, estriol y estrona) y progesterona.

Al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina se observan como órganos macizos subdivididos en corteza y médula, recubiertos por un epitelio cúbico simple denominado epitelio superficial, antiguamente llamado epitelio germinal, dado que se creía que las células germinales u ovogonias tenían su origen en este epitelio de revestimiento. Por debajo de este epitelio se observa una capa de tejido conectivo colágeno denso no modelado y avascular llamada falsa albugínea, por analogía con la túnica albugínea real que reviste al testículo.

En la corteza se observan múltiples estructuras circulares de diferentes tamaños denominadas folículos ováricos que representan el parénquima del órgano, inmersos en el estroma cortical, mientras

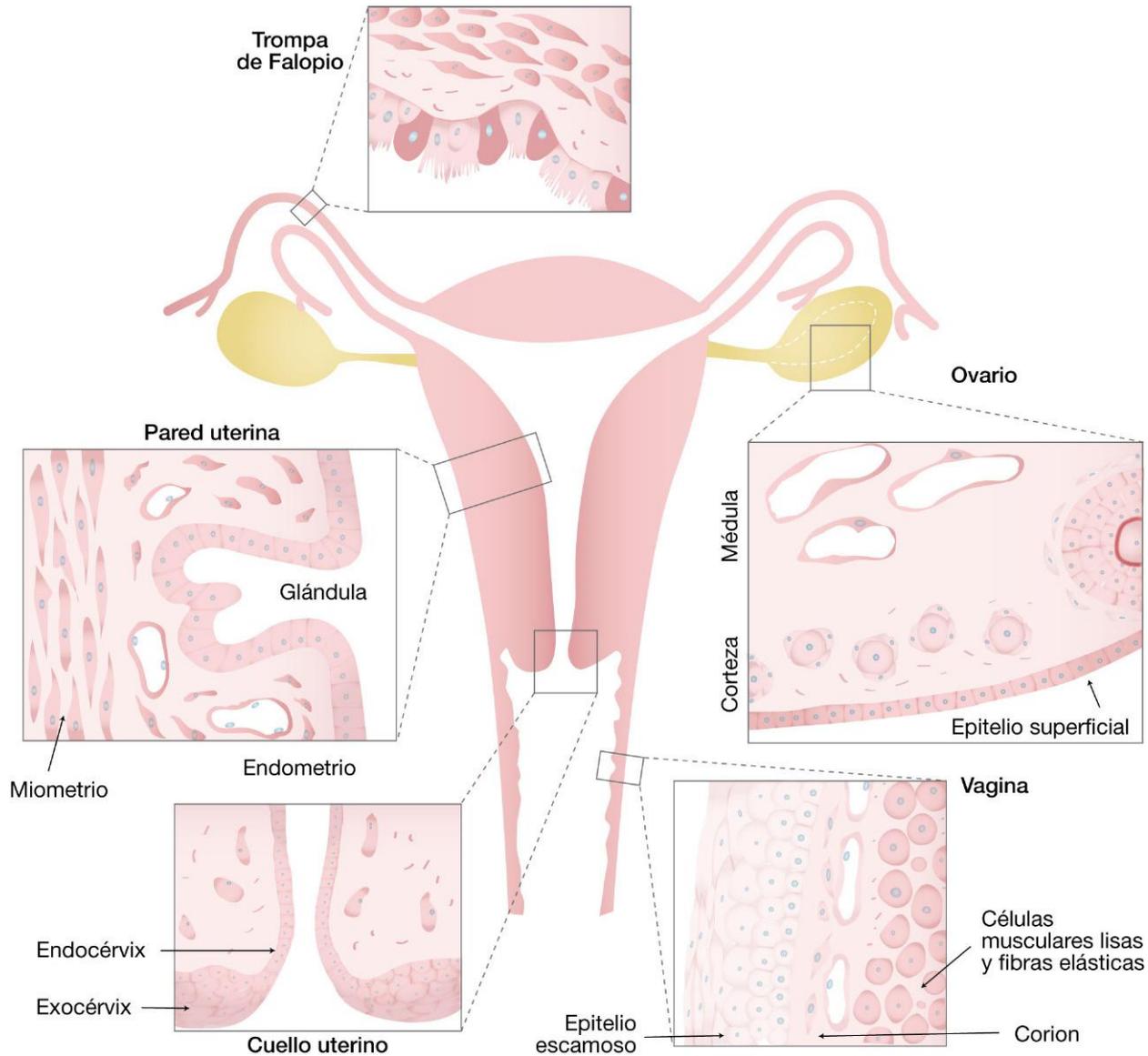


FIGURA 16.1 Esquema que representa los órganos genitales femeninos internos. En los recuadros se ilustra la composición histológica de cada parte.

que la médula está compuesta por tejido conectivo no especializado colágeno laxo con fibras elásticas, haces de músculo liso, vasos (arteriales y venosos) y nervios que entran y salen del órgano a través del hilio. Todos estos componentes medulares también forman parte del estroma ovárico (fig. 16.2).

1.1 Folículos ováricos

Los folículos son estructuras redondeadas de diversos tamaños que están compuestas por el ovocito recubierto de células epiteliales y estromales que van

presentando cambios según el estadio madurativo. Pueden clasificarse en dos grupos: *a*) folículos preantrales, y *b*) folículos antrales, según posean o no una cavidad intrafolicular llamada antro.

Los ovocitos son células que poseen un núcleo central o excéntrico de cromatina laxa, nucléolo evidente y citoplasma acidófilo pálido con hematoxilina-eosina. Tienen un diámetro de aproximadamente 25 μm en los folículos preantrales, pudiendo llegar a medir 250 μm en los folículos antrales. Su ultraestructura presenta en el citoplasma mitocondrias homogéneamente dispersas y un grupo localizadas alrededor del núcleo en forma

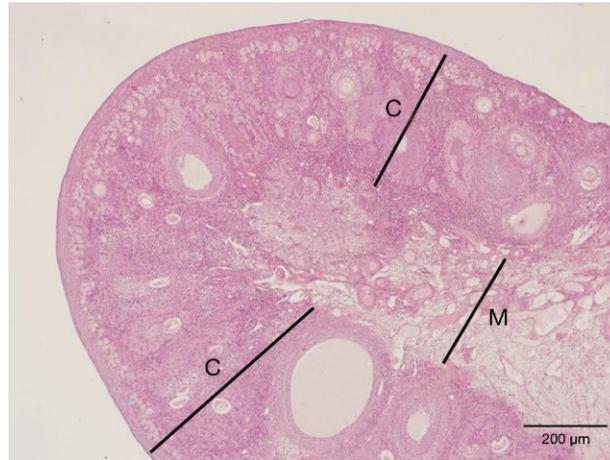


FIGURA 16.2 Fotomicrografía de un corte de ovario de rata teñido con hematoxilina-eosina. Se observa una corteza (C) periférica en la que hay folículos en distinto estado de maduración, y una médula (M) compuesta por tejido conectivo y vasos de distinto calibre.

de medialuna (v. [fig. 1.11](#)), y retículo endoplásmico rugoso (RER) y complejo de Golgi que tienen un mayor desarrollo a medida que avanza el crecimiento folicular. En el período posnatal, los ovarios tienen entre 600.000 y 800.000 ovocitos, de los cuales sólo 400 serán ovulados durante la vida fértil.

1.1.1 Folículos preantrales

Son folículos pequeños cuyo proceso de maduración y crecimiento depende de sustancias liberadas localmente por las células del estroma ovárico (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento fibroblástico [FGF], factor de crecimiento tipo insulina [IGF-1] y algo por efecto gonadotrófico hipofisario [FSH]). Se pueden subclasificar en dos tipos: primordiales y primarios.

1.1.1.1 Primordiales

Al microscopio óptico se observan como estructuras circulares muy pequeñas ubicadas en la periferia de la corteza ovárica, en las cuales el ovocito se observa con un tamaño de 25-30 μm rodeado de una capa de células epiteliales planas denominadas células foliculares que asientan sobre una membrana basal ([fig. 16.3 A](#)).

1.1.1.2 Primarios

Estos folículos son más grandes que los primordiales. El ovocito es de mayor tamaño y está revestido por una

capa de células epiteliales foliculares cúbicas (primario unilaminar, inicial o temprano) (v. [fig. 16.3 A](#)), o más de una capa de células foliculares cúbicas (primario multilaminar, avanzado o tardío) ([fig. 16.3 B](#)). En su ultraestructura, el ovocito del folículo primario presenta un escaso desarrollo del RER y Golgi, cúmulos citoplasmáticos de glucógeno y vesículas corticales que contienen mucopolisacáridos y enzimas. Las microvellosidades del ovocito se relacionan por medio de uniones gap o nexus con microvellosidades presentes en las células de la capa folicular o células «de la granulosa», que rodean internamente al ovocito.

Un elemento evidente del folículo primario es la presencia de una membrana intensamente acidófila con hematoxilina-eosina, que es PAS (*periodic acid Schiff*) positiva, que rodea al ovocito y que se denomina membrana pelúcida. Su acidofilia y su positividad para la técnica de PAS están relacionadas con su composición de glucoproteínas y glucosaminoglucanos (GAG) sintetizados por el ovocito y, en menor proporción, por las células de la granulosa. La membrana pelúcida suele observarse cuando el ovocito ha alcanzado un diámetro que oscila entre los 50 y los 80 μm .

Los folículos primarios unilaminares poseen una sola capa de células foliculares cúbicas (o células «de la granulosa») por fuera de las cuales se encuentran encapsulados por células estromales (teca folicular). Los folículos primarios multilaminares poseen dos o más capas de células foliculares cúbicas (células «de la granulosa»); por fuera de éstas, la teca folicular se diferencia en una teca interna que está muy

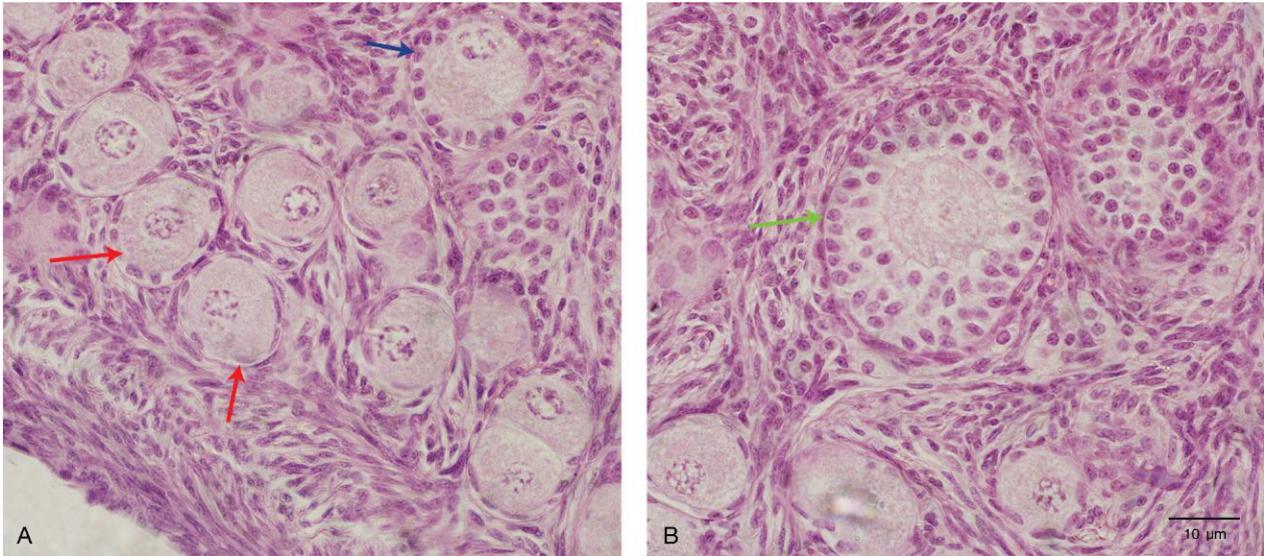


FIGURA 16.3 Fotomicrografía de cortes de ovario de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Folículos preantrales. Las flechas rojas señalan folículos primordiales (obsérvese la presencia de células foliculares planas rodeando al ovocito) y la flecha azul señala un folículo primario unilaminar (obsérvese la presencia de células foliculares cúbicas rodeando al ovocito). **B)** La flecha verde señala un folículo primario multilaminar.

vascularizada por capilares, con función endocrina, y una teca externa que mantiene su característica estromal (fibrosa). La membrana basal epitelial que queda entre las células de la granulosa y la teca folicular se denomina membrana limitante externa.

1.1.1.3 Folículo primario vesiculoso

Este tipo de folículo, también denominado folículo secundario, tiene mayor tamaño que el folículo primario multilaminar y se caracteriza por presentar vacuolas negativas con hematoxilina-eosina, PAS positivas,

entre las células de la granulosa llamadas vacuolas de «Call Exner» (fig. 16.4). Estas estructuras contienen líquido secretado por las células de la granulosa rico en GAG (ácido hialurónico), proteoglucanos, plasminógeno, gonadotrofinas y factores de crecimiento necesarios para el desarrollo folicular (líquido folicular). A medida que se acumula más líquido, las vacuolas de Call Exner confluyen formando un antro folicular de forma semilunar que da origen a los folículos antrales. Sin embargo, algunos autores incluyen los folículos primarios vesiculosos como folículos antrales, ya que poseen receptores a LH y FSH.

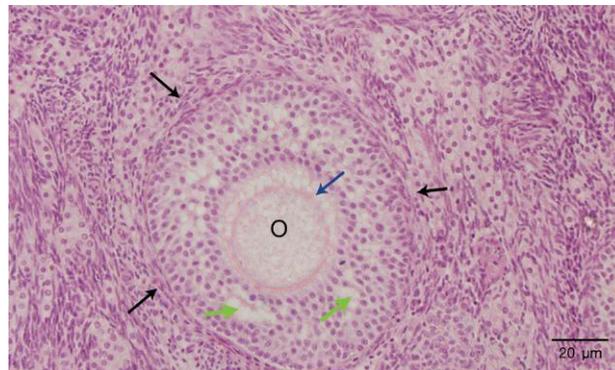


FIGURA 16.4 Fotomicrografía de un corte de ovario de rata teñido con hematoxilina-eosina. En el centro de la imagen se observa un folículo primario vesiculoso, compuesto por el ovocito (o) rodeado por la membrana pelúcida (flecha azul), y muchas capas de células foliculares entre las que se forman las vacuolas de Call Exner (flecha verde). Rodeando las células foliculares se observan las tecas (flecha negra).

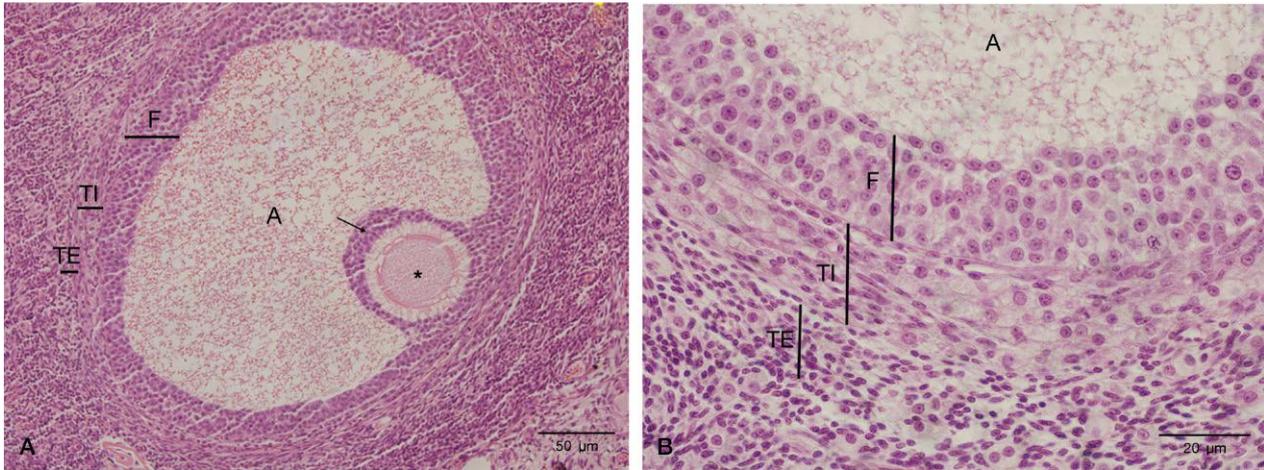


FIGURA 16.5 Fotomicrografías de cortes de ovario de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Folículo antral. Se observa al ovocito (*asterisco*) en posición excéntrica, rodeado de la corona radiata y un manto de células granulares que lo rodean formando una estructura que protruye hacia el antro llamada cúmulo oóforo (*flecha*); rodeando esta cavidad se encuentran las células de la capa granulosa (F). Por fuera se observa la teca interna (TI) y la teca externa (TE). **B)** Fotomicrografía a gran aumento que muestra la pared del folículo antral. Las células de la capa granulosa (F) forman un epitelio cúbico estratificado, están rodeadas por la teca interna (TI) formada por células fusiformes con abundante vascularización, y a su vez la TI está rodeada por la teca externa (TE) formada principalmente por fibrocitos.

1.1.2 Folículos antrales

Son folículos de gran tamaño cuya característica es la presencia de una gran cavidad llena de líquido que corresponde al antro folicular. El líquido antral suele desplazar al ovocito, que se observa excéntrico, con un diámetro de 125 µm aproximadamente, rodeado por su membrana pelúcida y una o dos capas de células de la granulosa (con las que están en contacto a través de microvellosidades de ambos tipos celulares) que se denominan corona radiata (fig. 16.5). Las células de la granulosa restantes rodean el antro folicular y alcanzan una estratificación de 6 a 10 capas; éstas se proyectan sobre la corona radiata formando una estructura llamada disco prolífero, cúmulo oóforo o cúmulo ovígeno. En este estadio se diferencian claramente las dos tecas (interna y externa). La teca interna es una capa vascular con abundantes capilares cuyas células toman características de las epiteliales endocrinas, observándose poliédricas, con núcleos redondos centrales o excéntricos de cromatina laxa, un nucléolo evidente y un citoplasma acidófilo pálido en el cual se observan inclusiones lipídicas. Su ultraestructura tiene características típicas de la célula sintetizadora de esteroides (REL desarrollado, mitocondrias con crestas tubulares y cúmulos de colesterol). La teca externa es una capa avascular cuyas células conservan

características de las células estromales, se observan fusiformes con núcleos aplanados de cromatina densa y escaso citoplasma, entremezcladas con fibroblastos y fibras musculares lisas.

El tamaño de estos folículos está dentro del límite de resolución del ojo humano (0,25 mm), por lo tanto pueden observarse perfectamente mediante una ecografía y con frecuencia aparecen descritos en los informes de diagnóstico por imagen.

1.1.2.1 Folículo maduro o de De Graaf

Estos folículos también denominados terciarios son de gran tamaño (pueden llegar a medir 20 mm de diámetro), por lo que exceden la superficie del campo de 10 ×. Es infrecuente observarlos al microscopio óptico en las preparaciones de rutina porque son característicos del período preovulatorio y no perduran mucho tiempo en el ovario. El ovocito suele medir aproximadamente 150 µm y las células de la granulosa continúan proliferando hasta llegar a 10 o 12 capas. A causa del depósito de GAG entre las células de la granulosa, las mismas se desprenden quedando el ovocito con su membrana pelúcida y corona radiata suspendido en el líquido antral. Las células de la teca están hipertrofiadas con abundantes inclusiones lipídicas en su citoplasma. Estos folículos

suelen protruir en la corteza ovárica, observándose una sobreelevación cortical llamada mácula pelúcida, que puede evidenciarse en ecografías ginecológicas realizadas durante el período preovulatorio como «estigma» en los estudios laparoscópicos. El estigma se observa pálido por la compresión vascular cortical que realiza el folículo que está por estallar. En cada ciclo inician su maduración 20 folículos aproximadamente, pero sólo uno alcanzará la maduración adecuada para la ovulación.

1.1.3 Cuerpo lúteo

El cuerpo lúteo o cuerpo amarillo es una estructura de gran tamaño cuya presencia en el ovario indica que se produjo un ciclo ovulatorio. Macroscópicamente se denomina cuerpo amarillo por el color amarillento que le otorga el alto componente lipídico, y en la microscopia es común denominarlo cuerpo lúteo. Con la técnica de hematoxilina-eosina se observa como una estructura maciza de contornos irregulares, o con un coágulo hemático central («cuerpo hemorrágico»), luego reemplazado por invasión y proliferación de fibroblastos («cuerpo fibroso»), que excede el campo del objetivo panorámico o de campo. Está formado internamente por células de la granulosa y externamente por células de la teca interna que se diferencian en células granoluteínicas y tecoluteínicas, respectivamente, inmersas en una abundante red capilar (fig. 16.6). Las células granoluteínicas son más abundantes, se observan al microscopio óptico de mayor

CUADRO 16.1 Funciones de las hormonas sintetizadas por el ovario

- **Estrógenos (estradiol)**
 - Desarrollan genitales internos y externos femeninos.
 - Desarrollan caracteres sexuales secundarios femeninos.
 - Estimulan la proliferación de células epiteliales y estromales del endometrio.
 - Estimulan la secreción mucosa de las glándulas endocervicales.
 - Estimulan la hipertrofia de células ciliadas del epitelio tubario, aumentando el movimiento ciliar.
 - Estimulan la proliferación del epitelio ductal de la mama.
- **Progesterona**
 - Estimula la secreción de células epiteliales de las glándulas endometriales.
 - Estimula la hipertrofia de células secretoras del epitelio tubario.
 - Estimula la proliferación del epitelio alveolar de la mama.
- **Relaxina**
 - Relaja los ligamentos pelvianos y disminuye la motilidad del miometrio para permitir la progresión del embarazo.

tamaño (30-50 μm), poligonales, con un núcleo de cromatina laxa, un nucléolo evidente y un citoplasma acidófilo pálido o negativo con inclusiones lipídicas. Al microscopio electrónico tienen la ultraestructura típica de las células sintetizadoras de esteroides, con gran desarrollo del REL, cúmulos de colesterol y

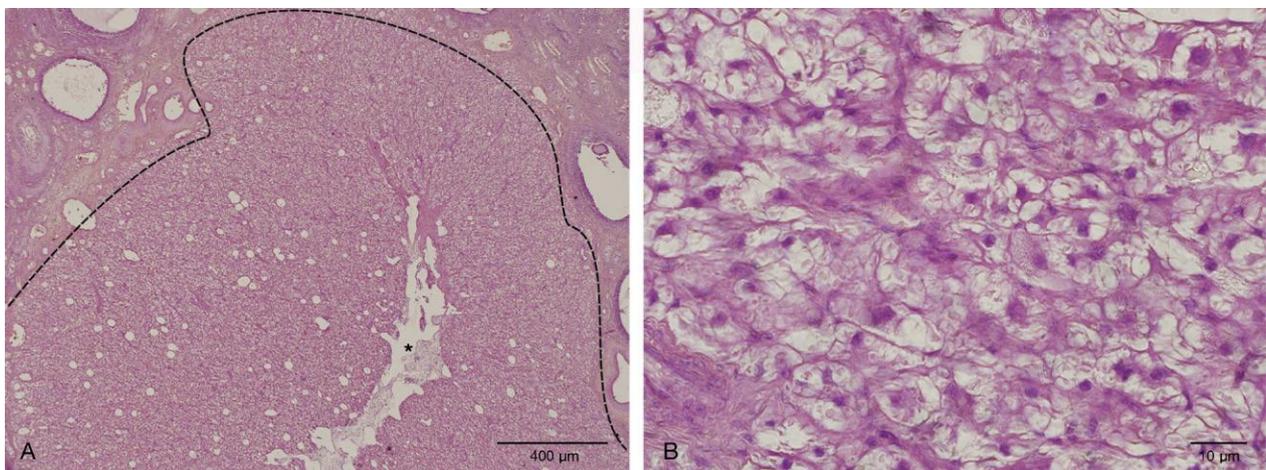


FIGURA 16.6 Fotomicrografías de cortes de ovario de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Cuerpo lúteo, estructura maciza eosinófila ricamente vascularizada que presenta en el centro un resto de la cavidad antral (*asterisco*) ocupada por fibrina. **B)** A mayor aumento se observan las características citológicas de las células granoluteínicas del cuerpo amarillo.

mitocondrias con crestas tubulares. También se observan microvellosidades que se proyectan hacia el espacio intercelular. Su función es sintetizar progesterona y relaxina (cuadro 16.1).

Las células tecoluteínicas son menos abundantes y de menor tamaño (15-20 μm) y se observan al microscopio óptico con un núcleo de cromatina más condensada y un citoplasma acidófilo intenso. Ultraestructuralmente tienen gran desarrollo de REL, que ocupa casi todo el citoplasma, con escasas mitocondrias y sin microvellosidades. Su función es sintetizar los estrógenos, el estradiol, la estrona y, en menor proporción, la progesterona (v. cuadro 16.1).

La hormona luteinizante (LH) hipofisaria estimula las células del cuerpo lúteo para la producción de progesterona y estrógenos después de la ovulación. De producirse la fecundación y la implantación, tiene la función de preservar el embarazo con el aporte hormonal (progesterona, estrógenos y relaxina). En este caso, su actividad biosintética se mantiene por estímulos paracrinos intraováricos (IGF-1, IGF-2 y estrógenos) y endocrinos (LH, prolactina, insulina y gonadotropina coriónica placentaria); cumple un rol fundamental durante el primer trimestre de gestación manteniendo la actividad luteínica hasta las semanas 8 a 10 de embarazo. A partir de este período, la fuente más importante de estrógenos y progesterona es la placentaria.

De no producirse el embarazo, el cuerpo lúteo involuciona en un período de 10 a 12 días, denominándose cuerpo albicans debido a que se forma una cicatriz fibrosa de color blanquecino.

1.1.4 Folículos atrésicos

La atresia folicular es un proceso de involución sufrido por los folículos, que tras ser reclutados en cada ciclo y después de haber iniciado su maduración no llegan a ovular. Este proceso es diferente en los folículos preantrales y antrales.

1.1.4.1 Folículos atrésicos preantrales

Se produce la apoptosis del ovocito y después de las células foliculares, degenerando finalmente la membrana pelúcida. Al microscopio óptico, estos folículos se observan como pequeñas estructuras que carecen de ovocito revestidas por células epitelioides con una cavidad central que contiene la membrana pelúcida, intensamente acidófila y plegada (fig. 16.7).

1.1.4.2 Folículos atrésicos antrales

El proceso de atresia en los folículos antrales es más complejo y puede describirse en los siguientes pasos: *a)* invasión de la capa granulosa por vasos capilares tecales con infiltrado de macrófagos y neutrófilos; *b)* descamación de las células de la granulosa hacia el antro folicular; *c)* hipertrofia de la teca interna por acumulación de lípidos; *d)* engrosamiento de la lámina limitante externa que se denomina membrana esmerilada o membrana vítrea, que es un hallazgo histológico característico de la atresia folicular; *e)* degeneración del ovocito, fragmentación de la membrana esmerilada y dispersión de las células tecales en el estroma, y *f)* degeneración de la membrana pelúcida.

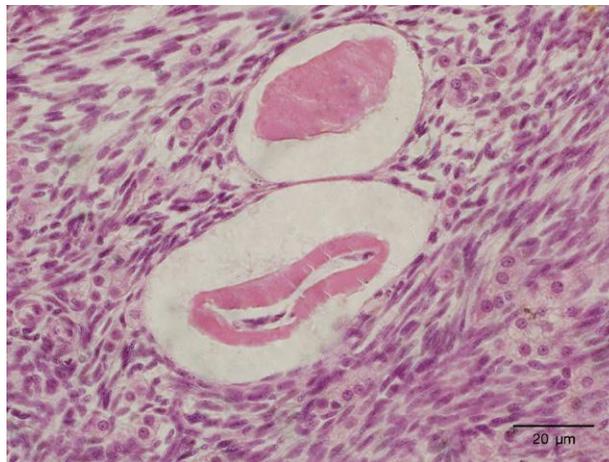


FIGURA 16.7 Fotomicrografía de un corte de ovario de rata teñido con hematoxilina-eosina en la que se observan dos folículos atrésicos.

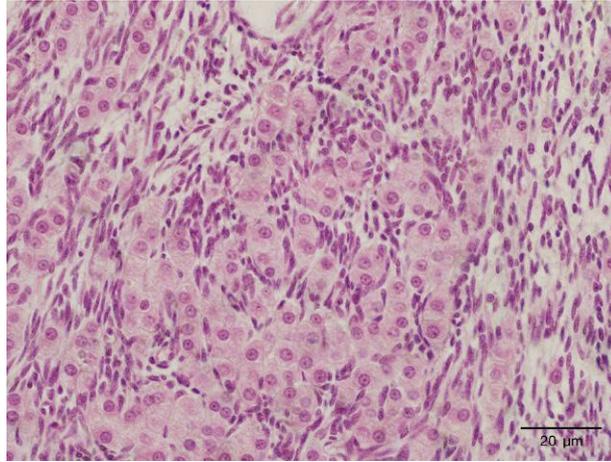


FIGURA 16.8 Fotomicrografía de un corte de ovario de rata teñido con hematoxilina-eosina en el que se observa una glándula intersticial en el estroma ovárico compuesta por cordones de células grandes, con un núcleo redondo de cromatina laxa, un nucléolo evidente y citoplasma acidófilo.

Las células procedentes de la teca de folículos atresicos o del estroma se observan al microscopio óptico entremezcladas en la corteza interna y la médula formando cordones de células grandes, con un núcleo redondo de cromatina laxa, un nucléolo evidente y un citoplasma acidófilo que producen esteroides sexuales y reciben el nombre de glándulas intersticiales (fig. 16.8).

1.2 Función ovárica

El ovario posee una función mixta. La función gametogénica, interpretada por algunos autores como una función exocrina de tipo citocrina, está representada por la liberación de gametos femeninos (ovocitos) a la luz de la trompa de Falopio donde ocurrirá la fecundación. La función endocrina consiste principalmente en la producción de estrógenos y progesterona, aunque no son las únicas hormonas que produce el ovario.

La síntesis de estrógenos es un mecanismo compartido entre las células esteroideogénicas de la teca interna y las células de la granulosa. Las células tecales tienen la capacidad de responder a la LH y activar la síntesis de esteroides sexuales masculinos o andrógenos, los más importantes de los cuales son la dehidroepiandrostenediona (DHEA), la delta-4-androstenediona ($\Delta 4$) y la testosterona. Estas hormonas, por su naturaleza lipídica, difunden a través de la membrana e ingresan en las células de la granulosa, mientras que una pequeña fracción va

a la circulación a través de los capilares tecales. Las células de la granulosa responden a FSH expresando la enzima aromatasa, cuya función es aromatizar los andrógenos sintetizados por la teca interna a estrógenos. Los estrógenos sintetizados por las células de la granulosa difunden hacia los capilares tecales, y de ahí pasan a la circulación sistémica para actuar en otros órganos del aparato reproductor femenino estimulando y manteniendo además los caracteres sexuales secundarios (disposición adiposa, pilosa, y característica de la voz), la libido, y sobre el eje hipotálamo-hipofisario ejerciendo el mecanismo de retroalimentación. La FSH también estimula el crecimiento y la proliferación de las células de la granulosa, y la expresión de receptores de LH que serán útiles cuando se transformen en granuloteínicas.

La progesterona es un esteroide precursor de andrógenos producido por la teca interna y células de la granulosa en respuesta al estímulo de la LH hipofisaria.

La hormona antimülleriana (HAM) es sintetizada por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales tempranos. Actualmente se utiliza mucho en la reproducción por ser un marcador de reserva folicular ovárica, así como factor pronóstico de una probable respuesta ovulatoria frente a estímulos exógenos cuando se planifican procedimientos de fertilización asistida. Aunque permite una aproximación de la cantidad de folículos ováricos disponibles, no hay una correlación respecto a la calidad ovocitaria.

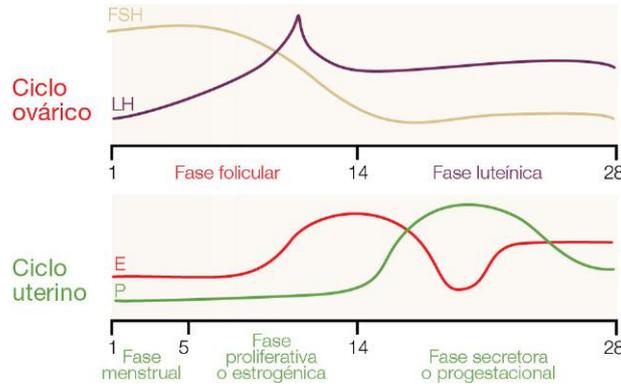


FIGURA 16.9 Esquema de los perfiles hormonales durante el ciclo ovárico y el ciclo uterino.

2 CICLO OVÁRICO

Se conoce como ciclo sexual femenino a los fenómenos ocurridos en diversos órganos del aparato reproductor femenino que tienen capacidad de responder a estímulos hormonales generando modificaciones estructurales y funcionales. El ciclo ovárico son los cambios que ocurren en el ovario. El mismo dura aproximadamente de 28 a 30 días, considerando el día 1 al que coincide con el inicio de la etapa menstrual. Tiene dos fases: la fase folicular y la fase lútea, separadas por la ovulación, en la que se produce la liberación del gameto femenino.

2.1 Fase folicular

El inicio de la fase folicular es paralelo al primer día de la menstruación y finaliza con la ovulación. Su duración es de aproximadamente 13 días. Durante esta etapa serán reclutados alrededor de 20 folículos del *pool* ovárico total para iniciar el proceso de desarrollo y crecimiento hasta que uno alcance el estadio maduro como folículo de De Graaf. El crecimiento folicular está favorecido principalmente por el efecto de la FSH, que se detecta en altas concentraciones durante esta etapa (sin embargo, el folículo que ovula comenzó a madurar en realidad en el ciclo previo). La LH aumenta, pero en menor concentración que la FSH, y estimula la síntesis de estrógenos (E); por eso a esta etapa se la denomina estrogénica (fig. 16.9). Los mecanismos por los cuales un folículo prioriza su desarrollo y alcanza el estadio maduro, mientras que otros entran en atresia, son aún poco claros. Los estrógenos actúan sobre otros órganos del aparato reproductor femenino generando cambios histofisiológicos que se describirán más adelante.

2.2 Ovulación

Es el evento caracterizado por la liberación del gameto femenino a la luz de la trompa de Falopio que ocurre en la mitad del ciclo ovárico (día 14). La ovulación está provocada por un aumento progresivo de estrógenos durante la primera mitad del ciclo que realiza *feedback* positivo e hipersensibiliza al eje hipotálamo-hipofisario, el cual produce un pico de secreción de LH que desencadena distintos mecanismos intraováricos que culminan con la ovulación y que se describen a continuación:

1. Aumento del volumen de líquido folicular con aumento de la presión antral.
2. Liberación del activador del plasminógeno por las células de la granulosa. Este factor convierte al plasminógeno contenido en el líquido antral en plasmina. La plasmina activa colagenasas que degradan la lámina basal folicular y el estroma perifolicular, favoreciendo la rotura del folículo y la apertura de la superficie ovárica, lo cual posibilita luego la liberación del ovocito.
3. La síntesis local de prostaglandinas estimula la contracción de las células musculares de la teca externa favoreciendo la ovulación.
4. El ovocito del folículo de De Graaf que estaba detenido en el diplonema de la meiosis I reanuda la meiosis dando lugar a dos células hijas (ovocito II y el primer cuerpo polar). El ovocito II es una célula grande de aproximadamente 150 μm de diámetro que conserva la mayor parte del citoplasma de su célula madre y entra en meiosis II durante la ovulación, deteniéndose en la metafase, etapa que completará únicamente si es fecundado.

2.3 Fase lútea

Este período está comprendido entre la ovulación y el final del ciclo ovárico, entre los días 14 y 28. Durante esta etapa predomina el efecto de la LH, mientras que las concentraciones de FSH disminuyen. Las células de la granulosa y de las tecas del folículo que liberó su gameto sufren la transformación a granoluteínicas y tecoluteínicas, respectivamente, con síntesis de grandes concentraciones de progesterona (P) y menor de estrógenos. Por tal motivo esta etapa recibe el nombre de prostestacional. Esta hormona favorece la implantación del cigoto y mantiene un probable embarazo. De no producirse la fecundación, descienden los niveles de LH y FSH con involución del cuerpo lúteo, denominándose cuerpo albicans.

3 TROMPAS DE FALOPIO

Las trompas de Falopio son dos órganos huecos formados por sendos tubos que se relacionan por contigüidad en uno de sus extremos con el ovario y por continuidad en su otro extremo con la pared uterina, en la cual se insertan. Su función es recibir al ovocito después de la ovulación, favorecer el medio propicio para la fecundación de éste y transportar el cigoto (ovocito fecundado) hacia la cavidad uterina para su implantación. Desde el ovario al útero se describen las siguientes porciones: fimbrias (prolongaciones digitiformes desde la ampolla que rodean a los ovarios), ampolla (dilatación del tubo que se ensancha

distalmente en forma de embudo), istmo (tubo estrecho que comunica la ampolla con la porción intramural) y porción intramural (hueco en espesor de la pared uterina que comunica la luz uterina con la luz de la porción tubular de la trompa). Si bien la conformación histológica es similar a lo largo de todo el órgano, cada región tiene características especiales que permiten identificarla al microscopio óptico.

Con la técnica de hematoxilina-eosina se describe como un órgano hueco subdividido en tres tunicas que son desde la luz a la periferia: mucosa, muscular y serosa.

3.1 Túnica mucosa

Esta capa que reviste la luz tubaria está compuesta por un epitelio cilíndrico simple con células ciliadas y no ciliadas o secretoras que asientan sobre un corion o lámina propia de tejido conectivo no especializado colágeno laxo con fibras reticulares. La mucosa tubaria protruye hacia la luz formando pliegues o folias arborescentes similares a la hoja de helecho, que son características del órgano y permiten el diagnóstico presuntivo. En la región de las fimbrias y la ampolla, las folias están muy desarrolladas y pueden observarse al microscopio óptico entremezcladas en la luz tubaria dando un aspecto característico al órgano (fig. 16.10). En la región del istmo y en la zona intramural disminuyen los pliegues de la mucosa, por lo que se observa una superficie más regular.

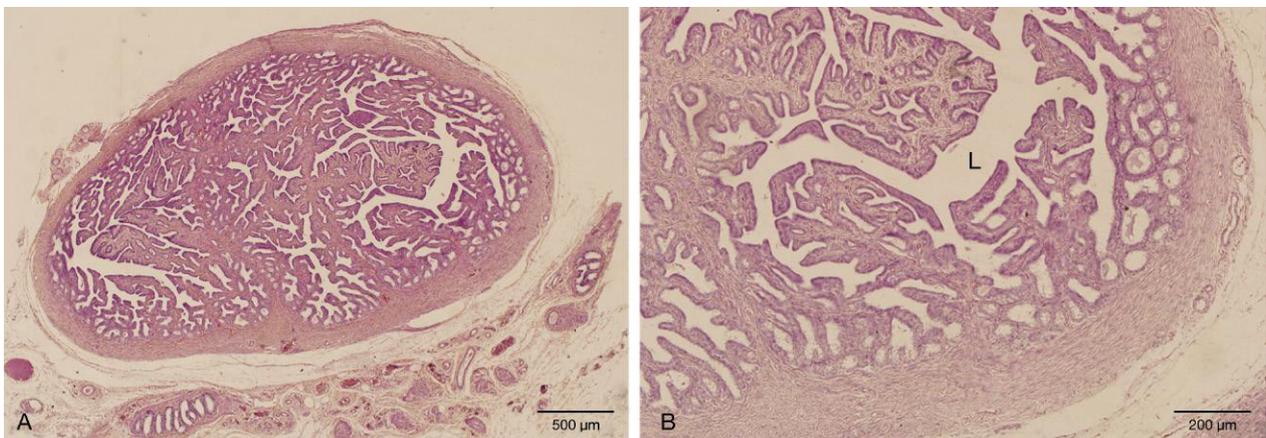


FIGURA 16.10 Fotomicrografía de un corte transversal de trompa de Falopio de rata teñida con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa la mucosa de la trompa de Falopio con abundantes vellosidades que ocupan casi toda la luz y, rodeando la mucosa, una capa de músculo liso. **B)** Mayor aumento de la fotomicrografía de la imagen A en la que se distinguen perfectamente las vellosidades de la mucosa y la presencia de una luz (L) de aspecto tortuoso. En la pared se observa la disposición circular de la capa muscular y en la serosa, la presencia de vasos y mesotelio de epitelio plano simple que rodea la estructura.

Las células cilíndricas ciliadas son más abundantes en la región de las fimbrias y la ampolla, mientras que disminuyen en el istmo y en la porción intramural. Al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina se observan alargadas con un núcleo basal y un citoplasma acidófilo, con cilios en la parte apical. Al microscopio electrónico tienen abundantes mitocondrias, que proporcionan el trifosfato de adenosina (ATP) necesario para el movimiento ciliar activo, y son las responsables de la acidofilia citoplasmática. El resto de las organelas están menos desarrolladas.

Las células secretoras están intercaladas entre las células ciliadas y habitualmente no suelen diferenciarse de estas últimas cuando se observa el epitelio al microscopio óptico con hematoxilina-eosina. Estructuralmente, son células cilíndricas de citoplasma acidófilo pálido, con núcleo basal de cromatina densa. La palidez citoplasmática está relacionada con la presencia de hidratos de carbono almacenados, y por este motivo se tiñe positivamente con la técnica de PAS. Al microscopio electrónico muestran características similares a las de las células mucosas con RER desarrollado, un complejo de Golgi supranuclear y gránulos mucígenos (glucoproteínas).

3.2 Túnica muscular

Esta túnica está compuesta por células musculares lisas dispuestas de manera circular en la región de las fimbrias y la ampolla que aumentan hacia el istmo y la región intramural, donde se encuentran formando dos capas: una circular interna y otra longitudinal externa.

3.3 Túnica serosa

Está compuesta por un repliegue del peritoneo que envuelve la superficie externa de la trompa y recibe el nombre de mesosálpinx. Al microscopio óptico puede observarse como una túnica de tejido conectivo colágeno laxo, con células adiposas, vasos de mediano calibre, nervios y el epitelio plano simple o mesotelio.

3.4 Función tubaria

Las trompas de Falopio cumplen dos funciones importantes: primero, captar y movilizar el ovocito

después de la ovulación, por tal motivo presentan un epitelio ciliado y una túnica muscular; y segundo, favorecer un medio propicio para la fecundación que se realiza en el tercio externo del órgano. Para favorecer esta función, presentan células epiteliales secretoras.

La trompa experimenta cambios cíclicos durante el ciclo femenino debido a que su epitelio tiene capacidad de responder a las hormonas secretadas por el ovario. Los estrógenos estimulan la hipertrofia de las células ciliadas del epitelio durante la primera fase del ciclo, generando un aumento en la altura celular hasta duplicar su volumen, la prolongación de los cilios y el aumento del movimiento ciliar, observándose un máximo en el período periovulatorio. Durante la fase lútea ovárica, la secreción de progesterona actúa sobre células secretoras del epitelio produciendo un aumento de su tamaño, con lo que supera a las ciliadas, y proyectándose sobre las otras células; además, da al epitelio un aspecto pseudoestratificado. El producto de secreción de estas células permite un medio nutritivo favorable para la fecundación del ovocito. Durante el embarazo, el epitelio tubario disminuye su altura. Pueden observarse características similares durante el período menstrual. La túnica muscular también responde al estímulo estrogénico aumentando su contractilidad durante la primera etapa del ciclo, llegando a un máximo en el período periovulatorio, y disminuye durante la etapa progestacional y en el embarazo.

4 ÚTERO

El útero es un órgano hueco formado por una porción superior o cuerpo uterino y una porción inferior denominada cérvix o cuello del útero. Entre el cuerpo y el cuello se halla el istmo, que conecta la cavidad uterina con el canal cervical.

El cuerpo uterino es la porción más voluminosa del órgano donde se implanta el cigoto, y cursa su desarrollo y su crecimiento en el transcurso del embarazo. Al microscopio óptico, el cuerpo uterino es un órgano hueco cuya pared presenta, desde la luz hasta la periferia, tres túnicas: endometrio, miometrio y perimetrio, las cuales experimentan cambios durante el ciclo sexual femenino y el embarazo, que pueden observarse en los preparados histológicos con H-E (figs. 16.11 y 16.12).

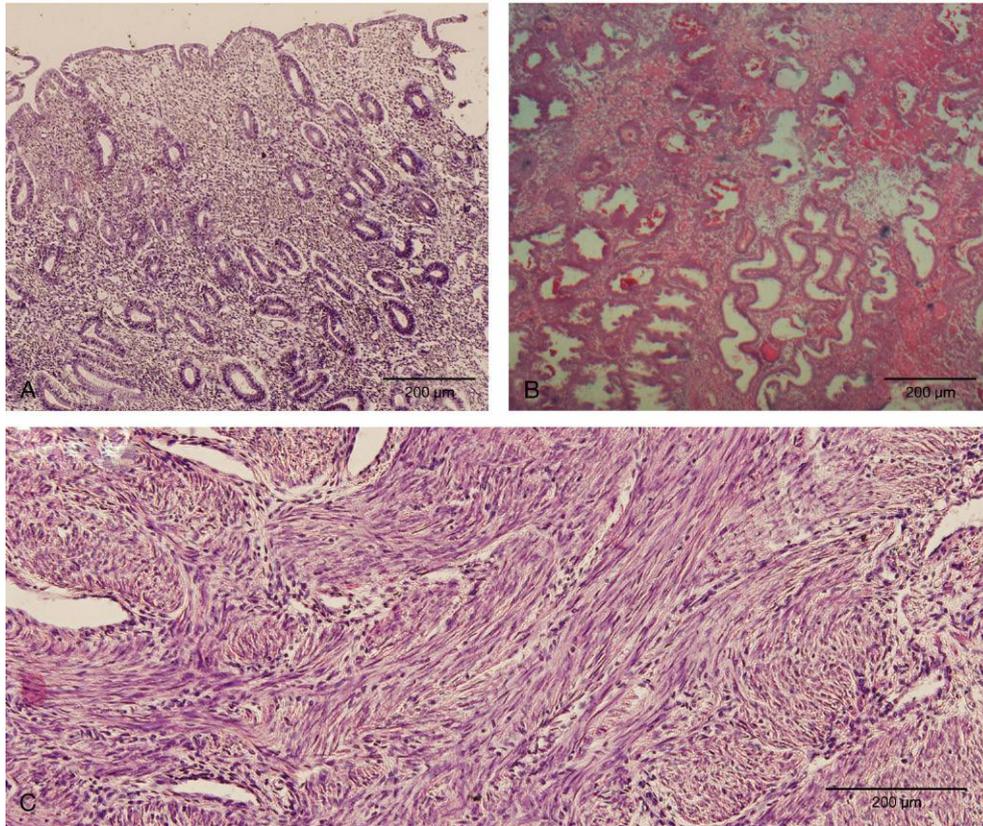


FIGURA 16.11 Fotomicrografía de cortes de útero de rata. **A)** Tinción con hematoxilina-eosina. En el endometrio en la etapa proliferativa, se observan cortes transversales de las glándulas uterinas, que son rectas. **B)** Tinción de PAS. Se observa el endometrio en la etapa secretora, en la que las glándulas uterinas se presentan tortuosas y con secreción PAS positiva en su interior. **C)** Tinción con hematoxilina-eosina. Se observan las fibras musculares lisas del miometrio en distintas incidencias de corte.

4.1 Endometrio

Está compuesto por un epitelio de revestimiento cilíndrico simple, que se continúa con un epitelio glandular exocrino de células cilíndricas que se invagina formando glándulas multicelulares tubulares simples ramificadas. Al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina, y en distintas incidencias de corte, pueden observarse estructuras tubulares con luz central revestidas por células epiteliales que, según la etapa del ciclo femenino, pueden mostrar material de secreción en la luz. Tanto el epitelio de revestimiento como el glandular asientan sobre un estroma de tejido conectivo no especializado colágeno laxo muy celular y vascularizado.

El epitelio de revestimiento cilíndrico presenta células secretoras mucosas que, al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina, se observan alargadas con un núcleo basal y un citoplasma acidófilo pálido. Las células secretoras que forman las glándulas endometriales se observan cilíndricas con un

núcleo basal y un citoplasma acidófilo pálido con hematoxilina-eosina, y muestran una tinción rojo-magenta si se utiliza la técnica de PAS debido a que contienen hidratos de carbono en sus gránulos. La ultraestructura se asemeja a la de las células sintetizadoras de glucoproteínas con un RER desarrollado, un Golgi supranuclear y gránulos de mucígeno. Intercaladas entre las células secretoras se observan algunas células cilíndricas ciliadas similares a las del epitelio de revestimiento tubario.

El estroma endometrial está representado por tejido conectivo colágeno laxo con fibras reticulares asociado a un abundante componente vascular. Según las características funcionales e histológicas del endometrio, suele subdividirse en dos estratos: *a)* funcional, que comprende el epitelio de revestimiento y el tercio medio y superior de la glándula con su estroma circundante, y *b)* basal, que comprende el tercio inferior glandular con su estroma circundante (v. [fig. 16.12](#)).

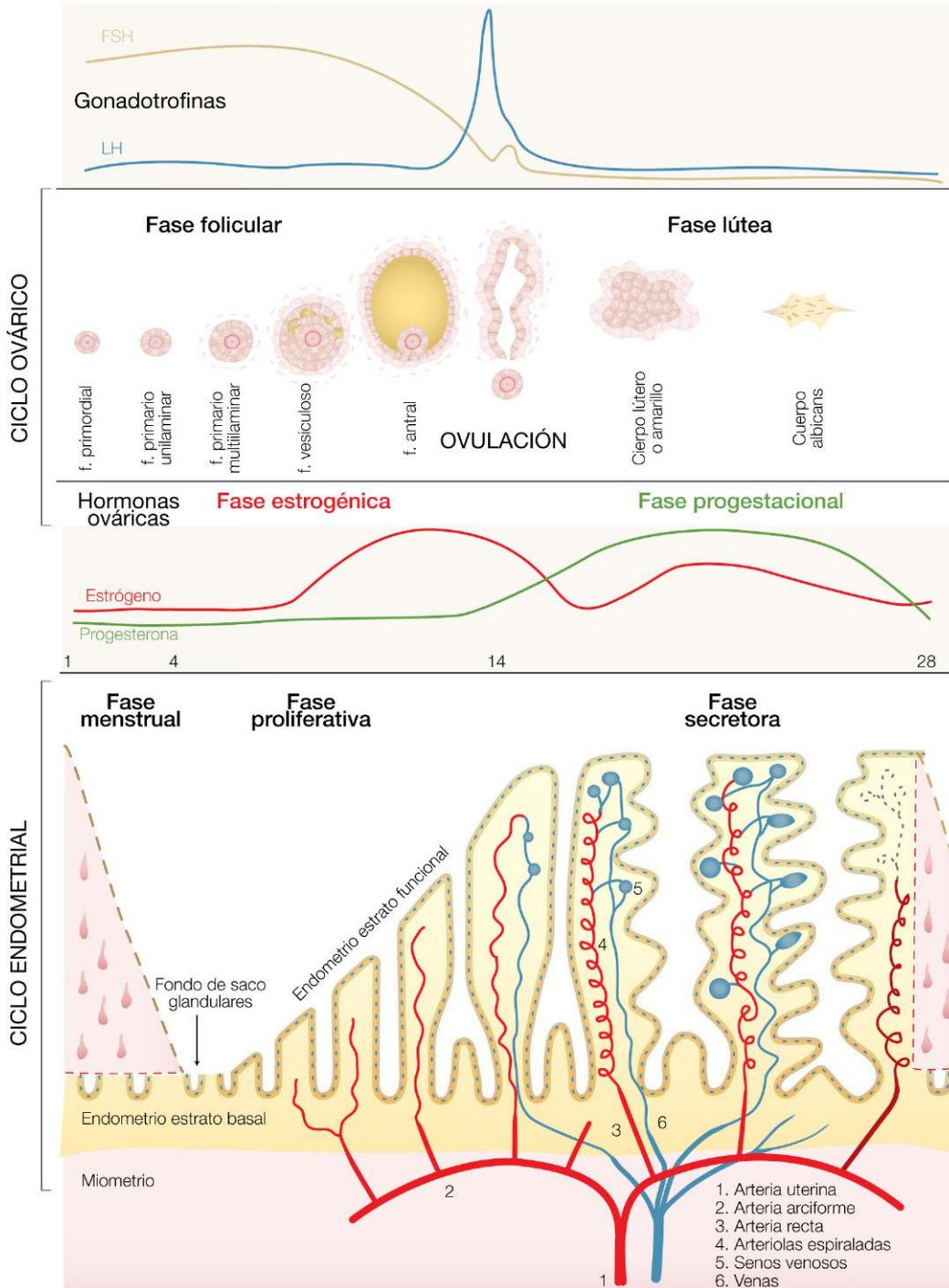


FIGURA 16.12 Esquema que representa los cambios histológicos que se producen según las distintas fases del ciclo sexual en el ovario y en el endometrio. Se indica la regulación de las gonadotrofinas y las hormonas ováricas, respectivamente.

4.2 Miometrio

Es la túnica media de la pared uterina y la de mayor grosor. Representa aproximadamente el 60% del espesor de la pared del cuerpo uterino. Está formado por células musculares lisas dispuestas en diferentes

direcciones que pueden observarse al microscopio óptico en distintas incidencias de corte, rodeadas por el componente de soporte representado por tejido conectivo no especializado colágeno laxo y abundantes vasos sanguíneos de diferentes calibres.

Algunos autores describen cuatro capas de disposición de las fibras musculares del miometrio: *a)* longitudinal interna, subvascular o submucosa; *b)* circular u oblicua media, también llamada estrato vascular debido a que está altamente vascularizada; *c)* circular externa o supravascular, donde también se observan algunos haces musculares de disposición longitudinal, y *d)* estrato subseroso, que es una delgada región con haces longitudinales de músculo liso. Ciertos autores mencionan sólo tres capas (dos longitudinales con una vascular en la región central). Otros autores describen una disposición helicoidal de las fibras musculares que justificarían la contracción rítmica del miometrio durante el embarazo (contracciones de Braxton Hicks). No obstante, a pesar de esta subdivisión, la observación del miometrio al microscopio óptico demuestra que las tunicas no están bien delimitadas, y sólo se aprecian los haces musculares en distintas incidencias de corte entremezclados con vasos sanguíneos grandes y pequeños.

4.3 Perimetrio

Es un repliegue del peritoneo que tapiza el tercio medio y superior del cuerpo uterino. Está compuesto por una serosa con tejido conectivo no especializado colágeno laxo, tejido adiposo, vasos sanguíneos, nervios y un epitelio de revestimiento plano simple peritoneal o mesotelio. El perimetrio del tercio inferior del cuerpo uterino carece de mesotelio y conserva los componentes restantes, por lo que se denomina adventicia.

4.4 Irrigación uterina

El cuerpo uterino está irrigado por ramas de la arteria uterina que ingresan por el perimetrio y penetran en el miometrio hasta llegar al estrato vascular, donde se denominan arterias arciformes o arcuatas debido a la forma de su trayecto (formando arcos). Dichos vasos recorren el miometrio en forma circular y se ramifican en arteriolas rectas, que irrigan el estrato basal del endometrio y penetran en el estrato funcional, dando origen a las arteriolas espiraladas, denominadas así por su trayecto tortuoso. Las arteriolas espiraladas recorren el estrato funcional originando ramas que se anastomosan alrededor de las glándulas, y finalizan en una extensa red capilar que termina en dilataciones

o senos venosos debajo del epitelio de revestimiento. Estos senos venosos desembocan en vénulas que terminan en las venas uterinas (v. [fig. 16.12](#)).

4.5 Ciclo endometrial

El ciclo endometrial es el conjunto de cambios que ocurren en el endometrio desde el primer día de la menstruación hasta el inicio de la fase menstrual del ciclo siguiente; se subdivide en tres etapas: menstrual, proliferativa y secretora (v. [fig. 16.9](#)).

4.5.1 Etapa menstrual

Este evento se produce por la disminución de los niveles plasmáticos de progesterona y estrógenos ováricos que ocurre al finalizar la etapa lútea ante la ausencia de fecundación. El déficit hormonal produce un colapso (vasoconstricción) prolongado de las arteriolas espiraladas, generando una disminución en la irrigación (isquemia) del estrato funcional endometrial. La isquemia genera muerte celular con desprendimiento del estrato funcional hacia la luz de la cavidad uterina. Los lechos vasculares quedan abiertos y se vierte sangre de éstos junto con las estructuras celulares del estrato funcional del endometrio. Este fenómeno dura aproximadamente entre 3 y 5 días y coincide con el inicio de la etapa folicular del ciclo ovárico.

4.5.2 Etapa proliferativa

Esta etapa se inicia al finalizar la menstruación y se prolonga hasta la mitad del ciclo (día 14), cuando se produce la ovulación. Durante esta etapa, los estrógenos ováricos estimulan el epitelio y el estroma endometrial del estrato basal, que no se desprende durante la menstruación por no ser hormonodependiente, produciéndose la recuperación del estrato funcional, a expensas de éste. Las células epiteliales de las glándulas se reproducen hasta regenerar nuevamente el epitelio superficial. A continuación, las células del endometrio continúan proliferando hasta llegar a un grosor endometrial total de aproximadamente 5 mm. La finalidad de esta proliferación celular es la reparación del endometrio después de la menstruación y la provisión de un ambiente propicio para la implantación del cigoto, si es que se produce la fecundación.

TABLA 16.1 Cambios histológicos del endometrio y su correlación con las etapas del ciclo sexual femenino

Etapas del ciclo	Proliferativa	Secretora
Epitelio	Reepitelización superficial después de la menstruación Mitosis de células epiteliales glandulares (seudoestratificación) Acumulación de glucógeno en células epiteliales glandulares Elongación glandular, glándulas rectas	Secreción en la luz glandular (PAS positiva) Vacuolización de las células glandulares (Vacuola de glucógeno con desplazamiento del núcleo hacia la porción apical) Glándulas tortuosas dilatadas con aspecto «en helecho-serrucho»
Estroma	Mitosis Crecimiento de las arteriolas espiraladas y formación de neovasos capilares	Mitosis Importante edema del estroma, que dispersa los elementos celulares (aspecto de núcleos desnudos) Crecimiento de arteriolas espiraladas hasta la base del epitelio de revestimiento Células predeciduales o deciduoides: células estromales con cúmulos de lípidos y glucógeno precursoras de las deciduales verdaderas que aparecen si hay nidación del cigoto Granulocitos endometriales: células estromales con núcleos de cromatina densa y citoplasmas intensamente acidófilos Infiltrado leucocitario fisiológico
Altura endometrial	0,5-4 mm	3,5-7 mm

4.5.3 Etapa secretora

Empieza después de la ovulación, coincidiendo con la etapa lútea del ovario, y finaliza aproximadamente el día 28-30 del ciclo. Durante esta etapa, el endometrio continúa su proliferación y muestra la máxima secreción glandular. Las glándulas se vuelven tortuosas y aumentan su secreción. Por su forma, a las glándulas en este período se las denomina glándulas «en hoja de helecho-serrucho»; sus células se cargan de glucógeno. Estos cambios tienen por objetivo permitir la nutrición del cigoto implantado. El principal estímulo para la secreción glandular es la progesterona sintetizada por el cuerpo lúteo. De no producirse el embarazo, el descenso de progesterona y estrógenos generado por la involución del cuerpo lúteo produce un colapso de las arteriolas espiraladas del endometrio, lo cual lleva a la isquemia del estrato funcional y, por consiguiente, a una nueva menstruación (tabla 16.1).

4.6 Cuello uterino

El cuello uterino o cérvix se encuentra en la porción inferior del cuerpo uterino y forma un canal que

desemboca en la porción superior de la vagina. Anatómicamente tiene un orificio cervical interno (OCI), donde el canal cervical se comunica con la luz del cuerpo uterino, y un orificio cervical externo (OCE) a través del cual se comunica con la luz de la cavidad vaginal. La porción inferior del cérvix protruye hacia la vagina («hocico de Tenca»); por este motivo serán diferentes las características histológicas observadas en la superficie externa, que mira hacia este órgano, denominada exocérvix, y en la interna o endocérvix, cuyo epitelio de revestimiento se continúa con el epitelio endometrial (fig. 16.13).

El endocérvix está revestido por un epitelio cilíndrico simple con células secretoras mucosas y escasas células ciliadas similar al del endometrio. Este epitelio se invagina formando criptas tortuosas que en la luz muestran material de secreción mucoso acidófilo pálido con hematoxilina-eosina, y PAS positivo. En ocasiones, estas criptas pueden obstruirse y acumular el material de las células secretoras, protruyendo en la luz estructuras ovoides patológicas denominadas huevos o quistes de Naboth. El exocérvix está revestido por un epitelio plano estratificado no queratinizado

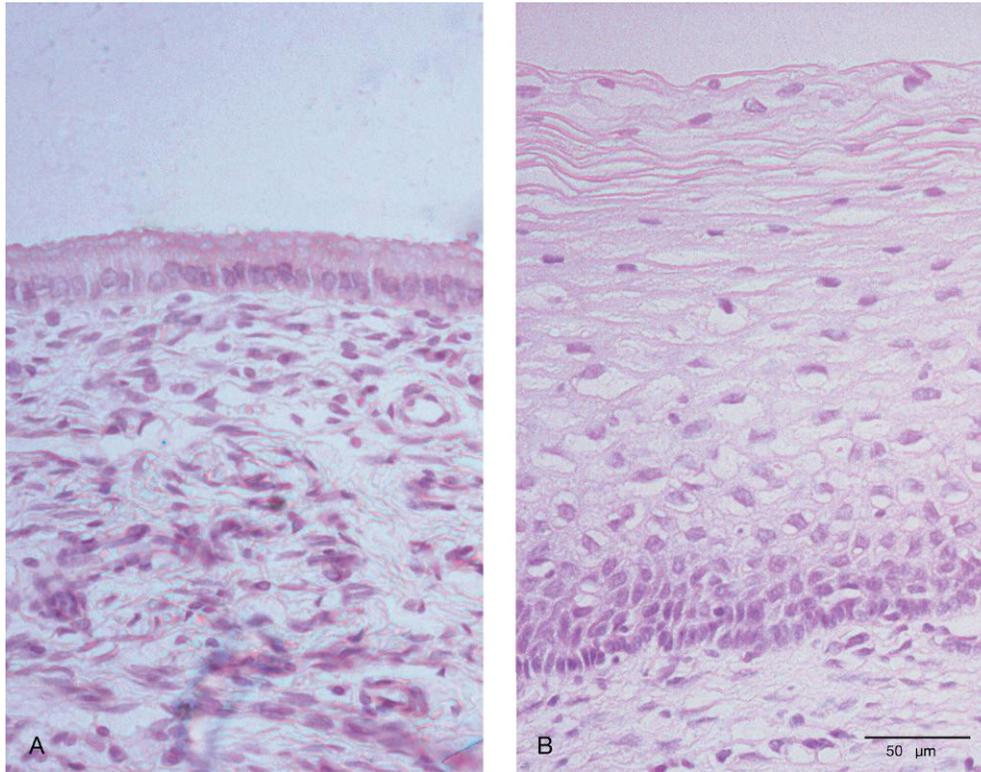


FIGURA 16.13 Fotomicrografía de cuello uterino de rata teñido con hematoxilina-eosina. **A)** Endocérvix. Se observa la mucosa con epitelio cilíndrico simple continuación del epitelio endometrial. **B)** Exocérvix. Se observa la mucosa con epitelio plano estratificado que se continúa con el epitelio vaginal.

que se continúa con el epitelio superficial de la vagina. Las células más superficiales del epitelio tienen citoplasmas muy pálidos debido a la acumulación de glucógeno intracelular. Debajo de ambos epitelios se observa tejido conectivo no especializado colágeno denso, con fibras elásticas, haces de células musculares lisas dispuestas de manera circular y un componente vascular inmerso que constituye el estroma de soporte mecánico y nutritivo. Algunos autores se refieren a la capa muscular como una túnica circular llamada también esfínter de Von Ebner.

En la región del OCE se produce el cambio entre el epitelio cilíndrico simple del endocérvix y el plano estratificado del exocérvix, en forma abrupta denominada zona de transición (ZDT). La ZDT es el lugar más frecuente de inicio de las neoplasias cervicales, las más prevalentes del aparato reproductor femenino después del carcinoma mamario, debido a que el predominio de un tipo de epitelio sobre otro depende de cambios hormonales y funcionales (pubertad, embarazo, menopausia) y hace que esta zona constituya una «zona de lucha de epitelios».

4.6.1 Cambios del endocérvix durante el ciclo sexual femenino

El endocérvix no experimenta cambios cíclicos histológicos como los que sufre el endometrio, pero sí capacidad de responder a las hormonas sintetizadas por el ovario modificando las características y el volumen del moco secretado por las células epiteliales de las glándulas endocervicales. El estímulo estrogénico, predominante durante la primera etapa del ciclo, aumenta 10 veces el volumen de secreción glandular, liberando un moco abundante, fluido («filante») y alcalino que colabora en el ascenso espermático para favorecer la fecundación tras la ovulación. En la segunda mitad del ciclo, por efecto de la progesterona secretada por el cuerpo lúteo, el moco cervical es más escaso, viscoso y ácido, lo cual impide el ascenso espermático.

5 VAGINA

La vagina es un órgano hueco que forma la última porción de los genitales internos femeninos. Es un órgano muy elástico que participa en la cópula y en el

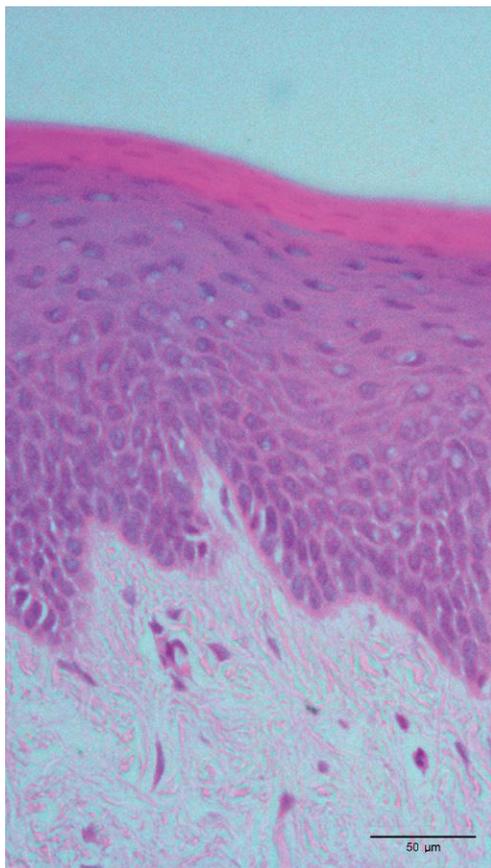


FIGURA 16.14 Fotomicrografía de un corte de vagina de rata teñido con hematoxilina-eosina. Se observa el epitelio plano estratificado no queratinizado que descansa sobre un tejido conectivo colágeno con fibras elásticas.

pasaje del feto durante el parto. Está compuesto, desde la luz hasta la periferia, por tres tunicas: mucosa, muscular y adventicia.

5.1 Mucosa

Está compuesta por: *a*) epitelio de revestimiento plano estratificado no queratinizado, que asienta sobre una *b*) lámina propia o corion de tejido conectivo colágeno laxo (fig. 16.14).

- **Epitelio.** Se continúa con el epitelio del exocérnix y presenta diferentes estratos celulares de basal a superficial (fig. 16.15).
 - Células basales: son las más profundas, asientan sobre la membrana basal y al microscopio óptico se observan cilíndricas, con núcleos ovales de cromatina laxa y citoplasma basófilo.

En su ultraestructura tienen hemidesmosomas que permiten el anclaje a la membrana basal.

- Células parabasales: dispuestas en dos o tres capas sobre las células basales; se observan al microscopio óptico con forma redondeada o poliédrica (15-30 μm) con núcleos redondos, centrales de cromatina laxa y citoplasma basófilo.
- Células intermedias: son células de forma poligonal de aproximadamente 30-40 μm de diámetro, con núcleo ovalado, central de cromatina menos laxa y citoplasma basófilo muy pálido debido a la acumulación de glucógeno intracelular.
- Células superficiales: son células planas que se desprenden en la superficie del epitelio que son reemplazadas por células de capas más profundas. Al microscopio óptico con la técnica de hematoxilina-eosina, se observan con núcleos picnóticos (que protruyen en un corte transversal del epitelio) y citoplasmas pálidos con halo de glucógeno perinuclear.
- **Lámina propia.** Está representada por un tejido conectivo colágeno laxo con fibras elásticas que puede presentar tejido linfóide difuso o nodular que protruye hacia el epitelio formando pliegues evidentes al microscopio óptico que ayudan al diagnóstico diferencial. Otro elemento importante es la presencia de abundantes vasos venosos de mediano y pequeño calibre en las profundidades del corion.

5.2 Muscular

Esta túnica está compuesta por haces de músculo liso dispuestos en una capa circular interna y otra longitudinal externa, aunque algunos autores sólo describen fibras musculares en distintas direcciones.

5.3 Adventicia

Está formada en su parte interna por tejido conectivo no especializado, colágeno denso, con abundantes fibras elásticas, que se hace laxo en la porción externa con abundantes células adiposas, filetes nerviosos y vasos (es llamativo un rico plexo venoso).

5.4 Extendido vaginal

Las células del epitelio de revestimiento plano estratificado vaginal y exocervical responden a los

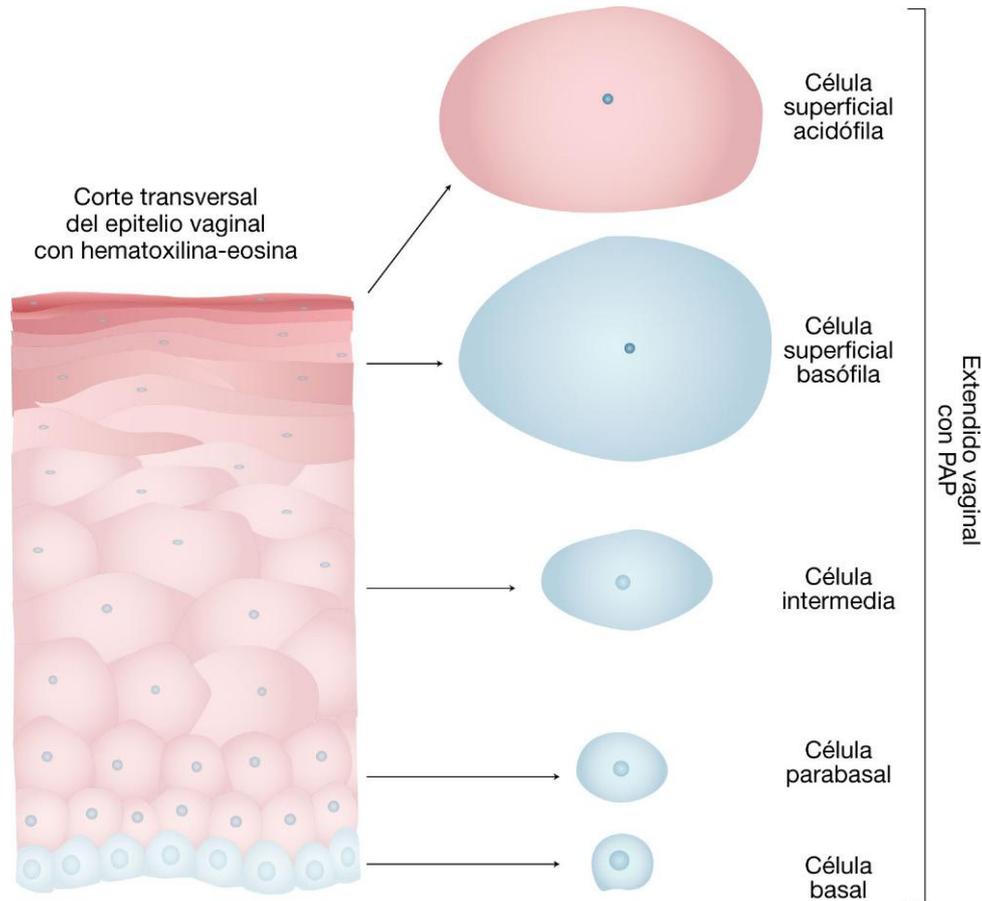


FIGURA 16.15 Esquema del epitelio escamoso vaginal y los diferentes tipos celulares que pueden observarse en un extendido celular por medio de la técnica de PAP. Obsérvese que las células de los distintos estratos presentan cambios a nivel morfológico, en el tamaño y en la tinción del citoplasma y de los núcleos.

estrógenos aumentando su proliferación y la síntesis de glucógeno. Este aumento de la proliferación da lugar a una mayor descamación de células superficiales durante la primera etapa del ciclo ovárico (folicular/estrogénica), que disminuye en la segunda mitad (fase lútea/progestacional), donde hay un menor tono estrogénico y predomina la secreción de progesterona. Durante la edad fértil, el epitelio sufre cambios cíclicos y mantiene su trofismo, mientras que antes de la menarquia (primera menstruación) o en el período posmenopáusico (cese del ciclo menstrual), los bajos niveles de estrógenos circulantes disminuyen la proliferación y la descamación de las células superficiales, observándose un epitelio hipotrófico o atrófico. Estos cambios se reflejarán en la citología obtenida a través de la técnica de extendido vaginal descrita por George Papanicolaou a comienzos del siglo pasado.

El extendido vaginal es una técnica sencilla y económica realizada de manera rutinaria en el consultorio de ginecología, que permite el estudio citológico del epitelio de revestimiento del exocérnix y del epitelio vaginal para el diagnóstico precoz de la patología neoplásica. Se realiza en la mitad del ciclo, colocando un espéculo en el canal vaginal y tomando una muestra con un cepillo, pipeta o espátula de los fondos de saco vaginales posterior, laterales y del orificio cervical externo (moco) (fig. 16.16). Una vez tomada la muestra, se extiende sobre un portaobjetos y se fija rápidamente. Se utilizan en la práctica diaria fijadores de cabello en aerosol (spray), dado que aportan una apropiada conservación de la celularidad. Una vez fijado, se remite al anatomopatólogo para su estudio citológico, donde se realiza la coloración con Papanicolaou, de ahí que al extendido vaginal se lo conozca como PAP. Esta coloración contiene

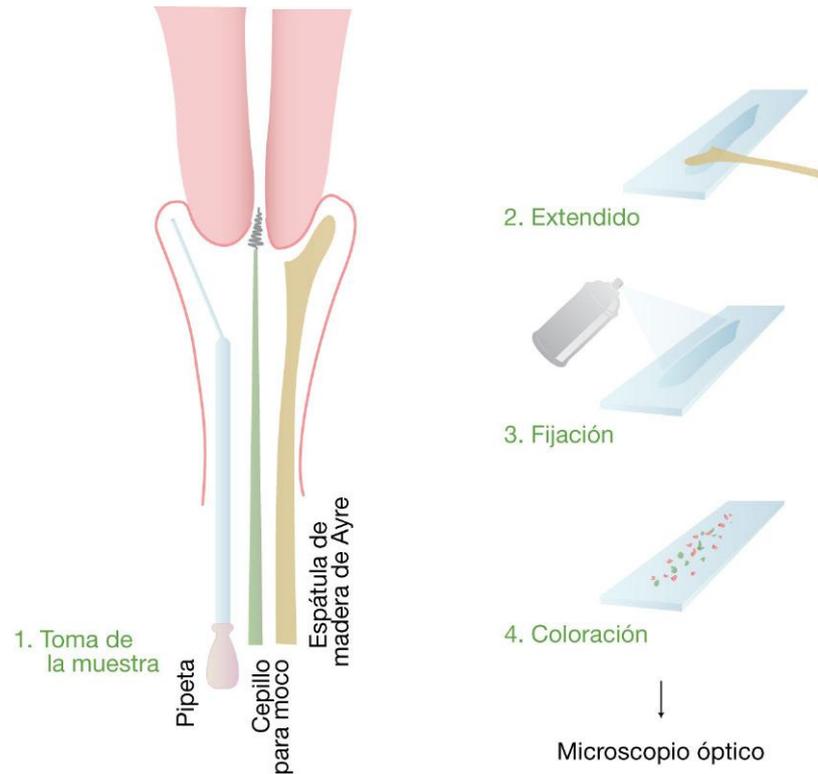


FIGURA 16.16 Esquema que indica los distintos elementos que se utilizan para la toma de la muestra en la realización de un PAP (1). A la derecha se ilustran los pasos para llevar a cabo el extendido (2), la fijación (3) y la coloración (4).

hematoxilina de Harris (colorante nuclear), y los siguientes colorantes citoplasmáticos: eosina, naranja G, verde luz, marrón Bismark y ácido fosfotúngstico. Primero se efectúa la inmersión en la hematoxilina, luego en naranja G y, por último, en una solución compuesta por los colorantes restantes. Dado que los colorantes citoplasmáticos son todos ácidos, por convención lo teñido de rojizo se considera acidófilo y lo teñido azul-verdoso se considera cianófilo (evitando así el término basófilo, que sería erróneo).

Esta técnica permite observar los núcleos celulares por el aporte de la hematoxilina, citoplasmas acidófilos y eritrocitos (eosina), células de la sangre (naranja G), mucus (marrón Bismark), y se tiñen de color verde (cianofilia) los citoplasmas de las células parabasales, intermedias y superficiales cianófilas. Los elementos visualizados en el extendido vaginal normal son:

- **Células superficiales:** son células grandes de escaso espesor (planas), poliédricas (aproximadamente 60 μm de diámetro), con un núcleo central picnótico. Según la tinción citoplasmática,

con esta técnica se clasifican en acidófilas y en cianófilas (mal llamadas basófilas). Las células superficiales predominan en la etapa estrogénica; son más abundantes las acidófilas, que pueden llegar a observarse en un 70% aproximadamente durante el período periovulatorio. Durante la etapa progestacional, la proliferación epitelial disminuye, y en consecuencia también disminuye el porcentaje de células superficiales.

- **Células intermedias:** son más pequeñas (aproximadamente 30 μm de diámetro) que las superficiales. Se observan redondeadas o poliédricas, con un núcleo central de cromatina laxa y un citoplasma levemente cianófilo. Se observan en mayor porcentaje en los extendidos realizados durante el período progestacional.
- **Células naviculares:** son células intermedias que durante el embarazo pueden acumular grandes cantidades de glucógeno citoplasmático, observándose un desplazamiento del núcleo hacia la periferia con citoplasma plegado en sus bordes e intensamente cianófilo. Suelen denominarse

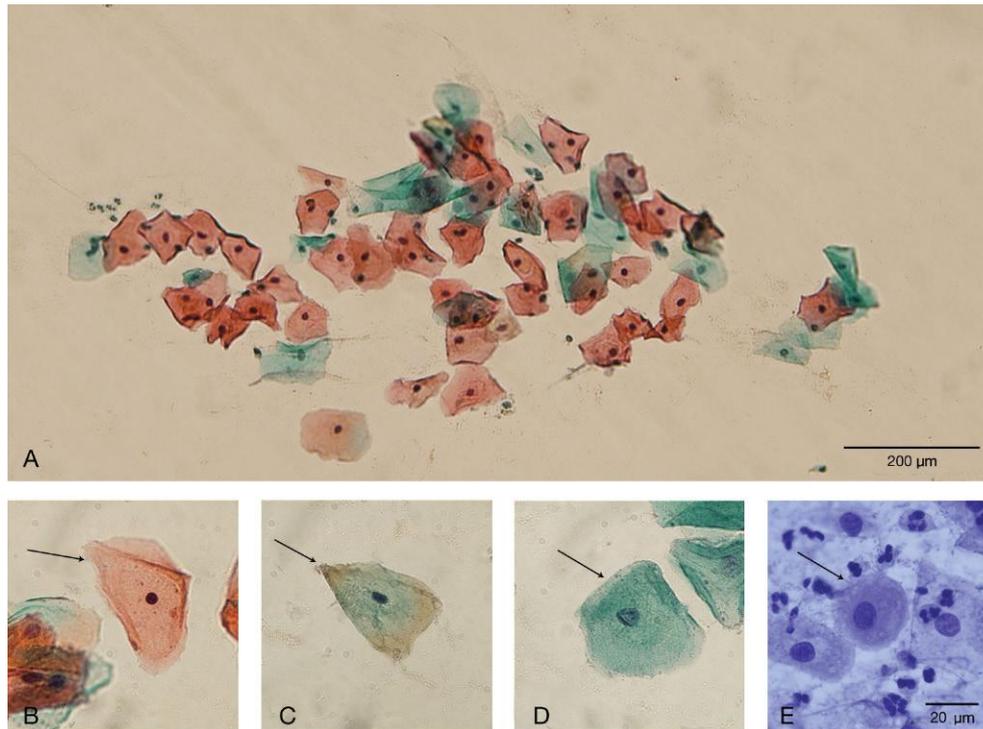


FIGURA 16.17 Fotomicrografía de extendido vaginal humano teñido con la técnica de Papanicolaou. **A)** Se observan células superficiales acidófilas y células superficiales cianófilas. **B)** Célula superficial acidófila. **C)** Célula superficial cianófila. **D)** Célula intermedia (cianófila). **E)** Célula parabasal (cianófila).

naviculares por su similitud con la silueta de un bote o nave.

- **Células parabasales:** son células pequeñas (aproximadamente 15 μm de diámetro), redondeadas, con núcleos redondos de cromatina laxa y un citoplasma intensamente basófilo. Su hallazgo es sinónimo de hipotrofia o atrofia epitelial y se observan de manera frecuente en epitelios sometidos a un bajo estímulo estrogénico, como ocurre en las mujeres posmenopáusicas. Un extendido trófico en una mujer menopáusica indica un nivel circulante de estrógenos inadecuado para la edad, y es patológico.
- **Células endocervicales:** son células descamadas del endocérnix que salen a través del OCE y pueden hallarse en los extendidos. Se observan cilíndricas con un núcleo excéntrico y un citoplasma cianófilo (si el extendido es de la etapa estrogénica) o pálido por la acumulación de glucógeno, con un núcleo desplazado hacia la región apical y «vacuolización» (si el extendido es de la etapa progestacional).
- **Células escamosas superficiales:** son células superficiales que se observan anucleadas con

citoplasmas intensamente acidófilos por los abundantes filamentos intermedios de citoqueratina. Su presencia indica un proceso de queratinización del epitelio que puede observarse en condiciones fisiológicas, o ser patológico si el número de células escamosas es excesivo, un elemento que debe hacer sospechar lesiones epiteliales preneoplásicas (fig. 16.17).

También es posible observar macrófagos, leucocitos, eritrocitos, mucus y bacilos de la flora vaginal normal denominados *Lactobacillus* grampositivos o bacilos de Döderlein.

El extendido vaginal aporta datos al médico en dos aspectos:

1. **Estudio hormonal:** hace referencia a la correlación entre los tipos celulares observados y la etapa del ciclo sexual femenino en la que fue tomada la muestra. Por este motivo, a todas las mujeres se les pregunta la fecha de la última menstruación, para buscar una correlación entre la etapa del ciclo y la celularidad observada, o bien se aclara si está en menopausia. El extendido tomado durante la etapa estrogénica mostrará un porcentaje mayor

CUADRO 16.2 Cambios en la citología exfoliativa y su correlación con las etapas del ciclo ovárico

- Etapa folicular/estrogénica (días 1-12)
 - Mayor porcentaje de células superficiales acidófilas y cianófilas
 - Menor porcentaje de intermedias
 - Escasos leucocitos
 - Escaso mucus
- Ovulación y período periovulatorio (días 12-15)
 - Predominio de superficiales, 70% de células acidófilas
 - Algunos leucocitos
 - Abundante mucus
- Etapa lútea/progestacional (días 16-28)
 - Mayor porcentaje de células intermedias
 - Menor porcentaje de superficiales con predominio de cianófilas
 - Algunas naviculares
 - Algunos leucocitos
 - Abundante mucus

de células superficiales y menor de células intermedias, por la mayor proliferación y descamación que genera el estímulo estrogénico. No obstante, si la muestra se toma en la etapa progestacional, como disminuye el efecto estrogénico, habrá una menor proliferación y se observarán menos células superficiales y más intermedias (cuadro 16.2).

2. *Estudio morfológico*: implica la observación de las características celulares para notificar: si las células son normales (clase I), si hay anomalías inflamatorias (no neoplásicas) (clase II), si las características celulares son sospechosas (clase III) y si hay anomalías certeras de neoplasia (fragmentación nuclear, núcleos lobulados, células de formas aberrantes o multinucleadas con diferentes condensaciones cromatínicas) (clase IV-V). Sabiendo que el carcinoma de cérvix es una de las patologías neoplásicas más frecuentes del aparato reproductor femenino, el estudio rutinario de la citología permite, con un método sencillo y económico, el diagnóstico precoz y realizar el tratamiento oportuno. Si el carcinoma no atravesó aún la membrana basal (carcinoma in situ) la cirugía es curativa (ya que las células no atravesaron la membrana basal y no se dispersaron por la circulación); si por el contrario el carcinoma atraviesa la membrana basal se disemina

produciendo metástasis ganglionares y en distintos órganos.

Otros aportes del extendido vaginal apuntan al diagnóstico de patologías infecciosas del tracto genital femenino (presencia de parásitos, hongos, bacterias, alteraciones celulares sugerentes de infecciones virales, etc.).

El estudio PAP se requiere una vez iniciada la actividad sexual o bien después de los 21 años. Debe realizarse anualmente los primeros tres años, y de ser normales y sin factores de riesgo se repiten cada 2-3 años hasta los 30 años y cada 3-5 años hasta los 65 años.

6 GLÁNDULA MAMARIA

Las glándulas mamarias son dos órganos ubicados en la región anterior del tórax sobre los músculos pectorales. Se las clasifica como glándulas exocrinas tubuloalveolares compuestas ramificadas. Al microscopio óptico se observa como un órgano macizo recubierto por tejido conectivo colágeno denso, no modelado, que envía tabiques subdividiéndolo en 15 a 20 lobulillos, cada uno de los cuales desemboca en un conducto principal independiente. Cada lobulillo está representado por grupos de adenómeros de tipo tubuloalveolar ramificado, revestidos por un epitelio glandular exocrino cúbico simple, asociados a conductos intralobulillares que asientan sobre un estroma de tejido conectivo colágeno laxo. En los tabiques interlobulillares pueden observarse vasos arteriales y venosos, nervios y conductos interlobulillares.

El parénquima mamario está representado por adenómeros y conductos excretores intralobulillares.

6.1 Adenómeros

Son de tipo tubuloalveolar ramificados; al microscopio óptico se observan con una luz central bien evidente, revestidos por un epitelio glandular exocrino cúbico simple cuyas células tienen un núcleo redondo con cromatina laxa y citoplasma basófilo. Están rodeados por células contráctiles mioepiteliales. Al microscopio electrónico presentan abundante RER y Golgi, lisosomas e inclusiones lipídicas. En la periferia de los adenómeros se observan células mioepiteliales (fig. 16.18).

6.2 Conductos excretores

Los conductos excretores se dividen en intralobulillares y interlobulillares. Los primeros pueden observarse al microscopio óptico entre los adenómeros revestidos por un epitelio cúbico simple, lo cual en ocasiones dificulta poder diferenciarlos. Los conductos interlobulillares están inmersos en los tabiques de tejido conectivo colágeno denso, revestidos por un epitelio de tipo cilíndrico simple o biestratificado de células altas, con núcleos basales y citoplasmas acidófilos. Los conductos galactóforos son estructuras de gran calibre, con luz bien evidente, que representan el tramo final de la vía de excreción. Están revestidos por epitelio cilíndrico biestratificado que en su tramo final, cuando contacta con la piel superficial, se transforma en plano estratificado. Respecto a la ultraestructura, todos los conductos excretores comparten características similares, mostrando abundantes mitocondrias, que aportan el ATP necesario para el funcionamiento de bombas de membrana, que permiten el intercambio electrolítico que deben realizar para modificar el producto de la secreción.

Dichas organelas son las responsables de la acidofilia que presentan cuando se los tiñe con hematoxilina-eosina. Cada galactóforo recibe la secreción de un lobulillo mamario; por lo tanto, desembocarán en el pezón entre 18 y 20 galactóforos aproximadamente.

6.3 Estroma mamario

El estroma mamario es fibroadiposo, compuesto por el tejido conectivo no especializado, colágeno denso y no modelado que rodea los lobulillos, acompañado de tejido adiposo, vasos y nervios más el tejido conectivo colágeno laxo intralobulillar.

Durante la vida fértil, la glándula mamaria responde a los estrógenos y la progesterona incrementando el trofismo de su parénquima, mientras que durante la menopausia o la posmenopausia, el descenso de los estrógenos y la progesterona disminuye la proliferación de adenómeros y conductos, y al microscopio óptico se observa un aumento del estroma fibroadiposo con escasos adenómeros y conductos excretores (v. [fig. 16.18](#)).

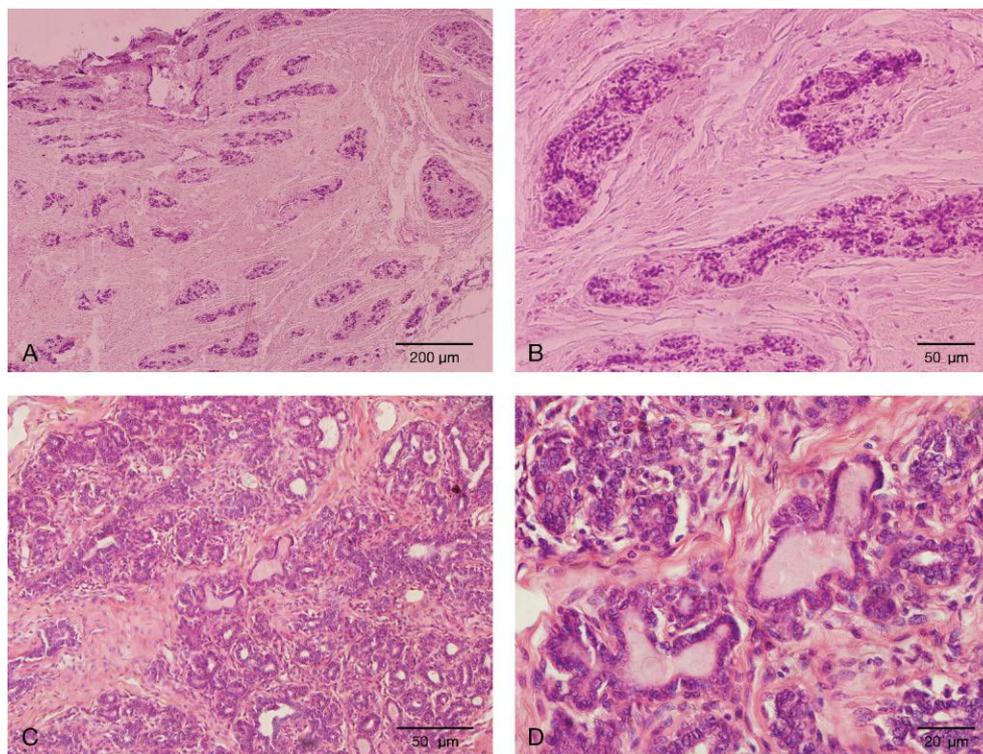


FIGURA 16.18 Fotomicrografía de corte histológico de una glándula mamaria de rata teñida con hematoxilina-eosina. **A y B)** Glándulas en reposo o inactivas. **C y D)** Glándulas mamarias secretantes o activas (embarazo o lactancia).

TABLA 16.2 Hormonas que actúan sobre la glándula mamaria

Hormona	Origen	Efecto sobre la mama
Estrógenos Progesterona	Ovario	Estimulan la proliferación del epitelio ductal de la mama Estimulan la proliferación del epitelio alveolar de la mama
Prolactina	Adenohipófisis	Estimula el adenómero mamario para la síntesis de la leche materna
Oxitocina	Neurohipófisis	Estimula las células mioepiteliales para la contracción favoreciendo la eyección láctea

6.4 Función de la glándula mamaria

La función de la glándula mamaria es la producción de leche para nutrir al neonato durante los primeros meses de vida. La leche materna no sólo proporciona nutrientes para el niño, sino también anticuerpos (IgA secretora) que le otorgan inmunidad pasiva, principalmente durante los primeros días (calostro). Los estrógenos y la progesterona ováricos actúan sobre el desarrollo de la glándula mamaria. Las hormonas hipofisarias, prolactina y oxitocina estimulan la producción y la eyección de la leche, respectivamente (tabla 16.2).

7 VULVA

Comprende los genitales externos (monte de Venus, labios mayores y menores y vestíbulo). El monte de Venus o monte pubiano es una almohadilla de grasa subcutánea cubierta de piel con abundante vello. Los labios mayores son prolongaciones posterolaterales del monte de Venus a ambos lados del introito vaginal; histológicamente están formados por piel que recubre una capa de músculo liso, que en su superficie externa presenta abundante vello; en ellos desembocan glándulas apocrinas, sebáceas y sudoríparas ecrinas. Los labios menores son finos pliegues cutáneos, pigmentados por la abundante melanina en la capa basal, sin tejido adiposo ni folículos pilosos, con vasos sanguíneos, fibras elásticas y glándulas sebáceas que no desembocan en folículos pilosos. El vestíbulo es la zona donde se encuentra el clítoris y donde desembocan el meato uretral y la vagina. El clítoris es un pequeño cuerpo eréctil (homólogo al pene del hombre) que consta de dos cuerpos cavernosos rodeados de una vaina fibrocolágena que los separa formando un tabique incompleto, por fuera está

rodeado de piel fina con abundantes nervios sensitivos y corpúsculos de Meissner, Paccini y Krause. Por detrás del clítoris desemboca el meato uretral, a los lados del cual desembocan las glándulas parauretrales de Skene (próstata femenina). Luego se encuentra la desembocadura de la vagina. En todo el vestíbulo desembocan glándulas mucosas vestibulares menores (que rodean el clítoris y el meato uretral) y mayores o de Bartholin, tubuloacinares secretoras de mucus (alrededor de la desembocadura de la vagina). El himen es una fina membrana fibrosa que recubre el orificio vaginal, recubierta por epitelio plano estratificado, queratinizado sólo en su superficie externa, que raramente permanece intacta.

8 PROYECCIÓN CLÍNICA. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (HPV, *human papilloma virus*) es un adenovirus de la familia *Papovaviridae*. Hace décadas que se conoce la relación entre la infección por HPV y las neoplasias del tracto genital inferior femenino. Los distintos subtipos de HPV se han clasificado en bajo, intermedio y alto riesgo oncogénico. La enfermedad se contrae principalmente por transmisión sexual, siendo el HPV un patógeno epiteliotrópico que infecta las células epiteliales de la piel y las mucosas, que genera la proliferación y anomalías celulares en el sitio de la infección, las cuales se traducen en lesiones denominadas condilomas. En la mucosa del tracto genital femenino genera lesiones multicéntricas, y los sitios más afectados son la mucosa vaginal y la cervical. El HPV penetra a través de microtraumatismos del epitelio producidos durante la relación sexual, infecta las células del estrato basal y se incorpora al ADN

nuclear, utiliza la maquinaria biosintética celular para multiplicarse y de esta manera se propaga a todo el epitelio. Las anomalías epiteliales pueden detectarse mediante el estudio de la citología vaginal antes de que se expresen macroscópicamente en la colposcopia. Esto permite el diagnóstico y el tratamiento precoz de las neoplasias malignas del tracto genital inferior. Las células halladas en los extendidos patognomónicos de infección por HPV se denominan coilocitos. Se trata de células grandes con núcleos voluminosos, que superan la superficie citoplasmática, de cromatina laxa y citoplasma con halo pálido perinuclear. Otros cambios celulares que pueden observarse en el contexto del HPV son las células multinucleadas, células superficiales fusiformes, con o sin núcleo, de citoplasma intensamente acidófilo (sugerentes de hiperqueratosis o paraqueratosis epitelial).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fawcett DW. Tratado de Histología. 12.ª ed. México D.F: Interamericana; 1997.
- Gori J, Lorusso A. Ginecología. 2.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2001.
- Greep RO, Weiss L. Histología. 3.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1975.
- Koss LG. Diagnostic Cytology and its Histopathology Bases. 4.ª ed. Filadelfia: JB Lippincott; 1992.
- Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 11.ª ed. Canadá: Elsevier; 2008.
- Sonmezer M, Ozmen B, Atabekoqlu CS, Papuccu EG, Ozkavukcu S, Berker B, et al. Serum Anti-Müllerian Hormone levels correlate with ovarian response in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J Assist Reprod Genetic 2012;29:597-602.

Autoevaluación

Preguntas

1. Cite las características estructurales del folículo primario multilaminar.
2. Describa brevemente la síntesis de estrógenos.
3. ¿Qué características tiene la citología vaginal de un extendido realizado en fase estrogénica?
4. Describa brevemente la organización histológica del cuerpo uterino.
5. Enumere las diferencias estructurales entre el endometrio proliferativo y el secretor.

Respuestas

1. Son más grandes que los primordiales. Al microscopio óptico, el ovocito está revestido por más de una capa de células epiteliales foliculares cúbicas que se denominan células de la granulosa. El estroma ovárico se organiza en la periferia formando la teca folicular. La membrana basal epitelial queda entre las células de la granulosa y la teca folicular; se denomina membrana limitante externa. Presencia de membrana pelúcida.
2. La síntesis de estrógenos es un mecanismo compartido entre las células de la teca interna que,

estimuladas por la LH, sintetizan andrógenos (testosterona), y las células de la granulosa que, por el estímulo de FSH, expresan la enzima aromatasas que convierte la testosterona a estrógenos (estradiol).

3. Mayor porcentaje de células superficiales de predominio acidófilas y menor porcentaje de células intermedias.
 4. Al microscopio óptico, el cuerpo uterino es un órgano hueco cuya pared presenta, desde la luz hasta la periferia, tres túnicas: a) endometrio: compuesto por un epitelio de revestimiento cilíndrico simple que se continúa como epitelio glandular e invagina formando glándulas tubulares simples ramificadas asociado a un estroma de tejido conectivo colágeno laxo muy vascularizado; b) miometrio: formado por músculo liso y vasos sanguíneos arteriales y venosos, y c) perimetrio: serosa en la parte superior y lateral y adventicia en la porción inferior.
 5. La principal diferencia es la estructura de las glándulas uterinas; en el estadio proliferativo son rectas y con escasa luz, y en el estadio secretor presentan una luz dilatada y un trayecto tortuoso (son las denominadas glándulas «en helecho-serrucho»).
-

Aparato reproductor masculino

- 1. Generalidades 313
- 2. Testículo 313
 - 2.1 Túbulo seminífero 314
 - 2.1.1 Funciones de la célula de Sertoli 318
 - 2.2 Histofisiología testicular 319
 - 2.3 Conductos intratesticulares 319
- 3. Vías espermáticas 319
 - 3.1 Epidídimo 319
 - 3.2 Conducto deferente 320
 - 3.3 Conducto eyaculador 320
 - 3.4 Uretra 321
- 4. Glándulas anexas 322
 - 4.1 Vesículas seminales 322
 - 4.2 Próstata 322
 - 4.3 Glándulas bulbouretrales de Cowper 322
 - 4.4 Glándulas de Littre 323
 - 4.5 Pene 323
 - 4.5.1 Histofisiología de la erección peniana 323
- 5. Proyección clínica 324
- Bibliografía recomendada 325

1 GENERALIDADES

El aparato reproductor masculino es el responsable de la producción de los gametos masculinos, los espermatozoides, y de la producción y secreción endocrina de la hormona sexual masculina, la testosterona.

Consta de: *a*) dos gónadas, los testículos, órganos de secreción citocrina (por la producción de espermatozoides) y endocrina (por la secreción de andrógenos, testosterona), alojados fuera del abdomen en las bolsas escrotales; *b*) glándulas accesorias que sintetizan y secretan los componentes no celulares del semen (plasma seminal), la próstata, la vesícula seminal, la glándula bulbouretral de Cowper y las glándulas de Littre, y *c*) una serie de canalículos que reciben, almacenan y excretan el semen (espermatozoides más plasma seminal), conformados por los tubos rectos, *rete testis*, conductos eferentes, epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador y uretra, con sus porciones prostática, membranosa y peniana (fig. 17.1).

El semen es una secreción amarillenta, de olor *sui generis*, que contiene aproximadamente 100 millones

de espermatozoides por mililitro. En cada eyaculación se expulsan alrededor de 3 ml de semen y, por lo tanto, unos 300 millones de espermatozoides. El espermograma es un estudio que se solicita en los casos de esterilidad masculina; en él se estudia el número, la morfología y la movilidad de los gametos masculinos, así como el volumen total del semen, la viscosidad y su contenido en fructosa, fosfatasa ácida, ácido cítrico y otros componentes producidos por las glándulas accesorias.

2 TESTÍCULO

El testículo es la gónada masculina. Poseen forma ovoide y se encuentran alojados en el escroto fuera del abdomen, que permite que el órgano esté a uno o dos grados por debajo de temperatura corporal, lo cual es adecuado para la normal espermatogénesis. Poseen una gruesa cápsula de tejido conectivo colágeno denso, llamada túnica albugínea, de color blanco nacarado, que se engrosa en el polo posterior formando el mediastino testicular o cuerpo

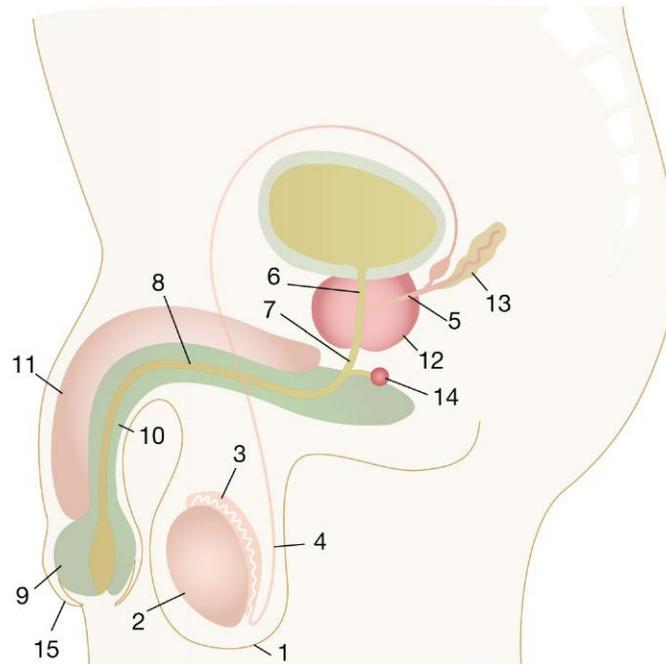


FIGURA 17.1 Esquema de los distintos órganos y estructuras que constituyen el aparato reproductor masculino. 1, escroto; 2, testículo; 3, epidídimo; 4, conducto deferente; 5, conducto eyaculador; 6, uretra prostática; 7, uretra membranosa; 8, uretra peniana; 9, glande; 10, cuerpo esponjoso; 11, cuerpos cavernosos; 12, próstata; 13, vesícula seminal; 14, glándula de Cowper; 15, prepucio.

de Highmore. Desde la cápsula se forman tabiques hacia el mediastino que no llegan a contactar con éste, delimitando a los lobulillos testiculares, unos 300 aproximadamente por cada testículo. Por dentro de la cápsula que forma la túnica albugínea se encuentra la túnica vascular, que contiene vasos que irrigan los testículos. Cada lobulillo consta de estroma y parénquima. El estroma está formado por tejido conectivo con abundantes capilares y entre éstos, dispuestas en pequeños grupos, unas células redondeadas y bien acidófilas con hematoxilina-eosina, las células de Leydig, que secretan andrógenos. El parénquima está constituido por los túbulos seminíferos, que tienen una longitud de aproximadamente 70 cm y un diámetro de 1 a 2 mm. Cada túbulo seminífero se encuentra dispuesto en forma de herradura con ambos extremos apuntando hacia el mediastino testicular, donde se continúan con unos tubos de corto trayecto, los tubos rectos. Por cada lobulillo hay aproximadamente 3 túbulos seminíferos, enrollados entre ellos y sobre sí mismos, constituyendo de esta manera, cuando se los observa en cortes histológicos, múltiples estructuras circulares con una luz central (fig. 17.2).

2.1 Túbulo seminífero

Cada túbulo tiene una pared, formada por la túnica propia, una capa fibrocelular, con células de aspecto epitelioide semejantes a fibroblastos y a células musculares lisas, con actividad contráctil, llamadas células mioides, entre las cuales hay abundantes fibras reticulares. Esta capa está separada del resto del túbulo por una lámina basal con un denso empaquetamiento de fibras reticulares. Entre la lámina basal y la luz del túbulo se sitúa el epitelio seminífero, que es un tipo especial de epitelio estratificado, en constante proceso de renovación y proliferación. Aquí encontramos dos tipos celulares: las células de sostén o células de Sertoli, y las células germinales en proceso de diferenciación desde espermatogonia hasta espermatozoides maduros. Las células de Sertoli tienen una disposición columnar y se extienden desde la lámina basal hasta la luz. Poseen un característico núcleo grande basal de forma redondeada u ovoide, con cromatina laxa y nucléolo central evidente, que a veces tiene una característica forma triangular que la hace fácilmente distinguible en los preparados histológicos

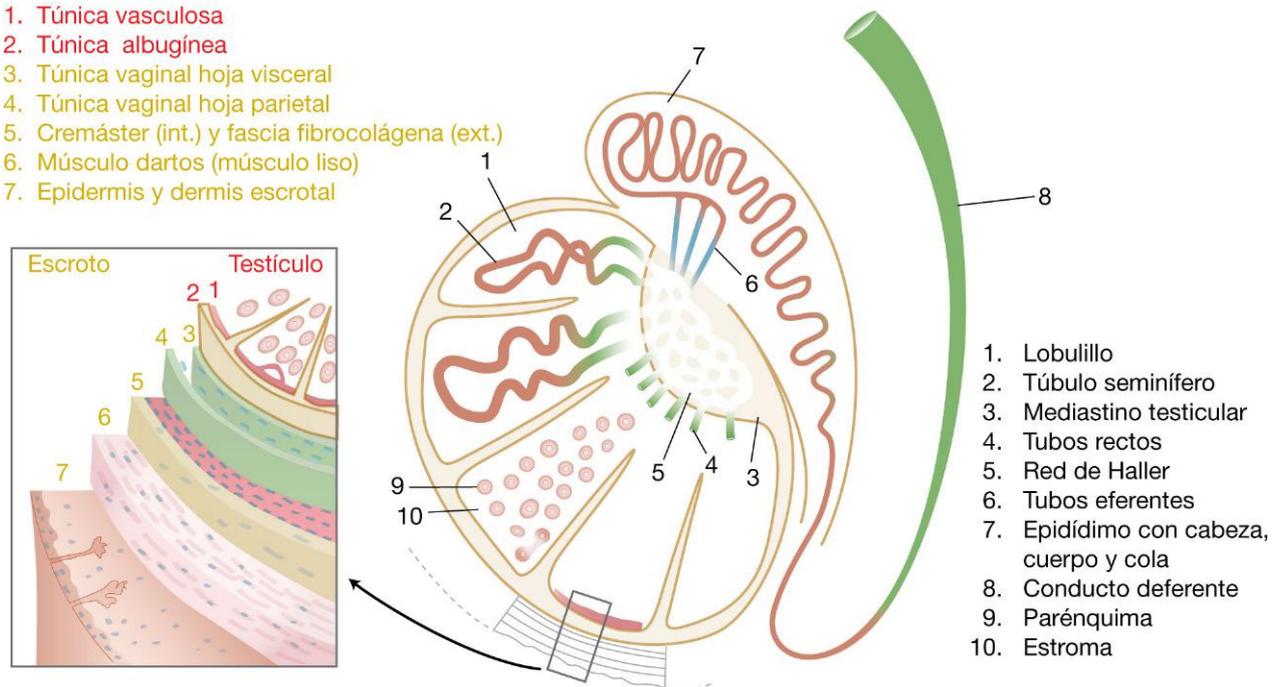


FIGURA 17.2 Esquema de un corte sagital de un testículo y representación tridimensional de las tunicas testiculares.

teñidos con hematoxilina-eosina. El citoplasma de estas células es rico en organelas y endomembranas y puede contener formaciones filamentosas y acidófilas, los cristaloides de Charcot-Böttcher. Estas células presentan prolongaciones laterales que contactan con prolongaciones de otras células de Sertoli por medio de uniones nexus. Las prolongaciones más basales subdividen los túbulos seminíferos en un compartimento externo o basal y otro interno o adluminal (fig. 17.3).

Las células germinales intervienen en la espermatogénesis, un proceso que dura aproximadamente 74 días en el hombre, en el cual las células proliferan, se dividen por meiosis y se forman células haploides, los gametos masculinos o espermatozoides. Las células germinales desde la base del túbulo a la luz son: *a*) las espermatogonias A oscuras, que son las más inmaduras, indiferenciadas y pequeñas, se encuentran en el compartimento externo y su diámetro mayor se orienta paralelo a la lámina basal; su nombre se debe a que sus núcleos, de forma oval con cromatina granular y nucléolo excéntrico en contacto con la envoltura nuclear, se ven más oscuros al microscopio óptico. Éstas se dividen en una espermatogonia A oscura (célula madre que mantiene el clon) y otra

célula que se diferencia a *b*) espermatogonia A clara, de núcleo oval con cromatina más laxa y nucléolo excéntrico. Estas células también se encuentran apoyadas sobre la lámina basal. La espermatogonia A clara corresponde a la antes denominada gonia pulverulenta, que puede perpetuarse por múltiples divisiones con citocinesis incompleta (es decir, se mantienen puentes citoplasmáticos entre las células hijas). Producto de la división mitótica incompleta de las espermatogonias A claras se obtienen *c*) las espermatogonias B, antes llamadas gonias costrosas, que están ya desprendidas de la lámina basal, unidas entre sí por puentes citoplasmáticos y cercanas a las prolongaciones de las células de Sertoli que separan ambos compartimentos, aunque aún están localizadas en el compartimento externo. Son más grandes y presentan un núcleo redondo con grumos de heterocromatina y nucléolo central. Todas las espermatogonias son diploides. Una vez que atraviesan las prolongaciones de Sertoli, ya en el compartimento interno, se encuentran *d*) los espermatoцитos I, de núcleo redondo muy grande y con la cromatina dispuesta en finos filamentos, debido al diferente grado de condensación de acuerdo con el período de la profase de la meiosis I en que se encuentren. Estas

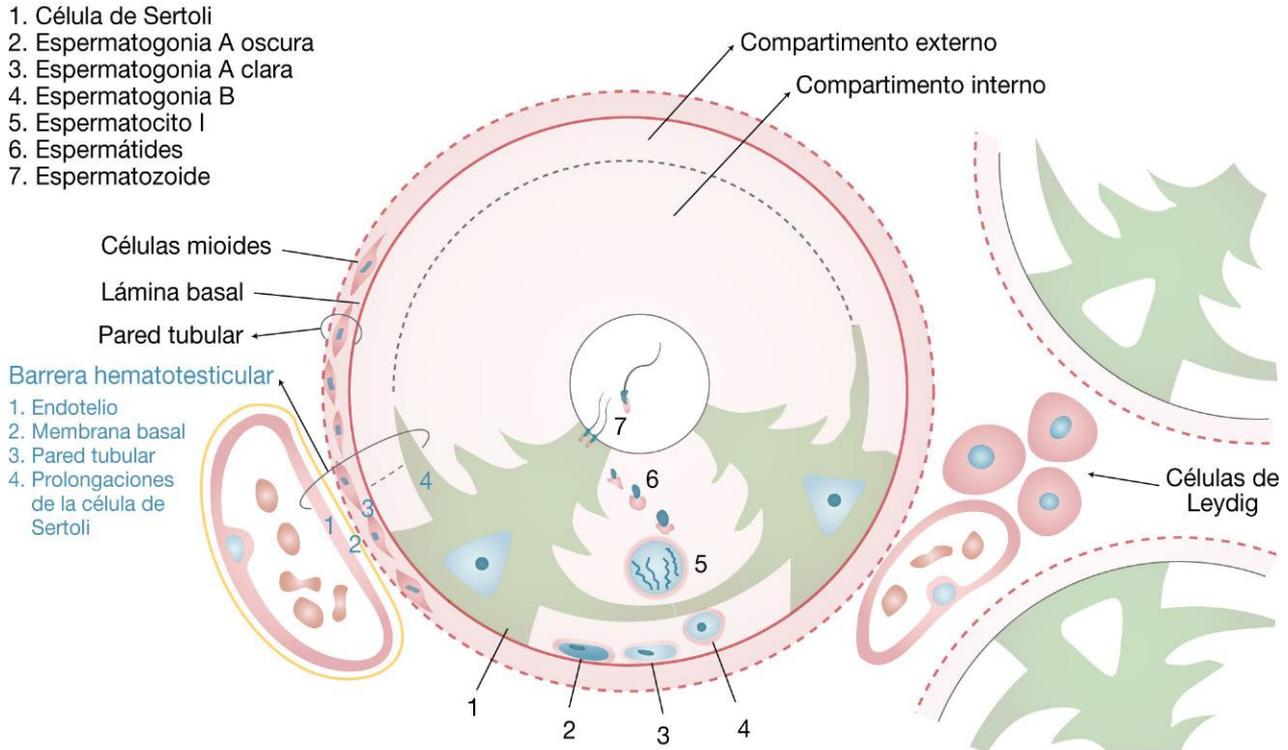


FIGURA 17.3 Esquema de un corte transversal de túbulo seminífero donde se indican los tipos celulares del epitelio seminífero y la constitución del intersticio.

células están en el estadio más largo de la espermatogénesis y al finalizar la meiosis I dan lugar a *e*) los espermatocitos II. Estas últimas células continúan la división meiótica II, y dado que la interfase y esta división son de corta duración, resultan difíciles de encontrar en los preparados histológicos. Una vez completada la división meiótica II, dan lugar a *f*) las espermátides, que ya no se dividen, corresponden a células haploides, y presentan la formación de un casquete acrosómico alrededor de un polo del núcleo, fácilmente distinguible con la técnica de *periodic acid Schiff* (PAS). Las espermátides sufren un conjunto de cambios hasta que finalmente se diferencian en espermatozoides. Este conjunto de cambios se conoce con el nombre de espermiogénesis e incluye no sólo la formación del acrosoma sino también la condensación de la cromatina, el cambio de la forma y el tamaño del núcleo, la formación del flagelo en el polo opuesto al acrosoma y la disposición de las mitocondrias alrededor del comienzo de éste. Por último, estas células que están rodeadas por el citoplasma de las células de Sertoli, por un proceso complejo denominado translocación, son desplazadas hacia la luz tubular. En este proceso se

incorporan las espermátides tardías desde la superficie lateral de la célula de Sertoli al interior de la misma y de allí a la superficie luminal donde serán espermiadas. En ese proceso intervienen complejos de unión (nexus, unión estrecha y especialización ectoplásmica) entre la membrana lateral de la célula de Sertoli y la membrana de la espermátide. La especialización ectoplásmica corresponde a una diferenciación del citoplasma de Sertoli conformado por membrana plasmática, microfilamentos de actina y retículo endoplásmico. Una vez incorporada la espermátide pierde la mayor parte del citoplasma, que es reciclado. Finalmente, la célula de Sertoli fagocita los puentes citoplasmáticos, que mantienen unidas a las espermátides maduras entre sí y al epitelio espermático, liberando las células a la luz. En este momento, las células están completamente maduras y son espermatozoides. Esta última etapa se denomina espermiación (figs. 17.3 a 17.5).

Los espermatozoides poseen una cabeza con forma oval y aplanada lateralmente, de 4 por 2 μm , que contiene un núcleo largo y delgado con cromatina muy densa, recubierto por el acrosoma, que contiene abundantes enzimas hidrolíticas necesarias

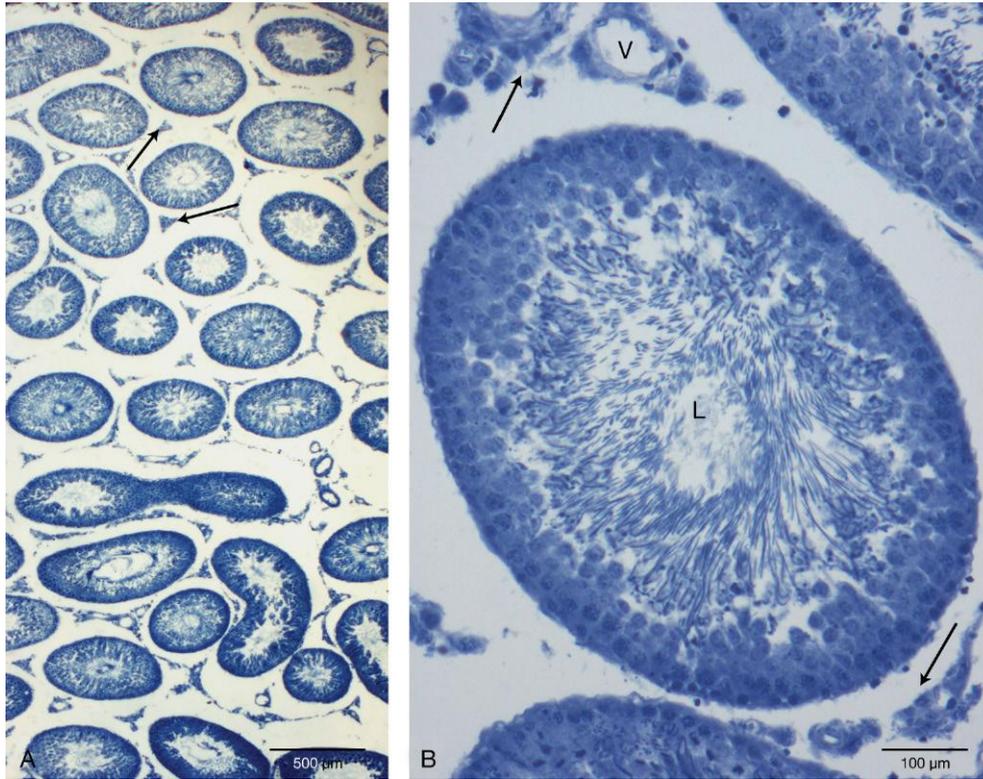


FIGURA 17.4 Fotomicrografía de cortes histológicos de testículo de rata teñidos con hematoxilina férrica. **A)** Se observan cortes transversales de túbulos seminíferos; las flechas señalan células intersticiales. **B)** Un túbulo seminífero en el que pueden observarse los distintos tipos celulares del epitelio seminífero y la luz (L) prácticamente ocupada por espermatozoides. En el intersticio, las flechas señalan células de Leydig; obsérvese la presencia de vasos sanguíneos (v).

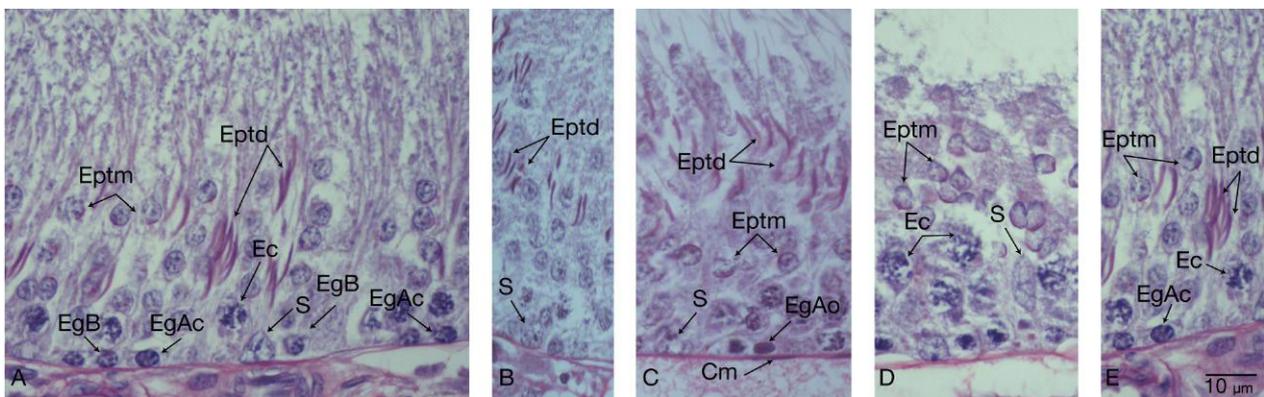


FIGURA 17.5 Fotomicrografía de cortes de epitelio seminífero de rata teñidos con hematoxilina-eosina. En las distintas fotomicrografías se observan los principales tipos celulares del epitelio seminífero. Cm, célula mioide; Ec, espermatocito; EgAc, espermatogonia A clara; EgAo, espermatogonia A oscura; EgB, espermatogonia B; Eptd, espermátide tardía; Eptm, espermátide temprana; S, célula de Sertoli.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para la denudación (liberación de las células de la corona radiata) y la penetración de la membrana pelúcida en el proceso de fecundación. La cabeza se continúa con un cuello y una pieza intermedia que contiene numerosas mitocondrias que forman una vaina helicoidal rodeando el axis o eje microtubular,

después de la cual se halla una larga cola, con dos porciones, la pieza principal y la pieza terminal, con sólo membrana plasmática rodeando al citoesqueleto microtubular (axonema). Desde el cuello, con origen en un centriolo hasta la pieza principal, se encuentra un eje formado por una serie de

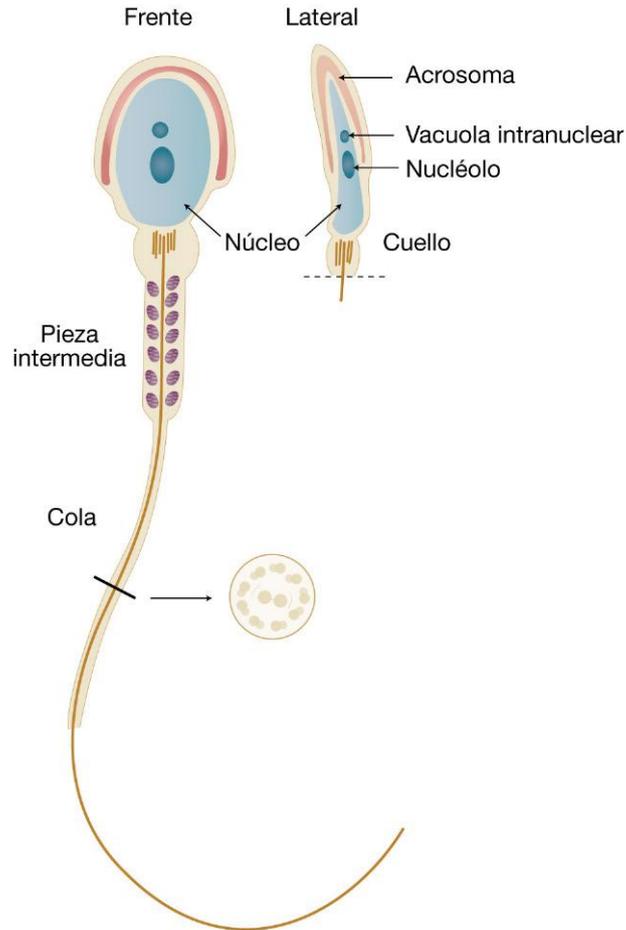


FIGURA 17.6 Esquema de la ultraestructura de un espermatozoide.

microtúbulos axiales, que dan forma característica al flagelo (fig. 17.6).

El tejido intersticial está constituido por el estroma, que se encuentra entre los túbulos seminíferos, y consta de tejido conectivo laxo y denso, con abundantes capilares y vasos linfáticos, fibroblastos y células de Leydig o intersticiales. Estas últimas se agrupan alrededor de los vasos, aunque pueden estar aisladas, y se hallan rodeadas por una especie de cápsula de fibras reticulares. Son células redondas de gran tamaño, que llegan a tener 20 μm de diámetro, fuertemente eosinófilas dada la gran cantidad de mitocondrias de crestas tubulares que poseen. Su núcleo es redondo, central, de cromatina laxa y nucléolo o nucléolos prominentes. Poseen una gran cantidad de lisosomas e inclusiones lipídicas o con gránulos de pigmento, en ocasiones de hasta 3-5 μm , llamados cristales de Reinke, que aumentan con la edad. Estas células secretan los andrógenos (testosterona), que se forma a partir de colesterol

en las mitocondrias y retículo endoplásmico liso (fig. 17.7).

2.1.1 Funciones de la célula de Sertoli

La célula de Sertoli cumple funciones de: *a*) sostén; *b*) fagocitosis de los cuerpos residuales y células germinales en degeneración o anómalas; *c*) nutrición del epitelio germinal, principalmente con fructosa; *d*) integra la barrera hematotesticular, que evita que las células de la progenie espermática del compartimento interno tengan contacto con la sangre y por ende con el sistema inmune; *e*) participa en la espermatogénesis a través de la síntesis de la proteína ligadora de andrógenos (ABP, del inglés *androgen binding protein*); *f*) durante el desarrollo embrionario secreta el factor de inhibición mülleriana (MIF), interviniendo en la diferenciación sexual en sentido masculino; *g*) secreta inhibina, que inhibe a la hormona hipofisaria folículoestimulante (FSH); *h*) sintetiza el activador del

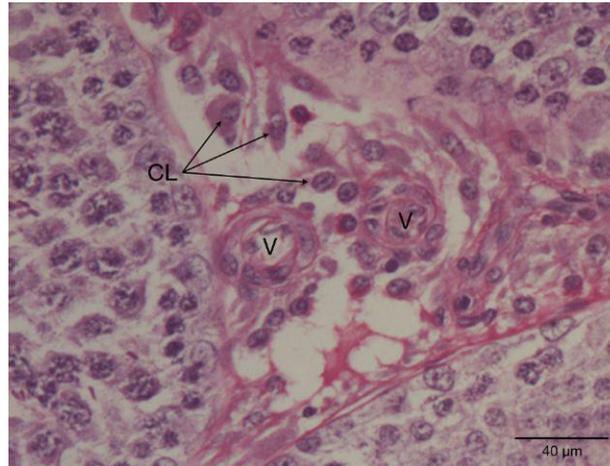


FIGURA 17.7 Fotomicrografía de testículo de rata teñido con hematoxilina-eosina. Las flechas señalan células de Leydig (CL) en el intersticio entre los túbulos seminíferos. V, vasos sanguíneos.

plasminógeno, e *i*) secreta activina, que estimula el eje hipotálamo-hipofisario para la liberación de FSH.

2.2 Histofisiología testicular

El control de la función testicular está regulado por la secreción de FSH y LH (hormonas foliculoestimulante y luteinizante) por el lóbulo anterior de la hipófisis. La FSH estimula la producción de ABP por las células de Sertoli, que se incorpora a la membrana plasmática de la célula, mientras que la LH o ICSH (hormona estimulante de las células intersticiales) va a estimular la secreción de andrógenos por parte de las células de Leydig. Los andrógenos pueden seguir dos caminos: ligarse a la ABP de las membranas plasmáticas de las células de Sertoli o secretarse a la sangre. Cuando se ligan a la ABP, inducen a la célula de Sertoli a secretar factores de crecimiento y, de esta manera, inducir la espermatogénesis, que lleva alrededor de 74 días en completarse. En el hombre, este proceso no es simultáneo en todo el órgano, y tampoco en un mismo túbulo seminífero, pudiendo encontrarse en los diferentes cortes histológicos de un túbulo seminífero distintos sectores con estadios de maduración diferentes. Los andrógenos también se liberan a la circulación sanguínea, donde estimularán el desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios masculinos (mayor desarrollo muscular, mayor desarrollo piloso, mayor diámetro biacromial, voz grave y un mayor metabolismo basal), y a nivel conductual por una mayor agresividad y libido masculina.

Cuando la liberación de FSH es excesiva, existe un mecanismo de retroalimentación (*feedback*) negativo mediante el cual las células de Sertoli secretan inhibina y frenan la liberación de FSH; por el contrario, si es escasa, liberan activina con el efecto opuesto (fig. 17.8).

2.3 Conductos intratesticulares

- *Tubos rectos*: son de corto trayecto, conectan los túbulos seminíferos con la *rete testis*. Poseen forma oval al corte transversal y están revestidos por un epitelio cúbico simple.
- *Rete testis o red de Haller*: constituyen una red tubular localizada en el mediastino testicular. Poseen forma irregular al corte transversal y epitelio cúbico simple.
- *Conductos eferentes*: corresponden a una serie de túbulos de disposición rectilínea localizados en la parte dorsal y posterior del mediastino, conectando a la *rete testis* con el epidídimo. Presentan forma oval al corte transversal y epitelio que alterna entre cilíndrico simple y pseudoestratificado. Las células presentan a su vez algunos cilios en su cara apical. Algunas células musculares lisas rodean estos tubos.

3 VÍAS ESPERMÁTICAS

3.1 Epidídimo

Está formado por un único tubo muy tortuoso de 6 metros de longitud pero fuertemente empaquetado, que constituye un abultamiento dorsal que forma la

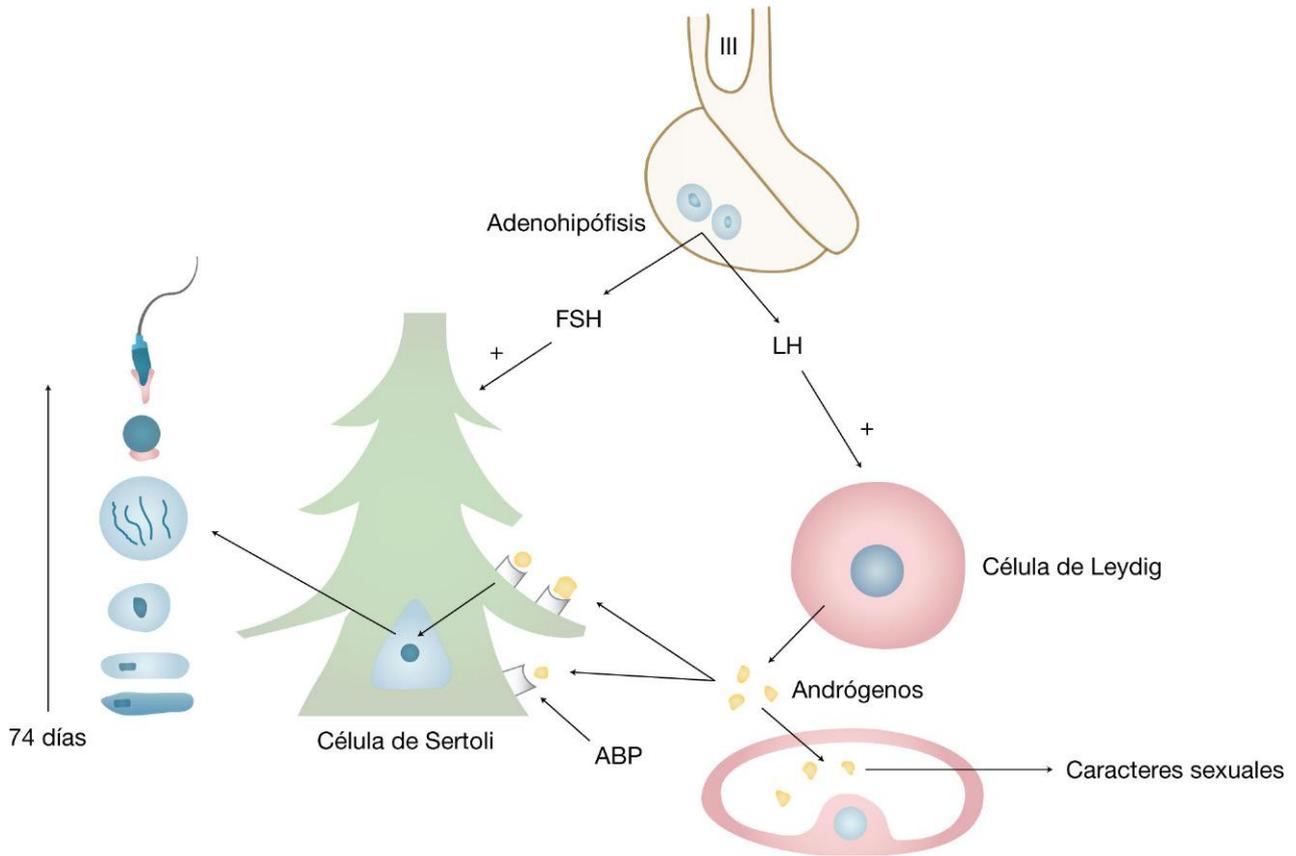


FIGURA 17.8 Esquema de la regulación hormonal de la espermatogénesis.

cabeza y se continúa con el cuerpo y, finalmente, la cola. Al corte transversal tiene forma oval o redondeada, dejando al descubierto una luz muy amplia donde se encuentran gran cantidad de espermatozoides. El epitelio es pseudoestratificado, con la particularidad de que en la superficie apical de las células hay abundantes estereocilios (largas microvellosidades). Este epitelio está rodeado por una pared delgada pero continua de músculo liso. Los espermatozoides que contiene se almacenan allí durante 2 semanas, circulando lentamente; en este tiempo maduran (se capacitan) mediante cambios fisicoquímicos, adquiriendo movilidad. Las células del epitelio aportan al plasma seminal glucoproteínas, ácido siálico y glicerilfosforilcolina. También fagocitan cuerpos residuales y espermatozoides en degeneración (fig. 17.9).

3.2 Conducto deferente

Corresponde a un largo tubo que, desde la cola del epidídimo, pasa por encima y por detrás de la vejiga

para desembocar, después de dilatarse y formar una ampolla de almacenamiento, en el conducto eyaculador, en conjunto con la desembocadura de la vesícula seminal. Al corte transversal, el transversal posee una luz irregular, la mucosa presenta pliegues tapizados por un epitelio semejante al del epidídimo, que apoya sobre una lámina propia, más allá de la cual se encuentran tres gruesas capas de músculo liso con diferente disposición: una longitudinal interna, una circular media y otra longitudinal externa (fig. 17.10).

3.3 Conducto eyaculador

Comunica la ampolla y la desembocadura de la vesícula seminal con la uretra prostática. Consta de un tubo que al corte transversal presenta una luz irregular, la mucosa posee un epitelio cilíndrico simple o pseudoestratificado con múltiples pliegues y una capa de células musculares lisas excepto en su porción intraprostática.

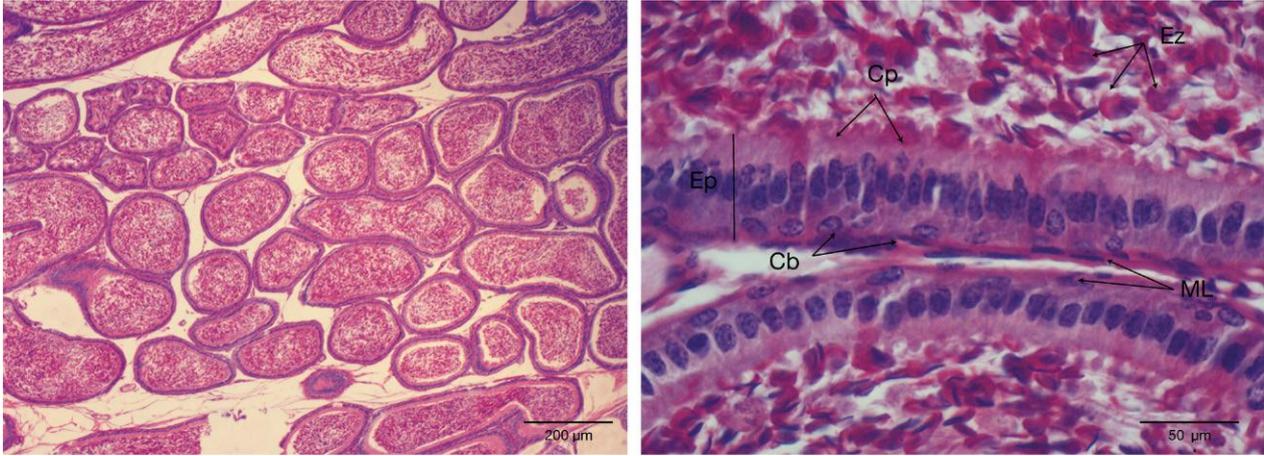


FIGURA 17.9 Fotomicrografía de corte del epidídimo de rata teñido con hematoxilina-eosina y PAS. **A)** Se observan múltiples cortes transversales del epidídimo; obsérvese que la luz del epidídimo está repleta de espermatozoides. **B)** A mayor aumento puede observarse la característica del epitelio pseudoestratificado (Ep) con estereocilios en sus células principales (Cp) y con células basales (Cb). Se observa una capa de músculo liso (ML) rodeando el conducto. Obsérvese que la luz está repleta de espermatozoides (Ez) cuyos acrosomas son PAS positivos.

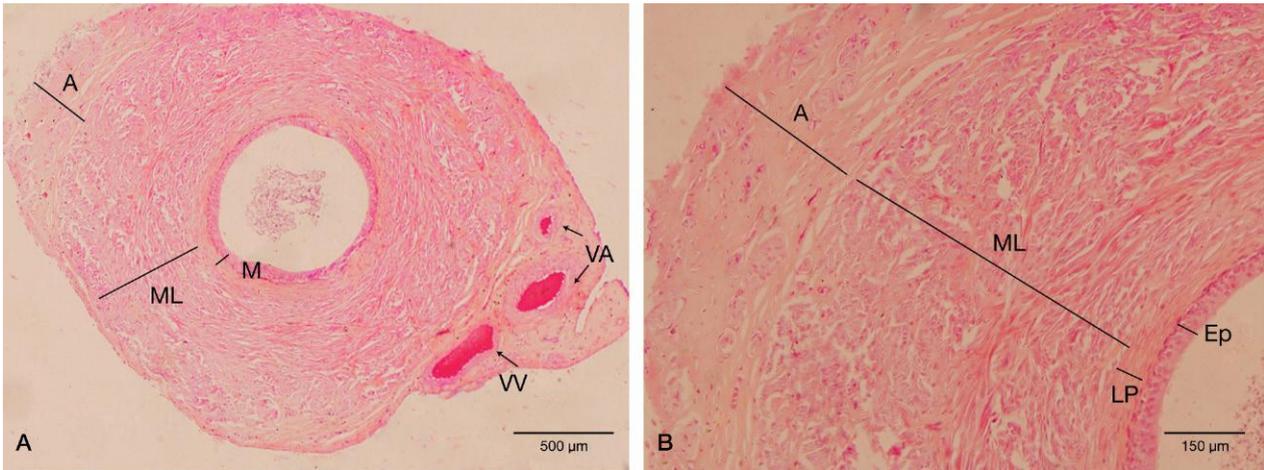


FIGURA 17.10 Fotomicrografías de cortes transversales del conducto deferente de rata teñidos con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa el corte del órgano, mostrando la pared formada por una mucosa (M), una gruesa capa de músculo liso (ML) y una adventicia (A) en la que se visualizan los vasos arteriales (VA) y los vasos venosos (VV). **B)** Un sector de la pared del conducto deferente a mayor aumento en el que se distingue el epitelio (Ep) cilíndrico pseudoestratificado que apoya sobre una lámina propia (LP) de tejido conectivo; una gruesa capa muscular de músculo liso (ML) en diferentes incidencias de corte, y una adventicia (A) de tejido conectivo.

3.4 Uretra

Es un conducto que se extiende desde la vejiga hasta la desembocadura en el glande peniano, encargado de excretar orina durante la micción o semen durante la eyaculación; es decir, constituye la vía final común de dos aparatos: el aparato urinario masculino y el aparato reproductor masculino. La uretra presenta tres porciones: *a)* prostática, con urotelio, donde desemboca el conducto eyaculador; *b)* membranosa,

con epitelio pseudoestratificado y de muy corto trayecto, y *c)* peniana o esponjosa, ya que se localiza en el centro del cuerpo esponjoso, el cual también se encuentra a lo largo del pene. El epitelio es de tipo cilíndrico estratificado, y tiene la particularidad de presentar un tipo especial de glándulas, de localización intraepitelial, las glándulas de Littré, que contribuyen a la alcalinización del flujo seminal. En la porción balánica (glande) el epitelio es plano estratificado no queratinizado.

4 GLÁNDULAS ANEXAS

4.1 Vesículas seminales

Al corte presentan una mucosa con múltiples pliegues de tipo primario y secundario, revestidos por un epitelio pseudoestratificado (esto permite hacer el diagnóstico diferencial con un preparado de la trompa de Falopio). El epitelio descansa sobre un delgado corion. Posee, además, una doble capa muscular lisa, formada por una capa circular interna y otra longitudinal externa, y la capa más externa está constituida por una adventicia. Esta glándula secreta un líquido amarillento que contiene fructosa, prostaglandinas, así como ácido cítrico y ascórbico.

4.2 Próstata

Es una glándula tubuloalveolar ramificada, cuyos conductos excretores desembocan en la uretra y, a su vez, está atravesada por los conductos eyaculadores. Posee una forma semejante a una manzana y tres lóbulos —derecho, medio e izquierdo— rodeados por una gruesa cápsula de tejido conectivo denso que envía tabiques subdividiendo la próstata en diferentes compartimentos. Las glándulas se disponen formando semicírculos alrededor de la uretra, encontrándose desde la región más

profunda a la más periférica, a las glándulas mucosas, en la zona medial a las submucosas y por fuera de éstas a las principales o periféricas. En el corte, los alvéolos prostáticos poseen una luz con forma irregular, epitelio cilíndrico simple, aunque puede presentar zonas con epitelio cúbico o plano simple. En la luz de los alvéolos pueden hallarse restos de la secreción que se tiñen acidófilamente. Un corte histológico de próstata teñido con hematoxilina-eosina podría confundirse con un corte de glándula mamaria, pero puede distinguirse por la forma de los alvéolos, por presentar frecuentemente en su luz unos cuerpos amiláceos calcificados acidófilos y porque en el estroma que las rodea se encuentran células musculares lisas. Su secreción contiene fosfatasas ácidas, ácido cítrico, neuraminidasa, amilasa, fibrinolisisina, aminotransferasas, hidrogenasas, zinc y magnesio (figs. 17.11 y 17.12).

4.3 Glándulas bulbouretrales de Cowper

Poseen el tamaño de una lenteja y se hallan en la desembocadura posterior de la uretra esponjosa. Las glándulas son de tipo tubuloalveolar compuestas, rodeadas por células mioepiteliales «en cesta». Secretan un líquido claro, alcalino, viscoso y muy eosinófilo, con galactosa y ácido siálico, que tiene una

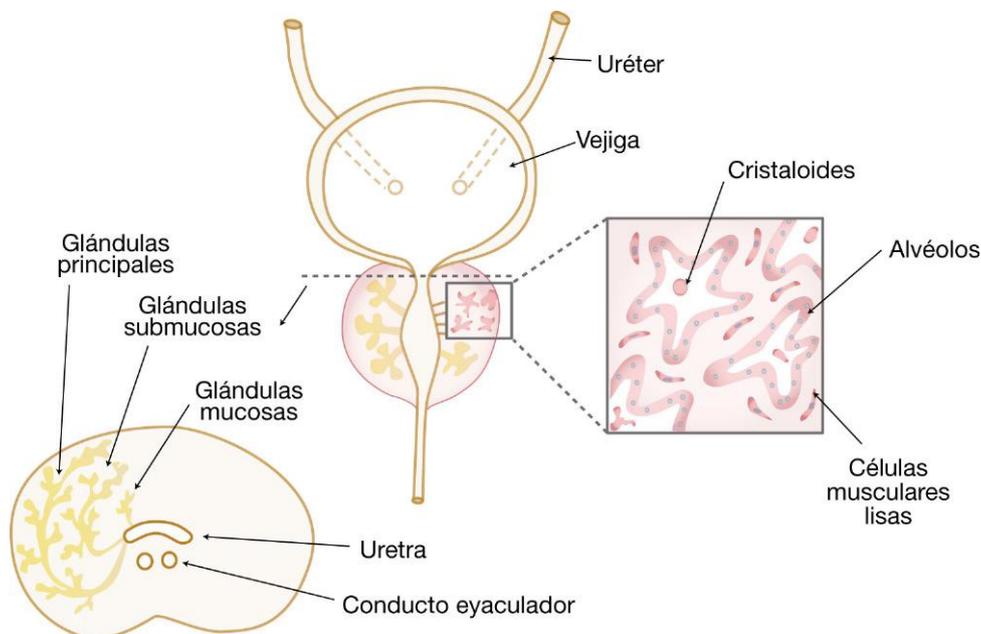


FIGURA 17.11 Esquema de la ubicación anatómica de la próstata. A la izquierda, un esquema de un corte transversal en el que se muestran los tipos principales de glándulas que la componen. A la derecha, el esquema de un corte histológico al microscopio óptico.

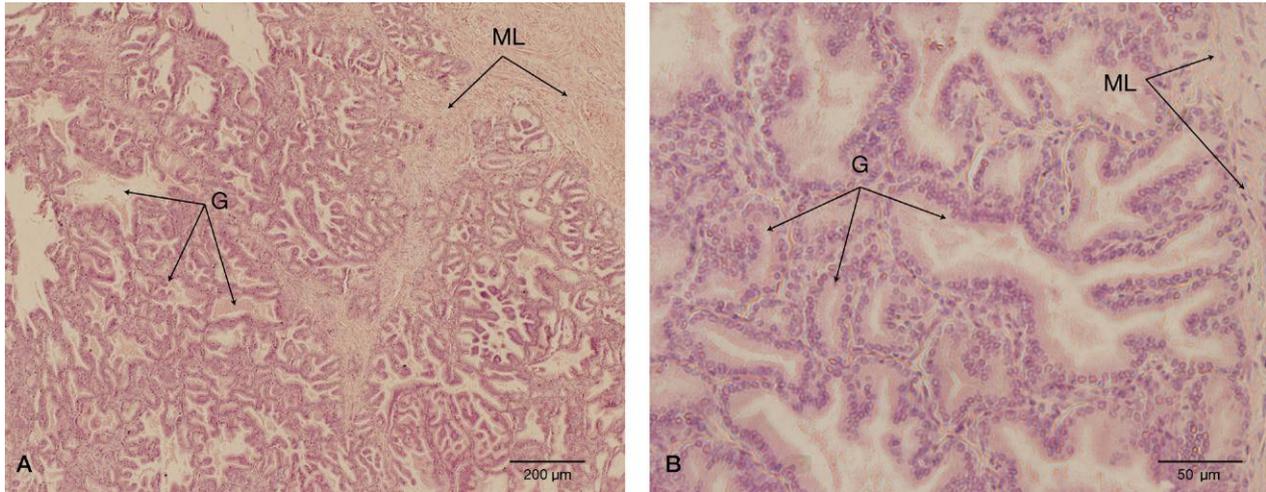


FIGURA 17.12 Fotomicrografías de cortes de próstata de rata teñidas con hematoxilina-eosina. **A)** A bajo aumento se observa la estructura de las glándulas alveolares (G) con luz irregular y el estroma con una importante cantidad de músculo liso (ML). **B)** A mayor aumento se observan las glándulas alveolares (G) con su epitelio cilíndrico simple y la presencia de secreción acidófila en la luz (flechas). En el estroma se observan fibras de músculo liso (ML).

función lubricante y neutralizante del medio ácido uretral, lo cual favorece la supervivencia de los espermatozoides.

4.4 Glándulas de Littre

Son glándulas multicelulares e intraepiteliales de la uretra, secretoras de mucus.

4.5 Pene

El pene es un órgano cilíndrico que interviene en la cópula y por el cual se excreta la orina. Posee una estructura particular formada por tejido eréctil compuesta por dos cuerpos cavernosos dorsales en cuyo interior se encuentran las arterias helicinas, dispuestas en forma espiralada, y un cuerpo esponjoso medial y ventral en el interior del cual se aloja la uretra peniana que culmina en una dilatación distal, el glande. Estos tres cuerpos están rodeados por una fascia fibroelástica de tejido conectivo denominada túnica albugínea. En el corte transversal se observa, por fuera de estas estructuras, una capa delgada de fibras musculares lisas y, en su parte externa, la piel, que es fina y elástica, con una delgada epidermis apoyada sobre la dermis y carente de hipodermis. Esta piel se continúa distalmente formando una cubierta para el glande llamada prepucio (fig. 17.13).

El tejido eréctil de los cuerpos cavernosos y esponjoso está constituido por células con capacidad contráctil, denominadas células eréctiles, que están rodeadas por múltiples vasos sanguíneos que con el aporte de sangre se dilatan y forman lagunas, donde la sangre se acumula en el momento de la erección.

4.5.1 Histofisiología de la erección peniana

En la erección peniana, el nervio pudendo, que se origina en la médula sacra y pertenece al sistema parasimpático, libera acetilcolina en la membrana de las células endoteliales de los vasos de los cuerpos cavernosos y esponjoso donde interactúa con receptores de tipo muscarínico 3 (M3). La activación de estos receptores estimula la actividad de una enzima, la NOS, u óxido nítrico sintetasa, que genera óxido nítrico, un neurotransmisor gaseoso que difunde localmente en forma radial, estimulando receptores citosólicos para este gas, la enzima guanilato-ciclasa soluble, que está presente en las células eréctiles que rodean a los vasos. La activación de la guanilato-ciclasa estimula la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), un segundo mensajero que contrae las células eréctiles, que al contraerse en el intersticio intervacular provocan la dilatación de los vasos, formándose verdaderas lagunas sanguíneas que entumescen el pene en forma gradual y pulsátil con cada bombeo sistólico cardíaco. Al ir

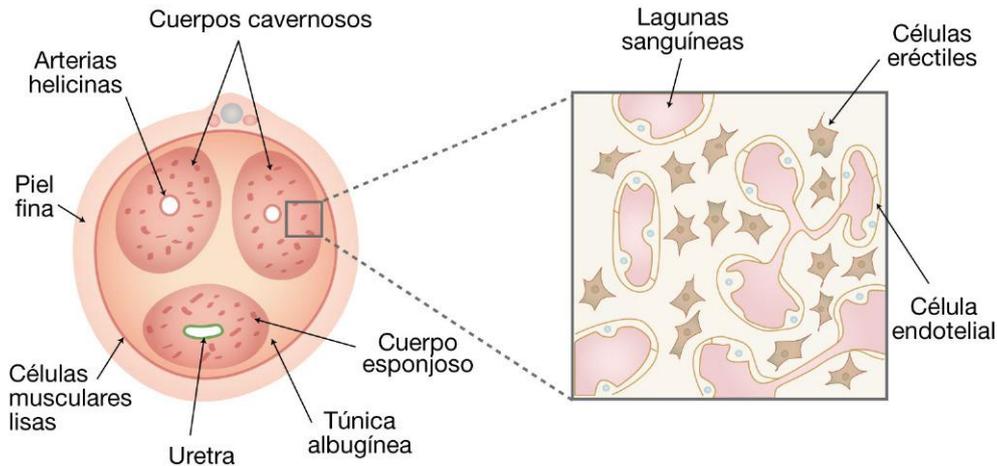


FIGURA 17.13 Esquema de un corte transversal del pene donde se muestran sus principales componentes (*izquierda*). A la derecha se observa un esquema de un corte histológico del cuerpo esponjoso donde se representan los vasos sanguíneos y las células eréctiles del estroma.

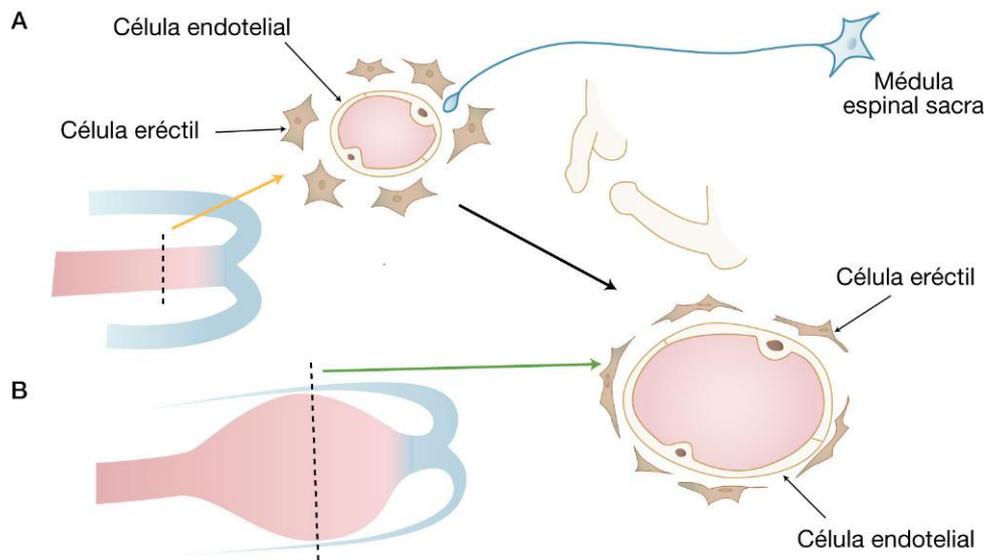


FIGURA 17.14 Esquema de la estructura histológica del cuerpo cavernoso en estado de relajación (A) y los cambios que sufre en estado de erección (B).

progresando la erección, por la dilatación cada vez mayor de las lagunas se comprime el flujo venoso de retorno, estancándose el drenaje de sangre desde el pene, lo cual aumenta aún más la tumescencia peniana y, de este modo, otorga al órgano viril la necesaria firmeza para realizar el coito. La duración de la tumescencia peniana depende de la degradación que una enzima, la 5-fosfodiesterasa, realiza sobre el GMPc. El sildenafil (Viagra®) inhibe esta enzima aportando firmeza y duración a la erección peniana. Finalmente, en el punto máximo del clímax o placer sexual, una descarga del sistema nervioso simpático,

a través de la liberación de noradrenalina, estimula la eyaculación o emisión de semen (fig. 17.14).

5 PROYECCIÓN CLÍNICA

Es de particular interés médico la frecuente patología de la próstata, en general a partir de los 50 años. Puede ocurrir que una hipertrofia de las glándulas mucosas comprima la uretra y se establezca un gran esfuerzo para orinar, una patología que es benigna, que en general se debe a

un adenoma de próstata, y que se remedia fácilmente con cirugía. Los carcinomas de próstata, que son tumores malignos, suelen originarse en las glándulas principales, que se encuentran más periféricamente. Por esta razón anatómica, cuando comprimen la uretra es porque su desarrollo ya es avanzado, por eso se dice del carcinoma que, a diferencia del adenoma, «cuando éste avisa, ya es tarde». En este tipo de patología es importante el tacto rectal; si la palpación es de consistencia «leñosa» puede

detectarse tempranamente y salvar la vida gracias a una intervención quirúrgica en el momento preciso.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Greep RO, Weiss L. Histología. 3.^a ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1975.
- Ross MH, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas color con Biología Molecular. 6.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Autoevaluación

Preguntas

1. Mencione los tipos celulares del epitelio espermático en orden desde la célula más indiferenciada hasta la más diferenciada, indicando el compartimento del túbulo en el que se encuentran.
2. Mencione las funciones de la célula de Sertoli.
3. ¿Cuáles son las características citológicas, la ubicación y la función de las células de Leydig?
4. Enumere los componentes de la barrera hematotesticular y mencione su importancia fisiológica.
5. Mencione las características histológicas más relevantes que le permitan realizar el diagnóstico diferencial entre la próstata y la glándula mamaria.

Respuestas

1. Espermatogonia A oscura (compartimento basal o externo, CB-E); espermatogonia A clara (CB-E); espermatogonia B o costrosa (CB-E); espermatocito I (compartimento adluminal o interno, CA-I); espermatocito II (CA-I), espermátide (CA-I); espermatozoide (CA-I).
 2. a) nutrición; b) sostén; c) fagocitosis; d) síntesis de MIF durante el desarrollo; e) síntesis de ABP; f) síntesis de inhibina (inhibe FSH); g) síntesis de activina (estimula FSH); h) síntesis de activador del plasminógeno; i) forma la barrera hematotesticular, y j) impide el contacto de las células espermatogénicas con el sistema inmune.
 3. Son las células encargadas de la síntesis de andrógenos. Son poliédricas, poseen citoplasma acidófilo y núcleos redondos de cromatina laxa. Se ubican en el estroma de tejido conectivo, en el intersticio testicular entre los túbulos seminíferos.
 4. Desde la sangre hasta la luz tubular son: el endotelio del capilar, la membrana basal endotelial, las células mioides, la membrana basal del túbulo seminífero y las células de Sertoli. Esta barrera impide el contacto de células de la progenie espermática con el sistema inmune.
 5. Si bien ambas glándulas son de tipo tubuloalveolar, la próstata tiene generalmente un epitelio cilíndrico simple, mientras que la glándula mamaria tiene un epitelio cúbico simple. El estroma de la próstata tiene músculo liso, del cual carece el estroma de la glándula mamaria. Finalmente, en la luz de los alvéolos prostáticos puede haber concreciones amiláceas calcificadas, que se tiñen eosinófilas no observables en la glándula mamaria.
-

Página deliberadamente en blanco

Piel

- 1. Generalidades 327
- 2. Epidermis 327
 - 2.1 Queratinocitos 332
 - 2.2 Melanocitos 333
 - 2.3 Células de Langerhans 335
 - 2.4 Células de Merkel 335
 - 2.5 Polaridad de la epidermis 335
 - 2.6 Unión dermoepidérmica 336
- 3. Dermis 336
- 4. Hipodermis 337
- 5. Glándulas 338
 - 5.1 Glándulas sudoríparas ecrinas 338
 - 5.2 Glándulas sudoríparas apocrinas 339
 - 5.3 Glándulas sebáceas 339
- 6. Uña 340
- 7. Pelo 341
- 8. Renovación de la piel 342
- 9. Cambios de la piel con la edad 343
- 10. Proyección clínica 344
- Bibliografía recomendada 344

1 GENERALIDADES

La piel es el órgano que recubre la superficie externa del cuerpo. Se continúa en los orificios corporales, por medio de zonas de transición, las zonas mucocutáneas, con las mucosas, que tapizan las superficies internas del cuerpo o cavidades, llamadas así por la secreción mucosa que las mantiene constantemente húmedas.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, recubre su superficie y representa aproximadamente el 16% del peso corporal. Su función esencial es proteger al cuerpo de una gran variedad de agresiones ambientales, ya sean mecánicas, biológicas, químicas, térmicas u osmóticas. Así, por su contenido graso, es capaz de evitar la pérdida de agua o su incorporación. La piel también tiene funciones inmunes y sensoriales importantes, y los estados emocionales se reflejan en ella. Además, ejerce funciones secretoras y de absorción, ayuda a regular la temperatura corporal y el equilibrio hídrico, e interviene en el metabolismo y la síntesis de la vitamina D. Cabe destacar la importancia de la piel en el diagnóstico de enfermedades, ya que la mayoría de las patologías se manifiestan en ella con signos característicos.

La piel es un órgano con un doble origen embrionario: la epidermis, los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y sudoríparas, las uñas y los melanocitos derivan del ectodermo, mientras que la dermis e hipodermis, los vasos sanguíneos, las células de Langerhans y los músculos piloerectores derivan de poblaciones celulares mesodérmicas.

De su parte externa a su parte profunda se reconocen tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido celular subcutáneo (fig. 18.1), aunque algunos autores no reconocen esta última como parte de la piel. Las diversas capas trabajan en forma coordinada para proporcionar fuerza, flexibilidad y realizar las múltiples funciones de la piel. Además, la piel posee faneras o estructuras anexas, que son las glándulas sudoríparas y sebáceas, el pelo y las uñas.

2 EPIDERMIS

La epidermis es la capa externa de la piel; su espesor varía según los diferentes tipos de piel, siendo más delgada en los párpados (0,05 mm) y más gruesa en las palmas de las manos y las plantas de los pies

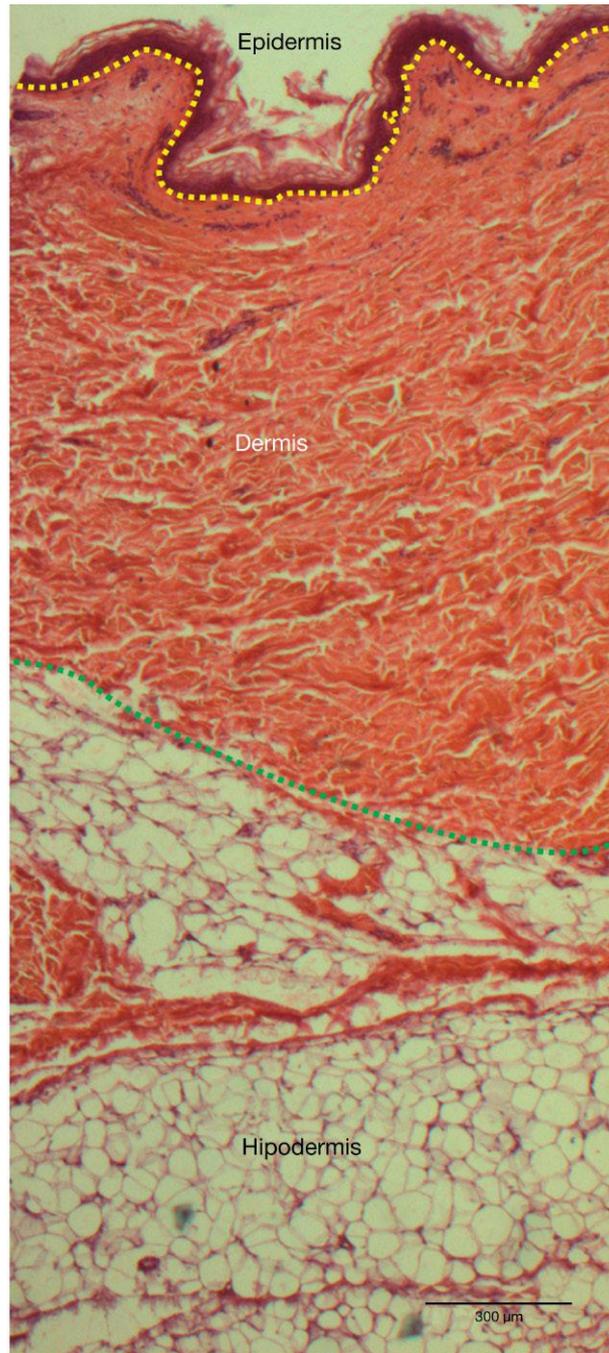


FIGURA 18.1 Piel a bajo aumento teñida con hematoxilina-eosina, en la que se observan las tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. Las líneas punteadas señalan los límites entre las capas. Obsérvese la abundancia de tejido adiposo en la hipodermis.

(1 a 1,5 mm) (fig. 18.2; tabla 18.1). Se puede apreciar que la piel gruesa contiene pliegues y crestas, que intervienen en la adhesividad o «agarre» y que son fácilmente visibles en el pulpejo de los dedos, los dermatoglifos, que son utilizados para la obtención de las huellas digitales en la identificación de las

personas. La piel fina se puede ver bien en el dorso de las manos: contiene arrugas con dibujos geométricos poligonales que delimitan campos, en cuyo centro desembocan las glándulas sudoríparas, mientras que los folículos pilosos, junto con las glándulas sebáceas, lo hacen en los pliegues.

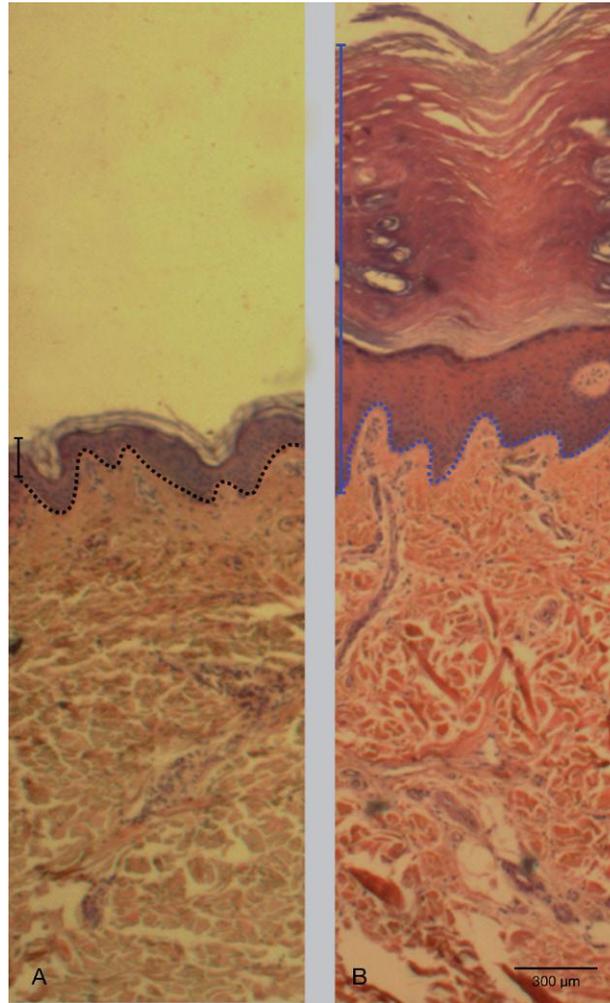


FIGURA 18.2 **A)** Piel fina. **B)** Piel gruesa. Las líneas punteadas señalan la unión dermoepidérmica en ambos casos. Obsérvese la diferencia de grosor de la epidermis, en general, y del estrato córneo, en particular.

TABLA 18.1 Tabla comparativa de las características de la epidermis en las pieles gruesa y fina

	Piel gruesa	Piel fina
Espesor	Más de 1 mm	0,1 mm
Estrato granuloso	Hasta 5 capas celulares	2-3 capas celulares
Estrato lúcido	Presente	Ausente
Estrato córneo	Grueso	Delgado
Ubicación	Palmas de las manos y plantas de los pies	Resto de la superficie corporal
Faneras o anexos cutáneos	No posee folículos pilosos	Posee folículos pilosos
Glándulas	Sudoríparas ecrinas	Sudoríparas ecrinas y apocrinas. Sebáceas

La dermis también varía en espesor dependiendo de la ubicación de la piel: 0,3 mm en los párpados y 3 mm en el dorso corporal.

La epidermis es un epitelio plano estratificado queratinizado en el que se diferencian cinco capas. De basal a superficial, las capas se denominan:

1. Estrato basal
2. Estrato espinoso
3. Estrato granuloso
4. Estrato lúcido
5. Estrato córneo

El estrato más profundo, el estrato basal, está formado por una sola capa de células que descansan sobre la dermis subyacente (fig. 18.3). Las células basales tienen una disposición columnar, poseen núcleos grandes y escaso citoplasma con filamentos que forman haces dispersos denominados tonofilamentos, numerosos polirribosomas libres, retículo endoplásmico rugoso y escasas cisternas de Golgi. En su base presentan muchos hemidesmosomas que le permiten anclarse a la lámina basal. Las células de este estrato se dividen por mitosis y dan origen a las células de los estratos más superficiales que sustituyen a las células queratinizadas que se descaman.

En el estrato espinoso se encuentran varias capas celulares, con células de forma poliédrica que van adquiriendo una morfología más aplanada a medida que se acercan a la superficie, el núcleo es redondo y el citoplasma levemente acidófilo. Las células de este estrato poseen un gran número de prolongaciones citoplasmáticas que se unen mediante desmosomas a prolongaciones similares de células vecinas que se observan al microscopio óptico como espinas localizadas en los espacios intercelulares dilatados durante la preparación histológica de la muestra (figs. 18.4 y 18.5). Los filamentos intermedios de 10 nm que se observan corresponden a tonofibrillas de la microscopia óptica y se extienden a través de las prolongaciones citoplasmáticas hasta las placas densas de los desmosomas (fig. 18.6). Además, en este estrato se encuentran gránulos ovales, laminados o queratinosomas, de forma ovoide y de tamaño de 0,1 a 0,5 μm , cubiertos por una doble membrana y repletos de laminillas paralelas orientadas a lo largo del eje menor del gránulo.

El estrato granuloso corresponde al estrato más superficial que no se encuentra queratinizado. Las células del estrato granuloso contienen pocas organelas pero abundantes haces de filamentos, gránulos laminados y de queratohialina. Los gránulos laminados, ricos en glucolípidos y esteroides,

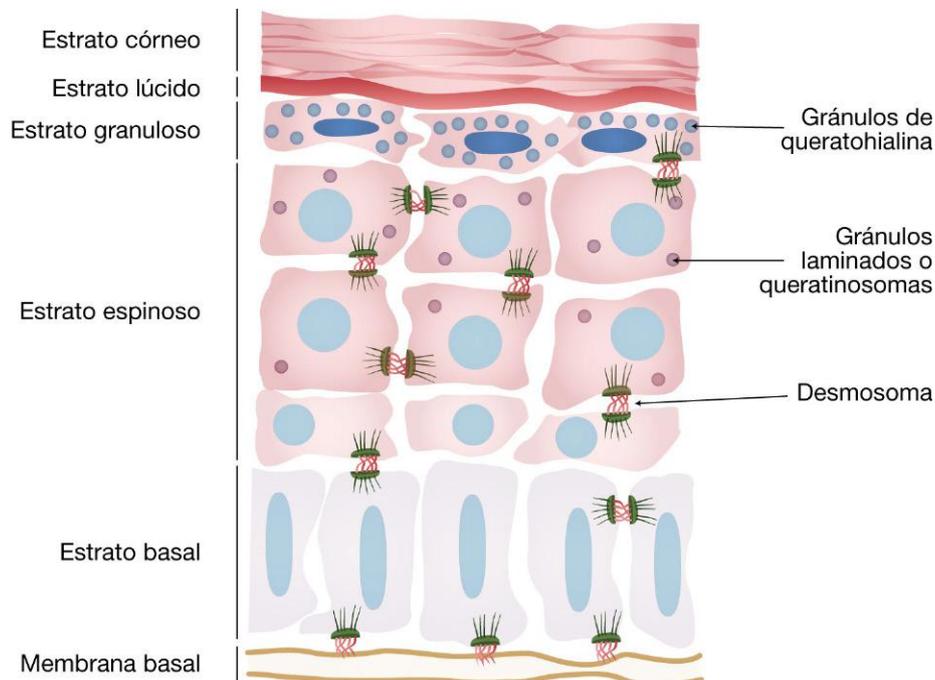


FIGURA 18.3 Esquema de los estratos de la epidermis.

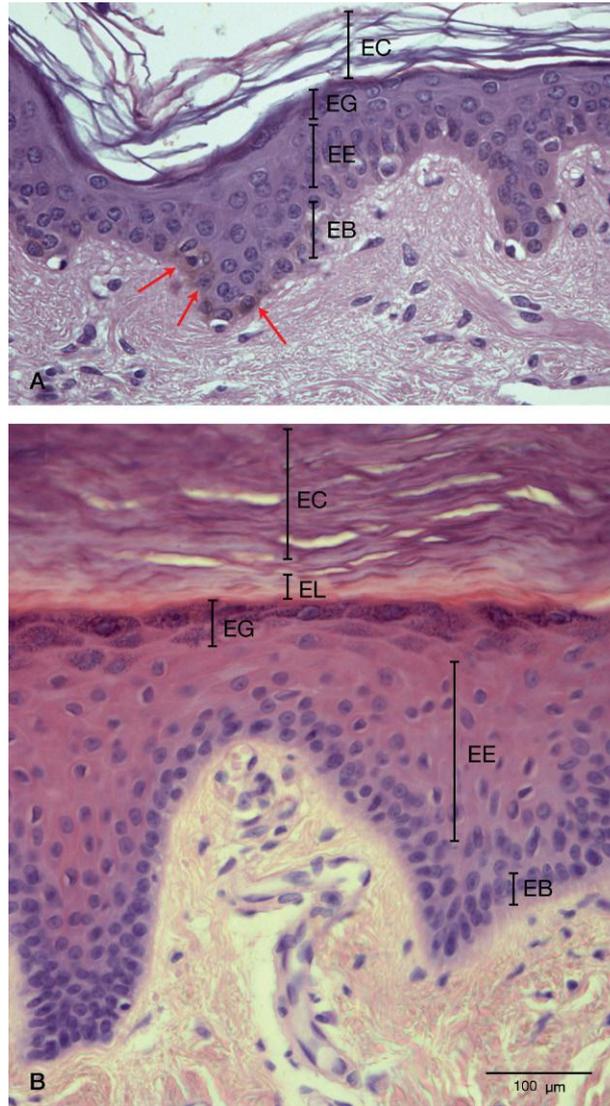


FIGURA 18.4 Estratos de la epidermis correspondientes a piel fina (A) y piel gruesa (B). Obsérvese la presencia del estrato lúcido en la piel gruesa y el grosor del estrato córneo en esta última. Las flechas rojas en A señalan células del estrato basal que presentan melanina en su citoplasma. EB, estrato basal; EC, estrato córneo; EE, estrato espinoso; EG, estrato granuloso; EL, estrato lúcido.

se ubican en la periferia celular o son liberados al espacio intercelular formando bicapas membranosas que se disponen en láminas entre las células, confiriéndole impermeabilidad a la epidermis. Los gránulos de queratohialina intensamente basófilos son característicos de este estrato, tienen forma esférica o irregular y un tamaño variable, no están limitados por membrana y contienen proteínas, como la profilagrina, ricas en histidina y cistina (v. figs. 18.4 y 18.5).

El estrato lúcido, considerado por algunos autores como parte del estrato córneo, sólo se encuentra presente en la piel gruesa. En este estrato, las células

están en un avanzado estado de queratinización, las organelas y el núcleo se degradan y la célula se llena de queratina, lo que le da su aspecto altamente acidófilo (v. fig. 18.4B).

El estrato córneo, la capa más superficial de la epidermis, está formado por células aplanadas y cornificadas. Las células carecen de núcleo y sólo conservan algunas organelas; el citoplasma está completamente ocupado por filamentos de queratina y su membrana plasmática se encuentra engrosada por el depósito de material amorfo, y muy plegada ya que se interdigita con las membranas de células vecinas (v. figs. 18.4 y 18.6).

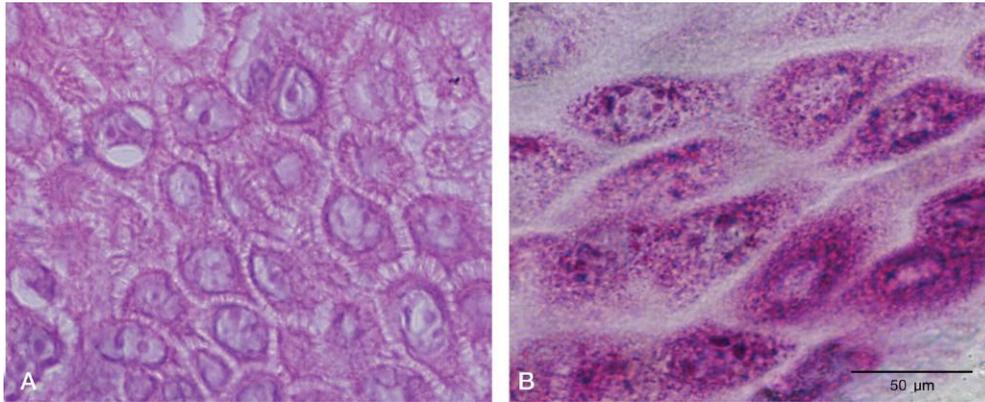


FIGURA 18.5 A) Estrato espinoso o de Malpighi a gran magnificación. Obsérvense los queratinocitos de este estrato como células poliédricas de citoplasma acidófilo que presentan uniones con células vecinas correspondientes a desmosomas que parecen espinas debido a la retracción citoplasmática producida durante la preparación histológica. Tinción con hematoxilina-eosina. B) Estrato granuloso a gran magnificación. Los queratinocitos presentan forma ahusada y gránulos de queratohialina en su citoplasma. Tinción con hematoxilina-eosina.

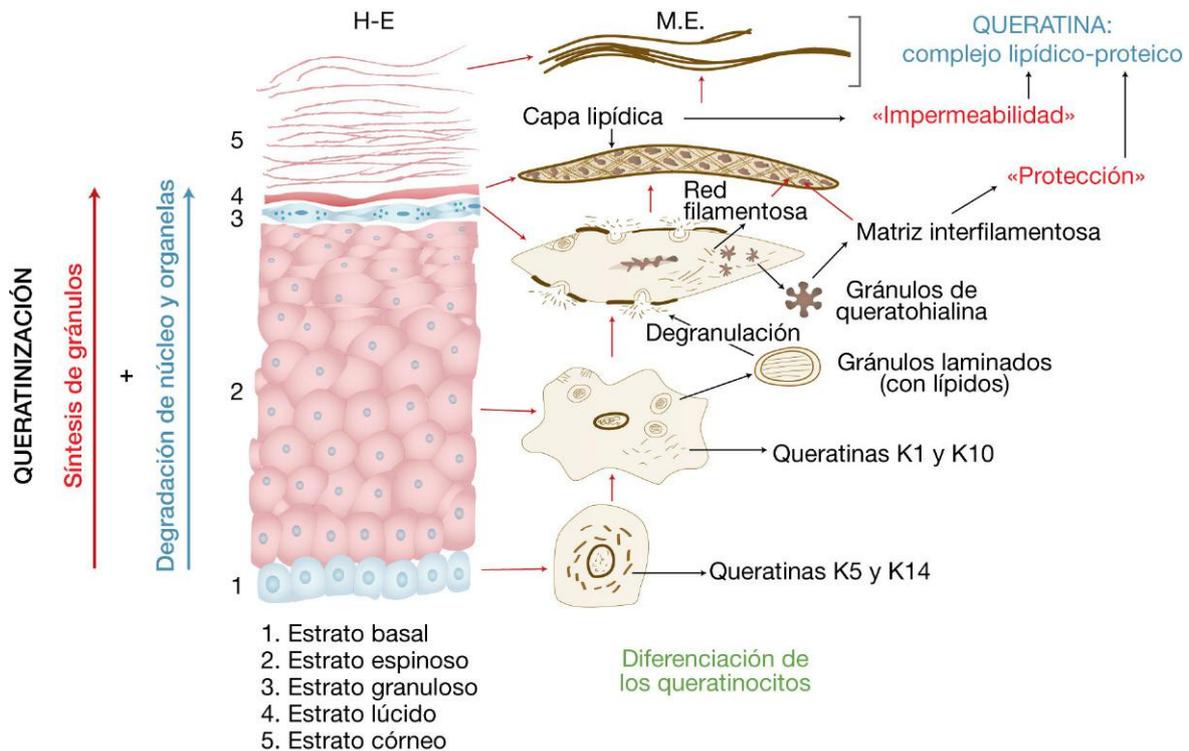


FIGURA 18.6 Esquema donde se describe el proceso de queratinización mediante la diferenciación de los queratinocitos y la formación de la queratina.

2.1 Queratinocitos

La epidermis humana se renueva continuamente en contraste con la de los reptiles, que muda. La descamación de las células sobre la superficie de la piel de forma natural debe compensarse por la constante renovación de la epidermis, un proceso que llevan a cabo los queratinocitos (tipo celular predominante

en la epidermis, denominado así gracias a su capacidad de formar queratina). Éstos poseen dos propiedades que sucesivamente entran en acción: la capacidad de dividirse activamente y la capacidad de diferenciarse.

Las células de la capa basal son responsables de la continua renovación de la epidermis, pero sólo

el 15% están involucradas en este proceso porque las células restantes se encuentran en estado de reposo o quiescencia; sin embargo, cuando la tasa de proliferación requerida es mayor, como sucede en la reparación de las heridas o en la exposición intensa al sol, estas células quiescentes también son capaces de dividirse.

Los queratinocitos sintetizan y expresan varias proteínas estructurales y lípidos durante su maduración. Los pasos finales en la diferenciación de los queratinocitos se asocian con profundos cambios en su estructura, lo que resulta en su transformación en células escamosas planas y anucleadas.

Las queratinas (p. ej., las proteínas K1, K5, K10, K14, que son las más comunes) son las principales proteínas estructurales sintetizadas por los queratinocitos. Se reúnen en un patrón en forma de banda de filamentos intermedios que emanan de un anillo perinuclear, se extienden por todo el citoplasma y terminan en la unión con desmosomas y hemidesmosomas.

Durante las etapas finales de la diferenciación normal, las queratinas (red filamentosa del citosol) están altamente ordenadas y se condensan a través de interacciones con filagrina (proteína de la matriz interfilamentosa del citosol) sintetizada como profilagrina en los gránulos de queratohialina de la capa granular. Este empaquetamiento de la queratina promueve el colapso de la célula, transformándose en una célula de forma aplanada característica de las células en el estrato córneo.

Juntas, las queratinas y la filagrina constituyen del 80 al 90% de las proteínas de la epidermis. Otras proteínas estructurales, tales como la involucrina, la loricrina, la queratolinina y las pequeñas proteínas ricas en prolina están presentes en las células de la capa espinosa y todas contribuyen a la estabilización de los filamentos de queratina durante el proceso de queratinización.

Los pasos finales en la diferenciación de los queratinocitos están asociados con profundos cambios en su estructura, lo que resulta en su transformación en células planas y anucleadas unidas por desmosomas, que se cargan con los filamentos de queratina y con una envoltura lipídica laminar en la cara extracelular de la membrana (por los lípidos liberados al desgranularse los queratinosomas). Éstos, por ser no polares, rodean a las células del estrato córneo para formar una matriz hidrofóbica.

Los cambios patológicos en la diferenciación epidérmica y la composición lipídica perturban la barrera de la piel, que permite la entrada de alérgenos del medio ambiente, disparando una reacción inmunológica e inflamatoria como en la dermatitis atópica. Las alteraciones de la barrera epidérmica participan también en la patogénesis de la dermatitis por contacto y la psoriasis.

De esta manera, la piel forma una barrera efectiva entre el organismo y el medio ambiente, evitando la invasión de agentes patógenos y agresiones físicas, así como la pérdida no regulada de agua y solutos.

2.2 Melanocitos

Los melanocitos y las células de Schwann (células formadoras de mielina del sistema nervioso periférico) derivan de una población de células en el borde dorsal de la cresta neural. Aunque se pensaba que ambos tipos de células se generaban por vías completamente distintas y procesos moleculares diferentes, un estudio reciente ha revelado que el origen de estas células está íntimamente interconectado en un origen común, el precursor de la célula de Schwann.

Los melanocitos están especializados en la producción del pigmento melanina y son los responsables de la pigmentación del cabello, la piel y el iris.

Los melanocitos se encuentran sobre todo en la capa basal de la epidermis y, en ocasiones, en la dermis, en las membranas mucosas, los folículos pilosos, la matriz del pelo, así como en otros órganos, incluyendo el corazón, la úvea, el iris y la esclerótica del ojo, el oído interno y el sistema nervioso central.

La melanina es un pigmento que se sintetiza en gránulos denominados melanosomas presentes en los melanocitos y son transferidos a los queratinocitos mediante las prolongaciones melanocíticas. Esta transferencia de melanina protege el material genético de los queratinocitos de la radiación ultravioleta (UV) evitando así daños en el ADN.

En los cortes histológicos con hematoxilina-eosina, los melanocitos aparecen como células con núcleos de cromatina densa, citoplasma pardusco con un halo claro perinuclear, intercaladas entre los queratinocitos del estrato basal. Son células con una morfología estrellada y emiten prolongaciones, denominadas dendritas. En su citoplasma se observan abundantes cantidades de retículo endoplásmico rugoso, un

destacado complejo de Golgi y melanosomas en distinto grado de maduración, constituidos por capas electrodensas ordenadas de manera concéntrica. El tamaño y la forma de los melanosomas varía con las especies y con los distintos genotipos dentro de una misma especie; en el ser humano son de forma alargada, excepto en los pelirrojos, que son esféricos. Además, en los pelirrojos el pigmento, en vez de eumelanina, corresponde a otro de color amarillento-rojizo, llamado feomelanina. Los melanosomas poseen la enzima tirosinasa, que se utiliza para identificar los melanocitos en un corte histológico, tras haber sido incubado con DOPA (dihidroxifenilalanina), un compuesto precursor de la melanina. Las mutaciones en el gen de la tirosinasa, que causan disminución

en la funcionalidad de la enzima o ausencia de ésta, causa el albinismo, un trastorno que se caracteriza por la ausencia de síntesis de melanina, que se expresa fenotípicamente por ausencia de pigmentación en la piel y cabellos blancos, por lo que la piel es muy sensible al sol; además, el iris es rojizo porque su transparencia permite ver los vasos subyacentes.

Los melanosomas maduros (tipo IV, fig. 18.7) son movilizados hacia el extremo de las dendritas y penetran en el queratinocito del estrato basal de la epidermis separándose del melanocito; este tipo de transferencia de melanosomas se denomina secreción citocrina. El conjunto de un melanocito con los queratinocitos a los cuales transfiere melanosomas se denomina unidad melanoepidérmica. Dado que

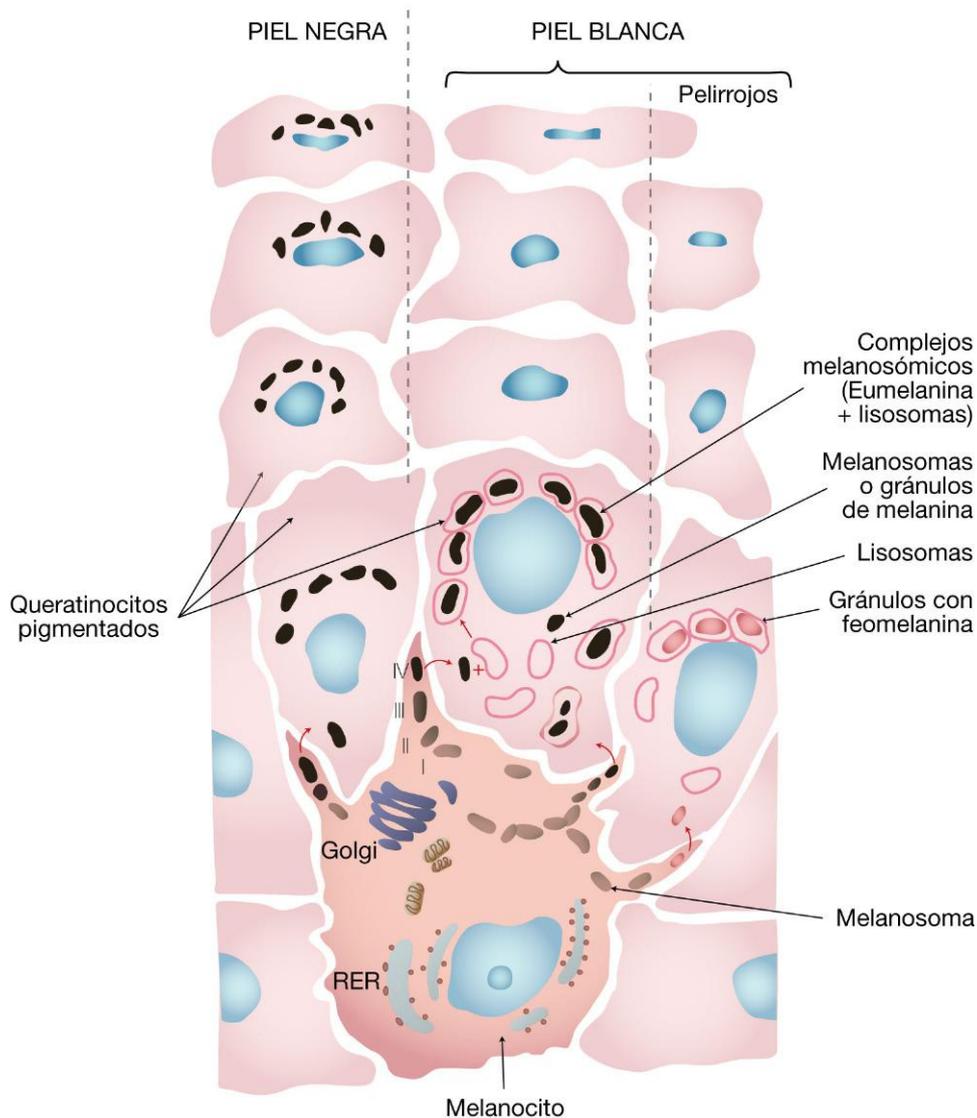


FIGURA 18.7 Esquema de la unidad melanoepidérmica. Los melanosomas se clasifican de I a IV según su grado de maduración.

los melanocitos representan el 5% de las células en la epidermis, cada melanocito suministra melanina a unos 35 queratinocitos (v. fig. 18.7).

La unidad melanoepidérmica es responsable de la pigmentación de la piel, en tanto que aporta una coloración pardusca, al igual que la hemoglobina de los glóbulos rojos que circulan por los vasos de la dermis da la tonalidad rojiza, y la tonalidad amarillenta la aportan los carotenos (pigmentos vegetales presentes en la zanahoria, por ejemplo) que son depositados en el estrato córneo y en los adipocitos de la hipodermis). Cuando la melanina ingresa en el queratinocito, se une a los lisosomas de estas células y constituyen heterofagosomas, que se denominan complejos melanosómicos. Estos complejos se ubican, a modo de verdaderas «sombrillas», sobre el núcleo, protegiéndolo así de los rayos UV. En la raza caucásica, los lisosomas terminan degradando la melanina, por lo que en los estratos más externos de la piel ya no queda melanina. En la raza negroide, en cambio, la escasez de lisosomas contribuye a que todas las capas de la epidermis tengan melanina sobre los núcleos, incluso las más periféricas, oscureciéndose de esta manera la epidermis. Por ello, las diferencias interraciales en el grado de pigmentación se deben al grado de melanización de los melanosomas, a la cantidad de melanina y a la velocidad de su síntesis, y no al número de melanocitos (v. fig. 18.7).

2.3 Células de Langerhans

En 1868, un joven médico en Berlín, Paul Langerhans, utilizó la técnica de cloruro de oro para teñir una muestra de piel humana e identificó células que creyó células nerviosas.

Las células de Langerhans constituyen el 2-5% de las células de la epidermis y se encuentran principalmente en el estrato espinoso. Al igual que los melanocitos, las células de Langerhans son células dendríticas con citoplasma pálido, pero se diferencian de aquellos por la presencia de orgánulos específicos en su citoplasma: son los gránulos de Birbeck, cuya forma es similar a raquetas. Estas células constituyen elementos esenciales en el sistema de defensa del organismo cuya función es detectar cuerpos extraños (antígenos) que han penetrado en la epidermis, para a continuación fagocitarlos y luego transportarlos a los ganglios linfáticos de la dermis, donde los presenta a los linfocitos para iniciar los mecanismos inmunes de neutralización y eliminación del antígeno.

2.4 Células de Merkel

Las células de Merkel representan el 6-10% de las células de la epidermis y están situadas entre los queratinocitos en el estrato basal de la epidermis, de los folículos pilosos y del epitelio de la mucosa oral. Las células de Merkel están en contacto con terminaciones nerviosas de tipo sensorial. Tienen gránulos neuroendocrinos y uniones desmosomales entre sí y con los queratinocitos. Se las considera células del SNED.

Pueden hallarse aisladas o en grupos llamados corpúsculos de Merkel. Son mecanorreceptores y están involucrados en la función del tacto. Las células de Merkel responden a la presión localizada suave. Son particularmente abundantes en la superficie palmar de los dedos y muy útiles en la lectura de la escritura Braille.

2.5 Polaridad de la epidermis

La polaridad se define como la distribución desigual de las moléculas y organelas dentro de una célula que produce asimetría en su estructura y función a nivel celular y tisular.

Si bien existe una polaridad celular dada por la diferente organización estructural y molecular de la célula, también hay una polaridad tisular que corresponde al ordenamiento y la función de las células que componen el tejido.

Las funciones de un epitelio dependen de la polarización de las células epiteliales individuales. Las membranas plasmáticas de las células epiteliales se dividen en dominios apical y basolateral, con diferente composición de proteínas, glúcidos y lípidos.

La frontera entre estos dominios se establece por las uniones ocluyentes o herméticas, las cuales también actúan para mantener una conexión estable entre las células epiteliales.

Los mecanismos que regulan la formación de la polaridad apicobasolateral en un tejido estratificado son en gran parte desconocidos. No está claro si los mismos mecanismos moleculares que controlan la polaridad apicobasolateral en los epitelios simples están involucrados en el establecimiento de la polaridad epidérmica.

El complejo de unión apical, que consiste en uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas, forma una frontera para establecer la polaridad apicobasolateral en epitelios simples. A diferencia de

los epitelios simples, la epidermis no tiene dominios de la membrana apical y basolateral distintos, pero establece la polaridad a lo largo del eje basal-apical del tejido, en el cual el estrato granuloso forma el límite apical de células viables. La formación de la capa más superficial, el estrato córneo, depende de la fusión de cuerpos laminares y gránulos de queratohialina con las membranas plasmáticas más apicales en la transición entre el estrato granuloso y el estrato córneo. Esta polaridad también se refleja por la expresión diferencial o localización de las proteínas de polaridad, por ejemplo, PAR3, PAR6, Lgl1 y aPKC y las uniones adhesivas.

2.6 Unión dermoepidérmica

Las membranas basales son matrices proteicas extracelulares implicadas principalmente en las interacciones célula-sustrato. La unión dermoepidérmica se define como la región formada por el polo dérmico de las células del estrato basal, los espacios intercelulares, la lámina densa y los componentes acelulares fibrosos de la dermis papilar. Las funciones de la unión dermoepidérmica son anclar el epitelio al tejido conectivo y preservar la viabilidad de la epidermis por medio de la conexión a la dermis, que se encarga de proporcionar los nutrientes necesarios para su proliferación normal. Además, la membrana basal proporciona adherencia estructural mediante la unión de la epidermis a la dermis, presta resistencia contra las fuerzas de cizallamiento, y mantiene la arquitectura del tejido durante la remodelación y la reparación.

Además de los componentes típicos de la membrana basal, la unión dermoepidérmica incluye los hemidesmosomas en los queratinocitos basales, los filamentos de anclaje que emanan de los hemidesmosomas a través de la lámina lúcida, y las fibrillas de anclaje que se extienden desde la lámina densa en la dermis. Estudios recientes han reconocido una estructura de adhesión adicional, que no es visible en el microscopio electrónico, el complejo de adhesión focal, que une el citoesqueleto de actina de las células basales a la membrana basal.

Los hemidesmosomas representan agregados supramoleculares de proteínas intracelulares y transmembrana. Dos homólogos intracelulares, la plaquina y la plectina, son componentes de la placa interior hemidesmosómica que interactúa con los filamentos

intermedios de queratina. Los dos componentes transmembrana de los hemidesmosomas son el colágeno XVII y la $\alpha 6\beta 4$ integrina. El colágeno XVII es una proteína transmembrana con un pequeño endodominio y un gran ectodominio. El endodominio interactúa con la plectina y la integrina $\beta 4$ para vincular el citoesqueleto de queratina con el hemidesmosoma. El ectodominio puede ser proteolíticamente degradado de la superficie celular para liberar la célula de la membrana basal en los procesos de diferenciación o de migración.

Como medios adicionales para anclar los queratinocitos basales a la membrana basal, se encuentran las proteínas de adhesión focal integrina $\alpha 3\beta 1$, colágeno XIII y kindlin-1 presentes en la membrana plasmática basolateral de las células basales que están involucradas en la inmovilización del citoesqueleto de actina a las moléculas de adhesión célula-matriz.

Debajo de los complejos de proteínas asociadas a la superficie celular se encuentra la membrana basal, de 50-90 nm de ancho. La lámina lúcida adyacente a los queratinocitos basales está atravesada por filamentos de anclaje, que consisten en laminina y el colágeno XVII, y se insertan en la lámina densa. A partir de la lámina densa, fibrillas de anclaje se extienden en la matriz extracelular dérmica. El extremo distal se integra en la red fibrilar de la dermis o vuelve a la membrana basal, proporcionando así el anclaje de la membrana basal a la dermis reticular. El componente molecular de las fibrillas de anclaje es el colágeno VII, que es sintetizado tanto por los queratinocitos como por los fibroblastos.

Conocer la estructura y la composición química de la membrana basal es fundamental para comprender algunas de las enfermedades de la piel.

3 DERMIS

La dermis es 10 a 40 veces más gruesa que la epidermis. En el límite con la epidermis, su superficie emite proyecciones hacia ésta formando las papilas dérmicas.

La dermis, una capa de tejido conectivo que incluye fibras de colágeno y fibras elásticas, está altamente vascularizada, lo que le permite no sólo proporcionar la energía y la nutrición a la epidermis, sino también desempeñar un papel primordial en la termorregulación y en la cicatrización de heridas.

Pueden diferenciarse dos zonas: la dermis papilar en contacto con la epidermis y la dermis reticular subyacente. La dermis papilar está formada por tejido conectivo colágeno laxo y su disposición en la base de la epidermis es característica y origina proyecciones «en dedo de guante» de tejido conectivo que se proyectan hacia la epidermis denominadas papilas, y que otorgan el nombre a esta capa de la dermis. En la dermis reticular, las fibras colágenas se encuentran densamente empaquetadas y los haces de fibras se irradian en varias direcciones (ejemplo típico de tejido conectivo colágeno denso no modelado). La dermis contiene numerosas células, incluyendo fibroblastos, fibrocitos y macrófagos. Los fibroblastos son responsables de la síntesis y la renovación de la matriz extracelular, mientras que los macrófagos contribuyen a eliminar material extraño y porciones de tejidos dañados por lesiones. Las fibras de colágeno constituyen el 70% de las proteínas de la dermis, confiriéndole resistencia a la tensión y a la tracción, mientras que las fibras elásticas aportan sus propiedades elásticas (fig. 18.8; v. también fig. 18.1).

También posee una abundante red de vasos linfáticos. Alberga glándulas sudoríparas y sebáceas, así como los folículos pilosos. Proporciona soporte mecánico y otorga flexibilidad a la piel.

En la dermis se encuentran nervios, terminaciones nerviosas libres (nociceptores, receptores del dolor), los corpúsculos nerviosos de Meissner, Ruffini y Pacini (receptores táctiles, térmicos y de presión, respectivamente).

4 HIPODERMIS

La dermis se continúa, sin límites definidos, con el tejido celular subcutáneo o hipodermis. Está constituido por tejido conectivo laxo y por tejido adiposo (v. fig. 18.1). La capa de células adiposas puede variar de 3 cm de grosor en el abdomen a estar ausente en los párpados y el pene. Se encuentra presente en todo el cuerpo, pero la ubicación anatómica de la hipodermis varía según el sexo; tiende a acumularse en los hombros y el abdomen en los hombres y debajo de la cintura, alrededor de los muslos, las caderas y las nalgas en las mujeres.

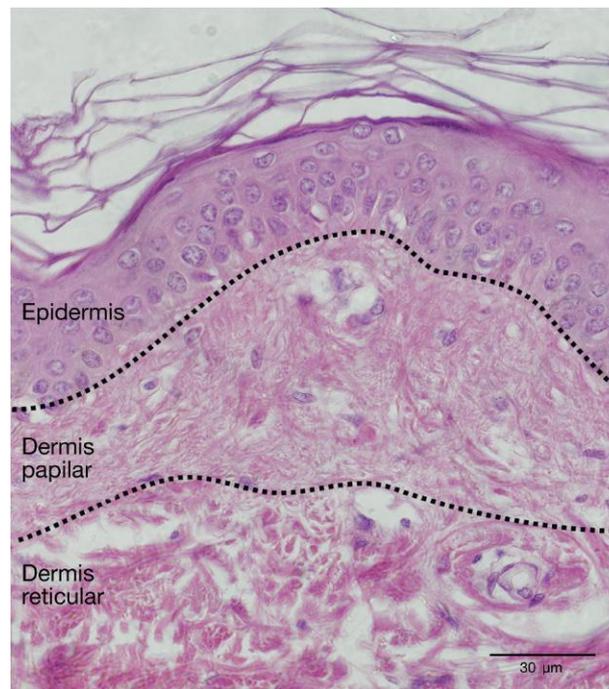


FIGURA 18.8 Piel de rata teñida con hematoxilina-eosina a gran aumento. Las líneas punteadas señalan los límites entre la epidermis y dermis papilar, y entre la dermis papilar y la dermis reticular. La epidermis es un epitelio plano estratificado queratinizado. La dermis papilar es tejido conectivo colágeno laxo y se ubica inmediatamente por debajo del epitelio. La dermis reticular es tejido colágeno denso no modelado en el cual se observa el predominio de fibras colágenas que otorgan una mayor acidofilia a la matriz extracelular. Obsérvese la abundancia de vasos sanguíneos en la dermis papilar y reticular.

Presenta una gran cantidad de vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y adenómeros de glándulas sudoríparas.

La hipodermis ofrece protección a los choques mecánicos, aísla al cuerpo del frío y del calor externo, es activa en el metabolismo y almacena la energía en los adipocitos.

5 GLÁNDULAS

La piel posee distintos tipos de glándulas cuya función es sintetizar y secretar sustancias, que dependiendo de su composición molecular llevan a cabo diversos procesos, como el mantenimiento de la temperatura corporal, brindar protección y flexibilidad, lubricar el pelo o eliminar sustancias como los minerales y el agua. Entre las glándulas de la piel se encuentran las glándulas sudoríparas ecquinas y apocrinas y las glándulas sebáceas.

5.1 Glándulas sudoríparas ecquinas

Las glándulas sudoríparas ecquinas están distribuidas en toda la superficie corporal y son muy abundantes en las plantas de los pies, las palmas de las manos, la frente y las axilas, donde existen alrededor de 600 glándulas por centímetro cuadrado. Las glándulas sudoríparas ecquinas están ausentes en el

clítoris, los labios menores, el glande del pene y la cara interna del prepucio.

Las glándulas sudoríparas ecquinas poseen adenómeros túbulo-glomerulares. Su adenómero es un tubo enrollado en forma de ovillo y el conducto excretor es no ramificado (fig. 18.9).

Su porción secretora se encuentra en la dermis y la hipodermis, y el conducto excretor atraviesa la dermis y la epidermis y se abre a la superficie. La porción secretora está revestida por un epitelio cúbico simple formado por tres tipos celulares: las células claras, las células oscuras y las células mioepiteliales. Las células mioepiteliales se encuentran entre las células secretoras y la membrana basal, son células ahusadas con un núcleo alargado y su citoplasma contiene miofilamentos; no rodean completamente al adenómero. Las células claras son células acidófilas de forma piramidal con su extremo más ancho orientado a la luz del adenómero; poseen abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico liso muy desarrollado, mientras que las células oscuras son células basófilas con su extremo más ancho en la región basal, poseen menos mitocondrias que las células claras y contienen vacuolas electrondensas. Las células claras serían las encargadas de producir la secreción acuosa, mientras que las células oscuras secretarían un material de tipo glucoproteico.

La porción inicial del conducto excretor se encuentra enrollado. El diámetro del conducto excretor es más

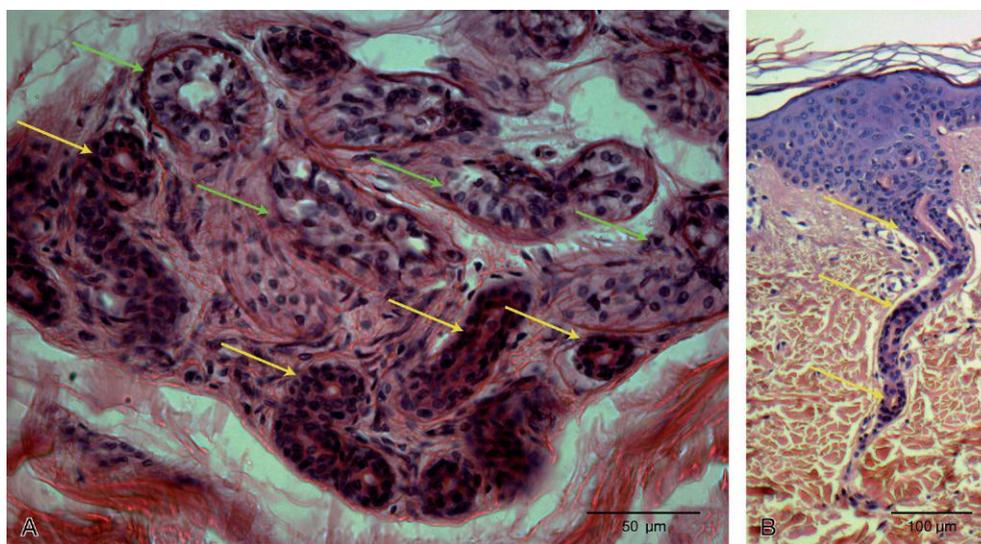


FIGURA 18.9 **A)** Glándula sudorípara a gran aumento. Las flechas verdes señalan los adenómeros de la glándula, mientras que las flechas amarillas señalan conductos excretores. **B)** Glándula sudorípara a bajo aumento. Las flechas amarillas señalan el conducto excretor próximo a su desembocadura en la epidermis.

pequeño que el del adenómero y está revestido por un epitelio cúbico biestratificado de células acidófilas (por la abundancia de mitocondrias que aportan la energía necesaria para la regulación activa de la composición iónica de la secreción) que delimitan una estrecha luz y no posee células mioepiteliales. La porción enrollada del conducto excretor se continúa con un conducto recto que atraviesa la dermis y que, al llegar al estrato córneo de la epidermis, pierde su pared.

Las glándulas sudoríparas ecrinas están inervadas por fibras simpáticas posganglionares de tipo colinérgico y su principal función es regular la temperatura corporal, ya que la sudoración permite que se libere calor por evaporación. La secreción del adenómero tiene un contenido de sodio y potasio similar a la del plasma que disminuye después de pasar por el conducto excretor, donde se produce una reabsorción retrógrada de estos iones con la liberación de iones cloro.

Se calcula que existen unos 5 millones de glándulas en un individuo adulto, lo que permite que un ser humano pueda sudar hasta 10 litros por día en condiciones de actividad física intensa o temperaturas ambientales altas. Esta secreción, denominada sudor, está compuesta por agua, ácido láctico, urea, toxinas derivadas del metabolismo e incluso defensas, sustancias antibacterianas.

5.2 Glándulas sudoríparas apocrinas

Las glándulas sudoríparas apocrinas se encuentran limitadas a las axilas, la región anogenital, las areolas mamarias, el conducto auditivo y los párpados. Este tipo de glándulas sudoríparas aparecen después de la pubertad y son estimuladas por hormonas sexuales.

Las glándulas sudoríparas apocrinas tienen un adenómero tubular simple enrollado en forma de ovillo que se encuentra en la dermis o en la hipodermis. El epitelio que recubre el adenómero es cúbico simple, con un núcleo esférico localizado en la región basal de la célula (epitelio cúbico alto) y está rodeado por células mioepiteliales. Antiguamente se creía que durante el proceso de secreción de estas glándulas se desprendía la porción apical de la célula, de ahí su denominación de glándulas apocrinas. Hoy en día se sabe que los gránulos secretorios que se observan en la región apical de las células secretoras son liberados de forma directa a la luz del adenómero.

El conducto excretor está revestido por un epitelio cúbico biestratificado sin células mioepiteliales y

desemboca en la parte superior del folículo piloso, formando así, junto con las glándulas sebáceas, la unidad pilosebácea.

Las glándulas apocrinas tienen una inervación adrenérgica, lo que permite responder ante situaciones de estrés, miedo o dolor, pero no al calor. En los animales intervienen, por intermedio de feromonas, en la marcación territorial, en señal de advertencia, y de reconocimiento y en la estimulación sexual.

La secreción apocrina es opaca y de aspecto lechoso, rica en colesterol y ácidos grasos, y su producción se limita a unos pocos microlitros por día.

5.3 Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas se encuentran en toda la superficie corporal, excepto en las palmas de las manos, las plantas y los bordes de los pies, donde no existen folículos pilosos. Las glándulas sebáceas forman parte de la unidad pilosebácea.

Se encuentran en la dermis y vacían su secreción en el folículo piloso a través de un conducto corto. En las uniones mucocutáneas donde no hay folículos pilosos (labios, comisuras de la boca, glándula del pene, pliegues internos del prepucio, los labios menores, las areolas mamarias) se encuentran glándulas sebáceas de ubicación más superficial y que vierten su secreción directamente a la superficie. Las glándulas de Meibomio de los párpados son glándulas sebáceas de gran tamaño que desembocan en la superficie. Las glándulas sebáceas de la cara y el cuero cabelludo corresponden a glándulas de mayor tamaño de las que se encuentran en el resto de la superficie corporal.

La porción secretora de la glándula está formada por un adenómero tubular de tipo sacular. Varios adenómeros pueden desembocar en un mismo conducto excretor formando una glándula simple ramificada (fig. 18.10).

El adenómero se forma a partir de células basales delgadas y con núcleo redondo, localizadas en su región externa y que descansan sobre la membrana basal. Estas células corresponden a las células germinativas que mantienen la población celular de la glándula. Hacia el centro del adenómero, las células se vuelven poliédricas y grandes, sus núcleos se retraen y se acumulan gotas de lípidos en el interior de su citoplasma. Finalmente, las células se rompen y forman el sebo, su producto de secreción. La secreción de las glándulas sebáceas es de tipo holocrina,

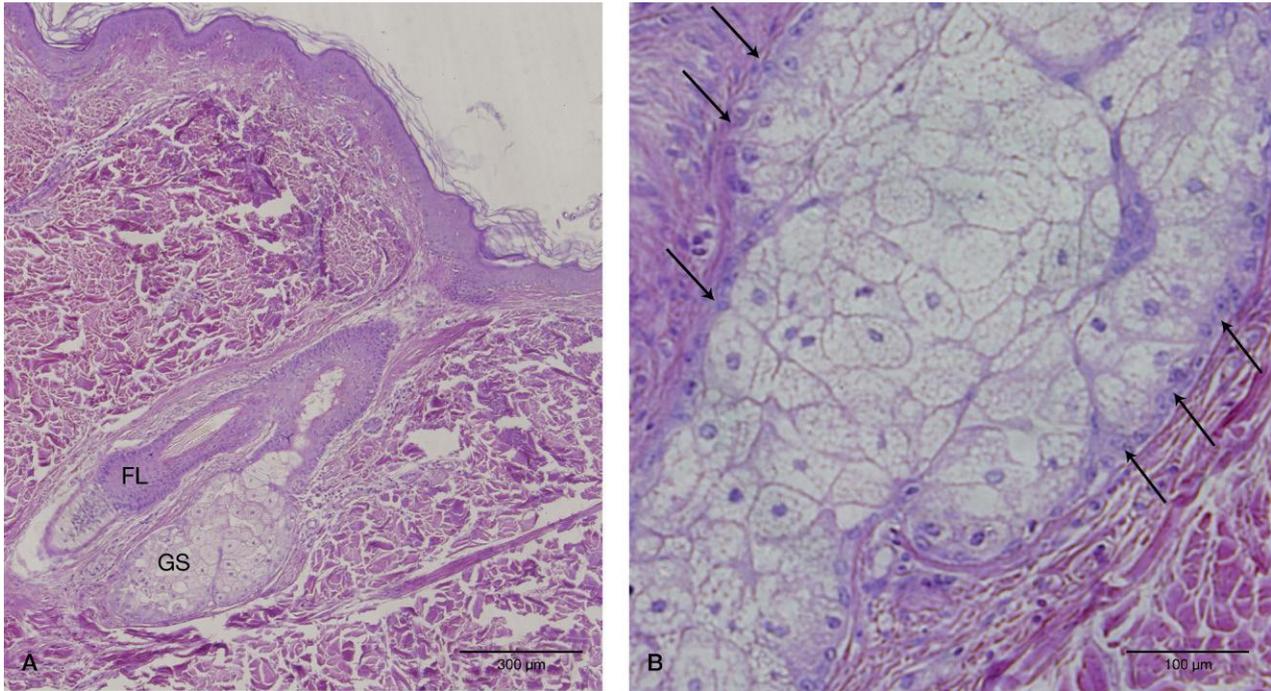


FIGURA 18.10 **A)** Piel a bajo aumento teñida con hematoxilina-eosina. En la dermis se observa una glándula sebácea (GS) en proximidad a un folículo piloso (FL). **B)** Glándula sebácea a mayor magnificación. Las flechas señalan las células basales, que son las células madre, de las que derivan las células que componen el sáculo que corresponde al adenómero de esta glándula y que se pierden en la secreción. Obsérvese que las células centrales tienen núcleo picnótico y citoplasma pálido.

es decir, su producto de secreción se forma debido a la destrucción de las células epiteliales.

El conducto excretor está revestido por un epitelio plano estratificado que se continúa con el epitelio de la raíz externa del pelo.

El sebo es una secreción rica en lípidos y actúa como un lubricante protegiendo a la piel de la desecación; también se ha propuesto que tiene propiedades antifúngicas.

6 UÑA

La uña es una estructura localizada en la cara dorsal del extremo distal de las falanges de las manos y los pies. La uña actúa como elemento protector de las falanges y permite también mejorar la sensación táctil de la yema del dedo.

La uña es una estructura semitransparente y permite ver, a través de ella, el color del tejido subyacente ricamente vascularizado.

La estructura de la uña se compone de seis partes, cada una de las cuales cumple una función específica: la raíz ungueal, el lecho ungueal, la placa ungueal, el

eponiquio o cutícula, el rodete ungueal o periniquio, y el hiponiquio (fig. 18.11).

El lecho ungueal corresponde a la piel cubierta por la placa ungueal, la dermis está fijada al periostio de la falange y presenta papilas bajas y pequeñas. La placa ungueal está formada por células muertas cornificadas y el lecho ungueal, sobre el cual descansa, está formado por los estratos más basales de la epidermis.

Lateral y proximalmente, la placa ungueal se halla rodeada por un pliegue de piel, el rodete ungueal o periniquio, que es el lugar de formación de padrastros, uñas encarnadas y la paroniquia (popularmente conocida como «panadizo»), causada por la inflamación y la infección que provocan la destrucción de la cutícula. Limitado por el rodete y el lecho se encuentra el surco ungueal. El hiponiquio corresponde a la unión entre el borde libre de la uña y la piel de la yema del dedo.

La raíz ungueal, también denominada matriz o zona germinal, corresponde a la región proximal de la uña. La composición celular de la matriz es similar a la de la epidermis; contiene queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

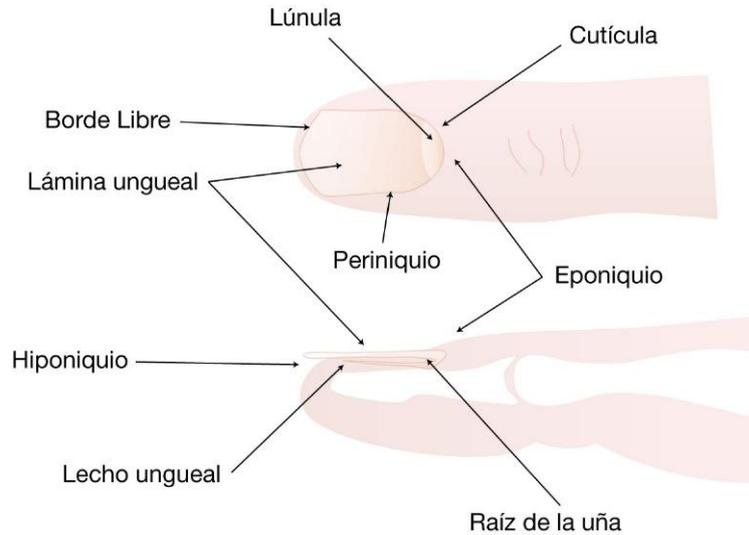


FIGURA 18.11 Esquema de las partes de la uña.

Las células madre, a través de divisiones mitóticas regulares, dan lugar a células que se diferencian para producir la queratina de la uña. Esta proliferación constante de células nuevas productoras de queratina permite el crecimiento continuo de la uña hacia el extremo distal. El crecimiento de la placa ungueal es constante pero la tasa de crecimiento disminuye con la edad. Las uñas de las manos crecen a una velocidad de 3 mm por mes, mientras que las de los pies crecen 1 mm por mes. Cerca de la raíz, la uña adquiere un color blanquecino; esta región de forma semilunar se denomina lúnula, y en ella la dermis no presenta papilas y es totalmente lisa. El pliegue cutáneo que recubre la raíz se denomina eponiquio o cutícula.

7 PELO

La mayor parte de la superficie corporal está cubierta por pelos finos, cortos y poco pigmentados, denominados vellos. Los pelos terminales o pelos propiamente dichos, más gruesos, más largos y muy pigmentados, se encuentran formando, por ejemplo, el cuero cabelludo y las cejas. No se encuentran pelos en las plantas de los pies y las palmas de las manos.

Un feto con 22 semanas de gestación tiene todos los folículos pilosos formados, alrededor de 5 millones. No existe foliculogénesis tras el nacimiento y es por ello que, a medida que el tamaño del cuerpo aumenta, la densidad de los folículos pilosos disminuye.

El folículo piloso constituye una invaginación de la epidermis que se extiende en la dermis o incluso

puede llegar a la hipodermis. Tiene una estructura tubular y la región terminal se dilata formando el bulbo piloso, dentro del cual se encuentra la papila dérmica formada por tejido conectivo laxo cubierta por las células de la matriz epitelial del pelo. Cada folículo está asociado a fibras de músculo liso, denominado músculo erector del pelo, a una o a varias glándulas sebáceas y, a veces, a glándulas sudoríparas apocrinas (fig. 18.12).

El pelo está formado por células queratinizadas de longitudes variables que emergen del folículo piloso situado en la dermis. Estructuralmente, el pelo está formado por una porción libre o tallo y una porción fija, la raíz, que se extiende en el interior del folículo. De las células epiteliales de la matriz se diferencian distintas células que forman las capas concéntricas del pelo: una cutícula delgada, una corteza gruesa y una médula escasa, así como las células de la vaina radicular interna. Las células de la cutícula son alargadas y están muy queratinizadas. Las células corticales son el componente principal del tallo, están queratinizadas y poseen pigmentos que dan color al pelo. Las células medulares son escasas y no se encuentran en los pelos finos; son células grandes y vacuoladas que pueden queratinizarse.

Las capas más periféricas de las células de la matriz forman la vaina radicular interna, que se queratinizan formando los gránulos de trichialina y se descaman a la altura de la desembocadura de las glándulas sebáceas.

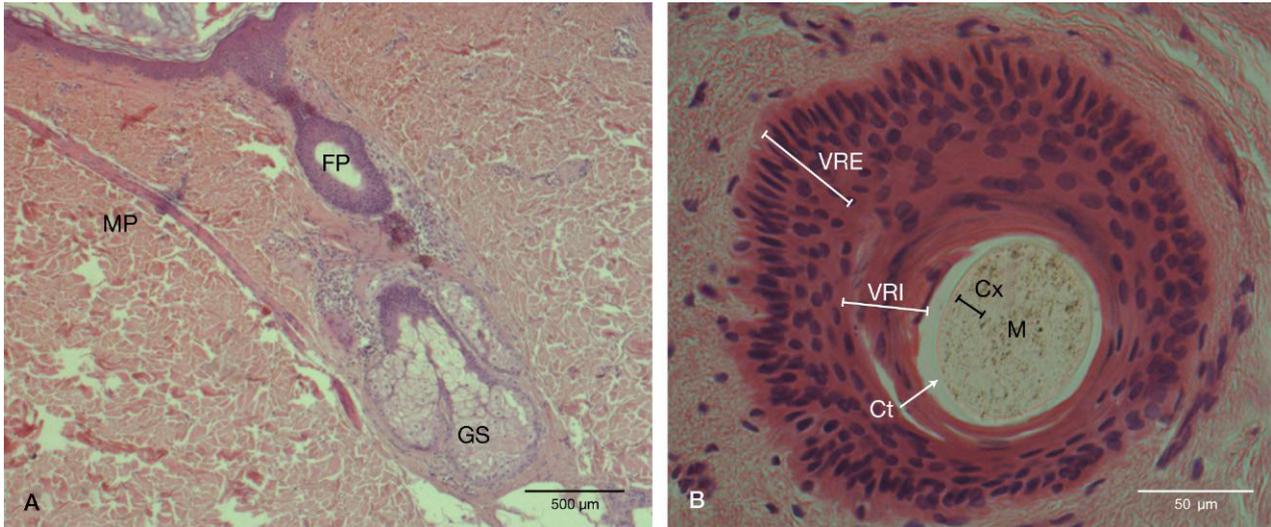


FIGURA 18.12 A) Piel a bajo aumento teñida con hematoxilina-eosina. Se observa en la dermis la presencia de un corte de un folículo piloso (FP) al cual está asociado una glándula sebácea (GS). Se observa, además, el músculo piloerector (MP). B) Corte transversal del folículo piloso y del pelo. En el folículo se observa la vaina radicular externa (VRE) y la vaina radicular interna (VRI). En el pelo se observa la cutícula (Ct), la corteza (Cx) y la médula (M).

La capa más externa del folículo, la vaina radicular externa, está formada por el epitelio epidérmico con el cual se continúa al llegar a la superficie.

Las células de la matriz tienen un ciclo de vida similar a las células del estrato basal de la epidermis que lleva a la formación de una capa queratinizada. Sin embargo, el producto del proceso de queratinización es diferente: mientras la queratina epidérmica es blanda y se desprende con facilidad, la queratina del pelo es dura y no se desprende, acumulándose en capas concéntricas (fig. 18.13).

El pelo no crece continuamente, se pierde pelo y se renueva en forma periódica. Cada folículo tiene una fase de crecimiento, que es independiente de la fase en la que se encuentren los folículos circundantes. El crecimiento del pelo tiene tres fases: anágena, catágena y telógena.

Durante la fase anágena, el pelo crece debido a que las células de la matriz proliferan y se diferencian de las células del pelo que se encuentran firmemente adheridas al folículo. Luego atraviesa una fase de transición o catágena, donde el crecimiento del pelo se detiene y las células de la matriz dejan de proliferar, el pelo se separa de la papila. La fase telógena es la fase de caída del pelo, que se desprende espontáneamente debido a que carece de

una unión firme a la papila y las células de la matriz se vuelven atróficas.

8 RENOVACIÓN DE LA PIEL

La renovación completa de la epidermis dura aproximadamente 28 días, período en el cual los procesos de proliferación y descamación deben estar equilibrados. Las células madre epidérmicas se encuentran en nichos en la epidermis interfolicular, la glándula sebácea y en las regiones del bulbo de los folículos pilosos. Estas células madre epidérmicas tienen la capacidad de renovar la epidermis, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos. Las células madre dérmicas se encuentran en las papilas del cabello, alrededor de los pericitos, y entre otras células dérmicas. Las células madre de la piel se renuevan y se diferencian en células especializadas, como los queratinocitos epidérmicos y los fibroblastos dérmicos. Las células madre pueden ayudar a curar las heridas, reparar los tejidos dañados, regenerar la piel envejecida, y reactivar el crecimiento de la piel, el cabello y las uñas.

La importancia del equilibrio entre la tasa de proliferación y de descamación radica en la

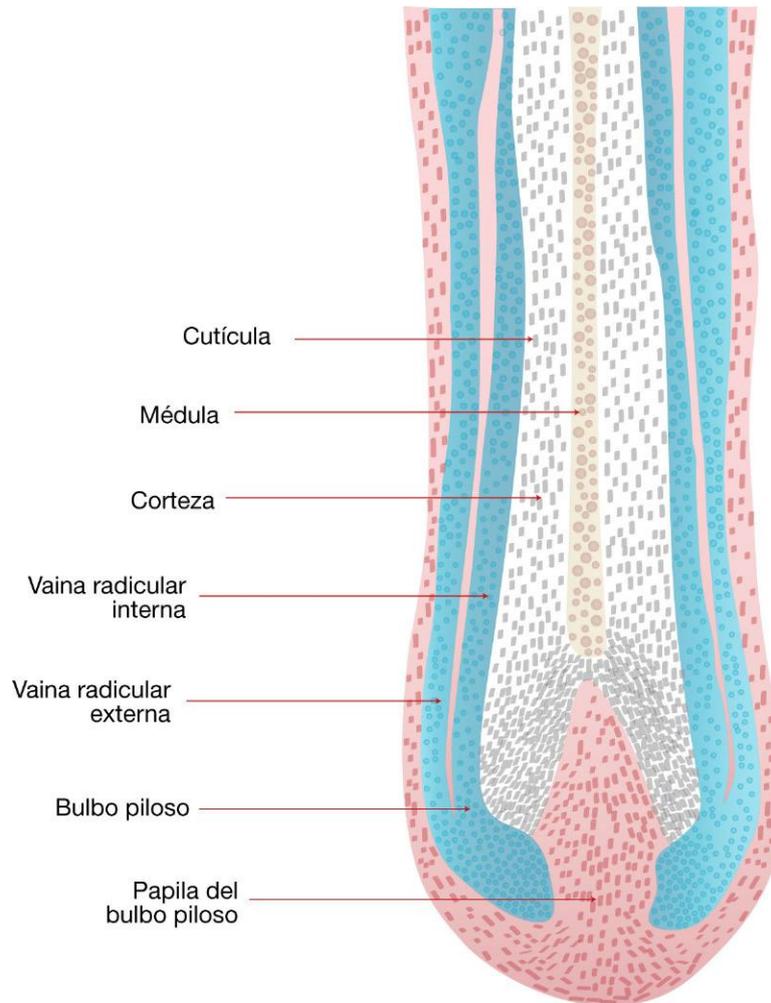


FIGURA 18.13 Esquema de un corte longitudinal en el que se indican las partes que componen el folículo piloso.

constatación de que algunos trastornos de la piel surgen de la alteración de estos procesos. En algunas formas de ictiosis, la tasa de la descamación puede estar disminuida, lo que conduce a la retención de células epidérmicas; sin embargo, en enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis, aumenta la tasa de proliferación. Estas alteraciones tienen como consecuencia la formación de lesiones paraqueratóticas.

9 CAMBIOS DE LA PIEL CON LA EDAD

Con el envejecimiento, la epidermis se adelgaza pero conserva la morfología y el número de capas sin evidencias de alteraciones en los procesos de queratinización, donde el estrato córneo se genera sin

cambios, lo cual sugiere que la capacidad de barrera no se ve comprometida en la piel senil. El número de melanocitos disminuye, pero los melanocitos que quedan aumentan su tamaño, pudiendo observarse manchas en zonas expuestas al sol.

La unión dermoepidérmica se adelgaza debido a la retracción de las crestas epidérmicas; este aplastamiento genera un tejido más frágil y menos resistente a las fuerzas de cizallamiento. Estos cambios también pueden explicar la pérdida de la capacidad proliferativa de la epidermis asociada con la edad.

La dermis se vuelve más delgada, con un aumento de las fibras elásticas con signos de elastólisis. El efecto neto de estos reordenamientos fibrosos y alteraciones es una dermis con una menor capacidad de estiramiento, menos resistente, más laxa y propensa a las arrugas.

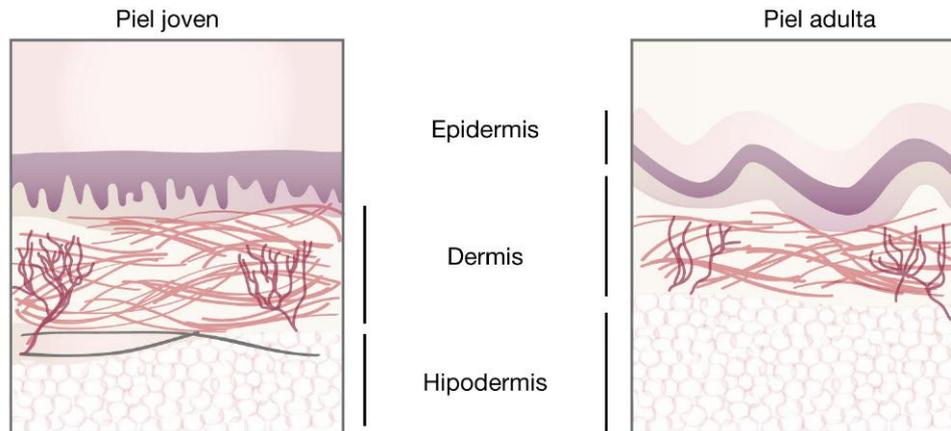


FIGURA 18.14 Esquema de los cambios de la piel con la edad.

Disminuye la densidad de vasos sanguíneos en la dermis, así como el número de folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas (fig. 18.14).

10 PROYECCIÓN CLÍNICA

Las patologías producidas por mutaciones que implican la pérdida de función de los componentes de adhesión a la matriz extracelular han sido identificados como trastornos de fragilidad de la piel y de producción de ampollas, que pueden englobarse como epidermólisis bullosa o ampollar (EB).

Existen cuatro grandes clasificaciones de la EB basadas en el examen ultraestructural de la localización de las ampollas: intraepidérmica (EB simple), la unión dermoepidérmica (EB de la unión), dérmica (EB distrófica) y mixtas (síndrome de Kindler).

En general, la clasificación fenotípica de los pacientes proporciona una indicación del gen mutado y del tipo de mutación. Por lo tanto, la EB simple está asociada con mutaciones en el queratinocito basal en las queratinas (K5 y K14), con mutaciones en las proteínas (plectina o BP230) que median la asociación de queratina con hemidesmosomas o con mutaciones específicas en la integrina b4.

Pacientes con EB de la unión dermoepidérmica se presentan con mutaciones en cualquiera de los genes de las tres subunidades de laminina. También se han identificado mutaciones en cada componente conocido del hemidesmosoma.

Los pacientes presentan un cuadro clínico caracterizado por la formación de ampollas desde la edad neonatal.

Existen, también, trastornos autoinmunes que afectan a la adhesión de la matriz extracelular a los queratinocitos basales. En estos casos, la producción de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra los componentes moleculares del hemidesmosoma genera ampollas. El ejemplo típico es el penfigoide ampolloso, que se caracteriza por la formación de ampollas de localización subepidérmica acompañadas de un infiltrado inflamatorio. Típicamente hay un depósito lineal de IgG en la membrana basal, lo que lleva a la activación del complemento y a la migración de los neutrófilos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adameyko I, Lallemand F. Glial versus melanocyte cell fate choice: Schwann cell precursors as a cellular origin of melanocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67:3037-55.
- Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* 2012;30:257-62.
- Eckert RL, Adhikary G, Balasubramanian S, Rorke EA, Vemuri MC, Boucher SE, et al. Biochemistry of epidermal stem cells. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830:2427-34.
- Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eispert AC, Houdek P, Moll R. Human Merkel cells – aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol* 2005;84:259-71.
- Niessen MT, Iden S, Niessen CM. The in vivo function of mammalian cell and tissue polarity regulators - How to shape and maintain the epidermal barrier. *J Cell Sci* 2012;125:3501-10.
- Tsuruta D, Hashimoto T, Hamill KJ, Jones JC. Hemidesmosomes and focal contact proteins: functions and cross-talk in keratinocytes, bullous diseases and wound healing. *J Dermatol Sci* 2011;62:1-7.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuáles son los mecanismos celulares implicados en el mantenimiento de la estructura de la epidermis?
2. ¿Cuáles son los factores que determinan la pigmentación de la piel?
3. ¿Cuáles son los componentes de la unión dermoepidérmica?
4. ¿Qué tipos de glándulas sudoríparas se encuentran en la piel? ¿En qué se diferencian y dónde se ubican?
5. Cite los tipos celulares que forman la epidermis.

Respuestas

1. *Proliferación celular*: los queratinocitos de la capa basal proliferan para renovar el epitelio.

Diferenciación celular: desde la capa basal hacia la capa córnea, los queratinocitos sufren cambios estructurales que los transforman en células planas y anucleadas unidas por desmosomas del estrato córneo. La célula se carga paulatinamente con filamentos de queratina y aparece una envoltura lipídica laminar en el espacio extracelular.

2. La pigmentación de la piel está determinada por:
 - Tonalidad pardusca: melanina.
 - Tonalidad rojiza: la hemoglobina de los glóbulos rojos que circulan por los vasos de la dermis.
 - Tonalidad amarillenta: carotenos depositados en la hipodermis.
 3. Los componentes son:
 - Células del estrato basal.
 - Los espacios intercelulares.
 - La lámina densa.
 - Los componentes acelulares fibrosos de la dermis papilar.
 4. Hay dos tipos de glándulas sudoríparas: glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas.

Las glándulas ecrinas liberan el sudor de tipo acuoso y participan en la termorregulación. Son inervadas por el simpático colinérgico y se distribuyen por todo el cuerpo. Las glándulas apocrinas tienen una secreción oleosa que desempeña un papel en el reconocimiento por olfato entre las especies. Son inervadas por fibras simpáticas catecolaminérgicas y tienen una localización limitada a las axilas y la región pubiana.
 5. Queratinocito, célula de Langerhans, célula de Merkel, melanocito.
-

Sistema nervioso humano

1. **Sistema nervioso central y sistema nervioso periférico** 346
 2. **Sistema nervioso central** 347
 - 2.1 Cerebro 347
 - 2.1.1 Corteza cerebral 348
 - 2.1.2 Sistema extrapiramidal 354
 - 2.1.3 Sistema límbico 356
 - 2.2 Tronco del encéfalo 358
 - 2.3 Cerebelo 360
 - 2.3.1 Laminillas cerebelosas 360
 - 2.3.2 Corteza del cerebelo 361
 - 2.3.3 Núcleos profundos del cerebelo 366
 - 2.3.4 Sustancia blanca del cerebelo 366
 - 2.3.5 Aferencias cerebelosas 366
 - 2.3.6 Eferencia del cerebelo 367
 - 2.4 Médula espinal 367
 - 2.4.1 Sustancia gris 368
 - 2.4.2 Sustancia blanca 370
 - 2.7 Sistema nervioso autónomo 370
 - 2.8 Hipotálamo 371
 3. **Sistema nervioso periférico** 372
 - 3.1 Ganglios raquídeos y del SNA 373
 4. **Líquido cefalorraquídeo** 374
 5. **Meninges (duramadre, aracnoides y piamadre)** 374
 6. **Barreras del cerebro** 375
 - 6.1 BHE y «ventanas» del cerebro 375
 - 6.2 Barrera LCR-encefálica 376
 - 6.3 Barrera LCR-hemática 376
 7. **Neurogénesis adulta** 377
 - 7.1 Citoarquitectura de las zonas neurogénicas 377
 8. **Proyección clínica. Importancia clínica y utilidad diagnóstica del LCR** 377
- Bibliografía recomendada** 378

La función básica del sistema nervioso es la de reaccionar mediante diferentes tipos de respuestas a los estímulos externos e internos. Dicha respuesta o reacción posibilita mantener la integridad del individuo, el control y la regulación de la actividad de sus órganos y su medio interno (homeostasis) y la postura corporal (mediante el tono muscular), así como establecer los mecanismos involucrados en las funciones cognitivas complejas muy evolucionadas en el ser humano, como la conciencia, el pensamiento y la memoria, entre otros.

El sistema nervioso del ser humano es la estructura más compleja existente en la naturaleza. Está compuesto por aproximadamente 110.000 millones de neuronas, cifra máxima que se da alrededor de los 6 años, edad a partir de la cual disminuyen por apoptosis en miles por día durante el resto de la vida.

De esta cifra de neuronas, la mayoría, unos 100.000 millones, se encuentran en el cerebelo, mientras que solamente 10.000 millones de neuronas corresponden al resto del sistema nervioso central (SNC) y ganglios del sistema nervioso periférico (SNP).

La unidad estructural y fisiológica del mecanismo que permite reaccionar al sistema nervioso es el arco reflejo. Éste puede ser simple, de dos neuronas (una neurona sensitiva que hace sinapsis con una neurona motora), o complejo, en el cual entre una neurona sensitiva y otra motora se interponen neuronas (interneuronas o neuronas Golgi tipo II). Estas últimas aumentan de acuerdo con la evolución en la escala filogenética, siendo su número máximo en el ser humano (80% del total de neuronas, correspondiendo un 20% a las neuronas Golgi tipo I). Si bien en el ser humano predominan los arcos reflejos

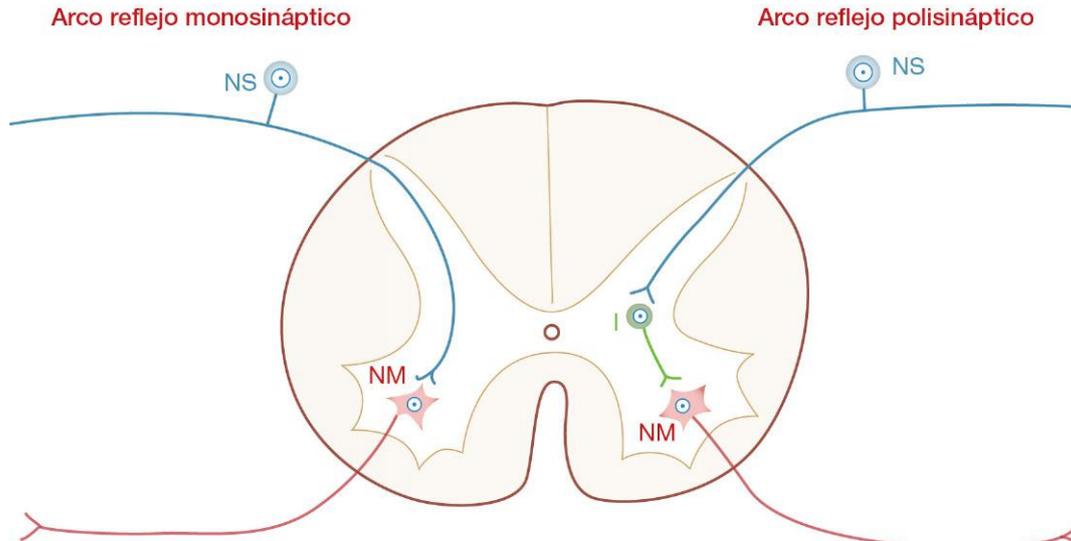


FIGURA 19.1 Esquema que muestra los elementos que intervienen en los arcos reflejos monosinápticos (simples) y polisinápticos (complejos). I, interneurona; NM, neurona motora; NS, neurona sensitiva.

complejos, mantiene los simples cuando la reacción al estímulo debe ser instantánea, por ejemplo, frente al estímulo doloroso o nociceptivo en un miembro, en el cual una neurona sensitiva (Golgi tipo I) realiza sinapsis en la médula con una neurona motora (Golgi tipo I), que inervará un grupo de fibras musculares que permiten retirar velozmente el miembro. Pero, a su vez, a nivel medular habrá un grupo de axones que ascienden hacia el tálamo y de allí a la corteza cerebral (haz espinotalámico lateral), por medio del cual el individuo tomará conciencia de la situación de peligro que vivió después de haber retirado el miembro. Los arcos reflejos simples predominan en organismos simples conformando una respuesta que es predecible desde el punto de vista conductual. En cambio, los arcos reflejos integrados en circuitos complejos presentan una respuesta que será impredecible, característica de los seres humanos (fig. 19.1).

1 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El SNC es una estructura formada por el encéfalo y la médula espinal, ubicada centralmente en el organismo y protegida por las meninges, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y por los huesos del cráneo y la columna vertebral. El encéfalo está constituido por: *a*) el cerebro, cuyas partes son el telencéfalo (hemisferios cerebrales y lóbulos olfatorios), el diencefalo (epífisis

o glándula pineal, tálamo, hipotálamo e hipófisis o glándula pituitaria) y el mesencéfalo; *b*) el metencéfalo, formado por la protuberancia (puente de Varolio) y el cerebelo, y *c*) el mielencéfalo, formado exclusivamente por el bulbo raquídeo. El tronco o tallo cerebral es la denominación que en conjunto recibe el mesencéfalo, la protuberancia anular y el bulbo raquídeo, que conecta el cerebro con la médula espinal. El telencéfalo está protegido por los huesos de la calota craneana y está formado por el neocórtex o isocórtex (corteza cerebral), el paleocórtex (corteza entorrinal o parahipocampo) y el arquicórtex (hipocampo), e internamente, por los ganglios basales, formados por el núcleo caudado y el putamen (neostriado), el globo pálido (paleostriado) y la amígdala (arquistriado). El SNC se encuentra rodeado y protegido por tres membranas que corresponden a las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre) y en su interior se alojan diferentes cavidades, conocidas como ventrículos (I al IV), acueducto de Silvio y conducto del epéndimo, por los cuales circula el LCR. La médula espinal es una pronunciada prolongación del encéfalo con forma de cordón, que se aloja en el interior de la columna vertebral que la protege.

El SNP está formado por los nervios craneales y espinales, que emergen del SNC para recorrer todo el cuerpo. Contiene los axones de proyección que formarán las diferentes vías neurales sensitivas y motoras. Existen 12 pares de nervios craneales, que llevan información sensorial desde el cuello y la cabeza hacia

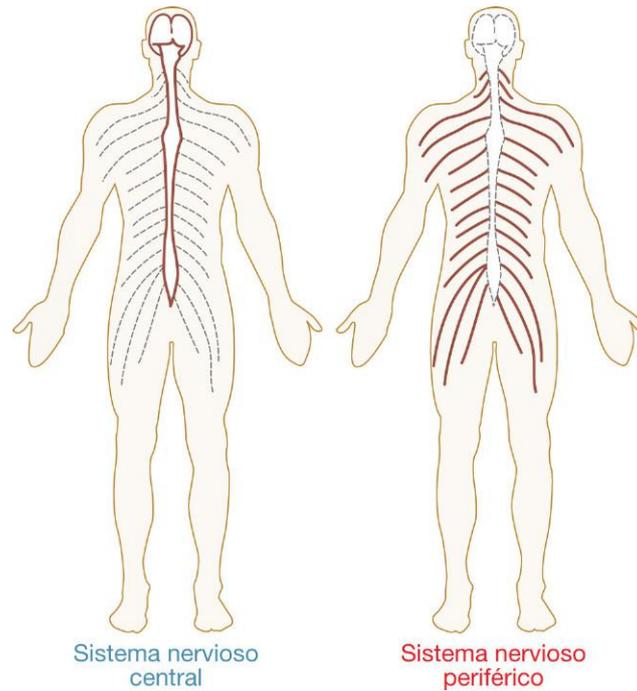


FIGURA 19.2 Esquema en el que se indica la ubicación y la composición del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP). A la izquierda se muestra el SNC formado por el encéfalo y la médula espinal; a la derecha se muestran los nervios craneales y espinales que forman el SNP.

el SNC, y órdenes motoras desde éste hacia la musculatura esquelética del cuello y la cabeza. Además, existen 31 pares de nervios espinales, que envían información sensorial táctil, dolorosa, térmica y de posición corporal desde el tronco y las extremidades hacia el SNC, y, a su vez, desde éste reciben órdenes motoras para el control de la musculatura esquelética que se conducen por la médula espinal (fig. 19.2).

A continuación se describe la histoarquitectura y la citoarquitectura de: cerebro (corteza cerebral), sistema extrapiramidal (cuerpo estriado), sistema límbico (hipocampo), tronco encefálico, cerebelo, médula espinal, sistema nervioso autónomo (SNA), ganglios raquídeos y autonómicos.

2 SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

2.1 Cerebro

El cerebro humano tiene un peso de 1.200 a 1.600 g, y está constituido externamente por la corteza cerebral, una superficie laminada o manto de sustancia gris de entre 1,5 y 4 mm de espesor. La corteza forma múltiples pliegues dejando, en un cerebro expuesto a la vista, las circunvoluciones, que constituyen sólo un tercio de la superficie de sustancia gris, ya que los dos tercios restantes de sustancia gris se encuentran

en la profundidad de los surcos delimitando las circunvoluciones. La sustancia gris de la corteza cerebral recubre la sustancia blanca subyacente y, en dirección a las zonas profundas, existen áreas de sustancia gris conformando, entre otros muchos, a núcleos fácilmente distinguibles como el tálamo, el núcleo caudado, el núcleo lenticular (putamen y globo pálido) y el hipotálamo (figs. 19.3 y 19.4).

Los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo, tapizados por la corteza cerebral, constituyen la parte más voluminosa del cerebro, que abarca una superficie total de aproximadamente 2.500 cm²; están separados por la cisura interhemisférica y, a su vez, los une el cuerpo calloso, a través del cual se intercomunican funcionalmente. En la sustancia gris cortical pueden distinguirse cinco lóbulos:

1. Frontal, por delante de la cisura de Rolando.
2. Parietal, por detrás de la cisura de Rolando, por encima de la cisura de Silvio y por delante de la cisura perpendicular posterior.
3. Temporal, por debajo de la cisura de Silvio.
4. Occipital, por detrás de la cisura perpendicular posterior.
5. Lóbulo de la ínsula, que sólo se observa si se separan los bordes de la cisura de Silvio, ubicado en la profundidad.

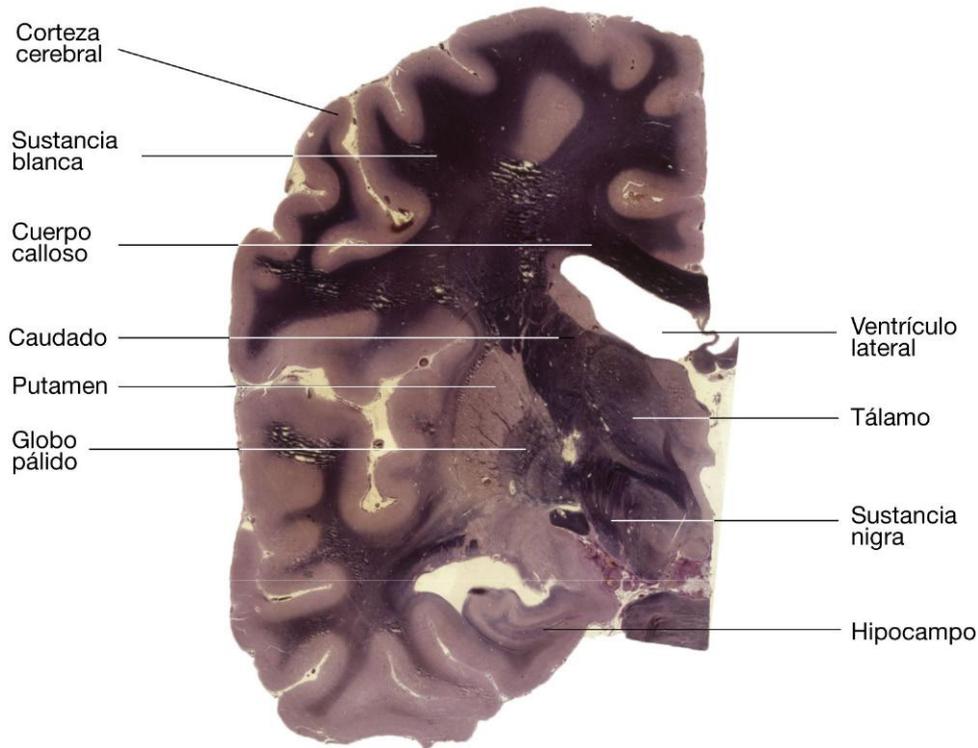


FIGURA 19.3 Corte histológico de cerebro humano, hemicorte coronal de Jakob teñido con la técnica de Weigert (material de archivo de la 1.ª Unidad Académica de Histología, Facultad de Medicina, UBA). En la fotomicrografía se señalan las principales estructuras histológicas.

2.1.1 Corteza cerebral

La corteza cerebral constituye el nivel más alto en la organización jerárquica del SNC (fig. 19.3). Ésta recibe información sensorial desde un voluminoso núcleo de relevo, el tálamo, que funciona como un gran filtro, dejando llegar a la corteza sólo la información más relevante, con la excepción del olfato, cuyas aferencias sensoriales llegan directamente a la corteza entorrinal o parahipocámpica desde el bulbo olfatorio. Desde el tálamo, las aferencias talamocorticales llegan a toda la corteza, aunque de forma predominante al lóbulo parietal, un área donde se capta la recepción de los estímulos o «sensación». Al ser estimulado, este lóbulo se conecta inmediatamente con el temporal, donde a dicha sensación se le asigna un significado o interpretación, constituyéndose entonces una «percepción» (que será visual, gustativa, táctil, etc.). Funcionalmente, se considera que, en conjunto, ambos lóbulos están implicados en la percepción sensorial. En el lóbulo frontal, y particularmente en la corteza prefrontal, se planifica la conducta a seguir según la percepción sensorial, y luego se contacta con las

grandes neuronas piramidales (células gigantes de Betz), localizadas en la capa V de la circunvolución frontal ascendente (área 4 de Brodmann), que es desde donde parten los axones de proyección descendentes que forman la vía piramidal o corticoespinal, y que, al activarse, producen una respuesta motora voluntaria en el músculo estriado esquelético. Es en esta zona donde, en 1950, el neurocirujano canadiense Wilder Penfield dibujó la imagen grotesca de un hombre u «homúnculo», que representa el destino muscular de cada neurona piramidal (fig. 19.4). Al mismo tiempo que se integra una percepción sensorial, desde la corteza parietal y la temporal parten fibras que se dirigen hacia el sistema límbico cerebral (v. fig. 19.12).

Ya desde mediados del siglo XVII se afirma que el cerebro es el sustrato anatómico del pensamiento y demás funciones cognitivas superiores, aboliéndose desde entonces el cardiocentrismo, o creencia según la cual el «alma» se localizaba en el corazón. Las minuciosas observaciones de Paul Broca y Karl Wernicke, a mediados del siglo XIX, lograron localizar en el hemisferio izquierdo las áreas involucradas en el

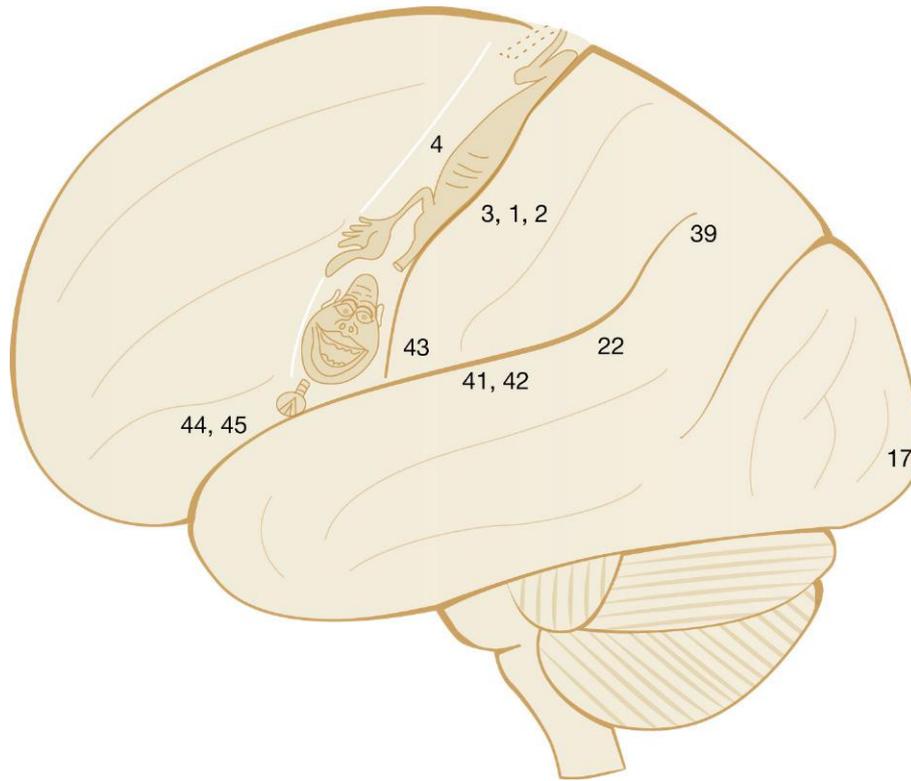


FIGURA 19.4 Representación esquemática de la ubicación del homúnculo de Penfield (circunvolución frontal ascendente, área 4 de Brodmann, área motora primaria). Se indican las áreas primarias de Brodmann motora (4); somatoestésica (3, 1, 2); visual (17); auditiva (41, 42); y gustativa (43). El área olfatoria primaria (27, 28 y 34) no se muestra ya que se encuentra en la cara interna del lóbulo temporal. También se incluyen importantes áreas de asociación como el área de Broca (44, 45); el área de Wernicke (22) y el área 39.

lenguaje y la escritura. Los estudios estructurales del cerebro adquieren relevancia con Theodor Meynert, quien, alrededor de 1870, describió un modelo de organización en la corteza cerebral humana con seis láminas o estratos, dispuestos en sentido paralelo a la superficie pial. Posteriormente, en el año 1909, Franz Nissl realiza en conejos secciones de fibras eferentes corticales y descubre que provocan atrofia o degeneración neuronal sólo en las capas más profundas de la corteza; y Korbinian Brodmann publica su minucioso estudio (v. más adelante), en el que subdivide la corteza cerebral en 52 áreas.

2.1.1.1 Columnas corticales y capas de la corteza cerebral

En el año 1925, Constantin von Economo y Georg Koskinas acuñan el término «columna» para describir la organización cortical del cerebro, la cual, ya en el año 1938, Rafael Lorente de Nó, un aventajado discípulo de Santiago Ramón y Cajal, la define como la unidad básica de la corteza cerebral, que se repite por millones,

estableciendo conexiones entre sí y con núcleos subcorticales. En la década de 1970, Janos Szentágothai describe la organización celular específica, en la cual las columnas corticales constituyen la unidad estructural y funcional de la corteza cerebral, formadas por cilindros de aproximadamente 300-500 μm de diámetro y 2-4 mm de altura, compartimentalizadas incompletamente, envueltas por astrocitos, que forman los llamados «cartuchos» (fig. 19.5). Cada columna contiene entre 4.000 y 10.000 neuronas, de las cuales aproximadamente la mitad son de tipo piramidal. En éstas se pueden distinguir, en los mamíferos, seis capas en promedio, que se denominan, desde la capa más superficial a la capa más profunda, con los números romanos I a VI (fig. 19.6; v. también fig. 19.5).

- **Capa I**, denominada también «capa molecular o plexiforme»; es una capa parvocelular, ya que casi no posee somas neuronales, y se encuentran principalmente fibras de disposición horizontal. Pueden hallarse algunos pocos somas neuronales ahusados y pequeños, que corresponden a las

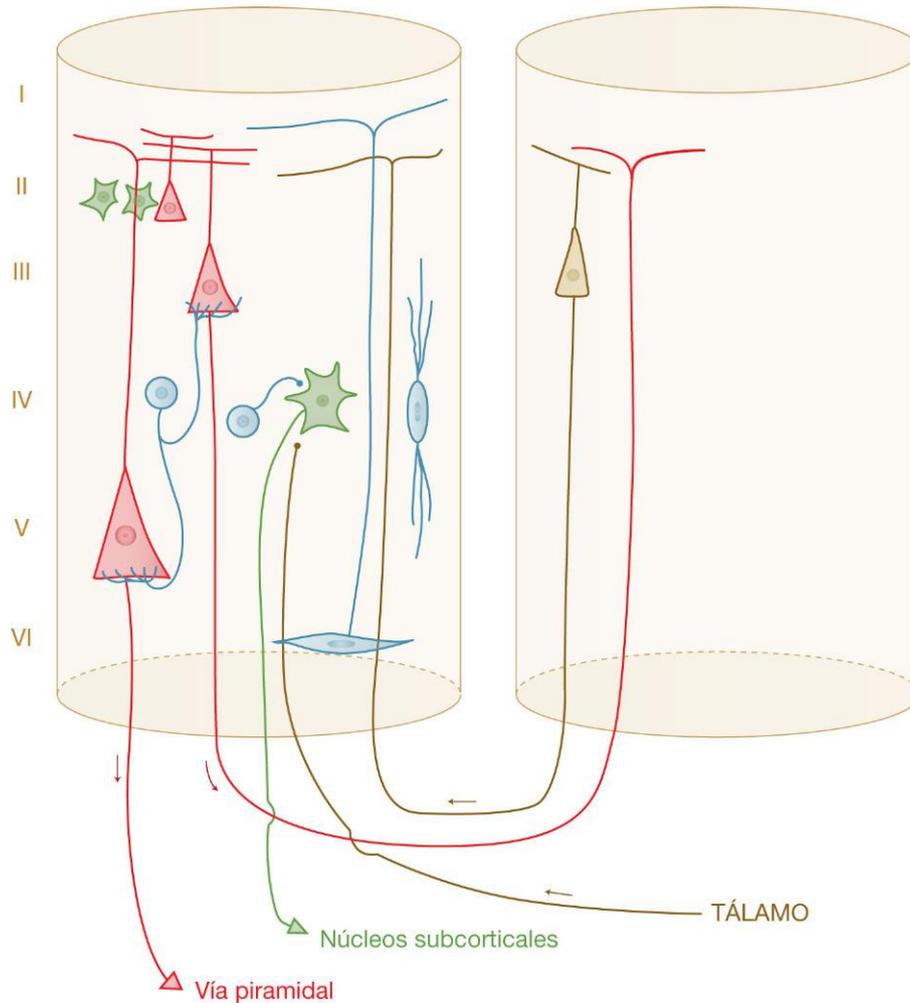


FIGURA 19.5 Esquema de la organización columnar de la corteza cerebral. En la columna de la izquierda se indican las capas y los tipos celulares. Se señalan, además, las aferencias (flechas marrones) y eferencias de la corteza cerebral (flechas rojas y verdes), así como la relación funcional con otras columnas cerebrales (representadas aquí en la columna de la derecha).

llamadas células de Cajal-Retzius, muy numerosas durante el desarrollo intrauterino, ya que intervienen en la laminación adecuada de los diferentes estratos corticales, al dirigir, por medio de sustancias que ellas secretan, el establecimiento correcto de las diferentes oleadas de neuroblastos a través de la glía radial.

- **Capa II**, o «capa granular externa», está formada por pequeñas neuronas granulares y piramidales, predominando las primeras. Constituyen neuronas de proyección corticosubcortical.
- **Capa III**, o «capa piramidal externa», está formada por neuronas piramidales medianas, con una gruesa dendrita que se origina en el vértice agudo que forma su cara apical y que, después de ascender hasta las capas II y I, se ramifica en «T».

Otro grupo de dendritas se origina en la base de estas células para distribuirse en forma radiada alrededor de la misma. Todas las dendritas están profusamente cubiertas por espinas, región donde se localizan la mayoría de las sinapsis. Sus axones forman las eferencias corticocorticales, es decir, que salen de una columna y se introducen en otra, dividiéndose el axón en dos ramas en ángulo recto o en «T» en las capas I y II. Estas eferencias pueden introducirse en una columna del hemisferio homolateral, constituyendo «conexiones intrahemisféricas», o los axones pueden atravesar el cuerpo calloso para dirigirse a una columna en el hemisferio contralateral, «conexiones interhemisféricas» o «transcallosas». (v. fig. 19.8)

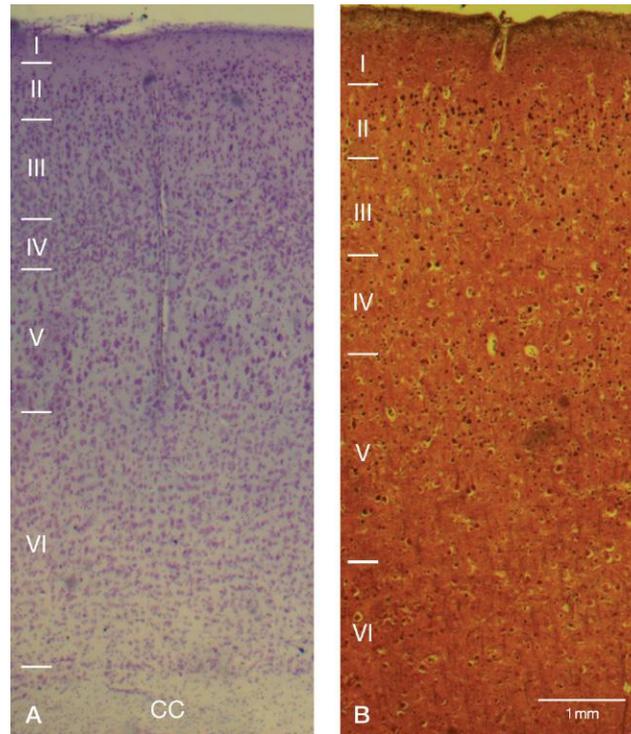


FIGURA 19.6 **A)** Fotomicrografía óptica de la corteza cerebral de rata teñida con la técnica de Nissl. **B)** Fotomicrografía óptica de la corteza cerebral de conejo teñida con la técnica de Bielschowsky (impregnación argéntica). Obsérvese en ambos casos la distribución de las seis capas de la corteza cerebral. Desde el punto de vista práctico es fácil localizar las capas impares (ya que la capa I es parvocelular, y las capas III y V contienen neuronas piramidales que son fácilmente identificables). Las capas pares se disponen entre éstas, y la VI entre la capa V y el cuerpo calloso (CC).

- **Capa IV**, o «capa granular interna», contiene grandes neuronas granulares, correspondientes a células estrelladas, cuyo axón interviene en las eferencias corticosubcorticales (se dirigen a tálamo, ganglios basales, núcleos del mesencéfalo y otros). Por la disposición estrellada de sus dendritas, éstas reciben las aferencias talamocorticales. En esta capa es donde además se encuentran abundantes neuronas intercalares o Golgi tipo II, la mayoría gabaérgicas, como las neuronas «en cesto», que forman una canastilla a la base de las neuronas piramidales de las capas III y V; las enanas, que hacen sinapsis con las dendritas de las granulares; las células «en cola de caballo» o «en *double bouquet*», con prolongaciones apicales y basales, y las neuronas «en candelabro». El ácido gammaaminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio liberado por estas interneuronas, actúa modulando la actividad de la columna cortical (v. fig. 19.8).
- **Capa V**, o «capa piramidal interna», posee grandes neuronas piramidales, de cuya superficie apical se origina una gruesa dendrita que luego se ramifica

en «T» en las capas I y II, y el conjunto de sus axones forma la vía corticoespinal o piramidal, descienden por la cápsula interna, cápsula externa y pedúnculos cerebrales, y hacen sinapsis con las motoneuronas α (v. fig. 19.8). Estas neuronas, en el área 4 de Brodmann (corteza motora primaria o prerrolándica), son grandes, y a las de mayor tamaño Betz las denominó «células gigantes» (fig. 19.7).

- **Capa VI**, o «capa de células fusiformes» o «de Martinotti», se caracteriza por poseer células de forma ahusada, con un axón que se dirige hacia la superficie pial ramificándose en «T» en las capas I y II.

En las capas IV y V se localizan dos capas plexiformes denominadas, por su aspecto, como estrías externa e interna de Baillarger. La estría externa, muy desarrollada particularmente en la corteza visual, recibe el nombre de estría de Gennari. Resumiendo, las principales eferencias son las corticocorticales, que parten de la capa III, las corticosubcorticales, que parten de la capa IV y las corticoespinales, que parten de la capa V, mientras que las principales aferencias

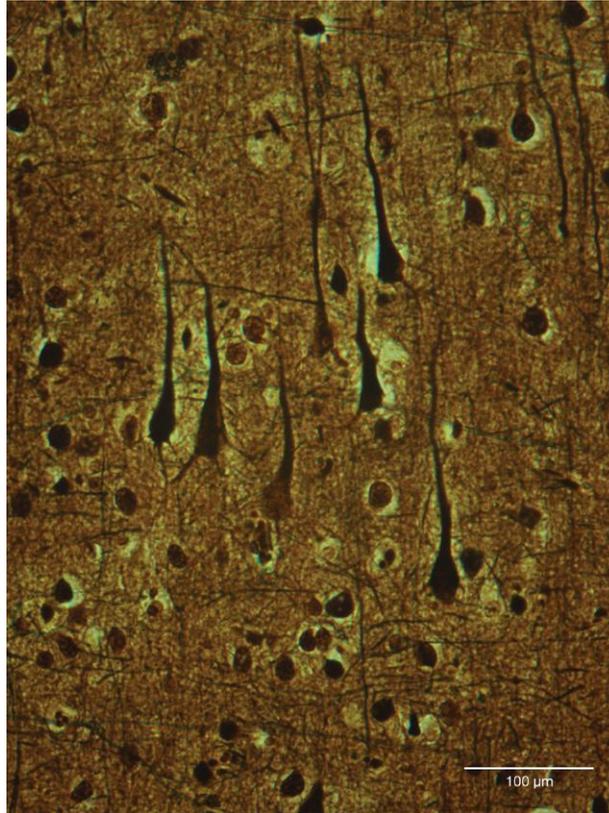


FIGURA 19.7 Fotomicrografía de la capa V de la corteza cerebral teñida con la técnica de Bielchowsky. Obsérvese que las neuronas piramidales gigantes (células de Betz) presentan una dendrita apical dirigida hacia la piamadre.

son las talamocorticales, que llegan a la capa IV, contactando sinápticamente con las dendritas de las células granulares, y las corticocorticales, que llegan a las capas I y II (fig. 19.8).

A mediados de la década de 1960, Vernon Mountcastle midió los potenciales de acción dentro de cada una de las columnas de la corteza cerebral, determinando que la disposición columnar de la corteza es la que permite un recorrido de las fibras en sentido vertical, con aspecto de «rayos», que ascienden y descienden a lo largo de los diferentes estratos, y otro con sentido horizontal o paralelo a la superficie de la corteza, que se denominan «estrías». Los rayos y estrías determinan una serie de conexiones, las cuales funcionalmente indican que dentro de cada columna hay un sentido ordenado de dirección del impulso descendente, ascendente o lateral, de tipo reverberante, de retroalimentación o *feedback*. El impulso nervioso descendente, al llegar a la base de la columna, se transforma en un impulso ascendente, formando un circuito de actividad permanente entre las neuronas que comparten una misma columna (v. fig. 19.5).

2.1.1.2 Allocórtex e isocórtex

Brodman publicó en 1909 su célebre trabajo «Estudio de la localización comparativa en el córtex cerebral, basado en la citoarquitectura cerebral», en el que postuló la existencia de 52 áreas de acuerdo con la forma, la disposición y la densidad de las neuronas, así como por el espesor y la secuenciación de las capas de la corteza. Pese a que la descripción de la superficie cortical es incompleta, ya que sólo está numerado con límites poco precisos el tercio externo de la corteza, este mapa es el más utilizado y las neuronas tienen asignadas funciones específicas. Brodman realizó, además, un estudio que desde el punto de vista filogenético, comparando humanos con simios, permitió observar que las columnas aumentaban en número y diferenciación celular cuanto más evolucionado es el organismo. Es así que en el paleocórtex (corteza olfatoria) y el arquicórtex (corteza del lóbulo límbico, hipocampo), que son cortezas antiguas (o allocórtex en conjunto), poseen columnas con una citoarquitectura más simple, con sólo dos o tres estratos o capas neuronales. El allocórtex incluye el

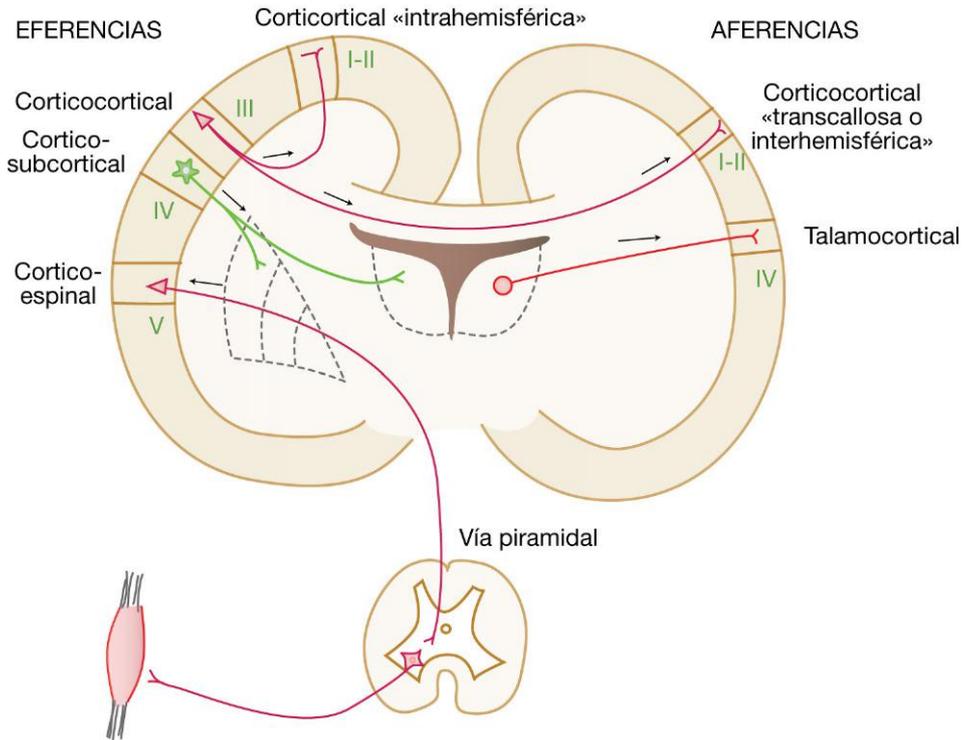


FIGURA 19.8 Esquema de las eferencias y aferencias de la corteza cerebral.

bulbo, el tracto y el tubérculo olfatorios, la corteza piriforme, la amígdala, la formación hipocampal (hipocampo, giro dentado, subículo, corteza entorrinal) y el giro cingulado. En cambio, en el neocórtex (o isocórtex), las neuronas se distribuyen formando seis capas o estratos desde la superficie hasta la profundidad, con estratos más superficiales, que permiten la comunicación interhemisférica, y estratos más profundos, que envían y reciben información a otros niveles. Según su citoarquitectura, la corteza se puede clasificar, de acuerdo con Von Economo, en:

1. **Isocórtex heterotípico**, que posee los seis estratos (capas) característicos, pero con un predominio de neuronas piramidales o granulares, y corresponde a las áreas motoras o sensitivas que comunican con regiones subcorticales. Si predominan las neuronas piramidales, es de tipo motor (isocórtex heterotípico agranular), cuyo ejemplo típico es el giro precentral, con las características células piramidales gigantes de Betz (área 4), que predominan sobre otros estratos, y si predominan las neuronas granulares o estrelladas, es de tipo sensitivo (isocórtex heterotípico granular), como se observa en las áreas somatoestésicas (áreas 3-1-2; sensibilidad general). Brodmann observó que en las

áreas primarias que reciben un estímulo directo específico existe un predominio de la capa IV; en las áreas secundarias que intervienen en la codificación e integración de la información existe un predominio de las capas II, III y VI; y en las áreas terciarias o de asociación, un predominio de las capas II y III (v. fig. 19.4).

2. **Isocórtex homotípico**, que representa la corteza más evolucionada, y que contiene los seis estratos claramente identificables, con una disposición equilibrada de los tipos neuronales. Esto es característico de las áreas de asociación, donde predominan las interneuronas (Golgi tipo II), que corresponden a zonas de almacenamiento de la información, planificación y operación de las funciones intelectuales superiores. Se observa en la corteza de asociación, que ocupa más del 80% de la corteza cerebral en el ser humano, donde evolutivamente la correlación entre la estructura y la filogenia es la más compleja, con un mayor número de estratos. Por el contrario, a menor desarrollo filogenético, menor número de estratos y menor desarrollo de las funciones asociativas complejas (fig. 19.9). A principios del siglo xx, Paul Flechsig realizó un mapa mie-

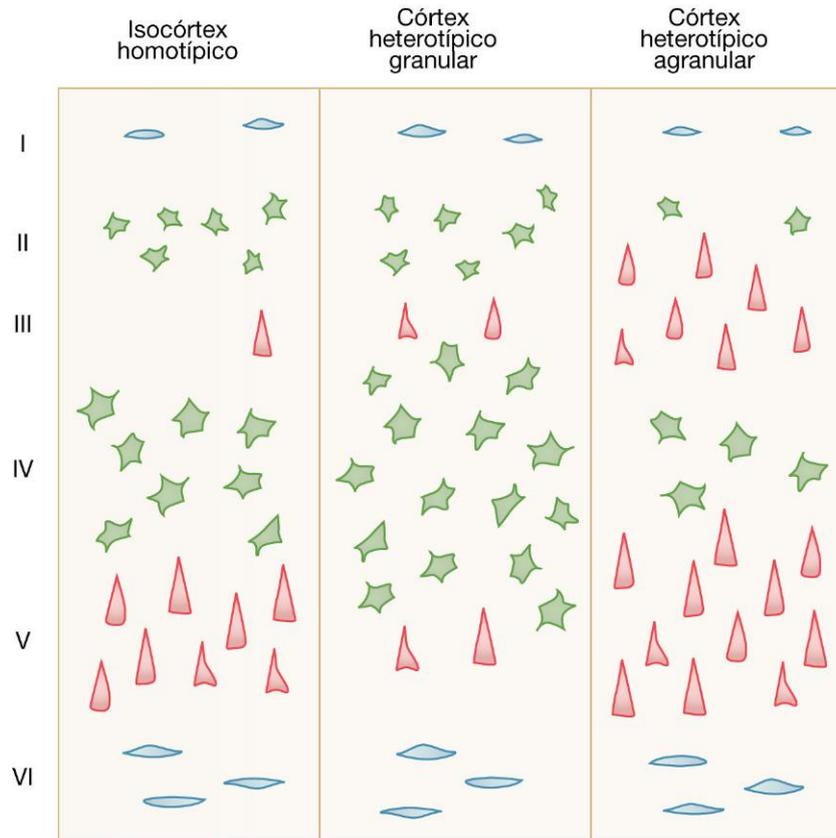


FIGURA 19.9 Esquema de la laminación cortical en los distintos tipos de corteza.

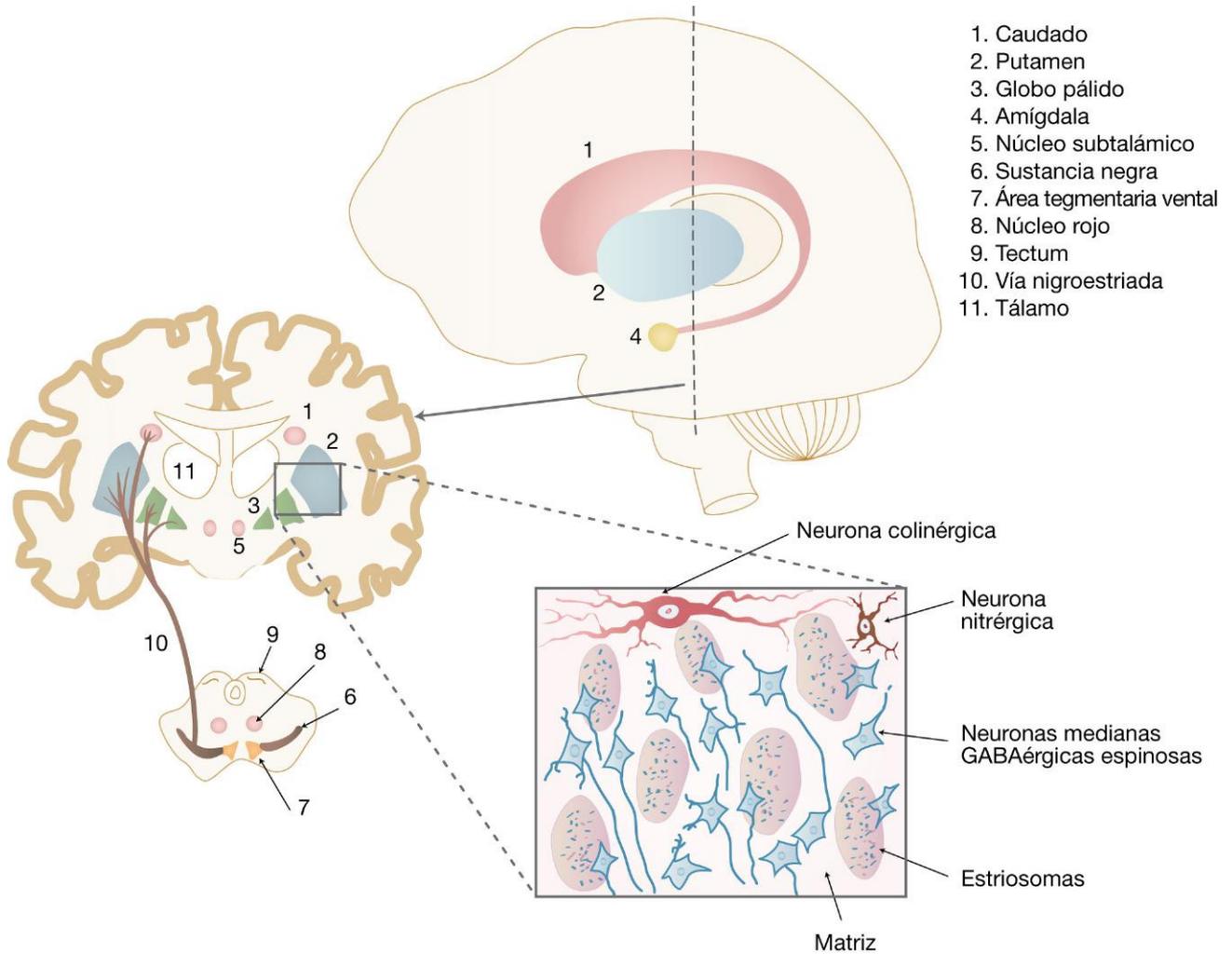
linogénético empleando la técnica de Weigert-Pal (para mielina) en cortes de cerebro en los que observó que la mielinogénesis se completa en los primeros años de vida comenzando con las áreas primarias.

2.1.2 Sistema extrapiramidal

El sistema extrapiramidal corresponde a una asociación funcional de núcleos subcorticales, los ganglios basales y pequeñas áreas ampliamente distribuidas en la corteza cerebral conectadas a núcleos del tronco encefálico (sustancia nigra, área tegmentaria ventral, núcleo rojo, *tectum*, núcleos vestibulares y núcleos del puente), que se encargan de coordinar y dirigir movimientos intencionales y automáticos. Recibe este nombre porque en conjunto sus fibras descendentes no pasan por las pirámides bulbares, como lo hace el sistema piramidal. Intervienen en la motilidad involuntaria o automatismos, así como en el mantenimiento de la postura, el equilibrio y el tono muscular (v. fig. 19.10).

2.1.2.1 Cuerpo estriado

Los principales núcleos del sistema extrapiramidal son los ganglios basales; histológicamente poseen un «aspecto estriado» debido a que están atravesados o delimitados por fibras descendentes (sustancia blanca); la cápsula interna separa el núcleo caudado del núcleo lenticular (que incluye el putamen y el globo pálido) (fig. 19.11; v. también fig. 19.3). Desde el punto de vista filogenético, el estriado se clasifica en: *a*) arquiestriado, que corresponde a la amígdala; *b*) paleoestriado, formado por el globo pálido, y *c*) neoestriado, constituido por el putamen y el núcleo caudado. El término «estriado» o «cuerpo estriado» corresponde en conjunto al neoestriado y al paleoestriado. En el ser humano, estas estructuras son fácilmente identificables; no así en los roedores, en los que todos estos núcleos forman una masa de sustancia gris homogénea llamada cuerpo estriado que se caracteriza por una gran diversidad de tipos neuronales. En el ser humano, el 95% del total de la población neuronal está compuesta por neuronas medianas espinosas (Golgi tipo I), que contienen



- 1. Caudado
- 2. Putamen
- 3. Globo pálido
- 4. Amígdala
- 5. Núcleo subtalámico
- 6. Sustancia negra
- 7. Área tegmentaria ventral
- 8. Núcleo rojo
- 9. Tectum
- 10. Vía nigroestriada
- 11. Tálamo

FIGURA 19.10 Esquema del encéfalo y los componentes del sistema extrapiramidal. En la parte superior, un corte sagital; a la izquierda, el corte coronal al nivel indicado por la línea punteada del esquema del corte sagital. Se indican, además, la ubicación de la sustancia negra y del área tegmentaria ventral en un corte coronal de mesencéfalo, en la parte inferior izquierda del esquema, así como la relación funcional de la vía nigroestriatal. En el esquema central inferior se muestra un detalle de la ubicación de los principales tipos neuronales presentes en el cuerpo estriado formado por el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

GABA, un neurotransmisor inhibitorio; el 5% restante está formado por neuronas Golgi tipo II, estrelladas gigantes no espinosas, que liberan el neurotransmisor acetilcolina (ACh) y pequeñas neuronas que liberan el neurotransmisor gaseoso óxido nítrico (NO), que colocaliza con los péptidos somatostatina y neuropéptido Y. Estudios realizados en las últimas décadas han diferenciado el cuerpo estriado en dos compartimentos llamados estriosomas y matrisomas (o matriz), de acuerdo con sus características inmunquímicas con respecto al contenido en la enzima acetilcolinesterasa (la enzima que degrada ACh), la cual predomina en los matrisomas. Las neuronas medianas espinosas gabaérgicas predominan en los

estriosomas, las neuronas gigantes no espinosas colinérgicas en el límite entre los matrisomas y los estriosomas, y las pequeñas neuronas no espinosas nitrérgicas en los matrisomas (v. fig. 19.11). Los ganglios basales tienen interconexiones, aferencias y eferencias características.

2.1.2.2 Aferencias al estriado

Las principales aferencias corresponden a los haces fibrosos corticoestriatales, talamoestriatales y nigroestriatales. Las aferencias corticoestriatales provienen de neuronas estrelladas de las capas IV y II, así como piramidales de la capa V, que liberan glutamato

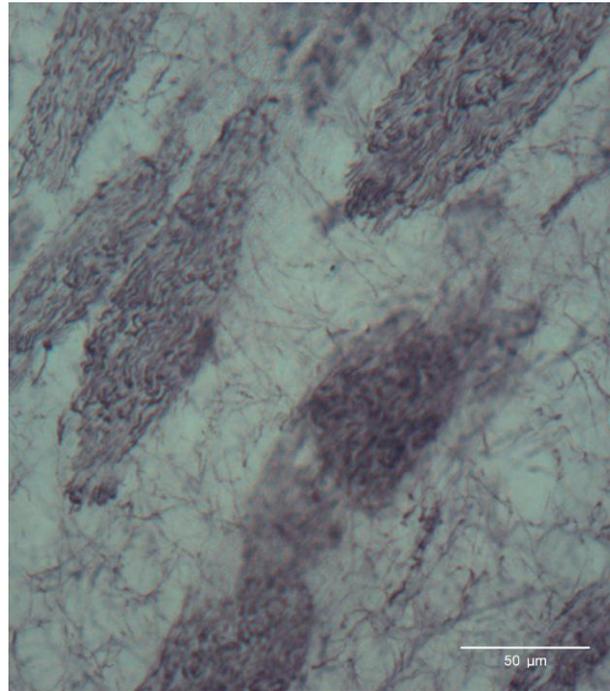


FIGURA 19.11 Fotomicrografía óptica del cuerpo estriado de ratona teñido con la técnica inmunocitoquímica utilizando como anticuerpo primario antineurofilamento 200 KDa. Obsérvense los paquetes de axones que conforman los estriosomas. Entre éstos se encuentra la matriz.

como principal neurotransmisor. Sus fibras inervan principalmente la región dorsal del estriado, donde forman sinapsis sobre las espinas de las neuronas gabaérgicas del putamen y el caudado. Las aferencias talamoestriales, así como las aferencias que provienen del núcleo subtalámico de Luys, son también de tipo glutamatérgico. Finalmente, las aferencias nigroestriadas provienen de la *pars compacta* de la sustancia nigra que se encuentra en el mesencéfalo, y que libera en el estriado el neurotransmisor dopamina (v. figs. 19.3 y 19.10). A su vez, una región mediobasal del estriado, denominada núcleo *accumbens*, recibe también inervación dopaminérgica pero desde un núcleo que se encuentra medial a la sustancia nigra, el área tegmental ventral (v. fig 19.10). Este último sistema está implicado en el circuito del placer y de las adicciones.

2.1.2.3 Eferencias estriales

Las neuronas que intervienen en las eferencias del estriado pertenecen mayormente a las neuronas medianas espinosas gabaérgicas. Éstas proyectan al tálamo, interconectan los diferentes núcleos estriales entre sí y también forman la vía palidófuga, donde axones descendentes del globo pálido interno

llegan a la sustancia nigra *pars reticulata*, el núcleo rojo y el *tectum* en el mesencéfalo, entre otros.

2.1.3 Sistema límbico

El sistema límbico (del latín *limbus*, «límite o borde») está constituido por una compleja asociación de estructuras cerebrales subcorticales que en su mayoría se encuentran por debajo del tálamo (hipocampo, amígdala, *septum*, núcleo mamilar) y corticales (corteza cingulada, corteza olfatoria y corteza prefrontal). Este sistema cumple con una gran variedad de funciones, como el establecimiento de emociones, conductas instintivas de autopreservación, preservación de la especie, motivación, memoria, aprendizaje y olfato (fig. 19.12).

2.1.3.1 Hipocampo

El hipocampo comprende una estructura cortical que, aislado, es semejante a un caballito de mar, al que debe su nombre (del latín *Hippocampus*). Comprende una importante área cerebral que interviene en el procesamiento de la memoria, la memoria espacial, el aprendizaje y habilidades cognitivas. Se

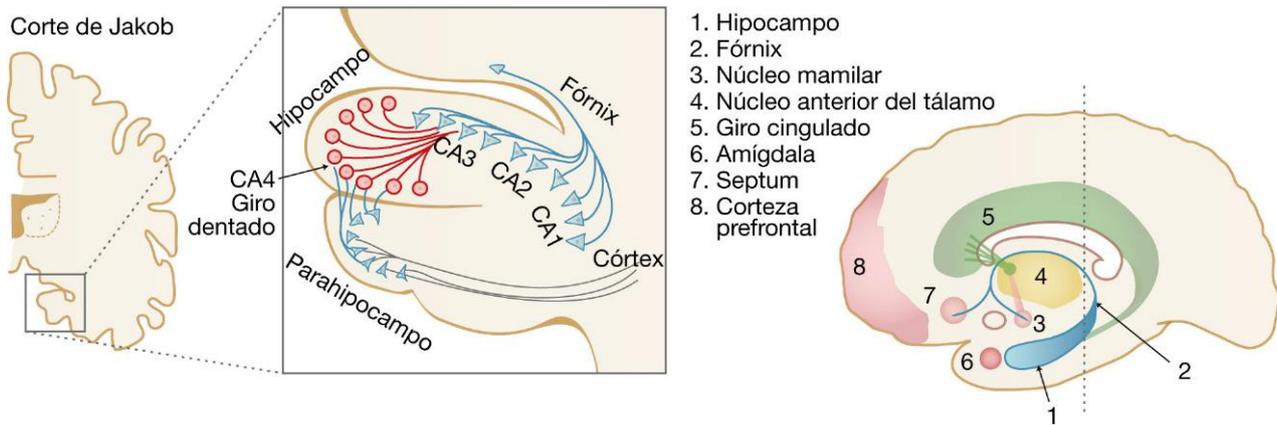


FIGURA 19.12 En la imagen izquierda, un esquema de un corte sagital del cerebro humano que indica la principal ubicación de las estructuras que intervienen en el circuito de Papez. A la derecha se muestra un corte coronal a la altura de la línea punteada indicada en el esquema del corte sagital. En el centro, un esquema indica la organización histológica, los principales tipos neuronales y las relaciones entre el hipocampo, el fórnix y la corteza cerebral.

encuentra en la cara interna y basal del lóbulo temporal (v. fig. 19.3) y consiste en una estructura curva por detrás de las amígdalas cerebrales, que se estrecha formando una monocapa de neuronas piramidales densamente empaquetadas en forma de «S». Su extremo inicial posee neuronas granulares y su disposición, junto a las piramidales, recuerda el «cuerno de un carnero» representado a su vez en el Dios egipcio Amón. Se denomina, entonces, como *cornus ammonis* o «cuerno de Amón» (CA) a las diferentes partes del hipocampo, que comprenden las regiones CA4 (giro dentado) con células granulares y su continuación con CA3, CA2 y CA1 que poseen neuronas piramidales (fig. 19.13; v. también fig. 19.12). La corteza parahipocámpica, que incluye las cortezas entorrinal y piriforme, comprende una circunvolución por debajo del hipocampo, que es la mayor fuente de aferencias desde la corteza cerebral hacia el hipocampo; dicha zona constituye la «puerta de entrada al sistema límbico». Es aquí donde neuronas piramidales ubicadas en las capas más superficiales de la corteza entorrinal (subículo) reciben información sensorial proveniente de neuronas corticales, en especial desde un área de asociación, el área 39 de Brodmann (equidistante entre los lóbulos parietal, temporal y occipital). Los axones de las células piramidales del subículo «perforan» (fibras perforantes de Cajal) el límite entre el parahipocampo y el hipocampo, realizando contactos sinápticos con las dendritas de las neuronas granulares del área CA4. Los axones de estas neuronas forman un ramillete, las fibras musgosas, que contactan sinápticamente con las dendritas

de las células piramidales de CA3 y CA2, las que a través de colaterales axónicas (fibras de Schaffer) terminan realizando sinapsis con una ramificación dendrítica apical profusa (*stratum radiatum*) de las neuronas piramidales de CA1. Finalmente, la eferencia más importante del hipocampo, axones de las neuronas piramidales, forma un ramillete axónico, el fórnix, que dará lugar a una larga curvatura en forma de «C» que pasa por debajo del cuerpo caloso para dirigirse al núcleo mamilar, desde donde un denso ramillete axónico forma el «fascículo mamilotalámico de Vicq d'Ázyr» que llega al núcleo anterior del tálamo. Desde allí, fibras talamocinguladas llegan al giro cingulado o circunvolución supracallosa, desde donde vuelven al hipocampo, cerrando un circuito que interviene en el procesamiento de las emociones. Este circuito, originalmente descrito en Argentina en 1916 como «cerebro visceral» por Cristofredo Jakob, más tarde fue popularizado por Paul MacLean como «circuito de Papez» (v. fig. 19.12). Otras conexiones del hipocampo implican a la amígdala, la corteza prefrontal, el septum y el núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral a través del haz mesencefálico medial. El hipocampo recibe a su vez aferencias moduladoras de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y noradrenérgico, así como del *nucleus reuniens* del tálamo.

2.1.3.2 Otras estructuras límbicas

En la década de 1950, Paul MacLean incorporó otros importantes núcleos como la amígdala, el septum,

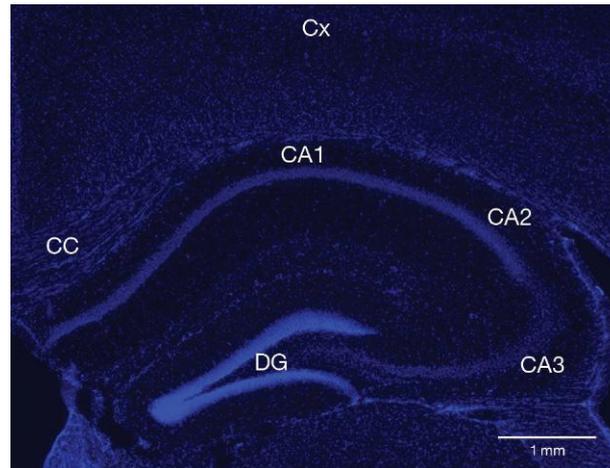


FIGURA 19.13 Fotomicrografía del hipocampo de ratona teñido con la técnica de Hoescht que tiñe los núcleos celulares. CA1, CA2, CA3, áreas del hipocampo; CC, cuerpo calloso; DG, giro dentado o área CA4.

el núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral, así como las cortezas prefrontal (dorsolateral y orbitofrontal). La amígdala es un núcleo con forma de almendra a ambos lados del tálamo y está apoyado sobre el giro dentado involucrado en la autopreservación (alimento, abrigo, lucha, huida), en la atención (capacidad de focalizar los sentidos en un punto y de ignorar otros), en la motivación y en otorgarle un signo placentero o displacentero a la información proveniente del medio externo. También interviene en el establecimiento de la memoria autobiográfica, marcadamente relacionada con el impacto emocional, ya sea positivo o negativo. Se activa intensamente en situaciones extremas como el miedo, la ira, la piedad y la indignación. El *septum* es un área involucrada en la preservación de la especie y el placer sexual. La corteza prefrontal, responsable de la amplia frente que poseemos los seres humanos a partir del hombre de Cro-Magnon, interviene en la introspección y la planificación característica humana que nos diferencia del resto de los animales.

El área tegmentaria ventral y el núcleo *accumbens* participan en mecanismos de placer y recompensa, por lo que están involucrados en el establecimiento de las adicciones.

2.2 Tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo está formado por el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo, en los cuales las

neuronas se encuentran agrupadas formando núcleos específicos.

En el mesencéfalo se encuentra, entre otros núcleos, el que se conoce con el nombre de sustancia nigra o área A9, que interviene junto a los ganglios basales en la regulación del tono muscular. Se encuentran en la base del mesencéfalo y tienen forma de dos medialunas, que separan el *tegmentum* de los pedúnculos cerebrales. La sustancia nigra tiene dos regiones: *a) pars compacta*, que en el ser humano contiene neuronas que poseen el pigmento melanina, motivo por el que recibe su nombre, y que sintetizan el neurotransmisor dopamina, que se libera en los ganglios basales por terminales sinápticas de los axones que forman el haz nigroestriado, y *b) pars reticulata*, de menor densidad celular, el cual posee neuronas que sintetizan GABA y que reciben aferencias del globo pálido e inhiben la actividad dopaminérgica de las neuronas de la zona compacta. Una extensión lateral de la *pars reticulata* forma la *pars lateralis* de la sustancia nigra, de función desconocida.

El área tegmental ventral de Tsai, o área A10, es un núcleo par de forma triangular que se localiza en el mesencéfalo, entre el núcleo interpeduncular y la sustancia nigra. Contiene neuronas dopaminérgicas cuyos axones forman el haz mesoestriado ventral (o mesolimbocortical) que se dirigen al núcleo *accumbens*, la amígdala, el área CA3 del hipocampo, el tubérculo olfatorio y la corteza prefrontal e insular. También se han encontrado algunas

neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas interconectadas a través de uniones nexus que regularían la neurotransmisión dopaminérgica. Es un área implicada en el placer o la recompensa, la motivación y las adicciones.

El núcleo rojo, o área A8 (v. fig. 19.10), es un núcleo de forma redonda que se encuentra en el mesencéfalo y forma parte del sistema extrapiramidal interviniendo en la coordinación motora. Contiene dos grupos neuronales: el grupo magnocelular, con grandes neuronas que se ubican en la región ventral, y el grupo parvocelular, con pequeñas neuronas ubicadas en la región dorsal. Los axones provenientes de la región ventral forman el haz rubroespinal, que regula la motilidad de los miembros superiores, y los de la región dorsal, a través del cerebelo, envían eferencias hacia la corteza cerebral. A su vez, recibe aferencias desde el núcleo interpósito contralateral del cerebelo y el homolateral de la corteza cerebral motora.

El *tectum* («techo») (v. fig. 19.10) forma una estructura multilaminar de sustancia gris en la región dorsal del mesencéfalo. Las láminas están formadas por pequeñas neuronas de proyección intercaladas entre extensos plexos nerviosos. Forma dos proyecciones a cada lado de la línea media, los tubérculos cuadrigéminos o colículos superiores e inferiores. El colículo superior interviene en el procesamiento visual y el control de los movimientos oculares, y el colículo inferior, en el procesamiento auditivo. Sus axones de proyección se conectan con la formación reticular del puente y forman el haz tectoespinal.

Los núcleos pontinos, pertenecientes al origen de los pares craneales V, VI, VII y VIII, se encuentran en la región ventral de la protuberancia (puente). Están conectados con la corteza cerebral y el cerebelo, cumplen con funciones vitales involucradas en el control de la respiración (centro pneumotáxico), la deglución, el sueño, el control vesical, el equilibrio, la postura, la audición, el gusto, los movimientos oculares y la expresión facial.

El *locus coeruleus* es un núcleo situado dorsalmente en la región rostral de la protuberancia, sobre el suelo del IV ventrículo. Debe su nombre a su coloración de aspecto celeste (*caelum*, «cielo») en cortes sin teñir, ya que posee neuronas de tamaño mediano productoras de noradrenalina. Constituye el principal núcleo noradrenérgico cerebral que se conecta con la corteza cerebral, el tálamo, el hi-

potálamo, la amígdala, el giro cingulado, el rafe, el cerebelo y la médula espinal. El *locus coeruleus* se estimula frente a situaciones de estrés, aumentando la motivación (al estimular la corteza prefrontal) y estimulando la liberación de factor liberador de corticotropina (CRF), que estimula a la glándula suprarrenal (v. cap. 15). También está implicado en la vigilia, ya que activa la corteza cerebral formando parte del sistema activador reticular ascendente (SARA), y participa asimismo en el procesamiento de la memoria, la atención, las emociones y la postura.

Las olivas bulbares son dos núcleos con forma dentada en la parte anterior y a cada lado de la línea media del bulbo raquídeo. Están ubicadas lateralmente a las pirámides bulbares, de las cuales se separan por el surco anterolateral y las fibras del nervio hipogloso. Intervienen, junto al cerebelo, en procesos de coordinación motora, así como en la percepción del sonido por el sistema auditivo.

El rafe es una estructura constituida por nueve núcleos ubicados en la línea media del tronco encefálico, desde el mesencéfalo hasta el bulbo. Contiene neuronas que sintetizan serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]). Los núcleos serotoninérgicos se denominan con la letra B, y sus neuronas poseen extensos axones con abundantes varicosidades, en las que se encuentran las vesículas sinápticas. Estos grupos forman dos grandes estructuras grises: *a*) el rafe rostral (que contiene los grupos B6 a B9; este último es el único que es bilateral), cuyos axones ascienden hasta la corteza cerebral, el sistema extrapiramidal y el límbico, y *b*) el rafe caudal (grupos B1 a B5), cuyos axones descienden por la médula espinal hasta realizar sinapsis con las motoneuronas α del asta anterior, a las que estimula y con neuronas peptidérgicas del asta dorsal y sustancia gris periacueductal, interviniendo en circuitos antinociceptivos. Ambos grupos de núcleos también se conectan con el cerebelo. El rafe es más conocido por las denominaciones clásicas de sus núcleos: rafe *pallidus* (B1), *obscurus* (B2), *magnus* (B3), que están en el bulbo, *reticularis* y *pontis* (B5) en el puente, y *superior* y *dorsalis* (B7) en el mesencéfalo. Los núcleos del rafe intervienen en un mecanismo de retroalimentación junto a los núcleos supraquiasmático, contribuyendo así en los ritmos circadianos, aumentando los niveles de serotonina en la vigilia y la alerta, y disminuyendo en los estados de sueño. Además, la serotonina par-

ticipa en las funciones viscerales del organismo, apetito, sexo, temperatura corporal, estados de ánimo y percepción sensorial.

El núcleo magnocelular de Meynert, también conocido como *nucleus basalis*, comprende un grupo de neuronas que producen y liberan el neurotransmisor ACh. Este núcleo se encuentra incluido en la antes denominada *area innominata*, por debajo del globo pálido y de la comisura blanca anterior, y por delante y lateralmente al hipotálamo anterior. Interviene en el procesamiento visual, la memoria y en la vigilia (forma parte del SARA). Además, es un núcleo muy activo durante el sueño, especialmente durante el período REM (movimientos oculares rápidos).

2.3 Cerebelo

El cerebelo es un órgano impar con forma de cono truncado, cuyo peso aproximado es de 150 g, y mide alrededor de 10 cm de ancho y 5 cm de alto. Está situado en la fosa craneal posterior, dorsal al tronco del encéfalo y por debajo del lóbulo occipital. Se encuentra envuelto por la «celda cerebelosa», un estuche osteofibroso cuya pared superior está constituida por una prolongación de la duramadre, la «tienda del cerebelo», mientras que su pared inferior forma las fosas cerebelosas del hueso occipital, también recubiertas por duramadre. A pesar de que su nombre (del latín *cerebellum*) significa «pequeño cerebro», posee cerca del 90% del total de las neuronas del SNC, aun cuando ocupa sólo el 10% de su volumen. Al cerebelo llegan aferencias de todas las vías motoras y de todas las sensitivas excepto la olfatoria, y de él parten eferencias para controlar todas las vías motoras descendentes. Integra las vías sensitivas y motoras, conectándolas a su vez con otras estructuras encefálicas y con la médula espinal, con el fin de lograr un adecuado ajuste y control de las órdenes que la corteza cerebral imparte al aparato locomotor, interviniendo así en la precisión de los movimientos, el equilibrio, la postura y la bipedestación (capacidad de caminar erguido sobre las extremidades inferiores). Es decir, que es el órgano encargado del control tanto de la motricidad voluntaria como automática. Hoy en día, además, ha sido relacionado con diversas funciones cognitivas, así como con el lenguaje.

El cerebelo presenta una porción medial e impar, el vermis, desde el cual se extienden, a ambos lados, dos grandes porciones: los hemisferios cerebelosos. En su parte anterior se relaciona con el tronco del encéfalo a través de tres pares de pedúnculos, que encierran el techo del IV ventrículo. Por debajo de los pedúnculos cerebelosos inferiores se encuentra el lóbulo noduloflocular.

Desde un punto de vista funcional y clínico, es útil dividir el cerebelo, según la filogenia, en tres porciones:

1. **Arquicerebelo**, que es la parte más antigua y corresponde al lóbulo noduloflocular. Recibe principalmente aferencias de los núcleos vestibulares. Madura a los 3 meses de edad, lo cual se manifiesta por el sostén cefálico.
2. **Paleocerebelo**, integrado por el vermis y el paravermis, que reciben mayormente aferencias desde la médula espinal. Madura a los 6 meses de edad, lo que se evidencia por el sostén del tronco.
3. **Neocerebelo**, la porción más moderna, está formado por los hemisferios, que reciben aferencias provenientes de la corteza cerebral a través de los núcleos del puente. Madura al año y se evidencia por la marcha (taxia).

2.3.1 Laminillas cerebelosas

La sustancia gris del cerebelo se dispone en la superficie, formando un manto, la corteza cerebelosa, de 1 mm de espesor, y en la profundidad, formando los núcleos profundos, mientras que la sustancia blanca se localiza entre la corteza y los núcleos profundos. La corteza cerebelosa tiene una superficie muy extensa, de aproximadamente 500 cm², debido a la gran cantidad de pliegues delgados denominados «láminas» o *folia cerebelli*, adoptando de esta manera un aspecto rugoso que es característico; pueden observarse a simple vista y fue por ello que a raíz de su aspecto, Herófilo, en el siglo IV a.C., las definió como «árbol de la vida» (fig. 19.14). En el estudio de estas láminas en cortes sagitales al microscopio óptico, se las observa formadas por una gran cantidad de pliegues muy delgados llamadas «laminillas cerebelosas», las cuales tienen un eje de sustancia blanca recubierta por sustancia gris, constituyendo de esta manera las unidades histofuncionales del cerebelo (fig. 19.15).

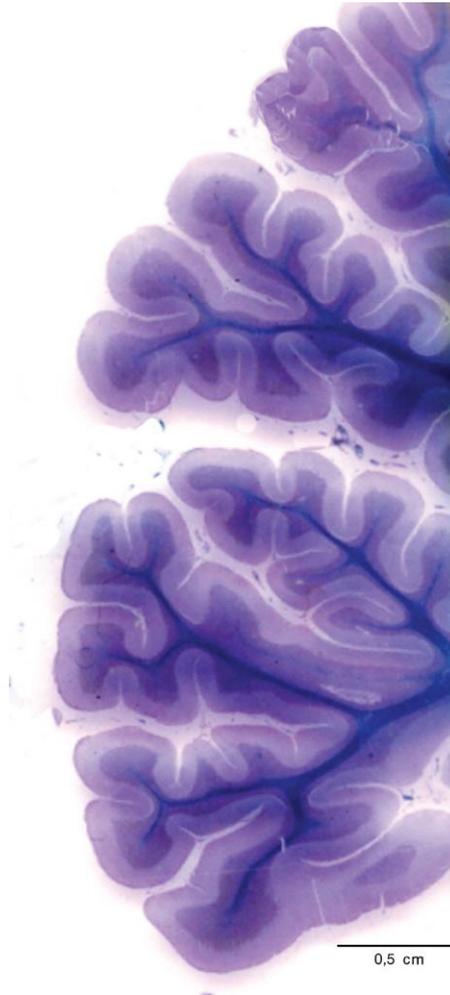


FIGURA 19.14 Fotomicrografía de cerebelo de rata teñido con la técnica de Klüver-Barrera. La sustancia blanca teñida de color azul intenso es central y está rodeada de sustancia gris periférica teñida en distintos tonos de color lila. Obsérvese la presencia de folias o laminillas que le dan el aspecto de un árbol al conjunto.

2.3.2 Corteza del cerebelo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A diferencia de la corteza cerebral, la sustancia gris de la corteza del cerebelo posee una organización histológica homogénea en todas sus regiones, constituida por tres capas en las que se distinguen siete tipos de neuronas, además de células gliales y vasos sanguíneos. Desde la superficie hasta la profundidad se distinguen tres capas: *a*) molecular o plexiforme; *b*) de células de Purkinje, y *c*) granular. La capa molecular se llama así debido a que posee un plexo tupido de axones y dendritas, con muy escasas somas neuronales, lo cual es bien evidente en los cortes histológicos por el «aspecto parvocelular». Su espesor es muy delgado (300-400 μm) y su superficie

está cubierta por la piamadre. La capa de las células de Purkinje está constituida por los somas de las células de Purkinje que se alinean formando una monocapa celular, y son tan grandes con respecto a las células de otras capas, que rápidamente orientan al diagnóstico. Se concentran más en la convexidad de la laminilla que en la profundidad de los surcos. La capa granular es la capa de mayor espesor, limita internamente con la sustancia blanca, y debe su nombre a que en ella predominan las células grano. Al microscopio óptico, con la técnica de Nissl las células grano presentan un «aspecto linfocitoide», ya que poseen pequeños núcleos redondos de cromatina densa (fig. 19.16). Entre estas células existen

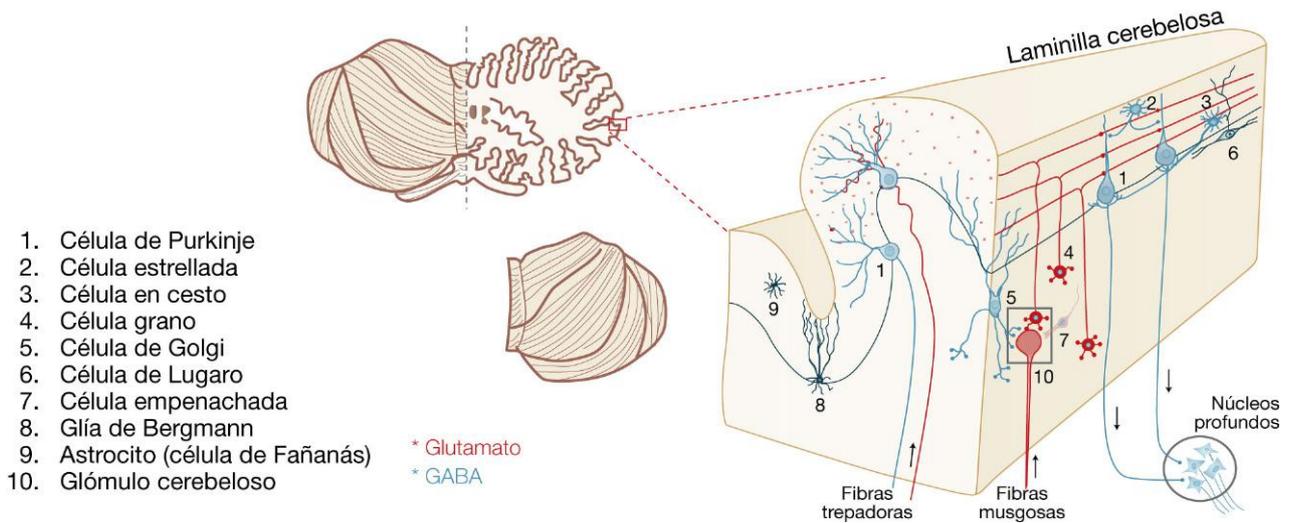


FIGURA 19.15 Esquema tridimensional de una folia cerebelosa en la cual se representa el corte transversal y longitudinal de ésta. Obsérvese la disposición de las células de Purkinje (azules) con soma de forma piriforme y árbol dendrítico en «abanico» en el corte transversal y superpuesto observando una fila en el corte longitudinal. Obsérvense, asimismo, las células grano (rojas) y sus axones que originan las fibras paralelas en la capa molecular. En el esquema se representan todos los tipos celulares, las aferencias (fibras trepadoras y musgosas), las eferencias y se recuadra el glómulo cerebeloso.

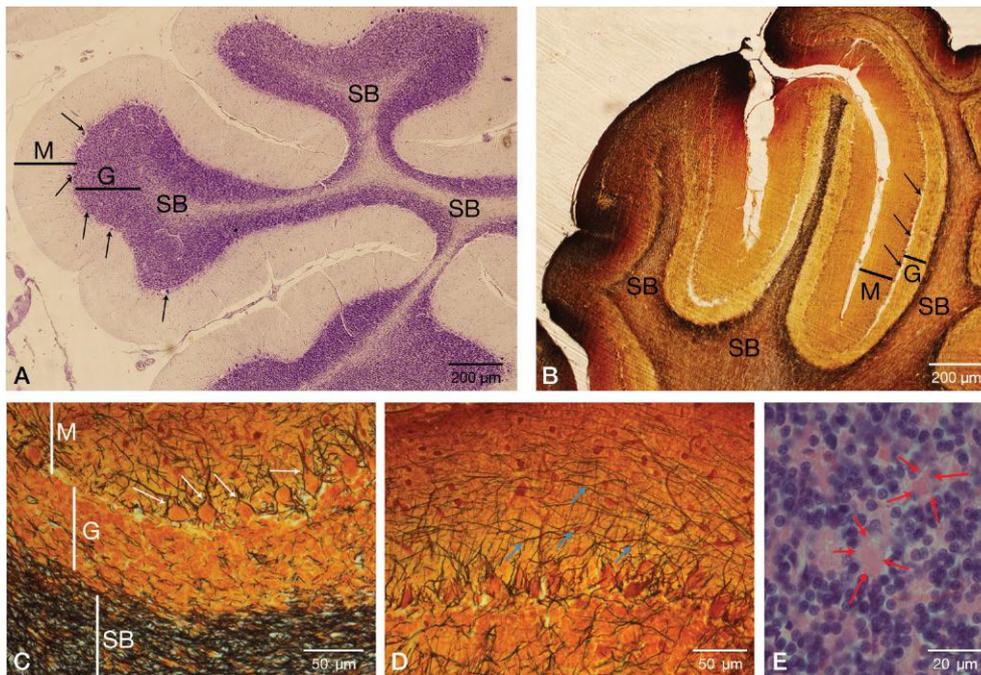


FIGURA 19.16 **A)** Corteza cerebelosa de rata teñida con la técnica de Nissl. M, capa molecular; G, capa granulosa o de células grano. Entre ambas capas las flechas señalan las células de Purkinje. SB, sustancia blanca. **B)** Corteza cerebelosa de rata teñida con la técnica de Cajal. M, capa molecular; G, capa granulosa o de células grano. Entre ambas capas las flechas señalan las células de Purkinje. SB, sustancia blanca. **C)** Gran magnificación de la corteza cerebelosa teñida con la técnica de Cajal. M, capa molecular; G, capa de células grano. Entre ambas capas se observan células de Purkinje con fibras trepadoras (flechas blancas). SB, sustancia blanca. **D)** Detalle de las células de Purkinje con la técnica de Cajal. Las flechas celestes señalan las fibras paralelas. **E)** Capa granulosa de la corteza cerebelosa teñidas con hematoxilina-eosina. Las flechas indican la ubicación de los glómulos cerebelosos.

pequeñas áreas acelulares, descritas por Cajal como «islotes protoplasmáticos», y que corresponden al espacio que ocupan los glomérulos cerebelosos (v. más adelante).

2.3.2.1 Neuronas de la capa molecular

En esta capa se encuentran dos tipos de interneuronas (Golgi tipo II): las células estrelladas, que se ubican externamente, y las células en cesto, situadas más profundamente y por encima de las células de Purkinje. Las células estrelladas poseen un núcleo con cromatina laxa y citoplasma escaso en organelas. Su axón, después de un tramo inicial de unos 5 μm de longitud, se ramifica cerca del soma formando un plexo que termina realizando contactos sinápticos sobre diferentes zonas de la célula de Purkinje. A su vez, poseen unas cinco ramificaciones dendríticas principales que se dividen dicotómicamente formando un plexo varicoso con múltiples espinas, que reciben aferencias sinápticas de fibras paralelas, trepadoras y de otras células estrelladas y en cesto. Existen células estrelladas más grandes, de aspecto similar a las células en cesto, que llegan a participar en la formación de las cestas perisomáticas del soma de las células de Purkinje. Las células en cesto fueron descritas por Rudolf Kölliker, y corresponden a una especialización de las células estrelladas, a las que Cajal denominaba «células estrelladas pequeñas y profundas» y en las cuales se basó para su «Teoría neuronal». Poseen un núcleo lobulado y excéntrico y su soma, de 10-20 μm de diámetro, contiene escasas organelas, que se concentran en el polo opuesto al núcleo, del cual parten dendritas espinosas con pocas ramificaciones. El axón puede alcanzar 1 mm de longitud, y tras recorrer un trayecto horizontal en el plano sagital, emite ramas descendentes que finalizan su trayecto en terminales que rodean a los somas de las células de Purkinje en la proximidad del cono axónico, estableciendo numerosos contactos sinápticos y formando una estructura que recuerda a un cesto, nido o canastilla. A su vez, cada axón de una célula en cesto puede dar origen a unos diez cestos, mientras que varias células en cesto contribuyen a formar los nidos pericelulares de cada célula de Purkinje. Estudios ultraestructurales han revelado que las ramas descendentes de estas células antes de contactar con la base de las células de Purkinje

atravesan una envoltura glial, acumulándose en el segmento inicial axónico, donde curiosamente hay pocas sinapsis.

2.3.2.2 Neuronas de Purkinje

Estas neuronas fueron descritas en el año 1837 por Jan Evangelista Purkinje, y se caracterizan por poseer un soma con forma, tamaño y ubicación homogéneos en toda la corteza cerebelosa. Se ha calculado que en el cerebelo humano existen unos 30 millones de estas neuronas. Su soma tiene forma piriforme, cuenta con 50-100 μm de diámetro y un gran núcleo central de cromatina laxa con nucléolo evidente, que semeja un «ojo de pescado». Desde el extremo apical de su soma parte un grueso tronco dendrítico que se ramifica profusamente en ramas de primer, segundo y tercer orden, de forma que constituyen un denso árbol dendrítico, que se extiende de forma abundante por todo el espesor de la capa molecular, con la particularidad de que se arboriza sólo en el plano perpendicular al eje transversal de la laminilla. Es por ello que su arborización se aprecia en toda su extensión en secciones transversales, mientras que sólo se ven unas pocas y estrechas ramas verticales si las secciones son longitudinales a la laminilla. Las dendritas se hallan cubiertas de espinas, y se ha calculado que cada célula de Purkinje puede tener de 30.000 a 300.000 espinas dendríticas. En cuanto a su ultraestructura, el soma se caracteriza por la presencia de retículo endoplásmico rugoso (RER) y complejo de Golgi bien desarrollados, así como por la presencia de cisternas membranosas aplanadas pertenecientes al retículo endoplásmico liso (REL) por debajo de la membrana plasmática, llamadas cisternas hipolemnales, que acumulan calcio. De la parte inferior del soma se origina el axón que, cerca de su origen, se mieliniza, atraviesa la capa de células granulares (CCG) y, tras emitir colaterales, ingresa en la sustancia blanca, dirigiéndose hacia los núcleos cerebelosos profundos y vestibulares. Las colaterales axónicas son ascendentes y forman dos plexos, supragangliónicos e infragangliónicos, es decir, por encima y por debajo de los somas de las células de Purkinje. También emite colaterales que realizan contactos sinápticos con las células de Golgi, en la capa granular (fig. 19.17).

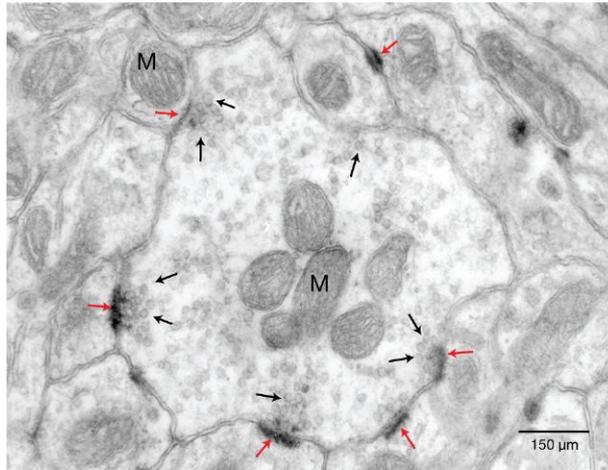


FIGURA 19.18 Fotomicrografía electrónica de un glomérulo cerebeloso. La estructura central, que contiene numerosas mitocondrias (M) y vesículas sinápticas, es la roseta de una fibra musgosa, que realiza sinapsis con dendritas de células grano y de Golgi. Las flechas negras señalan vesículas presinápticas y las flechas rojas, densidades postsinápticas.

Golgi tipo II) que se ubican preferentemente en la zona más externa de la capa granular. En cuanto a su ultraestructura, se observa que estas células presentan abundantes corpúsculos de Nissl (RER y polirribosomas libres), con citoesqueleto, REL y Golgi bien desarrollados, con cisternas hipolemnales escasas. Su núcleo tiene forma escotada, con cromatina laxa y nucléolo de ubicación excéntrica. Sus dendritas, con escasas espinas, se proyectan hacia la capa molecular y se ramifican disponiéndose en las tres dimensiones del espacio, abarcando el área de unas 20 células de Purkinje. De su soma o desde uno de sus troncos dendríticos parte un axón que se ramifica profusamente en la capa granular tomando la forma de un plexo, cuyos botones sinápticos terminan contactando con las dendritas de las células grano y reciben aferencias de la roseta de las fibras musgosas en el glomérulo cerebeloso. También reciben aferencias de fibras trepadoras y, en menor medida, de células grano. Puede encontrarse, además, un tipo particular de sinapsis, en las que la roseta de las fibras musgosas contacta con el soma de una célula de Golgi, estableciéndose sinapsis axosomáticas. Otro tipo de neuronas corresponden a las menos conocidas células de Lugaro, que se encuentran por debajo de las células de Purkinje, y que poseen un soma de aspecto fusiforme con largas dendritas dispuestas «en abanico». Su axón se bifurca en un amplio plexo arrosariado que se extiende desde la zona superior de la capa granular hasta la superficie de la capa molecular, dispuesto en un plano sagital. También se pueden encontrar, entre las células de

Purkinje, a las células en candelabro, que tienen un pequeño soma globuloso, del cual parten unas dos o tres dendritas basales, y hacia la superficie pial varias ramificaciones axónicas que le dan el característico aspecto de candelabro. Un tipo de neuronas descritas en 1990 por D. Muñoz corresponde a las células monodendríticas o monopolares «en penacho», de soma esférico, con un único y grueso tronco dendrítico que termina en una corta arborización en penacho, y que se encuentran en la capa granular. También se pueden distinguir algunas neuronas de tipo estrellado.

2.3.2.4 Células gliales del cerebelo

En la corteza cerebelosa predominan los astrocitos protoplásmicos. Existen, además, tipos especiales de astrocitos, como las células de Bergmann y de Fañanás. Los somas de las células de la glía de Bergmann se hallan entre las células de Purkinje, tienen forma irregular, desde él parten dos o tres gruesas y largas prolongaciones ascendentes que se extienden por toda la capa molecular alcanzando la piamadre, a la cual tapizan, «compartimentalizando» de esta manera el tejido nervioso del cerebelo, y formando la llamada «capa limitante de Cajal». Estas células corresponderían a un vestigio de las células de la glía radial. Otro tipo especial de astrocitos son las células de Fañanás, cuyos somas se encuentran en la capa molecular con prolongaciones que no alcanzan la piamadre. Tanto la glía de Bergmann como las células de Fañanás tienen en el citoesqueleto filamentos intermedios

compuestos por la proteína gliofibrilar ácida (GFAP). En la capa granular se pueden observar astrocitos protoplasmáticos que no aíslan completamente a todas las neuronas, y otros que se disponen en círculos alrededor de los glomérulos cerebelosos, aunque sin llegar a compartimentalizarlos. Asimismo, existen oligodendrocitos en la capa molecular pero no en la granular.

2.3.3 Núcleos profundos del cerebelo

En el interior de la sustancia blanca del cerebelo se encuentran cuatro pares de núcleos que, de medial a lateral, son: el núcleo fastigio (o del techo), el globoso y el emboliforme, que en conjunto se conocen como núcleo interpósito, y el más externo y de mayor tamaño, el núcleo dentado. Los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo tienen, a su vez, conexiones directas con la corteza del lóbulo noduloflocular. Los núcleos cerebelosos, además de recibir colaterales de fibras que desde otros centros nerviosos llegan al cerebelo, reciben los axones de las células de Purkinje, que corresponden a la única eferencia del cerebelo y que terminan a través de un dilatado plexo, sobre unas 30 neuronas de los núcleos cerebelosos profundos. No hay conexiones directas de la corteza cerebelosa con otras estructuras grises, excepto por algunos axones que alcanzan directamente a los núcleos vestibulares.

2.3.4 Sustancia blanca del cerebelo

En un corte sagital del cerebelo se puede observar que la sustancia blanca adopta una disposición arborescente, por lo que se la ha comparado al «árbol de la vida» o *arbor vitae*. Está formada por una masa voluminosa central, denominada «centro medular», de la que parten prolongaciones hacia las láminas o folias del cerebelo denominadas láminas blancas. El centro medular se continúa hacia delante directamente con los pedúnculos, que también están constituidos de sustancia blanca. Desde un punto de vista histológico, la sustancia blanca del cerebelo está constituida por axones aferentes (fibras musgosas y trepadoras; proyecciones difusas horizontales noradrenérgicas y serotoninérgicas provenientes del *locus coeruleus* y del rafe, respectivamente), eferentes (axones de células de Purkinje) y aquellos que conectan diferentes áreas corticales entre sí, llamadas fibras comisurales,

si cruzan la línea media y conectan los hemisferios cerebelosos contralaterales, y fibras arqueadas o de asociación si las conexiones son homolaterales. Además, se encuentran astrocitos fibrosos y oligodendrocitos responsables de la envoltura mielínica.

2.3.5 Aferencias cerebelosas

Las fibras extrínsecas corresponden a axones mielínicos aferentes que alcanzan la corteza cerebelosa desde otras regiones del SNC; las más importantes son las fibras musgosas y las trepadoras.

Las fibras musgosas son gruesas fibras mielínicas que proceden de numerosas áreas del sistema nervioso (formación reticular, ganglios y núcleos vestibulares, médula espinal y núcleos pontinos) que llevan al cerebelo información procedente de prácticamente todo el SNC. Ingresan en aquél a través de los pedúnculos cerebelosos medio y superior, y después de dar colaterales a los núcleos profundos, se distribuyen en toda la corteza cerebelosa. Cuando llegan a la capa granular, presentan un trayecto tortuoso y, finalmente, se ramifican en forma arborizada, semejando el musgo, y se dilatan en sus extremos más distales, los que presentan un gran abultamiento o varicosidad, que recuerdan a una flor, que en 1888 Cajal denominó «rosetas» o «rosáceas». Cada fibra musgosa da origen a unas 20 rosetas que se pueden localizar en el curso de la fibra, en sus terminaciones o en sus bifurcaciones. Estas rosetas establecen sinapsis excitatorias, empleando el neurotransmisor glutamato, sobre las dendritas de las células de Golgi y de las células grano. Estas últimas a su vez reciben sinapsis inhibitorias (GABA) por las terminaciones axónicas de las células de Golgi, formando en conjunto el glomérulo cerebeloso, que corresponde entonces a una estructura multisináptica, responsable de los «islotes protoplasmáticos acidófilos» que se observan con el microscopio óptico. Las rosetas poseen en su interior abundantes neurotúbulos, neurofilamentos y mitocondrias, además de las numerosas vesículas sinápticas que contienen glutamato (v. [figs. 19.17 y 19.18](#)).

Las fibras trepadoras corresponden a axones de neuronas de proyección que provienen del núcleo olivar inferior, desde donde penetran en el cerebelo por el pedúnculo cerebeloso inferior. Una única neurona del núcleo olivar inferior da origen a unas diez fibras trepadoras, de menor diámetro que las musgosas. Al llegar al cerebelo, estas fibras dan colaterales hacia

los núcleos profundos y luego se distribuyen por toda la corteza cerebelosa donde pasan a ser fibras amielínicas. Atraviesan la capa granular en línea recta, donde, después de aportar una o dos colaterales hacia las dendritas y somas de las células de Golgi, alcanzan la capa de células de Purkinje, sobre las cuales se enrollan como lianas que ascienden o «trepan» de forma semejante a como lo hacen las plantas enredaderas. Cada fibra trepadora puede enrollar de 5 a 10 células de Purkinje y realizar con cada una cerca de 300 sinapsis. Las fibras trepadoras, en su porción más distal, presentan varicosidades y botones distales con escasa cantidad de neurofilamentos y mitocondrias, estableciendo sinapsis glutamatérgicas en *passant* con las dendritas de las células de Purkinje, así como también con las dendritas de las células estrelladas y las células en cesto (v. fig. 19.17).

Además de las musgosas y las trepadoras, la corteza cerebelosa recibe otras fibras nerviosas aferentes entre las que destacan las procedentes del *locus coeruleus*, que son noradrenérgicas y se distribuyen por las tres capas, y las que se originan en los núcleos del rafe, que son serotoninérgicas y se dirigen a la capa de células grano y a la capa molecular (v. fig. 19.17).

2.3.6 Eferencia del cerebelo

Corresponde a los axones de las células de Purkinje, que establecen sinapsis con el núcleo profundo más cercano. Así, las células de Purkinje del vermis contactan con las neuronas del núcleo del techo, y las del neocerebelo lo hacen con el núcleo dentado. Estas eferencias cerebelosas inhiben a los núcleos profundos empleando GABA, mientras que estos núcleos son estimulados por colaterales de las fibras musgosas y trepadoras, empleando glutamato.

Las células de Purkinje, cuyos axones forman la única eferencia cerebelosa, pueden ser estimuladas por dos vías glutamatérgicas distintas: mediante las fibras trepadoras (vía directa), y mediante las fibras musgosas (vía indirecta). Estas últimas estimulan las células grano, las cuales, a través del glutamato liberado por las fibras paralelas, estimulan a las dendritas de las células de Purkinje. A su vez, las células de Purkinje pueden estar inhibidas por una multiplicidad de conexiones gabaérgicas: por parte de las células estrelladas, en cesto, de Golgi (directas hacia las células de Purkinje o en forma indirecta inhibiendo a las células grano), las células de Lugaro y las

empenachadas, así como por colaterales propias de la célula de Purkinje que la autoinhiben. Es decir, que la actividad del cerebelo depende casi exclusivamente de los neurotransmisores GABA y glutamato, como neurotransmisores inhibitorio y excitatorio, respectivamente, modulando en última instancia la actividad de los núcleos profundos (v. fig. 19.17).

2.4 Médula espinal

La médula espinal está constituida por una larga estructura de forma cilíndrica y en cordón de 40 a 45 cm de longitud, localizada en el conducto raquídeo que forman las vértebras. Comunica al encéfalo con el resto del cuerpo a través de 31 pares de nervios raquídeos, los cuales llevan información aferente sensitiva al cerebro, y desde éste, información motora hacia la musculatura estriada esquelética para realizar movimientos de tipo voluntario, además de participar en el control de los movimientos automáticos o reflejos y de los sistemas simpático y parasimpático. Las neuronas de la médula espinal pueden llegar a tener axones de más de un metro de largo. Posee cuatro caras: anterior, dos caras laterales y una cara posterior. En la línea media de la cara anterior se observa el surco medio anterior, ancho y de 3 mm de profundidad, que no toma contacto con la sustancia gris, está revestido por la piamadre y contiene vasos. La cara anterior limita con las caras laterales por los surcos colaterales anteriores, de los cuales emergen las raíces anteriores, motoras o eferentes de los nervios espinales. La cara posterior también contiene un surco, el surco medio posterior, que se prolonga por un delgado tabique hasta la sustancia gris central, y está limitada lateralmente por los surcos colaterales posteriores, que corresponden al ingreso hacia la médula de los axones sensitivos de los nervios espinales, formando las raíces posteriores, sensitivas o aferentes (fig. 19.19). Entre ambos surcos existe otro, llamado surco paramediano, que divide al cordón posterior de la médula en los haces de Goll y de Burdach.

La médula espinal presenta dos engrosamientos, uno cervical y otro lumbosacro. En el engrosamiento cervical (C3 a T3) se originan los nervios espinales que inervan los miembros superiores, mientras que en el engrosamiento lumbosacro (T10 a L2) se originan los nervios espinales que inervan los miembros inferiores. La porción más distal de la médula espinal

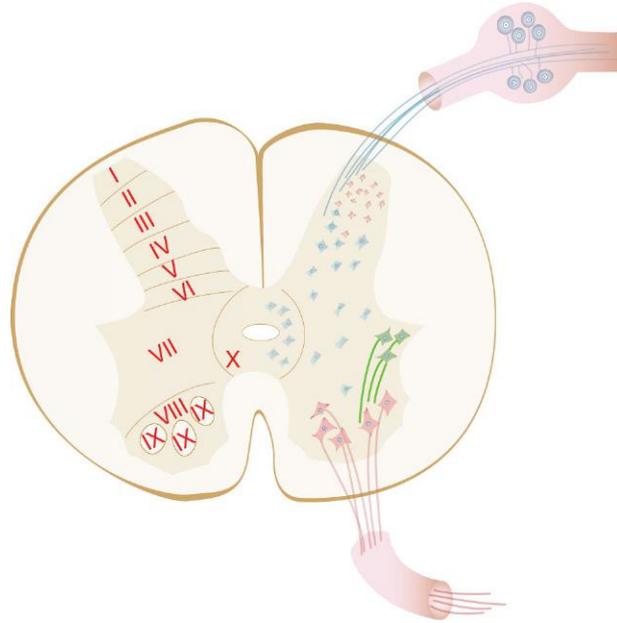


FIGURA 19.19 Esquema de un corte transversal de la médula espinal. En la hemisección derecha se observan, en el asta anterior, las motoneuronas α que inervan los músculos estriados, y en el asta posterior, pequeñas interneuronas que reciben aferencias de neuronas del ganglio raquídeo. En la hemisección izquierda se representan las láminas de Rexed.

se adelgaza y termina en forma de punta, el cono terminal o cola de caballo. En las partes laterales, la médula tiene como medio de fijación los ligamentos dentados, mientras que en la parte inferior se prolonga a través del *filum terminale* hasta el fondo del saco dural, que se encuentra a la altura de la segunda vértebra sacra, y que además se relaciona con el filamento coccígeo que se inserta en el hueso coccígeo.

En la médula espinal, la sustancia gris se encuentra en el interior y corresponde a una larga columna con forma de «H» en el corte transversal, mientras que la sustancia blanca es externa.

2.4.1 Sustancia gris

Longitudinalmente, la médula espinal se divide en 31 segmentos, uno para cada par de nervios; así, los nervios espinales quedan emplazados en ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y uno coccígeo. Cada segmento tiene dos pares de raíces (dorsales y ventrales) situados de forma simétrica en la parte dorsal y ventral. Contrariamente al encéfalo, la sustancia blanca se dispone en la periferia y la sustancia gris lo hace centralmente, tomando al corte transversal el aspecto de una «H» o de «mariposa». En la sustancia gris se encuentran los somas neuronales, así como los gliales, presentando dos astas anteriores,

dos astas posteriores, dos astas intermediolaterales (a nivel torácico y lumbar, perteneciente al SNA simpático) y la *comisura gris central*, en el centro de la cual se encuentra el conducto del epéndimo. El asta ventral o anterior es voluminosa y su contorno festoneado no alcanza la superficie medular. Contiene los somas de dos tipos de grandes neuronas multipolares motoras, denominadas motoneuronas alfa, cuyos axones forman las placas motoras con el músculo estriado esquelético, y motoneuronas gamma, más pequeñas, cuyos axones terminan en la zona central del huso neuromuscular (fig. 19.20). Los axones de estas neuronas emergen de la médula por la raíz anterior. El asta dorsal o posterior es más delgada, y está separada de la superficie medular sólo por una estrecha capa de sustancia blanca denominada zona marginal de Lissauer. Su aspecto no es homogéneo, el extremo más externo de la sustancia gris forma la capa zonal de Waldeyer, y por dentro de ésta, una zona de aspecto gelatinoso, denominada sustancia gelatinosa de Rolando. El asta posterior recibe a las raíces posteriores o sensitivas, que son axones provenientes de los somas neuronales que se encuentran en los ganglios raquídeos dorsales. Los axones que transmiten la sensibilidad profunda inconsciente contactan con neuronas de pequeño tamaño que se encuentran en el *núcleo de la columna de Clarke*.

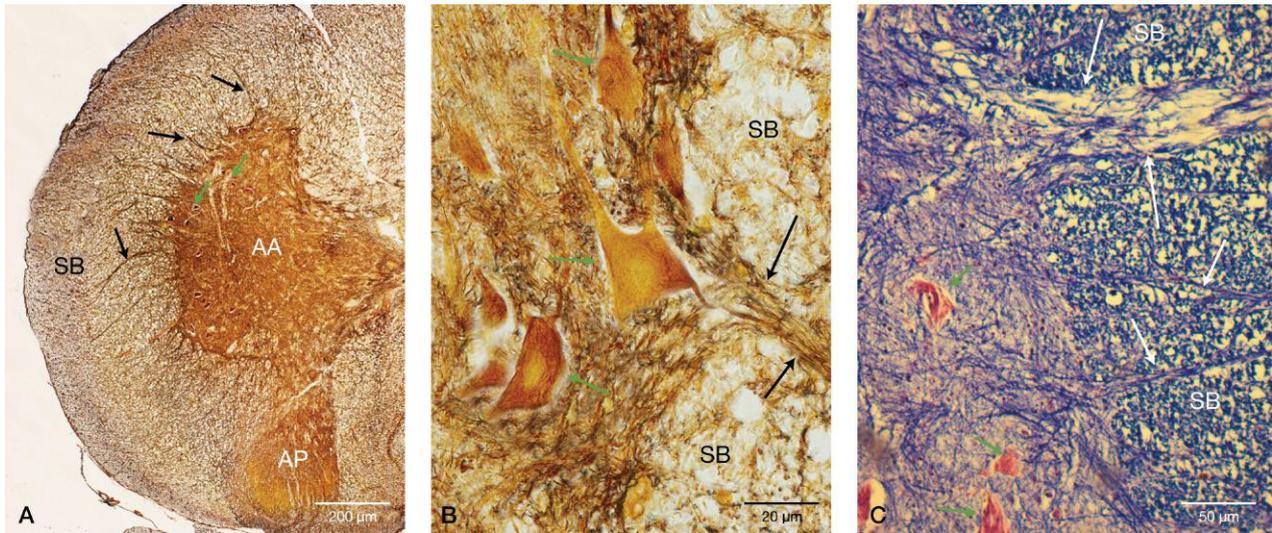


FIGURA 19.20 A) Médula espinal de rata teñida con la técnica de Cajal. AA, asta anterior; AP, asta posterior; SB, sustancia blanca. Las flechas negras señalan los axones de las motoneuronas α (flechas verdes) que salen del asta anterior para constituir los nervios motores. B) Gran magnificación de la médula espinal de rata teñida con la técnica de Cajal. Las flechas verdes señalan las motoneuronas α y las flechas negras indican sus axones. SB, sustancia blanca. C) Médula espinal teñida con la técnica de Klüver-Barrera. Las flechas verdes señalan las motoneuronas α y las flechas negras, sus axones. SB, sustancia blanca.

Las fibras que transmiten la sensibilidad termoalgésica establecen sinapsis con las neuronas de la *sustancia gelatinosa de Rolando*, y las fibras que transmiten la sensibilidad táctil protopática, o tacto grosero, hacen sinapsis en el *núcleo propio*. El asta intermediolateral es una expansión de forma triangular que contiene las neuronas preganglionares simpáticas, cuyos axones salen de la médula por la raíz anterior y llegan a los ganglios prevertebrales y paravertebrales por el ramo comunicante blanco (mielinizado). Además de los tipos neuronales mencionados, hay neuronas cuyos axones ascienden o descienden por los cordones, formando los diferentes tipos de haces, y neuronas de circuito local, interneuronas, o neuronas Golgi tipo II, que no salen de la sustancia gris y conectan con neuronas en éste o en diferentes niveles medulares (v. figs. 19.19 y 19.20).

2.4.1.1 Láminas de Rexed

Los núcleos de la sustancia gris medular fueron sistematizados por Bror Rexed, en el año 1952, mediante estudios realizados en gatos que se han extrapolado a la médula espinal humana y que, de igual manera que las áreas de Brodmann, han mantenido su utilidad hasta la actualidad. Se conocen como láminas de Rexed y consisten en láminas paralelas dispuestas en sentido dorsoventral y numeradas del I al X.

- **Asta dorsal, láminas I a VI:** *lámina I*, núcleo posteromarginal, se encuentra limitando externamente con la zona de Lissauer; *lámina II*, sustancia gelatinosa de Rolando, contiene un «semillero» de pequeñas neuronas; *láminas III/IV*, núcleo sensorial propio; *lámina V*, cuello del asta dorsal; *lámina VI*, base del asta dorsal.
- **Zona intermedia, láminas VII y X:** *lámina VII*, corresponde a una zona heterogénea con gran cantidad de interneuronas, que se extiende lateralmente en los ensanchamientos cervical y lumbosacro dentro del asta anterior que contiene: 1) al núcleo intermediomedial, compuesto por neuronas pequeñas y medianas; 2) el núcleo intermediolateral, que posee neuronas fusiformes pequeñas, que son el origen preganglionar de fibras simpáticas (y parasimpáticas en el segmento sacro), y 3) el núcleo dorsal de Clarke, que posee grandes neuronas multipolares que originan el haz espinocerebeloso posterior en la región torácica y lumbar superior; *lámina X*: neuronas que bordean la sustancia gris central.
- **Asta ventral, láminas VIII y IX:** *lámina VIII*, o núcleo comisural, se encuentra en la base del asta anterior, contiene interneuronas de tamaño variable con las que realizan sinapsis fibras descendentes; *lámina IX*, se encuentra formando grupos dispersos de neuronas, incluso dentro de

la lámina VIII. Corresponden a las motoneuronas (grandes neuronas multipolares motoras, de entre 30 y 70 μm de diámetro), entre las cuales hay pequeñas interneuronas moduladoras como las células de Renshaw. La región cervical contiene los núcleos del frénico y espinal accesorio, y en la región sacra el núcleo de Onnuf.

- **Zona central, lámina X:** corresponde a la sustancia gris periacueductal, que posee neuronas que rodean el conducto del epéndimo (v. fig. 19.19).

2.4.2 Sustancia blanca

La sustancia blanca se encuentra alrededor de la sustancia gris y está formada por fascículos o haces de fibras (axones) que constituyen las vías ascendentes y descendentes de los cordones anteriores, laterales y posteriores. En el cordón anterior, las vías ascendentes sensitivas consisten en los fascículos *espinotectal*, que interviene en los movimientos reflejos de ojos y cabeza ante la información visual, *espinoolivaria*, que lleva información sensorial cutánea al cerebelo, y *espinotalámico anterior o ventral*, que lleva información sobre el tacto grueso o protopático y presión. Las fibras descendentes motoras intervienen en el control de los movimientos y son los fascículos *reticuloespinal medial*, *vestibuloespinal* y *corticoespinal anterior*. En el cordón lateral, las fibras ascendentes se encargan de llevar estímulos de dolor, temperatura y tacto grueso, y comprende los fascículos *espinoocerebeloso*, *espinotalámico lateral*, *espinoreticular* y el *espinotectal*. En cambio, las fibras descendentes motoras se encargan del control de los movimientos voluntarios correspondientes a los fascículos *corticoespinal*, *rubroespinal* y *reticuloespinal*. El cordón posterior posee vías ascendentes sensitivas cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios dorsales y participa en dos modos de propiocepción consciente: la cinestesia (presión y vibración) y el *tacto discriminativo* o tacto epicrítico (diferenciación de dos puntos, reconocimiento de formas). Se compone de dos haces o fascículos: el haz de Goll medialmente, e inmediatamente lateral el haz de Burdach. Tiene unas pequeñas fibras motoras que se encargan de los arcos reflejos; entre los haces de Goll está el *fascículo septomarginal*, y entre el de Goll y el de Burdach, el *fascículo semilunar*.

2.7 Sistema nervioso autónomo

El SNA, también llamado *sistema nervioso vegetativo* o *visceral*, está formado por el conjunto de neuronas que ajustan y regulan funciones involuntarias, automáticas o inconscientes del organismo, es decir, que mantiene la constancia del medio interno, condición indispensable para la vida del organismo. Su carácter de autónomo es notable cuando se observa la multiplicidad de respuestas inconscientes en que interviene, a saber: grado de sudoración, dilatación pupilar, frecuencia cardíaca, presión arterial, motilidad y secreción gastrointestinal, etc. El SNA se subdivide en simpático y parasimpático, que desempeñan funciones en su mayoría antagónicas. Como ocurre en todo el sistema nervioso, también aquí encontramos arcos reflejos con quimiorreceptores y presorreceptores viscerales, que integran la información sensorial en el SNC, para desde allí, a través de neuronas posganglionares, inervar a las células diana, que en este sistema corresponden a células musculares lisas, células musculares estriadas cardíacas y células glandulares. El tipo de respuesta de estas células del SNA dependerá del tipo de neurotransmisor que utilicen: la ACh, en el caso del parasimpático, y la noradrenalina, en el simpático. Normalmente, en reposo, ambos sistemas tienden a equilibrarse, aunque hay casos en que siempre predomina uno sobre el otro; por ejemplo, en el corazón predomina el tono vagal (parasimpático). Hay una gran interrelación con el sistema endocrino, en tanto que ambos contribuyen en la homeostasis o mantenimiento del medio interno, pero mientras la respuesta del SNA es rápida y corta, la respuesta del sistema endocrino, por el contrario, es lenta y de efecto duradero. Las células diana donde establecen sinapsis las fibras distales del SNA son las células musculares lisas, los miocardiocitos y las células glandulares (fig. 19.21).

El SNA parasimpático se origina en neuronas cuyos somas se localizan en el tronco encefálico (porción craneana que origina los nervios de los pares craneales III, VII, IX y X) y la médula espinal sacra (porción sacra, S2 a S4). Sus axones son la eferencia de las neuronas preganglionares, que son largas y establecen sinapsis colinérgicas (ACh) con neuronas en ganglios del SNA cercanos a las vísceras o intramurales (en la pared misma de las vísceras) e incluso en las glándulas (entre ácinos), donde se encuentran las neuronas posganglionares también colinérgicas, de axón

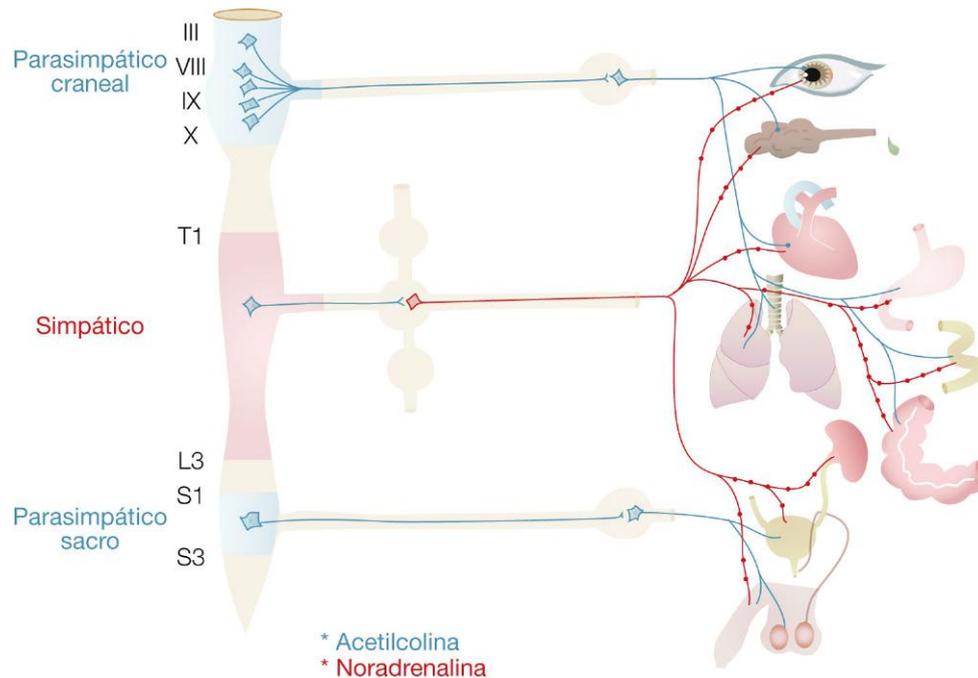


FIGURA 19.21 Esquema de los sistemas simpático y parasimpático, relaciones funcionales y neurotransmisores utilizados.

corto. El tono del SNA parasimpático predomina durante el reposo, período en el cual aumentan las funciones peristálticas y secretoras del aparato digestivo y urinario, al mismo tiempo que se relajan los esfínteres; también hay broncoconstricción y una mayor secreción respiratoria, así como vasodilatación esplácnica y visceral, disminuye la frecuencia cardíaca y también el diámetro pupilar (miosis). En el hombre induce, además, la erección peniana durante el acto sexual. Los nervios parasimpáticos que se encargan de inervar las glándulas y las vísceras presentes en la cabeza y el cuerpo se originan en el mesencéfalo y el bulbo, mientras que los que se encargan de inervar los órganos de los sistemas digestivo-urinario distales y los órganos sexuales se originan en las secciones medulares S2 a S4.

El SNA simpático posee como eferencia una neurona preganglionar con un axón de corto trayecto que se origina en el asta intermediolateral (lámina VII de Rexed) de los segmentos medulares T1 a L2, que llega a los ganglios prevertebrales y paravertebrales, donde realiza sinapsis colinérgicas con una neurona posganglionar con axón largo, ramificado y lleno de varicosidades, lo cual contribuye a una descarga noradrenérgica generalizada y difusa. El sistema nervioso simpático se activa en situaciones de

huida o peligro, acelera el ritmo cardíaco, aumenta la fuerza de contracción cardíaca, produce piloerección y sudoración, así como vasoconstricción cutáneo-mucosa y visceral, y produce vasodilatación en el músculo estriado esquelético, favoreciendo la lucha o la huida. También provoca broncodilatación en las vías respiratorias para favorecer la oxigenación corporal, la dilatación pupilar (midriasis) para una mejor visualización del entorno, y estimula las glándulas suprarrenales a nivel medular para la síntesis y la liberación adrenérgica, y a nivel cortical, la secreción de glucocorticoides. Al mismo tiempo se inhibe el peristaltismo intestinal y aumenta el tono de los esfínteres urinarios y digestivos. En el hombre induce la eyaculación durante el acto sexual.

2.8 Hipotálamo

El hipotálamo está compuesto por varios núcleos diencefálicos, situado por debajo del tálamo (de ahí su nombre: del griego *hipo*, «debajo», y *thalamos*, «dormitorio»). Corresponde a una región del cerebro muy importante en el establecimiento de la conducta de autopreservación y mantenimiento de la especie al regular las funciones viscerales autonómicas (alimentación, ingesta de líquidos, apareamiento y agresión)

y las funciones del sistema endocrino al estimular o inhibir la liberación de las hormonas hipofisarias.

Por delante, está limitado por la lámina supraóptica; por detrás, por los tubérculos mamilares; lateralmente, por las cápsulas internas, y por debajo, por el quiasma óptico, el tallo hipofisario o infundíbulo, los tubérculos mamilares y las cintillas ópticas. En el hipotálamo se distinguen dos tipos de neuronas: *a*) parvocelulares, que secretan hormonas peptídicas llamadas factores hipofisotrópicos (excitatorios o inhibitorios) a través de axones de corta trayectoria hacia el plexo de capilares primario en la eminencia media, desde donde dichos factores se dirigen a través de vénulas al plexo capilar secundario en la adenohipófisis, para estimular o inhibir la secreción de hormonas hipofisarias, y *b*) magnocelulares, que son de mayor tamaño y de axón largo con varicosidades —que le dan un aspecto arrosariado—, y que producen, almacenan y liberan las hormonas peptídicas antidiurética o vasopresina (ADH) y oxitocina (Oxi). Estos axones se encuentran en la *pars nervosa* de la neurohipófisis, los cuales se originan en somas neuronales que se encuentran en el núcleo supraóptico y el paraventricular, y que secretan ADH y Oxi, respectivamente. El núcleo paraventricular, además, interviene en la regulación de la temperatura corporal. Con la excepción de estos dos últimos núcleos, los demás poseen límites poco precisos y su distinción es más funcional

que anatómica, habiendo neuronas con la misma función pero en áreas diferentes. Entre esos núcleos con funciones conocidas y límites algo precisos se encuentran: núcleos laterales, que intervienen en la regulación del apetito y el hambre; el núcleo ventromedial, que regula la saciedad; el núcleo preóptico, que ejerce una función reguladora parasimpática; el núcleo hipotalámico posterior, que posee una función simpática; el núcleo hipotalámico anterior, que regula la sed; el núcleo supraquiasmático, que interviene en la regulación del ciclo circadiano; el núcleo arcuato, que participa en la conducta emocional y la secreción del factor liberador de gonadotropinas, y el núcleo mamilar, que interviene en el establecimiento de la memoria.

3 SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El SNP está formado por los nervios craneales y espinales, que emergen del SNC y recorren todo el cuerpo. El mismo contiene los axones de proyección que forman las diferentes vías neurales sensitivas y motoras. También se incluyen en el sistema nervioso periférico aquellos acúmulos de somas neuronales que están fuera del estuche o protección ósea que brindan el cráneo y la columna vertebral, constituyendo los ganglios (figs. 19.22 y 19.23).

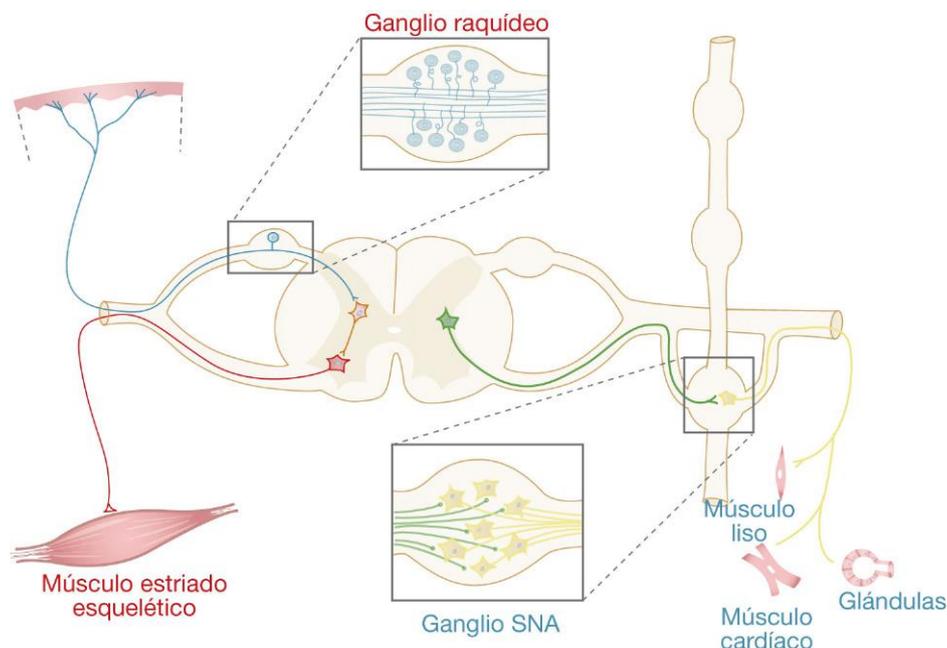


FIGURA 19.22 Esquema de la ubicación de los ganglios raquídeos y simpáticos en sus respectivos circuitos.

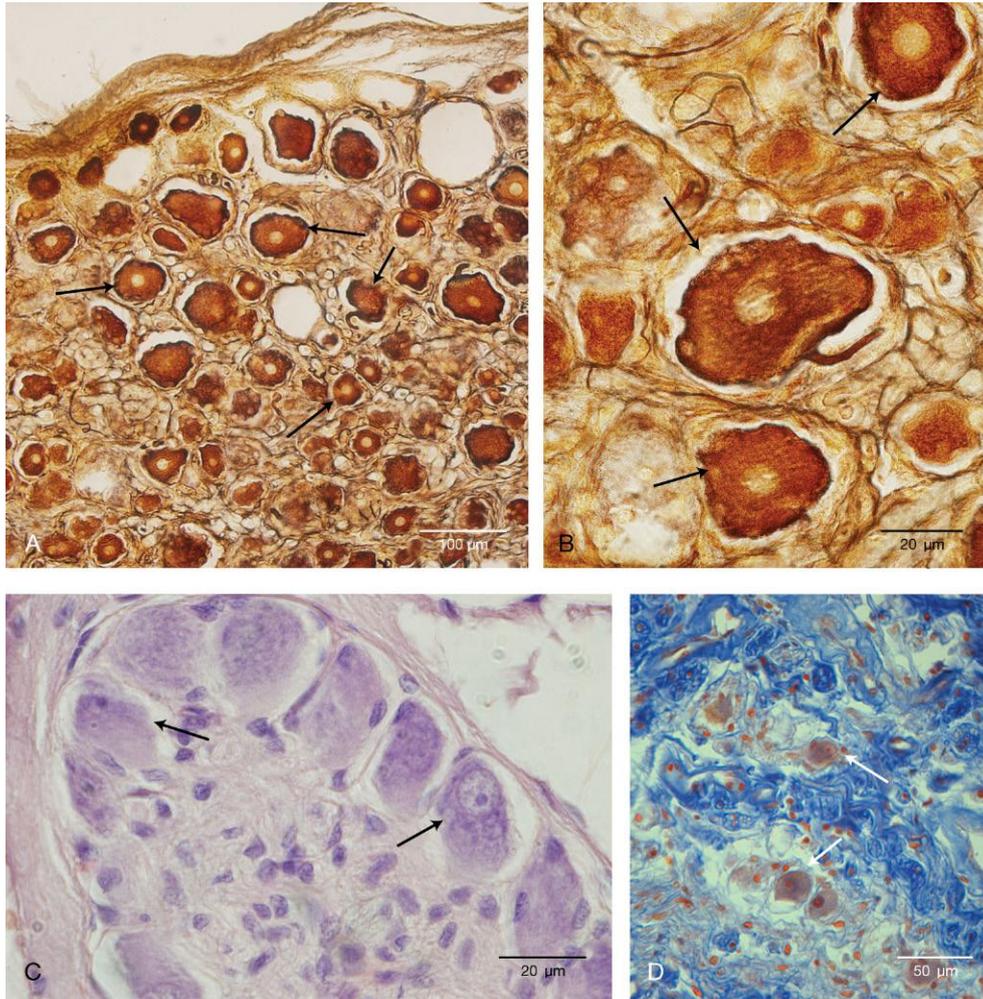


FIGURA 19.23 A) Ganglio raquídeo teñido con la técnica de Cajal. Las flechas señalan las neuronas pseudomonopolares. B) Mayor magnificación de un ganglio raquídeo teñido con la técnica de Cajal en la cual se observan las neuronas pseudomonopolares (*flechas*) con núcleo central (negativo). Obsérvese el comienzo de la única prolongación que nace del soma en la neurona ubicada en el centro de la imagen que forma una estructura denominada glomérulo. C) Ganglio parasimpático teñido con hematoxilina-eosina. Las flechas señalan los somas multipolares de las neuronas, dispuestas periféricamente, que presentan núcleos excéntricos y nucléolo evidente. D) Ganglio simpático teñido con tricrómico de Mallory. Las flechas señalan los somas neuronales.

3.1 Ganglios raquídeos y del SNA

Las neuronas del ganglio raquídeo son de tipo pseudomonopolar, es decir, que desde el soma no se originan prolongaciones dendríticas, pero sí una prolongación que se enrolla sobre sí misma formando una estructura denominada «glomérulo», tras lo cual se divide en «T» enviando una de las ramas hacia el nervio espinal donde sus terminaciones funcionan como dendritas y llevan la información sensitiva, mientras que la otra rama se introduce por el asta posterior de la médula espinal, funciona como axón y termina en sinapsis con interneuronas o motoneuronas α . Los somas

poseen núcleo central, se encuentran agrupados en la zona periférica del ganglio raquídeo, mientras que las fibras se distribuyen por la zona central. Cada soma y su glomérulo correspondiente están rodeados por células gliales «satélite» denominadas anficitos. No se observan sinapsis en este tipo de ganglios (v. [fig. 19.23](#)).

Las neuronas de los ganglios del SNA simpático o parasimpático tienen forma multipolar, estrellada, dada la disposición de sus dendritas, y poseen un soma con núcleo siempre excéntrico. Los somas neuronales que se encuentran en el ganglio corresponden a neuronas posganglionares y están homogéneamente

esparcidas por el ganglio simpático mientras que están ubicadas periféricamente en el parasimpático, recibiendo contactos sinápticos de los axones pertenecientes a las neuronas preganglionares, que penetran en el ganglio por el ramo comunicante blanco (axones mielínicos) y, una vez en éste, se distribuyen por él. Las neuronas posganglionares están encapsuladas por células gliales satélite, y su axón continúa su trayecto por el nervio espinal después de salir del ganglio por el ramo comunicante gris (axones amielínicos) (v. fig. 19.23). Las sinapsis que se observan al microscopio electrónico poseen botones presinápticos con vesículas sinápticas redondas y pequeñas de dos tipos: claras (40-60 nm de diámetro y ACh como neurotransmisor) y en menor cantidad con núcleo electrondenso (80-100 nm de diámetro y catecolaminas como neurotransmisor).

4 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR es un líquido acuoso transparente que baña el encéfalo y la médula espinal, formado por el ultrafiltrado del plasma. Está compuesto por agua, proteínas y electrólitos como el sodio, el cloro y el magnesio, con una baja concentración de potasio, calcio y fosfatos, así como glucosa entre 50 y 85 mg/100 ml, y algunas pocas células (1-5/100 ml). El LCR tiene un volumen de 100 a 150 ml y circula por el espacio subaracnoideo, los ventrículos cerebrales y el canal endimario, motivo por el cual también se lo denomina líquido cerebroespinal.

La función del LCR es sostener el encéfalo dentro de la bóveda craneana, actuando como un amortiguador o colchón al brindarle flotabilidad, lo cual reduce su peso relativo de 1.500 g a sólo 50 g. Además, reduce la aceleración de la masa cerebral cuando se producen movimientos bruscos de la cabeza. También interviene en la eliminación de productos de desecho del metabolismo de diversas sustancias endógenas y exógenas, como los medicamentos, que llegan al encéfalo desde la circulación general, y finalmente son vertidos hacia la sangre venosa a través de las vellosidades aracnoideas.

El LCR se produce, en un 70%, en los *plexos coroideos* de los cuatro ventrículos cerebrales, sobre todo los laterales, y el 30% restante en el epéndimo a razón de 0,35 ml/min o 500 ml/día. Todas las superficies endimarias de los ventrículos y las membranas

aracnoideas secretan cantidades adicionales de líquido y una pequeña cantidad proviene del propio encéfalo, a través de los espacios perivascuales que rodean los vasos sanguíneos que ingresan en el encéfalo. Su volumen total es de aproximadamente 150 ml, que se renuevan cada 7 h. Su eliminación se lleva a cabo a través de las vellosidades aracnoideas de Paccioni, que corresponden a una proyección de las células que tapizan la aracnoidea sobre los senos vasculares que alberga la duramadre. Estos senos desembocan directamente en el torrente sanguíneo.

La circulación del LCR comienza en los ventrículos laterales, pasa hacia el III ventrículo por los agujeros de Monro (agujeros interventriculares) y luego transcurre por el acueducto cerebral (acueducto de Silvio; acueducto mesencefálico) hasta el IV ventrículo. Desde allí fluye, a través de un conjunto de orificios —uno central (agujero de Magendie) y dos laterales (agujeros de Luschka)—, hacia la cisterna magna, un gran depósito de líquido ubicado por detrás del bulbo raquídeo y por debajo del cerebelo, y de allí hacia abajo al conducto endimario de la médula espinal.

La cisterna magna se continúa con el espacio subaracnoideo que rodea todo el encéfalo y la médula espinal. A continuación, casi todo el LCR fluye a través de este espacio hacia el cerebro. Desde los espacios subaracnoideos cerebrales, el líquido drena por las múltiples vellosidades aracnoideas hacia el gran seno venoso sagital y otros senos venosos, desde donde se vacía en la sangre venosa.

5 MENINGES (DURAMADRE, ARACNOIDES Y PIAMADRE)

Las meninges están compuestas por tres láminas de tejido conectivo denominadas duramadre, aracnoides y piamadre. Su función es protectora, aislando el encéfalo y la médula espinal del hueso. Además, forma espacios por donde circula el LCR, que interviene como un amortiguador hidráulico en caso de traumatismos. Están inervadas y vascularizadas. Cuando dichos vasos se distienden, por irritación o por estímulo del SNA simpático, provocan cefalea.

La duramadre es la capa más externa que rodea el encéfalo y la médula espinal. Es dura, fibrosa y brillante. Está compuesta por una gruesa cápsula membranosa formada por tejido conectivo colágeno

denso modelado de tipo membranoso. Entre la duramadre y el hueso del conducto vertebral existe un espacio llamado espacio epidural. En su extremo inferior, la duramadre forma un fondo de saco dural que rodea el *filum terminale* de la médula y forma el ligamento coccígeo. En los agujeros intervertebrales se continúa rodeando los nervios espinales, donde forma el epineuro. En el cráneo no existe espacio epidural y la duramadre comprende dos hojas: *a)* endostal, adherida directamente al hueso, y donde esta membrana se comporta como el propio periostio (ausente en los huesos del cráneo), ya que sus células se diferencian en osteoprogenitoras y, por lo tanto, son capaces de reparar el hueso en caso de lesiones, y *b)* meníngea, que se adosa a la hoja endostal aunque separándose en los senos venosos, donde dejan un espacio triangular. A nivel interhemisférico se profundiza hasta el cuerpo calloso formando la hoz del cerebro. También forma la tienda del cerebelo, separando a éste de las fosas cerebrales. A nivel de la hipófisis, la duramadre se desdobra formando un diafragma, la tienda de la hipófisis que forma el orificio que permite que sea atravesado por el infundíbulo o tallo pituitario. Además, tapiza la silla turca, que es donde se aloja esta glándula, que queda de esta forma aislada del resto de las estructuras cerebrales. También existe un desdoblamiento a nivel del bulbo olfatorio sobre la lámina cribosa del etmoides. En el ojo, la esclerótica constituye la continuación de la duramadre que recubre el nervio óptico.

La aracnoides es una capa muy delgada de tejido conectivo denso pero con menos fibras colágenas, aunque con más fibras elásticas que la duramadre. Se encuentra intermedia, entre la duramadre y la piamadre. Se separa de la duramadre por el espacio subdural, un espacio virtual con líquido lubricante que permite que ambas hojas se deslicen entre sí; en los traumatismos craneales puede formarse una acumulación de sangre que provoque un hematoma subdural, que puede comprimir el cerebro y comprometer la vida. Hacia la piamadre, la aracnoides envía delgadas trabéculas o columnas fibrosas de aspecto «aracniforme», las trabéculas aracnoideas, entre las cuales se establece el espacio subaracnoideo, por donde circula el LCR que rodea el encéfalo y la médula espinal.

La piamadre es una delgada capa de tejido conectivo que se adosa íntimamente al tejido nervioso y se introduce en los surcos y las fisuras de éste. Posee dos

capas, una externa o epipía, en contacto con el LCR, por encima de la que circulan vasos sanguíneos, y una interna adherida al tejido nervioso. Además, sólo en la porción espinal, envía hacia la duramadre prolongaciones en forma de «diente de sierra» llamados ligamentos dentados, que son utilizados como puntos de referencia quirúrgicos. La médula espinal logra mantenerse en el medio del saco dural gracias a la presión ejercida por el LCR, y por encontrarse sostenida entre el tronco encefálico y el *filum terminale*.

Los vasos sanguíneos que circulan por el espacio subaracnoideo y cuyas ramificaciones se profundizan en el tejido nervioso, lo hacen a través de unos espacios denominados «espacios de Virchow-Robin», delimitados por la túnica adventicia, y externa a ésta por una capa de células mesenquimáticas, que corresponden a una extensión de la piamadre. Estos espacios llegan sólo hasta el nivel arteriolar, más allá de los cuales los capilares forman la barrera hematoencefálica.

6 BARRERAS DEL CEREBRO

El tejido nervioso se mantiene dentro de un medio interno o microambiente adecuado gracias a la regulación de éste por parte de los astrocitos, que además intervienen en la constitución de barreras selectivas que separan al tejido nervioso de la sangre y del LCR. De esta manera existen tres tipos de barreras: *a)* hematoencefálica (BHE: sangre-tejido nervioso); *b)* encefaloespinal (tejido nervioso-LCR), y *c)* hematoespinal o barrera coroidea sangre-LCR (fig. 19.24).

6.1 BHE y «ventanas» del cerebro

La BHE está constituida por las células endoteliales (de capilares continuos) con uniones oclusivas entre sí, la membrana basal, y por fuera los llamados pies astrocitarios, que corresponden a dilataciones distales de prolongaciones de astrocitos que compartimentalizan los vasos (los antiguamente denominados por Cajal «pies chupadores»). El agua y las moléculas más pequeñas como el oxígeno, el dióxido de carbono, el etanol y los azúcares atraviesan esta barrera, por ello su conocimiento es muy importante desde el punto de vista farmacológico,

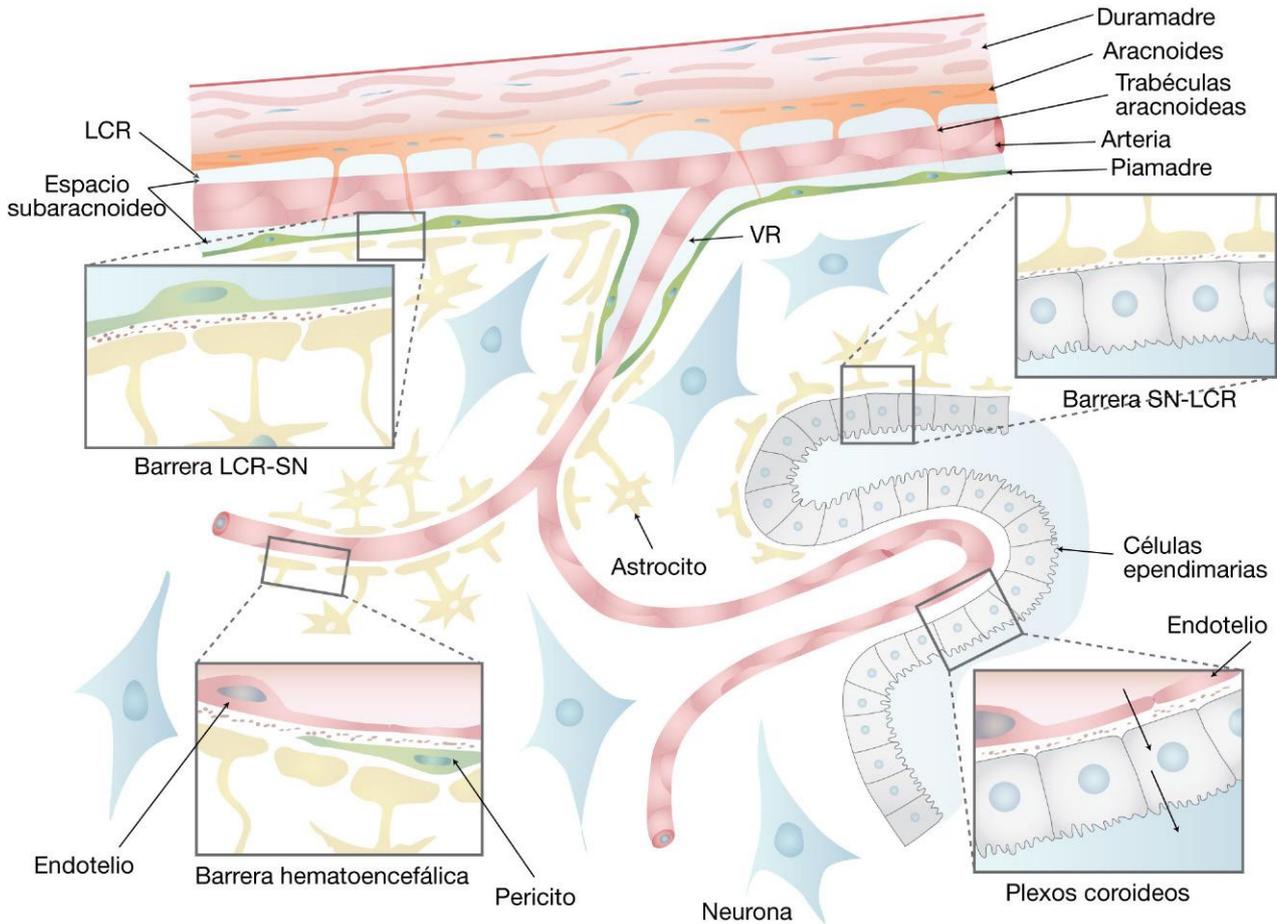


FIGURA 19.24 Esquema de las distintas barreras en el que se indican los tipos celulares que intervienen en cada una. El recuadro de la derecha indica la zona de formación del LCR.

cuando se quiere administrar drogas que actúen en el SNC. Los compuestos liposolubles como el alcohol, así como los anestésicos volátiles, atraviesan esta barrera muy fácilmente. La nicotina también la atraviesa, ya que es una molécula sumamente pequeña, además de aumentar la permeabilidad de la misma. La barrera es un aislante biológico potente contra las bacterias; sin embargo, otros agentes biológicos como los virus de la rabia y del herpes pueden llegar a atravesarla. La BHE puede dañarse o su permeabilidad puede aumentar en procesos inflamatorios; cuando esto ocurre, se generan cuadros graves de encefalitis.

Existen ciertas zonas del cerebro donde no hay BHE, son las llamadas «ventanas del cerebro», localizadas en el área postrema (borde inferior del IV ventrículo), eminencia media (límite inferior del hipotálamo), glándula pineal, hipófisis, órgano subfornical y el SNP (con sus ganglios incluidos).

6.2 Barrera LCR-encefálica

La barrera LCR-encefálica está formada por los endodimocitos, su membrana basal y los pies astrocitarios. Los endodimocitos son células que forman un epitelio cúbico simple que tapizan ventrículos y epéndimo. Su cara apical posee cilios y numerosas microvellosidades, mientras que su cara basal se apoya sobre una membrana basal, por fuera de la cual se observa una compartimentalización formada por pies astrocitarios. Se trata de una barrera mucho menos selectiva que la BHE, dado que muchas sustancias (colorantes, drogas e incluso neurotransmisores) la pueden atravesar fácilmente.

6.3 Barrera LCR-hemática

La barrera LCR-hemática se encuentra formando parte de los plexos coroideos en los ventrículos

laterales, y III y IV ventrículos. Está constituida por un epitelio cúbico simple formado por las células endimarias modificadas (ricas en mitocondrias, que poseen una cara apical con microvellosidades y una cara basal con abundantes pliegues basales semejantes a las células de los túbulos renales, transportadoras de iones y agua), una membrana basal y células endoteliales de los capilares de los plexos. Mediante un mecanismo semejante al ultrafiltrado de plasma renal, en esta barrera se filtra el plasma desde la sangre hacia los ventrículos, formándose el LCR, que es particularmente rico en sodio y cloro debido a mecanismos de transporte activo.

En ciertas zonas los endimocitos se modifican formando los denominados tanicitos, que son células que están en el III ventrículo y que envían prolongaciones hacia células neurosecretoras y vasos sanguíneos de la eminencia media del hipotálamo; se supone que intervienen en la transferencia de señales químicas desde el LCR hasta la sangre.

7 NEUROGÉNESIS ADULTA

Casi todas las neuronas del cerebro de los mamíferos adultos se originan durante el desarrollo embrionario y no se regeneran, incluso después de una lesión. Sin embargo, recientemente se han descrito dos regiones neuroprogenitoras en el cerebro adulto de los mamíferos que contienen células progenitoras neurales (CPN): la zona subventricular (ZSV) a lo largo de las paredes de los ventrículos laterales, y la zona subgranular (ZSG) en el giro dentado del hipocampo (v. [figs. 19.6 y 19.13](#)).

7.1 Citoarquitectura de las zonas neurogénicas

La ZSV, en las paredes de los ventrículos laterales, contiene la mayor concentración de células que se dividen en el cerebro adulto de los mamíferos. La composición celular de esta región ha sido descrita por medio de estudios de inmunohistoquímica y análisis de microscopía electrónica. La ZSV contiene diferentes tipos celulares, entre ellos, las células de tipo B que corresponden a astrocitos de lenta división y que son consideradas células madre neuronales. Estas células dan lugar a la proliferación de células de tipo C, que a su vez dan origen a los neuroblastos inmaduros, llamados células de tipo A.

Estos neuroblastos migran al bulbo olfatorio a través de cadenas de astrocitos orientados tangencialmente y se diferencian en interneuronas.

La superficie ventricular adyacente a la ZSV está cubierta en gran medida por células endimarias multiciliadas. Las células de tipo B también están en contacto con el ventrículo a través de procesos celulares que se intercalan entre las células endimarias. Este proceso incluye un cilio primario que se extiende hacia el ventrículo. La ZSV también contiene vasos sanguíneos, microglía y matriz extracelular.

La ZSG del giro dentado difiere de la ZSV con respecto a su ubicación en el SNC: la ZSG no tiene contacto con el LCR de los ventrículos. En su lugar, la ZSG se ubica en la interfase entre el hilio y la capa de células grano en el hipocampo.

Las células progenitoras de la ZSG tienen propiedades astrocitarias. En la ZSG, los astrocitos tienen un proceso radial prominente y también se extienden procesos más cortos orientados tangencialmente en la base de la ZSG. Estos astrocitos radiales, progenitores de tipo I, se han identificado como los progenitores primarios. La ZSG también contiene astrocitos orientados horizontalmente que carecen de un proceso radial. La progenie de los astrocitos inmaduros radiales, conocidas como células de tipo D o progenitoras de tipo II, forma racimos celulares apretados que anidan entre los procesos de los astrocitos radiales. A diferencia de las células de la ZSV, la progenie de los astrocitos de la ZSG no migra por una larga distancia a través del cerebro antes de la diferenciación. En cambio, las células de tipo D migran a corta distancia en la CCG para formar nuevas neuronas granulares.

Las células de tipo B en la ZSV y la ZSG comparten múltiples características con los astrocitos del cerebro adulto. Estas células expresan el componente citoesquelético de filamentos intermedios, la GFAP, un marcador que clásicamente se expresa en astrocitos maduros y, al microscopio electrónico, tienen las características ultraestructurales de los astrocitos.

8 PROYECCIÓN CLÍNICA. IMPORTANCIA CLÍNICA Y UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL LCR

La obtención del LCR es importante debido a que es un elemento de diagnóstico de enfermedades neurológicas, como es el caso de los síndromes

meníngicos, las hemorragias subaracnoideas, los tumores cerebroespinales, etc. Para su estudio, el LCR se puede extraer mediante la punción lumbar (la más común de todas), la punción cisternal o la punción ventricular (ventriculostomía). Para realizar la punción lumbar, se utiliza una aguja de aproximadamente 10 cm con mandril. El paciente puede estar sentado o acostado, y se le aplica anestesia local. Cabe recordar que la médula espinal termina en los niveles L1-L2 (para no ponerla en riesgo, se opta por acceder al LCR en niveles en los cuales sólo se encuentra el *filum terminale*, rodeado de LCR). La punción se realiza entre la cuarta y la quinta vértebras lumbares, y se espera a que comience a gotear este líquido. Además, mientras el paciente se encuentra punzado, es posible medir la presión de este líquido utilizando un manómetro. Para la punción cisternal, lo único que debe cambiarse es la posición del paciente, quien sí debe estar sentado, y además con hiperflexión cervical, ya que la aguja se introduce en el espacio occipitoatloideo.

Se estudia la presencia en el LCR de bacterias, hongos, virus y glóbulos blancos. Se realiza la determinación de metabolitos de neurotransmisores, de iones y anticuerpos. La determinación de estos elementos tiene importancia diagnóstica (p. ej., encontrar cocos aporta certeza de diagnóstico de meningitis meningocócica; la presencia del bacilo de Koch confirma una meningitis tuberculosa; una determinación baja en cloruros y la presencia de *Torula histolítica* aporta certeza de una meningitis provocada por este hongo, y la presencia de eritrocitos confirma un proceso hemorrágico).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique. *Rev Anthropol.* 1878;1:385-498.
- Cajal SR. Textura del sistema nervioso del hombre y los vertebrados. Madrid: Ed. Nicolás Moya 1904;.
- Fox CA. The intermediate cells of Lugaro in the cerebellar cortex of the monkey. *J Comp Neurol* 1959;112:39-53.
- Hamori J, Szentagothai J. Identification under the electron microscope of climbing fibers and their synaptic contacts. *Exp Brain Res* 1966;1:65-81.
- Llinás R. General discussion: radical connectivity in the cerebellar cortex; a novel view regarding the functional organization of the molecular layer. En: Palay SL, Chan-Palay V, editors. *The cerebellum. New vistas.* Berlín: Springer-Verlag; 1982. p. 189-94.
- Mugnaini E, Dahl AL. Mode of distribution of aminergic fibers in the cerebellar cortex of the chicken. *J Comp Neurol* 1975;162:417-32.
- Muñoz DG. Monodendritic neurons: a cell type in the human cerebellar cortex identified by chromogranin A-like immunoreactivity. *Brain Res* 1990;528:335-8.
- Palay SL, Chan-Palay V. *Cerebellar cortex: Cytology and organization.* Nueva York: Springer-Verlag; 1974.
- Palkovits M, Magyar P, Szentagothai J. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. IV. Mossy fiber-Purkinje cell numerical transfer. *Brain Res* 1972;45:15-29.
- Papez JW. A proposed mechanism of emotion 1937. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:103-12.
- Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol* 1952;96:414-95.
- Sotelo C, Llinás R. Specialized membrane junctions between neurons in the vertebrate cerebellar cortex. *J Cell Biol* 1972;53:271-89.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En qué consiste la organización columnar de la corteza cerebral?
2. Enumere las capas de la corteza cerebral y sus principales tipos neuronales.
3. Enumere las aferencias y las eferencias cerebrales con sus capas de distribución y de origen.
4. Enumere las capas de la corteza cerebelosa y sus principales tipos neuronales.
5. Enumere los componentes del glomérulo cerebeloso.

Respuestas

1. La corteza cerebral está organizada en unidades anatomofuncionales de tipo columnar constituidas por 4.000 a 10.000 neuronas, de las cuales cerca de la mitad son de tipo piramidal, y poseen límites establecidos por células gliales (astrocitos) que los rodean a manera de cartuchos. A su vez, en cada columna las neuronas tienen una disposición en capas.
2. Las capas de la corteza cerebral y sus principales tipos neuronales son:
 - I. Capa molecular, neuronas ahusadas o de Cajal-Retzius.
 - II. Capa granulosa externa, neuronas granulares y piramidales pequeñas.
 - III. Capa piramidal externa, neuronas piramidales medianas.
 - IV. Capa granulosa interna, neuronas granulosas o estrelladas principalmente Golgi tipo II.

V. Capa piramidal interna, neuronas piramidales grandes y gigantes de Betz.

VI. Capa de células fusiformes, neuronas fusiformes o de axón ascendente de Martinotti.

3. Las principales eferencias cerebrales y su origen son:
 - Eferencias corticocorticales, se originan en la capa III.
 - Eferencias corticosubcorticales, se originan en la capa IV.
 - Eferencias corticoespinales, se originan en la capa V.

Las principales aferencias cerebrales y sus capas de terminación y distribución son:

- Aferencias talamocorticales, que terminan en la capa IV.
 - Aferencias corticocorticales, que terminan en las capas I y II.
4. Las capas de la corteza cerebelosa y sus principales tipos celulares son:
 - I. Capa molecular, neuronas estrelladas superficiales y estrelladas profundas o en cesto.
 - II. Capa de células de Purkinje, neuronas de Purkinje.
 - III. Capa granulosa o de células grano, neuronas grano y neuronas de Golgi.
 5. Los componentes del glomérulo cerebeloso son la roseta de la fibra musgosa, que hace sinapsis con las dendritas de las células grano y con las dendritas de las células o neuronas de Golgi, y el axón de las células de Golgi, que hace sinapsis inhibitoria con las dendritas de las células grano.

Órganos de los sentidos

1. Generalidades	379
1.1 El organismo y su entorno	379
2. Clasificación de los receptores	380
3. Ojo	380
3.1 Esclerótica	383
3.2 Córnea	383
3.3 Limbo esclerocorneal	385
3.4 Coroides	386
3.5 Cuerpo ciliar	386
3.6 Iris	386
3.7 Cristalino	387
3.8 Cuerpo vítreo	388
3.9 Retina	389
3.9.1 Epitelio pigmentario	390
3.9.2 Tipos celulares de la retina neural	391
3.9.3 Análisis integrado de las capas de la retina	394
3.9.4 Histofisiología de la retina	396
3.9.5 Topografía retiniana	396
3.9.6 Irrigación	397
3.10 Párpados	397
3.11 Glándulas lagrimales	398
4. Oído	398
4.1 Oído externo	399
4.2 Oído medio	399
4.2.1 Membrana del tímpano	399
4.2.2 Trompa de Eustaquio	400
4.3 Oído interno	400
4.3.1 Las células ciliadas internas y externas	402
4.3.2 Histofisiología	402
4.4 Laberinto vestibular	403
4.4.1 Histofisiología	404
4.5 Formación y drenaje de la endolinfa	404
4.6 Irrigación	405
5. Proyección clínica	405
Bibliografía recomendada	405

1 GENERALIDADES

Como se mencionó en el [capítulo 7](#) («Tejido nervioso»), la función básica del sistema nervioso es la de reaccionar mediante diferentes respuestas a estímulos externos e internos. Dicha respuesta o reacción posibilitará mantener la integridad del individuo, el control y la regulación de la actividad de sus órganos y medio interno (homeostasis), la postura corporal (tono muscular) y las funciones cognitivas complejas muy evolucionadas en el ser humano como la conciencia, el pensamiento y la memoria.

1.1 El organismo y su entorno

La posibilidad de relacionarse y dar una respuesta depende de la percepción de información de distinto

tipo: visual, auditiva, gustativa, olfatoria, vibratoria, de dolor, de presión, de posición corporal (equilibrio) y estado muscular (tono) e incluso de estado cinético del organismo (¿nos estamos moviendo?, ¿en qué sentido nos movemos?). Con la finalidad de captar la información del medio, el organismo presenta estructuras especializadas denominadas de forma genérica receptores, los cuales están conectados con el sistema nervioso central (SNC), y en algún caso son parte de éste.

Los receptores son transductores biológicos, es decir, son estructuras capaces de transformar un tipo de energía provocada por un estímulo lumínico, sonoro, químico, vibratorio, mecánico (presión) o cinético (variaciones de la aceleración lineal o angular) en una energía bioeléctrica que genera una variación del potencial eléctrico de las membranas,

el cual es capaz de generar un potencial de acción, que es conducido al sistema nervioso e interpretado por complejas redes de procesamiento neuronal para generar, a nivel cortical, la sensación consciente de la visión, la audición, el olfato, el gusto, el tacto, la temperatura, el dolor o la percepción de movimiento o vibraciones.

2 CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES

Los receptores sensoriales presentan una variedad de estructuras diversas, especializadas para captar las distintas modalidades sensoriales. La complejidad es distinta para cada uno de ellos. Se los ha clasificado, en un orden de complejidad creciente, de la siguiente manera:

1. Dendritas desnudas (dolor).
2. Dendritas encapsuladas: corpúsculos de Vater-Pacini (presión). Corpúsculos de Meissner (tacto). Corpúsculos de Krause y de Ruffini (temperatura).
3. Dendritas asociadas con estructuras especializadas: huso neuromuscular (tono muscular), órgano tendinoso de Golgi (tono muscular).
4. Dendritas asociadas con neuroepitelios: corpúsculo gustativo (gusto), órgano de Corti (audición), máculas y crestas del aparato vestibular (equilibrio).
5. Neuronas sensoriales insertas en un neuroepitelio: epitelio olfatorio (olfato).
6. Neuronas sensoriales integradas en un circuito neuronal en el receptor mismo: retina (visión).

Otra forma de clasificar a los receptores depende de las funciones que éstos realizan. Se reconocen dos grandes grupos: exteroceptores e interoceptores.

Los exteroceptores captan información del mundo externo, y son conscientes para el individuo. Un subgrupo de ellos se encuentra en la cabeza y se los denomina telerreceptores o receptores de los sentidos especiales, como los de la vista (fotorreceptores), el oído (órgano de Corti y del equilibrio), el gusto (corpúsculos gustativos) y el olfato (células olfatorias); otros se encuentran tanto en la cabeza como en el resto del cuerpo, en las dendritas distales, como los mecanoreceptores (tacto), presoceptores (presión), termorreceptores (temperatura) y nociceptores (dolor). Ejemplos de receptores específicos capsulados de los últimos son los corpúsculos de Pacini, Meissner,

Merkel, Ruffini, Krause; y no capsulados, las terminaciones nerviosas libres.

Los interoceptores captan información del mundo interno que es inconsciente para el individuo. Los interoceptores se subdividen en otros dos grandes grupos: los propioceptores y los visceroreceptores. Los propioceptores (huso neuromuscular y órgano tendinoso de Golgi) permiten mantener el «tono muscular», que es el estado de semicontracción del músculo estriado esquelético, lo cual permite un adecuado movimiento muscular cuando éste es requerido, así como un estado postural del cuerpo firme. Los visceroreceptores constan de quimioceptores y baroceptores, que desde las vísceras (aparatos cardiovascular, respiratorio y digestivo) captan cambios químicos o de presión, respectivamente, los cuales regulan el normal funcionamiento de estos órganos. En conclusión, los estímulos externos (de los cuales se toma conciencia) provocan una reacción voluntaria, ya que las células diana o efectoras de la neurona motora son las fibras musculares esqueléticas, constituyendo el «sistema nervioso de la vida de relación», mientras que los estímulos internos (inconscientes o semiconscientes) tienen como células efectoras de la neurona motora las fibras musculares lisas, los miocardiocitos y las células glandulares, y en este caso se desencadena una respuesta involuntaria que forma parte del llamado «sistema nervioso autónomo o vegetativo».

3 OJO

El ojo se origina principalmente de dos esbozos que son la cúpula óptica y la placoda cristaliniana; mientras que la primera nace como una evaginación del diencéfalo, la segunda es una invaginación del ectodermo general. La cúpula óptica origina la retina y los revestimientos epiteliales del cuerpo ciliar, de los procesos ciliares y el epitelio posterior del iris, mientras que la placoda cristaliniana origina el cristalino. Todas las demás estructuras derivan del mesénquima cefálico circundante. En consecuencia, la retina tiene origen en el ectodermo neural, forma parte del SNC y queda conectada con el cerebro por el nervio óptico. Al igual que el resto del SNC que está alojado en un compartimento o estuche óseo (cráneo o canal medular, según corresponda) y está cubierto por las meninges; el ojo se aloja en la cavidad orbitaria del cráneo y está compuesto por tres capas o láminas

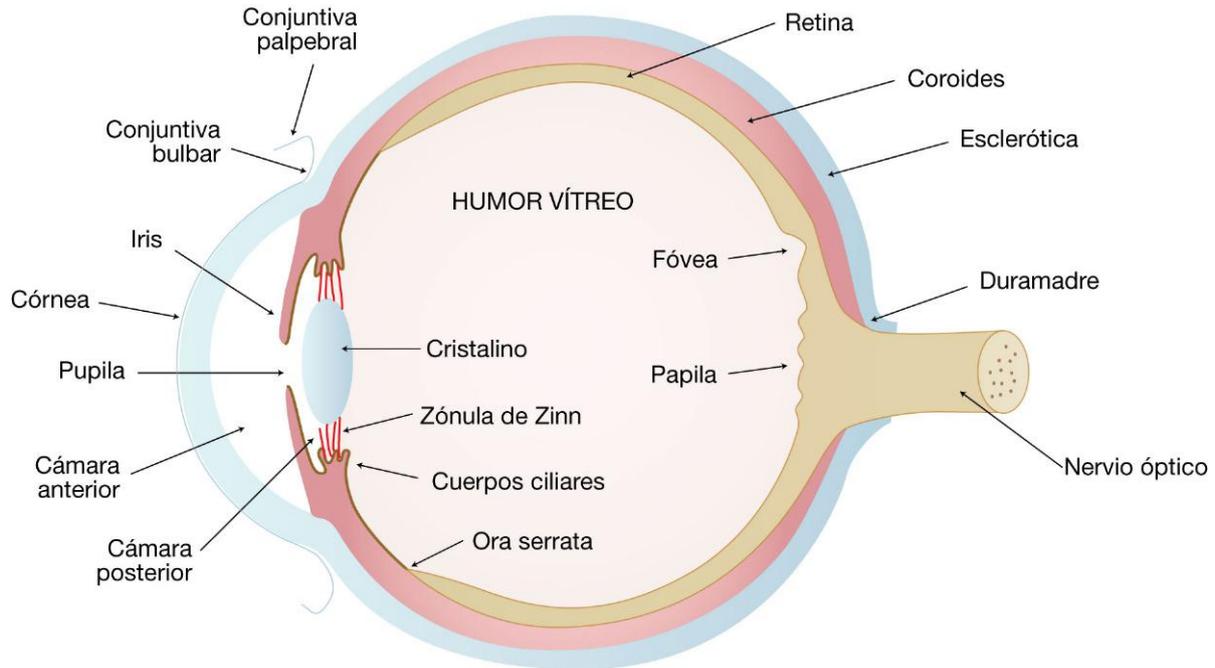


FIGURA 20.1 Esquema de un corte sagital del ojo. Se representan de forma concéntrica las tres capas principales que componen el ojo. En azul se representa la capa más externa (esclerocorneal), en rojo la capa media (úvea) y en beis la estructura interna de tejido nervioso (retina y nervio óptico).

concéntricas: la más externa es una gruesa capa de tejido conectivo denso, la esclerótica o esclerocórnea, que es homóloga a la paquimeninges; la media es la úvea, incluye a la coroides, el cuerpo ciliar y el iris, y es una capa vascular homóloga a las leptomeninges, y la capa interna es la retina, que es la capa fotosensible y es parte del sistema nervioso (fig. 20.1).

La esclerocórnea otorga protección al ojo, la úvea es el estrato encargado de la nutrición (por la coroides), de la acomodación (por el cuerpo ciliar) y del control de la entrada de luz al ojo (por el iris), mientras que la retina es la estructura sensorial que capta los estímulos lumínicos.

El ojo tiene un conjunto de medios dióptricos con mayor índice de refracción que el aire, que permiten el paso de la luz y funcionan como lentes ópticas (en particular, en los casos de la córnea y el cristalino). Éstos son la córnea, el humor acuoso contenido en las cámaras anterior y posterior, el cristalino y el cuerpo vítreo.

La cámara anterior es el espacio intraocular comprendido entre la córnea, por delante, y el iris y el cristalino, por detrás. La cámara posterior es un espacio con forma de anillo que envuelve el cristalino y que está limitado por el iris, por delante, por el

cuerpo y sus procesos ciliares, externamente, y por el cuerpo vítreo por detrás. En ambas cámaras se encuentra el humor acuoso, cuya composición es similar al plasma, se forma en los procesos ciliares en la cámara posterior, circula a través de la pupila hacia la cámara anterior y se drena a través de un espacio trabeculado, en el limbo esclerocorneal, por un conducto denominado conducto de Schlemm. El resto del interior ocular es la cavidad vítreo, que se encuentra ocupada por una sustancia de características físicas similares a un gel, que es transparente y recibe el nombre de cuerpo vítreo (fig. 20.2).

Desde un punto de vista anatómico, el ojo posee una forma aproximadamente esférica con un polo anterior, donde se encuentra la córnea, y un polo posterior, donde se localiza una zona especializada de la retina, que es la fóvea. Se describen dos ejes: un eje óptico, que pasa por el centro de los medios refringentes, y un eje visual, que está desviado unos 4 a 7 grados lateralmente respecto al anterior e incide en el centro de la fóvea, que es el sitio de máxima discriminación de la retina. En el ojo, además, se describen dos planos meridianos: vertical y horizontal. El plano vertical pasa por la fóvea y divide el ojo en una mitad nasal y otra temporal. El plano horizontal

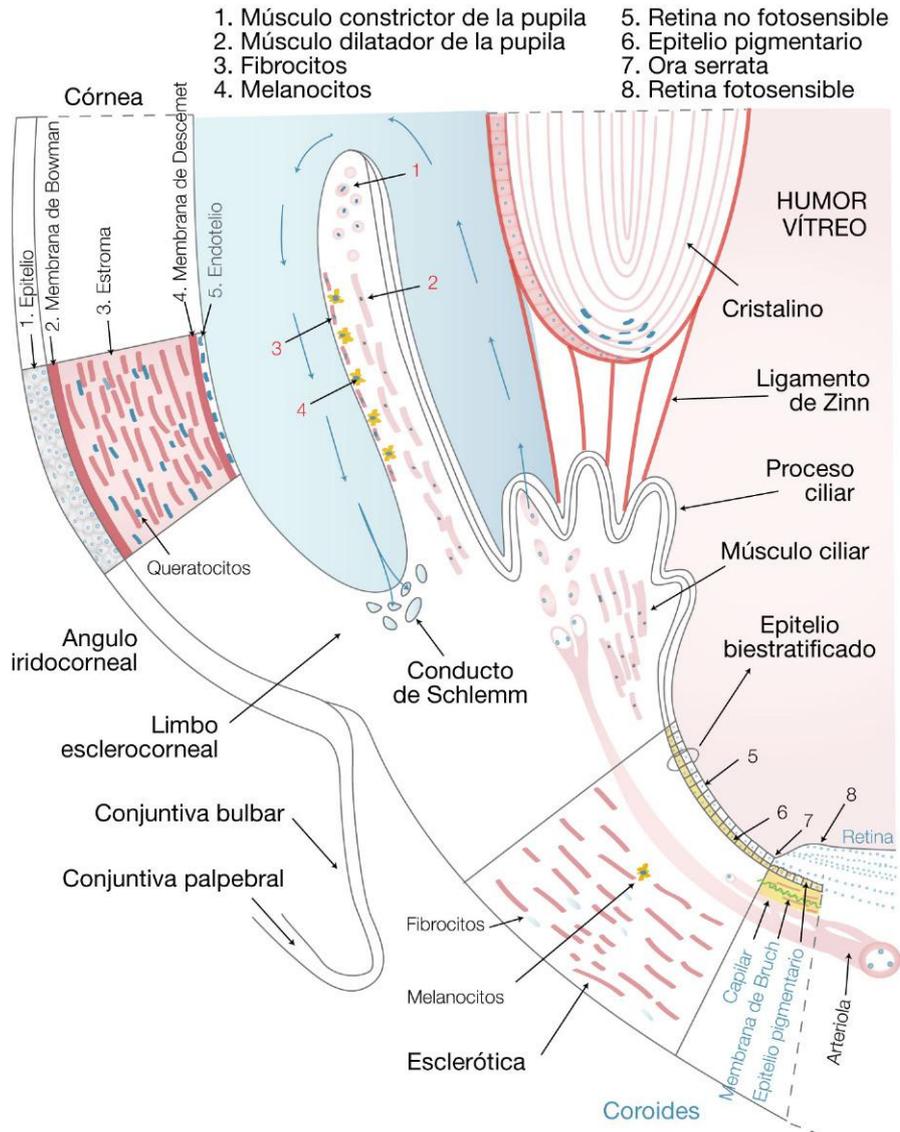


FIGURA 20.2 Esquema de un corte sagital de la porción anterior del ojo. En éste se muestra la estructura histológica de la esclerótica, de la córnea, del cristalino, del cuerpo ciliar y del iris. Sombreado en azul se representan las cámaras anterior y posterior, donde las flechas azules indican el sentido de la circulación del humor acuoso desde su formación en los procesos ciliares, en la cámara posterior, hasta su sitio de drenaje (espacio trabeculado de Fontana y conducto de Schlemm) en el ángulo iridocorneal en la cámara anterior. Obsérvese cómo el cristalino está suspendido en el eje óptico del ojo por las fibras de la zónula de Zinn (dibujadas en color rojo) que lo unen o anclan a los procesos ciliares.

divide el ojo en una mitad superior y otra inferior. En su conjunto, estos planos dividen el ojo en cuatro cuadrantes. En el ojo se dice que algo es interno cuando está más cerca del centro del globo ocular y externo cuando es periférico y está más alejado de su centro (v. fig. 20.1).

Es posible hacer una homología entre el ojo y una cámara fotográfica. Mientras la luz entra en la cámara a través de la lente frontal, en el ojo atraviesa

la córnea. Un diafragma regula la entrada de la luz a la cámara, mientras que el iris cumple esa función en el ojo. El ojo añade una lente regulable que es el cristalino. Finalmente, la luz impacta en un film fotográfico o en un chip que convierte la imagen analógica en una imagen digital, mientras que en el ojo la luz impacta en la retina donde la imagen analógica es convertida en un complejo mapa digital que emplea un lenguaje bioeléctrico (hiperpolarizaciones y despolarizaciones

de membranas), que es interpretado por el sistema nervioso como una imagen visual.

3.1 Esclerótica

Es la capa más externa del ojo que lo rodea en su mayor parte, salvo en su polo anterior, donde se encuentra la córnea. La esclerótica no puede ser atravesada por la luz y presenta un color blanco. En los niños puede ser ligeramente azulada, por su delgadez, y en los ancianos puede ser amarillenta, por el depósito de pigmentos. Está constituida por un tejido conectivo colágeno denso que forma su estroma o esclera propiamente dicha. Posee numerosos haces aplanados de fibras colágenas que son paralelas a la superficie, aunque hay también algunas fibras elásticas. Las células que predominan son los fibroblastos y los fibrocitos, pero en su espesor es posible distinguir melanocitos, particularmente en sus capas más profundas. En la parte más externa de la esclerótica se insertan los tendones de los músculos extrínsecos del ojo. Por fuera del estroma, la epiesclera de tejido colágeno laxo permite el movimiento del ojo en el tejido adiposo de la órbita. En el límite con la coroides se observa una delgada capa de tejido conectivo laxo con fibras elásticas, rica en melanocitos, denominada lámina fusca, la cual no posee límites bien definidos con la capa supracoroidea, hasta tal punto que algunos autores usan ambos términos como sinónimos. En su polo anterior se continúa con el estroma de la córnea, y en su polo posterior presenta una lámina discoidea con orificios denominada lámina cribosa por donde los axones de las células ganglionares abandonan el ojo para formar el nervio óptico. En resumen, las capas de la esclerótica, desde el exterior hasta el interior del ojo, son: la epiesclera, el estroma o esclera propiamente dicha, y la lámina fusca (fig. 20.3).

3.2 Córnea

Junto con la esclerótica, constituye la capa más externa del globo ocular. Continúa a la esclerótica en el polo anterior, pero tiene un radio de curvatura menor y un índice de refracción de 1,37 que la convierte en el principal elemento de refracción del globo ocular. Está constituida por un epitelio anterior, la membrana de Bowman, un estroma de tejido conectivo colágeno

denso modelado laminar, la membrana de Descemet, y un epitelio posterior o endotelio (v. fig. 20.2).

El epitelio anterior es un epitelio plano estratificado no queratinizado. Este epitelio posee en su cara anterior un delgado film precorneal húmedo que lo protege continuamente y cuya composición depende, en gran medida, de la secreción de las glándulas lagrimales y, en menor medida, de las células caliciformes de la conjuntiva y de glándulas presentes en los párpados. El epitelio es transparente y está constituido por cinco capas de células, las cuales están unidas entre sí por importantes interdigitaciones, desmosomas y uniones ocluyentes. Carece de melanocitos, como todo epitelio carece de vasos, pero está ricamente innervado por terminaciones nerviosas que transmiten sensibilidad al tacto y dolor al SNC. Esa información provoca el reflejo corneal que produce el cierre de los párpados. El reflejo corneal es el último reflejo que se pierde en el coma. La córnea posee, además, una importante capacidad de regeneración que le permite la reparación de lesiones o úlceras. Las células madre o *stem cells* capaces de regenerar el epitelio corneal se encuentran en la región del limbo esclerocorneal (fig. 20.4).

La membrana de Bowman es la porción más anterior del estroma de la córnea. Se la observa como una delgada lámina eosinófila de 6 a 9 μm de espesor que está constituida por un fieltro de fibras colágenas (tipos I, III, V y VI). En su cara anterior limita con la membrana basal del epitelio corneal, y en su cara posterior se continúa con el resto del estroma corneal.

El estroma está constituido por tejido conectivo colágeno denso modelado laminar. Está compuesto principalmente por colágeno tipo I, pero hay algunas fibras de colágenos tipo III, V y VI. Las fibras de colágeno se disponen paralelas unas a otras dentro de cada capa, constituyendo láminas o laminillas, pero las fibras de cada capa son perpendiculares a las fibras de las capas superior e inferior. Entre las capas o laminillas es posible observar los fibrocitos alargados que reciben el nombre de queratocitos en la córnea. Además, en la matriz extracelular entre las láminas de colágeno hay glucosaminoglucanos (condroitín sulfato y queratán sulfato) que le otorgan al estroma de la córnea la propiedad de metacromasia. La disposición de las fibras colágenas en la córnea genera su transparencia, que es vital para permitir el paso de la luz. Además, el estroma carece de vasos sanguíneos, de capilares linfáticos y de otros tipos

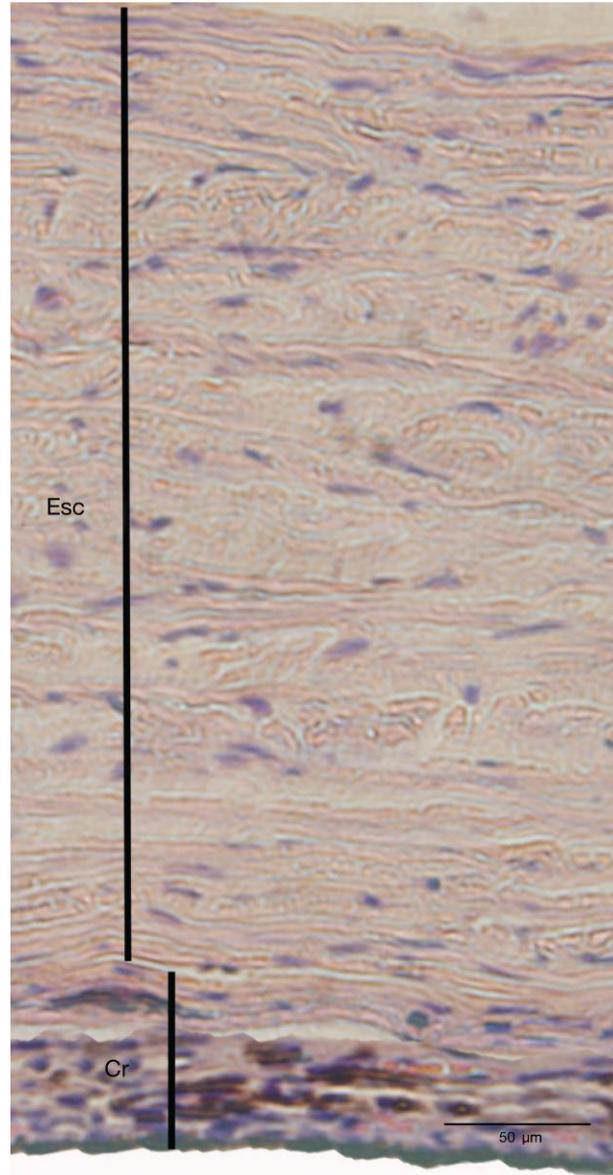


FIGURA 20.3 Fotomicrografía de un ojo de rata teñido con hematoxilina-eosina. Se observa el estroma de tejido conectivo colágeno denso que corresponde a la esclerótica (Esc) y por debajo se observa la coroides (Cr), compuesta por tejido conectivo colágeno laxo ricamente vascularizado y con melanocitos.

celulares, lo cual asegura su transparencia. La carencia de linfáticos en la córnea posibilita el trasplante de córneas heterólogas. La nutrición de la córnea ocurre por difusión, en su parte periférica a partir de vasos del limbo esclerocorneal, y en el centro a partir del humor acuoso. El oxígeno difunde directamente desde la superficie externa (v. [fig. 20.4](#)).

La membrana de Descemet es una gruesa lámina basal de 5 a 10 μm de espesor, generada por el endotelio corneal, la cual posee un tipo particular

de colágeno que muestra estriaciones en el corte transversal y figuras hexagonales en el corte tangencial. El colágeno predominante es el tipo IV, pero también se encuentran los colágenos tipo V, VIII, X y XII.

El epitelio posterior o endotelio es un epitelio plano simple que contacta con el humor acuoso de la cámara anterior, entre cuyas células se realiza el intercambio de líquido entre el humor acuoso y el estroma corneal. Las células poseen abundantes

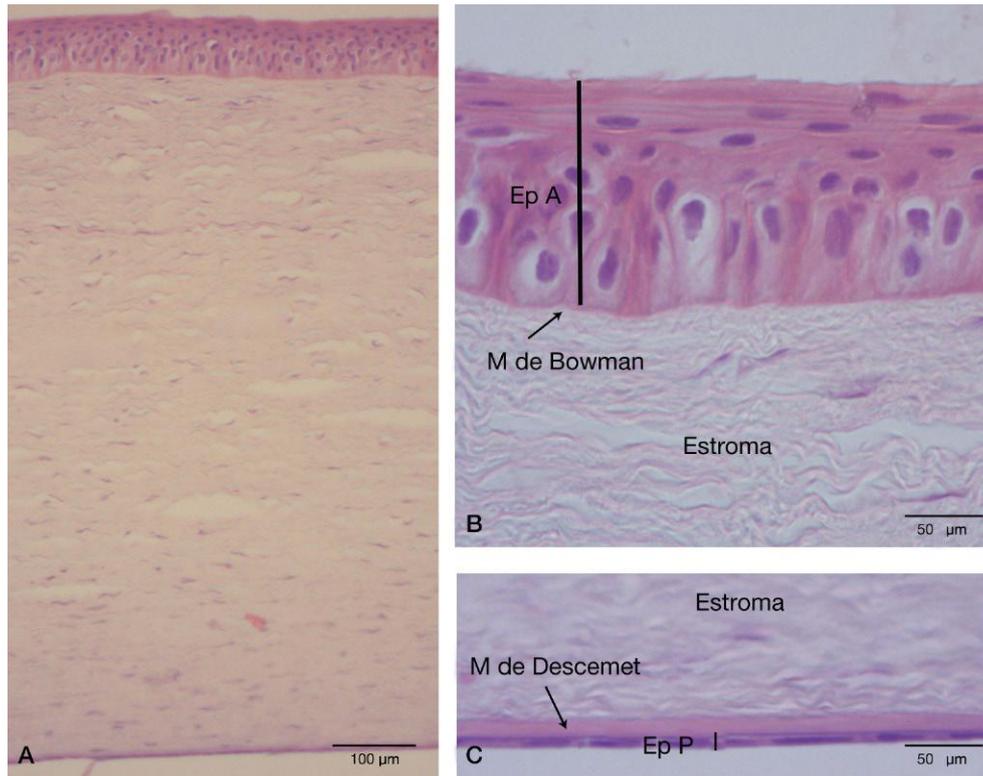


FIGURA 20.4 Fotomicrografía de un corte de córnea de rata teñida con hematoxilina-eosina. **A)** Se observa todo el espesor de la córnea donde, de arriba abajo, constan los siguientes elementos: epitelio anterior, estroma de tejido conectivo colágeno denso modelado laminar y el epitelio posterior. **B)** A mayor aumento, detalle del epitelio anterior (EpA), de tipo plano estratificado que descansa sobre la membrana de Bowman. **C)** A mayor aumento, detalle del epitelio posterior (EpP), de tipo plano simple que descansa sobre la membrana de Descemet.

mitocondrias y bombean líquido desde el estroma de la córnea hasta el humor acuoso, evitando la opacidad de la córnea por una excesiva hidratación (v. fig. 20.4).

3.3 Limbo esclerocorneal

Es una zona especializada que se encuentra en la unión de la córnea y la esclerótica. En su superficie exterior se ve el surco escleral externo. Aquí el epitelio corneal (plano estratificado) se continúa con el epitelio de la conjuntiva (cilíndrico estratificado), y la membrana de Bowman se continúa con la cápsula de Tenon y el tejido conectivo de la conjuntiva. Como se mencionó previamente, es posible que en el epitelio de esta zona se encuentren las *stem cells* o células madre responsables de la regeneración de la córnea tras una lesión (úlceras). En esta zona se encuentran vasos conjuntivales que forman un anillo alrededor de la córnea. En su superficie interna se observa el

surco escleral interno y un espolón escleral donde se inserta el músculo ciliar y el iris. En el surco escleral interno se forma un ángulo entre el iris y la córnea y se observa una especie de malla, que corresponde al espacio trabeculado de Fontana. Esta malla está constituida por delgadas trabéculas de tejido conectivo revestidas por endotelio. En la parte más interna del limbo esclerocorneal, próximo al vértice del espacio trabeculado, se observa, en los cortes histológicos, el conducto o canal de Schlemm. Este canal tiene aspecto varicoso, con un revestimiento endotelial, una membrana basal continua y una adventicia de tejido conectivo. Posee una disposición en forma de anillo y rodea la córnea en la zona del limbo drenando el humor acuoso procedente de la cámara anterior a través del espacio trabeculado. El conducto de Schlemm drena su contenido por medio de canales colectores a las venas profundas del limbo, las cuales perforan el estroma y se continúan con venas episclerales (v. fig. 20.2).

3.4 Coroides

La coroides es la parte o porción de la úvea que se extiende desde el polo posterior hasta la *ora serrata*. Está constituida por tejido conectivo laxo en el cual abundan los melanocitos y los vasos sanguíneos. Este tejido es común al estroma de las distintas capas de la coroides. Se encuentra separada de la esclerótica por una delgada lámina de tejido conectivo laxo denominada capa supracoroidea y está compuesta, además, por otras tres capas que, del exterior al interior del ojo, son: la capa coriovascular, la capa coriocalilar y la membrana vítrea o de Bruch.

La capa coriovascular posee vasos arteriales y venosos de calibre grande y mediano rodeados por el estroma característico de la coroides compuesto por tejido conectivo laxo con abundantes melanocitos.

La capa coriocalilar posee una red de capilares grandes con endotelio fenestrado, que tiene conexiones con los vasos de la coriovascular y que asegura la nutrición y la oxigenación de la retina externa por difusión a través de la membrana de Bruch y del epitelio pigmentario.

La membrana de Bruch es una estructura pentalaminar constituida por la lámina basal del endotelio de los capilares de la coriocalilar, una capa de fibras colágenas externas, una capa de fibras elásticas, una capa de fibras colágenas internas y la lámina basal del epitelio pigmentario.

3.5 Cuerpo ciliar

Es una zona engrosada de la úvea situada por delante de la *ora serrata* que posee músculo liso en su interior y un revestimiento epitelial cúbico biestratificado, que es la continuación anterior de la retina no fotosensible. En los cortes histológicos suelen adoptar una forma triangular con vértice posterior. En su porción anterior muestra un borde interno plegado con una serie de proyecciones del epitelio con ejes de tejido conectivo y vasos capilares y venosos, denominados procesos ciliares, en los cuales se anclan las fibras de la zónula de Zinn que sujetan el cristalino. Estas fibras son sintetizadas por las células no pigmentadas del epitelio. El epitelio presenta una capa de células pigmentadas en contacto con el tejido conectivo que presentan gránulos con melanina, algunas mitocondrias e invaginaciones de su membrana plasmática en la región basal. La capa de células que contacta con el

humor acuoso está orientada con su membrana apical en contacto con la membrana apical de las células pigmentadas; tiene numerosísimas invaginaciones de membrana y algunas mitocondrias. Estas células participan en los mecanismos de transporte activo que llevan a la formación del humor acuoso. Este líquido tiene una presión que resulta del equilibrio entre la producción y el drenaje en el espacio trabeculado de Fontana de la cámara anterior, y asegura la estabilidad mecánica de los elementos ópticos del ojo. El humor acuoso tiene una composición ligeramente alcalina, distinta del plasma y más parecida al líquido cefalorraquídeo (LCR). Tiene un contenido bajo en proteínas, glucosa y es rico en ascorbato, piruvato y lactato. Las concentraciones de sodio, cloro y aminoácidos libres son mayores que las del plasma. Nutre al cristalino, a la región central de la córnea y embebe al cuerpo vítreo.

Como ya se indicó, el cuerpo ciliar posee músculo liso en su espesor. Las fibras de músculo liso presentan tres disposiciones: meridional, radial y circular. Las fibras meridionales son las más próximas a la esclerótica y estiran la coroides, las radiales parten del espolón hacia la cavidad ocular, tensan las fibras de la zónula de Zinn y aplanan al cristalino para permitir la visión lejana. Finalmente, las fibras circulares relajan las fibras de la zónula de Zinn permitiendo que el cristalino sea más convexo, lo cual facilita la visión cercana. En resumen, estas fibras musculares participan activamente en el reflejo de la acomodación. El intersticio entre las fibras musculares del cuerpo ciliar es tejido conectivo con fibras elásticas y melanocitos, que son más abundantes cuando se hallan próximas a la esclerótica (fig. 20.5; v. también fig. 20.2).

3.6 Iris

Es una estructura de forma anular que se inserta, por su borde ciliar, en la región anterior del cuerpo ciliar, a la altura del limbo esclerocorneal, y constituye el límite entre la cámara posterior y la cámara anterior. Su borde libre, de forma circular, es la pupila, y su pared posterior se apoya sobre el cristalino.

El iris está constituido principalmente por tejido conectivo laxo ricamente vascularizado y posee melanocitos. Su cara anterior carece de epitelio, el cual es reemplazado por fibroblastos estrellados de



FIGURA 20.5 Fotomicrografía de un corte de ojo de rata teñido con hematoxilina-eosina. Detrás de la córnea se observan el iris (i) y el cuerpo ciliar con sus procesos ciliares (flechas).

naturaleza epitelioide. Detrás de esta capa se observa la lámina anterior del estroma constituida por tejido conectivo con fibras colágenas, fibroblastos y melanocitos, pero carente de vasos. Inmediatamente detrás se encuentra una capa vascular o estroma vascular cuyos vasos poseen endotelio, pericitos y adventicias gruesas inmersas en una matriz de tejido conectivo laxo. Finalmente, la cara posterior posee un epitelio cúbico biestratificado que se continúa con el epitelio ciliar. Este epitelio tiene una capa posterior en contacto con el humor acuoso que está intensamente pigmentada porque sus células poseen gránulos con melanina. La capa anterior del epitelio se halla en contacto con el estroma vascular del iris y sus células, además de tener melanina en su parte basal, poseen filamentos de actina y miosina en su porción apical que le otorgan características contráctiles (son células mioepiteliales), que junto con fibras musculares lisas de disposición radial constituyen el músculo dilatador de la pupila. Estas células mioepiteliales reciben fibras del sistema simpático provenientes del ganglio cervical superior que provocan la midriasis o dilatación de la pupila ante una situación de alerta. El iris contiene, además, fibras musculares lisas de disposición circular en el estroma, próximo a la pupila, que constituye el esfínter de la pupila. Este músculo está inervado por fibras parasimpáticas que acceden por medio de los nervios ciliares cortos y que provocan la miosis o disminución de la luz pupilar (reflejo fotomotor).

El color del iris lo otorgan el pigmento del epitelio posterior y los melanocitos del estroma. Aquellos iris en los cuales el pigmento se aloja solamente en el epitelio posterior serán de color azul; en la medida en que se sumen melanocitos en el estroma, el color del iris será gris, verde o marrón. En ausencia de pigmento, como ocurre en el albinismo, el color del iris es rojo debido a la riqueza de vasos de su estroma.

Los medios refringentes del ojo son la córnea, las cámaras anterior y posterior, el cristalino y el cuerpo vítreo. A continuación se describen el cristalino y el cuerpo vítreo (v. figs. 20.2 y 20.5).

3.7 Cristalino

El cristalino es una estructura orgánica con forma de lente biconvexa que funciona como una lente con un radio de curvatura variable con la finalidad de que el foco de imagen ocurra siempre en la retina. El cristalino tiene un diámetro de aproximadamente 10 mm en el ojo humano adulto y un índice de refracción de 1,36. Posee dos superficies, una anterior y otra posterior, de las cuales la posterior presenta un radio de curvatura mayor. Está rodeado por una cápsula de fibras colágenas y proteoglucanos que es PAS (*periodic acid Schiff*) positiva. Posee un epitelio cúbico simple en su cara anterior. A nivel del ecuador del cristalino, las células se transforman en fibras. Durante el desarrollo, las células del epitelio posterior

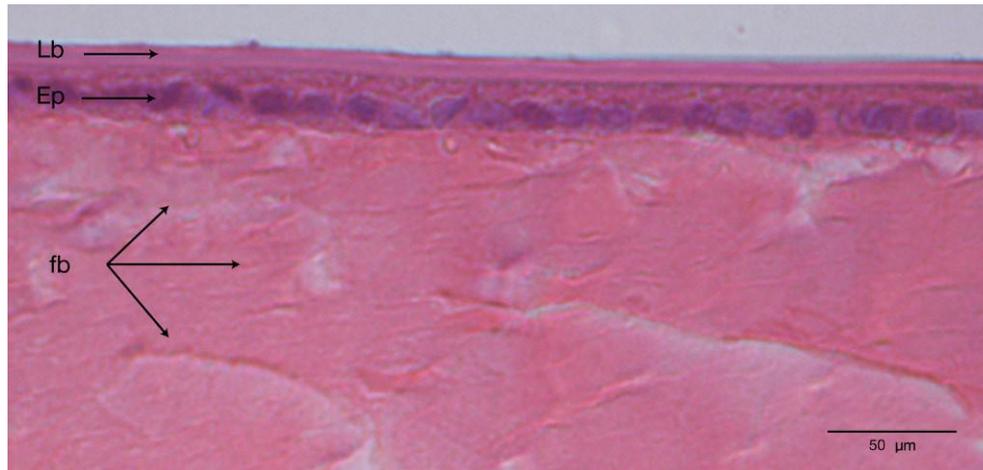


FIGURA 20.6 Fotomicrografía de cristalino de rata teñido con hematoxilina-eosina. Se observa el epitelio anterior (Ep), las fibras del cristalino (fb) y la lámina basal (Lb) que constituye la cápsula del cristalino.

se alargan notoriamente hasta que sus citoplasmas llenan el interior de la placoda cristaliniiana y contactan con el epitelio anterior. Luego pierden sus núcleos y tienen citoplasmas ricos en polirribosomas libres, escaso retículo endoplásmico rugoso (RER) y unas pocas mitocondrias. Se transforman en las denominadas fibras del cristalino, que son largos prismas de sección hexagonal. Estas fibras se mantienen unidas por uniones adherentes y son ricas en proteínas, siendo específicas del cristalino adulto las cristalinas α , β y γ . Estas características aseguran la transparencia de la estructura, la cual se pierde en la enfermedad denominada «cataratas». En el adulto, las células presentes en el ecuador continúan dividiéndose y agregando nuevas fibras al cristalino. Las fibras cristaliniianas meridionales llegan a tener de 7 a 10 mm de longitud y constituyen la gran mayoría del volumen del cristalino. El cristalino es avascular y se nutre por difusión del humor acuoso.

El cristalino se encuentra sujeto en el eje óptico del ojo por un conjunto de fibras denominadas zónula de Zinn, que se originan en el epitelio de los procesos ciliares y se anclan en la cápsula del cristalino. Un grupo de fibras se inserta delante del ecuador y otro grupo de fibras se inserta en la cara posterior. Las fibras están constituidas por filamentos muy delgados que, al microscopio electrónico, muestran un patrón de estriaciones transversales en cortes longitudinales y una estructura tubular en el corte transversal. Desde un punto de vista bioquímico, son digeridas por la enzima elastasa y están compuestas principalmente por la proteína fibrilina, que es uno de los componentes de las fibras elásticas.

Las fibras de la zónula de Zinn le otorgan al cristalino un cierto grado de tensión, gracias al cual el cristalino alcanza tal curvatura que le permite hacer foco en la retina de objetos ubicados a distancia. Cuando los objetos están a corta distancia, las fibras musculares circulares del cuerpo ciliar se contraen, disminuyendo la tensión que las fibras ejercen sobre el cristalino. Como consecuencia, el cristalino aumenta su curvatura gracias a su elasticidad, y hace foco en el plano de la retina (acomodación). La elasticidad del cristalino es importante en este proceso. Su pérdida ocurre con la edad y origina la presbicia, por lo cual debemos usar lentes para leer de cerca cuando llegamos a una determinada edad (fig. 20.6; v. también fig. 20.2).

3.8 Cuerpo vítreo

El cuerpo vítreo es una estructura gelatinosa y transparente que rellena el espacio situado entre la retina, por detrás, y el cristalino, los procesos ciliares y el cuerpo ciliar, por delante. Se adhiere a la retina y muy especialmente a nivel de la *ora serrata*. Está compuesto principalmente por agua (99%) y en menor medida por ácido hialurónico y fibrillas delgadas de colágeno. Estos componentes están más concentrados en la periferia del cuerpo vítreo. Contiene unas pocas células, los hialocitos, que son los responsables de la síntesis del ácido hialurónico y del colágeno. El cuerpo vítreo es atravesado por un canal denominado canal hialoideo o conducto de Cloquet, por donde circula

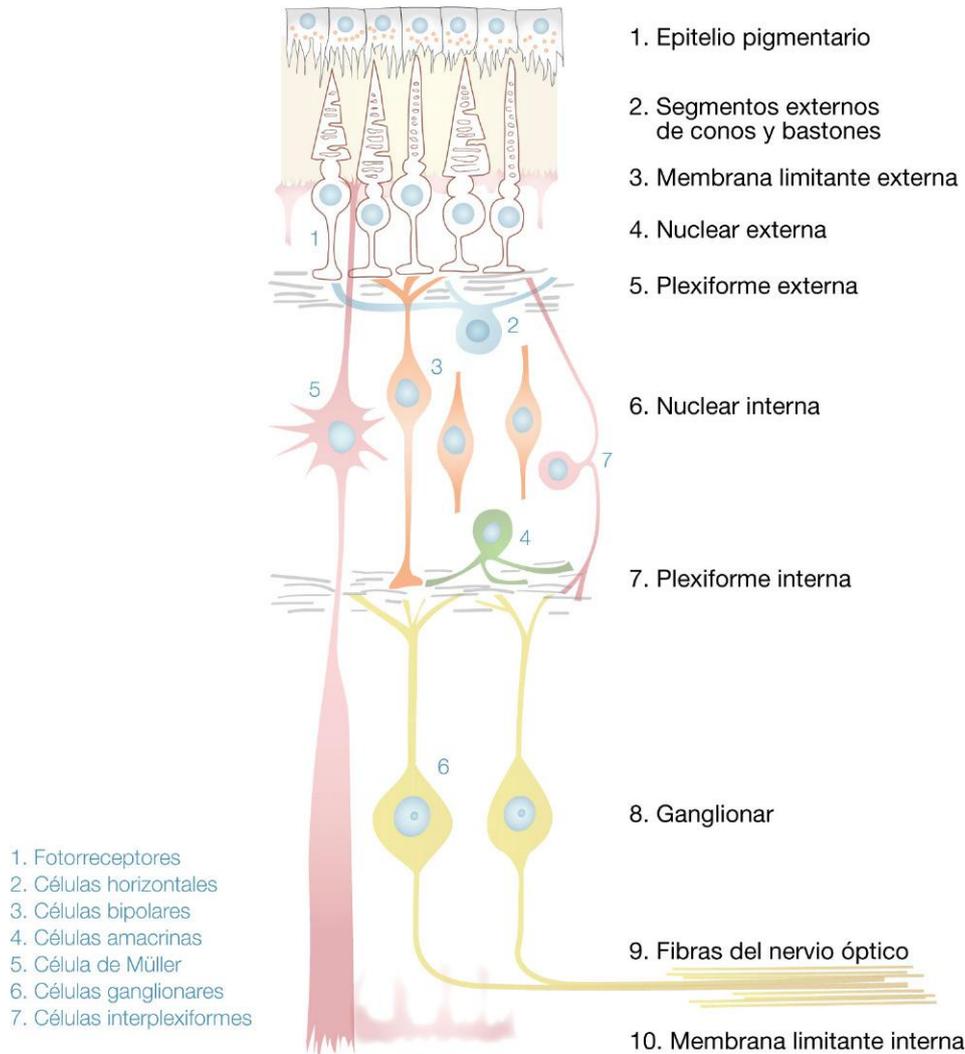


FIGURA 20.7 Esquema de un corte histológico de la retina donde se indican las capas y los tipos celulares que la componen.

la arteria hialoidea durante el desarrollo embrionario; sin embargo, dado que este vaso involuciona, en el adulto solamente se puede observar un canal lleno de líquido.

3.9 Retina

Es la capa más interna del ojo. Se forma a partir de la cúpula óptica. Esta estructura embrionaria tiene dos hojas: una externa que origina el epitelio pigmentario de la retina, y otra interna que origina las demás capas de la retina. En su tercio anterior, la retina forma el revestimiento epitelial del iris y de los procesos ciliares, es la región no fotosensible, no visual, denominada retina ciega, y en sus dos tercios posteriores

origina la porción fotosensible, óptica o funcionante de la retina que se extiende desde la *ora serrata*, por delante, hasta la papila donde emergen las fibras del nervio óptico, por detrás. En la retina se reconocen las siguientes capas (figs. 20.7 y 20.8):

1. Epitelio pigmentario
2. Capa de segmentos de conos y bastones
3. Membrana limitante externa
4. Capa nuclear externa
5. Capa plexiforme externa
6. Capa nuclear interna
7. Capa plexiforme interna
8. Capa de células ganglionares
9. Capa fibrosa o de fibras del nervio óptico
10. Membrana limitante interna

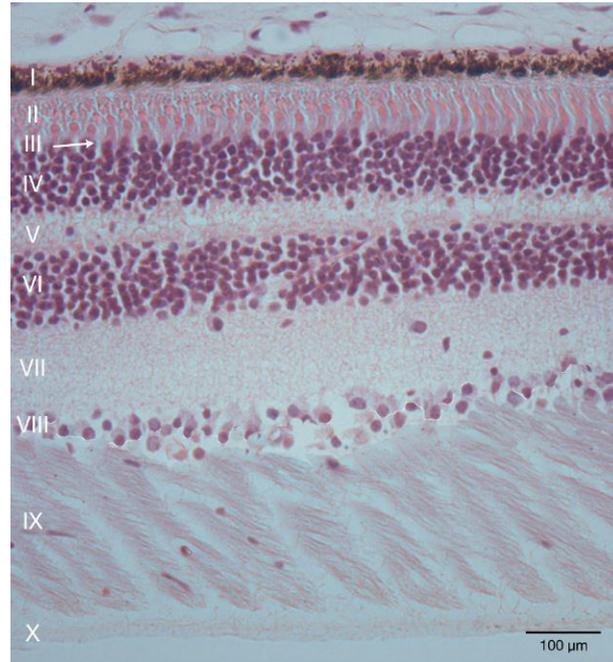


FIGURA 20.8 Fotomicrografía de retina de hámster teñida con hematoxilina-eosina. Se observan las capas de la retina: I, epitelio pigmentario; II, capa de segmentos de conos y bastones; III, limitante externa; IV, nuclear externa; V, plexiforme externa; VI, nuclear interna; VII, plexiforme interna; VIII, células ganglionares; IX, fibras del nervio óptico; X, limitante interna.

En el ser humano, como en todos los vertebrados, la retina está invertida de manera tal que la luz debe atravesar todas las capas para incidir sobre los segmentos externos de los fotorreceptores, porque como se ve en la enumeración de las capas, éstos se localizan en la capa más externa.

A unos 2,5 mm de la papila se encuentra una zona discoidea de color amarillento denominada mácula lútea, en la cual se distingue una depresión central denominada fovea que posee un gran número de fotorreceptores sumamente ordenados y con un predominio de conos. No es posible ver los otros tipos celulares de la retina ni elementos vasculares, de manera tal que la luz incide prácticamente de forma directa sobre los fotorreceptores a nivel de la fovea. Este sitio es el de máxima discriminación o visión fina de la retina. El resto de la retina permite la visión menos definida.

En la papila, al no haber fotorreceptores, la retina es incapaz de captar estímulos; es el denominado punto ciego de la retina (fig. 20.9).

3.9.1 Epitelio pigmentario

El epitelio pigmentario es un epitelio cúbico simple que asienta sobre una lámina basal que es parte de la

membrana vítrea o de Bruch. Las células poseen invaginaciones de la membrana plasmática en su dominio basal, entre las cuales pueden observarse mitocondrias. Sus membranas laterales presentan complejos de unión (uniones estrechas en la porción apical de las membranas laterales y adherentes en el resto de la misma membrana) y algunas uniones nexus o en hendidura. Este epitelio presenta núcleos basales y numerosas vesículas con melanina, cuerpos residuales producto de la fagocitosis de discos de fotorreceptores y abundantes túbulos y vesículas de retículo endoplásmico liso (REL) en el citoplasma. Además poseen algo de RER y un aparato de Golgi supranuclear. La membrana apical presenta numerosas microvellosidades que rodean a los segmentos externos de los fotorreceptores pero carece de uniones con éstos; solamente hay una matriz rica en glucosaminoglucanos en esta interfaz que es secretada por el epitelio pigmentario, por lo cual la retina se puede desprender en forma patológica del epitelio mencionado. Ambas capas se unen a la altura de la papila y de la *ora serrata*.

El epitelio pigmentario cumple numerosas funciones:

- Participa en el paso de sustancias desde los vasos de la coroides hasta los fotorreceptores y la retina

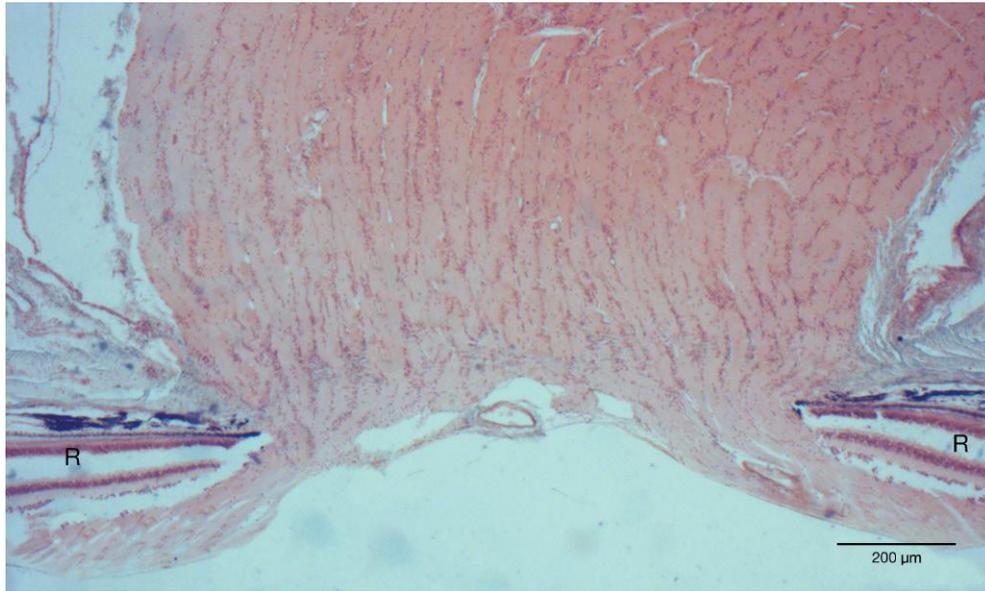


FIGURA 20.9 Fotomicrografía de un corte de ojo de rata teñido con hematoxilina-eosina a nivel de la papila, donde emergen las fibras que constituyen el nervio óptico; en el centro de ésta se observa un vaso, y a ambos lados, las capas de la retina (R).

externa, por lo cual interviene en la nutrición de la retina externa pero también es, junto con el endotelio de los capilares con sus uniones estrechas, parte de la barrera hematorretiniana que, a manera de filtro, protege al órgano de agentes externos.

- El epitelio pigmentario otorga el sostén a los segmentos externos de los fotorreceptores a los cuales rodea por medio de microvellosidades y secreta la sustancia (glucosaminoglucanos) de la interfaz que crea un microambiente y los mantiene unidos al epitelio pigmentario durante la vida adulta.
- Debido a la presencia de pigmento, participa en la reflexión de la luz para que ejerza su efecto sobre los fotorreceptores.
- El epitelio pigmentario tiene un papel trófico sobre la retina en tanto que sintetiza factores como el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF).
- Participa en la renovación de los bastones al realizar la fagocitosis de discos de los segmentos externos de estos fotorreceptores y, aunque no está muy claro, realiza una función similar con los segmentos externos de los conos (debe remarcar que los conos no sufren la descamación de sus discos como los bastones).
- El epitelio pigmentario participa en el metabolismo de la vitamina A-rodopsina. El transretinal se

desprende de la proteína opsina, se adhiere a los glucosaminoglucanos de la interfaz y los recapta el epitelio pigmentario, que lo convierte en 11-cis retinal porque contiene en su citosol la enzima retinol-isomerasa.

3.9.2 Tipos celulares de la retina neural

En la retina neural se distinguen seis tipos neuronales: *a)* células fotorreceptoras; *b)* células horizontales; *c)* células bipolares; *d)* células amacrinas; *e)* células interplexiformes, y *f)* células ganglionares, y un tipo de célula glial de sostén (célula de Müller).

3.9.2.1 Células fotorreceptoras o fotorreceptores

Debido a la forma de sus segmentos externos, se los clasifica en dos tipos celulares denominados conos y bastones. Estos tipos celulares se diferencian en la forma de sus segmentos externos, en su fisiología (visión color y diurna o fotópica frente a visión blanco y negro, visión con poca luz, visión nocturna o escotópica, respectivamente) y en su ubicación, predominantemente macular o periférica, pero comparten una estructura o esquema general. Ambos poseen un segmento externo y otro interno, un cuerpo donde se encuentra el núcleo, una fibra interna y un terminal presináptico que tiene forma de pedículo en el cono, o de esférula en el bastón.

Los conos presentan segmentos externos con forma cónica cuyo interior muestra un conjunto de laminillas densamente empaquetadas que forman discos donde se encuentran los pigmentos fotosensibles. Si se observan con detenimiento los discos más próximos al segmento interno, puede apreciarse que la membrana plasmática origina estas estructuras al plegarse sobre sí misma, lo cual aumenta enormemente la superficie fotosensible. El segmento externo está unido al segmento interno por un delgado tallo que presenta la ultraestructura de un cilio inmóvil, ya que presenta nueve pares de microtúbulos periféricos pero no tiene un par de microtúbulos en el centro. Este esqueleto axial se fija en un cuerpo basal en el segmento interno del fotorreceptor. Por esta razón, al segmento externo se lo considera un cilio modificado. En el segmento interno se identifican, al microscopio electrónico, una parte externa o elipsoide en la cual hay un gran número de mitocondrias, y una porción interna o mioide donde se observa: Golgi, REL, RER y abundantes ribosomas libres. Este segmento es la porción metabólica del fotorreceptor donde se sintetizan los componentes de los discos del segmento externo. La renovación se realiza mediante la incorporación de proteínas a la membrana en el segmento externo. Además, la porción mioide es contráctil en peces, se acorta en respuesta a la luz brillante y se alarga en la oscuridad. En esta parte del fotorreceptor se puede observar glucógeno, que constituye el denominado paraboloides. Los segmentos internos de los fotorreceptores están unidos con la porción apical de las células de Müller por medio de uniones adherentes o desmosomas, lo que constituye la membrana limitante externa que se ve con el microscopio óptico. Los núcleos se encuentran muy cerca del segmento interno y forman una hilera única (la más externa) en la capa nuclear externa salvo en la región que rodea a la fóvea, donde pueden observarse varias capas de núcleos de conos. Del borde inferior parte una fibra interna, que presenta la morfología de un axón que termina en una dilatación triangular denominada pedículo, la cual establece contactos sinápticos con dendritas de células horizontales y bipolares en la capa plexiforme externa. Esas sinapsis son de tipo invaginante. En el interior de los pedículos de los conos se observan unas barras electrondensas denominadas cintas sinápticas, que parecen guiar las vesículas en la presinapsis hacia el sitio activo. Además, los pedículos muestran sinapsis

eléctricas con otros fotorreceptores. Hay alrededor de 6 a 7 millones de conos en la retina del humano, pero sólo hay 1 millón de fibras en el nervio óptico, por lo que la relación entre fibras y conos es de 1:7 a 1:6.

Los conos tienen una proteína fotosensible en las membranas de sus discos acoplada con proteína G denominada yodopsina, análoga a la rodopsina de los bastones. Esta proteína tiene una porción proteica denominada fotopsina y pigmentos visuales que les permiten absorber luz de distintos colores. Hay conos que tienen pigmento visual para absorber el color rojo (son el 64% de los conos o conos L, *long wavelength*), otros que contienen el pigmento para absorber luz de color verde (son el 32% de los conos o conos M, *medium wavelength*) y, finalmente, algunos poseen pigmento para absorber luz correspondiente al color azul (son el 2-7% de los conos o conos S, *short wavelength*). La visión color es similar a los monitores RGB (*Red-Green-Blue*) que usan las computadoras u ordenadores.

Los bastones presentan largos segmentos externos con forma cilíndrica cuyo interior muestra un conjunto de laminillas densamente empaquetadas que forman discos completamente independientes de la membrana plasmática. Estos discos se forman en proximidad con el segmento interno y se descaman en su extremo externo o apical donde son fagocitados por el epitelio pigmentario. Al igual que en los conos, estos discos contienen pigmentos fotosensibles y aumentan enormemente la superficie de captación de los fotones de la luz. Un tercio del segmento externo se encuentra rodeado o envuelto por las microvellosidades del epitelio pigmentario. El segmento externo está unido al segmento interno por un delgado tallo que presenta la ultraestructura de un cilio inmóvil, por lo que, al igual que los conos, el segmento externo es un cilio modificado. Al microscopio electrónico, en el segmento interno se identifican las mismas partes que en los conos, es decir, una parte externa o elipsoide en la cual hay un gran número de mitocondrias y una porción interna o mioide donde se observan un aparato de Golgi, REL, RER y abundantes ribosomas libres. Los bastones tienen una fibra externa que comunica el segmento interno con el soma que contiene el núcleo. Los núcleos forman numerosas hileras en la capa nuclear externa y se encuentran en toda la retina salvo en la fóvea, en cuyo centro faltan por completo. Del borde inferior parte una fibra interna, que al microscopio

electrónico presenta abundantes microtúbulos, y es un axón que termina en una dilatación ovoide denominada esférula, la cual establece contactos sinápticos con dendritas de células horizontales y bipolares. Los bastones contienen púrpura visual o rodopsina en el interior de las membranas de los discos de los segmentos externos y es responsable de la absorción de la luz. La rodopsina se degrada en presencia de la luz y se resintetiza mediante la participación de fotorreceptores y epitelio pigmentario.

3.9.2.2 Células horizontales

Las células horizontales son neuronas presentes en la parte más externa, usualmente la última capa celular, de la capa nuclear externa. Presentan dendritas de disposición horizontal que originan cortos penachos dendríticos que hacen sinapsis, en la capa plexiforme externa, con los pedículos de los conos. Las sinapsis son de tipo invaginante; en ellas, la membrana presináptica del fotorreceptor se invagina para recibir dos o tres terminales dendríticos que pertenecen a células horizontales y bipolares. El axón hace sinapsis con las esférulas de los bastones. Las células horizontales son neuronas inhibitorias y el principal neurotransmisor que emplean es el ácido gammaaminobutírico (GABA). En algunos mamíferos se ha comunicado la existencia de células horizontales sin axón (gato y conejo).

Se han descrito tres tipos de células horizontales (tipos I, II y III) cuyas dendritas recibirían señales de los distintos tipos de conos (con pigmento rojo, verde o azul); sin embargo, los resultados de la bibliografía son contradictorios. También se ha descrito un tipo de células horizontales cuyas dendritas reciben el estímulo de los bastones y su axón hace sinapsis con los pedículos de varios conos.

3.9.2.3 Células bipolares

Estas células son neuronas que participan en el circuito de proyección o directo de la retina, se extienden desde la capa plexiforme externa hasta la plexiforme interna y presentan su núcleo en la capa nuclear interna. Las células presentan una o más dendritas que hacen sinapsis con los fotorreceptores en la plexiforme externa y un único axón que sinaptiza en la plexiforme interna con células ganglionares y amacrinas. Se clasifican en: bipolares de los bastones,

bipolares enanas invaginadas y bipolares enanas planas que hacen sinapsis solamente con un único cono (pedículo) y bipolares planas o difusas que establecen sinapsis con varios conos.

3.9.2.4 Células amacrinas

Las células amacrinas son neuronas carentes de axón cuyo soma se encuentra en la capa nuclear interna, generalmente en su parte más interna, y en algunos casos sus somas pueden verse en la plexiforme interna o en la ganglionar (amacrinas desplazadas). Estas células poseen numerosas dendritas que se extienden en la capa plexiforme interna haciendo sinapsis con los axones de las células bipolares, entre sí y con las dendritas de las células ganglionares. Establecen contactos sinápticos denominados díadas, sinapsis seriadas y sinapsis recíprocas. Las prolongaciones dendríticas de las células amacrinas se extienden difusamente por la plexiforme interna o constituyen subláminas o estratos de fibras en la mencionada capa, por ello se las puede clasificar en células amacrinas difusas y células amacrinas estratificadas. Las células amacrinas participan tanto en el circuito de proyección como en circuitos laterales.

3.9.2.5 Células interplexiformes

Son neuronas cuyo soma se encuentra en la capa nuclear interna que presentan dendritas en la plexiforme interna donde reciben estímulos de las células amacrinas, y sus terminales presinápticos se encuentran en la plexiforme externa haciendo sinapsis sobre células bipolares y horizontales. Para algunos autores, las células interplexiformes son un subtipo de células amacrinas. Las células interplexiformes establecen un circuito de *feedback* o retroalimentación intrarretiniano. Se ha informado de la presencia de enzimas que participan en la síntesis de dopamina en estas células, pero también se ha notificado la presencia de GABA en una subpoblación de neuronas interplexiformes en monos.

3.9.2.6 Células ganglionares

Las células ganglionares son neuronas que participan en el circuito de proyección de la retina. Sus dendritas están en la capa plexiforme interna y reciben el estímulo de las células bipolares y amacrinas. El soma,

de tamaño variable (10-30 μm), se encuentra en la capa homónima (de células ganglionares) y sus axones son la eferencia del órgano, forman la capa fibrosa de la retina y constituyen el nervio óptico que lleva la información al tálamo (cuerpo geniculado lateral).

Las células ganglionares se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo con las características del árbol dendrítico: ganglionares enanas (poseen un tallo dendrítico único que termina en un penacho o cesto pequeño de dendritas secundarias y terciarias), ganglionares difusas (poseen un árbol dendrítico que se extiende por toda la plexiforme interna) y ganglionares estratificadas (poseen dendritas que forman subláminas o estratos en la plexiforme interna).

Las ganglionares enanas hacen sinapsis con las ramificaciones del axón de una única bipolar enana, la cual se contacta con un cono, por lo que este tipo de ganglionares predominan en la mácula, donde representan el 90% de las células ganglionares. Aquí la relación entre el cono y las ganglionares es 1:1, por lo que la discriminación que se alcanza es máxima. Por el contrario, las células ganglionares difusas establecen contactos sinápticos con numerosas neuronas bipolares de conos difusas y con bipolares de bastones.

3.9.2.7 Células de Müller

Las células de Müller son astrocitos modificados, y forman parte de la denominada glía radial que desempeña un papel fundamental en el desarrollo del órgano al guiar la migración de las neuronas. Este papel lo observó por vez primera Pasco Rakic en las células de Bergman del cerebelo. La célula de Müller posee el núcleo en la parte central de la capa nuclear interna y extiende prolongaciones de su citoplasma a través de toda la retina. Por un lado, el citoplasma se extiende hasta el límite interno de la retina, donde el conjunto de procesos se juntan por medio de uniones adherentes y se apoyan en una lámina basal, acidófila con hematoxilina-eosina al microscopio óptico, que se conoce como capa limitante interna. Por otro lado, el citoplasma se extiende hasta un punto entre la capa nuclear externa y los segmentos internos de los fotorreceptores, donde las uniones adherentes de los procesos de las células de Müller con los conos y los bastones originan otra línea acidófila al microscopio óptico conocida como membrana limitante externa

(aunque no es una verdadera membrana). Las células de Müller envuelven, con prolongaciones, tanto a los somas neuronales como a sus prolongaciones en todas las capas de la retina. Esas prolongaciones son delgadas en la retina externa y gruesas en la retina interna. Además del papel que desempeñan en el desarrollo, constituyen el sostén de las neuronas en la retina, secretan factores tróficos y participan en la nutrición de la retina y en la recaptación de neurotransmisores del medio (p. ej., glutamato).

Pese a que las células de Müller son las principales células gliales, existen otro tipo de astrocitos en la retina que se pueden ver en la capa fibrosa. La retina posee microgliocitos que realizan fagocitosis. Las fibras del nervio óptico son miélicas y la mielinización la llevan a cabo los oligodendrocitos.

3.9.3 *Análisis integrado de las capas de la retina*

3.9.3.1 Capa de segmentos de conos y bastones

Se encuentran los segmentos externos e internos de los conos y los bastones. La abundancia de mitocondrias del elipsoide es responsable de la acidofilia del segmento interno de esta capa.

3.9.3.2 Membrana limitante externa

No es una membrana propiamente dicha, sino el conjunto de uniones adherentes (máculas adherens o desmosomas puntiformes y fascias adherens o desmosomas en cinturón) de la porción apical del citoplasma de las células de Müller entre sí y con los fotorreceptores (conos y bastones).

3.9.3.3 Nuclear externa

Hay de ocho a nueve capas de núcleos de fotorreceptores. Los núcleos de los conos constituyen la hilera nuclear más externa, mientras que el resto pertenecen a los bastones.

3.9.3.4 Capa plexiforme externa

Elementos intervinientes: pedículos de conos, y esférulas de bastones con dendritas de células bipolares y dendritas y axón de células horizontales. Puede haber también axones de células interplexiformes.

Tipos de sinapsis: simples (planas), invaginantes y eléctricas. Tríadas.

En esta capa, con el microscopio electrónico se pueden observar: sinapsis invaginantes en pedículos de conos y esférulas de bastones. En ambos casos, la membrana presináptica se invagina para recibir los elementos postsinápticos. En los conos (de 12 a 25 invaginaciones por célula) se observa que la presinapsis tiene una cinta sináptica electrodensa alrededor de la cual se alinean vesículas sinápticas. En cada invaginación penetran dos dendritas de células horizontales con vesículas sinápticas lateralmente y una dendrita en el medio, perteneciente a una célula bipolar enana invaginada. Este tipo de sinapsis también se denomina tríada, dado que se encuentran tres elementos haciendo sinapsis con la presinapsis del pedículo.

En los conos también se pueden hallar en la superficie de los pedículos (no así en las invaginaciones) cientos de sinapsis planas con dendritas de células bipolares enanas planas.

Los bastones no tienen sinapsis superficiales y sí en cambio una sinapsis invaginante por esférula. En la sinapsis invaginante se ven dos axones de células bipolares a los lados y entre una y cuatro dendritas de bipolares en el centro. También tienen cinta sináptica en la presinapsis.

Los fotorreceptores muestran sinapsis eléctricas entre sí, cuya ultraestructura corresponde a la de las uniones nexus.

Además, pueden observarse sinapsis superficiales y planas con dendritas de bipolares en las esférulas de los bastones.

3.9.3.5 Nuclear interna

Se encuentran los núcleos de bipolares, horizontales, amacrinas, interplexiformes y células de Müller.

3.9.3.6 Capa plexiforme interna

Elementos intervinientes: axones de células bipolares con procesos de amacrinas y dendritas de ganglionares. Otros elementos son las dendritas de las células interplexiformes.

Se pueden observar sinapsis simples, recíprocas, dadas (un terminal presináptico de célula bipolar con dos dendritas de dos amacrinas o una dendrita de una amacrina y otra de una ganglionar) y seriadas (hay

varios procesos amacrinos que se interponen entre un terminal presináptico de una célula bipolar y un postsináptico de una ganglionar). Además, hay sinapsis con cinta y sin cinta. En las sinapsis con cinta, los axones de las bipolares hacen sinapsis con procesos amacrinos y dendritas de células ganglionares. Las sinapsis químicas convencionales se ven entre amacrinas con bipolares, con otras amacrinas y con ganglionares. Las sinapsis recíprocas se ven entre células bipolares y amacrinas.

Se observan estratos de fibras y conexiones debido a las arborizaciones de los axones de las bipolares y los distintos tipos de amacrinas y ganglionares.

3.9.3.7 Capa de células ganglionares

En esta capa se encuentran los somas de células ganglionares con sus típicos núcleos de cromatina laxa y nucléolo central, las células amacrinas desplazadas, y núcleos de astrocitos. Puede haber sinapsis de procesos amacrinos sobre los somas de ganglionares y sinapsis axosomáticas de axones de bipolares con somas de ganglionares.

3.9.3.8 Capa de fibras del nervio óptico

Aquí se encuentran los axones amielínicos de células ganglionares (se hacen mielínicos al abandonar la retina después de traspasar la lámina cribosa de la papila); también se observan vasos arteriales y venosos, ramas de la arteria y vena centrales de la retina.

3.9.3.9 Membrana limitante interna

Formada por la lámina basal de las células de Müller; según algunos autores, se incluye la dilatación de los procesos internos de las células de Müller con sus uniones.

En la retina se pueden describir, a grandes rasgos, dos tipos de circuitos: *a*) circuito de proyección, directo u *on line*, y *b*) circuitos laterales u *off line*. En el primero, los fotorreceptores establecen sinapsis con las células bipolares y éstas, a su vez, con las células ganglionares. Este circuito es responsable de llevar la información al sistema nervioso. Los segundos circuitos, en la plexiforme externa, están representados principalmente por las células horizontales y permiten la inhibición lateral y el aumento de la discriminación. A nivel de la plexiforme

interna, estos circuitos son más complejos: en ellos participan las células amacrinas que se interponen entre las bipolares y las ganglionares, y permiten la modulación de la señal, mecanismos de integración y elaboración de la información en la retina antes de ser conducida al cuerpo geniculado lateral y a la corteza occipital.

3.9.4 Histofisiología de la retina

La transducción visual ocurre en los fotorreceptores, particularmente en los segmentos externos de aquéllos. Los conos son responsables de la visión en color, de la visión con luz brillante o visión fotópica y de la discriminación fina, mientras que los bastones son responsables de la visión blanco y negro, de la visión en luz difusa o escotópica. El proceso de transducción se describió inicialmente en los bastones, en cuyos discos se encontró la proteína rodopsina. Esta proteína es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR, en inglés) que posee siete dominios de transmembrana. La proteína G con la cual está acoplada se denomina transducina. La proteína rodopsina está compuesta por un caroteno, aldehído de la vitamina A, denominado retinal, más la proteína opsina. En condiciones basales, de ausencia de estímulo lumínico, el retinal se encuentra en conformación *cis* y unido a la opsina. Tras la estimulación lumínica, los fotones producen el cambio de *cis*-retinal a *trans*-retinal, el cual abandona a la opsina y se genera un cambio de la conformación de la proteína opsina; ésta se acopla a la proteína G transducina, la cual se disocia en sus subunidades. La subunidad α de la transducina estimula la GMPc fosfodiesterasa, que degrada al monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) disminuyendo sus niveles intracelulares. La membrana tiene canales de Na^+ gatillados por GMPc. Los canales están abiertos en oscuridad debido a la unión de GMPc. A causa de la disminución del GMPc se cierran los canales de Na^+ . Paradójicamente, se hiperpolariza el fotorreceptor y disminuye la liberación de neurotransmisor. Gracias a los mecanismos de transducción de señales intracelular, la señal se amplifica y se puede adaptar al brillo por un mecanismo de retroalimentación negativo.

El canal de Na^+ permite la entrada de Ca^{2+} también. Al cerrarse, disminuye el Ca^{2+} citosólico, lo que estimula la proteína recoverina. La recoverina estimula la guanilato ciclase y se restablecen los niveles de GMPc. Las concentraciones de calcio

están involucradas en revertir el fotorreceptor a su estado de reposo y en la adaptación a la iluminación constante.

De forma análoga, los conos tienen un tipo de opsinas con distintos pigmentos que absorben luz de longitudes de onda correspondientes a los colores rojo, verde o azul. Ante el estímulo específico de cada caso se genera un mecanismo de transducción de señales que produce la variación del voltaje de membrana (hiperpolarización) y la modificación de la liberación de neurotransmisor por el pedículo del cono correspondiente.

3.9.5 Topografía retiniana

Si bien la retina neural se extiende desde la *ora serrata* hasta la papila, sin embargo su espesor varía según se analice el polo posterior o la proximidad a la *ora serrata*. También varía la cantidad de conos o bastones. En proximidad a la *ora serrata*, la retina periférica es delgada, predominan los bastones y numerosos fotorreceptores hacen sinapsis con unas pocas células bipolares, y éstas con una sola célula ganglionar. Dicha disposición se denomina convergencia y ocasiona una visión con baja resolución. En proximidad al polo posterior, el porcentaje de conos aumenta, los cuales están aún más concentrados en la mácula, y la fóvea está compuesta exclusivamente por conos. En esta última estructura, cada cono hace sinapsis con una única célula bipolar, y a su vez éstas hacen sinapsis con una única célula ganglionar, lo cual permite la discriminación fina de los detalles.

La papila es el punto de ingreso de la arteria central de la retina y de egreso de los vasos venosos y fibras del nervio óptico. Está ubicada unos 3 mm por dentro (interna) respecto del polo posterior. En este punto no hay fotorreceptores, es el punto ciego de la retina. Aquí se encuentra la lámina cribosa, compuesta por tejido conectivo, y que es atravesada por los axones de las células ganglionares que constituyen el nervio óptico. En un corte de la papila se observa que está rodeada por el fondo de saco del espacio subaracnoideo. En los pacientes, esta relación anatómica es de suma importancia porque permite diagnosticar un síndrome de hipertensión endocraneal. Este síndrome, caracterizado por cefalea, fotofobia y vómitos, puede causar un hematoma o un tumor. El aumento de la presión del interior del cráneo es transmitido por el LCR del espacio subaracnoideo hasta este fondo

de saco que provoca la protrusión de la papila hacia el cuerpo vítreo (edema de papila). Este signo puede observarse en un estudio de fondo de ojo mediante un oftalmoscopio.

La mácula lútea es una zona clara/amarillenta de la retina que está ubicada en el polo posterior. Debe su color a la presencia de pigmento de tipo caroteno, la xantofila, en los somas de las células ganglionares. Tiene una forma de disco de aproximadamente 5,5 mm de diámetro. En su centro, la retina es sumamente delgada ya que las distintas capas de la retina se desplazan lateralmente originando una depresión central o fovea, compuesta exclusivamente por conos, donde los fotorreceptores están prácticamente en contacto con la luz. En esta zona no se observan vasos en la retina: es la zona de discriminación fina. La relación de los conos con las demás células es 1:1. Un cono a una bipolar y una ganglionar.

El nervio óptico no es un nervio en sentido estricto. Está compuesto por los axones de las células ganglionares mielinizados, son un fascículo que constituye parte de la sustancia blanca del SNC que está rodeada por las meninges (duramadre, aracnoides y piamadre). Estas cubiertas se continúan a lo largo del nervio óptico hasta la lámina cribosa, allí la paquimeninges se continúa con la esclerótica, y el espacio subaracnoideo origina el fondo de saco anular que rodea externamente la papila y cuya importancia clínica se comentó en el párrafo precedente. El nervio óptico tiene alrededor de un millón de axones los cuales son mielinizados por oligodendrocitos.

3.9.6 Irrigación

La retina está irrigada por su arteria central, la rama de la arteria oftálmica, que ingresa en el ojo por la papila (donde egresan la vena central y los axones que forman el nervio óptico) y se ramifican en dos vasos, uno superior y otro inferior. Estos vasos tienen un pequeño trayecto entre la limitante interna y el vítreo, pero pronto se introducen en la capa fibrosa de la retina donde se dividen en una rama temporal y otra nasal que irrigan los distintos cuadrantes del órgano. Estas arterias se ramifican en vasos de menor calibre que se distribuyen por la retina hasta el límite externo de la capa nuclear interna donde origina un plexo de capilares. La arteria central de la retina y sus ramas son responsables de la nutrición y la oxigenación de la retina interna. La retina externa

recibe sus nutrientes y el oxígeno por difusión a partir de los vasos coroideos. La retina está protegida de agentes externos por una barrera hematorretiniana. Dicha barrera está constituida por el endotelio de los capilares coroideos con su membrana basal, la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario con sus uniones ocluyentes o estrechas. Los capilares de la retina son capilares continuos que poseen células endoteliales con uniones estrechas y una membrana basal continua que envuelve un segundo tipo celular que son las células murales o pericitos intramurales, los cuales muestran, incluso, proteínas contráctiles en sus citoplasmas. Las venas de la retina acompañan a los vasos arteriales y convergen en la vena central de la retina que abandona el órgano por la papila.

Los vasos de la retina son terminales y su oclusión ocasiona la lesión del tejido y genera la ceguera del campo visual que es captado por ese sector de la retina.

Los anexos oculares son: párpados, aparato lagrimal (glándulas y conducto nasolagrimal), conjuntivas y músculos extrínsecos.

3.10 Párpados

Los párpados protegen a los ojos y están compuestos, desde la superficie anterior o externa hasta su superficie posterior, por:

- Piel: una piel delgada con una epidermis algo más pigmentada, dermis con glándulas sebáceas, sudoríparas y un tejido celular subcutáneo de tejido conectivo laxo con adipocitos que suele edematizarse fácilmente.
- Músculo palpebral: es un músculo estriado esquelético que rodea de forma circular ambos párpados (músculo orbicular). Este músculo es voluntario y está innervado por el nervio facial (VII), como los restantes músculos de la mímica.
- Tarso: es una suerte de esqueleto fibroso de los párpados constituido por tejido conectivo denso que se extiende cerca de los bordes palpebrales de comisura a comisura. Posee en su interior las glándulas de Meibomio, que resultan de la fusión de alrededor de 30 glándulas sebáceas y que vierten su secreción hacia el borde de los párpados.
- Otros músculos del párpado: el músculo elevador del párpado está constituido por músculo estriado, se inserta en el borde superior del tarso y en la

órbita, y es inervado por fibras del nervio motor ocular común (III par). Los músculos tarsales superior e inferior están constituidos por músculo liso, y son inervados por el sistema simpático.

- En los bordes de los párpados se observan folículos pilosos carentes de músculo piloerector que originan las pestañas, pequeñas glándulas sebáceas o glándulas ciliares o de Zeis y glándulas sudoríparas apócrinas denominadas glándulas de Moll.
- En su cara posterior o interna, los párpados están revestidos por una mucosa denominada conjuntiva. La conjuntiva se repliega en los fondos de saco conjuntival superior e inferior y luego tapiza la superficie de la esclerótica (conjuntiva ocular o bulbar). Presenta un epitelio cilíndrico estratificado que tiene entre dos y cinco capas de células y algunas células caliciformes. La lámina propia es de tejido conectivo laxo cerca del epitelio y contiene algunos linfocitos, mastocitos y macrófagos. El tejido conectivo es más denso en proximidad de la esclerótica y presenta vasos y nervios.

3.11 Glándulas lagrimales

Tienen la forma de almendras y se encuentran en la cavidad orbitaria, en el sector superior y externo del globo ocular. Cumplen la función de producir las lágrimas, que son el principal componente del film precorneal. Este film humedece al epitelio, lo lubrica favoreciendo el movimiento y la limpieza por los párpados, y además desempeña un papel bactericida e inmunológico por contener lisozima e IgA, respectivamente. Las glándulas están divididas por tabiques de tejido conectivo en lóbulos independientes que secretan sus productos por medio de seis conductos excretores al fondo de saco conjuntival superior. Las glándulas son tubuloalveolares compuestas de tipo seroso, aunque pueden presentar pequeñas gotas lipídicas en sus citoplasmas. Los adenómeros están rodeados por células mioepiteliales. Hay otras glándulas lagrimales de menor tamaño —denominadas accesorias— en el fondo de saco bulbar y en la conjuntiva palpebral.

La secreción de las glándulas se drena en el ángulo interno del ojo, en el lago lagrimal a través de los puntos lagrimales (uno en cada párpado); allí son conducidas por los conductos lagrimales al saco

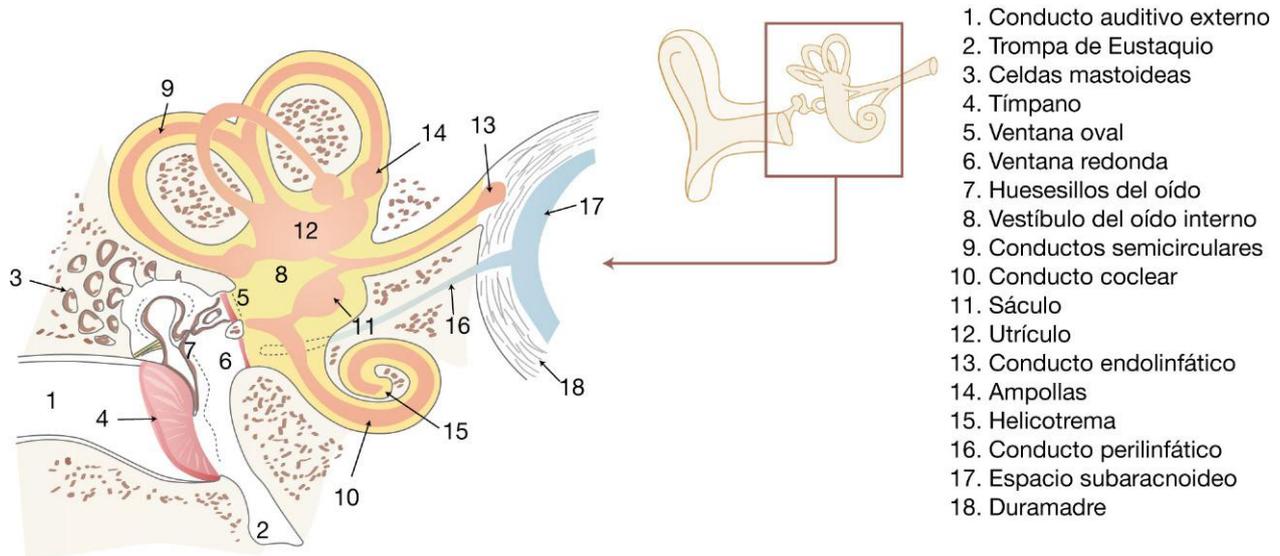
lagrimal y de éste por el conducto nasolagrimal a la cavidad nasal.

Los conductos lagrimales están revestidos por un epitelio plano estratificado el cual asienta sobre un manguito de tejido conectivo denso y poseen en su parte vertical tejido muscular. El saco lagrimal y el conducto nasolagrimal están revestidos por un epitelio cilíndrico seudoestratificado rodeado de tejido conectivo laxo y éste, a su vez, está envuelto por tejido conectivo denso con algunas fibras elásticas.

4 OÍDO

En los vertebrados se han desarrollado órganos sensoriales que detectan no sólo el sonido sino también el equilibrio. Éste es el caso del oído interno, un órgano que transduce el sonido en la cóclea y los cambios de aceleración lineal y angular, relacionadas con el equilibrio, en las máculas del utrículo-sáculo y en los conductos semicirculares, respectivamente (fig. 20.10).

El oído está compuesto por tres porciones: el oído externo, el oído medio y el oído interno. El oído externo incluye el pabellón auricular u oreja y el conducto auditivo externo, que se extiende hasta la membrana del tímpano. El oído medio incluye una cavidad, la cavidad del tímpano o timpánica, que aloja los huesecillos del oído (martillo, yunque y estribo) que están articulados entre sí y que poseen pequeños músculos (músculo del martillo y músculo del estribo). Esta cavidad limita con el oído externo por medio de la membrana timpánica y con el oído interno por medio de la ventana oval cubierta por una membrana sobre la cual se asienta la platina del estribo y la ventana redonda con su membrana propia. El oído interno está constituido por una estructura en forma de caracol denominada cóclea, que está en el interior de la porción petrosa del hueso temporal. Esta estructura está labrada en el interior del hueso, lo que constituye el laberinto óseo, en cuyo interior se aloja la porción membranosa de la cóclea, que es la rampa coclear. Entre ambas estructuras se encuentra un líquido conocido como perilinfa, que circula por las rampas vestibular y timpánica, mientras que en el interior de la rampa coclear se encuentra la endolinfa (v. fig. 20.10).



1. Conducto auditivo externo
2. Trompa de Eustaquio
3. Celdas mastoideas
4. Tímpano
5. Ventana oval
6. Ventana redonda
7. Huesecillos del oído
8. Vestíbulo del oído interno
9. Conductos semicirculares
10. Conducto coclear
11. Sáculo
12. Utrículo
13. Conducto endolinfático
14. Ampollas
15. Helicotrema
16. Conducto perilinfático
17. Espacio subaracnoideo
18. Duramadre

FIGURA 20.10 Esquema de la anatomía del oído externo, del oído medio y del oído interno.

4.1 Oído externo

Está constituido por el pabellón auricular u oreja y el conducto auditivo externo.

El pabellón auricular tiene un esqueleto de cartílago elástico salvo en el trago. Este cartílago está recubierto de piel fina con delgados vellos que parten de folículos con glándulas sebáceas. La forma particular del pabellón auricular, similar a un embudo, se debe al cartílago y le permite conducir las ondas sonoras al conducto auditivo externo.

El conducto auditivo externo se extiende desde el pabellón auricular hasta la membrana del tímpano. Tiene dos porciones, una cartilaginosa o externa (2/3) y una ósea o interna (1/3). Su porción externa está rodeada por un armazón cartilaginoso que es la continuación del cartílago elástico del pabellón auricular, y está revestido por piel fina con pelos y glándulas sebáceas. Los pelos ocupan la luz y dificultan la entrada de objetos e insectos. Además, en la piel de esta parte del conducto se encuentran glándulas sudoríparas apocrinas denominadas glándulas ceruminosas. La secreción de estas glándulas y de las sebáceas constituye el cerumen, que impide la maceración del epitelio. En su tercio interno, el conducto está rodeado por hueso y en la piel que lo rodea apenas hay glándulas ni pelos.

4.2 Oído medio

Está compuesto por la cavidad del tímpano o tímpanica, los huesecillos del oído (martillo, yunque y

estribo) que están articulados entre sí y que poseen pequeños músculos (músculo del martillo y músculo del estribo). Esquemáticamente, la cavidad puede interpretarse como un cubo labrado en el interior de la porción petrosa del hueso temporal. Este cubo limita por su pared externa con el conducto auditivo externo por medio de la membrana timpánica, por su pared interna limita con el oído interno por medio de las ventanas oval y redonda, en su pared posterior se encuentra el antro mastoideo que lo comunica con las celdas mastoideas, y en su pared anterior se encuentra la abertura de la trompa de Eustaquio, que es un conducto que la comunica con la rinofaringe. Su pared superior carece de ventanas o conexiones y se relaciona con la base del cráneo. La cavidad timpánica está revestida por una delgada mucosa que tiene un epitelio plano simple y una delgada lámina propia de tejido conectivo que se fija al periostio. El epitelio se transforma en el epitelio respiratorio (cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes) en la trompa de Eustaquio (v. fig. 20.10).

4.2.1 Membrana del tímpano

Se trata de una membrana lisa, de aspecto nacarado, que presenta una parte tensa y una porción superior más laxa o flácida. Separa anatómicamente el oído externo del oído medio. Está compuesta por un tejido plano estratificado del lado externo que es la continuación del epitelio del conducto. El epitelio

asienta sobre una delgada lámina de tejido conectivo subepidérmico que carece de glándulas y pelos. El estroma está constituido por tejido conectivo colágeno denso cuyas fibras colágenas se disponen de forma radiada en su parte externa, irradiando del punto de inserción del mango del martillo hacia la periferia, y en forma circular en su parte interna. La cara interna de la membrana está revestida por una mucosa que presenta un epitelio plano simple y una delgada lámina propia. Fisiológicamente, el tímpano vibra como consecuencia del sonido, y transmite el movimiento al martillo que se inserta en él.

Los huesecillos del oído medio son el martillo, el yunque y el estribo. Estos tres huesos tienen articulaciones entre sí y están fijados a la cavidad timpánica por ligamentos. El martillo, además, se encuentra unido por el mango a la membrana del tímpano y el estribo; por medio de su platina, ocluye la ventana oval que comunica con la rampa vestibular de la cóclea. Histológicamente, los huesecillos están formados por hueso compacto y revestidos por la misma mucosa que la caja del tímpano. Además, en estos huesecillos se insertan dos músculos: el músculo del martillo, responsable de tensar la membrana timpánica, y el músculo del estribo, que es el músculo más pequeño del organismo, el cual se contrae ante sonidos intensos y, al disminuir los movimientos de las cadenas de huesecillos, protege al oído del efecto dañino de estos sonidos fuertes. Los huesecillos del oído se encargan de transmitir la vibración de la membrana del tímpano (originada por el sonido) a la ventana oval, que comunica con la rampa vestibular del oído interno. Allí, el movimiento de la platina del estribo genera la vibración de la perilinfa contenida en las rampas.

4.2.2 Trompa de Eustaquio

Es un conducto que comunica la cavidad timpánica con la rinofaringe; posee una porción ósea (tercio próximo a la cavidad timpánica) y una porción cartilaginosa (porción próxima a la rinofaringe). Su luz está revestida por una mucosa con un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes y una lámina propia de tejido conectivo que es delgada en la porción ósea y que es más importante, de tipo laxo y con glándulas mucosas, en su porción cartilaginosa. En su desembocadura en la rinofaringe se observa tejido linfático que constituye las amígdalas

tubáricas. Las trompas de Eustaquio permiten el equilibrio de presiones entre la cavidad timpánica y el conducto auditivo externo.

4.3 Oído interno

El oído interno se encuentra en la porción petrosa del temporal e incluye un laberinto óseo y un laberinto membranoso. Este último se aloja en el interior del laberinto óseo. Entre ambos hay un líquido denominado perilinfa, y en el interior del laberinto membranoso se encuentra otro líquido denominado endolinfa.

El laberinto óseo incluye un vestíbulo y tres conductos semicirculares que alojan el sáculo, el utrículo y conductos semicirculares membranosos que constituyen el órgano del equilibrio y, por otro lado, la cóclea o caracol que contiene la rampa coclear donde está el órgano de Corti. Mientras el vestíbulo es posterior y externo, la cóclea o caracol es anteromedial. Los conductos semicirculares se orientan en tres planos del espacio a 90 grados unos respecto de otros; el conducto semicircular externo es horizontal, el anterior es vertical y forma un ángulo de 45 grados con el plano medial, y el posterior comparte su rama anterior con la rama posterior del conducto anterior y se encuentra a 90 grados respecto de este último. Cada uno de estos conductos posee uno de sus extremos dilatado, formando una ampolla en su desembocadura en el vestíbulo.

La cóclea es una estructura hueca con la forma de un caracol que posee un eje óseo, columela o modiolo, cuyo eje basoapical se orienta de posterior a anterior y de lateral a medial. Esta cavidad tiene un túnel que da dos vueltas y tres cuartos alrededor del eje o columela. Esta última tiene una delgada lámina espiral ósea que, de manera análoga a los dientes de un tornillo, la rodea desde la base hasta su vértice dividiendo el túnel descrito de forma incompleta. En el vértice de esta lámina se inserta una membrana de tejido conectivo que se extiende hasta la pared opuesta del túnel y la divide por completo: es la membrana basilar.

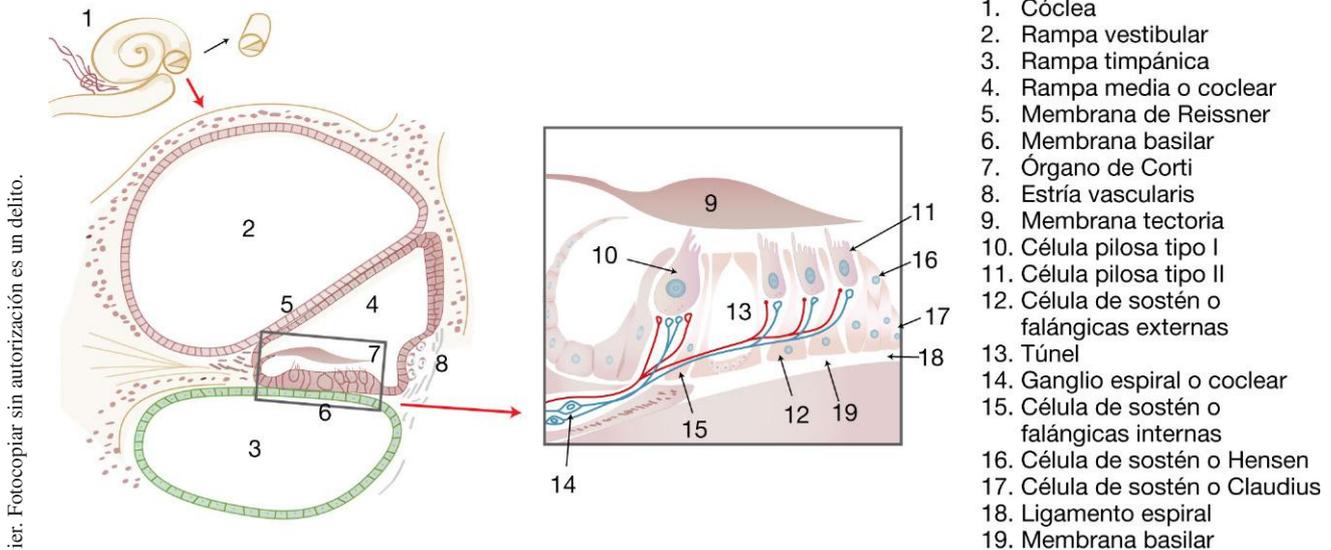
El laberinto coclear es la porción del laberinto membranoso que se encuentra en el interior de la cóclea. Este laberinto origina la rampa coclear o caracol membranoso, el cual se extiende desde la base del caracol (fondo de saco utricular) hasta el vértice del helicotrema. Su fondo de saco utricular

se comunica con el saco membranoso utricular por el *canalis reuniens*. El conducto coclear descansa sobre la membrana basilar y divide el interior de la cóclea en tres rampas: la rampa vestibular, la rampa coclear y la rampa timpánica. Una delgada membrana revestida por epitelios planos simples separados por sus láminas basales fusionadas, la membrana vestibular, se extiende desde un engrosamiento del periostio de la lámina espiral hasta la pared opuesta del túnel coclear, separando la rampa coclear de la rampa vestibular. La membrana basilar, que está compuesta por tejido conectivo, posee un epitelio plano simple en su cara inferior y un epitelio especializado en su cara superior (órgano de Corti); separa la rampa coclear de la rampa timpánica. Tanto la rampa vestibular como la rampa timpánica están revestidas por una delgada mucosa de epitelio plano simple que se apoya sobre una lámina delgada de tejido conectivo. Ambas están llenas con perilinfa y se comunican una con la otra a la altura del vértice coclear en la zona conocida como helicotrema (fig. 20.11).

La rampa coclear muestra, en el corte longitudinal del caracol, una sección triangular con una pared externa, que presenta un engrosamiento del periostio o ligamento espiral, sobre el cual está el único epitelio vascularizado (estratificado) del organismo, que es la estría vascular (*estria vascularis*). En esta estructura se sintetiza la endolinfa que llena el interior de la rampa coclear. Las células epiteliales

muestran numerosas invaginaciones de sus membranas, bombas Na^+/K^+ ATPasa y bombas de K^+ . En la parte inferior de la pared externa se encuentra el rodete del ligamento espiral y la inserción de la membrana basilar.

En el piso de la rampa coclear, apoyado sobre la membrana basilar, se ubica el órgano de Corti, que es la estructura sensorial responsable de la audición; es el transductor del sistema auditivo. Sobre esta membrana se puede ver, desde el interior o vértice de la rampa coclear hacia el exterior, los elementos que se indican a continuación: un engrosamiento del periostio de la lámina espiral ósea o limbo de la lámina espiral que llega hasta el surco espiral interno y que presenta en su parte superior un conjunto de células epiteliales especializadas que son las células interdentarias, las cuales revisten el surco espiral interno y se continúan con las células limitantes internas. Estas células tienen características secretoras y posiblemente originen la membrana tectoria que se extiende sobre las células ciliadas del órgano de Corti. Este órgano tiene dos tipos celulares principales: *a*) células de sostén, y *b*) células ciliadas (v. fig. 20.11). Las células de sostén incluyen las células limitantes externas, las células falángicas externas, los pilares externos del túnel de Corti, los pilares internos del túnel de Corti, las células falángicas externas (de Deiters) y las células limitantes externas (de Hensen). Estas células descansan sobre una lámina basal que las separa de



© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 20.11 A la izquierda, un esquema de un corte transversal de la cóclea donde se observan las rampas vestibular, coclear y timpánica. En el centro, un esquema del detalle celular del órgano de Corti.

la membrana basilar y se unen en su parte apical por complejos de unión que incluyen uniones estrechas u ocluyentes. Tienen un desarrollo particular del citoesqueleto (microtúbulos y microfilamentos). Entre los pilares del túnel de Corti se forma un espacio, el túnel homónimo, que se comunica con otros espacios intercelulares pero que está completamente aislado de la luz de la rampa coclear por las uniones ocluyentes o estrechas del epitelio. El túnel de Corti contiene un líquido cuya composición es similar al líquido extracelular y se llama cortilinfá. Más externamente se encuentran otras células epiteliales, células de sostén externas o de Claudius y Boettcher, que se continúan con el revestimiento epitelial del surco espiral externo pero que no se consideran parte del órgano de Corti.

4.3.1 Las células ciliadas internas y externas

Las células ciliadas internas, también denominadas células pilosas internas, constituyen una única hilera de células por dentro de los pilares del túnel de Corti. Son redondeadas o piriformes (forma de pera), poseen núcleo basal y un citoplasma apical estrecho. Su membrana plasmática apical presenta numerosos estereocilios que se orientan como una letra «U» aplanaada con la abertura hacia el pilar interno de Corti. Se apoyan sobre las células falángicas internas, que las envuelven completamente. Sin embargo, estos estereocilios no llegan a contactar con la membrana tectoria. Las células ciliadas presentan un engrosamiento de la red terminal de filamentos en su porción apical que forman la placa cuticular y uniones ocluyentes que la sujetan a las células vecinas. También poseen un centriolo que puede observarse en su parte apical. En la región basal, entre las células ciliadas y las células falángicas internas, pueden observarse terminales aferentes que reciben contactos sinápticos de las células ciliadas. En las células ciliadas pueden visualizarse cintas sinápticas asociadas a vesículas sinápticas en las zonas de contacto con los terminales aferentes. Esto es análogo a lo observado en fotorreceptores y células bipolares de la retina. Además, es posible ver terminales axónicos o eferentes en el espacio entre las células falángicas y las células ciliadas internas. Estas fibras hacen sinapsis con las fibras aferentes y establecen un control central que modula la información aferente.

Las células ciliadas externas, también denominadas células pilosas externas, constituyen tres hileras

de células por fuera del túnel de Corti. Son cilíndricas y más altas que las ciliadas internas, poseen núcleo basal y una placa cuticular apical, que al microscopio electrónico muestra ser una condensación de los microfilamentos. En el citoplasma apical se puede observar un centriolo. La membrana apical muestra hasta 100 estereocilios, los más largos de las cuales contactan e incluso están incluidas en la membrana tectoria. La microscopía de barrido o *scanning* muestra que los estereocilios tienen una disposición en «W» con su parte abierta orientada hacia los pilares del túnel de Corti. En su parte basal, las células ciliadas externas descansan sobre tres hileras de células falángicas externas que las envuelven parcialmente. En el espacio entre ambos tipos celulares se pueden observar terminales aferentes y eferentes que establecen contacto sináptico, en ambos casos, de forma directa con las células ciliadas externas.

La membrana tectoria es una lámina carente de células, compuesta por distintos tipos de colágeno (II, V y IX) y glucosaminoglucanos, que es sintetizada por las células interdentadas y que se extiende desde el labio vestibular de la lámina espiral hasta las células limitantes externas. Se ha comunicado la existencia de otras proteínas —la otogelina y la tectorina— que también estarían en las membranas otolíticas de las máculas. En la membrana tectoria se inserta la parte apical de los estereocilios de las células ciliadas externas, pero no hay evidencias de que se inserten los estereocilios de las células ciliadas internas, aunque este último punto podría ser artefactual (v. [fig. 20.11](#)).

4.3.2 Histofisiología

Cuando llega un sonido, éste genera la vibración de la membrana del tímpano. Esa vibración genera el movimiento del martillo, el cual transmite ese movimiento vibratorio al yunque y éste al estribo. La platina del estribo, insertada en la ventana oval, genera un movimiento ondulatorio de la perilinfa de la rampa vestibular que llega al helicotrema, donde se continúa por la rampa timpánica hasta la ventana redonda, donde la membrana que la ocluye se mueve compensando el desplazamiento del líquido que es incompresible. El movimiento ondulatorio del líquido genera el ascenso y el descenso de la membrana basilar sobre la cual se asienta el órgano de Corti. El órgano está inmerso en endolinfa, que posee un alto contenido de potasio, y sus células ciliadas tienen una diferencia

de potencial de -150 mV respecto del medio. Ante los movimientos ascendentes o descendentes de la membrana basilar, los estereocilios experimentan movimientos de flexión que abren canales iónicos de K^+ que estarían de alguna manera acoplados a una proteína transductora mecanoeléctrica; de esta manera se genera la despolarización celular. A continuación, la apertura de canales de Ca^{2+} generada por la despolarización provoca la liberación del contenido de las vesículas sinápticas (el neurotransmisor) en las sinapsis que realizan las células ciliadas con las fibras aferentes. Sin embargo, debe remarcar que si bien el movimiento de los estereocilios hacia fuera (acercándolas del cuerpo basal), por ascenso de la basilar, genera la despolarización, el movimiento inverso genera la hiperpolarización celular. De esta manera ocurre la transducción del sonido a un lenguaje de despolarización de membranas que puede ser interpretado por el sistema nervioso. Finalmente, cabe mencionar que existe una localización tonotópica del sonido según la frecuencia de éste a lo largo de la rampa coclear, mientras los de menor frecuencia se localizan a nivel del helicotrema, los de alta frecuencia llegan a la región basal y las frecuencias intermedias se ubican entre ambos extremos.

El órgano de Corti está *inervado* por neuronas presentes en la columela o modiolo y que constituyen el ganglio espiral. Estas neuronas bipolares envían sus dendritas a las células ciliadas internas (95%, principales células sensoriales) y a las células ciliadas externas (5%). Sus axones constituyen la rama coclear del VIII par. Estas fibras llevan la información a los núcleos cocleares presentes en el bulbo, donde se encuentran neuronas cuyos axones ascienden al tálamo (cuerpo geniculado medial), llevando la información auditiva y de allí se envía a la corteza auditiva (lóbulo temporal).

4.4 Laberinto vestibular

Su porción membranosa incluye el utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares membranosos, el conducto y el saco endolinfáticos. El utrículo se encuentra por arriba y por detrás del vestíbulo y en él desembocan los conductos semicirculares. El sáculo se encuentra por debajo y por delante del vestíbulo, y está comunicado con el utrículo por el conducto utriculosacular. Del sáculo parte el conducto

endolinfático que comunica con el saco endolinfático; además, el sáculo se conecta por medio del *canalis reuniens* con la porción utricular del conducto coclear.

Todas las estructuras membranosas mencionadas tienen una delgada pared compuesta por tejido conectivo y epitelio plano simple. Sin embargo, en sitios especiales se encuentra un engrosamiento del epitelio que genera, tanto en el utrículo como en el sáculo, dos estructuras con forma de disco denominadas máculas. Éstas se encuentran, una de manera horizontal, en el piso del utrículo, y la otra vertical, en la pared interna del sáculo. Además, se encuentran engrosamientos epiteliales en las dilataciones ampulares o ampollas de los conductos semicirculares que constituyen las crestas ampulares (v. [fig. 20.10](#)).

Las máculas y las crestas ampulares son los neuroepitelios sensoriales que captan respectivamente las variaciones de aceleración lineal y angular del cuerpo. En ambos casos se observa un epitelio cilíndrico con dos tipos celulares: células de sostén y células ciliadas. Las células de sostén son células cilíndricas con núcleo basal, presentan un importante desarrollo del citoesqueleto con una red terminal y cuentan con complejos de unión entre sí y con las células ciliadas. Estas últimas son de tipo I o de tipo II ([fig. 20.12](#)).

Las células ciliadas o pilosas tipo I son piriformes o redondeadas, poseen en sus núcleos basales un citoplasma apical angosto con aproximadamente 50 estereocilios y un cinocilio apicales. El cinocilio muestra nueve pares de microtúbulos periféricos y un par central al microscopio electrónico. Los estereocilios son largas microvellosidades que carecen de microtúbulos en su interior. La célula está envuelta casi por completo por un terminal aferente en forma de cáliz. La célula ciliada tipo I hace sinapsis con el terminal y muestra cintas sinápticas rodeadas de vesículas al igual que los fotorreceptores. Este tipo celular parece ser el más importante en la transducción de señales relacionadas con el equilibrio.

Las células ciliadas o pilosas tipo II tienen forma cilíndrica y presentan sus núcleos a distintas alturas. De forma análoga a las de tipo I, tienen un cinocilio y varios estereocilios. En su parte basal se encuentran terminales aferentes y eferentes que establecen sinapsis con la célula ciliada. En la presinapsis de la célula ciliada se pueden observar cintas sinápticas y vesículas sinápticas como en las de tipo I y los fotorreceptores. Las terminales eferentes hacen sinapsis directamente

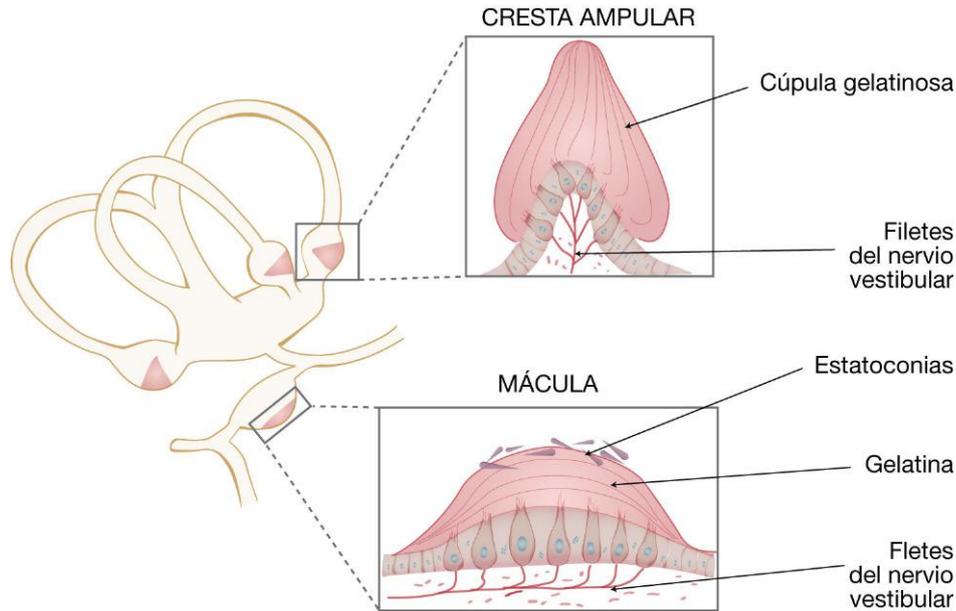


FIGURA 20.12 Esquema de un corte de la cresta ampular de los conductos semicirculares del utrículo y de la mácula del sáculo. En ambos casos se representan las células ciliadas responsables de la recepción del movimiento.

sobre la célula ciliada tipo II, estableciendo un control eferente modulador.

Las células ciliadas de las máculas y de las crestas ampulares están inmersas en una sustancia gelatinosa compuesta por glucosaminoglucanos y proteínas. En el caso de las máculas, esa sustancia constituye una membrana sobre la cual se encuentran estructuras cristalinas compuestas por carbonato de calcio denominadas otolitos o estatoconias, que le dan el nombre de membrana otolítica. En el caso de las crestas ampulares, esa sustancia llena por completo la dilatación ampular de los conductos semicirculares, constituyendo las cúpulas. Las cúpulas están sujetas por los estereocilios de las células de la cresta, que hacen las veces de bisagra, y pueden experimentar un movimiento de ida y vuelta como consecuencia del desplazamiento de la endolinfa por los conductos semicirculares.

4.4.1 Histofisiología

Debido a su localización, las máculas del utrículo y el sáculo envían información posicional y de variación de la aceleración lineal. El movimiento ascendente o descendente, o hacia delante y atrás o lateral, genera un desplazamiento de los otolitos sobre las membranas homónimas que generan la incurvación de los estereocilios de las células tipos I y II. Mientras

que el movimiento de los estereocilios hacia el cinocilio genera la despolarización y la liberación del neurotransmisor, el movimiento opuesto genera la hiperpolarización y la disminución de la descarga de neurotransmisores. De forma análoga, los movimientos rotatorios generan el movimiento de la endolinfa en los conductos semicirculares que desplaza la cúpula de las dilataciones ampulares. Como en ellas se encuentran inmersos los estereocilios, el movimiento en uno u otro sentido genera la despolarización o la hiperpolarización celular, con sus consecuencias.

Las estructuras están inervadas por neuronas bipolares del ganglio de Scarpa, cuyos axones forman el componente vestibular del VIII par que termina en los núcleos vestibulares del tronco encefálico, los cuales envían la información a la corteza primaria, al cerebelo y a los núcleos oculomotores (III, IV y VI).

4.5 Formación y drenaje de la endolinfa

La endolinfa es un líquido que tiene una baja concentración de iones sodio y una alta concentración de potasio. Se parece al líquido intracelular. Se forma a nivel de la estra vascular y posiblemente también por células oscuras que recubren el laberinto vestibular. Es un líquido importante en la despolarización de las células ciliadas del aparato vestibular y de la cóclea.

La endolinfa se drena aparentemente en células con una característica absortiva que se encuentran en el saco endolinfático.

4.6 Irrigación

El oído externo y medio están irrigados por ramas de la carótida externa. El oído interno está irrigado por la arteria laberíntica, rama de la cerebelosa inferior o de la basilar. Sus ramas acompañan a la división del nervio vestibulococlear (VIII par). El drenaje venoso se produce por los vasos venosos del vestíbulo y de la cóclea a una vena común que desemboca en un seno venoso de la duramadre.

5 PROYECCIÓN CLÍNICA

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD, del inglés *age related macular degeneration*) es una enfermedad multifactorial degenerativa de la retina. Afecta a personas de más de 50 años y es la principal causa de ceguera legal (imposibilidad de lectura) en los países desarrollados. Esta enfermedad provoca la degeneración de los fotorreceptores de la mácula por lo que se pierde la visión color, la visión discriminativa y la visión central pero se conserva la visión periférica que le permite a la persona un cierto grado de independencia. Nunca se pierde completamente la visión.

Existen dos variantes de la enfermedad: una denominada «húmeda», que afecta al 10-15% de los pacientes, y otra denominada «seca», que afecta al 85-90% de los pacientes. Sin embargo, muchas veces la enfermedad comienza como una variante seca y evoluciona a la variante húmeda. La evolución de la enfermedad conduce a la ceguera legal en un lapso de tiempo variable que puede ser de 3 años. En ambas variantes, el primer hallazgo patológico es la formación de depósitos de amiloide debajo del epitelio pigmentario (EP) denominados *drusas* (del alemán, *Drusen*, que significa «nódulo pétreo»).

Estos depósitos dificultan la difusión de nutrientes y de oxígeno desde la coroides al epitelio pigmentario. Esto conduce a la degeneración del EP y de los fotorreceptores, produciendo la pérdida de visión.

En la variante húmeda, el EP responde a estos déficits mediante la síntesis y la liberación de factores de crecimiento; el principal factor que secreta es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Éste induce la proliferación vascular produciendo una importante neovascularización a partir de los vasos coroideos que invaden el epitelio pigmentario. Además, hay un aumento de la permeabilidad vascular, por lo que se produce un exudado, de ahí el nombre de variante «húmeda». El exudado sobrepasa la membrana de Bruch y el EP, acumulándose entre el epitelio y la retina, y favoreciendo el desprendimiento de esta última, con sus consecuencias. Entre las terapias utilizadas se encuentra la terapia con láser y el uso de anticuerpos monoclonales contra el VEGF. Estos últimos constituyen la terapia más moderna, se administran por vía intravítrea y tienen un efecto benéfico que frena la progresión de la enfermedad en los pacientes que experimentan la variante húmeda. Sin embargo, todavía no hay una terapia eficaz para los pacientes que padecen la variante seca, por lo que es necesario continuar investigando para encontrar un tratamiento eficaz que incluya a esta última variante de la AMD.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fawcett DW. Tratado de histología. 12.ª ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
- Geneser F. Histología. 3.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2000.
- Weiss L. Histología. 5.ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1986.
- Pecci Saavedra J, Vilar O, Pellegrino de Iraldi A. Histología médica. Buenos Aires: López Libreros; 1990.
- Ross MH, Pawlina W, Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 6.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.

Autoevaluación

Preguntas

1. Describa brevemente la estructura histológica de la córnea.
2. Describa brevemente la estructura histológica del iris.
3. Mencione las capas de la retina y los principales tipos celulares que se encuentran en ésta.
4. ¿Cuáles son las diferencias entre los conos y los bastones?
5. ¿Cuáles son los tipos celulares receptores del órgano de Corti? Descríbalos brevemente.

Respuestas

1. La córnea está constituida por: a) el epitelio anterior, de tipo plano estratificado no queratinizado; b) la membrana de Bowman, que es la parte más anterior del estroma; c) el estroma propiamente dicho, de tejido conectivo colágeno denso modelado laminar; d) la membrana de Descemet, que es una membrana basal engrosada, y e) el epitelio posterior o endotelio, que es un epitelio plano simple.
2. El iris está constituido principalmente por tejido conectivo laxo ricamente vascularizado y posee melanocitos. Su estructura histológica presenta: a) fibroblastos estrellados de naturaleza epitelioide en su cara anterior; b) la lámina anterior del estroma constituida por tejido conectivo con fibras colágenas, fibroblastos y melanocitos; c) la capa vascular o estroma vascular, cuyos vasos poseen endotelio, pericitos y adventicias gruesas inmersas en una matriz de tejido conectivo laxo, y d) epitelio cúbico biestratificado, que posee una capa posterior pigmentada y una capa anterior de células mioepiteliales, que constituyen el músculo dilatador del iris. El iris contiene, además, fibras musculares lisas de disposición circular en el estroma, próximo a la pupila, que constituyen el esfínter de esta última.
3. Las capas de la retina son: I) epitelio pigmentario; II) capa de segmentos de conos y bastones; III) membrana limitante externa; IV) capa nuclear externa; V) capa plexiforme externa; VI) capa nuclear interna; VII) capa plexiforme interna; VIII) capa de células ganglionares; IX) capa fibrosa o de fibras del

nervio óptico, y X) membrana limitante interna. Los principales tipos celulares que se encuentran en la retina son: a) células fotorreceptoras; b) células horizontales; c) células bipolares; d) células amacrinas; e) células interplexiformes, y f) células ganglionares; todas estas son neuronas. Además, hay células gliales: astrocitos, microglíocitos y células de Müller.

4. Los conos tienen segmentos externos más cortos que los bastones y de forma cónica. Los segmentos externos de los bastones son más largos y cilíndricos. Los segmentos externos de ambos fotorreceptores tienen estructuras multilaminares en su interior, pero en los conos son producto de la invaginación de la membrana plasmática, mientras que en los bastones son discos independientes. Los conos se encuentran predominantemente en el polo posterior, en la mácula. La fóvea, una depresión que está en el centro de la mácula, está constituida exclusivamente por conos. Los bastones predominan en la retina periférica. Los conos son los encargados de la visión de los colores y de la discriminación fina. Los bastones se encargan de la visión blanco y negro y de la visión nocturna.
5. Las células receptoras del órgano de Corti son las células ciliadas internas y externas. Las *células ciliadas internas* forman una única hilera de células por dentro de los pilares del túnel de Corti. Son redondeadas o piriformes (forma de pera), poseen núcleo basal y citoplasma apical estrecho. Su membrana plasmática apical presenta numerosos estereocilios que se orientan como una letra «U» aplanada. En la región basal, entre las células ciliadas y las células falángicas internas, se observan terminales aferentes; y en el citoplasma de las células ciliadas se encuentran cintas sinápticas asociadas a vesículas sinápticas. Por su parte, las *células ciliadas externas* constituyen tres hileras de células por fuera del túnel de Corti. Son cilíndricas y más altas que las ciliadas internas, poseen núcleo basal, la membrana apical muestra hasta 100 estereocilios que tienen una disposición en «W». En su parte basal se observan terminales aferentes y eferentes que establecen contacto sináptico, en ambos casos, de forma directa con las células ciliadas externas.

Página deliberadamente en blanco

A

- Ácidos nucleicos, 2
 - ADN, 3
 - ARN, 3
 - ARNm, 3
 - ARNr, 3
 - ARNt, 3
 - pequeños
 - citoplasmáticos, 3
 - nucleares, 3
- Alvéolos, 213
 - atrio, 213
 - conductos alveolares, 213
 - epitelio alveolar
 - barrera hematoalveolar, 213
 - células de polvo, 216
 - macrófagos alveolares, 216
 - neumocito tipo
 - I, 213
 - II, 213
 - II, 215
 - surfactante, 214
 - espólón, 213
 - sacos alveolares, 213
- Análisis de imágenes, 39
- Aparato cardiovascular, 172
 - patrón histológico básico, 173
 - túnica
 - adventicia, 173
 - íntima, 173
 - media, 173

B

- Barreras del cerebro, 375
 - hematoencefálica, 375
 - ventanas del cerebro, 375
- líquido
 - espinal-encefálica, 375
 - espinal-hemática, 375
- Boca, 242
 - dientes, 243
 - encía, 243
 - glándulas salivales, 244
 - parótidas, 244
 - sublingual, 244
 - submaxilar, 244
 - labios, 243
 - lengua, 243
 - mejillas, 243
 - paladar, 243

- Bronquio, 211
 - capas, 211
- Bronquiolos, 211
 - epitelio bronquiolar, 212
 - células
 - ciliadas, 212
 - de Clara, 212
 - de SNED, 212
 - «en cepillo», 212
 - propiamente dicho, 212
 - respiratorio, 212
 - terminal, 212

C

- Cartílago, 133
 - componentes
 - condroblastos, 134
 - condrocitos, 134
 - matriz cartilaginosa, 134
 - pericondrio, 134
 - zona
 - interterritorial, 134
 - territorial, 134
 - crecimiento
 - apositional, 137
 - intersticial, 137
 - histofisiología, 140
 - tipos
 - elástico, 138
 - fibroso, 140
 - hialino, 138
- Célula(s), 2
 - citoplasma, 2
 - membrana plasmática, 2
 - eucariótica, 3
 - mitocondrias, 9
 - ADN mitocondrial, 9
 - citósol, 10
 - citósol, glucólisis anaeróbica, 10
 - citósol, gluconeogénesis, 10
 - citósol, polirribosomas libres, 10
 - crestas, 9
 - forma, 9
 - fotomicrografía electrónica, 9
 - matriz mitocondrial, 9
 - ubicación, 10
 - núcleo
 - cromatina, 5
 - forma, 5

- sistema de endomembranas, 5
 - aparato de Golgi/lisosomas, 5
 - envoltura nuclear, 5
 - retículo endoplásmico
 - granular, 5
 - retículo endoplásmico
 - liso, 5
- forma, 2
- gliales, 125
 - astrocitos, 126
 - barrera hematoencefálica, 127
 - fibrosos, 126
 - funciones, 126
 - GFAP, 126
 - protoplasmáticos, 126
 - microgliales, 128
 - oligodendrocitos, 127
- macromoléculas, 2
- núcleo, 2
- organoides, 2
- tamaño, 2
- Cerebelo, 360
 - capa
 - de células de Purkinje, 361
 - granular, 361
 - células de Golgi, 364
 - células de Lugaro, 364
 - células grano, 364
 - células monodendríticas, 364
 - glomérulos cerebelosos, 364
 - molecular o plexiforme, 361
 - células en cesto, 363
 - células estrelladas, 363
 - células gliales, células
 - de Bergmann, 365
 - de Fañanás, 365
 - laminillas cerebelosas, 360
- Conducto
 - deferente, 320
 - eyaculador, 320
- Corazón, 178
 - endocardio, 179
 - epicardio, 179
 - miocardio, 182
 - sistema cardionector, 180
 - fibras de Purkinje, 180
 - haz de His, 180
 - nódulo
 - auriculoventricular, 180
 - sinusal, 180

- Corteza cerebral, 348
 capas, 349
 allocórtex, 353
 de células fusiformes, 352
 granular
 externa, 351
 interna, 352
 isocórtex, 351
 molecular o plexiforme, 351
 piramidal
 externa, 351
 interna, 352
 columnas corticales, 349
- D**
 Dermis, 336
 glándulas sudoríparas
 apocrinas, 339
 ecrinas, 338
 sebáceas, 339
 papilar, 337
 reticular, 337
- E**
 Epidermis, 327
 estrato
 basal, 330
 córneo, 330
 células de Langerhans, 335
 células de Merkel, 335
 melanina, 333
 melanocitos, 333
 melanosomas, 334
 queratinización, 332
 queratinocitos, 332
 unidad melanoepidérmica, 334
 espinoso, 330
 granuloso, 330
 lúcido, 330
 piel
 fina, 327
 gruesa, 327
 Epidídimo, 319
 Epitelio, 65. *V. también* Tejido epitelial
 de revestimiento, 67
 cilíndrico
 estratificado, 68
 simple, 68
 cúbico
 simple, 68
 y cilíndrico estratificado, 69
 plano
 estratificado, 69
 simple, 67
 polimorfo, urotelio o epitelio
 de transición, 69
 glandular, 69
 membrana basal, 376
 funciones, 376
 lámina
 basal, 167
 lúcida, 167
 reticular, 168
 regeneración, 377
 renovación, 377
 Eritrocitos, 157
 funciones, 157
 hemocatéresis, 158
 hemoglobina, 157
 sistema
 ABO, 159
 Rh, 159
 Eritropoyesis, 165
 eritroblastos
 basófilos, 166
 ortocromático
 o normoblasto, 166
 policromatófilos, 166
 proeritroblastos, 166
 reticulocito, 166
 UFC eritroides, 166
 Esófago, 246
 Estómago, 247
- F**
 Faringe, 208
 laringofaringe, 208
 nasofaringe, 208
 orofaringe, 208
 Fibras musculares,
 comparación, 113
 Fosas nasales, 206
 epitelio olfatorio, 207
 célula
 basal, 207
 olfatoria, 207
 sustentacular, 207
 glándulas olfatorias, 208
 nasofaringe, 206
 senos paranasales, 206
- G**
 Glándula(s), 70
 bulbouretrales de Cowper, 322
 lagrimales, 398
 mamaria, 309
 adenómeros, 309
 conductos excretores, 309
 estroma mamario, 310
 función, 310
 multicelulares, 70
 endocrinas, 70
 exocrinas, 70
 ácidos mixtos, 77
 ácidos serosos, 75
 alvéolo, 77
 anfícrinas, 77
 apocrinas, 72
 citocrina, 74
 hacinares, 75
 holocrinas, 74
 merocrinas, 72
 mucosas, 72
 saculares, 74
 sebáceas, 72
 serosas, 70
 sudoríparas, 72
 tubular, 74
 tubular glomerular, 74
 pineal, 281
 células intersticiales, 281
corpora arenacea, 283
 pinealocitos, 281
 suprarrenal, 275
 corteza suprarrenal, 275
 zona fasciculada, 277
 zona glomerular, 275
 zona reticular, 278
 médula suprarrenal, 278
 células cromafines, 278
 células ganglionares, 280
 irrigación, 280
 tiroides, 272
 células
 foliculares, 272
 parafoliculares, 272
 parafoliculares,
 calcitonina, 272
 hormonas tiroideas, 272
 tetrayodotoronina, 272
 tiroxina, 272
 triyodotoronina, 272
 tiroperoxidasa, 272
 unicelulares, 70
- H**
 Hibridación in situ, 62
 Hidratos de carbono, 5
 glucógeno, 5
 glucosa, 5
 Hígado, 254
 hepatocito, 256
 irrigación, 256
 lobulillo hepático, 255, 256
 ácido, 258
 clásico, 256
 portal, 258
 Hipodermis, 337
 Hipófisis, 266
 adenohipófisis, 267
 células
 adrenocorticotropas, 268
 cromófilas, 267
 cromóforas, 267
 gonadotropas, 268
 lactotropas, 268
 melanotropas, 268
 somatotropas, 268
 tirotropas, 268
 estroma, 269
 eje hipotálamo-hipofisario-
 glandular, 271
 hipotálamo, 269
 factores estimulantes, 269
 neurohipófisis, 269
 cuerpos de Herring, 269
 hormona antidiurética, 269
 oxitocina, 269
 vasopresina, 269

- pars*
distalis, 266
intermedia, 266
tuberalis, 266
sistema porta hipotálamo-hipofisario, 269
Hipotálamo, 371
Hueso, 142
células osteoprogenitoras, 143
descalcificación, 142
desgaste, 142
endostio, 143
metáfisis o cartílago
de crecimiento, 150
zona de
calcificación, 150
hipertrofia, 150
osificación, 150
proliferación, 150
reposo, 150
osificación, 147
endocondral, 147
intramembranosa, 147
subperióstica, 147
osificación paracondral
o yuxtacondral, 147
osteoblastos, 144
sustancia osteoide, 144
osteocitos, 145
osteólisis osteocítica, 145
osteoplasto, 145
osteoclastos, 145
periostio, 143, 146
externo o fibroso, 146
interno u osteógeno, 146
sistema de Havers, 146
conducto de Havers, 146
laminillas óseas, 146
trabéculas, 150
directriz, 150
primaria, 150
secundaria, 150
terciaria, 150
Huso, matriz ósea, 143, 146
- I**
Inmunidad, 187
adquirida, 189
celular, 190
humoral, 190
innata, 187
respuesta inmune, 191
anticuerpos, 191
antígeno, 191
CD, 192
CD8, 192
complejo mayor
de histocompatibilidad, 191
linfocito B, 191
linfocitos T, 192
LT *helper*, 192
LT8, 192
NK, 191
- plasmocitos, 192
receptor de células B, 191
T4, 192
TCR, 191
Intestino
delgado, 250
grueso, 252
- L**
Laringe, 208
cuerdas vocales, 208
Lengua, 243
corpúsculos gustativos, 243
mucosa, 243
papilas, 243
Leucocitos, 160
agranulocitos
linfocitos, 162
monocitos, 162
granulocitos
basófilos, 161
eosinófilos, 161
neutrófilos, 160
Leucopoyesis, 166
linfocito, 168
metamielocito, 167
mielocito, 166
basófilo, 168
eosinófilo, 167
neutrófilo, 167
monocito, 168
promielocito, 166
UFC-GM, 166
Lípidos, 5
ácidos grasos, 5
fosfolípidos, 5
colesterol, 5
triglicéridos o grasas, 5
- M**
Macrovasculatura
arterial, 174
arterias elásticas, 174
venosa, 177
grandes venas, 177
venas propiamente
dichas, 177
Matriz extracelular, 5
Médula
espinal, 367
lámina de Rexed, 369
asta dorsal, 369
asta ventral, 369
zona central, 370
zona intermedia, 369
ósea, 163
células madre, 165
estroma, 163
megacariocitos, 164
nidios
blancos, 164
rojos, 164
parénquima, 163
- Meninges, 374
aracnoides, 374
duramadre, 374
piamadre, 374
espacios de Virchow-Robin, 375
Microscopia
de contraste de fase e interferencia, 33
electrónica de transmisión, procesamiento
de las muestras
contraste-coloración, 52
acetato de uranilo, 52
citrato de plomo, 52
corte, 51
ultramicrotomo, 51
fijación, 51
glutaraldehído, 51
tetróxido de osmio, 51
inclusión, 51
resina tipo epoxi, 51
obtención, 51
Microscopio
comparación, 37
confocal, 34
de dos fotones, 35
de fluorescencia, 34
de fondo oscuro, 32
de luz polarizada o de polarización, 32
electrónico, 35
de barrido o *scanning*, 38
de transmisión, 36
bobinas electromagnéticas, 36
columna, 36
descripción, 40
filamento o cátodo, 36
grilla, 36
haz de electrones, 37
metales pesados, 37
pantalla fluorescente, 36
invertido, 32
óptico, 22
descripción, 40
límite de resolución y poder
resolutivo, 27
ángulo de apertura, 27
apertura numérica, 27
índice de refracción, 27
longitud de onda, 27
manejo, 25
enfoque, 26
iluminación, 25
marcha de rayos e imagen, 28
centro de curvatura, 28
centro óptico, 28
eje principal, 28
foco principal imagen, 28
foco principal objeto, 28
plano principal, 28
parte mecánica, 22
brazo o columna, 22
pie o estativo, 22
revólver, 22
tornillo macrométrico, 22
tornillo micrométrico, 22
tubo, 22

- Microscopio (*cont.*)
 parte óptica, 24
 condensador, 25
 diafragma, 25
 filtros, 25
 lente objetivo, 24
 lente ocular, 24
- Microvasculatura, 174
 arteriolas, 175
 capilares, 175
 continuo, 176
 fenestrado, 176
 sinusoides, 176
 metaarteriolas, 175
 vénula
 muscular, 177
 pericítica, 177
- Músculo
 estriado
 cardíaco, 106
 células de conducción cardíaca, 109
 células de conducción cardíaca,
 células de Purkinje, 109
 células de conducción cardíaca, factor
 natriurético auricular, 109
 crecimiento y regeneración, 110
 histogénesis, 110
 miocardiocitos, 107
 miocardiocitos, díadas, 107
 miocardiocitos, discos intercalares, 108
 esquelético, 98
 células satélite, 105
 crecimiento y regeneración, 106
 endomisio, 106
 epimisio, 106
 fibra muscular esquelética, 98
 fibras rojas y blancas, 105
 histogénesis, 106
 mecanismo de contracción en la fibra
 muscular estriada, 103
 miofibrilla, 99
 perimisio, 106
 placa neuromuscular, 103
 retículo sarcoplásmico, 99
 sarcolema, 98
 sarcómeros, 99, 101
 sarcómeros, actina, 101
 sarcómeros, bandas A, 102
 sarcómeros, bandas H, 102
 sarcómeros, bandas I, 102
 sarcómeros, desmina, 102
 sarcómeros, disco Z, 101
 sarcómeros, línea M, 101
 sarcómeros, miofilamentos, 101
 sarcómeros, miosina, 101
 sarcómeros, titina, 101
 sarcómeros, tropomiosina, 101
 sarcómeros, troponina, 101
 sarcómeros, a-actinina, 101
 sarcoplasma, 99
 sarcosomas, 99
 tríada, 100
 tubo T, 99
- liso, 110
 crecimiento y regeneración, 113
 histogénesis, 113
 mecanismo de contracción, 112
 ultraestructura, 110
- N**
- Nervio, 128
 endoneuro, 128
 epineuro, 128
 perineuro, 128
- Neurogénesis adulta, 377
- Neurona, 116
 axón, 116
 botón sináptico, 117
 conducción continua y saltatoria, 123
 dendritas, 116
 espinas, 116
 flujo axónico, 119
 mielina, 121
 incisuras de Schmidt-Lanterman, 121
 línea
 densa mayor, 121
 intraperiódica, 121
 nodos de Ranvier, 121
 periodicidad, 121
 polaridad de membrana, 121
 sinapsis, 123
 eléctricas, 123
 gaseosas, 123
 químicas, 123
 aparato postsináptico, 123
 espacio intersináptico, 123
 membrana presináptica, 123
 neurotransmisor, 123
 receptores, 123
 vesículas sinápticas, 123
- soma, 116
 teledendrón, 117
 tipos, 117
 forma, 117
 largo de su axón, 117
 neurotransmisor, 117
 transporte axónico, 119
 anterógrado, 119
 retrógrado, 119
- O**
- Oído, 398
 externo, 399
 conducto auditivo externo, 399
 membrana del tímpano, 399
 oreja, 399
- interno, 400
 cóclea, 400
 conductos semicirculares, 400
 estria vascularis, 400
 helicotrema, 400
 laberinto
 membranoso, 400
 óseo, 400
 órgano de Corti, 400
- rampa
 coclear, 401
 timpánica, 400
 vestibular, 400
 sáculo, 400
 utrículo, 400
 vestíbulo, 400
- laberinto vestibular, 403
 conductos semicirculares, 403
 crestas ampulares, 403
 endolinfa, 404
 máculas, 403
 sáculo, 403
 utrículo, 403
- medio, 399
 huesecillos, 399
 trompa de Eustaquio, 399
 ventana
 oval, 399
 redonda, 399
- Ojo, 380
 cámara
 anterior, 381
 posterior, 381
 córnea, 381, 383
 endotelio, 383
 epitelio anterior, 383
 estroma, 383
 membrana de
 Bowman, 383
 Descemet, 383
 queratocitos, 383
 coroides, 386
 coriocapilar, 386
 coriovascular, 386
 membrana vítrea o de Bruch, 386
 ora serrata, 386
 cristalino, 381, 387
 cápsula, 387
 epitelio anterior, 387
 fibras cristalinas, 387
- cuerpo
 ciliar, 386
 zónula de Zinn, 386
 vítreo, 381, 388
 conducto de Cloquet, 388
 hialocitos, 388
 esclerótica, 383
 epiesclera, 383
 estroma, 383
 lámina fusca, 383
 humor acuoso, 381
 iris, 381, 386
 esfínter de la pupila, 386
 músculo dilatador
 de la pupila, 386
- limbo esclerocorneal, 385
 conducto o canal de Schlemm, 385
 trabeculado de Fontana, 385
 procesos ciliares, 381
 pupila, 381
 retina, 381
 úvea, 381

Órganos linfáticos, 192

- amígdalas, 202
- bazo, 199
 - cordones de Billroth, 201
 - corpúsculo de Malpighi, 200
 - función, 201
 - irrigación, 200
 - pulpa
 - blanca, 201
 - roja, 201
- ganglio linfático, 193
 - circulación sanguínea, 196
 - drenaje, 194
 - funciones, 196
- placas de Peyer, 199
- tejido linfático, 192
 - centros germinativos de Fleming, 193
 - difuso, 193
 - folicular o nodular, 193
- timo, 197
 - barrera hematotímica, 198
 - células reticuloepiteliales, 198
 - corpúsculo de Hassall, 197
 - lobulillo tímico, 197
- TLAM, 202
- Ovarios, 289
 - ciclo ovárico, 296
 - fase
 - folicular, 296
 - lútea, 297
 - ovulación, 297
 - corteza, 289
 - cuerpo lúteo, 293
 - células
 - granoluteínicas, 293
 - tecoluteínicas, 294
 - folículos
 - atrésicos, 295
 - ováricos, 289
 - atrésicos antrales, 290
 - atrésicos preantrales, 290
 - función ovárica, 295
 - médula, 289

P

- Páncreas, 260
 - endocrino, 284
 - células
 - alfa, 284
 - alfa, glucagón, 284
 - beta, 285
 - beta, insulina, 285
 - D1, 286
 - D1, VIP, 286
 - delta, 285
 - delta, somatostatina, 285
 - EC, 285
 - EC, motilina, 285
 - EC, secretina, 285
 - EC, sustancia P, 285
 - épsilon, 286
 - épsilon, grelina, 286

- PP, 285
 - PP, polipéptido pancreático, 285
 - islotos de Langerhans, 284

- Paraganglios, 284
- Paratiroides, 280
 - células principales, 280
 - oxífilas, 281
 - paratohormona, 280
- Párpados, 397
- Pelo, 341
- Pene, 323
 - cuerpos
 - cavernosos, 323
 - esponjoso, 323
 - lagunas, 323
 - tejido eréctil, 323
- Plaquetas, 162
 - granulómero, 162
 - hialómero, 162
- Pleura, 216
 - parietal, 217
 - visceral, 216
- Próstata, 322
 - alvéolos, 322
 - lóbulos, 322
- Proteínas
 - enzimas, 4
 - estructurales, 4

R

- Radioautografía, 60
- Receptores, clasificación, 380
- Retina, 389
 - capa
 - de células ganglionares, 389
 - de segmentos de conos y bastones, 389
 - fibrosa o de fibras del nervio óptico, 389
 - nuclear
 - externa, 389
 - interna, 389
 - plexiforme
 - externa, 389
 - interna, 389
- células
 - amacrinas, 391
 - bipolares, 391
 - de Müller, 391
 - fotorreceptoras, 391
 - ganglionares, 391
 - horizontales, 391
 - interplexiformes, 391
- epitelio pigmentario, 389
- mácula lútea, 397
- membrana limitante
 - externa, 389
 - interna, 389
- papila, 396
- Riñón, 222
 - aparato yuxtaglomerular, 234
 - células yuxtaglomerulares, 234
 - mácula densa, 234

- mesangio extraglomerular, 234
- sistema renina-angiotensina-aldosterona, 234
- barrera de filtrado glomerular, 226
 - endotelio fenestrado, 226
 - glomérulos renales, 226
 - membrana basal de la BFG, 226
 - pedicelos, 226
 - podocitos, 226
 - ranuras de filtración, 226
- corteza, 222
- irrigación renal, 233
 - arterias
 - arciformes, 233
 - interlobulillares, 233
 - renal, 233
 - arteriolas
 - aférentes, 233
 - eférentes, 233
 - vasos rectos
 - falsos, 233
 - verdaderos, 233
 - venas
 - arciformes, 233
 - estrelladas, 233
 - interlobulares, 233
 - interlobulillares, 233
 - renales, 233
 - segmentarias, 233
- lobulillo renal, 222
- lóbulo renal, 222
- médula, 222
- nefrón, 223
 - asa de Henle, 223
 - corpúsculo de Malpighi, 223
 - túbulo
 - contorneado distal, 223
 - contorneado proximal, 223
 - recto proximal, 223
- pelvis renal, 222
- pirámide renal, 222
- sistema porta renal, 233
- túbulos colectores, 232
- uréter, 234
 - urotelio, 235
- vejiga urinaria, 236
 - urotelio, 236

S

- Sangre, 153
 - células, 153
 - elementos formes, 153
 - fórmula leucocitaria
 - absoluta, 157
 - relativa, 157
 - frotis, 156
 - hematocrito, 155
 - plasma, 153
 - recuento, 155
 - suero, 153
 - sustancia intercelular, 153
 - tinción May-Grünwald-Giemsa, 156

Sistema

- extrapiramidal, 355
- cuerpo estriado, 355
- estriosomas, 355
- matrisomas, 355
- límbico, 357
 - hipocampo, 357
 - CA1, 355
 - CA2, 355
 - CA3, 355
 - CA4 (giro dentado), 355
- nervioso
 - autónomo, 370
 - parasimpático, 370
 - simpático, 371
 - periférico, 372
 - ganglios del SNA, 373
 - ganglios raquídeo, 373
- técnicas clásicas de estudio
 - impregnación argéntica, 55
 - impregnación argéntica, Cajal, 56
 - impregnación argéntica, Golgi, 56
 - impregnación oro sublimado de Cajal, 57
 - Lucifer Yellow-Intracellular Filling, 58
 - marcación retrógrada con peroxidasa, 57
 - Nissl, 55
 - para la mielina, 57
 - para la mielina, Klüver Barrera, 57
 - para la mielina, tetróxido de osmio, 57
 - para la mielina, Weigert, 57
 - proteína verde fluorescente, 58
- neuroendocrino difuso, 283
- Sistemas porta, 177
- Sustancia gris y blanca, 117
- neurópilo, 117

T

Técnica(s)

- citoquímicas e histoquímicas, 52
 - enzimáticas, 54
 - fosfatasa alcalina, 56
 - NADPH diaforasa, 56
 - Feulgen, 53
 - metacromasia, 52
 - PAS, 53
 - Sudán, 53
 - tricrómico de
 - Mallory, 53
 - Masson, 54
 - van Gieson, 54
- histológica para microscopia óptica
 - coloración, 48
 - hematoxilina y eosina, 48
 - corte, 46
 - criostato, 48
 - micrótopo, 46
 - vibrátomo, 47

- fijación, 44
 - formaldehído, 45
 - formalina, 45
 - formol, 45
 - fundamentos, 45
 - tipos, 45
- fundamentos, 43
- inclusión, 46
- montaje, 51
- obtención del tejido de muestra, 44
- inmunocitoquímicas, 58
 - inmunofluorescencia, 60
 - inmuno-oro, 60
 - inmunoperoxidasa indirecta, 60
 - peroxidasa-antiperoxidasa, 59
- Tejido
 - conectivo (o conjuntivo), 81
 - características, 81
 - células
 - fijas o residentes, 82
 - fijas o residentes, adipocitos, 83
 - fijas o residentes, fibroblastos, 82
 - fijas o residentes, fibrocitos, 82
 - fijas o residentes, macrófagos fijos o histiocitos, 84
 - fijas o residentes, mesenquimáticas, 84
 - fijas o residentes, pericitos, 84
 - móviles o migratorias, 84
 - móviles o migratorias, leucocitos, 86
 - móviles o migratorias, macrófagos, 84
 - móviles o migratorias, mastocitos o células cebadas, 85
 - móviles o migratorias, plasmocitos, 86
 - especializado, 94
 - adiposo, 94
 - adiposo, grasa amarilla, 94
 - adiposo, grasa blanca, 94
 - adiposo, grasa parda, 95
 - adiposo, multilocular, 95
 - adiposo, unilocular, 94
 - fibras, 88
 - colágenas, 88
 - elásticas, 91
 - reticulares, 92
 - funciones, 82
 - defensa, 82
 - mecánicas, 82
 - nutricias, 82
 - no especializado, 92
 - colágeno denso, 93
 - colágeno denso modelado, 93
 - colágeno denso no modelado, 94
 - colágeno laxo, 92
 - elástico, 94
 - mucoso, 94
 - reticular, 94
 - regeneración, 95
 - sustancia intercelular, 86
 - glucoproteínas, 87
 - glucosaminoglucanos (GAG), 87
 - matriz extracelular, 86
 - proteoglucanos, 87

epitelial

- características, 65
- funciones, 66
- óseo, 142
- Telemicroscopia, 38
- Testículo, 313
 - células de Leydig, 317
 - conductos eferentes, 319
 - lobulillo, 313
 - rete testis o red de Haller, 319
 - tubos rectos, 319
 - túbulos seminíferos, 313
 - células de Sertoli, 314
 - espermátides, 315
 - espermatoцитos
 - I, 315
 - II, 315
 - espermatogonias
 - A clara, 315
 - A oscuras, 315
 - B, 315
 - espermatozoides, 315
- Tráquea, 208
 - cartílago traqueal, 210
 - epitelio, 208
 - células
 - basales indiferenciadas, 210
 - caliciformes, 209
 - ciliadas, 209
 - con ribete «en cepillo» tipo I, 209
 - con ribete «en cepillo» tipo II, 209
 - de Kulchitsky, 209
- Trombopoyesis, 169
- Trompa de Falopio, 297
- Tronco del encéfalo, 358
 - bulbo raquídeo, 359
 - olivas bulbares, 359
 - mesencéfalo, 358
 - área tegmental ventral de Tsai, 358
 - núcleo rojo, 358
 - sustancia nigra, 358
 - tectum, 359
 - núcleo magnocelular de Meynert, 360
 - protuberancia, 359
 - locus coeruleus, 359
 - núcleos pontinos, 359
 - rafe, 359
 - núcleos serotoninérgicos, 359
- Tubo digestivo, 244
 - esófago, 246
 - estómago, 247
 - células
 - parietales, 248
 - principales, 248
 - glándulas gástricas, 248
 - mucosas
 - del cuello, 248
 - superficiales, 248

estructura histológica, 244

intestino

delgado, 250

células argentafines, 251

células caliciformes, 250

células de Paneth, 251

duodeno, 251

enterocitos, 250

glándulas de Lieberkühn, 250

vellosidades, 250

yeyuno-íleon, 251

grueso, 252

apéndice, 252

ciego, 252

colon, 252

recto, 252

U

Unión dermoepidérmica, 336

Uña, 340

Uretra, 321

esponjosa, 321

glándulas de Littre, 321

membranosa, 321

prostática, 321

Útero, 299

ciclo endometrial, 302

etapa

menstrual, 302

secretora, 302

cuello uterino, 302

endometrio, 299

irrigación uterina, 302

miometrio, 300

perimetrio, 301

V

Vagina, 304

extendido vaginal, 306

PAP, 306

mucosa, 304

Vasos linfáticos, 181

capilares linfáticos, 181

colectores, 182

linfangión, 184

mayores, 182

válvulas linfáticas, 182

Vesícula biliar, 260

Vesículas seminales, 322

Vulva, 311

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido *online* complementario. Por favor, haga [click aquí](#) (o vaya a ebooks.elsevier.com) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido *online*.