

Libros de **Cátedra**

Introducción a la Histología Veterinaria

Claudio G. Barbeito y Mónica E. Diessler
(coordinadores)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS VETERINARIAS


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

INTRODUCCIÓN A LA HISTOLOGÍA VETERINARIA

Claudio G. Barbeito

Mónica E. Diessler

(coordinadores)

Facultad de Ciencias Veterinarias



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


Edulp
EDITORIAL DE LA UNLP

Dedicado a los y las estudiantes
del curso de Histología de la Facultad
de Ciencias Veterinarias, UNLP

Agradecimientos

Gracias a colegas, compañeros y compañeras de otras cátedras e instituciones y a estudiantes, con quienes hemos compartido la tarea y que, durante todos estos años, nos han ayudado a aprender histología y a aprender a enseñarla.

Gracias a quienes nos cedieron generosamente material para enriquecer la ilustración de esta obra: a docentes de dependencias de nuestra Facultad (como del Instituto de Anatomía Veterinaria, del Laboratorio de Imágenes -Cátedra de Patología General Veterinaria-, del Laboratorio de Patología Especial Veterinaria y del Servicio de Microscopía Electrónica), de otras Universidades de nuestro país (Prof. Juan Claver -UBA- Prof. Alejandra Castro -UNICEN- Ay. Agustín Zufiaurre —UNRC—) y de otros países (Dra. Angelika Alonso —Alemania—, Dr. Jamie Chapman —Tasmania—, Dra. Lindsey Field —Nueva Zelanda—, Dr. Toshihiko Iwanaga —Japón—, Dr. Alessandro Riva —Italia—, Dra. Evelyne Vila-Porcile -Francia—, Dr. Raymond Wang y Dr. Ifor Williams —EE. UU—, Dr. Michael Wilkinson y Ali Imran —Canadá—).

Gracias a EDULP por la oportunidad y el apoyo para realizar este libro. Y muchas gracias a nuestras familias por acompañarnos en la tarea.

*Los histólogos [e histólogas] no estudian la estructura de las células
como si fueran simples curiosidades.
Lo hacen para precisar cómo la estructura microscópica
les permite desempeñar sus funciones particulares.*

Arthur W, Ham, TRATADO DE HISTOLOGÍA

Índice

Introducción _____	9
<i>Claudio G. Barbeito y Mónica E. Diessler</i>	
Capítulo 1	
Introducción a la histología _____	11
<i>Claudio G. Barbeito</i>	
Capítulo 2	
Células, tejidos, órganos y sistemas _____	21
<i>Mónica E. Diessler y Claudio G. Barbeito</i>	
Capítulo 3	
Introducción a las técnicas histológicas básicas _____	49
<i>Mirta Alicia Flamini y Claudio G. Barbeito</i>	
Capítulo 4	
Tejido epitelial _____	72
<i>Mónica E. Diessler y Juan E. Falcón</i>	
Capítulo 5	
Tejido conectivo. Tejido adiposo _____	98
<i>Carolina N. Zanuzzi, Francisco Acuña y Gonzalo Carrettoni</i>	
Capítulo 6	
Tejidos cartilaginoso y óseo _____	119
<i>Andrea V. Pachamé, Pedro Fernando Andrés Laube y Mariano D. Scianda</i>	
Capítulo 7	
Articulaciones _____	141
<i>Carlos Santamaría-Martín y Mónica E. Diessler</i>	

Capítulo 8

Sangre o tejido sanguíneo _____ 162

Mirta Alicia Flamini y Claudio G. Barbeito

Capítulo 9

Médula ósea y hematopoyesis _____ 188

Vanesa E. Ucedo y Sergio R. Herrera Sampóns

Capítulo 10

Tejido nervioso y sistema nervioso _____ 206

Claudio G. Barbeito y Juan E. Falcón, Víctor Magallanes

Capítulo 11

Tejido muscular _____ 242

Javier Barberón y Luca Di Cesare

Capítulo 12

Sistema circulatorio _____ 260

Laura B. Andrini, Luca Di Cesare y Gonzalo Carrettoni

Capítulo 13

Sistema inmune, órganos y tejidos linfoides _____ 283

M. Fiorella Alvarado Pinedo, Betiana E. Alvarez y Gabriel E. Travería

Capítulo 14

Sistema digestivo: cavidad oral y tubo digestivo _____ 306

Pedro Fernando Andrés Laube, Silvia E. Plaul, Luca Di Cesare y Dario Raffin

Capítulo 15

Dientes _____ 342

Claudio G. Barbeito

Capítulo 16

Glándulas extramurales del sistema digestivo _____ 355

Claudio G. Barbeito, Magali A. Romero y, Guadalupe Ranea

Capítulo 17

Sistema respiratorio _____ 383

Laura B. Andrini, Victoria V. Torres y Magali A. Romero

Capítulo 18

Sistema urinario _____ 409

*Carolina N. Zanuzzi y Rocío Hernández***Capítulo 19**

Sistema endocrino _____ 435

*Mónica E. Diessler, Mariana A. Woudwyk y Gimena Gomez Castro***Capítulo 20**

Sistema reproductor de la hembra _____ 480

*Mariana A. Woudwyk, Francisco Acuña y Gimena Gomez Castro***Capítulo 21**

Sistema reproductor del macho _____ 513

*Silvia E. Plaul, Pedro Fernando Andrés Laube y Dario Raffin***Capítulo 22**

Sistema tegumentario _____ 536

*Cecilia M. Krmpotic, Claudio G. Barbeito, Pedro Fernando Andrés Laube
y Victoria V. Torres***Capítulo 23**

Sistema sensorial _____ 574

*Cecilia M. Krmpotic, Cleopatra Mara Loza, Renata Zarza, Claudio G. Barbeito
y Vania Parada***Los autores y las autoras** _____ 615

Introducción

Con la publicación de *Introducción a la histología veterinaria* pretendemos colaborar a cubrir una falencia que encontramos en la bibliografía disponible para el estudio de la histología veterinaria. Existen excelentes textos de histología humana, pero no contemplan aspectos comparativos; por otra parte, son muy pocos los libros sobre histología animal disponibles en castellano. Cuando nos planteamos la escritura de este libro decidimos reducir su contenido a la histología comparada de los mamíferos domésticos, con menciones a otras especies y clases de animales cuando consideramos que los datos eran de verdadero interés. El criterio de delimitación fue el de producir un texto con contenidos relevantes, pertinentes y suficientes para estudiantes de cursos de veterinaria de la mayoría de las universidades argentinas. La presencia del término “introducción” en su título se debe, justamente, a la decisión de no incluir descripciones excesivamente minuciosas. Para que las personas interesadas puedan profundizar algunos aspectos, presentamos en cada capítulo una amplia bibliografía en la que se incluyen tanto libros de textos de histología y ciencias relacionadas como artículos específicos publicados en revistas de circulación periódica. No incluimos la descripción histológica de los órganos de las aves porque hace pocos años escribimos un libro específico sobre el tema publicado por la misma editorial.

Este libro constituyó un proyecto grupal de la mayor parte del personal docente de la Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Veterinarias, con la colaboración de otras personas. Fue producido por el trabajo de 32 personas, con diferentes formaciones académicas de grado, trayectos y actividades profesionales. Esas diferencias son la causa de la variedad de conocimientos y enfoques que el texto reúne y que, consideramos, lo enriquecen.

La obra está dividida en veintitrés capítulos que pueden agruparse por el tema que abordan. Un primer grupo, constituido por los **capítulos 1 a 3**, es una introducción al estudio de la histología. El capítulo 1 define y contextualiza a esta ciencia en un marco histórico y destaca sus perspectivas futuras y su relación con otras ciencias. El capítulo 2, a partir de una visión de las ciencias biológicas basada en la organización de los seres vivos en niveles, introduce conceptos básicos sobre células, poblaciones celulares, tejidos y órganos. Todos estos conocimientos son fundamentales para comprender significativamente el resto del texto. El capítulo 3 introduce las técnicas principales que se utilizan para el estudio de los tejidos animales. Entre los **capítulos 4 y 13** se presentan las características específicas de los distintos tejidos y se introducen algunos órganos y sistemas de órganos (esquelético, nervioso, circulatorio e inmune), cuya descripción está íntimamente relacionada con la de determinados tejidos. Los **capítulos 14 a 23** incluyen la descripción de los restantes sistemas de órganos; en todos los casos se presentan los aspectos

morfológicos, pero también los relacionados con la función, la composición química, el desarrollo y el mantenimiento de los tejidos y órganos. En algunos pasajes se plantean cuestiones aplicadas, relacionadas con aspectos de la medicina y la producción animal ya que consideramos que pueden ayudar a comprender algunos temas. Además, pueden ser estimulantes para los y las estudiantes presentarles contextos en que los conocimientos básicos se apliquen en los cursos superiores y en la vida profesional.

Se incluyen figuras de diverso tipo: microfotografías, fotografías, esquemas, y cuadros que ilustran los aspectos más destacados que se tratan en los distintos capítulos, para facilitar su comprensión y ayudar a su conceptualización. Existen muy buenos atlas de histología, e incluso de histología veterinaria, disponibles para complementar esta obra.

Creemos que “Introducción a la histología veterinaria” será de gran utilidad para los y las estudiantes de grado de Medicina Veterinaria, pero también, puede servir al aprendizaje en cursos de histología en carreras de Biología, Zoología, Biotecnología, etc. Por otra parte, consideramos que puede ser también un libro de consulta para estudiantes de posgrado y profesionales que trabajen en temas relacionados con la histología.

Claudio G. Barbeito y Mónica E. Diessler

CAPÍTULO 1

Introducción a la histología

Claudio G. Barbeito

La fijeza es siempre momentánea

Octavio Paz, EL MONO GRAMÁTICO

Concepto de histología y tejidos

Para comenzar a estudiar una ciencia es fundamental definirla a partir de su objeto de estudio. En este sentido, la **histología** es la ciencia que estudia los tejidos. También, puede considerarse que es la rama de la biología que estudia los tejidos. Estas definiciones son sencillas; sin embargo, para comprenderlas se necesita de otra definición: la de **tejidos**. Además, se requiere de algunas aclaraciones; por ejemplo, debe señalarse que la histología no solo estudia a los distintos tejidos en sí mismos, sino que también analiza como estos tejidos se reúnen para formar órganos en los que funcionan de manera coordinada. Los tejidos constituyen el nivel de organización de los seres vivos denominado tisular (del francés *tissu*: tejido, que a su vez deriva del latín *texere*: tejer) y, como son la base de la organización tanto de los animales como de las plantas, existe una histología animal y una vegetal. La primera de ellas es el tema de este texto.

Una de las definiciones más frecuentes de tejidos es: “un tejido es un conjunto de células similares que cumplen una misma función”. Esta definición, al igual que otras muy semejantes, no solo es incompleta, sino que, además es errónea. Por un lado, los tejidos no solamente contienen células, también poseen matriz extracelular, un material que se encuentra entre las células. Si bien esta matriz es sintetizada por las propias células, está fuera de ellas y, en algunos tejidos como el conectivo, ocupa la mayor parte del volumen tisular. Por otro lado, si bien en algunos tejidos todas las células pertenecen a una misma población celular, en otros existen células de varios tipos con marcadas diferencias morfológicas y funcionales. Una definición completa y actualizada de tejido lo considera: “**un conjunto de células y de matriz extracelular que realizan funciones coordinadas y complementarias**”.

Historia de la histología

Antecedentes y orígenes (hasta 1841)

Como cualquier concepto científico, el de **tejido** fue cambiando a lo largo de los siglos hasta llegar a los planteos actuales al respecto. El término *tissu* fue propuesto por el anatomista italiano Gabriel Falopio (1523-1562)¹ quien al estudiar los músculos postuló la importancia de analizar los distintos componentes de los órganos. Sin embargo, quien profundizó el análisis de los tejidos fue el médico francés Xavier Bichat (1771-1802)² a partir de sus estudios en cadáveres. Bichat fue uno de los primeros médicos en advertir la importancia de estudiar las lesiones que se encuentran en los cadáveres para comprender las causas de la muerte (sobre esta base se desarrolló la técnica que se conoce actualmente como necropsia o autopsia³). Bichat solo realizó estudios macroscópicos, ya que él minimizaba la importancia del microscopio para estudiar la estructura corporal y consideraba que el tacto era mucho más importante. Bichat retomó el uso del término **tejidos** porque basó su trabajo en las diferencias de **textura** entre las diferentes partes del organismo. Estas variaciones, similares a las que se encuentran entre distintas telas, le permitieron describir en su obra *Anatomía General* (1801) veintidós tejidos diferentes.

Durante los siglos XVII y XVIII se postularon dos modelos opuestos para explicar la constitución de los tejidos: el **globular** y el **fibrilar**; Bichat revitalizó este último que consideraba a la fibra como la unidad que componía a los tejidos. El modelo globular (o vesicular) había sido planteado por algunos de los principales microscopistas de la época como el italiano Marcello Malpighi (1628-1694). Este modelo consideraba que las unidades que formaban a los tejidos eran estructuras más o menos esféricas denominados glóbulos (o vesículas). Pese a que en el siglo anterior las células habían sido descubiertas por el físico inglés Robert Hooke (1635-1703) y que el comerciante neerlandés Anton van Leeuwenhoek (1632-1723), entre otros, habían descubierto células aisladas, los datos existentes no eran suficientes para establecer que estas células eran unidades comunes a todos los seres vivos ni que fueran completamente equivalentes a los glóbulos que describían investigadores como Malpighi.

En el siglo XIX ocurrieron enormes progresos teóricos y técnicos que permitieron una comprensión más profunda del conocimiento sobre los tejidos, fundamental para el desarrollo de la

¹ El siglo XVI se incluye en el Renacimiento, que constituyó una época de resurgimiento de las artes y de las ciencias, tras la Edad Media. Dentro de las ciencias, la anatomía tuvo un gran desarrollo que se relacionó con la posibilidad de disecar cadáveres humanos (prohibido previamente por la inquisición de la iglesia católica). Para el desarrollo de la anatomía fue muy importante la actividad desarrollada en la Universidad de Padua (Italia) por Vesalio, Fabricio y el propio Falopio quienes contribuyeron significativamente al surgimiento de la anatomía moderna.

² Bichat fue un representante del cambio en la cultura y la ciencia francesa que ocurrió tras la revolución (1789) en todas las disciplinas, que se alejaron de los planteos previos provenientes de la Francia monárquica.

³ Si bien ambos términos se refieren a la misma técnica, que consiste en el estudio minucioso del cadáver generalmente para establecer la posible causa de la muerte, el término necropsia es el más utilizado en medicina veterinaria y autopsia lo es en medicina humana. El término autopsia alude a mirarse a sí mismo/a -a la misma especie-.

histología como ciencia. Por un lado, el botánico alemán Mattias Schleiden, a partir del estudio de tejidos vegetales (en los que las células son más fáciles de reconocer) enunció la **teoría celular** en 1838; al año siguiente, el zoólogo Thomas Schwann, compañero de Schleiden, la extrapoló a los animales. La teoría celular no solo consideró a la célula como unidad estructural y funcional de los seres vivos, sino que también propuso un planteo materialista de sus propiedades, es decir que estas pueden explicarse a partir de las leyes de la física y la química. Para que surgiera la teoría celular se necesitaron mejoras en las técnicas requeridas para la observación microscópica, que permitieron a numerosos científicos realizar descripciones microscópicas de diversos órganos. Uno de los científicos que aportó conocimientos fundamentales para que se llegara a enunciar una teoría celular fue el excelente microscopista checo⁴ Jan Purkinje (1787-1869). Más allá de los progresos en las técnicas y métodos, era necesario un cambio en la visión sobre la naturaleza. La teoría atómica (propuesta por John Dalton en 1808) había demostrado que la materia estaba organizada a partir de unidades pequeñas e indivisibles; entonces, ¿por qué no ocurriría esto también en los seres vivos?

Pocos años después del enunciado de la teoría celular se realizaron numerosos descubrimientos que la complementaron y reforzaron, como suele suceder tras la aceptación de las grandes teorías de la ciencia. Así, durante la década de 1850, los médicos prusianos⁵ Rudolf Virchow y Robert Remak enunciaron que **toda célula proviene de una célula preexistente**, en contraposición con las ideas propuestas por Schleiden y Schwann que consideraban que las células podían formarse a partir de un proceso similar a la cristalización. Desde el punto de vista técnico, en el siglo XIX hubo mejoras en las lentes de los microscopios y en el procesamiento de tejidos. Se incrementaron la magnificación de la imagen y su calidad. En conjunto, todo ello permitió el análisis más profundo y las descripciones más detalladas de los cortes de distintos órganos provenientes de animales.

Si bien el nombre de **histología** fue acuñado décadas antes, recién en 1841 (luego de ser enunciada la teoría celular) nació como disciplina científica, al quedar delimitados claramente su método y su objeto de estudio en el libro *Algemnie Anatomie* (Anatomía General) del médico alemán Jacob Henle (1809-1895).

⁴ En la época en que Purkinje realizó sus estudios la actual república checa formaba parte del reino de Bohemia que a su vez integraba el Imperio austríaco hasta 1867, y el austrohúngaro, posteriormente.

⁵ Pese a que Virchow y Remak habían nacido en la actual Polonia (que por entonces pertenecía a Prusia), desarrollaron su actividad en Alemania, específicamente en Berlín. Durante el siglo XIX en Alemania ocurrieron una gran cantidad de avances científicos muy importantes, específicamente la medicina y la morfología tuvieron un gran desarrollo. La ciencia requiere de buenas condiciones sociales y económicas que estaban dadas en la Alemania del siglo XIX. Además, el desarrollo científico no es una tarea individual, y por lo general se relaciona con la formación de grupos de trabajo, pero también con colegas que se comunican entre sí; por ejemplo, Schleiden le expuso en un almuerzo a Schwann su teoría celular y este último la relacionó con sus observaciones previas y la extrapoló a los animales.

La era del crecimiento de la histología descriptiva (1841-1930)

Henle tomó la idea de la célula como unidad de formación de los tejidos y, además, explicó la existencia de tejidos distintos a partir del hallazgo de diferentes tipos celulares en ellos. Además, destacó la importancia de la matriz extracelular y la relación entre la estructura de las células y su función. Un discípulo de Henle, el suizo Rudolph Kolliker (1817-1905), además de descubrir gran cantidad de estructuras en distintos órganos, revisó en 1868 la clasificación de tejidos que existía hasta el momento y redujo sus variedades a cuatro tejidos básicos: el celular, el conectivo, el muscular y el nervioso. Estos son los mismos que se reconocen hoy, con la diferencia que al primero se lo denomina epitelial. Además, Kolliker dividió a la histología en una histología general, que incluía al estudio de las células y los tejidos, y una especial, encargada del análisis microscópico de los órganos.

La segunda mitad del siglo XIX y las primeras décadas del siglo XX fueron un periodo de un crecimiento enorme del cuerpo de conocimiento de la histología, con gran cantidad de investigadores⁶ que realizaron descubrimientos importantísimos que impactaron en distintas áreas de la medicina y la biología. También se desarrollaron numerosas técnicas de coloración que facilitaron la visualización de estructuras hasta el momento desconocidas⁷. Entre ellos se pueden mencionar al italiano Camilo Golgi⁸ (1843-1926, descubridor de la organela que hoy lleva su nombre) y al español Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) y sus discípulos. Estos científicos, aplicando técnicas basadas en el uso de sales de metales, comenzaron a interpretar con claridad la estructura del sistema nervioso. Durante este periodo predominó la postura de definir a la histología como anatomía microscópica; esta visión era limitada por que le faltaba incluir aspectos fundamentales como la **histofisiología** (que relaciona la estructura microscópica con la función de los órganos).

⁶ Lamentablemente, debe decirse **investigadores** únicamente; no encontramos datos de mujeres que hayan trascendido en esa etapa fundacional de la histología; el lugar de la mujer en la ciencia era muy limitado por entonces (en la mitad del siglo XIX en la mayor parte del mundo las mujeres no podían ni estudiar una carrera en la Universidad y algunas lo hacían fingiendo ser varones). La primera graduación de una mujer que se registra en las universidades argentinas es recién de 1885; pocas áreas tuvieron su "Madame Curie".

⁷ La mayoría de los colorantes utilizados en histología fueron sustancias previamente empleadas en la industria textil para teñir telas y se aplicaron posteriormente a los cortes de órganos de animales.

⁸ Golgi descubrió la organela en las neuronas mediante la utilización de impregnación con sales de plata en tejido nervioso. Muchos investigadores consideraron que el precipitado que él veía en sus preparados era un error de la técnica y no una estructura definida. Casi 50 años después, con el uso de la microscopía electrónica se corroboraron las observaciones de Golgi.

Los tiempos de cambio: incorporación de la dimensión temporal (1950-1980)

Promediando el siglo xx fueron fundamentales dos desarrollos técnicos: la invención del **microscopio electrónico**, que permitió la observación con magnificaciones muy superiores a las que se podían realizar hasta entonces, y la **radioautografía**. Esta última técnica posibilita, a partir del uso de sustancias radioactivas, detectar el desplazamiento de moléculas en una célula o tejido y de esa manera ver los cambios que ocurren a lo largo del tiempo. Promediando el siglo, científicos como Charles P. Leblond (Canadá, 1910-2007), Don Fawcett (EE. UU., 1917-2009) y Arthur W. Ham (Canadá, 1902-1992) realizaron descubrimientos destacados. Entre otros aportes Leblond demostró, con el uso de la radioautografía, los mecanismos de renovación de las células en algunos órganos y fue uno de los primeros en utilizar la expresión células madre. Fawcett fue un excelente microscopista electrónico que realizó, junto al argentino Mario Burgos (1921-2012), las primeras descripciones de los cambios que ocurren en las células precursoras de espermatozoides hasta su diferenciación final. Ham describió los procesos de remodelación del tejido óseo y de reparación de las fracturas. En el caso de los dos últimos histólogos, además, publicaron libros de texto de histología utilizados en todo el mundo y que tuvieron ediciones hasta fines del siglo xx (algunos/as de quienes escribimos este libro estudiamos con esos libros y nos transmitieron su fascinación por la histología). La incorporación de los conocimientos surgidos por entonces, que en muchos casos se relacionaban con aspectos dinámicos de la vida de células y tejidos, llevó a Ham a postular que histología no es sinónimo de anatomía microscópica, como era considerada hasta ese momento, porque incluye otros aspectos como los funcionales y genéticos. Por entonces, Alfred Trautmann y Josef Fiebiger consideraron, en su libro de histología veterinaria, que la histología no solo estudia la morfología sino también los procesos y fenómenos vitales que ocurren en los tejidos. El primer aporte trascendente de una mujer a la histología, al menos el primero que se registra, fue realizado por una investigadora que provenía del campo de la embriología: la italiana Rita Levi Montalcini (1909-2012), quien debió emigrar a EE. UU. durante la segunda guerra mundial cuando, por ser mujer y judía, no podía trabajar en la Italia fascista de Mussolini. Montalcini descubrió el **factor de crecimiento nervioso**, la primera sustancia reguladora del crecimiento tisular que fue aislada. Por este descubrimiento fue galardonada con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1986.

Este mismo periodo coincidió con un gran avance en las **técnicas de cultivos celulares** (en las que las células se mantienen fuera de un organismo y se nutren con medios especiales) que habían sido desarrolladas a fines del siglo xix. Si bien estas técnicas no permiten el análisis de los tejidos completos, su uso ha generado muchos conocimientos sobre la biología de las células.

En la segunda mitad del siglo xx, el avance de los conocimientos sobre la célula llevó a que esta pasara a ser el tema de estudio de una nueva disciplina: la **biología celular y molecular**, que se independizó de la histología.

La histología molecular (1970 hasta el presente)

Las últimas décadas del siglo XX se caracterizaron por el desarrollo de técnicas que permiten analizar la composición química de los tejidos en cortes histológicos. Mediante reacciones específicas se logró determinar la localización celular y tisular de proteínas, segmentos de ácidos nucleicos, carbohidratos, entre otras moléculas; todo esto enriqueció muchísimo a la histología. Hasta ese momento, lo que se podía analizar era el tejido en su conjunto. Estas técnicas de histología molecular permitieron observar en qué localización específica se encontraba una determinada molécula. La técnica de **hibridación *in situ*** que permite reconocer secuencias de ADN o ARN en cortes de tejidos fue desarrollada en 1969. La **inmunohistoquímica**, que posibilita la localización mediante una reacción inmunológica de distintas sustancias (especialmente proteínas) en los cortes de tejidos, tiene antecedentes en la técnica de inmunofluorescencia desarrollada en la década de 1940. Sin embargo, fue a partir de 1980 cuando esta técnica se convirtió en esencial para la investigación en histología y en patología. La **lectinohistoquímica**, que permite detectar distintos carbohidratos, comenzó a aplicarse con asiduidad durante la década de los 70. A partir de estos aportes, la histología ya no solo estudia cómo es la morfología de los tejidos y como cambian en el tiempo; también analiza su composición.

Actualidad y perspectivas

Ya en el siglo XXI, los estudios sobre células madre y la construcción de organoides (estructuras similares a órganos, compuestos por varios tejidos que se desarrollan en los laboratorios y que permiten realizar estudios más complejos que los simples cultivos celulares), entre otros, han generado una nueva disciplina: la **ingeniería de tejidos**. Esta área resulta de la aplicación directa de los conocimientos básicos que aportan la biología celular y la histología y, posiblemente, permitirá grandes progresos en la regeneración tisular y el trasplante de órganos.

Hoy nadie puede dudar que la histología es mucho más que la anatomía microscópica y su objeto de estudio abarca todos los aspectos de la biología de los tejidos. La histología sigue definiéndose como la ciencia que estudia a los tejidos, pero contempla su estructura espacial y temporal, sus funciones, su composición química, su capacidad de renovación, su origen, sus modificaciones a lo largo de la vida y como estos tejidos se interrelacionan para formar órganos y cómo son y funcionan estos órganos, entre otros aspectos.

Histología veterinaria

Específicamente en la histología veterinaria, es importante destacar que muchos de los trabajos iniciales fueron desarrollados en animales domésticos y luego extrapolados a la especie

humana⁹; hasta las últimas décadas fueron pocos los grupos de investigación que se dedicaron exclusivamente a la histología veterinaria. Sin embargo, cabe resaltar la actividad de Horst-Dietter Dellman, quien no solo publicó un texto de histología veterinaria utilizado en numerosos países desde la década de 1970, sino que también realizó estudios relevantes sobre la histología de diversas estructuras neuroendocrinas.

La histología en Argentina

En nuestro país ha habido un desarrollo importante de la histología. Probablemente la primera persona que por su trabajo en histología en nuestro país alcanzó reconocimiento nacional e internacional fue Miguel Fernández (1883-1950). Fernández fue Profesor de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata y realizó descripciones minuciosas y exhaustivas de distintos órganos de especies nativas¹⁰. Uno de los discípulos más importantes de Cajal, Pio del Río Ortega (1882-1945) debió emigrar de España hacia Buenos Aires donde murió. Del Río Ortega, que fue el descubridor de las células de la microglia y la oligodendroglia, formó profesionales de la histología y la patología en Argentina que continuaron sus trabajos sobre el sistema nervioso¹¹. Las ciencias biomédicas argentinas tuvieron un desarrollo notorio en Argentina durante el siglo XX a partir de los estudios realizados en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y luego en el Instituto de Biología y Medicina Experimental, dirigidos por el Dr. Bernardo Houssay (1887-1971)¹². Entre las personas que iniciaron su formación en ese laboratorio estaba Eduardo de Robertis, quien, a partir de sus estudios de microscopía electrónica realizados en la Facultad de Ciencias Médicas de la UBA, reconoció las estructuras involucradas en el proceso de sinapsis entre las neuronas. De Robertis, además, fue autor de uno de los primeros libros del mundo

⁹ Con la expresión “especie humana” en este libro nos referimos a la única especie humana actual, *Homo sapiens*.

¹⁰ La importancia del trabajo de Fernández se refleja en varios hechos; por un lado, fue invitado a participar de un libro en honor a Cajal, junto con los mejores histólogos de la época. Por otra parte, uno de los expertos más importantes del mundo en histología placentaria, el Dr. Anthony Carter, escribió un artículo sobre la obra de Fernández y cuando visitó Argentina en 2019 viajó a La Plata para conocer la colección de muestras con que trabajó Fernández, que se encuentra en el Museo de Ciencias Naturales de La Plata.

¹¹ La historia de Fernández y del Río Ortega muestra cómo factores extracientíficos obstaculizan y alteran el trabajo de las personas que investigan. El modelo de investigación y docencia de Fernández, tomado de la escuela alemana, no agradaba a las autoridades del museo de La Plata y lo llevaron a seguir su tarea en Córdoba (existen versiones que agregan que tampoco fue bien considerado el hecho de que Fernández pidiera la designación de mujeres como profesoras, algo poco frecuente en la época). Por otra parte, del Río Ortega, más allá de sus discrepancias científicas con Cajal, era republicano, comunista y homosexual; posiblemente eso impidió que fuera miembro de la Academia de Medicina de España y que obtuviera el Premio Nobel, al que fue nominado en cinco oportunidades.

¹² Houssay obtuvo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1947 por sus estudios sobre la relación entre la hipófisis y el metabolismo de los carbohidratos. Un discípulo de Houssay fue otro premio nobel, Luis Federico Leloir (1906-1987) quien obtuvo la distinción por sus trabajos sobre la importancia de los nucleótidos trifosfato en el metabolismo de los carbohidratos.

exclusivamente dedicados a la biología celular y molecular como una ciencia independiente; la primera edición de la obra se publicó en 1946 y aún hoy continúa siendo reeditada por su hijo, también llamado Eduardo. Mario Burgos, previamente mencionado, al regresar del exterior en 1957 creó un instituto de histología y embriología en la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, y además fue uno de los fundadores de la revista Biocell (inicialmente llamada Revista de Biología Celular y Microscopía Electrónica), una publicación periódica publicada en nuestro país que alcanzó difusión internacional. En el ámbito de la histología veterinaria se destacó el trabajo de Irene von Lawzewitsch (1923-2010), de nacionalidad polaca y graduada como médica, quien debió emigrar a la Argentina donde también inició su carrera científica con Bernardo Houssay. Posteriormente, y durante décadas, fue Profesora de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA; entre otros aportes, realizó las primeras descripciones de la glándula hipófisis de distintas especies a partir de observaciones con el microscopio electrónico. Además, la Dra. Von Lawzewitsch publicó, junto a sus compañeros y compañeras de cátedra, los fascículos “Lecciones de Histología Veterinaria”, uno de los primeros textos de histología veterinaria en castellano. Otra científica importante para la ciencia en nuestro país fue Eugenia Sacerdote de Lustig (1910-2011). Ella también era extranjera (italiana, en este caso, y casualmente prima de Levi-Montalcini, la descubridora del factor de crecimiento nervioso; al igual que ella debió huir de la Italia fascista de Mussolini imposibilitada de desarrollar su profesión por su doble condición de mujer y judía) y había llegado a Argentina durante la segunda guerra mundial; fue pionera en el estudio de cultivos celulares en América Latina.

Relaciones con otras ciencias

En las **carreras biomédicas**, como la medicina humana, la medicina veterinaria y la bioquímica, la histología es una ciencia básica cuyo conocimiento es indispensable para poder entender cómo es y cómo funciona el organismo sano. La histología requiere de los conocimientos que aportan la **biología celular** y la **biología del desarrollo**. También utiliza datos provenientes de la bioquímica y la biofísica. Con la **anatomía** y la **embriología sistémica** se complementan para conocer la estructura y el desarrollo de los distintos órganos. La histofisiología es uno de los pilares fundamentales en que se basa la **fisiología**, ciencia que estudia el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas. La histología también aporta conocimientos a la **genética** y a la **biología de la reproducción**. El estudio del animal enfermo requiere del conocimiento profundo de la normalidad; por este motivo la **patología** (estudio de las causas, el desarrollo y los cambios que ocurren en las enfermedades) requiere de la histología. En las ciencias veterinarias, además se necesita el conocimiento histológico para comprender procesos de gran importancia en la **producción animal** como la secreción de la leche, la formación de huevos o el crecimiento de la lana.

La **zoología** utiliza en varias de sus áreas de estudio el conocimiento de las características de los tejidos que forman parte de los órganos. Por un lado, su estudio permite reconocer adaptaciones al medio ambiente y por otra parte facilita relaciones evolutivas entre distintas especies. A este último aspecto ha contribuido el desarrollo de la **paleohistología** que estudia la estructura microscópica de órganos fosilizados (principalmente huesos, dientes y muestras de piel) y permite establecer relaciones entre los órganos de los animales actuales con los de aquellos que vivieron en el pasado.

La histología es hoy una ciencia que abarca muchos aspectos de la biología de los tejidos que es indispensable conocer para comprender tanto al animal normal como al animal enfermo y que es utilizada por áreas muy diversas de la biología.

Referencias

- Albarracín Teulón, A. (1983). *La Teoría Celular*. Madrid: Alianza.
- Barbeito, C.G. (2013) Pioneras, *Ciencias Morfológicas*, 15(2).
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^{ta} ed. Barcelona: Espaxs.
- Benenson, Y. y Lutolf, M. P. (2017) Editorial overview: Tissue, cell, and pathway engineering: The advent of complexity, *Current Opinion in Biotechnology*, 47, pp. iv–vi.
DOI: 10.1016/j.copbio.2017.08.015.
- Bennet, G. (2008) Charles Phillippe Leblond 5 February 1910—10 April 2007, DOI:10.1098/rsbm.2007.0042.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Carter A. M. (2018) Classics revisited: Miguel Fernández on germ layer inversion and specific polyembryony in armadillos, *Placenta*, 61, pp.55–60. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.11.006.
- Cerejido, M. (1990). *La nuca de Houssay*. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económico.
- De Juan, M. Aguirre C. y Cortejoso, A. (1980) Antecedentes, origen y evolución de la noción de tejidos, *Morfología Normal y Patológica*, Sección A, 4 pp. 257-278.
- De Juan, M. y Aguirre C. (1981) La histología como disciplina: I-Delimitación conceptual, *Morfología Normal y Patológica*, Sección A, 7 pp. 258-271.
- De Robertis, E.D.P. y De Robertis, E.M.F. (1985). *Biología Celular y Molecular*. 10^{ma} Ed. Buenos Aires: El Ateneo.
- Duarte, A.J. (2015) Historia de la histología, *Revista Hondureña de Medicina*, 83, pp. 77-83.
- Estrada Flores, E., Uribe Aranzábal, M. (2002). *Atlas de Histología de Vertebrados*. México DF: Universidad Autónoma de México.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995). *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Boston: Interamericana Mc Graw Hill.

- García, S.V. (2004) Miguel Fernández y el proyecto científico-educativo del laboratorio de zoología del Museo de la Plata, *Saber y Tiempo*, 16. pp. 97-126.
- Gomis, A. (1991). *La Biología en el Siglo XIX*. Madrid: Ediciones Akal.
- Ham, A.W. (1967). *Tratado de Histología*. 5^a ed. México D.F.: Interamericana Mc Graw Hill.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Leake, L.D. (1975). *Comparative Histology*. Londres: American Press.
- Leblond, C. P. (1981). The life history of cells in renewing systems, *The American Journal of Anatomy*, 160(2), pp.114–158.
- Levi, G. (1931) *Tratado de Histología*. Madrid: Editorial Labor.
- Levi-Montalcini, R. (2011). *Elogio de la Imperfección*. Buenos Aires: Tusquet editores.
- Lopez Piñero, J.M. (1985). *Cajal*. Barcelona. Salvat.
- Moledo, L. (2011). *Historia de las Ideas Científicas*. Buenos Aires: Página 12.
- Nordenskiöld, E. (1949). *Evolución Histórica de las Ciencias Biológicas*. Buenos Aires: Espasa-Calpe.
- Ortiz-Hidalgo, C. (2018) Breve nota sobre la historia de la inmunohistoquímica, *Revista Latinoamericana de Patología*, 56, pp. 46-59.
- Pérez-Cerdá, M., Sánchez-Gómez, M.V. y Matute, C. (2015) Pío del Río Hortega and the discovery of the oligodendrocytes, *Frontiers in Neuroanatomy*, 9: 92. DOI:10.3389/fnana.2015.00092.
- Prats Muñoz, G. (2016). Paleohistología: avances y aplicaciones. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. <https://tesisred.net/handle/10803/367218#page=1>.
- Ramón y Cajal, S. (1905). *Manual de Histología Normal*. Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya, 1905.
- Rostand, J. (1985). *Introducción a la Historia de la Biología*. Barcelona: Planeta Agostini.
- Shankaran, A., Prasad, K., Chaudhari, S., Brand, A., y Satyamoorthy, K. (2021) Advances in development and application of human organoids, *3 Biotech*, 11(6), 257, DOI: 10.1007/s13205-02102815-7.
- Szymonowicz, L.(1900). *Trattato di Istologia e Anatomia Microscopica*. Milán: Editor Dr. Francesco Vallardi.
- Trautman, A. y Lieber, D.T. (1942). *Histología y Anatomía Microscópica Comparada de los Animales Domésticos*. Barcelona: Labor.
- <http://ciencialgtbi.es/pio-del-rio-hortega-neurocientifico-republicano-y-gay-1882-1945/>. Consultado el 17 de mayo de 2021.

CAPÍTULO 2

Células, tejidos, órganos y sistemas

Mónica Diessler y Claudio Barbeito

Introducción

Todo lo **material** posee una organización que se estructura en niveles de complejidad creciente, en que cada nivel incluye elementos del anterior, asociados de diferente manera. Por ejemplo, un átomo está formado por partículas subatómicas. Los primeros niveles (**subatómico**, **atómico** y **molecular**) son comunes a los seres vivos y al resto de la materia. El siguiente nivel es el **subcelular**, en el que pueden incluirse tanto a las organelas existentes en las células eucariotas como a los virus que no alcanzan el nivel celular porque, por ejemplo, carecen de un metabolismo propio. El nivel **celular** es el que define la vida. No hay vida sin células: estas son las unidades estructurales y funcionales de los seres vivos. Existen organismos unicelulares, formados por una sola célula, y multicelulares, constituidos por una gran cantidad de células; si además existen diferentes tipos celulares, los organismos son pluricelulares. En los organismos pluricelulares aparece un siguiente nivel de organización: el de **poblaciones celulares**, por ejemplo, las células musculares del corazón (miocardiocitos) constituyen una población celular, las células epidérmicas de la capa más externa de la piel son otras. Las poblaciones celulares son conjuntos de células morfológica, funcional y químicamente similares.

Existen organismos pluricelulares con células procariotas como algunas cianobacterias, en las que existen poblaciones de células fotosintéticas y de células fijadoras de nitrógeno reunidas para formar un solo organismo. Pero la mayoría de los organismos pluricelulares poseen células eucariotas. Las plantas y animales son siempre pluricelulares y son los únicos reinos en que las distintas poblaciones celulares presentes forman estructuras más complejas denominadas tejidos. Los tejidos constituyen el nivel de organización **tisular**, eje temático del este texto.

Los tejidos se reúnen en los **órganos (nivel orgánico)**, como el estómago, el intestino, un hueso, etc. En ellos los tejidos actúan en forma coordinada y complementaria. Los órganos cumplen funciones específicas, por ejemplo, los riñones producen la orina, pero también secretan algunas hormonas. A su vez los órganos se reúnen en **sistemas (nivel sistémico)**: el sistema digestivo, el nervioso, entre otros. Un sistema está constituido por órganos que en su conjunto cumplen con uno de los procesos complejos que ocurren en los seres vivos, como por ejemplo

la respiración, la digestión, la reproducción. El conjunto de sistemas forma al **organismo**, ser único e indivisible que puede cumplir con todos los procesos vitales. En los organismos unicelulares la célula en sí misma es un individuo.

Los organismos se encuentran en los niveles ecológicos: población, comunidad, ecosistema, biósfera y ecósfera. La **población** es el conjunto de individuos de una misma especie que habitan en un lugar y en un momento determinado. El conjunto de las poblaciones de todas las especies que habitan en un lugar y en un momento determinado es una **comunidad**. La comunidad y los factores abióticos con los que interactúa (características del suelo, del clima, etc.) constituyen un **ecosistema**. Todas las comunidades del planeta constituyen la **biósfera** y todos los ecosistemas la **ecósfera**.

Cada nivel de organización posee propiedades que dependen de las de sus componentes, pero que estos componentes por sí solos no pueden realizar. Este tipo de propiedades se denominan propiedades emergentes. Por ejemplo, el sistema digestivo puede degradar los alimentos y absorber los nutrientes (aminoácidos, monosacáridos, etc.) es debido a las características de los órganos que lo componen (boca, estómago, intestino, etc.) y de los tejidos y células que estos poseen. Sin embargo, la digestión es una propiedad emergente del organismo en su conjunto porque requiere de la sangre transportada por el sistema circulatorio, del oxígeno que ingresó en el sistema respiratorio, etcétera.

Célula eucariota animal

La célula eucariota animal se encuentra formada por la membrana plasmática, que la limita y la relaciona con el medio extracelular, por un compartimiento nuclear (núcleo) y un compartimiento citoplasmático (citoplasma). En el citoplasma se encuentran el citosol y el conjunto de organelas rodeadas por una membrana similar a la plasmática. La mayoría de estas últimas forma el sistema de endomembranas (SEM). A continuación, se presenta un resumen de la estructura y ultraestructura celulares¹³. En cada apartado, además, se subraya la relación entre la ultraestructura y la afinidad tintorial celular y subcelular. El conocimiento de esta relación es indispensable para poder, a partir de la observación de preparados histológicos en cualquier soporte, no solo reconocer un tipo celular sino inferir algunas de sus características funcionales.

¹³ Por convención, cuando la descripción se refiere a las características de una célula o tejido que se visualizan al observarlas con el microscopio óptico se utiliza el término estructura. En cambio, cuando se describen las observadas mediante el uso del microscopio electrónico se emplea el término ultraestructura.

Membrana plasmática

Está constituida por fosfolípidos, colesterol, glicolípidos y glicoproteínas. Como consecuencia de la disposición en bicapa de los fosfolípidos, la membrana tiene posee dos hojas (extracelular y citosólica). Los glicolípidos se ubican en la hoja extracelular y; existe colesterol en ambas. Las glicoproteínas pueden atravesar totalmente la bicapa o encontrarse en la hoja extracelular. La porción glucídica de los glicolípidos y glicoproteínas se orienta siempre hacia el exterior de la célula y forma parte del glicocálix.

Por un lado, esta membrana circunscribe los componentes celulares; a la vez, interviene en varios procesos mediante los que la célula se relaciona con su entorno. La membrana plasmática participa en el intercambio de iones, sustancias y partículas con el medioambiente extracelular mediante procesos de **transporte**. Estos pueden ocurrir a través de la bicapa lipídica, ser mediados por proteínas facilitadoras de la difusión, o por bombas proteicas, o incluso involucrar movimientos de la membrana plasmática y posibilitar entonces el transporte mediado por vesículas. Además, la célula responde a señales hidrofílicas (mensajeros, ligandos) mediante la unión con proteínas de su membrana, que actúan como **receptoras**. A partir de esa unión ligando-receptor se desencadena la transducción de la señal recibida y, como consecuencia, respuestas como el estímulo de una vía metabólica, la diferenciación, el crecimiento, la proliferación celular, la supervivencia o, por el contrario, la muerte. Las señales lipofílicas atraviesan la membrana, se unen con un receptor citosólico o nuclear y actúan como factores de transcripción que desencadenan la expresión diferencial de los genes. Todos ellos constituyen procesos de comunicación.

Finalmente, la membrana plasmática, mediante el dominio extracelular de alguna de sus proteínas, establece uniones con otras células y con componentes de la **matriz extracelular (MEC)**. Esas uniones, en función de distintas variables de contexto, como los elementos involucrados en la unión, el periodo del desarrollo ontogénico, el proceso en el cual ocurren, pueden ser temporarias o constituir uniones estables que son las que posibilitan el desarrollo de tejidos.

Las funciones propias de la membrana plasmática se maximizan si su superficie es mayor. Esto ocurre, por ejemplo, en células que de manera constante poseen proyecciones de membrana a partir de su **dominio apical**, cortas o largas, denominadas **microvellosidades** y **estereocilias**, respectivamente. Estas células suelen tener alta actividad de absorción de sustancias; además, las estereocilias también pueden estar involucradas en otros procesos, como la percepción de estímulos en el oído. En algunas células las **microvellosidades** se encuentran en el dominio apical de membrana, son muy abundantes, cercanas, paralelas y forman un ribete o borde en cepillo, con amplio glicocálix. En otras, pueden ser escasas y estar distribuidas irregularmente en la membrana. Otras células pueden desarrollar un conjunto de microvellosidades confinadas en un sector según su grado de actividad de transporte y secreción, como las células que degradan matriz ósea. En el mismo dominio de membrana pueden existir invaginaciones que también amplían la superficie, como los denominados **canalículos intracelulares** de las células parietales gástricas. Estos pequeños canales poseen también microvellosidades cuando

la actividad celular es mayor. Muy frecuentemente se encuentran **repliegues basales** en la membrana plasmática de células que realizan intenso transporte activo de sustancias mediante ese dominio, y numerosas mitocondrias entre ellos. También pueden existir proyecciones basales, que exceden el límite de la lámina basal, y **repliegues laterales**, que son interdigitaciones más o menos cercanas entre células contiguas donde puede haber numerosos medios que refuerzan la unión entre ellas. El dominio apical de la membrana de otras células posee otras proyecciones denominadas **cilias** que, a diferencia de todas las ampliaciones mencionadas, son consideradas organelas y son **móviles**. Al moverse en el mismo sentido, se desplazan las sustancias y elementos que se encuentran en su cercanía. En varios tipos celulares coexisten dos o más de estas especializaciones de membrana (**Fig. 1**).

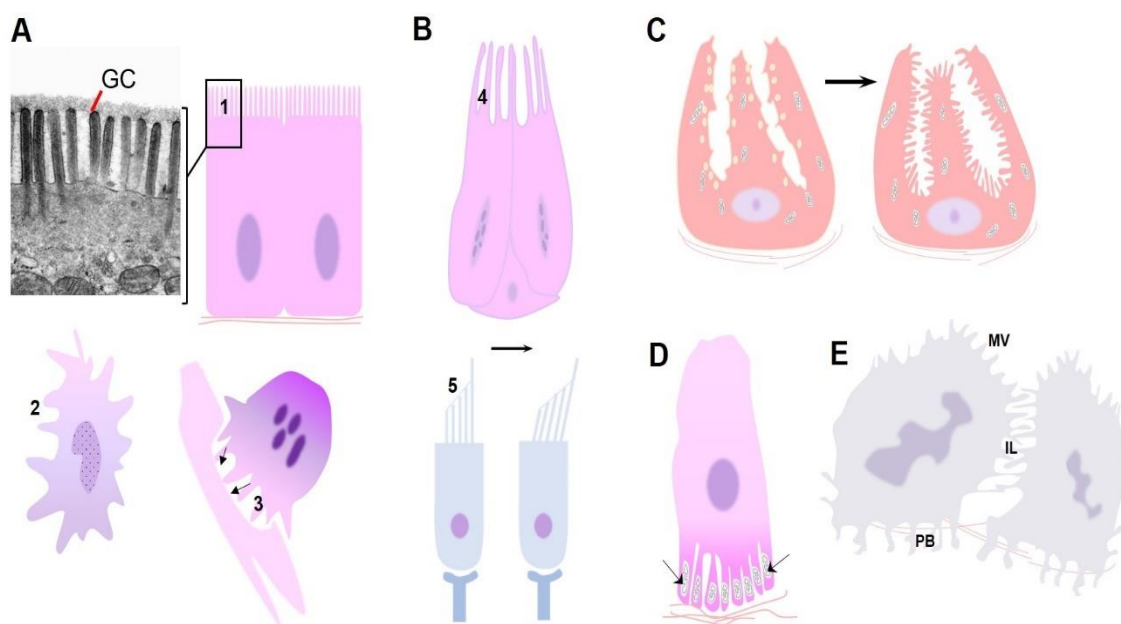


Figura 1. A. Células con microvellosidades (MV). 1: MV agrupadas y numerosas, en el dominio apical de una célula intestinal, borde en cepillo. GC: glicocáliz. 2: MV dispersas de manera irregular en un macrófago, 3: MV restringidas a un sector en un tipo celular del tejido óseo. B. Estereocilias (EC). 4: EC absortivas en células del epidídimo; 5: EC en el tejido epitelial sensorial en el oído. C: canaliculos intracelulares con escasas (izq.) y abundantes (der.) microvellosidades; D: repliegues basales. Flechas: mitocondrias. E: MV apicales, interdigitaciones laterales y procesos basales en células del amnios. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED). Microfotografía (microscopía electrónica de transmisión) en A: Pa-kurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

Núcleo

El núcleo contiene la mayor parte del **genoma**; por lo tanto, en él reside el material genético, también denominado material hereditario. Esta última expresión, aunque fundamental, puede conducir a resaltar erróneamente la función de los **genes** en la herencia de un rasgo entre un individuo parental y su descendencia, o entre una célula y sus células hijas. Se desdibuja, entonces, la función que cumplen los genes permanentemente en la célula (se divida o no) o en el individuo (se reproduzca o no). El núcleo es el sitio en que ocurre casi la totalidad de la síntesis

de ácidos nucleicos. Además de replicarse el **ADN** en una etapa previa a la división celular, allí ocurre su transcripción a distintos tipos de ARN (síntesis de ARN, actividad transcripcional). Se sintetizan el **ARN codificante** para la síntesis proteica o traducción, y otros **ARN no codificantes**, también involucrados en la traducción (ARNt y ARNr). Además, se sintetizan otros tipos de ARN no codificantes que son centrales en la regulación de la expresión de los genes (por ejemplo, los miARN e lncARN¹⁴). Todas estas moléculas, en conjunto con proteínas y a partir de señales extra- e intracelulares, regulan la denominada **expresión génica diferencial**. Este proceso posibilita que mientras una célula sintetiza, por ejemplo, anticuerpos, otra, con igual genoma, sintetice enzimas digestivas. De manera directa (código para síntesis de proteínas) o indirecta (síntesis de proteínas con actividad enzimática) el genoma regula el metabolismo proteico, lipídico, glucídico y, a través suyo, todos los procesos celulares. Parte de los procesos genéticos mencionados ocurren en las mitocondrias; sin embargo, la actividad mitocondrial no es autónoma. El núcleo **controla**, entonces, **todas las funciones celulares**.

La mayoría de las células posee un solo núcleo¹⁵. Sin embargo, algunas células son **bi- o multinucleadas**. La multinucleación ocurre por procesos como la **fusión** de células precursoras, como ocurre en un tipo de células musculares, por **mitosis incompleta**, como en las células paraguas de la vejiga o en las células hepáticas, o por **ambos** mecanismos, como durante la formación de células óseas denominadas osteoclastos. Algunas células del corion fetal de la placenta de rumiantes, también por mitosis incompleta, se vuelven binucleadas y su nombre, “diplocariocito”¹⁶, refleja esta situación. Además, los diplocariocitos pueden fusionarse con células del revestimiento uterino (fusión de células de dos individuos) es decir que se forma una célula híbrida con núcleos de células fetales y maternas. Otro caso de multinucleación es el que ocurre en la placenta de muchas especies en que, por fusión de células trofoblásticas discretas, se forma una gran célula gigante que se denominada **sincitio**¹⁷ (**Fig. 2**). La formación de sincitios también es inducida como parte del efecto que tienen algunos virus particulares cuando infectan diversos tipos celulares. Además, como parte de la respuesta del organismo a agentes nocivos de difícil eliminación, se forman células gigantes multinucleadas por fusión de varios macrófagos (capítulo 5).

¹⁴ miARN: microARN; lncARN: ARN largos no codificantes

¹⁵ Existen casos particulares, como el de los eritrocitos (glóbulos rojos), que carecen de núcleo. Ellos son el resultado de la diferenciación de células completas que en ese proceso pierden su genoma; por lo tanto, los eritrocitos no pueden considerarse células completas.

¹⁶ Diplo-cario-cito: formada por raíces de origen griego, significa célula con núcleo doble o par.

¹⁷ Sin-citio: formada por raíces de origen griego, significa células juntas, células en conjunto.

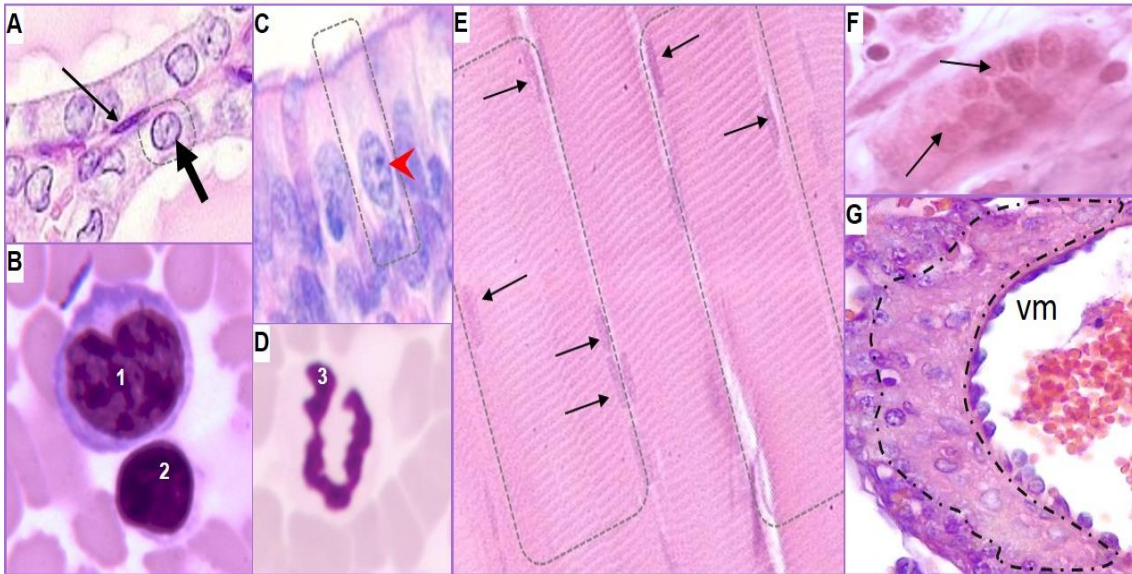


Figura 2. A-D: Células con núcleos únicos. E-G: células multinucleadas. A. Flecha delgada: núcleo oval; flecha gruesa: núcleo esférico, célula cúbica, 40X; B. Células sanguíneas con diferente relación núcleo/citoplasma, 100X; 1: núcleo indentado C. Punta de flecha roja: núcleo oval, célula cilíndrica, 40X; D. Núcleo lobulado; 3: lóbulo, 100X; E. Células musculares multinucleadas. Flechas: núcleos, 100X; F. Osteoclasto. Flechas: núcleos, 40X; G. Línea discontinua: parte del sincitio, placenta, perra. La mayor parte de los núcleos encerrados en la línea corresponden a la misma célula, 40X. A, C, E-G. HE. B, D: May Grünwald Giemsa (MGG). Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Generalmente, el núcleo es esférico en células esféricas o cúbicas y en algunas células estrelladas y aproximadamente oval en células planas, en muchas células cilíndricas y en algunas estrelladas. Sin embargo, así como existen variadas formas celulares, también la forma nuclear varía. En algunas células el núcleo es pequeño en relación con el volumen celular total, en otras es casi tan grande como la célula misma; en la mayoría de las células constituye entre un cuarto y un sexto del volumen celular. Siempre es mayor al poder resolutivo del microscopio óptico, es decir que, a diferencia de algunas organelas, puede observarse en los preparados histológicos. En ocasiones posee una zona cóncava, una muesca, y se lo denomina indentado o arriñonado; en otras células posee lobulaciones, es decir, sectores más voluminosos conectados por zonas más delgadas: son núcleos lobulados (**Fig. 2**).

La forma, tamaño, relación núcleo-citoplasma y condensación de la cromatina nuclear pueden variar en un mismo tipo celular en distintas circunstancias. Lo que los núcleos de todas las células tienen en común son sus componentes y, por lo tanto, su afinidad tintorial. La mayor parte de las células en un organismo posnatal se encuentran en interfase. El núcleo celular durante la interfase está formado por la envoltura nuclear, la matriz nuclear, la cromatina y el nucleolo (**Fig. 3**). La **envoltura nuclear** (EN), que determina la condición de eucariota de la célula, está formada por una doble membrana fusionada en ciertos puntos lo que origina discontinuidades en ella. Esos puntos se denominan poros y constituyen una región con un complejo ensamblaje proteico involucrado en el tráfico de sustancias hacia y desde el citoplasma denominada complejo del poro. La **cromatina** es un complejo molecular formado principalmente por ADN y proteínas histónicas, y en menor medida por ARN y otras proteínas, que se encuentra anclada en la hoja interna de la EN mediante la **lámina nuclear**, constituida por proteínas que forman filamentos

intermedios nucleares. Las histonas, así como las enzimas polimerasas y los factores de transcripción, entre otras moléculas, son importadas desde el citosol mediante el complejo del poro.

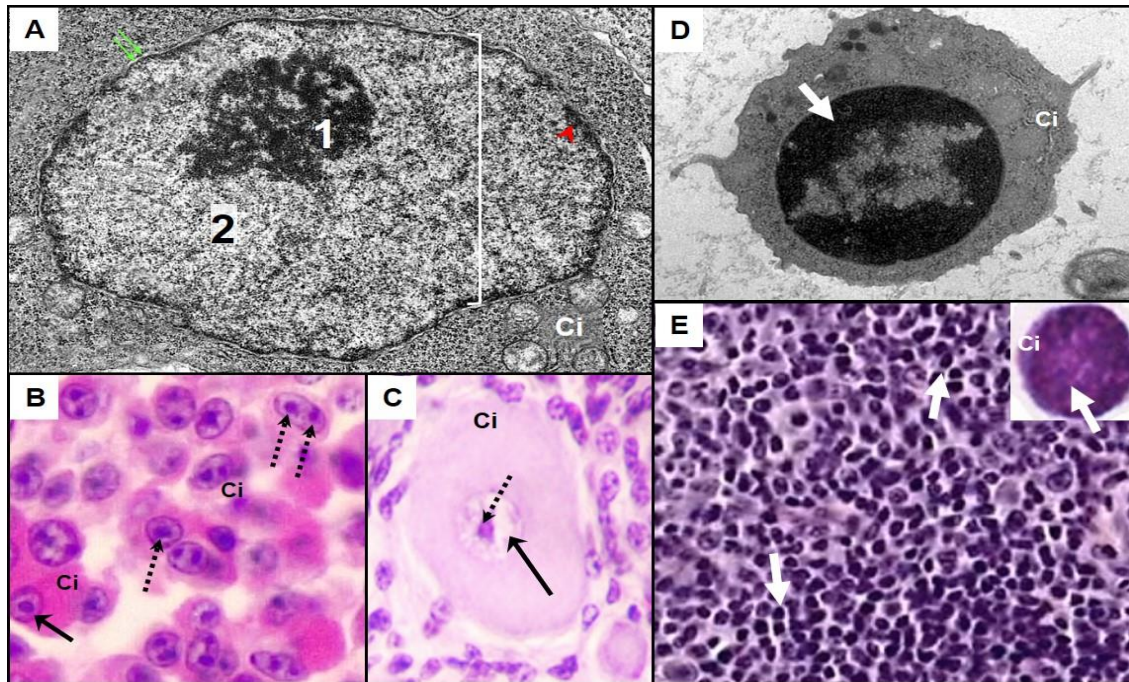


Figura 3. Relación entre la ultraestructura y la estructura nucleares. Ci: citoplasma. A. Núcleo eucromático. Corchete: núcleo; 1: nucleolo; 2: eucromatina; punta de flecha, roja: heterocromatina; flechas: membranas nucleares. B y C: Flecha continua: núcleos laxos; flechas discontinuas: nucléolo/s. D: Núcleo heterocromático. E: Flechas: núcleos densos. Recuadro: célula predominante en E. A y D: microscopía electrónica de transmisión. Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.). B, C, E: 40X. HE. Recuadro en E: 100X, MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La abundancia de moléculas ácidas en el núcleo (ADN, ARN) determina que, sometido a la técnica de coloración de rutina, se coloree con **hematoxilina** que es un colorante azul violáceo, químicamente básico (capítulo 3). La afinidad por el colorante básico se expresa como basofilia del núcleo. Por lo tanto, **los núcleos de todas las células, en cortes histológicos, son azul violáceo**. Si la cromatina se encuentra muy condensada (heterocromatina) en gran parte del núcleo, este es violeta oscuro de manera más o menos homogénea; en la descripción histológica a este tipo de núcleo se lo denomina **núcleo denso**. Si el núcleo contiene gran proporción de eucromatina (menos condensada) se lo denomina **núcleo laxo**. A partir de la observación histológica y sobre la base del conocimiento de la biología celular es posible, entonces, inferir si se trata de una célula activa en la síntesis de variadas o abundantes proteínas o de una célula relativamente inactiva, con respecto a la transcripción de genes y traducción proteica¹⁸ (**Fig. 3**). El nucleolo es un cuerpo discreto, redondeado, formado por la región del ADN a partir de la que se transcribe ARNr y por partículas ribosómicas, por lo tanto, está más desarrollado en células en activa síntesis proteica.

¹⁸ En todas las células existe actividad de transcripción génica y traducción de las proteínas indispensables de su estructura y su función, por ejemplo, proteínas de la membrana plasmática o el citoesqueleto y enzimas de vías metabólicas.

Citoplasma: el citosol

El **citosol** es un coloide compuesto por agua, iones, sales, glucosa y otros carbohidratos, aminoácidos, ácidos grasos, triglicéridos, péptidos y proteínas, entre otros componentes. Algunas sustancias, insolubles, pueden hallarse eventualmente dispersas en el citosol celular y se denominan **inclusiones**. Gran parte de las proteínas son solubles, como las enzimas, que catalizan las numerosísimas reacciones químicas involucradas en distintas vías metabólicas. Otras proteínas forman grandes complejos multiproteicos, ya sea dispuestas como filamentos (filamentos del **citoesqueleto**) o como organelas no membranosas discretas (circunscriptas) Ellos son los **ribosomas** y los **proteasomas** (involucrados en la síntesis y degradación proteica, respectivamente) y las **organelas microtubulares** (cilias, flagelos, cuerpos basales, centriolos).

Inclusiones

Pueden originarse en el organismo o ser captadas del medio extracelular. Se consideran inclusiones a las **moléculas de reserva energética**, a los **pigmentos** y a los **crisales**. Entre las **moléculas de reserva** se encuentra el glucógeno, un polisacárido insoluble en agua, formado por polimerización de glucosa, que se acumula principalmente en el citosol de ciertas células hepáticas (hepatocitos) y musculares (esqueléticas). En el hígado las moléculas de glucógeno se almacenan en cercanías del REL, donde se encuentra la enzima que, luego de la glucogenólisis, cataliza la transformación de la glucosa a una forma que puede atravesar las membranas y volcarse a la circulación sanguínea. El glucógeno muscular es utilizado dentro de la misma célula. Otras moléculas de reserva son los triacilglicéridos, que constituyen el componente principal de las gotas lipídicas citosólicas en células adiposas y hepáticas. Las gotas lipídicas en esas y otras localizaciones contienen además esteroides, precursores de fosfolípidos, vitaminas hidrofóbicas y precursores de moléculas de señalización lipídica, como las prostaglandinas o tromboxanos. Las gotas lipídicas de un tipo celular del hígado, por ejemplo, almacenan la mayor parte de la vitamina A. En células de diversos órganos (glándula adrenal, testículos, ovarios) las gotas lipídicas están constituidas mayoritariamente por colesterol, necesario para la síntesis de hormonas esteroideas. Tanto las inclusiones de glucógeno como las lipídicas no se colorean con la tinción de rutina (**Fig. 4**). Otras sustancias que no se colorean, como las mucinas, no son inclusiones, sino que se encuentran en la luz de organelas del SEM.

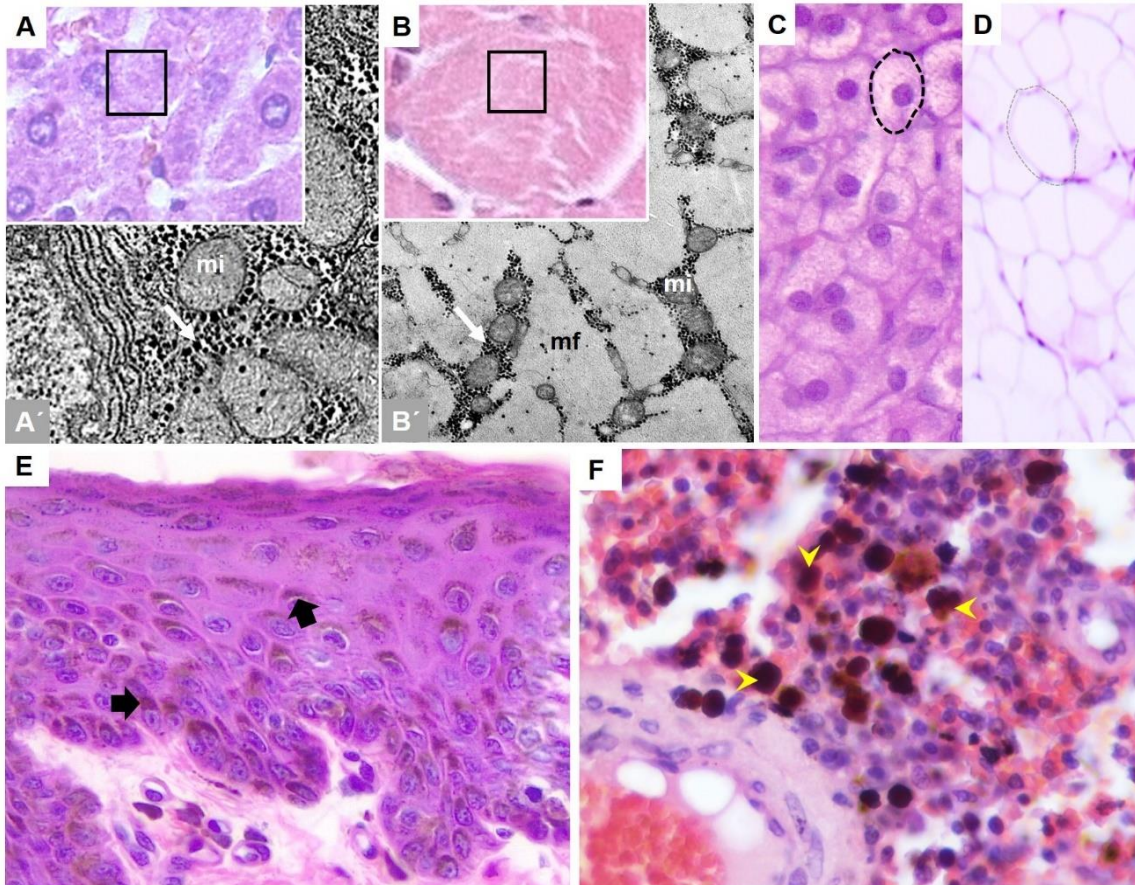


Figura 4. Inclusiones citosólicas. A y B: citoplasma irregularmente teñido en células que almacenan glucógeno, hepatocitos y células musculares, respectivamente. 100X. A' y B'. Flechas: glucógeno; mi: mitocondrias; mf: miofibrillas (contráctiles). C y D. Líneas discontinuas: células con inclusiones lipídicas. 40X. C: células secretoras de una hormona esteroide (principal inclusión: colesterol); D: células adiposas (principal inclusión: triacilglicéridos). E. Flechas: melanina en células de la piel. 40X. F. Puntas de flecha: macrófagos, abundante acúmulo de hemosiderina que oculta al núcleo. 60X. A-E: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. F: cortesía del Laboratorio de Patología Especial Veterinaria. HE. A': Pakurar, A. y Bigbee, J. B: Mike Kayser (ver ref.)

Otras sustancias incluidas en el citosol son los **pigmentos**. Ellos son sustancias que poseen color propio y se lo otorgan a la célula en la que se encuentran. Algunos pigmentos desempeñan funciones indispensables, como el transporte de O_2 por medio de la **hemoglobina**; otros se originan como consecuencia de la degradación de esta sustancia, y por lo tanto se llaman pigmentos hemáticos. Entre ellos se encuentra la **hemosiderina**, un pigmento granular, pardo-dorado, que se encuentra normalmente en pequeñas cantidades en células fagocíticas del bazo, la médula ósea y el hígado, donde ocurre la degradación de los eritrocitos sanguíneos (glóbulos rojos). Otra pigmento, la **melanina**, es necesario para la protección de la piel y los ojos frente a las radiaciones ultravioletas y posee también propiedades antioxidantes (**Fig. 4**). En las células en las que se produce, la melanina se encuentra dentro de una organela membranosa, en otras células se encuentra en el citosol. La **lipofuscina**, por otro lado, es un pigmento pardo amarillento compuesto por un complejo de lípidos y proteínas que se generan durante la peroxidación de especies reactivas del

oxígeno (ROS)¹⁹. Esta inclusión se relaciona con el envejecimiento, por eso se acumula en células permanentes como las neuronas y las células musculares cardíacas, o estables como las células hepáticas (ver tipos de poblaciones celulares más adelante en este capítulo). Entre las sustancias que se encuentran en el citosol en forma cristalina se encuentra el zinc, presente como **crisales** en una estructura reflectante del globo ocular de los carnívoros y en células pancreáticas (en otras células, como las células de la próstata, el zinc es un ion libre y no forma inclusiones).

Ribosomas y proteasomas

Los **ribosomas** son organelas formadas por dos subunidades ribonucleoproteicas de diferente tamaño (mayor y menor). En los ribosomas libres, que generalmente forman cadenas llamadas poli-ribosomas, comienza la traducción o síntesis de todas las proteínas celulares. En la etapa postraduccional, en función de qué tipo de secuencia señal posea la proteína sintetizada, esta se trasloca a los peroxisomas, a las mitocondrias o ingresa al núcleo. Si la secuencia señal corresponde a una proteína de exportación, de membrana o lisosomal, la traducción se detiene hasta que los ribosomas involucrados se anclan en la membrana del retículo endoplásmico rugoso (RER). Las proteínas sin secuencia señal específica permanecen en el citosol (por ejemplo, enzimas de la glucólisis). Algunas proteínas que las células sintetizan pueden degradarse en el medio extracelular; otras, dentro de la célula en los lisosomas del SEM, o en el citosol en un complejo proteico multiunidad denominado **proteasoma**, por la vía ubiquitina-proteasoma. Los proteasomas poseen dos subcomplejos, la partícula catalítica y la regulatoria. Tanto los ribosomas como los proteasomas son partículas de alrededor de 0,02 µm, no son visibles con el microscopio óptico e incluso son difícilmente discernibles de manera aislada con microscopía electrónica. Debido a la acidez del ARN que forma a los ribosomas, ellos se colorean con hematoxilina y por lo tanto otorgan color violáceo a la región que ocupa el RER, cuando este es amplio (en las células que secretan abundantes proteínas).

Citoesqueleto y organelas microtubulares

El citoesqueleto es un entramado complejo de filamentos proteicos con proteínas asociadas que mantiene la forma celular y, a la vez, permite su modificación. Participa en la organización general del citoplasma (ubicación de las organelas) y posibilita el movimiento de las células, tanto la migración como los movimientos intracelulares, por ejemplo, el tránsito vesicular. En tejidos con células fuertemente unidas, como las epiteliales, el anclaje de algunos filamentos del citoesqueleto refuerza particularmente los medios de unión adherentes, de manera que las tensiones se transmiten en el grupo celular como un todo y esto permite resistir la distensión y evitar la separación de la matriz. Algunos filamentos posibilitan la contracción muscular.

El citoesqueleto está formado por tres tipos de filamentos proteicos y numerosas proteínas asociadas, de unión y regulatorias. Su ancho se mide en nanómetros, es decir que todos los filamentos

¹⁹ Las especies reactivas del oxígeno (por ejemplo, los radicales libres) son formas del oxígeno con una configuración inestable que reaccionan con otros compuestos, por ejemplo, los lípidos de las membranas, y producen así daño celular oxidativo.

son ultramicroscópicos; raras veces se reconocen con el microscopio óptico cuando están agrupados. Sobre esa base se los clasifica en **finos**, **intermedios** y **microtúbulos** (más gruesos).

Los **filamentos finos** están formados por **actina**. Forman haces y redes y son más abundantes en cercanías de la membrana plasmática, donde constituyen la red cortical o terminal; a partir de allí surgen los filamentos de actina que, en conjunto con otras proteínas, dan soporte estructural a las microvellosidades. Estos filamentos son dinámicos y, mediante despolimerización y repolimerización, posibilitan los cambios de forma celular (por ejemplo, la emisión de pseudópodos durante la fagocitosis, de lamelipodios y filopodios cuando una célula migra por la matriz, o el estrangulamiento de una célula al migrar entre otras). En asociación con la proteína miosina forma filamentos contráctiles. Interviene en uniones celulares y forma el anillo contráctil durante la citocinesis. Existen **filamentos intermedios** (FI) citosólicos y nucleares. Los FI citosólicos están formados por distintas proteínas en función del tipo celular: queratina (células epiteliales), vimentina (células del tejido conectivo) desmina (células musculares), neurofilamentos (neuronas). Proveen sostén y refuerzan uniones celulares. Los **filamentos gruesos** o **microtúbulos** están formados por la proteína tubulina. Se polimerizan a partir de un COMT (centro organizador de microtúbulos). Un COMT es el centrosoma, donde se encuentran los centriolos. Otros son los cuerpos basales, a partir de los cuales se forman cilias y flagelos. Los microtúbulos forman el huso mitótico/meiótico, intervienen en el transporte intracelular de vesículas y organelas y forman el axonema de las cilias y flagelos.

Las **cilias** pueden ser **primarias** o **móviles**. Casi todas las células poseen una **cilia primaria**, que posee microtúbulos, pero carece de proteínas motoras; tiene función sensorial. Participa en la percepción de señales externas (como la luz, en los fotorreceptores de la retina, o las moléculas odoríferas, en las neuronas olfatorias nasales) o internas. Esto último ocurre generalmente en células polarizadas, como algunas células uterinas o tiroideas, que mediante la cilia primaria detectan características químicas de su entorno. Las **cilias móviles** se presentan en tipos celulares particulares, como las que revisten a la cavidad nasal, a los bronquios o al oviducto. Solo a las células que poseen cilias móviles se las denomina en histología como **células ciliadas**. El axonema posee la disposición 9+2 de los microtúbulos, y los dobletes se encuentran conectados por proteínas de unión y por la proteína motora dineína.

Citoplasma: organelas membranosas

El **sistema de endomembranas** está formado por la **envoltura nuclear** (EN), el **retículo endoplasmático** (RE), el **complejo de Golgi** (CG), los **lisosomas**, **endosomas** y **diversas vesículas**. Dichos componentes se consideran constituyentes de un sistema porque se encuentran comunicados, ya sea por continuidad (EN-RE) o mediante el tráfico de vesículas. El **retículo endoplasmático** es una red de cisternas y túbulos delimitada por una membrana que, si bien es única, posee particularidades en su composición según se trate de la membrana del sector rugoso (RER) o el sector liso (REL). El **RER**, formado principalmente por cisternas, posee ribosomas anclados en su membrana, lo que le confiere afinidad por colorantes básicos (basofilia). Interviene en la síntesis y modificación de proteínas de exportación y de aquellas destinadas a los lisosomas, los endosomas y la membrana

plasmática. El **REL** tiene como funciones, en todas las células, la síntesis de fosfolípidos y el almacenamiento de calcio. Esta última función es particularmente notoria en células musculares. En las principales células hepáticas, además, posee funciones de detoxificación y participa en la transformación de glucosa-6-P en glucosa libre. En muchas células un sector predomina notablemente por sobre el otro. Por ejemplo, en células secretoras de proteínas el RER es muy amplio y su localización puede inferirse si se observan áreas citoplasmáticas de intensa basofilia (**Fig. 5**). En aquellas células secretoras polarizadas, en que la exocitosis de vesículas se realiza por un dominio de membrana determinado, por ejemplo, el apical, las cisternas del RER ocupan la región basal y lateral de la célula. De lo contrario, posee una localización más amplia e irregular. En las células secretoras de hormonas lipídicas, específicamente esteroides, el REL es más amplio que el RER. El **complejo de Golgi** está formado por todos los dictiosomas de la célula. Cada dictiosoma es un conjunto de sacos apilados y vesículas. En ellos, las proteínas y los lípidos provenientes del RER y el REL, respectivamente, son modificados mediante la adición de oligosacáridos (glicosilación), incorporados en vesículas que se originan en la cara trans y dirigidos a diferentes destinos intra o extracelulares.

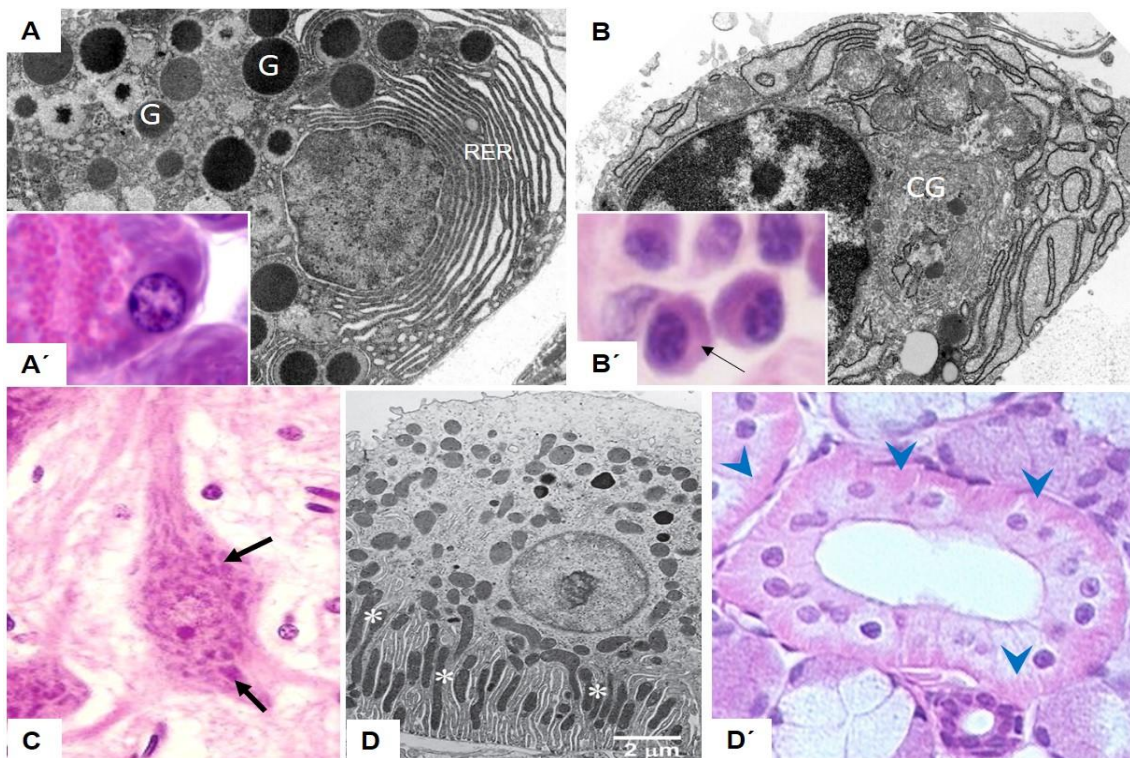


Figura 5. Relación entre el desarrollo relativo de organelas membranosas y la afinidad tintorial. A y A': ultraestructura (UE) y estructura (Es), respectivamente; célula con abundante RER basal y gránulos de secreción apicales (célula secretora de enzimas). B y B': UE y Es, respectivamente. Célula con amplio complejo de Golgi (CG) y RER (célula secretora de anticuerpos); flecha: área del CG. C. Flechas: áreas basófilas que corresponden a zonas de RER (en una neurona). D. Asteriscos: numerosas mitocondrias en repliegues basales; D'. Puntas de flecha: regiones basales eosinófilas en el mismo tipo celular que D (conducto de glándula salival). A y B: Pakurar, A. y Bigbee, J. D: Amano, O. et al. (ver ref.). A', B', C, D': Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las **mitocondrias** son organelas propias de las células eucariotas actuales en las que se sintetiza la mayor parte del **ATP**, cuya hidrólisis libera la energía necesaria para numerosos procesos celulares. Además, en ellas se produce la β -oxidación de ácidos grasos, la detoxificación de ROS, el almacenamiento de calcio, la síntesis de esteroides y, en células particulares, la liberación de energía en

forma de calor. Están formadas por una **doble membrana** (la interna plegada formando crestas) y por dos compartimientos: el espacio intermembrana e, interiormente, la matriz mitocondrial. Si bien las mitocondrias poseen moléculas ácidas (ADN y ARN) también contienen altas concentraciones de proteínas solubles en la matriz y la más alta proporción de proteínas/fosfolípidos de las membranas biológicas en su membrana interna²⁰. Debido a la naturaleza predominantemente básica de esas proteínas, las mitocondrias se colorean con colorantes ácidos, es decir, son **acidófilas** (como en la coloración de rutina el colorante ácido utilizado es la eosina, el término eosinófilo se utiliza en ocasiones como sinónimo de acidófilo). En tanto que en muchas células se encuentran dispersas en el citoplasma, en otras se distribuyen de manera específica. Por ejemplo, son más abundantes en cercanías de sitios de alta demanda energética, como un sector del flagelo de los espermatozoides o entre las unidades contráctiles de las células musculares cardíacas. En algunos tipos celulares el transporte activo es muy abundante a través de un dominio específico de su membrana. En algunas células renales y de las glándulas salivales, por ejemplo, las mitocondrias se encuentran entre repliegues basales de membrana (**Fig. 5**). Esa disposición, sumada a su afinidad tintorial, hace que estos sectores se vean como líneas rosadas o rojizas, paralelas; a este aspecto se lo denomina estriado²¹.

Los **peroxisomas** son organelas membranosas esféricas. Poseen numerosas enzimas e intervienen en la detoxificación de ROS, de etanol, metanol, etc. Además, llevan adelante la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos, la síntesis de lípidos como el colesterol y de ácidos biliares (en células hepáticas) y el metabolismo de compuestos nitrogenados. No son visibles en cortes histológicos.

Poblaciones celulares

El conjunto formado por células similares entre sí, tanto en sus aspectos morfológicos como en los químicos y funcionales es una **población celular**. A su vez, ciertas diferencias, generalmente relacionadas con la expresión de algunos genes, determinan la existencia de subpoblaciones. Algunas poblaciones celulares tienen una distribución muy limitada, por ejemplo, los miocardiocitos se localizan casi exclusivamente en el corazón. En cambio, las células caliciformes, que secretan mucinas, se encuentran distribuidas en distintos órganos, especialmente de los sistemas respiratorio y digestivo. Las poblaciones celulares se clasifican según su capacidad de renovación en: **lábil** (renovables) **estables** (expansibles) y **permanentes** (estáticas).

Las células que forman poblaciones **lábil** viven desde unos pocos días hasta algunas semanas. Son ejemplos de este tipo de población celular: el epitelio intestinal, las células sanguíneas y las células epiteliales de la epidermis de la piel. En el epitelio intestinal las células se originan en la base de las estructuras conocidas como criptas, se desplazan hacia la luz del órgano y tras un periodo de tres a siete días, según la especie, mueren (**Fig. 10 en capítulo 4**).

²⁰ Proteínas de la cadena transportadora de electrones, bombas, transportadoras de metabolitos y ATP sintasa.

²¹ “Estriado”, en histología, también alude al aspecto de algunas células musculares, que depende de una característica ultraestructural diferente.

Estas células se renuevan rápidamente por la existencia de **células madre**, que son células no diferenciadas con la capacidad de realizar mitosis asimétricas originando, en cada división, una célula que comienza a diferenciarse y otra que permanece no diferenciada. De esta manera se mantiene más o menos constante su cantidad. Las células madre pueden reproducirse a lo largo de toda la vida del individuo. Esto en parte es posible porque poseen una expresión elevada de telomerasa, enzima que permite la reparación de los telómeros, cuyo acortamiento es una de las causas de envejecimiento celular con pérdida de la capacidad de seguir ciclando. El estado de indiferenciación suele mantenerse por los mensajes paracrinos de las células vecinas. En algunas regiones como la cripta intestinal, se agrupan y forman los denominados **nichos** de células madre. En muchos casos la célula hija que se diferencia mantiene durante algunas generaciones la capacidad de proliferar. A estas células se las denomina **células proliferantes en tránsito**. Las primeras generaciones tienen ciclos con interfases cortas; a medida que se van diferenciando pierden la capacidad proliferativa. Por lo general, la velocidad con que se dividen las células madre es mucho menor a aquella con que lo hacen las células en tránsito.

Las poblaciones celulares **estables** tienen habitualmente índices de proliferación muy bajo; cuando existe una pérdida de masa del órgano que las contiene, esos índices se incrementan notablemente. Por ejemplo, si a un ratón se le extirpa un 70 % del hígado las células de los lóbulos hepáticos no extirpados incrementan sus índices de proliferación hasta mil veces y en alrededor de diez días el órgano alcanza una masa similar a la original. Otro ejemplo de población estable son los miocitos lisos (células musculares lisas). En el caso del útero la proliferación de estas células es estimulada por las hormonas relacionadas con la reproducción; esto explica el gran incremento en la cantidad de células que ocurre durante la gestación. Generalmente, este tipo de poblaciones celulares no se renueva a partir de células madre, sino que proliferan las propias células diferenciadas.

Con respecto a las poblaciones celulares **permanentes**, durante décadas se creyó que algunas poblaciones celulares, como los miocardiocitos y las neuronas, no incorporaban células nuevas a lo largo de la vida del individuo. En la década de 1980 se demostró la formación de nuevas neuronas en el centro del cerebro de los pájaros relacionado con el canto y años después se comprobó que en ciertas áreas del sistema nervioso de los mamíferos existían células madre que podían originar neuronas. En las últimas décadas se demostró que existen células madre en el corazón con capacidad de originar miocardiocitos y que, además, estas células pueden proliferar. Sin embargo, estos procesos no son suficientes para la regeneración del cerebro o el corazón. Pese a lo antedicho a estas poblaciones celulares se las sigue denominando permanentes. En el caso de las células receptoras del oído interno y de la retina del ojo no se han encontrado ni células madre ni formación de nuevas células, por lo que parecen ser realmente poblaciones celulares sin ningún tipo de recambio.

Con el avance del conocimiento científico se descubrió, además, que lo que se consideraba una población celular única eran distintas poblaciones. Es el caso de las **células intersticiales de Cajal (ICC)** y los **telocitos**. Las ICC fueron descubiertas en el intestino por Santiago Ramón y Cajal a fines del siglo XIX, quien erróneamente creyó que eran neuronas. Se demostró que las prolongaciones de las ICC contactan con las neuronas y las células musculares del intestino y

que, a partir de estas interacciones, regulan algunos de los movimientos intestinales. Posteriormente se detectaron células similares en distintos órganos del sistema digestivo, pero también en los de otros sistemas. En 2010 se demostró que algunas de las células que se habían considerado ICC eran una variedad diferente de células intersticiales y se las denominó **telocitos**. Estas células se encuentran en la gran mayoría de los órganos, expresan en su superficie algunas moléculas diferentes que las ICC y presentan particularidades ultraestructurales distintivas. Los telocitos poseen prolongaciones denominadas **telópodos** caracterizadas por poseer dilataciones cerca de su porción terminal. Estas prolongaciones se unen entre sí y con otras células. Además, liberan una gran variedad de **vesículas extracelulares** que permiten la comunicación intercelular. Los telocitos tienen numerosas funciones regulatorias en diversos órganos; su alteración se ha asociado con diferentes enfermedades.

El surgimiento de distintas poblaciones celulares como producto de los procesos evolutivos fue un paso previo, en la historia de la vida, a la aparición del nivel **tisular** de organización. En algunos protistas surgió la pluricelularidad con células especializadas para distintas funciones, por ejemplo, algunas se especializan en la alimentación y otras en la reproducción. Al existir distintas poblaciones celulares evolucionaron sistemas de comunicación entre las células, y también uniones entre ellas y con la matriz extracelular (MEC) que estas células comenzaron a sintetizar. La aparición de la lámina basal (componente de la MEC) y de las uniones celulares fue un paso necesario en el surgimiento de los tejidos. Se originaron nuevos genes (por ejemplo, por duplicación y posterior modificación de genes preexistentes), pero también ocurrió el proceso conocido como co-opción en el que una molécula adquiere una nueva función. Por ejemplo, la cadherina, una proteína que en algunos protistas interviene en la adhesión y captura de bacterias, pasó a ser parte de los medios de unión intercelulares.

A diferencia de otros hitos evolutivos, la aparición de la pluricelularidad ocurrió varias veces en la historia de la vida y llevó a la formación independiente de hongos pluricelulares, plantas y animales. Durante la evolución temprana de los animales (hace unos 650-700 millones de años) ocurrió una diversificación de los tipos celulares; así, los primeros grupos en aparecer como los cnidarios (ejemplos actuales las medusas y las hidras) solo poseen unas diez poblaciones celulares distintas mientras que en los vertebrados existen cientos.

Uniones celulares

Se incluye en el concepto de uniones celulares a las uniones, estables o transitorias, entre células contiguas y entre células y MEC. Ellas posibilitan tanto el desarrollo embrionario/fetal del organismo como los procesos celulares en la vida posnatal. Además de constituir puntos de fijación, las uniones constituyen señales inductoras de procesos de diferenciación, proliferación y supervivencia. Se forman mediante la exposición, en las membranas de ambas células (o en la membrana celular y en la matriz), de moléculas diversas que intervienen en la adhesión. Un grupo de ellas son denominadas específicamente **moléculas de adhesión celular (CAM)**. Algunas de las principales son las **selectinas** (cuyos ligandos son carbohidratos de membrana),

las **integrinas** (que principalmente se unen a proteínas de la MEC), las **cadherinas** (que establecen uniones con otras cadherinas) y la familia de las **inmunoglobulinas** (Ig). La mayor parte de estas CAM requieren Ca^{2+} , Mg^{2+} o Mn^{2+} para estabilizar la unión. Las CAM participan generalmente de uniones adherentes, en tanto que en otros tipos de uniones participan proteínas específicas, por ejemplo, la familia de la conexinas en las uniones nexo (**Tabla**).

En algunos tipos celulares los medios de unión se encuentran en conjunto formando **complejos de unión** con una disposición particular y regular. En estos complejos, unas prácticamente “sellan” el espacio intercelular (uniones estrechas u oclusivas), otras constituyen puntos de fijación (uniones adherentes) y otras comunican el citosol de las células contiguas (uniones comunicantes). Las uniones estrechas en la zona apical de las células intestinales denominadas enterocitos posibilitan, por ejemplo, la formación de una barrera que impide que las sustancias que se encuentran en la luz intestinal puedan alcanzar el torrente sanguíneo (capítulo 14). El transporte se produce, entonces, a través de los enterocitos, por diferentes mecanismos y de manera selectiva. Estas uniones limitan el dominio apical de membrana del basolateral. En otro ejemplo, entre células del músculo cardíaco, mientras los desmosomas establecen una fuerte unión mecánica, las uniones comunicantes posibilitan la transmisión del potencial de acción y el acoplamiento eléctrico del músculo cardíaco en conjunto. En la **tabla** y en la **figura 6** se consignan algunas características y componentes de las uniones celulares.

Tabla. Uniones entre células y entre células y matriz extracelular

Interacción	estabilidad	tipos de unión/medios de unión o interacciones	CAM u otras moléculas intervinientes	proteínas adaptadoras	participación del citoesqueleto
Célula/célula	estables	ocluyentes/ zónula ocluyente	claudina occludina	ZO-1	FF (actina)
		adherentes/ cinturón adhesivo	cadherinas	cateninas vinculinas	FF (actina)
		adherentes/ desmosoma	cadherinas (1)	plaquinas (2)	FI
		comunicantes/ nexos	conexinas		
	inestables	adherente/ unión entre células embrionarias (gastrulación)	cadherinas	plaquinas (2)	FI
		adherentes/ células sanguíneas x células endoteliales	selectinas x CH integrinas x ICAM		
Célula/matriz	estables	adherentes/ hemidesmosomas	integrinas	plaquinas	FI
	inestables	adherentes/ contacto focal	integrinas	plaquinas	FF (actina)

CAM: moléculas de adhesión celular; CH: carbohidratos expuestos por las células endoteliales (vasos sanguíneos y linfáticos); FI: filamentos intermedios; FF (actina): filamentos finos formados por actina; ICAM: molécula de adhesión intercelular, de la familia de las Ig; ZO-1: proteína de la zona ocluyente-1. (1): cadherinas como la desmogleína y desmocolina; (2): desmoplaquina, placoglobina, placofilina o plectina en los hemidesmosomas.

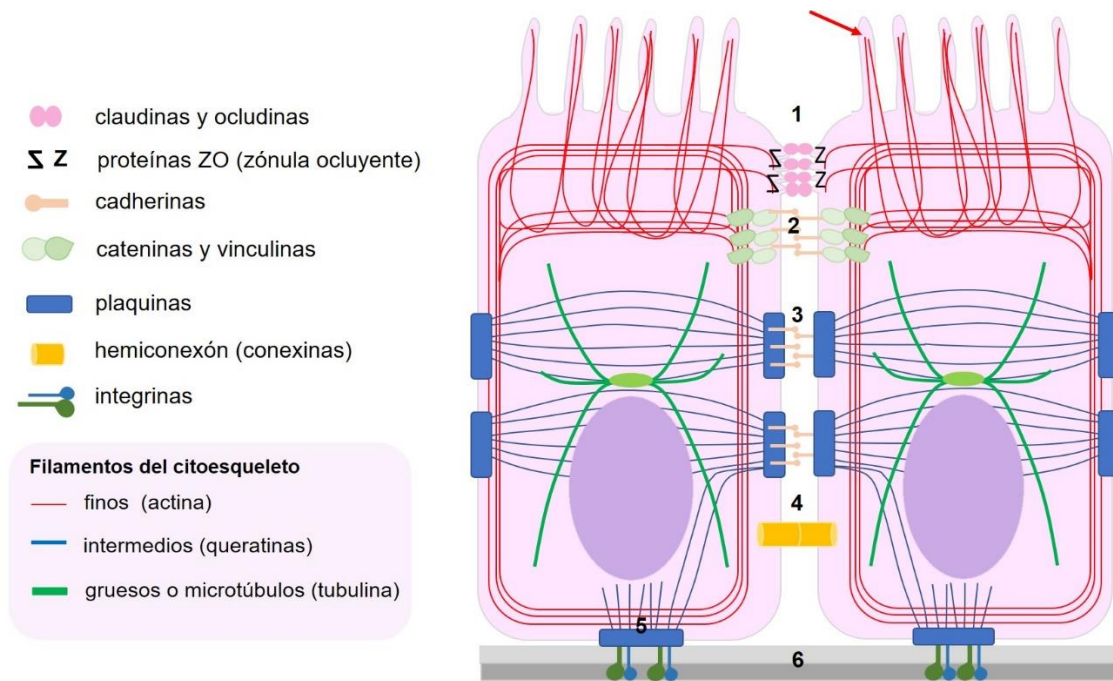


Figura 6. Unión de dos células polarizadas entre sí y con la lámina basal. 1: zónula ocluyente; 2: cinturón adhesivo; 3: desmosoma; 4: nexo; 5: hemidesmosoma; 6: lámina basal. Flecha: microvellosidad. Autora: MED.

Matriz extracelular

La matriz extracelular está formada por la **sustancia fundamental** (constituida por líquido intersticial²², proteínas multiadhesivas, glicosaminoglicanos —GAG— y proteoglicanos) y **componentes fibrilares** como las fibras colágenas, elásticas y reticulares que se describen en el capítulo 5. La proporción de estos componentes varía según el tejido y variedad de los que se trate.

El **líquido intersticial** se origina a partir del metabolismo celular y de los elementos que ingresan en el organismo; está formado por agua, iones y pequeñas sustancias disueltas. Parte del volumen de este líquido se mantiene en la MEC por interacción con los GAG, y el exceso es drenado en parte mediante la circulación sanguínea venosa; el exceso ingresa en los vasos linfáticos y pasa a formar parte de la linfa (capítulo 12). Las **proteínas multiadhesivas** unen distintos componentes de la MEC entre sí y con las células, por ejemplo, la laminina o la entactina.

Los **GAG** eran antiguamente llamados mucopolisacáridos²³ dado que fueron caracterizados inicialmente a partir de secreciones mucosas. Son polisacáridos no ramificados que contienen unidades repetidas de disacáridos. Se trata de moléculas con carga negativa, lo que produce

²² El líquido intersticial es la porción extracelular del líquido tisular, por eso es parte de la MEC. El líquido tisular incluye a la totalidad del líquido de un tejido (tanto intra- como extracelular).

²³ Sobre la base de esa denominación antigua, algunas entidades patológicas se denominan mucopolisacaridosis.

uniones no covalentes con moléculas de agua; la hidratación de estas moléculas otorga la viscosidad característica de las MEC en las que son abundantes. Ellos son el hialuronato²⁴, el condroitinsulfato (CS), heparansulfato (HS), dermatansulfato (DS), queratansulfato (QS) y la heparina. La mayor parte de ellos se une covalentemente con proteínas y forman proteoglicanos (PG). Si bien el hialuronato no forma PG, se une a varios de ellos; así se forman agregados macromoleculares. Los GAG son parcialmente responsables por la estabilidad mecánica de los tejidos y su resistencia a fuerzas compresivas, por su capacidad de retener y liberar agua alternativamente. Si bien la mayor parte de los GAG se encuentran en la MEC y en la superficie celular, en menor cantidad se hallan en gránulos secretorios de algunos tipos celulares (por ejemplo, la heparina en un tipo celular llamado mastocito).

Algunos PG se encuentran anclados en la membrana plasmática y exponen un gran dominio extracelular hacia la MEC; están involucrados en la regulación de las interacciones de la célula con elementos extracelulares, como el colágeno. Además, participan en la mecanotransducción de señales del ambiente extracelular al citoesqueleto mediante sus dominios intracitoplasmáticos. Existen varios proteoglicanos que se clasifican en términos de cuáles y cuantos GAG están unidos al eje proteico²⁵.

La MEC constituye un medio para la llegada de nutrientes y señales químicas y para la eliminación de desechos. Rellena espacios entre células, otorga resistencia a la compresión, tracción y estiramiento. En algunos tejidos la matriz es viscosa y blanda (tejido conectivo ordinario), en otros es firme (tejido cartilaginoso) y en otros es dura (tejido óseo), por lo tanto, sus características determinan en gran medida las cualidades mecánicas y biológicas de los tejidos.

Lámina basal o externa y membrana basal

La **lámina basal** (LB) es una estructura especializada de la MEC de composición química y organización molecular específicas, que se encuentra inmediatamente contigua al dominio basal de las células epiteliales polarizadas. Una estructura idéntica se denomina **lámina externa**, cuando se localiza alrededor de células musculares, adipocitos y fibras nerviosas. Esta lámina, principalmente glicoproteica, da sostén a las células epiteliales a las que se halla unida mediante hemidesmosomas. Además, constituye una barrera selectiva para el pasaje de moléculas y células y orienta a las células migrantes (durante la cicatrización, la embriogénesis, entre otros procesos). La degradación de la LB de un epitelio, por ejemplo, impide que este se regenere.

²⁴ Esta molécula se menciona en ocasiones como ácido hialurónico. En el estado en que se encuentra en los tejidos (ionizado) corresponde mencionarlo como hialuronato.

²⁵ Algunos ejemplos: la decorina posee una sola cadena de DS o de CS, el versicano posee doce cadenas de CS, el agrecano posee numerosas cadenas de CS y algunas de QS.

Los componentes de la lámina basal son sintetizados por las células que se unen a ella. Puede ser discontinua como ocurre, por ejemplo, en algunos vasos sanguíneos.

La **lámina basal** tiene un espesor que se mide en nanómetros (aproximadamente entre 75 y 100), por debajo del poder resolutivo del microscopio óptico, de manera que **no es evidente en preparados histológicos**. Consta de dos zonas, cuyos nombres obedecen al aspecto que tienen al observar las muestras mediante el microscopio electrónico: una **lámina lúcida** (electronlúcida) que por su ultraestructura deja pasar los electrones y una **lámina densa** (electron-densa) que absorbe los electrones.

La **membrana basal**, en cambio, está formada por la **lámina basal** en conjunto con un sector de la matriz extracelular del tejido conectivo contiguo. Ese sector se denomina **lámina reticular**. Cuando la membrana basal es gruesa, puede ser perceptible en los cortes coloreados con hematoxilina y eosina. Además, existen otras técnicas de coloración y de impregnación que permiten ponerla de manifiesto en cortes histológicos (capítulo 3). Los componentes de la membrana basal se ilustran en la **figura 7**.

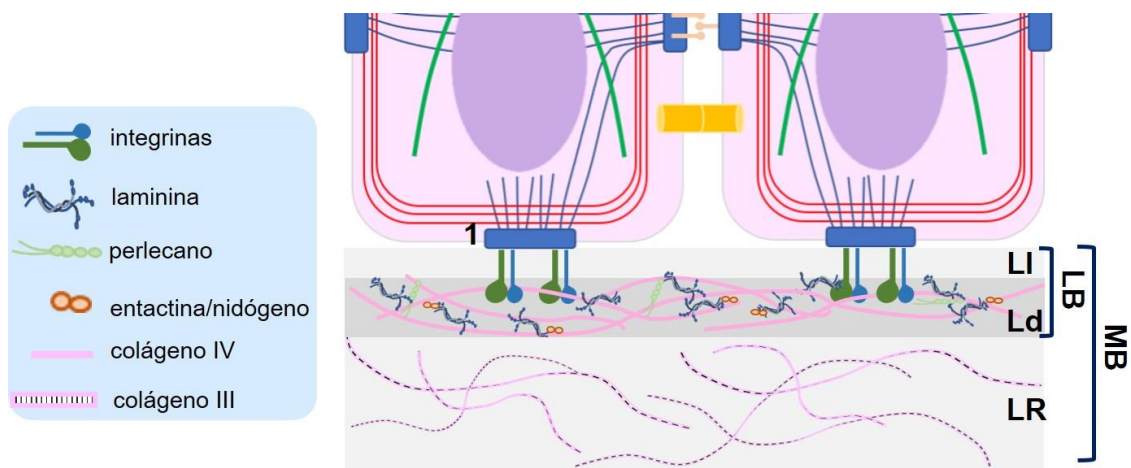


Figura 7. Organización molecular de la membrana basal. 1: unión entre células polarizadas y matriz. MB: membrana basal (LB: lámina basal + LR: lámina reticular). Dentro de la lámina basal: LI: lámina lúcida; Ld: lámina densa. Autora: MED.

Tejidos

Como fue definido en el capítulo 1, un tejido es: “**un conjunto de células y de matriz extracelular que realizan funciones coordinadas y complementarias**”. Los tejidos animales básicos son cuatro: epitelial, conectivo, muscular y nervioso. Cada uno de ellos posee características propias y, a la vez, dentro de estos tipos básicos existen variedades con funciones, estructura y composición química parcialmente diferentes.

El tejido **epitelial** se caracteriza por poseer células polarizadas, similares entre sí y unidas mediante uniones intercelulares. Su MEC es muy escasa. Por sus funciones se clasifica en tejido epitelial de revestimiento (que recubre superficies), tejido epitelial secretor y tejido epitelial sensorial (con capacidad de percibir estímulos).

El tejido **conectivo** (o conjuntivo) es una variedad de tejido caracterizado por poseer una gran diversidad de poblaciones celulares y abundante MEC. Algunas células se unen entre sí, pero son más frecuentes las uniones entre las células y la matriz. El tejido conectivo une a los restantes tejidos entre sí, sostiene a otros tejidos y a estructuras como vasos sanguíneos y nervios, almacena distintas sustancias y es el sitio en el que ocurren gran parte de los procesos relacionados con la inmunidad. Tal diversidad de funciones obedece a diferencias morfológicas y a la consecuente existencia de numerosas variedades de este tejido: tejido conectivo ordinario, tejido óseo, tejido cartilaginoso, tejido adiposo, tejido sanguíneo (que puede considerarse un quinto tejido básico), etcétera.

El tejido **muscular** está constituido por células alargadas (denominadas fibras por su forma) que poseen capacidad contráctil. Su función es posibilitar la movilidad del animal en su conjunto y, además, los movimientos que ocurren en algunos órganos (latido cardíaco, peristalsis intestinal). La MEC es muy escasa y se limita casi exclusivamente a una lámina externa.

El tejido **nervioso** contiene dos tipos de células: las neuronas y las células de la neuroglia (glía). Las primeras son células que poseen prolongaciones que contactan entre ellas y con otros tipos celulares. Las neuronas tienen la capacidad de excitarse frente a un estímulo y convertirlo en un impulso eléctrico (impulso nervioso) que conducen por sus prolongaciones y transmiten a otras células en un proceso denominado sinapsis. Las células de la neuroglia son un grupo diverso de células que, entre otras funciones, sostienen, protegen, aíslan, nutren, defienden y regulan a las neuronas. Este tejido regula y coordina la actividad de los restantes y conecta al organismo con el medio que lo rodea.

Órganos

La palabra órgano proviene del latín y del griego (*orgānum* y *ὄργανον*, respectivamente). Ambas raíces aluden a una herramienta, un instrumento, un utensilio. Según su origen etimológico, entonces, se relaciona la palabra con el ejercicio de una función. Así, se denomina órgano a una parte anatómica definida del organismo, constituida por un conjunto de tejidos que forman una unidad funcional especializada en una función determinada.

En ocasiones, desde otros enfoques y por diversos motivos se utiliza el término en un sentido mucho más amplio. Por ejemplo, puede nombrarse como órgano al mesenterio, al tejido adiposo, al esmalte dentario, al cuerpo lúteo ovárico, entre otros. En este texto consideramos órganos a aquellos que constituyen unidades anatómicas, estructuras discernibles y circunscriptas. Algunos ejemplos son el estómago, el bazo, el cerebelo, el intestino delgado y el hueso (y de allí los adjetivos que califican a sus componentes: gástrico o estomacal, esplénico, cerebeloso, entérico, óseo, respectivamente).

Los órganos resultan del desarrollo conjunto de diferentes tejidos en un individuo; como caso excepcional, el órgano denominado **placenta** está formado por tejidos de dos individuos (el embrión/feto en gestación y la hembra gestante). Algunos órganos forman parte de más de un sistema, como por ejemplo los ovarios o los testículos, que forman parte del sistema reproductor y

del sistema endocrino. Los órganos de un sistema pueden ser continuos entre sí (órganos de los sistema digestivo, nervioso, respiratorio, reproductor del macho) o distantes (aquellos de los sistemas inmune y endocrino). Además, puede encontrarse uno dentro de otro, aunque correspondan a diferentes sistemas (la médula ósea dentro del hueso).

La combinación de los tejidos en la formación de órganos (y, por lo tanto, el “salto” del nivel de organización tisular al orgánico) en ocasiones es fácilmente apreciable. Por ejemplo, el **tejido óseo**, en conjunto con otros tejidos, forma el **órgano** denominado **hueso**. En otros casos, ese cambio de nivel es menos patente, por ejemplo, entre el tejido nervioso y el órgano denominado hipotálamo. La disposición de los tejidos en los órganos puede ser intrincada, entremezclada (**Fig. 8A**) o dichos tejidos pueden encontrarse en sectores específicos (**Fig. 8B**).

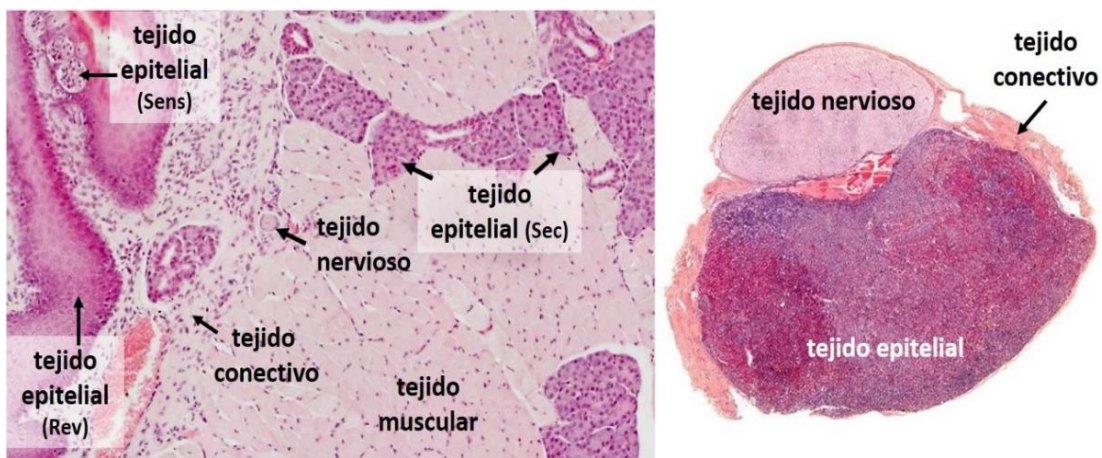


Figura 8. Disposición de tejidos en dos órganos: lengua (izquierda) e hipófisis (derecha). Tejido epitelial Rev: de revestimiento; Sec: secretor y Sens: sensorial (corpúsculo gustativo). Izq.: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Der. Autores: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.)

Los tejidos se disponen según diferentes patrones de organización en los órganos; esto depende de la manera que se desarrollaron durante la neurulación y organogénesis. Así, hay órganos que poseen capas concéntricas que en histología se denominan **túnicas**, generalmente con un tejido predominante en cada una. Otros poseen distintas regiones que toman su nombre según su posición específica en el órgano (**corteza y médula**), o según alguna característica macroscópica determinada, en última instancia, por su estructura histológica (**pulpa roja, sustancia gris, etc.**). Los conceptos de túnica, corteza, médula, pulpa, sustancia, no pueden aplicarse a la descripción de todos los órganos, pero son nociones organizadoras útiles para el estudio de la mayoría de ellos.

Existen órganos denominados **órganos huecos** o con luz; suelen ser tubulares (con forma de tubo), o saculares, con forma de bolsa o saco. Poseen un espacio denominado **luz**²⁶ por el que circulan, por ejemplo, el alimento, el aire, la orina o el semen. En este tipo de órganos, los tejidos se disponen formando túnicas, concéntricas con respecto a la luz del órgano. Ellas son,

²⁶ En otros contextos, la palabra luz puede aludir a un espacio en el centro de un vaso sanguíneo, una glándula, etcétera.

desde la luz a la periferia, la **túnica mucosa, submucosa, muscular y serosa** (o **adventicia**, según la localización del órgano). En algunos órganos huecos, la túnica submucosa no es una estructura discreta, es decir, que el límite entre ella y la túnica mucosa no es evidente y ambas se confunden. Se considera, entonces, que dichos órganos poseen únicamente tres túnicas: mucosa (formada por tejido epitelial de revestimiento y lámina propia-submucosa), muscular y serosa o adventicia. Algunas túnicas pueden subdividirse en capas; por ejemplo, la túnica muscular posee capas de músculo con diferentes direcciones. Mayores detalles acerca de las túnicas se describen en el capítulo 14 (sistema digestivo).

En algunos textos de histología, pero también en ciertos ámbitos profesionales y contextos académicos, el término **membrana** se utiliza como equivalente de “**túnica**”. Esto ocurre más frecuentemente con la **túnica mucosa** y la **túnica serosa**. Frecuentemente, incluso se prescinde del sustantivo y en algunas áreas se estudia una maniobra llamada “inspección de las mucosas aparentes”. Con esta expresión se alude a la inspección, por ejemplo, de la túnica mucosa oral, nasal, anal, vulvar, de la conjuntiva ocular o del prepucio (se denominan “aparentes” porque son visibles o al menos accesibles para su inspección). En este texto, sin embargo, el término “membrana” se reserva para la denominación de la membrana timpánica del oído y de la membrana sinovial de las articulaciones (además, por supuesto, de la membrana plasmática de las células).

Otro tipo de órgano son los **órganos macizos**, que carecen de luz. Algunos de ellos poseen dos regiones llamadas corteza y médula²⁷, términos que aluden a la posición periférica (cortical) y central (medular) de la región, respectivamente. Los órganos del sistema nervioso central poseen un sector denominado sustancia gris y otro llamado sustancia blanca; en función de qué órgano se trate la relación espacial entre ambas sustancias varía. Los principales componentes funcionales del bazo forman en conjunto la pulpa esplénica, y se disponen en zonas intercaladas llamadas pulpa blanca y pulpa roja. En otros órganos los sectores se denominan partes o *pars*, como en la glándula hipófisis. En cada una de las regiones mencionadas se encuentran estructuras exclusivas de esa región. Por ejemplo, en la corteza de los riñones existen estructuras llamadas corpúsculos y en la médula renal, no.

Otro aspecto relacionado con la sectorización de los órganos macizos consiste en el desarrollo de sectores delimitados por tejido conectivo, más o menos notorio. Así, un órgano puede estar dividido en **lóbulos** (sectores anatómicos, macroscópicamente visibles, como los lóbulos pulmonares) y en **lobulillos** (**Fig. 9**). Estas divisiones, además de su definición estructural, pueden responder a un criterio funcional y, como consecuencia, tener relevancia en el desarrollo de lesiones. Por ejemplo, el pulmón derecho de los cerdos se divide en lóbulos craneal, medio, caudal y accesorio, delimitados por surcos notables. Además, todo el tejido al que llega aire por una misma vía aérea (bronquiolo) se denomina lobulillo pulmonar, y está delimitado por tejido conectivo. La obstrucción o la llegada de un agente patógeno por esa vía determina que la lesión

²⁷ En otros contextos, la palabra médula no alude a una región, sino que forma parte del nombre de un órgano: médula espinal, un órgano del sistema nervioso; médula ósea, un órgano de formación, por ejemplo, de células sanguíneas.

consecuente se circunscribe, al menos inicialmente, a ese sector. El tejido conectivo de los órganos puede delimitar total o parcialmente a un lobulillo, y la demarcación puede ser, además, más o menos notoria. Aun en el caso de un mismo órgano, los límites de los lobulillos son más patentes en unas especies que en otras. Sobre la base de esa división lobulillar, las estructuras que se encuentran dentro suyo se denominan **intra lobulillares**, mientras que las que se encuentran entre un lobulillo y otro son llamadas **interlobulillares** (Fig. 9).

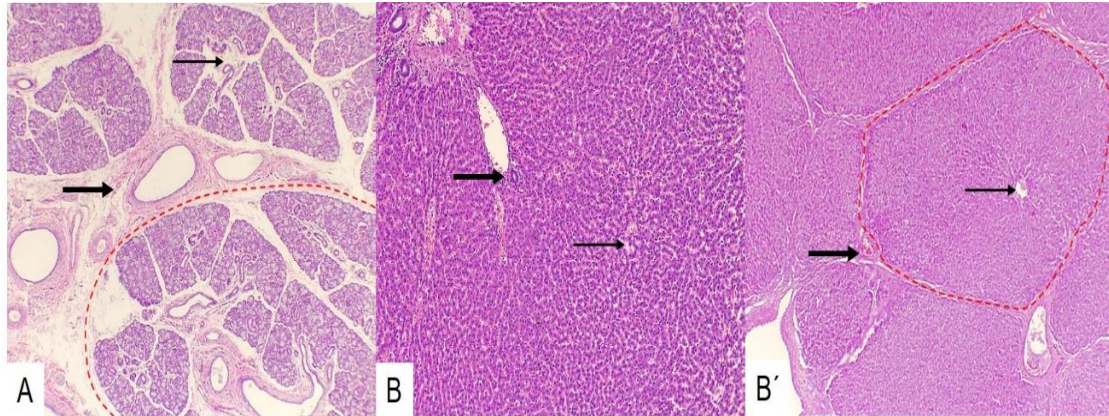


Figura 9. A. Glándula salival. B, B'. Hígado. Líneas discontinuas: límite aproximado de los lobulillos (en A y B'). Flechas delgadas: estructuras intra lobulillares; flechas gruesas: estructuras interlobulillares. En B' (hígado de cerdo) el tejido conectivo interlobulillar es más abundante que en B, y el límite, más evidente. 4X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Otros dos conceptos importantes para el estudio de la histología son el de **parénquima** y **estroma** de los órganos macizos. Se considera **parénquima** al tejido que lleva adelante la principal función de un órgano y suele constituir la mayor proporción del volumen del órgano. Por ejemplo, el parénquima de los riñones o el hígado está constituido por tejido epitelial, mientras que el parénquima del corazón está formado por tejido muscular y el del linfonodo, por tejido linfoide. El parénquima es, entonces, órgano específico: el parénquima del hígado diferencia a este órgano de una glándula salival. El **estroma** está formado por el tejido conectivo (sea cual fuera su variedad) y los vasos sanguíneos y linfáticos y nervios que por él discurren. Un caso particular es el del órgano denominado timo en que, además de los componentes de tejido conectivo como la cápsula, se considera también parte del estroma a poblaciones de células epiteliales que se disponen formando una red. Esas células son indispensables para la función del timo.

La distinción entre parénquima y estroma puede considerarse conveniente para abordar inicialmente el estudio de un órgano, pero no deben concebirse como categorías totalmente separadas y excluyentes. Como la función órgano específica depende principalmente de lo que se considera parénquima, este centró el interés y el énfasis de los estudios histológicos, fisiológicos, patológicos durante mucho tiempo. El estroma fue, en siglos anteriores y durante las primeras décadas del siglo XX, ignorado o relegado, considerado un conjunto de elementos de sostén mecánico y nutrición, el “fondo” de los preparados histológicos. Sin embargo, ninguna función es posible sin los componentes estromales o cuando ellos se encuentran alterados.

En el mantenimiento del volumen, la estructura y la función de los órganos es fundamental la relación entre las diferentes poblaciones celulares. Las células secretan sustancias que actúan en forma autocrina y paracrina y que junto con la MEC constituyen un **microambiente**. Este microambiente puede cambiar como respuesta a estímulos externos, a sustancias producidas por otros órganos (y que llegan por vía nerviosa o sanguínea) o a procesos patológicos locales. Entre los factores que regulan el mantenimiento del volumen orgánico se encuentran los **factores de crecimiento** que en general actúan por las vías autocrina y paracrina, aunque en ocasiones pueden ser mensajeros endocrinos. Los factores de crecimiento estimulan o inhiben la proliferación de distintas poblaciones celulares. También son importantes las **uniones celulares** (por ejemplo, las células epiteliales generalmente no proliferan cuando están unidas a otras células por todas sus caras). Como parte del balance necesario para el mantenimiento del volumen orgánico, una proporción de células muere por **apoptosis**. La tasa de muerte varía en distintas poblaciones.

La **homeostasis** es una propiedad de los seres vivos que consiste en la capacidad de mantener su medio interno constante. En ocasiones en este proceso se requieren mecanismos adaptativos mediante los que se modifica el tamaño de los órganos. Ellos son la atrofia, la hipertrofia y la hiperplasia. La **atrofia** es la reducción del tamaño de un órgano por disminución de la cantidad de células (atrofia cuantitativa) o de su tamaño (atrofia cualitativa). La atrofia suele ocurrir cuando se reduce la llegada de nutrientes a los tejidos, ya sea por su carencia en la dieta o por una irrigación inadecuada (por ejemplo, por la presencia de un tumor o un quiste que comprime a los vasos sanguíneos). También puede ser consecuencia de la disminución en el aporte hormonal (por ejemplo, tras la lactación, en la glándula mamaria, o tras la orquiectomía²⁸, en la próstata), de la falta de inervación (por lesión en un nervio), de la disminución en la actividad o del envejecimiento. Algunos órganos se atrofian siempre en cierto momento de la vida, como ocurre con el timo tras la pubertad; esta atrofia puede adelantarse si el animal padece enfermedades graves a corta edad²⁹.

El incremento del tamaño de un órgano puede ocurrir por **hipertrofia** o por **hiperplasia**³⁰. La hipertrofia ocurre por un aumento del tamaño celular y la hiperplasia por un incremento en la cantidad de células. En general la hiperplasia solo ocurre en los órganos que poseen poblaciones lábiles y estables; en cambio la hipertrofia puede ocurrir en todas las poblaciones celulares. Por ejemplo, el corazón, que posee como población celular principal a los miocardiocitos (población celular permanente), desarrolla hipertrofia como respuesta a un

²⁸ Castración quirúrgica del macho por extirpación de testículos.

²⁹ En otros procesos el órgano también tiene un tamaño menor al habitual pero no es el resultado de mecanismos adaptativos, sino que se debe a alteraciones del desarrollo normal. Ellos son la agenesia y la aplasia en las que el órgano no inicia su desarrollo y la hipoplasia en que no llega a alcanzarse el desarrollo completo.

³⁰ Existen otros mecanismos por los que aumenta el tamaño de un órgano, por ejemplo, por incremento de la MEC o de la acumulación de sustancias (por ejemplo, de triacilglicéridos en las células del tejido adiposo) que no son consideradas en este capítulo.

incremento en su actividad, como ocurre en los equinos de deporte. El útero, inducido por la hormona progesterona que lo prepara para la gestación, desarrolla hiperplasia e hipertrofia de sus glándulas y de la musculatura, que en este caso está formada por miocitos lisos (población celular estable). La hiperplasia de la epidermis (tejido epitelial de la piel) puede ocurrir como respuesta a una irritación mecánica crónica en los puntos de apoyo; el resultado es la formación de áreas engrosadas denominadas callos.

La respuesta adaptativa al medio ambiente también puede generar cambios en los patrones de diferenciación que llevan a que un tejido adulto sea reemplazado por otro del mismo origen embrionario; a este proceso se lo denomina **metaplasia**. La metaplasia ocurre en el tejido epitelial de los bronquios cuando existe una irritación crónica que estimula la diferenciación de un epitelio de mayor altura que la habitual. La metaplasia sucede normalmente durante la formación de algunos huesos, que se originan como un molde de tejido cartilaginoso que es reemplazado por tejido óseo.

Otros cambios en la diferenciación celular son patológicos. En la **displasia** las células tienen características atípicas y no alcanzan diferenciación terminal o su diferenciación es aberrante. Por ejemplo, ocurre displasia en la epidermis por efecto de la radiación ultravioleta presente en la luz solar. La displasia se revierte si cesa la causa que la produce. Pero si esta continúa puede originar una neoplasia. Las **neoplasias**³¹ son formaciones de tejidos que escapan a los mecanismos de control del organismo y crecen aun cuando desaparecieron las causas que lo originaron. Existen neoplasias benignas (en las que las células tienen características similares a las de la población celular de origen) y neoplasias malignas³² con células atípicas que invaden los tejidos vecinos.

Los órganos tienen una capacidad muy diversa de poder reparar las pérdidas de tejidos que en ellos ocurren. La **reparación** puede ocurrir por **cicatrización**, cuando los tejidos perdidos son reemplazados por tejido conectivo con abundantes fibras colágenas y por **regeneración**, cuando se forma nuevamente el tejido original. En general, cuando un órgano tiene poblaciones celulares permanentes solo puede ocurrir el proceso de cicatrización, en cambio en los órganos que tienen poblaciones lábiles o estables pueden ocurrir ambos procesos. Que ocurra regeneración depende de algunas circunstancias como el mantenimiento de la MEC. Los mamíferos poseen una capacidad de regeneración limitada si se los compara con otros vertebrados como las salamandras (anfibios) que pueden regenerar un miembro completo, o las lagartijas (reptiles) que regeneran su cola. En la etapa posnatal en esas clases de animales pueden volver a expresarse algunos genes que en los mamíferos solo lo hacen en la etapa embrionaria.

³¹ Es frecuente que el término tumor se utilice como sinónimo de neoplasia. Sin embargo, la denominación es confusa porque tumor significa hinchazón y podría referir a cualquier masa anormal que se encontrara en el organismo.

³² Las neoplasias malignas en conjunto con alteraciones asociadas constituyen la enfermedad denominada cáncer.

Referencias

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., y Walter, P. (2016). *Biología Molecular de la Célula*. 6^{ta} ed. Barcelona: Omega.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser F. (2015) *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Cavalier-Smith, T. (2017) Origin of animal multicellularity: precursors, causes, consequences-the choanoflagellate/sponge transition, neurogenesis and the Cambrian explosion, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1713), 20150476. DOI: 10.1098/rstb.2015.0476.
- Coffey, J. C., y O'leary, D. P. (2017) Defining the mesentery as an organ and what this means for understanding its roles in digestive disorders, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), pp. 703–705. DOI: 10.1080/17474124.2017.1329010.
- Cohen, D. J y Nelson, W. (2018) Secret handshakes: cell-cell interactions and cellular mimics, *Current Opinion in Cell Biology*, 50, pp. 14–19. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.01.001.
- Cooper, G. M. (2019). *The Cell: a Molecular Approach*. 8^{va} ed. Nueva York: Oxford University Press.
- Curtis, H., Barnes, N. S., Schnek, A. y Massarini, A. (2008). *Biología*. 7^{ma} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- De Juan, M. y Aguirre C. (1981) La histología como disciplina: I-Delimitación conceptual, *Morfología normal y patológica*. Sección A, 7 pp.258-271.
- De Mendoza, A., Sebé Pedro, A. y Ruíz Trillo, I. (2013) El origen de la multicelularidad, *Investigación y Ciencia*, pp. 32-39. Barcelona: Prensa Científica.
- Díaz-Flores, L., Gutiérrez, R., García, M. P., Gayoso, S., Gutiérrez, E., Díaz-Flores, L. Jr, y Carrasco, J. L. (2020) Telocytes in the normal and pathological peripheral nervous system, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4320. DOI: 10.3390/ijms21124320.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995) *Tratado de Histología*. 12^{ma} Ed. Boston: Interamericana Mc Graw Hill.
- Grant Maxie, M. (2016). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 6^{ta} ed. St. Louis: Elsevier.
- Green, K., Jaiganesh, A y Broussard, J. (2019) Desmosomes: Essential contributors to an integrated intercellular junction network, *F1000Research*, 8(F1000 Faculty Rev), 2150. DOI: 0.12688/f1000research.20942.1.
- Ham, A.W. (1967) *Tratado de Histología*. 5^{ta} ed. México D.F.: Interamericana Mc Graw Hill.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983) *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc GrawHill.

- Hammarlund, E. U., Amend, S. R., y Pienta, K. J. (2020) The issues with tissues: the wide range of cell fate separation enables the evolution of multicellularity and cancer, *Medical Oncology*, 37(7): 62. DOI: 10.1007/s12032-020-01387-5.
- Hohenester, E. y Yurchenco, P. (2013) Laminins in basement membrane assembly, *Cell Adhesion and Migration*, 7, pp. 56–63. DOI: 10.4161/cam.21831.
- Janas, P., Kucybała, I., Radoń-Pokracka, M., y Huras, H. (2018) Telocytes in the female reproductive system: An overview of up-to-date knowledge, *Advances in Clinical and Experimental Medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 27(4), pp. 559–565. DOI: 10.17219/acem/68845.
- Kumar, V., Abbas, A. y Aster J. (2015). *Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional*, Amsterdam: Elsevier.
- Margulis, L. y Sagan, D. (2013). *Microscosmos*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Maynard Smith, J. y Szathmáry, E. (2001). *Ocho Hitos de la Evolución*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Newman S. A. (2016) 'Biogeneric' developmental processes: drivers of major transitions in animal evolution, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 371(1701), 20150443. DOI: 10.1098/rstb.2015.0443.
- Newman, S. A. (2019) Inherency of form and function in animal development and evolution. *Frontiers in Physiology*, 10, 702. DOI: 10.3389/fphys.2019.00702.
- Popescu, L. M. y Fausone-Pellegrini, M. S. (2010). Telocytes - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(4), pp.729–740. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01059.x.
- Sadava, D., Heller, C., Orians, G., Purves, B. y Hills, D. (2009). *Vida. La ciencia de la Biología*. 8^{va} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Vannucchi M. G. (2020). The telocytes: ten years after their introduction in the scientific literature. an update on their morphology, distribution, and potential roles in the gut. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 44DOI: 10.3390/ijms21124478.
- Wagensberg, J. (1985). *Ideas sobre la complejidad del mundo*. Barcelona: Tusquets Editores.
- Welte, M. y Gould, A. P. (2017) Lipid droplet functions beyond energy storage, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(10PtB), pp. 1260–1272. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.07.006.

Referencias de figuras

Figura 1, 6 y 7. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Figura 2. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología; A: Dra. M. Alicia Flamini (MAF). 2G: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP.

Figuras 1, 3, 4, 5 y 8 (microscopía electrónica). Pakurar, A. y Bigbee, J. Digital Histology. Licencia CC BY-NC-SA 4.0. URL: (1A) t.ly/IRcT; (3A): t.ly/xMpr; (3D): t.ly/8cAi; (4A'): t.ly/zKle; (5A): t.ly/uiiN; (5A' HE): t.ly/oj4u; (5B): t.ly/LnXt; (8Der.): t.ly/bny2.

Figura 3. B, C, E: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 4. A-E. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. A-B: MAF. B': Mike Kayser. Licencia CC-BY-4.0. URL: t.ly/tMWZ. F. Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, FCV-UNLP.

Figura 5. D: Amano, O., Mizobe, K., Bando, Y., Sakiyama, K. (2012) Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands, *Acta Histochemica et Cytochemica*, 45 (5), pp. 241–250. DOI: 10.1267/ahc.12013. Licencia CC-BY-NC-4.0. B', C, D'. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C-D': MAF.

Figura 8. Izquierda. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 9. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

CAPÍTULO 3

Introducción a las técnicas histológicas básicas

Mirta Alicia Flamini y Claudio G. Barbeito

Introducción

La mayoría de las células animales tienen un tamaño muy pequeño, de solamente pocos micrómetros (μm), por lo que es imposible observarlas a simple vista. El **poder resolutivo** del ojo humano es de 0,1-0,2 mm (100-200 μm); por lo tanto; cualquier objeto menor de a 0,1 mm (100 μm) no puede distinguirse de las estructuras que lo rodean. Aunque existen algunas excepciones, como el ovocito de las aves (la yema del huevo) que mide varios centímetros, las células animales tienen un tamaño menor al poder resolutivo del ojo humano y solo pueden ser observadas con ayuda de un instrumento especial: el microscopio.

Este instrumento permitió grandes avances en la ciencia y en especial en las ciencias biológicas. Si bien es difícil de precisar quién fue la persona que inventó el **microscopio óptico**, se atribuye a los hermanos Jansen a fines del siglo XVI la creación del microscopio compuesto, formado por dos lentes. Sin embargo, fue en el siglo siguiente cuando su uso se extendió y permitió a Robert Hooke realizar su primera observación de células vegetales en muestras de corcho. Por la misma época, Anton van Leeuwenhoek, utilizando microscopios de una sola lente, descubrió bacterias, protozoos, eritrocitos, espermatozoides, entre otras células. Estas observaciones se realizaban en células libres y en muchos casos vivas, lo que le permitió ver, por ejemplo, movimientos celulares.

Sin embargo, durante casi trescientos años fue muy difícil la visualización microscópica de los tejidos animales, porque sus distintos componentes tienen índices de refracción similares y los microscopios no permitían su discriminación. Durante el siglo XIX se desarrollaron técnicas de conservación, procesamiento, corte y coloración de las muestras obtenidas de animales que facilitaron el reconocimiento de las estructuras presentes en los tejidos. Estas técnicas permitieron la obtención de láminas delgadas coloreadas, en las que se pudieron diferenciar y distinguir distintos componentes tisulares. En ese siglo el microscopio óptico también tuvo grandes mejoras; una muy importante fue que se lograron corregir muchas aberraciones de las lentes. Además, el enunciado de la teoría celular por Schleiden y Schwann (capítulo 1) generó las bases teóricas para la interpretación de estas muestras y revalorizó el concepto de tejido. Esta combinación de avances tecnológicos y teóricos permitió el surgimiento de la Histología moderna.

En el siglo XX se inventaron microscopios de distintos tipos, en muchos casos fueron modificaciones del microscopio óptico convencional, como los microscopios de luz ultravioleta, de fluorescencia, de fondo oscuro, de luz polarizada y confocal láser. En cambio, en el caso de los **microscopios electrónicos** la tecnología utilizada fue muy distinta, ya que la luz fue reemplazada por haces de electrones.

Al avance de la histología contribuyeron otras técnicas como el cultivo celular y diversas técnicas de biología celular y molecular, cuya descripción sobrepasa a los objetivos de este libro.

Tipos de microscopio

Microscopio óptico

El microscopio óptico tradicional utiliza la luz del espectro visible que atraviesa la muestra y luego un sistema de lentes que aumentan el tamaño de lo observado, de esta manera se logra generar una imagen ampliada del material original. Este instrumento consta un **sistema óptico** y una **parte mecánica** (Fig. 1).

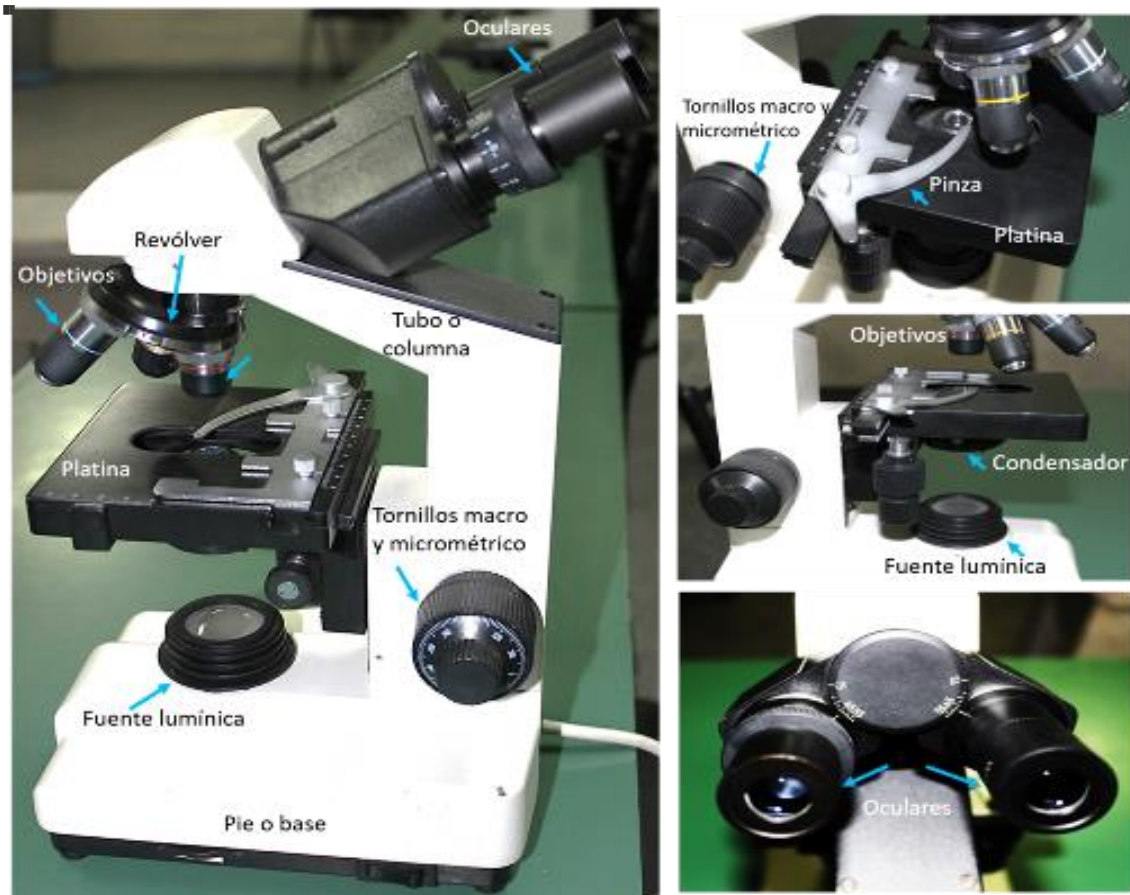


Figura 1. Fotografía. Microscopio óptico. Partes que lo componen. Dra. Mirta Alicia Flamini (MAF).

El **sistema óptico** incluye todos los elementos necesarios para recibir la luz y desviarla en las direcciones necesarias para generar una imagen aumentada de la muestra. La **fente de luz** puede ser externa (luz solar o lámpara) o estar incorporada al propio microscopio. El **condensador** recibe la luz que proviene de la fuente y la transforma en un haz que ilumina puntualmente al objeto enfocado. El diafragma es una pieza que, si bien no es parte del sistema óptico, regula la cantidad de luz que incide sobre la muestra. Los **objetivos** son las lentes que están cerca del objeto a estudiar. En general, los microscopios tienen varios objetivos de diferentes aumentos que se reconocen por la inscripción 4X, 10X, 40X o 100X. La imagen aumentada por el objetivo llega al sistema de lentes denominado **ocular** donde se magnifica aún más. La imagen desde el ocular es captada por quien observa. Los microscopios pueden tener uno, dos o tres oculares y, por lo tanto, serán denominados monoculares, binoculares o trinoculares, respectivamente. Actualmente, en algunos microscopios, la imagen en vez de generarse en el ojo se transmite a una cámara y de allí se muestra en monitores, computadoras, proyectores u otros sistemas.

La **parte mecánica** está formada por: el **pie o base** que sostiene al microscopio, la **platinilla**, movida por un sistema de tornillos, donde se coloca el portaobjetos sostenido por una **pinza**, el **revólver** que permite cambiar la lente objetivo que se utilizará, el **tubo** que sostiene a los sistemas objetivo y ocular, y los **tornillos macro y micrométricos** que posibilitan un enfoque correcto.

El aumento real que se obtiene en un microscopio óptico surge de multiplicar la magnificación del objetivo por la del ocular. Por ejemplo, si el objetivo es de 4 aumentos (4X) y el ocular de 10 aumentos (10X) el tamaño del objeto que se observa se amplificará 40 veces. Los microscopios ópticos de mejor calidad solo logran aumentar unas 1200 veces el tamaño de un objeto, en este último caso se requieren objetivos de 100X, llamados objetivos de inmersión y oculares de 12X. Para el uso de estos objetivos de inmersión es necesario colocar sobre el portaobjetos sustancias como el aceite de cedro que impiden la difracción y pérdida de rayos de luz antes de llegar al objetivo. Recientemente se han diseñado objetivos que permiten llegar a esos aumentos sin necesitar del uso de aceite de cedro.

La limitación en la capacidad de aumentar el tamaño de los objetos es consecuencia del poder resolutivo, que en los microscopios ópticos es de 0,2 μm como máximo.

Existen variantes del microscopio óptico. Entre ellas se encuentran el **microscopio de fluorescencia**, basado en la propiedad que poseen ciertas sustancias químicas denominadas fluorocromos de absorber una luz de una longitud de onda determinada y emitir otra luz de mayor longitud de onda (**Fig. 2**). En las últimas décadas se diseñó una variante del microscopio de fluorescencia, el **microscopio de barrido confocal láser**, que permite generar reconstrucciones tridimensionales de las preparaciones histológicas. Otra variante del microscopio óptico es el **microscopio de luz polarizada** que se basa en la propiedad que poseen algunos tejidos de desviar la luz. Su empleo ha sido muy útil para determinar, entre otros aspectos de la morfología tisular, la estructura de las fibras musculares.

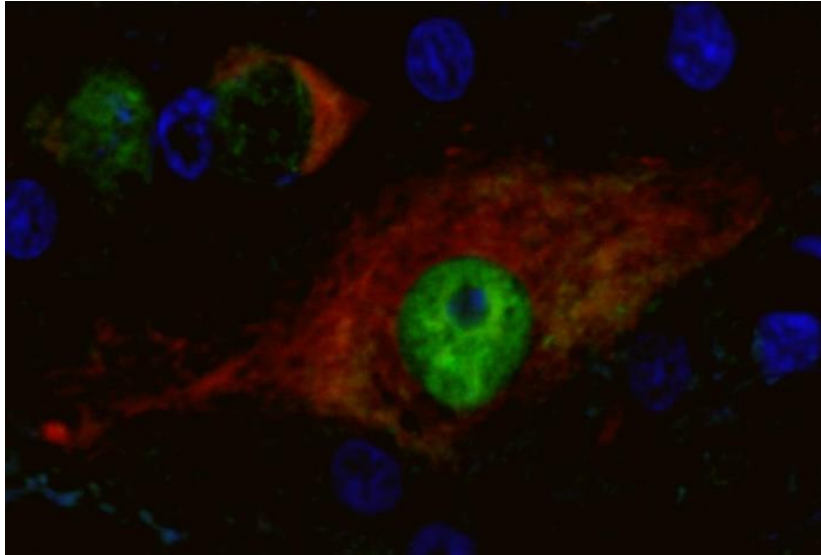


Figura 2. Médula espinal. Microfotografía. Núcleo de neurona (verde), núcleos de otras células del tejido nervioso (azul), citoplasma de neurona (rojo). Microscopía de fluorescencia con distintos fluorocromos. 100X. Imagen gentileza del Dr. Enrique Portiansky.

Microscopio electrónico

En el microscopio electrónico (**Fig. 3**) la muestra no es atravesada por la luz sino por un haz de electrones. Este microscopio consiste en tubo que posee un cátodo y un ánodo, y los electrones fluyen del primero hacia el segundo (**Fig. 4**). Las lentes son bobinas electromagnéticas y la imagen generada no puede ser observada directamente porque el ojo humano no distingue los electrones; por lo tanto, se requiere de la observación en una pantalla o un monitor. Luego se obtienen fotografías para ser estudiadas.



Figura 3. Microscopio electrónico de transmisión (Servicio de microscopía electrónica, FCV-UNLP). MAF y CB.

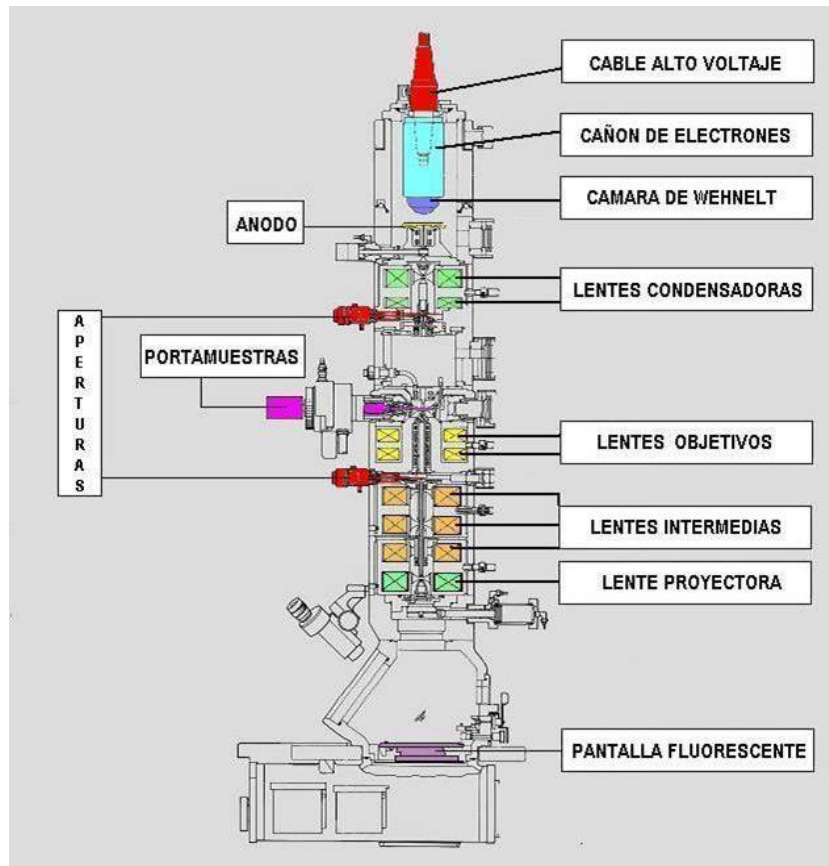


Figura 4. Esquema. Partes del microscopio electrónico de transmisión JEOL 1200 EX II (Servicio de microscopía electrónica FCV-UNLP). La cámara de Whenelt es el cátodo en esta variante de microscopio electrónico. Autora: Med. Vet. Fernanda Faisal.

Existen dos tipos de microscopio electrónico: el de transmisión y el de barrido. En el **microscopio electrónico de transmisión** el haz de electrones atraviesa la muestra. La resistencia al paso de los electrones determina que diferentes partes de la muestra se vean distintas. Esta resistencia es muy similar entre los diversos componentes de los tejidos, por lo que deben utilizarse átomos pesados o sustancias como el ácido ósmico para generar diferencias reconocibles. Si bien estos no son colorantes como los que se utilizan para microscopía óptica, cumplen una función similar. Los componentes de la muestra que no son atravesados por los electrones se dice que son **electrondensos** y se observan de un gris muy oscuro y los que son atravesados son **electronlúcidos** y se observan claros (**Fig. 5A**). El microscopio electrónico de transmisión alcanza un poder resolutivo de 2 nm que permite ampliificaciones de hasta 500 000 veces. Esta mayor capacidad para aumentar posibilita observar con detalle aspectos subcelulares como las características de las organelas.

El **microscopio electrónico de barrido** se caracteriza porque el haz de electrones no atraviesa el objeto, sino que se desplaza sobre su superficie, de allí el nombre de barrido. Tiene menor poder resolutivo que el de transmisión; por lo tanto, no genera magnificaciones tan grandes como este pero, en cambio, permite observar con gran nitidez la superficie de los objetos y comprender la tridimensionalidad de la muestra (**Fig. 5B**).

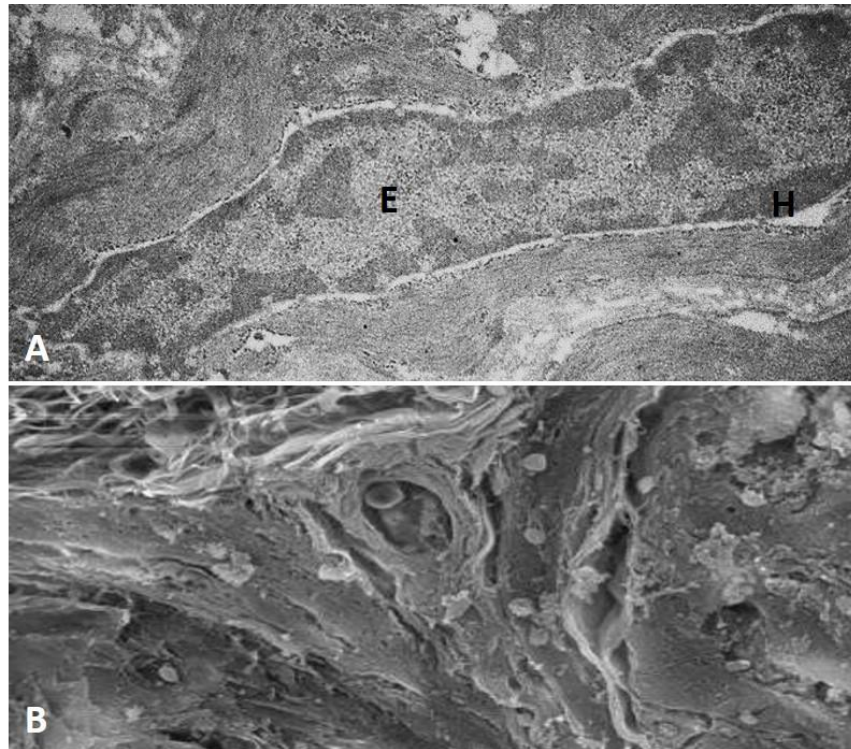


Figura 5. Microfotografías. A. Núcleo de un fibroblasto. E: eucromatina electronlúcida; H: heterocromatina electrodensa. Microscopía electrónica de transmisión 10 000X. B. Tejido conectivo. Microscopía electrónica de barrido 600X.

Pese a sus importantes aplicaciones, la utilización de la microscopía electrónica en las ciencias biológicas presenta dos desventajas: al utilizar vacío no permite observar muestras vivas y al no emplear luz genera imágenes solamente en escalas de grises que luego pueden ser coloreadas de forma digital.

Técnica histológica

Se denomina **técnica histológica** al conjunto de operaciones a que es sometido el material biológico (animal o vegetal) con la finalidad de conferirle las condiciones óptimas para poder ser examinado y analizado a través de la observación microscópica.

Los objetivos fundamentales de la técnica histológica son permitir que los tejidos que se observarán se mantengan con la mayor similitud posible a cómo eran cuando el organismo estaba vivo y posibilitar el suficiente contraste entre las diversas estructuras, de modo que puedan ser diferenciadas sin dificultad.

Para cumplir con el primer objetivo es fundamental evitar que ocurra la destrucción de los tejidos por los procesos de autólisis *posmortem*, provocados por efecto de enzimas lisosomales, y de putrefacción, que ocurre por la acción de bacterias que se encuentran en el propio organismo.

En este texto centraremos la atención en los pasos que se requieren para la obtención de preparaciones histológicas permanentes para microscopía óptica a partir de órganos de animales

(preparados histológicos). No es un objetivo profundizar en conocimientos técnicos, para ello al final del capítulo se consigna la bibliografía específica. En la **figura 6** se mencionan los pasos secuenciales de la técnica histológica de rutina.

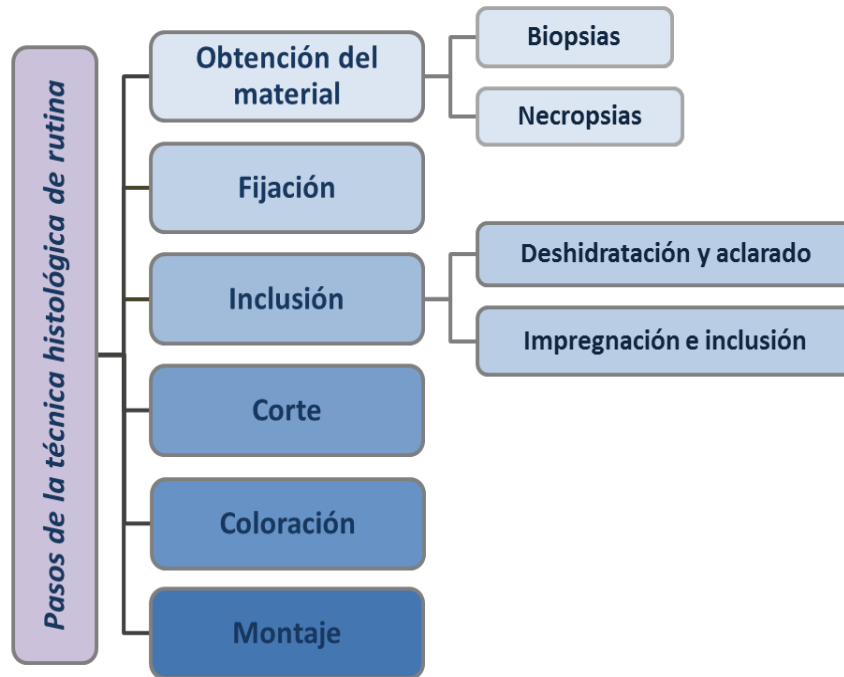


Figura 6. Esquema. Pasos secuenciales de la técnica histológica. Dra. Mirta Alicia Flamini (MAF).

Pasos de la técnica histológica

Obtención del material

Las muestras obtenidas para preparaciones histológicas deben permitir la correcta representación de las características que poseía el órgano en el animal. La calidad final del preparado histológico que se va a observar luego en el microscopio depende de varios aspectos, uno de los más importantes es la rapidez y el cuidado para obtener una buena muestra.

Una recolección adecuada requiere, además de respetar las normas de seguridad e higiene del laboratorio, tener en cuenta las siguientes condiciones:

- **conocer la anatomía del animal** con la finalidad de realizar la operación lo más rápido posible y con la menor cantidad de errores;
- **extraer el material rápidamente**, cuando se tomen muestras de varios órganos, deben extraerse primero los que sufren primero la autólisis (ejemplo: cerebro) o son más sensibles a la putrefacción por su gran carga bacteriana (ejemplo: intestino);
- **utilizar instrumental adecuado**, tijeras correctamente afiladas, hojas de bisturí nuevas y pinzas que no lesionen el tejido;
- **realizar cuidadosamente el corte** sin presión ni aplastamiento. Todo daño que se le produzca al material se amplificará cientos de veces en la observación microscópica posterior;

- el **tamaño** de las **muestras** no debe superar 1 o 1,5 cm de espesor.

Las muestras de tejido pueden obtenerse por biopsia o por necropsia. La biopsia (del griego bios= vida y opsis= visión), consiste en tomar un fragmento de un órgano en el animal vivo. En la necropsia las muestras se obtienen de animales recientemente muertos.

Fijación

Después de la muerte, una vez que cesa la llegada de sangre y, como consecuencia, de oxígeno y nutrientes a los tejidos, las células se deterioran rápidamente por los procesos de putrefacción y autólisis mencionados anteriormente. Por lo tanto, deben detenerse estos procesos con la fijación. Un defecto generado en los tejidos por una mala fijación **no** puede ser reparado en los pasos posteriores, por lo tanto, lograr una fijación adecuada es una de las tareas más importantes durante la técnica histológica.

La fijación puede realizarse por métodos físicos o químicos. Dentro de los físicos, el más utilizado es la congelación, que permite la obtención rápida de preparaciones histológicas; sin embargo, este método altera más las características de los tejidos que la fijación química y generalmente no se utiliza para la preparación de muestras de conservación permanente. Además, el material fijado por este método requiere de instrumentos especiales para realizar los cortes.

Las sustancias utilizadas para la fijación química se denominan **fijadores**. No existe el fijador ideal, pero es conveniente que reúna la mayor cantidad de las siguientes propiedades:

- prevenir la autólisis y la putrefacción,
- preservar las estructuras con un **mínimo de distorsión**,
- **endurecer** los tejidos para facilitar su corte,
- actuar como **mordiente** (favorecer la coloración),
- **insolubilizar las biomoléculas** para evitar su pérdida,
- **tener bajo costo**, debido a que el fijador una vez utilizado debe descartarse.

Los fijadores pueden ser simples cuando están formados por una sola sustancia o compuestos o mezclas fijadoras cuando lo componen dos o más fijadores. Dentro de las mezclas fijadoras una de las más utilizadas es la solución de Bouin (ácido pícrico, formol y ácido acético), ideal para fijar órganos del sistema nervioso, embriones y gónadas. El fijador simple más utilizado es el **formol**, porque reúne varias de las propiedades antes mencionadas. Tiene bajo PM, lo que determina una buena penetración, es de bajo costo y endurece sin sobrefijar. El formol comercial es una solución acuosa de formaldehído al 40 %. Esta solución de formol se utiliza para fijar muestras biológicas, en una dilución al 10 %: una parte de la solución de formol y nueve partes de agua (1/10).

Además, para realizar una buena fijación el **volumen de fijador** debe ser de diez a veinte veces superior al de la muestra. Los recipientes que se utilizan deben tener una boca ancha para que la muestra ya fijada y endurecida pueda extraerse con facilidad. Además, deben poseer un

diámetro suficiente para que el fijador contacte con todas las caras de la muestra y estar correctamente rotulados. Para poder fijar varias muestras en un mismo frasco, se puede colocar cada una de ellas en una cápsula o casete rotulada (**Fig. 7**).

Es fundamental respetar el **tiempo de fijación** que requiere cada fijador, para evitar que el centro de la muestra se fije insuficientemente. En la fijación con formol, para una muestra de 1 cm de espesor es suficiente un periodo de 24 h.

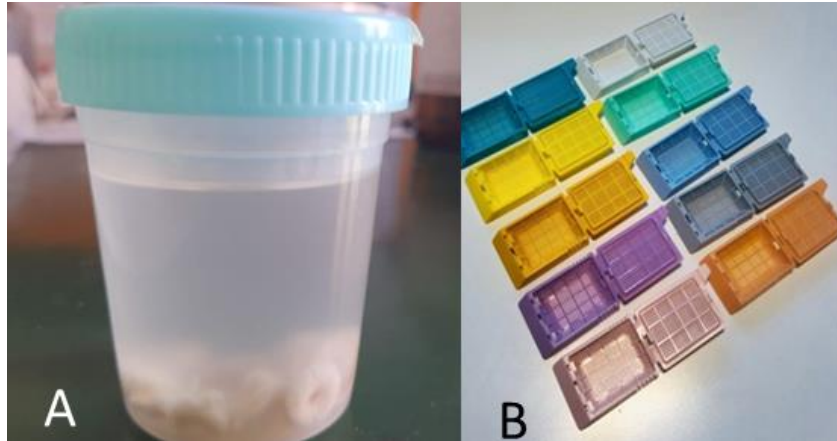


Figura 7. A. Frasco de plástico con boca ancha. B Cápsulas o casetes para separar muestras para fijar. MAF y Luca Di Césare.

Inclusión

El tejido una vez fijado aún carece de la suficiente dureza para ser cortado en láminas muy delgadas como se requiere para su observación microscópica. Los órganos huecos, como el intestino, o con muchas cavidades, como el pulmón, se deforman al cortarlos; las muestras pequeñas son difíciles de cortar si no poseen un sostén firme que las contenga. Para poder superar estos obstáculos, se realiza la inclusión; esta consiste en impregnar la muestra con sustancias que le otorguen la resistencia necesaria para que la navaja del micrótomó (instrumento que se utiliza para realizar los cortes) pueda cortarla sin dificultad.

Los medios para realizar la inclusión pueden ser acuosos, como la gelatina, o anhidros, como las parafinas; estas últimas son las más utilizadas. Las **parafinas** son derivados del petróleo compuestos, principalmente, por hidrocarburos saturados petróleo. A temperatura ambiente son sólidas, blancas y semitranslúcidas (**Fig. 8 A-B**). Las que se usan en histología tienen un punto de fusión de entre 55 °C y 60 °C. El procedimiento para incluir en parafina es sencillo y se requiere contar con una estufa que alcance la temperatura adecuada para fundirla (**Fig. 8C**).



Figura 8. A. Parafina en panes. B. Parafina en perlas. C. Estufa para fundir la parafina, con dos recipientes con parafina sólida (izquierda) y semisólida (derecha). MAF.

Como las parafinas no son hidrosolubles, las muestras deben deshidratarse antes de ser sumergidas en ellas. Por lo tanto, el proceso de inclusión se divide en dos etapas:

-deshidratación y aclarado. Para deshidratar se usa una serie de soluciones de **alcohol etílico de graduación creciente** (70°, 96° y 100°), mientras que para el aclarado se utilizan solventes orgánicos como el **xilol**. Este último es un líquido intermediario, miscible tanto con el alcohol como con la parafina (**Fig. 9**);

-impregnación e inclusión propiamente dicha. El proceso de **impregnación** se realiza en la estufa para mantener líquida la parafina en la que se sumerge la muestra deshidratada y aclarada. Se espera el tiempo suficiente para que la parafina penetre en todo el tejido reemplazando al xilol. Esta impregnación es lenta y requiere dos o tres cambios sucesivos de parafinas. La **inclusión propiamente dicha** se realiza fuera de la estufa. Consiste en formar un bloque de parafina que contenga la muestra en su interior. Para ello, se debe tener otra parafina líquida, nueva y libre de impurezas y un recipiente que será el “contenedor” (**Fig. 10**). La parafina líquida se vuelca en el contenedor y luego se introduce la muestra en ella. Se deja a temperatura ambiente y una vez solidificada se separa del contenedor. Se obtiene así un bloque de parafina con la muestra en su interior. Por último, ese bloque se adhiere a un soporte de madera o plástico se obtiene así el taco que, en el siguiente paso, se colocará en el micrótomo para realizar el corte.

Cuando se realiza la fijación por congelación, el mismo proceso también permite la inclusión.

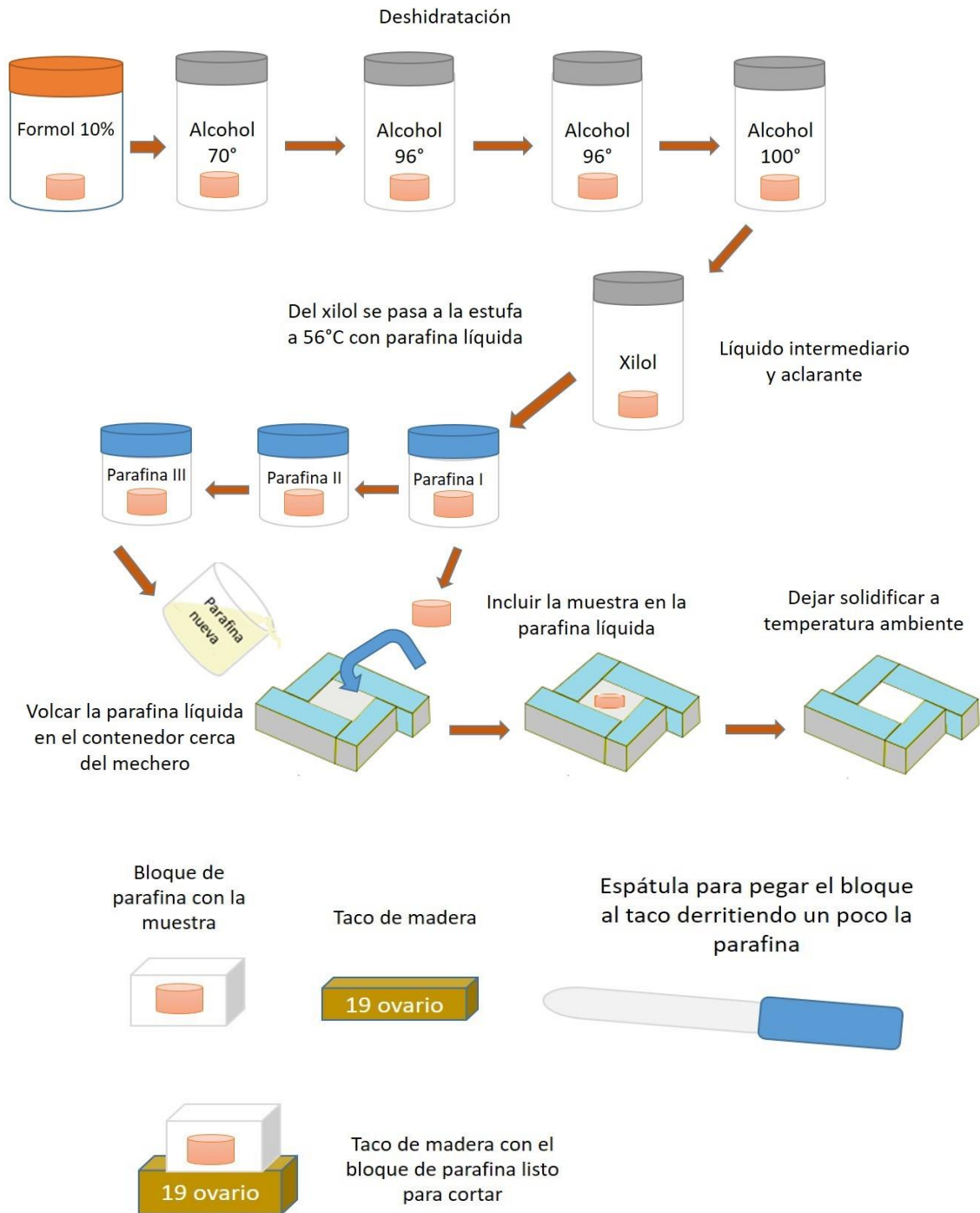
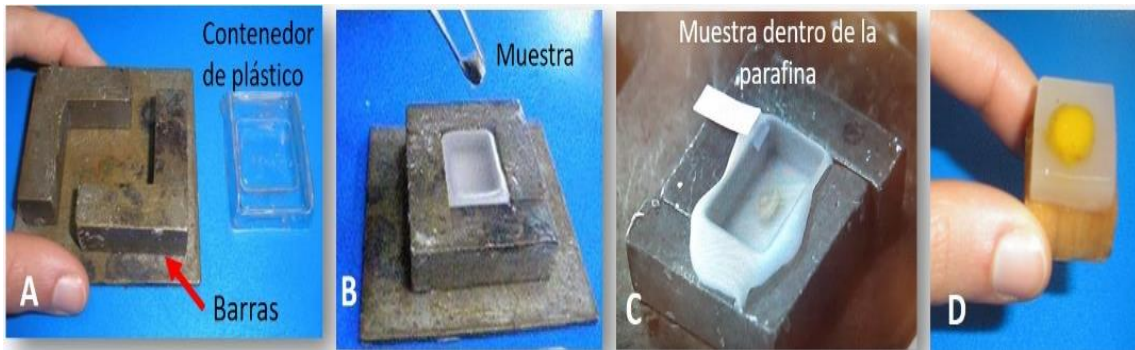
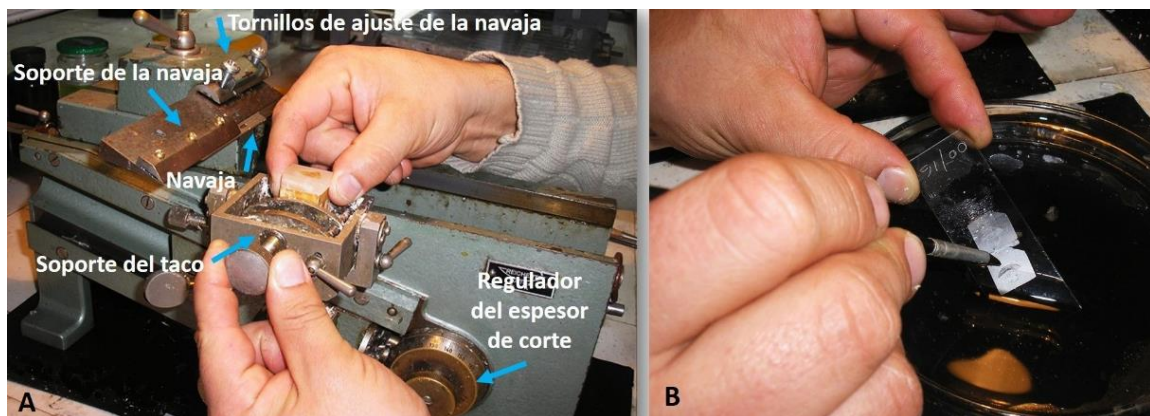


Figura 9. Esquema. Etapas de la inclusión con parafina. MAF (ver ref.).



Corte

Para cortar en láminas muy delgadas, de 3 a 20 μm de espesor, es necesario utilizar un equipo especial llamado **micrótom** (del griego, *micro*: pequeño; *tomos*: corte). El micrótom posee un sistema de soporte del taco, una navaja o cuchilla muy afilada y un sistema de regulación del espesor del corte (**Fig. 11**). Una vez obtenidas las láminas, se colocan sobre un **portaobjetos** y quedan listas para ser coloreados.



Existen diferentes tipos de micrótomos que se diferencian por el mecanismo de corte. Cualquiera sea el que se utilice, lo que se logra mediante el corte son láminas delgadas. Una variedad de ellos es el criostato que permite realizar cortes de muestras incluidas por congelación (**Fig. 12**).



Coloración

Los distintos componentes de los tejidos tienen propiedades ópticas muy semejantes, por lo tanto, para su mejor diferenciación, deben aplicarse colorantes que generen contrastes.

La **coloración** es una reacción química en la que el colorante se combina con el componente celular y le otorga color. Los colorantes se pueden clasificar de diversas maneras. Las clasificaciones más utilizadas son de acuerdo con su procedencia (naturales o sintéticos) y con el pH (ácidos, básicos o neutros).

Montaje final

Este paso permite conservar las preparaciones histológicas por mucho tiempo. Para ello se necesitan un cubreobjetos, que es un vidrio mucho más delgado que el portaobjetos sobre el que se encuentra el corte, y el bálsamo de Canadá que actúa como sustancia de adhesión (**Fig. 11B**). Se coloca una gota de bálsamo sobre el cubreobjetos, se apoya este último sobre el corte coloreado, se ejerce una leve presión y se seca en estufa (**Fig. 13**).

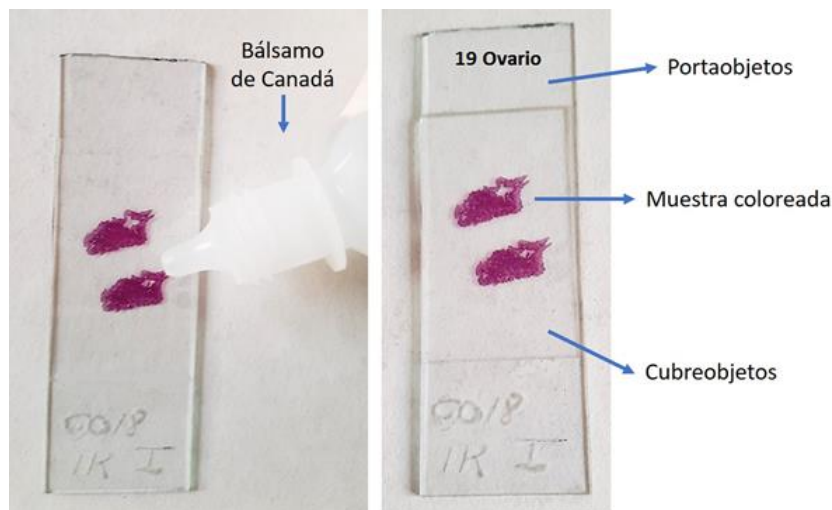


Figura 13. Montaje final. A. Colocación del bálsamo de Canadá y el cubreobjetos B. Preparado montado para ser observado. MAF.

Técnica de hematoxilina-eosina

La coloración más frecuente en histología consiste en la combinación del uso de dos colorantes: la hematoxilina (básica) y un miembro del grupo de las eosinas (ácida). La **hematoxilina** se obtiene a partir de una planta, el palo de Campeche (*Haematoxylum campechianum*). Este colorante les otorga color azul violáceo a los componentes celulares con los que se une. Las **eosinas** son colorantes sintéticos que al unirse a los componentes tisulares por los que tiene afinidad, les otorgan un color rosado de diferente intensidad. A esta técnica se la conoce como técnica de la hematoxilina-eosina (HE).

Los componentes ácidos de los tejidos son **basófilos** (de origen griego, *filo*: amar) porque tienen afinidad por los colorantes básicos. El núcleo celular, por contener grandes cantidades de ácidos nucleicos, es basófilo y se observa de color azul violáceo por unirse a la hematoxilina. En cambio, las fibras de colágeno y las zonas del citoplasma celular ricas en mitocondrias poseen abundantes proteínas básicas, son **acidófilas** y se colorean de rosado con la eosina (**Fig. 14**).

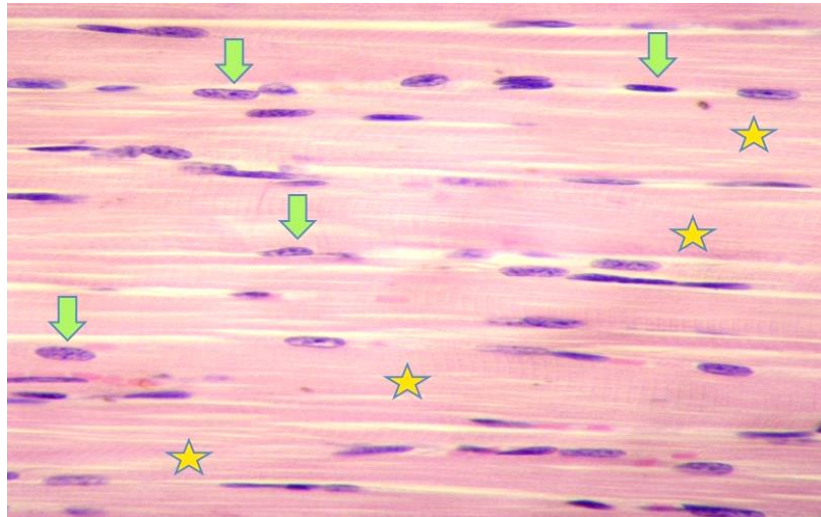


Figura 14. Microfotografía. Técnica de hematoxilina-eosina en un corte de tejido muscular liso. Flechas: núcleos coloreados con hematoxilina; estrellas: citoplasma de las células musculares coloreado con eosina. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 40X.

Los cortes obtenidos con el micrótopo contienen parafina, que no es miscible con el agua; este es un inconveniente importante para utilizar colorantes en solución acuosa como la hematoxilina y la eosina. Por ello, previamente a la coloración, se debe extraer la parafina del corte e hidratarlo utilizando xilol y una batería de soluciones de alcohol etílico de concentraciones decrecientes (100°, 96°, 70°) respectivamente. Luego se colorea primero con hematoxilina y a continuación con eosina. Posteriormente debe deshidratarse nuevamente el corte mediante una batería de alcoholes de concentración creciente y, finalmente, xilol. En la **figura 15** se ilustran los pasos consecutivos de la técnica.

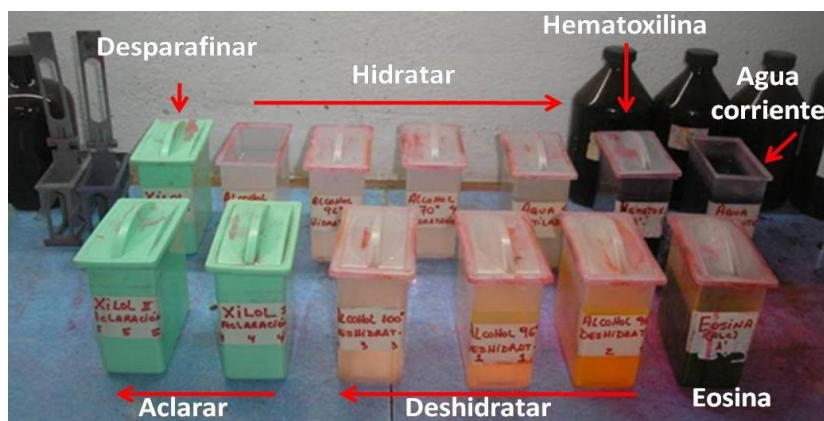


Figura 15. Fotografía. Batería de coloración con hematoxilina y eosina. MAF.

Coloraciones tricrómicas

Se agrupan con este nombre a un conjunto de técnicas que utilizan distintos colorantes con el fin de otorgarle colores diferentes a algunos componentes de los órganos que no pueden ser diferenciados entre sí con la técnica de HE. Inicialmente se elaboraron para discernir mejor el tejido muscular de las fibras colágenas del tejido conectivo, ya que con la eosina ambos son acidófilos. Las más usadas son las técnicas de Masson y de Mallory. Ambas utilizan hematoxilina como colorante nuclear y fucsina ácida para destacar el tejido muscular, los eritrocitos y el tejido epitelial. Solo varían en el colorante para identificar las fibras colágenas, que en la técnica de Masson es el verde luz, por lo que las fibras colágenas se observarán verde brillante, mientras que para la de Mallory se aplica el azul de anilina, que les otorga color azul (**Fig.16**).

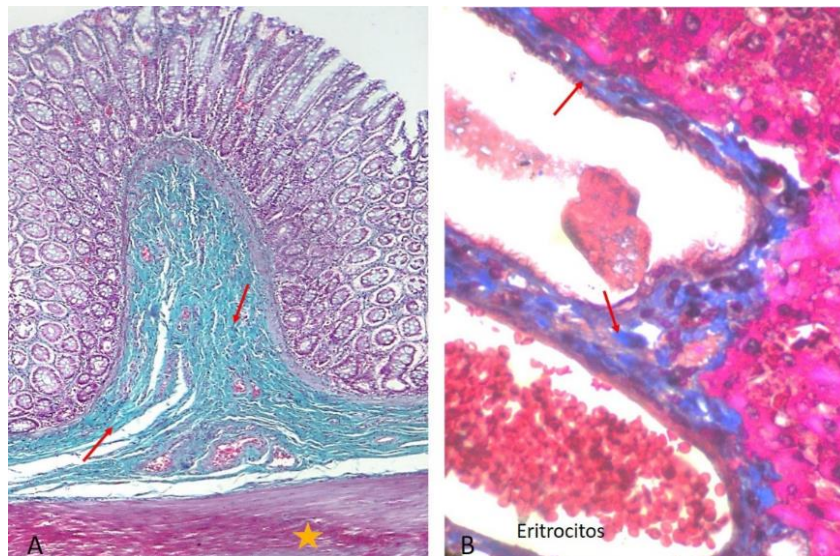


Figura 16. Microfotografías. Coloración tricrómica de Mallory. A. Intestino. Flechas: tejido conectivo; estrella: tejido muscular. B. Hígado. Flechas: tejido conectivo; núcleos violetas. 4X. MAF.

Coloración para identificación de fibras elásticas

Orceína

Las fibras elásticas son muy difíciles de identificar con la técnica de hematoxilina y eosina por su delgadez. La orceína de Pranter es un colorante que permite la identificación selectiva, por su color marrón rojizo intenso, de las fibras y las láminas elásticas. El resto de los componentes tisulares se observan naranja pálido (**Fig. 17**).

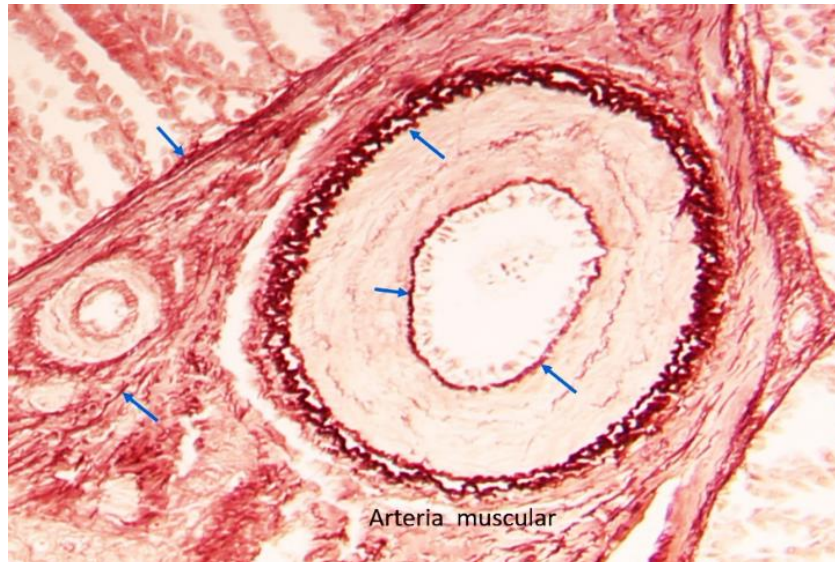


Figura 17. Microfotografía. Estómago glandular de gallina. Flechas: láminas y fibras elásticas. 10X. Orceína. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Coloraciones metacromáticas

La **metacromasia** (del griego *meta*: variación, *kroma*: color) es la propiedad que tienen algunas sustancias de las células y la sustancia intercelular de unirse a ciertos colorantes básicos y adquirir un color diferente al que estos poseen. Por ejemplo, el azul de toluidina y el Giemsa, colorean habitualmente de azul, pero cuando se unen a ciertos componentes tisulares (como los gránulos de los mastocitos del tejido conectivo) muy ricos en algunos glicosaminoglicanos ácidos, les otorgan un color rojo violáceo (**Fig. 18**).

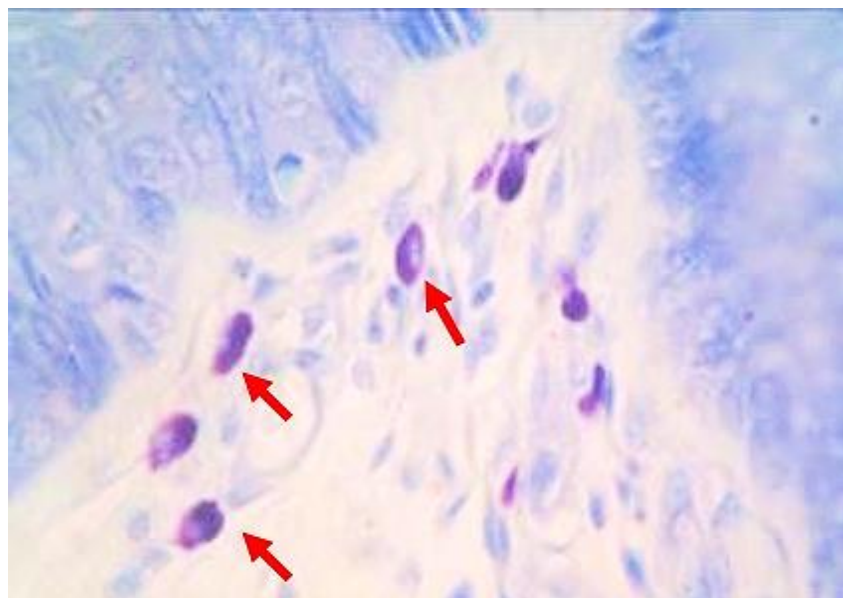


Figura 18. Microfotografía. Piel de vizcacha de llanura (*Lagostomus maximus*). Flechas: mastocitos (flechas). 40X. Azul de Toluidina. MAF.

Técnicas histoquímicas

Los términos **citoquímica** o **histoquímica** se utilizan habitualmente para designar a aquellas técnicas que permiten la identificación y localización de compuestos químicos específicos en las células aisladas y tejidos, respectivamente. Son técnicas que proporcionan valiosa información adicional sobre las células y tejidos ya que los colorantes habituales discriminan a las sustancias solamente por su propiedad ácida o básica.

Técnicas para el reconocimiento de carbohidratos

La técnica de **PAS (ácido periódico-Reactivo de Schiff)** es la técnica histoquímica más utilizada para determinar la presencia de carbohidratos. El ácido periódico, por su acción oxidante, rompe las ligaduras 1-2 glicol de los carbohidratos presentes en los tejidos y deja expuestos grupos aldehídos libres. Estos grupos reaccionan a su vez con la fucsina decolorada del reactivo de Schiff y generan un compuesto de color magenta e insoluble. Cuando esto ocurre, se considera que la reacción es PAS positiva (**Fig. 19**).

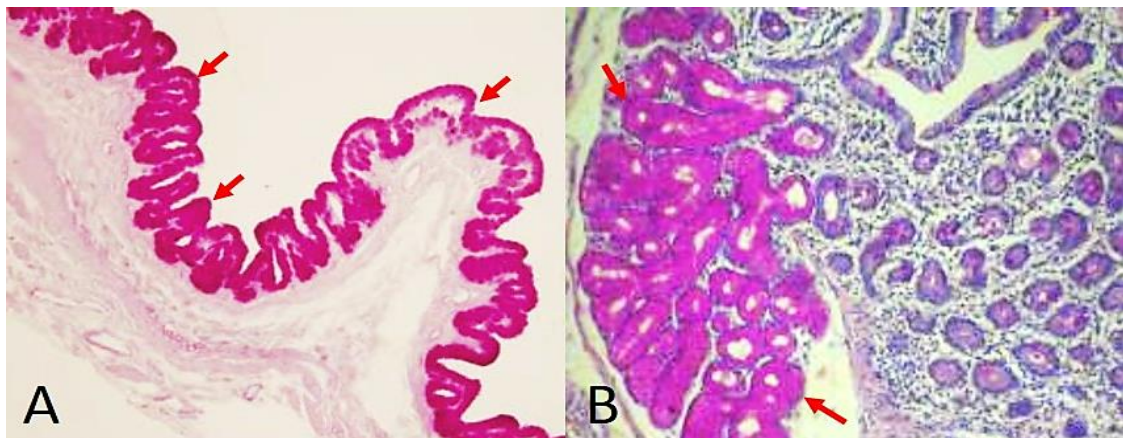


Figura 19. Microfotografías. Flechas: reacción PAS+. A. Epitelio el de la vagina. B. Glándulas de Brunner en el intestino. Vizcacha de llanura (*Lagostomus maximus*). Técnica de PAS. 10X. MAF.

Otras técnicas para localizar carbohidratos con mayor especificidad son las técnicas de los alcianes (por ejemplo, azul alcían) (**Fig. 20A**) y la **lectinohistoquímica** (**Fig. 20B**). Esta última se basa en la utilización de lectinas, un grupo de proteínas que reconocen con gran especificidad distintos carbohidratos.

Inmunohistoquímica

La técnica histoquímica que permite una mayor discriminación es la **inmunohistoquímica**. Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos (capítulo 13) que reconocen específicamente a una sola sustancia, por lo general proteica.

Para permitir la visualización de las estructuras positivas, tanto en la lectinohistoquímica como en la inmunohistoquímica, se generan reacciones que dan como resultado **productos coloreados**, que pueden ser reconocidos con el microscopio óptico tradicional o se utilizan sustancias fluorescentes que se reconocen con el microscopio de fluorescencia.

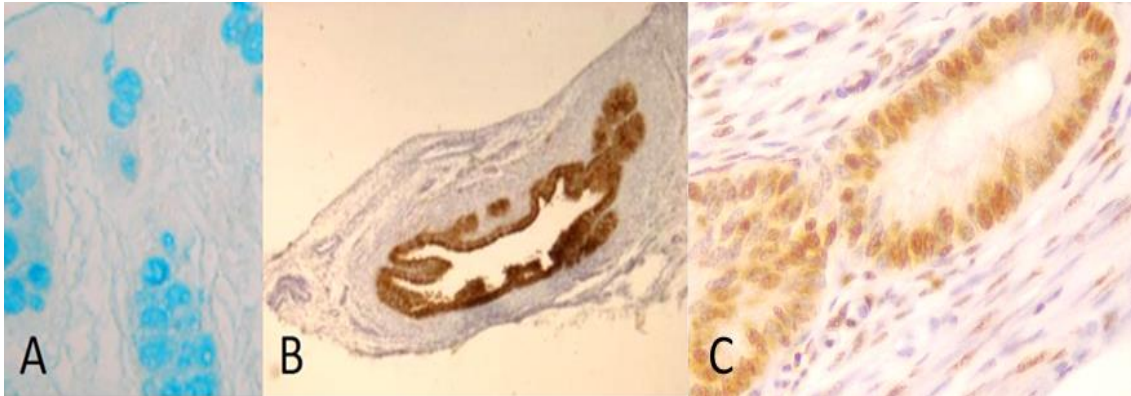


Figura 20. Microfotografías. A. Técnica de azul alcian. Células mucosas del intestino delgado. 40X. B. Lectinohistoquímica con la lectina SBA. Epitelio del oviducto de color marrón. 4X. C. Inmunohistoquímica para detectar PCNA, núcleos de células del útero de color marrón. 40X. A-B: MAF. C: Lic. Francisco Acuña.

Impregnaciones metálicas

Estas técnicas se basan en que ciertas sales metálicas, en especial de plata, oro o cromo, al reaccionar con algunos componentes tisulares liberan el metal en su forma no ionizada y este precipita sobre el tejido. No son verdaderas coloraciones porque el metal no se combina con los componentes tisulares, sino que se deposita sobre ellos. Estas técnicas se crearon a fines del siglo XIX y principio del siglo XX y con su utilización Camilo Golgi descubrió la organela que lleva su nombre y Santiago Ramón y Cajal demostró que las neuronas eran células aisladas. También permiten detectar fibras reticulares (**Fig. 21**).

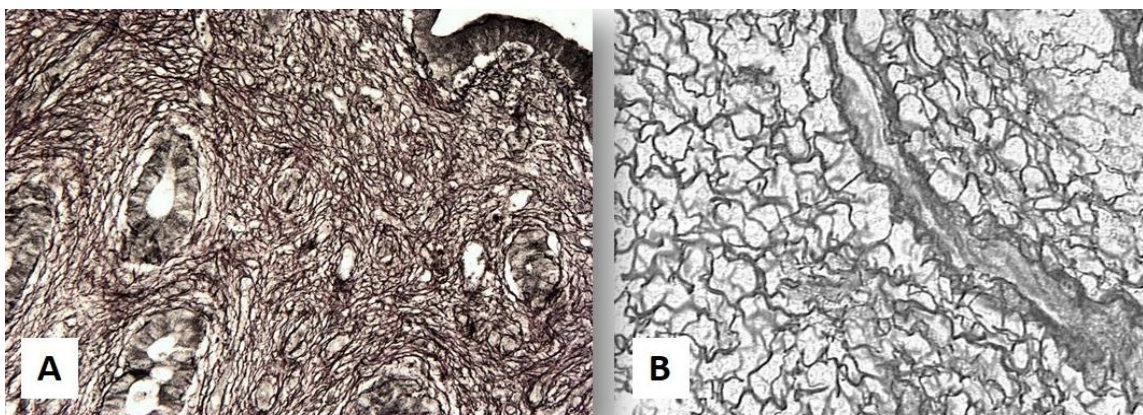


Figura 21. Microfotografías. Fibras reticulares A. Estroma del útero. 10X. B. Llinfonodo. 20X. Reticulina de Gomori. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Técnicas para reconocer lípidos: técnica de los sudanes

Los lípidos se pierden al disolverse en los aclarantes, como el xilol, utilizados en la técnica histológica (**Fig. 22A**). Es por ello por lo que la muestra se debe fijar e incluir por congelación formando un pequeño bloque de hielo y cortándolo con un criostato.

Los sudanes se utilizan para demostrar la presencia de lípidos en los tejidos. No son verdaderos colorantes porque no reaccionan químicamente con los lípidos, sino que se disuelven en ellos. Existen varios tipos de sudanes, uno de los más utilizado es el Sudán III que otorga un color naranja a los lípidos en los cuales se disuelve (**Fig. 22B**).

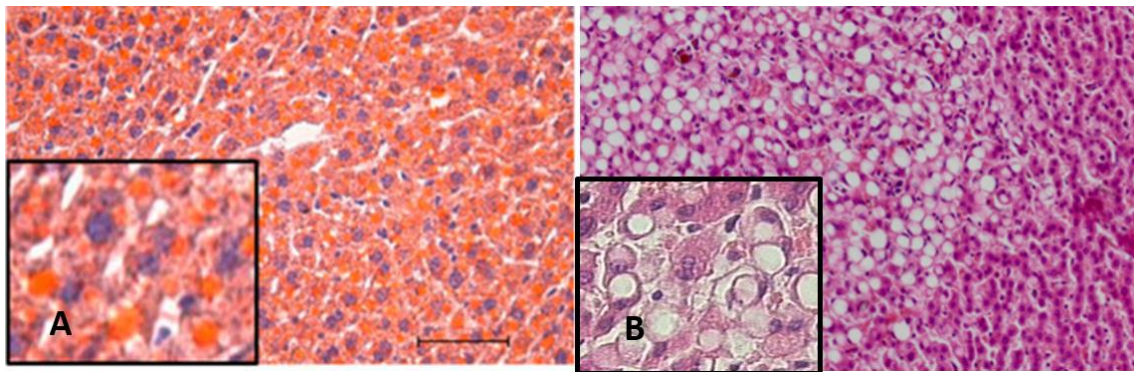


Figura 22. Microfotografías. Hígado graso³³. **A.** Técnica de Sudán III hematoxilina. 20X; recuadro 40X. **B.** 10X; recuadro 40X. HE. A. Tomada de Morais Mewes et al., 2019 (ver ref.). B. Archivo de la Cátedra de Patología General Veterinaria, FCV-UNLP.

Técnicas para el estudio de los tejidos duros

Los tejidos mineralizados como los que componen los huesos y los dientes son muy difíciles de incluir y cortar con los métodos descritos. Existen dos técnicas que se utilizan para poder estudiar los órganos que poseen tejidos mineralizados: la técnica de **descalcificación** y la de **pulido** o **desgaste**. La primera consiste en realizar una **descalcificación** previa a la realización de la técnica histológica habitual. Permite observar la forma general e identificar y conocer detalles de las células. Tras la fijación, la muestra se coloca durante varias horas o días en un líquido descalcificante, que extrae el calcio de los tejidos que, como consecuencia, pierden su dureza y pueden procesarse como cualquier otro tejido. Los líquidos que cumplen esta función por lo general son ácidos como el nítrico, el tricloracético o el EDTA (etilen-diamino-tetracético) entre otros. En general los ácidos más débiles como el EDTA, que actúa como quelante (fijador de calcio), tardan mucho más en descalcificar, pero alteran menos los tejidos (**Fig. 23A**).

³³ El hígado graso es una condición, generalmente patológica, en la que los hepatocitos, que son células del parénquima del hígado, acumulan cantidades excesivas de lípidos (especialmente triacilglicéridos).

El método por **desgaste** o **pulido** consiste en frotar primero sobre una piedra gruesa y luego sobre una fina un pequeño trozo de la muestra hasta obtener una lámina tan delgada que pueda ser atravesada por la luz y observada con el microscopio. Con esta técnica no se conservan los componentes orgánicos, por lo que se puede realizar con una muestra proveniente de un animal muerto mucho tiempo atrás; con ella se observan las estructuras que se han mineralizado. Una vez colocada sobre el portaobjetos, esta lámina puede colorearse con azul de anilina u otros colorantes, que penetran en las cavidades que en la vida del animal estuvieron ocupadas por células. También es posible observarlos sin colorear, aunque la definición de las estructuras es menor (**Fig. 23B**).

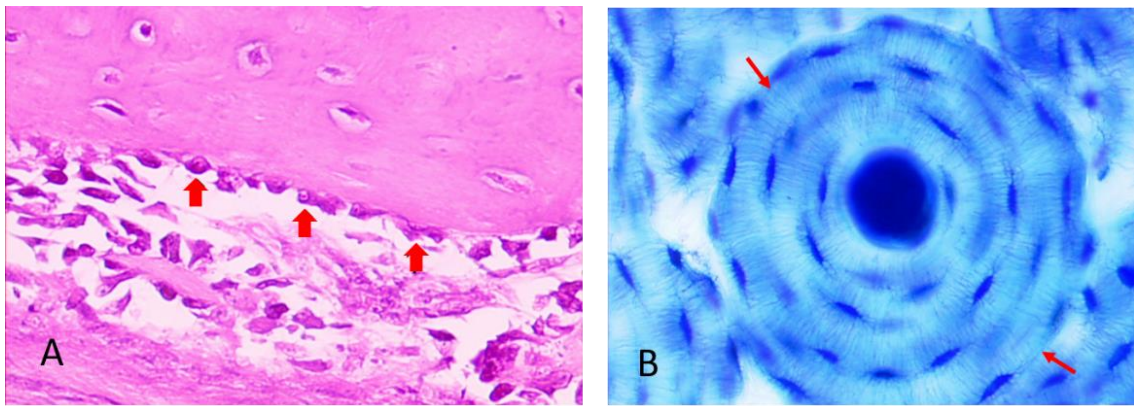


Figura 23. Microfotografía. Hueso largo. A. Descalcificación y coloración con HE. Trabéculas óseas. Flechas: osteoblastos. B. Pulido y coloración con azul de anilina. Osteona. Flechas: laminillas óseas calcificadas. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 40X.

Estudio de células aisladas

Las técnicas descriptas previamente son las utilizadas para estudiar los tejidos animales con todos sus componentes. Las células aisladas pueden analizarse de forma más sencilla mediante **frotis** o **extendidos** que consisten en esparcir una muestra biológica sobre un portaobjetos, fijarla con métodos químicos (ejemplo: etanol) o físicos (ejemplo: calor) y por último colorearla. La coloración utilizada varía según la muestra que se analice. Para extendidos de células vaginales son muy utilizadas las coloraciones de Shorr y de Papanicolau. También es posible aplicar sobre los extendidos algunas de las técnicas descriptas previamente. La muestra puede tomarse a partir de hisopados, aspiración, raspados o improntas. Una aplicación muy frecuente de los extendidos realizados a partir de un hisopado vaginal de la perra es la posibilidad de establecer la fase del ciclo sexual en que se encuentra la hembra y el momento en que es potencialmente fértil y receptiva para la cópula. También pueden realizarse extendidos del material obtenido como producto de la aspiración de células mediante una jeringa a partir de lesiones en un órgano. Esta última aplicación es muy útil para diferenciar un proceso inflamatorio de uno neoplásico; inclusive puede orientar el diagnóstico hacia la identificación de algunas neoplasias como el mastocitoma canino, que se caracteriza por la metacromasia de sus células.

Sin dudas, el uso más extendido de este tipo de técnicas es el frotis sanguíneo. Dado que la sangre es un tejido líquido, pueden obtenerse y observarse con facilidad sus células mediante esta técnica.

Estos extendidos o frotis se realizan siguiendo una serie de pasos que se describen a continuación.

1. Se coloca una pequeña gota de sangre sobre un portaobjetos (**Fig. 24A**).
2. Un extensor (otro portaobjetos que tiene los bordes pulidos) se apoya sobre la gota permitiendo que ésta por capilaridad se distribuya uniformemente a lo largo de su borde (**Fig. 24B**).
3. Luego mediante un movimiento firme del extensor hacia el otro extremo del portaobjetos se transforma la gota en una película muy delgada (**Fig. 24C**).
4. Se deja secar a temperatura ambiente y una vez seco se colorea con técnicas adecuadas como la de May-Grunwald Giemsa.

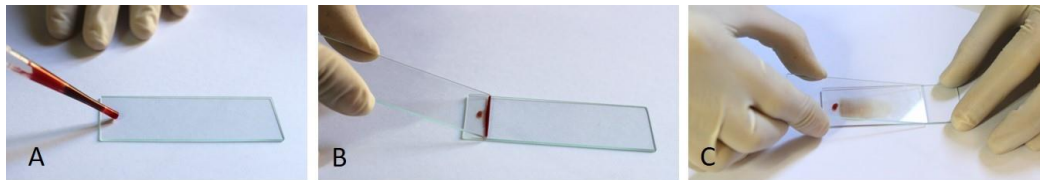


Fig. 24. Fotografías. Técnica de extendido o frotis para sangre. MAF.

Referencias

- Bancroft, J. D. (2008). *Theory and Practice of Histological Techniques*. 6^{ta} ed. Amsterdam: Churchill Livingstone Elsevier.
- Brüel, A., Christesen, E., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Fawcett, D.W. (1995) *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Nueva York: Interamericana Mc Graw Hill.
- Gimeno, E.J. y Barbeito, C.G. (2004). Glicobiología, una nueva dimensión para el estudio de la biología y la patología, *Anales de la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria, Tomo LVIII, pp.1-34*.
- Harvey, J.W. (2001). *Atlas of Veterinary Hematology E-book: Blood and Bone Marrow of Domestic Animals*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América (AFIP) (1995). *Métodos Histotecnológicos*. Washington D.C: Registro de Patología de los Estados Unidos.
- Junqueira, L. y Junqueira, M. (1983). *Técnicas Básicas de Citología e Histología*. San Pablo: Editorial Santos.

- Junqueira, L.C. y Carneiro J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 10^{ma} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Martoja, R. y Martoja, M. (1970). *Técnicas de Histología Animal*. Barcelona: Editorial Toray-Masson S.A.
- Musiał, A, Gryglewski, R.W., Kielczewski, S, Loukas, M. y Wajda, J. (2016) Formalin use in anatomical and histological science in the 19th and 20th centuries, *Folia Medica Cracoviensa* 56, pp. 31-40.
- Pawlina, W. (2020) *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 8^{va} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Preece, A. (1973) *A Manual for Histologic Technicians*. 3^{ra} ed. Edimburgo: Editorial Churchill/Livingstone.
- Puchtler, H. y Meloan, S.N. (1985) On the chemistry of formaldehyde fixation and its effects on immunohistochemical reactions, *Histochemistry*, 82, pp. 201-204.
- Ramos-Vara, J.A. (2017) Principles and Methods of Immunohistochemistry, *Methods in Molecular Biology*, 1641, pp. 115-128. DOI:10.1007/978-1-4939-7172-5_5.
- Ramos-Vara, J.A. y Webster, J.D. (2014) Special focus on investigative techniques. *Veterinary Pathology*, 51, pp.5-6. DOI:10.1177/0300985813514949.
- Suvarna, K., Layton, C. y Bancroft, J. (2019). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8^{va} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Ulloa Rosero, B., Tapia Cadena, M., Toscano Gallardo, C. y Pozo Larco, C. (2017). *Fundamentos de Hematología*. Quito: Editorial Edimec.

Referencias de figuras

- Figuras 1, 3, 8, 10-13, 15 y 24. Fotografías Dra. Mirta Alicia Flamini.
- Figura 2. Microfotografía realizada y cedida por el Dr. Enrique Portiansky. Cátedra de Patología General Veterinaria. Laboratorio de Análisis de Imágenes, FCV-UNLP.
- Figura 4. Esquema realizado por la Méd. Vet. Fernanda Faisal. Servicio de Microscopía Electrónica. FCV UNLP.
- Figura 5. Microfotografías propiedad del autor y la autora, obtenidas en el Servicio de Microscopía Electrónica, FCV-UNLP.
- Figuras 6 y 9. Esquemas realizados por la Dra. Mirta Alicia Flamini.
- Figura 7. Izquierda: fotografía Méd. Vet. Luca Di Cesare. Derecha: fotografía Dra. Mirta Alicia Flamini.
- Figuras 14, 17, 21 y 23: Microfotografías Dra. Mirta Alicia Flamini, material del Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 16, 18, 19: Microfotografías Dra. Mirta Alicia Flamini sobre material propio.
- Figura 20: A y B, microfotografías Dra. Mirta Alicia Flamini sobre material propio; C microfotografía Licenciado Francisco Acuña sobre material propio.

Figura 22: A. Tomada de Morais Mewes, J., Rodrigues Silva Gasparin, F., Yoshida, T., Amâncio Daniel da Silva, M., Raquel Marçal Natali, M., Francisco Veiga Bizerra, P., Sayuri Utsunomiya, K., Hideo Gilglioni, E., Shigueaki Mito, M., Cristiane Mantovanelli, G., Thais Lima de Souza, B., Makiyama Klosowski, E., Luiza Ishii-Iwamoto, E., Constantin, J., & Polimeni Constantin, R. (2019), The role of mitochondria in sex-dependent differences in hepatic steatosis and oxidative stress in response to cafeteria diet-induced obesity in mice. *Nutrients*, 11(7), 1618. DOI: 10.3390/nu11071618. Licencia CC-BY-4.0. B. Archivo de la Cátedra de Patología General Veterinaria, FCV-UNLP.

CAPÍTULO 4

Tejido epitelial

Mónica E. Diessler y Juan E. Falcón

Introducción

El tejido epitelial está formado por células adyacentes entre sí, generalmente polarizadas, que se disponen en láminas o en grupos (**Fig.1**). Posee escasa matriz extracelular (MEC) y carece de irrigación sanguínea y de drenaje linfático. Sustancias como el O₂ y la glucosa llegan por los vasos sanguíneos al tejido conectivo, que subyace o circunda al tejido epitelial. Difunden primero hacia afuera de la pared vascular, luego a través de la MEC, atraviesan la lámina basal e ingresan en las células epiteliales a través del dominio basal de sus membranas. Los desechos generados en las células epiteliales recorren el camino contrario hacia los vasos sanguíneos del tejido conectivo. El tejido epitelial no se encuentra inervado, pero posee terminaciones nerviosas³⁴, que constituyen (o están en relación con) receptores sensoriales.

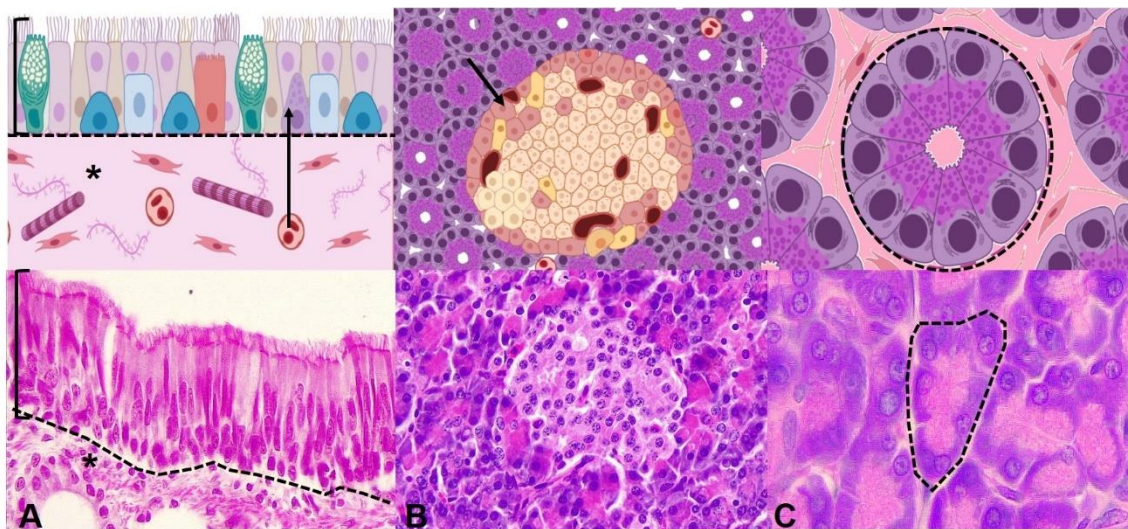


Figura 1. Los esquemas representan a cada fotografía de la fila inferior. A. Corchete: lámina de células epiteliales. Línea discontinua: lámina basal. Asterisco: tejido conectivo. Flecha: trayecto de una sustancia desde un vaso sanguíneo hacia el tejido epitelial; B. Flecha: grupo de células epiteliales (tejido epitelial secretor); C. Células epiteliales en grupos con luz central (otra variedad de tejido epitelial secretor). Línea discontinua: lámina basal. Esquemas. Autor: Méd. Vet. Juan E. Falcón (JEF-ver ref.) Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. A y B: 20X; C: 40X. HE.

³⁴ Los nervios forman parte del sistema nervioso periférico, están compuestos por axones neuronales envueltos en sucesivas vainas de distinta naturaleza. Los tejidos epiteliales no poseen nervios. Las terminaciones nerviosas que, por el contrario, sí se encuentran entre células epiteliales, son ramificaciones terminales de los nervios, carentes de vainas.

El tejido epitelial reviste la superficie del cuerpo y tapiza internamente a sus grandes cavidades y a los órganos que poseen luz. Como consecuencia de esas ubicaciones lleva adelante una de sus funciones, que es la de actuar como una barrera selectiva entre dos medios de diferentes características. Las glándulas, que son estructuras especializadas en la secreción, también están formadas por tejido epitelial. Otros tejidos epiteliales participan en la captación y procesamiento de señales provenientes del exterior: son los llamados epitelios sensoriales. Las características particulares del tejido epitelial de los diferentes órganos se describen en los capítulos correspondientes. Sin embargo, se puede generalizar que las células epiteliales son relativamente grandes (20-30 μm o más en alguna de sus dimensiones), bastante similares entre sí y que mantienen una gran cohesión debida a variados y numerosos **medios de unión** (capítulo 2). Puede ocurrir que, por diversas causas patológicas, se desensamblen los medios de unión entre células epiteliales de revestimiento (por ejemplo, el tejido epitelial de la piel o del revestimiento de la cavidad oral), en esas circunstancias se forman unas lesiones llamadas vesículas, similares a ampollas. Este ejemplo permite inferir la importancia que tienen los medios de unión en la integridad morfológica del tejido epitelial y, por lo tanto, en sus funciones. La cercanía de las células entre sí y la escasa cantidad de MEC son características que hacen al tejido epitelial fácilmente identificable con el microscopio óptico, en comparación con el tejido conectivo vecino (**Fig. 1A, inferior**). La mayor parte de la MEC del tejido epitelial está representada por la **lámina basal**, a la que las células epiteliales están unidas mediante el dominio basal de su membrana. La lámina basal media la relación entre las células epiteliales y el tejido conectivo. Otros componentes de la MEC del tejido epitelial son las proteínas de unión y los glicosaminoglicanos (GAG) como el hialuronato, relativamente abundante en los angostos espacios intercelulares en algunas variedades de tejido epitelial (**Fig. 2**). Las células epiteliales sintetizan los componentes de la MEC en este tejido.

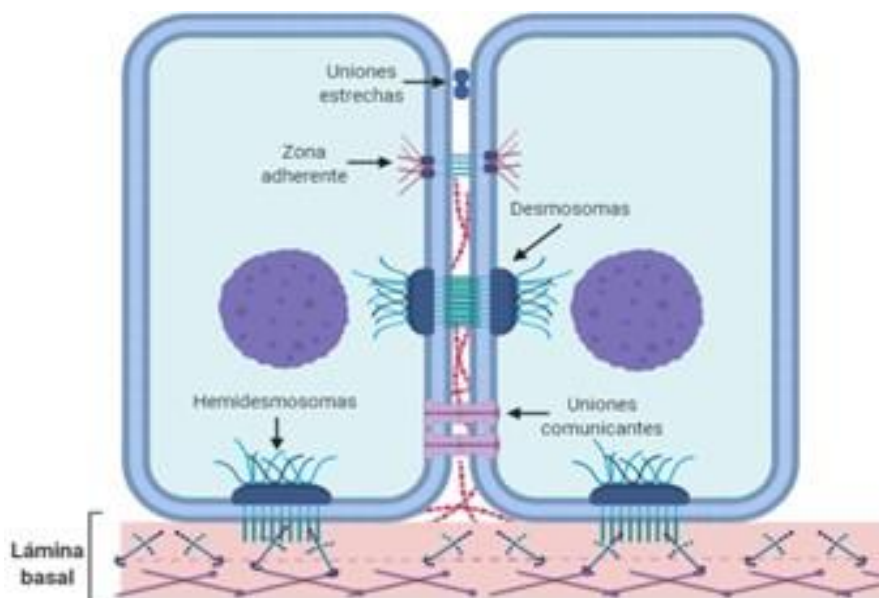


Figura 2. Tejido epitelial, matriz extracelular (proteínas de unión, GAG y lámina basal). Espacio intercelular: moléculas de hialuronato. Zona adherente: cinturón adhesivo. Autor: JEF (ver ref.).

El tejido epitelial de diferentes partes del cuerpo se origina a partir de distintas hojas embrionarias: endodermo, mesodermo o ectodermo. A partir del endodermo se diferencian las células epiteliales que tapizan interiormente los sistemas respiratorio y digestivo, y la mayoría de las que forman órganos como el hígado y el páncreas. Parte del tejido epitelial de los sistemas urinario y reproductor, los endotelios (sistema circulatorio) y los mesotelios de las membranas serosas, entre otros, se originan a partir del mesodermo. Las células de la epidermis (el revestimiento epitelial de la piel), las células epiteliales de la córnea del ojo y del esmalte dentario, entre otras, son ejemplos de células epiteliales derivadas del ectodermo. Sobre la base de su principal función, el tejido epitelial se clasifica en tres **tipos**:

- **tejido epitelial de revestimiento**
- **tejido epitelial secretor**
- **tejido epitelial sensorial**

Se utiliza esta clasificación con fines didácticos, ya que en varias localizaciones el tejido epitelial cumple simultáneamente dos y hasta tres de las funciones mencionadas. A continuación, se describen estos tres tipos de tejido epitelial.

Tejido epitelial de revestimiento

El tejido epitelial de revestimiento forma parte de la superficie interna de todos los órganos huecos, incluyendo la del corazón y la de los vasos sanguíneos y linfáticos. En capítulos sucesivos se estudiará que ese sector se denomina **túnica mucosa**, en algunos órganos, y **túnica íntima**, en otros. Además, este tejido tapiza las paredes de las cavidades abdominal y torácica, y recubre a los órganos alojados en ellas. Por último, como se consignó con anterioridad, el tejido epitelial se encuentra en contacto con el ambiente externo, como sucede en la piel, en la córnea y en las **uniones mucocutáneas**. Un ejemplo de esta última localización es el borde de los labios, donde existe una transición entre la piel, en la superficie externa, y la túnica mucosa del tracto digestivo, en la superficie interna (**Fig. 3**).

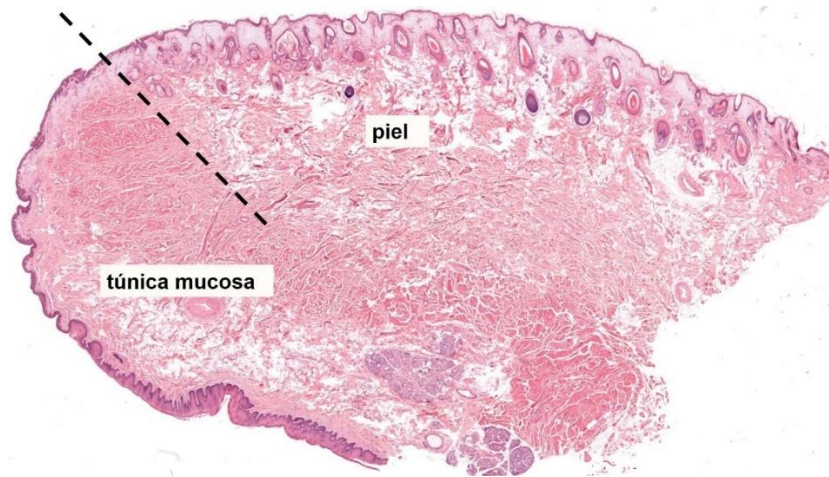


Figura 3. Unión mucocutánea. Labio. Transición del epitelio de revestimiento y estructuras asociadas en el borde del labio. Cortesía Dr. Jamie Chapman, Universidad de Tasmania.

Tradicionalmente se ha clasificado a los epitelios de revestimiento en distintas **variedades** tomando en consideración aspectos morfológicos. Los dos criterios más ampliamente utilizados son la forma celular y la cantidad de estratos.

Con respecto a la **forma** aproximada de las células predominantes, se clasifica a los tejidos epiteliales de revestimiento como: **planos** (en cuyas células predomina el ancho sobre el alto), **cúbicos** (formados por células cuyo ancho y alto son similares) o **cilíndricos** (formados por células en las que predomina el alto sobre el ancho). Si bien durante el estudio de un preparado histológico se observa a las células como figuras (bidimensionales), las denominaciones se corresponden con los cuerpos geométricos a los que se asemejan, ya que las células son tridimensionales. Los términos **pavimentoso** y **escamoso** pueden utilizarse como equivalentes de “plano”, mientras que también se utilizan los términos **prismático** y **columnar** como equivalentes de “cilíndrico”. Si bien las tres formas descritas son las que se adoptan para clasificar a los epitelios de revestimiento, no son las únicas que existen en la naturaleza: en capítulos siguientes se utilizan también otros términos (célula piramidal, poliédrica) (**Fig. 4**). En los casos en los que el tejido epitelial posee más de un **estrato** con células de diferente forma, en la denominación de ese epitelio se considera la forma de las células más alejadas de la lámina basal.

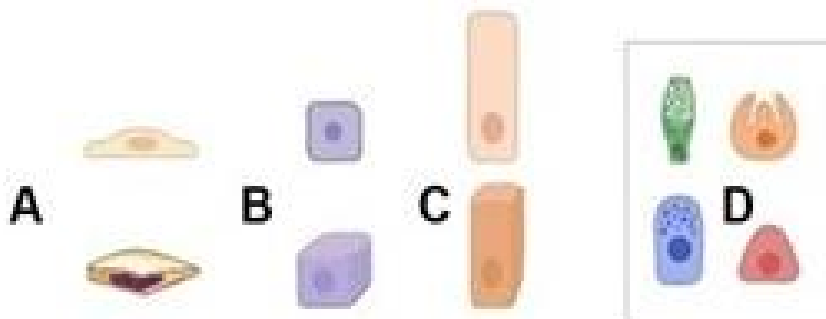


Figura 4. A, B y C. Formas básicas de células epiteliales en dos y tres dimensiones (superior e inferior, respectivamente) A. Plana; B. Cúbica; C. Cilíndrica; D. Formas irregulares. Autor: JEF (ver ref.).

En relación con la clasificación según la **cantidad de estratos**, cabe mencionar que se denominan **estratos** a las láminas celulares con características similares. Los tejidos epiteliales formados por un solo estrato se denominan **simples**; los que poseen dos o más estratos se denominan **estratificados**. En estos últimos, solo uno de los estratos contacta con la lámina basal. Algunos de los estratos pueden estar formados por más de una capa celular, como se verá más adelante. Una variedad particular de tejido epitelial simple es el tejido epitelial **seudoestratificado** (**Fig. 5**).

Si bien estos son los dos criterios más utilizados para denominar y describir al tejido epitelial de revestimiento, en algunas células epiteliales existen otras características que pueden complementar la clasificación: 1) la existencia de **especializaciones de membrana** como cilias, microvellosidades y estereocilias, 2) la existencia de un tipo celular específico intercalado entre las células más abundantes. Por ejemplo, las **células caliciformes** se encuentran intercaladas entre otros tipos celulares en gran parte de las vías de conducción del aire en el sistema respiratorio, 3) la ocurrencia de **cornificación**, o formación de un estrato córneo, un proceso específico de ciertas variedades de tejido epitelial (tejido epitelial plano estratificado). A continuación, se describen las variedades simples y estratificadas del tejido epitelial de revestimiento.

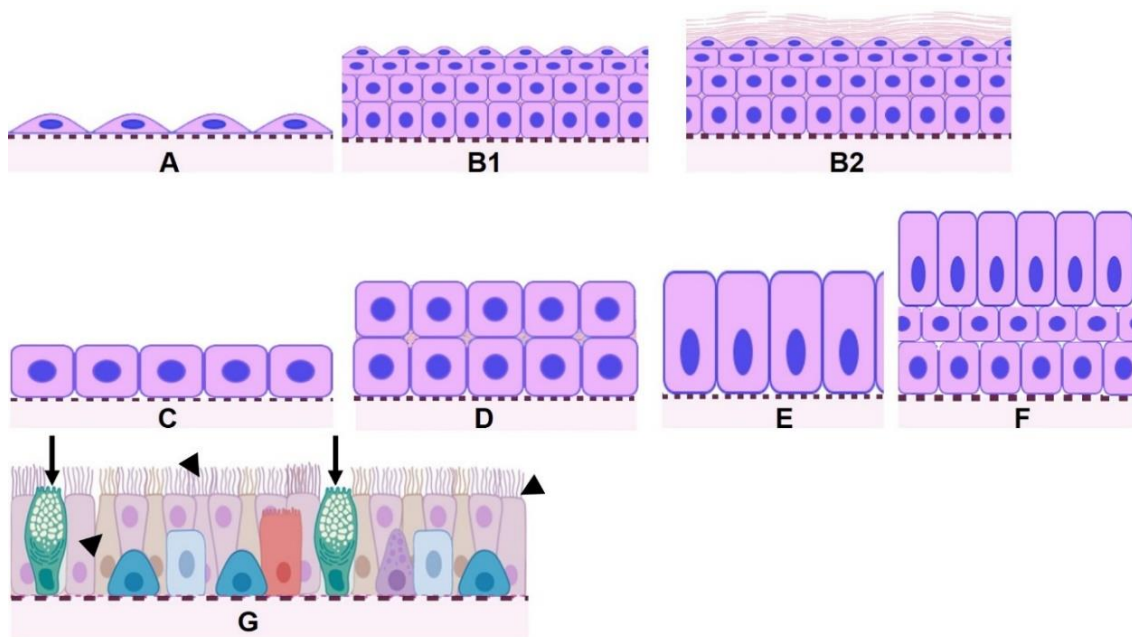


Figura 5. Algunas variedades de tejido epitelial de revestimiento. A: plano simple. B: plano estratificado (B1: no cornificado; B2: cornificado). C: cúbico simple. D: cúbico estratificado. E: cilíndrico simple. F: cilíndrico estratificado. G: cilíndrico pseudoestratificado, ciliado (puntas de flecha) y con células caliciformes (flechas). Autor: JEF (ver ref.).

Tejido epitelial simple

Tejido epitelial plano simple

Sus células son amplias, pero de escasa altura, razón por la cual en una vista de perfil solo se distingue con relativa facilidad la zona del núcleo (**Fig. 5A y 6**). En todas las localizaciones en que se encuentra, esta variedad de tejido se caracteriza por una intensa actividad de transporte transcelular de sustancias de distinta naturaleza. En los alvéolos pulmonares, por ejemplo, la escasa altura de estas células facilita la difusión de los gases implicados en el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre (**Fig. 6A**). El revestimiento interno de los vasos sanguíneos (con escasas excepciones), de los vasos linfáticos y de las cámaras cardíacas está constituido por tejido epitelial plano simple denominado **endotelio** (**Fig. 6B**). Las células endoteliales exponen moléculas de superficie que les confieren propiedades antiadherentes, lo que colabora con el mantenimiento de la fluidez de la sangre. El tejido epitelial plano simple también se localiza en las tunicas serosas, como la pleura o el peritoneo, donde se lo denomina **mesotelio** (**Fig. 6C**). En estos sitios las células epiteliales posibilitan el paso del líquido existente en las cavidades serosas que permite el libre deslizamiento de las superficies de los órganos.

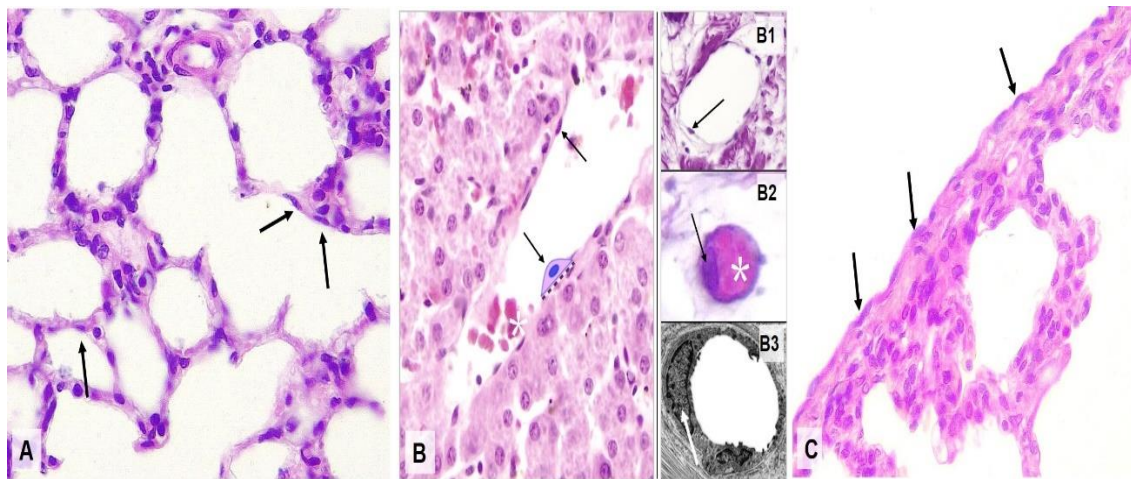


Figura 6. Tejido epitelial plano simple. Flechas: núcleos de las células epiteliales planas. A: Alvéolos pulmonares. B: Células endoteliales. Asterisco: células sanguíneas. Pared de una vena (con dibujo insertado); B1: vaso linfático; B2: capilar sanguíneo; B3: ultraestructura del capilar sanguíneo. C: Células mesoteliales, pleura visceral. A, B (B1, B2), C: Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B2: 100X; A, B, B1 y C: 40X, HE. B3: Ultramicroscopía de transmisión. Atlas de Histología Vegetal y Animal.

Tejido epitelial cúbico simple

Cuenta con un solo estrato de células que tienen similares alto, ancho y profundidad. El núcleo es aproximadamente esférico y suele ser central, por lo que las regiones de citoplasma apical y basal poseen volumen similar (**Fig. 5C y 7**). En general, esta variedad de tejido epitelial presenta funciones absortivas o secretoras. Se localiza, por ejemplo, en algunos conductos de glándulas exocrinas, en la glándula tiroides y en la red testicular. En los riñones, interviene en la absorción y secreción de sustancias durante la transformación de la orina primitiva en orina definitiva.

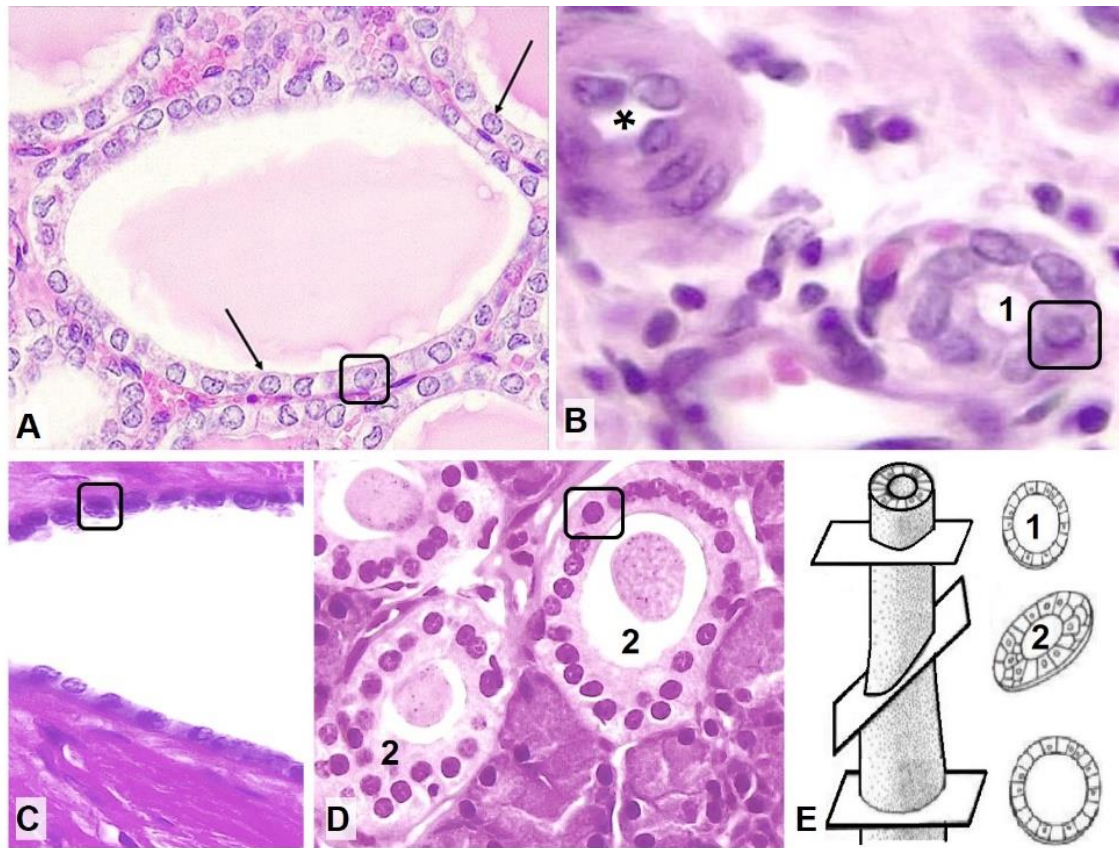


Figura 7. Tejido epitelial cúbico simple. A. Flechas: células cúbicas, glándula tiroidea. 20X. B. Abajo, der.: células cúbicas, conducto glandular en corte transversal (1). Asterisco: vaso sanguíneo. C: células cúbicas, red testicular. D: células cúbicas, conductos glandulares, cortes oblicuos (2). A-D: células cúbicas encerradas en forma cuadrada con esquinas redondeadas. E: esquema de cortes transversal (1) y oblicuo (2), estructura tubular. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. A, C, D: 40X, B: 100X. HE.

Tejido epitelial cilíndrico simple

Consiste en un solo estrato de células más altas que anchas. En general los núcleos son ovoides, acompañan el eje longitudinal de la célula y se ubican en su tercio más basal (**Fig. 5E y 8**). La altura de las células cilíndricas no es la misma en todos los tejidos epiteliales cilíndricos, en ocasiones se lo describe como **tejido epitelial cilíndrico bajo**.

Este epitelio es el que tapiza internamente gran parte del tubo digestivo, desde el estómago hasta el ano, y forma conductos de glándulas. Además de sus funciones de revestimiento, el tejido epitelial cilíndrico simple estomacal es secretor de mucus, como consecuencia es protector del ambiente ácido. En el intestino, además de la secreción de sustancias, su principal función es la absorción de nutrientes, que se maximiza como consecuencia de las abundantes microvellosidades del dominio apical de la membrana de sus células, que forman un ribete en cepillo (**Fig. 8A y B**). Otros órganos en los que se localiza esta variedad de tejido son las trompas uterinas (en la mayor parte de las especies domésticas) y el útero; en estas localizaciones algunas de las células son secretoras y otras presentan cilias como especialización de su membrana apical. En las trompas uterinas, el movimiento de las cilias facilita el transporte de los ovocitos y, en caso de ocurrir fecundación, el transporte de los blastocistos hacia el útero.

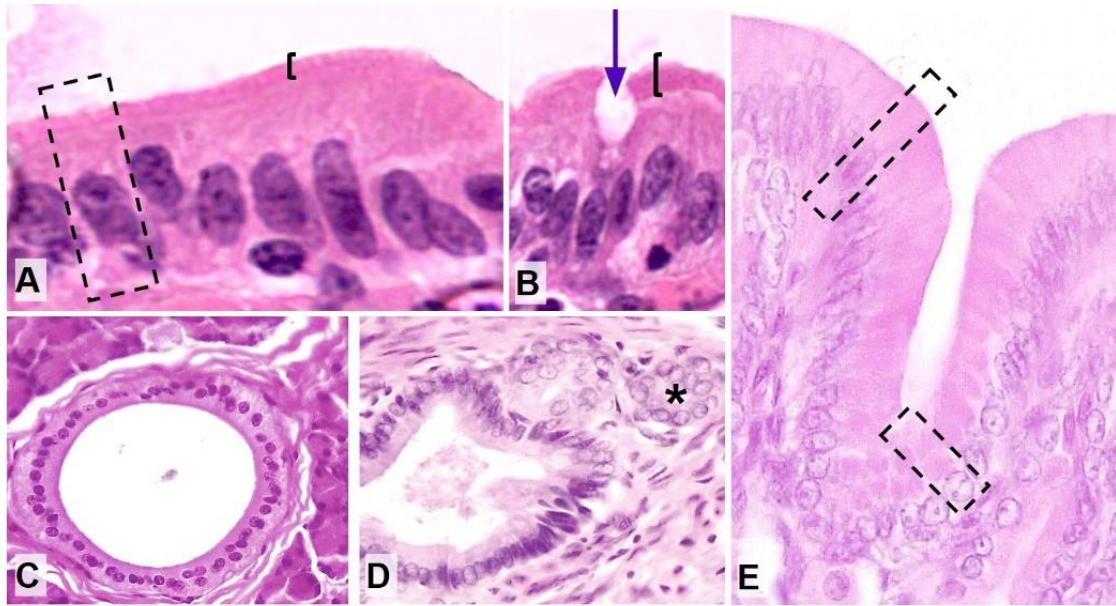


Figura 8. Tejido epitelial cilíndrico simple. Formas rectangulares: células cilíndricas. A y B: revestimiento epitelial intestinal. Corchetes: ribete en cepillo. B: Flecha: célula secretora (caliciforme) en epitelio de revestimiento; C: conducto glandular, tejido epitelial cilíndrico simple, glándula salival; D: conducto glandular, tejido epitelial cilíndrico simple, hígado. Asterisco: conducto glandular, tejido epitelial cúbico simple. E: revestimiento estomacal (superficie secretora). A y B: 100X; C y D: 10X; E: 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido epitelial pseudoestratificado

Es una variedad particular de tejido epitelial cilíndrico simple en el que existen células de diferentes dimensiones y formas. Debido a que los núcleos de las células que lo forman se localizan a diferentes alturas (**Fig. 5G y 9**), presenta una falsa apariencia de estratificación: de esa apariencia proviene su nombre (del griego *ψευδο* -pseudo= falso). Todas las células que forman esta variedad de tejido contactan con la lámina basal, por eso se lo clasifica como tejido epitelial simple, pero no todas alcanzan la superficie libre del tejido.

Se encuentra en distintos órganos, con características particulares en algunos de ellos. Es el tipo de epitelio que tapiza interiormente la tráquea y otros órganos conductores de aire en el sistema respiratorio. En estas localizaciones, las células predominantes son cilíndricas y muchas de ellas poseen cilias que, al moverse, barren una capa de moco que las cubre. Otro tipo de células que forman parte de ese epitelio, las células caliciformes, producen las mucinas que formarán parte de la capa de moco. Debido a todas estas características, el tejido epitelial pseudoestratificado en esos órganos se denomina **tejido epitelial simple, cilíndrico, pseudoestratificado, ciliado, con células caliciformes**. Los términos simple y cilíndrico pueden omitirse en su denominación (**Fig. 9A-B**).

Otra localización en la que se encuentra esta variedad de tejido epitelial es la túnica mucosa del epidídimo, donde algunas de las células presentan estereocilias. Allí, estas largas microvellosidades favorecen la absorción de componentes del fluido epididimario (**Fig. 9D**). En algunas especies, también se encuentra tejido epitelial pseudoestratificado en sectores de la conjuntiva ocular y en las trompas uterinas.

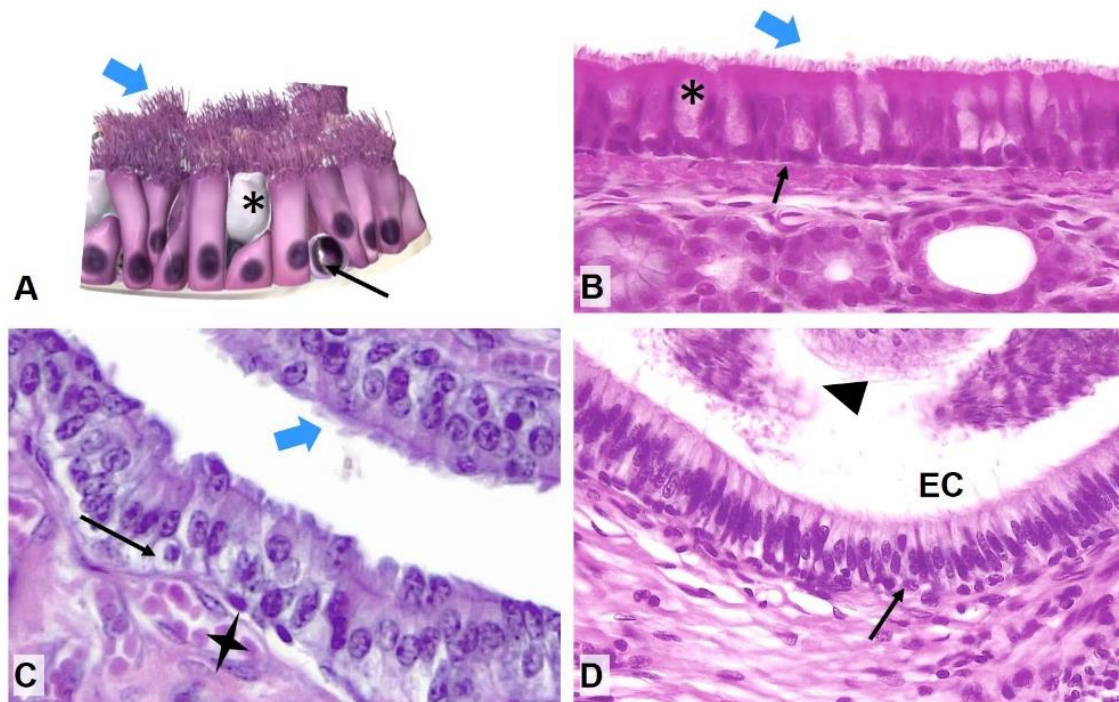


Figura 9. Tejido epitelial seudoestratificado (TES). Flechas delgadas: células basales; flechas gruesas: cilias. Asteriscos: células caliciformes. A. Esquema. B-D: microfotografías. B: TES ciliado con células caliciformes. C: TES ciliado, trompa uterina, yegua. Estrella: vaso sanguíneo. D: TES con estereocilias (EC), epidídimo. Punta de flecha: espermatozoides. A: Autora: Anna Sieben (ver ref.). B, D: 10X, C: 20X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Renovación en el tejido epitelial simple

La periodicidad con que las células epiteliales mueren y son reemplazadas, en condiciones homeostáticas³⁵, depende del tipo de población del que se trate (lábil, estable, permanente). Aquí se consignan, solo a manera de ejemplo, distintos modos de renovación celular en el tejido epitelial simple y la renovación en el tejido epitelial simple seudoestratificado. En el revestimiento intestinal (**Fig. 10A**) y en los alvéolos pulmonares (**Fig. 10B**), las células que mueren son reemplazadas por división y diferenciación de **otras células** que han retenido su capacidad proliferativa y, contiguas o no, forman parte de la misma lámina epitelial. Las células endoteliales (**Fig. 10C**), si bien son estables, como respuesta a ciertas señales pueden dividirse y reemplazar a las células muertas. En todos los casos, la regeneración del tejido solo ocurre si la lámina basal se ha conservado.

³⁵ Relativa constancia en la composición y las propiedades del tejido.

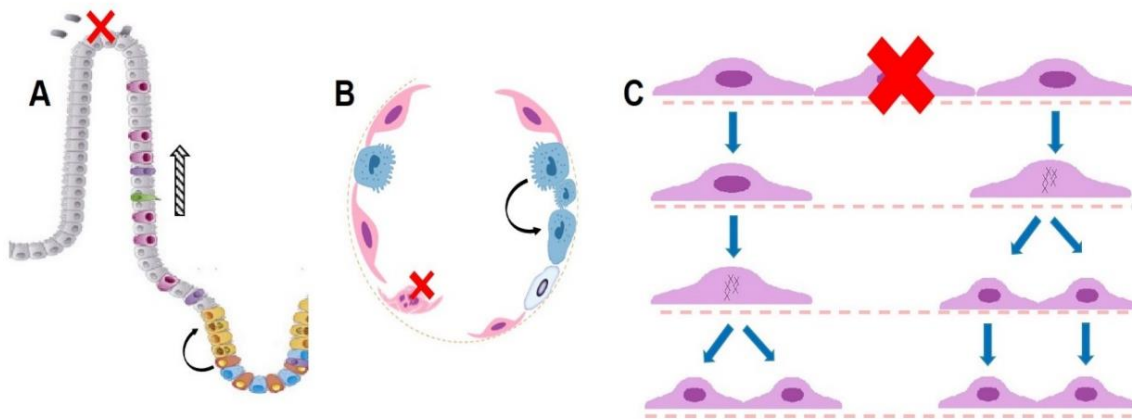


Figura 10. A: Tejido epitelial cilíndrico simple (intestino); B: Tejido epitelial plano simple (alvéolo pulmonar). X roja: muerte de células aisladas. Flecha curva: otra población de células que se dividen, diferencian y reemplazan al tipo celular muerto. C. Endotelio vascular. Células vecinas a la célula muerta (del mismo tipo) se dividen y reemplazan a la célula muerta. A: modificada a partir de imagen cortesía Dr. Williams, I. y Owen, R., en Mestecky, J. *Mucosal Immunology*, Elsevier Inc. (ver ref.)

La regeneración del tejido epitelial seudoestratificado ocurre mediante la proliferación y diferenciación de las células basales (**Fig. 11**), inicialmente, a células intermedias y, luego, a todos los tipos de células del tejido.

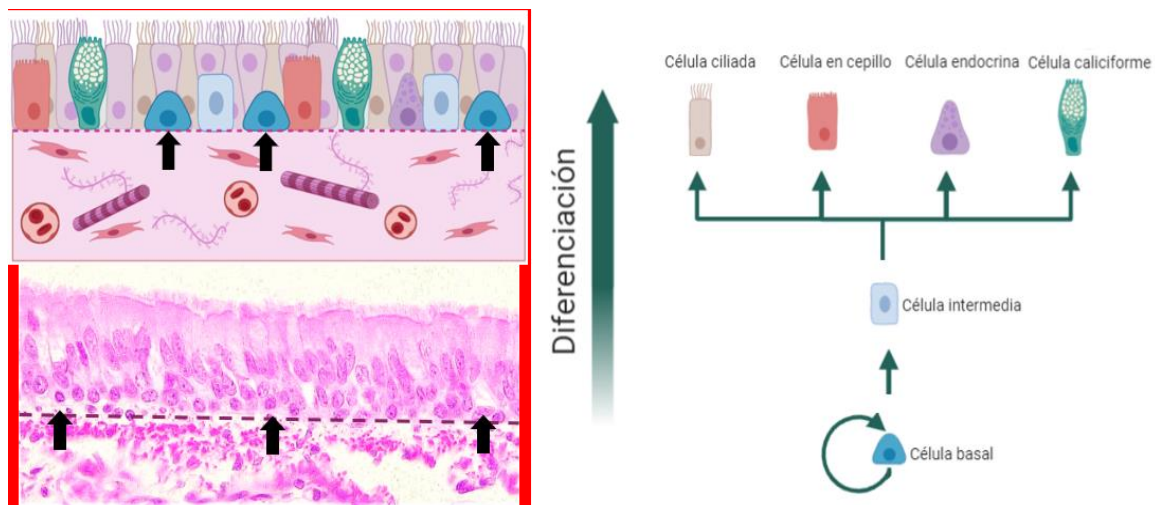


Figura 11. Tejido epitelial simple, cilíndrico, seudoestratificado, ciliado, con células caliciformes. Izquierda. Flechas: células basales. Líneas punteadas: representación de la lámina basal (Inferior: 40X. HE). Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Derecha. Renovación celular en esta variedad epitelial. Autor: JEF (ver ref.).

Urotelio

Se localiza principalmente en el revestimiento interno de la vejiga, los uréteres y otras vías urinarias, por lo tanto, se encuentra en contacto con la orina. Posee tres tipos celulares: basales, intermedias y superficiales (o células paraguas) (**Fig. 12**).

Esta variedad de tejido epitelial se ha conocido tradicionalmente como epitelio de transición. En este texto, en cambio, reservamos el término transición para aquellas zonas en que existe un

pasaje abrupto de una variedad de tejido epitelial a otra, como ocurre en las uniones mucocutáneas (como la unión de las superficies externa e interna de los labios o los párpados) (**Fig. 3**).

El urotelio se consideraba, además, una variedad de tejido epitelial estratificado, y así se clasifica en la mayor parte de los libros de texto de histología de la especie humana. Si bien su clasificación continúa siendo controvertida, en varias especies de mamíferos, inclusive en la especie humana, se puso en evidencia que todos los tipos celulares contactan con la lámina basal, al menos mediante prolongaciones muy delgadas. En relación con aspectos de su diferenciación bioquímica, el urotelio expresa un perfil de queratinas en sus filamentos intermedios combinado entre el de los epitelios pseudoestratificados y el de los estratificados. Aquí lo describimos como tejido epitelial pseudoestratificado y mencionamos que está formado por tres tipos celulares y no por estratos, si bien en aspectos de su morfología y biología no constituye un tejido epitelial pseudoestratificado típico, como los que se muestran en la **figura 9**.

Las características ultraestructurales de las células posibilitan la adaptación del urotelio a los grandes cambios de volumen de los órganos que reviste: su forma cambia drásticamente en función del estado de llenado del órgano, es decir que soporta la distensión. El aspecto del urotelio, entonces, varía según se encuentre distendido o “relajado”. Si el órgano se encuentra lleno, su pared distendida, el urotelio se aplana y parece más bajo.

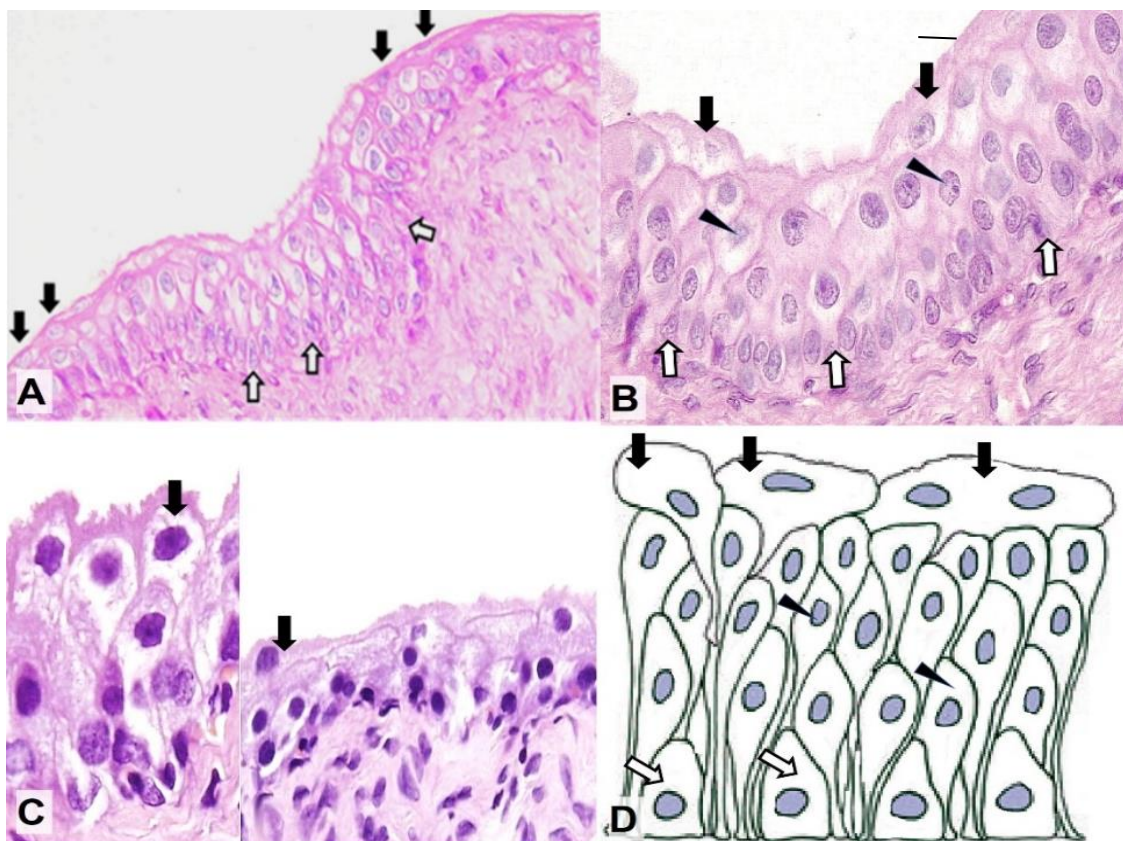


Figura 12. Urotelio, vejiga urinaria. Flechas negras (llenas): células paraguas o superficiales. Puntas de flecha: células intermedias. Flechas blancas (vacías): células basales. A: 20X, B-C: 40X. HE. A-B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C: Atlas de Histología Vegetal y Animal. D: Imagen cortesía de Dra. Angelika Alonso (ver ref.).

Otras características particulares son la impermeabilidad que le confieren los complejos de unión entre sus células, especialmente las uniones oclusivas, y el mayor espesor de la membrana apical de las células paraguas. Esta última propiedad se debe a que poseen proteínas de membrana llamadas uroplaquinas organizadas en placas hexagonales y relacionadas con abundantes filamentos citoesqueléticos.

La proporción entre la superficie epitelial y el volumen de orina es mínima, lo que reduce la superficie para el movimiento de sustancias entre la luz y la sangre; el urotelio posee, además, baja permeabilidad en el dominio apical de membrana y las uniones intercelulares no se ven alteradas por la mayoría de las sustancias que se encuentran en la orina. Además, el urotelio de la vejiga actúa como una barrera para la difusión del agua desde el tejido subepitelial a la orina hipertónica almacenada en la luz.

Las células basales exhiben una tasa de recambio excepcionalmente lenta para las células epiteliales, entre tres y seis meses; aunque las células paraguas son de vida larga, degeneran rápidamente cuando el urotelio se daña, y son reemplazadas. Las nuevas células pueden originarse en la división mitótica de cualquiera de los tipos celulares, y la formación de células multinucleadas en ocasiones resulta de la fusión de células intermedias. Si bien esta variedad de tejido epitelial es característica de algunos órganos del sistema urinario, un revestimiento epitelial con similares características se encuentra, en algunas especies, en sectores de la conjuntiva ocular, de la laringe y la nasofaringe.

Tejido epitelial estratificado

Tejido epitelial plano estratificado

Esta variedad de tejido epitelial se encuentra, por ejemplo, revistiendo la piel, la cavidad oral, el esófago y la córnea, estructuras disímiles sometidas a estímulos mecánicos. Consta de varios estratos celulares, cuyas células se diferencian y experimentan cambios químicos y morfológicos conforme se alejan de la lámina basal. Sólo uno de los estratos está unido a ella. Un cambio notorio es que las células se aplanan progresivamente, hasta constituir un estrato plano que le da nombre a la variedad. La cantidad y espesor de los estratos varía ampliamente entre los órganos revestidos por este tejido, y también son variables en un mismo órgano entre distintas especies. El tejido epitelial plano estratificado se subclasifica en: **no cornificado** y **cornificado (Fig. 5B)**.

Los estratos del tejido epitelial **plano estratificado no cornificado**, bien definidos y caracterizados morfológicamente, se denominan **basal**, **espinoso** y **de células planas (Fig. 13A)**. El **estrato basal** o germinativo está compuesto por una sola capa de células cúbicas o cilíndricas bajas, que con frecuencia presentan figuras mitóticas, lo que pone de manifiesto que la división celular es bastante frecuente. Como resultado de esa división algunas de las células hijas se mantienen en el estrato basal, mientras que otras se diferencian y mueven hacia el estrato contiguo. Así, el estrato basal mantiene y regenera al resto. Más superficialmente, alejándose de la lámina basal, se encuentra un estrato de células poliédricas fuertemente unidas por desmosomas

denominado **estrato espinoso** y constituido, generalmente, por varias capas celulares. Por último, superficialmente se encuentra el **estrato de células planas**. Esta variedad de tejido epitelial tiene función protectora, y suele localizarse en superficies húmedas, como los sectores proximales del tubo digestivo de los carnívoros, la cara ventral de la lengua, la córnea, entre otras.

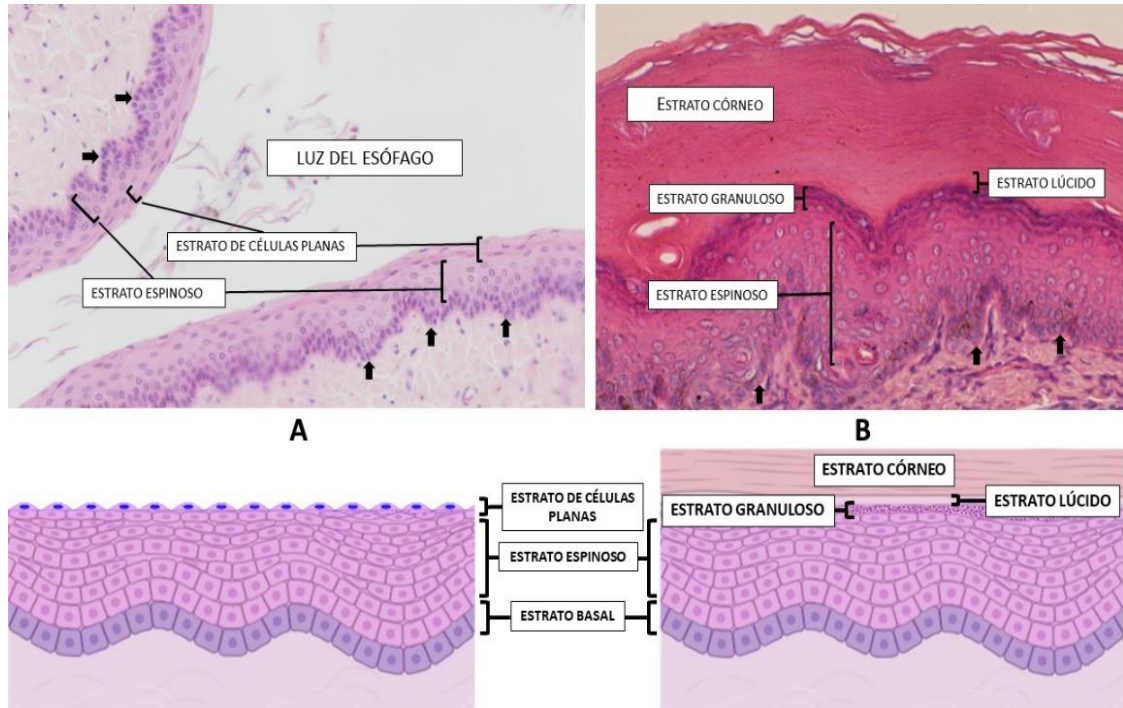


Figura 13. A cada microfotografía corresponde el esquema inferior. **A.** Tejido epitelial plano estratificado no cornificado, esófago. 10X. **B.** Tejido epitelial plano estratificado cornificado, epidermis (piel). 20X. HE. Flechas: células del estrato basal. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Esquemas. Autor: JEF (ver ref.).

En función de la expresión génica diferencial de queratinas en los filamentos intermedios de estas células, en algunas localizaciones anatómicas ocurre un proceso de cornificación y se desarrolla entonces un tejido epitelial **plano estratificado cornificado**. Está formado por los estratos: **basal, espinoso, granuloso, lúcido y córneo (Fig. 13B)**. El proceso de cornificación habitual en los mamíferos se denomina **ortoqueratinización**, y culmina con la formación del estrato córneo, compuesto por células muertas que se han convertido en masas proteicas (principalmente haces de queratina, que brindan resistencia y protección) envueltas por la membrana plasmática. En escasas localizaciones ocurre **paraqueratinización**³⁶, un proceso mediante el cual se origina un estrato córneo en el que persisten núcleos altamente condensados y no funcionales (picnóticos). Un mismo órgano, como el esófago, puede estar tapizado por tejido epitelial plano estratificado cornificado o no cornificado en función de la especie o del sector anatómico.

³⁶ En los prestómagos de los rumiantes, cola de la rata, escamas de los armadillos. La paraqueratinización también ocurre durante el desarrollo de algunas entidades patológicas de la piel.

El término queratinizado es utilizado como sinónimo de cornificado en varios textos, debido a la gran cantidad de queratina presente en el estrato córneo, aunque resulta redundante debido a que todas las células epiteliales (incluso en aquellos revestimientos sin capa córnea) poseen queratinas como componentes de los filamentos intermedios de su citoesqueleto. Los detalles relevantes propios de esta variedad de tejido epitelial en distintos órganos se describen en los capítulos correspondientes a cada sistema.

Tejido epitelial cúbico estratificado

Consta de dos o tres estratos de células cúbicas (**Fig. 14A y 14B**). Es poco frecuente de hallar y, en general, su localización está restringida a algunos conductos de glándulas exocrinas, como las glándulas sudoríparas.

Tejido epitelial cilíndrico estratificado

Al igual que el anterior, es poco frecuente. Se localiza fundamentalmente en los grandes conductos excretores de algunas glándulas exocrinas como por ejemplo en las glándulas salivales, y también en sectores de la uretra, con diferencias entre especies (**Fig. 14C**). En la vagina de algunas especies de roedores, en bovinos y en cerdos, el revestimiento epitelial, que varía cíclicamente por estímulo hormonal, en ciertas etapas del ciclo sexual está formado por tejido epitelial cilíndrico estratificado.

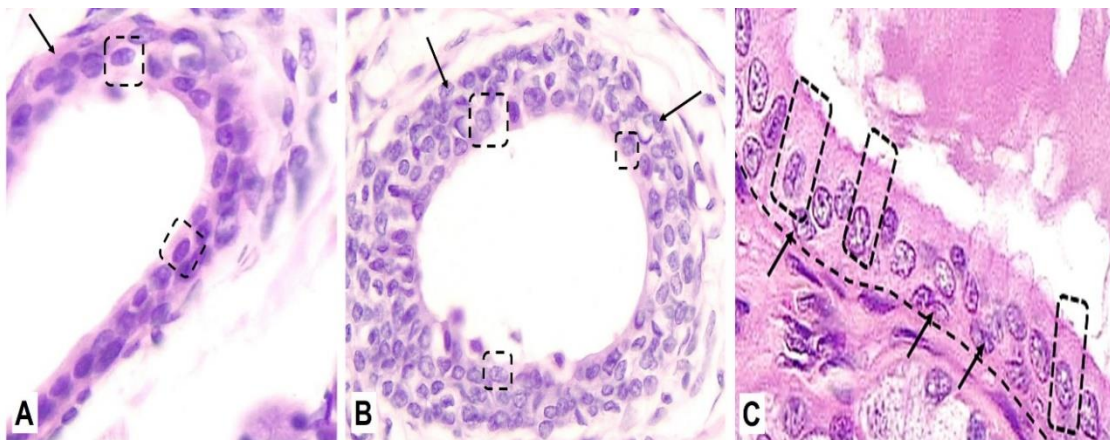


Figura 14. A-B. Tejido epitelial cúbico estratificado, conductos glandulares, glándulas salivales. Formas cuadradas redondeadas encierran a células cúbicas. 20X. C. Tejido epitelial cilíndrico estratificado, conducto glandular. Formas rectangulares encierran a células cilíndricas. Flechas: células basales. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido epitelial secretor

En todos los tipos celulares ocurre síntesis de compuestos, que es la formación de moléculas más complejas a partir de moléculas simples, con gasto de energía. Sin embargo, en algunas células este proceso se realiza abundantemente y se acompaña de liberación de las sustancias

sintetizadas: a estas células se las denomina **secretoras**. Las células secretoras se caracterizan por liberar gran parte de las moléculas que sintetizan al medio extracelular. Muy diversas células, correspondientes a todos los tejidos, tienen actividad secretora (neuronas, fibroblastos, células plasmáticas, osteoblastos, etc.). En este apartado se describirán específicamente **aquellas células secretoras que, por sus características, son epiteliales**.

Todos los pasos mediante los cuales se sintetizan, modifican y, según el caso, almacenan productos de secreción constituyen la **vía secretora**. Por ejemplo, durante la secreción de una glicoproteína, en primer lugar ocurren, en el núcleo, la transcripción génica y la maduración y el procesamiento del ARNm sintetizado. La traducción comienza en ribosomas citosólicos; sin embargo, como en las células epiteliales secretoras el destino de esas proteínas es extracelular, los ribosomas se translocan hacia la membrana del RER; de esta manera, la proteína en formación ingresa en la luz de las organelas del sistema de endomembranas. Durante su tránsito por el RER y por el complejo de Golgi las proteínas se glicosilan mediante enzimas glicosiltransferasas, entre otras modificaciones postraduccionales; se incorporan en vesículas y, posteriormente, se exocitan. En algunos casos, como por ejemplo en las células secretoras de sebo, que no secretan glicoproteínas, existen diferencias en el proceso de síntesis con respecto al que aquí se ha resumido.

El principal criterio utilizado para clasificar a la enorme diversidad de epitelios secretores es el **medio** hacia el que se vuelcan las sustancias secretadas. Según este criterio, entonces, los epitelios secretores se clasifican en **endocrinos** y **exocrinos**. Los **tejidos epiteliales glandulares endocrinos** sintetizan productos denominados **hormonas**, de composición química variable, que son liberadas hacia el tejido conectivo circundante, mediante el que llegan al torrente sanguíneo. Por allí circulan hasta que, en sitios específicos del cuerpo, se extravasan y alcanzan diversas poblaciones celulares actuando solamente en aquellas que expresan receptores para esa determinada hormona: sus **células blanco**. Estos epitelios se describirán en el capítulo correspondiente al sistema endocrino. Los **tejidos epiteliales glandulares exocrinos** vierten su secreción en la luz de órganos huecos o sobre la superficie del cuerpo. La secreción puede ser vertida de forma directa (sin pasar por un conducto) o, más frecuentemente, a través de un sistema de conductos de diversa complejidad: la superficie secretora estomacal y la glándula salivar parótida, respectivamente, son ejemplos de estas variantes. Existen órganos, como el páncreas, formados por células epiteliales con función endocrina y otras con función exocrina. En ocasiones, a ese tipo de órganos se los denomina mixtos o **anfícri-nos** (anfi, proviene del griego: *ἀμφι-* que significa “a ambos lados”).

Con respecto a la regulación de la secreción, esta puede ser **constitutiva** o **facultativa** (o regulada). Durante la secreción **constitutiva** el producto no es almacenado (y, por lo tanto, no puede ponerse en evidencia en las preparaciones histológicas) porque las vesículas de secreción abandonan el complejo de Golgi y se fusionan con la membrana plasmática constantemente, sin requerir la transducción de una señal que desencadene esa fusión. Por el contrario, la secreción **facultativa** requiere de señales para desencadenar la exocitosis. En estos casos, las vesículas que abandonan el complejo de Golgi se almacenan como **gránulos de secreción** y pueden distinguirse con el microscopio óptico (**Fig. 16D**). Si bien un mismo tipo celular secretor puede llevar adelante ambos mecanismos para la exocitosis de distintas sustancias, por lo general en

los epitelios secretores exocrinos el mecanismo facultativo es más frecuente. Las señales que desencadenan la secreción pueden ser estímulos nerviosos, hormonales, o de ambos tipos.

Las células epiteliales secretoras exocrinas pueden encontrarse: (a) **aisladas** unas de otras, intercaladas entre células no secretoras de diversos epitelios, (b) en pequeños grupos, formando parte de epitelios de revestimiento (**glándulas intraepiteliales**), (c) tapizando internamente un órgano (**superficie secretora**) o (d) formando grupos, de distinta complejidad, e incluso órganos, cuya secreción se vehiculiza mediante conductos. En el caso (d), estos grupos celulares organizados, que constituyen unidades morfológicas macro o microscópicas y ejecutan mecanismos de regulación de la secreción conjuntos para todas sus células, se denominan **glándulas** (en este caso, glándulas exocrinas) (**Fig. 15**).

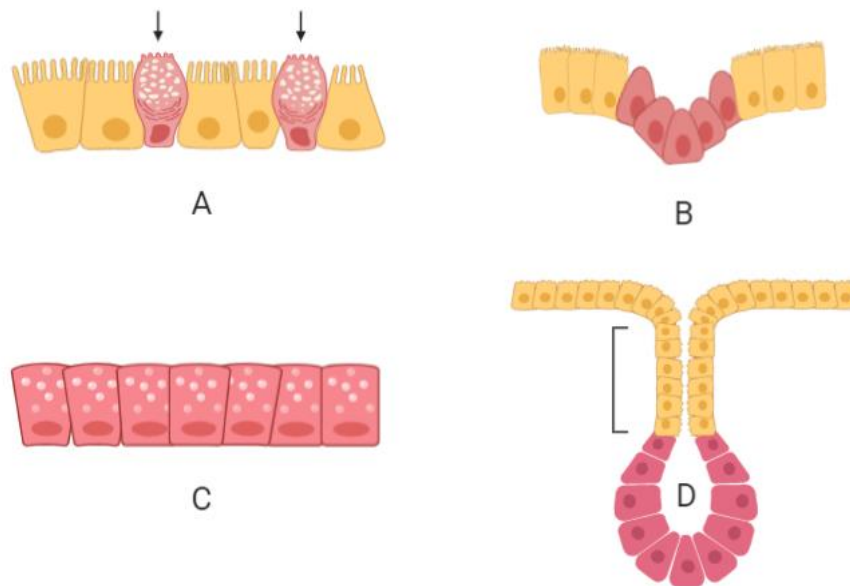


Figura 15. A. Flechas: células epiteliales secretoras (CES) aisladas. B. Glándula intraepitelial. A y B: las CES forman parte del epitelio de revestimiento. C. Superficie secretora, las CES son un epitelio de revestimiento. D. Glándula exocrina. Corchete: conducto. Autor: JEF (ver ref.).

Según otra clasificación, que también se basa en aspectos funcionales, existen tres mecanismos de liberación del producto: **merocrino**, **apocrino** y **holocrino**. La secreción **merocrina** es la que ocurre en casi todos los tipos celulares, y consiste en liberación por exocitosis (**Fig. 16A**). Las células secretoras de la glándula mamaria, solamente para la secreción del componente lipídico de la leche, llevan adelante otro mecanismo llamado secreción **apocrina**. En este caso, además del producto, se libera una pequeña porción de citoplasma y de membrana plasmática (**Fig. 16B**). La membrana remanente reestablece su continuidad y la célula comienza un nuevo ciclo de acumulación. El mismo tipo celular secreta los componentes proteicos de la leche de manera merocrina. En el mecanismo denominado **holocrino** el producto de secreción está constituido por los restos de células secretoras muertas, por lo que no sigue una vía secretora tal como la definimos (**Fig. 16C**). En las células secretoras holocrinas se sintetiza la sustancia que producen (por ejemplo, el sebo en las células de las glándulas sebáceas cutáneas) y, al acumularse abundante cantidad de esa sustancia, se activa y

ejecuta un programa de muerte celular. Otras células menos diferenciadas, existentes en la misma glándula, proliferan y reemplazan a las células muertas (**Fig. 16E**).

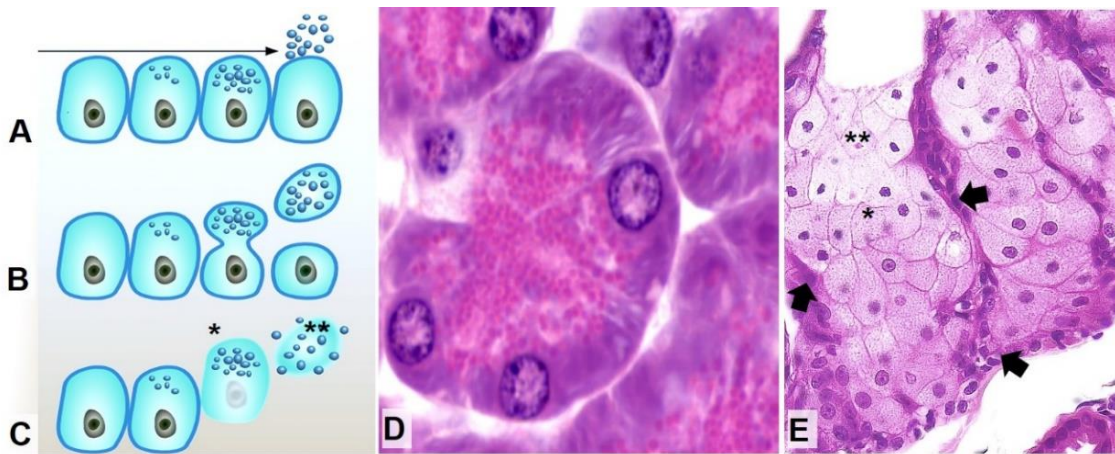


Figura 16. A-C. Esquema de modos de secreción. A. Merocrina; flecha: sustancia exocitada. B. Apocrina. C. Holocrina. *: célula muerta; **: restos celulares (producto de secreción). D. Células secretoras de proteínas, secreción merocrina, facultativa. Gránulos eosinófilos en el citoplasma apical. Región basolateral basófila. 40X. E. Glándula sebácea (holocrina); flechas: núcleos de células basales. 20X. HE. A-C: Autor: Fulvio314; D: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.). E: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Células secretoras exocrinas aisladas: las células caliciformes

Las células caliciformes (también llamadas glándulas unicelulares) forman parte de epitelios de revestimiento en sectores de los sistemas respiratorio y reproductor y del tracto digestivo. Se encuentran intercaladas entre células no secretoras, y vierten su secreción sobre la superficie de esos epitelios. Frecuentemente, la región apical de estas células se encuentra distendida por abundantes gránulos de secreción, en tanto que la región basal es angosta y contiene al núcleo y a la mayor parte de las organelas celulares. En estas circunstancias, la célula adopta una forma de cáliz o copa: de este aspecto proviene su nombre (**Fig. 9 A-B, 11, 15A, 17A**).

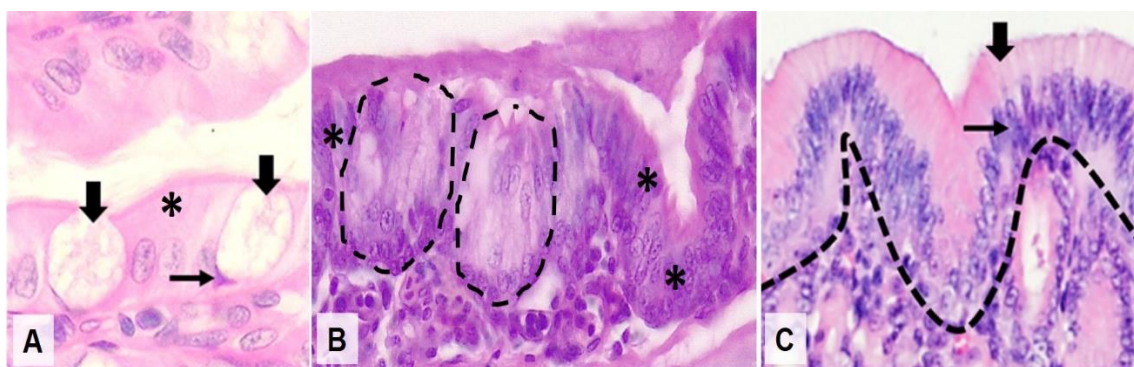


Figura 17. Flechas gruesas: citoplasma apical de las células caliciformes. Flechas delgadas: núcleos. Asteriscos: células no secretoras. A. Células caliciformes. 40X. B. Líneas discontinuas: glándulas intraepiteliales, 20X. C. Superficie secretora. Línea: límite entre la superficie secretora (epitelial) y el tejido conectivo. 15X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las células caliciformes secretan **mucinas**, una familia de glicoproteínas de la que se han descrito varios miembros en cada especie. Se trata de complejas macromoléculas formadas por un eje peptídico y altamente glicosiladas, compuestas mayoritariamente por carbohidratos (más del 70 %). Debido a esta característica, las células resultan positivas para la reacción de PAS en su zona apical. Las mucinas constituyen el componente principal del **moco**, un gel prácticamente indigestible que se encuentra sobre la superficie de los epitelios de revestimiento en las localizaciones mencionadas. En el moco se encuentran, además, sustancias como anticuerpos, péptidos antibacterianos solubles, entre otras, sintetizadas por otros tipos celulares. Debido a que las mucinas son sus principales componentes, son responsables por sus propiedades viscoelásticas y adhesivas. Si bien en algunas localizaciones la secreción de mucinas ocurre de manera constitutiva (inmediatamente luego que las vesículas con este contenido alcanzan la membrana plasmática), en otras la secreción es regulada, y la exocitosis de los gránulos se desencadena como consecuencia de variadas señales. Las mucinas se almacenan en forma deshidratada y densamente empaquetada en los gránulos secretorios; luego de liberarse, se expanden y despliegan. Otras, permanecen ancladas en las membranas. Las células caliciformes, mediante la secreción de mucinas, colaboran en funciones como la hidratación y lubricación de los epitelios, la protección frente a la acción de proteasas y en evitar casi absolutamente el contacto de las bacterias con el epitelio. Además, intervienen en mecanismos de defensa del organismo, como el barrido de partículas y organismos patógenos e inclusive, eventualmente, en la captación de antígenos que se encuentran en la luz de un órgano por parte de células del sistema inmune.

En ciertas circunstancias, la producción de mucinas aumenta. En general, esto ocurre por una combinación de una mayor expresión génica con un desvío en las vías de diferenciación de las células madre hacia este tipo celular, en detrimento de otros. La mayor cantidad de moco, o la dificultad para removerlo, pueden ser nocivas si, por ejemplo, se obstruye una vía aérea pulmonar.

Glándulas intraepiteliales

Están compuestas por grupos de células de secreción mucosa que forman parte del epitelio de revestimiento. Estos grupos se encuentran intercalados periódicamente entre zonas de células no secretoras. Son frecuentes en distintos sectores de las vías aéreas de las aves (**Fig. 15B, 17B**). Con respecto a los mamíferos, existen glándulas intraepiteliales en la uretra masculina de los seres humanos.

Superficies secretoras

Se denomina así al tejido epitelial que tapiza internamente un órgano (función de revestimiento), en los casos en los que **la totalidad de sus células** también poseen función de secreción, además de revestimiento. No poseen conductos. Un ejemplo de este tipo de estructura lo constituye la superficie luminal del estómago (**Fig. 15C, 17C**).

Glándulas exocrinas

Durante el desarrollo embrionario algunas células epiteliales de revestimiento proliferan y migran en conjunto constituyendo un cordón celular, hacia el tejido conectivo subyacente, manteniendo la continuidad con el epitelio de revestimiento que le dio origen. Debido a que algunas de las células que forman ese cordón continuo mueren, este se canaliza, y se origina una luz central al cordón. Las células que se ubican más profundamente, las más alejadas del epitelio de revestimiento que dio origen a esta estructura, se diferencian, especializándose hacia una función secretora. Este sector de células secretoras de la glándula recibe el nombre de **adenómero** o terminal secretora. El producto de secreción de esas células alcanza la superficie a través de un **conducto**, también epitelial, generalmente no secretor (**Fig. 18**).

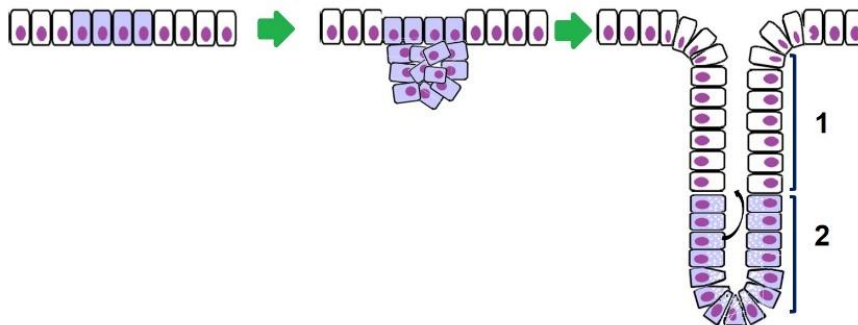


Figura 18. Esquema del desarrollo de una glándula exocrina. 1: conducto; 2: adenómero.
Autora: MED (ver ref.).

En algunos casos, las células de los conductos modifican la composición química de la secreción, agregando componentes a la secreción original o participando en la reabsorción de ciertas moléculas hacia los vasos sanguíneos del tejido conectivo circundante. Las glándulas endocrinas se desarrollan de manera similar, pero pierden la continuidad con el epitelio de revestimiento y su producto es liberado hacia la MEC y luego alcanza el torrente sanguíneo.

Las glándulas exocrinas pueden **formar parte un órgano**, como sucede en la pared de órganos huecos como el esófago o el útero (glándulas esofágicas o endometriales, respectivamente); o **constituir un órgano** en sí mismo, como la glándula salivar parótida o el hígado.

Las glándulas exocrinas exhiben formas y disposiciones diversas. Para estudiarlas con mayor facilidad, se clasifican sobre la base de aspectos morfológicos y funcionales de sus adenómeros y de sus conductos. Para completar la clasificación de cada glándula se consideran: la **forma de los adenómeros**, la **ramificación de los adenómeros** y la **ramificación de los conductos**.

Se describen **adenómeros** de tres **formas** básicas, como resultado de las variaciones en la forma, altura y disposición de las células que los forman: tubulares, acinares y alveolares (**Fig. 19 A-C**). Los adenómeros **tubulares** tienen, como puede inferirse, forma de tubo, con una luz pequeña y de diámetro constante. Las células suelen ser cilíndricas o cúbicas. Ese tubo puede disponerse de manera recta o encontrarse enrollado sobre sí mismo (en este último caso puede ser llamado glomerular). Los adenómeros **acinares** poseen una forma de saco o bolsa, su luz es homogénea y angosta. Las células que los forman tienen forma piramidal. Los adenómeros **alveolares** presentan una luz muy dilatada, más amplia que la de los adenómeros acinares y, aunque generalmente se esquematizan de forma esférica (**Fig. 19C**), en muchos casos son irregulares (**Fig. 20C**). Las células que los forman suelen ser cúbicas o aplanadas. En algunas glándulas coexisten adenómeros de diferentes formas y esta heterogeneidad se refleja en su nombre: glándulas tubuloalveolares, glándulas tubuloacinares. En otros casos, la porción secretora no responde a ninguna de estas formas básicas (por ejemplo, la disposición de las células secretoras del hígado es cordonal y forman lobulillos hexagonales, esquematizados en la **figura 19D**).

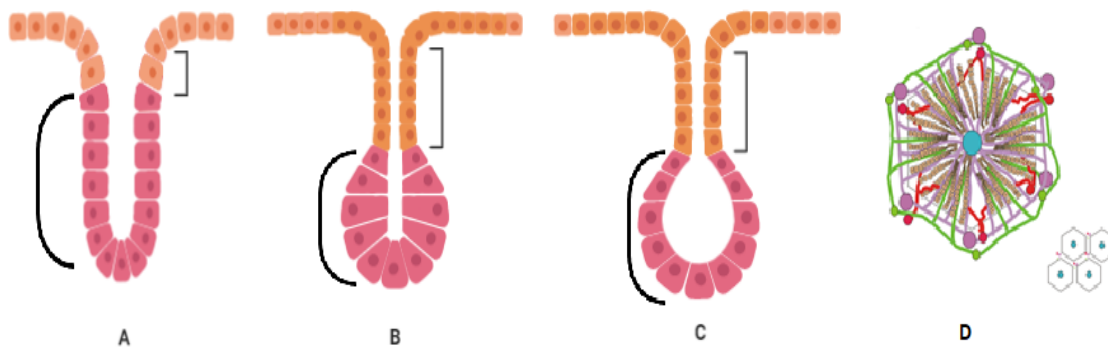


Figura 19. A-C. Formas básicas de adenómeros. Corchetes curvos: adenómeros; corchetes rectos: conductos. A: adenómero tubular; B: adenómero acinar; C: adenómero alveolar; D: Sector de una glándula (hígado) en que la disposición de las células secretoras no se corresponde con las formas básicas. Autor: JEF (ver ref.).

Algunos ejemplos relevantes de órganos con distintas formas de adenómeros son: adenómeros tubulares en las glándulas simples intestinales, adenómeros acinares en la mayor parte de las glándulas asociadas con el tubo digestivo, como el páncreas y las glándulas salivales y adenómeros alveolares en la próstata y en la glándula mamaria (**Fig. 20**).

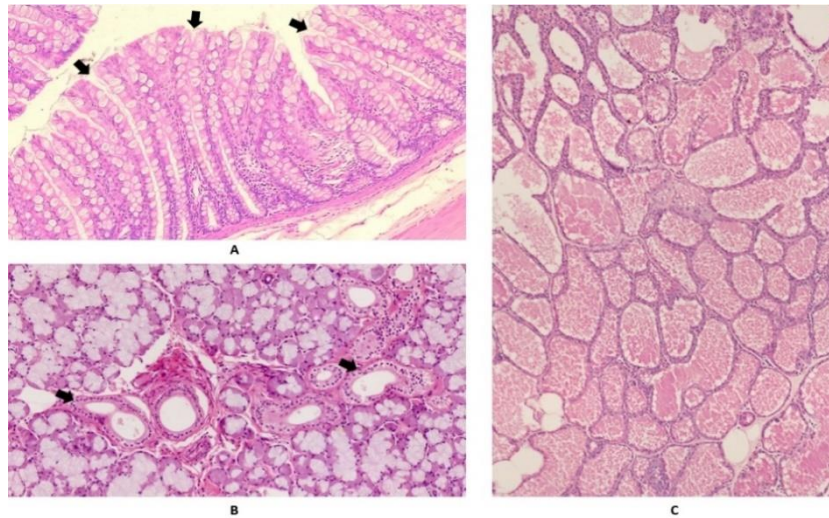


Figura 20. A. Glándulas tubulares simples (intestino). Flechas: desembocadura de las glándulas en la luz intestinal. B. Glándula tubuloacinar compuesta ramificada (glándula salival). Flechas: conductos de circulación de la saliva producida en los acinos. C. Glándula tubuloalveolar compuesta y ramificada (glándula mamaria activa). Material rosado en la luz de los alvéolos: leche. 10X. HE. A-C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En algunas glándulas (tanto acinares como alveolares) existe otra población celular que, si bien es de origen epitelial, posee características híbridas “epiteliales-mesenquimáticas”: **las células mioepiteliales**. Estas células se diferencian a partir del mismo precursor que las células secretoras. Poseen proteínas queratinas en sus filamentos intermedios, como otras células epiteliales, pero también otras que forman microfilamentos contráctiles, como la actina y la miosina. Se encuentran rodeando el adenómero y, en ocasiones, también el inicio del conducto. Debido a su aspecto estrellado y su localización se las ha descrito como similares a un “pulpo sobre una roca” (**Fig. 21**).

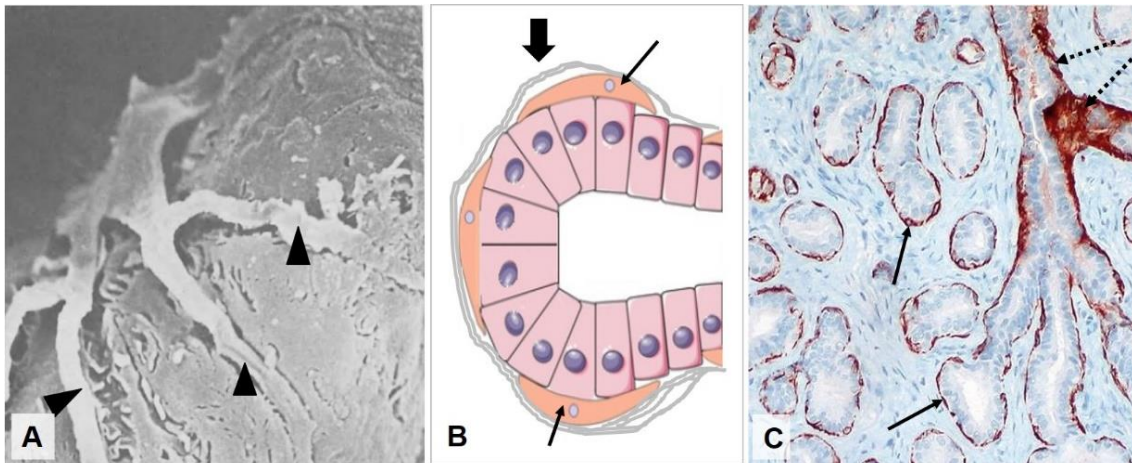


Figura 21. Células mioepiteliales. A. Glándula salival. Puntas de flecha: prolongaciones citoplasmáticas de la célula mioepitelial rodeando al acino. Ultramicroscopía de barrido³⁷. B. Flechas delgadas: células mioepiteliales. Flecha gruesa: lámina basal. C. Glándula mamaria. Flechas continuas: células mioepiteliales que rodean adenómeros; flechas discontinuas: células mioepiteliales que rodean conductos. Marcación de la proteína miosina. Técnica inmunohistoquímica. A. Cortesía del Dr. Alessandro Riva. B. Autora: MED. Autor: Ed Uthma. (ver ref.).

³⁷ Muestra de glándula salival parótida, *Homo sapiens*. La lámina basal se degradó con colagenasas.

Se encuentran unidas entre ellas, a las células secretoras y a la lámina basal por medios de unión como los esquematizados en la **figura 2**. En función de su capacidad contráctil, estas células permiten expeler la secreción hacia el sistema de conductos. Además, secretan algunos componentes de la lámina basal y proveen soporte estructural al adenómero, lo que evita su sobredistensión. Estas células se encuentran, por ejemplo, en la glándula mamaria y en glándulas salivales, sudoríparas y lagrimales. Su contracción ocurre en respuesta a distintos estímulos, por ejemplo, estímulos nerviosos en las glándulas salivales y hormonales en la glándula mamaria.

Los adenómeros acinares pueden subclasificarse según la **naturaleza química de su secreción**, que guarda estrecha relación con la ultraestructura y, por lo tanto, con el aspecto de las células los forman. Las células de secreción serosa (acuosa, proteica -mayormente enzimática- similar al suero sanguíneo) poseen un núcleo esférico y grande. Su citoplasma basolateral es intensamente basófilo debido al extenso RER y su citoplasma apical es típicamente acidófilo ya que es el sitio de almacenamiento de gránulos de secreción (**Fig. 16D**). Las células de secreción mucosa poseen un núcleo aplanado y desplazado hacia la región basal por el acúmulo de secreción en el citoplasma (**Fig. 22B**). En los cortes coloreados con HE el citoplasma es blanquecino o gris azulado. Aquellos acinos en que la totalidad de las células secretan mucinas se denominan **acinos mucosos**; los que están formados enteramente por células de secreción serosa se denominan **acinos serosos**. En algunos acinos la mayor parte de las células secretan mucinas, pero, intercaladas entre ellas, se encuentran células de secreción serosa: esos acinos son denominados **mixtos**. Como resultado del procesamiento de rutina, la disposición de las células serosas y mucosas en los acinos mixtos resulta distorsionada (se trata de un artefacto de la técnica). Entonces, las células serosas aparecen juntas, formando una semiluna, en posición excéntrica con respecto a la luz del acino (**Fig. 22C y 22D2**).

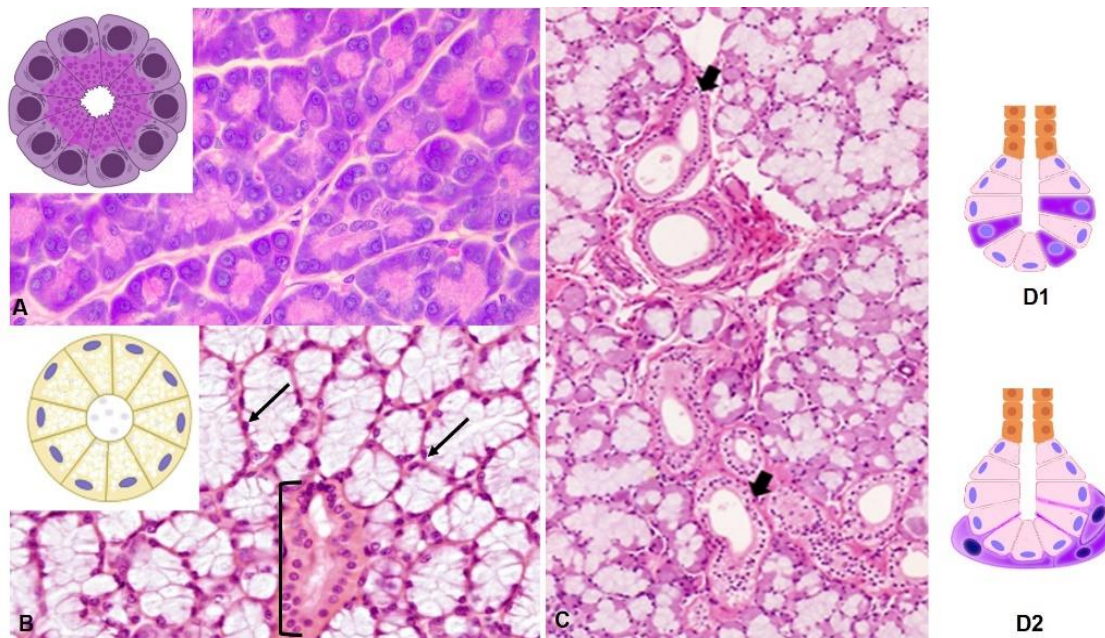


Figura 22. Esquemas y fotografías de acinos. A: serosos. 20X. HE. B: mucosos. Corchete: conducto. Flechas: núcleos celulares. 20X. HE. C: mixtos. (Flechas: conductos). 10X. HE. D1. Disposición alternada de las células de secreción mucosa y serosa en los acinos mixtos. D2. Disposición en semiluna (artefacto de técnica). Esquemas: JEF. A y C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B: Atlas of Plant and Animal Histology (ver ref.).

En los casos en que la secreción de los adenómeros (uno o más) se vehiculiza por un **conducto único**, esa glándula es llamada **simple**. Las glándulas **compuestas**, por el contrario, poseen conductos ramificados o arboriformes. Por lo tanto, las glándulas son simples o compuestas según las características de sus conductos. Por otro lado, en algunas glándulas existen **adenómeros ramificados** y en otras no. En las glándulas con adenómeros ramificados, varios adenómeros liberan su secreción hacia el mismo conducto. En función de este criterio, las glándulas pueden clasificarse, entonces como **ramificadas** y **no ramificadas**. Como consecuencia de su desarrollo ontogénico, las glándulas exocrinas más grandes son tanto compuestas como ramificadas. Para mejor comprensión de este criterio, en la **figura 23** se muestra como ejemplo a una glándula cuyo adenómero posee forma tubular, en sus **cuatro posibilidades con respecto a la ramificación de conducto y adenómero**.

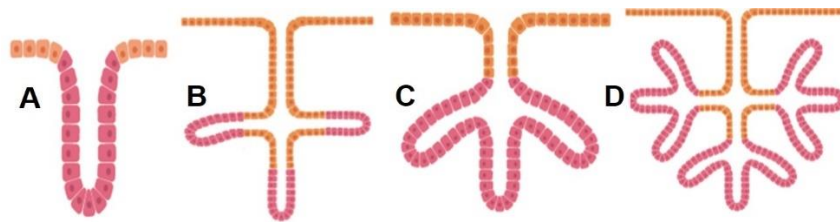


Figura 23. Glándulas tubulares. A: simple no ramificada (conducto y adenómero sin ramificaciones). B: compuesta no ramificada (conducto ramificado, a cada rama aboca un solo adenómero). C: simple ramificada (conducto sin ramificaciones, adenómero ramificado). D: compuesta ramificada (conducto ramificado, a cada rama del conducto abocan varios adenómeros). Autor: JEF (ver ref.).

Tejidos epiteliales sensoriales

Son tejidos epiteliales que poseen componentes implicados en la **percepción de estímulos** provenientes del medio externo. Poseen células especializadas en la transducción de estímulos de naturaleza física o química. Dichas células están, a la vez, en contacto con el exterior y en íntima relación con el sistema nervioso central, que posibilita que esos estímulos puedan ser procesados inconscientemente a través de centros subcorticales del encéfalo. Una vez procesada, la información puede alcanzar la corteza cerebral y ser percibida conscientemente.

Este tipo de tejido epitelial deriva del ectodermo y es característicos de los **órganos de los sentidos**, como la región olfatoria de la túnica mucosa de la cavidad nasal, los corpúsculos gustativos de la lengua y otras porciones de la túnica mucosa de la cavidad oral, la retina, la cóclea del oído interno y la piel. Los aspectos más relevantes de este tipo de tejido epitelial se describen en los capítulos correspondientes.

Referencias

- Apodaca, G. (2004) The uroepithelium: Not just a passive barrier, *Traffic*, 5(3), pp. 117-128.
DOI: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x.
- Birchenough, G. M., Johansson, M. E., Gustafsson, J. K., Bergström, J. H. y Hansson, G. C. (2016) New developments in goblet cell mucus secretion and function, *Physiology & Behavior*, 176(1), pp. 139-148. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- Brüel, A., Christesen, E., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Cook, J. R. y Van Buskirk, R. G. (1995) The matrix form of collagen and basal microporosity influence basal lamina deposition and laminin synthesis/secretion by stratified human keratinocytes in vitro, *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal: Journal of the Society for In Vitro Biology*, 31(2), pp. 132-139. DOI: 10.1007/BF02633973.
- D'Agostino, C., Elkashty, O., Chivasso, C., Perret, J., Tran S. y Delporte C (2020) Insight into Salivary Gland Aquaporins, *Cells*, 9(6), p.1547. DOI: 10.3390/cells9061547.
- Davis, C. W. y Dickey, B. F. (2008) Regulated airway goblet cell mucin secretion, *Annual Review of Physiology*, 70, pp. 487-512. DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100638.
- Eckhart, L., Lippens, S., Tschachler, E. y Declercq, W. (2013) Cell death by cornification, *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research*, 1833(12), pp. 3471-3480.
DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.010.
- Eroschenko, V. P. (2017). *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13^{ra} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología. Bloom Fawcett*. 12^{da} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2012). *Histología y Biología Celular Introducción a la anatomía patológica*. 3^{ra} ed. Barcelona: Elsevier Saunders.
- Koda, J. E., Rapraeger, A. y Bernfield, M. (1985) Heparan sulfate proteoglycans from mouse mammary epithelial cells. Cell surface proteoglycan as a receptor for interstitial collagens, *Journal of Biological Chemistry*, 260(13), pp. 8157-8162.
- Li, F., He, J., Wei, J., Cho, W. C. y Liu, X. (2015) Diversity of epithelial stem cell types in adult lung, *Stem Cells International*, pp. 17-21. DOI: 10.1155/2015/728307.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., Scott, M. (2016). *Biología Celular y Molecular*. 7^{ma} ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica Panamericana.
- McCauley, H. A. y Guasch, G. (2015) Three cheers for the goblet cell: Maintaining homeostasis in mucosal epithelia, *Trends in Molecular Medicine*, 21(8), pp. 492-503.
DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003.

- McDonald, A. I., Shirali, A. S., Aragón, R., Pelegrini, M., Ardehali, R. e Iruela-Arispe M. L. (2018) Endothelial Regeneration of Large Vessels Is a Biphasic Process Driven by Local Cells with Distinct Proliferative Capacities, *Cell Stem Cell*, 23(2), pp. 210-225.e6.
DOI: 10.1016/j.stem.2018.07.011.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Polák, Š., Žiaran, S., Mištinová, J., Bevizová, K., Danišovič, L. y Varga, I. (2012) Options for histological study of the structure and ultrastructure of human urinary bladder epithelium, *Biologia*, 67(5), pp. 1018-1025. DOI: 10.2478/s11756-012-0090-1.
- Schilders, K. A., Eenjes, E., van Riet, S., Poot, A. A., Stamatialis, D., Truckenmüller, R., Hiemstra, P. S. y Rottier, R. J. (2016) Regeneration of the lung: Lung stem cells and the development of lung mimicking devices, *Respiratory Research*. *Respiratory Research*, 17(1), pp. 1-16. DOI: 10.1186/S12931-016-0358-Z.
- Tammi, R. H., Tammi, M. I., Hascall, V. C., Hogg, M., Pasonen, S. y MacCallum, D. K. (2000) A preformed basal lamina alters the metabolism and distribution of hyaluronan in epidermal keratinocyte “organotypic” cultures grown on collagen matrices, *Histochemistry and Cell Biology*, 113(4), pp. 265-277. DOI: 10.1007/s004180000128.
- Thornton, D. J., Rousseau, K. y McGuckin, M. A. (2008) Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus, *Annual Review of Physiology*, 70, pp. 459-486.
DOI: 10.1146/annurev.physiol.70.113006.100702.
- Wróbel, A., Seltmann, H., Fimmel, S., Müller-Decker, K., Tsukada, M., Bogdanoff, B., Mandt, N., Blume-Peytavi, U., Orfanos, C. E. y Zouboulis, C. C. (2003) Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes, *Journal of Investigative Dermatology*, 120(2), pp. 175-181.
DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12029.x.

Referencias de figuras

- Figuras 1 (inferiores), 7, 8, 9, 12 (A, B), 13, 14, 17, 20. Microfotografías en figura 22. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figuras 1 (sup.) 2, 4, 5, 11 y 13 (esq.), 15, 19, 23. Méd. Vet. Juan Esteban Falcón a partir de imágenes de BioRender (<https://biorender.com/>).
- Figura 3. Cortesía Dr. Jamie A. Chapman, Facultad de Medicina, Universidad de Tasmania, Hobart.
- Figura 6. A, B (B1, B2), C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B3: Ultramicroscopía de transmisión. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Depto. de Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. España. Licencia CC BY-NC-SA 3.0. URL: t.ly/Sv5w.
- Figura 9. A. Autora: Anna Sieben. Licencia CC BY 4.0. URL: t.ly/9tN3. B.

Figura 10. A: modificada a partir imagen cortesía del Prof. Dr. Ifor Williams (Depto. de Medicina Patológica y Laboratorio, Universidad Emory, Atlanta) y Prof. Dr. Robert Owen (Div. de Gastroenterología, Universidad de California, San Francisco). Williams, I. R. y Owen, R. L. M Cells: Specialized Antigen Sampling Cells in the Follicle-Associated Epithelium. En: Messtecky J, Strober W, Russell M, Cheroutre H, Lambrecht, B.N., Kelsall B (2015). Mucosal Immunology. 4^{ta} ed. ISBN 978-0-12-415847-4. Cambridge: Academic Press. © Elsevier Inc. B y C: Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Figura 12. C: Atlas de Histología Vegetal y Animal. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0. URL: https://mmevias.webs.uvigo.es/02-english/a-imagenes-grandes/epitelio_transicion.php. D: Cortesía de la Prof. Dra. Angelika Alonso. Departamento de Medicina; Neurología. Universidad de Mannheim. Mannheim, Alemania. En: Alonso, A., Ikinger, U. y Kartenbeck, J. (2009) Staining patterns of keratins in the human urinary tract, *Histology and Histopathology*, 24(11), pp. 1425-1437. DOI:10.14670/HH-24.1425.

Figura 16. A-C. Esquema. Autor: Fulvio314. Licencia: CC-BY-SA-3.0. URL: <https://bit.ly/2RCVUml>. D. Pakurar, A. y Bigbee, J. Digital Histology. Licencia CC BY-NC-SA 4.0. URL: t.ly/8J46. E: Microfotografía de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 18. Autora: MED.

Figura 21. A: Cortesía del Prof. Emérito Dr. Alessandro Riva. Depto. de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Cirugía. Universidad de Cagliari. Riva, A., Motta, P., Testa Riva, F. Ultrastructure of the Extraparietal Glands of the Digestive Tract. En: Motta, P. (1990). Electron microscopy in Biology and Medicine. Current Topics in Ultrastructural Research. Norwell: Kluwer Academic Publishers. B: Autora: MED. C- Autor: Ed Uthma. Licencia: CC-BY-2.0. URL: <https://www.flickr.com/photos/78147607@N00/4351463966>.

Figura 22. B: Atlas of Plant and Animal Histology. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0. URL: http://mmevias.webs.uvigo.es/guiada_a_glandular.php.

CAPÍTULO 5

Tejido conectivo y tejido adiposo

Carolina N. Zanuzzi, Francisco Acuña y Gonzalo Carrettoni

Introducción

El concepto de tejido conectivo incluye un conjunto muy heterogéneo de variedades tisulares. El tejido conectivo presenta diferencias muy marcadas con el tejido epitelial, previamente descrito. En primer lugar, se caracteriza por estar formado por distintas **poblaciones de células** no polarizadas, morfológica y funcionalmente diferentes entre sí; en segundo lugar, estas poblaciones celulares se encuentran rodeadas por una abundante **matriz extracelular (MEC)** cuya constitución es relevante para comprender las propiedades que tiene cada variedad del tejido. Estas variedades se diferencian fácilmente en los cortes histológicos en función de los tipos celulares presentes, su abundancia relativa y las particularidades de la MEC (proporciones relativas de sus constituyentes: fibras y sustancia fundamental) (**Fig. 1**).

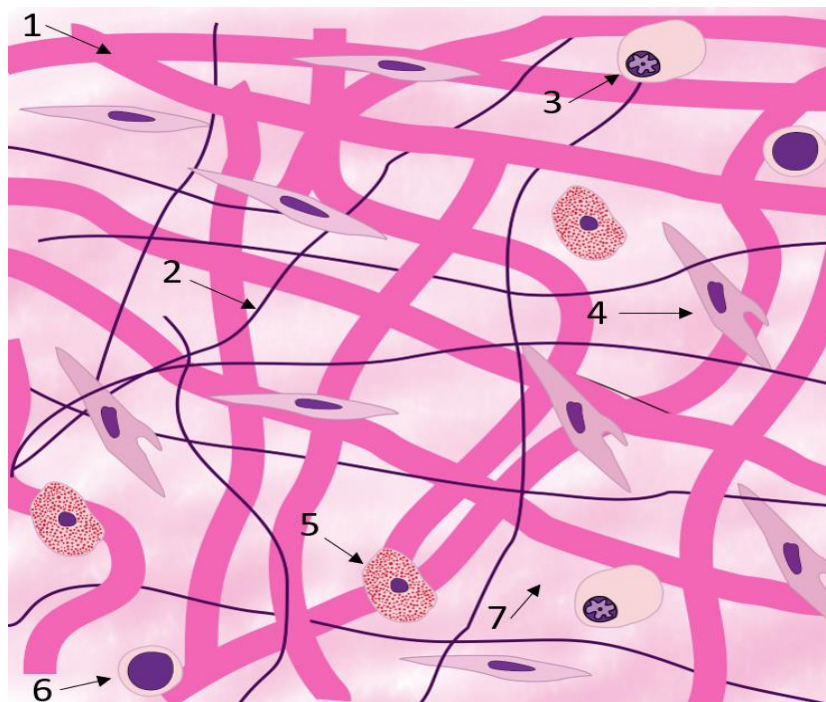


Figura 1. Componentes celulares y de la matriz extracelular de una variedad de tejido conectivo ordinario. 1. Fibra colágena. 2. Fibra elástica. 3. Célula plasmática. 4. Fibroblasto. 5. Mastocito. 6. Linfocito. 7. Sustancia fundamental de la matriz extracelular. Autores: Lic. Francisco Acuña, Dra. Carolina Zanuzzi, Gonzalo Carrettoni (FA-CZ-GC).

En casi todo el cuerpo el tejido conectivo deriva de la hoja embrionaria mesodérmica. Este **mesodermo** forma al **mesénquima**, que contiene células indiferenciadas que dan origen a distintos tipos celulares del tejido conectivo. Sin embargo, en la cara el tejido conectivo se forma a partir de un **ectomesénquima**, constituido por células derivadas de las crestas neurales. Las variedades de tejido conectivo dependen del camino de diferenciación que sigan estas células mesenquimáticas. En la vida posnatal, algunas células mesenquimáticas persisten y conservan el potencial para diferenciarse hacia otros tipos celulares.

Este capítulo se centra en la descripción del **tejido conectivo ordinario**, también llamado tejido conectivo propiamente dicho, y en el **tejido adiposo**. El tejido conectivo ordinario es la variedad más usual en la mayoría de los órganos y es a la que se hace referencia cuando se describen las generalidades del tejido conectivo. Sin embargo, algunas variedades de tejido conectivo cumplen funciones específicas y, por lo tanto, se clasifican como **tejidos conectivos especializados**. Entre ellos se encuentran el tejido adiposo y los tejidos cartilaginoso y óseo. Asimismo, el tejido sanguíneo también puede ser considerado como una variedad de tejido conectivo. Ciertas estructuras específicas, como por ejemplo el cemento y la dentina dentarios y la íntima sinovial articular son formas de tejido conectivo cuya organización no responde totalmente a las variedades tisulares mencionadas. Todas estas variedades y estructuras se describen en los capítulos correspondientes.

Pese a que hoy se conoce su multiplicidad de funciones, la denominación del tejido como “conectivo”³⁸ se debe a que funciona como nexo, unión o enlace. Por lo tanto, permite la **cohesión** y se lo encuentra en todos los órganos del cuerpo junto a otros tejidos, como al epitelial, al muscular y al nervioso. Además, provee **sostén y resistencia** a los órganos, por ejemplo, formando las cápsulas que los revisten externamente y las trabéculas que los dividen internamente.

El tejido conectivo está vascularizado y, por lo tanto, **nutre** a otros tejidos y posibilita los intercambios metabólicos. Otras funciones más especializadas son el **almacenamiento energético**, la **termorregulación**, la **defensa** y la **reparación**. En relación con estas dos últimas, el tejido conectivo es el sitio donde ocurren los procesos inflamatorios.

Todos los tejidos constan de células y de MEC. En el tejido conectivo existe mayor diversidad de tipos celulares que en el epitelial y una abundante MEC que es sintetizada por algunas de sus células. Existen dos grupos de poblaciones celulares en el tejido conectivo: las células propias o residentes y las células migrantes. Las primeras residen en forma constante en el tejido y se originan por diferenciación local a partir de células mesenquimáticas. En este grupo celular encontramos a los fibroblastos y sus variedades (miofibroblastos y células reticulares), los adipocitos y las células mesenquimáticas indiferenciadas. Por otro lado, las células migrantes no se originan en el lugar, sino que la mayoría llega a él por la sangre. Los tipos celulares de este último

³⁸ También denominado conjuntivo.

grupo poseen distintos orígenes y funciones, entre ellos se encuentran los macrófagos, los mastocitos, las células plasmáticas y los leucocitos. También se incluyen en este grupo a los melanocitos, células pigmentarias que derivan directa o indirectamente de las crestas neurales.

Por su parte, la MEC está compuesta por elementos que poseen una estructura microscópica definida, las fibras, y por la sustancia fundamental, que no se reconoce cuando se observa con el microscopio óptico, pero que posee gran complejidad molecular. En la sustancia fundamental se encuentra el líquido intersticial.

Poblaciones celulares del tejido conectivo ordinario

Células propias

Células mesenquimáticas

Las células mesenquimáticas del tejido conectivo embrionario poseen numerosas y delgadas prolongaciones que contactan con las de las células vecinas mediante uniones nexo (**Fig. 11**, variedades de tejido conectivo). Persisten en el tejido posnatal y forman nichos de células madre. Su función es originar a otros tipos celulares mediante su diferenciación.

Un tipo de células madre mesenquimática es el **pericito** (también conocido como célula periendothelial). Los pericitos se localizan en el tejido conectivo que forma parte de la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, como capilares y vénulas, y se ubican entre el endotelio vascular y la lámina basal. En determinadas circunstancias pueden diferenciarse a células musculares lisas (por ejemplo, cuando se forman nuevos vasos sanguíneos), a fibroblastos (que posibilitan que haya mayor cantidad de MEC en determinadas ocasiones), o a otras células de los tejidos conectivos especializados, como adipocitos, osteoblastos y condroblastos. Comparten características con los miofibroblastos y con las células musculares lisas, como la presencia de filamentos contráctiles. Además de poseer el potencial de diferenciarse a otros tipos celulares, intervienen en la regulación de la función endotelial y en el mantenimiento del tono y la permeabilidad de la pared vascular.

Fibroblastos y sus variedades

Los fibroblastos son las células más abundantes en el tejido conectivo ordinario; de hecho, se consideran el principal tipo celular, debido a que son las que sintetizan los componentes de la MEC. Son células no polarizadas cuya forma varía según su grado de actividad, con cambios nucleares y citoplasmáticos evidentes. Así, cuando se encuentran en estado activo (con gran transcripción y traducción durante la síntesis de glicoproteínas de la MEC) su citoplasma es abundante y basófilo, y su núcleo oval y laxo (**Fig. 2**). Como estas células pueden desplazarse, mediante contactos temporarios con proteínas fibrosas de la MEC, es frecuente que en su forma activa posean abundantes y finas prolongaciones que le dan forma estrellada. Cuando se reduce su actividad se tornan más fusiformes o ahusados y su citoplasma se vuelve acidófilo porque

disminuye notablemente la extensión del RER y la cantidad de ribosomas libres. El núcleo se hace más oval, aplanado y denso; habitualmente a estos fibroblastos inactivos se los denomina **fibrocitos (Fig. 2)**. Ante ciertos estímulos los fibrocitos pueden volver al estado activo; en ese caso, no solo recuperan su actividad de síntesis sino también su capacidad de división. Esta plasticidad funcional es importante durante los procesos de remodelación de tejidos, tanto en situaciones habituales como en el proceso de cicatrización de las heridas.

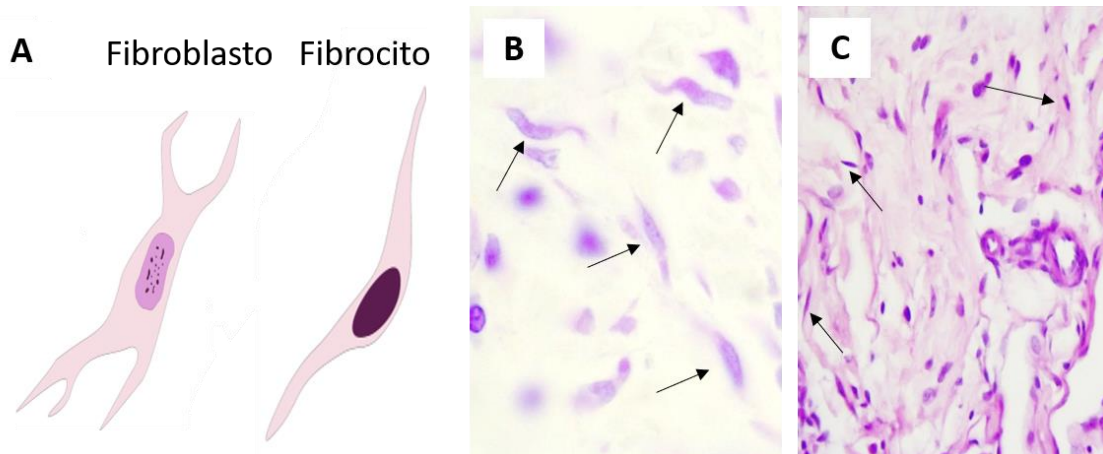


Figura 2. A. Esquema de un fibroblasto (forma activa) y un fibrocito (forma inactiva). B. Microfotografía de fibroblastos (flechas) en un tejido conectivo 100X. C. Microfotografía de fibrocitos (flechas) en un tejido conectivo. 40X. HE. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Como los fibroblastos son células secretoras de glicoproteínas, poseen extensas cisternas del RER, abundantes ribosomas libres y un prominente complejo de Golgi. Dado que el producto de secreción más abundante de estas células es el colágeno, que no se almacena, sino que se libera a medida que se produce, los fibroblastos no poseen vesículas de almacenamiento, como otras células secretoras de glicoproteínas. Entre las sustancias de la MEC que sintetizan los fibroblastos se destacan las distintas variedades de **colágeno** (en mayor cuantía el tipo I), la **elastina** y otros componentes de las fibras elásticas, las **proteínas multiadhesivas**, como la fibronectina, y los **glicosaminoglicanos (GAG)** y **proteoglicanos** que forman parte de la sustancia fundamental. Cabe aclarar que otras células que no son del tejido conectivo, como las células musculares lisas, también pueden secretar algunos de estos componentes de la MEC. Por otro lado, los fibroblastos también secretan otras sustancias como **citocinas** y **factores de crecimiento**.

Entre las variedades de fibroblastos se encuentran los **miofibroblastos**; ellos son fibroblastos que, como su nombre lo sugiere (mio, de *myós*: músculo), comparten algunas características ultraestructurales y funcionales con las células musculares lisas. Se encuentran en forma aislada o asociados entre sí mediante medios de unión. Son fusiformes, difíciles de diferenciar de otros fibroblastos en un corte histológico convencional. Pueden secretar moléculas de la MEC y otras sustancias, además de tener funciones relacionadas con sus propiedades contráctiles. Estas funciones varían según los procesos fisiológicos o patológicos que pueden ocurrir en el tejido conectivo de los distintos órganos. Ultraestructuralmente, poseen las características típicas de

los fibroblastos junto con otras propias de las células musculares lisas, como el perfil ondulado de su núcleo (consecuente a la contracción *posmortem*) y los fascículos de filamentos de actina dispuestos longitudinalmente en su citoplasma y unidos a cuerpos densos. Los miofibroblastos poseen también otros miofilamentos, como los de miosina (diferentes a los del tejido muscular) y filamentos intermedios de desmina. Todos estos componentes del citoesqueleto permiten transmitir las fuerzas de contracción intracelulares a la MEC, con la que presentan uniones específicas. En respuesta a ciertas señales, se produce el reclutamiento y la diferenciación de nuevos miofibroblastos a partir de los fibroblastos locales. Son células fundamentales para la secreción de MEC durante la remodelación y reparación tisulares. Además, intervienen en otros procesos, tales como las cicatrizaciones excesivas.

Las **células reticulares** son otra variedad de fibroblastos que se localizan en los órganos linfoides y hematopoyéticos (**Fig. 3**). Se asemejan a los fibroblastos, y secretan al colágeno tipo III que forma a las fibras reticulares y otros componentes de la MEC. Las células y fibras reticulares se disponen como una red, de ahí su denominación, y contribuyen a generar estructuras de sostén que funcionan como un armazón o andamio que facilita las interacciones eficientes con otras células.

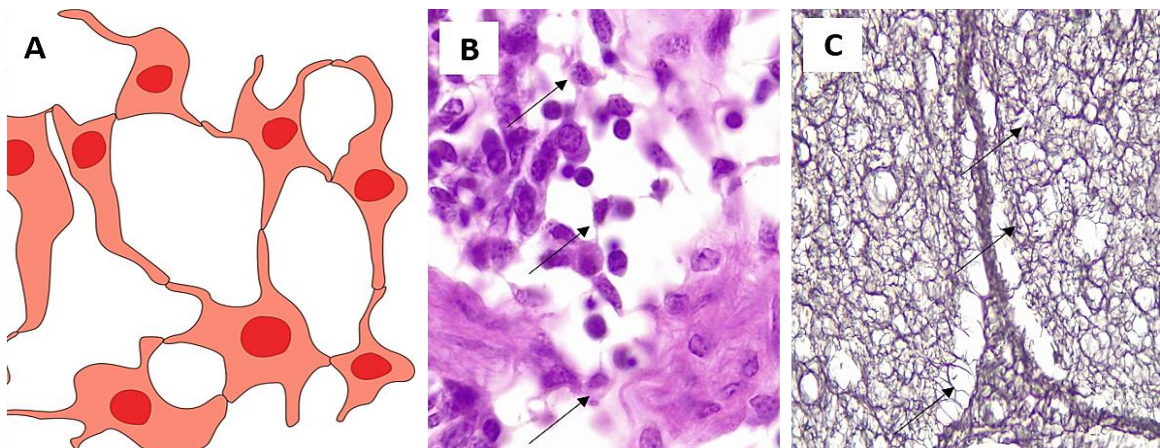


Figura 3. A. Esquema de células reticulares. B. Microfotografía de células reticulares en un órgano linfóide (linfonodo) conectadas mediante prolongaciones. 100X. HE. C. Microfotografía de fibras reticulares en el mismo órgano que B. Flechas: fibras reticulares. 40X. Impregnación argéntica. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Adipocitos (células adiposas)

Los adipocitos pueden encontrarse como células aisladas (o formando pequeños grupos) en el tejido conectivo ordinario o como el componente celular más abundante de una variedad especial de tejido conectivo: el tejido adiposo.

Los adipocitos almacenan lípidos, especialmente triglicéridos, en su citoplasma. Como se explicó en el capítulo “Técnica histológica”, los lípidos se disuelven en los solventes utilizados durante el procesamiento histológico; por lo tanto, no persisten en los preparados. Sin embargo, con métodos de fijación y corte por congelación y el uso de colorantes específicos —colorantes Sudán—, pueden ponerse en evidencia.

Existen adipocitos uniloculares³⁹ y multiloculares. Estas denominaciones refieren al aspecto microscópico, por lo tanto, son más específicas de la histología. En ocasiones se los llama adipocitos blancos y pardos (respectivamente), pero estos términos aluden al color del tejido que forman, observable macroscópicamente.

Los adipocitos que se encuentran como células libres dentro del tejido conectivo son casi exclusivamente los **uniloculares**. Poseen gran tamaño (constituyen uno de los tipos celulares más grandes, de hasta alrededor de 120 μm) suelen ser esféricos, aunque en algunos casos son poliédricos. Su citoplasma contiene una única y gran gota de lípidos que ocupa la mayor parte de su volumen, y una región periférica libre en la que se encuentran escasas organelas y un núcleo excéntrico y aplanado (**Fig. 4A-B**). La gota lipídica es una inclusión que no está rodeada por membrana sino por filamentos intermedios de vimentina. Los triglicéridos son los lípidos más abundantes; sin embargo, hacia la periferia de la gota, se encuentran algunos lípidos anfipáticos como fosfolípidos y colesterol. Alrededor de cada adipocito existe una región de la MEC que forma una lámina externa, equivalente a la lámina basal.

Los adipocitos **multiloculares** son de menor tamaño, poseen varias gotas pequeñas de lípidos en su citoplasma y un núcleo más esferoidal y menos excéntrico que el de los adipocitos uniloculares (**Fig. 4C-D**). El citoplasma es pardo, debido a los citocromos de sus numerosas mitocondrias.

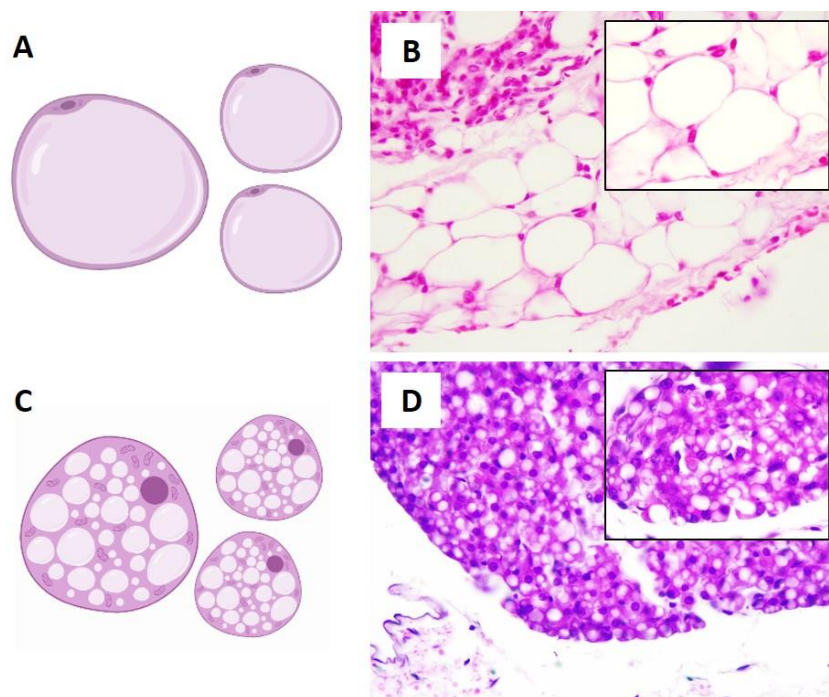


Figura 4. **A.** Esquema de adipocitos uniloculares. **B.** Microfotografía de adipocitos uniloculares en tejido adiposo blanco. 40x. Recuadro: magnificación de adipocitos uniloculares. 100X. **C.** Esquema de adipocitos multiloculares. **D.** Microfotografía de adipocitos multiloculares en tejido adiposo pardo. 40x. Recuadro: magnificación de adipocitos multiloculares. 100X. HE. A, C: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

³⁹ Unilocular significa “con una sola cavidad o cámara”.

La mayor parte de los adipocitos multiloculares son aquellos que se encuentran en grupos formando el tejido adiposo pardo, presente desde etapas prenatales. Se originan a partir de un precursor específico. Otros adipocitos multiloculares se denominan adipocitos multiloculares inducibles, a veces llamados *beige*, que poseen características morfológicas y funcionales muy parecidas al resto de los adipocitos multiloculares. Pueden originarse a partir del mismo precursor que los adipocitos uniloculares o por un proceso de transdiferenciación reversible a partir de adipocitos uniloculares maduros (**Fig. 5**). Las funciones de los adipocitos se describen con más detalle en el apartado de tejido adiposo.

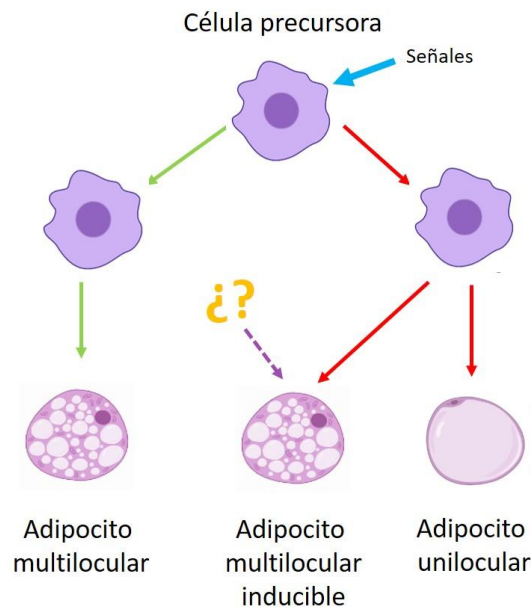


Figura 5. Diferenciación de los adipocitos a partir de un mismo precursor celular. FA-CZ-GC (ver ref.).

Células migrantes del tejido conectivo ordinario

Macrófagos: sistema fagocítico mononuclear

Los macrófagos se diferencian a partir de los monocitos, que son un tipo de leucocito que se origina en la médula ósea y circulan en la sangre. Cuando los monocitos salen de los vasos sanguíneos y llegan al tejido conectivo, se diferencian a macrófagos. Sin embargo, los macrófagos también pueden originarse en el mismo tejido conectivo por mitosis de macrófagos preexistentes. Entre sus funciones se encuentra la **fagocitosis** de microorganismos, de células dañadas o muertas, de restos celulares, de componentes de la MEC y de partículas inanimadas. Cuando fagocitan y degradan eritrocitos (proceso conocido como hemocateresis⁴⁰) participan en el reci-

⁴⁰ Se denomina hemocateresis a la eliminación de los eritrocitos que han cumplido su tiempo de vida media; son reemplazados por otros desde la médula ósea.

claje del hierro de la hemogloblina contenida en su interior. También intervienen en el **procesamiento** y la **presentación de antígenos**, al igual que las células dendríticas y los linfocitos B (capítulo 13), y en la **secreción** de distintas sustancias, como citocinas y factores de crecimiento. Los macrófagos pueden encontrarse en forma no activada o activados.

Los **macrófagos no activados** del tejido conectivo ordinario poseen características morfológicas variables y particulares según su localización. Algunos pueden ser ahusados, o tener forma estrellada, por lo que es difícil distinguirlos de los fibroblastos, excepto por su núcleo que es más pequeño, denso y con forma ligeramente arriñonada (**Fig. 6A-B**). Otros son más redondeados, de mayor tamaño, con un citoplasma que muestra indicios de actividad fagocítica.

Los macrófagos se activan en respuesta a señales, como factores de crecimiento y citocinas. Durante la activación experimentan cambios funcionales y morfológicos y se convierten entonces en **macrófagos activos o activados**. Este incremento de la actividad se refleja en el aumento de su tamaño. Además, la gran cantidad de lisosomas y vesículas secretoras que poseen le otorga a su citoplasma una marcada acidofilia.

En ciertas condiciones patológicas (como por la presencia de agentes que no pueden ser degradados) los macrófagos se diferencian a **macrófagos epitelioides** o a **células gigantes multinucleadas**. Los macrófagos epitelioides son células poligonales o alargadas y pueden disponerse en láminas, como las células epiteliales, de ahí su denominación. Las células gigantes multinucleadas surgen por la fusión de varios macrófagos. Ambas poseen importantes funciones secretoras durante la inflamación crónica (**Fig. 6D**).

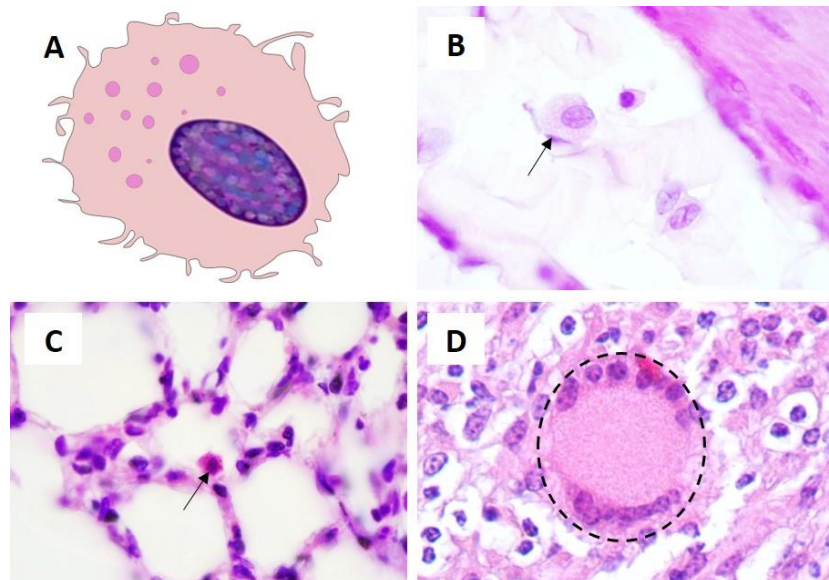


Figura 6. A. Esquema de un macrófago. Microfotografía de un macrófago en una variedad de tejido conectivo. 100X. C. Microfotografía de un macrófago (flecha) en el interior de la luz de un alveolo pulmonar. 100X. HE. D. Microfotografía de una célula gigante multinucleada. 20X. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. D. Gentileza: Laboratorio Patología Especial Veterinaria, FCV-UNLP. HE.

La denominación **sistema fagocítico mononuclear** (SFM) refiere al grupo de células que comparten el origen a partir de los monocitos sanguíneos o sus células precursoras, además de

su capacidad fagocítica. Según su localización reciben denominaciones específicas: osteoclastos, en el tejido óseo; macrófagos alveolares, en el pulmón (**Fig. 6C**); macrófagos perisinusoidales hepáticos o células de Kupffer, en el hígado; macrófagos de los linfonodos, del bazo y la médula ósea; células de la microglia en el tejido nervioso, entre otras.

Mastocitos (células cebadas)

Los mastocitos se originan a partir de células precursoras localizadas en la médula ósea, las que luego de circular por la sangre alcanzan el tejido conectivo y se diferencian a mastocitos. Se localizan, habitualmente, próximos a los vasos sanguíneos de pequeño calibre y a los nervios. Son abundantes en el tejido conectivo de la piel y de órganos de los sistemas respiratorio y digestivo, entre otras localizaciones.

Los mastocitos son células ovales o poliédricas, de tamaño variable (en general pueden alcanzar los 30 μm), con un pequeño núcleo esférico (**Fig. 7A-B**). La característica morfológica distintiva es la abundancia de gránulos secretorios que ocupan la mayor parte de su citoplasma, incluso pueden ocultar al núcleo. Con la técnica habitual de HE, los gránulos pueden ser basófilos; además, su contenido (principalmente la heparina y otros GAG) determina una característica tintorial llamada metacromasia, que es la cualidad de tomar un color diferente al del colorante que se utilizó (por ejemplo, se tiñen de violeta o rojo con colorantes azules como el azul de toluidina o con la coloración de Giemsa) (**Fig. 7B**). Comparten algunas características morfológicas y funcionales con un tipo de leucocito, el basófilo, pero derivan de diferentes precursores y difieren en otros aspectos. Los mastocitos secretan sustancias que intervienen en el reclutamiento de otras células de la inflamación, aumentan la permeabilidad vascular, estimulan la proliferación en distintos tipos celulares, la secreción en otros y también contribuyen a la formación de nuevos vasos sanguíneos. Algunos componentes se sintetizan y almacenan en gránulos cuando la célula está inactiva (componentes preformados), mientras que otros no se almacenan en los gránulos, sino que se sintetizan y secretan cuando la célula se activa (componentes sintetizados *de novo*).

Entre los componentes preformados de los gránulos se encuentra la **histamina**, principal desencadenante del inicio de la respuesta inflamatoria, que produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, de la secreción de moco y de la contracción del músculo liso de las vías aéreas. Otras sustancias relevantes son la **heparina**, que es un glicosaminoglicano sulfatado anticoagulante, **enzimas** (como la tripsina y la quimasa) y **factores quimiotácticos**⁴¹ para eosinófilos y neutrófilos. Entre las sustancias sintetizadas *de novo* se encuentran los **leucotrienos** (con algunas funciones compartidas con la histamina y que se forman a partir del ácido araquidónico, un fosfolípido de membrana) y numerosas **citocinas**.

Los mastocitos participan tanto en la inmunidad innata como adquirida (capítulo 13). En su membrana poseen receptores para una clase de anticuerpos (inmunoglobulina E) y ante la unión

⁴¹ Quimioatrayentes.

antígeno-receptor se produce una exocitosis masiva de sus gránulos; esto ocurre en las reacciones de hipersensibilidad (alergias), en ciertas parasitosis y enfermedades autoinmunes.

En medicina veterinaria son frecuentes las neoplasias (tumores) de mastocitos, que se denominan mastocitomas, cuyo comportamiento es generalmente maligno. En algunos casos, la metacromasia de sus células permite distinguirlos de otros tumores.

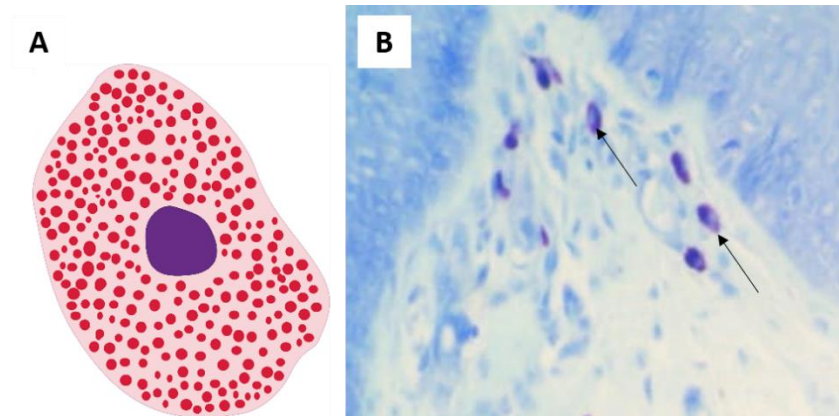


Figura 7. A. Esquema de un mastocito. B. Microfotografía de mastocitos (flechas) en la dermis. Citoplasma con gránulos metacromáticos. 40X. Azul de toluidina. A. FA-CZ-GC (ver ref.). B. Gentileza: Prof. Dra. M. A. Flamini.

Leucocitos (glóbulos blancos)

Los leucocitos sanguíneos son un grupo de células que intervienen en la respuesta inmune. Ellos son: los **neutrófilos**, los **eosinófilos**, los **basófilos**, los **linfocitos** y los **monocitos**. Se originan a partir de células precursoras en la médula ósea (por un proceso llamado leucopoyesis), circulan por los vasos sanguíneos y luego atraviesan la pared vascular y alcanzan el tejido conectivo, donde llevan a cabo sus funciones específicas. En general no retornan a la circulación, sino que mueren en el tejido conectivo (excepto los linfocitos, que pueden recircular). La clasificación y descripción detallada de las características morfológicas y funcionales de este grupo de células migrantes se encuentran en el capítulo 8.

Células plasmáticas (plasmocitos)

Estas células se diferencian en el tejido conectivo a partir de los linfocitos B, un tipo de leucocito sanguíneo⁴². Son ovales, con un citoplasma intensamente basófilo, debido a la gran extensión del RER y los numerosos ribosomas libres. Poseen un área citoplasmática menos teñida próxima al núcleo, que corresponde a la localización del complejo de Golgi, de gran tamaño. El núcleo es esférico y excéntrico, posee un nucléolo central y la heterocromatina forma gránulos que se disponen radialmente desde ese nucléolo (**Fig. 8A-C**).

⁴² Las células plasmáticas se denominan así porque secretan un tipo de proteína que circulará por el plasma (las inmunoglobulinas), no porque ellas circulen, habitualmente, por la sangre.

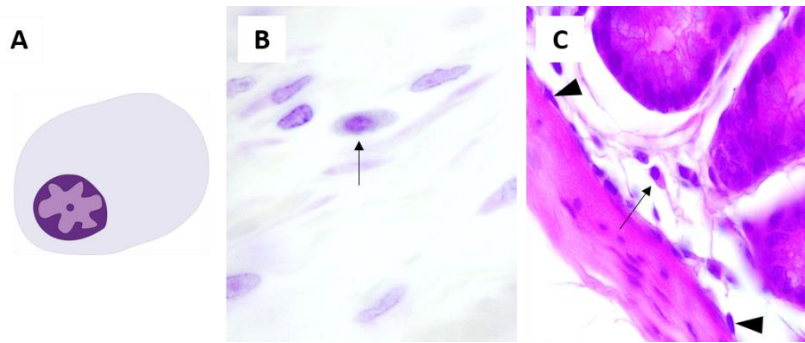


Figura 8. A. Esquema de una célula plasmática. B y C. Microfotografía de células plasmáticas (flechas) en el tejido conectivo ordinario de la piel (dermis) bovina (B) y en el tejido conectivo laxo del intestino delgado (C). Puntas de flecha: fibroblastos. 100X. HE. A: FA-CZ-GC (ver ref.). B, C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las células plasmáticas son secretoras de glicoproteínas: las inmunoglobulinas o gammaglobulinas conocidas comúnmente como anticuerpos, que se localizan en vesículas secretorias y de almacenamiento. Estas células se encuentran en el tejido conectivo laxo de diversos órganos, como aquellos de los tractos gastrointestinal y genitourinario, del sistema respiratorio, y en las glándulas salivales. Su cantidad puede aumentar en el tejido conectivo de cualquier órgano en respuesta a diversos procesos, como durante inflamaciones crónicas. Además de considerarse células del tejido conectivo, las células plasmáticas forman parte del tejido linfoide.

Melanocitos

Estas células sintetizan el pigmento melanina. Sus precursores son los melanoblastos, células originadas en las **crestas neurales** que migran hacia distintos órganos y se diferencian a melanocitos. Son muy abundantes en la piel (capítulo 22) y en estructuras oculares (capítulo 23); también pueden encontrarse en el tejido conectivo de otros órganos.

Matriz extracelular del tejido conectivo ordinario

La MEC consta principalmente de dos componentes: uno **fibrilar** y otro **no fibrilar** (la sustancia fundamental). La composición y proporción particular de estos componentes fibrilares y no fibrilares definen variedades de tejido conectivo con propiedades bioquímicas y biomecánicas específicas. Asimismo, en un mismo tejido pueden ocurrir cambios en la composición de estos componentes, en respuesta a procesos tanto fisiológicos como patológicos.

Los componentes fibrilares de la MEC son, principalmente, las fibras **colágenas, elásticas y reticulares**. El término **fibra**, en el tejido conectivo, se refiere al componente proteico extracelular y reconocible en la observación microscópica, alargado y de diámetros variables, y no a una célula. En cambio, en otros tejidos, el término fibra es sinónimo de célula o de una parte de ella, estos usos del término se retoman en los capítulos correspondientes. Lo que el concepto de **fibra** en distintos tejidos tiene en común es que alude a un objeto alargado.

Fibras colágenas, reticulares y elásticas

Las **fibras colágenas y reticulares** están formadas por algunas variedades de la familia de proteínas de los colágenos. Las fibras elásticas tienen una composición diferente.

Los colágenos constituyen las proteínas fibrosas más abundantes de la MEC, representan alrededor del 30 % de las proteínas totales en los animales. La molécula de colágeno es una triple hélice formada por tres cadenas polipeptídicas con una gran cantidad de los aminoácidos prolina, lisina y glicina. Posee formas hidroxiladas de prolina y lisina características de los colágenos y muy raras en otras proteínas. La síntesis del colágeno comienza en el citosol: los propeptidos traducidos en el RER son modificados y se forman las moléculas de procolágeno, que continúan modificándose en el complejo de Golgi y finalmente son secretadas. Debido a que cada cadena polipeptídica puede ser codificada por diferentes genes, existen un gran número de combinaciones posibles de cadenas que se unirán para formar triples hélices. Por este motivo, existen más de veintinueve variedades de colágeno. En el medio extracelular las moléculas de procolágeno se polimerizan (sería imposible la polimerización en el citoplasma debido al gran tamaño de los complejos) y se forma el colágeno maduro. Según el patrón de polimerización de estas moléculas secretadas, el colágeno forma fibrillas, fibras o redes (**Fig. 9**). En la siguiente tabla se resumen algunos de los tipos de colágeno más representativos, junto con su patrón de polimerización (fibrilar o reticular) y con ejemplos de localización.

Tabla. Tipos de colágenos

Tipo de colágenos	Patrón de polimerización	Ejemplo de localización
I	Fibrilar	Piel (dermis), tendones, huesos, dientes
II		Cartílago (hialino), ojo (humor vítreo)
III (fibras reticulares)		Piel (dermis), tejido adiposo, tejido muscular, órganos linfoides, tejidos conectivos inmaduros
IV	Reticular	Láminas basales
V		
VI		
VII		
VIII		Membrana de Descemet (córnea)
IX		Cartílago inmaduro (interactúa con el tipo II)
X		Cartílago (en calcificación)

Existen otros tipos de colágenos, como el **I, XII, XIV, XX, XXI**, y el **XXII**, que están **asociados con las fibrillas** y otros, llamados **multiplexinas**, que se vinculan con los componentes de las membranas basales, particularmente con las láminas basales. Las variedades de colágeno que forman a la lámina basal, como el colágeno tipo IV, son sintetizados por las células epiteliales.

Las **fibras colágenas** se encuentran en el tejido conectivo ordinario, el tejido cartilaginoso y el tejido óseo, y están conformadas por **colágeno tipo I**. Cuando son abundantes otorgan tonalidad blanquecina macroscópica a los órganos, como por ejemplo a los tendones y a la mayoría

de los ligamentos. Su principal función es otorgar resistencia a la tensión, a las fuerzas de tracción y a la compresión. Se colorean con colorantes ácidos, como la eosina (**Fig. 8**), y también con colorantes usados en técnicas tricrómicas que les otorgan una coloración distintiva. Las fibras de colágeno poseen un bandeo transversal ultramicroscópico, en el que se alternan bandas claras y oscuras. Esta característica se relaciona con la disposición de las moléculas de tropocolágeno dentro de las fibrillas que forman a las fibras (**Fig. 9**).

Si bien las fibras colágenas en el animal adulto suelen ser estables, en algunas localizaciones en ciertos momentos de la vida, o en situaciones especiales en que el tejido se remodela, estas fibras se degradan. La degradación del colágeno es catalizada, principalmente, por enzimas proteolíticas específicas denominadas metaloproteinasas, secretadas por los fibroblastos, los neutrófilos y los macrófagos, entre otras células. Por la acción de estas enzimas pueden degradarse también otros componentes no colagenosos de la matriz, como la elastina, y proteínas de la sustancia fundamental. Existen otras moléculas que contrarrestan la actividad de las enzimas proteolíticas, las inhiben y regulan la degradación de la MEC.

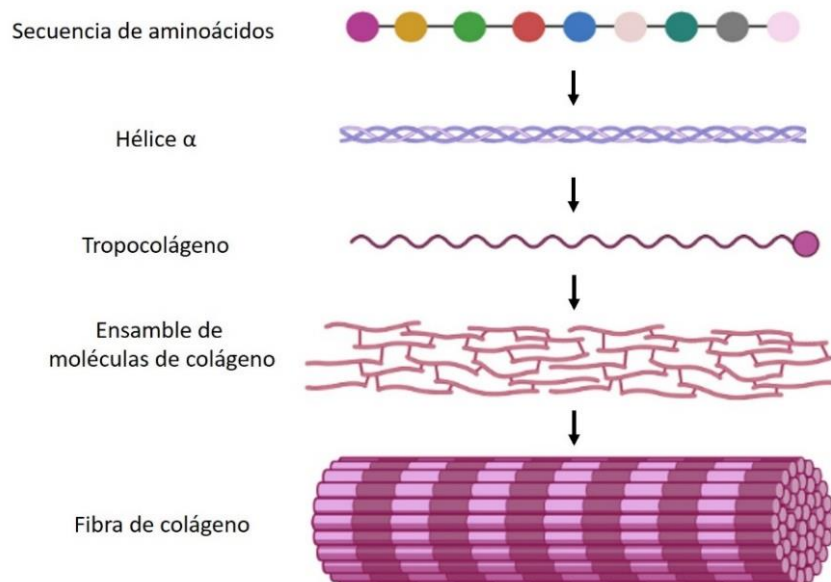


Figura 9. Esquema de la organización de las moléculas de tropocolágeno en la formación de una fibra. A: FA-CZ-GC (ver ref.).

Las **fibras reticulares**, al igual que las fibras colágenas, están formadas por la polimerización extracelular de tropocolágeno, pero, en este caso, de colágeno tipo III. Son sintetizadas principalmente por los fibroblastos y las células reticulares. Se forman fibrillas que normalmente no llegan a organizarse en fibras de gran diámetro como las de colágeno tipo I. En los cortes histológicos coloreados con HE es difícil reconocerlas, debido a que son muy delgadas, sin embargo, al tener un mayor contenido de carbohidratos que las fibras colágenas, se evidencian con la técnica histoquímica de PAS. Asimismo, mediante técnicas de impregnación con sales de plata (por ellos se las denomina argirófilas) se observan como estructuras negruzcas, alargadas y delgadas (**Fig. 3**). Ultraestructuralmente, presentan el mismo patrón de estriaciones que el de las fibras colágenas.

Las fibras reticulares son abundantes en los inicios de la histogénesis y en los primeros momentos de la cicatrización de las heridas, pero luego son reemplazadas por fibras colágenas. Sin embargo, en la vida posnatal se encuentran normalmente en el tejido conectivo laxo, como parte de la membrana basal de los epitelios, alrededor de las láminas externas que rodean a las células musculares y adiposas, y en el estroma de los órganos linfoides secundarios y de la médula ósea, entre otras localizaciones.

Las **fibras elásticas** están compuestas, principalmente, por una proteína diferente del colágeno: la elastina. Suelen ser más delgadas que las fibras colágenas, con las que se entremezclan, y contribuyen a dar elasticidad a los tejidos. La elasticidad implica que el tejido se estira en respuesta a una fuerza de sentido contrario y vuelve a su estado inicial al cesar este estímulo. Cuando se encuentran en gran cantidad confieren una tonalidad macroscópica amarillenta al tejido, un ejemplo es el ligamento amarillo de la columna. Son abundantes en los órganos que experimentan cambios de volumen, como los pulmones, el intestino y el estómago, también en las cuerdas vocales y en algunos ligamentos, como el ligamento de la nuca. Otra localización es en el tejido cartilaginoso elástico del pabellón auricular y en la epiglotis.

En los cortes histológicos coloreados con HE son muy difíciles de reconocer debido a su delgadez, pero pueden ponerse en evidencia mediante coloraciones especiales como la orceína, que les otorga color pardo. En algunas localizaciones, como las arterias, la elastina se dispone formando gruesas láminas acidófilas. Estas láminas refractan la luz del microscopio, lo que las vuelve brillantes. (**Fig. 10**).

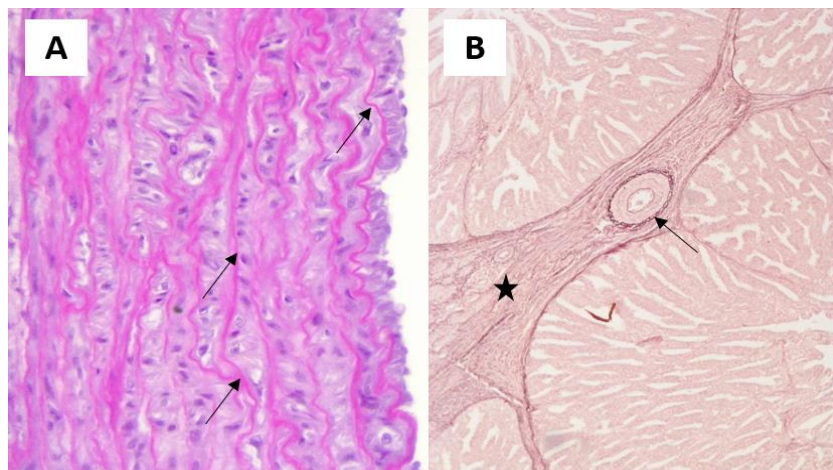


Figura 10. Fibras elásticas. **A.** Microfotografía de un sector de la pared de una arteria elástica con láminas elásticas eosinófilas y brillantes (flechas). 40X. HE. **B.** Microfotografía del estómago glandular de una gallina. Estrella: fibras elásticas en el tejido conectivo. Flecha: lámina elástica en la pared de una arteria. 10X. Orceína. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La elastogénesis (formación de fibras elásticas) consiste en la síntesis inicial del núcleo de elastina. Esta proteína contiene abundantes cantidades de glicina y prolina (al igual que el colágeno) y de desmosina e isodesmosina, aminoácidos que no aparecen en otras proteínas e intervienen en la formación de enlaces covalentes entre las moléculas. Además del núcleo de elastina, las fibras elásticas poseen microfibrillas formadas por otras proteínas (fibrilina y emilina),

que son los primeros componentes secretados y sirven como andamio para el depósito central de la elastina. En un principio las microfibrillas se disponen periféricamente; y a medida que la fibra se va formando y madurando quedan atrapadas dentro de la elastina recién depositada.

Sustancia fundamental

La **sustancia fundamental** de la MEC ocupa los espacios entre las células y los componentes fibrilares con los que interactúa. Está formada por agua, iones, GAG, proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas. Habitualmente no se conserva durante la técnica histológica, por ello los sitios ocupados por la sustancia fundamental aparecen vacíos en los cortes (**Fig. 12A-B**). La sustancia fundamental posee una gran complejidad bioquímica y funcional. Los GAG y los proteoglicanos poseen numerosos grupos polares que los hacen muy hidrófilos y, por lo tanto, retienen agua dentro del tejido y generan un medio que permite la difusión de nutrientes, desechos y gases. A su vez, la hidratación de estas moléculas aumenta la viscosidad de la matriz y, como consecuencia, la retención y el filtrado de ciertas sustancias. La mayoría de los GAG no están libres, sino que se encuentran como parte de los proteoglicanos. Una excepción es el hialuronato, que no forma parte de los proteoglicanos, pero contribuye a organizarlos en grandes agregados moleculares hidrófilos.

Algunas **glicoproteínas multiadhesivas** son la **fibronectina**, la **laminina** y la **entactina**. Estas moléculas poseen sitios de unión para receptores celulares, para proteínas fibrilares y para otros componentes de la sustancia fundamental. De esta forma, regulan las funciones de la MEC relacionadas con el crecimiento, la migración, la diferenciación y la supervivencia celular, la morfogénesis y la reparación.

Debido a la importancia de la MEC, todo desbalance en su composición no solo altera sus funciones, sino que, además, puede contribuir al desarrollo o a la progresión de diversas enfermedades, por ejemplo, el desarrollo de neoplasias. Asimismo, algunos microorganismos patógenos producen enzimas, como la hialuronidasa (que degrada al hialuronato) como mecanismo invasivo; de esta manera degradan el hialuronato de la MEC y se desplazan por el tejido conectivo.

Variedades de tejido conectivo

Tejido conectivo mesenquimático

Este tejido aparece en la vida prenatal y da origen a las distintas variedades del tejido conectivo posnatal. Está formado por las células mesenquimáticas descritas previamente. La MEC contiene gran cantidad de sustancia fundamental viscosa. El estrés mecánico al que está some-

tido este tejido es mucho menor que el del tejido conectivo posnatal, por ello posee, generalmente, fibras reticulares. Las fibras colágenas que puede tener son escasas y delgadas, en coincidencia con la inmadurez del tejido (**Fig. 11A-B**).

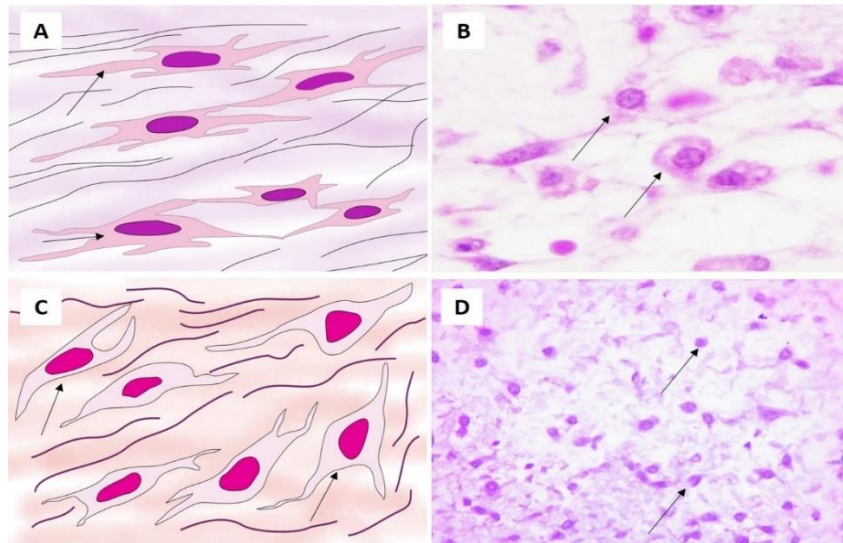


Fig.11. A. Esquema de las células del tejido conectivo mesenquimático. **B.** Microfotografía del tejido conectivo mesenquimático que forma parte de la placenta. Flechas: células mesenquimáticas unidas mediante sus prolongaciones. 40X. **C.** Esquema del tejido conectivo mucoide. **D.** Microfotografía del tejido conectivo mucoide que forma parte del cordón umbilical. Flechas: células indiferenciadas. 40X. HE. A, C: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido conectivo mucoide

El tejido conectivo mucoide se encuentra en la hipodermis del embrión (zona localizada profundamente con respecto a la piel) y como parte central del cordón umbilical, donde recibe el nombre de gelatina de Wharton. Sus células se asemejan a las mesenquimáticas, pero están más separadas entre sí que en el tejido mesenquimático; la MEC es abundante, gelatinosa, metacromática, con alto contenido de hialuronato, y las fibras son escasas y delgadas (**Fig. 11C-D**). La sustancia fundamental tiene la misma afinidad tincorial que el moco, debido a la abundancia de GAG (por eso se lo denomina mucoide).

En la vida posnatal este tejido se conserva, por ejemplo, en la pulpa de los dientes, la cresta de los gallos, la zona de los isquiones de los mandriles, el glande del pene bovino y ciertas regiones del omaso y del retículo de los ruminantes. Poseen células que tienen la potencialidad de diferenciarse a distintos tipos celulares; esta es una propiedad de interés creciente en la actualidad para su uso en diversos tratamientos para la regeneración de tejidos.

Tejido conectivo ordinario posnatal

Tejido conectivo colagenoso (laxo y denso)

Con la denominación **colagenoso** se hace referencia a los tejidos conectivos ordinarios posnatales en los que, en su componente fibrilar, predominan las fibras colágenas. En menor cantidad se encuentran fibras elásticas y reticulares.

Según la proporción de fibras colágenas, sustancia fundamental y células, y a la variedad de células, surgen las siguientes categorías de tejido conectivo colagenoso: laxo y denso. El **tejido conectivo laxo (Fig. 12A-B)** es aquél en el que existe mayor cantidad y variedad de células y de sustancia fundamental, en relación con las fibras. Suele estar muy vascularizado. Además de estar formado por células residentes, posee células migrantes que intervienen en respuestas a diversos agentes como mecanismo de protección. Se localiza subyacente a los epitelios que revisten externamente al cuerpo, y a los que cubren la superficie interna de los órganos huecos (forma la lámina propia de las tunicas mucosas).

Por su parte, el **tejido conectivo denso** es aquel que posee mayor proporción de fibras que de células y de sustancia fundamental. Por otra parte, sus células son mayoritariamente fibroblastos inactivos. Sus abundantes fibras permiten que los órganos sean más resistentes a esfuerzos mecánicos a los que pueden verse sometidos. Según la disposición de las fibras, el tejido conectivo denso se subclasifica en: **irregular** —o no modelado— y **regular** —o modelado—. El **tejido conectivo denso irregular** posee fibras que se disponen en diferentes direcciones, sin ordenamiento específico (**Fig. 12C-D**). Este tipo de tejido se encuentra formando las cápsulas que rodean y contienen a muchos órganos; el patrón aparentemente desordenado de sus fibras posibilita resistir fuerzas multidireccionales; también se encuentra en la zona más profunda de la piel, y en parte del tejido conectivo que rodea a los músculos, nervios, huesos y cartílagos. En los órganos huecos contribuye a evitar distensiones excesivas.

Por el contrario, en el **tejido conectivo denso regular** las fibras colágenas se disponen en una misma dirección (**Fig. 12E-F**), de manera que se maximiza una propiedad biomecánica que es la resistencia a la tracción. Esta variedad de tejido predomina en los tendones, ligamentos, fascias y aponeurosis, estructuras que son sometidas a fuerzas deformantes de una dirección determinada. Esta variedad de tejido conectivo también forma parte de la córnea, un sector de la túnica más externa del globo ocular; la disposición ordenada de las fibras contribuye a darle transparencia a la córnea lo que, en conjunto con otras características, posibilita el paso de la luz.

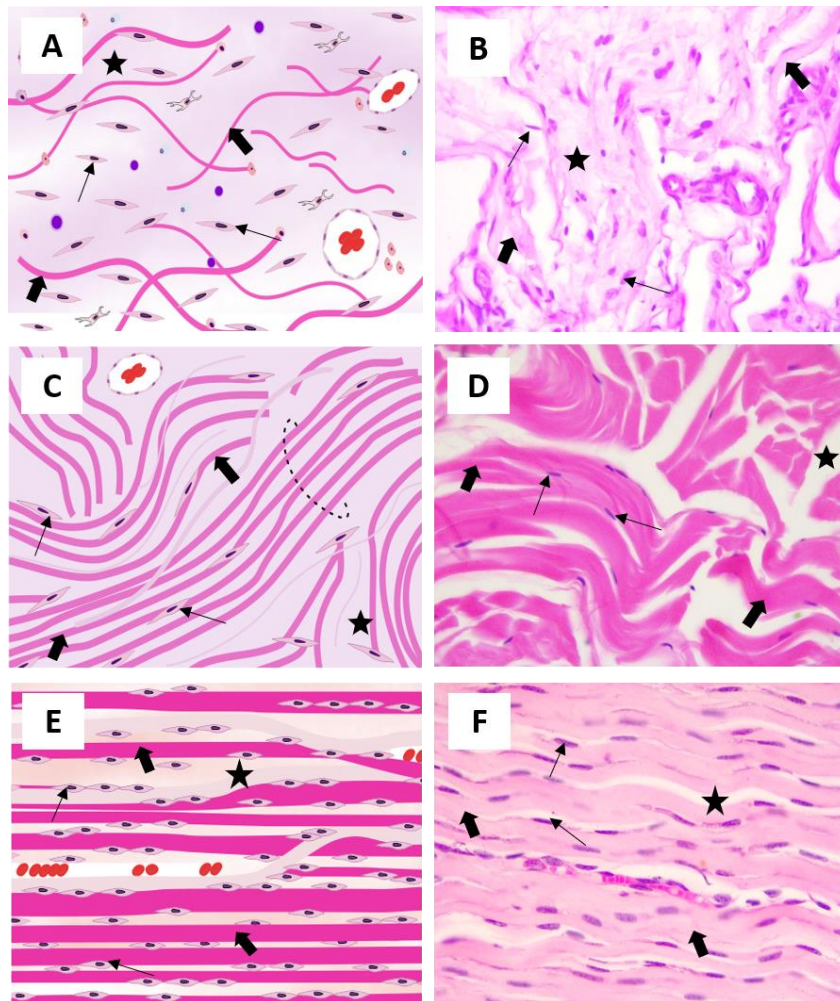


Figura 12. Fibras colágenas en distintas variedades de tejido conectivo. Esquema (izquierda) y microfotografía (derecha) del tejido conectivo laxo (A-B), tejido conectivo denso irregular (C-D), y tejido conectivo denso regular (E-F). Todas las microfotografías tienen un aumento de 40X. Fibras colágenas: flechas gruesas. Fibroblastos: flechas delgadas. Estrellas: sustancia fundamental. Semicírculo de líneas punteadas: haz de fibras colágenas sin una disposición definida. A, C, E: FA-CZ-GC (ver ref.). B, D, F: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido conectivo ordinario no colagenoso (reticular y elástico)

Los tejidos conectivos no colagenosos son aquellos que poseen, como principales componentes fibrilares, a las fibras reticulares o elásticas, por lo que se denominan tejido conectivo reticular o tejido conectivo elástico, respectivamente. Se encuentran en localizaciones específicas. Así, el tejido conectivo reticular forma parte de la médula ósea y de los órganos linfoides secundarios. La red de fibras que lo compone junto con las células reticulares forman el sostén de otras células que llevan a cabo las principales funciones de esos órganos. Además de su función estructural, pueden tener otras, por ejemplo, este tejido es un componente de la respuesta inmune innata y adaptativa en los órganos linfoides. Por su parte, el tejido conectivo elástico se localiza en algunos ligamentos, como el ligamento nucal y de la columna vertebral, y en las cuerdas vocales.

Tejido adiposo

El tejido adiposo es un tejido conectivo especializado, cuyo principal tipo celular es el adipocito. La forma, el color, las funciones metabólicas y los patrones de expresión génica de sus células varían. En función de algunas de estas características el tejido adiposo se clasifica como: blanco y pardo (marrón). Si bien este tejido es conocido vulgarmente como “grasa”, este término no debe utilizarse porque grasa es la denominación común para los triglicéridos de origen animal.

El tejido adiposo no solo posee adipocitos. Existen otros tipos celulares, como fibroblastos, pericitos y algunos mastocitos. La matriz extracelular es escasa, con abundantes fibras reticulares que sostienen la red vascular y rodean a la lámina externa que se encuentra por fuera de los adipocitos individuales.

El **tejido adiposo blanco (Fig. 4A-B)**, se denomina así por su coloración macroscópica (generalmente blanca, sin embargo, puede ser amarilla cuando la dieta es rica en carotenos, por ejemplo, en los pollos alimentados con maíz). Su principal tipo celular es el adipocito unilocular. Se localiza en las vísceras y la hipodermis. El tejido adiposo blanco tiene como función almacenar triglicéridos (reserva energética). Participa en la oxidación de triglicéridos en momentos de ayuno o en circunstancias en las que se requiera más energía. Se encuentra tanto bajo regulación hormonal (insulina, noradrenalina, adrenalina, entre otras hormonas) como nerviosa (por parte del sistema nervioso autónomo simpático), tanto para la oxidación de triglicéridos como para su síntesis. En algunas regiones, como alrededor de los riñones, en las órbitas o en el pericardio (que rodea al corazón), contribuye a brindar protección y sostén. Además de estas funciones, en el tejido adiposo se sintetizan hormonas (entre ellas la leptina, relacionada con la regulación del apetito y peso corporal), factores de crecimiento y citocinas. Por ejemplo, se ha observado en la especie humana que la producción de determinadas moléculas proinflamatorias por parte del tejido adiposo aumenta la predisposición a enfermedades cardiovasculares en casos de obesidad. Recientemente se descubrió que, intercalados en este tejido, pueden encontrarse adipocitos multiloculares inducibles, que se originan como consecuencia de la acción inductora de ciertas señales. A esas zonas se las puede llamar tejido adiposo *beige* o *brite* (del inglés, *brown in white*, pardo en blanco).

Por otro lado, el **tejido adiposo pardo o marrón** posee lobulillos y se encuentra mucho más irrigado que el blanco (**Fig. 4C-D**). Es abundante durante la etapa prenatal y el inicio de la posnatal; sin embargo, en el adulto persiste únicamente en la parte craneal del tronco, en la región cervical, paravertebral, pericárdica, perirrenal y áreas mediastínicas y mesentéricas. El tejido adiposo pardo tiene como función principal la liberación de energía como calor. Sus abundantes mitocondrias poseen la proteína desacoplante o termogenina (UCP-1, siglas en inglés de *uncoupling protein*) en su membrana interna. Las UCP desacoplan el transporte de electrones, que ocurre en la cadena respiratoria y, en consecuencia, la energía producto del regreso de protones a la matriz mitocondrial es liberada como calor. Así, el calor liberado incrementa la temperatura de la sangre que circula por este tejido y mantiene la temperatura corporal en el momento del nacimiento, el despertar de la hibernación y durante la exposición al frío. Recientemente, se ha

demostrado que el tejido adiposo pardo no solo se relaciona con la termogénesis, sino que también tiene una función protectora contra la obesidad.

Referencias

- Brüel, A., Christensen E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K., Genneser, F. (2015) Geneser Histología. 4^{ta} ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana.
- Clause, K. C. y Barker T. H. (2013) Extracellular matrix signaling in morphogenesis and repair, *Current Opinion in Biotechnology*, 24(5), pp. 830-833. DOI: 10.1016/j.copbio.2013.04.
- Darby, I. A., Zakuan, N., Billet, F. y Desmoulière, A. (2016) The myofibroblast, a key cell in normal and pathological tissue repair, *Cellular and Molecular Life Science*, 73(6), pp. 1145-1157. DOI: 10.1007/s00018-015-2110-0.
- Davies, L. C., y Taylor, P. R. (2015) Tissue-resident macrophages: then and now, *Immunology*, 144(4), pp. 541-548. DOI: 10.1111/imm.12451.
- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Frantz, C., Stewart, K. M. y Weaver, V. M. (2010) The extracellular matrix at a glance, *Journal of Cell Science*, 123(24), pp. 4195-4200. DOI: 10.1242/jcs.023820.
- Gelse, K., Pöschl, E. y Aigner, T. (2003) Collagens- structure, function, and biosynthesis, *Science Direct*, 55(12), pp. 1531-1546. DOI: 10.1016/j.addr.2003.08.002.
- Ikeda, K, Maretich, P. y Kajimura, S. (2018) The common and distinct features of brown and beige adipocytes, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29(3), pp. 191–200. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.001.
- Junqueira, L.C., y J. Carneiro, (2015) *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kershaw, E. E., y Flier, J. S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), pp. 2548–2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.
- Langevin, H. M., Nedergaard, M. y Howe, A. (2013) Cellular control of connective tissue matrix tension, *Journal of Cellular Biochemistry*, 114(8), pp. 1714-1719. DOI: 10.1002/jcb.24521.
- Paulina, W., (2015) *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Pisani, D. F., Barquissau, V., Chambard, J. C., Beuzelin, D., Ghandour, R. A., Giroud, M., Mairal, A., Pagnotta, S., Cinti, S., Langin, D. y Amri, E. Z. (2018) Mitochondrial fission is associated with UCP1 activity in human brite/beige adipocytes, *Molecular metabolism*, 7, pp. 35-44. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.11.007.
- Vlodavsky, I., Lozzo, R.V. y Sanderson, R. D. (2013) Heparanase: multiple functions in inflammation, diabetes and atherosclerosis, *Matrix Biology*, 32(5), pp. 220-222. DOI: 10.1016/j.matbio.2013.03.001.
- Wynn, T.A. y Vannella, K. M. (2016) Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis, *Immunity*, 44(3), pp. 450-462. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.

Referencias de figuras

Figuras 1 y esquemas en figuras 2, 3, 6-8, 11, 12. Lic. Francisco Acuña, Dra. Carolina Zanuzzi, Gonzalo Carretoni (FA-CZ-GC).

Figuras 5, 9 y esquemas en figura 4. FA-CZ-GC sobre la base de imágenes de Biorender (<https://biorender.com/>).

Figura 10 y microfotografías en figuras 2-4, 6B, 6C, 8, 11, 12. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV, UNLP.

Figura 6D: Microfotografía gentileza del Laboratorio de Patología Especial Veterinaria, FCV, UNLP.

Figura 7B: Microfotografía gentileza de la Prof. Dra. Alicia Flamini.

CAPÍTULO 6

Tejidos cartilaginoso y óseo

*Andrea V. Pachamé, Pedro Fernando Andrés Laube
y Mariano D. Scianda*

Introducción

El tejido cartilaginoso y el tejido óseo constituyen variedades especializadas de tejido conectivo que poseen una MEC que los identifica (matriz cartilaginosa y matriz ósea, respectivamente; ésta última se caracteriza por estar mineralizada). En ambos casos, la MEC alberga a las células en pequeñas cavidades individuales denominadas lagunas. Ambos tejidos son altamente especializados y realizan diferentes funciones, mecánicas, protectoras y metabólicas.

El tejido cartilaginoso forma la mayor parte de los cartílagos, estructuras que dan sostén a distintos órganos y que constituyen el molde para el desarrollo de algunos huesos. Este tejido se encuentra en los vertebrados, pero también en algunos invertebrados; el tejido óseo, por el contrario, es exclusivo de los vertebrados. El tejido óseo es el componente principal de los huesos. Estos órganos forman parte del sistema esquelético y, además, contienen otros tejidos de origen mesenquimático, como los tejidos conectivo ordinario y adiposo, vasos sanguíneos y nervios. Los vertebrados poseen un endoesqueleto formado principalmente por huesos, a excepción de los condriactos, como tiburones y rayas, cuyo esqueleto es cartilaginoso. Este endoesqueleto permite que los vertebrados terrestres alcancen un tamaño mucho mayor que aquel de algunos invertebrados terrestres (como los insectos) que desarrollan un exoesqueleto.

Tejido cartilaginoso

El tejido cartilaginoso es un tejido de sostén muy hidratado, lo que, en conjunto con otras características de la matriz, le otorgan una gran capacidad de amortiguación. Este tejido y las capas conectivas que lo rodean (**pericondrio**) forman estructuras denominadas cartílagos. Las células del tejido cartilaginoso, los **condrocitos**, son escasas, están distribuidas en espacios aislados dentro de la **matriz cartilaginosa** y son esenciales para la producción y el mantenimiento de esa matriz (**Fig. 1**). La matriz representa el 95 % del volumen total del tejido y está

constituida por fibras incluidas en una sustancia fundamental. El tejido cartilaginoso posee las siguientes características generales:

- es un tejido avascular. Como carece de vasos sanguíneos, las células reciben los nutrientes desde la sangre que llega al tejido conectivo circundante por difusión a través de la sustancia fundamental de la MEC.
- carece de terminaciones nerviosas, a excepción del tejido cartilaginoso de las articulaciones.
- las células se encuentran alojadas en pequeñas cavidades o **lagunas**, presentan una escasa actividad metabólica y, ante un estímulo, son capaces de dividirse por mitosis en cualquier momento de su vida.

En la vida posnatal la distribución del tejido cartilaginoso se limita a parte del armazón rígido de las vías aéreas y del pabellón auricular, y a los cartílagos articulares y costales del esqueleto. En la vida prenatal constituye un tejido esencial para la osificación, dado que la mayor parte del esqueleto se forma, inicialmente, sobre la base de un molde de cartílago (osificación endocondral).

De acuerdo, principalmente, con las características de la matriz (y como consecuencia, con sus propiedades mecánicas) existen tres variedades de tejido cartilaginoso: hialino, elástico y fibroso (fibrocartílago). Para la descripción de las células y la matriz del tejido cartilaginoso se tomará como modelo el tejido cartilaginoso hialino y luego se describirán las características diferenciales de las otras variedades.

Tejido cartilaginoso hialino

El tejido cartilaginoso hialino es la variedad más abundante. En estado fresco, presenta un aspecto vítreo azulado o hialino (del griego *hyalos*, vidrio) y se lo puede localizar formando parte del esqueleto fetal, en las vías respiratorias (laringe, tráquea y bronquios), en las superficies articulares y en los cartílagos costales. Este tipo de tejido tiene como función la amortiguación y la resistencia a la compresión en las articulaciones sinoviales. Además, provee un sostén estructural flexible a los órganos del sistema respiratorio. Con excepción del cartílago articular, el tejido cartilaginoso hialino está rodeado por una capa de tejido conectivo denso denominada pericondrio.

El **pericondrio** es una estructura vascularizada, cuyas funciones son nutrir y proveer al tejido cartilaginoso de nuevos condrocitos. Está formado por dos capas: una fibrosa externa, con las características de un tejido conectivo denso ordinario, compuesto principalmente de colágeno tipo I, fibroblastos y vasos sanguíneos y, una capa celular interna, también llamada **capa condrogénica** con células condrogénicas que se dividen, ingresan al tejido cartilaginoso y se diferencian a condrocitos, que comienzan a elaborar matriz (**Fig. 1A-B**). Por lo tanto, los condrocitos recién diferenciados se encuentran en las lagunas ubicadas inmediatamente por dentro del pericondrio y se denominan condrocitos inmaduros. A continuación, se describen las células del tejido cartilaginoso hialino y las características de su matriz.



Figura 1. Tejido cartilaginoso hialino (tráquea). Microfotografía. Pericondrio. A: capa fibrosa, externa; B: capa condrógena, interna. 1: condrocitos inmaduros, 2: condrocitos maduros; círculos: grupos isógenos. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Células del tejido cartilaginoso

Condrocitos

Los **condrocitos** son células especializadas cuya función principal es sintetizar y mantener la MEC. Pueden encontrarse solos o formando agrupaciones llamadas **grupos isógenos**, que resultan de las divisiones mitóticas que realizan dentro de la laguna. Son células ovoides, con núcleo excéntrico, oval y de cromatina laxa (**Fig. 1**). El aspecto del citoplasma varía según la actividad celular, son más basófilos cuando son inmaduros, debido a la abundancia de RER y ribosomas, relacionada con la activa síntesis de MEC. Además, poseen un prominente aparato de Golgi. Durante el proceso de diferenciación hacia condrocito maduro disminuye el tamaño del aparato de Golgi y el RER. Además, secretan enzimas que degradan la MEC adyacente y, de este modo pueden crecer y expandirse dentro de la laguna. Frecuentemente poseen grandes inclusiones de glucógeno y pequeñas gotas lipídicas en el citoplasma, que no se colorean con la técnica de HE. A menudo los condrocitos se observan retraídos, esto sucede como consecuencia del proceso de deshidratación durante las preparaciones histológicas. Luego de dividirse cada uno de los condrocitos hijos comienza a sintetizar MEC y las células que forman el grupo isógeno se encuentran, entonces, muy cercanas entre sí, pero ya no dentro de la misma laguna.

Matriz cartilaginosa

Macroscópicamente, de la matriz cartilaginosa depende el aspecto algo translúcido y el color blanco azulado que posee el cartílago en estado fresco. Es homogénea, porque las fibras que forma el colágeno tipo II son muy delgadas y, además, poseen el mismo índice de refracción que la sustancia fundamental. El colágeno es la principal proteína de la matriz y las fibras de colágeno tipo II son las más abundantes. Además, existen otros tipos de colágeno, como IX, X y XI, que interactúan con el II y con el resto de los componentes de la matriz cartilaginosa. La sustancia fundamental contiene tres variedades de GAG: el hialuronato (que no forma proteoglicanos) el

condroitín sulfato y el queratán sulfato, con una fuerte carga negativa que atrae gran cantidad de moléculas de agua. Así, la matriz cartilaginosa contiene entre 60 a 80 % de agua y constituye un gel coloidal. La gran proporción de GAG respecto de las fibras de colágeno facilita la difusión de sustancias desde los vasos sanguíneos y a través de la matriz cartilaginosa hacia los condrocitos. El contenido de proteoglicanos disminuye durante el envejecimiento del tejido cartilaginoso.

En los preparados coloreados con HE la matriz es intensamente basófila, esta afinidad obedece a la acidez de los GAG. Según su afinidad tintorial, en la matriz se diferencian tres regiones (**Fig. 2**):

- la **matriz capsular (pericelular)**, de mayor intensidad tintorial, forma un halo fuertemente basófilo alrededor de la membrana celular de cada condrocito. Esta zona se caracteriza por poseer mayor concentración de hialuronato, proteoglicanos sulfatados (bioglicanos, decorina) y varias proteínas multiadhesivas (por ejemplo, fibronectina y laminina). Además, posee abundante colágeno tipo VI que interacciona con el resto de la matriz y forma una red compacta alrededor de cada condrocito.
- la **matriz territorial** es la que se observa alrededor de cada grupo isógeno. Su basofilia es menor con respecto a la matriz capsular. Esto obedece a una cantidad menor de proteoglicanos sulfatados. Presenta una red de fibrillas de colágeno tipo II y, en menor proporción, colágeno tipo IX.
- la **matriz interterritorial** es adyacente a la matriz territorial y ocupa los espacios que se encuentran entre cada grupo isógeno; es la de tinción menos intensa por la menor concentración de GAG ácidos.

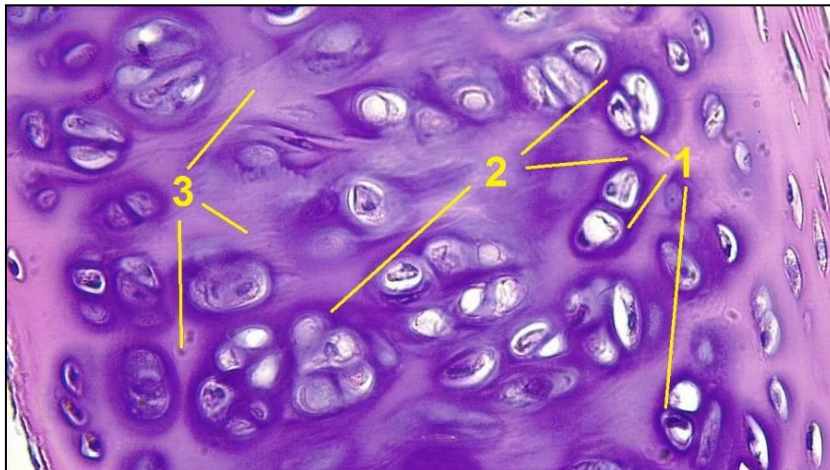


Figura 2. Tejido cartilaginoso hialino (tráquea). Microfotografía. 1: matriz capsular; 2: matriz territorial; 3: matriz interterritorial. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido cartilaginoso elástico

El tejido cartilaginoso elástico se localiza en el pabellón auricular, las paredes del conducto auditivo externo, la trompa auditiva (de Eustaquio) y, además, forma al cartílago epiglótico y parte

de otros cartílagos laríngeos. En comparación con el tejido cartilaginoso hialino, la MEC es menos abundante y está constituida principalmente por finas fibras elásticas muy ramificadas y fibras de colágeno de tipo II. Las primeras pueden ponerse en evidencia mediante técnicas especiales de coloración como, por ejemplo, orceína (**Fig. 3**). A diferencia de lo que ocurre con el tejido cartilaginoso hialino, la variedad elástica no se calcifica con el envejecimiento.



Figura 3. Tejido cartilaginoso elástico (pabellón auricular). Microfotografía. 1: condrocitos; flechas: fibras elásticas. 100X. Orceína. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tejido cartilaginoso fibroso (fibrocartílago)

El tejido cartilaginoso fibroso o fibrocartílago presenta características intermedias entre las del tejido conectivo denso regular y las del tejido cartilaginoso hialino. En la MEC existe una combinación de fibras de colágeno tipo I (típicas del tejido conectivo ordinario) y fibras de colágeno tipo II (abundantes en el tejido cartilaginoso hialino), en una proporción variable. Comparado con la variedad hialina, posee escasa sustancia fundamental. Los condrocitos suelen disponerse formando grupos isógenos alargados o axiales entre los haces de fibras de colágeno tipo II. En otras zonas se encuentran fibroblastos y fibras de colágeno tipo I (**Fig. 4**). A diferencia de los cartílagos formados por las otras variedades de tejido cartilaginoso, los fibrocartílagos carecen de pericondrio. Esta variedad de tejido cartilaginoso se encuentra en los discos intervertebrales, sínfisis púbica, discos y meniscos articulares, en aquellos lugares de inserción de ligamentos y tendones, y en los triángulos fibrosos del corazón del perro.

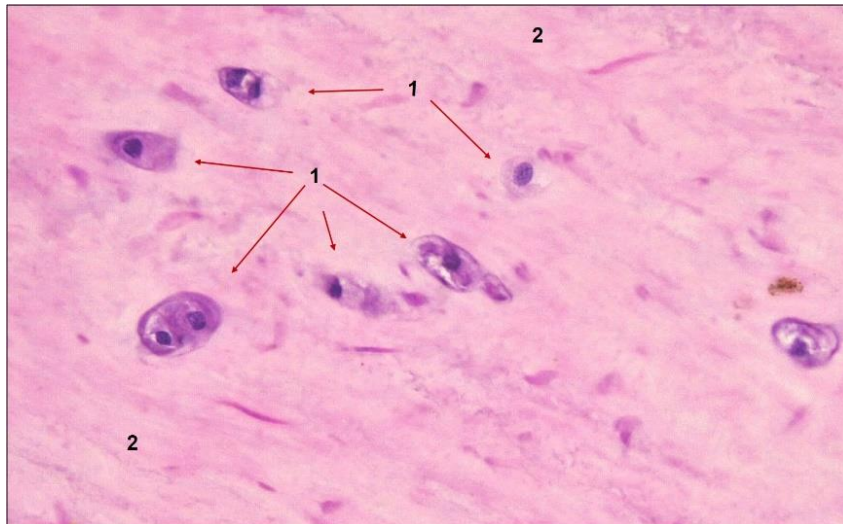


Figura 4. Tejido cartilaginoso fibroso. Microfotografía. 1: grupos isógenos; 2: haces de fibras de colágeno. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Desarrollo tejido cartilaginoso (condrogénesis)

El desarrollo del tejido cartilaginoso, o **condrogénesis**, ocurre en la vida prenatal. Comienza con la agrupación de las células mesenquimáticas que pierden sus prolongaciones y sus uniones intercelulares, se hacen más redondeadas, se diferencian a condroblastos y conforman aglomeraciones celulares densas conocidas como **centros de condricación o nódulos condrogénicos**. A medida que los condroblastos sintetizan y depositan matriz cartilaginosa quedan rodeados por ella (y, por lo tanto, incluidos dentro de una laguna) y se diferencian gradualmente a condrocitos. Por otro lado, el tejido mesenquimático próximo al tejido cartilaginoso en formación se diferencia y forma una estructura de tejido conectivo denso, el **pericondrio**, responsable del crecimiento y mantenimiento del tejido cartilaginoso.

Crecimiento del tejido cartilaginoso

Una vez que el tejido cartilaginoso se ha formado, su **crecimiento** (pre y posnatal) ocurre por dos procesos: **aposicional** e **intersticial**.

Crecimiento aposicional

Este tipo de crecimiento del tejido cartilaginoso es consecuencia de la diferenciación de las células de la capa condrogénica del pericondrio. Estas células ingresan al cartílago y se convierten en condrocitos que comienzan a secretar MEC que se deposita sobre la superficie del tejido cartilaginoso preexistente. Dado que se mantienen células condrogénicas dentro de la capa condrogénica del pericondrio, esta población celular permitirá que el crecimiento aposicional continúe incluso en la etapa posnatal.

Crecimiento intersticial

El crecimiento intersticial ocurre desde el interior del tejido cartilaginoso. Los condrocitos que se encuentran dentro de las lagunas proliferan mediante sucesivas divisiones mitóticas y sintetizan y secretan matriz cartilaginosa que los rodea. Por lo tanto, a partir de una única célula se generan primero dos y luego cuatro células hijas iguales, conformando así el grupo isógeno. Inicialmente, las células comparten la laguna, luego sintetizan matriz y se separan. Por último, cada nueva célula podrá formar un nuevo grupo isógeno.

Reparación y calcificación

Cuando el tejido cartilaginoso hialino se daña, solamente puede regenerarse en algunas regiones y si la lesión es muy pequeña. Tiene una capacidad limitada de reparación que, generalmente, ocurre por reemplazo por tejido conectivo denso. Cuando disminuye el flujo sanguíneo alrededor del tejido cartilaginoso, sus células pueden morir y el tejido es invadido por vasos sanguíneos y células fagocíticas mientras que la matriz cartilaginosa es reabsorbida y sustituida por tejido conectivo denso. El tejido cartilaginoso hialino puede calcificarse, se trata de un cambio degenerativo que puede ocurrir como resultado del envejecimiento o en el contexto de ciertas enfermedades. La calcificación de la MEC desencadena la muerte de los condrocitos por que los nutrientes no pueden difundir en una matriz con esas características.

Tejido óseo

El tejido óseo constituye una de las variedades especializadas de tejido conectivo, es un tejido vascularizado e innervado y es el principal componente estructural de los **huesos**. Al igual que otras variedades de tejido conectivo está compuesto por células y una MEC rica en fibras colágenas, que en este caso está mineralizada. Es un tejido dinámico, altamente especializado y con gran actividad, que realiza diferentes funciones, mecánicas, de protección, y metabólicas. En el tejido óseo existen diferentes tipos celulares. Las **células osteoprogenitoras** dan origen a los osteoblastos. Los **osteoblastos** son células que sintetizan y secretan MEC y, una vez que quedan rodeados por la matriz secretada se diferencian a osteocitos. Los **osteocitos** son las células más abundantes, emiten proyecciones citoplasmáticas delgadas que se extienden por canalículos en la matriz y su función principal es mantener la viabilidad del tejido óseo. Las **células del revestimiento óseo** suelen hallarse en la superficie del tejido y se originan a partir de los osteoblastos cuando estos pasan a un estado de inactividad, no obstante, pueden volver a diferenciarse en osteoblastos. Los **osteoclastos** son células multinucleadas que se ubican en los sitios donde ocurre la resorción ósea, su origen es distinto al de las restantes células óseas, ya que provienen de las mismas células progenitoras que los monocitos sanguíneos.

El tejido óseo está cubierto en su superficie externa, excepto en las articulaciones sinoviales, por una estructura denominada **periostio**, que posee una **capa fibrosa** externa de tejido conectivo denso y una capa celular interna, también llamada **capa osteógena**, con células osteoprogenitoras y de revestimiento óseo. Entre el periostio y el tejido óseo se encuentran haces de fibras de colágeno tipo I (fibras de Sharpey) que facilitan la fijación entre ambos. El **endostio** reviste todas las cavidades del tejido óseo. Se compone de una única capa de células osteoprogenitoras y células de revestimiento óseo.

Matriz extracelular del tejido óseo

La MEC consta de fibras de colágeno de tipo I, con colágeno V asociado. En el tejido óseo maduro la matriz se dispone formando **laminillas óseas** que son estructuras de MEC organizada donde las fibras de colágeno se disponen en forma paralela. Las laminillas toman diferentes disposiciones en los distintos tipos de tejido óseo.

La matriz también contiene otras proteínas y péptidos no colágenos que forman la sustancia fundamental del tejido óseo, los cuatro grupos principales son: proteoglicanos; proteínas específicas del tejido óseo, glicoproteínas multiadhesivas, factores de crecimiento y citocinas. Los proteoglicanos son los componentes responsables de la resistencia a la compresión y además fijan factores de crecimiento. Las proteínas específicas del tejido óseo incluyen la osteocalcina, la proteína S y la proteína Gla matricial. Entre ellas, la osteocalcina es una proteína específica del tejido óseo importante para la fijación de Ca^{2+} . Las glicoproteínas multiadhesivas, como la osteonectina, la osteopontina y las sialoproteínas I y II actúan en la adhesión de las células óseas entre sí y con fibras colágenas.

Los factores de crecimiento y citocinas incluyen el factor de crecimiento similar a insulina, el factor de crecimiento de necrosis tumoral, diversas proteínas morfogénicas óseas (BMP*) y las interleucinas 1 y 6. Las BMP intervienen en el desarrollo del tejido óseo tanto en la etapa prenatal como en la posnatal.

La MEC recién sintetizada por los osteoblastos y aún no mineralizada se denomina **osteóide**. Luego, cuando se produce la mineralización, se la denomina **matriz ósea**. El componente mineral más abundante es la **hidroxiapatita**, una forma cristalina de fosfato de Ca^{2+} . El depósito de minerales le imparte una característica particular al tejido óseo, la dureza, capaz de proveer sostén y protección a los diferentes órganos. Además, es una característica de este tejido que lo diferencia del tejido conectivo ordinario y de otros tejidos especializados.

Células del tejido óseo

Las **células osteoprogenitoras** derivan de las células madre mesenquimáticas de la médula ósea; pueden diferenciarse en osteoblastos, aunque mantienen la potencialidad para hacerlo

también hacia condrocitos, adipocitos o fibroblastos. Son células aplanadas con escasas organelas que se hallan en la capa más profunda del periostio (células periósticas) y en el endostio (células endósticas). Se encuentran en estado de reposo y ante un estímulo, por ejemplo, una fractura, se diferencian a osteoblastos (**Fig. 5**).

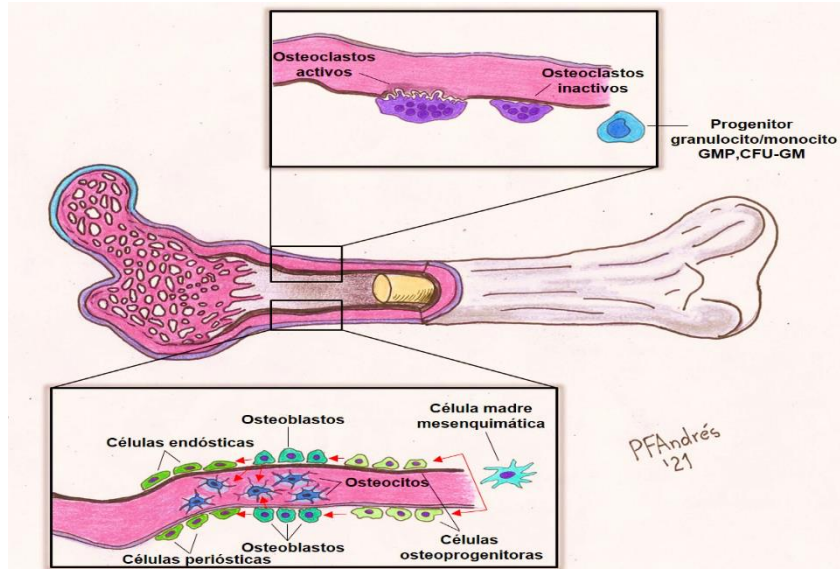


Figura 5. Esquema. Células del tejido óseo. Todas las células con excepción de los osteoclastos se originan de células madre mesenquimáticas. Autor: Méd.Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

Los **osteoblastos** son células diferenciadas que pueden dividirse ante algunos estímulos. Su función principal es sintetizar y secretar todos los componentes orgánicos de la MEC e inducir su mineralización. Las BMP estimulan la diferenciación de los osteoblastos y promueven su activación. Los osteoblastos “activos” forman una monocapa, alineados en la superficie del tejido óseo en formación. Se reconocen por su forma cuboide o poliédrica y su citoplasma basófilo (**Fig. 5 y 9B**). Poseen prolongaciones en su polo apical (el más alejado de las superficies óseas). Cuando los osteoblastos dejan de sintetizar matriz pueden convertirse en células de revestimiento óseo o pueden quedar totalmente rodeados de matriz ósea y diferenciarse en osteocitos. Los osteoblastos y los osteocitos permanecen conectados mediante uniones nexo en sus prolongaciones citoplasmáticas.

Los **osteocitos** son células más pequeñas que los osteoblastos que se encuentran inmersas en la matriz ósea dentro de la laguna (**Fig. 5 y 9B**). Presentan un núcleo oval, escaso citoplasma y contorno irregular. Carecen de polaridad. Poseen numerosas prolongaciones citoplasmáticas que, mediante canaliculos, se unen con las de otras células (otros osteocitos, osteoblastos, células de revestimiento óseo). Secretan diversas moléculas de señal, como el óxido nítrico y los transportadores de glutamato, de esta manera, se comunican con osteoblastos, pericitos de los vasos sanguíneos y otras células distantes. Además, son capaces de responder a diferentes estímulos mecánicos (mecanotransducción). Su función principal es el mantenimiento de la matriz ósea. Se pueden diferenciar tres estadios funcionales: **latentes, formativos y resorptivos**.

En el estado latente están inactivos, pero pueden salir de ese estado al ser estimulados. Por ejemplo, la actividad física induce la función formativa de matriz, mientras que la inactividad genera un incremento de la resorción. La capacidad resorptiva, que es menor que la del osteoclasto, consiste en la secreción de metaloproteasas de la matriz que degradan los componentes de la MEC, este proceso es denominado osteólisis osteocítica. En el estado formativo pueden sintetizar componentes de la MEC, pero en una cantidad mucho menor que los osteoblastos.

Las **células de revestimiento óseo** se encuentran revistiendo las superficies óseas en aquellas zonas donde no se está produciendo ni la resorción ósea ni la síntesis de nueva matriz. Como las células osteoprogenitoras, pueden ser células periósticas o endósticas (**Fig. 5**). Son planas, de citoplasma escaso, con prolongaciones cortas mediante las que contactan con células vecinas.

Los **osteoclastos** son células gigantes (hasta 100 μm), multinucleadas, que pueden llegar a tener 200 núcleos. Derivan de la fusión de las células progenitoras de monocitos sanguíneos y son parte del sistema fagocítico mononuclear. La función principal de los osteoclastos es la resorción del tejido óseo y del tejido cartilaginoso calcificado. Se localizan en cavidades del tejido óseo, las lagunas de Howship (**Fig. 5 y 6**). La membrana plasmática, que se yuxtaponen a la superficie de la matriz ósea a reabsorber, presenta un contorno festoneado, con evaginaciones e invaginaciones que incrementan la superficie de contacto que es mucho más prominente en la célula activa. El citoplasma cercano a este borde posee numerosas mitocondrias, lisosomas y vesículas endocíticas que le otorgan acidofilia a la zona. La resorción ósea se produce mediante la acción de protones e hidrolasas lisosómicas liberados hacia un microambiente restringido del espacio extracelular, ubicado en las hendiduras que existen entre las invaginaciones citoplasmáticas (**Fig. 6**). Entre las enzimas lisosomales se encuentran las fosfatasa y diversas enzimas proteolíticas, como, por ejemplo, metaloproteasas de acción colagenasa y catepsina que degradan a la matriz ósea. La acidificación de la MEC, consecuencia de la secreción de protones, promueve la decalcificación y activa las enzimas lisosomales liberadas. El citoplasma del osteoclasto contiene anhidrasa carbónica II, enzima que cataliza la separación de los protones del ácido carbónico; estos luego son liberados al exterior por una bomba de protones (**Fig. 6**). El medio ácido inicia la degradación del componente mineral del tejido óseo (principalmente la hidroxiapatita). Entre los repliegues del borde festoneado suelen hallarse cristales de hidroxiapatita, indicios de la degradación de la matriz ósea. Los osteoclastos también endocitan los productos generados por esta degradación. Cuando se completa la resorción del tejido óseo, los osteoclastos mueren por apoptosis. La formación del borde festoneado es estimulada por la paratohormona u hormona paratiroidea (PTH) e inhibida por la hormona calcitonina (capítulo 19).

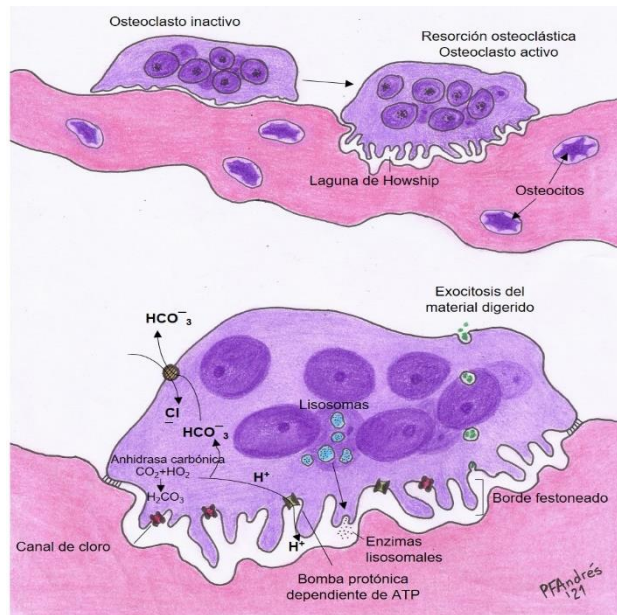


Figura 6. Esquema. Osteoclastos⁴³. Autor: Méd.Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

Los osteoclastos se fijan a la matriz ósea en los límites periféricos de la zona que se está degradando mediante proteínas de unión, de esa manera se sella la región y se impide que los protones y las enzimas difundan por la MEC y que la resorción se extienda en demasía.

Tipos y variedades de tejido óseo

Tejido óseo maduro e inmaduro

Durante el desarrollo se originan dos tipos de tejido óseo: el tejido óseo entretejido o inmaduro y el tejido óseo laminillar o maduro. El **tejido óseo entretejido o inmaduro** es el primero que se forma durante la vida embrionaria y se caracteriza por una proporción mayor de células y de sustancia fundamental y menor de fibras con respecto al tejido óseo maduro. La mayor concentración de proteoglicanos origina su basofilia. Las fibras colágenas se disponen en direcciones variables (disposición entrelazada) o bien pueden formar haces paralelos entre sí, pero nunca se organizan en laminillas. Este tejido inmaduro es menos resistente, más débil, y permite cierta movilidad. Es el tipo de tejido óseo del hueso alveolar (alvéolos dentarios), uno de los pocos sitios donde el tejido óseo inmaduro entretejido no es reemplazado por tejido maduro. También es el tipo de tejido óseo que se forma inmediatamente después de una fractura.

El **tejido óseo laminillar o maduro** se caracteriza por poseer laminillas óseas y posee mayor proporción de fibras respecto de la cantidad de células y de sustancia fundamental, lo que origina

⁴³ En este esquema la coloración citoplasmática del osteoclasto no es representativa respecto de la que adquiere con la técnica de HE.

su acidofilia. Las fibras colágenas presentan una disposición regular formando laminillas organizadas. En este tipo de tejido los osteocitos se disponen de manera más organizada, con su eje mayor paralelo a las laminillas (**Fig. 7 y 9A**).

Tejido óseo (maduro) compacto y esponjoso

De acuerdo con la disposición que adopten las laminillas de MEC dentro del tejido óseo maduro se pueden diferenciar dos variedades, el tejido óseo compacto y el tejido óseo esponjoso (**Fig. 7**).

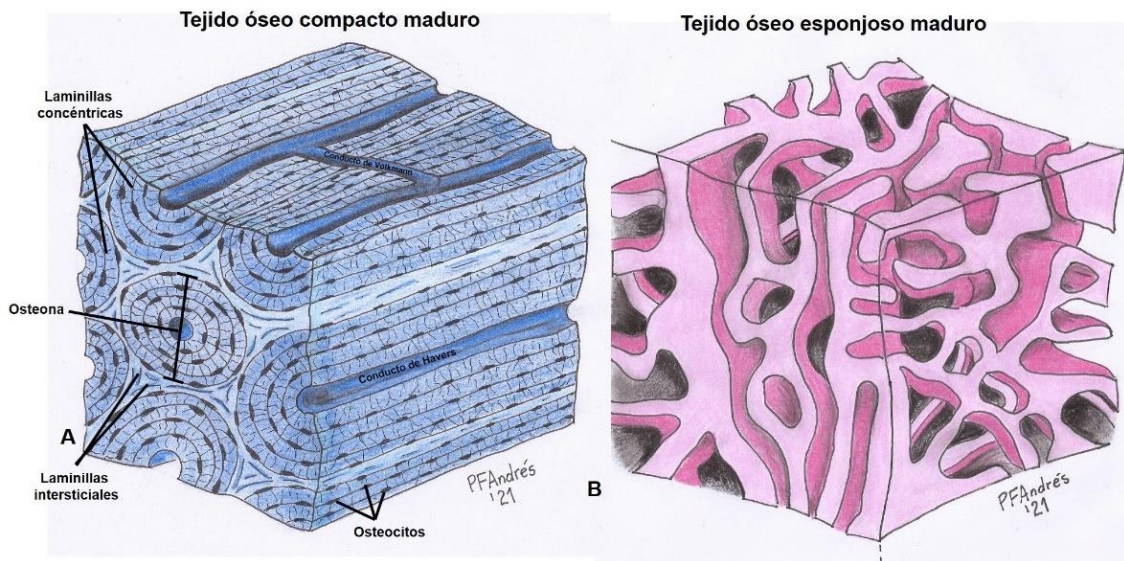


Figura 7. Esquemas representativos de A: tejido óseo maduro compacto, técnica de pulido y Azul de anilina; B: tejido óseo esponjoso descalcificado coloreado con HE. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

Las variedades compacta y esponjosa se distribuyen de manera desigual en los huesos. Para mejor comprensión de esta distribución se presentan aspectos puntuales de la anatomía de los huesos largos. Un hueso largo típico consiste en un cuerpo llamado **diáfisis** y dos extremos expandidos que reciben el nombre de epífisis. Las **epífisis** están cubiertas por una fina capa de tejido cartilaginoso hialino que constituye la superficie articular. Las **metáfisis** son las zonas ensanchadas que se encuentran entre la diáfisis y las epífisis y se extienden desde la diáfisis hasta la placa de crecimiento. En el interior de la diáfisis se encuentra una gran cavidad que aloja a la médula ósea y se denomina **cavidad medular** (**Fig. 8**).

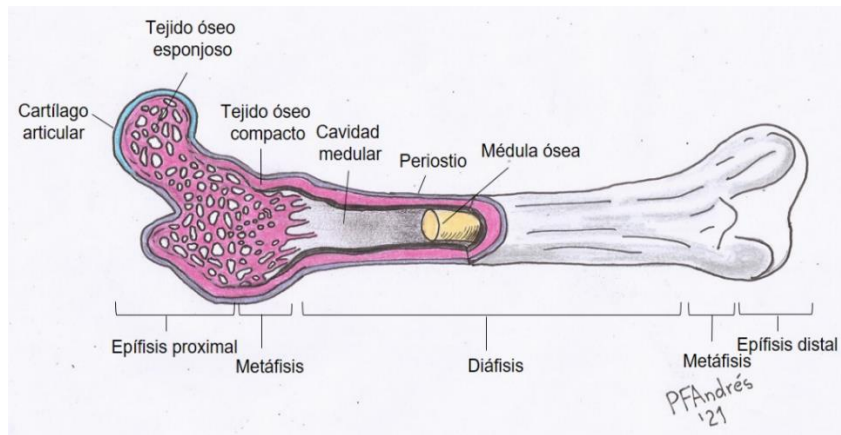


Figura 8. Esquema. Estructura de un hueso largo típico (horizontal). Autor: Méd.Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

En los huesos largos, el tejido óseo esponjoso suele encontrarse en las epífisis o en la parte interna de la cavidad medular, en cambio, el tejido óseo compacto se encuentra externamente y limitando la cavidad medular en la zona diafisaria (**Fig. 9**).

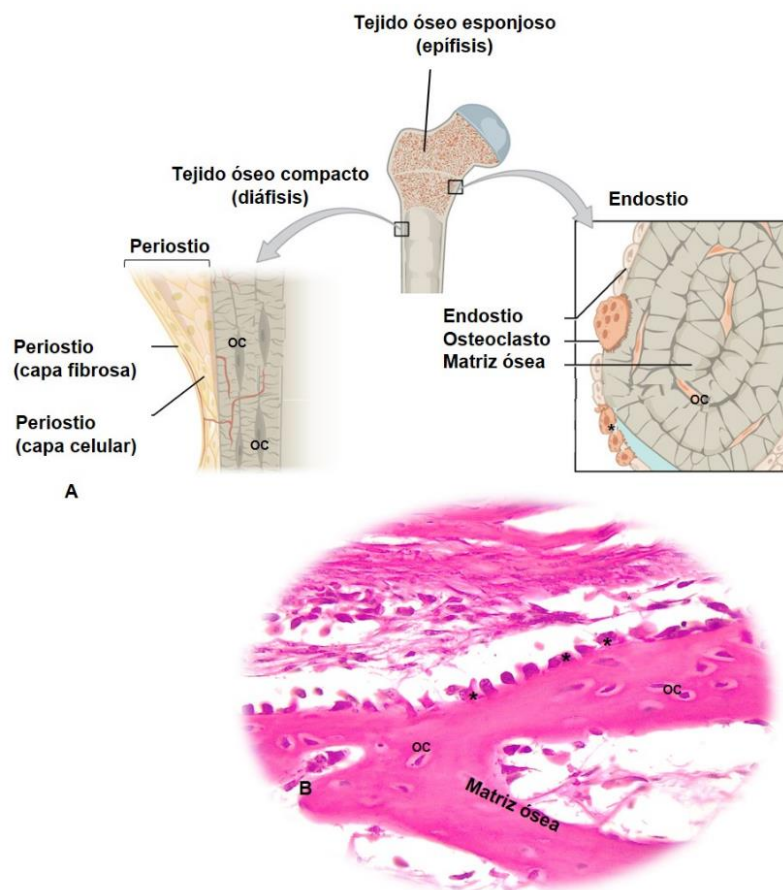


Figura 9. A. Esquema. Tejido óseo compacto (izq.) y esponjoso (der.). Periostio y endostio. Flechas gruesas: canaliculos que conectan osteocitos. B. Tejido óseo esponjoso. La microfotografía se corresponde con el esquema A (der.). Asteriscos: osteoblastos activos; OC: osteocitos en lagunas. 40x. HE. A. Modificada a partir de imagen en URL: t.ly/Lykb, Licencia CC-BY-SA-3.0. B. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **tejido óseo compacto** está compuesto por unidades estructurales denominadas **osteonas** o sistemas de Havers (**Fig. 7 y 10A-B-D-F**). La osteona es una estructura cilíndrica que consiste en **laminillas concéntricas** dispuestas de manera similar a los anillos de crecimiento de un árbol, alrededor de un conducto central, el **conducto de Havers**. Este conducto contiene vasos sanguíneos, nervios y tejido conectivo y, como todas las cavidades del tejido óseo compacto, está revestido por endostio. Hacia el conducto de Havers llega el sistema de canalículos que contienen las prolongaciones de los osteocitos; existe continuidad entre la luz del conducto de Havers y el sistema canalicular y, por lo tanto, un intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos (**Fig. 10C**). Los **conductos de Volkmann o conductos perforantes** son túneles por los que transcurren vasos sanguíneos y nervios que provienen del periostio y endostio. Su recorrido alcanza los conductos de Havers y los conecta entre sí (**Fig. 10A-B-E**).

Entre las osteonas se encuentran laminillas de disposición irregular, son las **laminillas intersticiales**, restos de antiguas osteonas que han sido remodeladas. Además, se encuentran laminillas que se disponen rodeando al resto del tejido óseo tanto externa como internamente, estas son las **laminillas circunferenciales** (**Fig. 10A-D**).

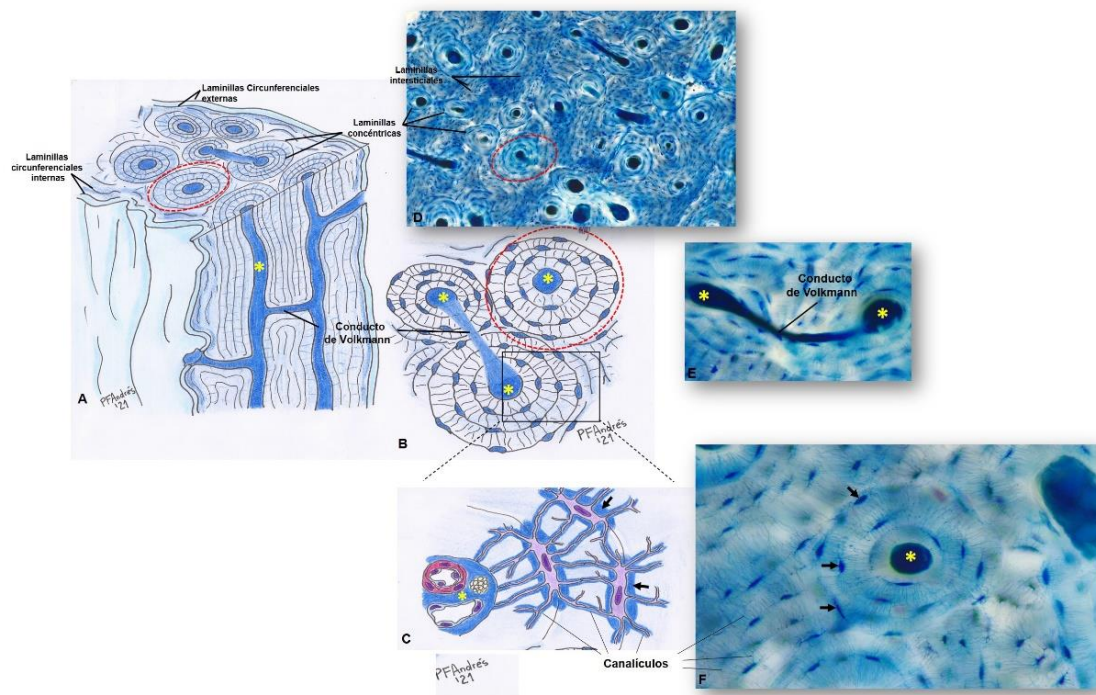


Figura 10. A-C: esquema del tejido óseo compacto. A. Osteonas en diáfisis de hueso largo. B-F. Osteonas con círculos rojos, esquema de corte transversal. Flechas negras: lagunas; asteriscos: conducto de Havers. C. Sector de una osteona. D-F. Microfotografías de tejido óseo compacto, técnica de pulido (D: 10X, E y F: 40X). Azul de anilina. A-C: Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube. D-F: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En el **tejido óseo esponjoso** la matriz mineralizada, dispuesta en laminillas, se distribuye formando trabéculas que se unen entre sí generando un aspecto irregular con forma de red (**Fig. 7B, 9B y 11**). Las trabéculas están rodeadas por endostio y entre ellas se encuentran espacios interconectados ocupados por la médula ósea. Esta variedad de tejido óseo carece de conductos de Havers y de Volkmann; por lo tanto, las trabéculas no poseen vasos sanguíneos en su interior.

La nutrición de los osteocitos en este caso se produce por la difusión de las sustancias desde la superficie del endostio o periostio y a través de los canalículos comunicantes.

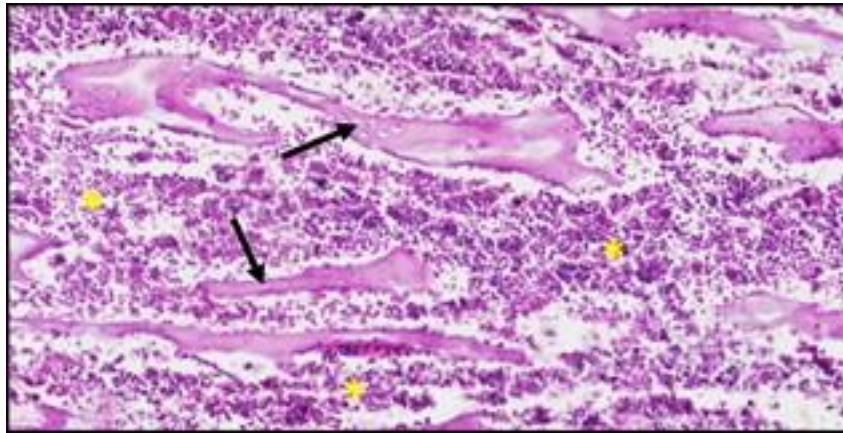


Figura 11. Microfotografía. Tejido óseo esponjoso, diáfisis, hueso largo. Flechas: osteocitos en trabéculas. Asteriscos: médula ósea. 4X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Desarrollo del tejido óseo (osteogénesis, osificación)

El tejido óseo se desarrolla siempre por sustitución de otro tejido conectivo preexistente. Existen dos formas de osificación u osteogénesis: **a)** la osificación endomembranosa en la que la formación del tejido óseo tiene lugar directamente en el mesénquima y **b)** la osificación endocondral que ocurre a partir de un molde cartilaginoso. Independientemente de cuál sea el mecanismo, el tejido óseo formado es idéntico y puede ser esponjoso o compacto.

Osteogénesis (osificación) endomembranosa

Los huesos del cráneo, entre otros, se desarrollan mediante este tipo de osificación. En las regiones en que ocurre este proceso las células mesenquimáticas se agrupan y se diferencian primero hacia células osteoprogenitoras, que expresan un factor de transcripción típico de este linaje celular (CBFA1), y finalmente a osteoblastos (**Fig. 12A**). Los osteoblastos comienzan a sintetizar la matriz ósea que, en etapas tempranas del desarrollo, se dispone formando espículas óseas delgadas de forma y tamaños diversos. Estas espículas se anastomosan entre sí para formar las típicas trabéculas más gruesas, los osteoblastos se encuentran en la superficie de las trabéculas y cuando quedan atrapados en la matriz ósea se diferencian a osteocitos (**Fig. 12B**).

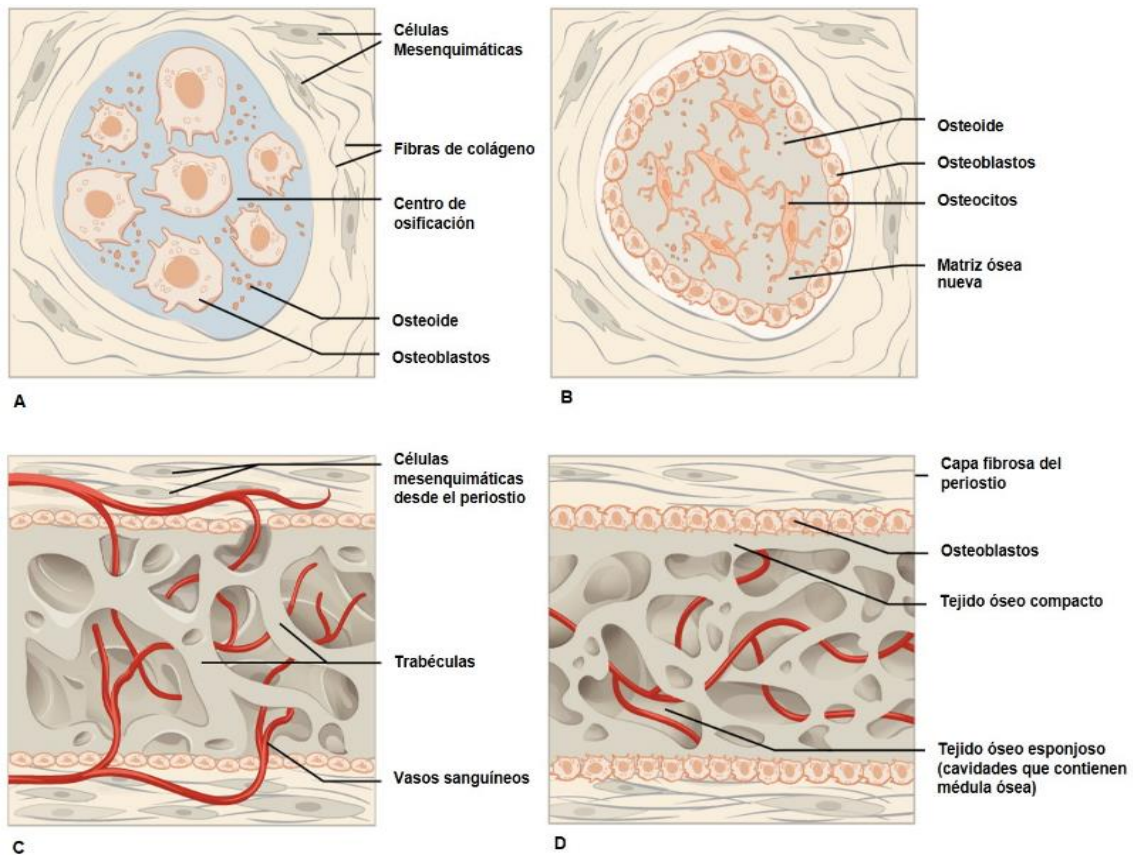


Figura 12. Esquema. Osificación endomembranosa. (A) agrupamiento de células mesenquimáticas y formación del centro de osificación; (B) osteoblastos se diferencian en osteocitos; (C) vasos sanguíneos, formación de trabéculas y se forma el periostio; (D) crecimiento del tejido óseo y espacios medulares. Biga, L (ver ref.).

Las células osteoprogenitoras mantienen su cantidad mediante mitosis continuas y así proveen una fuente constante de osteoblastos que sintetizan matriz ósea. Entre las trabéculas se encuentran abundantes espacios medulares, de diversos tamaños e intercomunicados, que contienen a la médula ósea (**Fig. 12C-D**).

Osteogénesis (osificación) endocondral

Los huesos de la columna vertebral, la pelvis y las extremidades se forman inicialmente a partir de un “molde” de tejido cartilaginoso hialino, que es sustituido progresivamente por tejido óseo en un proceso conocido como **osificación endocondral**.

Inicialmente se forma un molde de tejido cartilaginoso hialino que aumenta sus dimensiones en largo y ancho mediante crecimiento intersticial y aposicional, respectivamente. Este molde presenta la forma del hueso definitivo. Las células mesenquimáticas que rodean al molde cartilaginoso forman el pericondrio que promueve el crecimiento en ancho del molde. Los condrocitos presentes en la zona media del molde aumentan de tamaño y se hipertrofian. La matriz que los rodea comienza a calcificarse e impide la difusión de los nutrientes provocando su muerte. A la vez, en esta zona formada por una red irregular de espículas de tejido cartilaginoso calcificado y pequeñas cavidades, se va organizando la cavidad medular primitiva.

Hacia la mitad de la longitud del molde cartilaginoso, el pericondrio se transforma en periostio y las células de su capa interna pasan a ser osteoprogenitoras y comienzan a diferenciarse hacia osteoblastos, de esta manera, ese sector pasa a llamarse **collar perióstico** (Fig. 13). Sin embargo, las células de la capa osteógena conservan la capacidad para diferenciarse a células condroprogenitoras y formar tejido cartilaginoso incluso en la vida adulta, como se manifiesta durante la reparación de una fractura.

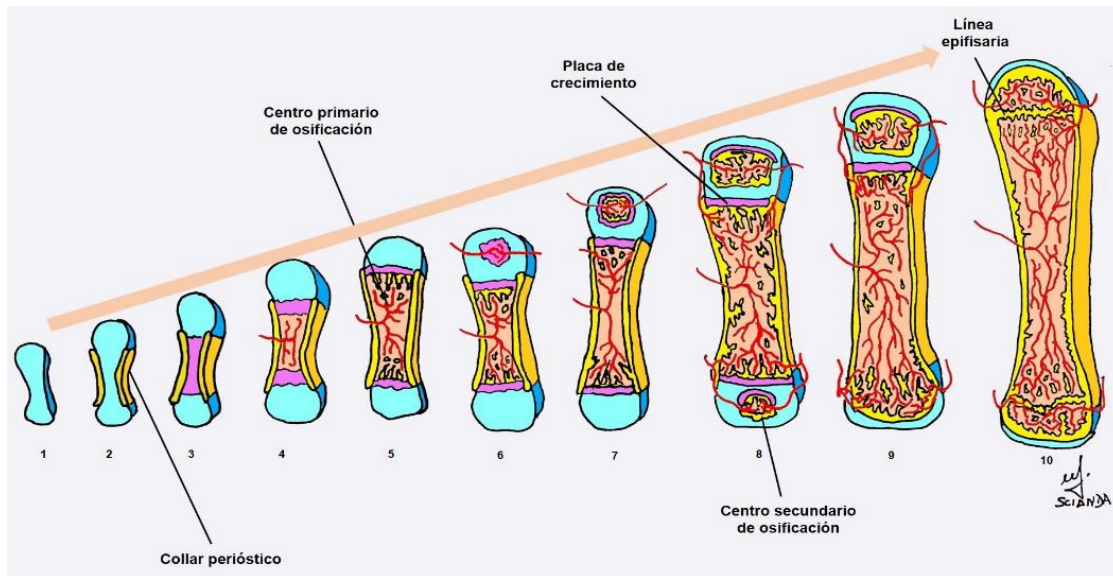


Figura 13. Esquema. 1 a 10: desarrollo embrionario de un hueso largo (longitudinal). 1: formación de molde cartilaginoso; 2: formación del collar perióstico; 3: calcificación de matriz cartilaginosa; 4: penetración de vasos sanguíneos; 5 y 6: centro de osificación primario; 7: centro de osificación secundario en epífisis; 8: placa de crecimiento; 9 y 10: desaparición de las placas de crecimiento proximal y distal. Autor: Mariano Scianda.

Posteriormente, este periostio se expande a toda la superficie ósea. De manera simultánea a estos procesos se produce el desarrollo progresivo del sistema vascular del embrión y los capilares comienzan a invadir el pericondrio que rodea el molde de cartílago. La aparición de capilares en el pericondrio guarda relación con un cambio en la diferenciación de las células condrógenas hacia células osteoprogenitoras que en presencia de vasos sanguíneos comienzan a diferenciarse en osteoblastos. Este cambio se atribuye a la gran modificación del microambiente que representa la mayor llegada de O_2 a partir de los capilares invasores debido a que, a diferencia de lo que ocurre con el tejido cartilaginoso, el tejido óseo requiere de elevadas concentraciones de oxígeno para desarrollarse. Cuando las células osteoprogenitoras junto con los capilares llegan al interior de la sección media del molde cartilaginoso forman un **centro primario de osificación** (Fig. 13).

El proceso de osteogénesis se inicia en este sitio; los osteoblastos comienzan a depositar matriz osteoide sobre los restos de matriz cartilaginosa calcificada, luego esa matriz se mineraliza. Los osteoclastos, formados a partir de progenitores que han llegado por los capilares, degradan la matriz cartilaginosa calcificada.

Posteriormente, durante el período perinatal, en las epífisis proximal y distal se establecen los **centros secundarios de osificación** que dan origen al tejido óseo esponjoso característico de las epífisis. La expansión posterior del centro de osificación secundario origina que todo el tejido cartilaginoso epifisario sea sustituido por tejido óseo.

En el centro primario el proceso de reemplazo de tejido cartilaginoso por óseo se extiende hacia ambas epífisis hasta sustituir la mayor parte del molde cartilaginoso. El tejido cartilaginoso que permanece del molde original queda limitado al cartílago articular en los extremos del hueso y a una placa transversal, llamada **placa o disco de crecimiento**, que se ubica entre la epífisis osificada y la metáfisis y es la región en la que ocurre el reemplazo de tejido cartilaginoso por tejido óseo (metaplasia mesenquimática).

Existen distintas zonas bien definidas en la **placa de crecimiento**. Desde la más alejada a la más cercana a la diáfisis, las zonas son: zona de cartílago de reserva, zona de proliferación, zona de hipertrofia, zona de calcificación del cartílago y zona de resorción y osificación (**Fig. 14**).

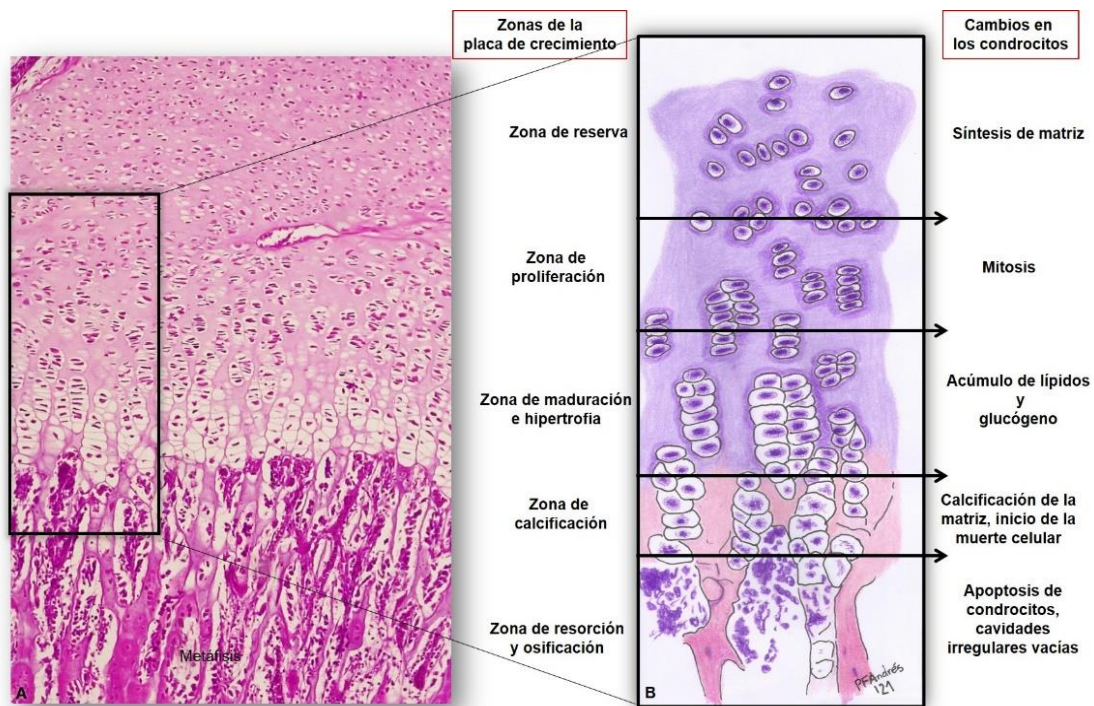


Figura 14. A: microfotografía y B: esquema. Placa de crecimiento: zonas y cambios en los condrocitos. A. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B. Autor: Méd.Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

En la **zona de reserva**, los condrocitos se encuentran en reposo, no hay actividad proliferativa y tampoco síntesis de MEC. La **zona de proliferación**, que continúa a la zona de reserva, se caracteriza por una gran actividad mitótica de los condrocitos, estos proliferan y, guiados por la disposición del colágeno en esta zona (paralela al eje longitudinal del hueso), se disponen en hileras (grupos isogénicos axiales) similares a pilas de monedas. Además, estas células son más grandes que los condrocitos de la zona de reserva porque están activos y sintetizan diferentes proteínas de la matriz cartilaginosa entre las que se incluyen colágeno, principalmente los de tipo II y XI. La siguiente zona es la **zona de hipertrofia**, en la que los condrocitos acumulan glucógeno y su tamaño aumenta (condrocitos hipertróficos), se ensanchan sus lagunas a expensas de la reducción de la matriz cartilaginosa interpuesta. En la **zona de calcificación de cartilago**, la matriz cartilaginosa que persiste se calcifica. Esto impide la nutrición por difusión, los condrocitos mueren por apoptosis y se generan

cavidades irregulares por confluencia de las lagunas desprovistas de condrocitos. Luego el cartílago calcificado sirve como un almacén inicial sobre el que se deposita tejido óseo. La **zona de resorción y osificación** es la más cercana a la metáfisis, en ella abundan condrocitos apoptóticos. Los espacios que quedan vacíos, producto de la muerte celular, son invadidos, desde la metáfisis, por pequeños vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras, que se encuentran inmersas en el tejido conectivo que acompaña a los vasos (**Fig. 14**). Las células osteoprogenitoras se diferencian a osteoblastos, se ubican sobre las espículas irregulares de matriz cartilaginosa calcificada y depositan una fina capa de matriz osteoide que se mineraliza rápidamente. A medida que se generan trabéculas óseas en la zona de calcificación (trabéculas metafisarias), estas van siendo remodeladas por los osteoclastos para formar la cavidad medular.

El crecimiento en longitud de los huesos, que continúa en la vida posnatal hasta después de la pubertad, es atribuible a la proliferación de los condrocitos de la placa de crecimiento y la sustitución por tejido óseo. Finalizada la etapa de crecimiento del animal, la proliferación de los condrocitos decrece y finalmente se interrumpe. De este modo las trabéculas óseas de la diáfisis se hacen continuas con el tejido óseo esponjoso de las epífisis y se produce la eliminación de la placa de crecimiento, proceso conocido como cierre epifisario; sin embargo, el disco perdura como un vestigio, la **línea epifisaria**, compuesta por tejido óseo (**Fig. 13**). En ese momento, se produce la detención del crecimiento longitudinal de los huesos. Por otra parte, el crecimiento en ancho de la diáfisis de un hueso ocurre mediante el mecanismo de aposición, a partir de la capa osteógena del periostio. El proceso de osteogénesis está regulado por distintas sustancias, una de las más importantes es el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF1, por su sigla en inglés). Este factor de crecimiento se forma en el hígado estimulado por la hormona de crecimiento hipofisaria. Cuando el IGF1 llega a los huesos en formación estimula la proliferación de las células del disco de crecimiento. La alteración de la vía de hormona de crecimiento e IGF1 genera enanismo o gigantismo.

Mecanismo de mineralización

La calcificación se produce en sitios de la MEC que contienen las proteínas que fijan el Ca^{2+} y generan una concentración elevada de este ion. La osteocalcina y otras sialoproteínas fijan el Ca^{2+} extracelular y su alta concentración induce a los osteoblastos a secretar fosfatasa alcalina (FA), que aumenta la concentración local de iones fosfato. Este proceso, a su vez, eleva aún más la concentración de Ca^{2+} en el sitio donde se iniciará la calcificación. En esta etapa y con concentraciones elevadas de Ca^{2+} y fosfato, los osteoblastos liberan por gemación vesículas matriciales hacia la matriz ósea. Las vesículas matriciales son pequeñas estructuras rodeadas por membrana que acumulan Ca^{2+} y escinden iones fosfato de otras moléculas de la matriz. A partir de la FA y pirofosfatasa, producen la cristalización del fosfato cálcico en forma de hidroxiapatita. Los cristales de hidroxiapatita precipitados se van uniendo con los vecinos y crecen con rapidez, de esta manera una onda de mineralización recorre el osteoide. El depósito mineral se produce tanto entre las fibras colágenas de la matriz como sobre ellas.

Remodelación ósea

Los huesos en crecimiento conservan su forma más allá de los cambios que en ellos ocurran. Esto es consecuencia de la remodelación de la superficie del tejido óseo, un proceso que implica la resorción por parte de los osteoclastos y, la secreción que realizan los osteoblastos de una cantidad equivalente de tejido óseo nuevo. En la remodelación del tejido óseo los osteoclastos se encuentran bajo la influencia de estímulos paracrinos y endocrinos (la calcitonina actúa directamente sobre estas células y la paratohormona lo hace de manera indirecta mediante su acción en los osteoblastos).

La remodelación comienza en las primeras etapas de la vida posnatal y continúa durante toda la vida. Es un proceso en el que la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos está acoplada, de modo tal que trabajan en conjunto como una unidad. La estructura interna del tejido óseo adulto se altera continuamente y puede adaptarse a los cambios que se le imponen, cambios de peso, las alteraciones posturales o las microfracturas del hueso que involucran a las osteonas individuales.

Este proceso se conoce como remodelación interna y lo realiza la unidad de remodelación ósea cuyos dos elementos son el cono de corte (cavidad de resorción) y el cono de cierre (formación laminar). En las regiones en las que se remodela el tejido óseo compacto, los osteoclastos son reclutados y resorben el tejido, formando túneles en forma de cono, conocidos como “conos de corte” (**Fig. 15**). La actividad osteoclástica continua aumenta el diámetro y la longitud de estos conos de corte. Después que estos túneles alcanzan su tamaño máximo, son invadidos por vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras. En este punto, la resorción ósea cesa, y los osteoblastos depositan laminillas concéntricas alrededor de los vasos sanguíneos, formando nuevas osteonas (cono de cierre). Este proceso es un sistema acoplado de activación, resorción y formación. Las laminillas intersticiales que se observan en el hueso adulto son restos de osteonas remodeladas.

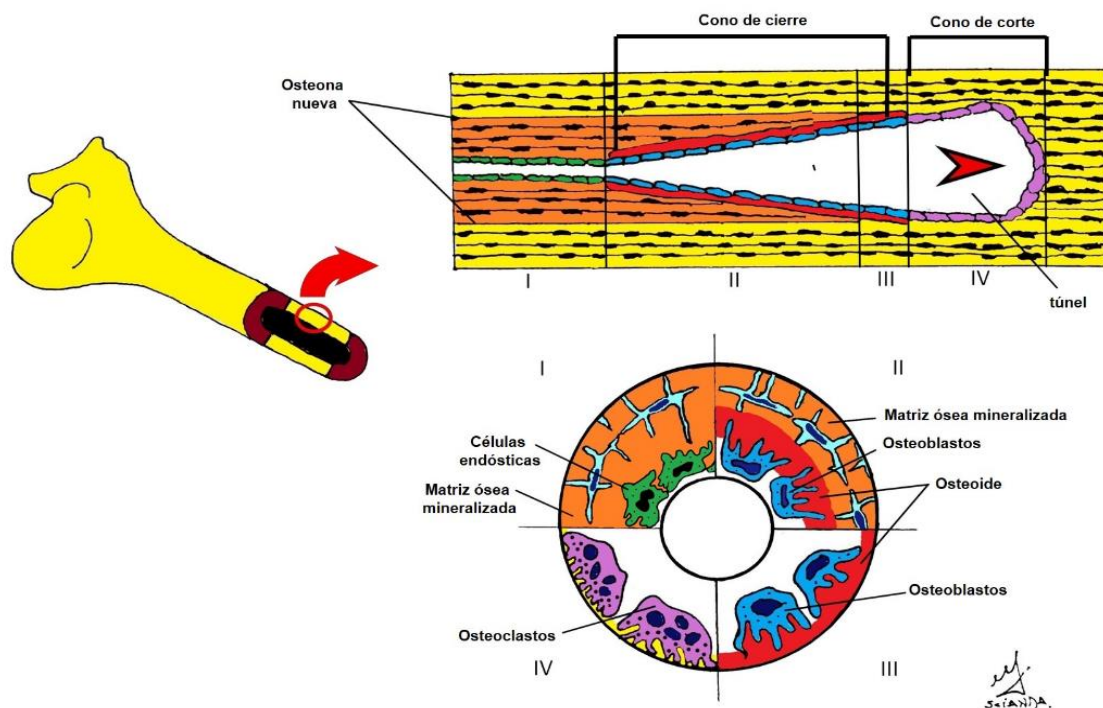


Figura 15. Esquema. Unidad de remodelado óseo: cono de corte y cono de cierre. Autor: Mariano Scianda.

Reparación del tejido óseo

Una fractura es la pérdida de la continuidad o integridad estructural de los huesos; en su reparación están involucrados los mismos mecanismos que ocurren durante la osificación. En la fractura se produce daño y destrucción de la matriz ósea, muerte de las células, desgarro en el periostio y el endostio, y posible desplazamiento de los extremos del hueso roto (fragmentos). Se produce una discontinuidad de los vasos sanguíneos y la hemorragia localizada rellena la zona de la fractura, lo que da lugar a la formación de coágulos de sangre en el lugar de la lesión. Durante un período de semanas, el tejido óseo muerto es degradado por los osteoclastos. Se forma inicialmente tejido cartilaginoso hialino que, junto con el tejido conectivo denso, prolifera, cubre al hueso en el sitio de la fractura y forma un callo fibrocartilaginoso. En esta etapa a partir del tejido cartilaginoso se produce osificación endocondral y se forma tejido óseo (callo óseo) que inicialmente es inmaduro y luego maduro. En un período de meses, los osteoclastos eliminan el callo óseo y el remodelado gradual restaura la forma original del hueso y las características del tejido óseo.

Funciones y metabolismo óseo

El tejido óseo ejerce diferentes funciones dentro del organismo. Conformar la parte estructural de los huesos, de modo que posibilita la estación, los movimientos corporales y la protección de órganos vitales como los pulmones, el corazón y los órganos del sistema nervioso central. Además, forma un almacén estructural que aloja a la médula ósea, órgano donde se originan las células sanguíneas. En virtud de su contenido mineral, como el fosfato de Ca^{2+} en forma de cristales de hidroxapatita, el tejido óseo constituye un reservorio de Ca^{2+} y fósforo, por consiguiente, interviene en la regulación homeostática de la calcemia (concentración de Ca^{2+} en la sangre) y fosfatemia (concentración de fosfato en la sangre). Estos procesos están regulados por la PTH, secretada por la glándula paratiroides, y la calcitonina, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroidea. La PTH actúa sobre el tejido óseo, estimula los osteocitos y los osteoclastos que resorben tejido óseo, e induce la liberación de Ca^{2+} hacia la sangre. Como consecuencia de esa actividad se eleva la calcemia hasta alcanzar valores normales. Por otra parte, la acción de la calcitonina baja la calcemia hasta llegar a la normalidad, estimulando el depósito de Ca^{2+} en la matriz ósea. Una deficiencia de calcio o fósforo lleva a la fragilidad del hueso y susceptibilidad a fracturas. El tejido óseo es un tejido altamente dinámico que puede responder a una serie de estímulos metabólicos, físicos y endocrinos.

Referencias

Arbolea, L., Castañeda, S. (2014) Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso, *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 6(4), pp. 109-121.

DOI: 10.4321/S1889-836X2014000400007.

- Craig, L.E., Dittmer, K.E., Thompson, K.G. Bones and Joints. En: Grant Maxie, M. (2016). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of domestic animals*. 6^{ta} ed. St. Louis: Elsevier.
- Czerniak, B., Dorfman, H. (2016). *Dorfman and Czerniak's bone tumours*. 2^{da} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Eurell, J.A., Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Fawcett, D.W. (1995). *Bloom-Fawcett. Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Gartner, L.P. (2017). *Textbook of Histology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Gasser, J.A., Kneissel, M. Bone Physiology and Biology. En: Smith, S.Y., Varela, A., Samadfam, R. (2017). *Bone Toxicology*. Cham: Springer.
- Grgurevic, L., Pecina, M., Vukicevic, S. (2017) Marshall R. Urist and the discovery of bone morphogenetic proteins, *International Orthopaedics*, 41(5), pp. 1065-1069.
DOI: 10.1007/s00264-017-3402-9.
- Grigoriou, E., Trocle, A., Dormans, J.P. The Growth Plate: Embryologic Origin, Structure, and Function. En: Polin, R., Abman, S., Rowitch, D., Benitz, W. (2017). *Fetal and Neonatal Physiology*. 5^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Junqueira, L.C., Carneiro J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Miyazono, K., Kamiya, Y., Morikawa, M. (2010) Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction, *Journal of Biochemistry*, 147(1), pp. 35-51. DOI: 10.1093/jb/mvp148.
- Paulina, W. (2015). *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Peinado Cortés, L.M., Garzón Alvarado, D.A., Cárdenas Sandoval, R.P. (2009) Proceso biológico del desarrollo epifisario: aparición y formación del centro secundario de osificación, *Revista cubana de ortopedia y traumatología*, 23(2), pp. 1-25.

Referencias de figuras

- Figuras 1-4, 11 y microfotografías en figuras 9, 10 y 14: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figuras 5-8 y dibujos en figuras 10 y 14. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.
- Figura 9. Esquema. Tomada y modificada a partir de imagen en URL: t.ly/Lykb. Licencia CC-BY-SA-3.0.
- Figura 12. Tomada y modificada de URL: t.ly/VpoK. Licencia CC-BY-SA-4.0. Oregon State University. Anatomy & Physiology. Autores: Biga L., Sierra Dawson, Harwell A., Robin Hopkins R., Kaufmann J., LeMaster M., Matern P., Morrison-Graham K., Quick D. y Runyeon J.
- Figuras 13 y 15. Autor: Mariano Scianda.

CAPÍTULO 7

Articulaciones

Carlos Santamaría-Martín y Mónica Diessler

Introducción

¿Qué es una articulación? Puede definirse como la unión, o el punto de contacto, entre dos o más huesos. Si bien es una definición generalmente aceptada, resulta insuficiente y remite a una representación macroscópica (o anatómica). Otra definición, que contempla aspectos histológicos, es aquella que postula a la articulación como un **conjunto de diversas variedades de tejido conectivo** que ponen en común dos o más **huesos u otras estructuras mineralizadas** (o, al menos, **rígidas**).

No todas las estructuras que participan en una articulación poseen tejido óseo. Por ejemplo, los dientes son estructuras mineralizadas que articulan con el hueso alveolar, y tienen un origen embrionario y composición diferentes. En función de los componentes histológicos que la forman, las articulaciones permiten movimientos más o menos amplios; independientemente de su tipo, todas ellas aseguran la estabilidad del esqueleto.

Durante la formación del esqueleto, por ejemplo, en los esbozos de los miembros, se desarrollan condensaciones mesenquimáticas inicialmente continuas; las células mesenquimáticas determinadas en la formación de hueso se diferencian luego a condrocitos que formarán el molde para la osificación endocondral. Otras, cuyo destino especificado es la formación de articulaciones, adoptan un fenotipo no condrogénico y forman la llamada **interzona**, una clara separación en el que previamente era un molde continuo (**Fig. 1**). Que las células mesenquimáticas se diferencien en uno u otro sentido depende del balance de varios factores paracrinos, principalmente de la superfamilia de los TGF- β (como las BMP⁴⁴) y sus inhibidores cordina y nogina, de proteínas Wnt y de miembros de las familias FGF. La falta de expresión de nogina, por ejemplo, impide la formación de la interzona y se desarrolla un esqueleto fusionado, continuo, no articulado⁴⁵. Las células de la interzona pueden diferenciarse hacia la formación de **tejido conectivo denso** o

⁴⁴ Otros miembros de la superfamilia, los factores de crecimiento y diferenciación (GDF) son indispensables en el desarrollo articular.

⁴⁵ Algunas malformaciones del sistema locomotor, como la sindactilia en los artiodáctilos (pie de mula), puede incluir anomalías del desarrollo articular.

tejido cartilaginoso que conecten los cabos óseos sin discontinuidad, o puede originarse una **cavidad** rodeada por esos mismos tejidos. Como consecuencia, se forman los tres tipos de articulaciones: **fibrosas, cartilagosas y sinoviales**, respectivamente.

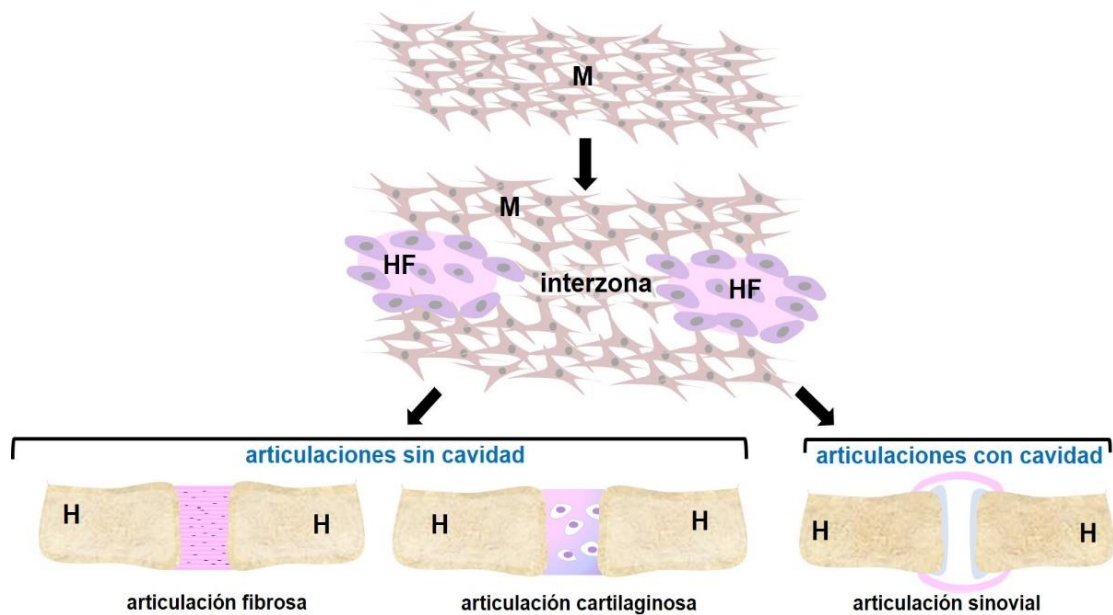


Figura 1. Esquema. Desarrollo articular. M: mesénquima; HF: hueso en formación. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Todos los animales **vertebrados** poseen un esqueleto interno. Los primeros vertebrados (periodo Cámbrico, 540-485 Ma atrás) solo poseían articulaciones sin cavidad; durante la historia evolutiva temprana de este grupo surgieron las articulaciones con cavidad o sinoviales (a mediados del periodo Ordovícico, 485 a 444 Ma). Estas articulaciones posibilitaron mayor amplitud y variedad de movimientos y, por lo tanto, facilitaron el paso al medio terrestre de los animales vertebrados, que originalmente habitaban el medio acuático. Una de las primeras articulaciones con cavidad que se desarrolló en los vertebrados es la que relaciona la mandíbula con el cráneo. La evolución de vertebrados con mandíbula⁴⁶ a partir de vertebrados agnatos (sin mandíbula, como las lampreas o los mixines actuales) fue impulsada por la adquisición de una mandíbula articulada que poseía una articulación sinovial, móvil (diartrodial) como condición primitiva: la articulación temporomandibular. Así, mientras en los agnatos el modo de alimentación se limitaba a la succión, la aparición de la mandíbula articulada permitió acceder a un rango más amplio de tamaños de presas y, este cambio en la dieta, a un estilo de vida más activo. La primitiva articulación sinovial, con el tiempo se generalizó y desarrolló en otras

⁴⁶ La mandíbula se desarrolla a partir de células de la cresta neural craneal que, luego de su delaminación desde el tubo neural, migran hacia el primer arco faríngeo, donde interactúan con células ectodérmicas y mesodérmicas. Allí se inicia la diferenciación a condroblastos que forman el cartílago de Meckel, molde parcial para la formación de la mandíbula y huesecillos del oído.

regiones corporales, y se convirtió en el tipo de articulación más común entre los vertebrados tetrápodos, como los mamíferos domésticos.

Las articulaciones de las especies actuales son, entonces, diversas. Una primera aproximación para clasificarlas es **morfológica**, consiste en agruparlas en articulaciones sin cavidad articular o sólidas y articulaciones con cavidad articular o sinoviales. Las **articulaciones sin cavidad** se subdividen, a la vez, según el tipo de tejido conectivo que interviene en la articulación. Si las estructuras que participan en la articulación (por ejemplo, dos huesos) están unidas por tejido conectivo denso, se la denomina **articulación fibrosa**. Si, en cambio, las estructuras que articulan están vinculadas mediante tejido cartilaginoso (generalmente hialino o fibrocartílago) se la denomina **articulación cartilaginosa**. En las **articulaciones sinoviales** las superficies de las epífisis óseas que participan en la articulación están recubiertas por cartílago articular, un tipo de cartílago hialino que se encuentra calcificado en su unión con el hueso. Estas articulaciones también están formadas por tejido conectivo denso y por una especialización de tejido conectivo que se denomina membrana sinovial. El tipo de articulación que predomina en el cuerpo de los animales vertebrados es la articulación sinovial. En el siguiente apartado se describe la estructura histológica de las articulaciones, desde las más antiguas hasta las sinoviales actuales de los mamíferos, haciendo énfasis en estas últimas.

Otra forma de clasificar las articulaciones es **funcional** y tiene en cuenta la posibilidad y amplitud de movimiento de la articulación. Según este criterio, se denomina sinartrosis a las articulaciones que permiten movimientos mínimos, o ningún movimiento, mientras que las que posibilitan movimientos amplios son denominadas diartrosis.

Articulaciones sin cavidad (sólidas)

Se denomina así a las articulaciones **fibrosas** y **cartilaginosas**, que no poseen un espacio o cavidad entre las estructuras que articulan (**Tabla**). Entre las articulaciones fibrosas se encuentran las **suturas**, las **sinfibrosis**⁴⁷ y las **gonfosis**. Las articulaciones cartilaginosas pueden ser **sincondrosis** o **sínfisis**. Independientemente del tejido que forme a estos tipos de articulaciones, conectivo o cartilaginoso, este puede osificarse; cuando esto ocurre se las denomina **sinostosis**.

En las **articulaciones fibrosas** los huesos u otros elementos (cartílagos, dientes) se unen por tejido conectivo denso que constituye ligamentos o membranas interóseas (**Fig. 2**). Ambas son estructuras formadas por tejido conectivo denso, regular en los **ligamentos**, que soportan fuerzas de tracción en una sola dirección, e irregular en las **membranas interóseas**. De las

⁴⁷ Antes denominadas sindesmosis. La sindesmología es el estudio de las articulaciones en general (del griego, syn: "en conjunto", desmos: enlace, proviene del verbo atar; logos: palabra, tratado) Otras palabras relacionadas con similar origen son sin-osto-sis: formación de unión por hueso.

características de esas estructuras, como el largo, el ancho, la inserción en la pieza rígida, depende que sean posibles o no algunos movimientos mínimos. Por ejemplo, la diáfisis del radio y el cúbito están unidas por una membrana interósea que se osifica tempranamente en animales ungulados, en tanto que en los carnívoros domésticos dicha membrana no se osifica y permite cierto grado de rotación.

Tabla. Tipos de articulaciones sin cavidad

	Tejido conectivo de unión	subtipo	constitución	ejemplos, características
Articulaciones fibrosas	Tejido conectivo colagenoso denso	Suturas	<ul style="list-style-type: none"> Bandas angostas de tejido conectivo unen huesos adyacentes, que poseen indentaciones interdigitadas o superficies solapadas. 	<ul style="list-style-type: none"> Huesos del cráneo y cara (distintos tipos de suturas). Suelen ser temporales (transformación en sinostosis). Permiten el crecimiento del cráneo. Posibilitan leve deformación del cráneo durante el parto.
		Sinfibrosis	<ul style="list-style-type: none"> Huesos unidos por ligamentos, membranas fibrosas o fibroelásticas. 	<ul style="list-style-type: none"> Diáfisis radio-cúbito Tibia-peroné (distal) Cartílagos de costillas asternales
		Gonfosis	<ul style="list-style-type: none"> Fibras colágenas y elásticas forman el ligamento periodontal 	<ul style="list-style-type: none"> Fijación de la raíz dentaria en el hueso alveolar
Articulaciones cartilagosas	Tejido cartilaginoso	Sincondrosis	Tejido cartilaginoso hialino	<ul style="list-style-type: none"> Placas de crecimiento (temporaria) Porción petrosa del hueso temporal/ hueso estilogloideo Esternebras (temporaria) Pueden ser temporarias (transformación en sinostosis)
		Sínfisis	Fibrocartílago (además de tejido conectivo denso y tejido cartilaginoso hialino)	<ul style="list-style-type: none"> Sínfisis mandibular Sínfisis intervertebral Sínfisis pélvica

La formación de **sinostosis** ocurre en momentos específicos a lo largo de la vida y en un orden determinado; ambos parámetros determinan un patrón particular según la especie. Además, dentro del mismo grupo de animales, existen especies en las que se osifican, por ejemplo, casi todas las suturas craneales, en tanto que en otras normalmente solo se osifica aproximadamente la mitad⁴⁸. Si se pierde el balance entre los factores inductores de las vías de señalización involucradas en el desarrollo articular, debido a alteraciones en alguna de las etapas de la expresión génica (por causas hereditarias o agentes patógenos, por ejemplo, virus), esos patrones

⁴⁸ Entre los carnívoros, en hurones y visones se forman sinostosis en casi todas las suturas, en tanto que en el elefante marino solo en la mitad; los perros se encuentran entre ambos extremos.

se ven modificados. Por ejemplo, puede ocurrir fusión prematura de una o varias suturas craneales; es el caso de la craneosinostosis prenatal. Esta anomalía impide el normal desarrollo del encéfalo. En gatos persas, seleccionados a partir de la segunda mitad del siglo XX para que posean nariz cada vez más corta alineada entre los ojos (cara de pequinés), es mucho más alta que en otros gatos la incidencia de osificación prematura de las suturas, reducción de la capacidad craneal y anomalías de desarrollo que pueden ser leves o fatales.

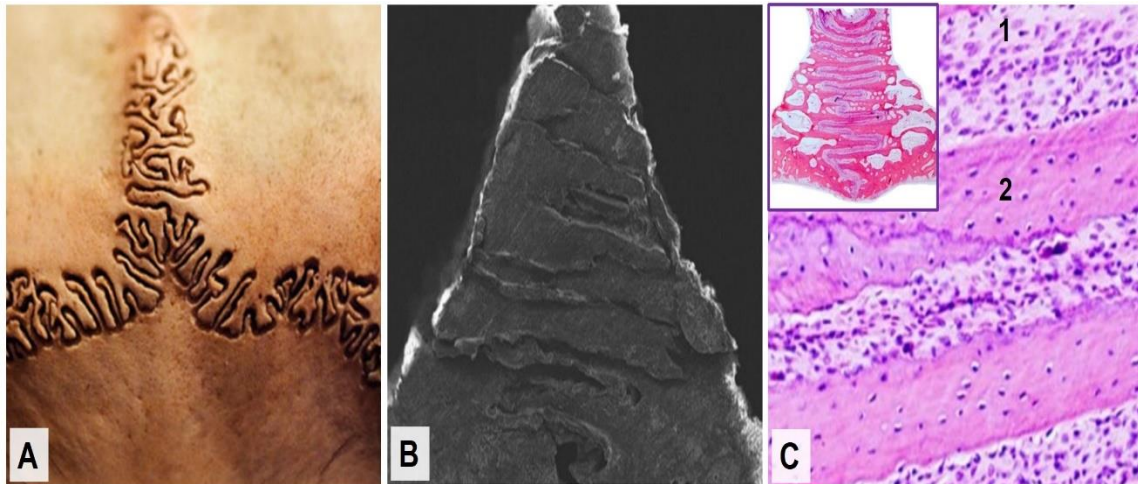


Figura 2. Suturas. A: sutura fronto-parietal, cráneo de ciervo. B y C: sutura maxilo-maxilar, cerdo. Corte coronal. 1: tejido conectivo; 2: tejido óseo. B: microscopía electrónica de barrido; C: HE. A: Autor: Thegreenj (ver ref.); B y C: Savoldi, F. et al. (ver ref.).

En las **articulaciones cartilaginosas** distintas variedades de este tejido constituyen el medio de unión, temporario o permanente, entre dos huesos. Las placas de crecimiento se consideran un ejemplo (temporario) de **sincondrosis**, articulaciones mediadas por tejido cartilaginoso hialino. La articulación de la porción petrosa del hueso temporal con el hueso estilohiideo es uno de los pocos ejemplos de sincondrosis que no se osifican. Las **sínfisis** se encuentran en el plano medio del organismo (**sínfisis mandibular, intervertebral y pélvica**). Tienen una constitución más compleja que las sincondrosis, ya que los huesos que articulan se encuentran separados por fibrocartílago y ligamentos de tejido conectivo denso.

La **sínfisis mandibular** es la articulación entre los cuerpos de cada hemimandíbula, en la región anterior de este hueso. Si bien ese es el nombre anatómico de la articulación, no siempre se corresponde con su estructura histológica. Sus características varían no solo con la edad sino entre distintos grupos de mamíferos; puede tratarse de una sínfisis propiamente dicha (fibrocartilaginosa), una articulación parcialmente fusionada o una completamente fusionada, osificada, formando una sinostosis. En los mamíferos la condición primitiva, ancestral, es la de una articulación fibrocartilaginosa con ligamentos. Esa constitución permite leves movimientos independientes de las ramas mandibulares e interacciones más precisas entre las superficies oclusales dentales⁴⁹, lo que también posibilita el corte más preciso y mejor acomodamiento de la comida

⁴⁹ Superficie libres de los premolares y molares.

para su trituración. Es el tipo de articulación que poseen los perros y gatos durante toda la vida, y también algunos ruminantes hasta avanzada edad. Durante la evolución de algunos primates y ungulados, los elefantes, los camélidos y los cerdos, se desarrolló la fusión posnatal, el reemplazo temprano por hueso, con pérdida de la movilidad y aumento de la fuerza masticatoria. En los cerdos, por ejemplo, la osificación comienza cuando es lactante; en los caballos la sínfisis mandibular ya no es detectable a los dos años de vida. Varios factores se relacionan con estas diferencias. La relación entre el tipo de articulación y las propiedades mecánicas de los alimentos, que requieren menor o mayor fuerza para su masticación, se ha demostrado en primates, marsupiales y félidos. Aun entre animales con movimientos masticatorios similares, como los bovinos, jirafas y camélidos, la fusión está ausente, es parcial o total, respectivamente.

Las vértebras articulan entre sí mediante articulaciones sinoviales (entre los procesos articulares) y mediante **sínfisis** entre los **cuerpos vertebrales**. Estos últimos se encuentran conectados mediante estructuras gruesas y flexibles que actúan como una almohadilla, denominadas **discos intervertebrales** (DI). La diferencia entre las especies en la amplitud de los movimientos de la columna vertebral está determinada, en parte, por el porcentaje que en ella representan los DI (mayor en primates, mediana en carnívoros, menor en ungulados). Cada disco consiste en un anillo fibroso, externo, y un núcleo pulposo (**Fig. 3**). En tanto que el anillo fibroso deriva del mesodermo somítico, el núcleo pulposo de cada disco es un remanente de la notocorda.

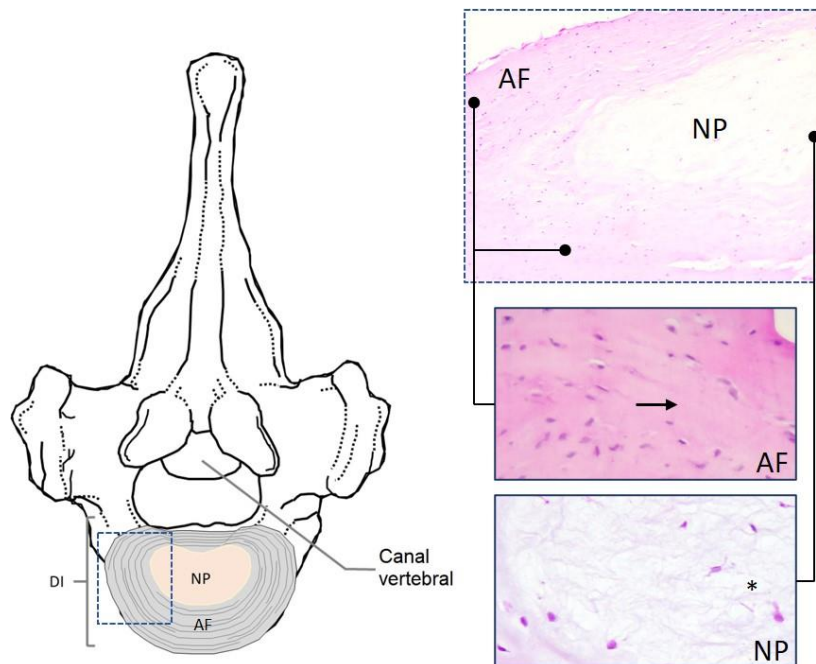


Figura 3. Sínfisis intervertebral. DI: disco intervertebral. AF: anillo fibroso; NP: núcleo pulposo. Recuadro del esquema: foto superior. Flecha: fibras colágenas del fibrocartilago. Asterisco: abundante sustancia fundamental, no teñida, en el NP. Autor: Lic. Carlos Santamaría-Martín (CSM). Microfotografías del archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **anillo fibroso** está formado por fibrocartilago, dispuesto en láminas concéntricas; en las periféricas, las células son fibrocitos y en las profundas, condrocitos. La dirección de las fibras de colágeno se alterna en cada lámina. Es avascular y se nutre mediante difusión desde los

vasos en la cavidad medular y en el periostio de cada vértebra. La región externa posee terminaciones nerviosas. El anillo fibroso es más grueso ventralmente y sus fibras colágenas se insertan en el delgado cartílago articular de las vértebras adyacentes. En las regiones dorsal y ventral del anillo, algunas de sus fibras son continuas con las de los ligamentos longitudinales dorsal y ventral, respectivamente. Entre las vértebras segunda y décima, además, las fibras colágenas se entremezclan con las de los ligamentos intrarticulares de la cabeza (que unen la cabeza de unas costillas con la de su contralateral). Durante el envejecimiento ocurren cambios degenerativos en el fibrocartílago del disco.

El **núcleo pulposo** (NP) es levemente excéntrico, desplazado hacia la zona dorsal del DI. En los animales jóvenes posee consistencia gelatinosa y es traslúcido, avascular y no innervado. La matriz extracelular (MEC) es muy abundante. Aproximadamente el 80 % de ella es agua; también son abundantes los proteoglicanos como el agregano. Los glicosaminoglicanos (GAG) que se encuentran en mayor proporción son el condroitín sulfato, queratán sulfato y hialuronato. El colágeno predominante es de tipo II. Las células, por el contrario, son escasas. Existen condrocitos, formando pequeños grupos, fibrocitos y células fisalíferas⁵⁰ (o de la notocorda), más grandes, agrupadas y con numerosas inclusiones de glucógeno. Las células fisalíferas ejercen un rol relevante en el mantenimiento de la MEC del núcleo pulposo, mediante la liberación de factores de crecimiento. La principal función del NP es la absorción y distribución radial de cargas hacia el anillo fibroso. Con el incremento de la edad, la concentración de GAG, el volumen del agua y la cantidad de condrocitos decrecen, en tanto que aumenta la cantidad de fibrocitos. Como consecuencia, el núcleo se vuelve más rígido; incluso puede calcificarse. Estos cambios degenerativos ocurren en todos los animales debido al envejecimiento, pero son más rápidos en adultos de algunas razas de perros denominadas condrodistróficas⁵¹ en quienes, además, disminuye rápidamente la cantidad de células fisalíferas. En esa situación, el núcleo produce la rotura del anillo fibroso y se desliza hacia el canal medular (hernia de disco). La protrusión del núcleo compromete la integridad y, por lo tanto, la función de la médula espinal en el segmento afectado. La lesión medular es menos probable entre las vértebras segunda y décima debido al refuerzo ligamentoso en esos segmentos.

En la mayoría de los mamíferos la articulación entre cada pubis e isquion con su contralateral es una sínfisis: la **sínfisis pélvica**⁵². Las superficies articulares están recubiertas por un delgado

⁵⁰ El nombre de fisalíferas se ha dado a las células de la notocorda por su apariencia vacuolada (del griego: *physallis*, burbuja y *phoros*, "que lleva, que carga": células con burbujas). Son estas uno de los tipos de células que observaba y estudiaba Theodor Schwann, las células de la cuerda dorsal (notocorda) de larvas de rana; en ellas descubrió el núcleo, cuando aún se desconocía su función. Sobre la base de sus observaciones, compartidas y discutidas con Schleiden, es que se extiende lo conocido en células vegetales a las animales, y ambos postulan la teoría celular.

⁵¹ Ejemplos de razas condrodistróficas: dachshund, bulldog francés, basset hound, pekinés, entre otras.

⁵² En animales como los murciélagos hay gran dimorfismo sexual en esta articulación: es una sínfisis en el macho, pero una sinfibrosis en la hembra. En ellas, el canal de parto se amplía hasta alcanzar quince veces su tamaño inicial, a expensas de la relajación del tejido conectivo que forma la articulación.

cartílago hialino; entre ambas existe un fibrocartílago. Además, varios ligamentos de tejido conectivo denso regular forman parte de la articulación. En las especies domésticas ocurre cierto incremento de la flexibilidad de esta articulación conforme se acerca el parto, llamada **relajación**, inducida por la hormona relaxina, principalmente. En las hembras de algunos roedores y murciélagos y en la especie humana el cambio es más notorio: ocurre la completa remodelación del fibrocartílago de la sínfisis, que se transforma en un ligamento elástico (tejido conectivo elástico). De esta manera pueden separarse las mitades de la cintura pélvica y se amplía el canal de parto. Esta remodelación involucra la participación de variadas moléculas, células y procesos como formación de nuevos vasos, plasticidad de los fibroblastos y cambios en el metabolismo del colágeno, de la elastina, y en las proporciones de proteoglicanos. En momentos cercanos al parto se produce también la relajación del tejido conectivo de los ligamentos sacroilíacos y de los pliegues de la vagina y la dilatación del cuello uterino. Durante el posparto se produce la recuperación, es decir, la remodelación mediante la cual la sínfisis vuelve al estado preparto. Como parte del envejecimiento, esta articulación se osifica, a distinta edad y con diferente rapidez aun entre individuos de la misma especie⁵³; en general la osificación comienza en la porción púbica.

Articulaciones sinoviales

En las articulaciones sinoviales los huesos involucrados se encuentran separados por un espacio denominado **cavidad sinovial o articular**, llena de **líquido sinovial** (también denominado fluido articular o sinovia), limitada por los **cartílagos articulares** y por una **cápsula** (**Fig. 4**). Algunas articulaciones sinoviales poseen estructuras fibrocartilaginosas denominados en general discos (cuando poseen forma de medialuna se denominan meniscos). La articulación coxofemoral posee, además, un reborde cartilaginoso que se denomina labio acetabular. La existencia de la cavidad articular posibilita movimientos relativamente amplios, por lo que todas las articulaciones sinoviales son también diartrosis.

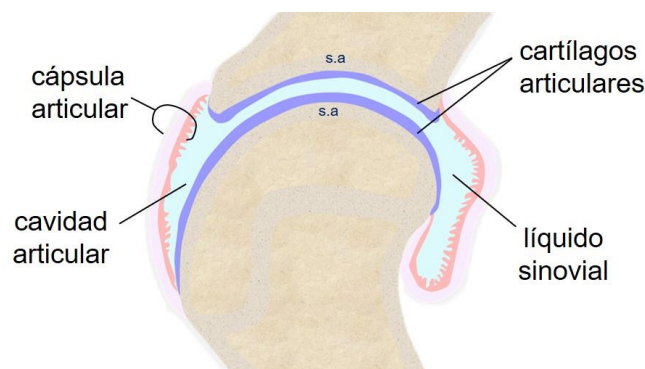


Figura 4. Componentes constantes de las articulaciones sinoviales. s.a: superficie articular. Autora: MED.

⁵³ Por ejemplo, en los perros la osificación de la sínfisis pélvica ocurre entre los dos años y medio y los seis años.

Cartílago articular

En la mayor parte de las articulaciones de los mamíferos está formado por **tejido cartilagi-
noso hialino**⁵⁴. Reviste las superficies articulares de las epífisis óseas. En los animales domés-
ticos mide entre uno y dos milímetros de espesor, es más grueso en grandes especies y en
articulaciones como la de la rodilla, la articulación más grande, más compleja en sus movimien-
tos y la que soporta más peso. Es flexible, translúcido, blanco azulado o rosado en los jóvenes y
amarillento en individuos de mayor edad. Carece de pericondrio, no se encuentra innervado y es
avascular (carece de vasos sanguíneos y linfáticos). Sus células se nutren y eliminan desechos
por difusión a partir del líquido sinovial y de los vasos del tejido conectivo circundante. La MEC
cartilaginosa contiene **abundantes GAG**, ligados a moléculas de agua, que otorgan resistencia
al cartílago articular frente a fuerzas de compresión. Cuando durante el movimiento articular el
cartílago es alternativamente comprimido y descomprimido, su matriz libera agua hacia la cavi-
dad y la embebe, respectivamente. A diferencia de la mayoría de los condrocitos, que suelen
proliferar durante toda la vida, la cantidad de células que se dividen en los cartílagos articulares
de los mamíferos suele ser inferior al 1 % de la población total de condrocitos en el cartílago
articular adulto.

El cartílago articular posee distintas zonas, que desde la cavidad sinovial hacia el hueso sub-
condral son: superficial, transicional, radial y calcificada (**Fig. 5**). Las grietas del cartílago articu-
lar, que ocurren en el marco de algunas enfermedades degenerativas, siguen la dirección de las
fibras de colágeno en cada capa; como consecuencia de esa rotura hay desprendimiento carti-
laginoso. La insensibilidad del cartílago explica que el dolor articular no se presenta temprana-
mente en las lesiones articulares que lo involucran. En algunos animales como los caballos y
bovinos se hallan normalmente pequeñas áreas prácticamente carentes de cartílago, denomina-
das fosas sinoviales, desde muy temprana edad.

⁵⁴ En la articulación temporomandibular es fibrocartilaginosa.

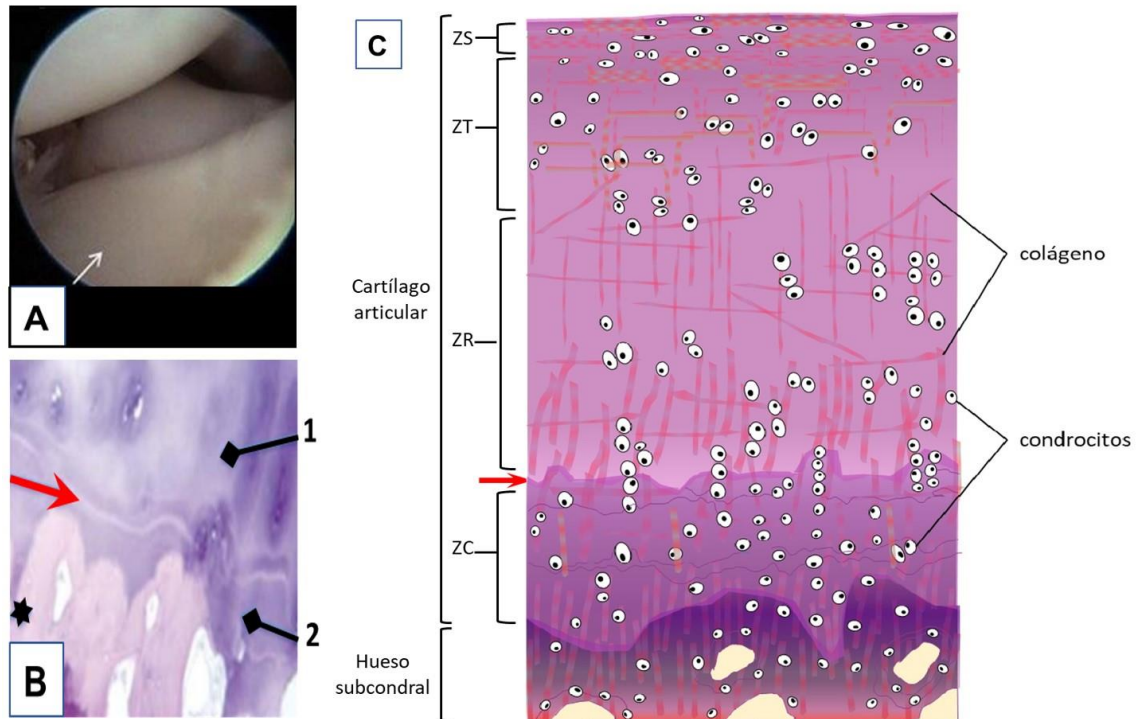


Figura 5. Cartílago articular (CA). A. Imagen macroscópica mediante artroscopía, codo de perro. B. 1: cartílago no calcificado; 2: cartílago calcificado; flecha: línea de calcificación; estrella: hueso subcondral. C. Esquema de las zonas del CA. ZS: superficial; ZT: transicional; ZR: radial; ZC: calcificada. A. Autores: Villamonte-Chevalier, A. et al. B. Autores: Hollander, A. et al. (ver ref). C. Autor: CSM.

Cápsula articular

La cápsula articular está formada por tejido conectivo; se inserta en cercanía o a distancia variable de las superficies articulares y es la estructura que conecta a los huesos que articulan. Está compuesta por una **membrana sinovial**, interna, y una **membrana fibrosa**, externa (**Fig. 6**). En las articulaciones simples la cápsula incluye a dos superficies articulares, por ejemplo, el acetábulo y la cabeza del fémur; en la complejas existe una sola cápsula común a varias superficies articulares. Por ejemplo, en la articulación femorotibiorrotuliana o babilla, equivalente a la rodilla de la especie humana, la cápsula incluye a las articulaciones femorotibial, femorrotuliana y tibioperonea proximal.

La **membrana sinovial** (Ms) está orientada hacia la cavidad sinovial y forma su límite a manera de una pared, sin recubrir a los cartílagos articulares. En algunos sitios de la articulación la Ms se encuentra plegada hacia la cavidad; esos pliegues o proyecciones se denominan **vellosidades**. En otros sectores puede ser muy delgada, del espesor de una o dos células. La Ms está formada por dos zonas denominadas **íntima sinovial** y **subsinovia** o subíntima. La **íntima sinovial** es un revestimiento de tejido conectivo con características y disposición celular únicas, expuesta hacia la cavidad articular. Entre esta íntima y la membrana fibrosa se encuentra la **subsinovia**, dispuesta externamente a la íntima y constituida por tejido conectivo laxo con vasos sanguíneos y linfáticos y abundantes células migrantes (**Fig. 6**).

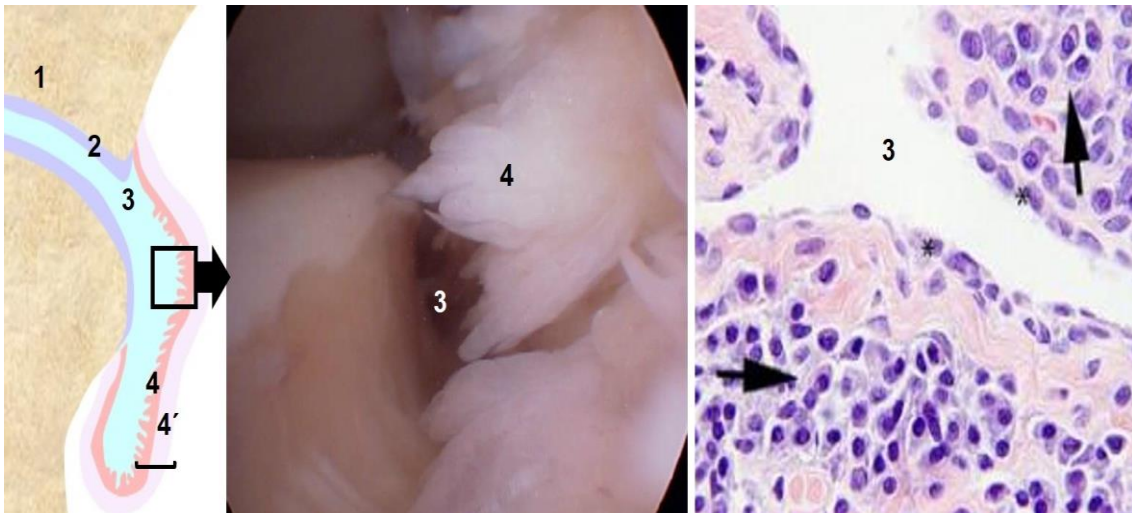


Figura 6. Articulación sinovial. Izquierda: esquema. 1: superficie articular; 2: cartílago articular; 3: cavidad sinovial; Corchete (horizontal): cápsula articular. 4: membrana sinovial; 4': membrana fibrosa. Centro: vellosidades de la membrana sinovial (foto a partir de artroscopia de la articulación mediocarpal, caballo). Derecha: membrana sinovial, babilla, perro. Asterisco: íntima sinovial; flechas: subsinovia. HE. A: MED; B: Serena, A (ver ref.). C: imagen cortesía del Dr. Raymond Wang (ver ref.).

Tanto la naturaleza de las células de la **membrana sinovial** como el **origen del líquido sinovial** fueron motivo de discusión durante casi dos siglos. Desde mediados del siglo XVIII hasta las primeras décadas del siglo XX, se consideró a sus células como “epiteliales”, “mesoteliales”, “endoteliales”, “glandulares”, sobre la base de su aspecto y del hecho de orientarse hacia una cavidad con líquido. Solo dos trabajos aislados, considerados erróneos en su época, postulaban que se trataba de células del tejido conectivo; este último hecho se corroboró en la década de 1930 mediante estudios en cultivos celulares y métodos histoquímicos. Tiempo más tarde, mediante microscopía electrónica, se describieron las poblaciones celulares que forman la Ms. La íntima sinovial está formada por dos tipos celulares, los **sinoviocitos tipo A y tipo B**, que se disponen formando capas discontinuas; debido a esta discontinuidad, el líquido sinovial está expuesto a la matriz extracelular de la Ms, de la que se considera una extensión (**Fig. 7**).

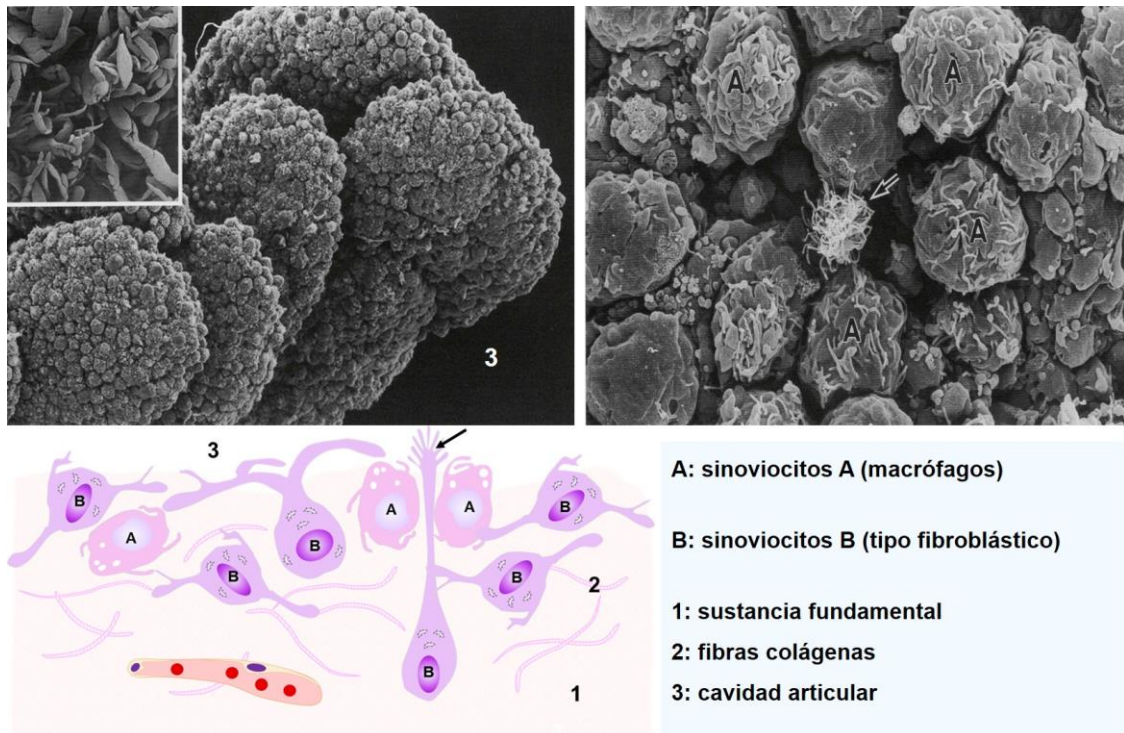


Figura 7. Membrana sinovial. Foto superiores: vellosidades de la Ms, microscopía electrónica de barrido con crecientes aumentos. Esquema: revestimiento discontinuo de la membrana sinovial. Flechas (en foto y esquema): “penacho” de microvellosidades de algunos sinoviocitos B. Fotos cortesía del Dr. Toshihiko Iwanaga. Esquema: MED (ver ref.).

Los **sinoviocitos tipo A** son **macrófagos** sinoviales (con actividad fagocítica y de presentación de antígenos). Estas células degradan componentes extracelulares y fagocitan restos celulares y desechos de la cavidad sinovial; pueden desprenderse de la membrana y encontrarse como hallazgo normal en el líquido sinovial o ingresar a los vasos linfáticos de la zona subíntima. Los **sinoviocitos tipo B**, o de **tipo fibroblástico**, poseen las características comunes a las células secretoras de proteínas. Secretan componentes del líquido sinovial y de la MEC de la membrana sinovial como hialuronato, otros GAG, colágeno, fibronectina, fosfolípidos. Forman una lámina basal fragmentada a su alrededor y se unen a células vecinas mediante desmosomas y nexos. Poseen capacidad proliferativa.

En el espesor de la membrana sinovial puede existir tejido adiposo, que forma las denominadas almohadillas adiposas articulares en las grandes articulaciones (**Fig. 8**). Se trata de tejido adiposo blanco cuya regulación metabólica varía parcialmente con respecto al de otras localizaciones, ya que mantiene su volumen relativamente constante en situaciones extremas como el ayuno prolongado. Además de su conocida función de protección de las superficies mediante la amortiguación de los choques, este tejido posee células madre mesenquimáticas con capacidad condrogénica. Más recientemente se ha comprobado en animales domésticos que la almohadilla adiposa infrapatelar libera, como en la especie humana, numerosas sustancias proinflamatorias

involucradas, por ejemplo, en la patogenia⁵⁵ de la osteoartrosis que sigue a la enfermedad de los ligamentos cruzados en el perro.

La **membrana fibrosa** está compuesta por tejido conectivo denso irregular y es continua con el tejido conectivo denso que forma el periostio de los huesos adyacentes. Su grosor está relacionado con la carga que soporta la articulación. La membrana fibrosa está poco vascularizada pero muy innervada. Ciertas porciones son más gruesas y forman ligamentos intracapsulares, no separables del resto de la membrana fibrosa. Externamente, la articulación se encuentra reforzada por ligamentos adicionales, bandas fibrosas que, además de contribuir a la unión de los huesos, restringen los movimientos a las direcciones y extensiones requeridas. En algunas articulaciones la membrana fibrosa está prácticamente sustituida por los tendones que discurren sobre la articulación.

Como elementos inconstantes extrarticulares, que contribuyen a la estabilidad articular se encuentran pequeños huesos denominados sesamoideos⁵⁶ (**Fig. 8**). Se considera que el mayor de ellos es la rótula, que se desarrolla a partir del fémur.

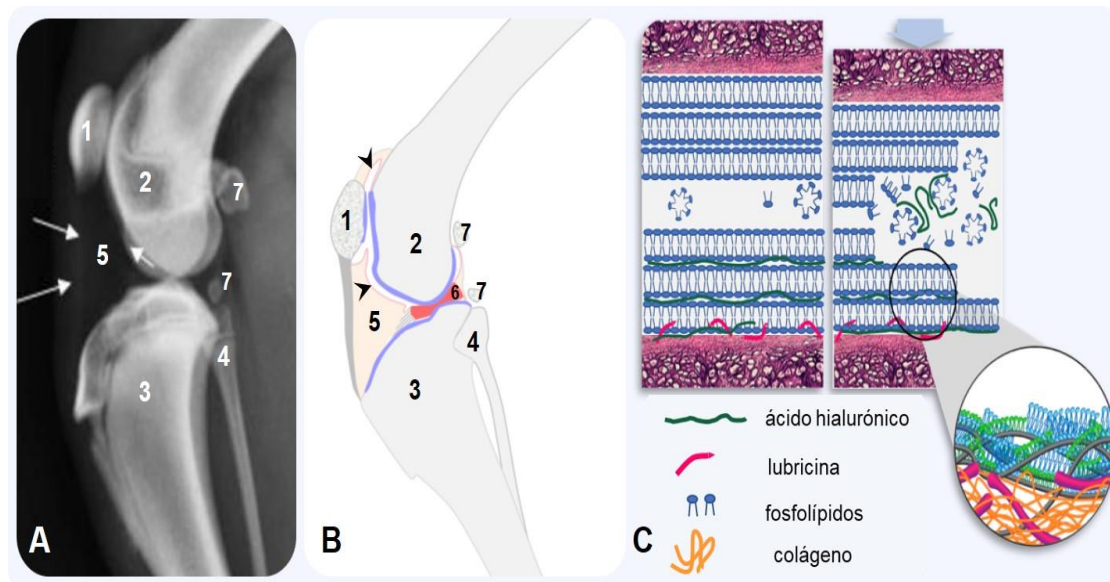


Figura 8. Articulación femorotibiorrotuliana. 1: rótula; 2: fémur; 3: tibia; 4: peroné; 5: almohadilla adiposa infrapatelar; 6: menisco; 7: huesos sesamoideos; flechas: íntima sinovial. A. Radiografía, flechas: posición de la almohadilla adiposa infrapatelar. B. Esquema simplificado. C. Esquemas de la disposición de las moléculas lubricantes articulares cuando la articulación no soporta peso (izq.) y sometidas a peso (der.). Círculo: disposición de moléculas lubricantes en la interfase líquido sinovial/cartilago articular. A: Mistieri, M. et al. B y C. MED. Círculo: Lin, W. et al. (ver ref).

⁵⁵ Mecanismos mediante los que se desarrolla una enfermedad.

⁵⁶ Curiosamente Galeno (médico y filósofo griego que vivió en el siglo II) denominó así a estos pequeños huesos por su similitud con las semillas de sésamo.

Líquido sinovial

Este **líquido** tiene un aspecto similar al de la clara del huevo⁵⁷, es transparente, de alta viscosidad, brillante. Puede ser incoloro o amarillo claro. En función de la especie y la articulación de la que se trate, su volumen varía entre unos pocos mililitros hasta 30-40 mL. Tiene funciones de lubricación y nutrición de las superficies cartilaginosa y de la Ms. Se considera un **ultrafiltrado plasmático** (a través de los capilares fenestrados de la zona subíntima) **con macromoléculas agregadas** mediante secreción por los sinoviocitos tipo B. Está formado por agua, glucosa, electrolitos, proteoglicanos, glicoproteínas como la **lubricina**, **hialuronato** y **fosfolípidos activos de superficie** (secretados). Los fosfolípidos se disponen principalmente en bicapas, en la interfase líquido sinovial/cartílago articular (**Fig. 8**). La concentración proteica del líquido sinovial es de aproximadamente 25 % de la proteinemia⁵⁸ del animal. Posee muy escasos o ningún eritrocito y bajo número de células nucleadas, la mayor parte de las cuales son sinoviocitos tipo A (macrófagos).

La lubricación eficiente y la baja fricción son esenciales para el funcionamiento adecuado de la articulación. Si bien se pensaba que el hialuronato era la principal molécula lubricante articular, más recientemente se considera que las láminas de fosfolípidos y la lubricina ejercen roles igualmente importantes. Esta última, se encuentra altamente glicosilada y se dispone como un tapiz compuesto por monómeros y dímeros sobre el cartílago articular.

Estructuras fibrocartilaginosas inconstantes

Se las llama así porque se encuentran solamente en algunas articulaciones sinoviales. Se trata de placas de tejido fibrocartilaginoso que hacen congruentes a superficies articulares. Ellas son: el disco de la articulación temporomandibular (ATM), los meniscos y el *labrum*. El **disco de la ATM** es una estructura fibrocartilaginosa que, mediante ligamentos rostrales y caudales es continua con la cápsula articular, a la que se encuentra fusionada también en su periferia. Como consecuencia, la cavidad articular está dividida completamente en un compartimiento superior y uno inferior, con membranas sinoviales independientes y participación en diferentes momentos de los movimientos articulares. En cada articulación femorotibial se encuentran dos discos fibrocartilaginosos semilunares, con la concavidad orientada hacia el plano medio, denominados **meniscos**⁵⁹ (**Fig. 8**). Son asimétricos, más anchos en su curvatura convexa o lateral, y se encuentran solo parcialmente unidos en algunos sectores con la cápsula, por eso la división que generan

⁵⁷ De ese parecido proviene su nombre (*syn*: junto; *ovum*: huevo).

⁵⁸ La proteinemia es la concentración de proteínas en el plasma sanguíneo.

⁵⁹ De origen griego, mene: luna, -isco: diminutivo: pequeña luna

en la cavidad no es total. Sus extremos craneal y caudal se denominan cuernos. En sus dos tercios externos el fibrocartílago posee características más propias de tejido conectivo ordinario, las células son fibroblastos y predominio de colágeno tipo I. En el tercio interno las células son condrocitos y predomina el colágeno tipo II. La vascularización es abundante en la curvatura lateral, convexa, y disminuye hacia la zona medial (**Fig. 9**).

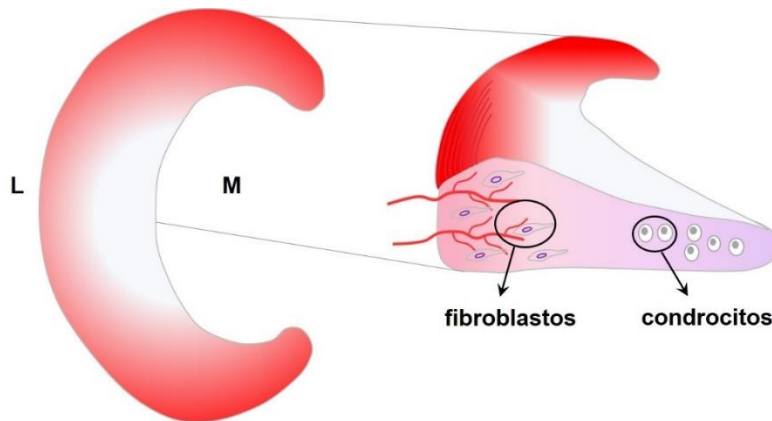


Figura 9. Forma aproximada de un menisco y características de sus sectores. MED.

Aproximadamente el 70 % de su MEC está constituido por agua, relativamente más abundante en el cuerno caudal. El volumen restante está formado mayormente por fibras colágenas; a diferencia del cartílago articular, la proporción de proteoglicanos es muy baja. Los meniscos están inervados, principalmente en los cuernos, mediante terminaciones libres (receptores de dolor) y mecanorreceptores (capítulo 22).

Además de adaptar las superficies articulares, los meniscos incrementan el rango de movimientos de las articulaciones en variedad y extensión, reducen el desgaste de los cartílagos articulares, proveen mayor estabilidad a la articulación y tienen funciones de propiocepción. De su forma semilunar y la constitución fibrocartilaginosa dependen sus propiedades biomecánicas: los meniscos soportan el peso y distribuyen esa fuerza compresiva vertical deformándose de manera radial hacia su zona periférica, fibrosa. Además, afrontan fuerzas de tensión y fuerzas perpendiculares de corte que pueden llevar a su desgarramiento.

Las lesiones de los discos fibrocartilaginosa no son frecuentes, pero en el marco de la degeneración articular, por ejemplo, en los bovinos de razas lecheras, ocurre la erosión y luego destrucción total de los meniscos.

El reborde fibrocartilaginosa característico de la articulación coxofemoral se denomina **labio acetabular** o **labrum**; se inserta en el reborde óseo del acetábulo y lo circunscribe. El labio amplía la profundidad del acetábulo, de manera que incrementa la congruencia entre las superficies articulares.

Capacidad regenerativa del cartílago articular

La inflamación leve de la membrana sinovial, por diversas causas (traumas, virus, bacterias, autoanticuerpos⁶⁰ circulantes), generalmente es resuelta por variadas acciones de los sinoviocitos. En respuesta a diversos estímulos los sinoviocitos B responden con proliferación celular (hiperplasia). Este proceso es fundamental para la homeostasis articular, pero, si es desregulado (por ejemplo, en procesos inflamatorios crónicos) se producen cambios en las sustancias secretadas por estos sinoviocitos, lo que puede conducir a la degeneración del cartílago articular. Los sinoviocitos transformados suelen compararse con células cancerígenas, ya que evitan la apoptosis, proliferan rápidamente, migran, inducen formación de nuevos vasos y secretan enzimas que degradan la matriz extracelular. Si la lesión cartilaginosa es pequeña (de menos de 5 mm en los equinos) se produce reparación denominada intrínseca, a expensas de la proliferación y síntesis de matriz de condrocitos vecinos. Si la lesión es amplia y se extiende más allá de la línea de calcificación la reparación ocurre a partir de células mesenquimáticas del hueso subcondral y se denomina extrínseca.

Las consecuencias discapacitantes de estas condiciones degenerativas, especialmente de la osteoartritis (y, con menor frecuencia en animales, la artritis reumatoidea) ha llevado a investigar la capacidad regenerativa del cartílago articular en diversos modelos de experimentación, así como en la especie humana. Aunque el cartílago articular, avascular, posea pobre capacidad regenerativa si se lo compara con otras estructuras y tejidos, su caracterización como una estructura no regenerativa ha sido revertida en las últimas décadas. Se han realizado numerosos estudios en conejos, cabras, cerdos, perros y caballos. Además de las más obvias diferencias generales, como su peso, tamaño y grosor de los cartílagos, se descubrió una amplia diferencia en su capacidad regenerativa intrínseca. Esta es mucho mayor en los conejos que en el resto de los animales estudiados; en ellos ocurre la regeneración del cartílago articular en condiciones naturales a partir de las células mesenquimáticas de la médula ósea. Esto no acontece, o lo hace escasamente, en el resto de los modelos, así como en la especie humana. Más allá de la necesidad médica de resolver la afección de los pacientes, debido a las pérdidas económicas a causa de lesiones articulares de los caballos de deporte, en estos animales las investigaciones y tratamientos han tenido mayor atención y desarrollo.

La existencia y localización de células progenitoras de cartílago en el individuo adulto es un campo dinámico de investigación. Se han descrito potenciales nichos de células madre (que podrían participar en la reparación del cartílago articular) en el mismo cartílago, en la membrana sinovial, en una zona que circunda a la placa de crecimiento y en la almohadilla adiposa infrapatelar. En los perros, las células mesenquimáticas multipotentes sinoviales son las que exhibieron mayor potencial condrogénico. Este tipo de investigación contribuye al creciente desarrollo de opciones terapéuticas en medicina regenerativa.

⁶⁰ Anticuerpos generados contra elementos propios del individuo.

Referencias

- Aghashani, A., Verstraete, F. y Arzi, B. (2020) Temporomandibular joint gap arthroplasty in cats, *Frontiers in Veterinary Science*, 7:482. DOI:10.3389/fvets.2020.00482.
- Hall, B. (2007). *Fins into Limbs: Evolution, Development and Transformation*. Chicago: The University of Chicago Press.
- Aspinall, V. y Capello, M. (2009). *Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook*. 2^{da} ed. Butterworth-Heinemann.
- Aughey E. y Frye F.L. (2001). *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Londres: Manson Publishing Ltd.
- Barland, P., Novikoff, A. y Hamerman, D. (1962) Electron microscopy of the human synovial membrane, *The Journal of Cell Biology*, 14, pp. 207-220. DOI: 10.1083/jcb.14.2.207
- Bhattaram, P. y Chandrasekharan, U. (2017) The joint synovium: a critical determinant of articular cartilage fate in inflammatory joint diseases, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 62, pp. 86-93. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.05.009
- Brüel, A., Christesen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Chen S, Peiliang Fu, P. Wu, H. y Pei, M. (2017) Meniscus, articular cartilage, and nucleus pulposus: a comparative review of cartilage-like tissues in anatomy, development, and function, *Cell and Tissue Research*, 370(1), pp. 53–70. DOI:10.1007/s00441-017-2613-0.
- Chu, C.R., Szczodry, M. y Bruno, S. (2010) Animal models for cartilage regeneration and repair, *Tissue Engineering: Part B*, 16(1), pp. 105-115. DOI: 10.1089=ten.teb.2009.0452.
- Cokelaere, S., Malda, J. y van Weeren, R. (2016) Cartilage defect repair in horses: current strategies and recent developments in regenerative medicine of the equine joint with emphasis on the surgical approach, *The Veterinary Journal*, 214, pp. 61-71. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.02.005.
- Crelin, E. y Newton, E. (1969) The pelvis of the free-tailed bat: sexual dimorphism and pregnancy changes, *Anatomical Records*, 164: 349-358. DOI:10.1002/ar.1091640310.
- de Sousa, E., Ladeira Casado, P., Moura Neto, V., Leite Duarte, M. y Pinheiro Aguiar, D. (2014) Synovial fluid and synovial membrane mesenchymal stem cells: latest discoveries and therapeutic perspectives, *Stem Cell Research and Therapy*, 5(5):112. DOI: 10.1186/scrt501.
- Dédinaité, A., Florian Wieland, D., Beldowski, P. y Claesson, P. (2019) Biolubrication synergy: hyaluronan–phospholipid interactions at interfaces, *Advances in Colloid and Interface Science*, 274, 102050. DOI: 10.1016/j.cis.2019.102050.
- Dyce, K., Sack, W. y Wensing, C. (2010). *Anatomía Veterinaria*. 4^{ta} ed. Bogotá: Manual Moderno.
- Erwin, M., Ashman, K., O'Donnel, P. e Inman, R. (2006) Nucleus pulposus notochord cells secrete connective tissue growth factor and up-regulate proteoglycan expression by intervertebral disc chondrocytes, *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), pp. 3859–3867. DOI: 10.1002/art.22258.

- Eyal, S., Blitz, E., Shwartz, Y., Akiyama, H., Ronen, S. y Zelzer, E. (2015) On the development of the patella, *Development*, 142, pp. 1-9. DOI:10.1242/dev.121970.
- Eurell, J.A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Goswami, A., Foley, L. y Weisbecker, V. (2013) Patterns and implications of extensive heterochrony in carnivoran cranial suture closure, *Journal of Evolutionary Biology*, 26, pp. 1294-1306. DOI: 10.1111/jeb.12127.
- Grant Maxie, M. (2016). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 6^{ta} ed. St. Louis: Elsevier.
- Grova, M., Lo, D., Montoro, D., Hyun, J., Chung, M., Wan, D. y Longaker, M. (2012) animal models of cranial suture biology, *The Journal of Craniofacial Surgery*, 23(7), pp. 1954-1958. DOI:10.1097/SCS.0b013e318258ba53.
- Hiscock, T., Tschopp, P. y Tabin, C. (2017) On the formation of digits and joints during limb development. *Developmental Cell*, 41, pp. 459-465. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.04.021.
- Iwanaga, T., Shikichi, M., Kitamura, H., Yanase, H. y Nozawa-Inoue, K. (2000) Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint, *Archives of Histology and Cytology*, 63(1), pp. 17-31. DOI: 10.1679/aohc.63.17.
- Jay, G.D. y Waller, K.A. (2014) The biology of lubricin: near frictionless joint motion, *Matrix Biology*, 39, pp. 17–24. DOI: 10.1016/j.matbio.2014.08.008.
- Karlsson, C., Thornemo, M., Barreto Henriksson, H. y Lindahl, A. (2009) Identification of a stem cell niche in the zone of Ranvier within the knee joint, *The Journal of Anatomy*, 215, pp. 355-363. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01115.x.
- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2016). *Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier Health Sciences.
- König, H. y Liebich, H. (2020). *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. 3^{ra} ed. Munich: Schattauer.
- Labusca, L. y Zugun-Eloae, F. (2018) The Unexplored role of intra-articular adipose tissue in the Homeostasis and pathology of articular Joints, *Frontiers in Veterinary Science*, 5:35. DOI: 10.3389/fvets.2018.00035.
- Lee H, Grant Kirkland, W., Whitmore, R., Theis, K., Young, H., Richardson, A., Jackson, R. y Reid Hanson, R. (2014) Comparison of equine articular cartilage thickness in various joints, *Connective Tissue Research*, 55(5-6), pp. 339-347. DOI: 10.3109/03008207.2014.949698.
- Lee, E., Popowics, T. y Herring, S. (2019) Histological development of the fused mandibular symphysis in the pig, *The Anatomical Record*, 302, pp. 1372–1388. DOI: 10.1002/ar.23993.
- Lieberman, D. y Crompton, A. (2000) Why fuse the mandibular symphysis? a comparative analysis, *American Journal of Physical Anthropology*, 112, pp. 517–540. DOI:10.1002/1096-8644(200008)112:4<517::AID-AJPA7>3.0.CO;2-4.
- Longobardi, L., Li, T., Tagliaferro, L., Temple, J., Willcockson, H., Ye, P., Esposito, A., Xu, F. y Spagnoli, A. (2015) Synovial joints: from development to homeostasis, *Current Osteoporosis Reports*, 13(1), pp. 41–51. DOI:10.1007/s11914-014-0247-7.

- Pandiar, D. y Thammaiah, S. (2018) Physaliphorous cells, *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*, (22), pp. 296-297. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_265_18.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Petelska, A., Kazimierska-Drobny, K., Janicka, K., Majewski, T. y Urbaniak, W. (2019) Understanding the unique role of phospholipids in the lubrication of natural joints: an interfacial tension study, *Coatings*, 9(4), 264. DOI:10.3390/coatings9040264.
- Ravosa, M.J., Scott, J., McAbee, K., Veit, A. y Fling, A. (2015) Chewed out: an experimental link between food material properties and repetitive loading of the masticatory apparatus in mammals, *Peer J* 3;3:e1345. DOI: 10.7717/peerj.1345. eCollection 2015.
- Ravosa, J. y Hoghe, A. Function and fusion of the mandibular symphysis in mammals: a comparative and experimental perspective. En: Ross, C. y Kay, R. (2004). *Anthropoid Origins. New Visions*. Boston: Springer.
- Reece, W., Erickson, H., Goff, J., Uemura, E. (2015). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 13^{ra} ed. Pondicherry: SPi Publisher Services Wiley-Blackwell.
- Rodríguez, H., Ortega, H., Ramos, J., Muñoz- de-Toro, M. y Luque, E. (2003) Guinea-pig interpubic joint (symphysis pubica) relaxation at parturition: underlying cellular processes that resemble an inflammatory response, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1:113. DOI: 10.1186/1477-7827-1-113.
- Rux, D., Decker, R., Koyama, E. y Pacifici, M. (2019) Joints in the appendicular skeleton: developmental mechanisms and evolutionary influences, *Current Topics in Developmental Biology*, 133, pp. 119–151. DOI: 10.1016/bs.ctdb.2018.11.002.
- Sasaki, A., Mizuno, M., Ozeki, N., Katano, H., Otabe, K., Tsuji, K., Koga, H., Mochizuki, M. y Sekiya, I. (2018) Canine mesenchymal stem cells from synovium have a higher chondrogenic potential than those from infrapatellar fat pad, adipose tissue, and bone marrow, *Public Library of Science One*, 13(8):e0202922. DOI: 10.1371/journal.pone.0202922.
- Shikichi, M., Kitamura, H., Yanase, H., Konno, A., Takahashi-Iwanaga, H. e Iwanaga, T. (1999) Three-dimensional ultrastructure of synoviocytes in the horse joint as revealed by the scanning electron microscope, *Archives of Histology and Cytology*, 62(3), pp. 219-229. DOI: 0.1679/aohc.62.219.
- Schmidli, M., Fuhrer, B., Kurt, N., Senn, D., Drögemüller, M., Rytz, U., Spreng, D. y Forterre, S. (2018) Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease, *BMC Veterinary Research*, 14:161. DOI: 10.1186/s12917-018-1488-y.
- Schmidt, M. y Ondreka, N. Hydrocephalus in Animals. En: Cinalli, G., Özek, M. y Sainte-Rose, C. (2019). *Pediatric Hydrocephalus*. Cham: Springer.
- Scott, J., Hogue, A. y Ravosa, M. (2012) The adaptive significance of mandibular symphyseal fusion in mammals, *Journal of Evolutionary Biology*, 25, pp. 661–673. DOI: 10.1111/j.1420-9101.2012.02457.x.

- Stanković, S., Vljaković, S., Bošković, M., Radenković, G., Antić, V. y Jevremović, D. (2013) Morphological and biomechanical features of the temporomandibular joint disc: an overview of recent findings, *Archives of Oral Biology*, 58, pp. 1475–1482.
DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.06.014.
- Steel, C. (2008) Equine synovial fluid analysis, *Veterinary Clinics Equine Practice*, 24, pp. 437-454. DOI: 10.1016/j.cveq.2008.05.004.
- Thompson, K., Moore, S., Tang, S., Wiet, M. y Purmessur, D. (2018) The chondrodystrophic dog: a clinically relevant intermediate- sized animal model for the study of intervertebral disc-associated spinal pain, *Journal of Orthopaedic Research- Spine*, 1:e1011. DOI:10.1002/jsp2.1011.
- Vaubel, E. (1933) The form and function of synovial cells in tissue cultures. I. Morphology of the cells under varying conditions, *The Journal of Experimental Medicine*, 58(1), pp. 63-83. DOI:10.1084/jem.58.1.63.
- Vaubel, E. (1933) The form and function of synovial cells in tissue cultures. II. The production of mucin, *The Journal of Experimental Medicine*, 58(1), pp. 85-95. DOI:10.1084/jem.58.1.85.
- Warren, S., Brunet, L. Harland, R., Economides, A. y Longaker, M. (2003) The BMP antagonist noggin regulates cranial suture fusion, *Nature*, 422, pp. 625-629. DOI:10.1038/nature01545.
- Williams, S., Vinyard, C., Wall, C. y Hylander, W. (2014) Mandibular corpus bone strain in goats and alpacas: implications for understanding the biomechanics of mandibular form in selenodont artiodactyls, *Matrix Biology*, 39, pp. 17–24.
DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.01008.x.
- Wooley, P., Grimm, M., Radin, E. The structure and function of joints. En: Koopman, W. y Moreland, L. (2005). *Arthritis and Allied Conditions*. 15^{ta} ed. Lippincott Williams & Wilkins.

Referencias de figuras

- Figuras 1, 4, 9. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED), FCV-UNLP.
- Figura 2. A: Autor: Thegreenj. URL: t.ly/JaZv. Licencia CC-BY-NC-ND 3.0. B y C: Savoldi, F., Xu, B., Tsoi, J., Paganelli, C. y Matinlinna, J. (2018) Anatomical and mechanical properties of swine midpalatal suture in the premaxillary, maxillary, and palatine region, *Scientific Reports*, 8, 7073. DOI: 10.1038/s41598-018-25402-y. Licencia CC BY-4.0.
- Figura 3. Esquema. Autor: Lic. Carlos Santamaría Martín (CSM). Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 5. A. Villamonte-Chevalier, A., van Bree, H., Broeckx, B., Dingemans, W., Soler, M., Van Ryssen, B. y Gielen, I. Assessment of medial coronoid disease in canine lame elbow joints: a sensitivity and specificity comparison of radiographic, computed tomographic and arthroscopic findings. Licencia: CC-BY-4.0. B: Hollander, A, Dickinson, S y Kafienah, W. (2010). C. Autor: CSM.
- Figura 6. A: MED. B: Serena Alberto. (2005) Synovial membrane microarthroscopy of the equine midcarpal joint: technique application and evaluation of four vital stains. Auburn University.

Trabajo de tesis (MSc.) C. Cortesía del Dr. Raymond Wang, Hospital de niños del condado de Orange, EE. UU. En: Wang, R., Aminianb, A., McEntee, M., Kan, S., Simonaro, C. Lamanna, W., Lawrencef, R., Ellinwood, M., Guerra, C., Le, S. y Dickson, P. (2014) Intra-articular enzyme replacement therapy with rhIDUA is safe, well-tolerated, and reduces articular GAG storage in the canine model of mucopolysaccharidosis type I, *Molecular Genetics and Metabolism*, 112, pp. 286–293. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.05.015.

Figura 7. Fotos. Cortesía del Dr. Toshihiko Iwanaga. Universidad de Hokkaido, Japón. En: Shikichi, M. y col. (ver referencia completa) Esquema: MED.

Figura 8. A: Mistieri, M., Maldonado Gomes, E., Pail dos Santos, E., Kniphoff da Cruz, I. (2020) Partial tear of the long digital extensor tendon in a dog, *Ciência Rural- Santa Maria*, 50:3, e20190659. Licencia CC-BY-4.0. B y C: MED; Círculo: Lin, W., Liu, Z., Kampf, N. y Klein, J. (2020) The role of hyaluronic acid in cartilage boundary lubrication, *Cells*, 9(7), 1606. DOI:10.3390/cells9071606. Licencia: CC-BY-4.0.

CAPÍTULO 8

Sangre o tejido sanguíneo

Mirta Alicia Flamini y Claudio G. Barbeito

Introducción

La **sangre** o **tejido sanguíneo** es un tejido líquido que está contenido y circula por los vasos que forman parte de un sistema tubular cerrado, el **sistema circulatorio cardiovascular**, y se mantiene en movimiento regular impulsada por la contracción del corazón.

La sangre representa aproximadamente el 7 % del peso total del individuo. Está formada por los elementos formes (células o sus derivados) y el **plasma**, que constituye el 55 % del volumen sanguíneo. Por la abundancia de su porción extracelular (el plasma) en algunos textos se clasifica al tejido sanguíneo como una variedad de tejido conectivo especializado. Sin embargo, debido a las grandes diferencias entre la MEC del tejido conectivo y el plasma, que no es sintetizado por las propias células del tejido y que además carece de colágeno, también puede considerarse un quinto tejido básico.

Los elementos formes de la sangre son los **eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes)**, los **leucocitos (glóbulos blancos)** y las **plaquetas**. De ellos, las únicas células completas, con capacidad de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, son los leucocitos. Los eritrocitos se originan como resultado de un proceso de diferenciación celular que finaliza con la pérdida del núcleo y las organelas. Por último, las plaquetas son fragmentos celulares que se forman a partir de un precursor: el megacariocito (capítulo 9).

La sangre es un líquido viscoso, rojo oscuro por la presencia de **hemoglobina**, un pigmento localizado en el interior de los eritrocitos. Si la sangre recién extraída permanece en reposo, forma en el fondo del recipiente una masa gelatinosa llamada coágulo; este coágulo consiste en una malla de la proteína **fibrina** que retiene a los elementos formes. La fibrina deriva del fibrinógeno, una proteína plasmática sintetizada en el hígado. El sobrenadante es un líquido amarillento que recibe el nombre de **suero**. Si se coloca la muestra de sangre en un frasco que contenga un anticoagulante, como el EDTA (ácido etilendiaminotetracético), los elementos formes de la sangre precipitan y el sobrenadante es el **plasma**. La diferencia entre el plasma y el suero es que el primero contiene fibrinógeno y el segundo no lo posee, porque esta proteína se ha transformado en fibrina que contribuye a la formación del coágulo (**Fig. 1**).

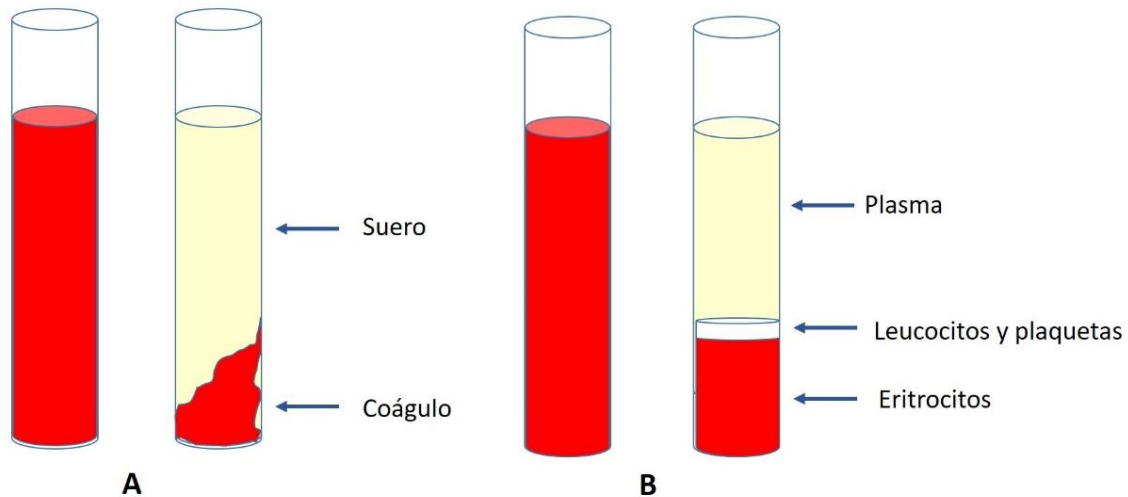


Figura 1. Esquema. A. Sangre extraída sin anticoagulante y B, con anticoagulante. Autora: Mirta Alicia Flamini (ver ref.).

Ningún tejido es inspeccionado tan frecuentemente con propósitos diagnósticos y de control como la sangre. Su estado líquido permite analizar las características morfológicas de sus elementos formes mediante un estudio microscópico sencillo: el frotis sanguíneo, que puede ser realizado en un consultorio veterinario. De esta manera, puede obtenerse información importante para determinar la enfermedad que afecta al paciente. También se realizan numerosos estudios a partir del plasma y, con mayor frecuencia, del suero, como la determinación de la concentración de glucosa, y de proteínas y el estudio del perfil lipídico, entre otros.

Plasma

El **plasma** es la fase líquida de la sangre. No solo es el medio en el que se encuentran los elementos formes, sino que también posee numerosas funciones propias, muchas de ellas relacionadas con el transporte, tanto de sustancias sintetizadas por el propio organismo, como de aquellas que le son administradas (por ejemplo, medicamentos).

El plasma posee componentes **inorgánicos** y **orgánicos**. Los primeros representan el 90 % del plasma; de ellos, el más abundante es el agua que actúa como solvente y le otorga la fluidez al tejido. El resto son aniones como cloruro, bicarbonato, fosfatos y sulfatos, y cationes como calcio, potasio, sodio, magnesio, etc. Otros elementos, denominados oligoelementos, como hierro, cobre, cobalto, manganeso, yodo se encuentran en porcentajes muy bajos, aunque su presencia es fundamental para mantener la homeostasis y la salud del animal.

Los componentes **orgánicos** más abundantes son las **proteínas plasmáticas**. La **albúmina** es la más pequeña de ellas, se sintetiza en el hígado y su función principal es mantener la presión coloidosmótica. Las **globulinas** incluyen un grupo muy heterogénea de proteínas de peso molecular variable y se dividen en varias fracciones, muchas de ellas actúan como transportadores

de distintas sustancias, mientras que la fracción **gamma (γ -globulinas)** comprende a las inmunoglobulinas o anticuerpos, fundamentales para la inmunidad. A diferencia del resto de las proteínas mencionadas, las inmunoglobulinas no se sintetizan en el hígado, sino que son secretadas por células del sistema inmune. El **fibrinógeno**, como ya se mencionó, se transforma en fibrina, proteína que forma una malla durante la coagulación de la sangre, proceso que contribuye a evitar hemorragias.

Dentro de los restantes componentes orgánicos, se encuentran: glucosa, compuestos nitrogenados derivados del metabolismo proteico (urea, ácido úrico) y algunos lípidos (triacilglicéridos, esteroides). Estos últimos, no son hidrosolubles y circulan por la sangre unidos a proteínas. Algunos compuestos orgánicos son hormonas que circulan desde su sitio de producción hasta sus células blanco. Cuando las hormonas son proteínas o péptidos se encuentran libres en el plasma, en cambio cuando son esteroides o aminoácidos lo hacen unidas a proteínas transportadoras.

Elementos formes de la sangre

Aunque es posible reconocer los elementos formes en un corte de tejido (**Fig. 2**), no se necesita de la técnica histológica convencional para estudiar sus características morfológicas. El método que se utiliza para estos estudios es la realización del **frotis o extendido** y su posterior coloración con técnicas como la de **May Grünwald-Giemsa (MGG)** (capítulo 3).

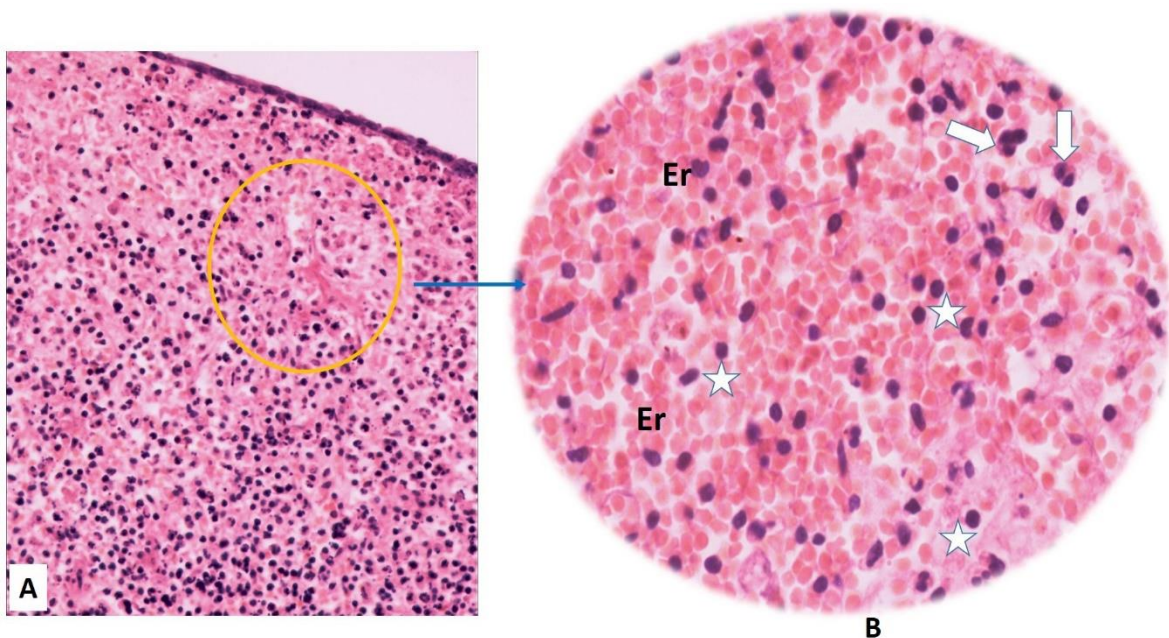


Figura 2. Microfotografía. A. Sangre en un corte histológico de útero. 10x. B. Magnificación del sector de A encerrado en el círculo. Estrellas: linfocitos; flechas: eosinófilos; Er: eritrocitos. 40x. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Eritrocitos

Los eritrocitos son los elementos formes de la sangre más abundantes y los que le confieren su color rojo característico. Se forman en la médula ósea a partir de precursores que son células completas, pero, antes de entrar en la circulación, pierden su núcleo, sus microtúbulos y todas sus organelas y, como consecuencia, no ocurre síntesis ni de ácidos nucleicos ni de proteínas. Solamente se conservan las enzimas de vías metabólicas esenciales como la glucólisis anaerobia. En los vertebrados no mamíferos el núcleo persiste, pero es de una capacidad transcripcional baja.

Los eritrocitos maduros quedan reducidos a una membrana plasmática y un citosol con un contenido muy alto de la proteína **hemoglobina** que es la causa del color rojo de la sangre en fresco y de la acidofilia del citoplasma luego de que se colorea con la técnica de MGG o con HE. En el animal vivo, los eritrocitos son amarillento-anaranjados, muy deformables y sin movilidad intrínseca. Cuando se encuentran en la corriente sanguínea experimentan notables variaciones de forma y así pueden adaptarse al calibre de los vasos sanguíneos.

Tienen una vida media en el gato de 70 días, en el perro de 120 días y en el caballo de 150 días. Los eritrocitos envejecidos son fagocitados por los macrófagos del bazo y del hígado. Los factores que generan el envejecimiento de los eritrocitos son poco conocidos, pero se sabe que la membrana de los eritrocitos envejecidos es menos flexible que la de los eritrocitos jóvenes y que con la edad disminuyen las enzimas que participan en la glucólisis anaeróbica. Además, los eritrocitos jóvenes están protegidos por una proteína de membrana que bloquea la fagocitosis.

Los eritrocitos en la mayoría de las especies de mamíferos son redondos vistos de frente y bicóncavos cuando se observan de perfil. La región central, que ocupaba el núcleo en la célula precursora, se encuentra deprimida y es más clara (**Fig. 3**).

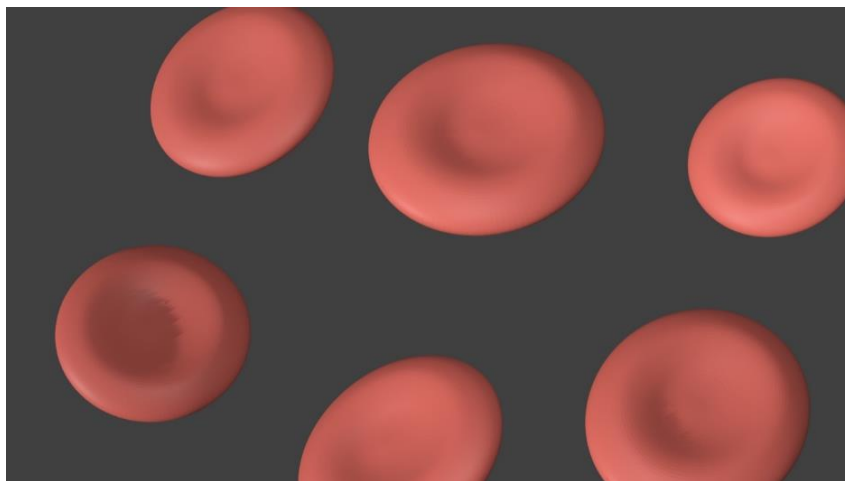


Figura 3. Imagen en 3D de eritrocitos aislados con la depresión central. Autor: Lic. Santiago Ciancaglini (ver ref.).

Esta forma, que se mantiene por la particular organización molecular de los componentes del citoesqueleto y su anclaje a la membrana, facilita el intercambio de gases, porque la superficie de contacto es entre un 20 y un 30 % menor que la de una estructura esférica. En los camélidos

los eritrocitos son elípticos y de perfil biconvexo, esta diferencia en la forma se debe a variaciones en las proteínas de la membrana que también originan una flexibilidad menor a la encontrada en los restantes mamíferos. En la cabra y en la oveja algunos eritrocitos pueden tener forma de hoz en los frotis; en algunos rumiantes silvestres, como la mayoría de los cérvidos, casi la totalidad de los eritrocitos posee este aspecto, que no es propio de los eritrocitos de la sangre circulante, sino que se produce luego de la extracción sanguínea, por cambios en la hemoglobina.

En los frotis sanguíneos, especialmente en los del caballo y del cerdo, es frecuente que los eritrocitos se agrupen formando “**pilas de monedas**” (**Fig. 4**). Esta disposición también es un artefacto que se genera durante el procesamiento.

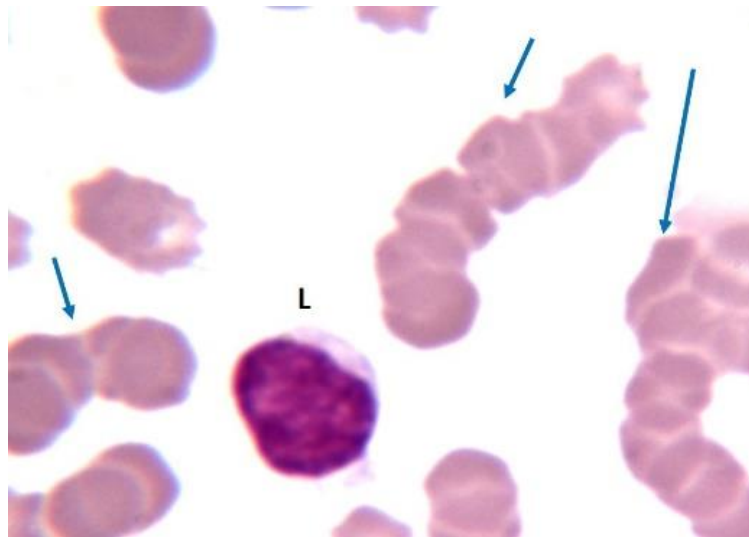


Figura 4. Microfotografía. Frotis de sangre de equino. Flecha: eritrocitos dispuestos en pilas de monedas; L. linfocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Ultraestructuralmente, los eritrocitos poseen un contenido homogéneo y muy denso; sin embargo, con grandes magnificaciones se distingue que poseen pequeños gránulos, no recubiertos por membrana, que son inclusiones de hemoglobina. El componente proteico principal de la membrana del eritrocito es una red de **espectrina**, molécula grande asimétrica y tetramérica. Las moléculas de espectrina están unidas entre sí por oligómeros de **actina** y forman una red que se une a la membrana por otra proteína llamada **anquirina**, unida a su vez a proteínas integrales de membrana (**Fig. 5**). La anquirina se une por un lado a la espectrina y por otro lado a proteínas integrales de la membrana como la Banda 3. Los carbohidratos presentes en los glicolípidos y glicoproteínas de membrana de los eritrocitos varían entre individuos de la misma especie, esas diferencias constituyen la base de la existencia de distintos grupos sanguíneos.

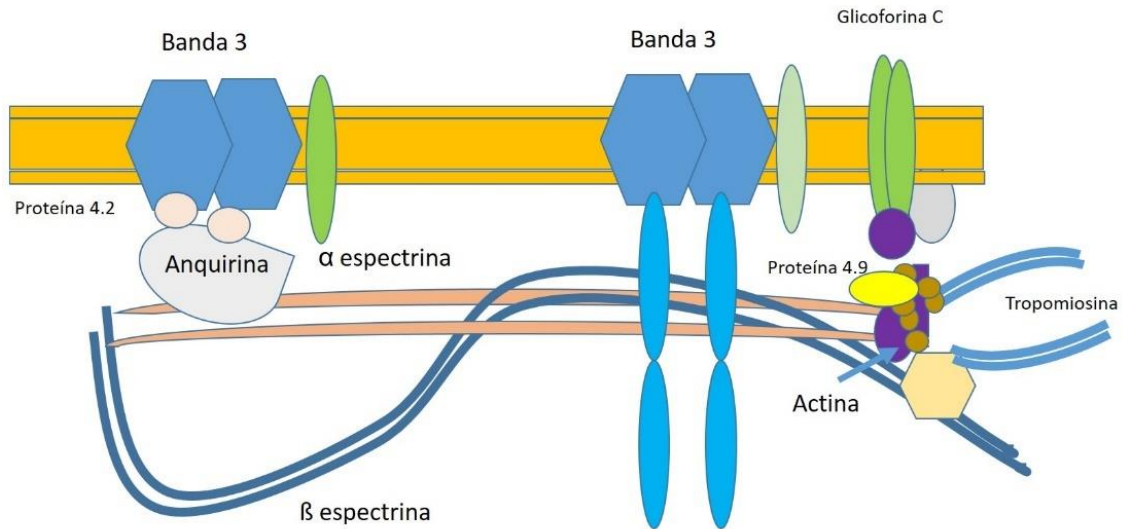


Figura 5. Esquema. Proteínas en la membrana del eritrocito. Autora: MAF.

En la sangre de individuos sanos existen siempre algunos eritrocitos de formas diferentes a la típica, pero en ciertas enfermedades la cantidad de eritrocitos anormales se incrementa, lo que se denomina **poiquilocitosis**.

La forma de los eritrocitos también se modifica por la presión osmótica. Si se encuentran en una **solución hipotónica** ingresa agua en su interior y adoptan la forma elíptica. En ocasiones la membrana se destruye y la hemoglobina escapa. Estas estructuras reciben el nombre de “**fantasmas de eritrocitos**” y la rotura se denomina **hemólisis** (hemos: sangre, lisis: destrucción). La hemólisis puede producirse por otros factores además de los cambios de presión osmótica, como la congelación o la descongelación. Si la solución a la que son sometidos los eritrocitos es **hipertónica**, estos pierden agua y por la retracción del citoplasma presentan proyecciones puntiagudas distribuidas uniformemente en su superficie. A estas formas de eritrocitos se las denomina **crenocitos** (crenos: muesca) (**Fig. 6**).

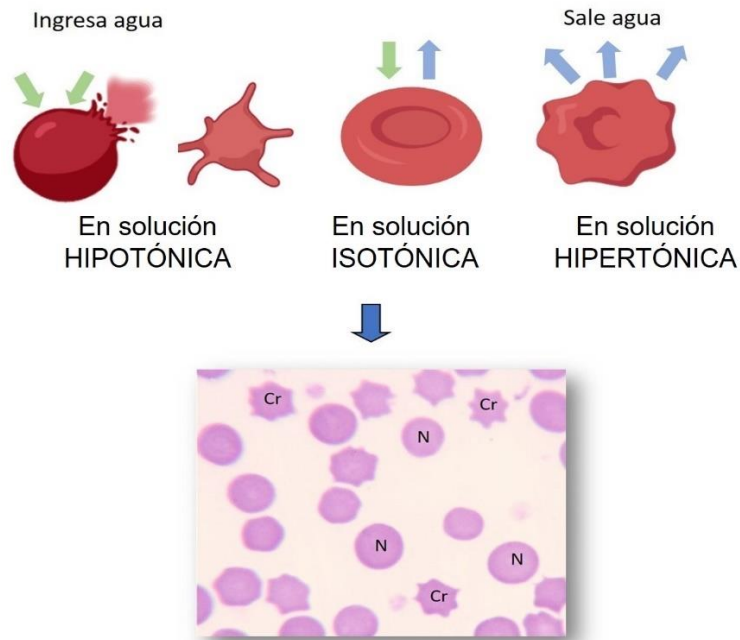


Figura 6. Arriba. Esquema. Cambios en los eritrocitos ante modificaciones de la presión osmótica. Autora: MAF (ver ref.). Abajo. Frotis sanguíneo. N: eritrocitos normales; Cr: crenocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **diámetro** y la **cantidad** de eritrocitos difieren entre distintos mamíferos domésticos y se presentan en la tabla 1. El espesor de los eritrocitos varía entre 1,5 y 2 μm . La cantidad de eritrocitos se mide en **millones por milímetro cúbico**, varía entre las diferentes especies domésticas y está inversamente relacionada con el tamaño. Dentro de una misma especie, el número de eritrocitos puede variar por:

- la edad: los recién nacidos poseen mayor cantidad,
- el sexo: en los machos la cantidad es entre 5 a 10 % superior a la de las hembras,
- la actividad muscular: el ejercicio sostenido incrementa la cantidad de eritrocitos, como ocurre por ejemplo en caballos de deporte,
- la raza,
- la altitud: a mayor altura sobre el nivel del mar mayor cantidad de glóbulos rojos, como adaptación a la menor presión parcial de oxígeno,
- la alimentación: una alimentación deficiente puede generar una disminución en la cantidad de eritrocitos.

Tabla 1. Valores normales de cantidad y diámetro de los eritrocitos en algunos mamíferos domésticos

ESPECIE	CANTIDAD (millones/mm ³)	Diámetro en μm
Perro	5,5– 8,5	7 μm
Gato	5,5– 10	5,5 μm
Bovino	6,5 – 8	5,5 μm
Equino	7- 13	5,4 μm
Cerdo	5.– 8	6 μm
Cabra	12– 20	3,9 μm

Reticulocitos

Algunos eritrocitos jóvenes que ingresan en la circulación sanguínea sin haber completado el proceso de maduración en la médula ósea reciben el nombre **reticulocitos**. Representan el 1-2 % del total de los eritrocitos. Se reconocen en los frotis porque su citoplasma es levemente basófilo y granulado por la presencia de ribosomas residuales. En menos de 24 h pierden los ribosomas y, por lo tanto, la basofilia desaparece y se transforman en eritrocitos maduros. Cuando ocurre una pérdida excesiva de eritrocitos, como durante las hemorragias, se incrementa la cantidad de reticulocitos circulantes (**Fig. 7**).

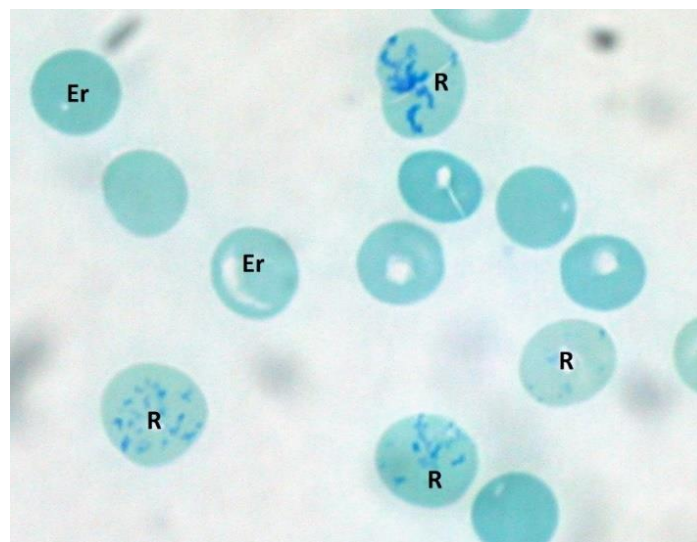


Figura 7. Frotis sanguíneo. Er: eritrocito R: reticulocito. Coloración supravital con azul brillante de cresilo. 100X. Autor: Ed Uthman (ver ref.).

Funciones de los eritrocitos

Los eritrocitos transportan O_2 y CO_2 . Durante su paso por los vasos sanguíneos pulmonares captan O_2 y ceden CO_2 . En los restantes órganos realizan el proceso inverso, ceden el O_2 que las células utilizan durante la síntesis de ATP y captan el CO_2 producto de la respiración celular. El O_2 se transporta unido a la proteína hemoglobina. En el caso del CO_2 es muy escasa la cantidad que se transporta unida al hierro de la hemoglobina, la mayor parte de este gas se encuentra en el citosol donde abunda la anhidrasa carbónica, enzima que permite su transformación reversible en ácido carbónico. El pH ácido facilita la captación de CO_2 en los tejidos.

La hemoglobina representa el 33 % de la masa del eritrocito. Es una ferroproteína conjugada con un peso molecular de 64 000 daltones. Su porción proteica está formada por cuatro cadenas polipeptídicas de **globina** ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$). La porción no proteica es el grupo **hem**, que se une a las cuatro cadenas del tetrámero (Fig. 8). El grupo hem contiene hierro. El hierro en su estado reducido (forma ferrosa) es afín por el oxígeno. La hemoglobina unida al oxígeno se denomina **oxihemoglobina**. La hemoglobina con el hierro reducido (forma férrica) puede unirse a otros gases, uno de ellos es el monóxido de carbono (CO) que tiene una afinidad por la hemoglobina 200 veces superior que por el O_2 , esto explica el riesgo que representan las intoxicaciones con este gas. Si el hierro del grupo hem se encuentra en la forma férrica (oxidada) se origina **metahemoglobina** que es incapaz de transportar O_2 y se produce anoxia (concentración de O_2 insuficiente para las necesidades de los tejidos). Algunos tóxicos como los nitritos generan esta forma de hemoglobina. El cerdo es muy susceptible al efecto de estos nitritos y puede intoxicarse por ingestión de agua contaminada. En los rumiantes la intoxicación suele ocurrir después de comer plantas que contienen nitratos que en el rumen se transforman en nitritos que son absorbidos.

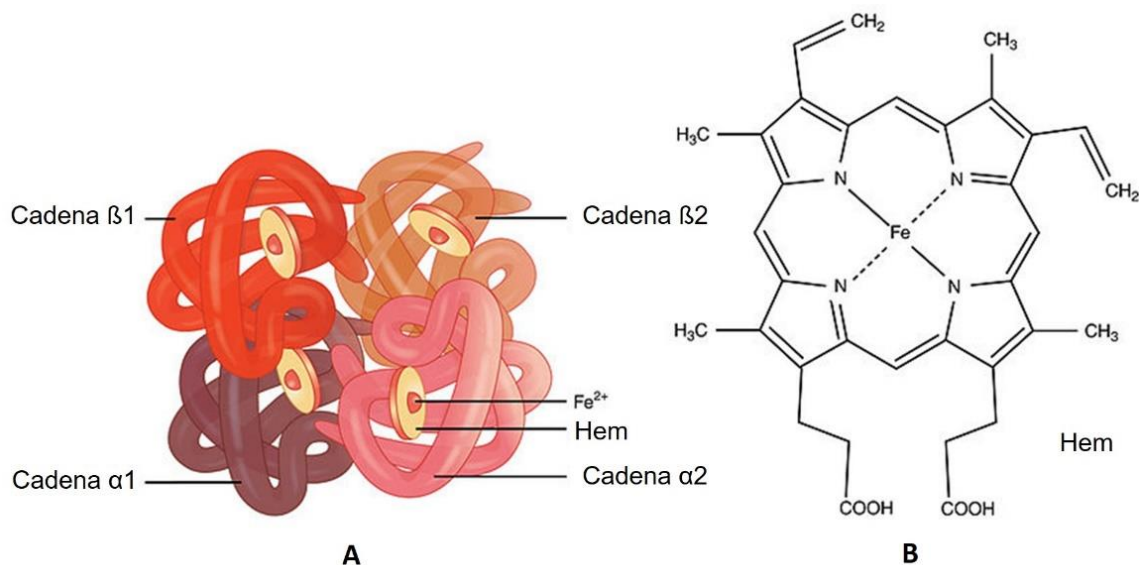


Figura 8. A. Esquemas. Estructura molecular de la hemoglobina. B. Fórmula desarrollada del grupo hem. Autor: OpenStax College (ver ref.)

Leucocitos

La sangre, en fresco, contiene varios tipos de células incoloras llamadas **leucocitos** (*leuco*: blanco). Estas son células completas con núcleo y citoplasma. Son esféricas cuando circulan por los vasos, pero pueden perder esta forma y realizar movimientos ameboides, que les permiten atravesar las paredes de los vasos pequeños y desplazarse sobre las proteínas fibrosas de la MEC del tejido conectivo donde cumplen sus funciones.

Existen distintos tipos de leucocitos: **linfocitos**, **monocitos**, **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**. Los leucocitos se clasifican según dos criterios. El primero se basa en la presencia de **gránulos específicos** (secundarios) en su citoplasma. Cuando poseen estos gránulos se denominan **granulocitos**; pertenecen a esta categoría los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. Todas estas células poseen gránulos con composición química específica y, como consecuencia, afinidad tintorial diferente a la que se deben los nombres particulares. Los leucocitos **agranulocitos** (linfocitos y monocitos) carecen de gránulos específicos. Sin embargo, tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen **gránulos inespecíficos** (primarios o azurófilos), que son lisosomas (**Fig. 9**).

El segundo criterio es la **forma nuclear** y permite clasificar a los leucocitos en **polimorfonucleares** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y **mononucleares** (linfocitos y monocitos). El término mononucleares pareciera indicar la presencia de un solo núcleo; sin embargo, todo los leucocitos tienen un solo núcleo, la diferencia reside en que en los polimorfonucleares el núcleo es **segmentado o lobulado**, mientras que en los mononucleares no posee lóbulos.

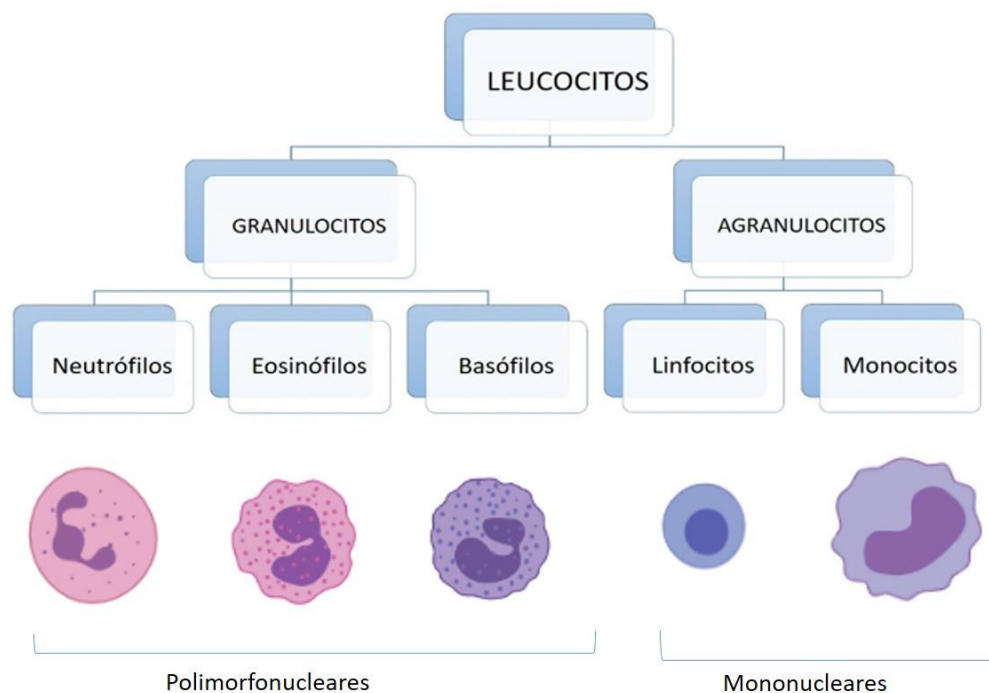


Figura 9. Clasificación de los leucocitos de acuerdo con la presencia de gránulos específicos citoplasmáticos. Autora: MAF a partir de imágenes en BioRender® (ver ref.).

A diferencia de los eritrocitos, que existen de a millones por mm^3 de sangre, los leucocitos circulan de a miles por mm^3 . Su cantidad varía entre distintas especies (**Tabla 2**), aunque los valores promedios están sujetos a variaciones según el sexo, la hora del día y, en especial, el estado sanitario. Con respecto a esta última variable, la cantidad de leucocitos se eleva mucho en procesos infecciosos. Mediante la observación de los frotis sanguíneos se establece la fórmula leucocitaria relativa (cuántos leucocitos de cada tipo existen cada 100 leucocitos totales). Esta fórmula presenta grandes variaciones normales entre las distintas especies, pero también es una fuente de información importantísima en la medicina clínica. Por ejemplo un incremento significativo de la cantidad de neutrófilos suele ser indicio de una infección bacteriana; en cambio, un aumento del porcentaje de eosinófilos puede relacionarse con la existencia de una infección parasitaria. En los frotis también pueden observarse alteraciones en las propiedades tintoriales o en la forma de los leucocitos que pueden colaborar con el diagnóstico de algunas enfermedades, inclusive neoplásicas (tumoraes).

Tabla 2. Cantidad de leucocitos de diferentes especies domésticas

ESPECIE	CANTIDAD (miles/ mm^3)
Perro	11 000
Gato	17 000
Bovino	8 000
Equino	10 000
Cerdo	16 000
Cabra	12 000

Neutrófilos

En la mayoría de los mamíferos los **neutrófilos** (polimorfonucleares neutrófilos) constituyen aproximadamente el 60 a 70% del total de leucocitos. Su diámetro varía entre 10 y 12 μm . El citoplasma es más amplio que el núcleo y, generalmente, es débilmente acidófilo y granulaciones de tres tipos. El núcleo posee de dos a cinco lóbulos, tres es el número más frecuente y su cromatina es densa. Estos lóbulos están unidos por puentes delgados de cromatina. No se observa nucléolo, lo que se relaciona con una muy baja actividad transcripcional (**Fig. 10**).

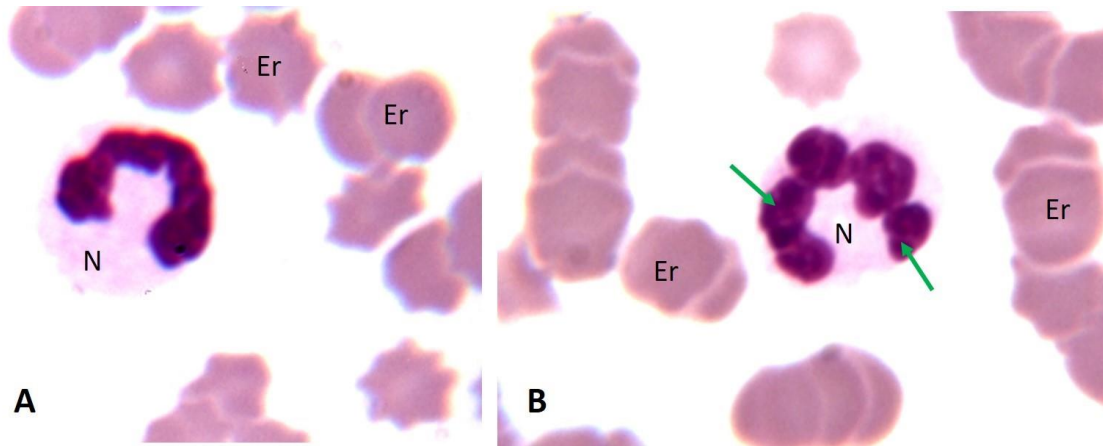


Figura 10. Neutrófilos, sangre de equino. A. Neutrófilo en banda. B. neutrófilo lobulado. Flechas: lóbulos nucleares. Er: eritrocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los gránulos de los neutrófilos son difíciles de reconocer en los frotis coloreados con MGG por su débil coloración, excepto en el cobayo y en el conejo, especies en que las granulaciones específicas tienen afinidad por los colorantes ácidos. En este último caso a los neutrófilos se los denomina seudoeosinófilos (**Fig. 11**).

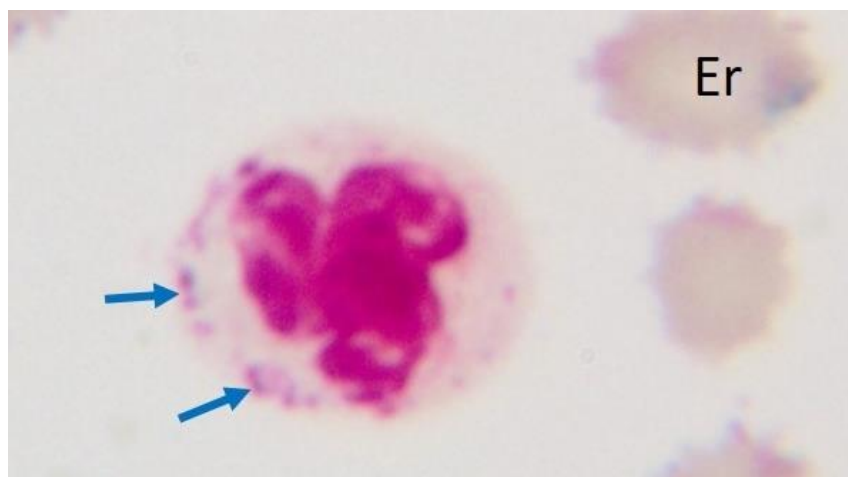


Figura 11. Microfotografía. Neutrófilo de cobayo. Flechas: escasas granulaciones acidófilas. Er: eritrocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los neutrófilos recién liberados desde la médula ósea poseen el núcleo alargado, aún no segmentado, con forma de S, U o V. Estas células se denominan **neutrófilos “en banda” o “en cayado”** (**Fig. 10A**). Posteriormente el núcleo se segmenta y adquiere las lobulaciones características. El aumento de la cantidad de neutrófilos en banda en un frotis es una evidencia de la liberación a la sangre periférica de neutrófilos inmaduros en el marco de algún proceso infeccioso. A medida que los neutrófilos envejecen se incrementa la lobulación de su núcleo.

Los neutrófilos poseen escasas organelas que se localizan en su región central (**Fig. 12**). En la periferia se encuentran filamentos finos relacionados con su motilidad.

En un pequeño porcentaje de neutrófilos (alrededor del 3 %) de la sangre de las hembras, la cromatina condensada del segundo cromosoma X forma un diminuto lóbulo, el corpúsculo de Barr, que aparece como un apéndice en uno de los lóbulos nucleares. Por lo tanto, en un frotis se puede determinar el sexo cromosómico si se encuentran estos corpúsculos de Barr.

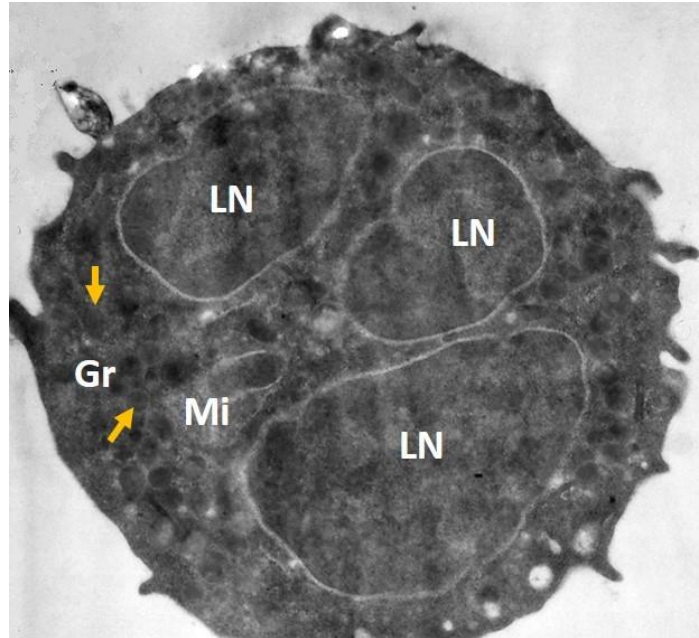


Figura 12. Microfotografía. Neutrófilo de vizcacha de llanura (*Lagostomus maximus*) LN: lóbulos nucleares; Gr y flechas: gránulos específicos; Mi: mitocondria. MET. 20000X (ver ref.)

Los gránulos **específicos** miden alrededor de 0,5 μm ; son los gránulos más abundantes, su forma suele ser esférica, pero en algunos casos son más alargados, similares a granos de arroz. Los gránulos **inespecíficos** son más grandes y menos numerosos que los específicos, son púrpura rojizos en los frotis y son más densos ultraestructuralmente. En algunos animales como los rumiantes, los neutrófilos contienen un tercer tipo de gránulos, los **gránulos terciarios**, que son los únicos producidos cuando la célula ya ha sido liberada a la circulación desde la médula ósea. En la tabla 3 se presentan las sustancias que contienen los gránulos de los neutrófilos más frecuentemente. La composición de los tres tipos de gránulos varía entre distintos mamíferos; ese aspecto excede los objetivos de este texto.

Tabla 3. Contenido de los gránulos de los neutrófilos. Los componentes más importantes están resaltados con negrita

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)	GRANULOS TERCIARIOS (en rumiantes, conejo y caninos)
Lisozima	Mieloperoxidasa	Metaloproteinasas (gelatinasas)
Elastasas	Fosfatasa ácidas	Fosfatasas
Colagenasa tipo IV	Defensinas	
Fosfatasa alcalina	Sintetasa de oxido nítrico	
Peroxidasas		

Los gránulos específicos contienen sustancias antimicrobianas y enzimas que están involucradas en el inicio de la invasión de los tejidos conectivos por parte de los neutrófilos. Las sustancias contenidas en los gránulos inespecíficos contribuyen a la destrucción de microorganismos. Los gránulos terciarios solo contienen sustancias involucradas en la invasividad en el tejido conectivo. En general, los gránulos inespecíficos no se exocitan sino que se fusionan con los fagosomas, en cambio los otros dos tipos de gránulos liberan su contenido a la MEC del tejido conectivo.

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa celular contra la invasión bacteriana en el tejido conectivo, que es el sitio en que ocurre el proceso inflamatorio (**Fig. 13**). En su membrana plasmática poseen numerosas moléculas de adhesión y diversos receptores. En el proceso inflamatorio, las moléculas de adhesión del endotelio que reviste internamente los pequeños vasos sanguíneos se modifican y los neutrófilos circulantes se adhieren a ellas mediante moléculas del grupo de las selectinas. Posteriormente, estas uniones se refuerzan por la intervención de otras proteínas como las integrinas y las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Los neutrófilos adheridos modifican su forma se hacen muy largos y delgados y pueden atravesar el espacio entre las células endoteliales, proceso conocido como **diapédesis**. Luego los neutrófilos secretan enzimas que degradan la lámina basal de los vasos e invaden el tejido conectivo. Una vez en el tejido conectivo los neutrófilos migran mediante movimientos ameboides hacia el sitio de la inflamación desde el que son atraídos por mensajeros químicos quimiotácticos (**quimiocinas**) para los que poseen receptores, este proceso en el que una célula se desplaza hacia la fuente de una sustancia química es la **quimiotaxis**. Los neutró-

filos, generalmente, viven alrededor de diez días en el tejido conectivo y cuando mueren en grandes cantidades pasan a formar la mayor parte del pus, que es un exudado⁶¹ característico de algunas infecciones.

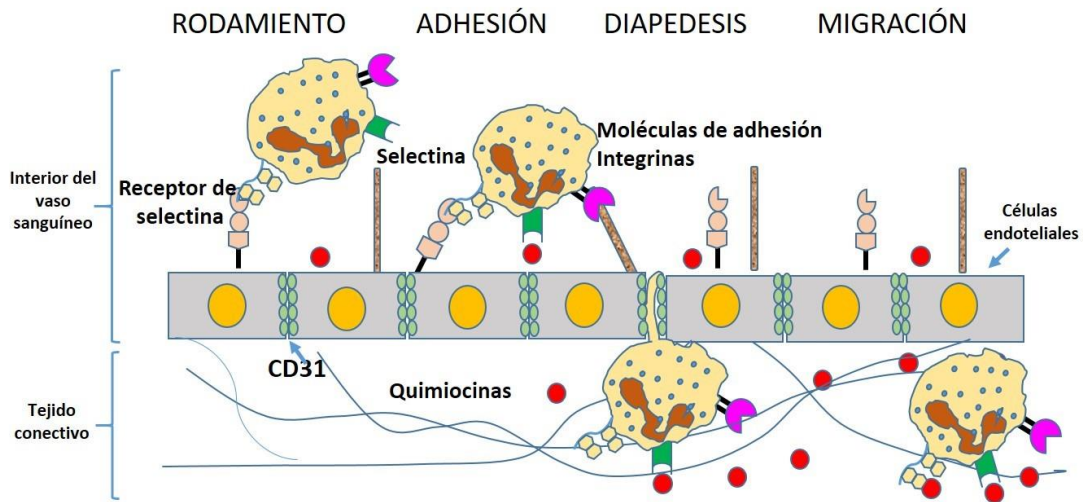


Figura 13. Esquema. Etapas del proceso de migración de los neutrófilos para llegar al foco inflamatorio. Autora: MAF.

Los neutrófilos son fagocitos, emiten pseudópodos que engloban, por ejemplo, a una bacteria y la rodean de membranas formando un fagosoma en el interior del neutrófilo. Luego los gránulos inespecíficos se fusionan con el fagosoma y destruyen a esa bacteria mediante la acción de las sustancias microbicidas, las enzimas hidrolíticas y de las peroxidasas que desencadenan el **estallido respiratorio**. En este último proceso se generan gran cantidad de elementos reactivos del oxígeno (radicales libres) que son muy tóxicos para los microorganismos. Además, se libera el contenido de los gránulos específicos que contienen **lactoferrina** y **lisozima**, entre otras sustancias bactericidas. La lactoferrina capta hierro, que deja entonces de estar disponible para su uso en el metabolismo bacteriano: la lisozima destruye la pared celular de algunas bacterias.

En las últimas décadas se descubrió un tercer tipo de mecanismo antibacteriano en los neutrófilos, la formación de **trampas extracelulares** (*nets* o *traps*). Las trampas extracelulares son redes de filamentos compuestos de cromatina y diversas proteínas microbicidas que se liberan de los neutrófilos. Por lo general, los neutrófilos mueren con la liberación de estas redes. Las trampas extracelulares rodean a las bacterias y los hongos y facilitan la fagocitosis por parte de otros neutrófilos o de macrófagos. En ocasiones, estas trampas generan una respuesta exacerbada que daña gravemente a los tejidos, por ejemplo recientemente se las ha relacionado con el

⁶¹ Se denomina exudado a un fluido extravascular que contiene grandes cantidades de proteínas y células. Es característico de los procesos inflamatorios. En muchas infecciones bacterianas este exudado es purulento (pus) y contiene, además de los componentes sanguíneos que salen de los vasos por el aumento de la permeabilidad vascular, gran cantidad de neutrófilos muertos.

daño pulmonar severo que se produce en algunas personas enfermas de COVID 19. Además de sus efectos locales, los neutrófilos secretan citocinas como la interleucina-1, que es un pirógeno (agente inductor de fiebre).

Eosinófilos

Los eosinófilos constituyen entre el 2 y el 8 % del total de los leucocitos circulantes, pero en el tejido conectivo son mucho más abundantes. Miden entre 12 y 15 μm de diámetro. Su núcleo está segmentado, posee dos lóbulos (en ovinos pueden ser tres) unidos por puentes de cromatina. No se observa nucléolo y la cromatina suele ser menos densa que en los neutrófilos. En el citoplasma se destacan sus gránulos específicos que son acidófilos y refringentes. Estos **gránulos específicos** varían ampliamente entre las especies en tamaño, forma, reacción tintorial y cantidad. Por lo general miden entre 0,5 y 1 μm de diámetro, y poseen inclusiones cristalinas. En los caninos estos gránulos son redondos y rara vez ocupan todo el citoplasma, mientras que en los felinos suelen ser alargados. En los equinos son abundantes y más grandes que en otras especies, pueden llegar a medir entre 3 y 4 μm de diámetro; se tiñen de naranja brillante, con frecuencia enmascaran al núcleo y le otorgan a la célula un aspecto similar al de una mora (**Fig. 14**). En rumiantes y cerdos los gránulos también ocultan con frecuencia al núcleo, pero no son tan grandes ni refringentes como en equinos.

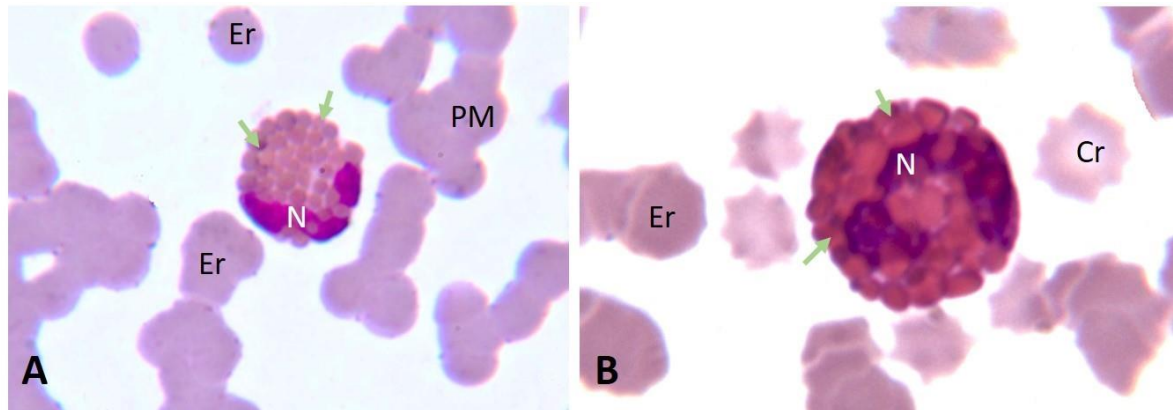


Figura 14. Microfotografías. Eosinófilos de equino. Flechas: gránulos específicos; N: núcleo; Er: eritrocitos; PM: pilas de monedas; Cr: crenocitos. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Los gránulos específicos de los eosinófilos son una variedad especial de lisosomas (diferente de la de los gránulos inespecíficos). Contienen varias sustancias proteicas, algunas responsables de la afinidad tintorial característica, como la proteína básica principal o mayor, con acción sobre distintos tipos de organismos como bacterias y, en especial, parásitos⁶². En la tabla 4 se presentan algunos de los contenidos hallados en los gránulos específicos.

⁶² Si bien el término parásito se refiere estrictamente a cualquier organismo que establece con otro una relación simbiótica en la que se beneficia a expensas de este, es frecuente que el término se emplee para designar (como en este caso) a los parásitos que son animales, por ejemplo áscaris o pulgas, o protistas.

Tabla 4. Contenido de los gránulos de los eosinófilos. Se destacan con negrita las sustancias más importantes

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)
Proteína catiónica del eosinófilo	Hidrolasas ácidas lisosomales
Proteína básica principal o mayor	Fosfatasa ácida
Peroxidasa del eosinófilo	Fosfatasa alcalina
Neurotoxina derivada del eosinófilo	Fosfolipasa D
Histaminasa	
Arilsulfatasa	

Sus organelas son escasas y se disponen en el centro de la célula. Los eosinófilos suelen tener proyecciones citoplasmáticas (**Fig. 15**).

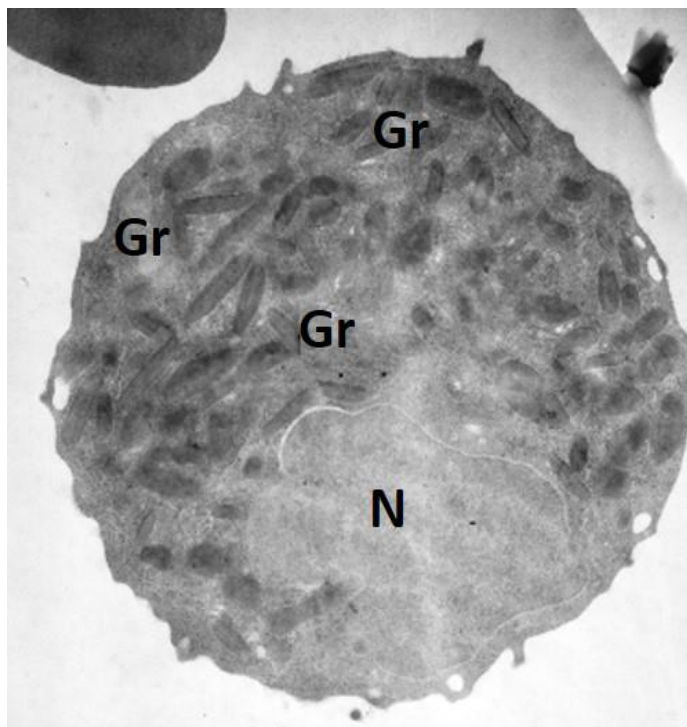


Figura 15. Microfotografía. Eosinófilo de vizcacha. N: núcleo; Gr: gránulos elípticos con centro con cristaloide. MET. 20000X (ver ref.)

Los eosinófilos permanecen muy poco tiempo en la sangre antes de pasar al tejido conectivo. Los mecanismos responsables de la adhesión a los vasos sanguíneos y la invasividad en el tejido conectivo son similares a los descritos para los neutrófilos, pero intervienen otras sustancias. La **histamina** y los **complejos antígeno-anticuerpo** poseen una gran capacidad quimiotáctica sobre los eosinófilos. En los sitios donde ocurren reacciones inflamatorias y alérgicas los eosinófilos fagocitan complejos antígeno-anticuerpos y destruyen la histamina mediante su histaminasa, este proceso puede lesionar a los tejidos.

Los eosinófilos pueden fagocitar a los parásitos unicelulares y destruir a los multicelulares mediante la exocitosis de la proteína básica mayor. Los eosinófilos también intervienen en la regulación de otras células inmunes y en la reparación de tejidos mediante la secreción de diversas citocinas. Recientemente se ha descubierto que, además de su intervención en la inmunidad, participan del mantenimiento y desarrollo de distintos órganos.

Basófilos

Son los leucocitos menos abundantes, comprenden solamente entre 0,5 y 1 % del total de leucocitos en la sangre. Circulan unas pocas horas pero en los tejidos pueden permanecer algunas semanas. Miden 10 a 12 μm de diámetro. El núcleo es grande y ocupa casi la mitad de la célula, es alargado e irregular, generalmente con forma de V o J, o bilobulado y su cromatina es menos condensada que la de los neutrófilos y eosinófilos (**Fig. 16**). Es frecuente que el núcleo quede oculto por los gránulos citoplasmáticos específicos que son mayores que los de otros leucocitos. Poseen pocas organelas, sus gránulos específicos son de gran tamaño (**Fig. 17**). Estos gránulos, además de basófilos, son metacromáticos; la heparina es responsable de esta característica tintorial. En el perro y el gato los gránulos son hidrosolubles por lo que muchas veces no pueden reconocerse en los frotis sanguíneos. El contenido de los gránulos se presenta en la tabla 5.

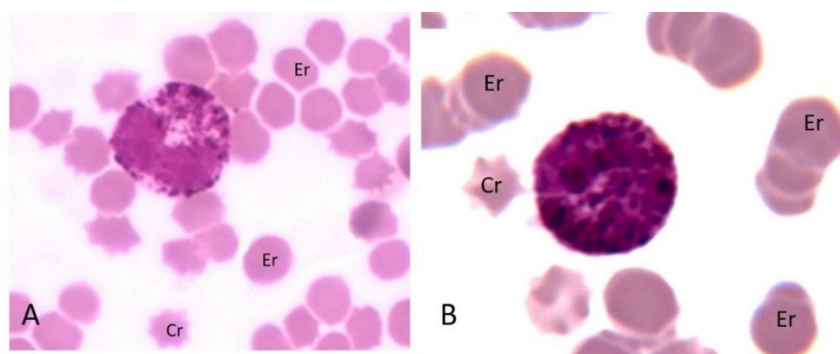


Figura 16. Microfotografías. A. Basófilo de equino con núcleo irregular 40X. B. Basófilo de equino con gránulos que enmascaran el núcleo; Er: eritrocito; Cr: crenocito. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

Tabla 5: Contenidos de los gránulos de los basófilos. Se destacan con negrita los compuestos más importantes

GRÁNULOS SECUNDARIOS (ESPECÍFICOS)	GRÁNULOS PRIMARIOS (INESPECÍFICOS)
Heparina	Peroxidasa
Histamina	Enzimas lisosómicas
Heparánsulfato	
Leucotrieno C (Sustancia de reacción lenta a la anafilaxia)	

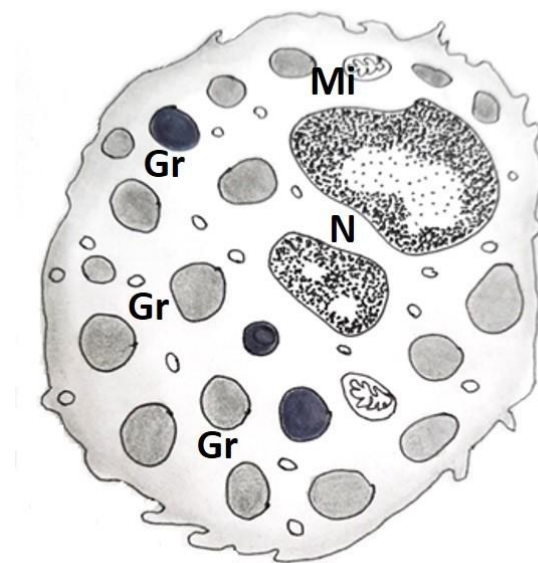


Figura 17. Esquema. Ultraestructura de un basófilo.
Autora: Mirta Alicia Flamini.

La **histamina** y los **leucotrienos** de los basófilos son sustancias vasoactivas que producen la dilatación los vasos sanguíneos de pequeño calibre, entre otras funciones. Los basófilos presentan muchas semejanzas con los mastocitos. Ambos fijan en su superficie un anticuerpo la **inmunoglobulina E** que se relaciona con los procesos alérgicos. Cuando llegan al tejido conectivo, los basófilos intervienen en reacciones inflamatorias y alérgicas, al igual que los mastocitos. Sin embargo, algunas de sus funciones son diferentes, por ejemplo son la principal fuente de interleucina 4, citocina fundamental que estimula a un tipo de linfocitos (Th2) frente a algunas infestaciones parasitarias, por ejemplo por garrapatas o larvas de moscas. Además, estas células activan la lipólisis en las células endoteliales, por lo que son importantes en el metabolismo lipídico.

Linfocitos

Constituyen aproximadamente del 25 al 30 % del total de los leucocitos en la mayoría de los mamíferos, pero en rumiantes y cerdos son los más abundantes. Su diámetro es de 7 a más de

20 μm , por esa variabilidad de tamaño se los clasifica en pequeños, medianos y grandes. Los linfocitos grandes representan menos del 10 % del total de estas células y son por lo general linfocitos activados o células NK (del inglés *natural killers*: asesinas naturales). Los más numerosos son los linfocitos pequeños, de núcleo denso, esférico u ovoide que ocupa la mayor parte del volumen celular y en el que no se observa nucléolo. EL citoplasma de los linfocitos pequeños es muy escaso y ligeramente basófilo, rodea al núcleo que generalmente posee una posición excéntrica (**Fig. 18A**). En los linfocitos medianos y grandes el núcleo es más laxo y suele presentar una ligera escotadura (**Fig. 18B**). En ellos el citoplasma es más abundante, con mayor cantidad de organelas, especialmente mitocondrias y ribosomas libres, y de gránulos inespecíficos (**Fig. 19**).

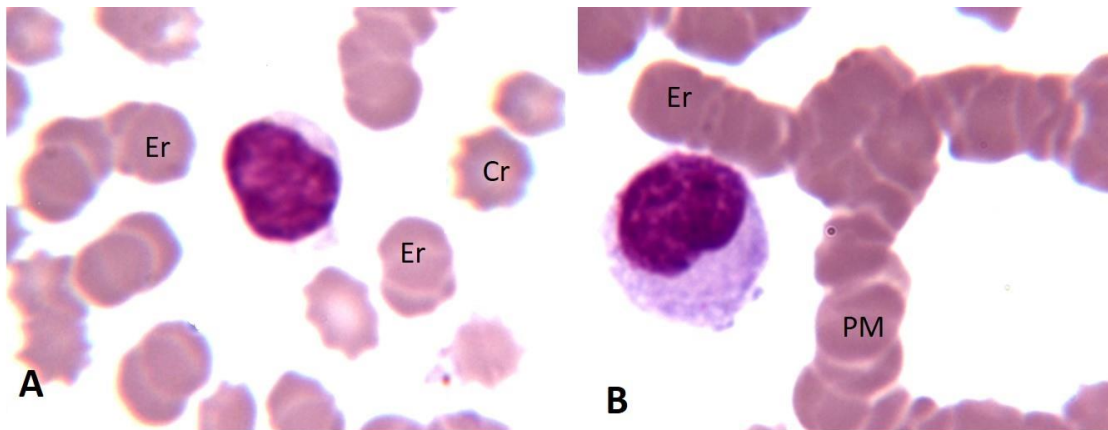


Figura 18. A. Linfocito pequeño. B. Linfocito grande. Er: eritrocitos; PM: pilas de moneda. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

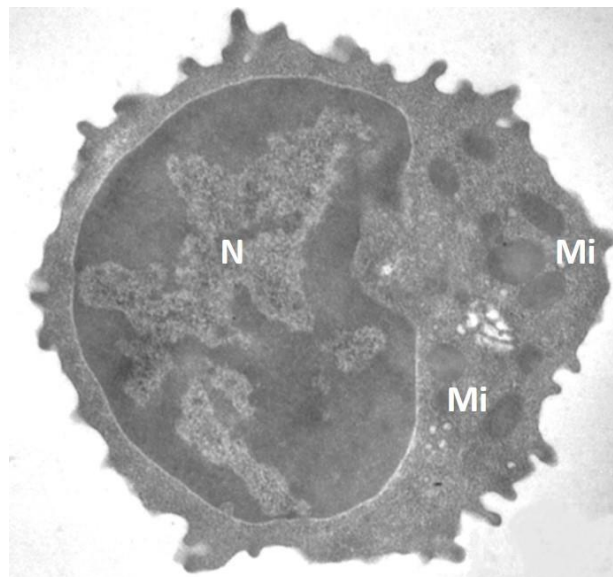


Figura 19. Linfocito mediano de vizcacha de llanura. N: núcleo con pequeña escotadura; Mi: mitocondrias. MET. Magnificación 20000x (ver ref.)

Existen diversas variedades de linfocitos que no pueden diferenciarse morfológicamente y se distinguen mediante técnicas como la inmunohistoquímica, que permiten reconocer proteínas características de cada subpoblación linfocitaria. Las funciones de los linfocitos se relacionan con la inmunidad. Desde un punto de vista funcional existen linfocitos B y T que tienen diferente origen y funciones en la inmunidad adquirida (**capítulo 13**). Dentro de los linfocitos medianos y grandes se encuentra un tercer tipo de linfocito: las células NK (que participan de la inmunidad innata y pueden destruir ciertos tipos celulares como células tumorales, células infectadas con virus, etcétera).

Monocitos

Son los leucocitos más grandes. Miden entre 18 y 20 μm de diámetro y constituyen entre el 3 y el 8 % del total de los leucocitos circulantes. Los monocitos permanecen en el torrente sanguíneo por tres días y desde allí ingresan al tejido conectivo donde se diferencian a macrófagos. Como su llegada es posterior a la de los neutrófilos constituyen una segunda línea de defensa.

Poseen un núcleo grande, en la mayoría de los casos ovoide o irregular, aunque puede presentar forma de herradura o poroto con una escotadura manifiesta (**Fig. 18**). En los monocitos más viejos suele ser excéntrico. Su cromatina es más laxa que la de los otros leucocitos.

En los frotis sanguíneos, el citoplasma es de color azulado grisáceo pálido. Ultraestructuralmente poseen una cantidad moderada de organelas (**Fig. 20**) y gránulos inespecíficos (**Fig. 20B y 21**).

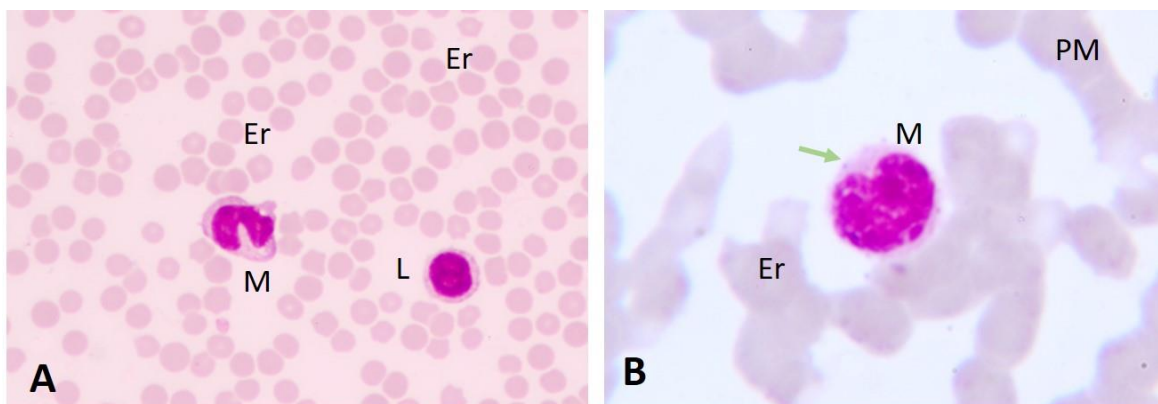


Figura 20. Microfotografías. A. M: monocito; Er: eritrocitos; L: linfocito. B. M: monocito; Er: eritrocitos; flecha: gránulo inespecífico. PM: pilas de monedas. A. 40X. B. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las modificaciones que ocurren durante la transformación del monocito a macrófago incluyen aumento de tamaño, mayor desarrollo de las organelas membranosas, expresión de nuevos receptores de membrana y cambios en el contenido y la cantidad de enzimas lisosomales de sus gránulos inespecíficos.

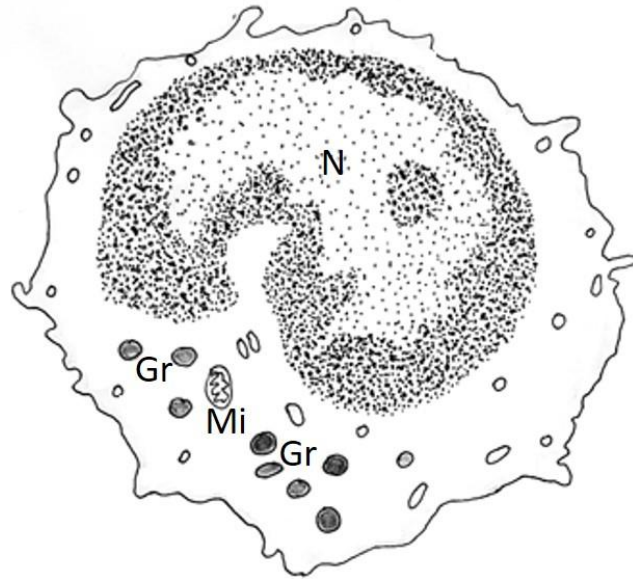


Figura 21. Esquema. Ultraestructura de un monocito. N: núcleo; Mi: mitocondria; Gr: gránulos inespecíficos. Autora: Mirta Alicia Flamini.

Plaquetas

Las plaquetas son corpúsculos diminutos, producidos por la fragmentación de una célula gigante de la médula ósea: el megacariocito (**Fig. 22**). Las plaquetas permanecen alrededor de diez días en la sangre. La cantidad de plaquetas varía según la especie. En el perro es de alrededor de 470 000/mm³, en la vaca 500 000/mm³ y en el caballo 330 000/mm³. Miden aproximadamente entre 2 y 3 µm. En los frotis realizados con sangre obtenida sin anticoagulantes forman grupos (**Fig. 23**). De frente son ovales, redondeadas o discoidales, pero son fusiformes de perfil (**Fig. 24**).

En respuesta a una lesión vascular, las plaquetas sufren transformaciones morfológicas, bioquímicas y funcionales. Estas estructuras tienen una función muy importante en la hemostasia (detención de las hemorragias) y en el mantenimiento del endotelio vascular.

Las plaquetas están rodeadas por un glicocáliz compuesto por glicosaminoglicanos y glicoproteínas, entre ellas varios factores de coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo.

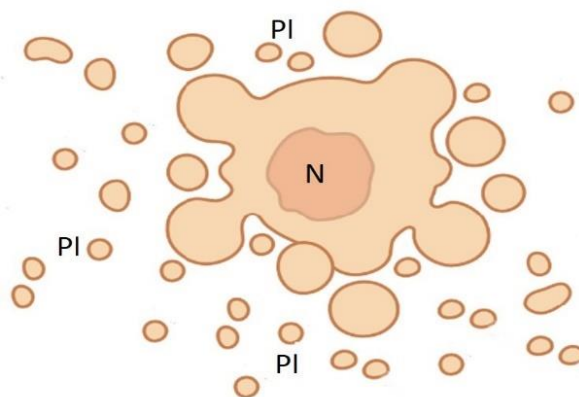


Figura 22. Esquema de un megacariocito. N: núcleo. Pl: plaquetas. Autora: Mirta Alicia Flamini.

Las glicoproteínas integrales de membrana actúan como receptores para la función plaquetaria. Inmediatamente por dentro de la membrana plasmática existe una red de filamentos de actina y más hacia el interior haces de microtúbulos. Los microtúbulos mantienen la forma de disco de las plaquetas circulantes y los microfilamentos intervienen en los cambios de forma que ocurren cuando se adhieren a los vasos. En el centro de las plaquetas se encuentran mitocondrias, peroxisomas, inclusiones de glucógeno, y por lo menos tres tipos de gránulos. Los más abundantes son los gránulos α que contienen fibrinógeno, factores de coagulación, y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los gránulos δ son menos abundantes, más pequeños y de una densidad mayor, contienen principalmente ADP, ATP, serotonina, histamina, que facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de lesión vascular. El tercer tipo de gránulos son lisosomas. Poseen canalículos comunicados con el exterior que son restos de las invaginaciones de membrana que se forman durante la fragmentación del megacariocito. Además presentan túbulos del RE donde se almacena calcio (Fig. 25).

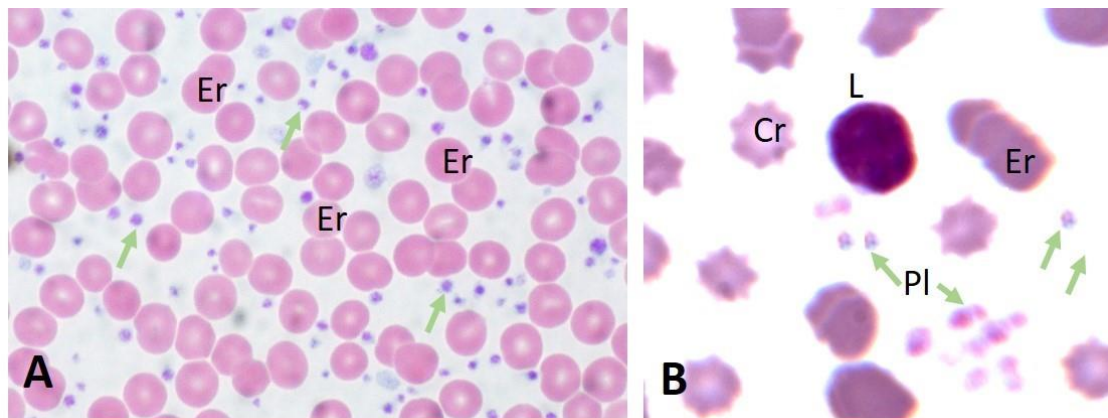


Figura 23. Microfotografías. A. Las flechas señalan las plaquetas. 40X. B. Pl: plaquetas. Er: eritrocitos. Cr: crenocitos. L: linfocito pequeño. 100X. MGG. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

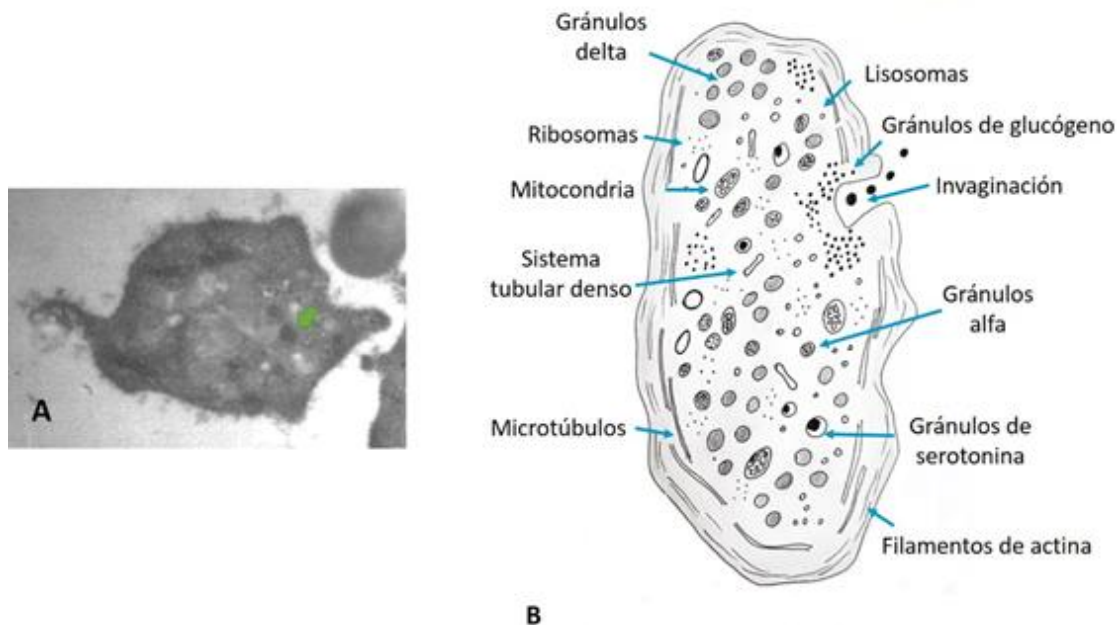


Figura 24. Plaquetas. A. Microfotografía con microscopio electrónico de transmisión de una plaqueta de vizcacha de llanura. Flecha: gránulo α . B Esquema de la ultraestructura, autora; Mirta Alicia Flamini.

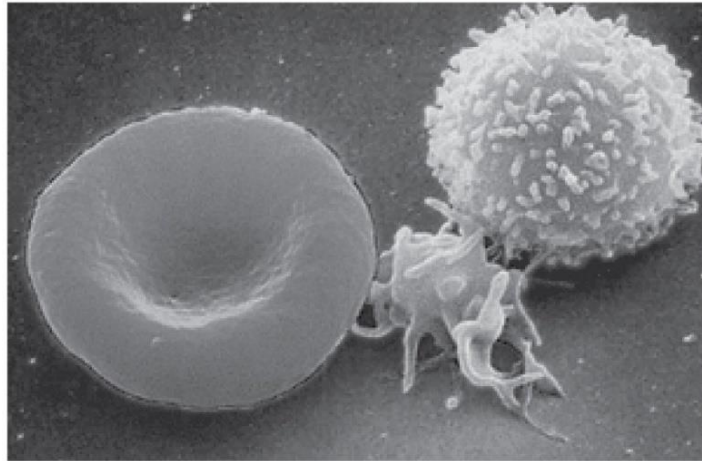


Figura 25. Microfotografía. Derecha: leucocito; centro: plaqueta; izquierda: glóbulo rojo. Microscopía electrónica de barrido. Betts et al. (ver ref.).

Las plaquetas contribuyen a detener las hemorragias ya que participan del proceso de hemostasia (**Fig. 26**). Inicialmente cubren la discontinuidad que se produce en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos lesionados, porque se adhieren al tejido conectivo subendotelial que queda expuesto luego de la lesión. La adhesión de las plaquetas desencadena su activación que incluye cambios morfológicos y la degranulación. Dentro de los productos liberados por esta degranulación, la **serotonina** induce la contracción de los vasos y el **ADP** y el **tromboxano** son responsables de la agregación plaquetaria adicional que forma un tapón hemostático primario que detiene la hemorragia. Los factores de coagulación de los gránulos de las plaquetas, junto con los factores de coagulación plasmáticos producidos en el hígado, activan la cascada de la coagulación que determina la transformación del fibrinógeno en fibrina y como consecuencia la formación del coágulo. Las enzimas lisosomales de las plaquetas participan en la degradación del coágulo cuando la lesión del vaso fue reparada y los factores de crecimiento que producen contribuyen con la reparación posterior de los tejidos dañados. En los vertebrados no mamíferos las funciones de las plaquetas las cumplen los trombocitos, que son células completas.

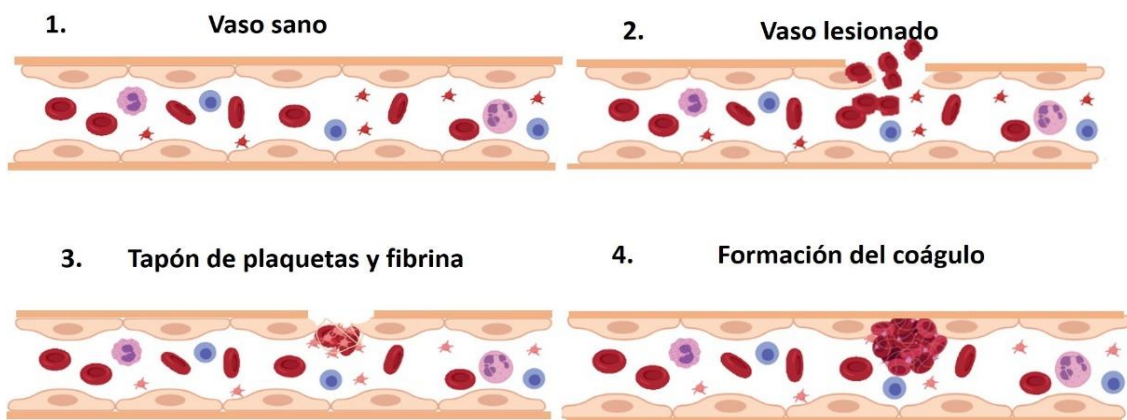


Figura 26. Esquema. Etapas de la hemostasia. Modificado por MAF a partir de imagen en BioRender®.

Referencias

- Abbas, A., Lichtman, A.H. y Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. 8^{va} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed., Missouri: George Stamathis.
- Bush, M. B. (1975). *Veterinary Laboratory Manual*. Londres: William Heinemann Medical Books.
- Cahilog, Z., Zhao, H., Wu, L., Alam, A., Eguchi, S., Weng, H., y Ma, D. (2020) The role of neutrophil netosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms, *Inflammation*, 43(6), pp. 2021-2032. DOI:10.1007/s10753-020-01294-x.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Eynard, A.R., Valentich, M. y Rovasio, R.A. (2016). *Histología del ser humano*. 5^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología. Bloom Fawcett*. 12^{ma} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Gartner, L.P. (2017). *Textbook of Histology*. 4^{ta} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Junqueira, L.C., y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana.
- Kanda, A., Yasutaka, Y., Van Bui, D., Suzuki, K., Sawada, S., Kobayashi, Y., Asako, M y Iwai, H. (2020). Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(1), pp.20-30. DOI: 10.1248/bpb.b19-00892.
- Kim HJ, y Jung Y. (2020) The emerging role of eosinophils as multifunctional leukocytes in health and disease, *Immune Networks*. 20(3):e24. DOI:10.4110/in.2020.20.e24.
- Kumar, V., Abbas, A. y Aster J. (2015). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, Amsterdam: Elsevier.
- Li, T., Zhang, Z., Li, X., Dong, G., Zhang, M., Xu, Z., y Yang, J. (2020) Neutrophil extracellular traps: signaling properties and disease relevance, *Mediators Inflammatory*, 2020, 9254087. DOI:10.1155/2020/9254087.
- Min, B., Brown, M.A., y Legros, G. (2012) Understanding the roles of basophils: breaking dawn, *Immunology*, 135(3), pp. 192-197.
- Pawlina, W. (2020) *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 8^{va} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Sticco, K.L., Pandya, N.K. y Lynch, D.T. (2020). Basophilia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Weiss, D.L. y Wardrop K.I. (2010). *Schalm's Veterinary Hematology*, 6^{ta} ed. Nueva Jersey: Wiley and Blackwell.

- Yamanishi, Y. y Karasuyama, H. (2016). Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity, *Seminars in Immunopathology*, 38(5), pp. 615-622.
- Zachary, J.F. y McGavin, D. (2012). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5^{ta} ed. St. Louis: Mosby-Elsevier.

Referencias de las figuras

- Figuras 1, 5, 13, 17, 21, 22 y esquemas en figuras 6 y 24. Autora: Mirta Alicia Flamini.
- Figuras 2, 4, 10, 11, 14, 16, 18, 20 y 23 y microfotografía en figura 6. Mirta Alicia Flamini a partir de material del Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 3. Autor: Lic. en Diseño Multimedial Santiago Ciancaglini.
- Figura 7. Autor: Ed Uthman. URL: t.ly/9CEX. Licencia: CC-BY-2.0.
- Figura 8. Tomada y modificada a partir de imagen en URL: t.ly/e3s6. Autor: OpenStax College. Licencia: CC-BY-3.0
- Figuras 9 y 26. Autora: Mirta Alicia Flamini a partir de imágenes de Biorender.
- Figuras 12, 15, 19 y microfotografía en figura 24. Microfotografías obtenidas en el Servicio Microscopía Electrónica, FCV, UNLP. Subsidio: UNLP. Proyecto V/238.
- Figura 25. Betts, J. et al. URL: t.ly/sKrv. Licencia CC BY 4.0

CAPÍTULO 9

Médula ósea y hematopoyesis

Vanesa E. Ucedo y Sergio R. Herrera Sampóns

Introducción

La **hematopoyesis** es la formación de los elementos formes de la sangre. Tiene dos etapas: una prenatal y una postnatal. Durante la etapa posnatal, la hematopoyesis ocurre principalmente en la **médula ósea** e involucra distintas poblaciones celulares y variados procesos de comunicación y adhesión celular. La médula ósea (MO) es un órgano contenido dentro de algunos huesos. En la mayoría de los mamíferos domésticos en la médula ósea ocurre la hematopoyesis desde aproximadamente la mitad de la etapa fetal y durante el resto de la vida, ya que es el sitio de residencia de **células madre hematopoyéticas pluripotentes (CmHem)**. A partir de estas células se diferencian células madre mieloides (que dan origen a los eritrocitos, plaquetas, monocitos, células dendríticas, granulocitos y mastocitos) y células madre linfoides que originan a los linfocitos. Además, la MO es un órgano linfoide primario ya que es el lugar de maduración y selección de linfocitos B en la mayoría de los mamíferos.

Células madre pluripotentes y unidades formadoras de colonias

Todas las células sanguíneas se originan a partir de una **célula madre pluripotente (CMP)**, la CMHem, que realiza mitosis en las que una de las células hijas se mantiene como CMHem (capacidad de autorenovación) y la otra comienza a diferenciarse a uno de los distintos linajes de las células sanguíneas. Existen muy pocas CMHem en la médula ósea y su índice de proliferación es bajo. Cuando se dividen, una de las células hijas comienza a diferenciarse y durante las proliferaciones sucesivas la potencialidad de las células se restringe progresivamente; al final de la serie de restricciones las células son capaces de originar un linaje único de células sanguíneas. La primera diferenciación genera la CMP linfoide o la CMP mieloide. Posteriormente la CMP linfoide origina a las células madre de linfocitos B y a las células madre de linfocitos T. En el caso de la CMP mieloide, su diferenciación origina células madre denominadas **unidades formadoras de colonias (UFC)**. Las UFC poseen índices de proliferación elevados y forman colonias con clones celulares que dan origen a líneas específicas (por ejemplo, las UFC-**E** forman el linaje eritroide, las UFC-**Meg** el linaje megacariocítico). Las UFC son, por lo general, uni o bipotentes.

Médula ósea

La médula ósea está constituida por tejido conectivo reticular y células hematopoyéticas. Se encuentra en los espacios existentes entre las trabéculas de algunos huesos planos, como el ilion y el esternón, y en la cavidad medular de ciertos huesos largos, como el fémur y el húmero (**Fig. 1**).

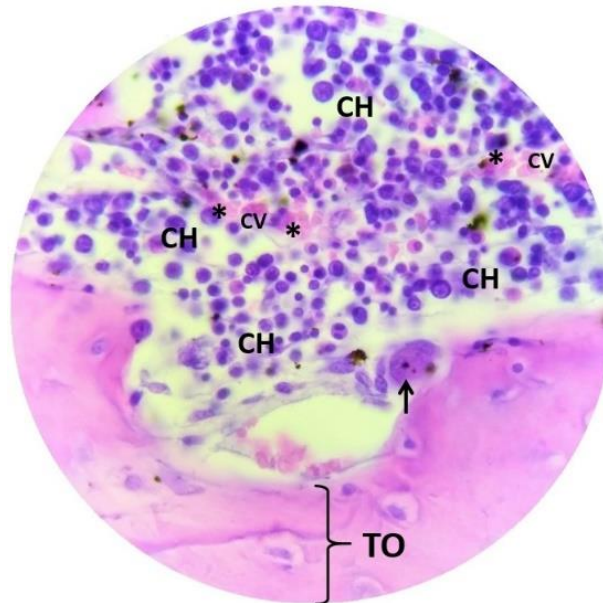


Figura 1. Microfotografía. Médula ósea roja y hueso. CH: compartimento hematopoyético; CV: compartimento vascular; TO: trabécula ósea; Asteriscos: sinusoides. Archivo de la Cátedra de Histología. FCV-UNLP. 40X. HE.

La médula ósea está dividida en dos compartimentos: un **compartimento hematopoyético** y un **compartimento vascular** (**Fig. 1 y 2**). Este órgano puede hallarse en dos estados que son estructural y funcionalmente diferentes, la MO **roja**, con actividad hematopoyética, o la MO **amarilla**; esta última posee gran cantidad de adipocitos y carece de capacidad hematopoyética. La proporción de MO roja disminuye con la edad, pero ambos tipos de MO pueden interconvertirse; por ejemplo, cuando ocurren hemorragias que generan una gran pérdida de sangre, parte de la MO amarilla se diferencia a roja. En los animales adultos la MO roja solo se mantiene en las vértebras, el esternón, las escápulas, las costillas, los huesos del cráneo, la pelvis y las diáfisis del húmero y el fémur.

Compartimento hematopoyético

Está formado por un parénquima de células hematopoyéticas (las CMHem, las UFC y las células de los distintos linajes específicos) incluidas en un estroma formado por células reticulares (células estromales), fibras reticulares, macrófagos y adipocitos. El estroma forma

estructuras columnares entre los sinusoides del compartimento vascular (**Fig. 2**). La sustancia fundamental está compuesta por proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas (fibronectina y laminina, especialmente).

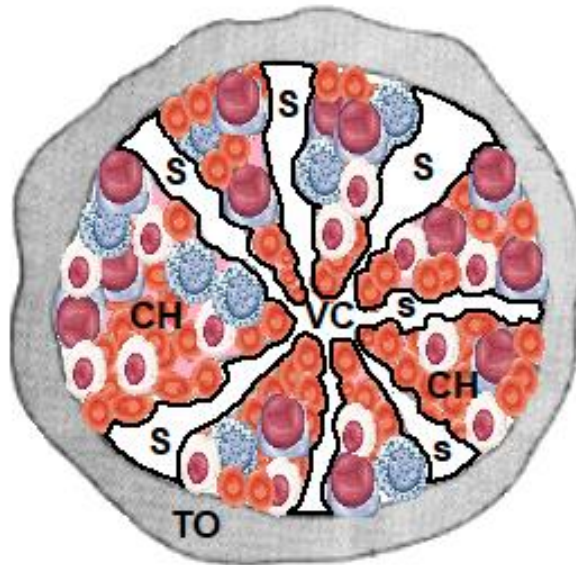


Figura 2. Esquema. Estructura de la médula ósea roja. TO: tejido óseo. CH: compartimento hematopoyético. VC+S: compartimento vascular. VC: vena central. S: sinusoides. Autora: Méd Vet Vanesa Ucedo (VU).

Compartimento vascular

Las arterias nutricias que ingresan al interior de los huesos se ramifican y originan capilares de tipo sinusoide en la MO que drenan al sistema venoso. La pared de los **sinusoides** está revestida por células endoteliales que presentan poros con diafragma y apoyan en una lámina basal discontinua. Por fuera se encuentra un tipo especial de pericitos: las **células reticulares adventicias**. Las células reticulares adventicias poseen prolongaciones que se introducen en el compartimento hematopoyético y junto con las fibras reticulares forman una red de sostén. Expresan actina de músculo liso y tienen capacidad contráctil. Además, estas células, al igual que las células reticulares del compartimento hematopoyético, pueden secretar colágeno tipo III que forma a las fibras reticulares. En ratones las células reticulares adventicias cubren aproximadamente las dos terceras partes de la longitud de los sinusoides; sin embargo, en los perros solamente rodean la cuarta parte de la superficie sinusoidal, lo que permite una mayor superficie disponible en que las células sanguíneas se liberan hacia la circulación. Las células hematopoyéticas maduras pasan a través de las uniones intercelulares del endotelio desde el compartimento hematopoyético hacia al torrente sanguíneo (**Fig. 3**). Como otros pericitos, las células reticulares adventicias son células madre que se diferencian a adipocitos cuando la MO roja se transforma en MO amarilla.

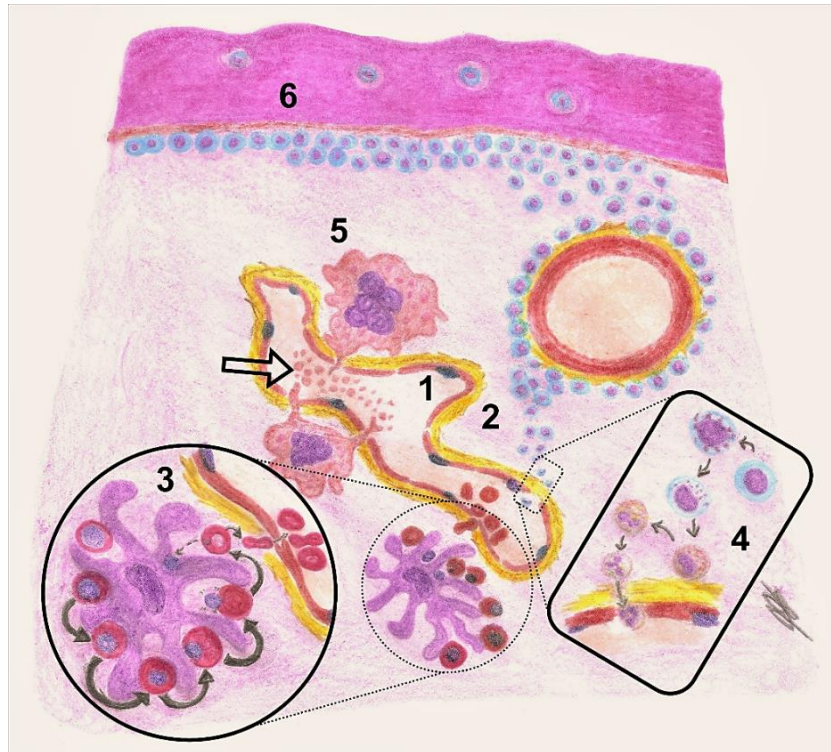


Figura 3. Esquema. Distribución de línea eritroide, granulopoyética y megacariocítica. Migración celular del compartimento hematopoyético al compartimento vascular. 1: compartimento vascular; 2: compartimento hematopoyético; 3: islote eritroide; 4: granulopoyesis; 5: megacariocito; 6: tejido óseo; flecha: plaquetas. Autor: Sergio Rafael Herrera Sampóns (SRHS).

Hematopoyesis prenatal

La hematopoyesis prenatal se divide en tres fases: **vitelina**, **hepática** y **medular**, según cuál sea la estructura u órgano que cumple el rol más importante en el proceso.

Fase vitelina

Durante el final de la gastrulación empiezan a formarse los precursores hematopoyéticos (los hemangioblastos) que dan origen tanto a los elementos formes de la sangre como a los primeros vasos sanguíneos. Los **hemangioblastos** son células pluripotenciales que se forman en el mesodermo del saco vitelino y que originan células endoteliales y hematopoyéticas; en su mayoría son precursores de eritrocitos embrionarios. Estos eritrocitos son nucleados y tienen hemoglobina embrionaria. En fases siguientes de la etapa prenatal predominará la hemoglobina fetal, que en la etapa posnatal será reemplazada por la hemoglobina denominada adulta. Los tipos de hemoglobinas que se encuentran durante la etapa prenatal tienen más afinidad por el oxígeno, lo que es importante para que ocurra el intercambio gaseoso en la placenta donde la presión parcial de oxígeno es menor que en el aire inspirado.

Posteriormente, la hematopoyesis prosigue a partir de algunas **células endoteliales** que tienen la capacidad de actuar como células madre y formar, a su vez, CMHem. Estas **células endoteliales** se ubican principalmente en una banda mesodérmica, en la región dorsal del embrión, denominada aorta-gonadal-mesonefros (AGM), aunque también en otras localizaciones como el alantoides, la placenta y la arteria umbilical. Por lo tanto, la producción pasa a ser principalmente intraembrionaria y no extraembrionaria como era previamente en el saco vitelino. Estas CMHem tienen la potencialidad de diferenciarse a los precursores de todos los linajes celulares sanguíneos; ellas migran hacia diferentes órganos: primero al hígado, al timo y al bazo y posteriormente a la MO fetal.

Fase hepática (hepatoesplénica)

El hígado funciona como órgano hematopoyético temporal en el que se forman todos los linajes sanguíneos en el feto. En el momento de máxima actividad hematopoyética hepática más del 70 % del volumen del hígado está formado por tejido hematopoyético. Posteriormente, este porcentaje disminuye ya que la MO comienza a ser activa (el hígado y la MO se superponen en la función generadora de elementos formes de la sangre). En los mamíferos cuyas crías nacen con desarrollo menos avanzado (por ejemplo, el ratón), el hígado mantiene una intensa actividad hematopoyética durante el inicio del periodo posnatal. En cambio, en las crías que nacen con un desarrollo más avanzado (por ejemplo, rumiantes), el hígado pierde su capacidad hematopoyética durante la última parte de la etapa fetal. Simultáneamente, el bazo también genera elementos formes de la sangre; pero la cantidad que produce es mucho menor a la del hígado. Algunas CMHem que llegan al bazo se diferencian a macrófagos maduros, que son los reguladores intraesplénicos de la eritropoyesis.

Las hematopoyesis hepática y esplénica son extravasculares debido a que no intervienen células endoteliales. Su participación disminuye a medida que avanza la gestación; progresivamente es reemplazada por la hematopoyesis en MO. El hígado y el bazo pueden retomar su función hematopoyética en ciertas condiciones patológicas; en algunas especies de roedores el bazo mantiene la capacidad hematopoyética durante toda la vida.

El primer paso de la diferenciación de las CMHem en el hígado y en el bazo lleva a la formación de **progenitores eritromieloides** (dan origen a eritrocitos y células mieloides) y **progenitores mielolinfoides** (dan origen a células mieloides y linfoides). Las primeras células en diferenciarse en el hígado son los **eritroblastos**. Estas células forman, posteriormente, eritrocitos anucleados.

En esta fase empiezan a diferenciarse los linfocitos. Los precursores linfoides se forman tanto en el hígado como en el bazo. Las células madre linfoides T (CMLT) forman dos tipos de colonias, el linaje NK (que permanecerá en la médula ósea y origina a las células *natural killer*) y el linaje T que circula hacia el timo (órgano en el cual se diferencian). Las células madre linfoides B (CMLB) se dirigen a la médula ósea, en la mayoría de los mamíferos.

Fase medular

En esta fase, en el interior de los huesos comienzan a diferenciarse las células reticulares secretoras de sustancias que favorecen la creación del microambiente necesario para la diferenciación de las CMHem a los diferentes linajes. En este momento, la MO pasa a ser el principal órgano hematopoyético.

Las CMHem que llegan a la MO se ubican en diferentes regiones, se forman nichos o compartimentos. Estas CMHem originan a las células madre de los distintos linajes según se localicen cerca de los vasos sanguíneos o del endostio que generan diferentes mensajeros inductores. Por ejemplo, se forman islotes eritroides, constituidos por un macrófago central rodeado por precursores eritroides (**Fig. 3**) que se ubican cercanos al sinusoides. En la mayoría de los mamíferos euterios, la MO es el órgano hematopoyético principal en los últimos meses de la etapa fetal y en la vida posnatal.

Hematopoyesis posnatal

La cantidad de CMHem dentro de la médula ósea es baja, en relación con los otros tipos celulares nucleados que allí se encuentran, y muchas de ellas se mantienen en la etapa G0 del ciclo celular, sin realizar mitosis. Las CMHem al dividirse pueden generar nuevas células madre (con capacidad de autorrenovación) y también formar células que se diferencian a dos linajes: **células madre linfoides o progenitoras linfoides (CML o PL)** y **UFC-GEMM (unidad formadora de colonias granulocítica, eritroide, monocítica, megacariocítica)** (**Fig. 4**). Estas dos poblaciones celulares son pluripotentes, pero no tienen capacidad para autorrenovarse.

Las **células madre linfoides (CML)** proliferan y originan células madre unipotentes específicas de línea CMLT y CMLB. Las CMLT circulan por la sangre desde la médula ósea hasta el timo, donde se diferencian a células pro-T, luego pre-T (que no se distinguen morfológicamente) por último maduran y se convierten en **linfocitos T**. Las CMLB permanecen en la médula ósea en la mayoría de los animales domésticos (en rumiantes se trasladan a las placas de Peyer) mientras que en las aves se dirigen hacia un órgano exclusivo de este grupo de animales denominado bolsa de Fabricio, donde tiene lugar la maduración de los linfocitos B. Estos linfocitos B se pueden diferenciar a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

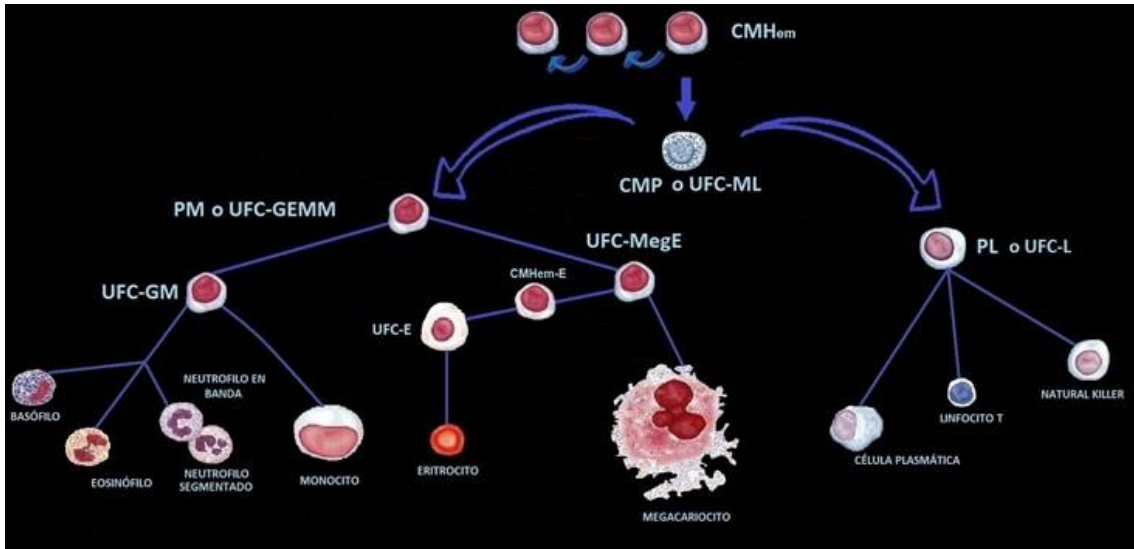


Figura 4. Esquema. Origen y diferenciación de cada linaje a partir de la CMHem (linaje mieloide a la izquierda, linaje linfóide a la derecha). CMHem: célula madre hematopoyética; CMP: célula madre pluripotencial; UFC-ML: unidad formadora de colonias mielolinfoides; PM: progenitora mielode; PL: progenitora linfóide, UFC-MegE: unidad formadora de colonias megacariocítica-eritroide; CMHem-E: célula madre hematopoyética eritroide; UFC-E: unidad formadora de colonia eritroide. Autora: VU.

Las **UFC-GEMM** se caracterizan por su capacidad para originar colonias de todas las células mieloides. De estas células derivan dos tipos de células madre, las **células madre megacariocítica-eritroide (UFC-MegE)** y **células madre granulocítica-monocítica (UFC-GM)**. La UFC-MegE da origen a los linajes megacariocítico y eritroide (**Fig. 4**). Por otro lado, la **UFC-GM** origina **UFC de granulocítica y UFC monocítica**. Las UFC de granulocitos, forman tres colonias diferentes que dan origen a los mieloblastos basófilos, eosinófilos y neutrófilos; la UFC monocítica es unipotente y origina a los monoblastos (precursores de los monocitos).

Regulación de la hematopoyesis

Las citocinas y factores de crecimiento inducen respuestas en diferentes líneas y estadios de diferenciación. Estas citocinas son secretadas por distintas poblaciones celulares que incluyen a las células reticulares del compartimento vascular, las células reticulares adventicias, las células endoteliales, los osteoblastos y las células del endostio. Algunas actúan estimulando y otras inhibiendo la proliferación o la diferenciación en los diferentes estadios de las células hematopoyéticas. A continuación, se presenta una tabla con los principales factores de crecimiento y las citocinas que regulan la hematopoyesis.

Tabla. Regulación molecular de la hematopoyesis (en azul, primeras seis filas, estimulantes; en rojo, últimas dos filas, inhibidores)

Citocinas/factores de crecimiento	Actividad principal
CSF-1 O M-CSF (Factor estimulante de colonias 1 o de macrófagos)	Estimula la producción y diferenciación de los monocitos.
G-CSF (Factor estimulante de granulocitos)	Estimula la producción y diferenciación de los granulocitos. Coestimula los progenitores inmaduros junto con otras citocinas.
GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos)	Estimula a UFC-GM y la diferenciación de monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
EPO (Eritropoyetina)	Estimula la producción de eritrocitos.
TPO (Trombopoyetina)	Regulador principal de proliferación y diferenciación de los megacariocitos. Coestimula a las células madre pluripotenciales. Promueve la eritropoyesis de forma sinérgica con la eritropoyetina.
IL3 (Interleucina 3)	Estimula a la serie mieloide y también a la CMP.
TGF β (Factor de crecimiento transformante β)	Inhiben a los progenitores inmaduros pluripotenciales, pero estimulan a los maduros.
TNF α (Factor de necrosis tumoral α)	

Eritropoyesis

La formación de los eritrocitos se inicia en la médula ósea con un progenitor común con los leucocitos y plaquetas, la UFC-GEMM. Esta célula pluripotencial se diferencia a CMHem-E (célula madre hematopoyética eritroide) que es unipotente, específica de este linaje. Luego esta célula se diferencia a UFC-E, a partir de la cual, mediante proliferación y diferenciación, se forman los **proeritroblastos (Fig. 5 y 6)**.

Mientras ocurre el proceso de diferenciación eritroide disminuye el tamaño de las células y su núcleo; este último se expulsa al final del proceso. Simultáneamente, disminuye la cantidad de ribosomas, pero se mantiene la hemoglobina sintetizada previamente y como consecuencia el eritrocito maduro es acidófilo.

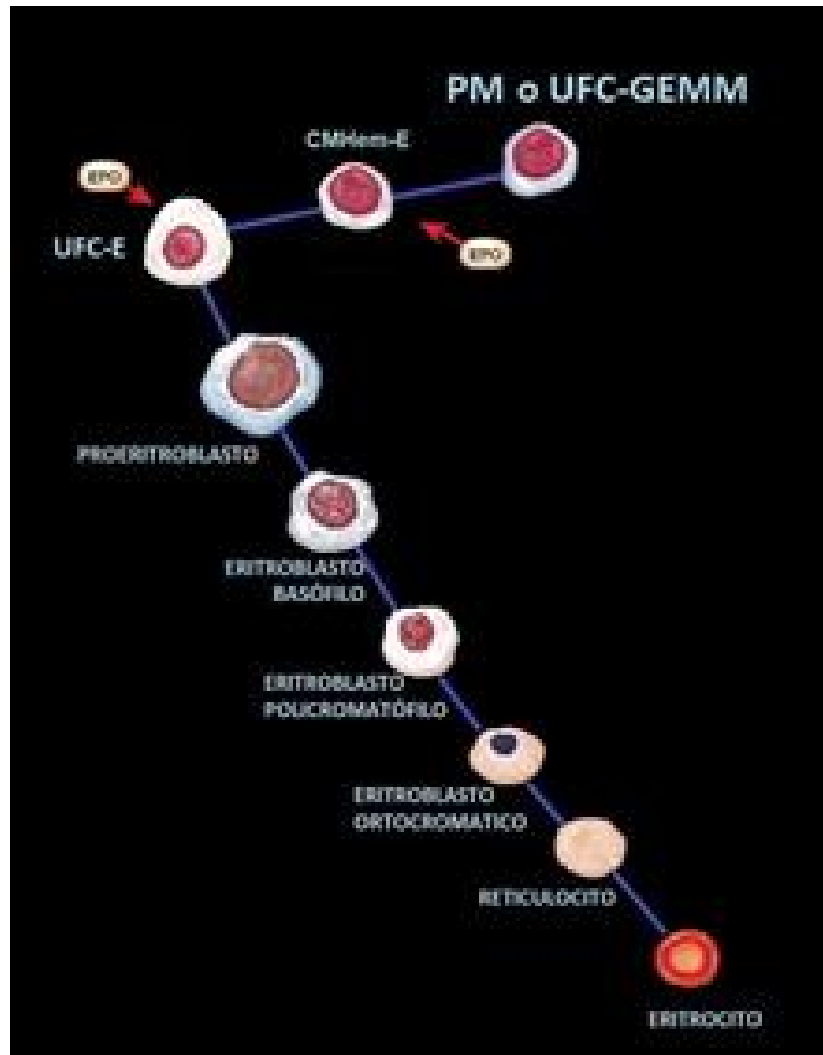


Figura 5. Esquema. Eritropoyesis. UFC-GEMM: unidad formadora de colonias granulocítica-eritroide- monocítica- megacariocítica; CMHem-E: célula madre hematopoyética eritroide; EPO: eritropoyetina. Autora: VU.

A medida que las células se diferencian, cambian sus propiedades tintoriales y, como consecuencia, se le otorgan distintos nombres. Los **proeritroblastos** son células grandes y ovaladas (miden entre 20 a 25 μm) su núcleo es grande, central y con uno o dos nucléolos. El citoplasma es moderadamente basófilo. Después de una división mitótica, se diferencian a **eritroblastos basófilos** que son células más pequeñas (16-18 μm) y con un núcleo de menor tamaño y más denso, sin nucléolo evidente (**Fig. 5 y 6**). El citoplasma es intensamente basófilo excepto en un área pálida donde se encuentra el complejo de Golgi (**Fig. 6**) Las siguientes células que resultan del proceso de diferenciación son los **eritroblastos policromatófilos** (**Fig. 5 y 6**). Son más pequeños (12-15 μm) y en su citoplasma se observan áreas basófilas y otras acidófilas (policromatofilia) por la presencia de abundante cantidad de polirribosomas, que generan basofilia, y el depósito de hemoglobina, causa de la acidofilia. El tamaño del núcleo disminuye y este ocupa, aproximadamente, la mitad del volumen celular. Se dividen y diferencian a **eritroblastos ortocromáticos** o **normoblastos** (10-15 μm) con citoplasma acidófilo, núcleo pequeño, picnótico y excéntrico, (**Fig. 5 y 6**). Este núcleo se expulsa rodeado por un halo de citoplasma y es fagocitado

por el macrófago que se encuentra en el islote eritroide (**Fig. 3**). El proceso de condensación nuclear es diferente tanto al que ocurre en la mitosis como al que se desencadena en la apoptosis. Sin embargo, incluye cambios en las proteínas lámina y en las histonas como los descritos durante la mitosis y activación de la enzima caspasa 3 como en la apoptosis. Las siguientes células de la serie eritroide que se originan son los reticulocitos, son eritrocitos inmaduros, que presentan algunos ribosomas y mitocondrias en su citoplasma (**Fig. 7**). Los reticulocitos se liberan a la circulación y maduran en 24-48 h (al finalizar la síntesis de hemoglobina), es decir, se convierten en **eritrocitos**. Existe una reserva de reticulocitos permanente en la médula ósea, que son liberados en caso de que se produzca una gran pérdida de eritrocitos como ocurre durante hemorragias agudas (pérdidas masivas y rápidas de sangre por pérdida de la integridad de la pared de los vasos sanguíneos).

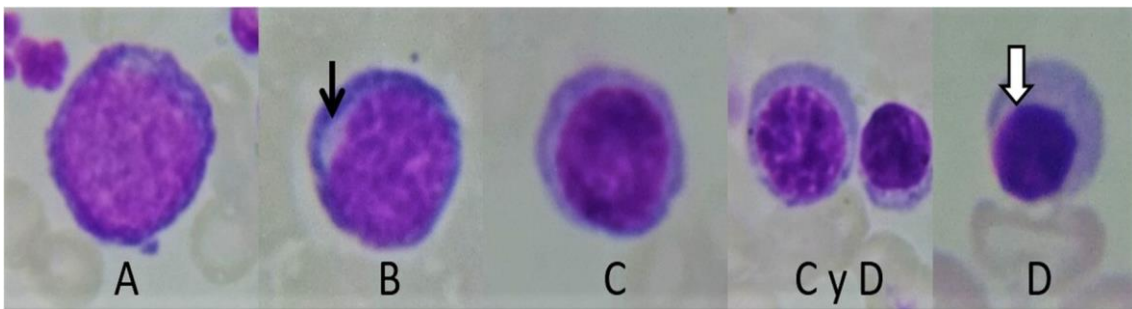


Figura 6. Microfotografías. Médula ósea (frotis). Células de la línea eritroide. A: proeritroblasto; B: eritroblasto basófilo; flecha delgada: zona del complejo de Golgi; C: eritroblasto policromatófilo; D: eritroblasto ortocromático; flecha gruesa núcleo picnótico. Metanol – Giemsa. 100x. Autora: VU.

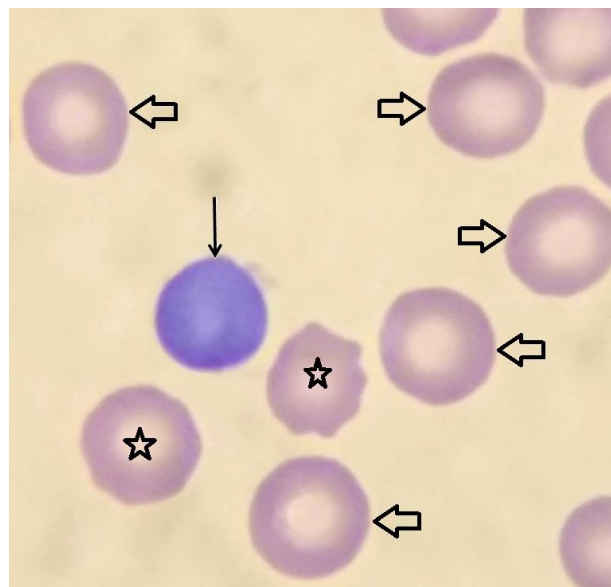


Figura 7. Microfotografía. Frotis sanguíneo. Flechas gruesas: eritrocitos maduros; flecha delgada: reticulocito; estrellas: crenocitos. May Grünwald-Giemsa (MG-G), Objetivo de 100X y ocular 16X. Autor: SRHS.

Leucopoyesis

La leucopoyesis es el proceso general de formación de los leucocitos. Incluye a la **granulopoyesis** y la **agranulopoyesis**. El primer término se refiere a la producción de granulocitos, mientras que el segundo, a la generación de los agranulocitos.

Granulopoyesis

Las UFC-GM dan origen a todas las células de la línea granulocítica (neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Según el orden de diferenciación creciente, las tres primeras células de este proceso son el **mieloblasto**, el **promielocito** (ambas con alta actividad mitótica) y el **mielocito** (con actividad mitótica baja). Las etapas por las que pasan estas células hasta cada uno de los granulocitos maduros son similares (**Fig. 8**). A lo largo de su diferenciación, las células son cada vez más pequeñas y su núcleo más denso y proporcionalmente más grande. Cada mielocito madura y se diferencia a **metamielocito**, una célula que no posee capacidad proliferativa. Este último se diferencia a **célula en banda** y por último a **granulocito maduro** (**Fig. 8**).

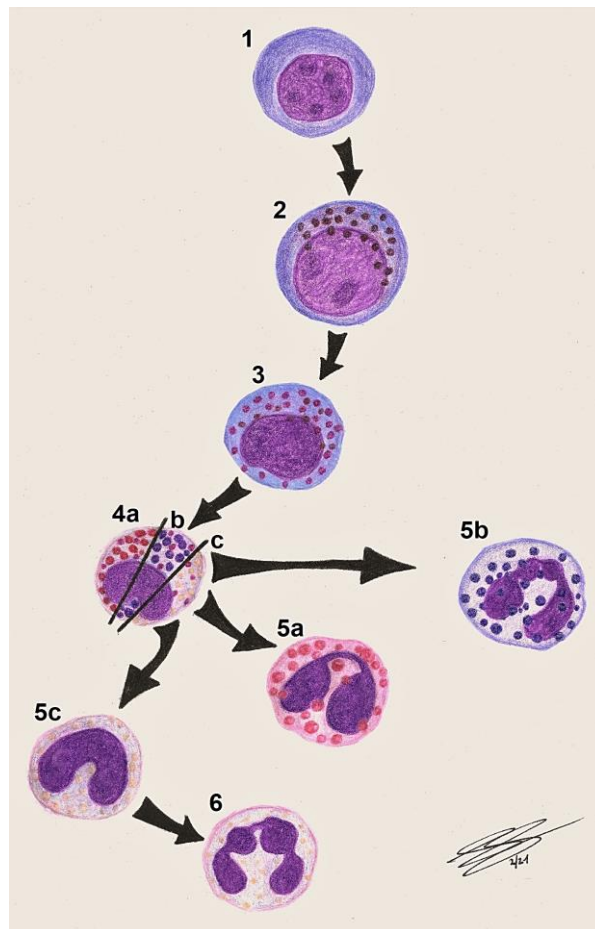


Figura 8. Esquema. Granulopoyesis. 1: mieloblasto; 2: promielocito; 3: mielocito; 4a: metamielocito eosinófilo; 4b: metamielocito basófilo; 4c: metamielocito neutrófilo; 5a: eosinófilo maduro; 5b: basófilo maduro; 5c: neutrófilo en banda; 6: neutrófilo segmentado. Autor: SRHS.

Los **mieloblastos** poseen un núcleo grande, laxo con tres a cinco nucléolos. Su citoplasma es intensamente basófilo y carecen de gránulos citoplasmáticos (**Fig. 9**). Los **promielocitos** son un poco más grandes, su núcleo es grande, esférico y excéntrico. Su citoplasma es basófilo con regiones eosinófilas, donde se encuentran los gránulos primarios. Los **mielocitos** son más pequeños que los mieloblastos (**Fig.9**). Presentan un núcleo más o menos esférico, sin nucléolo evidente. El núcleo adquiere una invaginación más profunda con cada división celular. El citoplasma presenta una basofilia leve. Los **metamielocitos** son las primeras células que pueden distinguirse en frotis o en cortes coloreado, por la gran abundancia de gránulos específicos (**Fig. 8**). El citoplasma, levemente acidófilo, se carga de gránulos que se tiñen débilmente (neutrófilos) o tienen afinidad por colorantes ácidos (eosinófilos) o básicos (basófilos) (**Fig. 9**). El núcleo se hace arriñonado.

Las células **en banda** al principio de su diferenciación poseen un núcleo elongado con aspecto de herradura de caballo (**Fig. 9**). Luego, el núcleo adquiere lóbulos. Se consideran **neutrófilos maduros** cuando se forman tres a cinco lóbulos (neutrófilo segmentado). Los **eosinófilos maduros** son bilobulados y los **basófilos maduros** también pueden serlo, razón por la cual el estadio en banda es difícil de reconocer en estos dos tipos de leucocitos. Una vez que los granulocitos terminan su maduración en la médula ósea, pasan del compartimiento hematopoyético hacia el vascular y de ahí al torrente sanguíneo. Éstos, en su mayoría **neutrófilos segmentados**, se distribuyen en dos sitios que conforman reservas (**Fig. 9**). La reserva marginal de granulocitos reviste las paredes de capilares y vénulas, mientras que la reserva circulante está localizada centralmente y circula libremente en los vasos sanguíneos. Ambas reservas contienen aproximadamente la misma cantidad de células; sin embargo, como puede haber intercambio entre ambas, las reservas pueden ser desiguales. Los granulocitos permanecen en el torrente sanguíneo por un breve período (12-24 h), desde donde migran hacia el tejido conectivo, localización en que desarrollan sus funciones específicas durante un periodo que va desde unas pocas horas hasta dos semanas.

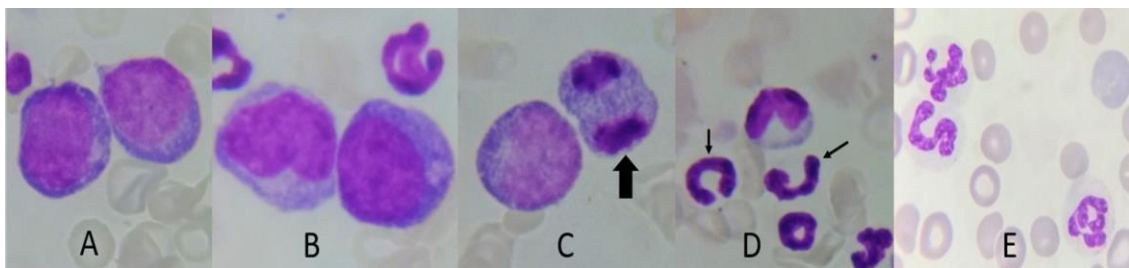


Figura 9 Microfotografías. Médula ósea (A, B, C y D) y sangre (E). Frotis. A: mieloblastos. B. Izquierda: mielocito neutrófilo; derecha: mieloblasto. C: mielocitos neutrófilos; flecha gruesa: célula en mitosis. D. Arriba: metamielocito neutrófilo; flechas delgadas: neutrófilos en banda. E: neutrófilos segmentados. A, B, C y D: metanol-Giemsa y E: MG-G. 100X. A-D: VU; E: SRHS (ver ref.).

Agranulopoyesis

Monocitopoyesis

Los monocitos, a pesar de ser agranulocitos, tienen un origen en común con los granulocitos a partir de la UFC-GM (**Fig. 10**). Una parte de la descendencia de esta célula se diferencia a UFC-M, de la que derivan los **monoblastos**. Estos son muy similares a los mieloblastos; poseen citoplasma basófilo, con un núcleo grande con uno o dos nucléolos. Luego de sucesivas mitosis se diferencian a **promonocitos** (de gran potencial proliferativo). Éstos son un poco más pequeños y contienen un núcleo con una pequeña indentación y cromatina laxa. Su citoplasma es basófilo debido a la presencia de polirribosomas y contiene gránulos inespecíficos. La serie culmina con los **monocitos maduros**, que poseen capacidad fagocítica. Estos migran desde el torrente sanguíneo al tejido conectivo y se diferencian a **macrófagos** que, a diferencia de los granulocitos, pueden proliferar en el tejido conectivo.

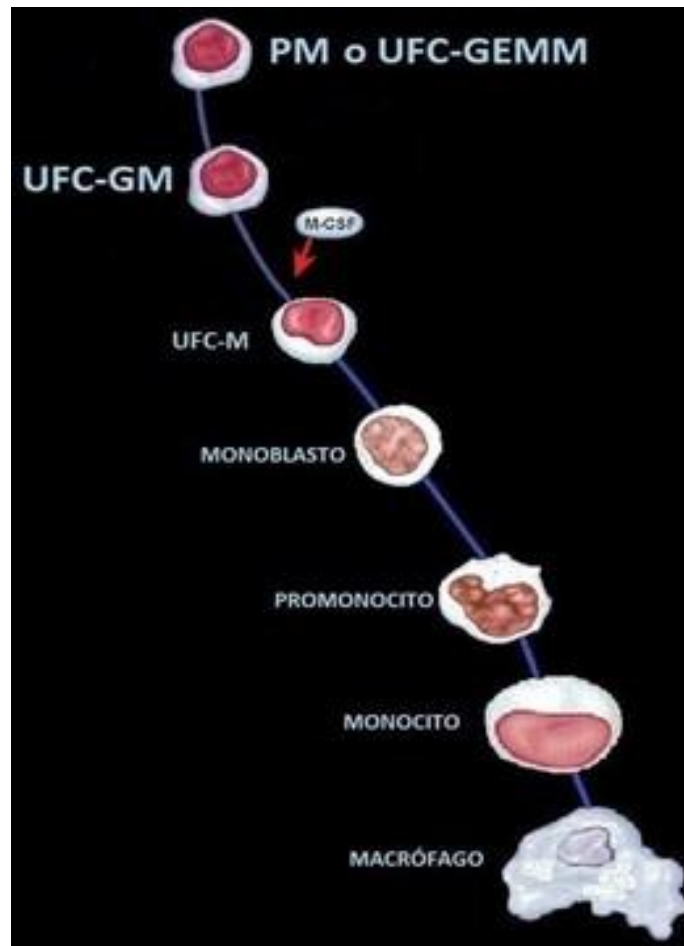


Figura 10. Esquema. Monocitopoyesis. PM o UFC-GEMM: progenitora mieloide o unidad formadora de colonias granulocítica-eritroide-monocítica-megacariocítica; UFC-GM: unidad formadora de colonias granulocíticas-monocíticas; UFC-M: unidad formadora de colonias monocíticas; MCSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos. Autora: VU.

Linfopoyesis

A medida que las células madre linfoides (CML) pre T y CML-pre B se diferencian, la principal característica del proceso es la disminución progresiva del tamaño celular. Los linfocitos inmaduros, en general, poseen núcleo esférico y laxo. Su citoplasma es escaso e intensamente basófilo, debido a la presencia de polirribosomas y algunas cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Hacia el final de la diferenciación, la mayoría de los linfocitos de la médula ósea son pequeños, con un núcleo indentado y denso (**Fig. 11**). La formación de nuevos linfocitos prosigue en los órganos linfoides secundarios (ejemplo: linfonodos y bazo).

La **linfopoyesis B** se inicia en el hígado fetal y continúa en la médula ósea, en la mayoría de las especies, antes del nacimiento (en rumiantes y cerdos continúa en las placas de Peyer del intestino). Una vez formados los linfocitos B, circulan desde la MO o desde las placas de Peyer hacia los tejidos y órganos linfoides secundarios. En los tejidos, frente a una reacción inflamatoria pueden diferenciarse a **células plasmáticas**. Estas tienen capacidad de sintetizar y secretar anticuerpos.

Con respecto a la **linfopoyesis T**, las CML-pre T durante el desarrollo embrionario ingresan en el timo y allí se distribuyen. Allí ocurren la selección positiva y la selección negativa, procesos por los cuales se eliminará a más del 95 % de las células. Durante la **selección positiva** los linfocitos T interactúan de forma débil o moderada con células que exhiben proteínas de membrana del grupo denominado complejo mayor de histocompatibilidad. Si en esa interacción existe afinidad, reciben una señal de supervivencia. De lo contrario, si no hay afinidad, reciben una señal que induce apoptosis. De esta manera se eliminan los linfocitos que son incapaces de reconocer al complejo mayor de histocompatibilidad y que, por lo tanto, no serían funcionales en la respuesta inmune. Durante la **selección negativa**, los linfocitos T que sobreviven a la selección positiva interactúan con otras células que expresan péptidos de superficie. Si tienen fuerte afinidad por estas moléculas, son inducidas a comenzar la apoptosis. Si no ocurriera esta selección negativa durante la etapa prenatal, estos linfocitos destruirían a las células normales del organismo que expresan dichos péptidos de superficie. Las células sobrevivientes experimentan su maduración final y salen del timo.

Por último, los linfocitos NK derivan de las CMLT, que se diferencian en la médula ósea (**Fig. 11**). Los NK no poseen ni los receptores, ni los marcadores específicos del linaje T. Morfológicamente se asemejan a los linfocitos más grandes, con gránulos en su citoplasma.

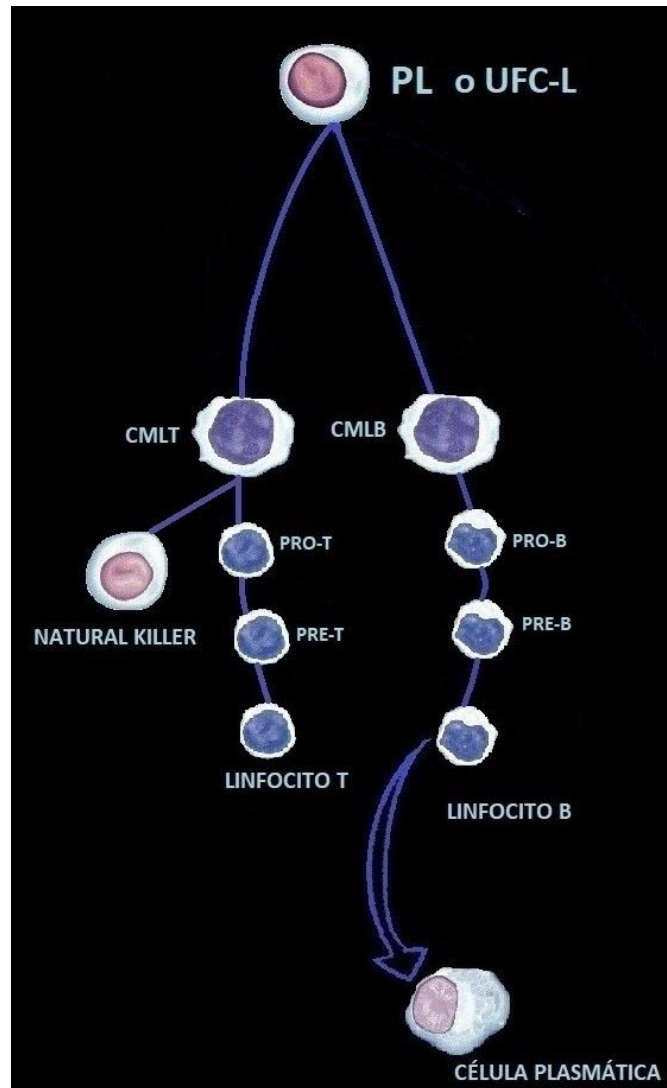


Figura 11. Esquema. Linfopoyesis. PL o UFC-L: progenitor linfoide o unidad formadora de colonias linfoide; CMLT: célula madre linfoide T; CMLB: células madre linfoide B. G-CSF: factor estimulante de colonias. Autora: VU.

Trombopoyesis

La trombopoyesis es el proceso de formación de plaquetas. Las primeras células de la serie que dan origen a las plaquetas son bipotentes y se denominan **células madre megacariocíticas eritroides** (UFC-MegE). Tras sucesivas divisiones y procesos de diferenciación celular dan origen a las **UFC-Meg**, de las que derivan los megacarioblastos; ellos se diferencian a promegacariocitos que, finalmente, originan a los megacariocitos maduros (**Fig. 12**).

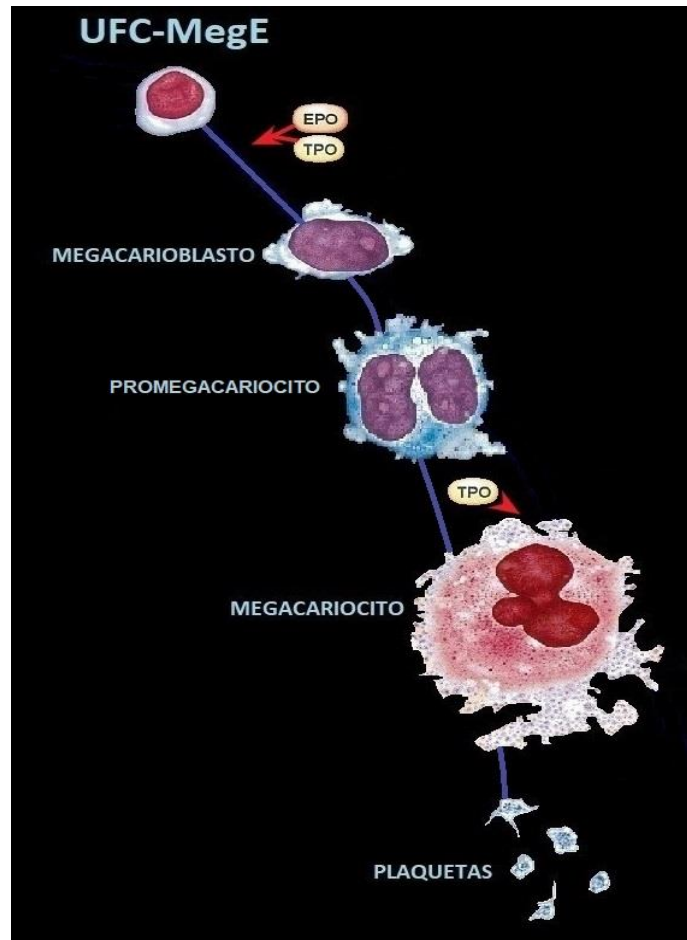


Figura 12 Esquema. Trombopoyesis. UFC-MegE: unidad formadora de colonias megacariocítica-eritroide; EPO: eritropoyetina; TPO: trombopoyetina. Autora: VU.

Los **megacarioblastos** miden entre 15 y 25 μm . Poseen un único núcleo, arrifionado, no lobulado. Su citoplasma es basófilo. Estas células aumentan de tamaño y realizan una serie de endomitosis (replicación del ADN, sin división nuclear ni celular). Hacia el final de este proceso, su núcleo comienza a lobularse (**Fig. 13**). Como consecuencia de sucesivas endomitosis, en el estadio siguiente (**promegacariocitos**) la ploidía y el tamaño celular son mayores (45 μm). El citoplasma pierde progresivamente su basofilia, debido a la producción de gránulos eosinofílicos. El núcleo adquiere de dos a cuatro lóbulos que pueden parecer núcleos separados, pero se mantienen unidos por puentes de cromatina. La diferenciación continúa a medida que estas células se acercan a los sinusoides y llegan al estadio de **megacariocito**, que se encuentra adyacente al endotelio sinusoidal (**Fig. 13**). Los megacariocitos, de entre 100 y 200 μm de tamaño, poseen un núcleo multilobulado irregular, sin nucléolos. Su citoplasma es eosinofílico con abundantes gránulos.

La producción de plaquetas comienza a partir de evaginaciones que forma el citoplasma del megacariocito y se proyectan entre las células del endotelio de los sinusoides. Luego, las evaginaciones se estrangulan en su base y se separan del resto de la célula, formando **proplaquetas**.

Las proplaquetas se fragmentan nuevamente, dentro del sinusoides, en varias **preplaquetas**, que dan origen a las **plaquetas** propiamente dichas (**Fig. 3**).

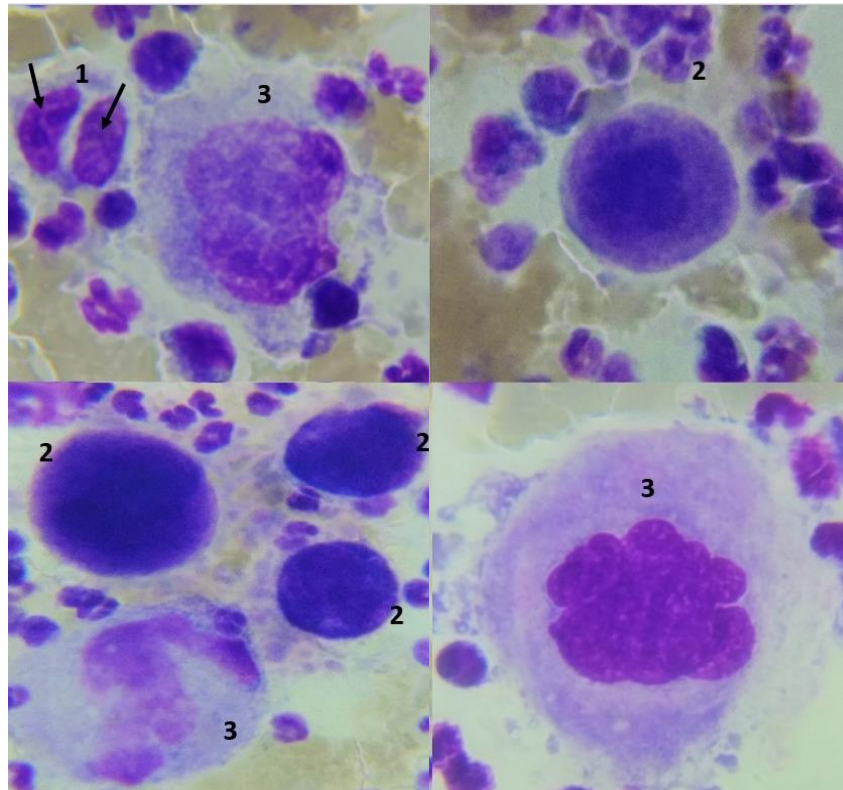


Figura 13. Microfotografías. Médula ósea. Frotis. 1: megacarioblasto; flechas: núcleo bi-lobulado. 2: promegacariocito. 3: megacariocito. Metanol-Giemsa. 100X. Autora: VU.

Referencias

- Banks, W. J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby.
- Beutler, E. (2005). *Williams Hematology*. 6^{ta} ed. Madrid: Marban.
- Eurell, J.A., Frappier, B.L. (eds.) (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Deldar, A., Lewis, H. y Bloom, J. (1989). Electron microscopic study of the unique features and structural-morphologic relationship of canine bone marrow, *American Journal of Veterinary Research*, 50(1), pp. 136–144.
- Brüel, A., Christensen I., Trantum-Jensen J., Qvortrup K. Geneser F. (2014). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Junqueira, L. C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica: Texto y Atlas*. 12^{ma} ed. México: Editorial Médica Panamericana.
- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2016). *Histology and biology: An Introduction to Pathology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Meyer, D. J. y Harvey, J. W. (2004). *El Laboratorio en Medicina Veterinaria*. 2^{da} ed. Buenos Aires: Inter-médica.

- Miguelés, R. P., Shaw, L., Rodrigues, N. P., May, G., Henseleit, K., Anderson, K. G., Goker, H., Jones, C. M., de Bruijn, M. F., Brickman, J. M., y Enver, T. (2017) Transcriptional regulation of Hhex in hematopoiesis and hematopoietic stem cell ontogeny, *Developmental Biology*, 424(2), pp. 236–245. DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.12.021.
- Ortiz-Hidalgo, C., Delgado-Soler, L., Lara-Torres, C. (2017) Interpretación de la biopsia de médula ósea: el informe histopatológico básico, actualizado, *Revista Latinoamericana de Patología*. 55(1): pp. 52-73.
- Paulina, W. (2020) *Ross. Histología: texto y atlas*. 8^{va} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Richter, R., Forssmann, W., y Henschler, R. (2017) Current developments in mobilization of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and their interaction with niches in Bone Marrow. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 44(3), pp 151–164. DOI: 10.1159/000477262.
- Sasaki, K. y Sonoda, Y. (2000) Histometrical and Three-Dimensional Analyses of Liver Hematopoiesis in the mouse Embryo, *Archives of Histology and Cytology*, 63, pp. 137-146. DOI: 10.1679/aohc.63.137.
- Seco, P., Martins, G. G., Jacinto, A., y Tavares, A. T. (2020). A Bird's Eye View on the Origin of Aortic Hemogenic Endothelial Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 605274. DOI: 10.3389/fcell.2020.605274
- Weiss, D. J. y Wardrop, K. J. (eds.) (2010) *Schalm's Veterinary Hematology*. 6^{ta} ed. Iowa: Wiley-Blackwell.
- Zhao, B., Mei, Y., Schipma, M. J., Roth, E. W., Bleher, R., Rappoport, J. Z., Wickrema, A., Yang, J., y Ji, P. (2016). Nuclear Condensation during mouse erythropoiesis requires Caspase-3-mediated nuclear opening. *Developmental Cell*, 36(5), pp. 498–510. DOI: 10.1016/j.devcel.2016.02.001

Referencias de figuras

- Figura 1. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figuras 2, 4, 5, 10-12. Autora: Méd. Vet. Vanesa Ucedo (VU), FCV-UNLP.
- Figura 3. Autor: Méd. Vet. S. R. Herrera Sampóns (SRHS), adaptado de Ortiz-Hidalgo, C., Delgado-Soler L. y Lara-Torres C. (ver referencia bibliográfica completa).
- Figuras 6 y 13. Microfotografías. Autora: VU.
- Figura 7. Microfotografía. Autor: SRHS.
- Figura 8. Esquema. Autor: SRHS.
- Figura 9. Microfotografías A, B, C y D: VU; E: SRHS.

CAPÍTULO 10

Tejido nervioso y sistema nervioso

Claudio Barbeito, Juan Esteban Falcón y Víctor Magallanes

Introducción

El tejido nervioso es el principal componente del sistema nervioso. Es un tejido formado por dos variedades de células: las **neuronas** y las **células de la glía**. Además, contiene un porcentaje variable de matriz extracelular (MEC), con abundantes proteoglicanos, que en algunas regiones ocupa el 25 % del volumen tisular y en otras es muy escasa. Las células de la glía son las más numerosas y poseen múltiples funciones entre las que se incluyen: sostén, nutrición y defensa. Las neuronas son células especializadas en dos funciones: la excitabilidad frente a estímulos y la conductibilidad de un impulso eléctrico (impulso nervioso) como respuesta a ese estímulo. Las neuronas poseen un **soma o cuerpo** desde el que parten prolongaciones. Las prolongaciones son las **dendritas** que por lo general son múltiples y cortas, y el **axón** que es único y largo (**Fig. 1**). Una **fibra nerviosa** es un axón rodeado de vainas derivadas de células de la glía. Las neuronas son capaces de transmitir el impulso nervioso a otras neuronas o a otros tipos celulares (como, por ejemplo, células musculares o células glandulares) mediante un proceso conocido como **sinapsis**.

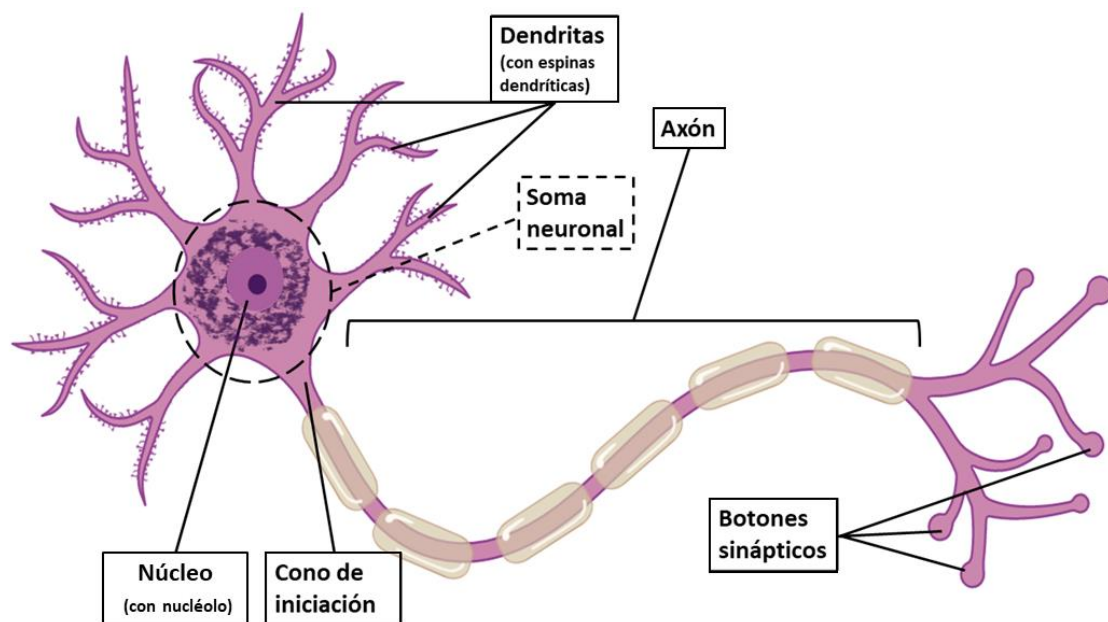


Figura 1. Esquema. Estructura general de una neurona. Línea discontinua rodea al soma, que contiene la sustancia tigróidea alrededor del núcleo. Axón rodeado de manera discontinua por células de Schwann. Autores: Dr. Claudio Barbeito, Méd. Vet. Juan Esteban Falcón, Méd. Vet. Víctor Magallanes (CB-JF-VM).

La continuidad entre el soma y las prolongaciones es difícilmente perceptible con la coloración de HE. Sin embargo, las técnicas de impregnación metálica permiten reconocer esa continuidad. Con la utilización de estas técnicas el científico español Santiago Ramón y Cajal determinó, a principios del Siglo XX, que las neuronas son células individuales relacionadas unas con otras por contigüidad y no por continuidad. De esta manera postuló la doctrina neuronal, que incluía a las neuronas en el marco de la teoría celular y dejó atrás el modelo reticularista, propuesto entre otros por Camilo Golgi, que consideraba que el tejido nervioso estaba formado por redes de citoplasma sin individualidad celular.

El sistema nervioso regula tanto la función de los restantes sistemas orgánicos como la relación del organismo con el medio externo. Tradicionalmente se lo divide en un **sistema nervioso central** (SNC) y un **sistema nervioso periférico** (SNP). El SNC está compuesto por el **encéfalo** y la **médula espinal** que contienen un canal central derivado de la luz del tubo neural y están ubicados dentro de cavidades óseas. El tejido nervioso en el sistema nervioso central posee algunas áreas compuestas por sustancia gris y otras por sustancia blanca; en las primeras se localizan los cuerpos neuronales que no están presentes en la sustancia blanca. El SNP está formado por nervios, ganglios y órganos receptores periféricos. Esta es una división útil para estudiar al sistema nervioso, pero no constituye una verdadera división anatómica debido, por ejemplo, a que las fibras nerviosas que componen los nervios del SNP se originan de somas neuronales ubicados en el SNC. Desde un punto de vista funcional, se describen un **sistema nervioso autónomo** (SNA) o vegetativo, de control involuntario, que monitorea y coordina la función de los órganos internos; y un **sistema nervioso somático** (SNS), de control mayoritariamente voluntario o consciente, que recoge la información sensorial periférica, la procesa y la ejecuta especialmente a través del aparato locomotor.

El desarrollo del sistema nervioso se inicia en un momento temprano de la ontogenia, aunque su diferenciación es muy tardía. La inducción mediada por la notocorda produce cambios morfológicos en el ectodermo dorsal, que llevan a la formación secuencial de la **placa**, el **surco** y el **tubo neural** a partir del que se desarrolla el SNC. Simultáneamente, a los lados del tubo neural se forman las **crestas neurales** que originarán al SNP y a estructuras no nerviosas como el esqueleto de la cara y los melanocitos. La porción más craneal del tubo neural experimenta una dilatación que posteriormente se divide en tres vesículas, denominadas de craneal a caudal: **pro-encéfalo**, **mesencéfalo** y **rombencéfalo**. Mediante posteriores subdivisiones el prosencéfalo origina al **diencéfalo** y al **telencéfalo**, mientras que el rombencéfalo forma al **mielencéfalo** y al **metencéfalo**. El mesencéfalo no experimenta nuevas divisiones (**Fig. 2**). Estas vesículas originan los distintos segmentos del encéfalo, mientras a partir de la porción caudal no dilatada del tubo se desarrolla la médula espinal. La luz del tubo neural persiste como **conducto del epéndimo** en la médula espinal y como el **sistema de ventrículos cerebrales** en el encéfalo; por ellos circula el líquido cefalorraquídeo. Tanto el conducto del epéndimo como los ventrículos cerebrales están revestidos por un epitelio que contiene células madre que originan tanto a los **neuroblastos** (precursores de las neuronas) como a distintos **glioblastos** (precursores de la mayoría de las células de la glía).

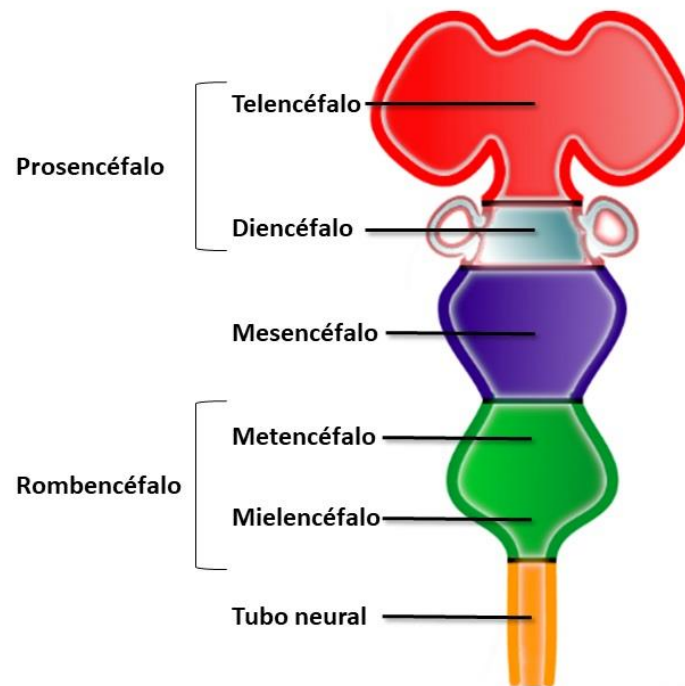


Figura 2. Esquema. Vesículas cefálicas durante el desarrollo embrionario.
Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Células del tejido nervioso

Neuronas

Las neuronas son células especializadas en recibir estímulos y transmitirlos como impulsos. Constan de un **soma** y dos tipos de prolongaciones, **axón** y **dendritas** (**Fig.1**). Por lo general, el axón es único y más delgado y largo que las dendritas; mientras que estas son, en la mayoría de los casos, múltiples y muy ramificadas. Debido a la existencia de un único axón y a la distribución de las organelas en zonas específicas en relación con él, las neuronas se consideran células polarizadas; sin embargo, a diferencia de las células epiteliales, no poseen polos basal y apical.

El **soma neuronal** suele ser grande; por ejemplo, su diámetro es de hasta 150 μm en las neuronas motoras de la médula espinal. Sin embargo en otras, como las llamadas granos cerebelosos, es de alrededor de 5 μm (se encuentran entre las células más pequeñas del organismo). El soma posee un núcleo muy laxo (a este tipo de núcleos se lo suele denominar vesiculoso) con un nucléolo muy grande, aunque en las neuronas más pequeñas la cromatina se encuentra más condensada. Ocasionalmente, se encuentran neuronas binucleadas. El citoplasma del soma se denomina **pericarion**.

Las dendritas son más gruesas en su origen, pero a medida que se alejan del soma se hacen más delgadas, pierden muchas organelas y se ramifican. En estas ramificaciones aparecen pequeñas proyecciones, **las espinas dendríticas (Fig. 1)**, zonas especializadas que son sitio de sinapsis. Las espinas dendríticas se modifican como consecuencia de cambios en su citoesqueleto, y estos cambios permiten que se desarrollen nuevas sinapsis en las neuronas del SNC, este proceso es importante para que se establezca la memoria.

El axón es mucho más largo que las dendritas, tanto que en algunas neuronas motoras se origina desde somas que se encuentran en la médula espinal y llega hasta los dedos. El axón se origina en una proyección cónica del soma denominada **cono de iniciación** (cono axónico). Desde allí mantiene un diámetro constante y está poco ramificado en casi toda su longitud. Por lo general origina durante su recorrido solamente una rama, que emerge en ángulo recto y luego se dirige en sentido retrógrado. Sin embargo, la porción terminal del axón, el **telodendrón**, se ramifica; los extremos de sus ramas son dilataciones denominadas **botones terminales** (botones sinápticos).

En el pericarion existen áreas basófilas: la **sustancia tigroidea** (corpúsculos de Nissl), que corresponde a las regiones en que se localiza el RER. Esta organela no alcanza al cono de iniciación del axón y en las dendritas únicamente se localiza en su origen. El complejo de Golgi rodea al núcleo (Golgi descubrió esta organela utilizando técnicas de impregnación con sales de plata en neuronas) y se introduce en el inicio de las dendritas, pero no en los axones. El REL se encuentra tanto en el soma como en las prolongaciones. Las mitocondrias son abundantes en toda la célula, pero especialmente en el botón terminal del axón y en cercanía de las espinas dendríticas. Se ha demostrado la existencia de ribosomas libres y ARNm en las cercanías de las espinas dendríticas y los botones terminales, lo que permite la síntesis local de algunas proteínas importantes para el proceso de sinapsis.

El citoesqueleto de las neuronas es indispensable para el transporte intracelular y para el mantenimiento de la forma en una célula con prolongaciones tan largas. Los **neurofilamentos**, que son los filamentos intermedios de estas células, se agrupan formando estructuras conocidas como neurofibrillas. Se encuentran en toda la neurona, pero tienen una función estructural fundamental en el sostén de los axones. Los microfilamentos abundan en la periferia del soma y en las terminaciones axónicas. Los microtúbulos (conocidos como neurotúbulos) también se encuentran en toda la célula, pero en el axón forman estructuras que permiten el transporte de vesículas y organelas hasta el botón terminal. El cuerpo neuronal posee diversas inclusiones. Debido a su vida larga, las neuronas acumulan el pigmento de desgaste llamado lipofuscina. También pueden encontrarse pigmentos derivados del hierro e inclusiones de lípidos y glucógeno que actúan como reserva energética. En algunas áreas del SN existen neuronas que contienen melanina.

Las neuronas se clasifican según distintos criterios. Si se considera la **forma del soma** pueden ser piramidales, estrelladas, esféricas, ovoides o piriformes. Si el criterio es la **cantidad de prolongaciones**, la mayoría de las neuronas son multipolares ya que poseen numerosas prolongaciones (varias dendritas y un axón). Sin embargo, existen neuronas bipolares que tienen

un axón y una dendrita muy similares entre sí, este tipo de neurona generalmente se encuentran en los órganos de los sentidos. En el SNA, y durante el desarrollo embrionario en otras localizaciones, existen neuronas unipolares que poseen una sola prolongación con características de axón. Por último, las neuronas pseudounipolares que se localizan en los ganglios nerviosos dorsales, tienen un axón y una dendrita muy similares entre sí y fusionados en su origen (**Fig. 3**).

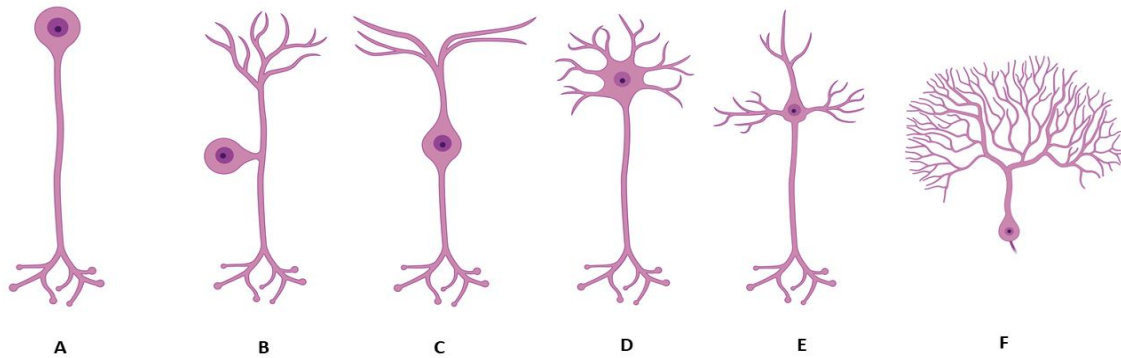


Figura 3. Tipos de neuronas. A. Unipolar. B. Pseudounipolar. C. Bipolar. D. Multipolar estrellada. E. Multipolar piramidal. F. Multipolar piriforme. Autores: CB-JF-VM (ver ref.)

Las neuronas también pueden clasificarse por su **función**. Algunas son **sensoriales** porque reciben estímulos del medio ambiente y del propio organismo y los transportan hacia el SNC. Otras son **motoras** que llevan la respuesta desde el SNC hacia los órganos efectores (por ejemplo, células musculares o epitelios glandulares). Los términos *aférente* y *eférente* son prácticamente sinónimos de *sensorial* y *motor*. La mayoría de las neuronas no son ni sensoriales ni motoras sino que son **interneuronas**. Estas son pequeñas, hacen sinapsis con otras neuronas, pero no forman parte de los receptores sensoriales ni contactan con los órganos efectores, sus funciones son regulatorias. Otra variedad especial son las neuronas neurosecretoras que, al igual que las células glandulares endocrinas, liberan hormonas hacia la circulación sanguínea.

Células de la glía o neuroglia

El término glía proviene del griego y significa pegamento; esta denominación fue acuñada a mediados del siglo XIX y refleja lo que en ese momento se pensaba sobre las funciones de la glía. Actualmente se sabe que sus funciones son múltiples y complejas. Existen una **glía central** y una **periférica**. La primera se divide en glía **epitelial**, **macroglia** (que incluye a la **astroglia** y a la **oligodendroglia**) y **microglia** (Fig. 4). En el sistema nervioso periférico la glía está compuesta por las **células de Schwann**, las **células satélites** y la **glía entérica** (también llamada **enteroglia**).

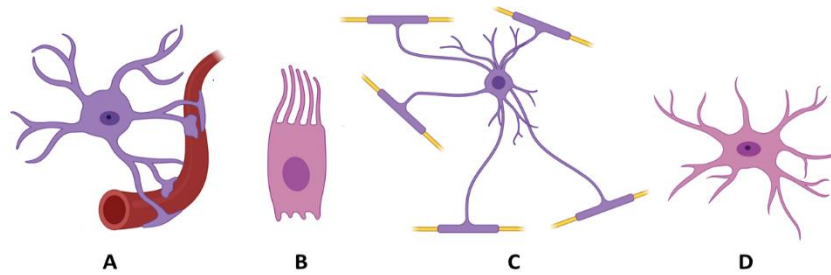


Figura 4. Células de la glía central A. Astrocito. B. Ependimocito. C. Oligodendrocito. D. Microglíocito. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Glía epitelial

Como su nombre indica, las células que conforman esta variedad de glía, los **ependimocitos**, se disponen como un epitelio que tapiza internamente a los ventrículos cerebrales y al conducto del epéndimo (**Fig. 5**), por esta localización también se la denomina glía ependimaria. Los ependimocitos poseen forma cúbica o cilíndrica, son más altas en el conducto del epéndimo que en los ventrículos. Los núcleos son esféricos u ovals según la altura de las células. Estas células presentan cilias en el polo apical. No apoyan en una lámina basal, sino que están rodeadas por una capa continua de prolongaciones astrocitarias. En algunas regiones del encéfalo existen áreas muy vascularizadas, los **plexos coroideos**, tapizados por una glía epitelial de células cúbicas que intervienen en el intercambio iónico necesario para formar el líquido cefalorraquídeo. En la región del hipotálamo, existe una población muy particular de glía epitelial, los **tanicitos**. Estas células poseen prolongaciones muy largas que le permiten contactar tanto con la luz del ventrículo como con las neuronas neurosecretoras del hipotálamo.

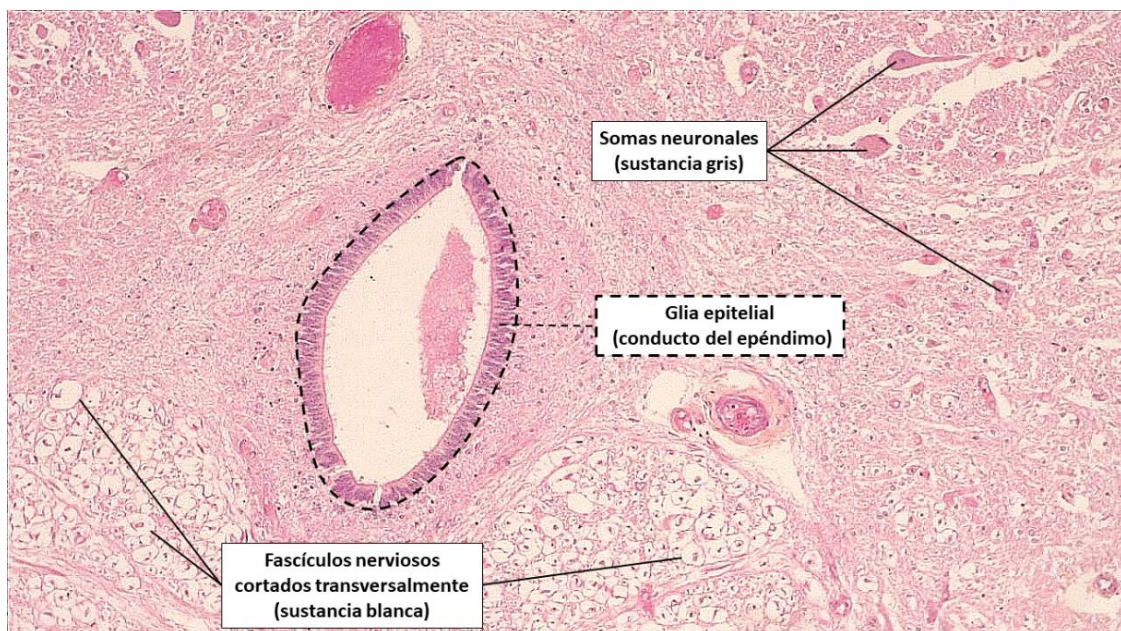


Figura 5. Microfotografía. Médula espinal: sustancia gris y sustancia blanca. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP, 10X. HE.

Astroglia

La astroglia está formada por los **astrocitos**, que son las células más numerosas y grandes de la glía central. El nombre deriva de su forma, que recuerda a la de una estrella, con un cuerpo y numerosas prolongaciones que se expanden en su porción terminal formando los denominados “pies”. Estas expansiones pueden contactar con los vasos sanguíneos (por ese motivo se las denomina pies vasculares o chupadores), con los cuerpos neuronales, con las fibras nerviosas o con otras células de la glía (**Fig. 6**).

Los astrocitos poseen un núcleo esférico, más grande y laxo que el de otras células de la glía. Almacenan glucógeno como reserva energética. Su citoesqueleto se caracteriza por la presencia de filamentos intermedios compuestos por la proteína glial fibrilar ácida (GFAP, por su nombre en inglés).

En algunas regiones las prolongaciones de los astrocitos se unen entre sí y contribuyen a la formación de barreras, que separan al resto del tejido nervioso de los vasos sanguíneos. También forman las membranas limitantes que separan a los órganos del SNC de las capas de tejido conectivo que los rodean (meninges). Las prolongaciones que contactan con la piamadre, la más interna de las meninges, se denominan prolongaciones subpiales (**Fig. 6**).

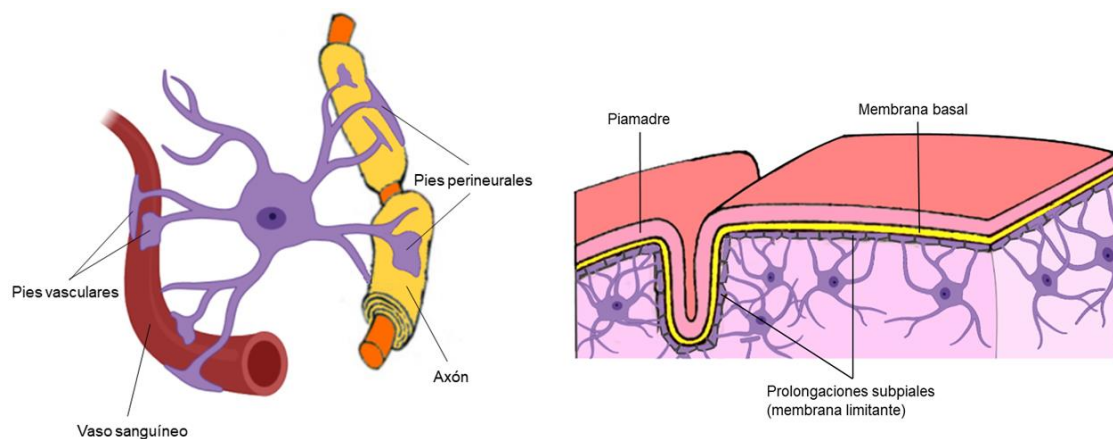


Figura 6. Esquemas. Izquierda: astrocito con sus prolongaciones. Derecha: membrana subpial. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Los astrocitos poseen múltiples funciones. La red que forman es un verdadero sostén para todos los componentes del SNC. Por otra parte, son las células encargadas de nutrir a las neuronas; algunas de sus prolongaciones contactan con los vasos sanguíneos y captan nutrientes que transitan su interior hasta llegar a las neuronas con quienes contactan mediante otras prolongaciones (**Fig. 6**). En el sentido inverso, captan desechos neuronales y los transportan hasta los vasos. De esta manera, las neuronas quedan aisladas de la circulación, lo que las protege de potenciales tóxicos. Además, los astrocitos forman la llamada “cicatriz astrocitaria” que reemplaza a las neuronas muertas después de una lesión. En algunos procesos patológicos se convierten en astrocitos reactivos y adquieren capacidad fagocítica. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el conocimiento sobre la importancia de los astrocitos en el mantenimiento de un medio extracelular adecuado para la homeostasis neuronal, tanto por la captación de iones K^+ del medio extracelular, como por la regulación del proceso de sinapsis. En este último caso, intervienen en la captación del exceso de neurotransmisores que podrían generar neurotoxicidad y secretan sustancias que

modifican a las membranas neuronales. También secretan factores que estimulan la supervivencia de neuronas y de otras células gliales.

Existen tres variedades de astrocitos. Los **astrocitos protoplasmáticos** se ubican en la sustancia gris del SNC y poseen numerosas prolongaciones, que son gruesas, cortas y ramificadas. Los **astrocitos fibrosos**, propios de la sustancia blanca, tienen menos prolongaciones, que son más largas y delgadas; además poseen menos ramificaciones que suelen originarse en ángulo recto. Existe un tercer tipo de astrocito con características intermedias, que se ubica en el límite entre sustancia blanca y gris.

Oligodendroglia

Esta variedad de glía está constituida por los oligodendrocitos. El nombre de estas células se debe a que poseen pocas prolongaciones (del griego oligo: escasos). Son más pequeños que los astrocitos y su núcleo, además de tener menor tamaño, es más denso. Se caracterizan por un gran desarrollo de los microtúbulos, tanto en su cuerpo como en sus prolongaciones. Por su ubicación se clasifican en perivasculares, perineuronales o satélites (que se ubican al lado de los cuerpos neuronales) e interfasciculares (se localizan en hilera entre los axones). Los oligodendrocitos interfasciculares (**Fig. 4 y 8B**) son los más conocidos, y su función principal es la producción de mielina en el SNC. Los otros tipos de oligodendrocitos participan del sostén neuronal, aunque no está claramente establecida su función.

Microglia

La forman los microgliocitos; células que tienen un origen embriológico diferente a las restantes células de la glía: durante el desarrollo prenatal derivan de los precursores de monocitos/macrófagos que llegan desde la sangre. Posteriormente, pueden formarse a partir de la llegada de nuevos monocitos o por proliferación de células microgliales preexistentes. Son células pequeñas de núcleo alargado con pocas prolongaciones, cortas y retorcidas. Poseen pequeñas proyecciones puntiagudas que emergen tanto desde el cuerpo como desde las prolongaciones. Son células fagocíticas que cumplen funciones relacionadas con la protección y la defensa. Cuando intervienen en la remoción de restos celulares, como los presentes en alteraciones que cursan con muerte neuronal, su citoplasma es más grande y de aspecto espumoso debido a la fagocitosis de material rico en lípidos.

Células de Schwann

Son células alargadas que acompañan a los axones en el SNP y forman sus vainas. Presentan aspecto y composición diferente según se encuentren formando fibras mielínicas o amielínicas y también cuando se encuentran rodeando la porción terminal del axón. Están rodeadas por una lámina externa.

Células satélites

Son células aplanadas de núcleos pequeños, esféricos y laxos que rodean a las neuronas en los ganglios nerviosos raquídeos. En los ganglios entéricos, que se localizan en la pared de los órganos del sistema digestivo, no se encuentran células satélites típicas, sino que se localizan

células gliales estrelladas: la **glía entérica**. Las células de Schwann, las satélites y la glía entérica derivan de un mismo precursor que se diferencia según la localización.

Fibras nerviosas

En el sistema nervioso, el concepto de fibra refiere a los axones de las neuronas y las vainas que los cubren. Las dendritas siempre carecen de vainas, pero los axones poseen vainas de dos tipos: **vaina de mielina** y **vaina de Schwann**. La vaina de Schwann se encuentra en todos los casos, cuando la fibra se localiza en el SNP, pero según tenga o carezca de vaina de mielina una fibra nerviosa puede ser mielínica o amielínica, respectivamente.

Fibras mielínicas

Se caracterizan porque el axón está rodeado de una vaina de mielina con una gran cantidad de lípidos en su composición. Los lípidos son especialmente colesterol, fosfolípidos y glicolípidos, derivados de la membrana plasmática de las células que la originan (oligodendrocito en SNC o célula de Schwann en SNP). Esta vaina se ve interrumpida en zonas denominadas **nodos de Ranvier** (Fig. 7). La vaina de mielina posibilita una conducción más rápida del impulso nervioso en las fibras que la poseen, proceso conocido como **conducción saltatoria**.

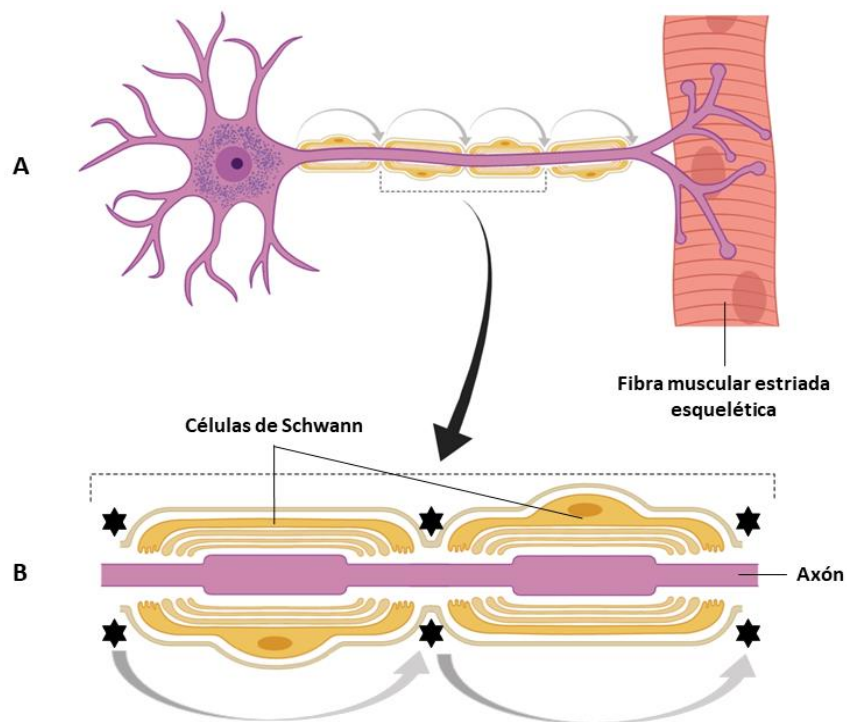


Figura 7. Esquemas: A: relación entre una neurona y el órgano efector. Flechas: sentido y naturaleza saltatoria del impulso. B: imagen ampliada de A. Estrellas: nodos de Ranvier. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Fibras mielínicas en el SNP

El proceso de mielinogénesis en el SNP comienza cuando el axón queda incluido en un surco de la célula de Schwann. Desde uno de los labios de este surco surge una extensión de la célula de Schwann, casi exclusivamente formada por la membrana, que se enrolla progresivamente sobre el axón de forma tal que se genera la vaina de mielina compuesta por capas de membrana con muy escaso citoplasma entre ellas. El citoplasma restante y el núcleo de la célula de Schwann quedan en la periferia de la fibra y forman la vaina de Schwann (**Fig. 8A y 9A**). Dado que las células de Schwann miden como máximo 1 mm y el axón tiene una longitud mucho mayor, numerosas células de Schwann se disponen unas a continuación de otra para formar la vaina de mielina de toda la fibra. El espacio que queda entre dos células de Schwann contiguas es el nodo de Ranvier (**Fig. 7**). La lámina externa que rodea a la célula de Schwann se introduce en los nodos.

|

Fibras mielínicas en el SNC

Las vainas de mielina del SNC son muy parecidas a las del SNP, aunque su formación es distinta. Las células que las originan son los oligodendrocitos, pero, a diferencia de las células de Schwann, éstos no se enrollan por completo sobre el axón, sino que lo hacen cada una de sus prolongaciones. De esta manera, un mismo oligodendrocito forma la vaina que rodea a entre 10 y 60 axones, uno por cada prolongación (**Fig. 8B**). También existen nodos de Ranvier entre las vainas formadas por las prolongaciones de diferentes oligodendrocitos. En los nodos de Ranvier del SNC se introducen prolongaciones de los astrocitos, manteniendo aislado al axón del medio extracelular. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el SNP, en el SNC no existe el equivalente a la vaina de Schwann ni una lámina externa. La formación de mielina en el SNC comienza en etapas tardías del desarrollo prenatal y continúa durante las primeras etapas del posnatal.

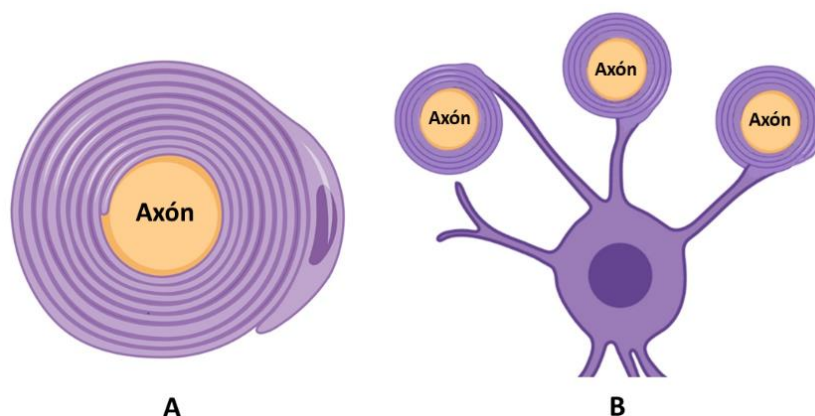


Figura 8. Esquemas. Formación de las fibras mielínicas. A: SNP. Célula de Schwann rodeando a un axón. B: SNC. Prolongaciones de un oligodendrocito interfascicular rodeando cada una a un axón. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Fibras amielínicas

Las fibras amielínicas en el sistema nervioso periférico tienen únicamente vaina de Schwann. Estas vainas de Schwann se forman a partir de invaginaciones de las células de Schwann en las que quedan contenidos los axones, sin un proceso de enrollamiento como el producido en las fibras mielínicas. En este caso una misma célula de Schwann presenta numerosas invaginaciones y puede albergar varios axones (**Fig. 9B**). En las fibras amielínicas del SNC, las prolongaciones de las células de la glía contactan con las prolongaciones neuronales sin que se formen vainas definidas.

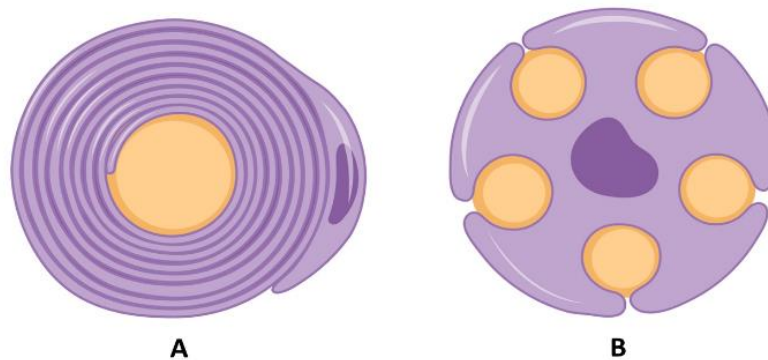


Figura 9. Esquemas. Formación de fibras nerviosas en el SNP. A. Fibras mielínicas. B. Fibras amielínicas. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Bases celulares de la funcionalidad del tejido nervioso

Excitabilidad y conductibilidad

Para comprender estos procesos es necesario recordar que existen diferencias en las concentraciones de distintos iones entre un lado y el otro de la membrana plasmática neuronal, y que esta membrana posee bombas y canales que le otorgan una permeabilidad selectiva para estos iones. Las neuronas reciben señales que pueden provenir del medio, o de otras neuronas que hacen sinapsis con ellas; sin embargo, recientemente se han encontrado en el SNC de vertebrados neuronas que se activan cíclicamente sin necesidad de estímulos.

Las neuronas sensoriales reaccionan frente a cambios en el medio porque poseen receptores que se activan y abren canales de Na^+ como respuesta a estímulos físicos, como la presión o la temperatura. Cuando son estimuladas por sinapsis de otras neuronas, por lo general, el sitio de recepción (membrana postsináptica) son las espinas dendríticas, aunque también puede serlo otra región como el soma neuronal. Una neurona puede recibir mensajes de miles de sinapsis, algunas estimulantes (excitatorias) y otras inhibitorias. Las primeras generan la apertura transitoria de canales de Na^+ , que originan una disminución de la carga negativa del lado interno de la

membrana postsináptica, que pasa de un potencial de reposo a un potencial de acción (**despolarización**) (Fig. 10).

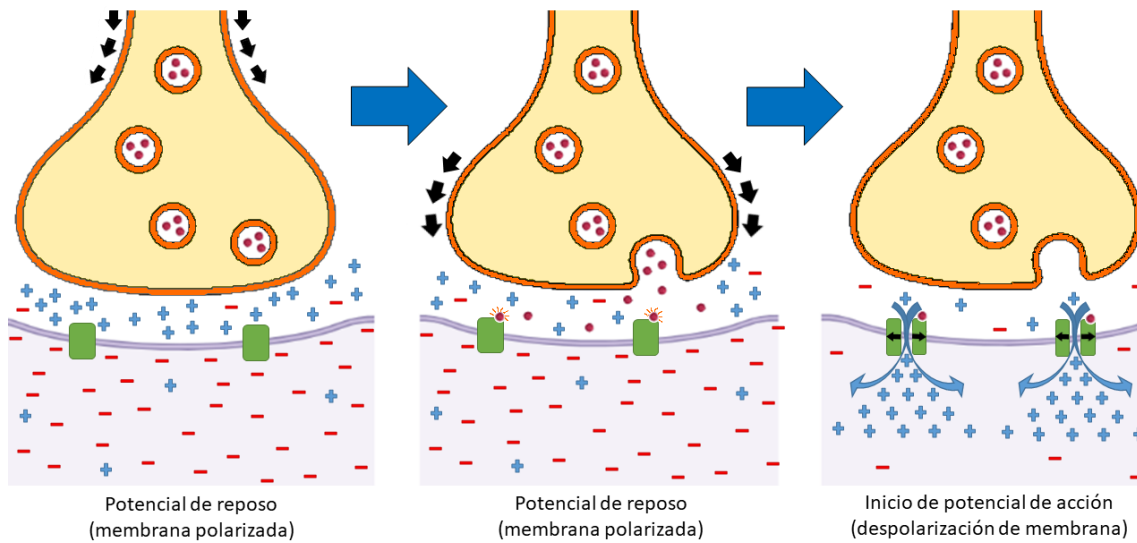


Figura 10. Esquemas. Sinapsis excitatoria. Las imágenes de izquierda a derecha siguen la secuencia temporal. Arriba: neurona presináptica. Abajo: neurona postsináptica. Espacio entre ambas: hendidura sináptica. Flechas cortas: impulso nervioso. Círculos: vesículas sinápticas con neurotransmisores. Rectángulos: receptores. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

En cambio, las sinapsis inhibitorias generan un resultado inverso: hacen que el lado interno de la membrana sea aún más negativo (**hiperpolarización**), por lo general debido a la apertura de canales de Cl⁻ (Fig. 11).

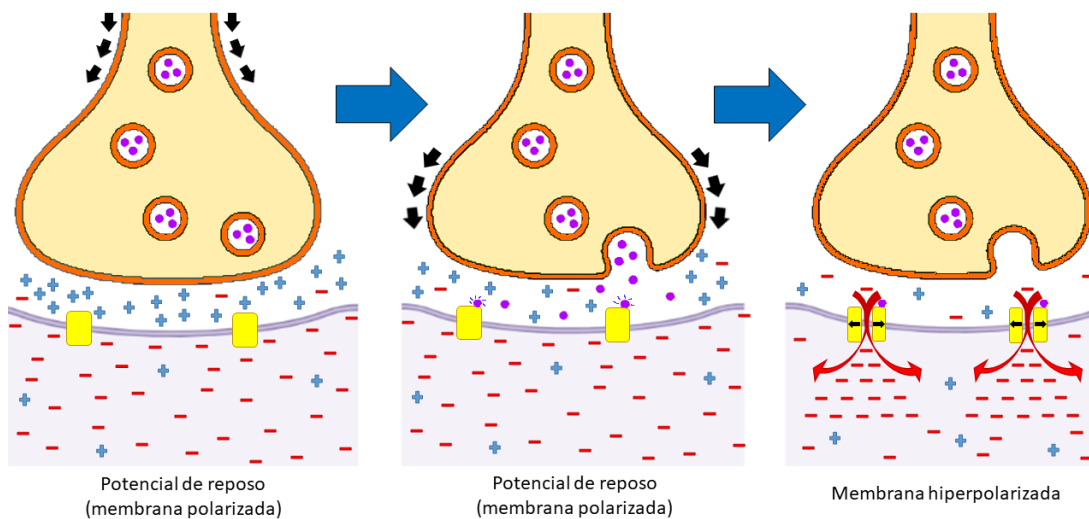


Figura 11: Esquemas. Sinapsis inhibitoria. Las imágenes de izquierda a derecha siguen la secuencia temporal. Arriba: neurona presináptica. Abajo: neurona postsináptica. Espacio entre ambas: hendidura sináptica. Flechas cortas: impulso nervioso. Círculos: vesículas sinápticas con neurotransmisores. Rectángulos: receptores. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Las señales estimulantes e inhibitorias se integran en el cono de iniciación del axón. Si, tras esta integración predominan los mensajes estimulantes, se alcanza en el cono de iniciación una despolarización que supera el umbral de excitación, en ese caso el axón transmite el impulso

nervioso mediante una **onda de despolarización** en la que el potencial de reposo se va transformando en potencial de acción a lo largo de su membrana hacia la terminal axónica. En esta onda al despolarizarse una región, inmediatamente se abren canales de Na^+ que despolarizan a la siguiente. Por detrás de esta onda de despolarización corre una **onda de repolarización**, generada por la apertura de canales de K^+ con la consecuente recuperación de la carga negativa en el interior de la membrana. Posteriormente la bomba de Na^+ y K^+ restablece la concentración de esos cationes a ambos lados de la membrana plasmática. En el caso de las fibras mielínicas, los canales de Na^+ dependientes de voltaje solamente se encuentran en los nodos de Ranvier. De esta manera, la mielina actúa como un aislante y el impulso va saltando de nodo a nodo. A este proceso se lo denomina **conducción saltatoria** y permite una velocidad mucho mayor en la conducción del impulso para las fibras mielínicas (**Fig. 12**). Además, la membrana del axón en los nodos de Ranvier tiene una composición de lípidos y proteínas que difiere de las del resto del axón y en la zona en que el nodo limita con la vaina de mielina (paranodo) se encuentran abundantes canales de K^+ que permiten la repolarización. De acuerdo con la velocidad de conducción las fibras se clasifican en A, B y C. Las fibras A y B son mielínicas, pero como la vaina es más delgada en las B, su velocidad de conducción es menor. Las fibras C son amielínicas y son las más lentas. Los axones de las fibras C son delgados y, frecuentemente, se relacionan con funciones sensoriales y el sistema nervioso autónomo. El impulso es conducido a lo largo de todo el axón hasta alcanzar los botones terminales. Al no existir continuidad sino contigüidad entre neuronas se requiere de un mecanismo diferente para que pueda transmitirse la información de una neurona a otra; ese mecanismo es la sinapsis.

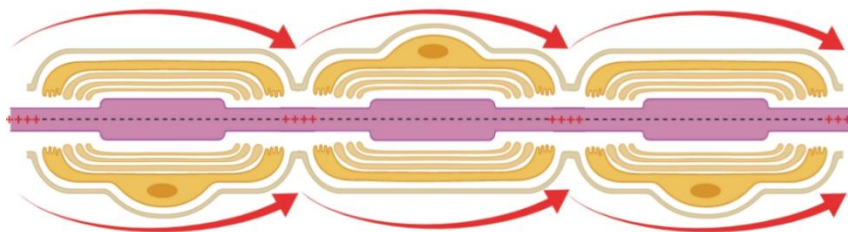


Figura 12. Esquema. Transmisión del impulso nervioso en una fibra mielínica. Flechas: conducción saltatoria entre dos nodos de Ranvier consecutivos. +: zonas de la membrana del axón donde se produce la despolarización. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Sinapsis

El término sinapsis define tanto al mecanismo de transmisión de información como al sitio altamente diferenciado en que una neurona contacta con otra. Las sinapsis pueden ocurrir entre distintos sectores de las neuronas. Existen entonces sinapsis axodendríticas, axoaxónicas, axosomáticas, dendrodendríticas, dendrosomáticas y somasomáticas. Las más frecuentes son las

axodendríticas (especialmente entre botones terminales axónicos y espinas dendríticas), y axosomáticas. En estas últimas la sinapsis puede ocurrir entre el axón de una neurona y una célula no perteneciente al tejido nervioso, como una célula epitelial glandular o una célula muscular.

Según el mecanismo existen dos tipos diferentes de sinapsis: las eléctricas y las químicas. Las **sinapsis eléctricas** son uniones de tipo nexo, por lo tanto, los iones pasan a través de las conexiones de una neurona a otra. El espacio existente entre las dos células es muy pequeño, razón por la que son más veloces que las químicas. Son muy frecuentes en invertebrados, pero también en muchas zonas del SNC de los mamíferos. Se considera que estas sinapsis no generan memoria como las químicas. Las **sinapsis químicas** son las más numerosas. En ellas la información es transmitida por una sustancia química intermediaria denominada **neurotransmisor**.

La sinapsis química es un tipo muy especializado de unión intercelular adherente que, si bien comparte algunos elementos con otras uniones, posee una serie de proteínas propias. La sinapsis cuenta con una **membrana presináptica** (que generalmente es el botón terminal), una **hendidura sináptica** y una membrana **postsináptica** (que frecuentemente es una espina dendrítica). En el botón terminal de la célula presináptica se encuentran **vesículas sinápticas** (que contienen a los neurotransmisores) y mitocondrias, encargadas de sintetizar el ATP necesario para que ocurra la exocitosis de estas vesículas. En este sitio no existen canales de Na^+ dependientes de voltaje, pero sí canales de Ca^{+2} que se abren al llegar la onda de despolarización. La entrada de este ion es indispensable para la exocitosis de los neurotransmisores hacia la hendidura sináptica. Una vez allí, los neurotransmisores interactúan con los receptores específicos presentes en la membrana plasmática de la célula postsináptica, lo que permite que ocurra la transmisión del estímulo de una neurona a otra célula (por ejemplo, otra neurona) (**Fig. 13**).

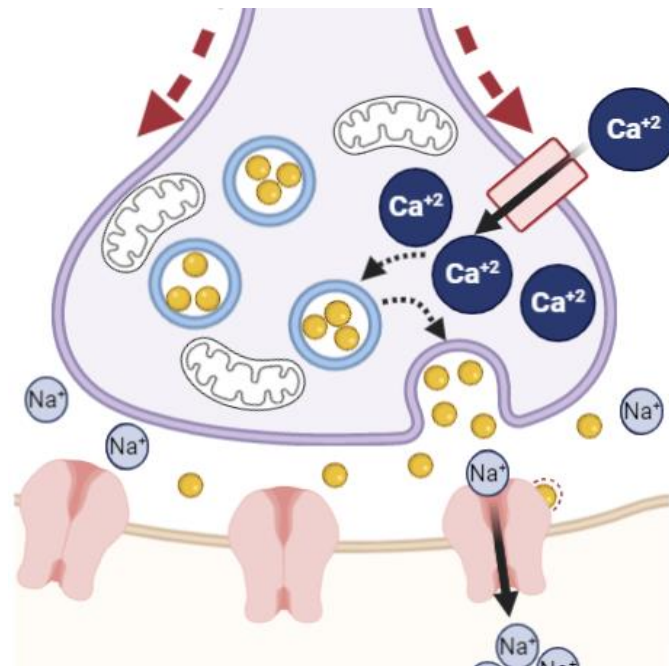


Figura 13. Esquema. Sinapsis química. Los tamaños relativos de los iones, las organelas y las vesículas no están a escala por un objetivo didáctico. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Como se mencionó previamente, las sinapsis químicas pueden ser **excitatorias** o **inhibitorias** (**Fig. 10 y 11**): las primeras poseen en la membrana postsináptica receptores que son o están asociados con canales de Na^+ dependientes de ligando. En cambio, en las inhibitorias los receptores son, generalmente, canales de Cl^- o están asociados con ellos y al unirse al ligando impiden la propagación del impulso nervioso por incrementar la carga negativa del lado interno de la membrana (**Fig. 11**). Por su ultraestructura se determinó que existen **sinapsis simétricas** y **asimétricas**. Las sinapsis simétricas tienen hendiduras sinápticas pequeñas (20 nm), presentan membranas pre y postsináptica de similar grosor, y suelen ser inhibitorias. Las sinapsis asimétricas presentan una membrana postsináptica más gruesa, una hendidura sináptica de 30 nm y suelen ser excitatorias.

Los **neurotransmisores** son sustancias que se encuentran en la terminal presináptica (en casi todos los casos almacenados en vesículas) y que se liberan como consecuencia del aumento intracelular de Ca^{+2} generado por la apertura de los canales en respuesta a la despolarización (**Fig. 13**). Estos neurotransmisores una vez liberados se unen a receptores específicos de la membrana postsináptica. Se han identificado más de 100 neurotransmisores que pueden ser péptidos (por ejemplo, los opiáceos), gases (como el óxido nítrico —NO—) y, con mayor frecuencia, pequeñas moléculas orgánicas como aminas y aminoácidos. En general los receptores para las pequeñas moléculas están asociados con canales, mientras que los receptores para péptidos están asociados a proteínas G. En el SNC el glutamato es el neurotransmisor estimulante más frecuente, mientras que el ácido γ -aminobutírico (GABA) es el inhibidor más conspicuo. En el SNP los más comunes son la noradrenalina y la acetilcolina, ambas estimulantes. Las sinapsis toman el nombre del mediador utilizado, por eso existen sinapsis colinérgicas, adrenérgicas, GABAérgicas, etcétera.

Las vesículas sinápticas se almacenan en la terminal presináptica, unidas a proteínas específicas como la sinapsina I. Esta molécula a su vez se une a la actina, lo que permite que las vesículas se almacenen en el lugar y que el proceso de liberación del neurotransmisor sea más rápido que en otras exocitosis. Una vez liberado el neurotransmisor, las vesículas se pueden reciclar mediante un ciclo en el que intervienen los endosomas. El neurotransmisor debe ser destruido o reciclado, para evitar una sobreestimulación indefinida de la membrana postsináptica. En algunos casos, como por ejemplo GABA y glutamato, los astrocitos endocitan y reciclan al neurotransmisor; en otros, como la acetilcolina, existe una enzima (acetilcolinesterasa) que cataliza su degradación. La importancia de este mecanismo de destrucción se pone en evidencia por el hecho de que muchos insecticidas inhiben la acción de la enzima acetilcolinesterasa que degrada a la acetilcolina, lo que genera un estado de hiperexcitación que termina con la muerte del insecto.

Se ha demostrado que en una misma sinapsis pueden coexistir distintos neurotransmisores, frecuentemente uno peptídico, que actúa como neuromodulador, y una molécula pequeña. Además, un mismo neurotransmisor puede generar en distintas localizaciones respuestas diferentes, e inclusive opuestas. Esto puede deberse a la existencia de distintos receptores o a particularidades de las células postsinápticas.

No todas las neuronas secretan productos que intervienen en procesos sinápticos. Algunas de ellas, como por ejemplo las ubicadas en los núcleos hipotalámicos, producen hormonas que liberan a la circulación sanguínea.

La neurona postsináptica secreta factores de crecimiento del grupo de las neurotrofinas, que son captadas por la neurona presináptica. Estas neurotrofinas son fundamentales para la supervivencia neuronal, lo que se pone de manifiesto cuando, durante el desarrollo, mueren las neuronas que no establecen sinapsis. Durante toda la vida del sujeto pueden formarse y destruirse sinapsis, proceso conocido como plasticidad sináptica. La formación de nuevas sinapsis es más frecuente en el animal joven y existe un periodo crítico en que es fundamental que las neuronas de ciertas áreas del cerebro reciban estímulos. Por ejemplo, si un gato es criado en la oscuridad total durante el periodo crítico para la corteza visual, esa área del cerebro será más pequeña y tendrá menos sinapsis. La cantidad de sinapsis en que participa una neurona puede ser muy alta; por ejemplo, cada célula de Purkinje del cerebelo interviene en hasta 1 000 000 de sinapsis.

Transporte axónico

Los axones pueden ser muy largos y su terminal se encuentra alejada del soma; por lo tanto, es necesaria la existencia de mecanismos especiales de **transporte o flujo axónico**, que puede ser rápido o lento. Este flujo funciona tanto en sentido anterógrado, desde el soma hacia el botón terminal, como retrógrado, en sentido inverso. El transporte rápido es utilizado por estructuras membranosas, emplea como rieles a los microtúbulos y como transportadores a las proteínas motoras (cinesinas para el anterógrado, dineínas para el retrógrado) que se unen a ellas. Cuando es anterógrado transporta a una velocidad que puede ser superior a los 400 mm por día y permite el desplazamiento de vesículas (que pueden incluir proteínas exportables y de membrana), túbulos del REL, ARNm y ribosomas. El transporte de ARNm y ribosomas posibilita que algunas proteínas que intervienen en la sinapsis se sintetizan en la región del botón terminal. El transporte rápido retrógrado es más lento que el anterógrado y posibilita el traslado de endosomas con sustancias endocitadas y de neurotrofinas. Algunos virus, como el de la rabia, y algunas toxinas, como la tetánica y la botulínica, son transportadas de esta forma y así llegan hasta el SNC. En relación con este transporte, los microtúbulos de los axones son muy largos y poseen proteínas asociadas con la tubulina diferentes a las encontradas en las dendritas y el soma. Los microtúbulos del axón se disponen siempre con el polo “+” orientado hacia la terminal axónica y el “-” hacia el soma. Las vesículas sinápticas viajan por flujo axónico, por lo general sin los neurotransmisores en su interior, estos son sintetizados o reciclados en la terminal sináptica.

El transporte lento (0,2-4 mm por día) no implica participación de microtúbulos, sino que ocurre directamente en el citosol, es siempre anterógrado y su velocidad es de alrededor de la décima parte de la alcanzada en el transporte rápido. El transporte lento permite el desplazamiento de factores de crecimiento, de unidades de los neurofilamentos y de algunas enzimas. También existe un transporte dendrítico similar al transporte axónico rápido.

Sistema nervioso central

Organización del tejido nervioso en el SNC

Al observar en fresco cortes de los órganos del SNC se aprecian áreas de diferente coloración, que fueron denominadas **sustancia gris** y **sustancia blanca** por los primeros anatomistas que las describieron. La sustancia gris contiene a los somas neuronales con las fibras que parten y llegan a ellos. Los espacios entre los somas neuronales reciben el nombre de **neuropilo**, e incluyen todo el entramado de axones amielínicos, dendritas y células gliales con sus prolongaciones; este es el sitio donde ocurren la mayoría de las sinapsis. En la sustancia blanca, por el contrario, abundan las fibras nerviosas mielínicas y los cuerpos de las células gliales. La mielina, por su gran concentración de lípidos, es responsable del color blanco.

En las distintas partes del encéfalo, la sustancia gris adopta diferentes configuraciones. Cuando se dispone como una capa continua y superficial es denominada **corteza**. La corteza cerebral y la corteza cerebelosa son ejemplos de esta última disposición. La sustancia gris también puede formar **núcleos grises**, que consisten en agrupaciones circunscriptas de cuerpos neuronales rodeadas por sustancia blanca. Dentro de un núcleo las neuronas presentan características similares y se proyectan axones hacia un mismo lugar. Los núcleos grises abundan en el bulbo raquídeo, el puente, el mesencéfalo y el diencefalo; pero también están presentes en el cerebelo y el telencefalo (núcleos basales). Una tercera configuración que adopta la sustancia gris es la **formación reticular** que consiste en redes de neuronas dispersas en la sustancia blanca de algunas regiones del bulbo raquídeo, el puente y el mesencéfalo. En la médula espinal, la sustancia gris es central y está rodeada por la sustancia blanca. La sustancia blanca, tanto en la médula espinal como en el encéfalo, se dispone en haces o fascículos de fibras nerviosas, que pueden proyectarse a grandes distancias, asociarse con estructuras más cercanas o incluso entrecruzar fibras nerviosas con sus homólogos contralaterales.

Médula espinal

Es un órgano ubicado dentro del canal vertebral, que se continúa cranealmente con el bulbo raquídeo del encéfalo. Si bien se describe como un cilindro, la forma y el tamaño de la médula no son homogéneos debido a que presenta engrosamientos o intumescencias donde se originan los nervios que inervan a los miembros. En la línea media, la médula espinal posee un surco dorsal y una fisura ventral (**Fig. 14**). Las raíces nerviosas dorsales y ventrales llegan y emergen de la médula a intervalos regulares. Estas raíces se unen lateralmente, para formar los **nervios raquídeos** del SNP (**Fig. 15**).

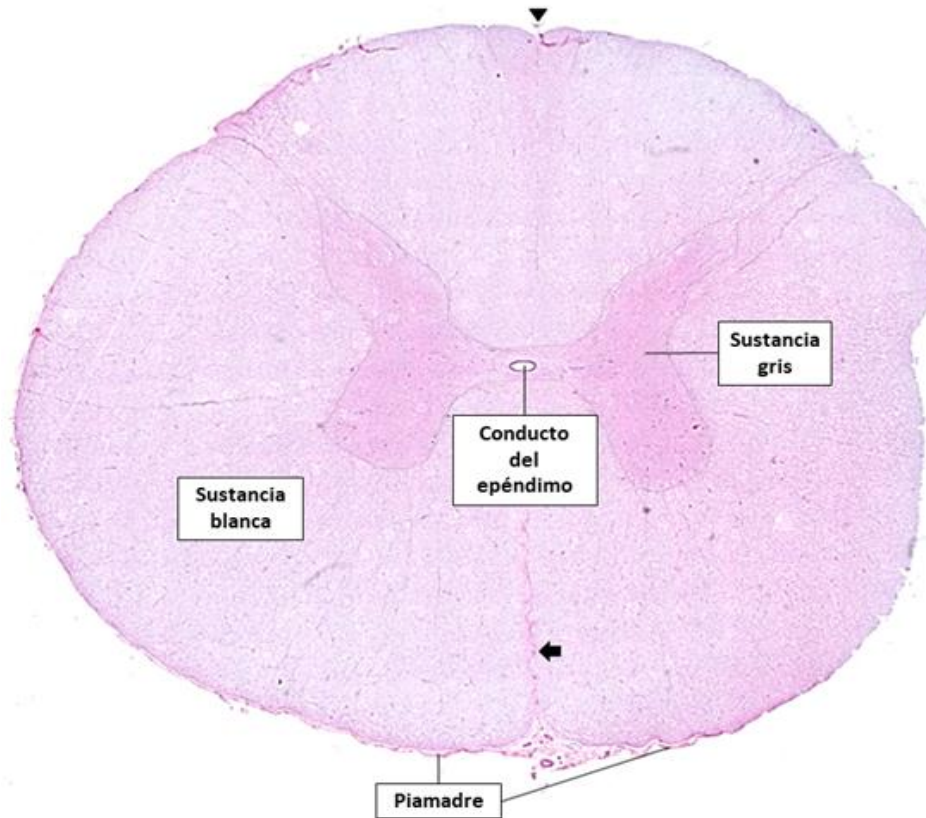


Figura 14. Microfotografía. Corte transversal de la médula espinal. Se ha resaltado digitalmente la periferia de la sustancia gris. Flecha: fisura ventral. Cabeza de flecha: surco dorsal. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP 1,5X. HE.

En un corte transversal de la médula se observan dos zonas (**Fig. 14 y 15**):

- sustancia gris central, con forma de letra H o de mariposa, que contiene principalmente somas neuronales y sus prolongaciones. En su centro se ubica el conducto del epéndimo, revestido por endimocitos, que se continúa cranealmente con el sistema ventricular encefálico;
- sustancia blanca periférica, que rodea a la sustancia gris y está en contacto directo con la piamadre, la más interna de las meninges. Está compuesta por fascículos nerviosos principalmente mielínicos, con sentidos ascendente y descendente.

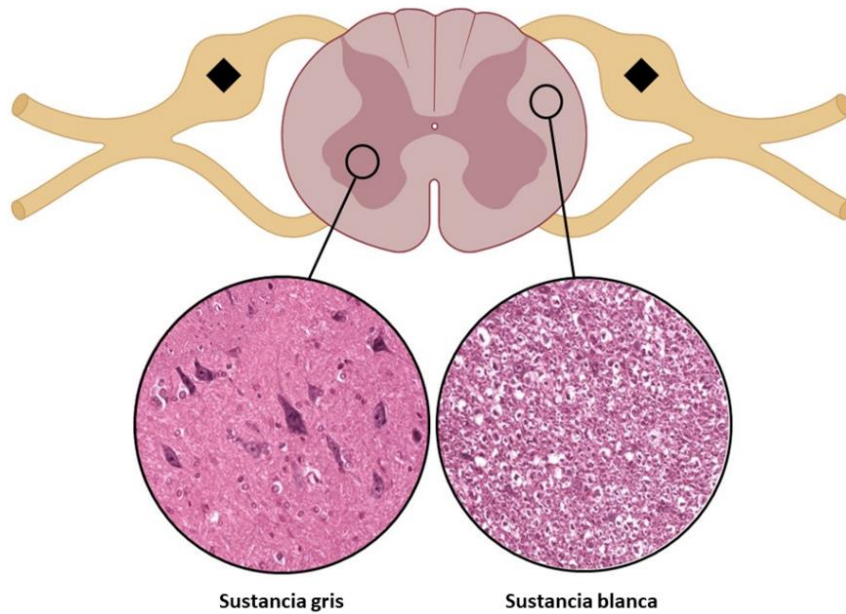


Figura 15. Esquema. Médula espinal y el origen de los nervios raquídeos. Rombo: ganglio raquídeo en la raíz dorsal de los nervios raquídeos. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Cada mitad de la H de sustancia gris se divide en tres regiones; astas dorsal, lateral y ventral. Las astas dorsales contienen somas de neuronas sensitivas, que reciben a los axones aferentes somáticos (provenientes de las neuronas pseudounipolares de los ganglios nerviosos raquídeos) y viscerales. Las astas laterales contienen los somas de neuronas motoras del sistema nervioso autónomo (SNA): en los segmentos toracolumbares, neuronas simpáticas y en los sacros, neuronas parasimpáticas. Las astas ventrales contienen las grandes neuronas multipolares encargadas de la innervación motora somática. Los axones de las neuronas de las astas ventrales y laterales emergen de la médula por las raíces ventrales de los nervios raquídeos. En todas las áreas de la sustancia gris, además de las neuronas mencionadas, existe una cantidad mucho mayor de pequeñas interneuronas que hacen sinapsis con neuronas cercanas pero también con algunas ubicadas en segmentos distantes de la médula, o con neuronas del lado contralateral del mismo segmento. Entre las neuronas se encuentran oligodendrocitos perineuronales, astrocitos protoplasmáticos, y microglíocitos. La porción horizontal de la H es la llamada **comisura gris** y conecta ambas porciones verticales.

La sustancia blanca está formada por haces o fascículos nerviosos, en su mayoría mielínicos que no pueden distinguirse entre sí en los cortes coloreados con HE como ocurre con los núcleos de la sustancia gris. La mayor parte de las fibras se ubican longitudinalmente por la médula espinal, conectan distintos segmentos medulares y conducen impulsos desde y hacia el encéfalo. Generalmente, los fascículos dorsales conducen solo información sensitiva, mientras que los más ventrales conducen información motora y sensitiva.

Encéfalo

El encéfalo es la porción más craneal del SNC. Se encuentra contenido en el cráneo y separado de éste por las meninges. En la **figura 16** se observan los órganos que lo forman.

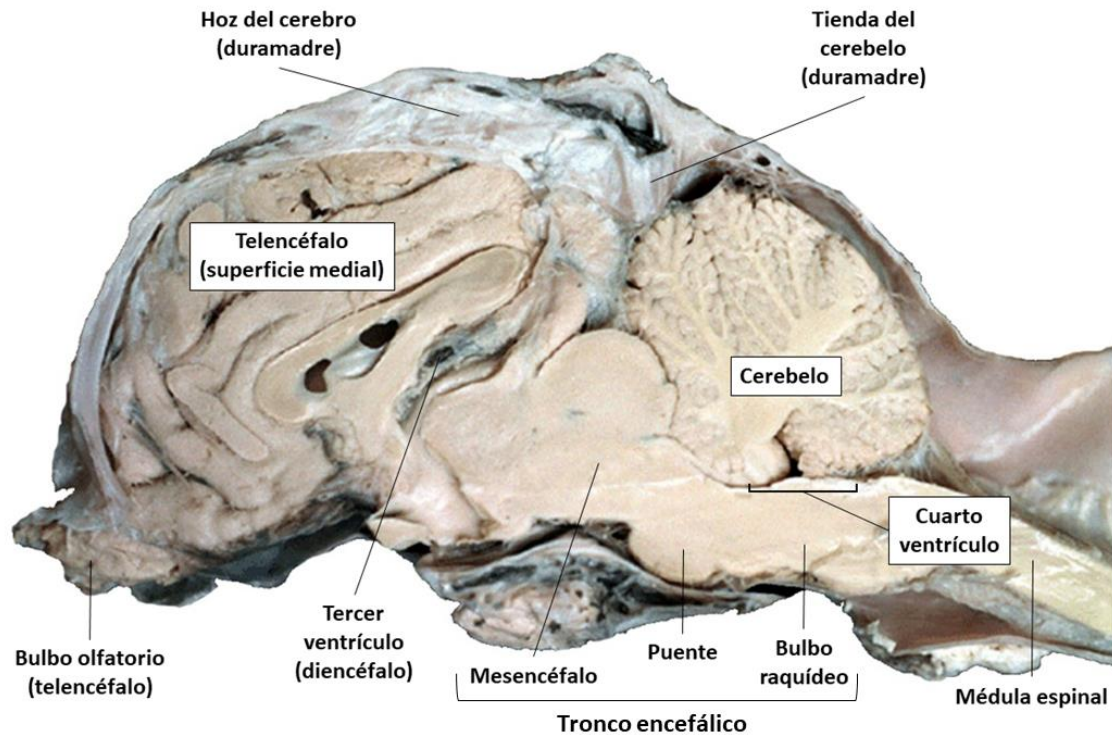


Figura 16. Encéfalo bovino en fresco. Corte sagital. Archivo del Museo de Anatomía Victor Arroyo. Cortesía: Dr. Gustavo Zuccolilli.

Rombencéfalo (cerebro posterior)

Está compuesto por el **bulbo raquídeo**, el **punte** y el **cerebelo**. El bulbo raquídeo es la parte más caudal del encéfalo, y junto con el puente constituyen el piso del cuarto ventrículo. En ambos, la parte ventral está formada por sustancia blanca, representada por grandes fascículos mayoritariamente descendentes. La sustancia gris del bulbo y el puente forma los núcleos grises, (como los que constituyen el centro vasomotor y el respiratorio) y la formación reticular, cuyas neuronas controlan, por ejemplo, los estados de alerta y algunos reflejos faciales.

El **cerebelo** se ubica dorsalmente al bulbo y el puente, y constituye el techo del cuarto ventrículo. Está formado por una porción central impar, el **vermis**, y dos **hemisferios** cerebelosos laterales. Su superficie es muy irregular debido a que presenta numerosos pliegues (**folia**), separados entre sí por surcos. La sustancia blanca se ramifica desde la base del órgano y las ramas más delgadas forman el eje (**core**) de los pliegues (**Fig. 17**). Esta disposición arboriforme derivó en que el cerebelo fuera denominado “el árbol de la vida” (**Fig 16 y 17**).

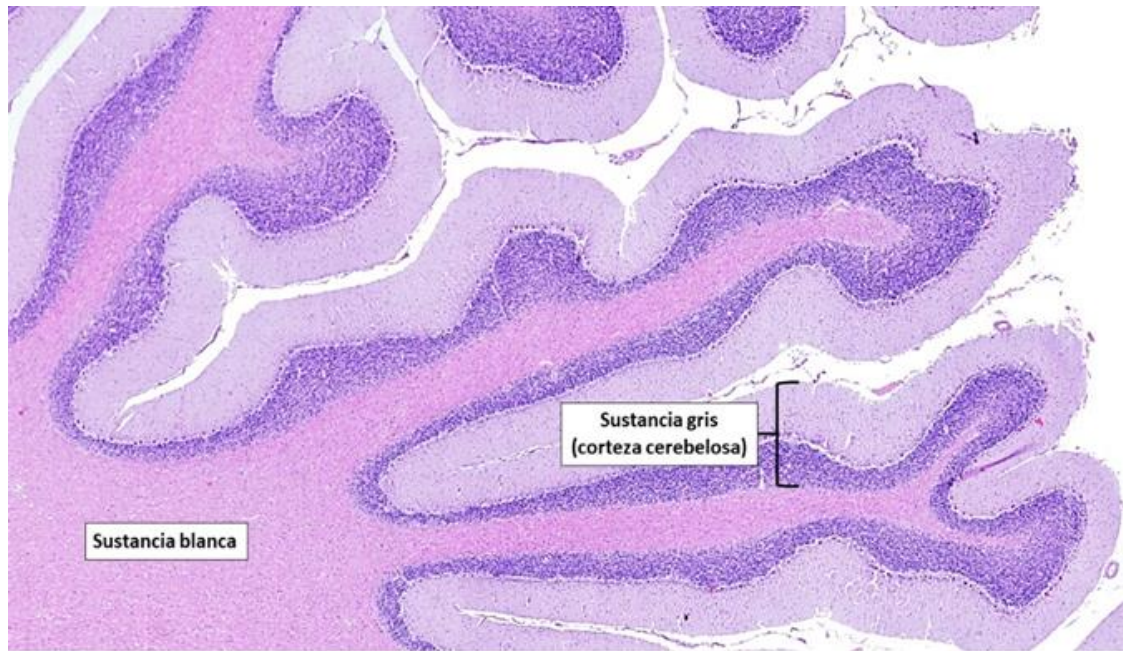


Figura 17. Microfotografía. Cerebelo. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 4X. HE.

La sustancia gris (corteza cerebelosa) se divide en tres capas, que de afuera hacia adentro se denominan capa molecular, capa de células de Purkinje y capa granulosa (**Fig. 18 y 19**).

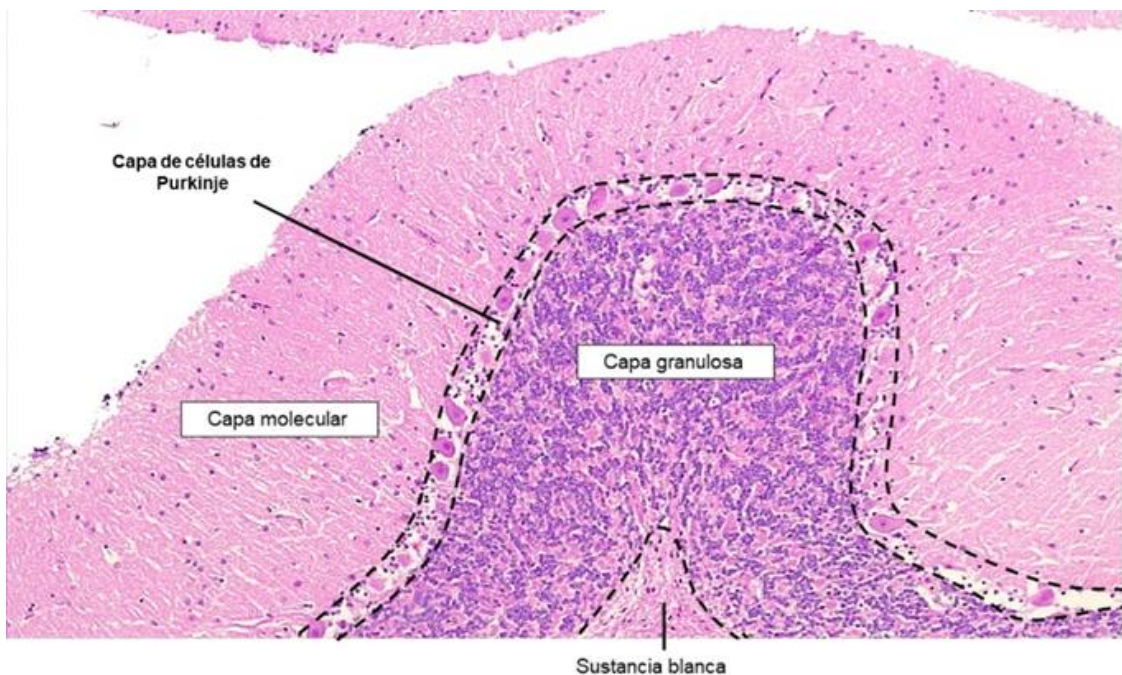


Figura 18. Microfotografía. Corteza cerebelosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

La **capa molecular** está compuesta por escasos cuerpos neuronales de varios tipos de interneuronas, células gliales y una gran cantidad de neuropilo (constituido especialmente por las dendritas de las células de Purkinje y las prolongaciones de las interneuronas) (**Fig. 18 y 19**). Los axones de las interneuronas de esta capa se relacionan íntimamente con las dendritas de

las células de Purkinje y realizan con ellas sinapsis inhibitorias. Las interneuronas cuyos somas se encuentran en esta región son las **estrelladas**, en la zona más externa, y las **neuronas en cesto**, en la más interna. Estas últimas se denominan así por la forma en que sus axones envuelven a las células de Purkinje.

La **capa de células de Purkinje** está constituida por los somas alineados de estas neuronas, que son las más características de la corteza cerebelosa. Estos somas grandes y piriformes se disponen muy cercanos entre sí formando una capa simple (**Fig. 18 y 19**). Su núcleo es muy voluminoso y laxo, y su nucléolo es muy evidente (**Fig. 19**). Sus dendritas, muy ramificadas, se proyectan hacia la capa molecular, mientras que sus axones atraviesan a la capa granulosa y pasan a formar parte de la sustancia blanca hasta alcanzar los núcleos cerebelosos profundos, sobre los que son inhibidores. Los axones de estas células constituyen la única vía eferente de la corteza cerebelosa.

La **capa granulosa** es la más profunda. Está densamente poblada por pequeñas neuronas de núcleo muy denso, denominadas granos, los cuales generan una intensa basofilia (**Fig.17, 18 y 19**). Hacen sinapsis con axones provenientes de la corteza cerebral, del sistema vestibular y de la médula espinal. Además, realizan sinapsis entre ellas, y proyectan sus axones a la capa molecular, donde establecen sinapsis excitatorias con las dendritas de las células de Purkinje. También existen en esta capa algunas neuronas más grandes (neuronas de Golgi). Se encuentran áreas de abundantes sinapsis, los **glomérulos cerebelosos**, de notoria eosinofilia.

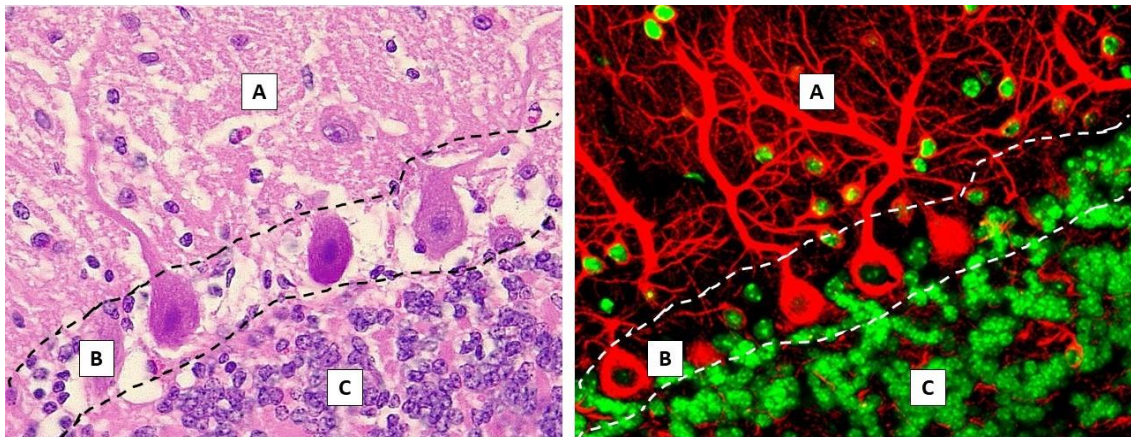


Figura 19. Microfotografía. Corteza cerebelosa. A: capa molecular. B: capa de células de Purkinje. C: capa granulosa. Izquierda. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP, 40X, HE. Derecha: Inmunofluorescencia. 40X. Autores: Yinghua Ma, Y. y Vartanian, T. (ver ref.).

Si bien el cerebelo no inicia activamente los movimientos, procesa y modifica los impulsos iniciados en la corteza cerebral motora. El cerebelo recibe aferencias del sistema vestibular del oído interno y de la retina, y como consecuencia interviene en la regulación del tono muscular y en el mantenimiento del equilibrio.

Mesencéfalo (cerebro medio)

El piso del mesencéfalo está constituido por los **pedúnculos cerebrales**. Estas estructuras, formadas por sustancia blanca, contienen fascículos motores que conectan al telencéfalo con el bulbo y el puente. Dorsalmente a los pedúnculos se localiza el **tegmento**, con núcleos de sustancia gris. Cubriendo dorsalmente al tegmento se ubica el **techo** o *tectum*, formado por cuatro abultamientos superficiales los **colículos**, implicados en las vías visuales y auditivas, que poseen sustancia gris dispuesta como una lámina. En la parte más ventral del tegmento se ubica la **sustancia negra**, compuesta por láminas de neuronas que contienen grandes cantidades de melanina. En el caballo la sustancia negra es una de las zonas del encéfalo afectada específicamente por las toxinas de la planta abrepunños amarillo (*Centaurea solstitialis*) que generan muerte neuronal.

Prosencéfalo (cerebro anterior)

Está formado por el diencefalo, ubicado en la línea media, y el telencéfalo. El **diencefalo** se ubica rostralmente al mesencéfalo. Se compone de tálamo, hipotálamo y epítalamo, estructuras que forman las paredes, el piso y el techo del tercer ventrículo, respectivamente. A partir del diencefalo se forman las vesículas ópticas de las que se origina la retina. El **tálamo** se encuentra interpuesto en numerosas vías nerviosas, tanto aferentes como eferentes que realizan allí numerosas sinapsis. La sustancia gris consiste en gran cantidad de núcleos de funciones muy diversas, separados por sustancia blanca.

En el hipotálamo la sustancia gris se dispone en una serie de núcleos grises, algunos de ellos bien definidos, que intervienen en diversas funciones. Gran parte de las funciones coordinadas por los sistemas endocrino y reproductor se inician en el hipotálamo. Además de sus funciones endocrinas, relacionadas con la glándula hipófisis, regula la temperatura corporal, la presión sanguínea, el apetito, y el desarrollo sexual y su ciclicidad. El epítalamo contiene a la glándula pineal o epífisis, responsable de controlar los ritmos biológicos (capítulo 19).

El **telencéfalo** es la porción más desarrollada del encéfalo en las aves y los mamíferos. Está formado por los dos voluminosos **hemisferios cerebrales** y los **bulbos olfatorios**. En la profundidad de los hemisferios se hallan los ventrículos laterales (I y II ventrículos). La sustancia gris se localiza en la parte más superficial de los hemisferios y los lóbulos olfatorios y constituye el **córtex o corteza cerebral**. Además, existen grandes núcleos grises basales localizados profundamente. Entre la corteza y los núcleos basales se dispone la sustancia blanca, conformada por numerosos fascículos de asociación, de proyección y de conexión entre ambos hemisferios. La corteza cerebral se divide en **neocórtex**, **paleocórtex** y **arquicórtex**. Esta división, que solo es abordada superficialmente en este texto, responde a criterios anatómicos, funcionales y filogenéticos. El paleocórtex está relacionado con la función olfatoria y forma parte de estructuras filogenéticamente antiguas como los bulbos olfatorios. Más antigua evolutivamente es la porción de la corteza denominada arquicórtex, que se encuentra en la **formación del hipocampo** y determina la creación de recuerdos a largo plazo. La porción más grande en los mamíferos domésticos es el **neocórtex**, que representa aproximadamente un 90 % de la corteza cerebral y comprende

el telencéfalo dorsal y lateral. La corteza cerebral en el neocórtex presenta circunvoluciones separadas por surcos, cuyo patrón es constante para una misma especie, pero que difiere entre especies. El neocórtex es el sitio de origen de todos los movimientos voluntarios y semivoluntarios, y el final para todas las vías sensitivas conscientes, incluyendo todos los sentidos menos el del olfato. En el neocórtex asienta la “individualidad”. A principios del siglo XX, el neurólogo alemán Korbinian Brodmann dividió a la corteza cerebral humana en alrededor de 50 áreas, relacionadas con distintos procesos, basándose en la estructura histológica. Esas áreas están relacionadas con funciones específicas, cómo la visión o la olfacción.

Desde la superficie externa, en contacto con la piamadre, hacia la sustancia blanca, el neocórtex tiene las capas que se enumeran a continuación (**Fig. 20**).

- I. **Capa molecular:** equivalente a la capa homónima del cerebelo. Abunda el neuropilo. Son escasos los somas neuronales.
- II. **Capa granulosa externa:** está formada por pequeñas neuronas de núcleo voluminoso, que, al igual que en el cerebelo, se denominan granos. El neuropilo también es muy abundante, contiene las prolongaciones de los granos y de neuronas de otras capas que llegan aquí y realizan sinapsis.
- III. **Capa piramidal externa:** los somas predominantes tienen forma de pirámide, con la base orientada hacia la profundidad y el ápice apuntando hacia la capa granulosa externa. Desde la base se origina el axón hacia la profundidad, el cual forma parte de la sustancia blanca dirigiéndose luego a otras partes de la corteza. Las dendritas llegan a la capa molecular.
- IV. **Capa granulosa interna:** contiene gran cantidad de granos.
- V. **Capa piramidal interna:** formada por células piramidales similares a las de la capa piramidal externa, pero de mayor tamaño. Las dendritas se dirigen hacia la capa molecular, mientras que sus axones constituyen el inicio de las vías piramidales (una de las más importantes vías motoras). Los axones de algunas de estas células son muy largos y llegan a la médula espinal.
- VI. **Capa polimorfa o multiforme:** contiene neuronas de varias formas, incluidas algunas pequeñas piramidales y otras fusiformes. El neuropilo predomina sobre los somas. No existe una demarcación precisa entre esta capa y la sustancia blanca subyacente.

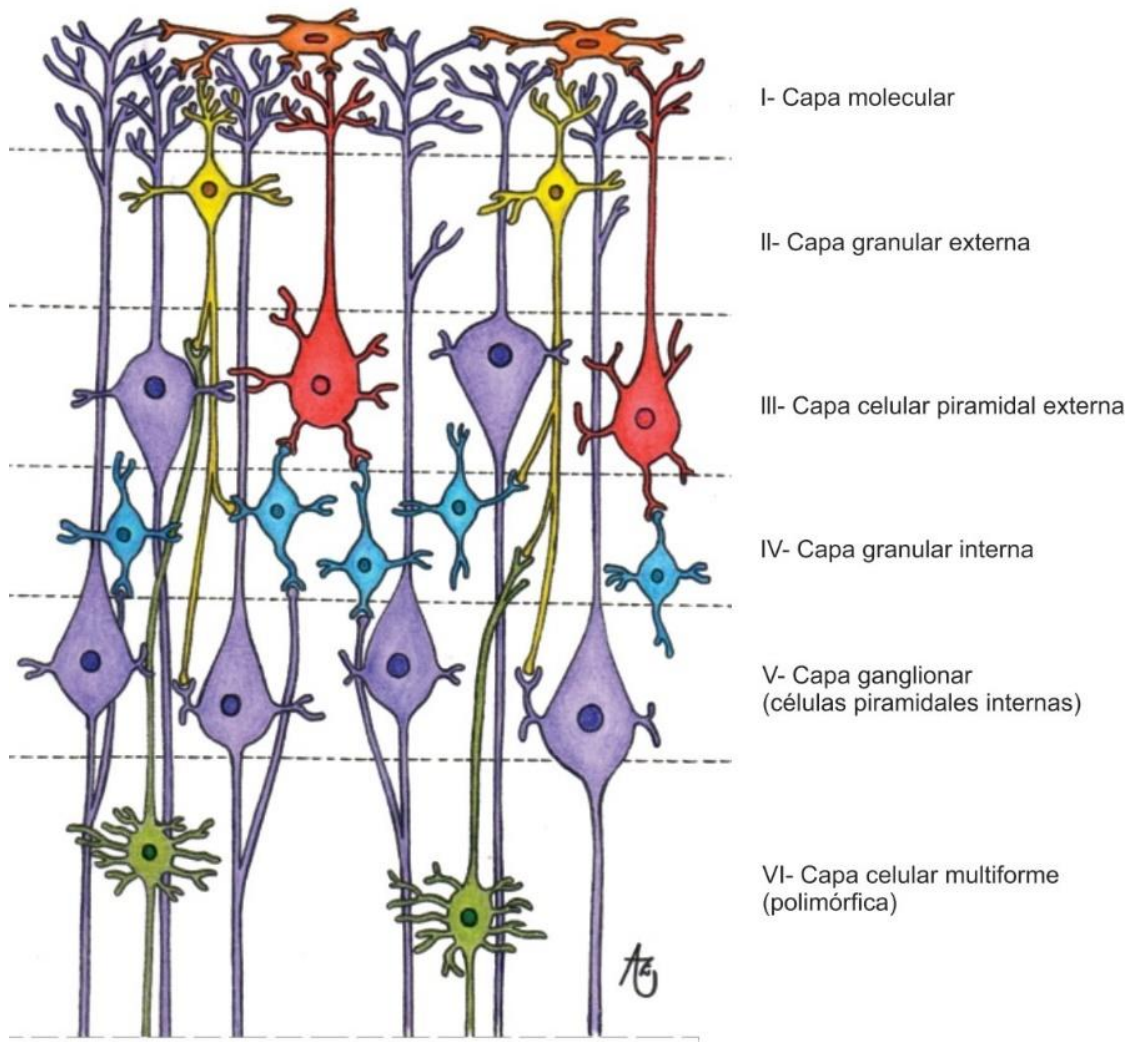


Figura 20. Esquema. Capas del neocórtex. Autor: Agustín Zufiaurre, Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.

Las características de algunas zonas del neocórtex presentan algunas diferencias con lo descrito previamente. En general en las áreas motoras predominan las capas de células piramidales y en las áreas sensoriales los granos. Los núcleos grises basales cumplen un importante rol en la regulación de vías motoras provenientes de la corteza motora.

Meninges

Además de la protección dada por los huesos, el SNC se encuentra protegido por las **meninges**, tres membranas de tejido conectivo que rodean a la médula espinal y al encéfalo, y se interponen entre estos órganos y las vértebras o el cráneo, respectivamente (**Fig. 21**).

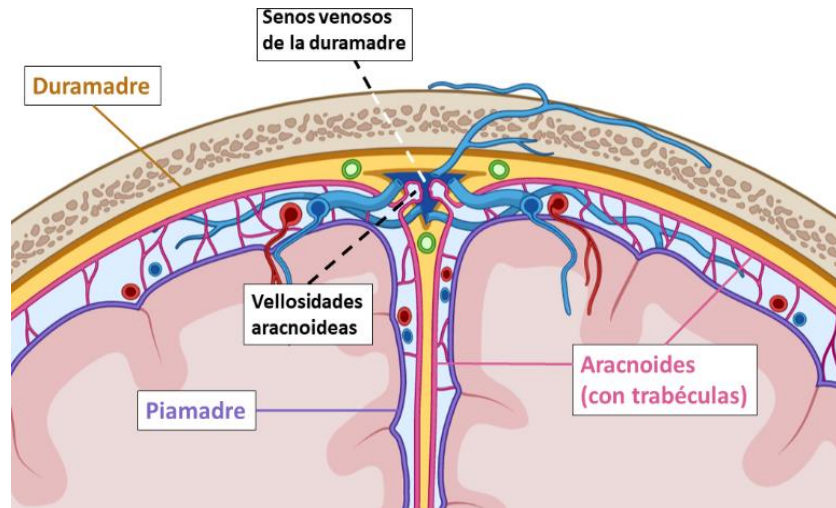


Figura 21. Esquema. Meninges en el encéfalo. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

La membrana más externa es la **duramadre** o paquimeninge, compuesta por tejido conectivo denso, con fibras elásticas localizadas entre las colágenas. En el cráneo se fusiona con el periostio. Forma pliegues que se internan entre los hemisferios cerebrales (**hoz del cerebro**) y entre estos y el cerebelo (**tienda del cerebelo**) (**Fig. 16**). En la columna vertebral no se fusiona con el periostio y entre ambas estructuras queda el espacio epidural o peridural, de interés clínico para la administración de medicamentos como analgésicos y anestésicos. En el espesor de la duramadre se encuentran senos venosos, que drenan el excedente de líquido cefalorraquídeo (**Fig. 21**). La superficie interna de la duramadre está recubierta por epitelio plano simple, orientado hacia el espacio subdural que lo separa de la aracnoides.

La **aracnoides** y la **piamadre** son las meninges blandas o leptomeninges, constituidas por tejido conectivo laxo con abundantes fibras elásticas. Ambas superficies de la **aracnoides** están recubiertas por tejido epitelial plano simple con células unidas mediante uniones ocluyentes. La superficie externa se orienta hacia el espacio subdural, que la separa de la duramadre, mientras que la superficie interna se orienta hacia el **espacio subaracnoideo** que la separa de la piamadre (**Fig. 21**). Este último espacio está atravesado en toda su extensión por trabéculas delgadas de tejido conectivo cubiertas por tejido epitelial plano simple, que provienen de la aracnoides y se insertan en la piamadre. En el espacio subaracnoideo existen dilataciones denominadas cisternas. La más interna de las meninges es la **piamadre**, que está íntimamente adherida a la médula y al encéfalo, acompañando a las hendiduras y circunvoluciones de este último (**Fig. 6 y 21**). La piamadre está revestida internamente por un epitelio plano simple que contacta con una membrana limitante formada por las prolongaciones de los astrocitos; mientras que externamente el tejido epitelial plano simple que la reviste se continúa con el de las trabéculas aracnoideas. Se encuentra muy vascularizada y por ella transcurren los vasos que irrigan al encéfalo y a la médula. En el sitio en que las arterias ingresan al tejido nervioso, están rodeadas por una vaina de piamadre, dejando un pequeño espacio alrededor de ellas denominado **espacio periarterial** que recoge el líquido intersticial, producto del ultrafiltrado de la sangre que en otras localizaciones es drenado por los vasos linfáticos, ausentes en el interior del tejido nervioso. Este

espacio representa una continuación del espacio subpial que separa a las células planas de la piamadre de la membrana limitante formada por los pies de los astrocitos y que, además, se continua con el espacio subaracnoideo. Algunos autores han denominado a este conjunto de espacios, por los que circula líquido intersticial en el SNC, **sistema glinfático (Fig. 22)**. Además de sustancias nutritivas y de desechos, por ese espacio circulan neurotransmisores y otras moléculas que actúan sobre el tejido nervioso (como la melatonina que regula el ciclo sueño/vigilia) y es fundamental para eliminar metabolitos durante el sueño. Se demostró que en el espacio subaracnoideo ocurre un intercambio entre el líquido que circula por estos espacios y el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este intercambio metabólico entre ambos fluidos es particularmente activo durante los momentos de sueño.

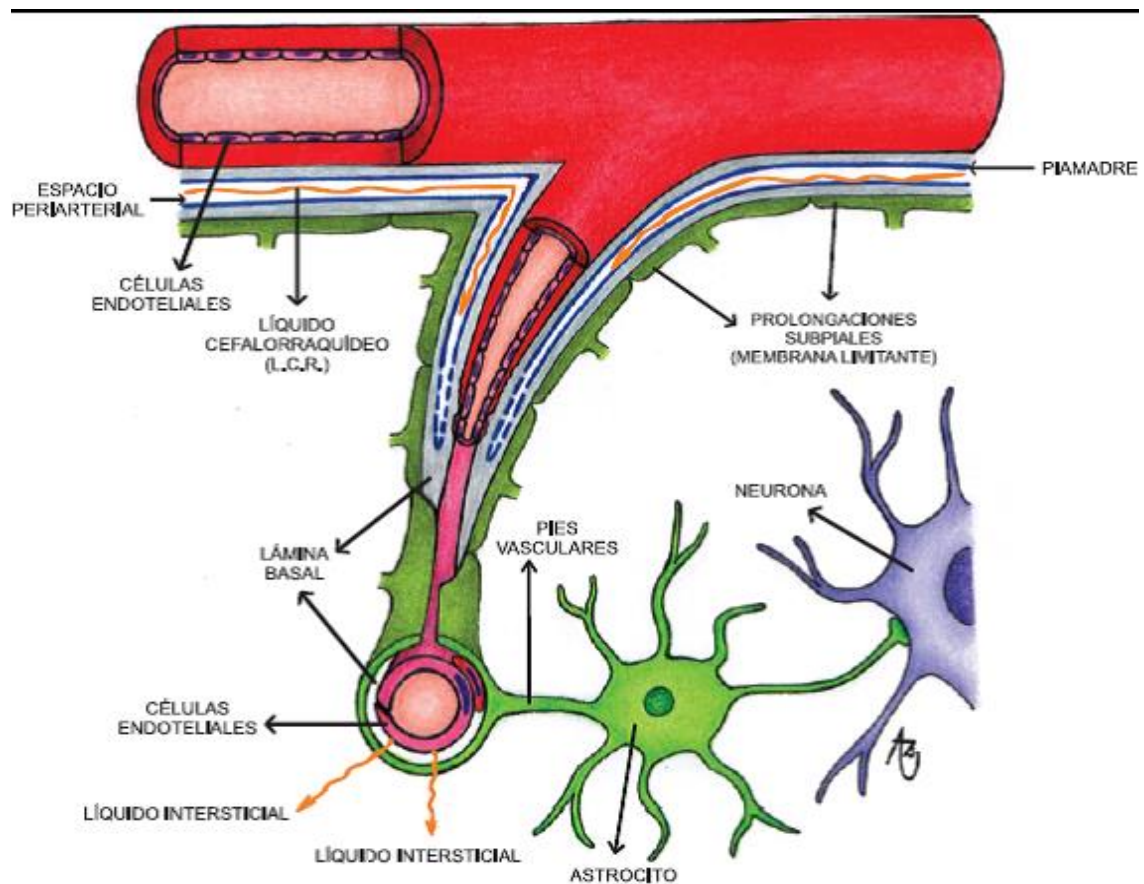


Figura 22. Esquema. Intercambio LCR / líquido intersticial. Autor: Agustín Zufiaurre, Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.

Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un fluido incoloro que tiene como funciones principales la protección física del SNC, la regulación de la presión intracraneal, y el transporte de sustancias. Circula por el sistema de ventrículos cerebrales, por el conducto del epéndimo, y por el espacio subaracnoideo. En los ventrículos existen determinadas zonas en las que la glía epitelial se une

con la piamadre para formar una estructura conocida como *tela coroidea*. En algunos sitios, esta tela presenta forámenes que permiten el pasaje de LCR al espacio subaracnoideo. Al circular por este espacio, el LCR cubre al SNC protegiéndolo mediante la amortiguación de golpes. La formación del LCR ocurre en los **plexos coroideos**, regiones muy vascularizadas de la tela coroidea con una glía epitelial especializada para el transporte de agua e iones, con largas microvellosidades y uniones intercelulares ocluyentes.

Barrera hematoencefálica

Numerosas sustancias no pueden alcanzar libremente el tejido nervioso del SNC, esto se debe a la existencia de una barrera que lo aísla de la circulación sanguínea. La barrera hematoencefálica (BHE) está compuesta por el endotelio de los capilares sanguíneos, con sus uniones ocluyentes, y por los pies de los astrocitos (**Fig. 23**).

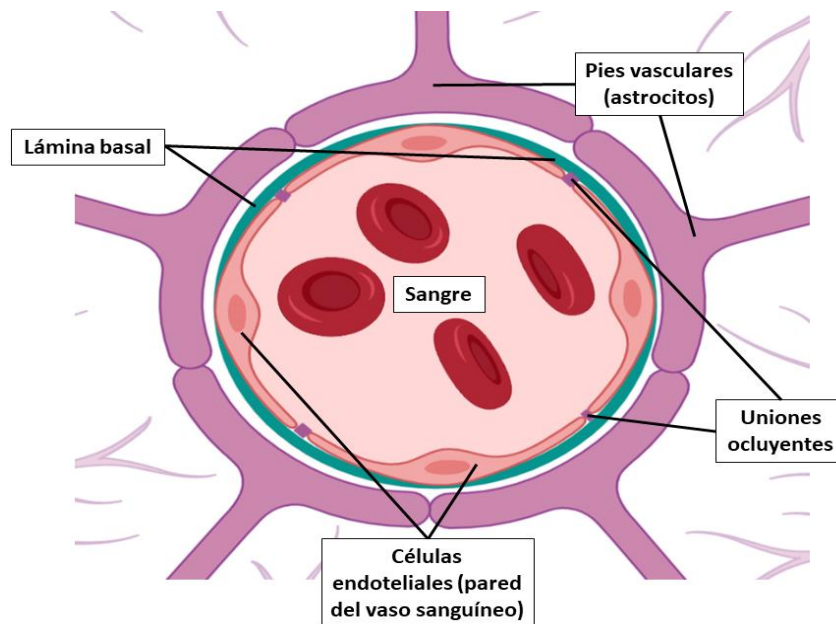


Figura 23. Esquema. Barrera hematoencefálica. Autores: CB-JF-VM (ver ref.).

Esta barrera limita de manera selectiva el ingreso de muchas sustancias al tejido nervioso del SNC, inclusive de algunas que pueden lesionarlo. Los componentes de la barrera también regulan el flujo de iones entre la sangre y el SNC. En determinadas áreas del encéfalo como las que rodean al tercer ventrículo y en los plexos coroideos no se establece una BHE verdadera. La permeabilidad de la barrera puede variar por factores como la edad (en fetos e individuos jóvenes la permeabilidad es mayor), la especie e inclusive la raza. Por ejemplo, en perros de las razas collie, border collie, viejo pastor inglés, galgo, galgo afgano y sus mestizos, es frecuente que exista una mutación en el gen que codifica para una proteína bomba en la barrera hematoencefálica. Esto genera una mayor permeabilidad para drogas como la ivermectina (un antiparasitario

muy utilizado), lo que explica que este producto sea frecuentemente tóxico para individuos de estas razas y no para otras razas caninas ni para la mayoría de los otros mamíferos.

Sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) está compuesto por nervios, que contienen fibras nerviosas, y por ganglios nerviosos en los que abundan cuerpos neuronales. Los receptores periféricos también son constituyentes del SNP.

Nervios

Los nervios son haces de fibras nerviosas mielínicas y amielínicas envueltas por distintas capas de tejido conectivo. En fresco, presentan un color blanquecino debido a la gran cantidad de mielina y colágeno que contienen. Las capas de tejido conectivo se denominan desde adentro hacia afuera: **endoneuro, perineuro y epineuro (Fig. 24)**.

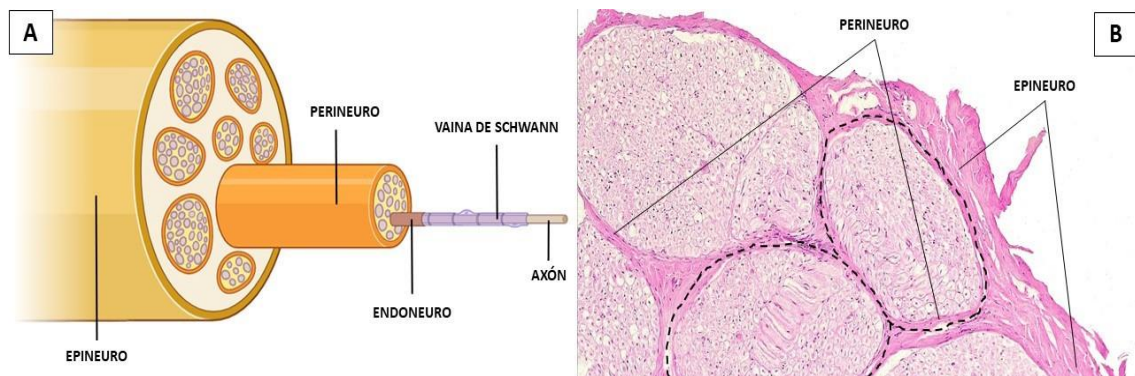


Figura 24. Nervio periférico. A. Esquema. Capas de tejido conectivo. Modificado de esquema de BioRender®. B. Microfotografía. Corte transversal. Líneas punteadas: localización del perineuro. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP. 10X. HE.

El endoneuro cubre íntimamente cada fibra y consta de una red de fibras reticulares y algunos fibroblastos, que rodean inmediatamente a la lámina externa de la célula de Schwann. Los vasos sanguíneos son muy escasos en el endoneuro. El perineuro recubre un grupo de fibras o fascículo, y está formado por una o más capas de fibroblastos de aspecto epitelioide. Estas células poseen uniones ocluyentes y constituyen, junto con la microcirculación, una barrera sangre-nervio similar a la BHE, aunque más permeable. Esta barrera limita la entrada de otros tipos celulares, como linfocitos y células plasmáticas a las zonas más internas del nervio. El epineuro agrupa varios fascículos y rodea la totalidad del nervio, ingresa a su interior y envía ramificaciones desde las que surge el perineuro (**Fig. 25**). Está formado por tejido conectivo denso irregular y contiene los vasos sanguíneos que penetran hacia las otras capas para nutrir a las fibras nerviosas. Por lo general el epineuro posee abundante tejido adiposo. Suele faltar en los nervios muy delgados.

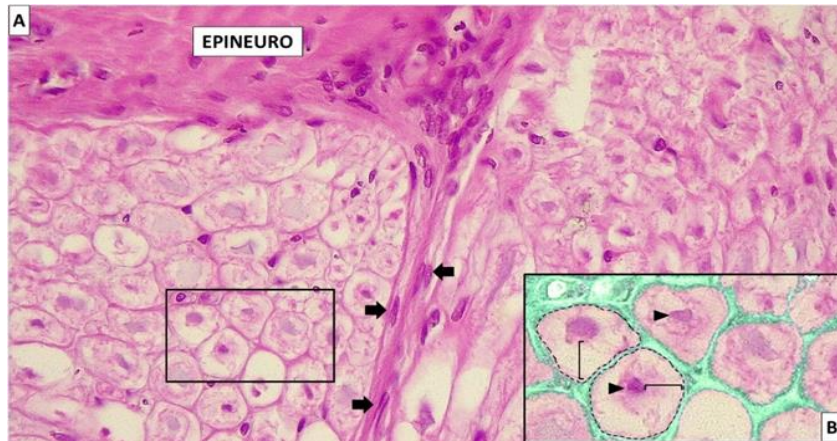


Figura 25. Microfotografía. Nervio periférico. Corte transversal. A: Flechas: fibroblastos del perineuro con aspecto "epitelioide". Recuadro: ver detalle en figura B. B. Coloreado digital verde: endoneuro. Puntas de flecha: axones. Corchetes: espacio ocupado por la vaina de mielina. Líneas punteadas: ubicación de la vaina de Schwann. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP. 40X. HE.

Los nervios del SNP comunican al SNC con los órganos receptores y efectores. Las fibras denominadas aferentes transportan la información procedente del interior del cuerpo y de los receptores superficiales hacia el SNC. Las fibras eferentes trasladan las respuestas hacia los efectores periféricos (por ejemplo, músculos y glándulas).

Ganglios nerviosos

Los agrupamientos de cuerpos neuronales encontrados fuera del SNC que son parte del SNP se denominan ganglios nerviosos. Son órganos esféricos, generalmente recubiertos por una cápsula de tejido conectivo a partir de la que se originan trabéculas hacia el interior. Suelen estar interpuestos en trayectos nerviosos, o también dentro de la pared de diversos órganos. Todos los tipos de ganglios además, poseen una gran cantidad de fibras nerviosas, que se originan y finalizan en los somas neuronales (**Fig. 26**).

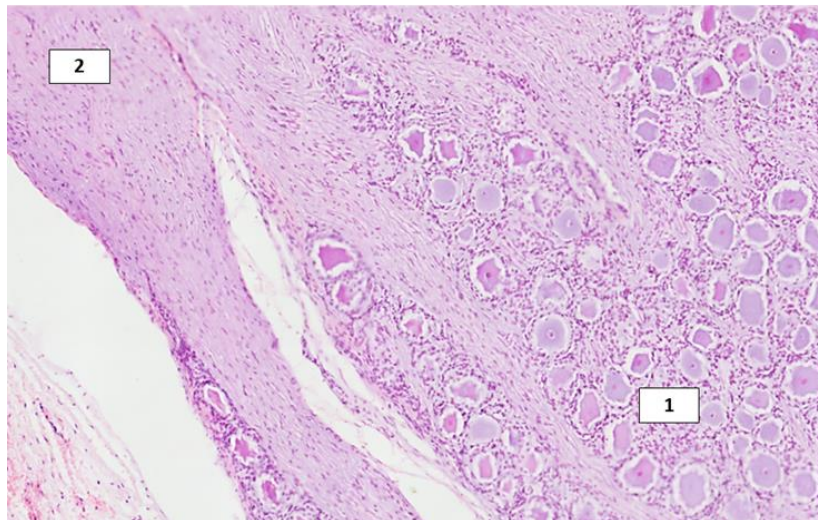


Figura 26. Ganglio nervioso raquídeo. 1: área con predominio de cuerpos neuronales. 2: región con predominio de fibras nerviosas. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

Los ganglios raquídeos o espinales se ubican en relación con las raíces dorsales de los nervios espinales (**Fig. 15**). Los grandes cuerpos (somatos) neuronales de los ganglios raquídeos presentan un amplio citoplasma, muy acidófilo, con un núcleo laxo y un nucléolo grande (**Fig. 27**). Según su forma, estas neuronas se clasifican como pseudounipolares (**Fig. 3**). Los cuerpos neuronales están completamente rodeados por **células satélite** (**Fig. 27**), componentes de la glía periférica ya abordadas con anterioridad. Las aferencias provienen de la periferia a través de las dendritas modificadas de las neuronas pseudounipolares, y se transmiten hacia la médula espinal por sus axones, que conforman las raíces nerviosas dorsales. Existen ganglios craneales, de similares características con los raquídeos, pero asociados a las raíces de algunos nervios craneales

Algunos ganglios nerviosos, conocidos como ganglios intramurales, son acúmulos de células nerviosas ubicadas en la pared de diversos órganos, como los del tubo digestivo; en estas localizaciones carecen de cápsula de tejido conectivo propia. En los ganglios entéricos las células de la **glía entérica** se asocian con los cuerpos neuronales, aunque en este caso, sin rodearlos por completo. Las neuronas de estos ganglios, correspondientes al SNA, suelen ser multipolares y presentan aspecto estrellado en los cortes histológicos.

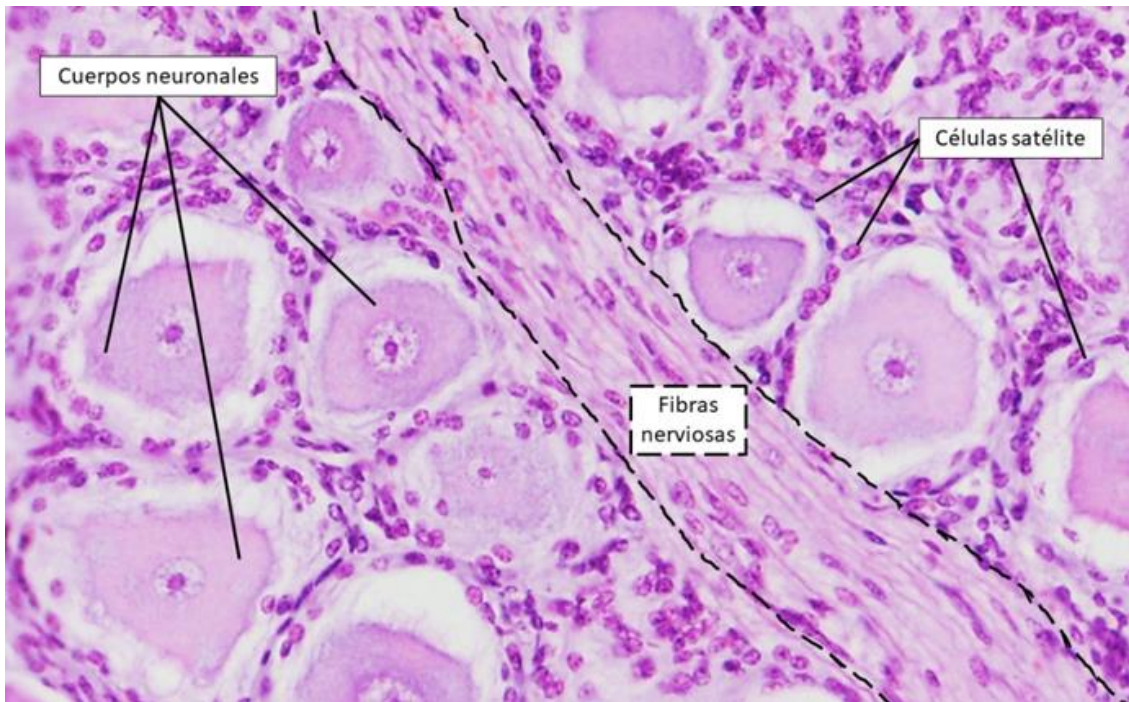


Figura 27. Microfotografía. Ganglio nervioso raquídeo. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.40X. HE.

Sistema nervioso autónomo

El SNA regula la actividad de la musculatura lisa visceral, de la musculatura cardíaca y de las secreciones glandulares. Es un sistema principalmente motor, pero contiene también fibras sensitivas que reciben y trasladan estímulos desde el interior del organismo (interocepción). El término autónomo se refiere a su independencia del control consciente, pero a pesar de su nombre, el SNA está subordinado al control del SNC. Se compone de núcleos grises ubicados en el SNC, que emergen de éste a través de nervios craneales y espinales (SNP) para hacer sinapsis en ganglios nerviosos autónomos situados en el recorrido de las fibras. El SNA actúa a través de dos neuronas: la primera, denominada preganglionar, se ubica en el SNC, y al emerger del mismo establece una sinapsis con la segunda, que está ubicada en un ganglio del SNA (paravertebrales, intramurales, etc.). La segunda neurona se denomina posganglionar y su axón inerva directamente al órgano efector. El neurotransmisor que interviene en las sinapsis de las fibras preganglionares es la **acetilcolina**. El SNA está dividido según su funcionalidad y anatomía, en el sistema nervioso **simpático** y el sistema nervioso **parasimpático**. En las sinapsis con los órganos efectores la noradrenalina es el mediador químico para el SN simpático y la acetilcolina para el parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se ubican en las porciones torácicas y lumbares de la médula. Los somas de las neuronas preganglionares del sistema nervioso parasimpático se distribuyen en los núcleos de algunos nervios craneales y en la médula espinal sacra.

Renovación celular y reparación en el SN

Con respecto al SNC, durante décadas se consideró que las células madre que se mantienen en el epitelio endocráneo de los mamíferos solamente podían originar células de la macroglia y que no había formación de nuevas neuronas. Además, se sabía que algunas células de la glía podían dividirse. Sin embargo, a fines del siglo pasado se demostró que en ciertas regiones del SNC existen células madre con capacidad para originar nuevas neuronas; aunque no se conoce que importancia podría tener este proceso en el mantenimiento del SNC. Cuando ocurren lesiones del SNC el tejido perdido es reemplazado por una cicatriz astrocitaria formada por un gran número de astrocitos. En algunas lesiones en que se pierden neuronas, los axones de las neuronas sobrevivientes pueden enviar ramas colaterales.

En el SNP cuando un nervio se secciona, la porción distal de los axones degenera y es fagocitada por macrófagos, en cambio las células de Schwann permanecen. Las neuronas sobreviven, se modifican, crecen y restituyen los axones a su estado inicial. Si las superficies de ambos cabos del nervio seccionado son cercanas, las células de Schwann forman tubos que sirven de guía a los axones en crecimiento hacia su destino. Si esto no ocurre los axones no alcanzan su blanco y forman masas de fibras entremezcladas conocidas como neuromas. Recientemente, se han descubierto células madre derivadas de las crestas neurales en el sistema nervioso periférico de mamíferos adultos, pero aún no se ha determinado su importancia en los procesos regenerativos.

Referencias

- Abbott, N. J., Pizzo, M. E., Preston, J. E., Janigro, D. y Thorne, R. G. (2018) The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathologica*, 135(3), pp. 387–407. DOI: 10.1007/s00401-018-1812-4.
- Akdemir, E. S., Huang, A. Y. y Deneen, B. (2020), Astrocytogenesis: where, when, and how. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-233. DOI:10.12688/f1000research.22405.1.
- Arcilla C.K y Tadi P. (2020) Neuroanatomy, Unmyelinated Nerve Fibers. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Araque, A. y Navarrete, M. (2014) El ayer y hoy de los astrocitos, *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 34-39, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Augusto-Oliveira, M., Arrifano, G. P., Lopes-Araújo, A., Santos-Sacramento, L., Takeda, P. Y., Anthony, D. C., Malva, J. O. y Crespo-Lopez, M. E. (2019) What Do Microglia Really Do in Healthy Adult Brain. *Cells*, 8(10), 1293. DOI: 10.3390/cells8101293.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Saint Louis: Mosby.
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^{ta} ed. Barcelona: Espaxs.

- Bethge, M., Pawelzik, K., Lerma, J., Brose, N., Kolb, L., Engel, A. K., Debener, S., Kranczioch, C., Girault, J.A., Scholz, J., Klein, M., Nieder, A., Ayan, S., Neubauer, A., Knierim, J.A., Laroché, S., Essmann, C., Acker-Palmer, A., Ortega-Gutierrez S., Kempermann, G., Buchli, A., Schwab, M., Maciá, E.M. y Giménez Ribotta, M. (2013). *Las Neuronas. Cuadernos de Mente y Cerebro*. Número 4. Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser F. (2015) *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- De Luca, C., Colangelo, A. M., Virtuoso, A., Alberghina, L. y Papa, M. (2020) neurons, glia, extracellular matrix and neurovascular unit: a systems biology approach to the complexity of synaptic plasticity in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1539, DOI: 10.3390/ijms21041539.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. y Wensing, C. J. G. (2009). *Textbook of Veterinary Anatomy-E-Book*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. New Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995). *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Nueva York: Interamericana Mc Graw Hill.
- Fontana, P.A., Barbeito C.G., Goya, R.G., Gimeno, E.J. y Portiansky, E.L. (2009) Impact of very old age on the expression of cervical spinal cord cell markers in rats, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 37, pp. 98-104. DOI:10.1016/j.jchemneu.2008.11.001.
- Grider MH, Belcea CQ, Covington BP, Reddy V y Sharma S. (2020). Neuroanatomy, Nodes of Ranvier. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Hanisch, U. y Kettenmann, H (2014) Microglia: células con licencia para matar, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 28-33, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Huttmann, K. y Steinhauser, C. (2014) Células de la glía, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 4-9, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kandel, E.R, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA y Hudspeth A.J. (2013) *Principles of Neural Science*. 5 ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Mills, S. (2015). *Histología para patólogos*. Caracas: Amolca, actualidades médicas.
- Mirzadeh., Z., Han, Y.G., Soriano-Navarro, M., García-Verdugo, J. M. y Alvarez-Buylla, A. (2010) Cilia organize ependymal planar polarity. *The Journal of Neuroscience*, 30(7), pp. 2600–2610. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3744-09.2010.
- Muppirala, A.N., Limbach, L.E., Bradford, E.F. y Petersen, S.C. (2020) Schwann cell development: From neural crest to myelin sheath, *Wiley Interdisciplinary Review Development Biology*. 3:e398. DOI: 10.1002/wdev.398.

- Nieto San Pedro, M. (2014). Reparación de las lesiones del sistema nervioso central, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 72-79, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Nieto San Pedro, M. (2014). Plasticidad neural, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 56-75, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Perea, G. y Araque, A. (2014) Sinapsis tripartita, en: *Neuroglia. Cuadernos de Mente y Cerebro*, pp. 66-71, Barcelona: Investigación y Ciencia. Prensa Científica.
- Kipnis, J. (2018). El estrecho nexo entre la inmunidad y el cerebro. *Investigación y Ciencia*. Octubre, pp.20-27.
- Molnár, Z., Clowry, G.J., Šestan, N., Alzu'bi, A., Bakken, T., VHevner, R.F., Hüppi, P.S., Kostović, I., Rakic, P., Anton, E.S., Edwards, D., Garcez, P., Hoerder-Suabedissen, A. y Kriegstein, A. (2019) New insights into the development of the human cerebral cortex, *Journal of Anatomy*, 235(3), pp. 432-451. DOI: 10.1111/joa.13055.
- Pawlina, W. (2020). *Ross, Histología. Texto y Atlas*. 8^{va} ed. Madrid: Wolters Kluwer.
- Portiansky, E.L., Barbeito, C.G., Flamini, M.A., Gimeno, E.J., Zuccolilli, G.O. y Goya, R.G. (2006). Presence of binucleate neurons in the spinal cord of young and senile rats. *Acta Neuropathologica*, 112(5), pp.647–649. DOI:10.1007/s00401-006-0139-8.
DOI: 10.1371/journal.pone.0022537
- Portiansky, E.L., Nishida, F., Barbeito, C.G., Gimeno, E.J. y Goya, R. (2011). Increased number of neurons in the cervical spinal cord of aged female rats. *PLOS-ONE*. 6 (7)
- Purves, D. (2015) *Neurociencia*. 4^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial panamericana.
- Ramón y Cajal, S. (1889). *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid: Imprenta y librería de Nicolás Moya.
- Sofroniew, M.V. (2020) Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity Michael V. *Trends in Immunology*, 41, pp.758-780. DOI: 10.1016/j.it.2020.07.004.
- Weiss, L. (1986). *Histología*. 5^{ta} ed. Buenos Aires: El Ateneo.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, D. J., Nicholson, C., Iliff, J. J., Takano, T., Deane, R., y Nedergaard, M. (2013), Sleep drives metabolite clearance from the adult brain, *Science*, 342(6156), pp. 373–377.
DOI: 10.1126/science.1241224.

Referencias de imágenes

- Figuras 1, 3, 4, 6-9, 12, 13, 15, 21, 23 y esquema en figura 24. Modificación de esquema de BioRender (<https://app.biorender.com/>).
- Figuras 2, 10 y 11. Ilustraciones de los autores.
- Figuras 5, 14, 17-19 (izq.), 25-27 y microfotografía en figura 24. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 16. Imagen tomada del Museo de Anatomía Dr. Víctor Arroyo de la FCV. UNLP. Cortesía del Dr, Gustavo Zuccolilli. Profesor Titular Anatomía. FCV, UNLP.

Figura 19 (derecha). Yinghua Ma and Timothy Vartanian para Zeiss Microscopy. Licencia CC BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/dNH2.

Figura 20, 22. Autor: Agustín Zufiaurre. Cátedra de Histología, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto.

CAPÍTULO 11

Tejido muscular

Javier Barberón y Luca Di Cesare

Introducción

Las células eucariotas animales poseen numerosas funciones que les permiten interactuar con el medio que las rodea. Los animales pueden realizar movimientos por la acción de las células contráctiles que forman el tejido muscular. Estas células poseen en su citoplasma miofilamentos de dos tipos: miofilamentos finos, idénticos a los filamentos finos de cualquier célula eucariota animal, y miofilamentos gruesos formados por la proteína miosina y proteínas accesorias, característicos del tejido muscular.

Las células musculares reciben el nombre **miocitos** o de **fibras** por su forma alargada. Tienen su origen embriológico a partir del mesodermo, con escasas excepciones. Sus filamentos intermedios son principalmente de desmina. La MEC está formada por la lámina externa similar a una lámina basal. Los componentes de esta MEC son sintetizados por los miocitos. Se describen **tres variedades** de tejido muscular, muy irrigadas e innervadas, que se diferencian entre sí por el aspecto y la organización histológica de sus componentes, y por el control voluntario o involuntario de sus movimientos:

- **tejido muscular estriado esquelético:** sus fibras son alargadas con múltiples núcleos ubicados en la periferia de la fibra; en el citoplasma (denominado sarcoplasma) se encuentran miofilamentos, dispuestos de manera tal que generan estriaciones. Se localiza principalmente en la musculatura esquelética, aunque existen otros órganos como la lengua, la faringe y el esófago -con diferencias entre especies- que también poseen esta variedad de tejido muscular. Su contracción es voluntaria excepto en localizaciones específicas como el esófago.
- **tejido muscular estriado cardíaco:** sus fibras son de menor longitud y se unen entre sí a través de sus ramificaciones. Estas fibras poseen uno o dos núcleos de posición central y presentan estriaciones en su citoplasma. El tejido muscular estriado cardíaco forma parte del miocardio del corazón y de las paredes de los vasos sanguíneos de gran tamaño. Su contracción es involuntaria.
- **tejido muscular liso:** sus fibras son fusiformes (ensanchadas en el centro y con extremos agudos) con el núcleo ubicado en el centro de la fibra. No poseen estriaciones transversales, ya que sus miofilamentos se organizan y distribuyen de manera diferente que

en las fibras musculares estriadas. Esta variedad de tejido forma parte de la pared de las vísceras y los vasos sanguíneos. Su contracción es involuntaria. Además de constituir el componente principal del tejido muscular liso, las fibras musculares lisas pueden estar, aisladas o en pequeños grupos, en el tejido conectivo.

El crecimiento de las fibras en la vida posnatal se produce por **hipertrofia** (mayor tamaño de fibras preexistentes, como consecuencia de un incremento de la síntesis de miofilamentos) o por **hiperplasia** (aumento en la cantidad de fibras), esta última es más frecuente en las fibras musculares lisas, ya que poseen la capacidad de dividirse por mitosis que es muy escasa o nula en las otras variedades. La **atrofia** es una reducción en volumen de tejido muscular por disminución del tamaño de cada fibra o de la cantidad de fibras y suele ser consecuencia de la reducción de la actividad muscular.

Tejido muscular estriado esquelético

Es el componente principal de los órganos llamados **músculos**, que integran el sistema locomotor del organismo y producen movimiento de las distintas regiones corporales al insertarse en los huesos, mediante los tendones.

Las células de este tejido son las **fibras musculares estriadas esqueléticas** y las **células satélite**. Las fibras musculares estriadas esqueléticas se originan a partir de células mononucleadas, los mioblastos, que se fusionan y forman miotubos multinucleados y alargados que finalmente se diferencian a fibras musculares (Fig. 1).

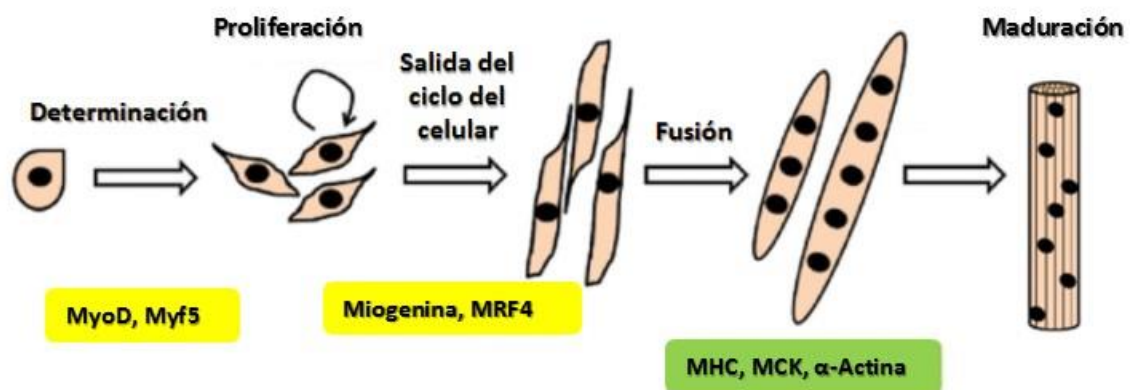


Figura 1. Origen de las fibras musculares. Determinación de células mesodérmicas a un linaje muscular y su diferenciación a mioblastos. Luego de proliferar, los mioblastos prosiguen su diferenciación a miocitos alargados. Los miocitos se fusionan y forman primero miotubos multinucleados (que ya expresan proteínas específicas del músculo) y luego, fibras musculares. MCK: creatina cinasa muscular; MHC: cadena pesada de miosina; Myf5: factor miogénico 5; MyoD: proteína 1 de diferenciación miogénica. Autores: Jang, Y. y Baik, E (ver ref.).

Fibra muscular estriada esquelética

Estructura y ultraestructura

La fibra muscular estriada esquelética es alargada, cilíndrica, con un rango de longitud de entre algunos milímetros y varios centímetros, y un diámetro de entre 50 y 80 μm . Las fibras poseen numerosos núcleos periféricos subyacentes a la membrana celular, que también se denomina **sarcolema** (**Fig. 2**). Entre el sarcolema y la lámina externa se encuentran las células satélite, importantes en la regeneración de las fibras musculares ante diversas lesiones.

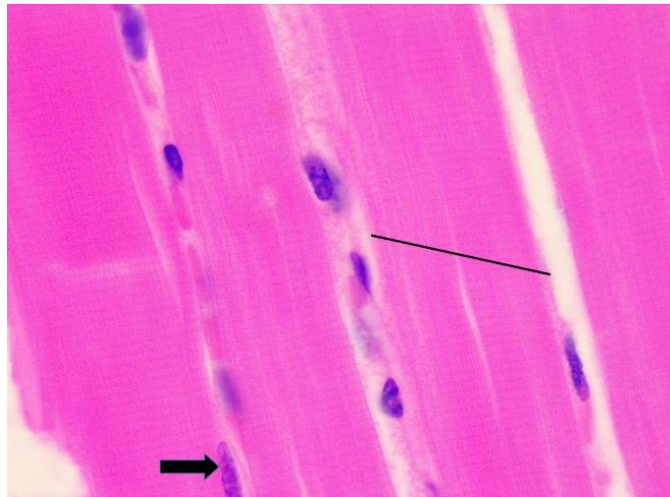


Figura 2. Tejido muscular estriado esquelético. La imagen abarca parte de cuatro fibras musculares estriadas esqueléticas. Barra: ancho de una fibra muscular. Flecha: uno de sus núcleos. 100X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Además de los núcleos y las organelas comunes a todas las células, en el interior de cada fibra muscular se encuentran las **miofibrillas**. Estas son estructuras alargadas dispuestas a lo largo de toda la fibra muscular, con un diámetro que varía entre 1 a 2 μm , y compuestas por miofilamentos que posibilitan la contracción. Cada miofibrilla está rodeada de otras estructuras celulares como mitocondrias, inclusiones citoplasmáticas (glucógeno) y abundantes cisternas del **retículo sarcoplásmico** (retículo endoplásmico liso especializado) (**Fig. 3A**). El retículo sarcoplásmico consiste en una red de túbulos con con dos dilataciones denominadas **cisternas terminales** ubicadas cada una en la zona en que limitan las bandas A e I. En esta localización, el sarcolema posee invaginaciones denominadas **túbulos transversos (T)**. Cada túbulo T queda entonces rodeado por una cisterna terminal a cada lado. Las 2 cisternas terminales paralelas, pertenecientes a dos retículos sarcoplásmicos distintos, y el túbulo T central, forman un complejo denominado **tríada**, relacionado con la contracción muscular (**Fig. 3B**).

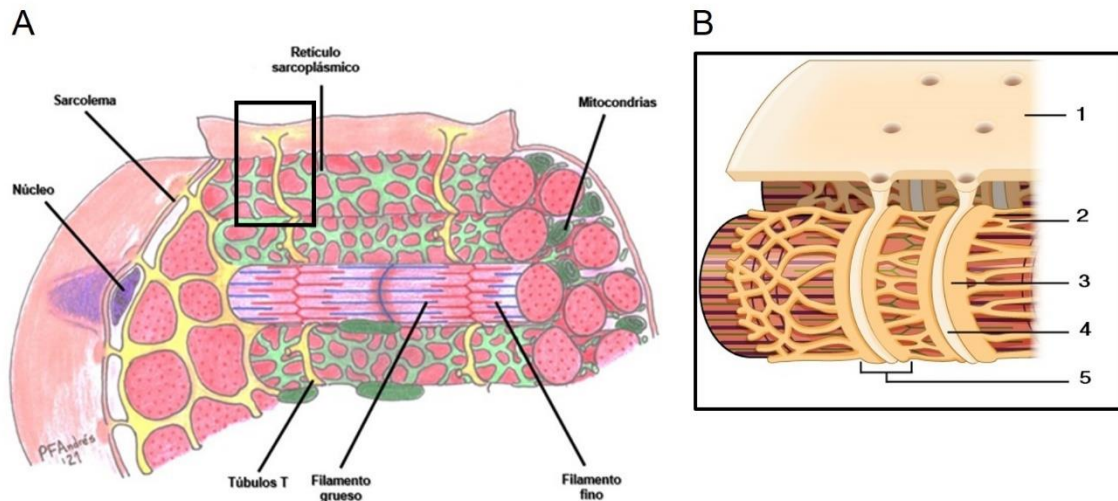


Figura 3. A. Esquema de parte de una fibra muscular estriada esquelética. B. Mayor detalle de la zona del recuadro en A. 1: sarcolema; 2: retículo sarcoplásmico; 3: cisternas terminales; 4: túbulo transverso (túbulo T); 5: triada. A. Autor: Méd. Vet Pedro Fernando Andrés Laube. B. OpenStax (ver ref.).

Organización molecular de las miofibrillas y sarcómero

La disposición de los **miofilamentos** finos y gruesos en las **miofibrillas** genera la apariencia característica del sarcoplasma de las fibras musculares *estriadas*, con alternancia de bandas oscuras (bandas A) y bandas claras (bandas I) (**Fig. 4**). Las letras “A” e “I” son las iniciales de “anisotrópicas” e “isotrópicas”, sinónimos de birrefringentes y monorretrringentes respectivamente. Esto significa que cuando estas fibras musculares se observan con luz polarizada las bandas A son oscuras (dejan pasar las ondas polarizadas de la fuente lumínica), en cambio las bandas I son claras porque su monorretrringencia impide que las ondas de luz las atraviesen. Cada banda I está recorrida por una línea gruesa oscura, la **línea Z** y en la banda A se encuentra una zona clara central, la **banda H** en medio de la cual existe una línea más oscura denominada **línea M**. La banda H contiene únicamente filamentos de miosina y la línea M contiene proteínas de unión que dan sostén a los filamentos de miosina.

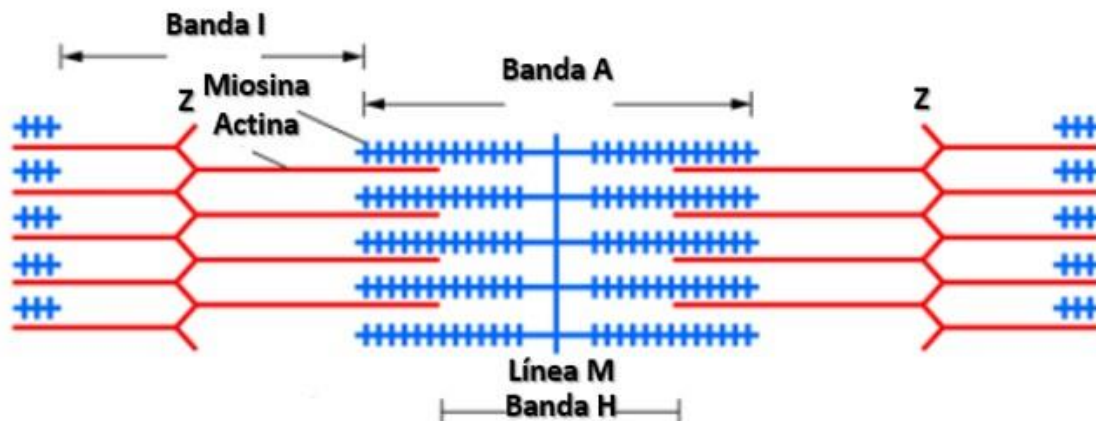


Figura 4. Esquema de la ultraestructura de las miofibrillas. Tomada de Open Learning Initiative (ver ref.)

Los **filamentos finos** miden entre 6 y 8 nm de diámetro y están constituidos por dos cadenas de actina F que se enlazan de manera espiralada y están formadas a su vez por moléculas globulares de actina G. Dos proteínas reguladoras se unen a los filamentos de actina: la **tropomiosina** y la **troponina** (**Fig. 4**). La tropomiosina es filamentosa y se localiza en el surco entre las dos cadenas de actina F. En los extremos de cada molécula de tropomiosina se sitúan las moléculas de troponina. La troponina es un complejo de tres subunidades proteicas globulares, la troponina C que fija Ca^{+2} , la troponina T que se une a la tropomiosina con el fin de anclar esta molécula al complejo de troponina y la troponina I que une al filamento de actina e impide la interacción actina-miosina de manera que inhibe la contracción (**Fig. 5**).

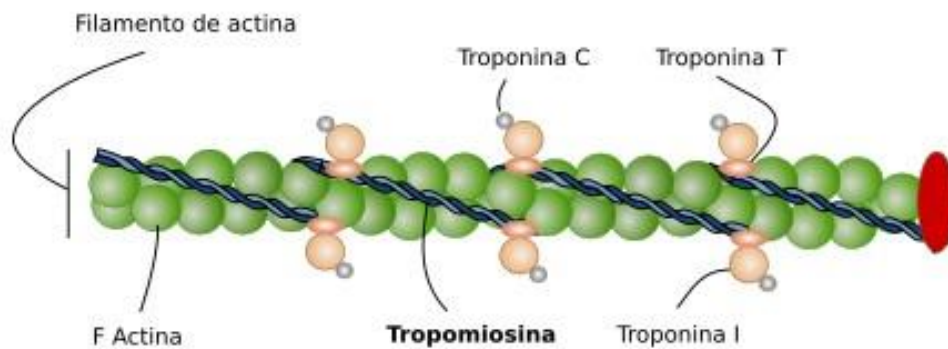


Figura 5. Esquema de las proteínas asociadas con la actina. Autor: Manuel Megías Pacheco (ver ref.).

Los **filamentos gruesos** tienen un diámetro de 14 a 15 nm y una longitud de 1,5 μm . Están conformados por moléculas de miosina orientadas longitudinalmente en hileras paralelas. En la zona media de la banda A, la miosina se une lateralmente con otras proteínas (proteína M, miosina y proteína C) mediante enlaces delgados cruzados. La disposición transversal de estos enlaces forma una línea delgada electrondensa que se denomina línea M presente en la banda H. La molécula de miosina se puede escindir en dos componentes principales, la **meromiosina ligera** y la **meromiosina pesada**. La meromiosina ligera es la porción fibrilar que integra los filamentos gruesos. La meromiosina pesada contiene a la porción globular que forma los puentes de enlace con los filamentos de actina. Esta cabeza de miosina es una enzima adenosinatrifosfatasa (ATPasa).

Las proteínas contráctiles del tejido muscular, actina y miosina, integran junto con proteínas accesorias las unidades morfológicas y funcionales denominadas **sarcómeros** (**Fig. 6**). Un sarcómero se extiende desde una línea Z a la siguiente incluye una banda A flanqueada por dos hemibandas I. La banda I está constituida exclusivamente por filamentos de actina que se anclan en la línea Z y se extienden a cada lado del sarcómero. Por su parte la banda A está integrada por los filamentos de miosina intercalados con filamentos de actina.

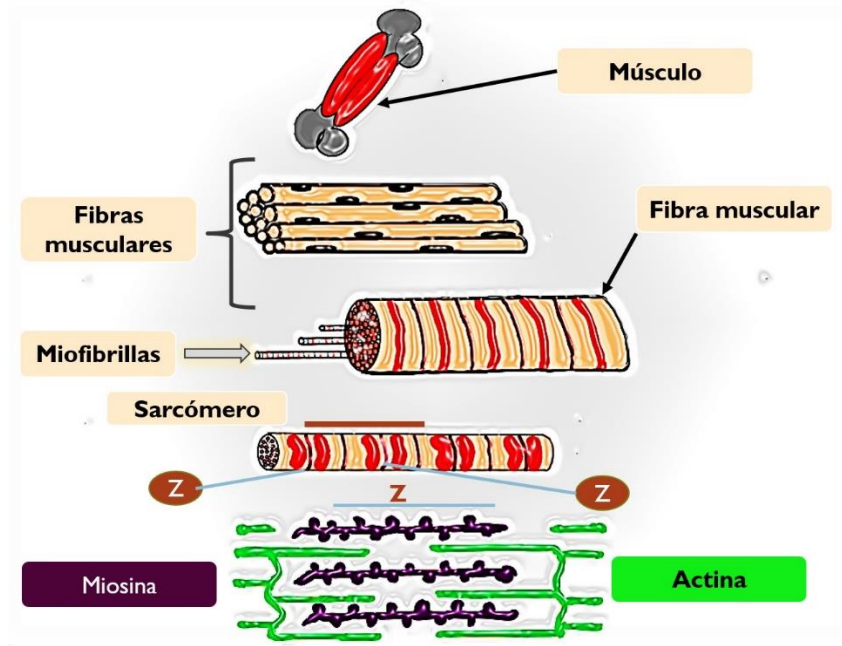


Figura 6. Esquema del sarcómero. Autora: Dra. Laura Andrini.

Contracción muscular

Durante la relajación muscular el complejo troponina-tropomiosina bloquea los sitios de unión a la miosina de los filamentos finos. La llegada del impulso nervioso a la fibra muscular produce la liberación de acetilcolina en la placa motora (sinapsis entre un axón y una fibra muscular) y promueve la apertura de los canales de Na^+ del sarcolema. Como consecuencia se invierte la diferencia de potencial y se produce una despolarización que recorre el sarcolema y se transmite al interior del miocito por los túbulos T, lo que permite una rápida transmisión del potencial de acción. Esto desencadena la liberación de iones Ca^{+2} desde la luz del retículo sarcoplásmico hacia el sarcoplasma. Los iones Ca^{+2} se unen a la troponina C (= calcio), que es desplazada y se exponen en la actina los sitios de unión con la miosina y ocurre la unión que permite la formación de los puentes cruzados entre los miofilamentos y su posterior deslizamiento (**Fig. 7**).

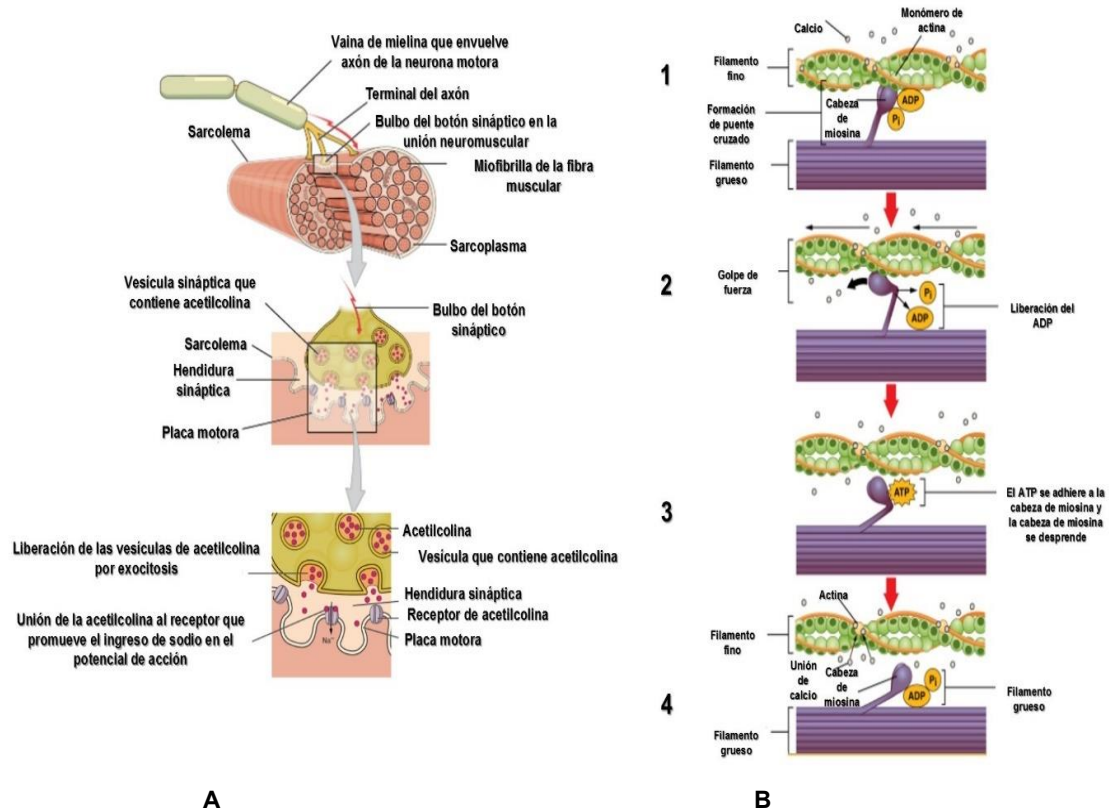


Figura 7. A. Acoplamiento entre la despolarización del sarcolema y la contracción mediante la liberación de calcio. B. Modificaciones de la miosina en relación con el calcio: 1: Puente de unión entre la actina y la miosina.; 2: Liberación del fosfato y cambio conformacional de la miosina y golpe de fuerza generado por el puente de unión; 3: Una nueva molécula de ATP se une a la miosina y se libera el sitio de unión de la actina.; 4: Los puentes de unión se desprenden de la actina, y la fibra muscular vuelve a su posición de reposo. Tomada de: OpenStax (ver ref.)

La contracción muscular es un proceso dinámico y cíclico que, para una mejor descripción de los eventos que suceden, se subdivide en etapas. La etapa inicial del ciclo es la **adhesión**, en ella la cabeza de la miosina se encuentra fuertemente unida a la molécula de actina, esto ocurre en ausencia de ATP. Luego se produce la **separación** cuando el ATP se une a la cabeza de miosina y esta se desacopla de la actina. Tras la separación se produce la **flexión** de la cabeza de la miosina que avanza unos 5 nm como consecuencia de la hidrólisis del ATP. Después ocurre la **generación de la fuerza** por la liberación del fosfato inorgánico de la cabeza de miosina, la que se une débilmente a la molécula contigua de actina y se produce un golpe de fuerza al retornar la miosina a su posición, y el ADP se libera. La última etapa del ciclo en la **readhesión** la cabeza de la miosina se une con firmeza a la nueva molécula de actina. El deslizamiento de los filamentos gruesos sobre los filamentos finos produce que se acorten tanto las bandas I, como el sarcómero, mientras que la banda A mantiene su longitud. Este desplazamiento es posible por la unión entre las cabezas de miosina y puntos activos o complementarios de la molécula de actina. La formación de uniones, a través de los puentes cruzados, entre la actina y la miosina que se produce de manera cíclica constituye el proceso que conduce al acortamiento por deslizamiento de los filamentos de la fibra muscular estriada esquelética en el proceso de la contracción (**Fig. 7**).

Tipos de fibras musculares estriadas esqueléticas

La mayoría de las fibras musculares estriadas esqueléticas son **extrafusales**, este tipo es el más frecuente y es el que posee la capacidad contráctil y en consecuencia permite los movimientos al contraerse; otras se denominan **intrafusales**, son aquellas que forman parte del huso neuromuscular, una estructura sensitiva que se describe en una sección posterior de este capítulo. Las fibras extrafusales se subclasifican de acuerdo con su coloración, la rapidez de la contracción, la velocidad enzimática de la reacción de la ATPasa, presente en la cabeza de la mio-sina, y el perfil metabólico de cada una de ellas. La clasificación de las fibras extrafusales se presenta en la tabla que se encuentra a continuación. Es usual que en cualquier músculo estriado esquelético se encuentren distintos tipos de fibras; pero la proporción de cada tipo varía según la actividad funcional del músculo y de acuerdo con la cantidad de sus componentes.

Tabla. Clasificación de las fibras extrafusales

Clasificación de las fibras musculares estriadas esqueléticas extrafusales			
	Tipo I	Tipo IIA	Tipo IIB
Coloración	Rojas	Intermedias	Blancas
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Resistencia a la fatiga	Alta	Moderada	Baja
Combustibles metabólicos	↑ Lípidos – ↓ Glucógeno	Lípidos y glucógeno en similar proporción	↑ Glucógeno - ↓ Lípidos
Metabolismo oxidativo	Aeróbico	Anaeróbico	Anaeróbico
Actividad de la ATPasa	Baja	Alta	Alta
Concentración de mioglobina	Alta	Media	Baja

Inervación

Las fibras musculares estriadas esqueléticas se encuentran inervadas por fibras nerviosas motoras mielinizadas. La sinapsis con la fibra muscular se denomina **placa motora**. En cercanías del miocito la fibra nerviosa pierde su vaina de mielina y se divide en varias ramas. Cada terminal axónica se aloja en una depresión en la superficie de la fibra muscular donde conforma una unidad sináptica. En cada depresión el sarcolema presenta una serie de pequeñas invaginaciones.

Las fibras musculares estriadas esqueléticas también están inervadas por fibras nerviosas sensitivas. Aunque la mayor parte de los impulsos aferentes de los músculos no llegan hacia las regiones del SNC relacionadas con la conciencia, esta inervación tiene una enorme importancia al activar reflejos que posibilitan el movimiento. Las terminaciones nerviosas musculares son receptores de la sensibilidad profunda que detectan la deformación mecánica. Los músculos y tendones presentan abundantes receptores de dos tipos especiales: los **husos neuromusculares** y los **órganos tendinosos de Golgi (Fig. 8)**.

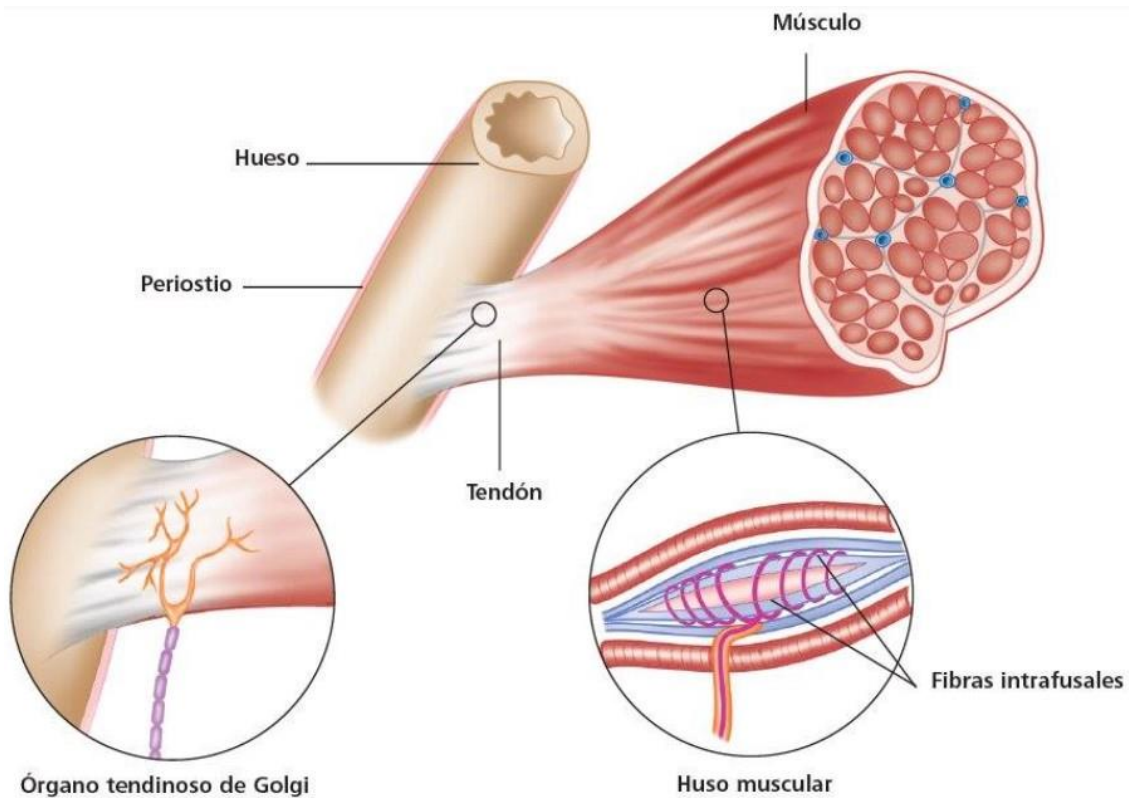


Figura 8. Relación del órgano tendinoso de Golgi y el huso neuromuscular con los músculos (huso muscular = huso neuromuscular). Autor: Manuel Megías Pacheco (ver ref.).

Los husos neuromusculares son estructuras fusiformes de varios milímetros de longitud y menos de un milímetro de espesor en su región central, situadas paralelamente a las fibras musculares. Están formados por una cápsula de tejido conectivo que rodea 12-15 fibras musculares estriadas intrafusales, ramificaciones nerviosas y vasos sanguíneos.

Los órganos tendinosos de Golgi se encuentran en las uniones de los vientres musculares con los tendones y en las aponeurosis. Consisten en haces de fibras colágenas encapsuladas y fibras nerviosas sensitivas que responden a la tensión muscular.

Reparación y crecimiento

En la vida posnatal las fibras musculares estriadas esqueléticas que se han dañado pueden regenerarse a partir de las células satélite, que se dividen y se diferencian a mioblastos. En caso de que haya una lesión y se conserve la integridad de la lámina externa, se unen células satélites que sintetizan nuevas miofibrillas y aumentan la longitud de las fibras sustituyendo la parte lesionada. Cuando existe alteración de la lámina externa, la fibra muscular no puede regenerarse ocurre un proceso de cicatrización, con reemplazo del tejido muscular por tejido conectivo denso.

De las fibras musculares estriadas esqueléticas al músculo

Las fibras musculares estriadas esqueléticas se relacionan con componentes del tejido conectivo y en conjunto conforman los órganos llamados **músculos**. Esos componentes del tejido conectivo se disponen en capas que son, desde el interior al exterior del músculo: el endomisio, el perimisio y el epimisio (**Fig. 9**). El **endomisio** rodea a la lámina externa de cada miocito, consiste en una red de fibras reticulares. Permite la interacción entre la fibra muscular estriada esquelética y otras estructuras (pequeños vasos sanguíneos y ramificaciones nerviosas) que transcurren en forma paralela a las fibras musculares. El **perimisio** es una capa de tejido conectivo con abundantes fibras colágenas, que rodea a un conjunto de fibras musculares (haces o fascículos); posee vasos sanguíneos de mayor calibre y filetes nerviosos. El **epimisio** es el tejido conectivo denso regular que recubre a todo el conjunto de fascículos que constituyen el **músculo** como órgano, contiene los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan al músculo respectivamente.

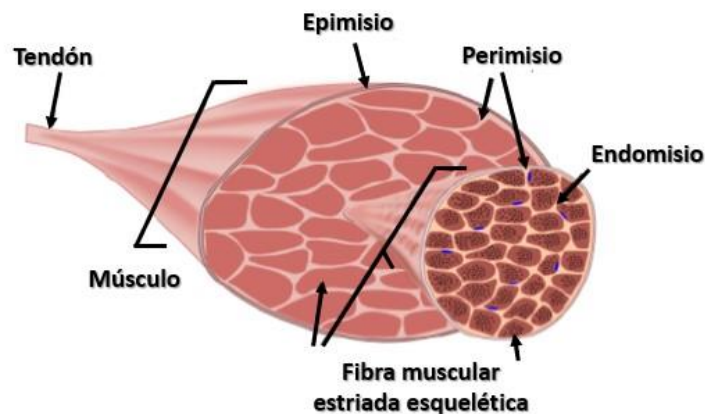


Figura 9. Organización del músculo como órgano. Autor: Manuel Megías Pacheco (ver ref.).

Tejido muscular estriado cardíaco

El origen de este tejido es el mesodermo esplácnico, a partir del que grupos de células se diferencian y forman el mesodermo cardiogénico. El tejido muscular estriado cardíaco está compuesto por células musculares especializadas, los **miocardiocitos** (fibras musculares estriadas cardíacas) que forman el miocardio del corazón, aunque también pueden encontrarse en los sectores iniciales de la pared de algunos vasos, como las venas cavas. Rodeando a la lámina externa de cada miocardiocito existe una fina red de fibras reticulares y colágenas. En cuanto a la contracción de estas fibras es de tipo involuntario, intenso y rítmico.

Miocardiocito

Estructura y ultraestructura

Los **miocardiocitos** comparten con las fibras musculares estriadas esqueléticas la presencia de estriaciones transversales, pero el estriado no es tan notable cuando se observa en los cortes coloreados con HE (**Fig. 10**). Ambas variedades de fibras musculares esqueléticas muestran diferencias morfológicas, por ejemplo, en su tamaño y forma. Los miocardiocitos son células que miden 120 μm de longitud y hasta 30 μm de diámetro, presentan un núcleo oval de cromatina laxa y posición central; existen también fibras binucleadas (en diferentes especies de mamíferos su proporción puede variar desde 10 % en el cerdo hasta 96 % en el ratón). En las cercanías de cada polo nuclear puede haber acúmulo de pigmentos de lipofuscina, en especial en los animales de edad avanzada.

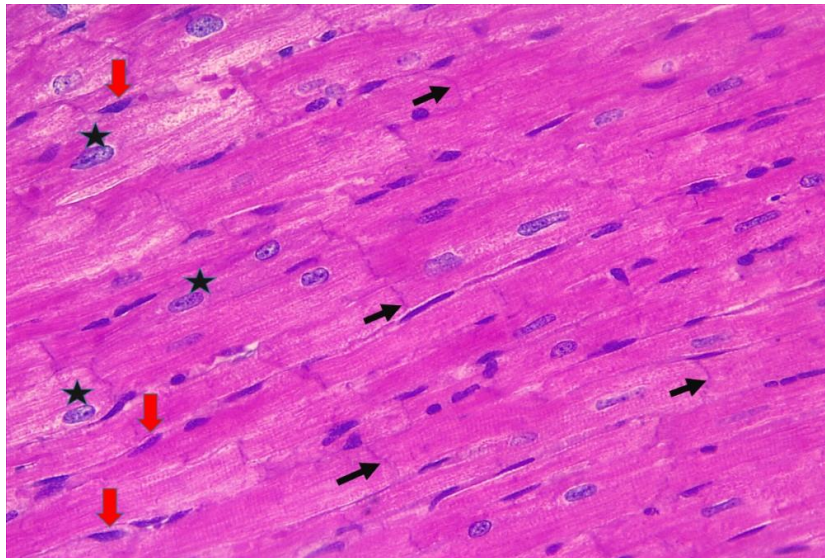


Figura 10. Tejido muscular estriado cardíaco. 40X. HE. Flecha negra (delgada): discos intercalares. Flecha roja (ancha): núcleos de fibroblastos. Estrella: núcleos del miocardiocitos. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El sarcoplasma contiene abundantes inclusiones de glucógeno y lípidos. En los miocardiocitos las miofibrillas no son tan evidentes, esto es debido a que los miofilamentos de actina y miosina se encuentran menos compactados por la mayor abundancia de mitocondrias y túbulos del retículo sarcoplásmico intercalados. Las mitocondrias son muy abundantes y voluminosas y poseen gran cantidad de crestas. El retículo sarcoplásmico está menos desarrollado y se distribuye de manera diferente entre los miofilamentos. El sarcolema que rodea al retículo presenta túbulos T de mayor diámetro localizados a la altura de las bandas Z a diferencia de las fibras estriadas esqueléticas (situados en la unión de las bandas A e I) por lo cual hay un solo túbulo por sarcómero. Cada túbulo T de los miocardiocitos se asocia con una sola expansión lateral del retículo sarcoplásmico formando una **diada** constituida por un túbulo T y un sáculo del retículo sarcoplásmico.

Los miocardiocitos por lo general se ramifican en uno de sus extremos; en la zona terminal de estas ramificaciones se unen a las células vecinas. En estas zonas de unión se encuentran los **discos intercalares** (o bandas escaleriformes) que se observan como líneas transversales e irregulares (**Fig. 9**). Estas estructuras están formadas por medios de unión especializados, la **fascia adherente**, los **desmosomas** y las **uniones comunicantes**. Ultraestructuralmente, los discos intercalares contienen dos componentes denominados transversal (compuesto por la fascia adherente y los desmosomas) y lateral (formado por las uniones comunicantes y los desmosomas). La **fascia adherente** genera una amplia superficie de contacto que actúa como el ancla principal para las miofibrillas y conecta los filamentos de actina de las células adyacentes, lo que permite que el miocardiocito conserve su forma cuando se somete al estrés mecánico. Los **desmosomas** proporcionan soporte estructural a las fibras y contribuyen a evitar que se separen ante la tensión de las contracciones regulares repetidas del corazón. Por medio de las **uniones comunicantes** se produce el transporte de iones necesario para la propagación de los potenciales de acción de una fibra a otra; de esta manera el tejido funciona como si fuese un sincitio, esto permite que las contracciones sean sincrónicas (**Fig. 11**).

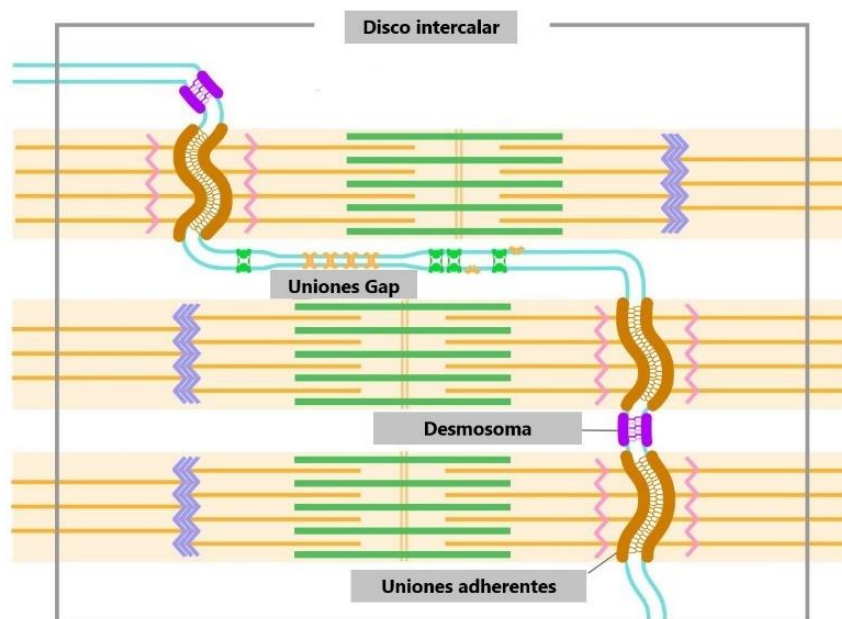


Figura 11. Esquema para mostrar los tipos de uniones entre los miocardiocitos. Autor: Kobirumaki-Shimozawa, F. et al. (ver ref.).

Contracción

La contracción de las fibras musculares cardíacas se produce por el deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina como sucede en las fibras musculares estriadas esquelética. Existen diferencias en varios aspectos funcionales, entre ellos la contracción rítmica espontánea, mediada por células especializadas en la conducción: las **fibras de Purkinje** que favorecen el correcto funcionamiento del corazón como bomba y la procedencia de los iones

Ca^{+2} que inician el ciclo de contracción. La despolarización espontánea del sarcolema se inicia por estímulos que promueven la despolarización, debido al ingreso masivo de Na^+ por canales rápidos regulados por voltaje. Posteriormente los potenciales de acción producen la apertura de los canales de Ca^{+2} regulados por voltaje en el sarcolema. El aumento citoplasmático de Ca^{+2} induce a su vez la apertura de los canales de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico con el consecuente incremento de este catión en el citosol. Dicho evento se denomina **liberación de Ca^{+2} inducida por Ca^{+2}** . Por lo tanto hay dos fuentes de ingreso para este catión, una del exterior celular que inicia la contracción en las fibras cardíacas y otra interna dada por el retículo sarcoplásmico, a diferencia de lo que ocurre en las fibras musculares estriadas esqueléticas en las que el Ca^{+2} deriva exclusivamente del retículo sarcoplásmico

Inervación

La inervación del tejido muscular estriado cardíaco es de tipo involuntaria. Existe un **sistema de conducción cardíaco**, formado por miocardiocitos especializados que se organizan en dos nódulos y haces o fibras de conducción (capítulo 12).

Otras variedades de fibras musculares cardíacas

Además de los miocardiocitos (contráctiles) descritos existen otras variedades: los **miocardiocitos endocrinos** y los **miocardiocitos especializados en la generación y propagación de potenciales de acción**, que se describen en el capítulo 12.

Reparación y crecimiento

El crecimiento del tejido muscular estriado cardíaco no finaliza al nacer sino que existe potencia proliferativa de los miocardiocitos en la vida postnatal. Esta capacidad varía mucho de acuerdo con la especie de mamíferos de la que se trate, por ejemplo, los miocardiocitos de las crías caninas hasta la edad de ocho semanas pueden proliferar. Esto tiene relevancia clínica en la enfermedad viral denominada parvovirus, frecuente en cachorros, durante el curso de la cual el virus invade células en proliferación y puede ocasionar miocarditis. Contrariamente a lo que se creía hasta hace pocos años, en el individuo adulto existe la posibilidad de que los miocardiocitos puedan proliferar ante algunas lesiones. Sin embargo, en caso de ocurrir la muerte de gran cantidad de miocardiocitos, el defecto se repara por reemplazo con tejido conectivo denso y como consecuencia, se altera la estructura tisular y la función.

También existen células madre que pueden originar miocardiocitos. De manera experimental se han probado diversas estrategias, tanto *in vitro* como *in vivo*, con la finalidad de incrementar

la capacidad de regeneración tisular cardíaca: la inducción de la proliferación de los miocardiocitos, el uso de células pluripotenciales derivadas de miocardiocitos y la reprogramación directa de fibroblastos cardíacos para obtener miocardiocitos.

Tejido muscular liso

Los miocitos lisos o fibras musculares lisas son las unidades fundamentales de este tejido. A diferencia de lo que ocurre en las otras variedades de tejido muscular, los miocitos lisos no presentan estriaciones. Son fibras cortas en forma de “huso” que se encuentran interconectadas unas con otras; están rodeadas por una lámina externa rica en glicosaminoglicanos y por fibras reticulares que en conjunto forman haces y refuerzan la contracción. Los miocitos lisos se distribuyen integrando una red continua donde sus extremos ahusados se ubican entre los espacios que quedan entre dos fibras contiguas (**Fig. 12**).

La disposición de este tejido varía de acuerdo con su ubicación en los distintos órganos. Es frecuente que se disponga en capas en las que todas las fibras tienen una misma dirección con respecto al eje del órgano. En los órganos tubulares (como los del sistema digestivo y reproductor, entre otros) forma parte de la túnica muscular. Si bien existen otros estímulos que pueden generar su contracción, el principal es nervioso, provisto por el sistema nervioso autónomo. La contracción en esta variedad de tejido es involuntaria.

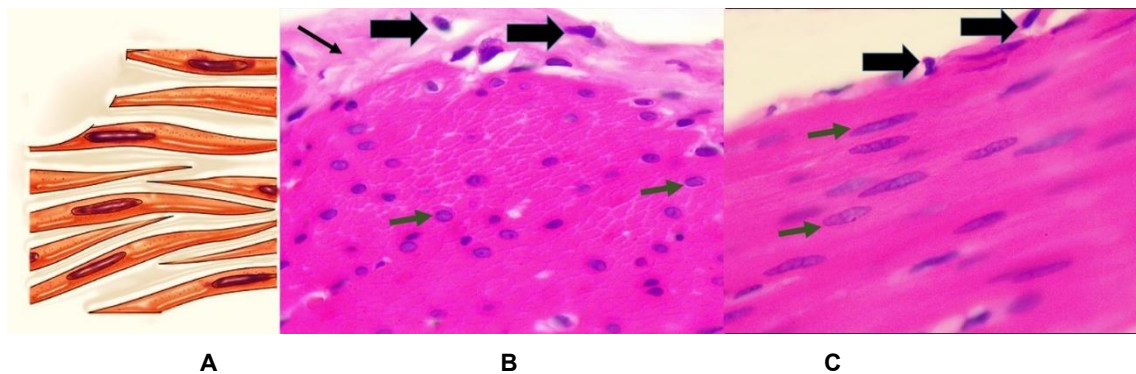


Figura 12. Tejido muscular liso. **A:** esquema de miocitos lisos ahusados. Fotos: **B y C,** zona superior: tejido conectivo, inferior: tejido muscular liso en corte transversal y longitudinal, respectivamente. Flechas negras gruesas: núcleos de fibroblastos en tejido conectivo. Flecha negra delgada: matriz del tejido conectivo. Flechas verdes: núcleos de miocitos lisos. HE.40X.A: Sunshineconnelly (ver ref.). B y C. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Fibra muscular lisa

Estructura y ultraestructura

Las fibras musculares lisas son de forma ahusada (fusiforme) (**Fig. 13**). Generalmente tienen un diámetro de 8 a 10 μm y su longitud varía considerablemente, dependiendo del órgano en que se encuentran y de su estado funcional. En los vasos sanguíneos de la microcirculación

miden entre 30 y 50 μm de longitud mientras que en el útero grávido pueden alcanzar entre 0,5 y 1 mm de longitud. El citoplasma de las fibras musculares lisas contiene glucógeno, mitocondrias, complejo de Golgi y escasas cisternas de retículo endoplásmico rugoso, localizados preferentemente en pequeños espacios situados en los extremos del núcleo. Distribuidos por todo el citosol se localizan abundantes polirribosomas.

Los filamentos de actina y miosina adoptan una disposición diferente a la observada en las fibras musculares estriadas. En el caso de las fibras musculares lisas los filamentos gruesos se disponen longitudinalmente; cada uno se rodea por un anillo de unos 13 o 14 filamentos de actina. Esta organización hace que las fibras musculares lisas presenten una mayor cantidad de filamentos delgados de actina en relación con los gruesos de miosina. La disposición particular de un filamento grueso rodeado por filamentos finos constituye la denominada unidad filamentosa que es ligeramente fusiforme. Los extremos de esta unidad filamentosa se anclan en regiones citoplasmáticas electrondensas denominadas **cuerpos densos** que contienen α -actinina, una proteína fijadora de actina. Por su función y composición química los cuerpos densos son semejantes a la línea Z de los sarcómeros. Además de actina los filamentos finos contienen tropomiosina, aunque carecen de troponina. Una proteína denominada caldesmona impide, en el estado de reposo, que los filamentos contráctiles se deslicen entre ellos. Otra proteína, la calmodulina fija los iones Ca^{+2} . La disposición a modo de red que adoptan los filamentos contráctiles determina el cambio de forma de la fibra durante la contracción (Fig. 13). También cambia la forma del núcleo que en la fibra contraída pasa a ser semejante a un tirabuzón.

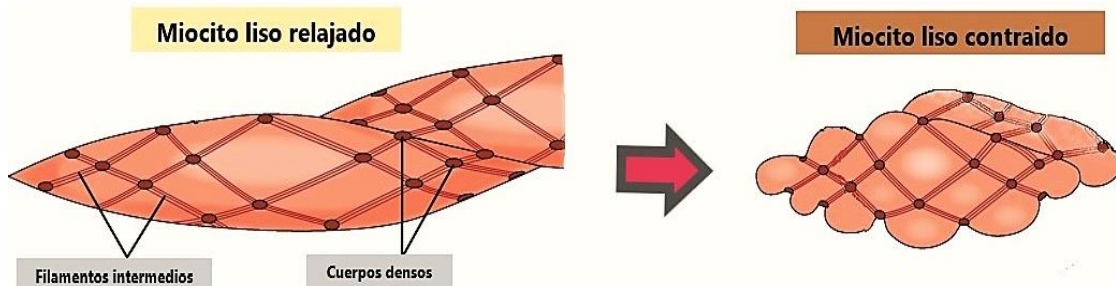


Figura 13. Esquema de la fibra muscular lisa en estado de relajación y contracción. Autor: Gordon Betts (ver ref.).

Contracción

La contracción de las fibras musculares lisas ocurre por deslizamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina, de modo similar que en las fibras musculares estriadas esqueléticas. La contracción se desencadena por estímulos nerviosos, mecánicos (estiramientos) o químicos (hormonales) que producen el incremento de Ca^{+2} en el citoplasma. El Ca^{+2} se une a la calmodulina. El complejo calmodulina- Ca^{+2} activa la enzima quinasa de la cadena ligera de la miosina a la que fosforila. El proceso de fosforilación hace que las moléculas de miosina se desplieguen, se tornen rectas e interaccionen con la actina y se produzca la contracción. Al defosforilarse la cabeza de miosina se separa de la actina.

Inervación

El tejido muscular liso se clasifica según su inervación en:

- tipo **unidad múltiple** en que cada fibra muscular lisa recibe una terminación nerviosa. No hay conducción entre ellas, de manera que si una de estas se contrae las demás pueden no hacerlo. Se encuentra en la musculatura lisa de los vasos sanguíneos y en los esfínteres. Produce una contracción parcial constante tónica en estructuras tales como el músculo erector del pelo (de gran desarrollo en carnívoros) o el músculo ciliar del ojo.
- tipo **unitario** en que cada terminación nerviosa llega a una fibra muscular lisa y el impulso se comunica a las células adyacentes mediante el flujo iónico que ocurre a través de uniones tipo nexo. Este tipo de inervación está presente en las túnicas musculares de diferentes órganos.

Reparación y crecimiento

Las fibras musculares lisas pueden proliferar siempre que se mantenga intacta la lámina externa. De esta manera se compensa la pérdida celular que ocurre en el tejido normal o como consecuencia de lesiones. Si la lámina externa es dañada el tejido muscular perdido es reemplazado por tejido conectivo. El tejido muscular liso puede crecer por hiperplasia y por hipertrofia de los miocitos ante diversos estímulos inductores, como por ejemplo algunas hormonas durante la gestación que generan el aumento de tamaño y cantidad de fibras en la túnica muscular del útero (miometrio).

Referencias

- Gillies, A. R., y Lieber, R. L. (2011) Structure and Function of the Skeletal Muscle Extracellular Matrix, *Muscle Nerve*, 44: 318–331. DOI 10.1002/mus.22094.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Cunningham, J. (2014). *Fisiología Veterinaria*. 5^{ta} ed. Barcelona: Elsevier España S.L.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología*. Bloom Fawcett. 12^{da} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Fox, S. I. (2014). *Fisiología Humana: Stuart Ira Fox*, 13^{ra} ed. México D.F.: McGraw-Hill.
- Gartner, L. P., Hiatt J.L. (2015). *Atlas en Color y Texto de Histología*. 6^{ta} ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Hib, J. (2001). *Histología de Di Fiore, Texto y Atlas*. Buenos Aires: Editorial El Ateneo.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y Atlas*. 12^{da} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.

- Jarvinen, T. A., Jozsa, L., Kannus, P., Jarvinen, T. L., Jarvinen, M. (2002) Organization and distribution of intramuscular connective tissue in normal and immobilized skeletal muscles immunohistochemical, polarization and scanning electron microscopic study, *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 23: 245–254. DOI:10.1023/a:1020904518336.
- Kobirumaki-Shimozawa, F., Nakanishi, T., Shimozawa, T., Terui, T., Oyama, K., Li, J., Louch, E. W., Ishiwata, S., Fukuda, N. (2020) Real-Time in vivo imaging of mouse left ventricle reveals fluctuating movements of the intercalated discs, *Nanomaterials* 10, 532. DOI:10.3390/nano10030532.
- Leone, M., Engel F.B. (2019) Advances in heart regeneration based on cardiomyocyte proliferation and regenerative potential of binucleated cardiomyocytes and polyploidization, *Clinical Science*, 133(11), 1229–1253. DOI: 10.1042/CS20180560.
- Nishimura T, Ojima, K. Hattori, A. Takahashi, K. (1997) Developmental expression of extracellular matrix components in intramuscular expression of extracellular matrix components in intramuscular connective tissue of bovine semitendinosus muscle, *Histochemistry and Cell Biology*, 107: 215–221. DOI: 10.1007/s004180050106.
- Ramírez-Ramírez, F. J. (2006) Fisiología cardíaca *Revista Médica*, 1. Academia Panameña de Medicina y Cirugía.
- Paulina, W. (2015). *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Purslow, P.P. (2020) The Structure and Role of Intramuscular Connective Tissue in Muscle Function, *Frontiers Physiology*, 11: 495. DOI: 10.3389/fphys.2020.00495.
- Sadek, H., Olson, E. N. (2020) Toward the goal of human heart regeneration, *Cell Stem Cell*, 26(1), pp. 7–16. DOI: 10.1016/j.stem.2019.12.004.
- Sanes, J. R. (2003) The Basement Membrane/Basal Lamina of Skeletal Muscle, *The Journal of Biological Chemistry*, 278(15), pp. 12601–12604. DOI:10.1074/jbc.R200027200.
- Vermij, S. H., Abriel, H., van Veen, Toon. A. B. (2017) Refining the molecular organization of the cardiac intercalated disc, *Cardiovascular Research*, 113(3), 259–275.
- Velleman S. G. (2007) Muscle development in the embryo and hatchling. *Poultry Science*, 86(5), pp. 1050-1054. DOI: 10.1093/ps/86.5.1050.
- Zhu, Y., Zhang, C., Chen, B., Chen, R., Guo, A., Hong, C., Song, L. S. (2016) Cholesterol is required for maintaining T-tubule integrity and intercellular connections at intercalated discs in cardiomyocytes, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology YJMCC* 8398. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.01.

Referencias de figuras

- Figura 1. Jang, Y. y Baik, E. (2013) JAK-STAT pathway and myogenic differentiation, *JAKSTAT*, 2(2): e23282. DOI: 10.4161/jkst.23282. Licencia CC-BY-NC-3.0.

Figuras 2, 10 y microfotografías en 12. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 3. A: Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube. B: OpenStax. <https://cnx.org/contents/FPtK1zmh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface> Licencia: CC BY-4.0

Figura 4. Open Learning Initiative. Carnegie Mellon University. Licencia: CC BY-NC-SA-4.0. URL: t.ly/TEo6.

Figura 5. Autor: Manuel Megías Pacheco. Licencia CC-BY-NC-SA-3.0. URL: t.ly/qvPj.

Figura 6. Autora: Dra. Laura Andrini.

Figura 7. Autor: OpenStax. Licencia: CC BY-4.0. URL: t.ly/dMA3.

Figura 8 y 9. Autor: Manuel Megías Pacheco. Licencia CC-BY-NC-SA.3.0. URL: t.ly/8DxT

Figura 11. Kobirumaki-Shimozawa, F., Nakanishi, T., Shimozawa, T., Terui, T., Oyama, K., Li, J., Louch, E. W., Ishiwata, S., Fukuda, N. (2020) Real-Time in vivo imaging of mouse left ventricle reveals fluctuating movements of the intercalated discs, *Nanomaterials* 10, 532. DOI:10.3390/nano10030532. Licencia CC-BY-4.0. URL: t.ly/L4no.

Figura 12 (esquema). Modificado de Sunshineconnelly (English Wikibooks). Licencia CC-BY-4.0. URL: t.ly/UzJp.

Figura 13. Autor: Gordon Betts. Licencia CC-BY-4.0. URL: t.ly/c8Hg.

CAPÍTULO 12

Sistema circulatorio

Laura Andrini, Luca Di Cesare y Gonzalo Carrettoni

Introducción

El sistema circulatorio está formado por un **sistema cardiovascular sanguíneo** y un **sistema vascular linfático**; la función de ambos es la de transportar fluidos (**sangre y linfa**, respectivamente) que contienen sustancias nutritivas, sustancias de desecho y células. En los mamíferos, ambos sistemas se encuentran relacionados; el sistema cardiovascular sanguíneo posee vasos que ingresan al corazón y otros que egresan de él; el sistema vascular linfático desemboca en las principales venas del sistema cardiovascular circulatorio sanguíneo a través del conducto torácico. El sistema cardiovascular sanguíneo es **cerrado**, ya que la sangre fluye por los vasos sanguíneos sin salir de ellos. El sistema cardiovascular sanguíneo de los mamíferos posee **dobles** circulación (dos circuitos): el **circuito menor o pulmonar** que transporta la sangre desde y hacia los pulmones y el **circuito mayor o sistémico** que la distribuye a todos los órganos del cuerpo (**Fig. 1**).

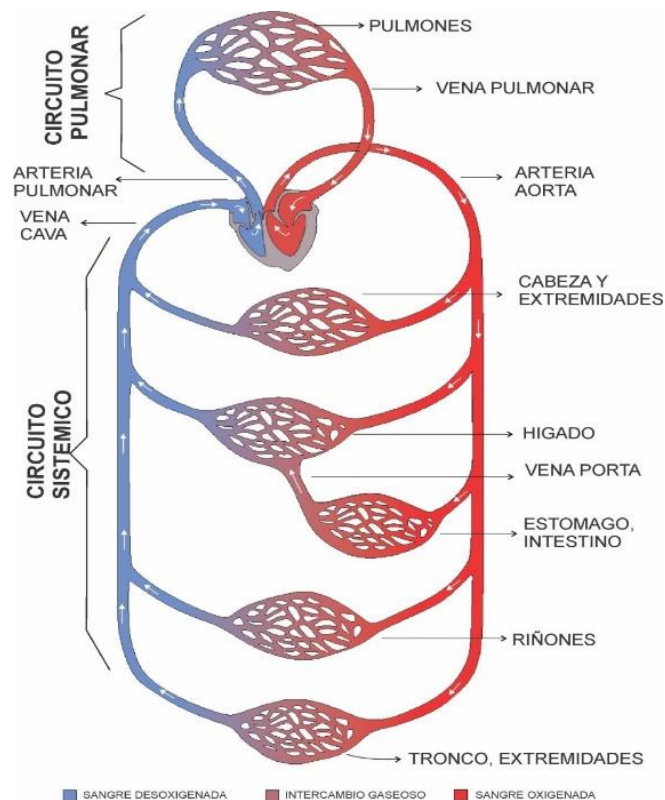


Figura 1. Representación esquemática de la circulación cardiovascular sanguínea. Rojo: transporte de sangre oxigenada; azul: transporte de sangre carboxigenada. Tomada de OpenStax College (ver ref.)

El sistema cardiovascular sanguíneo está compuesto por el corazón, que bombea sangre hacia el otro componente del sistema: los vasos sanguíneos. Las arterias se originan del corazón y transportan sangre con elevada presión, que disminuye a medida que el calibre de estos vasos se hace menor, hasta llegar a la **microcirculación**, que está formada por arteriolas, capilares y vénulas poscapilares. En la red capilar y en las vénulas poscapilares se realiza el intercambio de sustancias nutritivas y desechos entre la sangre y los tejidos. La sangre retorna al corazón por las venas que aumentan su diámetro a medida que se acercan a este órgano. Una parte del líquido que se filtra hacia los tejidos en el extremo arterial de la red capilar no retorna a las venas por el extremo venoso de esta red, sino que ingresa en los vasos linfáticos que lo transportan nuevamente hacia el sistema venoso.

El sistema cardiovascular sanguíneo comienza a desarrollarse a partir del mesodermo lateral. En este, un grupo de células se diferencian y forman el **mesodermo cardiogénico**, que se localiza en posición craneal a la membrana bucofaríngea y a partir del que se origina la **placa cardiogénica**, ubicada en posición ventral con respecto al intestino primitivo (**Fig. 2**). Posteriormente, las crestas neurales contribuyen con células a la formación del corazón. El desarrollo de los vasos sanguíneos comienza a partir de células mesenquimáticas llamadas hemangioblastos, provenientes de los islotes hemangiogénicos del **saco vitelino**, que también darán origen a las células sanguíneas del embrión. Los vasos del tronco y de las extremidades derivan del mesodermo. En cambio, en la cabeza y cuello parte de las células de los vasos sanguíneos se originan de las crestas neurales. En el desarrollo prenatal, inicialmente, se forman vasos sin la necesidad de vasos preexistentes, proceso conocido como **vasculogénesis**; mientras que en los estadios más avanzados de la etapa prenatal y en la posnatal pueden formarse vasos como ramificaciones de otros vasos (**angiogénesis**).

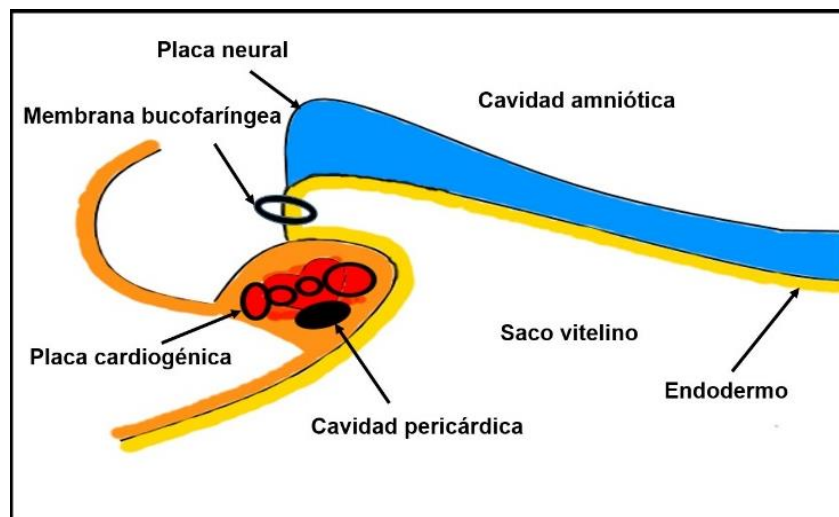


Figura 2. Corte sagital de un embrión. Ubicación de la placa cardiogénica. Autora: Dra. Laura Andrini.

Corazón

El corazón es un órgano muscular que se contrae rítmicamente y que recibe la sangre a través de venas y la bombea hacia las arterias. Todos los mamíferos poseen un corazón de cuatro cámaras: dos **atrios** (derecho e izquierdo) y dos **ventrículos** (derecho e izquierdo). Un **tabique interatrial** y un **tabique interventricular** separan al corazón en mitades derecha e izquierda. El lado derecho del corazón bombea sangre hacia la circulación pulmonar; el lado izquierdo lo hace hacia la circulación sistémica.

El atrio derecho (AD) está separado del ventrículo derecho (VD) por la **válvula atrioventricular tricúspide**; del lado izquierdo la **válvula atrioventricular bicúspide o mitral** separa el atrio y el ventrículo. Estas válvulas impiden el retorno de la sangre de la cavidad ventricular a la cavidad atrial. Otras válvulas evitan el regreso de la sangre de los vasos al corazón; son las llamadas **válvulas semilunares**, que se encuentran en la base de las arterias pulmonar y aorta (**Fig. 3**).

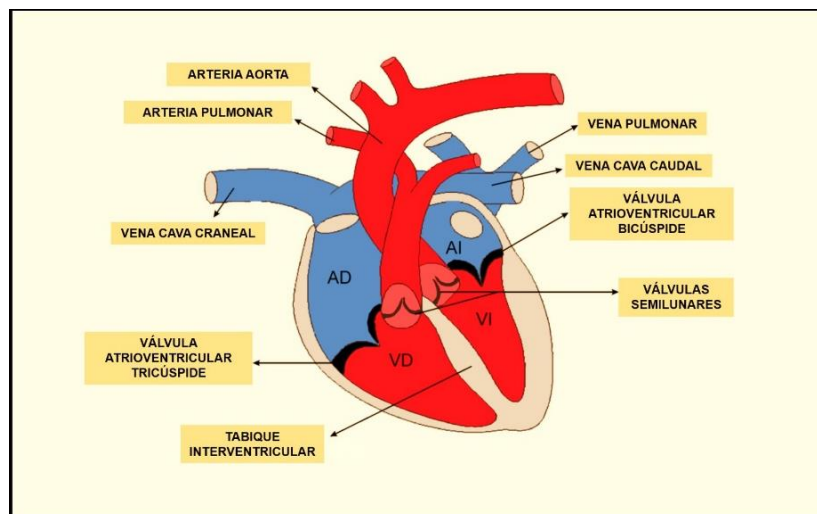


Figura 3. Estructura general del corazón. Atrio derecho (AD), atrio izquierdo (AI), ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI). Imagen de dominio público.

La **forma** del corazón varía entre los diferentes grupos de mamíferos y sus diferencias se deben principalmente al tamaño y la posición relativa de los ventrículos. Este órgano se encuentra alojado en el mediastino y está rodeado por el pericardio. El **pericardio** es una bolsa de doble pared: el **pericardio fibroso**, externo y el **pericardio seroso** interno. El pericardio fibroso es una membrana de tejido conectivo denso irregular que evita la expansión exagerada del corazón y lo mantiene en su posición. El pericardio seroso está formado por dos capas: la **capa visceral** que está unida directamente al músculo cardíaco y constituye el epicardio y la **capa parietal**, asociada con el pericardio fibroso (**Fig. 4**). Entre estas dos capas se encuentra la cavidad pericárdica, que contiene líquido pericárdico. Este fluido sirve de lubricante y reduce la fricción entre ambas capas cuando el corazón se contrae y se relaja.

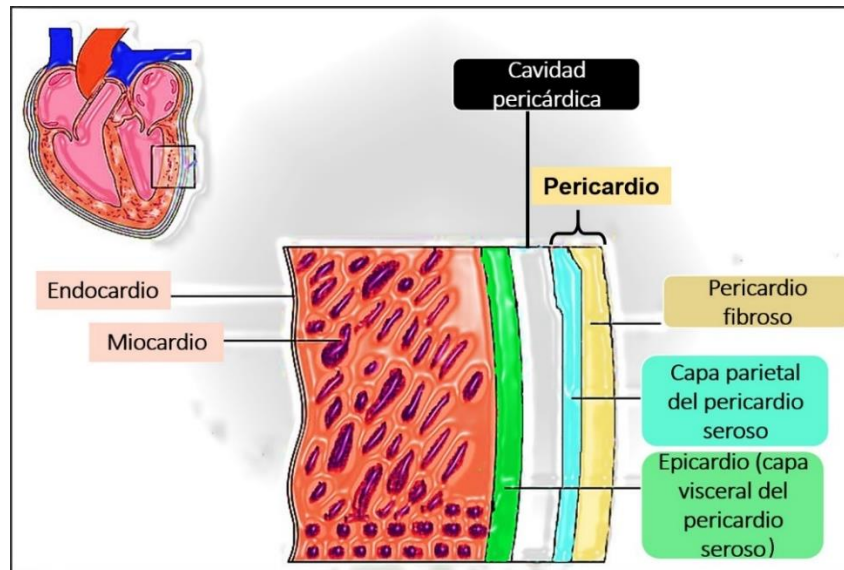


Figura 4. Dibujo esquemático del corazón y el pericardio. Modificada de OpenStax College (ver ref.).

La pared de los atrios y de los ventrículos se compone de tres túnicas: **endocardio** (interna), **miocardio** (media) y **epicardio** (externa), que son homólogas, respectivamente, de las túnicas íntima, media y adventicia de los vasos sanguíneos. Además, estas paredes presentan estructuras de tejido conectivo como los **anillos fibrosos**, los **trígonos fibrosos**, las **cuerdas tendinosas** y la **porción membranosa del tabique interventricular** que forman el esqueleto fibroso del corazón. También se encuentra en el espesor de la pared un **sistema de conducción cardíaco**, compuesto por miocardiocitos especializados, que generan y propagan los impulsos eléctricos que inducen la contracción del músculo cardíaco.

Endocardio

El endocardio es una túnica delgada que recubre las cavidades internas del corazón, las válvulas cardíacas y las cuerdas tendinosas. Está compuesto por una capa interna de células endoteliales planas que apoyan sobre una lámina basal, una capa de tejido conectivo laxo con abundantes fibras elásticas y fibras musculares lisas y una capa subendocárdica. En esta última los vasos sanguíneos y nervios son más abundantes, y, en los ventrículos, se localizan ramificaciones del sistema de conducción de impulsos del corazón. En la transición con las arterias y las venas, el endocardio es continuo con la íntima de estos vasos (**Fig. 5**).

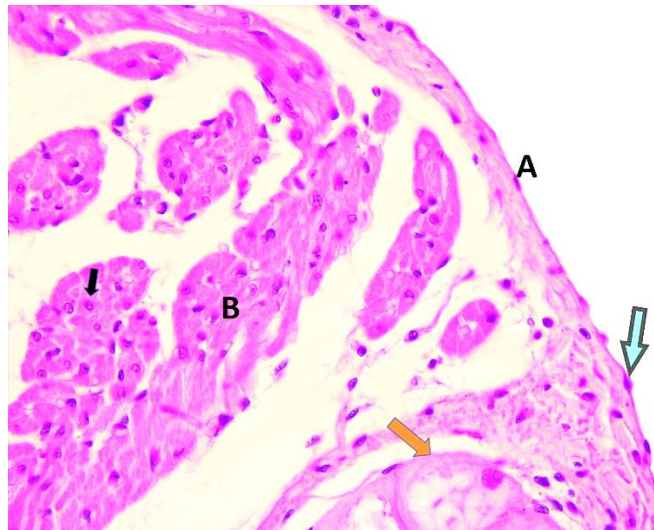


Figura 5. A. Endocardio. Flecha celeste: célula endotelial. B. Miocardio. Flecha negra (izq.): núcleo de posición central, corte transversal de miocardiocito contráctil. Flecha naranja (der.) un tipo de miocardiocito especializado (fibra de Purkinje), 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las **válvulas cardíacas** son pliegues del endocardio que se fijan en el esqueleto fibroso (**Fig. 6**). Posibilitan, mediante su apertura y su cierre, que el flujo de sangre sea unidireccional y que no fluya en dirección retrógrada cuando el corazón se contrae. Cada válvula está formada por tres capas: **esponjosa**, **fibrosa** y **ventricular**. La capa esponjosa se localiza en la cara atrial o vascular y contiene tejido conectivo laxo, con fibras elásticas y colágenas, y abundantes proteoglicanos. La capa fibrosa forma el centro y está compuesta por tejido conectivo denso. En la capa ventricular predominan las fibras colágenas que conectan con los anillos fibrosos que rodean los orificios atrioventriculares. En las válvulas atrioventriculares esta capa se continúa con las cuerdas tendinosas, que se extienden hasta los músculos papilares que se describen en el apartado siguiente.

Miocardio

El miocardio constituye la capa más gruesa del órgano. Está formado por fibras musculares cardíacas (miocardiocitos) y pequeñas cantidades de tejido conectivo que se dispone entre ellas. Los haces musculares del miocardio están orientados de manera tal que permite una de contracción muy eficiente. El espesor del miocardio en los ventrículos es mayor que en los atrios, esto es una adaptación que le permite impulsar la sangre hacia las circulaciones pulmonar y sistémica, es decir, contra sistemas de gran resistencia. Por la misma causa, el miocardio es más grueso en el ventrículo izquierdo, que bombea la sangre hacia la aorta y, mediante ella, a toda la circulación sistémica. En algunos sectores de los ventrículos se forman los músculos papilares, que son proyecciones musculares ligeramente cónicas y aplanadas que se continúan con la base de la pared del miocardio (**Fig. 6**).

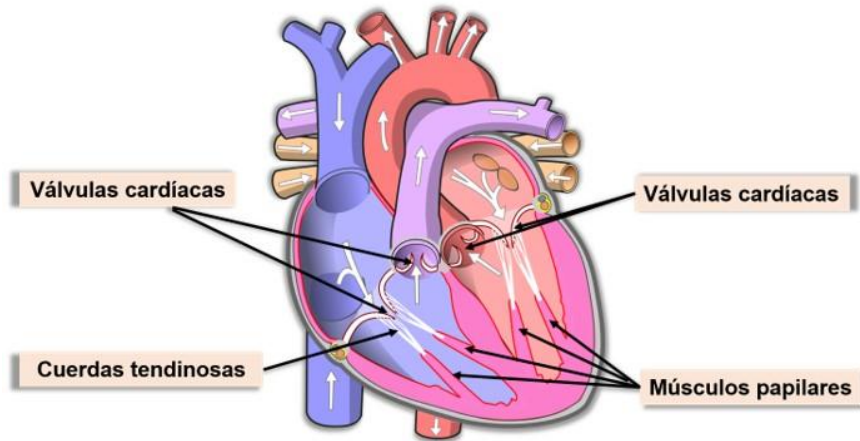


Figura 6. Esquema de un corte sagital de corazón. Autor: Wapcaplet, Yaddah, Wnauta (ver ref.)

Las fibras musculares cardíacas se denominan **miocardiocitos** y se distinguen tres tipos: los miocardiocitos **contráctiles**, los miocardiocitos **endocrinos** y los miocardiocitos **especializados en la generación y propagación de potenciales de acción**. Debe destacarse que todos los miocardiocitos son células con capacidad de contraerse, pero que en los dos últimos tipos mencionados la contracción no es la función principal. Los miocardiocitos endocrinos son más numerosos en los atrios. Son secretores del factor natriurético atrial y el factor natriurético encefálico, hormonas que se acumulan en gránulos en el citoplasma yuxtannuclear. Ambas hormonas regulan la excreción de sodio y agua en el riñón por lo que contribuyen al control del volumen del líquido extracelular y la presión arterial (**Fig. 5**). Los miocardiocitos **especializados en la generación y propagación de potenciales de acción** se describirán más adelante.

Epicardio

El epicardio, que corresponde a la hoja visceral del pericardio seroso, consiste en una capa de células mesoteliales y una capa de tejido conectivo laxo con fibras elásticas y, dependiendo de la especie, una cantidad variable de tejido adiposo. Las células mesoteliales presentan microvellosidades en su polo apical y se orientan hacia la cavidad pericárdica en contacto con un líquido seroso. Poseen gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso y del complejo de Golgi; además, contienen vesículas con distintos productos de secreción como el péptido endotelina y algunas glicoproteínas neutras, entre otros. En el tejido conectivo se encuentran los nervios y vasos sanguíneos que ingresan para inervar e irrigar a las otras tunicas del corazón. (**Fig. 7**).

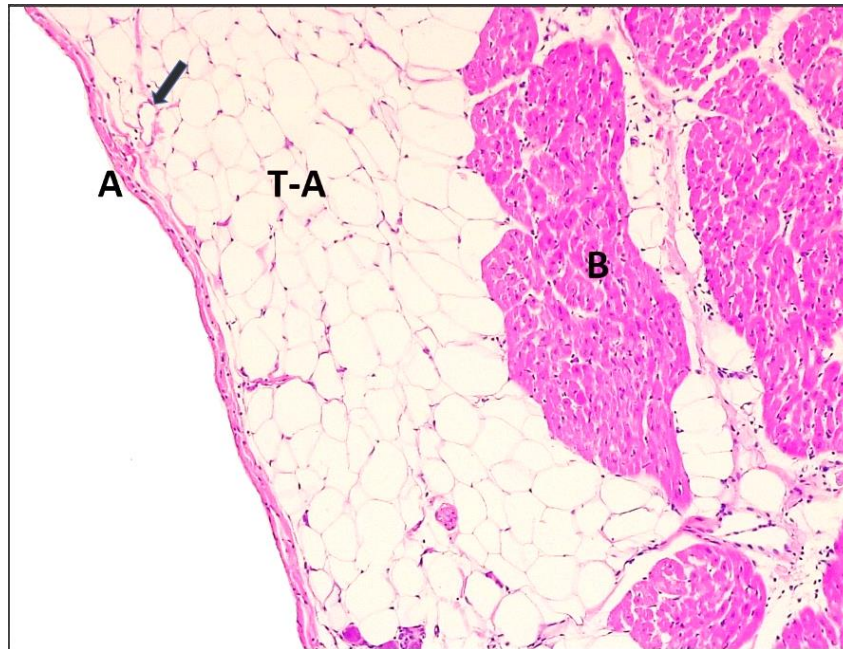


Figura 7. Epicardio (A), tejido adiposo (T-A) la flecha de color negro marca un vaso sanguíneo y miocardio (B). 10X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Sistema generador y conductor del impulso cardíaco

Una de las particularidades fisiológicas del miocardio es su capacidad para generar sus propios impulsos eléctricos; esto le permite contraerse de manera rítmica y cumplir con su función de bomba, sin requerir estímulos externos. Esta actividad es realizada por el **sistema de conducción cardíaco**, formado por miocardiocitos especializados que se organizan en dos nódulos y haces o fibras de conducción. El **nódulo sinoatrial** se encuentra en la pared del atrio derecho, en la confluencia de los grandes vasos que llegan al corazón; contiene miocardiocitos que se despolarizan en forma automática, aunque con una frecuencia regulada por el sistema nervioso autónomo, por lo que suele denominarse marcapasos cardíaco. Estas células se caracterizan por su menor tamaño y cantidad de miofibrillas respecto de las restantes células musculares atriales; además carecen de discos intercalares típicos. La onda de despolarización que se inicia en este nódulo es conducida por toda la pared atrial.

Tras atravesar la pared de los atrios, el potencial de acción llega al **nódulo atrioventricular**, localizado en el tabique interatrial. Los miocardiocitos de este nódulo son similares a los del nódulo sinusal. Desde aquí el impulso se conduce con mayor lentitud hacia el **haz atrioventricular** (o de His), que transcurre por el tabique interventricular y luego se divide en dos ramas, derecha e izquierda. Finalmente, estas ramas se dividen en ramas menores que constituyen la red de fibras que se encuentra en la capa subendocárdica de los ventrículos donde se relacionan con miocardiocitos contráctiles. Los miocardiocitos especializados del haz atrioventricular y sus ramificaciones se denominan **fibras de Purkinje**. Son de mayor

diámetro que los miocardiocitos contráctiles, su citoplasma contiene abundantes mitocondrias y glucógeno, con escasas miofibrillas dispuestas en la periferia (**Fig. 8**). Las fibras de Purkinje transmiten el impulso eléctrico con gran velocidad a los miocardiocitos contráctiles, luego el impulso es transmitido entre los miocardiocitos mediante el flujo iónico que atraviesa las uniones comunicantes presentes en los discos intercalares.

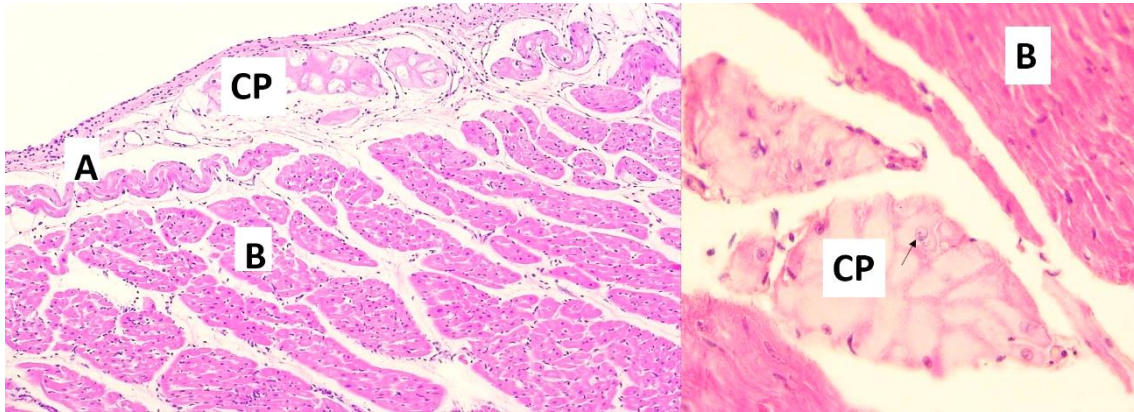


Figura 8. Endocardio (A). Miocardio (B) y células de Purkinje (CP). Flecha: núcleo de fibras de Purkinje. Izq: 10X; Der: 40 X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Estructuras de tejido conectivo del corazón

El corazón posee diferentes elementos de tejido conectivo denso y de tejido cartilaginoso fibroso que conforman el **esqueleto fibroso** del corazón. Este esqueleto comprende los **anillos fibrosos**, los **trígonos fibrosos** y la **porción membranosa del tabique interventricular**.

Los **anillos fibrosos** están compuestos por tejido conectivo denso irregular. Son cuatro bandas anulares que rodean los orificios de la aorta y el tronco pulmonar, y los orificios atrioventriculares donde se insertan las válvulas cardíacas. Los **trígonos fibrosos** (derecho e izquierdo) son pequeñas áreas de tejido conectivo que completan los espacios entre los orificios atrioventriculares y la base de la aorta. El tipo y variedad de tejido conectivo de los trígonos varía entre especies y con la edad; puede predominar el tejido conectivo ordinario denso irregular (cerdo, gato y conejo), el tejido cartilaginoso fibroso (perro), el tejido cartilaginoso hialino (caballo) o el tejido óseo (grandes rumiantes). El anillo fibroso que rodea a la aorta puede osificarse con la edad. En los bovinos es inicialmente fibrocartilaginoso, pero es reemplazado por tejido óseo y se denomina *ossa cordis*. Este reemplazo de tejidos (metaplasia) también ocurre en ovejas y cabras adultas y, ocasionalmente, en cerdos. El tabique interventricular es muscular en su mayor extensión, pero un sector, cercano a la aorta, está formado por tejido conectivo denso y se denomina **porción membranosa del tabique interventricular**.

En ocasiones se incluye entre los componentes del esqueleto fibroso a las **cuerdas tendinosas**. Estas son gruesos cordones de haces de fibras colágenas, tapizadas por endocardio. Se disponen entre el extremo de los músculos papilares y el borde de las cúspides de las válvulas

atrioventriculares. Las cuerdas tendinosas, junto con los músculos papilares, evitan que las válvulas se introduzcan en los atrios durante la contracción de los ventrículos.

El esqueleto fibroso es una compleja estructura tridimensional que, además de aportar puntos de inserción a los miocardiocitos, proporciona aislamiento eléctrico entre atrios y ventrículos al impedir el libre pasaje de impulsos; asimismo, posee flexibilidad para adaptarse a los movimientos cíclicos del corazón y sirve de anclaje a las válvulas cardíacas.

Irrigación sanguínea y linfática e inervación del corazón

El corazón esta irrigado por el sistema de **vasos coronarios**, formado por las arterias coronarias y las venas cardíacas. Las arterias coronarias derecha e izquierda se originan a partir de la aorta, se extienden por la superficie del corazón, se ramifican y penetran en el interior del órgano.

El corazón tiene, además, una extensa **red linfática** en todas sus tunicas. La linfa circula desde capilares linfáticos localizados en el subendocardio hacia el miocardio y epicardio; desde allí es conducida a dos grandes vasos colectores.

La inervación del corazón deriva de los **plexos cardíacos**, que están situados cerca del cayado aórtico y contienen nervios autónomos simpáticos y parasimpáticos. Se encuentran fibras nerviosas en el miocardio (atrial y ventricular), en la pared de los vasos coronarios y formando plexos extensos particularmente densos alrededor de los nódulos sinoatrial y atrioventricular.

Regulación de la función cardíaca

El corazón posee **miocardiocitos especializados** en la generación y conducción de impulsos eléctricos que le permiten latir de manera autónoma, independiente de la estimulación nerviosa que pueden modificar la frecuencia y la intensidad de las contracciones pero no generarlas. Los **nervios simpáticos y parasimpáticos** actúan en forma conjunta para regular la frecuencia cardíaca; así, adaptan la función del corazón a los requerimientos inmediatos del organismo en diferentes situaciones. Los nervios simpáticos llegan a los nódulos sinoatrial y atrioventricular, regulan la generación de impulsos e incrementan la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca mientras que los parasimpáticos disminuyen la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca.

La actividad cardíaca también es regulada por **hormonas**, como la adrenalina (epinefrina) y la noradrenalina (norepinefrina), producidas en la médula de la glándula adrenal. La adrenalina, y en menor medida la noradrenalina, aumentan la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca.

La información proveniente de receptores especializados situados en la pared cardíaca o en la de los grandes vasos cercanos (barorreceptores, quimiorreceptores y receptores de volumen) contribuye a la regulación de la actividad cardíaca mediante reflejos nerviosos.

Vasos sanguíneos

Características generales

Los vasos sanguíneos, por los que circula la sangre hacia y desde los tejidos, arterias y venas respectivamente, presentan diferentes características. Las arterias que surgen del corazón e inician las circulaciones pulmonar y sistémica son las arterias pulmonar y aorta, respectivamente. Estos vasos son **arterias de conducción o elásticas**. A lo largo de su recorrido su diámetro disminuye y se ramifican, transformándose en **arterias de distribución o musculares**. Estas arterias se continúan con las arteriolas y las metarteriolas que, junto con los capilares y las vénulas poscapilares, forman la microcirculación. Los dos últimos tipos de vasos poseen paredes suficientemente delgadas y permeables para permitir el intercambio de sustancias con los tejidos. La sangre es transportada desde el sistema microvascular hacia el corazón por medio de las venas. Las venas suelen acompañar en su recorrido a las arterias, pero en una dirección inversa, y a medida que se acercan al corazón, aumenta su diámetro y sus paredes se hacen más gruesas. La pared de los vasos sanguíneos está compuesta por tres túnicas (excepto en los capilares y en las vénulas poscapilares): íntima, media y adventicia.

La **túnica íntima** está formada por un endotelio (células epiteliales planas que apoyan sobre una membrana basal) y una capa de tejido conectivo laxo subendotelial, más o menos gruesa según el tipo de vaso, en el que se pueden encontrar algunas fibras musculares lisas. Las células endoteliales se unen por uniones estrechas (zónula ocluyente) y nexos. El núcleo y sus organelas se ubican en la zona más gruesa del citoplasma. La membrana plasmática contiene numerosas moléculas transportadoras de iones, agua, aminoácidos, glucosa, algunas proteínas y otras moléculas.

Las células endoteliales secretan o exponen en sus membranas una gran cantidad de sustancias que intervienen en la coagulación sanguínea (por ejemplo, promoviendo o inhibiendo la adhesividad de las células circulantes a la pared vascular). Algunas de ellas son anticoagulantes (**trombomodulina**, **prostaciclina** (PGI₂) y **activador del plasminógeno**) y otras modifican la actividad muscular del vaso (**óxido nítrico** -vasodilatador- y **endotelinas** —vasoconstrictoras—).

Poseen en su citoplasma gránulos bastoniformes llamados **cuerpos de Weibel-Palade**, estructuras electrodensas que contienen el **factor de von Willebrand**, una glicoproteína que sintetizan las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Este es un compuesto fundamental para la agregación y adhesión plaquetaria que posibilita la formación de coágulos en las zonas de lesión de la pared vascular. Estos gránulos también contienen otras proteínas como la P-selectina, que permite la unión de los leucocitos a las células endoteliales en el inicio de los procesos inflamatorios. La capa subendotelial, en las arterias y en las arteriolas, contiene una lámina fenestrada de elastina que recibe el nombre de **lámina elástica limitante interna** y separa la túnica íntima de la túnica media. Las fenestraciones permiten que las sustancias difundan con facilidad y alcancen células más alejadas de la luz del vaso.

La **túnica media** se compone principalmente de capas de fibras musculares lisas dispuestas en forma circunferencial (perpendiculares al eje longitudinal del vaso). En las arterias, esta túnica es relativamente gruesa y se extiende desde la lámina limitante elástica interna hasta la lámina elástica limitante externa. La lámina limitante elástica externa es una lámina de elastina que pertenece a la túnica media y la separa de la túnica adventicia. Entre las fibras musculares lisas de la túnica media hay cantidades variables de fibras elásticas, láminas fenestradas de elastina y proteoglicanos. Tanto las láminas y fibras elásticas como los proteoglicanos son secretados por las fibras musculares lisas.

La **túnica adventicia** está compuesta por tejido conectivo con fibras colágenas, algunas fibras elásticas y fibras musculares lisas. Estos elementos del tejido conectivo son continuos con el tejido conectivo laxo circundante y fijan el vaso a estructuras vecinas. El grosor de la túnica adventicia varía según el tipo de vaso sanguíneo, es más delgado en las arterias y más grueso en las venas. Además, la túnica adventicia de los vasos grandes contiene un sistema de vasos pequeños llamado **vasa-vasorum** (vasos del vaso) que irriga las paredes vasculares y un conjunto de fibras nerviosas del sistema nervioso autónomo denominado **nervi-vasorum** que controla la contracción del músculo liso en las paredes de los vasos (**Fig. 9**).

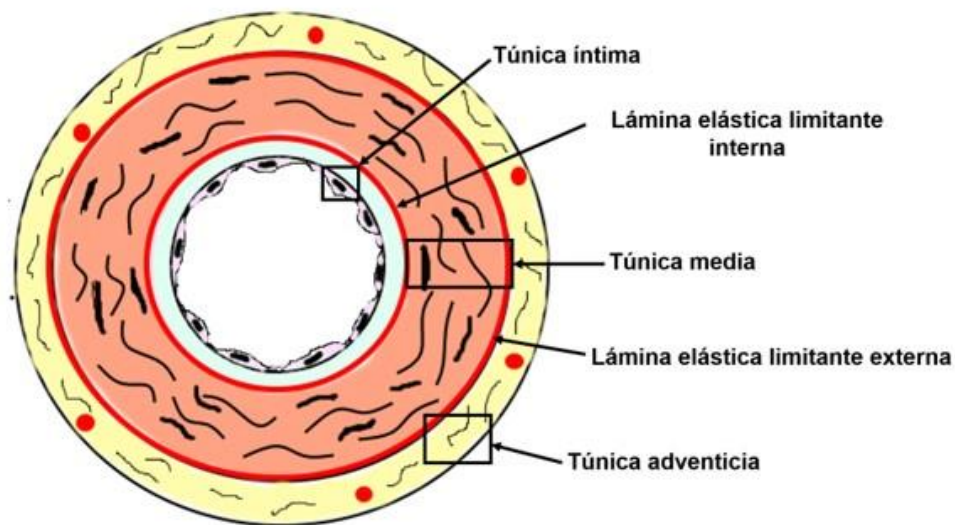


Figura 9. Representación esquemática de las tunicas de un vaso sanguíneo. Autora: Dra. Laura Andrini.

Las diferencias generales entre vasos arteriales y venosos se muestran en la tabla. Desde el punto de vista histológico, los diversos tipos de arterias y venas se distinguen unos de otros por el grosor de la pared vascular y las diferencias en la estructura de sus tunicas.

Tabla. Características diferenciales entre arterias y venas

Características diferenciales	ARTERIA	VENA
Diámetro	Varía según el tipo	Varía según el tipo
Grosor de su pared	Proporcionalmente más gruesa	Proporcionalmente más delgada
Presencia de lámina elásticas	Sí	No
Forma de su contorno	Redondeadas	Ovales, tienden a colapsarse
Presencia de válvulas	No	Sí
Túnica íntima	Presente	Presente
Túnica media	Proporcionalmente más gruesa	Proporcionalmente más delgada
Túnica adventicia	Proporcionalmente más delgada	Proporcionalmente más gruesa

Arterias

Las arterias transportan la sangre desde el corazón hacia la red vascular en los tejidos y órganos. Se clasifican en tres tipos según el diámetro de su luz, los componentes de su túnica media y su función. A partir de su origen en el corazón como arterias de gran calibre se van ramificando y dan lugar a una gran cantidad de arterias de menor calibre. Además, disminuye su diámetro y el grosor de su pared, modificándose las proporciones de los componentes elásticos y musculares de la túnica media. Estos cambios morfológicos se relacionan con la importancia de las funciones de conducción y elasticidad en las arterias de gran calibre y de distribución y contracción de las arterias de menor calibre que llevan sangre a los diferentes tejidos que forman a los órganos..

Arterias elásticas (de gran calibre: aorta, pulmonar, carótida común)

Las arterias elásticas, también denominado conductoras, se distinguen macroscópicamente con facilidad.

La **túnica íntima** de las arterias elásticas se compone de un endotelio más alto que en los vasos sanguíneos más pequeños. La capa subendotelial es de tejido conectivo con fibras de colágeno y elásticas. La lámina elástica limitante interna en las arterias elásticas es similar a las láminas elásticas de la túnica media y no puede distinguirse de ellas.

La **túnica media** de las arterias elásticas consiste en capas de láminas elásticas fenestradas dispuestas concéntricamente entre las que se ubican las fibras musculares lisas que sintetizan los componentes extracelulares. Las fibras de colágeno son escasas. La lámina elástica limitante externa la separa de la túnica adventicia y también es difícil su discriminación.

La **túnica adventicia** es relativamente fina en relación con el diámetro de la arteria. Sin embargo, presenta una *vasa-vasorum* abundante que permite la nutrición de la parte externa de la pared, hasta donde no llegan las sustancias provenientes de la sangre circulante.

Arterias musculares

El diámetro de la luz de las arterias elásticas disminuye gradualmente y su pared se modifica hasta que se convierten en arterias musculares, también llamadas de “**distribución**”. La mayoría de las arterias musculares de mayor tamaño posee nombre propio (ejemplos: arteria renal, arteria femoral, arteria ilíaca externa, arteria mesentérica craneal, etc.). Se caracterizan por presentar una túnica media gruesa con respecto al diámetro luminal, con abundantes fibras musculares lisas, que le confieren el tono muscular relacionado con la generación de la presión arterial. La **túnica íntima** es más delgada que la de las arterias elásticas y posee una evidente lámina elástica limitante interna (**Fig. 10**). La **túnica media** presenta numerosas capas de fibras musculares lisas dispuestas concéntricamente. También presenta fibras colágenas, elásticas y proteoglicanos. La lámina elástica limitante externa no siempre está tan bien definida como la interna. La **túnica adventicia** suele ser proporcionalmente más gruesa que en otras arterias y está formada por tejido conectivo con abundantes fibras colágenas y elásticas. En esta se observa la *vasa-vasorum* que irriga gran parte de la túnica media (**Fig. 11**), la *nervi-vasorum* y vasos linfáticos.

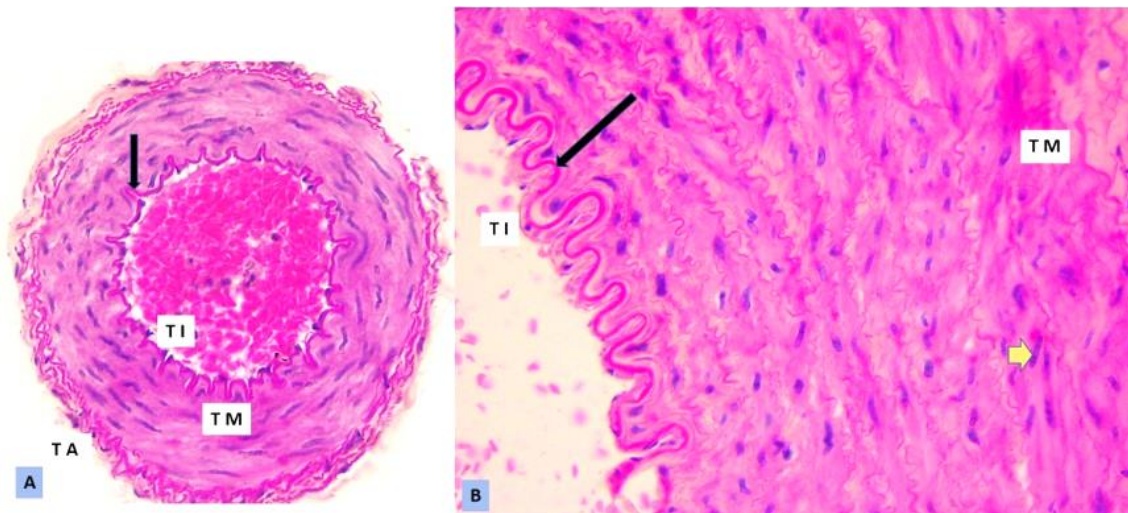


Figura 10. Arteria muscular. A. 4X. B. 40X La túnica íntima (TI), túnica media (TM) y la túnica adventicia (TA) Flecha negra: lámina elástica limitante interna; flecha amarilla (ancha): núcleo de un miocito. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

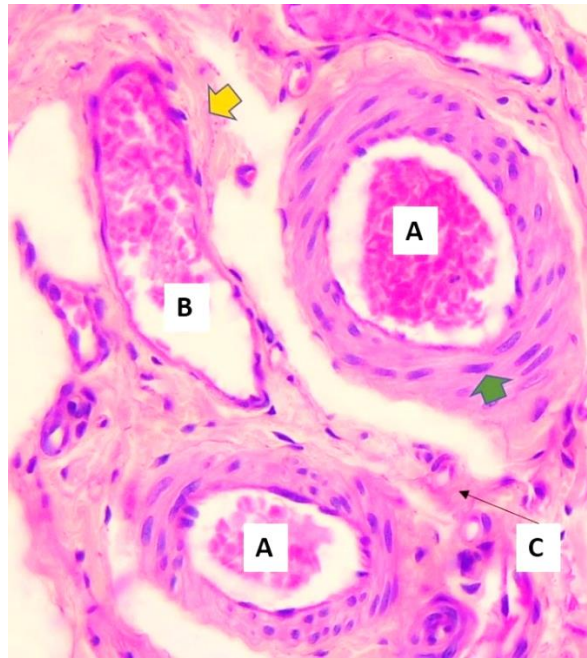


Figura 11. A: arteria muscular mediano calibre. B: vénula de mediano calibre. C: capilar. Flecha verde (en A): fibra muscular lisa de la túnica media; flecha amarilla (en B): túnica adventicia (B). 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Arteriolas

La túnica íntima de las **arteriolas** posee escaso tejido conectivo subendotelial. En su **túnica media** tienen solo entre una y tres capas de fibras musculares lisas, la lámina elástica limitante interna puede estar presente o no y la lámina elástica limitante externa desaparece gradualmente a medida que disminuyen su diámetro. Por último, la túnica adventicia está formada por una delgada capa de tejido conectivo laxo que se continúa con los tejidos circundantes (**Fig. 12**). Por su escaso diámetro, menor de 100 μm , no se observan macroscópicamente. .

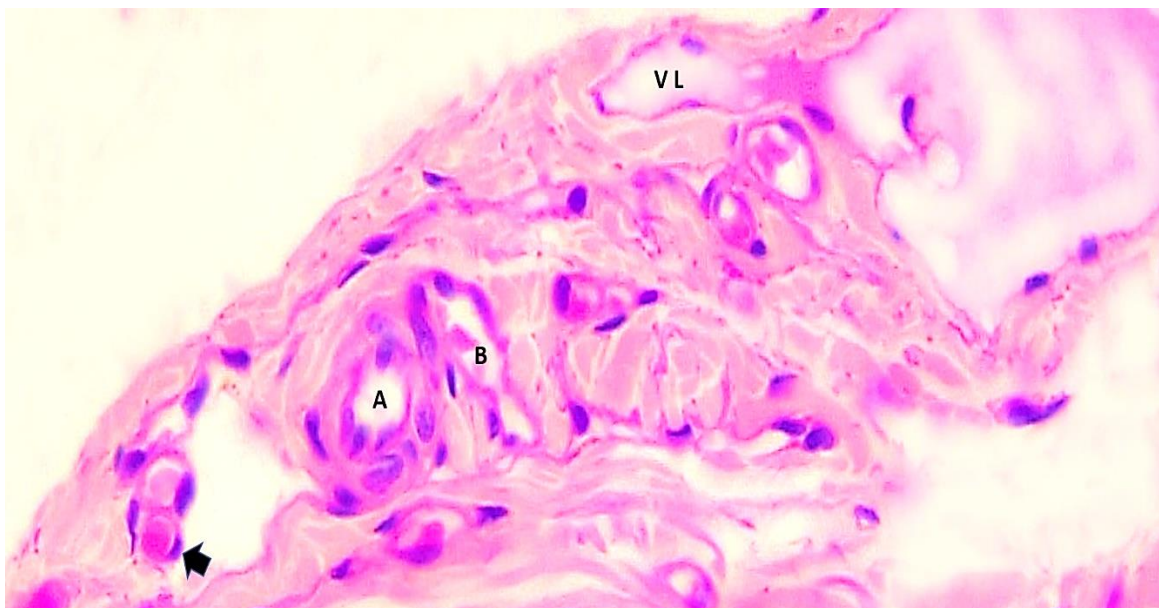


Figura 12. Arteriola (A),vénula (B) y vaso linfático (VL). Flecha negra capilar continuo. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las arteriolas controlan el flujo sanguíneo hacia la red capilar por contracción del **esfínter precapilar**, que es un engrosamiento de fibras musculares lisas en el último tramo de las metarteriolas. Estas últimas son las arteriolas más pequeñas y representan la transición entre las arteriolas y los capilares (**Fig.13**).

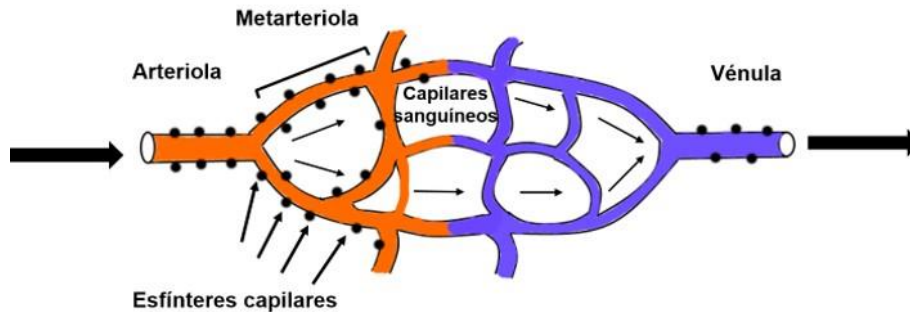


Figura 13. Representación esquemática de la microcirculación. Autora: Dra. Laura Andrini.

Arterias con características especiales

En ciertos sectores del organismo existen algunos vasos atípicos. Por ejemplo, las arterias coronarias, poseen en la capa subendotelial gran cantidad de fibras musculares lisas y fibras elásticas cuya cantidad aumenta con la edad del individuo; este cambio es más evidente en la especie humana, aunque puede ocurrir en otras especies como el perro. Además, las arterias del circuito pulmonar, que están sometidas a una presión sanguínea menor, poseen una túnica media más delgada.

Venas

Las venas poseen las mismas túnicas que las arterias, pero sus límites están menos definidos, porque carecen de láminas elásticas limitantes internas y externas. Generalmente se clasifican según su diámetro, de menor a mayor (en el sentido del flujo sanguíneo), en **vénulas poscapilares y musculares, venas medianas, y venas grandes**

En términos generales, a igual calibre del vaso, las venas tienen paredes más delgadas que las arterias. Además, las túnicas media y adventicia presentan distintos espesores relativos; en las venas la túnica media es más delgada que la túnica adventicia. Como ocurre con las arterias, algunos vasos venosos poseen características excepcionales. Por ejemplo, los senos venosos de la duramadre están formados solamente por endotelio y una delgada capa subendotelial.

Vénulas

Las vénulas forman parte del sistema microvascular. Las **vénulas poscapilares**, que se encuentran a continuación de la red capilar, por su gran permeabilidad son un sitio de intercambio de sustancias entre la sangre y los otros tejidos. Además, en respuesta a sustancias como la

histamina, durante el proceso inflamatorio, se incrementa la permeabilidad de estos vasos y se posibilita la extravasación de los leucocitos por diapédesis hacia el tejido conectivo. Externamente, presentan **pericitos (células pericapilares)**. Los pericitos son células que poseen largos procesos citoplasmáticos (primarios y secundarios) dispuestos longitudinalmente con respecto a la pared vascular. Poseen en su citoplasma proteínas contráctiles similares a las encontradas en las fibras musculares lisas, lo que les confiere capacidad contráctil. Los pericitos son un tipo de célula madre mesenquimática, por lo que cumplen un rol importante en la angiogénesis y la reparación tisular.

El diámetro de las vénulas aumenta y cuando alcanzan entre 50 y 100 μm y presentan una o dos capas de fibras musculares lisas pasan a denominarse **vénulas musculares**. Las vénulas siguen el curso de las arteriolas.

Venas pequeñas y medianas

En estas venas empiezan a hacerse notorias las tres túnicas características de los vasos sanguíneos. El tejido conectivo subendotelial es muy delgado y posee algunas fibras musculares lisas. La túnica media posee escasas capas de fibras musculares lisas entremezcladas con fibras colágenas y elásticas. La túnica adventicia es más gruesa que la media y está formada por tejido conectivo con fibras colágenas y elásticas. Las venas que se encuentran en los miembros transportan sangre en contra de la gravedad. Las **válvulas venosas** son pliegues de la túnica íntima que impiden el flujo retrógrado de la sangre. Entre los vasos más grandes de este grupo se incluyen venas como la renal, la hepática, la porta-hepática y la poplítea.

Venas grandes (venas cavas craneal y caudal, venas pulmonares)

En este tipo de vena la túnica adventicia es más gruesa que en otros; la túnica media es muy delgada o puede estar ausente. Además de tejido conectivo, la túnica adventicia posee algunas fibras musculares lisas dispuestas longitudinalmente.

Capilares

En general los capilares poseen un diámetro promedio de 10 μm , aunque este es mayor en los capilares sinusoides. La **pared capilar** está formada por una capa de células endoteliales que apoya sobre una lámina basal. Por fuera del endotelio, se encuentran los **pericitos** que están contenidos por la lámina basal de las células endoteliales.

Sobre la base de las diferencias ultraestructurales se pueden diferenciar tres tipos de capilares: **continuos, fenestrados y sinusoides**.

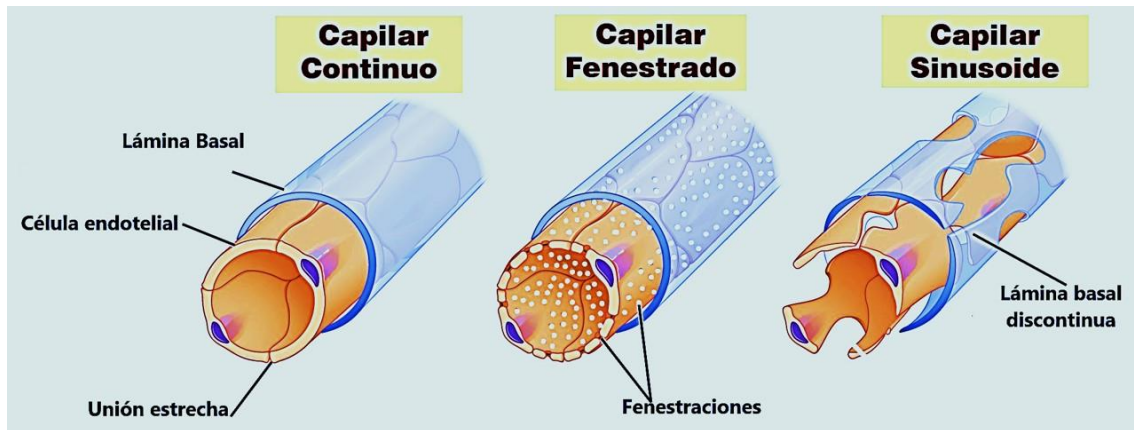


Figura 14. Esquema de los tres tipos de capilares. Tomado y modificado de OpenStax (ver ref.)

Los capilares **continuos** se caracterizan por poseer un endotelio vascular ininterrumpido que descansa sobre una lámina basal continua, estos vasos no presentan fenestraciones. Las células endoteliales poseen uniones ocluyentes, lo que obliga a que el intercambio bidireccional de moléculas entre la sangre y la matriz extracelular se realice casi exclusivamente a través del citoplasma de las células endoteliales. Cuando este proceso de transporte de lado a lado de la célula es mediado por vesículas recibe el nombre de **transcitosis**. Este tipo de capilares se localiza en el tejido conectivo, el tejido muscular, el SNC, los pulmones y la piel.

Las células endoteliales de los capilares **fenestrados** poseen orificios denominados fenestraciones (poros) de membrana de un diámetro aproximado de 70 nm. Al igual que los capilares continuos presentan uniones oclusivas y su lámina basal es continua. Las fenestraciones pueden estar abiertas o cerradas parcialmente por una estructura glicoproteica denominada **diafragma**, de aspecto radial, que regula el pasaje de distintas sustancias. Los capilares fenestrados están presentes en órganos como las glándulas endocrinas y los que forman el tubo digestivo. En los glomérulos renales, lugares en que se filtra la sangre para formar orina, los capilares son fenestrados pero carentes de diafragma.

Los capilares **sinusoides** se caracterizan por presentar, además de fenestraciones endoteliales, discontinuidad en la lámina basal (que incluso puede faltar). Su recorrido es tortuoso o sinuoso (del latín *sinus*, onda o giro). Es frecuente que posean macrófagos intercalados en su pared. Presentan un diámetro mayor al de los demás capilares, de entre 30 y 40 μm , y su forma se adapta a los intersticios presentes entre las células del órgano en el que se localizan. Se encuentran en el hígado y en órganos hematopoyéticos como el bazo y la médula ósea.

Estructuras y circuitos vasculares especializados

Algunos vasos presentan características particulares, tanto en su forma y **estructura histológica** como en la manera en que se establecen los **circuitos circulatorios**; algunas de las más importantes se describen a continuación.

Anastomosis arteriovenosas

Las **anastomosis arteriovenosas (AAV)** son estructuras especializadas por donde la sangre fluye directamente desde un vaso arterial a un vaso venoso sin pasar por una red capilar. Su pared presenta esfínteres precapilares con una inervación vasomotora que permite su contracción y dilatación. En la piel, estas estructuras contribuyen a la termorregulación. Cuando las AAV se encuentran cerradas, la sangre circula por las redes capilares superficiales, como consecuencia se disipa calor desde la piel al medio externo. Por el contrario, cuando las AAV se abren, los esfínteres precapilares de las metaarteriolas se cierran y la perfusión periférica se restringe, se evita la disipación y se conserva energía calórica (**Fig. 15**).

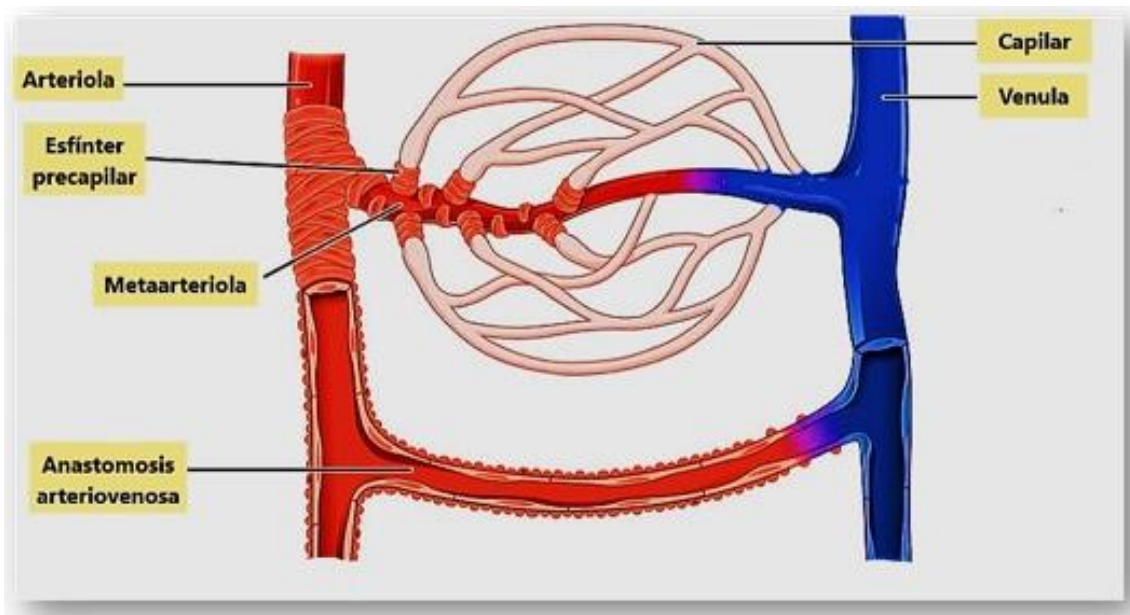


Figura 15. Esquema de la red capilar y anastomosis arteriovenosas. Imagen de OpenStat College (ver ref.)

En ciertas estructuras, como las orejas de los conejos, las crestas de los gallos y las aletas de focas y lobos marinos, las AAV son muy abundantes. Además, hay diferencias en la cantidad y en la localización, según la especie. Por ejemplo, en las ovejas en que la lana actúa como aislante térmico, la cantidad de AAV es mucho menor que en los bovinos. Otras localizaciones de las AAV son el intestino y los órganos reproductores. En estos últimos casos, su apertura o cierre permiten que la sangre llegue en mayor cantidad a determinados sistemas, por ejemplo, al sistema digestivo después de la ingesta de alimentos.

Glomus carotídeo, aórtico y seno carotídeo

El **glomus carotídeo** (de mayor tamaño y complejidad) y el **aórtico** son especializaciones de la pared arterial que funcionan como quimiorreceptores que registran el descenso de la presión parcial de oxígeno y, como consecuencia, desencadenan un aumento en la ventilación. El **glomus aórtico** está localizado, generalmente, en la bifurcación de la arteria aórtica. Está compuesto por una capsula de tejido conectivo denso, vasos sanguíneos, fibras nerviosas y grupos de células neuroepiteliales provenientes de las crestas neurales, denominadas células

glómicas. La cápsula de tejido conectivo emite tabiques formando lobulillos, constituidos por grupos de células glómicas, que contactan con fibras nerviosas y capilares tanto fenestrados como continuos. El *glomus* carotídeo posee una estructura similar. Existen dos tipos de células glómicas: las que secretan distintos neurotransmisores como la dopamina y noradrenalina, inductores de la respuesta vasoactiva y las de sostén que envuelven, mediante finas prolongaciones, a las primeras (Fig. 16).

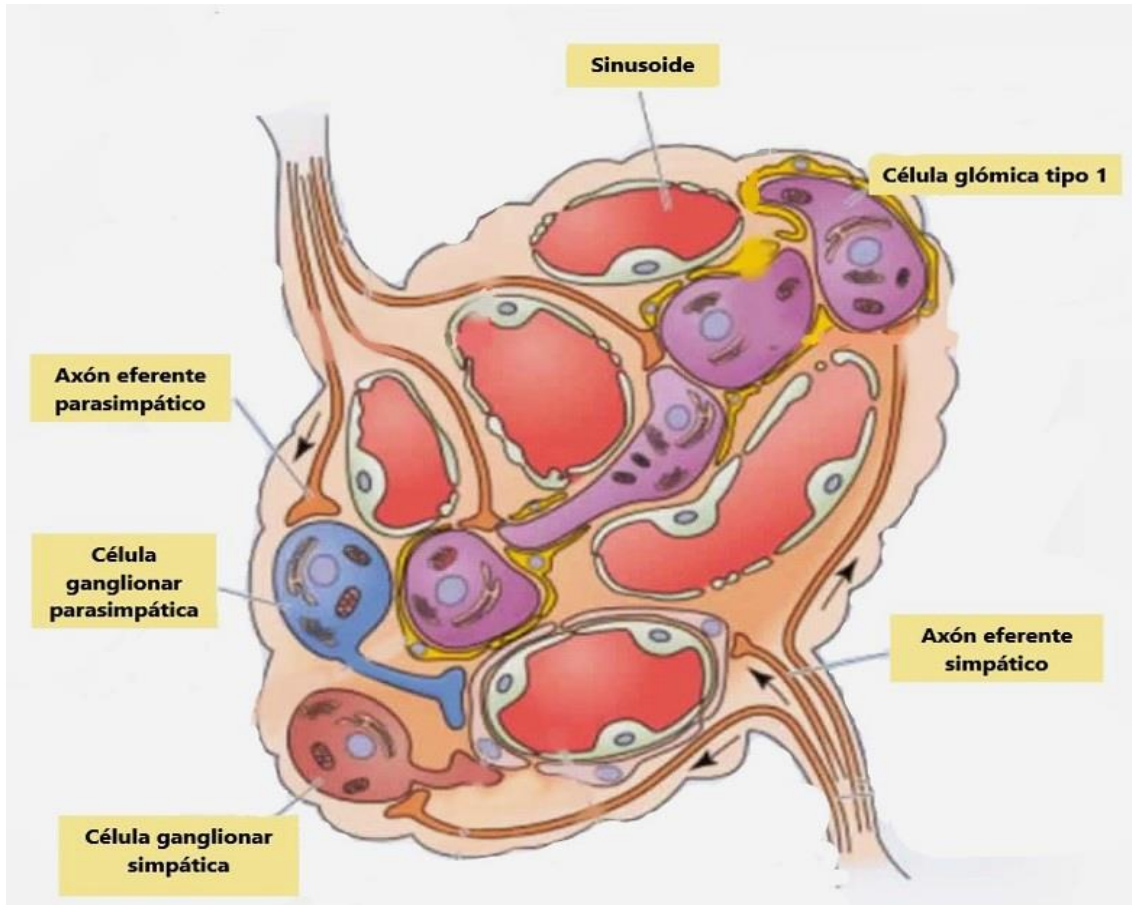


Figura 16. Esquema del glomus. Autor: Taha, A. (ver ref.)

El **seno carotídeo**, en cambio, es un sensor de las variaciones en la presión arterial. Es una dilatación de la porción inicial de la arteria carótida interna con menor cantidad de músculo liso y mayor de componentes elásticos, que el resto de la pared del vaso, por lo que se dilata más fácilmente. La información de la dilatación es reconocida por terminaciones nerviosas que transmiten un impulso al centro nervioso encefálico que regula la presión sanguínea.

Sistemas porta

Los sistemas porta constituyen un tipo de circulación muy especializada presente en determinadas regiones del organismo. Es un sistema de vasos interpuestos entre dos redes capilares

que pueden drenar sangre desde una arteria o desde una vena. En la siguiente imagen (Fig. 17) se esquematizan dos sistemas capilares unidos por la vena porta; el primero de ellos representa la primera red capilar que se encuentra en el bazo, estómago, intestino y páncreas y la segunda red capilar en el hígado.

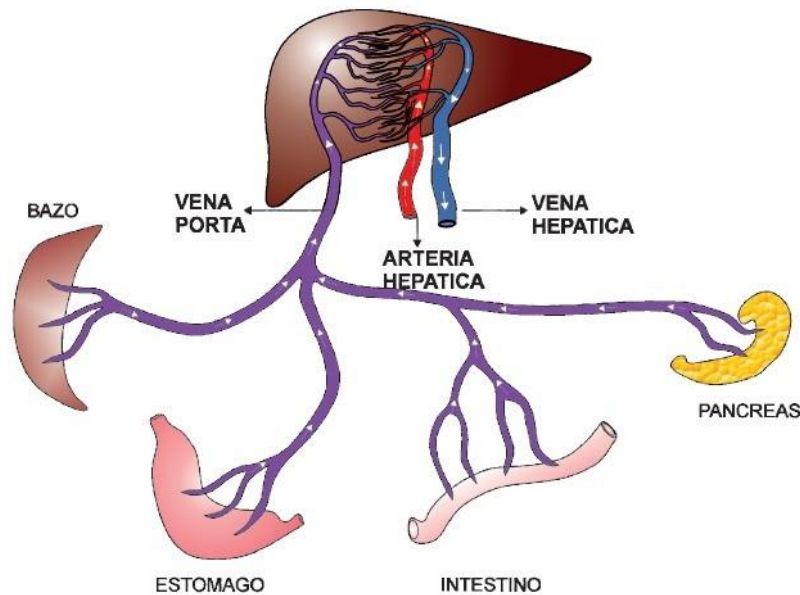


Figura 17. Esquema del sistema porta hepático. La primera red capilar del sistema se encuentra en el bazo, estómago, intestino y páncreas; la segunda en el hígado. La vena porta une ambas redes. Autor: Gonzalo Carretoni.

Existen dos tipos de sistemas portales: **venoso**, como el sistema porta hepático, el sistema porta renal de las aves y el sistema porta hipofisario, y **arterial**, en el sistema porta glomerular renal.

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos se originan en los tejidos como vasos ciegos y transportan linfa, formada principalmente por líquido tisular excedente no recogido por la circulación venosa (**Fig.18B**). La linfa circula por vasos linfáticos cada vez mayores hasta volcarse en vasos venosos en el tórax (**Fig.18A**). Esta circulación es unidireccional. Los vasos linfáticos de calibre más pequeño se denominan **capilares linfáticos** y poseen un diámetro de hasta 100 μm . Su pared está compuesta por células endoteliales aplanadas con escasas uniones intercelulares que carecen de lámina basal o, si la poseen, esta es discontinua, lo que favorece el pasaje del líquido intersticial hacia su luz. Cuando este líquido penetra en los vasos linfáticos se denomina **linfa**: y es rico en proteínas, agua y electrolitos. Además, en algunos vasos linfáticos como en los intestinales, se transportan colesterol y ácidos grasos de cadena larga absorbidos previamente en ese órgano. En los vasos linfáticos también se transportan inmunoglobulinas (anticuerpos) formadas en los

órganos linfoides como los linfonodos. Los vasos linfáticos atraviesan a los linfonodos y, durante ese trayecto, también se incorporan células a la linfa, en especial linfocitos. Los capilares linfáticos vuelcan su contenido en vasos mayores llamados **colectores**, que poseen las tres túnicas típicas de los vasos sanguíneos. Estos últimos vasos suelen tener válvulas que son repliegues de la túnica íntima que favorecen la circulación. El mayor de los vasos colectores (conducto torácico) desemboca en grandes vasos venosos torácicos (en general, en la vena cava craneal, con diferencias según la especie), donde la linfa se integra a la circulación sanguínea (**Fig. 18**). Los vasos linfáticos están distribuidos en la mayoría de los órganos, excepto en la médula ósea y el oído interno. Hasta hace pocos años se consideraba que no existía un sistema linfático en el SNC, pero recientemente se descubrió que existen en el SNC vasos linfáticos meníngeos, tanto capilares como colectores.

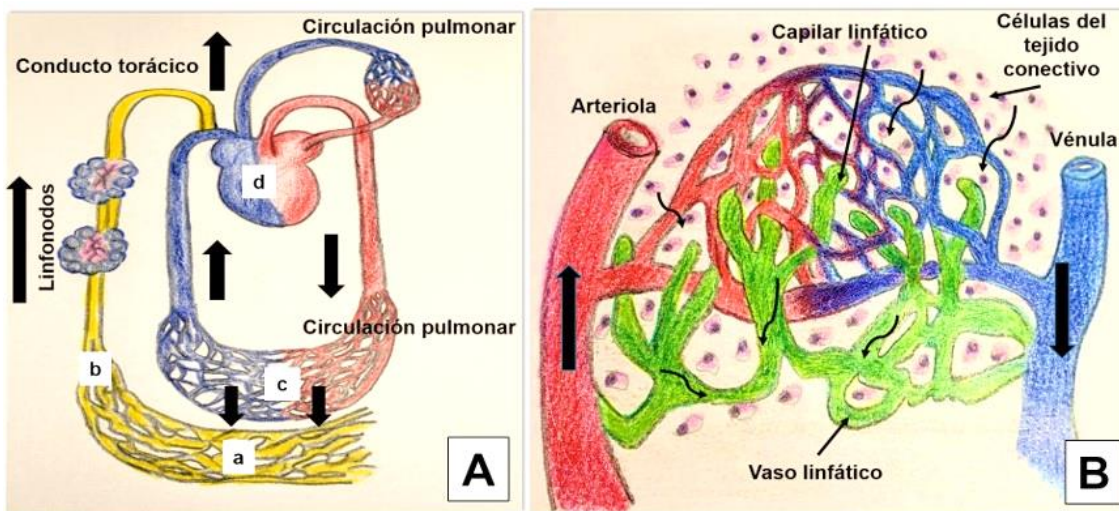


Figura 18. A. Representación esquemática de los sistemas cardiocirculatorio y linfático: a: capilares linfáticos; b: vasos linfáticos; c: capilares sanguíneos y d: corazón. B. Relación de los capilares linfáticos con la microcirculación sanguínea. Autora: Dra. Laura Andriani.

Referencias

- Atanasova, D.Y, Iliiev, M.E., y Lazarov, N.E (2011) Morphology of the rat Carotid Body, *Bulgarian Society for Cell Biology*, 22, pp. 41-55. DOI:10.14748/bmr. v22.
- Baluk, P., Fuxe, J., Hashizume, H., Romano, T. Lashnits, E., Butz, E., Vestweber, D., Corada, M., Molendini, C., Dejana, E. y McDonald M. M. (2007) Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels, *Journal of Experimental Medicine*, 204(10), pp. 2349–2362. DOI.org/10.1084/jem.20062596.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Fawcett, D.W. (1995). *Bloom-Fawcett. Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.

- Gartner L.P y Hiatt J.L. (2015). *Atlas en Color y Texto de Histología*. 6^{ta} ed. Editorial Médica Panamericana
- Germani, A. Foglio, E. Capogrossi, M. C. Russo, A. Limana, F. (2015) Generation of cardiac progenitor cells through epicardial to mesenchymal transition, *Revista de Medicina Molecular*, 93, pp. 735–748. DOI:10.1007/s00109-015-1290-2.
- Gourdie, G. R. Wei, Y. Kim, D. Klatt, S. C. Mikawa, T. (1998). Endothelin-induced conversion of embryonic heart muscle cells into impulse-conducting Purkinje fibers, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), pp. 6815-6818. DOI.org/10.1073/pnas.95.12.6815.
- Guyton y Hall. (2011). *Tratado de Fisiología Médica*. 12^{ma} ed. Madrid: Elsevier.
- Grott, E., Wafae, N. Luz, H., Simões, M. y Rodrigues, C. (1997) Morphological aspects of the human *glomus caroticum* of different age groups, *Revista Chilena de Anatomía*, 15(2) pp.181-186. DOI:10.4067/S0716-98681997000200011.
- Heym, C. y Kummer, W. (1989) Immunohistochemical distribution and colocalization of regulatory peptides in the carotid body, *Journal of Electron Microscopy*, (12), pp. 331-342. DOI:10.1002/jemt.1060120406.
- Hib J. (2001). *Histología de Di Fiore*. Texto y Atlas. Buenos Aires: Editorial El Ateneo.
- Junqueira, L.C.y Carneiro J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Leone, M. y Engel F. B. (2019) Advances in heart regeneration based on cardiomyocyte proliferation and regenerative potential of binucleated cardiomyocytes and polyploidization, *Clinical Sciences*, 133(11), pp. 1229–1253.
- Lomonte B. (2018). *Nociones de Inmunología*. 5^{ta} ed. San José: Universidad de Costa Rica.
- Muñoz-Chápuli. R., Macías, D. González-Iriarte, M. Carmona, R. Atencia, G. y Pérez-Pomares, J. M. (2002). The epicardium and epicardial-derived cells: multiple functions in cardiac development. *Revista Española de Cardiología*, 55(10), pp. 1070-1082.
- König, H. y H-G. Liebich, (2011). *Anatomía de los Animales Domésticos*. Tomo 2. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Ogawa, T. y de Bold, A.J. (2014) The heart as an endocrine organ, *Endocrine connections*, 3(2), R31–R44. DOI: 10.1530/EC-14-0012.
- Ratajska, A., Gula, G., Flaht-Zabost, A. (2014) Comparative and developmental anatomy of cardiac lymphatics, *The Scientific World Journal*, 2014. DOI.org/10.1155/2014/183170.
- Rowlatt, U. (1990) Comparative anatomy of the heart of mammals, *Zoological Journal of the Linnean Society*, 98(1), pp.73-110. DOI:10.1111/j.1096-3642.1990.tb01220.x.
- Schaller O. (1996). *Nomenclatura Veterinaria ilustrada*. Zaragoza: Editorial Acribia.
- Tamura, R. Yoshida K. y Toda, M. (2019) Current understanding of lymphatic vessels in the central nervous system, *Neurosurgery Reviews*. Doi: 10.1007/s10143-019-01133-0.

Referencias de figuras

Figura 1. OpenStax College. Licencia CC-BY-SA-3.0. URL: t.ly/LF66 (modificada por Gonzalo Carretoni -GC-).

Figuras 2, 9, 13, 18. Autora: Dra. Laura Andrini (LA).

Figura 3. Imagen de Dominio Público (modificada por Luca Di Cesare -LDC-).

Figura 4. OpenStax College. Licencia CC-BY-SA-3.0. URL: t.ly/VTIy (modificada por LDC).

Figuras 5, 7, 8, 10-12. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 6. Autores: Wapcaplet, Yaddah, Wnauta. Licencia: CC-BY-SA-3.0. URL: t.ly/Tuez (modificada por LA).

Figura 14. OpenStax College. Licencia CC BY-SA 4.0. URL: t.ly/hAhF (modificada por LDC).

Figura 15. OpenStax College. Licencia CC-BY-SA-3.0. URL: t.ly/Fqpq (modificada por LDC).

Figura 16. Autor Taha, A. Carotid Body Tumours: A Review (2015) *International Journal of Clinical Medicine*, 6, pp. 119-131. DOI: 10.4236/ijcm.2015.63017. Licencia CC-BY-4.0 (modificada por LDC)

Figura 17. Autor: Gonzalo Carretoni.

CAPÍTULO 13

Sistema inmune, órganos y tejidos linfoides

*M. Fiorella Alvarado Pinedo, Betiana E. Alvarez
y Gabriel E. Travería*

Introducción

Sistema inmune e inmunidad

Los seres vivos interactúan entre sí generando diferentes tipos de relaciones, algunas de ellas se asocian con el mantenimiento de sus ciclos vitales (por ejemplo, la unión de las gametas, o la simbiosis entre los rumiantes y los microorganismos del rumen para digerir los alimentos); otras pueden producir alteraciones, por ejemplo, la invasión de bacterias en el organismo animal a partir de una herida. En otras ocasiones, la alteración es causada por estructuras inertes (como en la alergia al polen o a otros elementos medioambientales).

La palabra inmune proviene del latín *immunis* (immunitas) que significa exceptuado de carga. Así fue surgiendo el concepto de inmunidad, como la capacidad de discernir entre lo propio y lo no propio y mantener la configuración molecular propia libre de las ajenas, en un sentido beneficioso, por ejemplo, evitando la invasión microbiana. Sin embargo, el sistema inmune puede reconocer como no propias a configuraciones moleculares propias del mismo individuo, rechazándolas. Este conocimiento dio origen al concepto de autoinmunidad. A partir de ese momento al concepto de defensa del organismo se le sumó el de tolerancia inmune, no siempre relacionada con la defensa del organismo.

El sistema inmune, formado por un conjunto de órganos linfoides, tejido linfoide no encapsulado y células circulantes, posibilita a los vertebrados responder a sustancias extrañas o no propias. En los mamíferos la **inmunidad innata** se desarrolla desde la etapa prenatal sin requerir contacto previo con sustancias extrañas, y la **inmunidad adaptativa** se adquiere al contactar con los patógenos.

La **inmunidad innata** incluye las barreras mecánicas (la piel, las túnicas mucosas de los sistemas digestivo, respiratorio, o genitourinario), el pH ácido del estómago y las secreciones, como las lágrimas, que contienen moléculas con función inmunitaria. Además, interviene un conjunto de proteínas plasmáticas (denominado sistema del complemento) y algunas células como macrófagos, linfocitos NK, neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

En la **inmunidad adaptativa** actúan un conjunto de moléculas (principalmente anticuerpos) y de células capaces de reconocer específicamente a los potenciales patógenos y reaccionar frente a ellos. La **respuesta inmune adaptativa** se inicia con la presentación de **antígenos** (estructuras moleculares reconocidas como no propias) por parte de las células presentadoras de antígenos, por ejemplo, las células dendríticas y los macrófagos. Los efectores de la inmunidad adaptativa son los linfocitos. Todas estas respuestas son dinámicas y tienden, finalmente, a que el individuo recupere o mantenga la homeostasis, que es el estado de equilibrio de la función interna del organismo en un entorno en permanente cambio.

Organización del tejido y órganos linfoides

Las células que, por su abundancia y sus funciones específicas, caracterizan al tejido linfoide son los linfocitos. Como ya se estudió en capítulos anteriores, los linfocitos circulan por los torrentes sanguíneo y linfático, y pueden infiltrarse en el tejido epitelial o en el tejido conectivo laxo. En algunas localizaciones (como en la túnica mucosa de los sistemas digestivo y respiratorio) constituyen masas basófilas densas junto a células presentadoras de antígeno y células plasmáticas, que reciben el nombre de tejido linfoide. Los órganos que están compuestos en su mayor parte por tejido linfoide se denominan órganos linfoides. Los sitios donde los linfocitos se capacitan son los **órganos linfoides primarios**, y los sitios donde ocurre la respuesta inmune son los **órganos linfoides secundarios**.

Existen diferentes tipos de linfocitos, clasificados de acuerdo con los órganos en los que se capacitan (órganos linfoides primarios). Los linfocitos **T** se capacitan en el timo y los linfocitos **B** en la médula ósea, en la mayoría de los mamíferos. En los rumiantes estos linfocitos se capacitan en las placas de Peyer del íleon. Una vez capacitados cumplirán sus funciones en los órganos linfoides secundarios, como los linfonodos, el bazo, etcétera.

La circulación de estas células, la amplia distribución anatómica del tejido en el organismo y en los órganos linfoides facilitan el reconocimiento y la presentación antigénica. El tejido linfoide puede disponerse de manera más densa y delimitada formando **nódulos** (también llamados linfonódulos o folículos linfoides), o puede hallarse de forma difusa, sin límites netos. Estas distintas disposiciones pueden encontrarse tanto en órganos linfoides como en el tejido linfoide asociado con las mucosas (tabla). La disposición nodular se describe en el apartado de linfonodo.

Tabla. Resumen de la disposición del tejido linfoide y sus características histológicas

Disposición	Características histológicas generales	Ejemplos de localización	Zonas T o B dependientes*
Nodular	Las células se disponen de forma más densa o nódulos (que pueden formar centros germinativos).	- Corteza de linfonodos. - Nódulos del bazo. - Nódulos del tejido linfoide asociado a las mucosas.	- Manto o corona del nódulo: B dependientes (linfocitos inactivos o vírgenes). - Centros germinativos del nódulo: B dependientes (linfocitos activos).
Difusa	Los linfocitos se distribuyen de manera dispersa entre los componentes tisulares	- Paracorteza de linfonodos. - Vainas linfáticas periarteriales del bazo. - Áreas difusas del tejido linfoide asociado a las mucosas.	T dependiente.

*Zonas T o B dependientes: son regiones en donde predominan los linfocitos T o los linfocitos B.

En los órganos linfoides el **parénquima** comprende al conjunto de células inmunitarias funcionalmente activas como los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos y las células plasmáticas. El **estroma**, constituido por fibras reticulares, células reticulares de origen mesenquimático y células epiteliorreticulares, tiene funciones de sostén, nutrición y señalización en relación con el parénquima. Es importante resaltar que, en los mamíferos, el tejido conectivo reticular es común a todos los tejidos y órganos linfoides, excepto al timo.

En este texto se describen la organización histológica del tejido linfoide y de algunos de los órganos linfoides más relevantes del sistema inmune de los mamíferos, como el timo, el bazo, los linfonodos, las tonsilas y los nodos hemolinfáticos y hemáticos. Las personas interesadas podrán encontrar en el libro de *Histología de las Aves* (disponible en <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/43129>) una descripción detallada de la histología de la bolsa de Fabricio y de otros órganos del sistema inmune de las aves. De este párrafo en adelante, el texto hace referencia solo a los mamíferos.

Células del tejido linfoide

Linfocitos

Estas células son un tipo de leucocitos. Los linfocitos son células esféricas de entre 7 y 20 μm , con núcleo esférico y central con cromatina densa. Su citoplasma es escaso, levemente basófilo y carece de granulaciones específicas. Existen diversos tipos de linfocitos de acuerdo con su función, con sus moléculas de superficie y con el lugar donde se capacitan, pero morfológicamente son indistinguibles. La linfopoyesis, formación de linfocitos a partir de células precursoras, ocurre en la médula ósea. Luego, algunos linfocitos migran hacia el timo, donde maduran a **linfocitos T**, mientras que otros persisten en la médula ósea, en la mayoría de los mamíferos, y se capacitan a **linfocitos B**. Una vez que se capacitan, ya sea en el timo o en la médula ósea, los linfocitos migran hacia los distintos órganos secundarios o a otros sitios de respuesta inmune (**Fig. 1**).

La vida media de los linfocitos es muy variable, algunos viven apenas unos días y otros años; estas células migran constantemente desde la sangre a distintos tejidos, y viceversa. Si bien algunas poblaciones de linfocitos intervienen en la respuesta inmune innata (por ejemplo, las células NK), la mayoría participa en la respuesta inmune adaptativa. En ella, los linfocitos T intervienen principalmente en la respuesta inmune **mediada por células**, y los linfocitos B en la respuesta inmune **mediada por anticuerpos**, debido a que estos linfocitos son capaces de diferenciarse a células plasmáticas, que secretan esas moléculas. Los linfocitos B que se diferencian a células plasmáticas se denominan **efectores**; otros linfocitos B se denominan linfocitos **de memoria**, ya que son capaces de reconocer en siguientes exposiciones al antígeno que los activó.

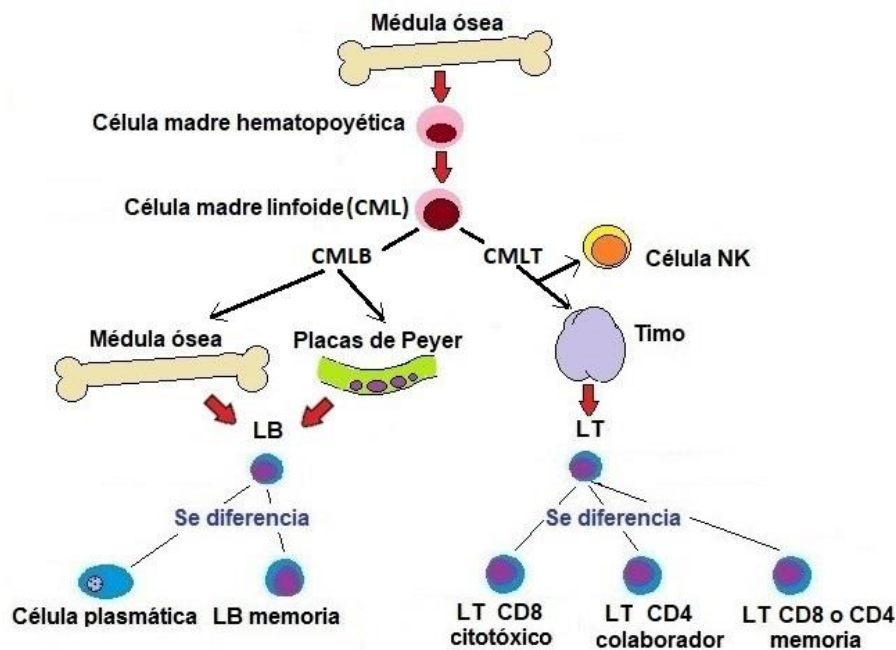


Figura 1. Esquema de la linfopoyesis y diferenciación de los linfocitos. Ambos tipos de células (LB y LT) se originan a partir de precursores de la médula ósea. Los linfocitos B se capacitan en la médula ósea o en las placas de Peyer (en rumiantes) y los linfocitos T en el timo. Autora: M. Fiorella Alvarado Pinedo (FAP).

En el proceso de capacitación en los órganos linfoides primarios los linfocitos adquieren diversas moléculas de superficie denominadas receptores, correceptores y marcadores. Los linfocitos T, de acuerdo con el tipo de receptor de superficie (TCR= *T Cell Receptor*) se clasifican en: alfa/beta ($\alpha\beta$) y gamma/delta ($\gamma\delta$). Los $\alpha\beta$, de acuerdo con su correceptor, se dividen en **CD8** (o citotóxicos efectores y de memoria), y **CD4** o linfocito T colaborador (*helper*= ayudante o colaborador, **Th**) efectores y de memoria. Los linfocitos capacitados permanecen en estado **virgen**, quiescente o inactivo hasta el reconocimiento de su antígeno específico, en un órgano linfoide secundario, momento en el que se activan. Los linfocitos CD4 Th poseen una gran plasticidad;

estos linfocitos CD4 al activarse se subclasifican de acuerdo con el tipo de citocinas que producen⁶³. Al finalizar este capítulo se describe un modelo de respuesta inmune integral en el que se plantea cómo pueden interactuar estas células.

Células presentadoras de antígeno (CPA)

Se denomina **presentación de antígenos** al proceso mediante el cual células especializadas capturan, procesan y exponen en su membrana elementos moleculares extraños (antígenos). Así, los presentan a linfocitos vírgenes; esto ocurre en los órganos linfoides secundarios como los linfonodos y el bazo. Casi todas las células son capaces de presentar antígenos generados en la célula, por el **complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (CMH-I)**, especialmente cuando tienen alteraciones, como en células degeneradas o neoplásicas, infectadas por virus, etcétera. Se los presentan a los linfocitos CD8 asociados al CMH-I presente en la superficie de la membrana celular y reflejan las configuraciones moleculares propias del organismo asociado con el procesamiento endógeno (los antígenos se sintetizaron en la célula). Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B se denominan **CPA profesionales**, ya que además de poseer en la membrana plasmática el CMH-I también expresan el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH-II). Asociados con este complejo se pueden presentar antígenos extraños al organismo (provenientes del exterior, por ejemplo una bacteria invasora) como parte del procesamiento exógeno (**Fig. 2**).

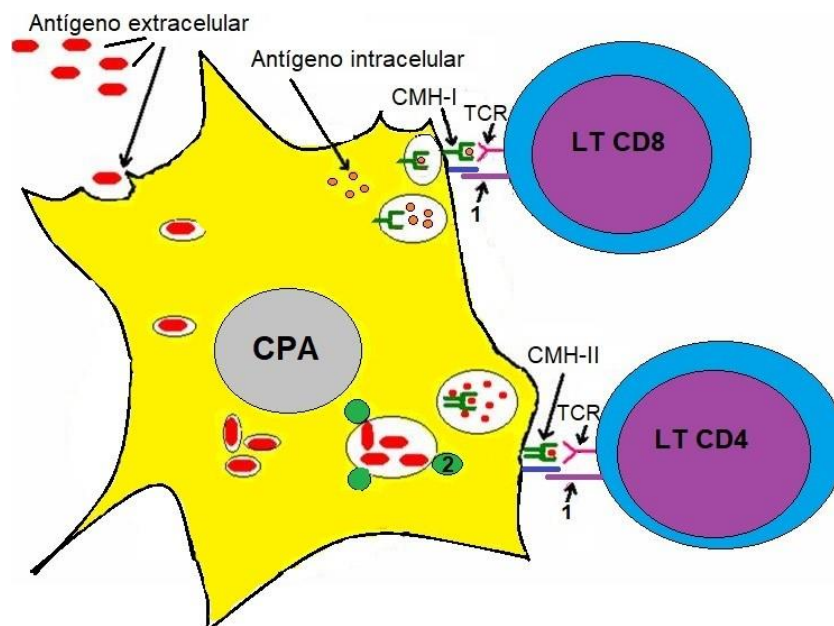


Figura 2. Esquema representativo de una célula presentadora de antígenos (CPA) en el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos. 1: moléculas de coestimulo; 2: lisosomas. Autora: FAP (ver ref.).

⁶³ Los linfocitos CD4 se subclasifican en linfocitos Th1, Th2, Th17, Th foliculares (ThF), Th reguladores y de memoria.

Células dendríticas, macrófagos y linfocitos B

Las **células dendríticas** poseen prolongaciones ramificadas similares a las dendritas de las células nerviosas, de allí su nombre. Como los macrófagos, derivan de las células madre mieloides de la médula ósea, migran a órganos no linfoides donde capturan y procesan antígenos y durante procesos inflamatorios se trasladan hacia la zona T dependiente de los órganos linfoides secundarios. Son las CPA profesionales más importantes, son las únicas CPA capacitadas para activar a un linfocito T virgen: los linfocitos B y los macrófagos no pueden hacerlo. Se encuentran dispersas en el organismo (en la piel reciben el nombre de células de Langerhans) y poseen una gran capacidad endocítica y migratoria. Además de presentar el antígeno, expresan en su superficie moléculas de coestímulo, necesarias para que el linfocito T virgen, en estado de reposo, se transforme en un linfocito T efector: este proceso es conocido como **activación del linfocito**.

Los **macrófagos**, como se mencionó en el capítulo de tejido conectivo, son células fagocíticas que derivan de los monocitos sanguíneos y desde allí llegan al tejido conectivo y a otros tejidos del organismo formando parte del SFM. Son las CPA más estudiadas y, aunque pueden presentar antígenos a linfocitos T y B efectores, no pueden activar a los linfocitos T vírgenes. Los macrófagos pueden endocitar y degradar parcialmente tanto los antígenos proteicos como los polisacáridos antes de presentarlos en conjunto con el CMH-II a los linfocitos T efectores. Digieren microorganismos patógenos a través de la acción lisosómica y secretan múltiples moléculas mediadoras (por ejemplo, citocinas, componentes del complemento e hidrolasas ácidas). Los macrófagos activados (macrófagos que incrementan las vías metabólicas relacionadas con sus funciones específicas) son más eficientes en la destrucción de bacterias fagocitadas y de otros antígenos como partículas orgánicas (celulosa) e inorgánicas (por ejemplo, partículas de carbón, pigmentos de tatuajes y asbesto). La activación macrofágica capacita a estas células para procesar bacterias muy resistentes como los bacilos de la tuberculosis, brucelosis, y los microorganismos que causan paludismo.

Los **linfocitos B**, poseen anticuerpos (inmunoglobulinas) de superficie que reconocen a los antígenos solubles de manera específica, por esta razón también se las considera CPA. Luego de endocitar, procesar y presentar el mismo antígeno reconocido por el linfocito Th folicular activado por una célula dendrítica, se transforman en células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Por lo tanto, los linfocitos B requieren de la ayuda de este linfocito Th para activarse, ambos linfocitos deben corresponderse con el mismo antígeno.

Órganos linfoides primarios

Existen órganos linfoides primarios T y B, en función del tipo de linfocito que allí se capacita. Los linfocitos T se denominan así porque su capacitación ocurre en el **timo**, en cambio en los linfocitos B se realiza en órganos como la **médula ósea**, la **bolsa** de Fabricio (un órgano exclusivo de las aves), y las **placas de Peyer** (en rumiantes y cerdos). A continuación, se describen

las características del timo y se menciona la organización histológica de la médula ósea. Las placas de Peyer serán descritas en el texto referido a sistema digestivo.

Timo

El timo es el órgano linfoide primario encargado de la selección, diferenciación y maduración de linfocitos T, cuya denominación se debe a la inicial de su nombre (timo).

Ubicación anatómica y función

El timo posee una porción cervical (ausente en caninos y muy pequeña en equinos y felinos), que se encuentra en posición ventral y lateral a la tráquea, y otra torácica ubicada por delante del corazón en el mediastino ventral. Posee dos lóbulos, que a su vez se dividen parcialmente en **lobulillos tímicos** por trabéculas de tejido conectivo derivadas de la cápsula .

En relación con su **desarrollo ontogénico**, se forma inicialmente como un esbozo **endodérmico** a partir de la tercera bolsa faríngea, donde se originan las células epiteliales de sostén que constituyen un citoretículo (una red celular). El tejido conectivo que forma parte del estroma se origina a partir de células de las crestas neurales; el parénquima linfoide deriva del **mesodermo**, a partir de células precursoras (células progenitoras linfoide común) que llegan al timo por vía sanguínea desde la médula ósea. Por lo tanto, el timo tiene su origen en las tres hojas embriónicas. Este órgano alcanza su máximo desarrollo en el feto y durante los primeros meses después del nacimiento y comienza su involución en la pubertad.

Organización general del estroma y parénquima tímicos

El **estroma** tímico comprende la cápsula, las trabéculas y una red celular (**células epiteliorreticulares**) en el interior de los lobulillos. La cápsula es delgada y está formada por tejido conectivo laxo con fibroblastos, células plasmáticas, granulocitos, mastocitos, y escasas fibras colágenas; por fuera de ella se encuentra tejido adiposo. Desde la cápsula se originan las trabéculas interlobulillares que dividen a los lobulillos parcialmente, ya que se extienden sólo hasta el límite corticomedular. Los vasos sanguíneos discurren por el tejido conectivo junto a los vasos linfáticos eferentes (el timo carece de vasos linfáticos aferentes). Es un **órgano linfoepitelial**, es decir, formado por células linfoides y por células de sostén epiteliales que están unidas por sus ramificaciones aportando sostén a los linfocitos T en maduración y los aíslan de la circulación sanguínea (ver más adelante: barrera hematotímica). El citoretículo es una red con una función de sostén similar a las fibras reticulares de otros órganos linfoides. Estas células poseen citoplasma acidófilo con numerosas prolongaciones y núcleo grande, generalmente oval y laxo. Entre la zona cortical y medular existen seis tipos de células epiteliorreticulares, la mayoría expresa gran cantidad de moléculas del CMH-I y del CMH-II en su superficie y posee amplio contacto con los linfocitos, influyendo en su maduración en la corteza subcapsular (**Fig. 3**).

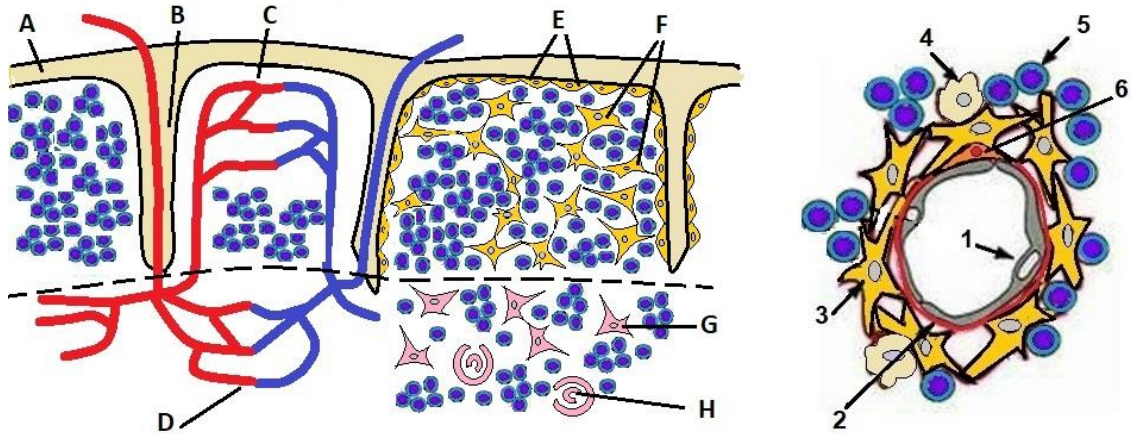


Figura 3. Timo. Izquierda y centro: esquema de la circulación sanguínea y células del estroma. Línea discontinua: límite corticomedular; A: cápsula; B: trabécula; C: red capilar cortical; D: red capilar medular; E: capa de células epiteliorreticulares; F: células epiteliorreticulares corticales; G: célula epiteliorreticular medular; H: corpúsculo tímico. Derecha: esquema de la barrera hematotímica. 1: célula endotelial del capilar continuo; 2: lámina basal del endotelio; 3: célula epiteliorreticular; 4: macrófago; 5: linfocito T; 6: pericito. Autora: FAP (ver ref.).

El **parénquima** de cada lobulillo tímico se divide en una zona periférica, la **corteza**, de intensa basofilia (con abundancia de linfocitos y moderada cantidad de macrófagos) y la **médula**, de tinción menos intensa, con menos linfocitos y abundantes macrófagos, que es común a varios lobulillos (**Fig. 4A y 4B**).

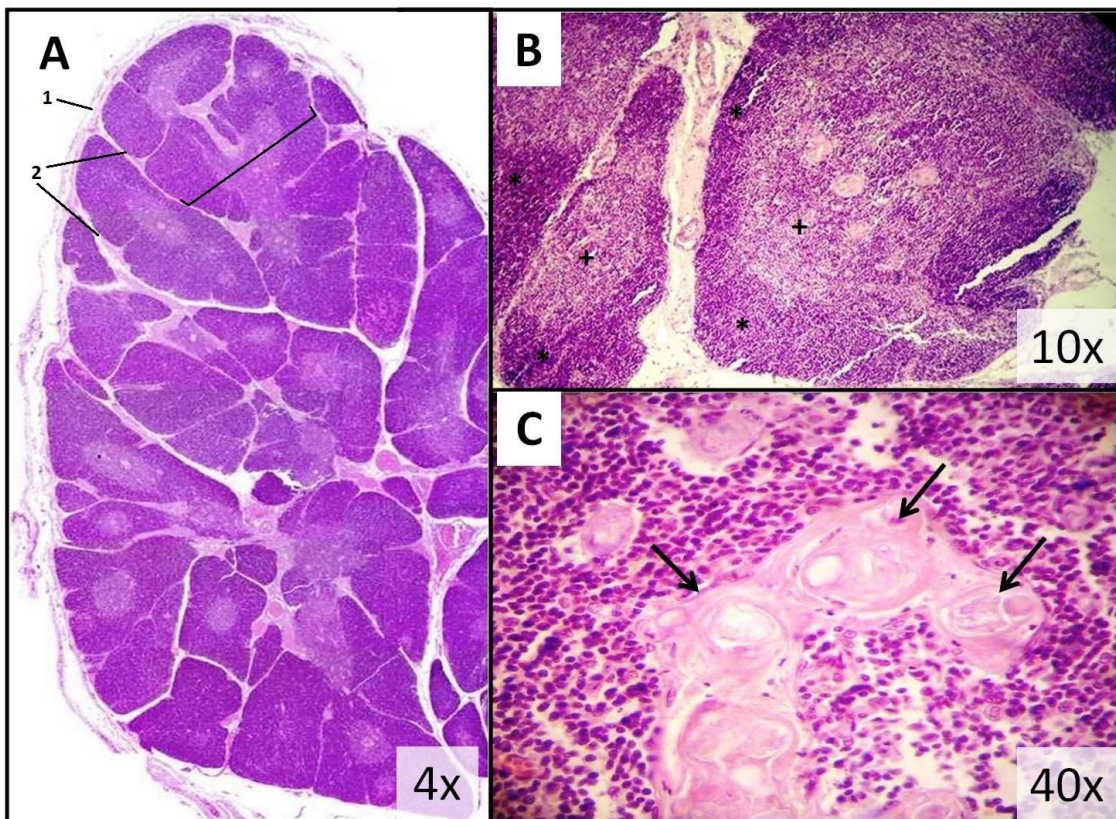


Figura 4. Microfotografía del timo. A. 1: cápsula; 2: trabéculas; corchete: lobulillo tímico. 4X HE. B. Lobulillos tímicos. Asterisco (*): corteza, (+): médula. 10X HE. C. Médula de un lobulillo tímico. Flechas: corpúsculos tímicos. 40X HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En la médula se hallan los **corpúsculos tímicos** o de Hassall, estructuras acidófilas de entre 20 y 150 μm de diámetro que están formadas por células epiteliorreticulares unidas por desmosomas y dispuestas en capas concéntricas (**Fig. 4C**). Las células más centrales del corpúsculo degeneran y mueren. Sus citoplasmas contienen gránulos acidófilos. Estos restos celulares pueden cornificarse. En los citoplasmas de los macrófagos de la médula a menudo se detectan restos nucleares de linfocitos fagocitados. Con el microscopio óptico es difícil distinguir a los macrófagos de las células epiteliorreticulares.

Selección de los linfocitos T

Durante la vida fetal, el timo está poblado por células madre de linfocitos que provienen de la médula ósea y están determinadas para convertirse en linfocitos T **inmunocompetentes** (que pueden llevar a cabo sus funciones inmunitarias). Estas células llegan de manera continua al timo por los vasos sanguíneos. Las arterias ingresan al órgano a través de la cápsula, se ramifican y siguen el recorrido de las trabéculas de tejido conectivo, donde originan arteriolas que penetran en el parénquima en los límites corticomedulares. Estas arteriolas forman capilares que ingresan a la región cortical, se ramifican, se anastomosan y se disponen en forma de arco dirigiéndose a la médula, donde desembocan en vénulas poscapilares. En la corteza las células epiteliorreticulares se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos y forman la **barrera hematotímica** (**Fig. 3**). Esta barrera está constituida por el endotelio continuo de la pared capilar y su lámina basal subyacente, los pericitos ocasionales, los macrófagos en localización perivascular y las células epiteliorreticulares. La barrera impide el acceso de macromoléculas y posibles antígenos presentes en la sangre, lo que posibilita que ocurra la **maduración independiente de antígenos** de los linfocitos.

La **maduración y diferenciación** de las células madre a linfocitos T inmunocompetentes se denomina educación tímica, incluyen los procesos de selección positiva y selección negativa explicados en el capítulo 9. Más del 95 % de los linfocitos T formados se eliminan por apoptosis, ya que no reconocen adecuadamente los antígenos propios y podrían generar una respuesta nociva para el individuo. El proceso de educación tímica es promovido por sustancias secretadas por las células epiteliorreticulares, entre las que se encuentran las interleucinas (IL-4 e IL-7), los factores estimulantes de colonias y el interferón γ (gamma). Los linfocitos T maduros abandonan el timo por vía sanguínea y migran a los órganos linfoides secundarios o de respuesta, donde ocupan las zonas denominadas T dependientes (**Tabla**).

Las células epiteliorreticulares del timo secretan algunos péptidos como la **timulina** y la **timopoyetina** que actúan por vías paracrinas y endocrinas en la regulación de distintos procesos en el sistema inmune; además, la timulina también estimula la maduración de los órganos sexuales.

Durante la involución del timo a partir de la pubertad, la corteza se adelgaza, el estroma perdura, pero los linfocitos mueren en un altísimo porcentaje y en el interior del órgano se desarrolla tejido adiposo. Este proceso se acelera cuando el animal joven sufre enfermedades o situaciones estresantes.

Médula ósea

La médula ósea está contenida dentro de la cavidad medular de los huesos largos y los intersticios del tejido óseo trabecular de los huesos planos, los cuerpos vertebrales, las costillas y el esternón. En la mayoría de los mamíferos domésticos en la médula ósea ocurre la hematopoyesis desde aproximadamente la mitad de la etapa fetal y por el resto de la vida, ya que es el sitio de residencia de **células madre hematopoyéticas pluripotentes**. A partir de estas células se diferencian células precursoras mieloides (que dan origen a los eritrocitos, plaquetas, monocitos, células dendríticas y a la mayoría de las células de la inmunidad innata) y células madre linfoides que originan a las células de la inmunidad adaptativa (**Fig. 1**). Se considera un órgano linfóide primario ya que es el lugar de maduración y selección de linfocitos B.

Órganos linfoides secundarios

Los órganos linfoides secundarios son sitios efectores, donde se producen las respuestas inmunitarias frente a una estimulación antigénica y poseen regiones tanto T como B dependientes. En contraste con los órganos linfoides primarios, los órganos linfoides secundarios se originan durante la etapa fetal tardía y persisten en el individuo adulto.

Linfonodos

Los linfonodos (o ganglios linfáticos) son órganos exclusivos de los mamíferos, macizos, pequeños (1 mm a 2 cm o poco más, de acuerdo con la especie) que se encuentran distribuidos en todo el organismo, mayormente concentrados en las regiones axilar e inguinal y en los mesenterios. Tienen forma de poroto y poseen una cápsula. Los linfonodos se interponen en el trayecto de los vasos linfáticos, de manera que les es posible filtrar la linfa que se dirige hacia el sistema vascular sanguíneo. Por la superficie convexa ingresan vasos linfáticos aferentes; en la cara cóncava se encuentra el **hilio**, por donde ingresan arterias y egresan venas y vasos linfáticos eferentes. Cada linfonodo recibe linfa de una región anatómica definida. En estos órganos los linfocitos, con ayuda de las CPA, reconocen células no propias, microorganismos, toxinas y células neoplásicas, que acceden a ellos. Así, pueden responder con la proliferación clonal de linfocitos efectores, incrementando el repertorio de células más afines a ese antígeno en siguientes contactos. Cuando los linfocitos son estimulados y responden, los linfonodos pueden experimentar un gran aumento de tamaño, y por esta razón es importante su inspección y palpación cuando se examina a un paciente, además del estudio de la zona drenada por los vasos linfáticos hacia ese linfonodo.

Organización general del estroma y parénquima de los linfonodos

El estroma está conformado por elementos de sostén: cápsula, trabéculas y tejido conectivo reticular. La cápsula rodea al órgano y se compone de tejido conectivo colagenoso denso; a partir de

ella se originan trabéculas hacia el interior, continuas con una red de fibras reticulares que forman una malla de sostén. El tejido reticular está compuesto, principalmente, por una variedad de fibroblastos llamados células reticulares y por fibras reticulares, producidas por ellas. Las células reticulares poseen forma estrellada, núcleo laxo, ovalado y citoplasma acidófilo escaso.

El parénquima consta de dos regiones: corteza y médula (**Fig. 5 y 6**). La **corteza** se ubica externamente y está formada por tejido linfoide, ubicado en la malla reticular que se describió anteriormente. Está organizada en **corteza superficial** (nodular) y **profunda** (paracorteza). En la corteza superficial el tejido linfoide (en su mayoría linfocitos B) se dispone en nódulos. Los nódulos pueden ser **primarios** o **secundarios**: los primarios poseen abundantes linfocitos pequeños, con escaso citoplasma, que le dan un aspecto homogéneo, mientras que los secundarios poseen un centro germinativo más débilmente coloreado que el resto del nódulo.

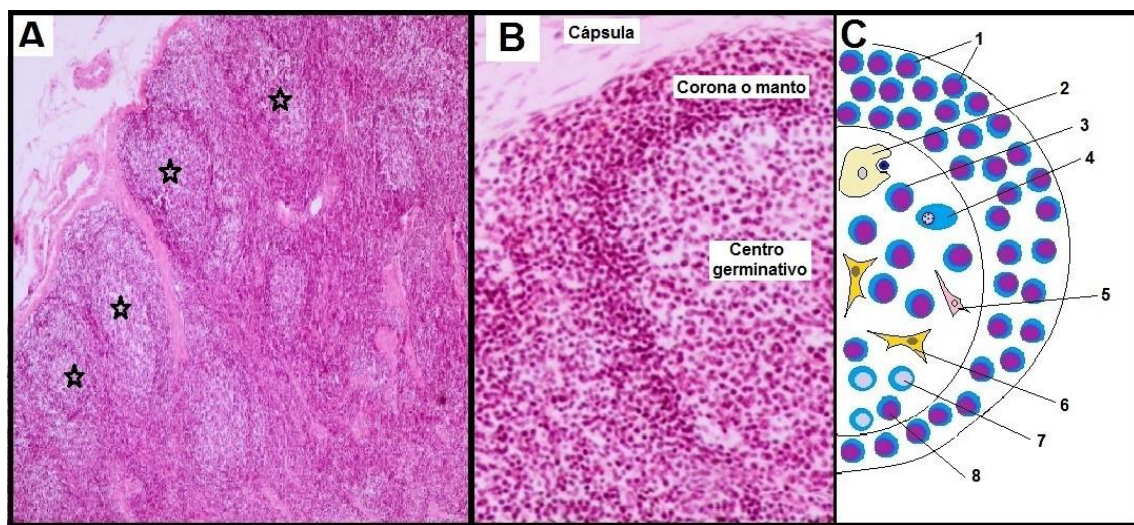


Figura 5. A. Microfotografía de la corteza de un linfonodo. Nódulos linfoides. Estrellas: centros germinativos. 4X HE. B. Microfotografía de un nódulo con la zona de manto o corona y el centro germinativo. 40X. HE. C. Esquema de los tipos celulares presentes en cada región de la microfotografía B. 1: linfocitos pequeños del manto; 2: macrófago fagocitando un linfocito en apoptosis; 3: linfocito B de memoria; 4: célula plasmática; 5: célula reticular; 6: célula dendrítica folicular; 7: linfocito B en proliferación, 8: linfocito T helper. A y B. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C. Autora: FAP (ver ref.).

Los **nódulos** (primarios o secundarios) poseen preponderantemente linfocitos B, corresponden a la **zona B dependiente** y suelen encontrarse separados por tejido linfoide difuso, que corresponde a zonas T dependientes. En los centros germinativos existen abundantes células dendríticas foliculares (cuya función se menciona más adelante), escasos linfocitos B pequeños, linfocitos ThF, macrófagos y linfocitos B en proceso de diferenciación a células plasmáticas. Los linfocitos pasan por distintos estadios, cuyas denominaciones no se utilizan en este texto para facilitar la descripción. En los centros germinativos (**Fig. 5A y Fig. 6B**) se activan los linfocitos B, que se diferencian a células plasmáticas productoras de anticuerpos, o a linfocitos B de memoria.

Rodeando cada centro germinativo se encuentra una zona llamada **manto o corona** (**Fig. 5B**) con numerosos linfocitos B pequeños no estimulados y linfocitos B de memoria desplazados por el crecimiento del centro germinativo durante el estímulo antigénico. En el manto hay una zona más coloreada con linfocitos B activados, en proliferación, densamente agrupados, y otra con abundantes células dendríticas foliculares y menor cantidad de linfocitos. La corteza profunda

(paracorteza) carece de nódulos y contiene la mayor parte de los linfocitos T dispuestos de manera densa pero difusa (zona T dependiente).

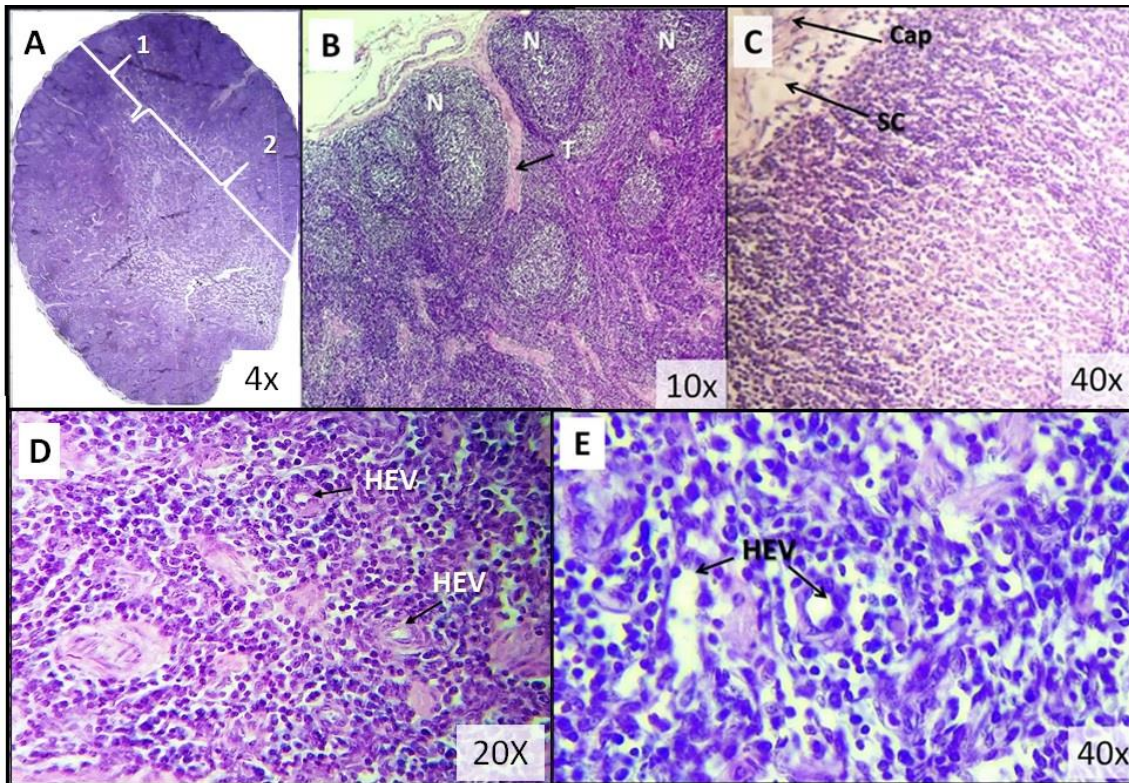


Figura 6. Microfotografías de un linfonodo. A. 1: corteza; 2: médula. 4X HE. B. Porción cortical, superficial. N: nódulos; T: trabécula. 10X HE. C. Corteza. Cap: cápsula; Sc: seno subcapsular. 40X HE. D. Paracorteza. HEV: vénulas de endotelio alto. 20X HE. E. Paracorteza. Flechas: cortes longitudinal y transversal de una HEV. 40X HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **médula** es la porción interna del linfonodo, y está compuesta por cordones de tejido linfóide (cordones medulares) separados por senos linfáticos medulares. Estos cordones poseen linfocitos (en su mayoría de tipo B), macrófagos, células dendríticas y células plasmáticas, además de fibras y células reticulares (**Fig. 7**).

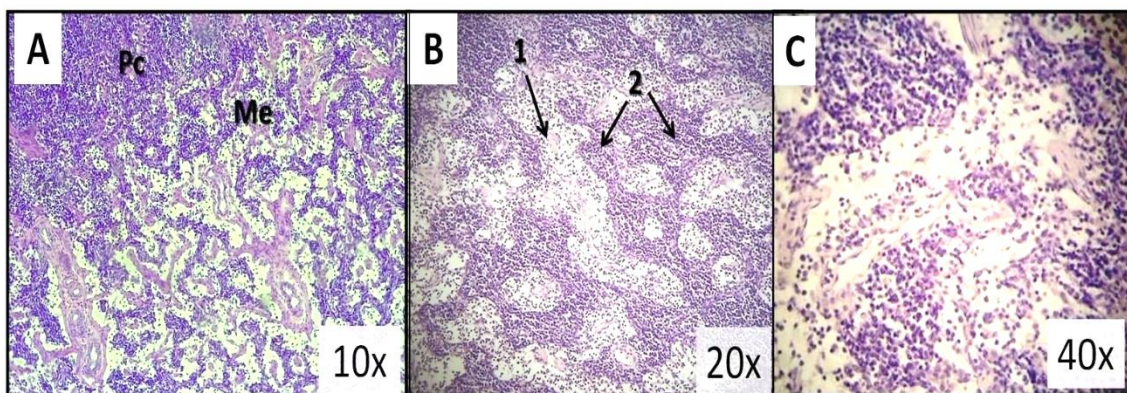


Figura 7. Microfotografías de un linfonodo. A. Parte de la paracorteza (Pc) y de la médula (Me). 10X HE. B. Médula. 1: senos medulares; 2: cordones medulares. 20X HE. C. Seno medular y cordones medulares. 40X HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Circulación linfática y sanguínea, y funciones

Este órgano tiene, principalmente, la función de filtrar la linfa que circula por su interior dentro de vasos linfáticos llamados **senos linfáticos**, los cuales, de acuerdo con su ubicación, reciben distintas denominaciones. La linfa ingresa por varios vasos linfáticos aferentes que desembocan en el **seno subcapsular** (o marginal) ubicado entre la cápsula y la corteza. Este seno continúa con **senos trabeculares**, que se extienden por la corteza a lo largo de las trabéculas y abocan en los **senos medulares**, ubicados en la médula a partir de los cuales se originan los vasos linfáticos eferentes que, a través del hilio, salen del órgano (**Fig. 6**). Los senos linfáticos están revestidos por un endotelio continuo en los sitios donde contactan con el estroma, en la cápsula y trabéculas, pero discontinuo en el parénquima linfático; esto posibilita el filtrado de la linfa, ya que esta es accesible a los macrófagos del parénquima que fagocitan el material extraño circulante, lo que inicia la respuesta inmunitaria.

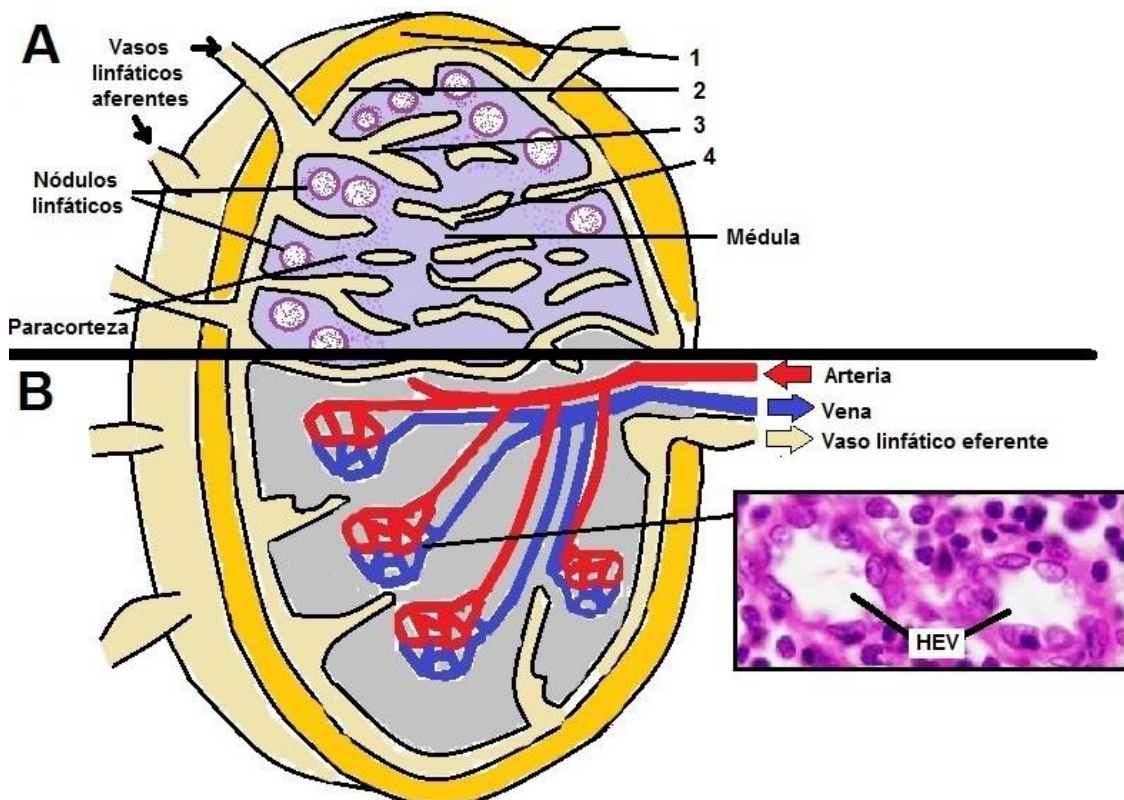


Figura 8. Esquema de la circulación linfática y sanguínea en un linfonodo. A. Parénquima y localización de los vasos y senos linfáticos. 1: cápsula; 2: seno subcapsular o marginal; 3: seno trabecular; 4: seno medular. B. Circulación sanguínea. La dirección de las flechas en el hilio indica la llegada o salida de los vasos. HEV. Autora: FAP (ver ref.). Microfotografía de vénulas de endotelio alto en la paracorteza. 40X HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En algunos mamíferos (como los cerdos, elefantes, rinocerontes, hipopótamos y delfines) la linfa recorre los vasos y senos linfáticos en el sentido opuesto a lo descrito: los escasos vasos linfáticos aferentes ingresan por el hilio del órgano, continúan con los senos medulares primero, trabeculares luego, subcapsular y, finalmente, emergen numerosos vasos linfáticos eferentes desde la región convexa del órgano. La organización histológica de los linfonodos se encuentra,

entonces, invertida: los nódulos linfoides se ubican en la zona central y los cordones linfáticos en la periferia. De esta manera, al igual que en el resto de los mamíferos, la linfa se expone primero a los nódulos y luego a los cordones.

Con respecto a la **circulación sanguínea**, los vasos arteriales ingresan por el hilio y se ramifican originando arteriolas que forman una red de capilares en la corteza. Estos capilares continúan con vénulas poscapilares y, posteriormente, con venas que emergen por el hilio. Las vénulas poscapilares de la paracorteza son vasos especializados a los que denominamos HEV (del inglés *high endothelial venules*: vénulas de endotelio alto), que además de absorber líquido tisular, son el lugar de ingreso de los linfocitos circulantes por la sangre hacia el parénquima del linfonodo. Están revestidas por un endotelio cúbico o cilíndrico bajo, de ahí su denominación (**Fig. 8**). Los linfocitos también ingresan al linfonodo por los vasos linfáticos aferentes (**circulación linfática**) pero en su gran mayoría lo hace a través de las HEV (**circulación sanguínea**) y por diapédesis migran entre las células endoteliales y se extravasan.

Los linfocitos T y B inmunocompetentes vírgenes llegan al linfonodo mediante la sangre desde el timo y la médula ósea, respectivamente. En el linfonodo abandonan el torrente sanguíneo a través de las HEV y permanecen cierto tiempo en este órgano hasta encontrar su antígeno específico (los linfocitos T permanecen en la paracorteza y los linfocitos B en la corteza nodular). En caso de no encontrarlo luego de un tiempo, salen del linfonodo por los vasos linfáticos eferentes. Mediante la linfa, estas células llegan a la sangre a través del conducto torácico, de manera que vuelven a circular por la sangre y el ciclo se repite. A esto se lo denomina **recirculación** de linfocitos y es la manera en que se realiza la **vigilancia inmunológica**.

La fagocitosis de elementos extraños circulantes en la linfa por parte de una CPA inicia la respuesta inmunitaria; contribuye a concentrar el antígeno y aumentar su presentación a los linfocitos. Los antígenos que circulan en la linfa se filtran por los senos linfáticos e ingresan en el nódulo linfoide donde iniciarán una respuesta. Algunos antígenos quedan atrapados en la superficie de **células dendríticas foliculares**, que se localizan exclusivamente en los centros germinativos. Estas células no son CPA (carecen de CMH-II) pero son capaces de captar los complejos antígeno-anticuerpo y factores del complemento unido a antígenos por largos periodos, que pueden ser reconocidos por los linfocitos B. Se inicia la activación de linfocitos B, que culmina con su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos y a linfocitos B de memoria; para este proceso se requiere de la colaboración del linfocito Th folicular en el centro germinativo del nódulo secundario, proceso conocido como **colaboración T-B**.

Las células plasmáticas migran hacia la médula del linfonodo, ocupan los cordones medulares y allí sintetizan anticuerpos específicos y los liberan en la linfa que fluye por los senos. En un nódulo en reposo este tipo celular representa entre el 1 y el 3 % de la totalidad de las células. Su cantidad se incrementa significativamente durante una respuesta inmunitaria, aumentando así la concentración de anticuerpos circulantes. Los linfocitos B de memoria abandonan el linfonodo y se dirigen a varios sitios del organismo donde pueden proliferar en respuesta a su antígeno específico, debido a que tienen memoria de su anterior exposición. Esto posibilita una respuesta mucho más rápida frente al

mismo antígeno en exposiciones siguientes, principio sobre el que se basa el uso de las vacunas como uno de los instrumentos de prevención y control de enfermedades infecciosas.

Bazo

El bazo es un órgano linfoide secundario interpuesto en la circulación sanguínea; se ubica en el hipocondrio izquierdo, en estrecha relación con la cara convexa del estómago. Su tamaño y forma varían entre las distintas especies y razas de animales. Es el principal órgano linfoide secundario involucrado en el **filtrado** de los antígenos circulantes en la sangre. En animales de deporte constituye, además, un importante **reservorio** de sangre (hasta 20 % del volumen sanguíneo en razas de caballos seleccionadas para deporte).

Mientras que en la etapa fetal la función principal del bazo es la **eritropoyesis** (la eritropoyesis esplénica persiste durante varias semanas después del parto en equinos y rumiantes), en la etapa posnatal su principal actividad se relaciona con la respuesta inmune. Además, es el principal órgano involucrado en la degradación de plaquetas y eritrocitos envejecidos (hemocateresis). La elasticidad de la membrana celular de los eritrocitos disminuye con la edad de estas células; cuando eso ocurre, ya no pueden atravesar los espacios estrechos de los cordones y sinusoides esplénicos y son fagocitados por los macrófagos, que además actúan como CPA.

Organización general del estroma y parénquima esplénicos

El estroma incluye a la cápsula, las trabéculas y una red de células y fibras reticulares. La cápsula se relaciona superficialmente con el peritoneo y puede dividirse en una capa externa y una capa interna, ambas de tejido conectivo. La capa externa posee abundantes fibras colágenas y algunas fibras elásticas. La capa interna tiene mayor espesor y contiene fibroblastos, fibras elásticas, fibras colágenas y fibras musculares lisas. Desde la cápsula se extienden numerosas trabéculas de tejido conectivo denso con algunas fibras musculares lisas hacia el interior del parénquima, al que confieren firmeza. En las especies en las que este órgano tiene función de reserva sanguínea (por ejemplo, equinos, caninos y ovinos), la contracción de la cápsula y de las trabéculas contribuye a la liberación de la sangre almacenada hacia la circulación sistémica. En la superficie medial orientada hacia el estómago se encuentra el hilio, donde la cápsula está muy engrosada. A través del hilio penetran en el órgano la arteria esplénica y los nervios, y egresan la vena esplénica y los vasos linfáticos.

El parénquima del órgano se denomina **pulpa esplénica**. La palabra pulpa (del latín *pulpa*: parte carnosa de la fruta) se refiere a la parte carnosa o grasa del cuerpo o de un órgano. En un corte transversal de un bazo fresco, se distingue una pulpa de color rojo oscuro, denominada **pulpa roja** (este color se debe a la gran cantidad de eritrocitos presentes). Dispersos en la pulpa

roja se observan pequeñas regiones ovales o redondeadas de color gris blanquecino llamadas **pulpa blanca** (compuesta por el tejido linfoide).

Antes de explicar las características histológicas de la pulpa esplénica, se describirá brevemente la circulación sanguínea, debido a su relación con la función que cumple este órgano. La **arteria esplénica** ingresa por el hilio, se ramifica y continúa en las trabéculas con las **arterias trabeculares**. Estas arterias continúan en la pulpa blanca como **arterias centrales**, que poseen numerosas ramificaciones que terminan en la zona marginal (región límite entre la pulpa roja y blanca), y culminan ramificándose en los **sinusoides esplénicos** de la pulpa roja. A su vez, estos se continúan con las **venas de la pulpa**, que luego pasan a las trabéculas como **venas trabeculares** y, por último, a la **vena esplénica** que abandona el bazo por el hilio. La vena esplénica se une a las venas que drenan el intestino y forman la vena porta (**Fig. 9**).

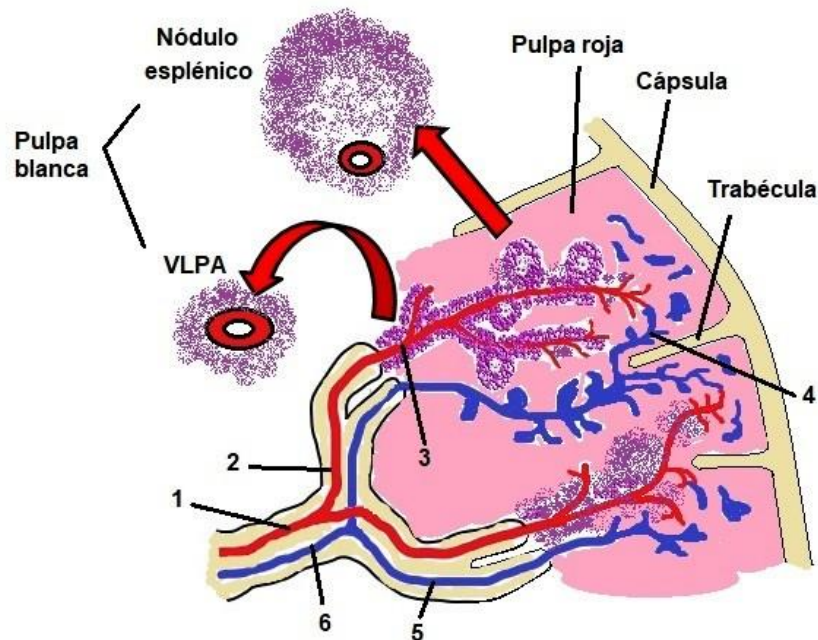


Figura 9. Esquema de la circulación sanguínea del bazo y la disposición de la pulpa esplénica. VLPA: vaina linfática periarterial; 1: arteria esplénica; 2: arteria trabecular; 3: arteria central; 4: sinusoides esplénicos; 5: vena trabecular; 6: vena esplénica. Autora: FAP (ver ref.).

La pulpa blanca comprende al tejido linfoide ubicado en la túnica adventicia que rodea a la arterias centrales. Está formada por dos porciones: la **vaina linfática periarterial o periarterio-lar** (VLPA) y el **nódulo esplénico** (o corpúsculo de Malpighi). La VLPA tiene una configuración más o menos cilíndrica que se ajusta al trayecto del vaso arterial que queda en posición casi central. A lo largo de ese trayecto se ubican los nódulos esplénicos que aparecen como expansiones focalizadas de tejido linfoide hacia un lado de la arteria, por lo cual, cuando se ve un corte transversal de un nódulo, la arteria posee una posición excéntrica (**Fig. 9 y 10**).

Los nódulos son las **zonas B dependientes**; los centros germinativos, como en otros tejidos linfoides, se desarrollan a medida que los linfocitos B proliferan después de su activación. Los

restantes linfocitos que conforman la VLPA son principalmente linfocitos T, por lo tanto, la VLPA puede considerarse **zona T dependiente**, equivalente a la paracorteza del linfonodo.

Rodeando la pulpa blanca, en el límite con la pulpa roja, se encuentra la **zona marginal**, que recibe sangre de capilares de la pulpa blanca y de la pulpa roja. Aunque el agrupamiento celular en la zona marginal es menos denso, tiene abundantes células reticulares, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. En esta zona se atrapan los antígenos transportados por la sangre y los macrófagos los transportan desde allí a la VLPA, un ambiente donde abundan linfocitos re-circulantes y células dendríticas.

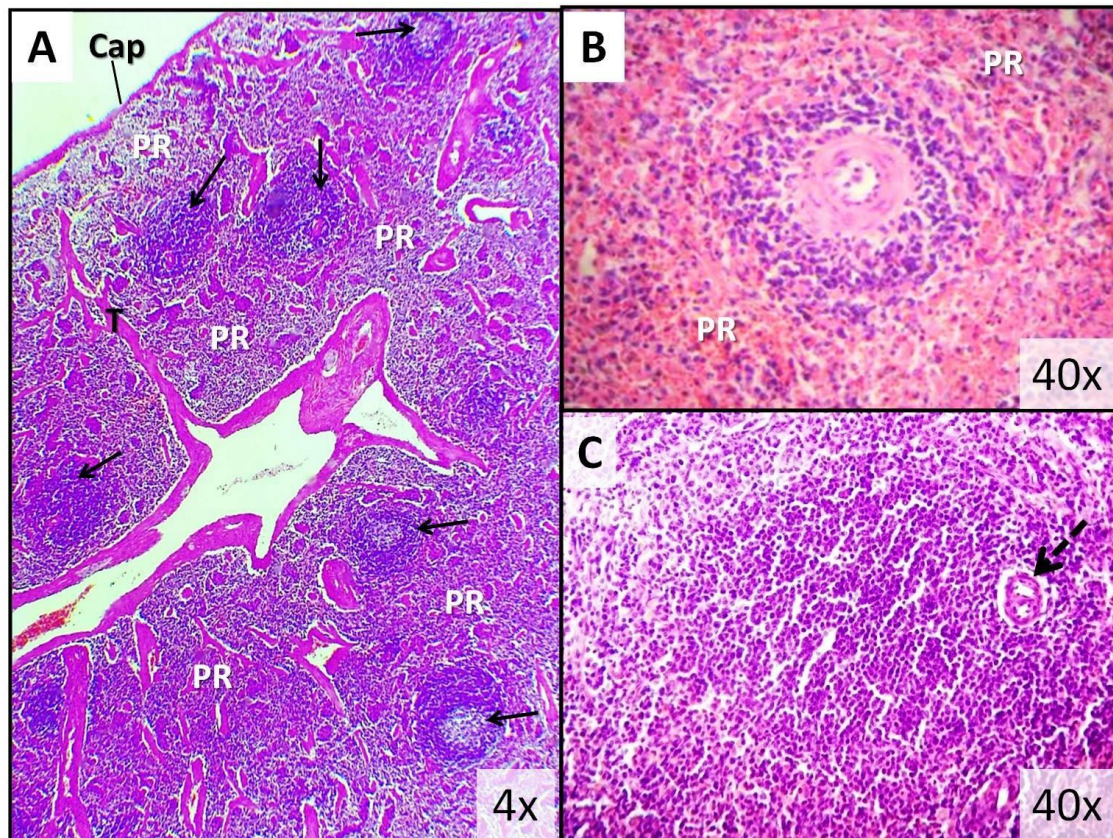


Figura 10. Microfotografías del bazo. A. Cap: cápsula; T: trabécula eosinófila; flechas: pulpa blanca; PR: pulpa roja; zona central: trabécula y vasos sanguíneos trabeculares. 4X HE. B. C. Centro, pulpa blanca (basófila) dispuesta como VLPA con el vaso arterial en posición central; PR: pulpa roja. 40X HE. C. Pulpa blanca en forma de nódulo esplénico. Flecha discontinua: vaso arterial, ubicación excéntrica. 40X HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La pulpa roja, llamada así por la gran cantidad de eritrocitos que posee, está constituida por cordones celulares (**cordones esplénicos** o de Billroth) rodeados por senos o sinusoides venosos, los **sinusoides esplénicos** (Fig. 11). Los cordones esplénicos poseen fibras y células reticulares, linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y abundantes glóbulos rojos. Los sinusoides esplénicos son capilares de gran diámetro (hasta unos 50 μm), compuestos por células endoteliales, paralelas al eje longitudinal del sinusoides. Estas células contactan entre sí por medio de escasos complejos de unión. Las células endoteliales descansan sobre una lámina basal fenestrada y poseen un citoesqueleto muy desarrollado que les permite variar su forma. Las hendidu-

ras intercelulares que se forman permiten que los eritrocitos migren desde los cordones esplénicos hacia la luz del sinusoides y viceversa. Las evaginaciones de los macrófagos se extienden entre las células endoteliales y dentro de la luz sinusoidal de manera que pueden detectar antígenos extraños en la sangre circulante.

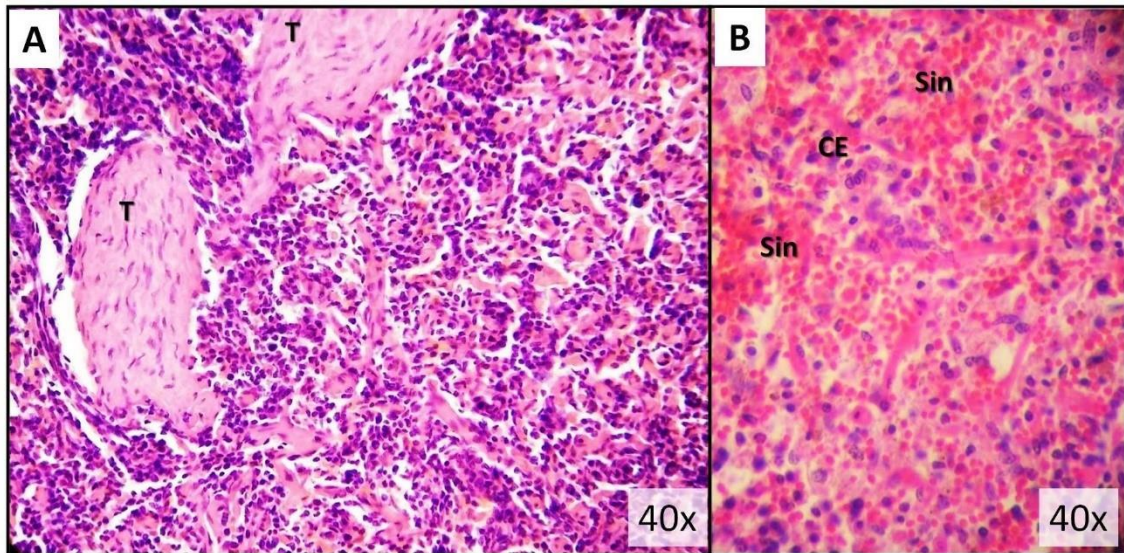


Figura 11. Microfotografías del bazo. A. Sector de la pulpa roja, T: trabéculas. B. Área de la pulpa roja con abundantes eritrocitos. Cordones esplénicos con numerosas células (CE); Sin: sinusoides esplénicos. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El recorrido de la sangre en los vasos sanguíneos de este órgano puede seguir caminos diferentes. Luego de ramificarse la arteria central se dirige hacia la pulpa roja, donde se continúa con varias arteriolas bastante rectas llamadas **arteriolas peniciladas**. Estas arteriolas se convierten en capilares; algunos están rodeados por macrófagos, linfocitos y células dendríticas, y se los denomina **capilares envainados**. En porcinos y felinos, las vainas de macrófagos pericapilares son grandes y abundantes; en equinos y caninos son más reducidas, y en rumiantes son pequeñas. Los capilares envainados pueden terminar directamente en la malla reticular de los cordones esplénicos en lugar de continuarse con los sinusoides esplénicos. Este tipo de circulación se denomina **circulación abierta** y es la única vía por la cual la sangre retorna a la circulación venosa en la especie humana. La sangre que entra en la pulpa roja de esta manera se filtra a través de los cordones y queda expuesta a sus macrófagos antes de retornar a la circulación, discurriendo entre las paredes de los sinusoides esplénicos. En otros mamíferos, como algunos roedores y los caninos, existe una **circulación cerrada** en la que parte de la sangre de los capilares envainados pasa directamente a los sinusoides esplénicos de la pulpa roja. La sangre recogida en los sinusoides alcanza las venas trabeculares que confluyen en venas más grandes y, finalmente, abandonan el bazo a través de la vena esplénica.

El bazo carece de vasos linfáticos aferentes. Los vasos linfáticos eferentes se originan a partir de la pulpa blanca, de manera que constituyen una vía de salida de los linfocitos. Estos vasos recorren las trabéculas de tejido conectivo y la cápsula del órgano y emergen como vasos linfáticos eferentes.

El bazo de los equinos, caninos y porcinos tiene abundantes VLPA y nódulos esplénicos. En los bazos de felinos y rumiantes la mayor parte del tejido linfoide forma nódulos y hay menor proporción de VLPA. A pesar de las diversas funciones que cumple, el bazo no es indispensable para la vida. Puede extirparse quirúrgicamente (esplenectomía), por ejemplo, después de un traumatismo que cause rotura esplénica con hemorragia incontenible. En este caso sus funciones pueden ser reemplazadas por otros órganos, por ejemplo, la captación y la destrucción de los eritrocitos envejecidos se producen en la médula ósea y en el hígado, órganos que comparten estas funciones, y en algunas especies en el pulmón.

Nodos hemáticos y nodos hemolinfáticos

Estos órganos se describen en varias especies. Se encuentran distribuidos a lo largo de los grandes vasos, en la zona mesentérica y mediastínica, en el tejido adiposo que rodea al riñón y en el tejido subcutáneo; son ovoides y rojo oscuros. Poseen una cápsula de tejido conectivo con fibras colágenas, reticulares y elásticas, fibras musculares lisas y abundantes vasos sanguíneos, en el interior existe una malla de tejido reticular. Se describen dos tipos que se diferencian por su estructura: los **nodos hemáticos** con sinusoides que contienen sangre (en rumiantes) y los **nodos hemolinfáticos** con sinusoides que contienen sangre y linfa (en los demás mamíferos). Su corteza contiene nódulos con centros germinativos y linfocitos B. Los linfocitos T predominan en el área internodular y en la zona central con una disposición del tejido linfoide en cordones. Combinan características funcionales del bazo y de los linfonodos.

Tejido linfoide asociado con las mucosas

Organización general y funciones

El tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) se encuentra en las tunicas mucosas de los órganos del tubo digestivo, de las vías aéreas y de los sistemas urinario y reproductor. La superficie de estas tunicas mucosas es muy vulnerable y expuesta a antígenos, sobre todo en el tracto gastrointestinal y las vías aéreas.

El MALT puede estar formado por linfocitos aislados, ubicados entre las células epiteliales que tapizan internamente la luz de un órgano (linfocitos intraepiteliales), por cúmulos difusos o nodulares de linfocitos en la lámina propia de las mucosas, o por estructuras más organizadas como las tonsilas y las placas de Peyer. En general, se encuentran áreas T o B dependientes, células plasmáticas y CPA organizadas en relación con un estroma de fibras reticulares. El MALT en el tubo digestivo se conoce con el nombre colectivo de tejido linfoide asociado con el intestino (GALT, del inglés *gut-associated lymphoid tissue*), en tanto que en las vías respiratorias se lo denomina tejido linfoide asociado con los bronquios (BALT, del inglés *bronchus-associated lymphoid tissue*). Mientras que el GALT aparece en todas las especies, la presencia del BALT es

variable, por ejemplo, en los conejos se ha encontrado en todos los animales estudiados, pero en los gatos no se ha observado nunca. Todos los nódulos linfoides presentes en estas mucosas aumentan de tamaño como consecuencia de la exposición a antígenos.

Tonsilas

El término se utiliza más frecuentemente para referirse a las tonsilas palatinas o faríngeas; sin embargo, puede encontrarse este tipo de organización del MALT en la túnica mucosa de la lengua, laringe y tracto reproductor de la hembra, entre otras localizaciones. Se trata de formaciones sobrelevadas o deprimidas (**Fig. 12**), con formas variadas según la especie. Están revestidas por un epitelio plano estratificado o cilíndrico pseudoestratificado. La túnica mucosa puede invaginarse formando fosas o criptas tonsilares, el tejido linfoide se ubica en la lámina propia formando nódulos y tejido difuso internodular, con una alta concentración de linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Los vasos sanguíneos se distribuyen de manera similar a la de los linfonodos, pero carece de vasos linfáticos aferentes; posee un plexo de capilares linfáticos en la profundidad que drenan hacia vasos linfáticos eferentes mayores.

Podemos encontrar tonsilas sobrelevadas, como las tonsilas palatinas de los caninos y los felinos y tonsilas tubáricas de los rumiantes. Las tonsilas deprimidas están ubicadas alrededor de criptas. Son ejemplo de esta variedad las tonsilas linguales de los equinos, las tonsilas palatinas de los equinos y rumiantes, y las tonsilas paraepiglóticas del porcino, ovino y caprino. En las tonsilas palatinas de los rumiantes, las criptas conducen a un seno común que luego se abre a la superficie.

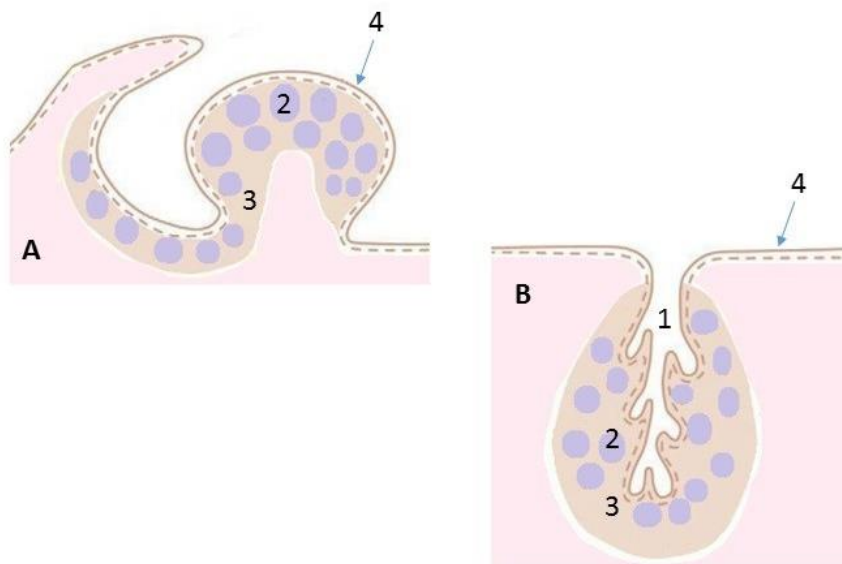


Figura 12. Esquema de tonsilas. A. Tonsila sobrelevada. 2: nódulos linfoides; 3: tejido linfoide difuso internodular; 4: epitelio de revestimiento. B. Tonsila deprimida. 1: cripta tonsilar; 2: nódulos linfoides; 3: tejido linfoide difuso internodular; 4: epitelio de revestimiento. Autora: Betiana Alvarez.

Modelo de respuesta inmune integral

Frente a una infección bacteriana y a una infección viral

Las consultas debidas al hallazgo de heridas en la piel, o a signos asociados con enfermedades causadas por virus son frecuentes en la práctica de la medicina veterinaria clínica. En los siguientes párrafos se resume un modelo de respuesta inmune frente a una infección bacteriana y otro modelo de respuesta frente a una infección viral. Algunos conceptos aquí presentados serán retomados y profundizados en los cursos de inmunobiología.

Cuando ocurre una herida en la piel, la barrera epitelial pierde su integridad. Las células dendríticas residentes son atraídas al lugar de la lesión por moléculas mediadoras de la inflamación (este mecanismo de defensa forma parte de la inmunidad innata). Las bacterias que ingresan a través de la herida (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, que es una de las especies que forman la microbiota⁶⁴ de la piel) son reconocidas por moléculas expuestas en su pared y son endocitadas por las células dendríticas. Las células dendríticas circulan por los vasos linfáticos desde la piel hacia el linfonodo regional; cuando llegan a él, circulan por el sistema de senos linfáticos hasta la paracorteza, donde comienza a desarrollarse la inmunidad adaptativa. Los linfocitos vírgenes circulantes ingresan al linfonodo por los vasos sanguíneos, atraviesan la pared de las HEV, llegan a la paracorteza y se encuentran con las células dendríticas. Las células dendríticas presentan el antígeno con el CMH-II a los linfocitos Th; los linfocitos T que reconozcan el antígeno en su receptor (TCR), ante la presencia de las moléculas de coestímulo se activarán y transformarán en linfocitos T efectores. El tipo de citocinas liberadas por las células dendríticas y la naturaleza del antígeno determinarán las características del linfocito Th y la respuesta adecuada: los linfocitos Th foliculares (ThF) propician en la paracorteza la selección clonal de los linfocitos B, su proliferación y diferenciación a células plasmáticas para la generación de anticuerpos; algunos linfocitos se diferencian a Th1 y promueven la activación de los macrófagos en el sitio de la herida para fagocitar y destruir las bacterias invasoras. Los linfocitos que se diferencian a Th17 atraen neutrófilos al sitio de la herida, y los que se diferencian a linfocitos Th2 y Th reguladores favorecen la reparación del tejido dañado disminuyendo la inflamación.

Los virus y algunas bacterias se comportan como parásitos intracelulares obligados, y en el interior de las células no pueden ser neutralizados por los anticuerpos ni eliminados por las células fagocíticas (que sí son efectivos cuando los virus circulan libres fuera de las células). Cuando los virus se multiplican dentro de las células, por ejemplo, de la mucosa intestinal, la respuesta inmune actúa sobre la célula infectada. Las células dendríticas presentes en el GALT se infectan con el virus, lo procesan, migran al linfonodo regional y, presentan los antígenos procesados con el CMH-I a los linfocitos T CD8 (citotóxicos). Los linfocitos citotóxicos llegan a la

⁶⁴ Conjunto de microorganismos que habita normalmente en una determinada zona del organismo.

mucosa intestinal por la sangre y eliminan a las células infectadas del intestino desencadenando su apoptosis; en este proceso, las endonucleasas degradan el ADN de la célula y del virus, impidiendo de esta forma que se infecten otras células. Paralelamente, mediante el CMH-II también se activan los linfocitos Th induciendo una respuesta mediada por anticuerpos, de manera similar a lo descrito para el caso de una infección bacteriana. La **figura 13** resume ambos modelos de respuesta inmune.

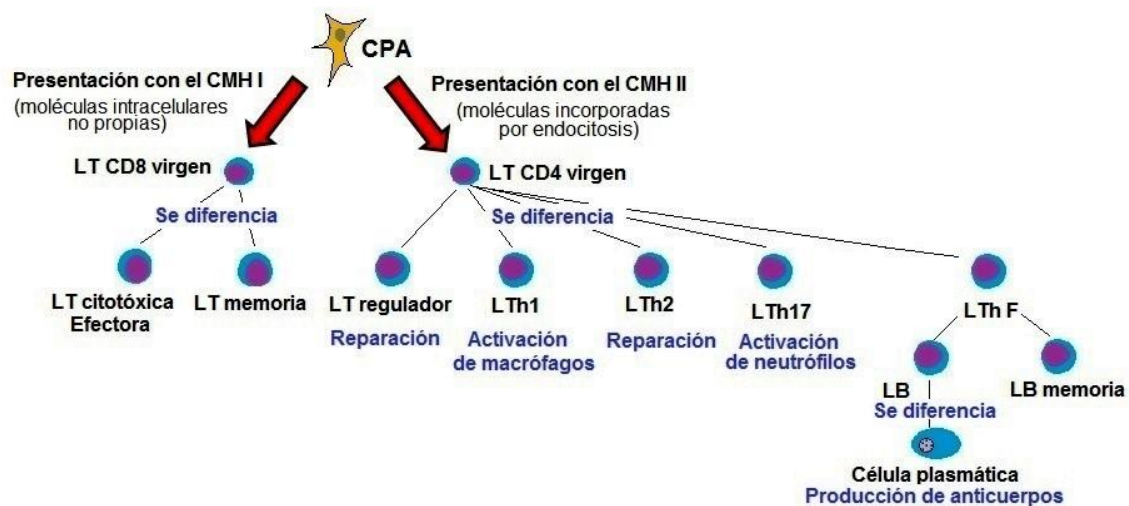


Figura 13. Esquema de los dos modelos básicos de respuesta inmune. Célula presentadora de antígenos (CPA). CMH: complejo mayor de histocompatibilidad. La presentación con el CMH-I se desarrolla frente a la presencia de moléculas intracelulares no propias (virus, proteínas neoplásicas) mientras que la presentación asociada al CMH-II se da cuando se incorporan por endocitosis (bacterias, etc). Ambas vías se relacionan y actúan en conjunto generando células efectoras y células de memoria. Autora: FAP (ver ref.).

La respuesta inmune es variada y depende de diversos factores, como las características de cada patógeno (virulencia⁶⁵, dosis infectiva⁶⁶, fuentes de infección), la situación epidemiológica (área geográfica, clima) y las características y el estado general del animal (especie, raza, edad, nutrición, vacunaciones, etc.). A estos factores debemos agregar la condición funcional del sistema inmune de cada individuo. Conocer la organización histológica del tejido linfóide y el sistema inmune permite interpretar cómo cumplen con su función.

Referencias

Aughey, E. y Frye, F. (2001). *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Londres: Manson Publishing Ltd.

⁶⁵ Capacidad de un microorganismo para producir una enfermedad.

⁶⁶ Cantidad de microorganismos necesarios para generar infección en un organismo vivo.

- Bassan, N., Vasquez, F., Vinuesa, M., Cerrutti, P., Bernardi, S. (1999) Morphological alterations in hemal nodes in splenectomized cattle, *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 51(5), pp 1-6. DOI:10.1590/S0102-09351999000500009.
- Brüel, A., Christesen, E., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Eurell, J.A., Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Fainboim, L. y J. Geffner. (2011). *Introducción a la Inmunología Humana*. 6^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Fawcett D. W. (1995). *Tratado de Histología*. Bloom Fawcett. 12^{da} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica*. Texto y atlas. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Tizard, I., (2009). *Introducción a la Inmunología Veterinaria*. 8^{va} ed. Barcelona: Elsevier.
- Zidan, M. y Pabst, R. (2010). Histology of hemal nodes of the wáter buffalo (*Bos bubalus*). *Cell Tissue Research*, 340, pp 491-496. DOI 10.1007/s00441-010-0962-z.

Referencias de figuras

- Figuras 1-3, 8, 9, 13 y esquema en figura 5. Autora: M.Fiorella Alvarado Pinedo, FCV-UNLP.
- Figuras 4-7, 10, 11. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 12. Autora: Betiana Alvarez, FCV-UNLP.

CAPÍTULO 14

Sistema digestivo: cavidad oral y tubo digestivo

Pedro Fernando Andrés Laube, Silvia E. Plaul, Luca Di Cesare y Dario Raffin

Introducción

El sistema digestivo está formado por una porción tubular, que se inicia en los labios de la cavidad oral y finaliza en el orificio anal, y por las glándulas accesorias (extramurales) que desembocan en la porción tubular. Las sustancias que ingresan al organismo por la vía oral recorren los distintos segmentos o porciones del tubo digestivo; cada uno de ellos cumple funciones específicas en su digestión y absorción. A través de la túnica mucosa, que reviste la luz del tubo digestivo, el organismo incorpora la mayor parte de las sustancias que ingresan con el alimento.

Cavidad oral

La cavidad oral o bucal es el inicio del tubo digestivo; es un espacio irregular que se extiende desde los labios hasta el istmo de las fauces y se continúa con la orofaringe. En su interior se encuentran los dientes (capítulo 15), las encías, la lengua y las glándulas salivales menores. Se divide en un vestíbulo y una cavidad bucal propiamente dicha. El vestíbulo es el espacio comprendido entre los labios y carrillos como límite externo y los dientes como límite interno. La cavidad oral propiamente dicha queda delimitada dorsalmente por el paladar duro y el paladar blando, ventralmente por la lengua y el piso de dicha cavidad, anterior y lateralmente por los dientes, y caudalmente por el istmo de las fauces (**Fig. 1**). Está revestida, a excepción de los dientes, por una túnica mucosa, formada por tejido epitelial plano estratificado y una lámina propia-submucosa (de tejido conectivo laxo cerca del epitelio, que se convierte en denso al alejarse de él). Esta túnica mucosa tiene distintas características según la región que cubra (masticatoria, de revestimiento y mucosa especializada). Sus funciones generales son la secreción y la protección mecánica e inmunológica. En la cavidad bucal los alimentos se humedecen, se trituran por

la masticación y se inicia su digestión por la acción de algunas enzimas salivales como la amilasa. La mucosa especializada está asociada con la sensación del gusto y se restringe, casi exclusivamente, a la superficie dorsolateral de la lengua.

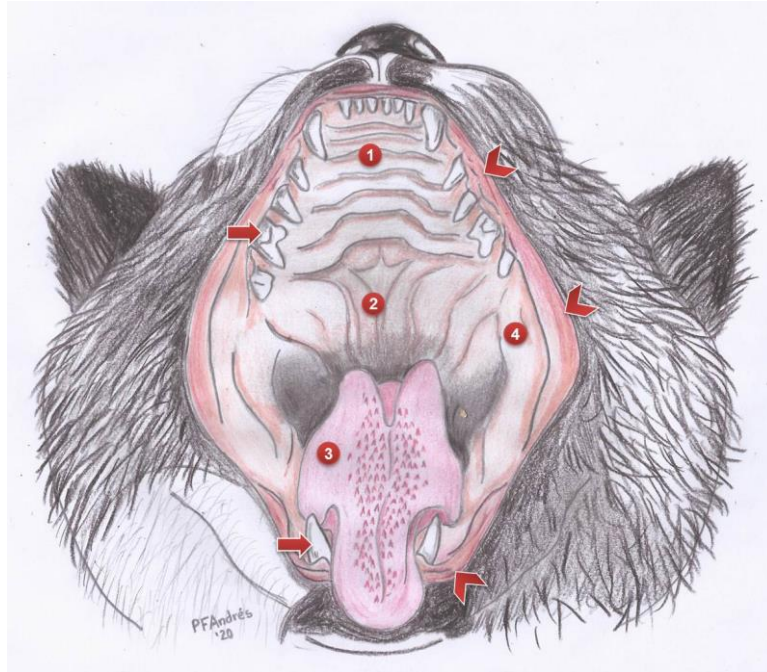


Figura 1. Componentes anatómicos de la cavidad oral. 1: paladar duro, 2: paladar blando, 3: lengua, 4: carrillos, flechas: dientes, cabezas de flecha: labios. Autor: Med. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube (PFAL).

Labios

Los labios son los pliegues musculomembranosos que limitan anteriormente la cavidad oral. Centralmente, están constituidos por tejido muscular estriado esquelético que forma el **músculo orbicular** de la boca y superficialmente presentan una **región cutánea**, externa, una **zona de transición** y una **región oral**, interna. La región cutánea es la piel de los labios, posee tejido epitelial plano estratificado cornificado (epidermis), tejido conectivo (dermis) con glándulas y pelos. La zona de transición posee tejido epitelial más delgado que la región cutánea y carece de glándulas y de pelos. La región oral está compuesta por tejido epitelial plano estratificado no cornificado y una lámina propia-submucosa de tejido conectivo laxo cerca del epitelio y denso en la porción más cercana a la muscular. La mucosa oral labial cumple una función de revestimiento y debe adaptarse a los movimientos de los músculos subyacentes. Además de la túnica mucosa existe una túnica muscular, formada por el músculo orbicular de los labios, más profunda. Los labios son muy importantes para la prehensión y succión de los alimentos, para su conservación dentro de la boca durante la masticación y para la vocalización; además, los labios poseen función táctil.

Carrillos

Los carrillos forman las paredes laterales del vestíbulo bucal. El **músculo buccinador** (músculo estriado esquelético) constituye su soporte muscular. Están recubiertos externamente por **piel** e internamente por una **túnica mucosa** similar a la labial, pero con mayor abundancia de fibras elásticas; estas son importantes para posibilitar el estiramiento del tejido que acompaña a la expansión de la cavidad bucal durante la prehensión y masticación de los alimentos. En algunos roedores, como los hámsteres, existen divertículos o repliegues mucosos que forman una bolsa interior a cada lado, los abazones, que les permiten tomar rápidamente el alimento y almacenarlo en ellos para luego llevarlo hasta sus madrigueras.

Paladar duro

El paladar duro es la parte anterior del techo de la cavidad oral propiamente dicha. Posee una base ósea revestida por la túnica mucosa; su lámina propia-submucosa toma contacto con el periostio del hueso. La túnica mucosa que reviste el paladar es gruesa; su lámina propia-submucosa está muy vascularizada e innervada y se hace más densa hacia el hueso. Además, posee áreas de tejido adiposo y glándulas mucosas. El paladar duro (**Fig. 1**) presenta numerosas elevaciones denominadas crestas palatinas formadas por la porción superficial de la túnica mucosa y, según la especie, también por la porción más profunda. Estas crestas ayudan, principalmente en los herbívoros, a la prehensión y la trituración de los alimentos. En su parte media presenta un rafe con tejido conectivo laxo. La mucosa masticatoria, ubicada entre las encías y el paladar duro, está revestida por tejido epitelial plano estratificado cornificado que en algunos sectores puede ser de tipo paraqueratinizado. Estas características otorgan mayor protección durante la masticación. En los rumiantes, el maxilar superior carece de dientes incisivos, en su reemplazo se encuentra un engrosamiento del paladar denominado almohadilla dental que interviene en la prehensión.

Paladar blando

El paladar blando es la parte caudal del techo de la cavidad oral propiamente dicha; es la continuación del paladar duro y su base no es ósea, sino de tejido muscular estriado esquelético. La musculatura cumple funciones importantes en la fonación y en la deglución, separa la superficie orofaríngea (ventral) de la superficie nasofaríngea (dorsal) y permite el paso del bolo alimenticio hacia la faringe. La túnica mucosa posee un tejido epitelial plano estratificado cornificado que puede tener corpúsculos gustativos en la superficie orofaríngea. En la superficie nasofarín-

gea, el tejido de revestimiento es epitelial plano estratificado caudalmente y cilíndrico seudoestratificado ciliado en la zona anterior. La porción más profunda de la propia-submucosa contiene glándulas salivales menores de tipo mucoso y mixto; las primeras predominan en la porción rostral y contribuyen con la lubricación del bolo alimenticio, lo que facilita la deglución.

Lengua

La lengua es un órgano muscular que se encuentra dentro de la cavidad bucal y en parte de la orofaríngea; se halla revestida por una túnica mucosa especializada. Posee una raíz o base, que se inserta en el hueso hioides en el piso de la cavidad oral, un cuerpo y una punta que se proyectan en el interior de esta cavidad. En los rumiantes, en la parte caudal del dorso de la lengua se encuentra una prominencia llamada *torus* lingual (**Fig. 2**). A lo largo de la cara ventral de la lengua de los carnívoros, como los perros y gatos, entre el tejido muscular y la mucosa se encuentra la *lyssa*, una estructura formada por tejido adiposo y, en menor medida, muscular estriado y cartilaginoso, rodeados por una cápsula de tejido conectivo denso irregular. La *lyssa* permite doblar la lengua hacia caudal, como si fuese una cuchara, para ingerir sustancias líquidas.

La lengua consta de una superficie dorsal, una ventral y dos caras laterales. Todas estas superficies están cubiertas por una mucosa que en la superficie dorsal y las caras laterales posee tejido epitelial plano estratificado cornificado y una lámina propia de tejido conectivo laxo. La mucosa dorsal y lateral presenta evaginaciones denominadas **papilas linguales**, que no se encuentran en su superficie ventral. En esta última el tejido epitelial posee un menor grado de cornificación o no está cornificado. La lengua no posee submucosa y el **tejido muscular estriado esquelético** es su componente más abundante. Este tejido muscular forma haces o fascículos que se disponen en distintas direcciones, y están separados por tejido conectivo, con áreas de tejido adiposo. En la lámina propia y entre los fascículos musculares se encuentran glándulas salivales menores (glándulas linguales), que son mucosas y mixtas, excepto las glándulas de von Ebner, de secreción serosa, que se describen posteriormente.

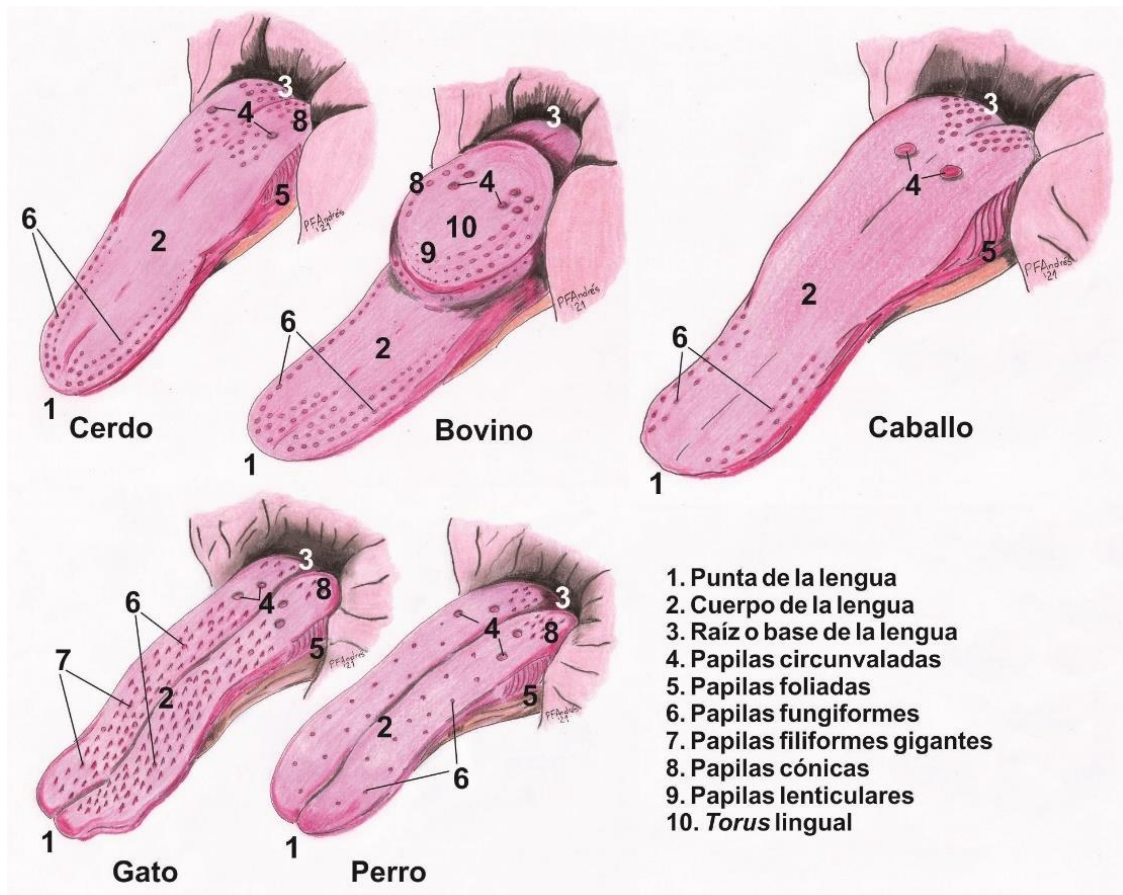


Figura 2. Representación esquemática de la lengua en vista dorsal de los animales domésticos. Autor: PFAL (ver ref.)

Papilas linguales

Las papilas linguales son evaginaciones de la mucosa de las superficies dorsal y lateral de la lengua. Todas poseen un eje de tejido conectivo (lámina propia de la túnica mucosa). En el tejido epitelial de algunas papilas se encuentran estructuras denominadas **corpúsculos gustativos** cuya presencia o ausencia permite clasificarlas en gustativas o sensoriales y mecánicas, respectivamente. Existen diversos tipos de papilas: **filiformes**, **cónicas**, **lenticulares fungiformes**, **calliciformes** o **circunvaladas** y **foliadas**, (Tabla 1). Cada una de estas variedades tiene características morfológicas diferentes y una distribución particular en la superficie de la lengua (Fig. 2).

Las **papilas filiformes** (Fig. 3A) son las más pequeñas y abundantes, son alargadas y delgadas con los extremos libres hacia caudal. Su epitelio posee una gruesa capa córnea y carece de corpúsculos gustativos: su función es exclusivamente mecánica. En los felinos, además de las descritas, existen otras papilas filiformes de mayor tamaño que se denominan papilas filiformes gigantes (Fig. 3E). Estas últimas poseen dos prominencias desiguales: una posterior más grande, con una proyección puntiaguda orientada hacia caudal, muy cornificada, y una anterior, redondeada, con un estrato córneo más delgado; los felinos las utilizan para el acicalamiento y además les facilitan la ingesta de agua.

Las **papilas cónicas** se localizan en la superficie dorsal de la base lingual, en carnívoros y cerdos, y en el *torus* lingual de los rumiantes (**Fig. 2**). Son grandes y el tejido epitelial que las reviste está escasamente cornificado. En los cerdos se denominan papilas amigdalinas, porque suelen tener nódulos linfoides en la lámina propia. Son papilas mecánicas que no poseen corpúsculos gustativos.

Las **papilas lenticulares** se localizan en la superficie dorsal del *torus* lingual (**Fig. 2**). Tienen forma de lenteja y el epitelio que las reviste no está cornificado. Tampoco poseen corpúsculos gustativos y su función es, también, solamente mecánica.

Las **papilas fungiformes** (**Fig. 3B**) tienen forma de hongo y se encuentran en menor cantidad que las filiformes. Se proyectan en la superficie dorsal de la lengua, intercaladas entre las papilas filiformes y son más abundantes en la punta de la lengua. El tejido epitelial que las cubre es más delgado y menos cornificado y posee escasos corpúsculos gustativos; el eje de la papila es de tejido conectivo muy vascularizado e innervado.

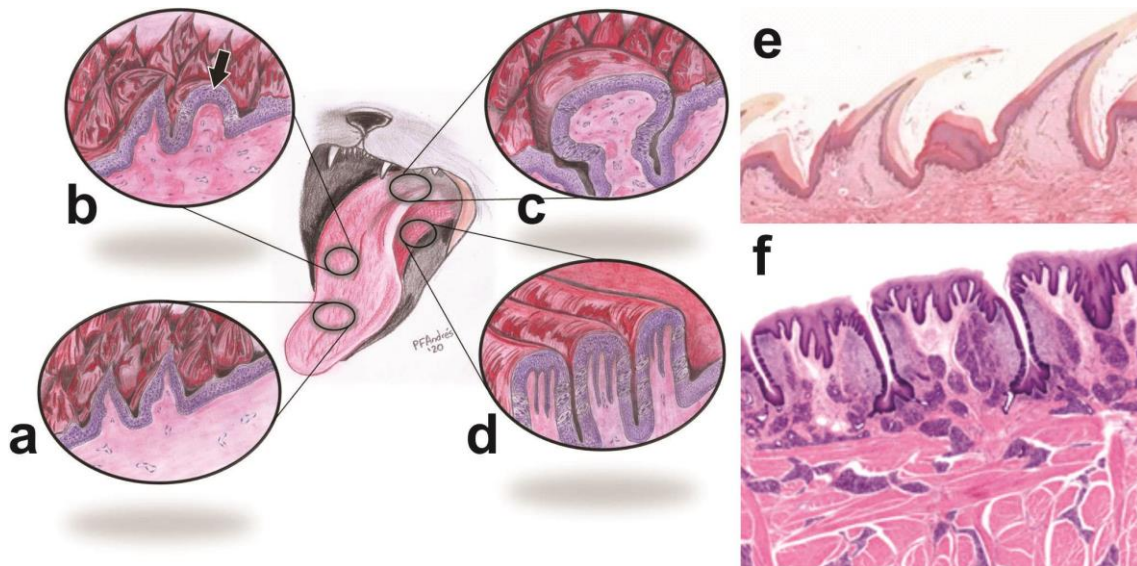


Figura 3. Papilas linguales. a. Papilas filiformes. b. Flecha: papila fungiforme. c. Papila caliciforme. d. Papilas foliadas. Autor: PFAL (ver ref.). e. Papilas filiformes gigantes de los gatos. f. Órgano foliado de los conejos. e, f: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las **papilas caliciformes** o **circunvaladas** (**Fig. 3C**) son poco numerosas y de gran tamaño, se caracterizan por tener forma de copa o cúpula. Están rodeadas por un surco y no sobresalen de la superficie lingual. Se ubican en la parte posterior de la lengua, cercanas a la raíz. El tejido epitelial que las reviste posee numerosos corpúsculos gustativos y en los surcos que las rodean desembocan los conductos de las glándulas salivales de von Ebner. La saliva producida por estas glándulas al arrastrar el material alimenticio contenido en los surcos permite que los corpúsculos contacten con las sustancias e iones que determinan los sabores.

Las **papilas foliadas** (**Fig. 3D**) tienen forma de láminas paralelas, están ubicadas en la superficie lateral de la lengua. El epitelio que reviste las láminas posee numerosos corpúsculos gustativos. En los rumiantes están ausentes, en los gatos son rudimentarias y carecen de corpúsculos gustativos, pero en otros animales como en los conejos están muy desarrolladas y, en

conjunto, forman una estructura denominada órgano foliado (**Fig. 3F**). Cuando están bien desarrolladas, también poseen glándulas de von Ebner.

Tabla 1. Cuadro comparativo de las papilas linguales en los animales domésticos

	Forma	Distribución	Presencia de corpúsculos gustativos	Función
Filiformes	Alargadas y delgadas	Dorso lingual	No	Mecánica
Fungiformes	Hongo	Superficie dorsal, abundantes en la punta de la lengua	Escasos en caballo y bovinos, más numerosos en ovejas y cerdos, abundantes en carnívoros y cabras	Sensorial
Caliciformes	Copa o cúpula	Superficie posterior de la lengua, cercanas a la raíz	Numerosos	Sensorial
Foliadas	Láminas paralelas	Superficie lateral de la lengua. Ausentes en rumiantes y rudimentarias en gatos	Numerosos	Sensorial
Cónicas	Grandes y cilíndricas	<i>Torus</i> lingual y superficie dorsal de la base lingual de carnívoros y cerdos	No	Mecánica
Lenticulares	Lenteja	<i>Torus</i> lingual	No	Mecánica

Sentido del gusto

Los corpúsculos gustativos son estructuras neuroepiteliales intercaladas en el tejido epitelial de revestimiento de algunos tipos de papilas linguales; también existe una cantidad menor en las caras laterales de la lengua, en la faringe, en el paladar e inclusive en la parte proximal del esófago. Son estructuras ovales y débilmente eosinófilas. Poseen un orificio pequeño en la superficie epitelial denominado poro gustativo (**Fig. 4**). Están formados por tres tipos celulares. Las **células neuroepiteliales** tienen función sensorial, se extienden desde la lámina basal, lugar de sinapsis con terminaciones nerviosas, hasta el poro gustativo, donde perciben los estímulos en las numerosas microvellosidades de su porción apical. Las **células de sostén** también se localizan desde la lámina basal al poro gustativo, son menos numerosas, tienen forma alargada y poseen numerosas microvellosidades en su superficie apical. Las **células basales** no alcanzan la superficie apical, son las células madre de los otros tipos celulares.

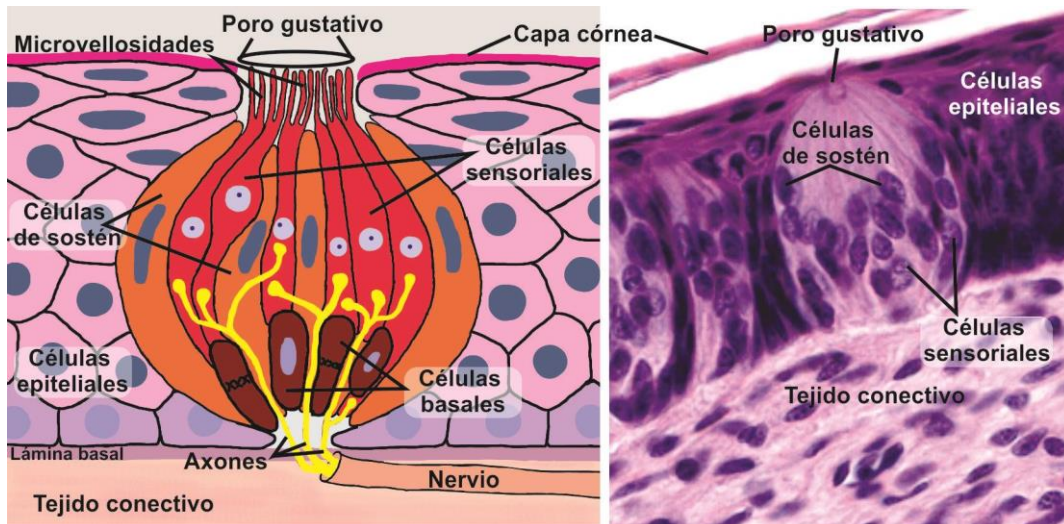


Figura 4. Diagrama y fotografía de un corpúsculo gustativo. Esquema, autora: Dra. Silvia E. Plaul (SEP). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La percepción del gusto comienza cuando las sustancias e iones estimulan a las células neuroepiteliales mediante receptores específicos que se encuentran en su superficie apical. Cada una de estas células reacciona ante el estímulo producido por las moléculas o iones que generan los sabores básicos que son salado, dulce, amargo, ácido y *umami* (sabroso en japonés). En general cada corpúsculo reconoce solamente uno de estos cinco gustos. En el caso del sabor salado y ácido los receptores abren canales iónicos. El sabor salado depende de la presencia de iones Na^{+2} y el ácido de H^{+} . Para los otros tres sabores los receptores reconocen moléculas y están acoplados a proteína G, que activa segundos mensajeros. Los receptores de los sabores dulces y amargos se activan por una gran variedad de sustancias, mientras que los del *umami* responden al glutamato. Independientemente del mecanismo de activación, la célula neuroepitelial se despolariza y transmite el impulso mediante sinapsis a las neuronas que formarán parte de los nervios facial, glossofaríngeo y vago.

Faringe

La faringe es un órgano que comunica la cavidad oral con el esófago y la cavidad nasal con la laringe. Se pueden diferenciar en ella tres sectores, la **orofaringe** que es continua con la cavidad oral, la **nasofaringe**, con la cavidad nasal y los conductos auditivos, y la **laringofaringe** con la laringe y el esófago. La pared de la faringe está formada solamente por tres túnicas: mucosa, muscular y adventicia. La **túnica mucosa**, en la laringofaringe, se halla formada por tejido epitelial estratificado plano con un grado de cornificación que varía de acuerdo con la especie, y por la **lámina propia-submucosa** formada por tejido conectivo rico en fibras elásticas, muy irrigado e inervado y con abundante tejido linfocitario difuso o formando tonsilas. En la lámina propia-submucosa se pueden encontrar glándulas salivales menores. La **túnica muscular** incluye a los músculos constrictores y longitudinales, formados por fibras estriadas esqueléticas. Cuando el bolo alimenticio alcanza a la faringe, se estimulan áreas receptoras del epitelio que activan el

proceso de **deglución**. En este proceso el paladar blando se eleva para cerrar la comunicación con la cavidad nasal; la laringe asciende y, de esta manera, impide la entrada del bolo a su cavidad y a la tráquea. La contracción de la musculatura faríngea permite el pasaje del bolo hacia el esófago. Por fuera existe una **túnica adventicia** formada por tejido conectivo denso con fibras elásticas que facilita, además de la unión a los tejidos vecinos, cierta expansión del órgano sin que ocurra un estiramiento excesivo.

Estructura general del tubo digestivo

Características

La porción del tubo digestivo que se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal está compuesta por órganos tubulares o saculares cuyos diámetros varían pero que tienen la misma organización morfológica general a lo largo de todo su trayecto (**Fig. 5**). El tubo digestivo, en general, está formado por **cuatro túnicas** bien definidas que son, desde la luz hacia la parte externa del órgano: **mucosa**, **submucosa**, **muscular** y **serosa o adventicia** (según la ubicación anatómica del órgano).

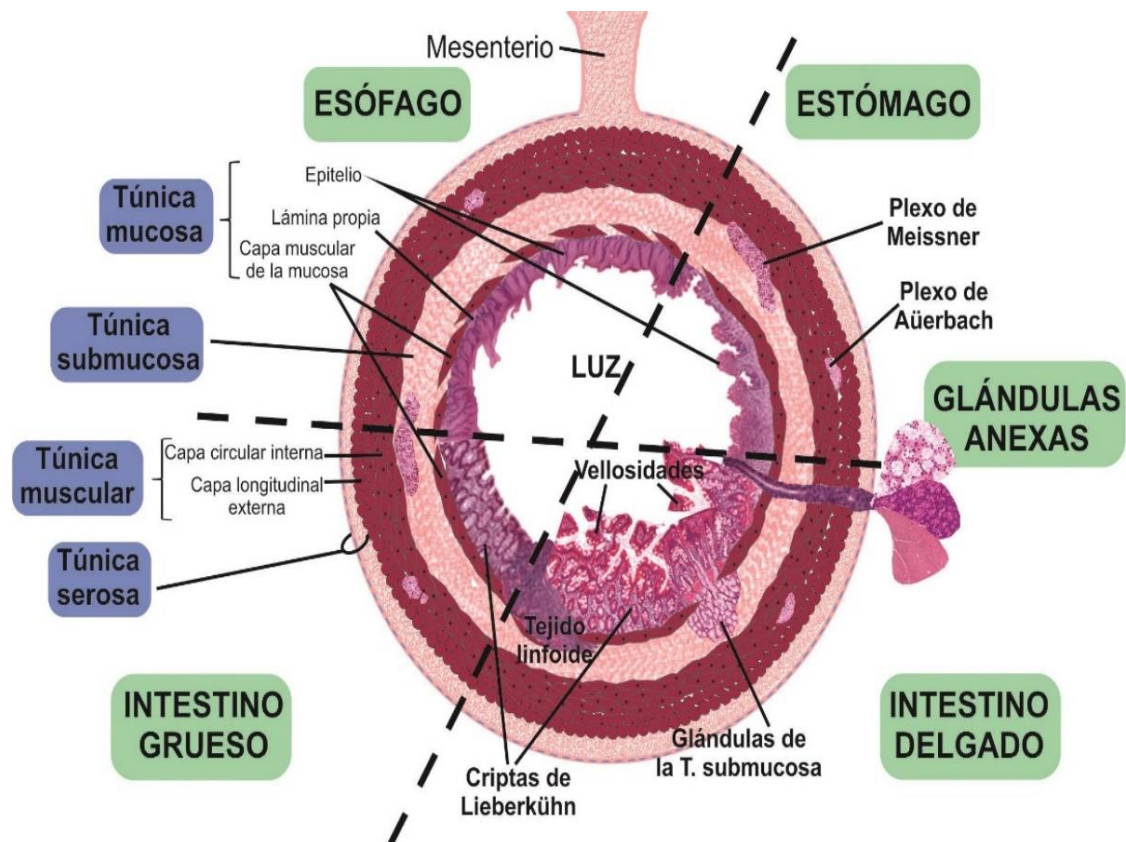


Figura 5. Dibujo esquemático de la organización general del tubo digestivo. Autora: SEP (ver ref.).

La **túnica mucosa** consiste en un epitelio de revestimiento, una capa subyacente de tejido conectivo laxo denominada **lámina propia** o **corion** que puede poseer glándulas y, por último, la capa **muscular de la mucosa**, compuesta por músculo liso que la separa de la siguiente túnica.

La **túnica submucosa** está formada por tejido conectivo denso irregular que contiene gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos. Además, en esta túnica se encuentra un **plexo nervioso** denominado **submucoso** o **de Meissner**, constituido por fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares del sistema nervioso autónomo. Esta túnica puede contener, además, glándulas y tejido linfoide.

La **túnica muscular** contiene miocitos lisos orientados, generalmente, en dos capas, una circular interna y otra longitudinal externa. Entre ambas capas hay tejido conectivo con vasos sanguíneos y linfáticos y un plexo nervioso denominado **mentérico** o de **Auerbach** que contiene los somas de las neuronas posganglionares y de neuronas del sistema nervioso entérico (células ganglionares), además de vasos sanguíneos y linfáticos. La contracción de la túnica muscular genera dos tipos de movimientos. Los movimientos **peristálticos**, a cargo de la capa longitudinal, son movimientos de propulsión que impulsan el contenido desde el esófago hasta el ano, se basan en las contracciones secuenciales de cada zona, seguidas de la dilatación en la zona inmediatamente caudal. Los movimientos **de mezcla** son contracciones regionales de la capa circular que facilitan el desmenuzamiento del contenido a medida que pasa por el tracto digestivo. Si bien la túnica muscular del tubo digestivo está inervada por el sistema nervioso autónomo, las neuronas de este sistema realizan sinapsis con pocos miocitos lisos que, a su vez, se conectan con los restantes mediante uniones de tipo nexo. Además, para la regulación de la actividad de los miocitos lisos, son importantes las ondas lentas generadas por las células intersticiales de Cajal que funcionan como marcapasos por generar actividad eléctrica de forma automática. Estas células poseen un cuerpo que se ubica entre las dos capas de la túnica muscular y prolongaciones que se hallan dispuestas como una red entrelazada entre los miocitos. También se encuentran en otros sectores de la pared de los órganos digestivos, como la submucosa. Las células intersticiales de Cajal se descubrieron en el tubo digestivo, pero actualmente se sabe que existen en órganos tubulares de otros sistemas como el urinario y el genital.

En los órganos contenidos en la cavidad abdominal, por fuera de la túnica muscular se encuentra la **túnica serosa** que es una delgada capa de tejido conectivo laxo revestida por mesotelio. Esta serosa es el peritoneo visceral que se continúa con el mesenterio. Los órganos del tubo digestivo que se encuentran fuera de la cavidad abdominal están revestidos por una **túnica adventicia** compuesta por tejido conectivo, con áreas de tejido adiposo, ricamente irrigado e inervado, que es continuo con la fascia circundante.

Funciones generales

La función **digestiva** depende de las secreciones exocrinas de las células de la túnica mucosa que, en algunos órganos, proveen enzimas que son liberadas hacia la luz del tubo digestivo. La acción de dichas secreciones es complementada con la de las secreciones de las glándulas anexas extramurales.

La función **absortiva** de la túnica mucosa, en algunos sectores del tubo digestivo, permite que las sustancias e iones captados alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos de la lámina propia.

El tubo digestivo se comunica con el medio externo mediante dos aberturas, oral y anal, por lo tanto se encuentra en contacto con numerosos agentes potencialmente patógenos que pueden ser nocivos para la salud del individuo. La función de **defensa** es realizada inicialmente por el revestimiento epitelial, que es el primer elemento de protección y proporciona una barrera de permeabilidad selectiva entre el contenido de la luz y los tejidos. En la mayor parte del tubo digestivo, Las células de la túnica mucosa producen mucina que es exocitada, se despliega e hidrata y pasa a formar la mayor parte del moco que protege y lubrica la superficie y facilita el pasaje el bolo alimenticio. Además, el moco aísla a la superficie apical del epitelio del contacto directo con la microbiota que habita el interior de los órganos y que incluye algunas variedades de microorganismos que se tornan patógenos cuando ingresan a las células. La lámina propia contiene abundantes macrófagos y células linfoides distribuidos de forma difusa, en nódulos linfoides aislados o en agrupaciones; estas estructuras son importantes en el reconocimiento de antígenos y en el desarrollo de la respuesta inmunitaria asociada con la mucosa.

La función **endocrina** la realizan células secretoras de hormonas que regulan diversas funciones.

Esófago

El esófago es un órgano tubular, que recorre el cuello y el mediastino, sitios en los que se fija a estructuras vecinas mediante el tejido conectivo de la túnica adventicia. El último tramo, muy corto, se introduce en la cavidad abdominal. Su función es el transporte del bolo alimenticio desde la faringe hacia el estómago. Cuando el órgano está vacío la pared presenta pliegues longitudinales formados por las tunicas mucosa y submucosa (**Fig. 6A**), que colapsan la luz; en cambio, cuando el alimento está atravesando el esófago los pliegues desaparecen y la luz se expande.

La **túnica mucosa** está revestida por epitelio estratificado plano, la cornificación de este tejido varía entre las especies y está relacionada con el tipo de dieta, cuanto más duro y seco sea el alimento mayor será el espesor del estrato córneo. En los carnívoros no está cornificado (**Fig. 6B**); en cerdos, caballos y rumiantes el grado de cornificación es creciente. En la lámina propia se encuentran los conductos excretores (**Fig. 6A-B**) de las glándulas esofágicas de tipo mucoso cuya secreción facilita el transporte de los alimentos y protege la pared del órgano (**Fig. 6A**). El tejido muscular liso de la capa muscular de la mucosa generalmente

no forma una capa continua, sino que se encuentran haces aislados de miocitos lisos (**Fig. 6C**). La abundancia y el tamaño de esos haces es variable entre las distintas especies y se incrementa de craneal a caudal.

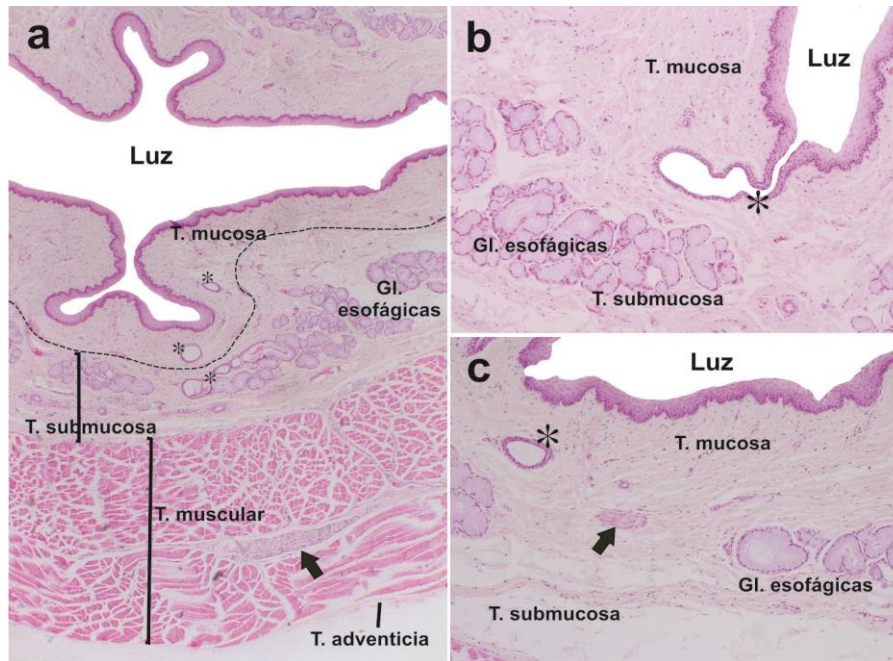


Figura 6. Microfotografía de un corte transversal del esófago. a. Imagen panorámica, tunicas. Asteriscos: conductos de las glándulas esofágicas; flecha: plexo de Auerbach, 4x. b. Asterisco: conducto de una glándula esofágica en la túnica mucosa, 10x. c. Flecha: haz de miocitos lisos que forma la muscular de la mucosa, 10x. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **túnica submucosa** (**Fig. 6A-C**) consiste en un tejido conectivo denso irregular con vasos sanguíneos y linfáticos, además del plexo de Meissner y de glándulas tubuloalveolares mucosas y mixtas. Estas son abundantes solamente en la unión faringoesofágica en todas las especies, a excepción del cerdo en que se encuentran en la mitad craneal del órgano y del perro en el que se extienden hasta el estómago.

La **túnica muscular** está compuesta, en la porción proximal del esófago, por fibras estriadas esqueléticas (**Fig. 6A**) que progresivamente se sustituyen por fibras musculares lisas, en la mayoría de las especies domésticas. Los fascículos musculares cranealmente se disponen de forma espiralada; en cambio, caudalmente, adoptan la disposición de capas típica del tubo digestivo: una capa circular interna y otra longitudinal externa. En el perro y los rumiantes, la túnica muscular es de tipo estriado esquelético en toda su extensión; esto facilita el vómito en los primeros y la regurgitación en los rumiantes. Además, en los rumiantes el músculo estriado esquelético forma parte de la pared del surco gástrico.

La **túnica adventicia** como ya se ha mencionado, recubre al esófago en su trayecto por el cuello y en su porción torácica (**Fig. 6A**). Solamente la porción que se introduce en la cavidad abdominal se halla recubierta por una **túnica serosa**.

Estómago

El estómago es una dilatación (divertículo) del tubo digestivo que se halla entre el esófago y el intestino; allí continúa la degradación enzimática de los alimentos que los convierte en nutrientes absorbibles. La mucosa puede estar formada por dos regiones, una **glandular** y otra **aglandular**, que difieren entre los mamíferos domésticos (**Fig. 7**). La región aglandular está ausente en los carnívoros. En los rumiantes es muy extensa y forma compartimientos separados: los **prestómagos**. Si están presentes ambas regiones, es un estómago compuesto; en cambio, si solo existe porción glandular es un estómago simple. Además, se considera que un estómago es **policavitario** cuando tiene varios compartimientos; en cambio, si solo posee un compartimiento se denomina **monocavitario**.

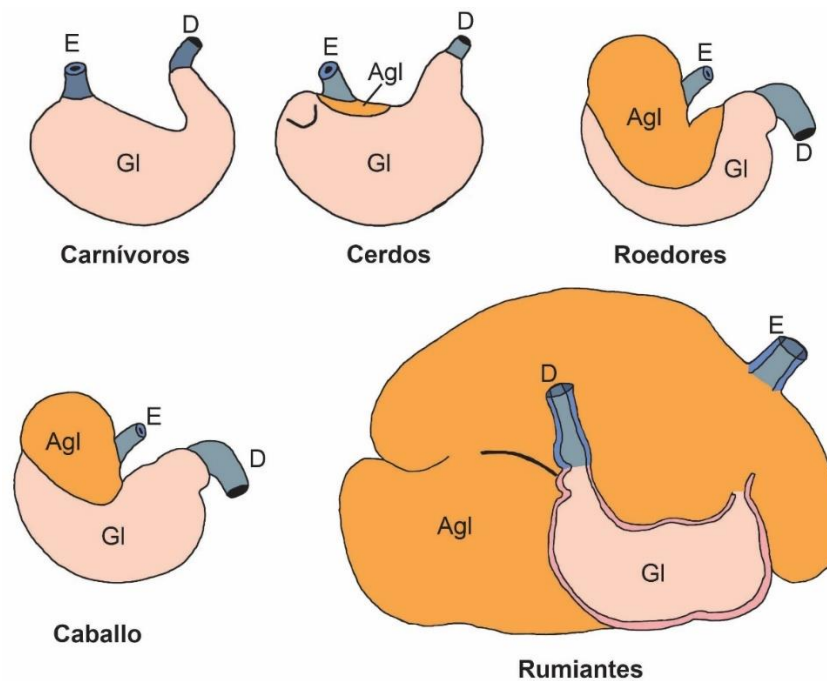


Figura 7. Estómago. Esquema comparativo de las regiones glandulares (GI) y aglandulares (Agl) en los animales domésticos. D: duodeno, E: esófago. Autora: SEP (ver ref.)

Estómago policavitario de los rumiantes

El estómago policavitario de los rumiantes (bóvidos, ovinos, caprinos, cérvidos, jirafas y okapis) está constituido por cuatro compartimientos (**Fig. 8**). Los tres primeros (rumen, retículo y redécilla) se llaman en conjunto prestómagos, son cámaras especializadas en la fermentación del alimento ingerido. El cuarto compartimiento, el abomaso, es la porción glandular similar al estómago simple de otras especies. Algunos herbívoros como los equinos y los camélidos, que no son rumiantes, poseen otras adaptaciones en sus sistemas digestivos que les permiten aprovechar los nutrientes contenidos en los vegetales.

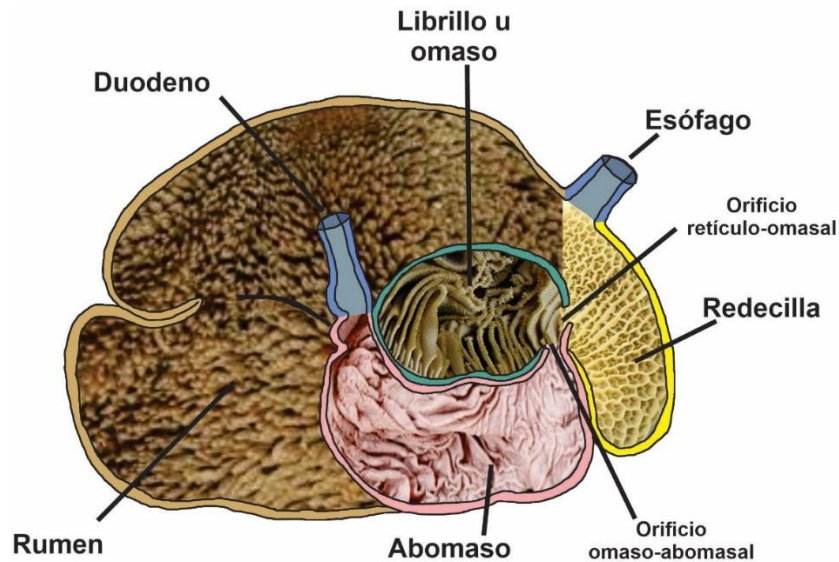


Figura 8. Estómago multicavitario de los rumiantes. Autora: SEP (ver ref.)

Proceso digestivo de los rumiantes

Los animales adultos, luego de enrollar y arrancar el pasto, lo mastican y salivan añadiendo urea y bicarbonato, elementos que ayudan en la digestión. El bolo alimenticio es trasladado por el esófago hacia los dos primeros prestómagos, el rumen y el retículo (**Fig. 9A**), este proceso dura unas 6 h. En el rumen se encuentra la microbiota que transforma a la celulosa y a otras moléculas orgánicas de las pasturas en ácidos grasos volátiles que son absorbidos en rumen y retículo. Luego, el contenido pasa al omaso, donde se absorben, principalmente, agua y minerales. Finalmente, el contenido llega al abomaso, en el que las enzimas desdoblan las proteínas. Los rumiantes se denominan así por su capacidad de rumiar, acción en que una parte del contenido de los prestómagos es transportado nuevamente a la cavidad bucal para ser remasticado (regurgitación).

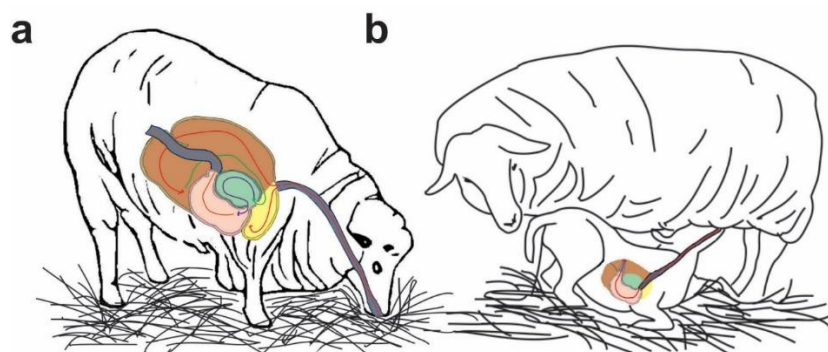


Figura 9. Recorrido del alimento desde su ingreso por la boca y esófago hacia el rumen y retículo (flechas rojas), rumen al omaso (flecha verde), del omaso al abomaso (flecha violeta) y del abomaso al intestino delgado (flecha naranja) en un rumiante adulto (a) y desde el esófago al abomaso y luego al intestino en un lactante (b). Autora: SEP (ver ref.).

Sin embargo, los rumiantes en sus primeras etapas de vida consumen leche como todos los mamíferos y es esta la que provee prácticamente la totalidad de nutrientes que necesitan para su desarrollo en ese estadio. Por lo tanto, es importante que los alimentos lleguen directamente al abomaso que es el único compartimiento que puede iniciar su digestión. Los rumiantes poseen un **surco gástrico (gotera esofágica)**, que es un canal que conduce los líquidos ingeridos, mediante un mecanismo reflejo, desde el esófago directamente hacia el abomaso mediante la contracción de su pared (**Fig. 9B**).

Surco gástrico

Se extiende desde el cardias (última porción del esófago que tiene forma de embudo invertido) al orificio retículo-omasal (**Fig. 10A**). Este surco está formado por un fondo bordeado por dos gruesos pliegues, los labios derecho e izquierdo.

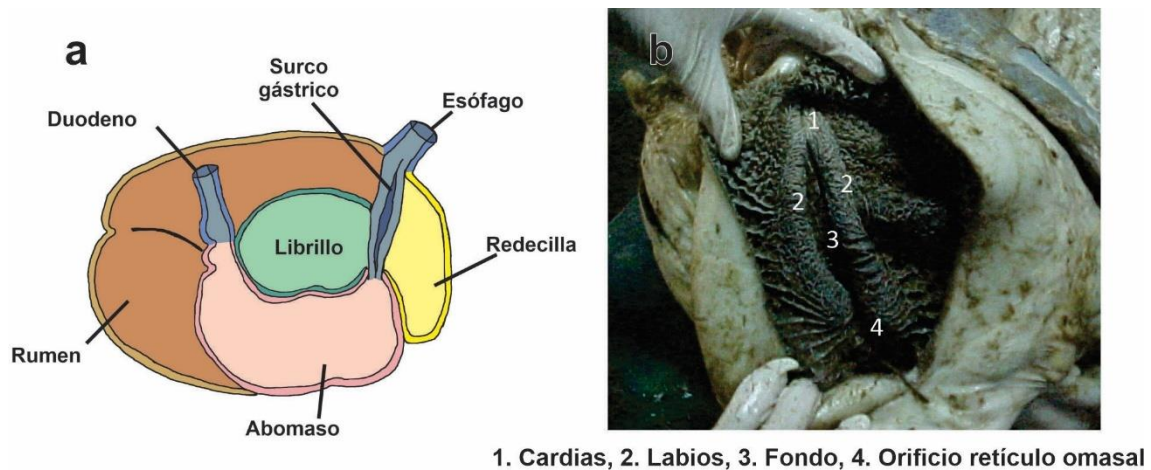


Figura 10. a. Representación esquemática del surco gástrico. Autora: SEP (ver ref.)

b. Fotografía del surco gástrico, gentileza Dra. Alejandra Castro, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires (UNICEN).

El labio derecho en su extremo ventral se halla engrosado y oculta parcialmente la abertura que da paso hacia el omaso, por lo tanto, el surco conecta el esófago con el abomaso (**Fig. 10A**) y así evita el paso del alimento por el rumen y el retículo.

Todo el surco presenta una **túnica mucosa** revestida por un tejido epitelial estratificado plano cornificado con una lámina propia de tejido conectivo laxo y una delgada capa muscular de la mucosa dispuesta de forma incompleta. La **túnica submucosa** posee fibras elásticas y reticulares y se continúa con la lámina propia en las regiones carentes de muscular de la mucosa. En los pequeños rumiantes se pueden encontrar glándulas mucosas. La **túnica muscular** en la cercanía del cardias presenta fibras estriadas esqueléticas provenientes de la porción terminal del esófago. En el resto del surco la túnica muscular es lisa y se halla formada por tres capas. La primera es longitudinal y se ubica en los labios (**Fig. 10B**). La segunda capa es transversal,

está situada en el fondo del surco y por último, la más externa, es una capa longitudinal de fibras estriadas esqueléticas que se continúa con la musculatura esofágica.

En el lactante, las capas de músculo liso de los labios se contraen, por reflejo, durante la succión, como resultado, los bordes de los labios se unen y crean un canal que permite el paso de la leche. En situaciones de estrés hídrico, como en las temporadas de sequía, en el animal adulto, el surco gástrico es importante ya que permite un “atajo” para los líquidos al evitar su entrada al rumen.

Rumen o panza

El rumen actúa como una cámara de fermentación, allí hay una gran población de microorganismos anaerobios, principalmente arqueas, bacterias y protistas ciliados. Esta microbiota incluye numerosas especies que no se encuentran en ningún otro sitio, dadas las características únicas de temperatura y pH que posee la luz ruminal. Estos microorganismos son los responsables de la degradación de la celulosa y hemicelulosa y de producir, a partir de estas y otras sustancias, los **ácidos grasos volátiles de cadena corta**, que se absorben a través de la mucosa ruminal y reticular, pasan hacia la sangre y son utilizados como fuente energética por los distintos tejidos. En los terneros recién nacidos el desarrollo del rumen todavía no es completo, este desarrollo se acelera a los dos o tres meses de vida. En el animal adulto, este órgano representa el 80 % del volumen del sistema digestivo.

La pared posee evaginaciones con forma de lengüetas denominadas papilas que se observan a simple vista (**Fig. 8**); su tamaño puede variar de una región a otra. Las papilas se desarrollan durante la etapa prenatal y son pequeñas mientras el animal está lactando pero, cuando se comienza a incluir forraje en la dieta y se inician los procesos de fermentación por parte de la microbiota, las papilas aumentan rápidamente de tamaño. Estas papilas contienen solamente componentes de la túnica mucosa.

La pared del rumen está formada por tres túnicas: mucosa, muscular y serosa (**Fig. 11A**).

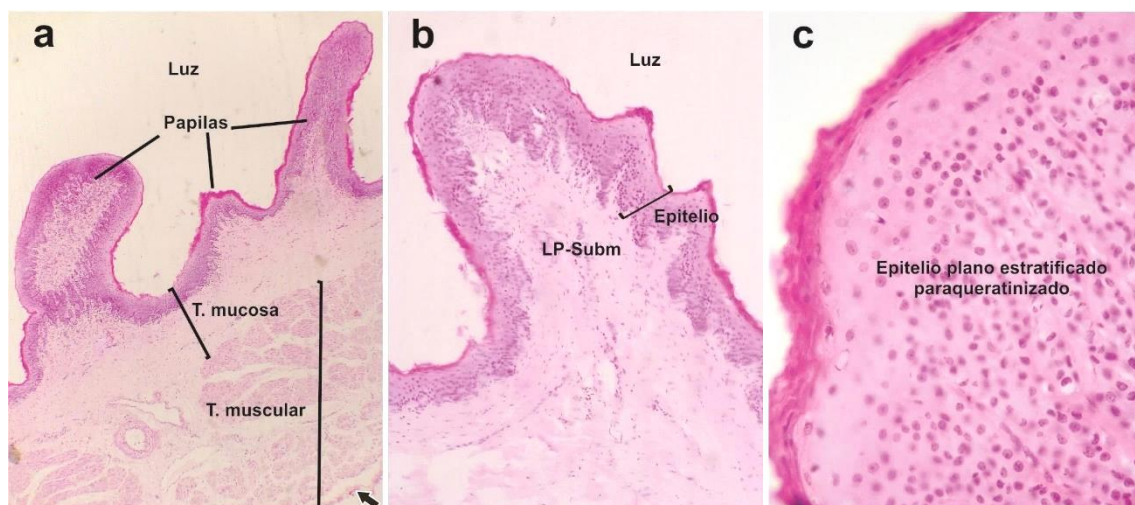


Figura 11. Microfotografías del rumen. a. Imagen panorámica que muestra las túnicas, 4x. b. Asterisco: papila, formada por la túnica mucosa, 10x. c. Asterisco: epitelio de la papila, 40x. LP-Subm: lámina propia-submucosa. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En la **túnica mucosa (Fig. 11B-C)** el epitelio ruminal es de tipo plano estratificado cornificado, en ocasiones paraqueratinizado (**Fig. 11C**), y tiene funciones de protección, de absorción y metabólicas. El tejido epitelial consta de cuatro estratos: **basal, espinoso, granuloso y córneo**. La función de protección es llevada a cabo, principalmente, por el estrato córneo, que puede tener entre dos y veinte células de espesor (en el lactante o el adulto, respectivamente). El epitelio ruminal participa en el transporte de los ácidos grasos volátiles de cadena corta obtenidos como resultado de la fermentación. Además, se transportan sodio, potasio, urea y una cantidad relativamente escasa de agua que fueron absorbidos desde la luz del órgano. Las células del estrato basal son cilíndricas, con capacidad mitótica; su membrana plasmática posee numerosos pliegues basales, lo que aumenta la superficie de contacto con los capilares. Presentan abundantes mitocondrias que sintetizan el ATP utilizado, por ejemplo, por las bombas de Na^+/K^+ que generan los gradientes electroquímicos necesarios para el intercambio de iones y sustancias con los capilares. Las células del epitelio de todos los estratos, excepto el córneo, forman un sincitio funcional ya que se hallan comunicadas mediante uniones de tipo nexo. Existen uniones ocluyentes entre las células que impiden que las bacterias de la microbiota se introduzcan en la pared, pero que dejan aperturas muy pequeñas que forman un sistema de canales intercelulares que se distienden para el paso del material absorbido. La **lámina propia-submucosa (Fig. 11B)** contiene una delgada zona de tejido conectivo laxo con una abundante red de capilares muy cercana a la lámina basal. La porción restante está formada por tejido conectivo denso con un entramado de fibras colágenas, reticulares y elásticas que en el sector que se halla próximo a la túnica muscular presenta una red de vasos sanguíneos y el plexo nervioso submucoso.

La **túnica muscular** se halla formada por haces de fibras musculares lisas separados por tejido conectivo. En este órgano la dirección de las capas (circular interna y longitudinal externa) no es tan regular como en otros debido a que su forma es sacular y no tubular. El rumen está dividido en diferentes subcompartimentos separados entre sí por dos columnas musculares gruesas denominadas pilares de la panza, que son dos proyecciones formadas por la capa interna de la túnica muscular, ricos en fibras elásticas y revestidas por la mucosa del órgano que aquí carece de papilas. Los pilares se proyectan hacia el interior del órgano y su contracción permite el libre paso de la ingesta entre los compartimentos y estimula el contacto con la microbiota para que ocurra la fermentación.

La **túnica serosa** es un tejido conectivo laxo cubierto por mesotelio, posee gran cantidad de células adiposas, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios.

Redecilla o retículo

La luz del rumen es continua con la del retículo; ambas cámaras se hallan separadas por el pliegue ruminoreticular. La contracción del retículo ejerce una acción mecánica sobre la ingesta, reduciéndola a partículas más finas; en este sitio también se produce una abundante absorción de los ácidos grasos volátiles.

La pared reticular posee numerosas proyecciones, cuya altura es algo mayor de 1 cm en los bovinos, denominadas crestas reticulares o primarias que se unen unas con otras y forman en la superficie del órgano **celdas hexagonales**, lo que da un aspecto de panal de abejas (**Fig. 8**). Estas celdas están subdivididas por crestas secundarias y terciarias que se anastomosan entre sí y gradualmente van disminuyendo de altura hasta desaparecer en el pliegue ruminorreticular. Las crestas, en su superficie lateral, presentan papilas cónicas.

La pared del retículo está formada por tres tunicas: mucosa, muscular y serosa (**Fig. 12A**). La **túnica mucosa** posee un epitelio similar al del rumen, plano estratificado paraqueratinizado. La **lámina propia-submucosa** forma el eje de las crestas. Si bien este órgano no tiene una capa muscular de la mucosa, las crestas primarias presentan en el extremo apical una condensación o rodete de tejido muscular liso (**Fig. 12B**), derivado de la capa muscular de la mucosa del surco esofágico. Al contraerse, modifica la posición de las crestas y provoca una acción mecánica sobre el contenido del órgano.

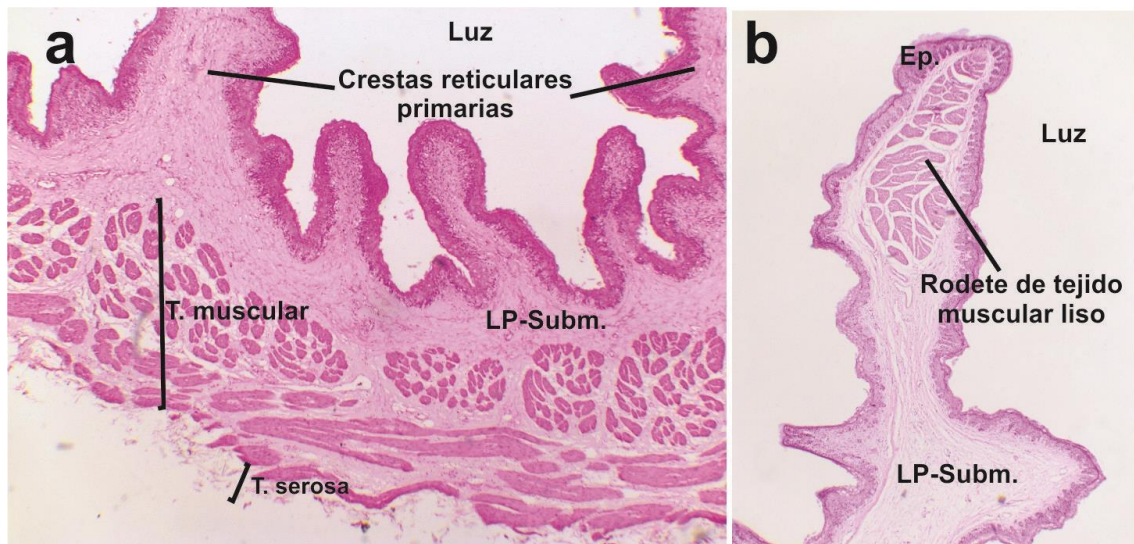


Figura 12. Microfotografías del retículo, HE. a. Imagen panorámica que muestra las tunicas, 4x. b. Cresta reticular primaria, 4x. Ep.: epitelio, LP-Subm.: lámina propia-submucosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **túnica muscular** se halla formada por dos capas de musculatura lisa, la interna se continúa con la capa longitudinal de la gotera esofágica. La capa externa, más gruesa, se continúa con el músculo transversal del surco gástrico. La **túnica serosa** es similar a la ruminal.

Omaso o librillo

La pared del omaso presenta alrededor de 100 pliegues longitudinales, que se asemejan a las hojas de un libro, denominados **láminas** u **hojas** (**Fig. 8**). Estas hojas poseen en toda su extensión pequeñas papilas cornificadas. Las hojas de primer orden (aproximadamente doce)

son las más grandes, las restantes se clasifican de segundo a cuarto orden por su longitud decreciente. El contenido omasal es triturado y comprimido entre los espacios que dejan las hojas hasta reducirse a una fina pasta por acción de las papilas córneas. Además, en el epitelio de la túnica mucosa de este órgano se absorbe agua.

La pared se halla formada por cuatro túnicas: mucosa, submucosa, muscular y serosa (**Fig. 13A**). La **túnica mucosa** presenta un epitelio estratificado plano cornificado; su lámina propia posee una extensa red vascular. La capa muscular de la mucosa es una capa gruesa y continua de fascículos de fibras dispuestos de manera longitudinal. La **túnica submucosa** posee fibras elásticas y reticulares, el plexo nervioso submucoso y abundantes vasos sanguíneos y linfáticos. La **túnica muscular** se halla formada por una gruesa capa interna circular de músculo liso y una capa longitudinal externa más delgada. La **túnica serosa** es similar a la descrita para las otras cámaras.

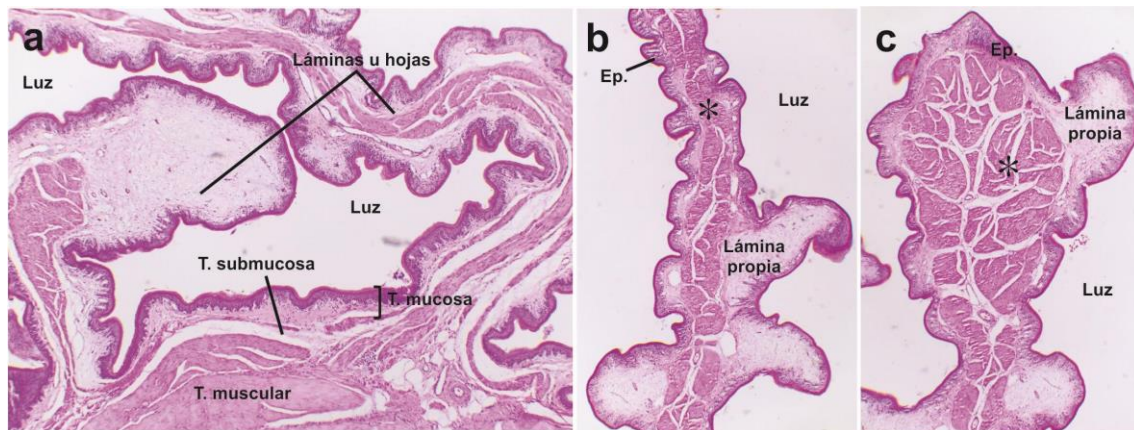


Figura 13. Microfotografías del librillo, HE. a. Imagen panorámica que muestra las túnicas, 4x. b., c. Láminas u hojas donde se observa el epitelio (Ep.), la lámina propia y la capa muscular de la mucosa (asterisco), 4x. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Abomaso o cuajar

En la zona de unión entre el omaso y el abomaso existe un pliegue de mucosa llamado **pliegue omaso-abomasal** (**Fig. 8**) que es un sitio de transición abrupta del epitelio que cambia de estratificado plano a cilíndrico simple. El tejido conectivo de la lámina propia se hace menos denso, la muscular de la mucosa es gruesa y está formada por dos capas.

El abomaso es el estómago glandular de los rumiantes. La estructura histológica del abomaso es similar a la del estómago monocavitario glandular de otros mamíferos, y está formado por tres regiones (pilórica, fúndica y cardial) que se diferencian por el tipo de glándulas que poseen en la túnica mucosa. En este órgano continúa la degradación de la ingesta que comenzó en los prestómagos.

Estómago glandular: estructura general

El estómago es una región dilatada del tubo digestivo cuya función es la degradación enzimática de los componentes del bolo alimenticio transformándolos en nutrientes digeribles. Posee dos regiones: aglandular o proventricular y glandular. La región **glandular** (que en los carnívoros y en la especie humana constituye la totalidad del órgano) tiene distintas zonas: **cardial**, **corpofúndica** y **pilórica**, denominadas así según la localización anatómica; estas poseen diferentes tipos glandulares y su extensión relativa varía entre los diferentes mamíferos. La **zona cardinal**, más cercana al esófago, tiene una considerable extensión en el cerdo, es menos extensa en las demás especies, y está ausente en algunos roedores. La **zona corpofúndica** tiene una extensión similar en las distintas especies, aunque en el cerdo es proporcionalmente menor. La **zona pilórica**, más cercana al duodeno, tiene una extensión menor en los roedores y en el cerdo, en comparación con otros mamíferos como los rumiantes, los carnívoros y el caballo (**Fig. 14**). El jugo gástrico contiene cuatro componentes esenciales: el ácido clorhídrico (HCl), enzimas (especialmente pepsina), el moco y el factor intrínseco, además de agua y electrolitos. La contracción de la musculatura gástrica permite que su contenido (el quimo) se mezcle con el jugo gástrico y que este contenido, digerido parcialmente, pase al intestino delgado.

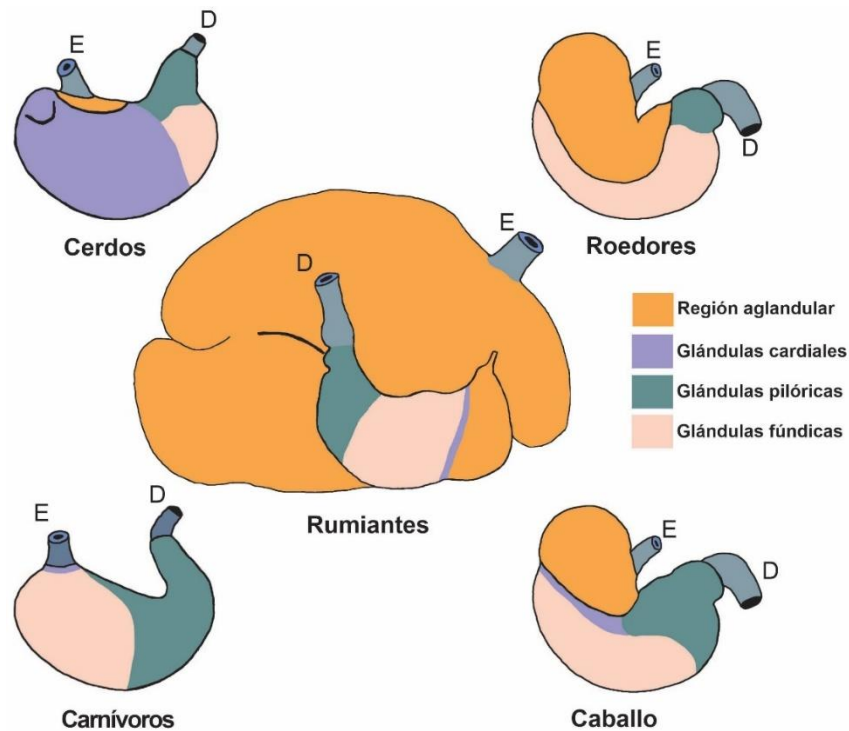


Figura 14. Estómago, esquema comparativo de sus zonas (en colores). D: duodeno, E: esófago. Autora: SEP (ver ref.)

La región glandular está conformada por las cuatro tunicas típicas del sistema digestivo (**Fig. 15A**). La **túnica mucosa** de un estómago vacío y contraído forma numerosos pliegues longitudinales que desaparecen cuando el estómago se llena. La superficie luminal de este órgano presenta pequeños orificios que contienen cavidades en forma de embudo, llamadas **fositas** o **fovéolas gástricas**. Toda

la mucosa glandular gástrica está ocupada por **glándulas tubulares ramificadas** (glándulas gástricas) que desembocan en las fositas gástricas. El tejido epitelial de revestimiento de la túnica mucosa es cilíndrico simple; las células de este epitelio son todas secretoras de moco, por lo tanto se trata de una **superficie secretora (Fig. 15B)**. El citoplasma apical de las células contiene abundantes gránulos de mucinógeno, los núcleos son ovoides y basales. El contenido de mucinógeno disminuye a medida que las células penetran en las criptas y se hacen más bajas. En la lámina propia el tejido conectivo es escaso y queda restringido a los espacios que rodean a las fositas y glándulas gástricas. En los carnívoros, entre el fondo de las glándulas y la capa muscular de la mucosa se encuentra una gruesa capa de fibras de colágeno, denominada estrato compacto. Este estrato, eventualmente, protege a la pared del estómago de la perforación por objetos punzantes que el animal pueda ingerir. La capa muscular de la mucosa es gruesa y está formada, a su vez, por dos o tres capas; algunos haces de fibras musculares lisas se extienden desde la capa más interna de la muscular de la mucosa hacia la lámina propia y discurren entre las glándulas.

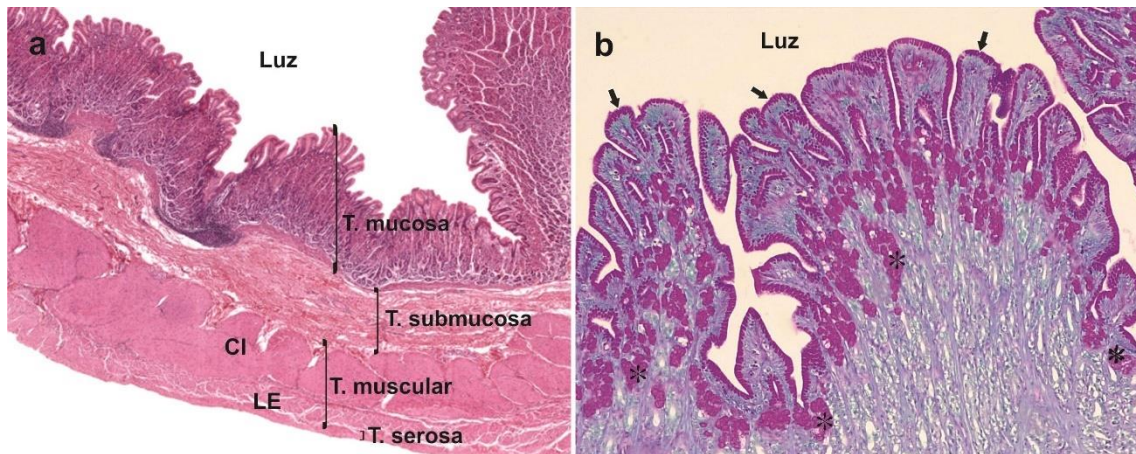


Figura 15. Microfotografías de estómago. **a.** Vista panorámica en corte longitudinal. HE. 2x. Cl: capa circular interna, LE: capa longitudinal externa. **b.** Túnica mucosa a mayor aumento. Flechas: superficie secretora; asteriscos: células con alto contenido de mucinógeno. Tricrómico/PAS. 10x. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **túnica submucosa** se compone de tejido conectivo denso irregular con vasos sanguíneos, linfáticos y el plexo de Meissner, además de células linfoides y macrófagos. La **túnica muscular** tradicionalmente se ha descrito como formada por tres capas: oblicua interna, circular media y longitudinal externa. Sin embargo, como el estómago no es tubular, su musculatura es menos regular que en otras regiones del tubo digestivo y en algunos sectores de una de las capas puede faltar o ser muy delgada. Entre las capas musculares se encuentra el plexo mientérico o de Auerbach; cuando la túnica posee tres capas musculares el plexo se localiza entre la capa circular media y la capa longitudinal externa. La **túnica serosa** es similar a la descrita para el resto del tubo digestivo.

Glándulas gástricas

La túnica mucosa del estómago se caracteriza por la presencia de glándulas tubulares ramificadas, cuyos nombres se corresponden con cada una de las zonas de este órgano. Sus adenómeros desembocan directamente en una fosita gástrica sin que exista un verdadero conducto y en cada fosita desembocan de tres a siete glándulas.

En las zonas cardial y pilórica las glándulas están formadas por células que en su mayoría secretan moco. En la zona corpofúndica las glándulas contienen varios tipos celulares, por lo tanto, producen mayor cantidad de secreción y variedad de productos secretados. Estas glándulas, además de secretar moco, son las productoras del **jugo gástrico**.

Glándulas corpofúndicas. Las glándulas corpofúndicas son glándulas tubulares simples ramificadas que ocupan la mayor parte de la superficie del estómago y contribuyen en mayor medida a la formación del jugo gástrico, no solamente por el volumen de la producción, sino también por la variedad de componentes que le aportan. Las glándulas corpofúndicas se dividen en tres sectores: **istmo**, **cuello** y **base** (fondo) (**Fig. 16A**). Presentan una luz estrecha y están formadas por diferentes tipos celulares cuya distribución es característica de cada sector. Estas células son: células madre, células mucosas del cuello, células parietales u oxínticas, células principales o cimógenas y células endocrinas.

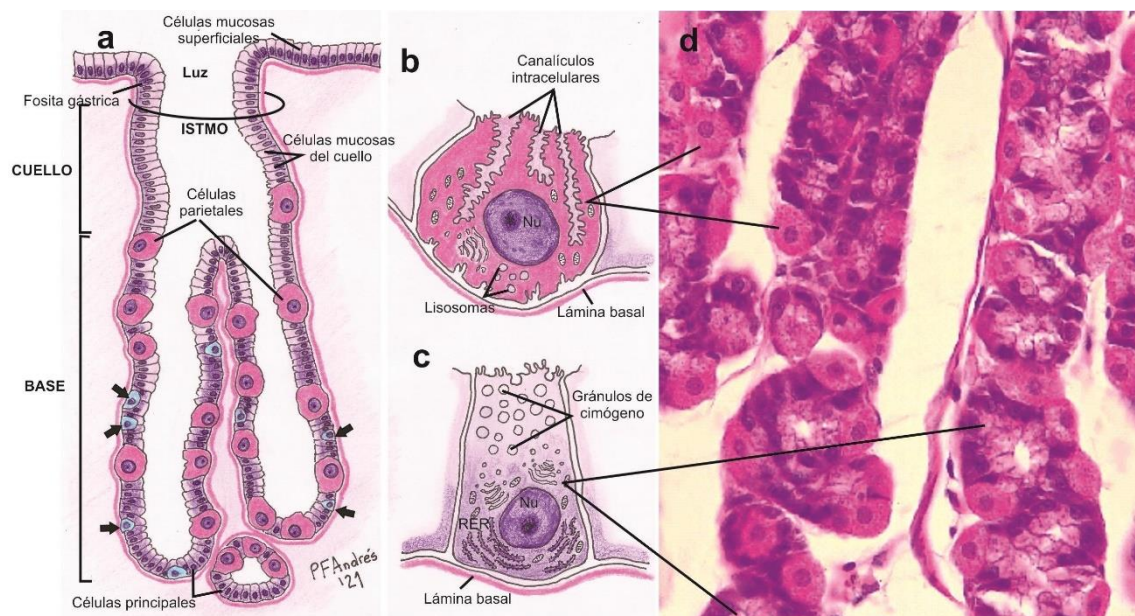


Figura 16. Esquemas y microfotografía de las glándulas gástricas. **a.** Esquema de una glándula corpofúndica, las flechas indican las células endocrinas. **b.** Célula parietal. **c.** Célula principal. **d.** Microfotografía de la región corpofúndica del estómago. HE. 40x. Autor: PFAL (ver ref.)

Microfotografía Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **istmo** es un segmento corto de conexión con la fosita, contiene células madre y células parietales. El **cuello** es angosto y bastante largo, posee células madre, células mucosas del cuello y células parietales. La **base** o fondo es de mayor amplitud y suele dividirse en dos o tres ramas que llegan hasta la capa muscular de la mucosa; posee células parietales y células principales. Otro grupo celular que se encuentra distribuido en el cuello y la base de las glándulas son las células endocrinas.

Las **células madre** son cilíndricas bajas. Se encuentran tanto en el istmo como en el cuello, y originan a todos los tipos celulares de las glándulas. A medida que las células mucosas de la superficie secretora y de las fositas van muriendo, las células hijas migran hacia las fositas para reemplazarlas. Las células mucosas se renuevan cada cuatro a siete días. Por el contrario, las células hijas que reemplazarán a las células de las glándulas, migran en sentido opuesto y se diferencian a los otros tipos celulares, este recambio es más lento.

Las **células mucosas del cuello (Fig. 16A)** pueden aparecer en grupos o aisladas entre las células parietales. Son cilíndricas bajas con núcleos basales. El mucinógeno que se encuentra en los gránulos apicales es diferente en su composición al secretado por las células de la superficie secretora y posee propiedades antimicrobianas.

Las células **parietales (Fig. 16A-B-D)** se encuentran en los tres segmentos de las glándulas gástricas, aunque son escasas en el istmo. Son las productoras del **HCl** del jugo gástrico. Son células grandes, redondeadas o poliédricas, de núcleo central y esférico. En los cortes coloreados con HE, el citoplasma es muy eosinófilo como consecuencia de la abundancia de mitocondrias. Se caracterizan por presentar invaginaciones profundas de la membrana plasmática apical que forman un sistema de canaliculos intracelulares (**Fig. 16B, 17**) que rodean al núcleo y que está mucho más desarrollado cuando las células son activas.

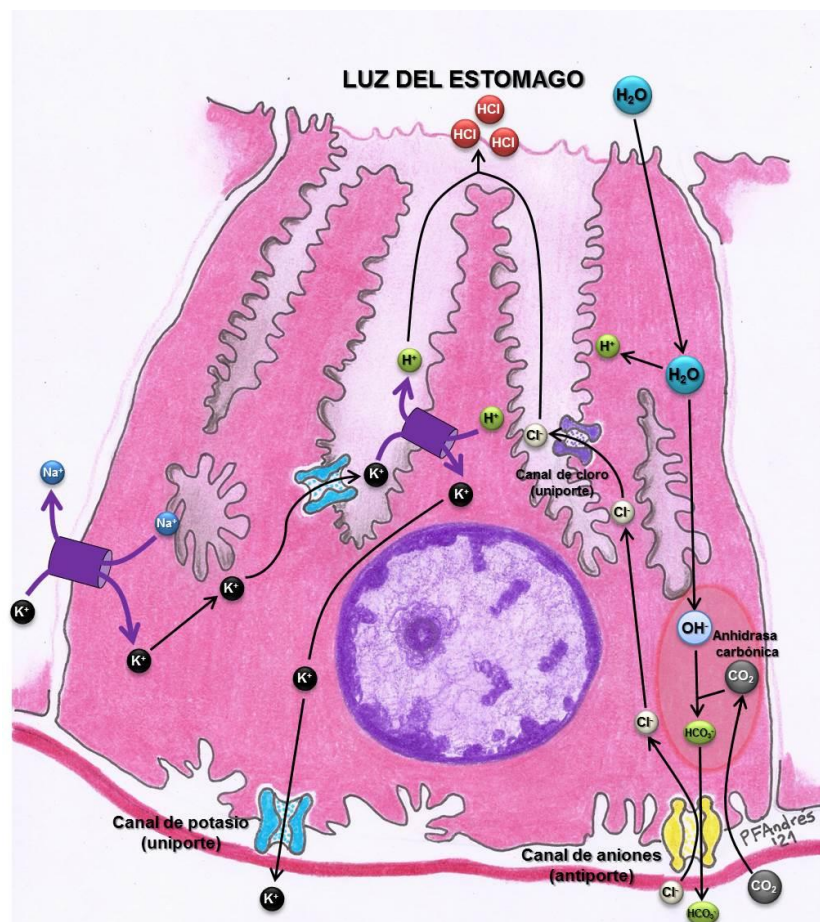


Figura 17. Célula parietal. Esquema de las cuatro etapas de la síntesis de HCl. 1) Producción de iones H^+ . Difusión de CO_2 desde la sangre a través de la membrana basal. Formación de ácido carbónico (H_2CO_3). Disociación en H^+ y HCO_3^- por acción de la anhidrasa carbónica. Aumento de H^+ en el citoplasma. 2) Transporte de iones H^+ $ATPasa H^+/K^+$ transporta H^+ hacia la luz del canaliculo intracelular. 3) Transporte de K^+ y Cl^- . Transporte de K^+ desde el canaliculo al citoplasma y de Cl^- en forma inversa. 4) Formación de HCl. Autor: PFAL (ver ref.)

En una célula en reposo, en el citoplasma cercano a la membrana plasmática existe un sistema membranoso tubulovesicular que constituye un reservorio de membranas con bombas protonicas. En una célula activa, el sistema membranoso tubulovesicular se reduce o desaparece,

porque sus componentes se fusionan con la membrana plasmática de los canalículos, aumentando no solo la superficie de las invaginaciones, sino también la cantidad de bombas de protones disponibles para la producción de HCl. La actividad secretora de las células parietales es estimulada por el sistema nervioso parasimpático, la histamina y la hormona gastrina. Luego de la estimulación se desencadenan varios mecanismos que en conjunto determinan la producción de HCl (**Fig. 17**), el que provoca un descenso de pH (pH ácido), condición que activa a las enzimas del jugo gástrico. Las células parietales, además, sintetizan y secretan el factor intrínseco, una glicoproteína indispensable para la absorción de vitamina B₁₂ en los carnívoros.

Las **células principales** (**Fig. 16A-C-D**) se encuentran en mayor cantidad en el fondo de la glándula. Presentan un núcleo basal, RER extenso, complejo de Golgi supranuclear y gránulos de diferente tamaño en la región apical. Los gránulos contienen precursores de las enzimas gástricas, especialmente la proenzima **pepsinógeno**, que tras ser exocitada se convierte rápidamente en la enzima proteolítica pepsina como consecuencia del pH ácido del jugo gástrico. Otras enzimas producidas por las células principales son la lipasa gástrica y la renina.

Las **células endocrinas** se encuentran dispersas en las glándulas gástricas (**Fig. 16A**), pertenecen al sistema neuroendocrino difuso (SNED, capítulo 19), formado por células productoras de hormonas que se localizan de forma aislada en diferentes órganos. Estas células solo se pueden identificar por métodos inmunohistoquímicos. Los principales productos secretados son **serotonina** y **ghrelina**. En el último tramo de la zona corpofúndica, cerca del píloro (antro pilórico), las células endocrinas liberan **gastrina** (**Tabla 2**).

Glándulas cardiales y pilóricas. Las glándulas cardiales son espiraladas, relativamente cortas y ramificadas, se vacían en las fositas gástricas y están revestidas por células secretoras de moco. En los caninos aparecen algunas células parietales y en los porcinos algunas células principales. También entre las células secretoras existen células del SNED. Las secreciones incluyen serotonina, motilina, glucagón pancreático, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, gastrina, neurotensina, secretina y enteroglucagón. Las glándulas pilóricas son similares a las cardiales, pero más cortas.

Estómago policavitario en camélidos

El estómago de los camélidos⁶⁷ presenta tres compartimientos: **craneal**, **intermedio** y **caudal** (**Fig. 18**). A diferencia de lo que ocurre en los ruminantes los tres compartimientos poseen áreas glandulares. El **compartimiento craneal** es el de mayor capacidad (el 83 % del volumen gástrico total) y ocupa la mayor parte del abdomen izquierdo. Está subdividido

⁶⁷ Pertenecen a la familia Camelidae tanto los camélidos sudamericanos (llamas, alpacas, guanacos, vicuñas) como los camélidos que poseen gibas: los dromedarios -una giba- y los camellos bactrianos -dos gibas-. Las llamas y las alpacas son animales domésticos de gran importancia económica y cultural en muchas regiones andinas de Argentina y otros países latinoamericanos.

externamente en un saco craneal y un saco caudal. Ambos sacos contienen porciones glandulares (sáculos glandulares) y aglandulares. Las porciones glandulares poseen estructuras con formas de celdilla en las que existen áreas revestidas por tejido epitelial plano estratificado y otras revestidas por tejido epitelial cilíndrico simple, en estas últimas se encuentran las glándulas tubulares simples que desembocan en la luz del órgano. Estas glándulas, son muy similares a las cardiales. El **compartimiento intermedio** posee un área glandular similar a la del compartimiento craneal. La superficie de la mucosa aglandular de los compartimientos craneal e intermedio no presenta papilas y está revestida por un epitelio plano estratificado no cornificado. El **compartimiento caudal** posee mayoritariamente el mismo tipo glandular que los compartimientos craneal e intermedio. La quinta parte del compartimiento caudal contiene glándulas gástricas (cardiales, corpofúndicas y pilóricas) y es el **equivalente al estómago glandular de los carnívoros** o al abomaso de los rumiantes.

En los compartimientos craneal e intermedio ocurren procesos de fermentación por la presencia de una microbiota específica. Entre los camélidos y los rumiantes no existe un parentesco cercano, la rumia es un proceso adquirido independientemente por ambos grupos durante la evolución.

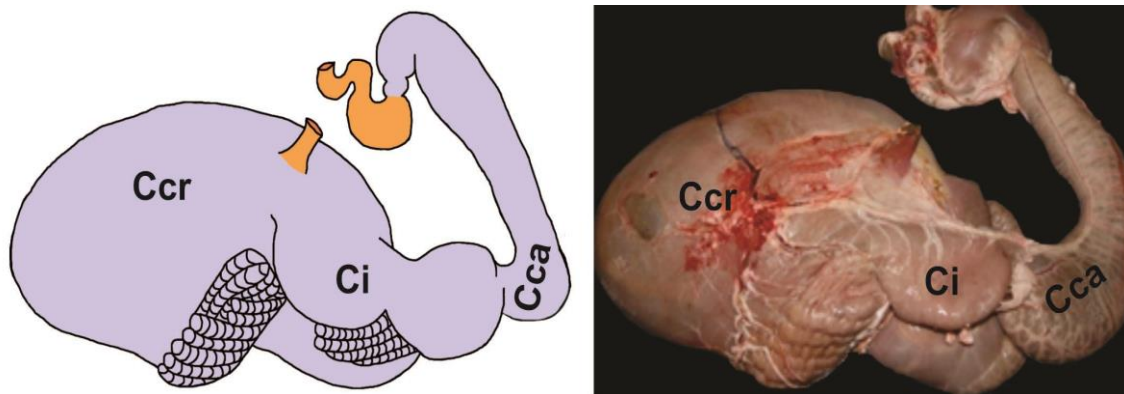


Figura 18. Estómago policavitario de camélido sudamericano: Ccr: Compartimiento craneal, Ci: Compartimiento intermedio, Cca: Compartimiento caudal. Esquema, autora: SEP (ver ref.). Fotografía gentileza Dra. Alejandra Castro, UNICEN.

Intestino delgado

El intestino delgado es un órgano tubular que se extiende desde el píloro del estómago hasta la válvula ileocecal, estructura que impide el retroceso de las sustancias que han pasado al intestino grueso. Según sus características morfológicas y funcionales se divide en **duodeno, yeyuno e íleon (Fig. 19)**. La transición entre estas tres regiones es gradual y, en general, se mantienen la mayoría de las características histológicas. Las principales funciones del intestino delgado son la digestión y la absorción. La contracción de las paredes mediante los movimientos peristálticos hace que el quimo se dirija en dirección anal; a medida que esto ocurre, los compuestos son transformados en sustancias asimilables que pueden ser absorbidos por el epitelio intestinal hacia los vasos sanguíneos y linfáticos de la lámina propia. La superficie absorbiva del

intestino delgado se incrementa por distintos rasgos estructurales y ultraestructurales que aumentan notablemente su extensión; estos son: los **pliegues circulares**, las **vellosidades intestinales**, las **criptas** y las **microvellosidades** de los enterocitos.

Los **pliegues** circulares (válvulas de Kerckring) son pliegues transversales al eje longitudinal del órgano, compuestos por las túnicas mucosa y submucosa; su amplitud es mayor en el yeyuno. Las **vellosidades** son evaginaciones en forma de dedos de guante formadas solo por la túnica mucosa que se extienden hacia la luz intestinal, son cortas y gruesas en los rumiantes pero largas y delgadas en los carnívoros. Las **microvellosidades** son especializaciones citoplasmáticas de la superficie apical de las células **Fig. 20B**).

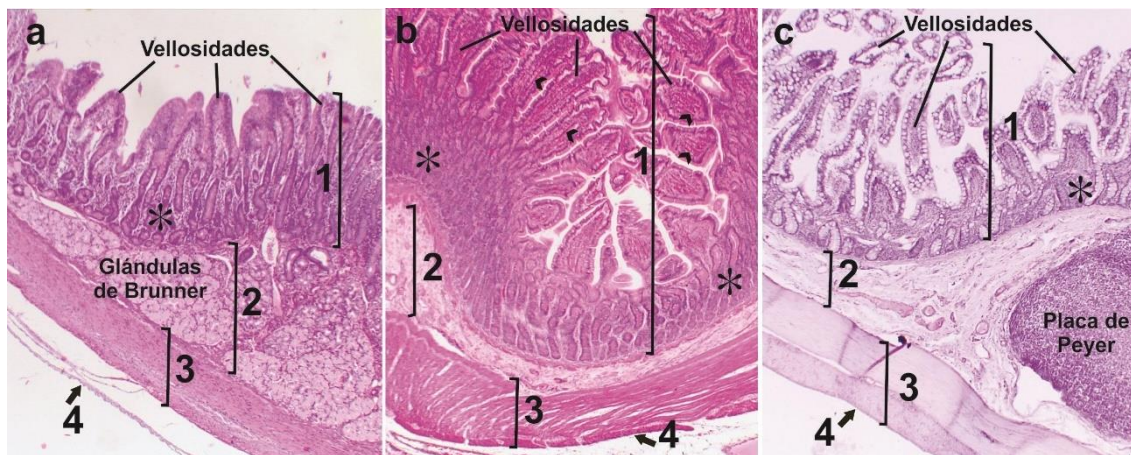


Figura 19. Microfotografías de las diferentes regiones del intestino delgado. a. duodeno, b. yeyuno, c. ileon. 1: túnica mucosa; 2: túnica submucosa; 3: túnica muscular; 4: túnica serosa; asteriscos: criptas de Lieberkühn; puntas de flechas: haces longitudinales de musculatura lisa. 4X. HE. Microfotografías Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La pared del intestino delgado posee las cuatro túnicas del tubo digestivo (**Fig. 19**). La **túnica mucosa** se caracteriza por poseer vellosidades, que se proyectan hacia la luz, e invaginaciones denominadas criptas intestinales o de Lieberkühn, que son glándulas tubulares simples que se extienden en todo el espesor de la lámina propia (**Fig. 19**). El tejido epitelial de revestimiento es cilíndrico simple, con seis tipos celulares: enterocitos o células absorptivas, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendocrinas, células madre y células M.

La lámina propia está formada por tejido conectivo laxo con una gran cantidad de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos; además contiene algunas fibras musculares lisas, vasos linfáticos y una extensa red de capilares sanguíneos fenestrados. La lámina propia constituye el eje de la vellosidad, que está revestida por tejido epitelial cilíndrico simple (**Fig. 20A-B**), y posee una vía linfática, el **vaso quilífero central** (**Fig. 20B**). El vaso quilífero es el inicio ciego de las vías linfáticas por las que circulan algunos productos absorbidos por las células epiteliales hacia el resto de las de vías linfáticas. El vaso quilífero recibe su nombre por transportar el quilo, líquido muy rico en lípidos por la presencia de los **quilomicrones** (complejos de lípidos y proteínas) que por su gran tamaño no pueden penetrar en los extremos venosos de los capilares. Estos capilares y las vénulas poscapilares que se originan a partir de ellos, transportan otros nutrientes absorbidos y representan el inicio del sistema porta venoso. La capa muscular de la mucosa

posee una capa circular interna y una longitudinal externa. Desde la capa interna se extienden finos haces de miocitos lisos hasta la punta de la vellosidad y forman un haz longitudinal en su parte central (**Fig. 19B**). Cuando estos haces se contraen producen movimientos activos de las vellosidades, que reducen su altura, por lo que el contenido de los vasos quilíferos y de los capilares sanguíneos es presionado hacia los plexos de vasos sanguíneos y linfáticos submucosos.

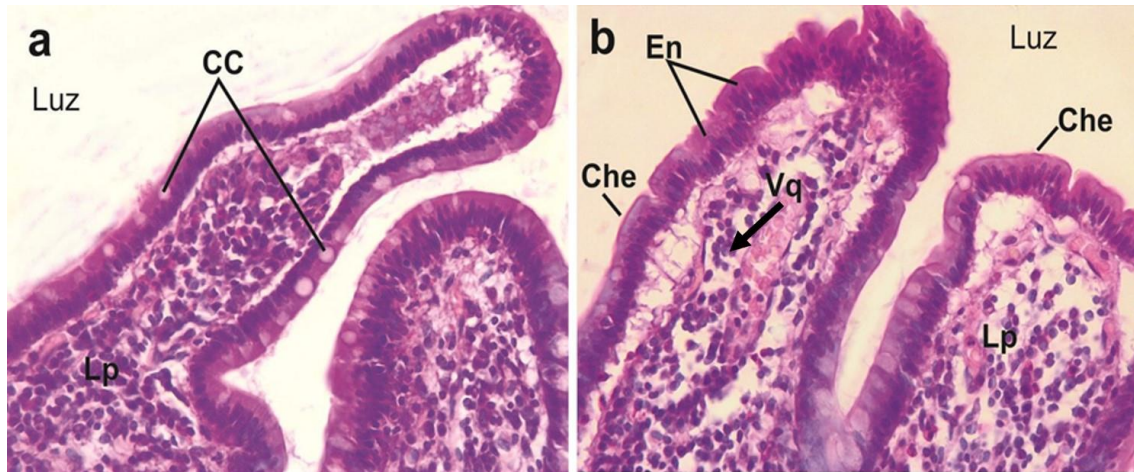


Figura 20. Microfotografías de las vellosidades intestinales, yeyuno. CC: células caliciformes; Che: chapa estriada; En: enterocitos; Flecha Vq: vaso quilífero central. HE. 40X. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **túnica submucosa** se compone de tejido conectivo denso con vasos sanguíneos y vías linfáticas de mayor tamaño, también se encuentra el plexo de Meissner. La túnica submucosa, en el duodeno, contiene glándulas tubuloalveolares: las glándulas de Brunner (**Fig. 19A**). Los conductos excretores de estas glándulas poseen tejido epitelial cilíndrico bajo, perforan la capa muscular de la mucosa y desembocan en la base de las criptas intestinales. Estas glándulas están presentes en todos los animales domésticos, aunque pueden variar la distribución y el tipo de secreción. En el perro se hallan solamente en la porción proximal del duodeno, en cambio en el caballo pueden extenderse hasta el yeyuno. Son glándulas mucosas en los perros y rumiantes, serosas en los cerdos y caballos y seromucosas en los gatos. El producto de secreción mucoso lubrica el epitelio superficial del duodeno y lo protege de la acidez del jugo gástrico que llega junto al quimo. La **túnica muscular** posee las dos capas características, capa circular interna y longitudinal externa, separadas por una cantidad variable de tejido conectivo en el que se ubican el plexo de Auerbach y los cuerpos de las células intersticiales de Cajal. Las contracciones musculares generan, por un lado, los movimientos que permiten la mezcla del contenido y, por otro lado, los movimientos peristálticos que permiten su avance. Durante el ayuno, la motilidad del intestino presenta **complejos motores migrantes (mmc)** que son contracciones peristálticas que atraviesan fases características. De este modo se vacía la luz intestinal de componentes no digeribles y se impide la acumulación de desechos y el crecimiento bacteriano incontrolado. La **túnica serosa** presenta la estructura típica.

Túnica mucosa

Células del epitelio de revestimiento

El tejido epitelial cilíndrico simple que reviste a la túnica mucosa está compuesto por las células madre, los enterocitos (células absorptivas), las células caliciformes, las células de Paneth, las células enteroendocrinas y las células M.

Las **células madre** se encuentran en la base de las criptas de Lieberkühn, originan a todas las células maduras del epitelio intestinal que se describen a continuación. Las células hijas que se diferenciarán a enterocitos o a células caliciformes se dividen por mitosis varias veces después de abandonar el fondo de la glándula intestinal y ascienden por la vellosidad. Ambos tipos celulares tienen una vida media, según la especie, de entre tres días y una semana hasta que mueren por apoptosis y se desprenden hacia la luz intestinal. Las células hijas que se diferenciarán a células enteroendocrinas se dividen una sola vez antes de diferenciarse y migran junto con los enterocitos y las células caliciformes, pero a un ritmo más lento. Las células que se diferenciarán a células de Paneth se dirigen hacia la parte basal de la cripta. Las células de Paneth tienen una vida media de un mes. La proliferación de las células madre y la diferenciación a las diferentes poblaciones celulares están reguladas mediante mecanismos paracrinos por las células de Paneth y los fibroblastos de la lámina propia.

Los **enterocitos (Fig. 20A-B)**, son células cilíndricas altas con un núcleo en posición basal. Su superficie apical presenta microvellosidades, que en los cortes coloreados con HE se observan en conjunto como un borde refringente de alrededor de 1µm de espesor denominado ribete en cepillo o chapa estriada (**Fig. 20B**). El glicocálix que cubre a las microvellosidades es muy grueso y contiene enzimas (sintetizadas por los enterocitos) que culminan la degradación de distintas sustancias de manera que pueden ser absorbidas. Los enterocitos están unidos entre sí y a las otras células del epitelio por uniones ocluyentes, lo que forma una barrera entre la luz intestinal y el compartimiento intercelular epitelial. Por este motivo, la absorción del contenido luminal solo puede tener lugar a través de la superficie apical lo que permite la selectividad de las sustancias transportadas.

Las **células caliciformes (Fig. 20A)** están ubicadas entre los enterocitos, son células con forma de cáliz o copa, la región basal es estrecha y allí se encuentra el núcleo. En la región apical se hallan los gránulos de mucinógeno, éstos se tiñen débilmente con la técnica de HE, pero son PAS positivos. Estas células aumentan en cantidad desde el duodeno hasta la porción terminal del íleon. El mucinógeno secretado por las células caliciformes tiene una acción lubricante que facilita el pasaje del contenido intestinal en especial cuando disminuye la cantidad de agua. Además, la secreción conjunta de las células caliciformes y de las glándulas de Brunner forman una capa de moco que tiene una acción protectora del epitelio superficial, porque posee IgA que, junto con la lisozima y las defensinas antibacterianas, permite responder frente a microorganismos patógenos y regular la microbiota propia del órgano.

Las **células de Paneth**, se encuentran en la base de las criptas de Lieberkühn, son células piramidales, con núcleo basal y gránulos de secreción supranucleares muy eosinófilos en algunas especies y menos notorios en otras. En algunas especies, como en los perros y gatos, no se ha podido demostrar su existencia. Los gránulos contienen enzimas antibacterianas (lisozima) y péptidos antibacterianos (defensinas), entre otras sustancias. Debido a su acción antibacteriana desempeñan un importante rol en la regulación de la microbiota normal del intestino delgado.

Las **células enteroendocrinas** son parte del SNED, están dispersas entre las otras células del epitelio de revestimiento. En general son más abundantes en el duodeno y yeyuno. Estas células son las productoras de diversas hormonas (**Tabla 2**) que tienen acciones endocrinas y paracrinas.

Las **células M** son enterocitos modificados que se encuentran en el tejido epitelial de revestimiento en las placas de Peyer. Estas células poseen micropliegues en su superficie apical y mediante vesículas endocíticas captan microorganismos y macromoléculas desde la luz intestinal. Su función es la de transportar antígenos, de este modo, las sustancias que se introducen al organismo desde la luz intestinal por medio de las células M entran en contacto con las células del sistema inmune al alcanzar la superficie basolateral.

Tabla 2. Acciones estimulantes e inhibitoras de las hormonas gastrointestinales

Hormona	Sitio de síntesis	Acción principal	
		Estimula	Inhibe
Serotonina	Células endocrinas del estómago.	Función intestinal y movimientos gastrointestinales.	Regulación del apetito y percepción del hambre. Liberación hipotalámica de gonadotrofinas.
Ghrelina	Células endocrinas del estómago.	Secreción de hormona del crecimiento (GH o STH). Apetito y percepción del hambre.	Metabolismo de los lípidos. Utilización de las grasas en el tejido adiposo.
Somatostatina	Células endocrinas de la mucosa de todo el tubo digestivo.		Liberación de gastrina. Secreción ácida gástrica. Liberación de otras hormonas gastrointestinales.
Gastrina	Células endocrinas del estómago, páncreas y duodeno.	Secreción ácida gástrica.	
Secretina	Células endocrinas del estómago y duodeno.	Secreción de enzimas pancreáticas. Secreción de ión bicarbonato por el páncreas. Crecimiento pancreático.	Secreción ácida gástrica.
Colecistoquinina (CCK)	Células enteroendocrinas del duodeno y yeyuno.	Contracción de la vesícula biliar. Secreción de enzimas pancreáticas. Secreción de ión bicarbonato por el páncreas. Crecimiento pancreático.	Vaciamiento gástrico.
Motilina	Células enteroendocrinas del duodeno y yeyuno.	Motilidad gástrica e intestinal.	
Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Células enteroendocrinas del duodeno y yeyuno.	Liberación de insulina.	

Diferencias morfológicas entre duodeno, yeyuno e íleon

Las distintas regiones del intestino delgado tienen diferencias morfológicas con respecto a las tunicas mucosa y submucosa. La primera porción, el duodeno (**Fig. 19A**), se caracteriza por presentar numerosas vellosidades delgadas y largas, escasas células caliciformes, pero generalmente se lo identifica por la presencia de las glándulas de Brunner en la túnica submucosa. El yeyuno (**Fig. 19B**) presenta un mayor desarrollo de las criptas Lieberkühn, las vellosidades son muy similares a las del duodeno aunque gradualmente se van disminuyendo de altura hacia caudal, la cantidad de células caliciformes aumenta y en la lámina propia hay tejido linfoide nodular. En el íleon (**Fig. 19C**) las vellosidades son cortas y gruesas y están más separadas unas de otras; las células caliciformes son muy abundantes lo que le da un aspecto poco coloreado al epitelio. El desarrollo del tejido linfoide es mayor y forma las placas de Peyer.

Funciones

El intestino delgado realiza **procesos digestivos** no solo por la acción del jugo pancreático y la bilis liberados a su luz, producidos por el páncreas y el hígado respectivamente, sino también por las enzimas sintetizadas por los enterocitos y expuestas en el dominio apical de sus membranas.

En el intestino delgado se lleva a cabo, además, la mayor parte de la **absorción** que se realiza en el sistema digestivo. La función absorptiva la realizan los enterocitos e incluye el transporte de agua, iones, sustancias nutritivas degradadas y otras moléculas desde la luz intestinal hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. La vitamina B₁₂ es un nutriente esencial de gran tamaño captado por la región distal del íleon.

Los iones Na⁺ absorbidos captados desde la luz por canales iónicos, son bombeados por transporte activo al espacio intercelular por la ATPasa Na⁺K⁺ localizada en el dominio basolateral de la membrana. De este modo la concentración de iones Na⁺ en el interior de la célula es menor que en el exterior. Esta diferencia en la concentración de Na⁺ permite que la glucosa ingrese al enterocito por transporte activo secundario. Luego, este monosacárido sale de la célula por transportadores del dominio basolateral de la membrana y es incorporada a los capilares sanguíneos. La galactosa es transportada por mecanismos similares al de la glucosa, al igual que varios aminoácidos. En cambio, los triacilglicéridos son transportados por la circulación linfática como parte de los complejos moleculares denominados quilomicrones. Por tal motivo, los vasos sanguíneos y linfáticos participan complementariamente en los procesos de transporte de los nutrientes absorbidos en el intestino.

Los triacilglicéridos culminan su degradación en el intestino delgado por la lipasa pancreática; los ácidos grasos resultantes son emulsionados por los ácidos biliares y se forman micelas, que son incorporadas por los enterocitos. En el interior de las células absorptivas los ácidos grasos son resintetizados a triacilglicéridos por el REL. Los triacilglicéridos, junto con el colesterol y los fosfolípidos absorbidos forman unidades globulares que se acoplan a proteínas para formar qui-

lomicrones, que son excitados a la MEC e ingresan al vaso quilífero central. Desde allí los quilomicrones son transportados por el sistema de vasos linfáticos al conducto torácico y a la sangre venosa. La linfa intestinal posee aspecto lechoso por el alto contenido de lípidos.

Intestino grueso

En los animales domésticos el **intestino grueso** está dividido en: **ciego**, **colon** (ascendente, transverso, descendente), **recto** y **canal anal**. En este sector del tubo digestivo se produce la absorción de agua, electrolitos y vitaminas, la secreción de moco y la peristalsis retrógrada que prolonga el tiempo que el contenido intestinal permanece en el tubo digestivo. Los animales herbívoros, con excepción de los rumiantes, tienen un intestino grueso más largo con una microbiota abundante y diversa, responsable de la digestión de la celulosa consumida. Aunque hay muchas diferencias anatómicas entre las especies, en general, la estructura histológica de este órgano es muy similar en todos los mamíferos.

La pared del intestino grueso está formada por las tunicas mucosa, submucosa, muscular y serosa (**Fig. 21A**). La **túnica mucosa** tiene una superficie carente de vellosidades. Posee un tejido epitelial cilíndrico simple que reviste las abundantes criptas de Lieberkühn que son más largas que en el intestino delgado. Dentro de los tipos celulares que integran ese epitelio existen: células madre, enterocitos, células enteroendocrinas y células caliciformes. Las **células madre** se localizan en la base de la cripta y cuando sus células hijas se diferencian, siempre migran hacia la luz del órgano, al no existir células de Paneth. Los **enterocitos** son las células que absorben agua y electrolitos, y en el cerdo, caballo y rumiantes además, intervienen en la absorción de ácidos grasos de cadena corta. Las **células caliciformes** (**Fig. 21b**) son muy abundantes en toda la mucosa del intestino grueso pero son más numerosas en su segmento distal, secretan el mucinógeno que en la luz forma la capa de moco que protege a la mucosa y favorece el pasaje del contenido intestinal. Las **células enteroendocrinas** son más escasas que en el intestino delgado. La lámina propia está constituida por tejido conectivo laxo con una gran variedad de tipos celulares. Existen fibroblastos que se disponen formando una capa alrededor de las criptas (fibroblastos pericrípticos) y regulan los procesos de proliferación y diferenciación celular en la cripta.

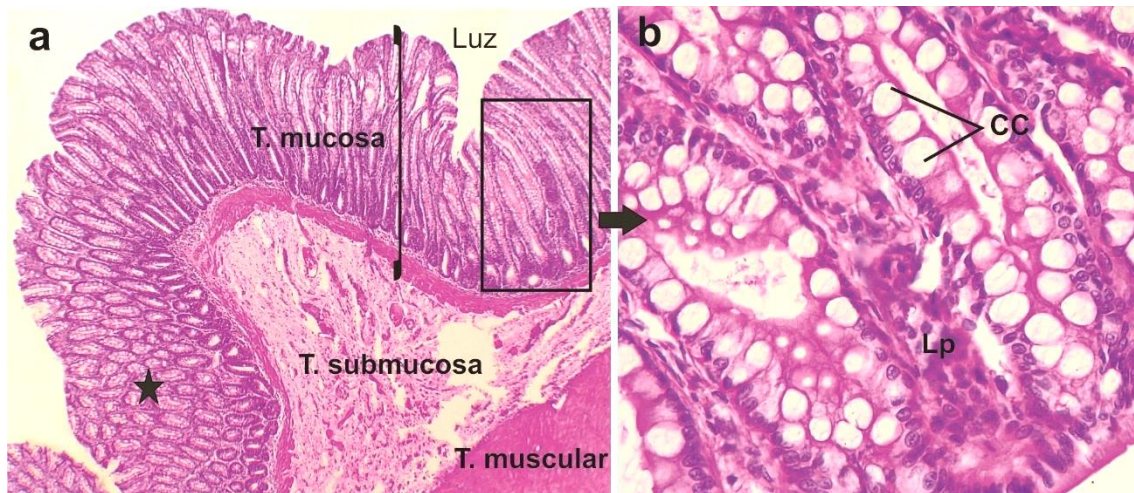


Figura 21. Microfotografías de intestino grueso. a. Imagen panorámica, criptas de Lieberkühn en cortetransversal (estrella) y longitudinal (recuadro). 4X. b. Sector de las criptas de Lieberkühn a mayor aumento. CC: células caliciformes; Lp: lámina propia. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La capa muscular de la mucosa está formada por haces de fibras musculares lisas dispuestas en una capa circular interna y una capa longitudinal externa; en general es gruesa, pero su espesor puede variar según el tramo específico de intestino y la especie animal. La **túnica submucosa** está formada por tejido conectivo denso, tejido adiposo blanco y tejido linfoide. En el ciego este último tejido es muy abundante y forma nódulos linfoides en todas las especies domésticas. En el cerdo, perro y ruminantes los nódulos linfoides se localizan en la cercanía de la válvula ileocecal, mientras que en el gato y el caballo se encuentran concentrados cerca del apéndice del ciego. La **túnica muscular** presenta las dos capas típicas, y entre ellas se encuentra el plexo mientérico. La capa longitudinal externa es discontinua debido a que forma bandas longitudinales aplanadas que junto con fibras elásticas forman las cintas o *taenias coli*, presentes en el cerdo, el caballo y los camélidos. La **túnica serosa** es similar a la descrita para el resto del tubo digestivo; sin embargo, el segmento caudal del recto es retroperitoneal, y está revestido por una túnica adventicia que es continua con la fascia.

Recto

El **recto** es la parte terminal del intestino grueso que se extiende desde la entrada de la pelvis hasta el ano (**Fig. 22**). Está dividido en una parte peritoneal y otra retroperitoneal. En los ruminantes la mucosa rectal forma pliegues longitudinales llamados columnas rectales. La lámina propia del recto de todas las especies domésticas posee plexos venosos y en el canino se encuentran numerosos nódulos linfoides (**Fig. 22a**) que forman pequeñas depresiones visibles macroscópicamente denominadas fositas rectales.

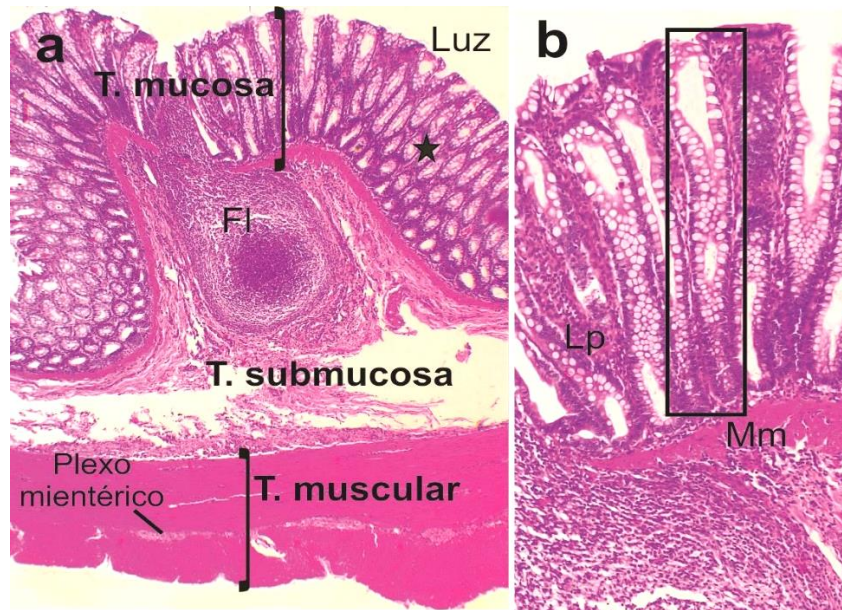


Figura 22. Microfotografías del recto. a. Imagen panorámica. Estrella: criptas de Lieberkühn. 4X. b. Sector de las criptas de Lieberkühn, el recuadro muestra la forma tubular de estas glándulas. 10X. HE. FI: folículo linfoide; Lp: lámina propia; Mm: capa muscular de la mucosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Canal anal y ano

El **canal anal** es el segmento final del intestino. La línea ano-rectal es el límite donde cambia el revestimiento del recto, que pasa a ser epitelial plano estratificado no cornificado. En la mayoría de los mamíferos, pero no en caballo y ruminantes, en esta región hay numerosas glándulas, que se denominan de acuerdo con su localización anatómica: glándulas anales, circumanales y de los sacos anales (**Fig. 23A**). En el cerdo y en los carnívoros la mucosa del canal anal presenta tres zonas diferentes: columnar, intermedia y cutánea. En la **zona columnar** o **anterior** el tejido epitelial forma pliegues longitudinales, las columnas anales, y la lámina propia-submucosa posee **glándulas anales**, que son glándulas sudoríparas tubuloalveolares modificadas que desembocan en el ano. La **zona intermedia** es muy estrecha y la **zona cutánea** es la piel. En los carnívoros se encuentran **glándulas circumanales** o **glándulas hepatoides**, que están compuestas por dos porciones: una superficial con glándulas sebáceas típicas y una profunda formada por células hepatoides denominadas así por su aspecto, similar al de las células más abundantes del hígado (hepatocitos). Estas células son cúbicas, con citoplasma acidófilo finamente granular y núcleo laxo. Estas glándulas tienen una gran importancia en la medicina veterinaria porque en el perro son sitios frecuentes de origen de neoplasias.

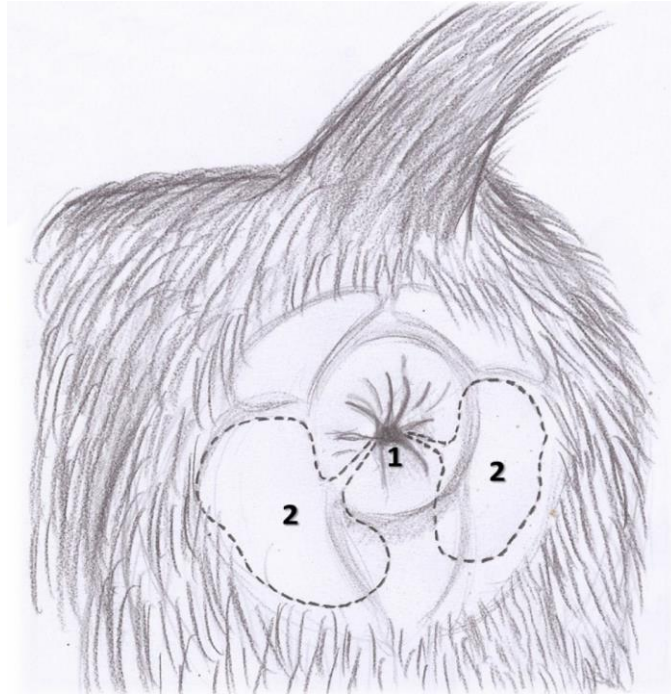


Figura 23. Sacos anales del perro. 1: orificio anal; 2: ubicación de los sacos anales. Autor: PFAL (ver ref.).

Los carnívoros y algunos roedores poseen **sacos anales** o **senos perianales**, que son órganos bilaterales cutáneos ubicados entre el canal anal y el músculo del esfínter externo del ano (**Fig. 23**). Poseen conductos que desembocan en el ano, en la unión entre la zona intermedia y la cutánea. Están revestidos por un tejido epitelial plano estratificado cornificado y una lámina propia-submucosa de tejido conectivo denso y fibras musculares lisas. Cada saco contiene glándulas murales que se abren en ellos, el adenómero varía según la especie, por ej., en los caninos son **glándulas tubulares sudoríparas apocrinas**, mientras que en los felinos además se encuentran **glándulas sebáceas**.

En los caninos los sacos anales tienen relevancia clínica, ya que son propensos a la oclusión, impactación (acumulación de secreción espesa que no puede ser excretada a través de los conductos), dilatación e infección. La secreción de estos sacos lubrica a las heces, y por la presencia de sustancias odoríferas permite el reconocimiento entre congéneres, importante para los comportamientos sociales.

Referencias

- Aschenbach, J.R., Zebeli, Q., Patra, A.K., Greco, G., Amasheh, S. y Penner, G.B. (2019) Symposium review: The importance of the ruminal epithelial barrier for a healthy and productive cow, *Journal of Dairy Science*, 102(2), pp. 1866-1882.
DOI:10.3168/jds.2018-15243.
- Banks, W.J. (1993) *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra}. ed. Missouri: Mosby Inc.

- Brüel, A., Christesen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015) *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Butendieck, E. y Vargas, L. (1998) Presencia y distribución de las papilas linguales en la alpaca (*Lama pacos* Linnaeus, 1758), *Archivos de Medicina Veterinaria*, 30(2), pp. 29-36. DOI.org/10.4067/S0301-732X1998000200003.
- Casas, A., Cianzio, D., Rivera, A., Cantisani, L. y Añeses, L. (2001) Estimación de la edad de los vacunos por sus incisivos, *Boletín 299 Estación Experimental Agrícola*, pp. 1-4.
- Correa Alarcón, F. (2006) Estudio del desarrollo de los estómagos de los rumiantes, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Granma, Unidad Docente Santiago de Cuba.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Eerdunchaolu, Takehana, K., Kobayashi, A., Baiyin, Cao, G. F., Andrén, A., Iwasa, K. y Abe, M. (1999) Morphological characterization of gland cells of the glandular sac area in the complex stomach of the bactrian camel (*Camelus bactrianus*), *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 28(3), pp. 183-191. DOI:10.1046/j.1439-0264.1999.00185.x.
- Fowler, M.E (2010) *Medicine and Surgery of Camelids*. 3^{ra} ed. Singapur: Willey- Blackwell.
- Galotta, D.R., Galotta, J.M. y Márquez, S.G. (1994) Proposiciones relativas a la nomenclatura de los compartimientos del estómago de los camélidos sudamericanos, *Revista Ciencias Agrarias y Técnicas Alimentarias – Universidad Católica Argentina*, pp. 11-12, 10-17.
- Gázquez Ortiz, A. y Blanco Rodríguez, A. (2004) *Tratado de Histología Veterinaria*. Barcelona: Masson D.L.
- Jakab, C., Rusval, M. y Szabo, Z. (2009) Expression of the claudin-4 molecule in benign and malignant canine hepatoid gland tumors, *Acta Veterinary Hungarica*, 57(4), pp. 463-475. DOI:10.1556/AVet.57.2009.4.1
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2015) *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- König, H. y Liebich, H-G. (2011) *Anatomía de los Animales Domésticos. Tomo 2. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 3^{ra} ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Nara, T., Yasui, T., Fujimori, O., Meyer, W. y Tsukise, A. (2011) Histochemical analyses of antimicrobial substances in canine perianal skin with special reference to glandular structures, *Journal of Veterinary Medicine*, 42(2), pp. 105-113. DOI:10.1111/j.1439-0264.2012.01171.x.
- Pawlina, W. (2015) *Ross-Histología Texto y Atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Olaechea Ramos M.A., Sovero Gaspar, A. y Gutiérrez-Ventura, F. (2018) Evaluación anatómica del paladar blando mediante resonancia magnética, *Revista Estomatológica Herediana*, 28 (3), pp. 201-212. DOI.org/10.20453/reh.v28i3.3398.
- Pochón D.O. (2001-2002) Surco reticular de los rumiantes, Revisión bibliográfica. *Revista Veterinaria*, 12/13(1-2), pp. 34-44.
- Porter E.M., Bevins C.L., Ghosh D. y Ganz T. (2002) The multifaceted Paneth cell, *CMLS, Cellular and Molecular Life Sciences*, 59(1), pp. 156-170. DOI:10.1007/s00018-002-8412-z.

- Shabadash, S.A. y Zelikina, T.I. (2004) The tail gland of canid, *Biology Bulletin*, 31(4) pp. 367-376. DOI:10.1023/B:BIBU.0000036941.18383.bd.
- Vera Ogalde, C. (1935) Sobre la anatomía microscópica de las crestas palatinas en el hombre y en algunos mamíferos, *Prensas de la Universidad de Chile*, pp. 428-443.
- Yazigi, R.G. (2006) Rincones olvidados de la gastroenterología: Las células intersticiales de Cajal, *Gastroenterología Latinoamericana*, 17(1), pp. 35-42.

Referencias de figuras

- Figuras 1, 2, 17 y esquemas en figuras 3, 16 y 23. Autor: Med. Vet. Pedro F. Andrés Laube, FCV-UNLP.
- Figuras 4, 6, 11-13, 15, 19-22 y microfotografías en figuras 3 y 16. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 5, 7, 8, 9, 14 y esquemas en figuras 4, 10, 18. Autora: Dra. Silvia E. Plaul, FCV-UNLP.
- Figuras 10 y 18 (fotografías) Gentileza de la Dra. Alejandra Castro, Universidad Nacional del Centro de la provincia de Bs. As. (UNICEN).

CAPÍTULO 15

Dientes

Claudio G. Barbeito

Introducción

Los dientes son órganos que existen en la mayoría de los vertebrados, están especializados para la captura del alimento y la masticación; aunque también se utilizan en la defensa y el ataque ante individuos de la misma o de otras especies. Se encuentran dentro de la cavidad bucal unidos a los huesos maxilar y mandibular. Algunos grupos de vertebrados como las tortugas y aves actuales, y dentro de los mamíferos las ballenas y los osos hormigueros, perdieron sus dientes durante la evolución.

En los mamíferos los dientes son **tocodontes** porque están alojados en cavidades especiales, los **alveolos dentarios**, de los huesos mencionados. Se mantienen unidos al alveolo correspondiente mediante el **ligamento periodontal**. La articulación entre el diente y los alveolos dentarios es una gonfosis, en ella intervienen las fibras cortas que forman el ligamento periodontal y unen la raíz del diente con la pared del hueso alveolar. La **encía** (gingiva) es el área de la mucosa oral que cubre al hueso alveolar a la altura del cuello del diente. La mucosa bucal se refleja en la encía y por lo tanto posee una parte libre y una que contacta con el diente (**Fig. 1**). Los dientes se desarrollan en la profundidad del hueso y en determinado momento, específico para cada especie, emergen hacia el exterior (erupción dentaria).

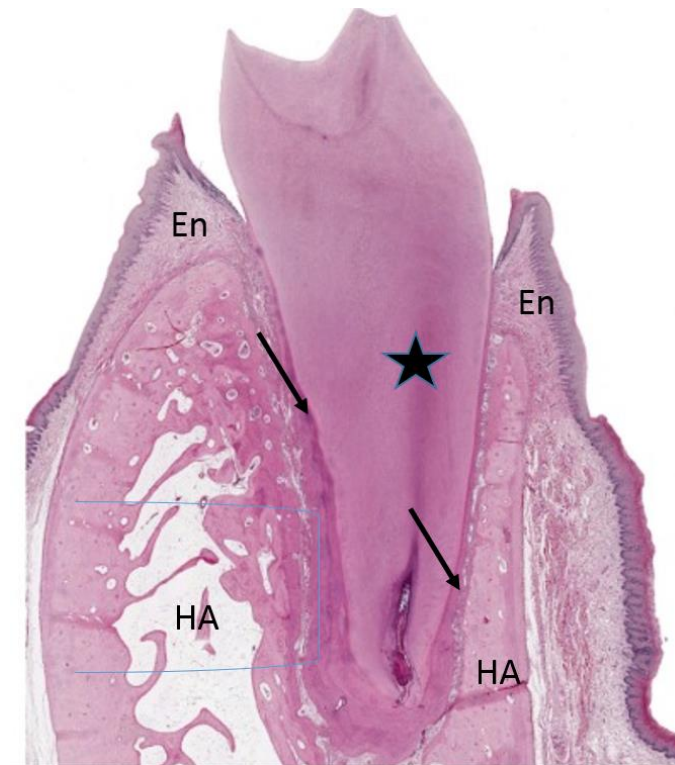


Figura 1. Diente y sus relaciones. Estrella: diente; En: encía; HA: hueso alveolar; flechas: ligamento periodontal. 4X. HE. Tomada y modificada de: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

El conjunto de dientes forma la dentadura los mamíferos que es **heteredonta**, por poseer dientes diferentes: **caninos**, **incisivos**, **premolares** y **molares**. Las características de estos dientes varían mucho según cual sea la dieta del animal. El término **colmillos** se utiliza para denominar a dientes de gran tamaño, que son los caninos en el caso de los carnívoros y los incisivos superiores en el caso de los elefantes. En los mamíferos domésticos, al igual que en la especie humana, existe una primera **dentición caduca** (o decidua) formada por los dientes de leche, que se caen en edades tempranas, y una **dentición permanente** que reemplaza a la anterior. Los molares solamente existen en la dentición permanente. En otros vertebrados, por ejemplo los tiburones, la dentición suele estar constituida por piezas idénticas (**homodoncia**) que se pueden renovar permanentemente durante la vida del animal.

Dientes

Los dientes están formados por tejidos calcificados que rodean a una cavidad (**cavidad pulpar**) donde se encuentra la pulpa **dental**. De los tejidos calcificados, la mayor parte de la masa de cada diente está formada por un tipo especial de tejido conectivo calcificado: la **dentina**. Esta, a su vez, se encuentra recubierta por otros tejidos calcificados: el **esmalte** y el **cemento** (**Fig. 2**). El esmalte es un derivado epitelial, a diferencia del cemento que es otro tejido conectivo espe-

cializado. En los mamíferos domésticos existen dos tipos de dientes: **braquidontes** e **hipsodontes**. En el primer tipo no hay crecimiento después de la erupción dentaria y la dentina está recubierta por esmalte en la corona y por cemento en la raíz. En cambio en los dientes hipsodontes el crecimiento continúa después de la erupción y una delgada capa de cemento cubre al esmalte en la totalidad del diente; en estos dientes no se observa un cuello marcado. En el caballo, en los carnívoros y en la especie humana los dientes son exclusivamente braquidontes; en otros herbívoros, roedores y cerdos existen dientes hipsodontes. En el cerdo casi todos los dientes son braquidontes, excepto los caninos que son hipsodontes.

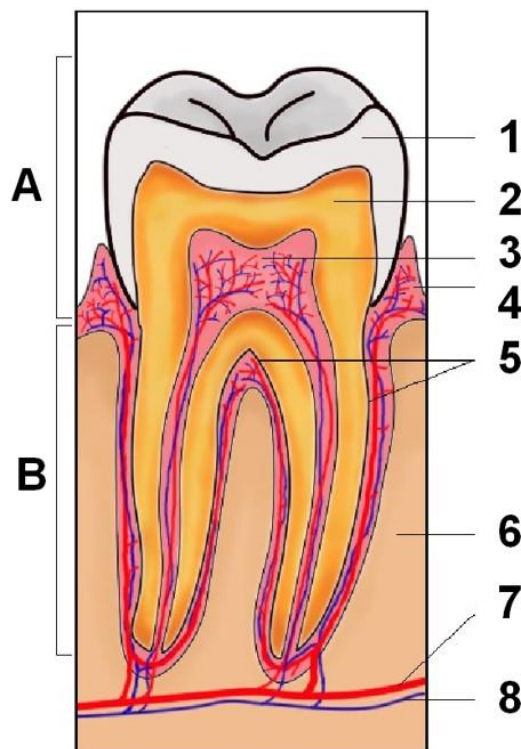


Figura 2. Partes de un molar braquidonte. A: corona; B: raíces; 1: esmalte; 2: dentina; 3 pulpa dental; 4 encía; 5 cemento; 6: hueso alveolar; 7 vaso sanguíneo; 8 nervio. Autor: Fentress, S. (ver ref.)

Pulpa dental

La **pulpa dental** ocupa la **cavidad pulpar** que posee una forma similar a la del diente y se ubica en su centro. La pulpa dental está constituida por tejido conectivo mucoide (**Fig. 3**). Contiene fibroblastos, macrófagos, células dendríticas y células madre pulpares; los leucocitos y mastocitos solo son abundantes cuando existen procesos inflamatorios. Las células dendríticas contactan con los odontoblastos y pueden introducir sus prolongaciones en los túbulos dentinarios. Las células dendríticas reconocen antígenos y pueden introducirse los vasos linfáticos de la pulpa y a partir de ellos llegar a los linfonodos regionales. La matriz extracelular (MEC) es de

aspecto gelatinoso con abundante condroitinsulfato y escasa cantidad de hialuronato. Posee proteínas multiadhesivas, factores de crecimiento y citocinas. Existen fibras colágenas, elásticas y reticulares, estas últimas son mucho más abundantes que las otras. Externamente, se encuentran los cuerpos de los odontoblastos (que serán descritos en el apartado de dentina). Por dentro de ellos hay una zona relativamente acelular. En la pulpa existen arteriolas, venas, anastomosis arteriovenosas, vasos linfáticos y fibras amielínicas y mielínicas que forman un plexo en la pulpa y pueden llegar a la dentina.

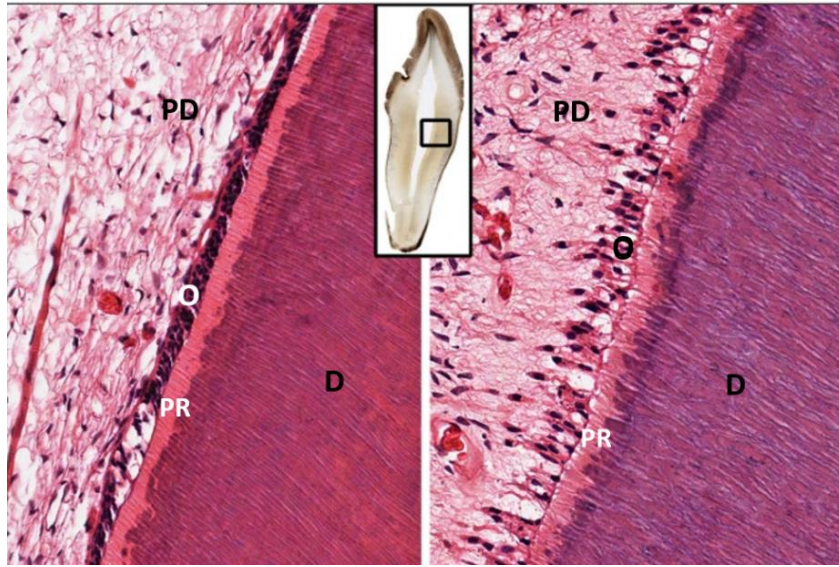


Figura 3. Pulpa dental y dentina. PD: pulpa dental; O: odontoblastos; PR: predentina; D: dentina. 10X. HE. Tomada y modificada de: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

La pulpa posee numerosas funciones: es inductora de los ameloblastos para que formen el esmalte, los odontoblastos que se localizan en ella sintetizan la dentina, por sus vasos nutre a la dentina, es sensitiva por la cantidad y variedad de terminaciones nerviosas que posee. Además, cumple con roles en la inmunidad y la reparación por la acción de las citocinas, quimocinas y factores de crecimiento que producen sus célula, y de células dendríticas y macrófagos.

Con el envejecimiento el volumen pulpar disminuye y la pulpa se reemplaza parcialmente por dentina. Además, disminuye la cantidad de células madre y el tejido conectivo se hace más denso y puede calcificarse.

Dentina

Es un tejido semitraslúcido y amarillento, compuesto por alrededor de un 20 % de material orgánico y un 80 % de inorgánico. Dentro de los componentes orgánicos el 92 % es colágeno, principalmente de tipo I; la mayor parte de los inorgánicos son cristales de hidroxiapatita. Si bien la composición de la matriz de la dentina es similar a la del tejido óseo, posee algunas proteínas como la fosfoproteína de la dentina y la sialoproteína de la dentina que son exclusivas de este

tejido. La dentina está constituida por túbulos dentarios diminutos y paralelos que irradian desde la cavidad pulpar, en el interior, hacia el exterior donde se encuentra la zona de unión con el esmalte (**unión amelodentinaria**). Entre los túbulos se localiza la dentina intertubular más mineralizada. Estos túbulos no son rectos sino que tienen una ligera forma de S (**Fig. 4**).

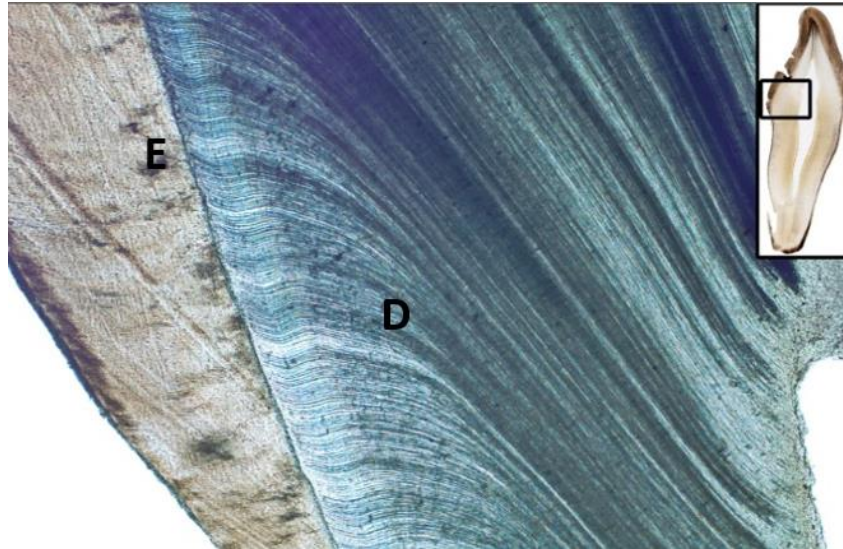


Figura 4. Esmalte y dentina. E: esmalte; D: dentina. Técnica de pulido. Tomada y modificada de: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

Los **odontoblastos** son las células que sintetizan la dentina. Poseen un **cuerpo** y un **proceso** o prolongación apical. El cuerpo de los odontoblastos en realidad se ubica en la porción más externa de la pulpa dental, en el límite pulpodentinario, y el proceso ingresa en la dentina. Sin embargo, se los describe con la dentina por su mencionada función. Los odontoblastos forman una capa celular con el aspecto de un epitelio pseudoestratificado, por que poseen un núcleo alargado y basal que se ubica a distintas alturas en las diferentes células. En el cuerpo, el citoplasma posee abundante RER, que le otorga un gran basofilia, complejo de Golgi supranuclear prominente y, hacia apical, vesículas de secreción con procolágeno. En apical se forma el proceso odontoblástico (**Fig. 5**) que en su porción inicial es más grueso y posee algunas ramificaciones cortas; en este sector se encuentra rodeado por predentina no calcificada. A medida que se aleja del cuerpo celular este proceso se hace más delgado y se introduce en el interior de un túbulo dentinario constituido por dentina calcificada. Cuando el odontoblasto comienza a envejecer se retrae dentro del túbulo y queda un espacio que es ocupado por líquido. Los odontoblastos también sintetizan una gran variedad de citocinas y defensinas, entre otras sustancias, que intervienen en la inmunidad innata. Además, pueden percibir estímulos químicos y mecánicos mediante receptores acoplados a canales iónicos. Los odontoblastos diferenciados no pueden proliferar pero su pérdida se repone a partir de células madre de la pulpa dental.

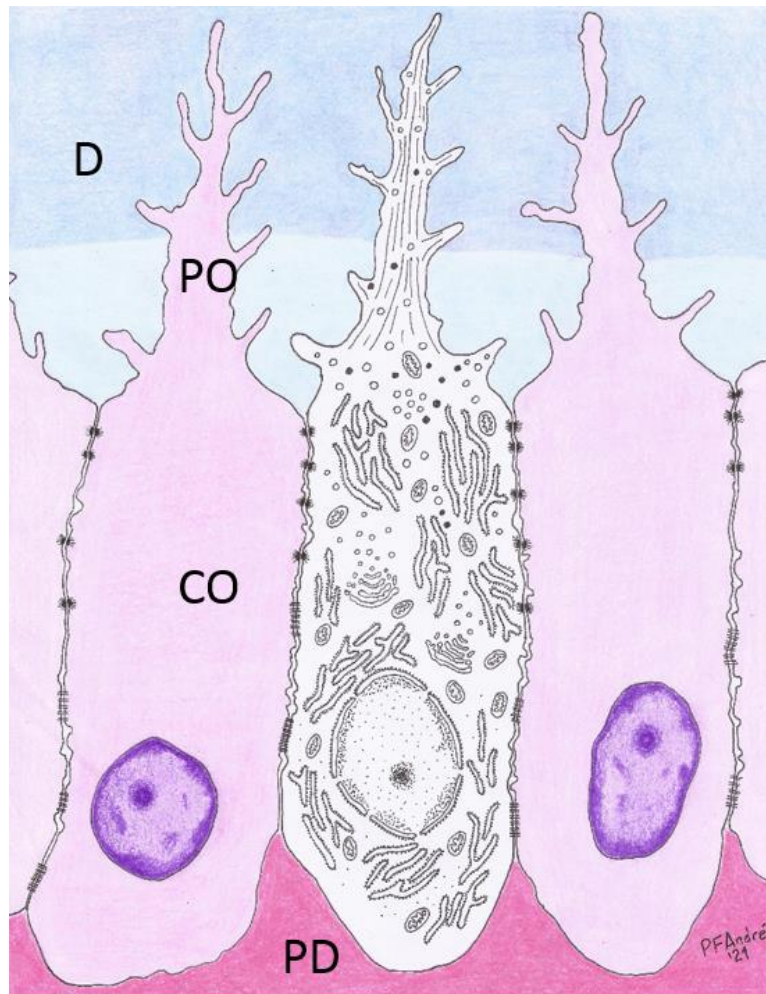


Figura 5. Odontoblastos. D: dentina. PO: proceso odontoblástico; CO: cuerpo del odontoblasto; PD: pulpa dental. Esquema gentileza de: P.F. Andrés Laube.

Hay una transición brusca entre predentina y dentina, en la dentina las fibras de colágeno son más gruesas y la matriz se calcifica. Inmediatamente alrededor del proceso odontoblástico las fibras colágenas se orientan regularmente (esto no ocurre en el resto de la dentina), formando la pared del tubo dentinario. Esta área se colorea más intensamente con la eosina y por su contenido de carbohidratos es positiva a la técnica de PAS. La dentina no se calcifica uniformemente, sino que el depósito mineral se inicia como agregados globulares e que va dejando espacios interglobulares sin calcificar, por dentro de la unión cemento-dentina. La dentina con el tiempo comienza a obliterar la cavidad pulpar. La dentina posee algunas terminaciones nerviosas que le llegan desde la pulpa dental; esto hace que sea sensible al tacto, al frío, al sabor dulce y al pH ácido.

Esmalte

El esmalte es un tejido blanco azulado, casi transparente (**Fig. 6**). Es el componente más duro del organismo. Posee un 99 % de componentes inorgánicos de los cuales el agua es solo el 3 % y el 90 % es hidroxapatita que se dispone como cristales alargados. El 1% es material orgánico que consiste principalmente en proteínas. Su elasticidad y su permeabilidad son muy bajas.

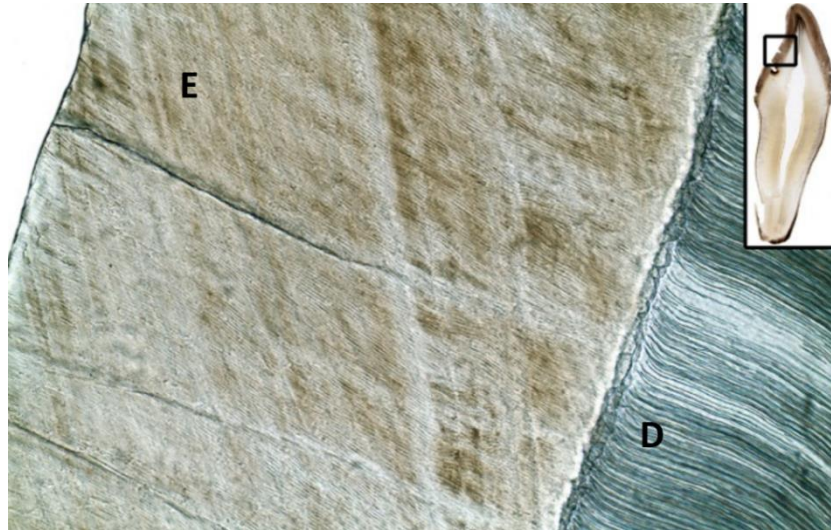


Figura 6. Esmalte y dentina. E: esmalte; D: dentina. Técnica de pulido. Autor: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.)

El esmalte es producido por unas células epiteliales muy especializadas: los **ameloblastos**, que desaparecen cuando los dientes braquidontes terminan de formarse. En cambio en los dientes hipsodontes persisten en la porción cercana a la raíz, lo que permite que puedan seguir creciendo.

Los ameloblastos son células cilíndricas que en su porción apical poseen una prolongación cónica: el proceso de Tomes. Su núcleo es oval y laxo, y está ubicado en la mitad basal de la célula. Poseen el RER y el complejo de Golgi muy desarrollados, y en la región apical se acumulan vesículas secretorias (**Fig. 7**). El contenido de esas vesículas se exocita y forma la matriz del esmalte que se mineraliza inmediatamente, aunque siempre existe una zona muy delgada de matriz sin calcificar.

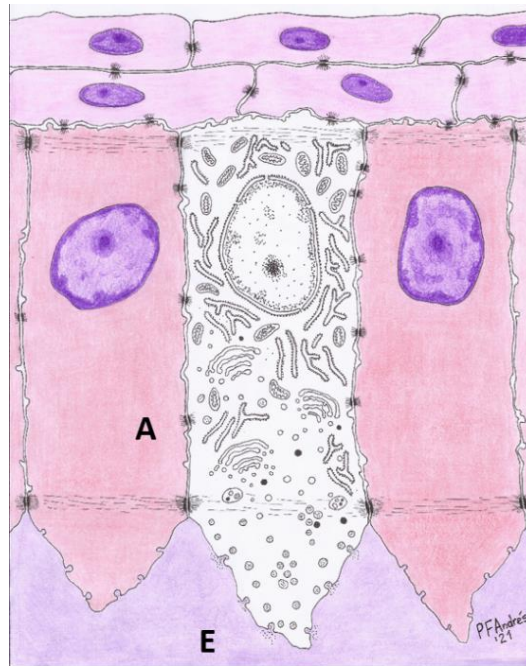


Figura 7. A: ameloblastos. E: esmalte. Esquema gentileza de: P.F. Andrés Laube.

La matriz calcificada consiste especialmente en cristales de hidroxiapatita que forman prismas alargados de alrededor de 5 μm de espesor, entre los que se dispone matriz más irregular pero de idéntica composición (**Fig. 8**). La disposición que toman estos prismas determina que, cuando se realiza la técnica de pulido, el esmalte presente bandas claras y oscuras alternadas (bandas de Schreger). Las sucesivas calcificaciones generan las estrías de Retzius, que se disponen en forma oblicua hacia la pulpa, perpendiculares a los túbulos dentinarios (**Fig. 6**). En la región más superficial el esmalte carece de prismas.

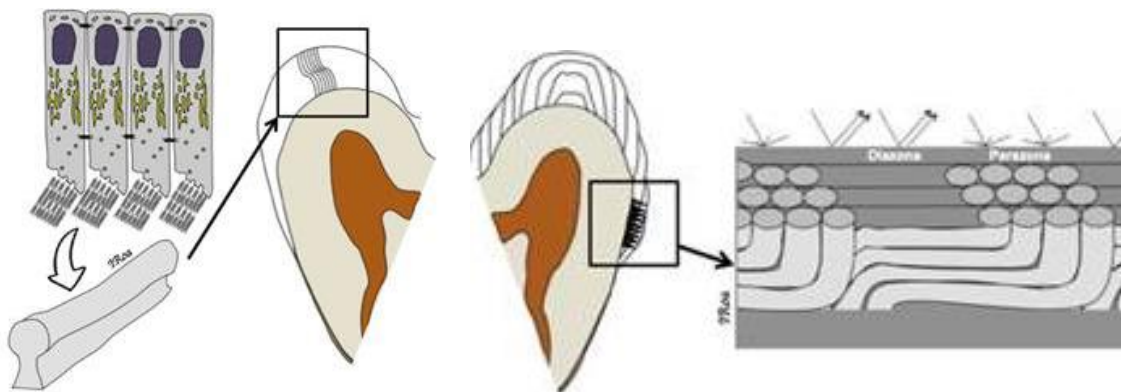


Figura 8. Izquierda: síntesis del esmalte por parte de los ameloblastos, formación de los prismas del esmalte y su orientación de los prismas del esmalte en forma de "S" itálica. Derecha: disposición de los prismas que origina el aspecto bandeado. Autor: Roa, I. y Ponce, N. (ver ref.).

Existen proteínas exclusivas del esmalte, algunas de ellas son: la **amelogenina**, la **ameloblastina** y la **enamelin**. Las dos primeras desaparecen durante la maduración del esmalte. La amelogenina es el principal componente liberado desde las vesículas secretorias del ameloblasto. La

amelogenina forma, en la matriz, nanoesferas que rodean a los cristales que se generan por la combinación de los iones calcio y fosfato también liberados por los ameloblastos. Así, esta proteína regula la forma y el tamaño que adquieren los prismas que se forman por la precipitación de las sales de estos iones. Otras proteínas como la enamelina y la albúmina también participan de la formación de los prismas. La ameloblastina regula la diferenciación y la proliferación de los ameloblastos. En cuanto al colágeno, a diferencia de lo que ocurre en los restantes tejidos duros, existe solamente una pequeña cantidad de colágeno tipo VII.

En los cortes axiales la unión amelodentinaria es festoneada por que ciertos tubos dentinales penetran en el esmalte formando los husos del esmalte, alrededor de ellos los cristales están menos mineralizados y hay más matriz orgánica.

Cemento

El cemento es un tejido semejante al óseo. Posee regiones acelulares y porciones celulares (**Fig. 9**). El cemento acelular forma una capa delgada alrededor de la dentina. En las porciones celulares existen lagunas y canalículos similares a las encontradas en el tejido óseo, en estas lagunas se ubican las células maduras que son los **cementocitos** que se unen entre sí mediante sus prolongaciones localizadas en los canalículos. En la superficie externa del cemento se encuentran las células secretoras: los **cementoblastos**, que son muy similares a los osteoblastos. Los cementoblastos secretan una matriz no mineralizada, el cementoide que luego se mineraliza. Los cementoblastos se mantienen durante toda la vida y permiten que se forme nuevo cemento.

La matriz se mineraliza principalmente por depósito de cristales de hidroxapatita, pero también posee una concentración relativamente abundante de sales de flúor. La MEC del cemento está formada por un 46 % de sales minerales, un 32 % de agua y un 22 % de compuestos orgánicos. Entre estos últimos es muy abundante el colágeno de tipo 1 que forma fibras típicas en este tejido, también se encuentran proteoglicanos y otras glicoproteínas, algunas de ellas exclusivas del cemento. Existen abundantes fibras de Sharpey (haces de tejido conectivo denso que lo unen al hueso alveolar) y que forman la mayor parte del ligamento periodontal.

El cemento acelular es el primero que se deposita durante la formación del diente y, por lo tanto, a medida que el diente crece es desplazado hacia la superficie.

La porción cervical y una capa fina inmediatamente encima de la dentina, es cemento e acelular. El resto es celular con los cementocitos ubicados en matriz. En la superficie externa no mineralizada existe una capa de cementoblastos con matriz no mineralizada. El cemento no posee vasos sanguíneos, ni canales de Havers, excepto en algunos dientes viejos. En los equinos no existe cemento acelular y, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los mamíferos, el cemento tiene vasos y nervios.

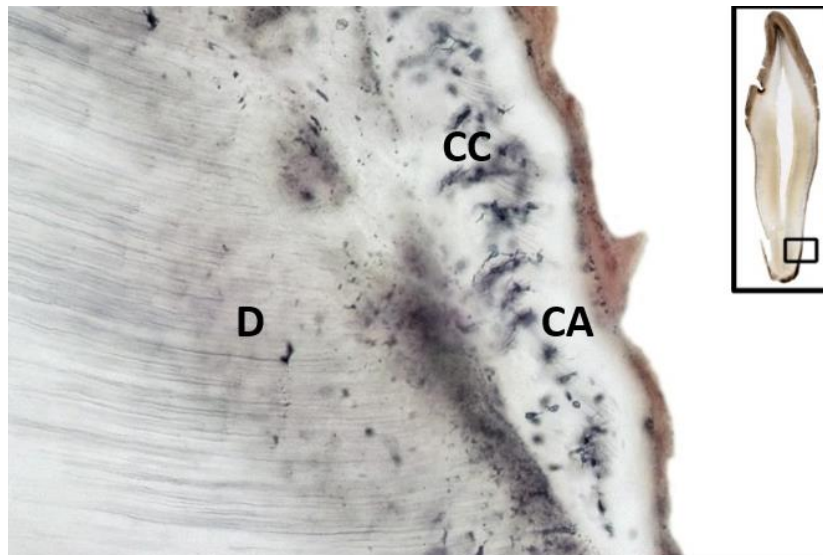


Figura 9. Dentina y cemento. D: dentina; CA: cemento acelular; CC: cemento celular. Técnica de pulido. Tomada y modificada de: Pakurar, A. y Bigbee, J. (ver ref.).

Periodonto

Es el conjunto de tejidos que sostienen y protegen al diente. Se divide en periodonto de inserción (ligamento periodontal, hueso alveolar) y periodonto de protección (encía) (**Fig. 1 y 2**). En algunos textos se considera al cemento como un componente del periodonto de inserción, en este libro lo incluimos como parte del diente.

Hueso alveolar

El hueso alveolar tiene características diferentes a la mayoría de los huesos del organismo. Se parece en muchos aspectos al hueso inmaduro. Posee dos capas de tejido óseo compacto y en el centro tejido óseo esponjoso que deja cavidades ocupadas por médula óseo. Este hueso se reabsorbe luego de la caída del diente.

Ligamento periodontal

Se ubica entre el cemento y el hueso alveolar. Está constituido principalmente por fibras de Sharpey que van de periostio a hueso, estas fibras son onduladas y pueden extenderse durante la masticación. Posee también algunas fibras elásticas y entre las fibras hay fibroblastos.

Encía

Es la porción de la mucosa bucal que se une al periostio del hueso alveolar. El tejido epitelial es plano estratificado cornificado, más delgado en la zona de contacto con el diente. El epitelio carece de estrato granuloso. El epitelio en la zona de unión al hueso es delgado.

Desarrollo de los dientes

Los dientes se forman como resultado de un proceso morfogénico complejo que incluye numerosos procesos de inducción, diferenciación, movimientos, muerte y proliferación celular. El primer evento detectable es una condensación (la **lámina dentaria o dental**) del epitelio palatino que recubre el mesénquima, derivado de las crestas neurales, de los huesos maxilar y mandibular (**Fig. 10 A**).

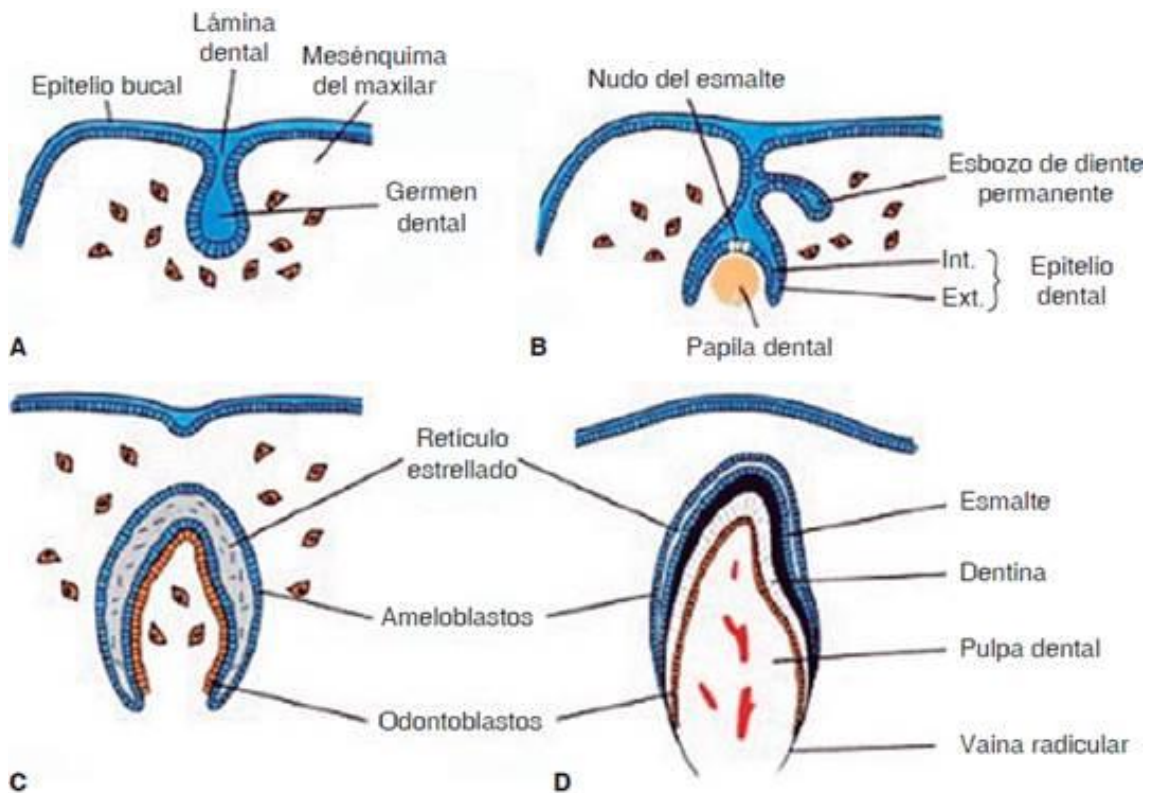


Figura 10. Desarrollo del diente. Autor: Vásquez Mosqueyra, V., et al. (ver ref.).

Las células mesenquimática inducen la proliferación y diferenciación de las células epiteliales. El efecto inductor del mesénquima fue demostrado en la década de 1980, cuando se observó que el mesénquima de la mandíbula en formación del ratón inducía al epitelio palatino embrionario de la gallina a formar esmalte dental. De esa manera se postuló que en las aves lo que determina la ausencia de dientes es la incapacidad de su mesénquima para inducir la diferenciación

hacia esmalte. Como resultado de este efecto inductor se produce una invaginación del epitelio en el mesénquima que forma el **órgano del esmalte (Fig. 10 A-B)**.

El órgano del esmalte pasa primero por una **etapa de capuchón, (Fig. 10B)** en la que posee con un epitelio interno, uno externo y en el medio el retículo estrellado con células de aspecto mesenquimático. La zona de unión entre epitelio externo e interno se prolonga y forma la vaina de Hertwig que tiene un efecto inductor sobre el mesénquima para formar dentina y cemento. Las células del epitelio dental interno forman los ameloblastos. El esbozo crece y cambia su forma, por lo que comienza la **etapa de campana (Fig. 10C)**. A partir del pedúnculo que une inicialmente la invaginación con el epitelio superficial, de los dientes caducos, se origina el esbozo del diente permanente que persiste como una masa de células epiteliales (**Fig. 10B**). Posteriormente el diente permanente se desarrollará por un proceso similar al descrito en el caduco.

El órgano del esmalte rodea a la **papila dental o dentaria** de la que deriva la pulpa dental. A su vez el órgano del esmalte se encuentra rodeado por una capa de tejido conectivo: el **saco o folículo dentario** del que deriva el hueso alveolar. Las células más superficiales del mesénquima de la pulpa son inducidas por el epitelio del esmalte para formar odontoblastos. Estas células al principio están muy cerca de los ameloblastos, pero luego sintetizan primero la pre-dentina y luego la dentina y se separan de ellos (**Fig. 10D**). Cuando comienza a calcificarse la dentina se inicia la síntesis de esmalte por parte de los ameloblastos.

Referencias

- Banks W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby. USA, Saint Louis, Missouri.
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^{ta} ed. Barcelona: Espaxs.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- De Puch, G., Negro, V. y Hernández, S. (2018) Ultramorfología del esmalte dental del perro: análisis por microscopía electrónica de barrido, *Revista Ciencias Morfológicas*, 19(2), pp. 22-28.
- Duque-Osorio, J. F., Ortíz-Salazar, M. A., Salazar-Monsalve, L., y Mejía-Pavony, C. A. (2009) Mamíferos: evolución y nomenclatura dental, *Estomatología*, 17(2), pp. 30-34. DOI: 10.25100/re.v17i2.5698.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Boston: Interamericana Mc Graw Hill.
- Gómez de Ferraris, M. E. y Campos Muñoz, M. (2019). *Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental*. 4^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Gould; J.S. (1984). *Dientes de Gallina y Dedos de Caballo*. Madrid: Hermann Blume.
- Ham, A. W. y Cormack, D. H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.

- Junqueira, L.C., y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y Atlas*. 12^{da} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kardong, K. V. (2007). *Vertebrados. Anatomía Comparada, Función y Evolución*. 4^{ta} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Lesot, H., & Brook, A. H. (2009). Epithelial histogenesis during tooth development. *Archives of Oral Biology*, 54 Suppl 1, pp. S25–S33. DOI:10.1016/j.archoralbio.2008.05.019.
- Liem, K. F., Bemis, W. E., Walker, W. F. y Grande, L. (2001). *Functional Anatomy of the Vertebrates: An Evolutionary Perspective*. San Diego: Harcourt College Publishers.
- Luo, Y. C. y Jing, P. (2020) Molecular interaction of protein-pigment c-phycoerythrin with bovine serum albumin in a gomphosis structure inhibiting amyloid formation, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8207. <https://doi.org/10.3390/ijms21218207>.
- Roa, I. y Ponce, N. (2019) Bandas de Hunter-Schreger: Propuesta Terminológica, *International Journal of Morphology*, 37(4), pp. 1210-1212. DOI: 10.4067/S0717-95022019000401210.
- Sisson, S. y Grossman, J. D (1982). *Anatomía de los animales domésticos*. 5^{ta} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Trautman, A. y Lieber, D.T. (1942). *Histología y Anatomía Microscópica Comparada de los Animales Domésticos*. Barcelona: Labor.
- Vázquez Mosqueyra, V. M., Espinosa Meléndez, M. T. y Hernández Flores, F. (2018) Presencia del cuarto molar. Revisión de la literatura, *Revista Odontológica Mexicana*, 22(2), pp. 104-118.
- Weiss. L. (1986). *Histología*. 5^{ta} ed. Buenos Aires: El Ateneo.
- Welsch, U. (2014). *Sobotta, Histología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Yoshizaki, K., Fukumoto, S., Bikle, D. D. y Oda, Y. (2020) Transcriptional Regulation of Dental Epithelial Cell Fate, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8952. DOI:10.3390/ijms21238952.

Referencias de las figuras

- Figura 1, 3, 4, 6 y 9. Pakurar, A. y Bigbee, J. Digital Histology. Licencia CC BY-NC-SA 4.0. URL: https://digitalhistology.org/organs-systems/digestive/oral-cavity/tooth/tooth_
- Figura 2. Fentress, S. CCBY-SA 2.0. URL: t.ly/f4ob.
- Figuras 5 y 7. Dibujos originales realizados por el Méd. Vet. Pedro F. Andrés Laube.
- Figura 8. Roa, I. y Ponce, N. (2019) Bandas de Hunter-Schreger: Propuesta Terminológica. *International Journal of Morphology*, 37(4), 1210-1212. DOI:10.4067/S0717-95022019000401210. Licencia CC BY-NC 4.0
- Figura 10. Vázquez Mosqueyra, V. M., Espinosa Meléndez, M. T. y Hernández Flores, F. (2018) Presencia del cuarto molar. Revisión de la literatura, *Revista odontológica mexicana*, 22(2), 104-118. Licencia CC BY-NC-ND 4.0.

CAPÍTULO 16

Glándulas extramurales del sistema digestivo

Claudio G. Barbeito, Magali A. Romero y Guadalupe Ranea

Introducción

El sistema digestivo posee numerosas glándulas, muchas de ellas son **parte de la pared** de los órganos del tubo digestivo y otras forman **órganos separados** que vierten su contenido en la cavidad oral (glándulas salivales) o en el intestino delgado (páncreas e hígado). A estas últimas se las denomina glándulas extramurales (anexas), por estar fuera de la pared de otros órganos del sistema digestivo. Secretan sustancias que son indispensables para el proceso digestivo y que intervienen en la inmunidad local, entre otras funciones. Algunas de estas glándulas también poseen funciones endocrinas. El hígado se relaciona funcional y anatómicamente con otro órgano, la vesícula biliar, que también se describe en este capítulo.

Glándulas salivales

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas tubuloacinares del sistema digestivo cuya función es la elaboración de saliva. Se originan del ectodermo oral como un brote que se introduce en el mesénquima adyacente. Se clasifican en glándulas salivales **mayores** y **menores**. Las primeras son glándulas extramurales que constituyen órganos circunscriptos, rodeados por una cápsula y que por lo tanto son independientes de otros órganos. Las glándulas salivales mayores son las que producen la mayor parte de la saliva; tienen nombres específicos: glándula parótida, submandibular (mandibular), sublingual, cigomática (en carnívoros) y molar (en felinos) (**Fig. 1**).

Las glándulas salivales menores reciben su nombre de acuerdo con la localización anatómica, por ejemplo, glándulas labiales, linguales, etc. Se ubican en el espesor de la mucosa de distintos órganos y sus conductos desembocan en la cavidad oral.

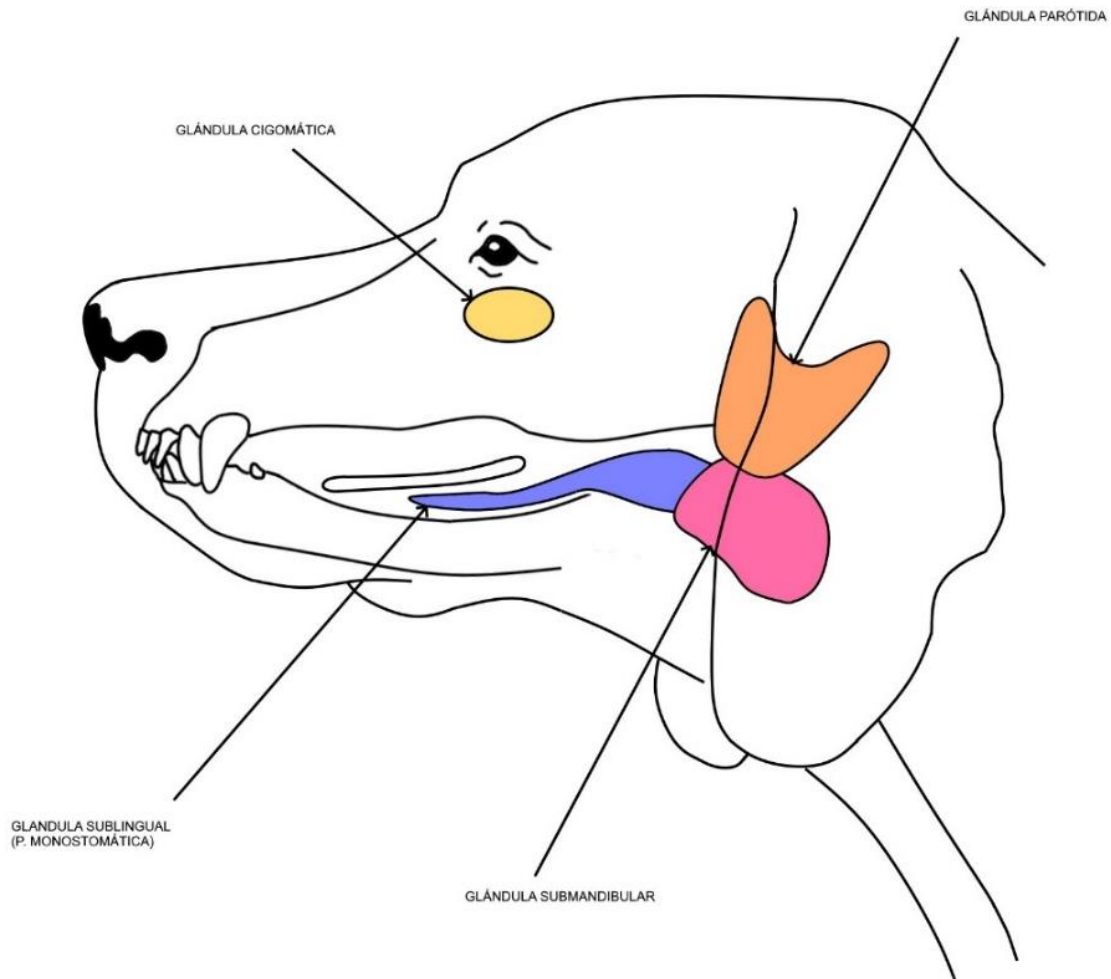


Figura 1. Esquema. Glándulas salivales mayores. Autora: Méd. Vet. Guadalupe Ranea (GR).

La saliva es un fluido producido tanto mediante secreción serosa como mucosa. Su función primordial, aunque no exclusiva, es la de humedecer la comida y lubricar la superficie de la porción craneal del tubo digestivo de esta manera favorece la masticación y el paso del bolo alimenticio hacia el estómago. En la saliva se disuelven los componentes hidrosolubles de la comida que así pasan a ser accesibles para ser captados por los corpúsculos gustativos de la lengua. Tiene también una función tampón por su pH alcalino (consecuencia de la abundancia de iones bicarbonato); la alcalinización es importante para proteger al esmalte dentario del efecto deletéreo de la acidez del bolo alimenticio. Además, regula a la microbiota oral (microorganismos que habitan normalmente en la cavidad oral), protege e hidrata la superficie oral y es antibacteriana ya que posee inmunoglobulina A (IgA) y péptidos antimicrobianos (lisozima y lactoferrina). La función digestiva de la saliva depende de enzimas como la amilasa y la lipasa, que intervienen, respectivamente, en la degradación de los carbohidratos y los lípidos de la dieta.

La secreción de la saliva es continua, pero su tasa de producción varía según la alimentación. Con la ingesta de alimento se incrementa y, en los rumiantes, aumenta también con la rumia ya que la saliva es una fuente importante de fluidos para el rumen. El sistema nervioso

autónomo regula el volumen y la composición química de la saliva como respuesta a la presencia de alimento en la cavidad oral; la división parasimpática estimula la producción de saliva, la simpática la inhibe.

Glándulas salivales mayores

Las glándulas salivales mayores son órganos pares. La parótida es la más grande de ellas en caballos, cerdos y en la especie humana, mientras que en rumiantes y carnívoros la glándula submandibular es la de mayor tamaño.

Las glándulas salivales mayores son glándulas exocrinas tubuloacinares compuestas que comparten su estructura general. Poseen una cápsula de tejido conectivo a partir de la cual se originan trabéculas del mismo tejido que dividen el órgano en lóbulos y lobulillos. La cantidad de tejido conectivo disminuye progresivamente hacia el interior de los lobulillos. En las trabéculas se encuentran los conductos excretores, los nervios y los vasos sanguíneos y linfáticos. Los acinos están rodeados por tejido conectivo laxo con numerosas fibras reticulares, una red de capilares sanguíneos, células plasmáticas y linfocitos.

Las unidades de secreción son los acinos, que están constituidos por células secretoras piramidales que rodean una pequeña luz. Son serosos, mucosos o mixtos de acuerdo con las células que los constituyan; las células mucosas secretan mucina, mientras que las serosas secretan varios tipos de proteínas, incluidas enzimas digestivas (**Fig. 2**). Tanto las células mucosas como las serosas secretan sus productos por un mecanismo merocrino. Las células acinares están rodeadas por células mioepiteliales, que se ubican entre estas y la lámina basal.

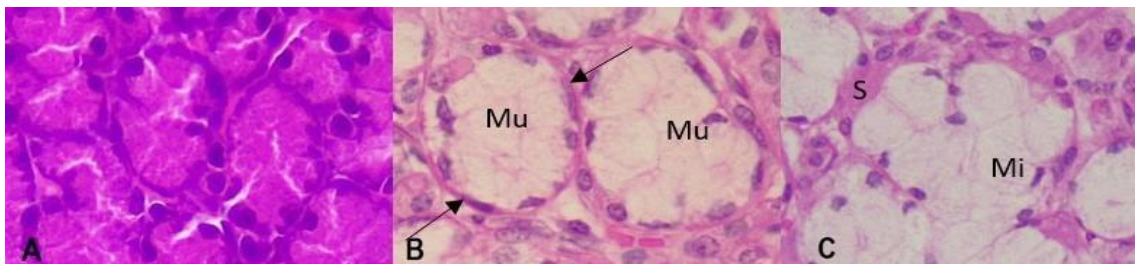


Figura 2. A. Acinos serosos. B. Mu: acinos mucosos; flechas: células mioepiteliales. C. Mi: acino mixto; S: Medialuna serosa. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

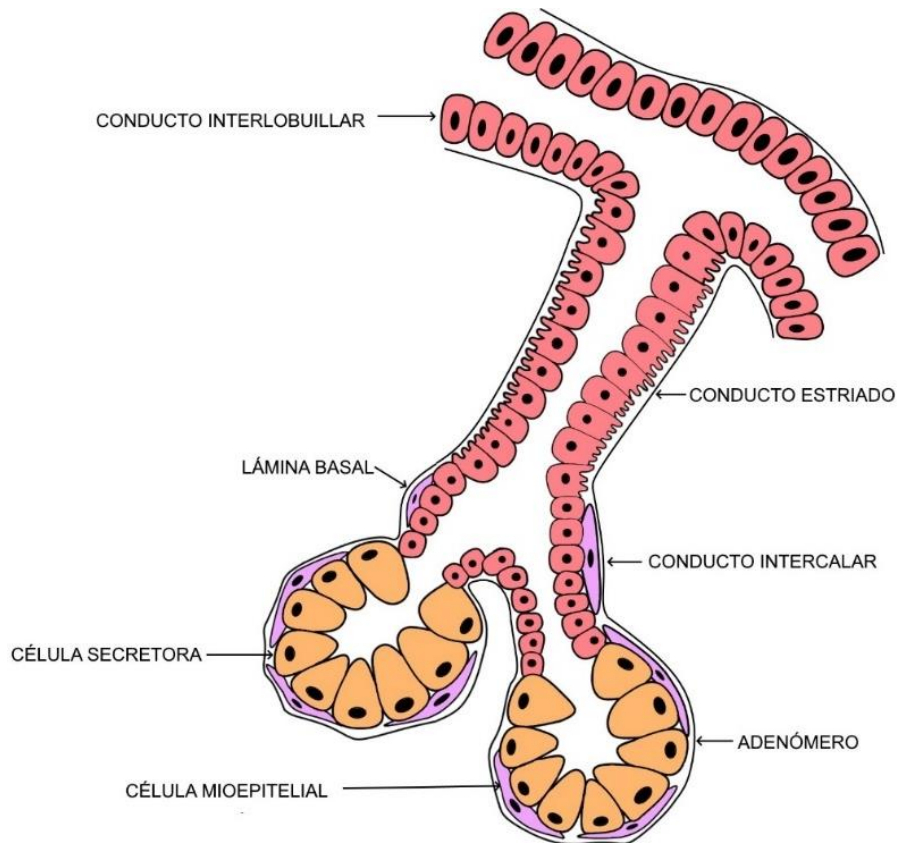


Figura 3. Acinos y la porción inicial del sistema de conductos de una glándula salival mayor. Autora: GR (ver ref.).

El sistema de conductos tiene una organización similar en todas las glándulas salivales mayores. Este sistema comienza con los **conductos intercalares** que poseen un diámetro menor al de los acinos y están formados por tejido epitelial cúbico simple. La confluencia de los conductos intercalares origina a los **conductos estriados** (**Fig. 3**), de mayor diámetro y revestidos por tejido epitelial cilíndrico simple. Las células tienen pliegues en el dominio basal de su membrana entre los que se encuentran mitocondrias que generan el ATP requerido para el intercambio de iones y el transporte de agua. En este sector los conductos de excreción también están rodeados por células mioepiteliales. Los conductos estriados confluyen y forman los **conductos interlobulillares** que se encuentran en el tejido conectivo interlobulillar. Inicialmente poseen tejido epitelial cúbico o cilíndrico simple, pero en su porción más distal siempre es cilíndrico simple. Estos conductos confluyen y forman el **conducto lobular**, que se localiza en el tejido conectivo de las trabéculas que dividen la glándula en lóbulos. Su luz está revestida por tejido epitelial estratificado cilíndrico, una variedad de tejido epitelial que se encuentra en muy pocas localizaciones. Estos conductos finalmente convergen para conformar el **conducto principal** que se abre en la cavidad oral en una región específica para cada glándula. En el conducto principal la cantidad de capas celulares del tejido epitelial aumenta progresivamente desde cúbico biestratificado, en su origen, hasta estratificado plano en la porción próxima a la desembocadura (**Fig. 4**).

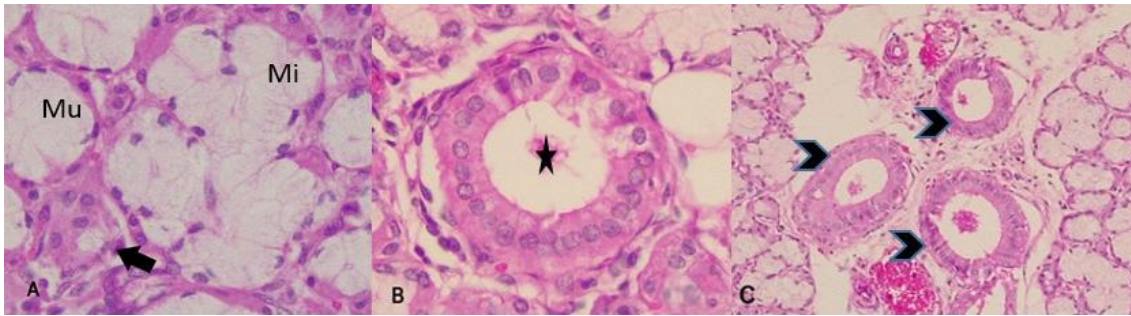


Figura 4. Microfotografías. Glándula submandibular. A. Flecha: conducto intercalar; Mu: acino mucoso; Mi: acino mixto. 40X. HE. B. Estrella: luz de conducto estriado. 40X. HE. C. Punta de flecha: conductos interlobulillares. 10X.HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La producción de saliva se inicia con el movimiento de Na^+ y Cl^- hacia la luz del acino; esto genera un gradiente osmótico que favorece el movimiento de agua desde los capilares hacia la luz del conducto atravesando a las células epiteliales. Este proceso, se denomina **secreción primaria**, y produce un fluido hipertónico similar al plasma sanguíneo. A medida que el fluido circula por los conductos su composición se modifica (se reabsorben Na^+ y Cl^- , y se agregan K^+ y HCO_3^-) y se genera el fluido hipotónico que es la saliva definitiva. Esta segunda fase de la producción se denomina **secreción ductal**. La saliva contiene además proteínas y glicoproteínas (por ejemplo, mucinas); sus precursores están acumulados en gránulos de secreción en el citoplasma apical de las células secretoras que liberan su contenido hacia la luz del acino mediante exocitosis. Es una excepción la IgA que es secretada por las células plasmáticas del tejido conectivo adyacente al acino y llega a su luz y a la del conducto estriado mediante transcitosis (**Fig. 5**).

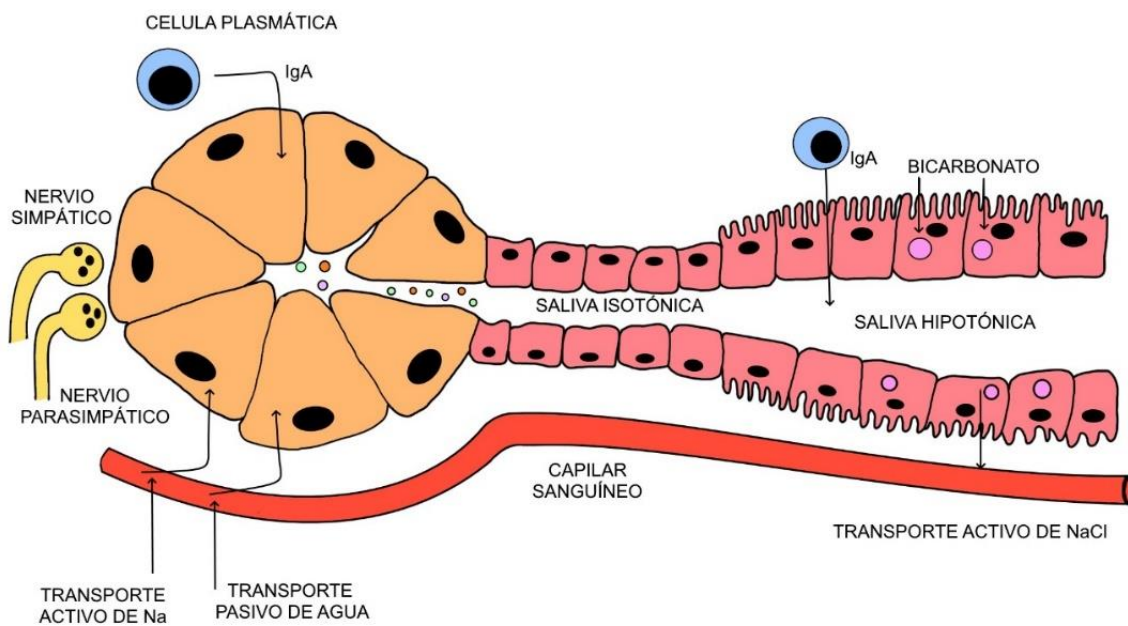


Figura 5. Esquema. Mecanismo de producción de saliva. Autora: GR (ver ref.).

Glándula parótida

La glándula parótida es subcutánea, y dorsal con respecto a la porción vertical del canal auditivo externo, en la fosa retromandibular (excepto en equinos en los que se localiza en la región masetérica). En la mayoría de los animales sus acinos son exclusivamente serosos, pero en el perro y el gato esta glándula posee algunos acinos mucosos. En la parótida el conducto principal, **conducto parotídeo**, se abre en el vestíbulo de la cavidad oral.

Glándula submandibular (mandibular)

Se ubica en posición caudal a la rama de la mandíbula, en relación con el músculo digástrico y los linfonodos mandibulares. Está en contacto estrecho con la porción monostomática (compacta) de la glándula sublingual y ambas están rodeadas por una gruesa cápsula de tejido conectivo denso en común. La glándula submandibular está compuesta por acinos mixtos. En perros y gatos se encuentran, además, acinos mucosos que predominan sobre los mixtos. Posee conductos intercalares más cortos y estriados más largos que la glándula parótida. El **conducto principal** de la glándula se denominó **conducto de Wharton** y puede tener células caliciformes en su epitelio. Desemboca en el piso de la boca por debajo de la lengua.

Glándula sublingual

La glándula sublingual también es una glándula tubuloacinar ramificada con acinos principalmente mixtos. Está constituida por una porción **monostomática** (compacta) posterior (**Fig. 1**) y por una porción **polistomática** anterior⁶⁸. Esta última no es una estructura revestida por cápsula, sino que está formada por acúmulos de acinos dispersos en el espesor de la túnica mucosa oral que desembocan individualmente en la cavidad bucal. En el caballo, solamente existe la porción polistomática, localizada entre el cuerpo de la lengua y las ramas mandibulares.

La porción monostomática posee una estructura similar a la de las glándulas que describimos previamente. En la mayoría de las especies está compuesta por acinos mucosos y mixtos, mientras que en los carnívoros domésticos (perro y gato) existen, además, acinos serosos. El conducto principal acompaña al de la glándula submandibular hasta su desembocadura en la carúncula sublingual del piso de la cavidad bucal. En el cerdo y la cabra el tejido epitelial cúbico estra-tificado del conducto principal puede tener células caliciformes.

Glándula cigomática

Es una glándula tubuloacinar de forma piramidal, que solo se encuentra en carnívoros. Se ubica por detrás del globo ocular y es medial al arco cigomático, rodeada por el tejido adiposo periorbital. Está formada principalmente por acinos mucosos y, ocasionalmente, mixtos. Los conductos intercalares y estriados son muy escasos y su conducto de excreción principal desemboca

⁶⁸ El término *stoma* en griego significa boca, pero se utiliza en biología para denominar cualquier abertura u orificio pequeño. Polistomático significa muchas aberturas y monostomático, una abertura.

en la cavidad bucal en relación con el último molar superior. También existen dos o tres conductos de menor diámetro que desembocan en su cercanía.

Glándula molar

Es una glándula que poseen los felinos y los hurones, ubicada superficialmente cerca de la unión del labio inferior con el superior (comisura), entre el músculo orbicular de la boca y la mucosa del labio inferior. Es rectangular y en su composición predominan los acinos mucosos, aunque también se pueden encontrar acinos serosos y mixtos. No posee conductos intercalares ni estriados. Los conductos interlobulillares están revestidos por tejido epitelial cúbico biestratificado. Los conductos de excreción, múltiples y de recorrido corto, desembocan en la cavidad oral, en la región opuesta a los molares inferiores.

Glándulas salivales menores

Las glándulas salivales menores miden de 1 a 2 mm de diámetro. Pese a no ser glándulas extramurales se las describe en esta sección por sus características morfológicas y funcionales, similares a las de las glándulas salivales mayores. Se encuentran principalmente en los labios, en la lengua, en el techo de la cavidad oral y en los carrillos. Reciben su nombre de acuerdo con su localización: labiales, orales, linguales, molares, palatinas y glosopalatinas. No poseen cápsula propia, se encuentran en el tejido conectivo de lámina propia-submucosa o entre los haces musculares de la lengua o los carrillos. Están compuestas por acúmulos de acinos con conductos pequeños y cortos. La secreción de estas glándulas es principalmente mucosa, aunque en la lengua también existen glándulas serosas.

Las **glándulas labiales y bucales** se localizan en la parte profunda de la lámina propia-submucosa de labios y carrillos respectivamente y sus conductos se abren en la cavidad oral. Las **glándulas palatinas y glosopalatinas** se ubican en la lámina propia-submucosa del paladar duro blando, respectivamente. Sus conductos de excreción desembocan en la mucosa palatina y cumplen una función de protección local. Las **glándulas linguales** fueron descritas junto con la lengua.

Páncreas exocrino

El páncreas es una glándula alargada, ubicada dentro de la cavidad abdominal, y relacionada con el estómago y el duodeno. Posee componentes con función exocrina y otros con función endocrina, por lo que se la considera una glándula anficrina. La función exocrina es llevada a cabo por los acinos y conductos, mediante la secreción del jugo pancreático, que llega al duodeno a través de conductos excretores. Este jugo contiene una gran variedad de enzimas hidrolíticas (lipasa, amilasa, proteasa, tripsina, etc.) y bicarbonato que contribuye a alcalinizar al pH

duodenal. La función endocrina depende de los islotes pancreáticos o de Langerhans, que son conglomerados de células endocrinas entremezclados con la porción exocrina de la glándula. Este órgano se origina a partir de dos brotes del intestino craneal del embrión que se originan en su límite con el intestino medio.

El páncreas está rodeado por una cápsula delgada de tejido conectivo denso irregular que origina finas trabéculas que se introducen en el órgano y lo dividen en lobulillos (**Fig. 6**). Cada lobulillo está compuesto por acinos, conductos intralobulillares e islotes pancreáticos.

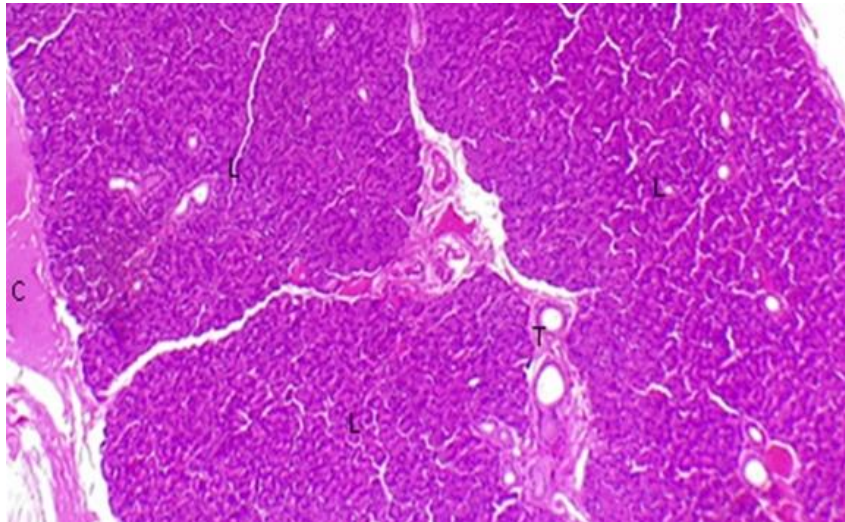


Figura 6. Microfotografía. Páncreas. C: cápsula; T: trabécula; L: lobulillo. 4X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En las trabéculas el tejido conectivo también es denso irregular; en su espesor se encuentran vasos sanguíneos, vasos linfáticos, conductos interlobulillares y nervios. En el tejido conectivo interlobulillar del gato existen numerosas terminales nerviosas sensitivas denominadas corpúsculos de Pacini que son muy poco frecuentes en el páncreas de otras especies. Si bien en otros órganos actúan como receptores de estímulos mecánicos, su función en el páncreas aún no está dilucidada. Desde las trabéculas se origina el tejido conectivo intralobulillar, que posee una red de fibras reticulares y vasos pequeños. Este tejido es escaso y rodea a los acinos, conductos e islotes.

En el tejido conectivo periacinar se encuentran células estrelladas pancreáticas. Estas células, al igual que sus homólogas hepáticas, almacenan vitamina A y regulan la composición de la matriz extracelular (MEC) del lobulillo. Ante ciertas situaciones patológicas pueden diferenciarse a miofibroblastos que sintetizan grandes cantidades de colágeno tipo I, lo que puede llevar al reemplazo de parénquima por tejido conectivo.

El páncreas exocrino es una glándula tubuloacinar compuesta, sus unidades secretoras son acinos **serosos** (**Fig. 7**). Tanto las células acinares como las ductales están unidas entre sí en su región apical por **complejos de unión**, que impiden el flujo de la secreción pancreática desde la luz del acinos y los conductos hacia el espacio intercelular. En el dominio basolateral de la

membrana de las células acinares se encuentran los receptores para las hormonas y neurotransmisores que regulan la secreción. No existen células mioepiteliales ni en los acinos ni en ninguna porción del sistema de conductos.

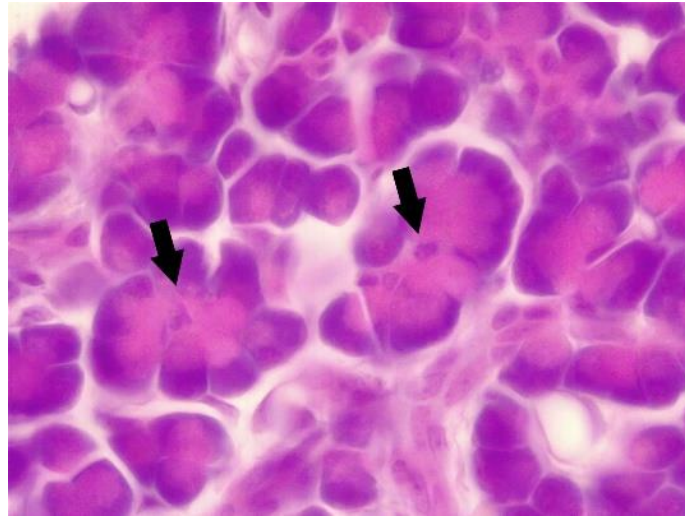


Figura 7. Microfotografía de páncreas exocrino. Flecha: núcleo de célula centroacinar. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La primera porción del sistema de conductos está formada por los **conductos intercalares**. Estos comienzan en el centro del acino, a partir células planas, y poco teñidas en los cortes coloreados con HE, denominadas **células centroacinares (Fig. 7)**. Las células centroacinares se continúan con el resto del **conducto intercalar**, revestido por tejido epitelial cúbico simple. Los conductos intercalares provenientes de diferentes acinos convergen y forman los **conductos intralobulillares**, revestidos por epitelio cúbico simple y ubicados dentro de los lobulillos pancreáticos (**Fig. 8 y 9**). Son muy cortos y no poseen las estriaciones que caracterizan a sus equivalentes de las glándulas salivales. Los conductos intralobulillares se reúnen y forman el **conducto interlobulillar**, ubicado en las trabéculas de tejido conectivo y revestido por tejido epitelial cilíndrico simple (**Fig. 9**), que desemboca en el **conducto pancreático principal**. El conducto pancreático principal está revestido por tejido epitelial cilíndrico simple que posee algunas células caliciformes y está rodeado por tejido conectivo. A lo largo del sistema de conductos pueden encontrarse células con cilias. Durante el desarrollo embrionario se originan dos conductos pancreáticos que desembocan en el duodeno: el principal y el accesorio. Entre los mamíferos domésticos, solo en el perro y en el caballo se mantienen ambos conductos durante la etapa posnatal.

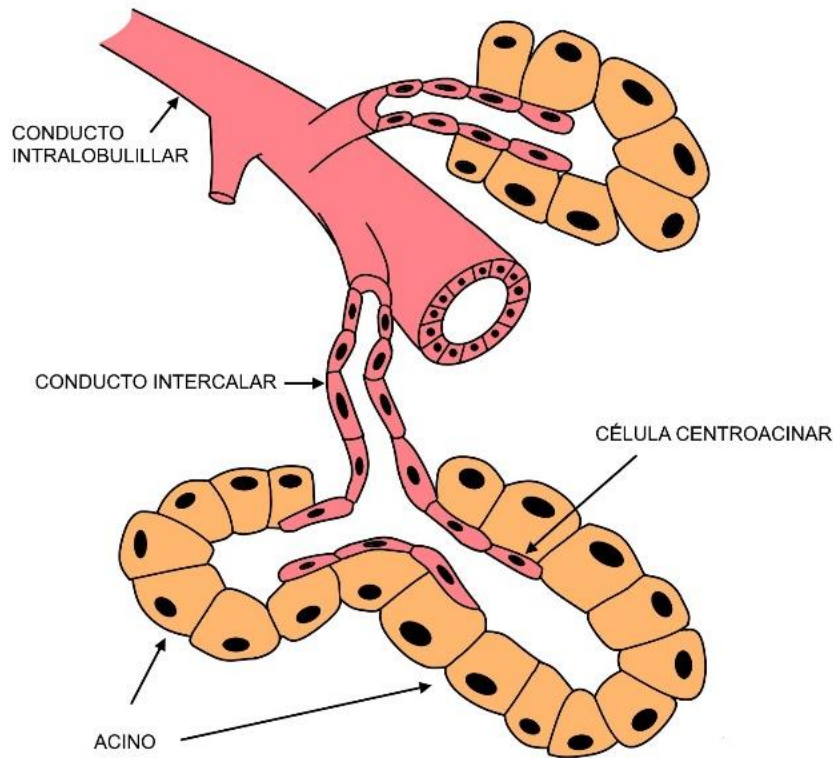


Figura 8. Esquema. Acinos e inicio del sistema de conductos pancreáticos. Autora: GR (ver ref.).

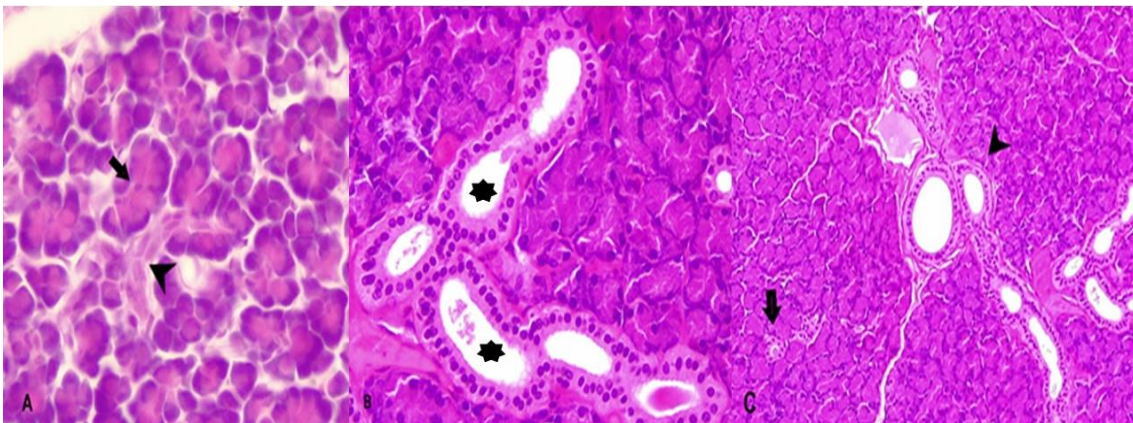


Figura 9. Microfotografías. Páncreas. A. Flecha: célula centroacinar; punta de flecha: conducto intercalar (corte longitudinal). 40X. HE. B. Asteriscos: luz de conductos intralobulillares. 40X. HE. C. Flecha: conducto intralobulillar; punta de flecha: conducto interlobulillar. 10X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El páncreas está irrigado por ramas de la arteria celiaca y de la arteria mesentérica craneal. La sangre venosa es drenada a la vena porta. La inervación eferente está dada por el nervio vago y los nervios esplácnicos. La secreción pancreática está regulada por hormonas intestinales (secretina y colecistoquinina), por hormonas del islote pancreático (insulina y glucagón), por el estímulo del nervio vago a través del plexo celiaco (la acetilcolina induce la liberación de enzimas en las células acinares) y por neuropéptidos. En el espesor del parénquima pancreático existen ganglios parasimpáticos que intervienen en la vía de regulación de la secreción pancreática.

El proceso de secreción del jugo pancreático consta de dos periodos: el digestivo y el interdigestivo. En el periodo digestivo se produce la mayor cantidad de secreción exocrina. Consta de

una fase cefálica (desencadenada por los estímulos de la masticación, el olfato y el gusto), una fase gástrica (que ocurre tras la distensión del estómago por la llegada del alimento y la liberación de **gastrina** que es un estímulo débil para la secreción del páncreas) y una fase intestinal. Durante esta última, la presencia de quimo ácido en el duodeno estimula a las células enteroendocrinas intestinales que entonces secretan hacia el torrente sanguíneo **secretina**. Esta hormona se une a receptores de las células centroacinares y de los conductos intercalares e induce una secreción fluida rica en bicarbonato de sodio y agua. De esta manera, se regula el volumen de la secreción pancreática. El bicarbonato neutraliza el quimo ácido, inactiva la pepsina y crea un ambiente neutro en el duodeno que posibilita la activación de las enzimas pancreáticas. La presencia de lípidos y proteínas en el duodeno estimula la liberación de **colecistocinina**. Esta hormona se une a receptores específicos de las células acinares e induce la exocitosis de los gránulos de zimógeno (precursores enzimáticos inactivados o proenzimas). Estos se activan en la luz del duodeno, evitando así la acción precoz de las enzimas en el parénquima pancreático y su consecuente lesión.

Entre las enzimas pancreáticas se encuentran la **amilasa** pancreática (degrada al almidón y al glucógeno), la **lipasa** pancreática (enzima lipolítica), la **desoxirribonucleasa** (enzima nucleolítica) y la **tripsina** (liberada como tripsinógeno). Las enzimas se activan cuando llegan al intestino delgado. En el glicocálix de las microvellosidades de los enterocitos del duodeno se encuentra la **enterocinasa**; esta enzima convierte al tripsinógeno en **tripsina**, que a su vez cataliza la conversión de las otras proenzimas pancreáticas en enzimas activas y la degradación de las proteínas del quimo.

El páncreas exocrino tiene capacidad regenerativa y tanto las células de los acinos como las de los conductos pueden proliferar, de manera que se reparan pequeñas pérdidas de parénquima producidas por lesiones; si el daño es mayor la reparación ocurre con reemplazo de parénquima por tejido conectivo denso.

Hígado

El hígado es la glándula más grande del organismo. Está ubicado en la región del hipocondrio derecho y epigastrio de la cavidad abdominal, caudal con respecto al diafragma y craneal al estómago. Está formado por varios lóbulos, cuya cantidad varía según la especie. Posee un hilio por el que ingresan la vena porta y la arteria hepática, y salen las venas hepáticas, los vasos linfáticos y el conducto hepático común que transporta la bilis hacia el intestino.

Realiza más de quinientas funciones que incluyen, entre otras: excreción (productos de desecho), secreción exocrina (bilis), secreción endocrina (factores de crecimiento similares a insulina 1 y 2), síntesis de proteínas plasmáticas (fibrinógeno, albúmina, globulinas no inmunes, factores de la coagulación), fagocitosis, metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales, y hematopoyesis (principalmente durante el desarrollo prenatal).

El hígado es un órgano común a todos los vertebrados que se origina a partir de un brote del endodermo del intestino primitivo en su porción craneal, de manera similar al páncreas (**Fig. 10**). Las células endodérmicas migran hasta el septo transvers mesenquimático del que deriva el estroma hepático. Las células endodérmicas originan a los **hepatoblastos** que son progenitores comunes de los **hepatocitos**, las células parenquimatosas más abundantes del órgano, y de los **colangiocitos** (células ductales) que forman la pared de los conductos que transportan la bilis.

En la vida posnatal, y como una adaptación a sus múltiples funciones, los hepatocitos se disponen como placas (láminas), similares a paredes, anastomosadas, y no como adenómeros típicos. Estas placas están separadas entre sí por capilares sinusoides; disposición que posibilita las múltiples funciones de estas células. En grupos antecesores de los mamíferos, como peces, anfibios y reptiles, los hepatocitos forman túbulos y su estructura es más semejante a la de una glándula típica. Además, en estos animales es frecuente que exista un órgano único, el **hepatopáncreas**, que posee estructuras típicas de los parénquimas hepático y pancreático.

En la mayoría de las especies de mamíferos la bilis producida por el hígado se almacena y concentra en un órgano distinto, la vesícula biliar, antes de ser liberada al intestino.

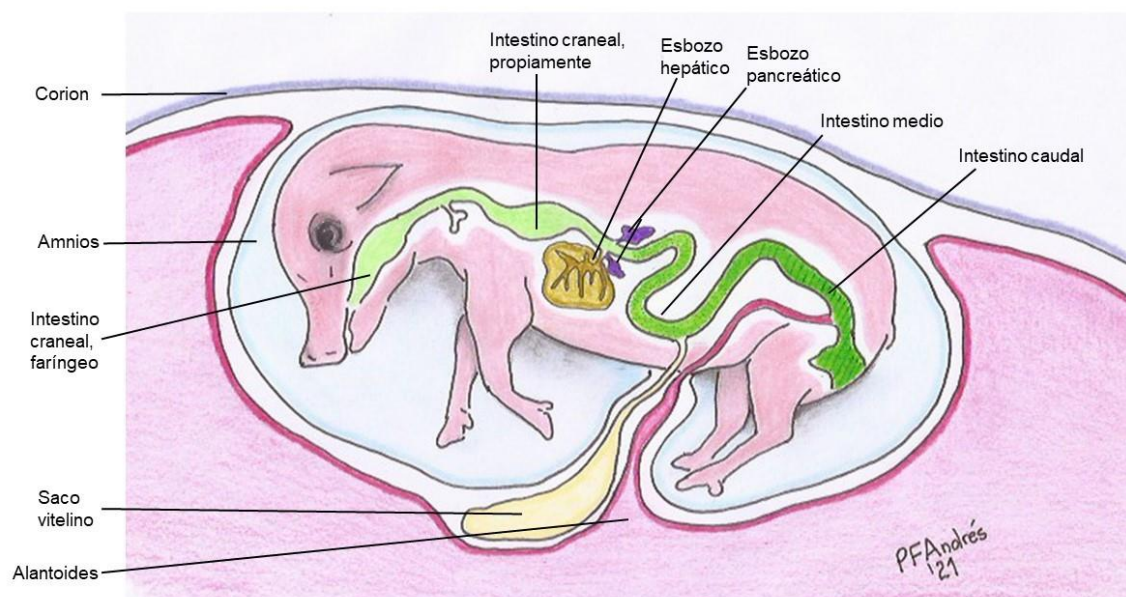


Figura 10. Esquema. Desarrollo hepático en embrión porcino⁶⁹. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.

⁶⁹ El desarrollo externo del animal, así como el de sus anexos, no coinciden exactamente con el estado de desarrollo del esbozo hepático y pancreático, y solo fueron representados así con fines prácticos.

Estructura

La **cápsula** del hígado está formada por tejido conectivo denso irregular y revestida externamente por la túnica serosa (excepto en las zonas en las que contacta con el diafragma o con otros órganos). En el hilio y desde la cápsula parten las trabéculas que se introducen en el interior del órgano y lo dividen en unidades denominadas **lobulillos** (lobulillos clásicos) de contorno más o menos hexagonal. En el tejido conectivo de la cápsula y el inicio de las trabéculas se encuentran algunas fibras musculares lisas. En las trabéculas se localizan los vasos sanguíneos y linfáticos y los conductos biliares intrahepáticos. Cuando se alejan de la cápsula y del hilio las trabéculas son más delgadas y el tejido conectivo es más laxo; el tejido conectivo interlobulillar es muy escaso por lo que, en la mayoría de las especies (a excepción de unas pocas como el cerdo y el camello) la división en lobulillos es poco notoria. Sin embargo, en las zonas en que se encuentran los ángulos de tres lobulillos existen engrosamientos de tejido interlobulillar, los **espacios portales**. En ellos se encuentran las ramas de la arteria hepática y de la vena porta, vasos linfáticos y conductos biliares intrahepáticos; todos estos componentes se denominan en conjunto **triada portal** (**Fig. 11**). En el interior del lobulillo hepático el estroma está constituido por capilares sinusoides, escasas fibras reticulares, células estrelladas hepáticas, y componentes de la lámina basal que se ubican entre las células parenquimatosas y los capilares sinusoides.

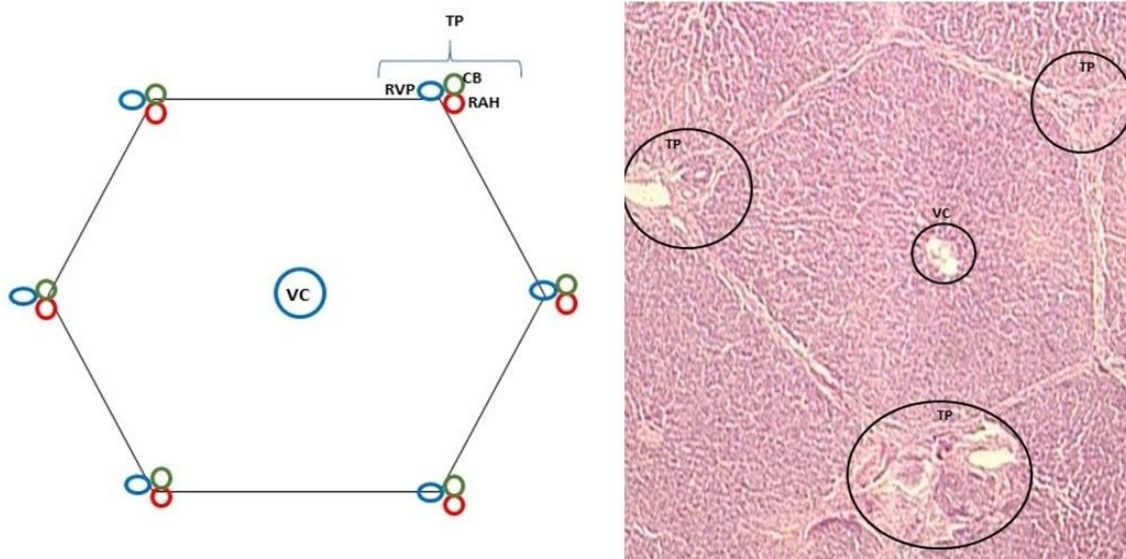


Figura 11. Lobulillo hepático. Izquierda: esquema. Derecha: microfotografía de hígado de cerdo. 4X. HE. TP: triada portal; RVP: ramas de la vena porta; RAH: ramas de la arteria hepática; CB: conductos biliares; VC: vena centrolobulillar. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El parénquima hepático está formado por lobulillos hepáticos que tienen forma de prisma poliédrico con contorno hexagonal, de aproximadamente 1 x 2 mm. Los lobulillos están delimitados por tejido conectivo, y en las aristas se encuentran los espacios portales. Los lobulillos hepáticos poseen una vena centrolobulillar; los hepatocitos forman placas anastomosadas de una célula

de espesor, que se disponen radialmente desde esa vena hacia la periferia (**Fig. 12**). En la porción más externa de cada lobulillo existe una placa de hepatocitos que rodea al lobulillo y que es atravesada solamente por los pequeños vasos sanguíneos que ingresan desde el escaso tejido interlobulillar, y por los pequeños conductillos biliares que salen del lobulillo. Entre las placas de hepatocitos, se encuentran los capilares sinusoides, que discurren desde la periferia hacia la vena centrolobulillar transportando la sangre que proviene de las ramas de la arteria hepática y de la vena porta y que se mezcla en estos sinusoides.

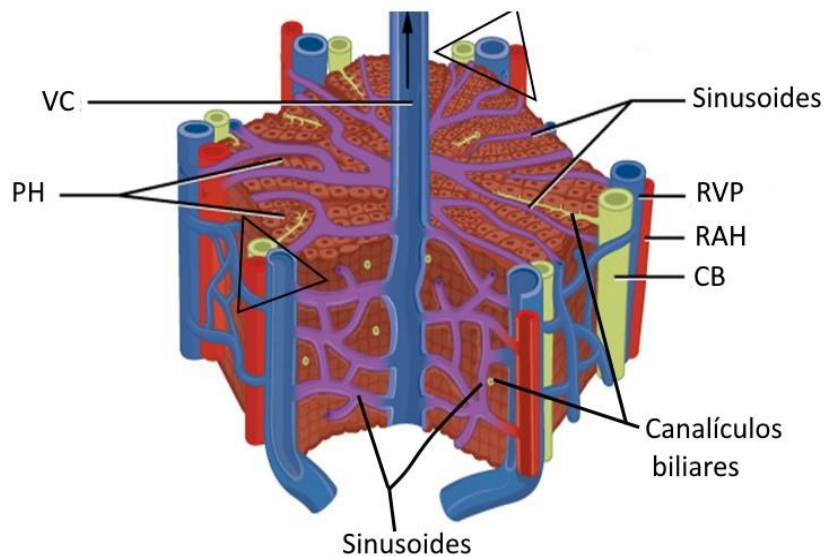


Figura 12. Esquema. Lobulillo hepático. VC: vena centrolobulillar; PH: placas de hepatocitos; RVP: rama de la vena porta; RAH: rama de la arteria hepática; CB: conducto biliar; triángulo: espacio porta. Imagen de OpenStax College (ver ref.).

En las uniones entre hepatocitos contiguos, las membranas plasmáticas de ambas células forman invaginaciones que en conjunto generan espacios denominados canalículos, por los cuales discurre la bilis (**Fig. 12 y 16**). La bilis es producida por los hepatocitos, que la liberan a los canalículos biliares y desde allí circula hacia la periferia del lobulillo, donde continuará vehiculizada por los conductillos de Hering dentro del lobulillo y, al salir de él, por los conductos biliares ubicados en los espacios porta.

Irrigación

La irrigación del hígado proviene de dos grandes vasos sanguíneos: la **arteria hepática** (aporta alrededor del 25 % de la sangre que ingresa al órgano, en la mayoría de los mamíferos) y la **vena porta** (que aporta el restante 75 %). Tanto la vena porta como la arteria hepática ingresan al hígado por el hilio y discurren dentro de los tabiques de tejido conectivo donde se ramifican y originan las arterias interlobulillares, estas terminan directamente en los capilares sinusoides. La sangre que proviene de la arteria hepática es rica en oxígeno y nutrientes y, por

lo tanto, por lo tanto, se la considera irrigación nutricia. La vena porta se forma a partir del eferente sanguíneo de la vena esplénica y las venas mesentéricas craneal y caudal, y transporta sangre hacia el hígado proveniente de los intestinos, el bazo, el páncreas y parte del estómago, sitios donde se encuentran las primeras redes capilares que forman el sistema porta hepático. Posee abundantes nutrientes absorbidos en el intestino, pero también contiene desechos metabólicos, como dióxido de carbono y sustancias potencialmente tóxicas. Las sustancias que llegan al hígado son metabolizadas o procesadas en él, y pueden ser activadas, inactivadas, almacenadas o transformadas de manera tal que puedan ser eliminadas con mayor facilidad por la orina o la bilis. La sangre que llega por las ramas de la vena porta también aporta oxígeno y nutrientes al parénquima hepático. Por lo tanto, la irrigación portal es funcional pero también nutricia. Dentro de los capilares sinusoides se mezcla la sangre proveniente de las ramas de la arteria hepática y de la vena porta.

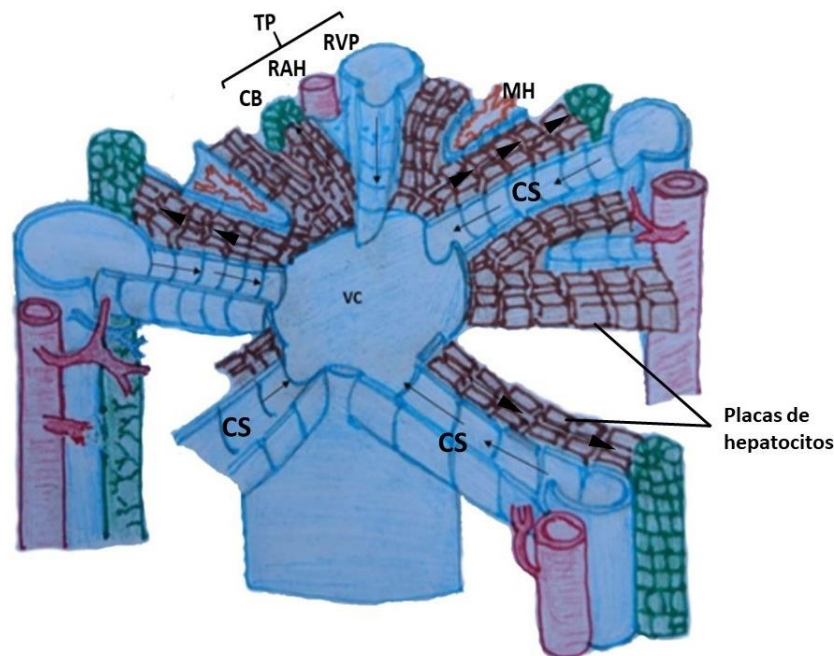


Figura 13. Esquema. Circulación sanguínea en el lobulillo clásico. TP: triada portal; RVP: rama de la vena porta; RAH: rama de la arteria hepática; CB: conducto biliar; CS: capilares sinusoides; flechas: circulación sanguínea centrípeta; puntas de flecha: circulación biliar centrifuga; VC: vena centrolobulillar; MH: macrófagos hepáticos. Autor/a: Mauro Almeida y Andrea Schuler.

Los capilares sinusoides hepáticos conforman la segunda red capilar del sistema porta hepático. Se localizan entre las placas de hepatocitos (**Fig. 13**) y están revestidos por dos tipos celulares: células endoteliales y **macrófagos hepáticos** (células de Küpffer). Estos capilares conducen la sangre a través del lobulillo hacia la vena centrolobulillar; durante este trayecto se intercambian nutrientes y desechos entre la sangre y los hepatocitos. El endotelio sinusoidal tiene poros carentes de diafragma y su lámina basal falta o es discontinua (excepto en algunos rumiantes en los que esta lámina es continua y los poros tienen diafragma); estas características favorecen el intercambio. Entre las placas de hepatocitos y los capilares sinusoides existe

un espacio denominado perisinusoidal (o espacio de Disse), donde se localizan las microvellosidades que poseen los hepatocitos en su cara perisinusoidal y que favorecen el intercambio directo de sustancias entre ellos y la sangre (**Fig. 14**). En este espacio perisinusoidal se encuentra otro tipo celular, las células estrelladas hepáticas, y los escasos componentes de la MEC intralobulillar como fibras reticulares, laminina y fibronectina. El espacio perisinusoidal también es el sitio donde se forma inicialmente el líquido intersticial que fluirá hasta el espacio periportal y luego a los vasos linfáticos interlobulillares, ya que no existen vasos linfáticos dentro del lobulillo hepático.

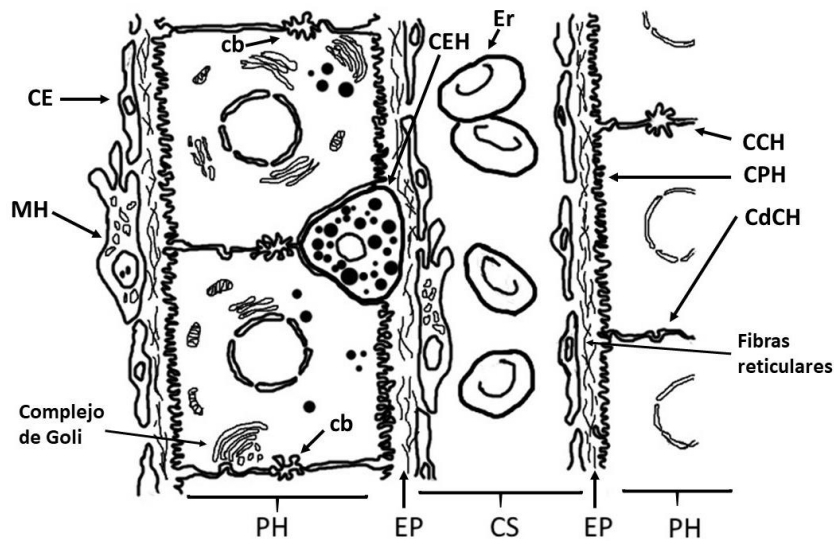


Figura 14. Esquema. Ultraestructura de un sector de un lobulillo hepático. PH: placas de hepatocitos; EP: espacio perisinusoidal; CS: capilar sinusoidal; CE: célula endotelial; MH: macrófago hepático; Er: eritrocitos; CCH: cara canalicular del hepatocito; CPH: cara perisinusoidal del hepatocito; CdCH: cara de contacto entre hepatocitos; cb: canalículo biliar; CEH: célula estrellada hepática. Autora: Dra Magali Romero (MR).

La sangre que se encuentra en los capilares sinusoides drena hacia las venas centrolobulillares, las cuales se unen en venas sublobulares en la periferia y terminan por formar la venas hepáticas, que desembocan directamente en la vena cava caudal.

Células hepáticas

Hepatocitos

Los hepatocitos son células epiteliales que constituyen alrededor del 60 % del total de las células del hígado. Poseen una gran diversidad de funciones que se refleja en la abundancia de la mayoría de las organelas que poseen (**Fig. 15**). Son poliédricos y tienen varias caras: una con microvellosidades que se orienta hacia el espacio perisinusoidal, otra denominada canalicular que se repliega y junto con el repliegue del hepatocito contiguo forma parte del

canalículo biliar y, por último, las caras de contacto con otros hepatocitos que no forman parte de los canalículos biliares. Tanto en la cara canalicular como en las otras caras adyacentes entre hepatocitos, existen desmosomas y uniones ocluyentes, estas últimas son muy abundantes alrededor del canalículo biliar.

El núcleo es esférico, central y laxo. Muchos hepatocitos poseen dos o más nucléolos por ser poliploides; en un mamífero adulto, más del 50 % de los hepatocitos pueden tener su material genético multiplicado. Además, existen hepatocitos binucleados. La poliploidía y la presencia de células binucleadas se relacionan con la gran cantidad y variedad de sustancias que sintetizan estas células, que se ve favorecida por la existencia de varias copias de su genoma. El citoplasma es acidófilo en los cortes coloreados con HE debido a la gran cantidad de mitocondrias y vesículas con contenido proteico; sin embargo, esta característica puede variar de acuerdo con el estado funcional y, por ejemplo, cuando existen abundantes inclusiones de lípidos o de glucógeno está poco teñido. Posee gran cantidad de mitocondrias, numerosos lisosomas, peroxisomas, polirribosomas y un complejo de Golgi voluminoso, que normalmente se dispone cerca de los canalículos biliares. Los peroxisomas hepáticos en los mamíferos no humanos suelen contener un cristal central que corresponde a acúmulos de la enzima uricasa. La enzima uricasa degrada al ácido úrico, y su ausencia en la especie humana determina que ocurra en la enfermedad llamada “gota”, como consecuencia del acúmulo de ácido úrico.

En los hepatocitos también se encuentran acúmulos de glucógeno que forman grupos irregulares de gránulos electrondensos llamados rosetas. Ellos se encuentran ubicados cerca del REL, ya que las enzimas intervinientes en la glucogenólisis forman parte de la membrana de esta organela. Son frecuentes las vacuolas de lípidos y los pigmentos (como la lipofuscina y los derivados de la hemoglobina).

Los hepatocitos tienen distinto grado de actividad metabólica según la zona del lobulillo en la que se encuentren, lo que está directamente relacionado con la cantidad de nutrientes y oxígeno que reciben. Por lo tanto, los más cercanos a la periferia del lobulillo son los más activos y, como consecuencia, los que poseen mayor abundancia de casi todas las organelas. Sin embargo, en las células más centrolobulillares el REL es más extenso porque el metabolismo lipídico es más intenso en esa zona.

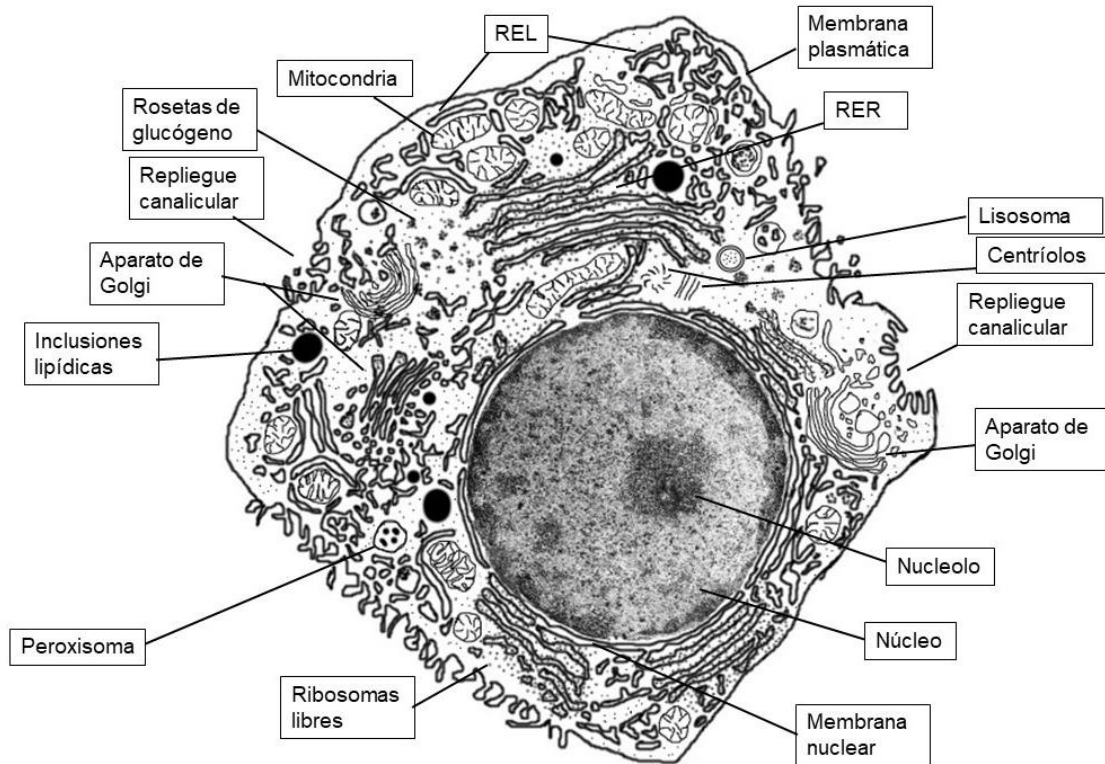


Figura 15. Esquema. Ultraestructura de un hepatocito. Autora: MR (ver ref.).

Células endoteliales sinusoidales

Representan un 10 % de las células del órgano y se diferencian de las células endoteliales de otros capilares porque sus poros, en la mayoría de las especies, no tienen diafragmas, y porque los espacios intercelulares son extensos.

Macrófagos hepáticos (células de Kupffer)

Constituyen alrededor del 20 % de las células hepáticas. Son células fagocíticas y presentadoras de antígenos derivadas de los monocitos sanguíneos y, por lo tanto, pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Forman parte de la pared de los capilares sinusoides, donde se encuentran intercaladas en el endotelio. Los macrófagos hepáticos poseen seudópodos que atraviesan los poros sinusoidales o se encuentran entre las células endoteliales. Como consecuencia de la fagocitosis de eritrocitos, pueden poseer pigmentos que contienen hierro como la ferritina y la hemosiderina.

Células estrelladas hepáticas (células perisinusoidales o de Ito)

Estas células, que constituyen un 5-6 % del total de células hepáticas, se ubican en el espacio perisinusoidal, entre los hepatocitos y los capilares sinusoides. Las células estrelladas hepáticas tienen como función primaria el almacenamiento de lípidos, en especial vitamina A, y participan en su metabolismo. Además, sintetizan componentes de la escasa MEC del lobulillo hepático como colágeno tipo III. En algunas situaciones patológicas se diferencian a miofibroblastos y producen grandes cantidades de colágeno tipo I.

Colangiocitos

Los colangiocitos son células epiteliales que revisten al sistema de conductos. Su forma es cúbica, son muy bajas en el inicio de los conductos de Hering, en el interior de los lobulillos hepáticos, y aumentan su tamaño hasta ser cilíndricas hacia el hilio del órgano, donde el diámetro de los conductos es mayor. En los complejos de unión entre los colangiocitos son muy abundantes las uniones ocluyentes; esto impide que haya pasaje paracelular de bilis y que de esta manera los componentes de este fluido pasen a la sangre. En su superficie apical poseen microvellosidades que se extienden hacia la luz del conducto, allí también se localiza un cilio primario que detecta cambios en el flujo biliar. Los colangiocitos modifican la composición de la bilis inicial al incorporarle iones sodio y bicarbonato, y agua.

Células madre

En el hígado adulto existen escasas células madre indiferenciadas (también denominadas células progenitoras hepáticas) que se ubican especialmente en el comienzo de las vías biliares, específicamente en los conductillos de Hering. Estas células se describieron inicialmente en ratones en los que se observó que eran ovaladas, motivo por el cual en ocasiones se denominan células ovaladas. Son bipotenciales porque tienen la capacidad de diferenciarse a hepatocitos o a colangiocitos. Hasta el momento no se conoce su importancia en el animal sano, pero se demostró que proliferan en enfermedades crónicas y un porcentaje de sus células hijas se diferencian y reemplazan a los colangiocitos y hepatocitos perdidos.

Vías biliares intrahepáticas

Los hepatocitos secretan la bilis hacia los canalículos biliares, que constituyen el inicio de las vías intrahepáticas. Varios canalículos biliares vuelcan la bilis en un mismo conductillo de Hering. Los conductillos de Hering están limitados por hepatocitos, colangiocitos y algunas células madre; se reúnen y forman los conductos biliares, que se encuentran en los espacios porta y están revestidos por tejido epitelial cúbico simple (colangiocitos). Los conductos biliares confluyen y se hacen más gruesos hasta alcanzar el hilio, donde se forma el conducto hepático común que inicia la vía de conducción biliar extrahepática (**Fig. 16**).

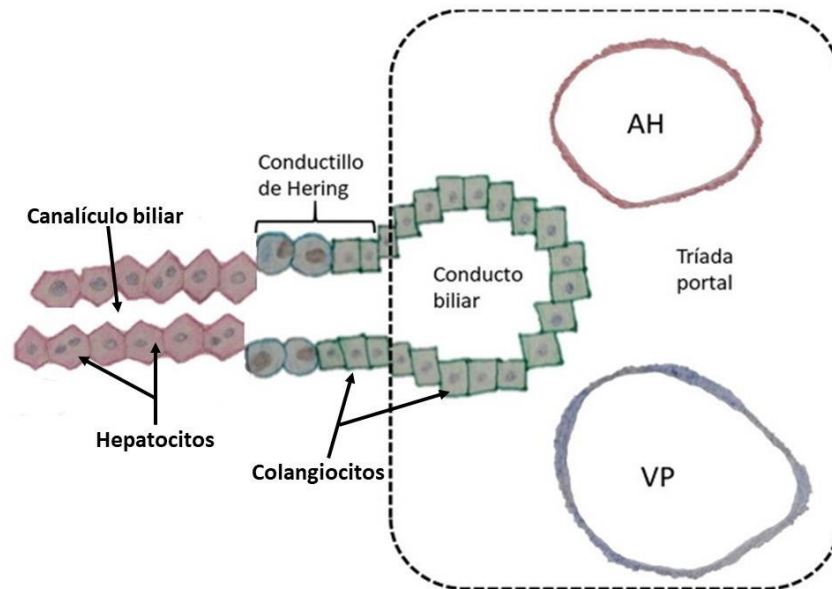


Figura 16. Esquema. Vías biliares intrahepáticas. AH: rama de la arteria hepática; VP: rama de la vena porta; línea discontinua: espacio portal con tríada portal. El tamaño del canalículo biliar es proporcionalmente mayor al real para favorecer la comprensión. Autora: MR (ver ref.).

Lobulillo portal y acino hepático

Dada la complejidad de las funciones y de la circulación del hígado, el lobulillo hepático clásico no permite comprender ciertos aspectos del órgano. Por este motivo se han propuesto dos unidades imaginarias: el lobulillo portal o biliar y el acino hepático (**Fig. 17**). A diferencia del lobulillo hepático, el lobulillo portal y el acino hepático no están delimitados en el órgano y han sido propuestos para explicar algunos procesos que ocurren en el hígado.

El **lobulillo portal** es una unidad funcional que facilita la comprensión de la función exocrina del hígado. Sus límites definen un triángulo, cuyo centro es un espacio porta y sus tres vértices son las venas centrolobulillares de tres lobulillos clásicos adyacentes. La bilis producida por los hepatocitos contenidos en ese triángulo confluye hacia el espacio porta que queda ubicado centralmente (**Fig. 17**).

El **acino hepático** es una unidad que permite comprender con mayor profundidad la circulación y la patología hepática, y no debe confundirse con las estructuras acinares reales que se encuentran en órganos como el páncreas o las glándulas salivales. La forma de este acino es romboidal, está formado por parte del parénquima de dos lobulillos clásicos adyacentes. Sus vértices son las venas centrolobulillares de dos lobulillos clásicos adyacentes y los dos espacios porta cuyas ramas vasculares aportan la sangre que drena hacia esas venas centrolobulillares. En el acino hepático se diferencian tres zonas: la **zona 1** o **periportal**, donde las células reciben gran cantidad de nutrientes y oxígeno, lo que las convierte en las más activas metabólicamente; en ellas se realizan la mayor parte de los procesos de gluconeogénesis y β -oxidación de ácidos

grasos. También son las más afectadas ante el ingreso al hígado de un agente tóxico proveniente de la sangre, por ser las primeras que contactan con él. La **zona 2** o **intermedia** se encuentra entre las zonas 1 y 3; sus células tienen una actividad metabólica de intensidad intermedia. La **zona 3** o **pericentral** es la que rodea a la vena centrolobulillar y es a la que llega menor cantidad de nutrientes y oxígeno; por lo tanto, es la primera afectada ante una disminución o detención de la circulación sanguínea (isquemia). Además, es vulnerable al efecto de sustancias que no eran tóxicas antes de ser metabolizadas por el hígado. Sus células son con frecuencia poliploides y, ante determinadas señales, son las primeras en proliferar. En general, poseen baja actividad metabólica, aunque la glicólisis y la lipogénesis son más intensas que en las células de las otras zonas (**Fig. 17**).

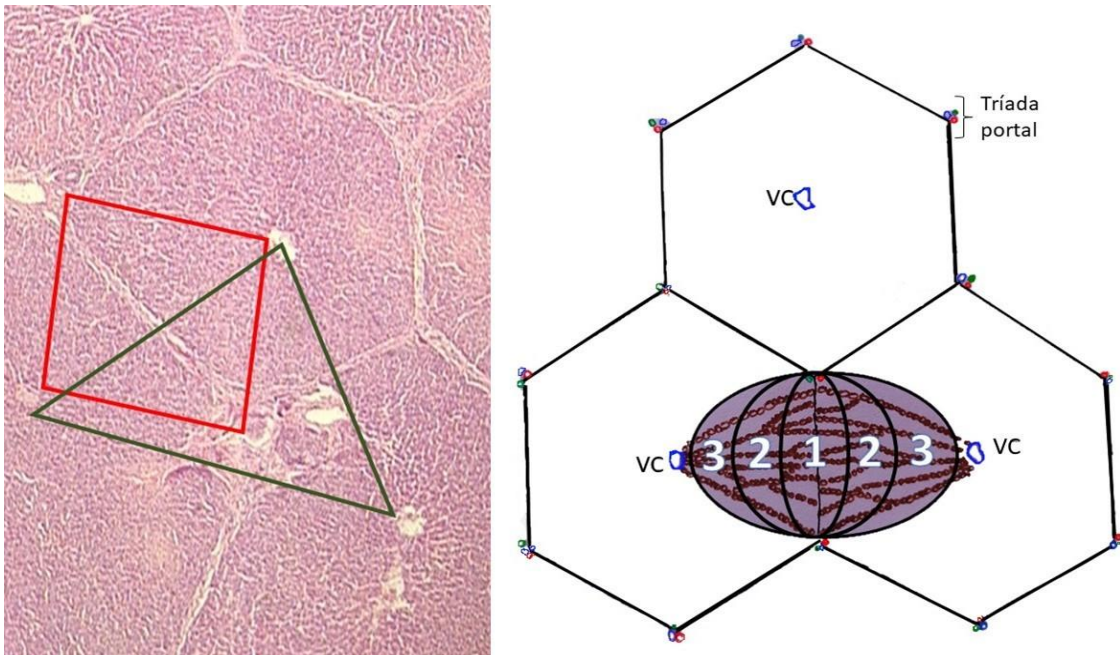


Figura 17. Izquierda. Microfotografía de hígado de cerdo. Rombo: acino hepático; triángulo: lobulillo portal. 10X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Derecha. Esquema. Acino hepático. 1: zona periportal; 2: zona intermedia; 3: zona pericentral; VC: vena centrolobulillar. Autora: MR (ver ref.).

Funciones

Secreción de bilis

La bilis es producida por los hepatocitos, que liberan los pigmentos biliares, los ácidos biliares, el colesterol y otros productos orgánicos a los canalículos biliares donde este fluido comienza su tránsito. Algunas de estas sustancias cumplen funciones cuando llegan al intestino; mientras que otras son eliminadas como desechos, por lo que la bilis es tanto una secreción como una excreción. En el inicio del sistema de conductos intrahepáticos la bilis se modifica, porque los colangiocitos secretan agua, iones sodio y bicarbonato, como respuesta al estímulo de la hormona duodenal secretina.

La bilis facilita la digestión de las grasas en el duodeno por el efecto de los ácidos biliares que las emulsionan, esto posibilita la acción lítica de las lipasas aportadas por el jugo pancreático. Los ácidos biliares, además, favorecen la absorción en el intestino delgado de los ácidos grasos, de los monosacáridos, y del colesterol y otros lípidos. Los ácidos biliares circulan reiteradas veces hacia el duodeno en la bilis, ya que una vez en él la mayor parte son reabsorbidos y reutilizados como componente biliar en el denominado **ciclo enterohepático**. Los pigmentos biliares se forman en los hepatocitos a partir de la conjugación con ácido glucurónico de la bilirrubina plasmática, que es un pigmento derivado de la hemoglobina. En el parénquima hepático los pigmentos biliares actúan como antioxidantes que protegen a los hepatocitos. Por último, tras una serie de transformaciones, estos pigmentos biliares son eliminados como un producto de excreción, principalmente por la materia fecal, aunque también por la orina (**Fig. 18**). Ante una alteración en el procesamiento y eliminación de la bilirrubina, aumenta su concentración sanguínea lo que genera un color amarillento de piel y tónicas mucosas (ictericia). También se elimina por la bilis el exceso de colesterol hepático.

Además, la bilis contiene IgA. Estas inmunoglobulinas se originan en tejido linfoide asociado con la mucosa intestinal, de allí son transportadas al hígado por los vasos del sistema porta y captadas por los hepatocitos, que la liberan luego a la bilis; así, alcanzan la luz intestinal donde actúan en la defensa del organismo.

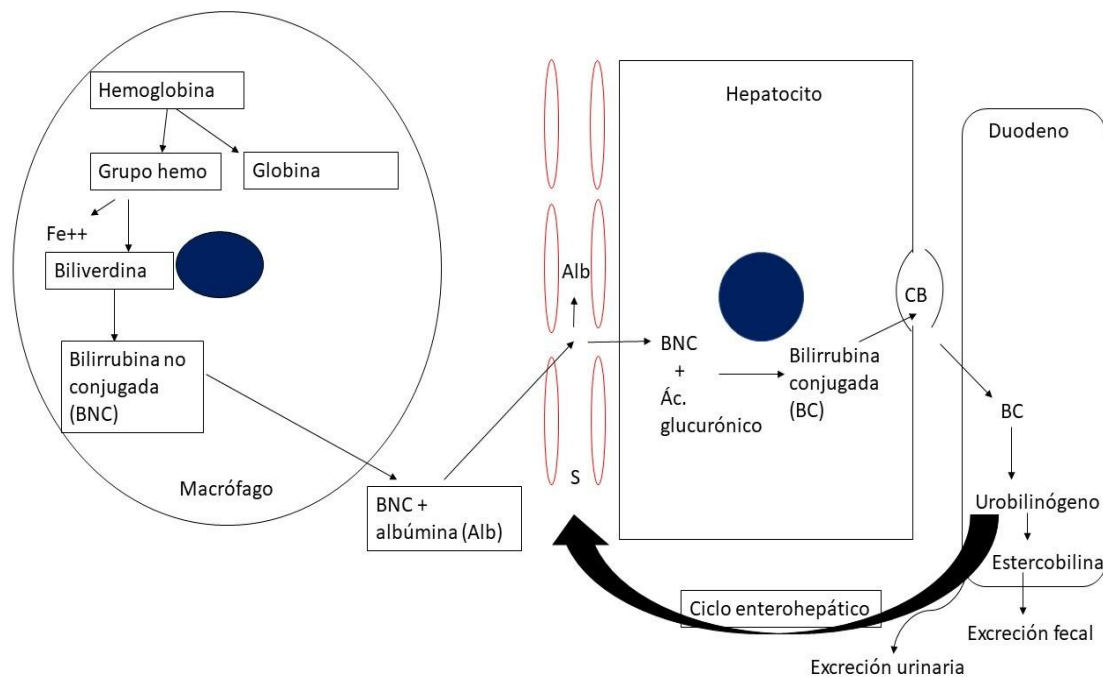


Figura 18. Esquema. Procesamiento y excreción de bilirrubina. S: capilar sinusoidal; CB: canalículo biliar. Autora: MR (ver ref.).

Funciones endocrinas

El hígado también secreta al torrente sanguíneo los factores de crecimiento similares a insulina (IGF1 y 2). La hormona de crecimiento producida por la hipófisis activa en los hepatocitos la secreción de IGF1 que, entre otras funciones, estimula el crecimiento en longitud de los huesos por inducir proliferación celular en la placa de crecimiento.

Fagocitosis

Los macrófagos hepáticos fagocitan partículas que circulan por los sinusoides. Así, destruyen bacterias, detritos celulares y eritrocitos viejos o dañados (aunque esta función es realizada principalmente por los macrófagos de los sinusoides del bazo).

Metabolismo

Los hepatocitos sintetizan la mayoría de las proteínas plasmáticas: albúmina, lipoproteínas, globulinas no inmunes α y β , algunos factores de la coagulación como protrombina y fibrinógeno. También en el hígado se convierten los iones amonio, producidos por la degradación de los aminoácidos, en urea, que puede ser eliminada fácilmente por orina.

Con respecto al metabolismo de los carbohidratos, realiza gluconeogénesis, glucogenogénesis (lo que permite que se almacene glucógeno) y glucogenolisis. A diferencia de otras células como los miocitos, que también tienen capacidad para llevar a cabo los dos últimos procesos, los hepatocitos pueden liberar al torrente sanguíneo la glucosa obtenida como producto de la glucogenolisis. Esto es importante para la regulación de la glucemia porque eleva los niveles de glucosa en la sangre cuando estos niveles se encuentran por debajo de los límites normales.

En cuanto al metabolismo de los lípidos, los hepatocitos participan en la β -oxidación de los ácidos grasos y producen cuerpos cetónicos que no pueden ser utilizados como fuente energética por el hígado, pero sí por otros órganos. También sintetizan triacilglicéridos a partir de la esterificación de los ácidos grasos, estos últimos pueden almacenarse o ser liberados como parte de las lipoproteínas junto al colesterol.

El hígado participa en el metabolismo de algunas vitaminas como la D y la K. También en este órgano se almacenan ciertos minerales y, en el citoplasma de las células estrelladas hepáticas, vitamina A (retinol). Esta última posee varias funciones, pero es especialmente importante para una correcta visión, por ser parte de los pigmentos visuales que se encuentran en la retina.

Por último, los hepatocitos participan en la modificación de distintas sustancias, entre ellas drogas y toxinas, proceso que se denomina **detoxificación**. Muchas sustancias no pueden ser eliminadas por orina debido a que no son hidrosolubles, los hepatocitos las convierten en formas solubles en agua, más fáciles de eliminar del organismo a través de la orina, utilizando dos mecanismos: oxidación y conjugación (unión a ciertas sustancias como el ácido glucurónico). En la oxidación intervienen el REL y las mitocondrias por la acción de las enzimas del grupo citocromo P450. La conjugación no solo permite la detoxificación, también modifica a algunas hormonas esteroideas.

Hematopoyesis

En un momento del desarrollo prenatal, la hematopoyesis ocurre en el hígado y en menor medida en el bazo (capítulo 9). En los animales que nacen con un estado más prematuro de desarrollo (especies altriciales), como los ratones, la hematopoyesis hepática continúa durante los primeros días de vida posnatal. Además, esta función puede retomarse en ciertas condiciones patológicas.

Reparación hepática

Los hepatocitos y los colangiocitos son poblaciones celulares expansibles o quiescentes, con índices de recambio celular muy bajos en condiciones normales. Sin embargo, ante la pérdida de parenquima hepático, inmediatamente se activa la proliferación hepatocítica por inducción de factores de crecimiento y citocinas secretados por los macrófagos hepáticos, las células hepáticas estrelladas y también por secreciones provenientes de células de otros órganos, que actúan por vía endocrina. Luego se activa la proliferación de las restantes poblaciones celulares. En un animal se puede recuperar casi la totalidad de la masa hepática inicial pocos días después de perder un 70 % del órgano. Las células madre bipotenciales se diferencian a hepatocitos o colangiocitos. Estas células podrían intervenir en la reparación de lesiones menos extensas del hígado. En lesiones crónicas o reiteradas, se reemplaza el parénquima hepático por tejido conectivo denso y el órgano pierde capacidad funcional.

Vías biliares extrahepáticas y vesícula biliar

Vías biliares extrahepáticas

Los conductos hepáticos que drenan individualmente cada lóbulo hepático convergen en el hilio para formar el conducto hepático común. Este conducto puede transportar la bilis directamente hasta el duodeno, o bien esta puede ser almacenada, e incluso modificada, en la vesícula biliar. El conducto por el cual la bilis llega a la vesícula biliar se denomina **conducto cístico**, y se fusiona con el conducto hepático común para formar el **conducto colédoco**. El conducto colédoco desemboca en la primera porción del duodeno junto con el conducto pancreático (**Fig. 19**).

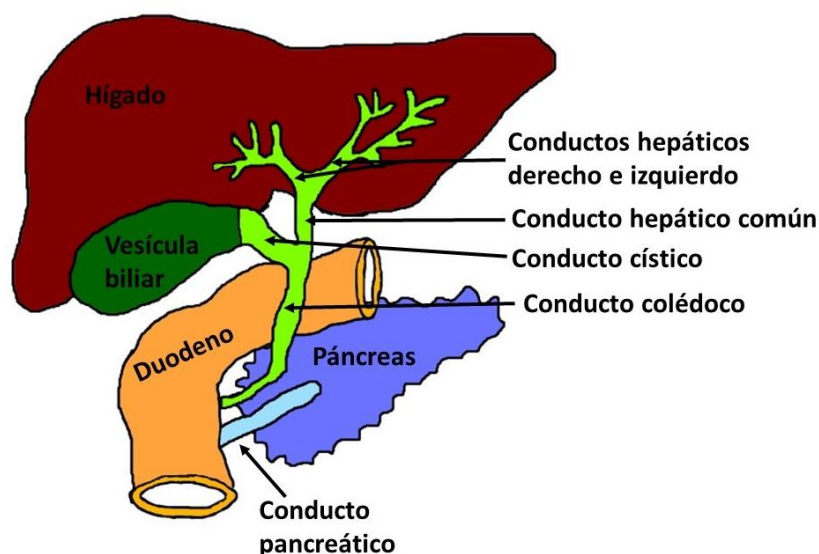


Figura 19. Esquema. Vesícula biliar y conductos biliares. Autora: MR (ver ref.)

Los conductos biliares extrahepáticos poseen tunicas mucosa, muscular y serosa. La túnica mucosa esta revestida por tejido epitelial cilíndrico simple. Como carece de capa muscular de la mucosa existe una lámina propia-submucosa, que puede contener glándulas tubulares mucosas. La túnica muscular está constituida por una cantidad variable de fibras musculares lisas que no forman capas bien definidas.

Vesícula biliar

La vesícula biliar es un órgano hueco que almacena, concentra y acidifica la bilis. Se encuentra cubierta en parte por los lóbulos hepáticos y también se origina a partir de un brote del endodermo del intestino craneal. Este órgano está ausente en los equinos, ratas, delfines, rinocerontes, hipopótamos y camélidos; en estos animales la bilis se dirige directamente desde el hígado hasta el duodeno. La liberación de su contenido está regulada por la presencia de lípidos en el contenido duodenal. Este órgano posee tunicas mucosa, muscular y serosa (**Fig. 20**).

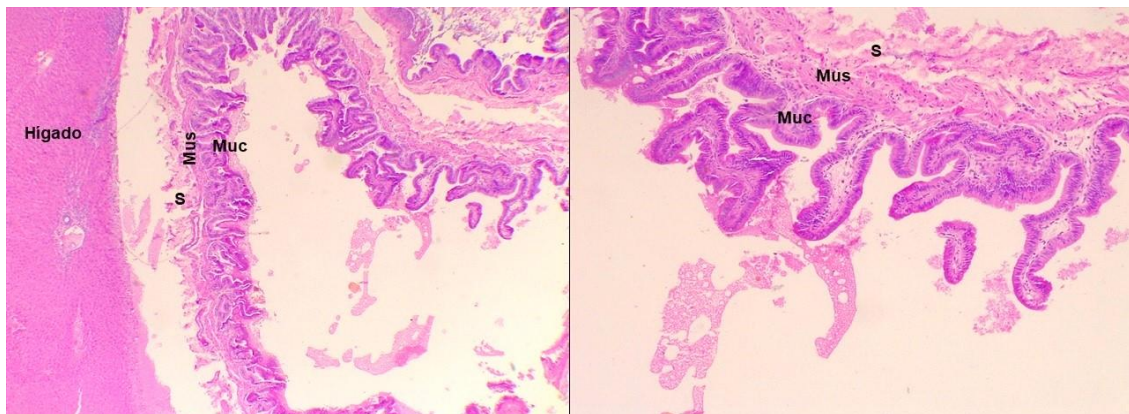


Figura 20. Microfotografías. Izquierda: hígado y vesícula biliar. 4X.HE. Derecha: vesícula biliar. 10X.HE. Muc: túnica mucosa; Mus: túnica muscular; S: túnica serosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **túnica mucosa** está revestida por tejido epitelial cilíndrico simple con microvellosidades que, en algunas especies como el gato, posee abundantes células calciformes. También en el epitelio hay células endocrinas y leucocitos intraepiteliales. No existe capa muscular de la mucosa, el sector de la lámina propia-submucosa cercano al epitelio es de tejido conectivo laxo, con abundantes fibras elásticas, muy vascularizado, y con infiltrado linfoides nodular o difuso; en los rumiantes, posee glándulas serosas y mucosas. En cambio, el tejido conectivo es denso hacia la túnica muscular. La túnica mucosa se encuentra plegada; en perros y gatos los pliegues son tan manifiestos que forman invaginaciones, criptas mucosas, que tienen un aspecto similar a glándulas tubulares simples. Los pliegues desaparecen cuando el órgano está repleto de bilis. La túnica muscular está formada por fibras musculares lisas de disposición principalmente circular. En algunas especies existe, en esta túnica, abundante cantidad de tejido conectivo que divide al tejido muscular liso en haces de dirección variable; en esos casos a la túnica se la denomina fibromuscular. Como ocurre en otros

órganos muy distensibles, en el tejido conectivo que se ubica entre las fibras musculares abundan las fibras elásticas. La túnica serosa no tiene particularidades.

La vesícula biliar puede concentrar la bilis principalmente por que la membrana apical de sus células epiteliales tiene canales de sodio . El Na^+ , al ingresar a la célula, arrastra agua. En la membrana basolateral de estas células existen abundantes moléculas de $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$ que permiten que el Na^+ salga de la célula, rodeado por moléculas de agua, hacia los capilares del tejido conectivo subepitelial.

El vaciamiento vesicular está regulado por el sistema nervioso parasimpático, pero la señal principal para la contracción vesicular es la hormona polipeptídica colecistocinina (CCK), producida por células enteroendocrinas duodeno–yeyunales cuando el quimo ingresa al duodeno.

Referencias

- Aughey, E. y Frye, F.L. (2001). *Comparative Veterinary Histology*, Londres: Manson Publishing/The Veterinary press.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*, 3^{ra} ed. Missouri: George Stamathis.
- Baratta, J.L., Ngo, A., López, B., Kasabwalla, N., Longmuir, K.J. y Robertson, R.T. (2009) Cellular organization of normal mouse liver: a histological, quantitative, immunocytochemical, and fine structural analysis, *Histochemistry and Cell Biology*, 131, pp. 713–726.
DOI: 10.1007/s00418-009-0577-1.
- Barbeito, C.G., Garcia, M.N., Flamini, M.A., Andriani, L.B. y Badrán. A.F. (2001) Effect of partial and sham hepatectomy on the growth of a hepatocellular carcinoma, *Journal of Clinical and Experimental Cancer Research*, 20, pp.153-158.
- Bynigeri, R.R., Jakkampudi, A., Jangala, R., Subramanyam, C., Sasikala, M., Rao, G.V., Reddy, D.N., y Talukdar, R. (2017) Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology, *World Journal of Gastroenterology*, 23(3), pp. 382-405. DOI:10.3748/wjg.v23.i3.382.
- Castro, A.N.C., Domínguez, M.T., Gómez, S.A., Mendoza Torres, G.J., Llerena Zavala, C.A., Ghezzi M.D. y Barbeito, C.G. (2016) Development of the liver in alpaca (*Vicugna pacos*). A microscopic and macroscopic description *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 45, pp.173-183. DOI: 10.1111/ahe.12183.
- Dolenšek, J., Rupnik, M S., y Stožer, A. (2015) Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas *Islets*, 7(1), pp. e1024405.
- Endo, H., Gui-Fang, C., Dugarsuren, B., Erdemtu, B., Manglai, D.D. y Hayashi, Y. (2000) On the Morphology of the liver in the two-humped camel (*Camelus bactrianus*), *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 29, pp. 243–246. DOI:10.1046/j.1439-0264.2000.00263.x.
- Eroschenko, V.P (2017). *Atlas of Histology with Functional Correlations*, 13^{ra} ed., Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Eubanks, D.L. y Woodruff, K.A. (2010) The basic of saliva, *Journal of Veterinary Dentistry* 27, pp. 266-267. DOI:10.1177/089875641002700413.

- Garret, J.R., Ekström, J. y Anderson, L.C. (1999) Neural mechanisms of salivary gland secretion, *Frontiers of Oral Biology*, 11, pp.196 -217.
- Eynard, A.R., Valentich, M. y Rovasio, R.A. (2016). *Histología del Ser Humano*. 5^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Gemmell, R.T y Heath, T. (1971) Fine structure of sinusoids and portal capillaries in the liver of the adult sheep and the newborn lamb, *The Anatomical Record*, 172, pp. 57–70.
- Goff, J.P. Secretory activities of the gastrointestinal tract. En: Reece, W.O., Erickson, H.H., Goff, J.P. and Uemura, E.E. (ed.) *Duke's Physiology of Domestic Animals*. Pondicherry: SPi Publisher Services, pp. 484-501.
- Gómez Dumm CLA (2003). *Embriología humana*. Buenos Aires: El Ateneo, pp. 127-154.
- Gordon, P, (2015) The physiology of salivary secretion, *Periodontology 2000*, 70: 11–25. DOI: 10.1111/prd.12116.
- Grupta, S. y Ahuja, N. Salivary Gland, En Heinbockel, T y Vonnice, D. *Histology* (2019). Washington: Intechopen.
- Guyton, A. y Hall, J. (2011) *Tratado de Fisiología Médica*, 12^{ma} ed. Barcelona: Elsevier España.
- Huppert, S.S. y Iwafuchi, M. (2019) Molecular regulation of mammalian hepatic architecture, *Current Topics in Developmental Biology*, 132, pp. 91-136. DOI:10.1016/bs.ctdb.2018.12.003.
- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Kostallari, E., y Shah, V. H. Pericytes in the Liver. En Birbrair, A. (2019) *Pericyte Biology in Different Organs*. Nueva York: Springer, pp. 153-167.
- Lalla, S. y Drommer, W. (1997) Observations on the fine structure of the liver in the Camel (*Camelus dromedarius*), *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 26, pp. 271–275.
- Lee, M.G., Ohana, E., Park, H.W., Yang, D., y Muallem, S. (2012) Molecular mechanism of pancreatic by an injury-specific microenvironment, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, pp.1-18. DOI:10.3390/ijms19124115.
- Miyajima, A., Tanaka, M y Itoh, T. (2014) Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming, *Cell Stem Cell*, 14(5), 561–574. DOI:10.1016/j.stem.2014.04.010.
- Mohammadpour, A.A. (2010) Anatomical and histological study of molar salivary gland in domestic cat, *Iranian Journal of Veterinary Research*, 11, pp. 164-167.
- Murtaugh, L.C. y Keefe, M.D. (2015) Regeneration and repair of the exocrine pancreas, *Annual Reviews of Physiology*, 77, pp. 229-249. DOI:10.1146/annurev-physiol-021014-071727.
- Nishimura, S., Sagara, A., Oshima, I., Iwamoto, H., Okano, K., Miyachi, H. y Tabata, S. (2009) Immunohistochemical and scanning electron microscopic comparison of the collagen network constructions between pig, goat and chicken livers, *Animal Science Journal*, 80, pp. 451–459. DOI: 10.1177/0300985815610567.
- Paulina, W. (2020). *Ross Histología Texto y Atlas*, 8^{va} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Pillai, S., Center, S. A., McDonough, S. P., Demarco, J., Pintar, J., Henderson, A. K., Cooper, J., Bolton, T., Sharpe, K., Hill, S., Benedict, A. G. y Haviland, R. (2016) Ductal plate malformation

- in the liver of Boxer dogs: clinical and histological features, *Veterinary Pathology*, 53, pp. 602-613. DOI: 10.1177/0300985815610567.
- Rosas C, Vásquez B. y del Sol M. (2010) Histological and histochemical description of the liver of the guinea pig (*Cavia porcellus*), *International Journal of Morphology*, 28, pp. 151–156. DOI: 10.4067/S0717-95022010000100021.
- Sastre J, Sabater L, Aparisi L (2005) Fisiología de la secreción pancreática, *Gastroenterología y Hepatología*, 28 (2), pp. 3-9.
- Senoo, H., Mezaki, Y., y Fujiwara, M. (2017) The stellate cell system (vitamin A-storing cell system), *Anatomical Science International*, 92, pp. 387–455.
DOI:10.1007/s12565-017-0395-9.
- Stanger, B. Z. (2015) Cellular homeostasis and repair in the mammalian liver, *Annual Review of Physiology*, 77, pp.179–200. DOI:10.1146/annurev-physiol-021113-170255.
- Steiner, P. y Ratcliffe, H. (1968) The hepatic lobules of *Suidae*, *Tayassuidae*, and *Hippopotamidae*, *Anatomical Record*, 160, pp.: 531–537. DOI: 10.1002/ar.1091600303.
- Stewardson CL, Hemsley S, Meyer MA, Canfield PJ y Maindonald JH. (1999) Gross and microscopic visceral anatomy of the male Cape fur seal, *Arctocephalus pusillus pusillus* (*Pinnipedia: Otariidae*), with reference to organ size and growth, *Journal of Anatomy*, 195, pp. 235–255. DOI:10.1046/j.1469-7580.1999.19520235.x.
- Treuting, P.M., Dintzis, S.M. y Montine, K.S. (2018). *Comparative Anatomy and Histology*, 2^{da} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Tsuchitani, M., Sato, J., y & Kokoshima, H. (2016). A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals, *Journal of Toxicologic Pathology*, 29(3), pp. 147–154. DOI:10.1293/tox.2016-0016.
- Tvarijonaviciute, A., Martínez-Subiela, S. y López-Jornet, E. (2020). *Saliva in Health and Disease. The present and future of a unique sample for diagnosis*. Cham: Springer Nature.
- Tsuchiya, A. y Yu Lu, W. (2019) Liver stem-cells: plasticity of the liver epithelium *World Journal of Gastroenterology*, 25, pp. 1037-1049. DOI:10.3748/wjg.v25.i9.1037.
- Yazigi, R.G. (2006). Rincones olvidados de la Gastroenterología II: Las glándulas salivales y el papel de la saliva, *Gastroenterología Latinoamericana*, 17, pp. 338-350.

Referencias de figuras

- Figuras 1, 3, 5 y 8. Autora: Méd.Vet. Guadalupe Ranea, FCV-UNLP.
- Figuras 2, 4, 6, 7, 8, 9, 20 y microfotografía en figuras 11 y 17. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 10: Autor: Méd.Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.
- Figura 12: Esquema modificado a partir de imagen original de OpenStax College, Licencia CC-BY-SA-4.0. URL: t.ly/tbPv.
- Figura 13. Autor/a: Sr. Mauro Almeida y Sra. Andrea Schuler.
- Figuras 14, 15, 16, 18, 19 y esquema en figuras 11 y 17: Autora: Dra. Magali Romero.

CAPÍTULO 17

Sistema respiratorio

Laura B. Andrini, Victoria V. Torres y Magali A. Romero

Introducción

El sistema respiratorio de los vertebrados tiene como función principal el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre. Está íntimamente relacionado con el sistema circulatorio que distribuye la sangre oxigenada hacia los tejidos. Además, realiza la función de fonación (emisión de sonidos), participa en el control de la temperatura y en la olfacción.

El divertículo respiratorio o traqueobronquial, o esbozo laringotraqueo-bronco-pulmonar se origina durante el inicio de la organogénesis a partir del endodermo del piso de la faringe primitiva, a nivel de la cuarta bolsa faríngea. Inicialmente, el divertículo se comunica con el intestino craneal, más tarde se originan dos rebordes traqueoesofágicos hasta que el esófago queda separado de la tráquea por un tabique. Caudalmente con respecto al divertículo crecen dos evaginaciones, los brotes broncopulmonares o esbozos pulmonares que representan los primordios de los bronquios y de los pulmones (**Fig. 1**). El tejido epitelial que reviste a la laringe, la tráquea y el árbol bronquial tienen origen endodérmico. El tejido muscular y gran parte del tejido conectivo (incluido el cartilaginoso) que forman parte de la pared de los órganos respiratorios derivan del mesodermo esplácnico circundante. Los cartílagos y otros componentes de tejido conectivo de la laringe se forman a partir de las crestas neurales.

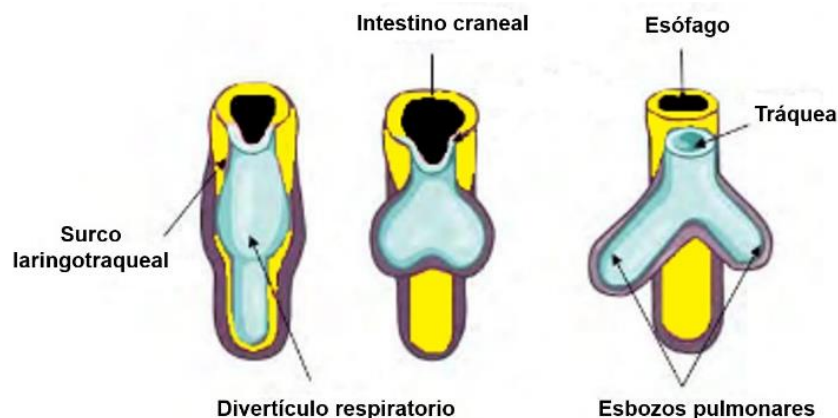


Figura 1. Esquema de las etapas del desarrollo del divertículo respiratorio. Imagen tomada y modificada de Zuccolilli G. *Embriología sistemática. Desarrollo temprano de los sistemas y aparatos de los mamíferos domésticos.*

El sistema respiratorio está constituido por una serie de órganos que se agrupan, según su función, en dos porciones. Una de ellas es la porción **conductora del aire**, formada por las vías aéreas superiores e inferiores; la otra es la porción **respiratoria**, constituida por las estructuras que participan en el intercambio gaseoso.

La **porción conductora del aire** está formada por las vías aéreas, que conducen el aire desde el medio exterior hasta las estructuras en las que se realiza el intercambio gaseoso. Los sectores y órganos que forman esta porción son: la cavidad nasal con su revestimiento y la nasofaringe y la laringe, tráquea, bronquios extrapulmonares, bronquios intrapulmonares, bronquiolos propiamente dichos y bronquiolos terminales .

La **porción respiratoria** del sistema se encuentra en los pulmones y está conformada por los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alveolos. Este sector está diferenciado de manera que participa en el intercambio gaseoso.

Es importante destacar que el sistema respiratorio participa también en la filtración, humedecimiento y calentamiento del aire inspirado y, de esta manera, en la protección del parénquima pulmonar, donde se realiza la hematosis (intercambio de gases). Esas funciones son posibles debido a la estructura histológica de la túnica mucosa de la mayor parte del sistema respiratorio, principalmente su revestimiento epitelial y a las características de los vasos sanguíneos de su lámina propia. Además, el sistema respiratorio cumple funciones endocrinas a través de células secretoras de hormonas, como así también participa en la regulación de respuestas inmunitarias.

Nariz

La nariz incluye una región externa, la cavidad nasal y los senos paranasales. La **región externa** toma distintos nombres según la especie: plano nasal (carnívoros, pequeños rumiantes), plano nasolabial (bóvidos), rostro (cerdo), etc.; está sostenida por cartílagos de forma, tamaño y cantidad variables que, por palpación, permiten delimitar esta región. Estos cartílagos se insertan en la porción rostral del tabique nasal, el cual se extiende hacia caudal y divide la cavidad nasal en las cámaras izquierda y derecha.

La **cavidad nasal** es el inicio de la porción conductora del sistema respiratorio y consta de una cámara izquierda y una cámara derecha separadas en el plano medio por el tabique nasal, estructura principalmente cartilaginosa que se osifica en su porción más aboral. Los principales límites óseos son: dorsalmente los huesos nasales, lateralmente las placas laterales del hueso etmoides y ventralmente el paladar duro. Las cavidades derecha e izquierda se ven reducidas en su espacio por la presencia de unas láminas muy delicadas de hueso, enrolladas y revestidas por mucosa: los **cornetes nasales** (dorsal, medio, ventral y etmoidal —o etmoturbinado—). Los cornetes nasales están formados en su porción caudal por un laberinto del hueso etmoides y en rostral por proyecciones de los huesos nasales. Estas cámaras se encuentran conectadas mediante aberturas estrechas con divertículos excavados en los huesos de la cabeza: los **senos paranasales**. Las paredes de la cavidad nasal y de los cornetes que la ocupan se encuentran

revestidas por una **túnica mucosa** cuyas características varían entre las distintas regiones de la cavidad. Subyacente al epitelio se encuentra una lámina propia-submucosa, de tejido conectivo, denominada de esta manera por la ausencia de un límite preciso entre las túnicas mucosa y submucosa. La cavidad nasal posee dos regiones: región respiratoria (continuación de la región externa de la nariz) y región olfatoria (ubicada en caudal y dorsal) (**Fig. 2**).

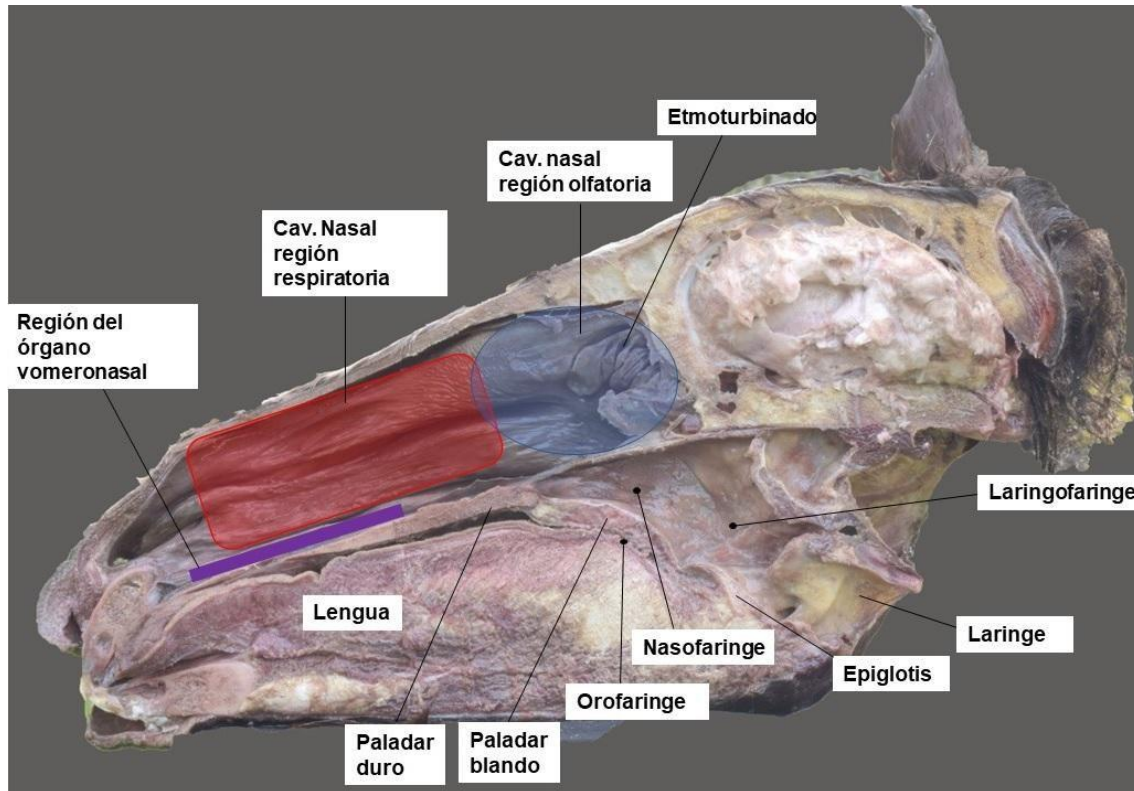


Figura 2. Cavidad nasal, laringe y faringe. Corte sagital de cabeza de equino. . Regiones de la cavidad nasal: olfatoria (azul, ovalada) y respiratoria (roja, rectangular) de la cavidad nasal. Región que ocupa el órgano vomeronasal (violeta). Cortesía Instituto de Anatomía Veterinaria, FCV-UNLP.

La **porción externa de la nariz** es rostral y comunica con el exterior del organismo. La túnica mucosa que reviste esta región es continua externamente con la piel que recubre la región externa de la nariz. A la zona de transición entre la piel y la mucosa se la denomina **unión mucocutánea**, y es un área de interés en medicina veterinaria porque constituye un sitio de desarrollo de lesiones en algunas enfermedades, dadas las particularidades del revestimiento epitelial en esa zona. Cerca de su comunicación con el exterior, en la región externa se encuentra el vestíbulo, que está tapizado por tejido epitelial plano estratificado cornificado y es el sitio en el que se abren los conductos de las glándulas serosas nasales y el conducto nasolagrimal. La lámina propia-submucosa subyacente está formada por tejido conectivo laxo, posee abundantes glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas, y **pelos táctiles** (vibrisas); se encuentra muy vascularizada. Conforme se interna hacia caudal, el epitelio de revestimiento se modifica en aspectos como su cornificación, altura y estratificación hasta ser cilíndrico pseudoestratificado. A su vez, en la lámina propia-submucosa, los pelos y las glándulas sebáceas y sudoríparas ya no son tan

abundantes, y en su lugar aparecen glándulas tubuloacinares, que pueden ser de secreción serosa o mixta, según la especie. Todas las secreciones mencionadas, junto con la gran vascularización de la zona, colaboran con la limpieza, calentamiento y humidificación del aire que ingresa, procesos que continúan en la cavidad nasal, donde son favorecidos por la turbulencia del aire generada en los cornetes, lo que facilita la adhesión de las partículas suspendidas en el aire al moco de las paredes.

La **región respiratoria de la cavidad nasal** se encuentra en posición caudal con respecto a la región externa y ocupa los dos tercios rostrales de las cavidades nasales. En esta región el **tejido epitelial es simple cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes**. Este epitelio posee cinco tipos celulares.

- **Células basales:** son pequeñas, poliédricas y apoyan sobre la membrana basal pero no alcanzan la luz. Son células madre que originan a los otros tipos celulares.
- **Células ciliadas:** cumplen una función importante como barrera de defensa en conjunto con el moco. Son células cilíndricas con 200 a 300 cilias móviles y numerosas microvellosidades en su membrana apical.
- **Células caliciformes:** secretan glicoproteínas (mucinas) que en la luz se hidratan y forman parte del moco, de gran importancia como barrera de defensa. Dada la naturaleza química de las mucinas, en preparados teñidos con HE el citoplasma apical de estas células no resulta coloreado o su tinción es leve.
- **Células en cepillo:** son escasas en relación con las células ciliadas, tienen gruesas y largas microvellosidades y carecen de cilias. Participan en la inmunidad innata mediante mecanismos que incluyen la acidificación luminal y la regulación de la secreción de las células caliciformes y de la motilidad ciliar.
- **Células de gránulos pequeños:** son células secretoras de glicoproteínas neutras. Sus gránulos pequeños se almacenan en la región basal y por allí se exocitan. Así, las secreciones alcanzan los vasos sanguíneos. Pertenecen al sistema endocrino difuso.

Subyacente al epitelio se encuentra la **lámina propia-submucosa** de tejido conectivo, en la cual hay glándulas tubuloalveolares mixtas (principalmente serosas), cuya secreción, junto con la de las células caliciformes, humidifica el aire que ingresa. Posee una profusa red vascular.

El aire que ingresa en la cavidad nasal es enlentecido a su paso por los cornetes, donde se genera una turbulencia que hace que las partículas suspendidas en el aire precipiten y se adhieran al moco de las paredes. Las células ciliadas mueven el moco hacia caudal, mecanismo llamado **barrido mucociliar**, hasta que alcanza la faringe donde es deglutido. Al mismo tiempo que el aire se limpia, también se calienta por la gran vascularización de esta zona y se humidifica por la gran variedad de secreciones antes descritas. La transición entre el epitelio de la región respiratoria y el epitelio olfatorio es abrupta.

La **región olfatoria** se encuentra en caudal y dorsal de la cavidad nasal, en el laberinto etmoidal. Su túnica mucosa es más gruesa y está formada por **un epitelio de revestimiento sensorial cilíndrico pseudoestratificado** y una lámina propia-submucosa subyacente.. El tejido epitelial consta de tres tipos celulares.

- **Células de soporte** (estructurales): son cilíndricas, de base estrecha y ápice amplio con microvellosidades. Estas células secretan proteínas fijadoras de las sustancias odoríferas.
- **Células basales** (células madre): dan origen a los otros dos tipos celulares de esta zona. Sus características son muy similares a las células homónimas de la región respiratoria.
- **Células olfatorias**: son neuronas bipolares (Fig. 3). En su superficie apical poseen una única dendrita, que se proyecta encima del epitelio y culmina en una estructura con forma de bulbo, la vesícula olfatoria. A partir de esa vesícula olfatoria se originan cilias inmóviles -que no poseen la ultraestructura microtubular habitual- con receptores de membrana acoplados a proteínas G, que se unen con las moléculas odoríferas. Por otro lado, desde la superficie basal de estas células, una prolongación axónica amielínica atraviesa la membrana basal. Los axones amielínicos de varias células olfatorias se reúnen en fascículos que atraviesan la lámina cribosa del hueso etmoides y alcanzan el bulbo olfatorio del encéfalo: esos axones forman el **nervio olfatorio** (par craneal I).

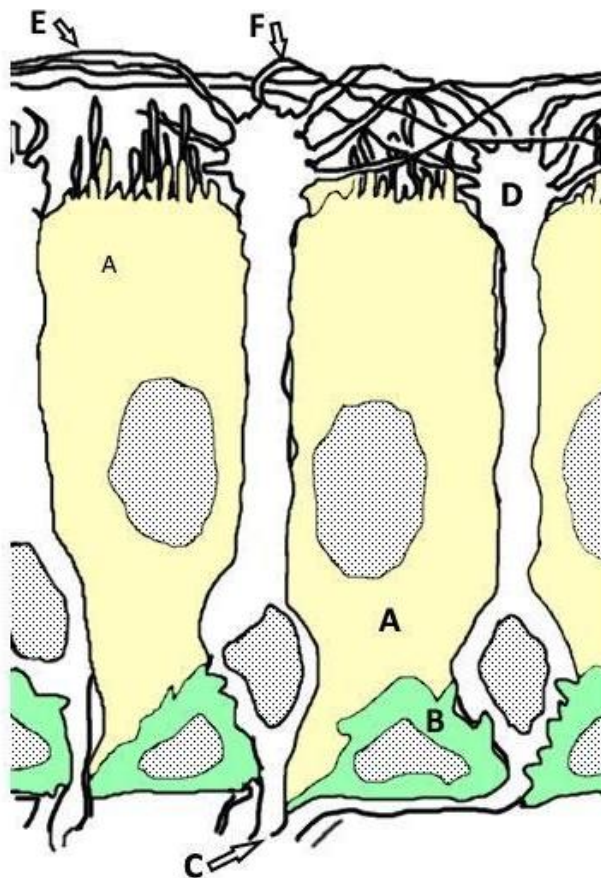


Figura 3. Células de la región olfatoria de la cavidad nasal. Células de sostén (A), células basales (B), axón de la célula olfatoria (C), vesícula olfatoria de la célula olfatoria (D), porciones distal (E) y proximal (F) de las cilias de la vesícula olfatoria. Autora: Magali Romero (MR).

La **lámina propia-submucosa** está formada por tejido conectivo laxo con glándulas tubuloalveolares de secreción serosa. Esa secreción baña la superficie del epitelio y colabora en la disolución de las moléculas odoríferas, que estimulan a las células olfatorias para iniciar la conducción de impulsos. Las glándulas serosas se asocian con linfocitos, por lo que su secreción contiene, entre otras proteínas, sustancias protectoras como lisozima e inmunoglobulina A (IgA).

Transducción olfatoria. Cuando ingresan moléculas odoríferas (señales químicas) a la cavidad nasal se disuelven en la secreción de las glándulas de la lámina propia y son detectadas por las **proteínas fijadoras de sustancias odoríferas**, sintetizadas por las células de soporte del epitelio de revestimiento. Las proteínas fijadoras de sustancias odoríferas actúan como transportadores moleculares, que dirigen las moléculas odoríferas hacia los receptores asociados a proteínas G que se encuentran en las cilias de la vesícula olfatoria. Cuando los receptores son estimulados por las moléculas odoríferas comienza una cascada enzimática mediada por AMPc, que culmina con el ingreso de Na^+ y Ca^{++} , responsables de la despolarización de la membrana plasmática que inicia el potencial de acción en las células olfatorias. Desde allí, el impulso es transmitido a la corteza cerebral donde la sensación se hace consciente.

Los **senos paranasales** son espacios que se encuentran en los huesos maxilares, frontal, etmoides y esfenoides; se comunican con la cavidad nasal, de la que se consideran un divertículo. Se encuentran revestidos por una túnica mucosa de similares características que la de la región respiratoria de la cavidad nasal, aunque con menor cantidad de células caliciformes. Las cilias baten hacia la cavidad nasal. El tejido conectivo de la lámina propia es más denso en la zona en que se continúa con el periostio. Las aperturas de comunicación entre los senos y, usualmente, el meato medio de la cavidad nasal, son estrechas; su obstrucción, generada por el engrosamiento de la túnica mucosa, puede acarrear acúmulo anormal de secreción.

De todas las glándulas que vuelcan su secreción en la cavidad nasal, las **glándulas nasales laterales** son las más antiguas filogenéticamente y las primeras en aparecer durante la ontogenia. La secreción de estas glándulas es glicoproteica y favorece la humidificación del aire inspirado, además de humedecer el plano nasal. También se considera que genera un medio fluido para la conducción de señales olfatorias al órgano vomeronasal y provee sustancias que alteran la viscosidad de la capa mucociliar. La localización de esta glándula es distinta según la especie. Así, está presente en el receso maxilar de los carnívoros, en el seno maxilar de los cerdos y en la abertura nasomaxilar en los caballos y pequeños rumiantes; no existe en bovinos.

Órgano vomeronasal

El órgano vomeronasal es una estructura tubular par con extremos ciegos, ubicada en la mucosa de la porción ventral del tabique nasal, dispuestos en paralelo y a ambos lados del tabique. Consta de un conducto epitelial interno -conducto vomeronasal-, una lámina propia-submucosa media, de tejido conectivo, y un cartílago hialino externo (**Fig. 2 y 4**). En su extremo rostral, el conducto vomeronasal se une al conducto incisivo, que comunica las cavidades nasal y oral en

la mayoría de las especies a excepción del caballo y el camello, en los cuales este extremo es ciego. En una vista transversal este conducto tiene forma de media luna, con la porción cóncava hacia medial y la porción convexa hacia lateral.

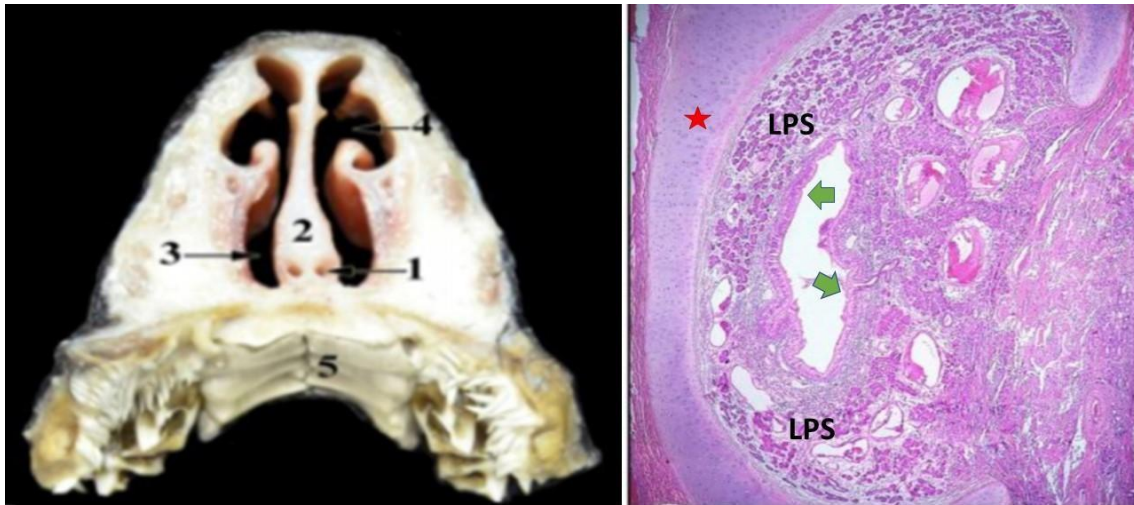


Figura 4. Órgano vomeronasal. Izquierda: localización anatómica del órgano vomeronasal (1) y su relación con el tabique nasal (2), los meatos nasales (3 y 4) y el paladar duro (5). Derecha: corte histológico del órgano vomeronasal, cabra. Flechas: revestimiento epitelial; LPS: lámina propia-submucosa; estrella: cartilago hialino. Cortesía de Dr. Usama Moawad (ver ref.).

El epitelio que reviste al conducto varía según la zona; en su zona rostral, cerca del conducto incisivo, es cúbico estratificado, y pasa a ser cilíndrico seudoestratificado en gran parte de la porción caudal. Además, en su región medial presenta un revestimiento epitelial sensorial, también seudoestratificado cilíndrico, pero con tipos celulares similares a los que encontramos en la región olfatoria de la cavidad nasal: **células de sostén, células basales y células neurosensoriales**. Si bien las células neurosensoriales son neuronas bipolares, a diferencia de las células olfatorias, carecen de bulbos dendríticos y, en la mayoría de las especies –a excepción del perro–, presentan microvellosidades en lugar de cilias en su superficie apical. La lámina propia-submucosa, compuesta por tejido conectivo muy vascularizado, posee glándulas tubuloacinares que sintetizan principalmente glicoproteínas que se liberan en la luz del conducto vomeronasal (**Fig. 4**). Este órgano recibe estímulos químicos y los transduce y convierte en un impulso eléctrico que llega al bulbo olfatorio accesorio, por eso se lo relacionó inicialmente con la función olfatoria. Sin embargo, en este caso las moléculas no son odoríferas sino que son **feromonas**. Estas son moléculas volátiles secretadas, en general, por organismos de la misma especie, que desencadenan cambios en las actividades metabólicas y comportamentales del organismo que recibe su estímulo. Las feromonas son liberadas en distintas secreciones como la orina, la leche, el sudor, la secreción lagrimal e incluso en los tejidos deprendidos en el momento del parto.

Transducción de la señal. Cuando las feromonas están en el ambiente se produce una respuesta autónoma vasomotora en la lámina propia-submucosa que permite expandir la luz del órgano y así se facilita su contacto con las células neurosensitivas. Estas células funcionan como

quimiorreceptoras, con receptores acoplados a proteínas G. Ante la unión con su ligando, se desencadena una cascada enzimática que resulta en la apertura de canales de Na^+ y Ca^{+2} , lo que produce la despolarización de la membrana e inicia así el impulso eléctrico, de la misma forma que ocurre en las neuronas olfatorias. Ese impulso se dirige por los axones de las células neurosensitivas hacia el bulbo olfatorio accesorio en el encéfalo, desde donde se transmite hacia las regiones de la amígdala y del hipotálamo, implicadas en los efectos conductuales y fisiológicos desencadenados por las feromonas.

Las funciones de este órgano se relacionan entonces con la percepción de feromonas que desencadenan respuestas que varían de acuerdo con la especie, el sexo, y el estado fisiológico del animal. Las más relevantes tienen que ver con el comportamiento sexual, la interacción entre el feto y el medio amniótico, el reconocimiento de la cría y el comportamiento materno, también en la determinación de jerarquías y el marcaje territorial. Los machos ungulados suelen realizar una mueca (Flehmen) levantando el labio superior, lo que aumenta el ingreso de aire hacia el órgano vomeronasal y así se detectan feromonas de las hembras. En respuesta a la detección de feromonas femeninas, en muchos mamíferos machos se produce la estimulación de las células de Leydig en el testículo, lo que desencadena un aumento de la concentración de testosterona plasmática y la conducta sexual asociada. En la contraparte, cuando dos machos reciben feromonas, el uno del otro, se desencadena un comportamiento de lucha para establecer jerarquía y dominio del territorio. En la especie humana, y en muchos otros primates, este órgano es un vestigio sin función específica conocida, ya que carece de las conexiones entre las neuronas bipolares y el encéfalo encontradas en otros animales.

Faringe

La faringe es un órgano compartido por los sistemas respiratorio y digestivo (**Fig. 2**). Posee tres regiones: **nasofaringe**, que comunica con la cavidad nasal **orofaringe**, que comunica con la cavidad oral y **laringofaringe**, que se comunica con el esófago y la laringe y se continúa con esta última. La variedad de tejido epitelial de revestimiento de cada zona está en relación con la región a partir de la que continúan. Se describe brevemente la estructura histológica de la nasofaringe y laringofaringe. Tanto la nasofaringe como la laringofaringe tienen un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes; la lámina propia-submucosa posee glándulas tubuloalveolares, además de tejido linfoide difuso y nodular que es parte de las **tonsilas faríngeas**. La túnica muscular está formada por haces de tejido muscular estriado esquelético con distintas disposiciones. Por último, existe una túnica adventicia de tejido conectivo continua con la fascia de la región.

Laringe

Es un órgano hueco, músculo-cartilaginoso y móvil, que se relaciona rostralmente con la laringofaringe y se continúa caudalmente con la tráquea. Consta de un grupo de cartílagos articulados entre sí y conectados por tejido muscular, tejido conectivo denso colagenoso y elástico. A su vez, la laringe está sostenida por un conjunto de pequeños huesos que conforman el aparato hioideo, que también dan sostén a la lengua y a parte de la faringe. Asociados con el aparato hioideo existen un conjunto de músculos que, junto con los músculos faríngeos y laríngeos, contribuyen a evitar el pasaje de sustancias hacia la vía aérea durante la deglución. Por la acción de estos músculos, la lengua y el paladar blando durante la deglución se elevan, cerrando la comunicación con la nasofaringe para evitar la aspiración nasal, y la laringe y el hioideo se retraen hacia dorsal y rostral evitando el paso de alimentos y saliva hacia la laringe. Este órgano forma parte de la vía aérea conductora y regula la entrada de aire al árbol bronquial. En su interior hay un par de ligamentos, con numerosas fibras elásticas, revestidos por túnica mucosa, que se ubican bilateralmente y se proyectan hacia la luz del órgano: los **pliegues vocales (cuerdas vocales)**. Con el paso del aire esos pliegues vibran y producen sonido, por lo que la laringe es el órgano central en la fonación. Los **pliegues vestibulares** –o pliegues vocales falsos– también se proyectan hacia la luz de la laringe, dorsal y rostralmente a los pliegues vocales. Se encuentran formados principalmente por los ligamentos y músculos vestibulares.

La **epiglotis** es una porción de la laringe que forma la parte rostral de su entrada. Esta porción cierra la glotis en el momento de la deglución, y evita que el alimento ingrese a las vías respiratorias, lo que podría producir asfixia y lesiones en el animal. Posee dos caras o superficies: una anterior o lingual, cóncava y otra posterior o laríngea, convexa. El sostén de la epiglotis consiste en un cartílago elástico, cuya flexibilidad posibilita su función. En la superficie lingual, el epitelio es estratificado plano no cornificado, continuo con el de la base de la lengua; en él pueden encontrarse **corpúsculos gustativos**. Subyacente a ese epitelio se encuentra la lámina propia-submucosa de tejido conectivo laxo que se hace más densa cerca del cartílago elástico, donde forma el pericondrio. En la superficie laríngea, el tejido epitelial es simple cilíndrico pseudoestratificado y ciliado similar al de la tráquea. En la lámina propia-submucosa se encuentran glándulas tubuloacinares de secreción mixta, tejido linfoide difuso y **nódulos linfoides**.

Caudalmente a la epiglotis se encuentra el vestíbulo, que es una cavidad con forma de embudo limitada por los pliegues vestibular (rostralmente) y vocal (caudalmente). El epitelio de revestimiento de sus paredes es similar al de la tráquea y en la lámina propia-submucosa de tejido conectivo se encuentran glándulas tubo acinares mixtas y abundantes nódulos linfoides. La lámina propia-submucosa se continúa en esta zona con el tejido conectivo denso del pericondrio del cartílago hialino tiroideo, que le confiere estructura y sostén (**Fig. 5**).

En las zonas de los pliegues vestibular y vocal, el tejido epitelial es estratificado plano no cornificado. Tanto en los pliegues vocales como en los vestibulares, se extiende desde la lámina propia un ligamento formado por fibras elásticas, y profundamente a éste, el músculo (ventricular o vocal) de tipo estriado esquelético.

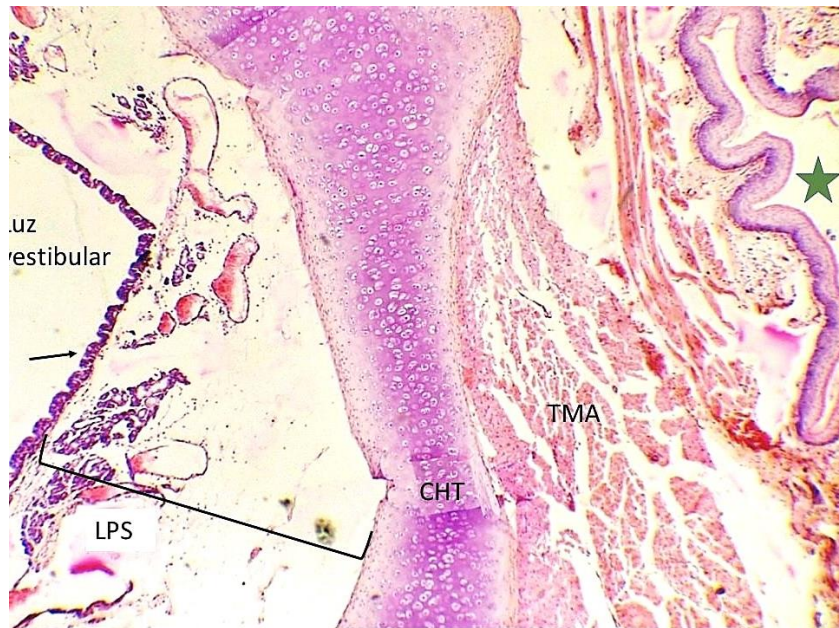


Figura 5. Laringe. Características histológicas del vestíbulo laríngeo y su relación con el esófago. Se observa el epitelio de revestimiento (flecha) del vestíbulo laríngeo, la lámina propio-submucosa (LPS) con glándulas, el cartílago hialino tiroideo (CHT) y el tejido muscular asociado (TMA) cercano a la pared del esófago, cuya luz se señala con la estrella. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Tráquea

Es un órgano tubular, flexible, conductor de aire, que se extiende desde la laringe a lo largo del cuello y por el mediastino hasta bifurcarse (aproximadamente a la altura de la quinta vértebra torácica) en dos bronquios principales, derecho e izquierdo, que se dirigen uno a cada pulmón. Además de conducirlo, la tráquea también acondiciona el aire inspirado participando en su filtrado y en la protección ante la entrada de polvo u otros agentes aerotransportados. Una capa viscosa de moco se encuentra sobre las cilias del epitelio y atrapa a la mayoría de las partículas inhaladas mayores a 2 μm .

En su espesor la tráquea presenta anillos de cartílago hialino, que en los mamíferos son incompletos dorsalmente. Estos anillos refuerzan la pared lo que permite resistir a las fuerzas externas y evitar el colapso del órgano, por ejemplo durante la inspiración o en el momento del pasaje del bolo alimenticio por el esófago (**Fig. 6**). La cantidad de anillos varía con las especies e incluso dentro de ellas, como también la disposición que adoptan. En el caso del caballo los extremos se superponen y en el perro y el cerdo estos extremos nunca contactan. En las focas, los anillos traqueales están suplementados por cartílagos más pequeños, que se encuentran en el tejido conectivo denso que une los anillos entre sí. Esto genera que toda la estructura sea más rígida. En los murciélagos, los cartílagos se superponen como tejas, proporcionando un refuerzo adicional con poca pérdida de flexibilidad.

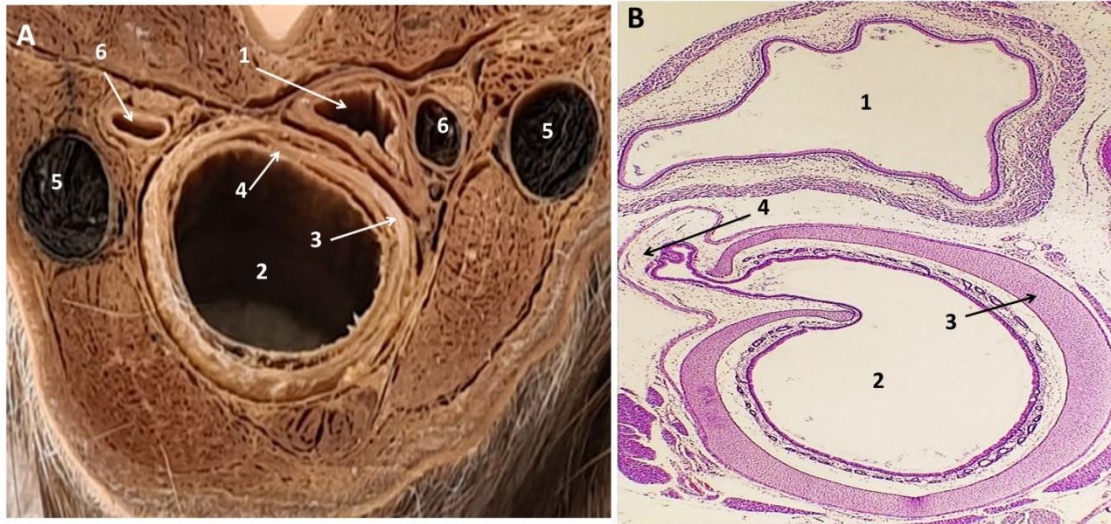


Figura 6. A: Sección transversal del cuello de un potrillo a la altura de la tercera vértebra cervical. Vista craneal. B: Preparado histológico, corte transversal de la tráquea y esófago. 4X. H-E. 1: Luz del esófago, 2: Luz de la tráquea, 3: Cartílago, 4: Músculo, 5: Venas yugulares externas derecha e izquierda, 6: Arterias carótidas comunes derecha e izquierda. A: Museo de Anatomía Veterinaria "Dr. Víctor Manuel Arroyo", FCV-UNLP. B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

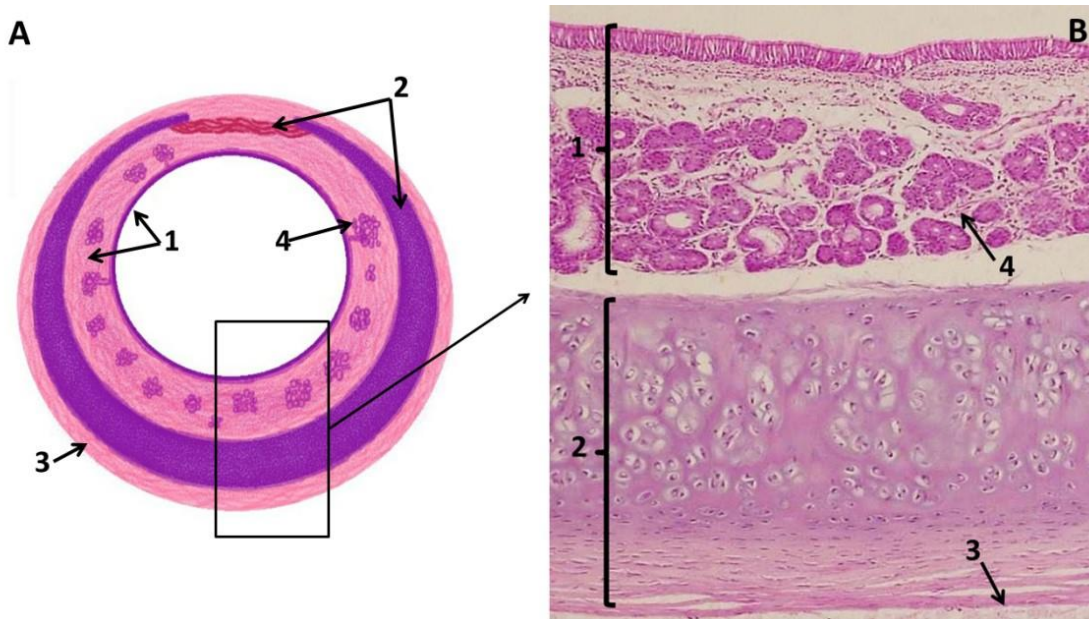


Figura 7. A: Esquema corte transversal de tráquea. B: Imagen histológica, corte transversal de la tráquea 10X H-E. 1: tunicas mucosa y submucosa, 2: túnica musculocartilaginosa, 3: túnica adventicia, 4: glándulas traqueales. A: Autora: Victoria V. Torres. B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Su pared posee las siguientes tunicas: **mucosa, submucosa, musculocartilaginosa y adventicia (Fig. 7)**. La **túnica mucosa** está formada por tejido epitelial **seudoestratificado cilíndrico ciliado con células caliciformes** (mal llamado epitelio respiratorio, ya que no participa en el intercambio gaseoso) similar al de la túnica mucosa nasal y la nasofaringe, y por **lámina propia**. El epitelio es más alto en los grandes mamíferos que en los pequeños. Como característica particular presenta una membrana basal extremadamente gruesa, de-

bido al gran espesor de la lámina reticular. Esta membrana tiene un aspecto vítreo u homogéneo y su espesor es de 25 a 40 μm . Las células que forman el revestimiento epitelial son las células basales, intermedias, ciliadas, caliciformes, en cepillo y endocrinas (**Fig. 8**). Hacia los segmentos caudales aumenta la cantidad de células ciliadas y disminuye la de caliciformes y basales.

Las **células basales** son células madre que originan los demás tipos celulares del epitelio. Su forma es piramidal, y no llegan a la luz del órgano. Las **células** intermedias están en proceso de diferenciación a células ciliadas o a células caliciformes. Las **células ciliadas** son las células más numerosas del epitelio traqueal, son cilíndricas, llegan a la luz del órgano y cada célula tiene aproximadamente 250 cilias en su porción apical. Encima de estas prolongaciones se encuentra una capa viscosa de moco. Las cilias proporcionan un movimiento de barrido coordinado de la capa de moco, que se dirige hacia la faringe del animal donde es expectorado o deglutido. Las **células caliciformes** son similares a las del sistema digestivo. Secretan mucina que se acumula en gránulos estrechamente agrupados en la porción apical de la célula. La cantidad de células caliciformes aumenta durante la irritación crónica del epitelio. Las **células en cepillo** son columnares, escasas y poseen microvellosidades (de 2 μm de longitud). Estas células actúan como sensores químicos ante productos bacterianos. Frente a ese estímulo, liberan prostaglandinas⁷⁰. Ya que se encuentran en estrecho contacto con las células caliciformes y con las células ciliadas, mediante esa secreción modulan su actividad, ya que las prostaglandinas regulan tanto la motilidad de las cilias como la secreción mucosa de las células caliciformes. Las **células endocrinas** o **células de gránulos pequeños** son escasas y se encuentran en mayor cantidad en animales jóvenes. Poseen gránulos de secreción en su porción basal, que contienen serotonina y varios péptidos, como calcitonina, somatostatina y hormona antidiurética. Son difíciles de diferenciar de las células basales con la coloración de rutina; mediante impregnación argéntica se pueden observar sus gránulos. Forman cuerpos neuroepiteliales (capítulo 19). Mediante algunas de sus secreciones estas células regulan el calibre de la vía aérea y de los vasos sanguíneos, en función de la concentración de gases existente en la vía aérea. Actúan como sensores de la presión de O_2 , de CO_2 , del pH y de otras sustancias como la nicotina. Poseen gran similitud con las células endocrinas del tracto gastrointestinal y, como ellas, pertenecen al sistema neuroendocrino difuso.

⁷⁰ Prostaglandina E1, prostaglandina E2 y prostaglandina F2 alfa (PGE1, PGE2, y PGF2 α).

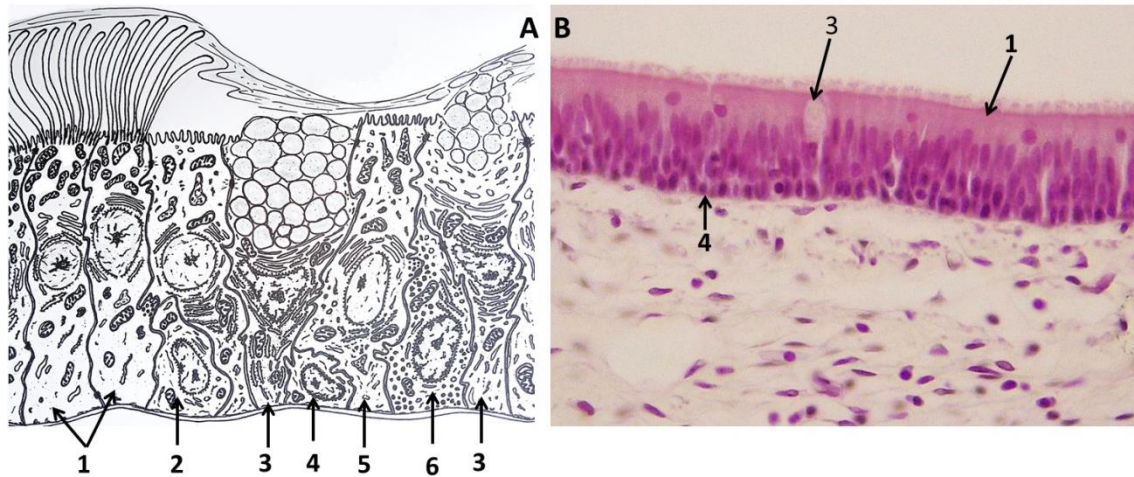


Figura 8. A: Esquema de las células del epitelio traqueal. B: Imagen histológica, corte transversal de la tráquea. 40X. HE. 1: Célula ciliada, 2: Célula intermedia, 3: Célula caliciforme, 4: Célula basal, 5: Célula en cepillo, 6: Célula endocrina. B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En el epitelio traqueal también se encuentran intercalados linfocitos, principalmente LT, pertenecientes al tejido linfoide asociado con los bronquios (BALT). En los cerdos los linfocitos intraepiteliales son particularmente numerosos. Todas las células de este epitelio apoyan sobre una **membrana basal** que fue descripta anteriormente.

La **lámina propia** está compuesta por tejido conectivo laxo con abundantes fibras elásticas y linfocitos. También se encuentran otros tipos celulares como células plasmáticas, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos. Las fibras elásticas se condensan formando una membrana elástica, que define el límite entre la túnica mucosa y la túnica submucosa.

La **túnica submucosa** está formada por tejido conectivo laxo, con abundantes fibras elásticas y glándulas traqueales. Éstas son tubuloacinares simples; su secreción varía con la especie entre mucosa, serosa o mixta. Los conductos de estas glándulas abocan en la superficie del epitelio. En sus células, las mitocondrias son abundantes; se considera que su elevada actividad metabólica se relaciona con la regulación de la composición de agua y electrolitos del producto de secreción. Las fibras del tejido conectivo de esta túnica son continuas con el pericondrio del cartílago (**Fig. 7**). Tanto en la túnica submucosa como en la lámina propia se puede encontrar tejido linfoide difuso y nodular.

La **túnica musculocartilaginosa** se encuentra formada por anillos de cartílago hialino y por tejido muscular liso. El cartílago forma anillos incompletos con forma de herradura o de C y el músculo liso (músculo traqueal) se extiende entre los extremos de los cartílagos, fijándose por su cara interior, excepto en los carnívoros en los que se une por el exterior. Las fibras musculares se orientan transversalmente al eje longitudinal del órgano, sus extremos se mezclan con la capa de tejido conectivo denso que une los anillos entre sí, y por su intermedio al pericondrio. Por este motivo, en localización subyacente a la túnica submucosa existe tejido cartilaginoso o muscular, en función de la porción de la tráquea de la que se trate. Entre los anillos de cartílago adyacentes se encuentra tejido conectivo denso con abundantes fibras elásticas, al que se lo denomina membrana fibroelástica, inseparable del pericondrio. Esta membrana le confiere mayor resistencia a la pared y, simultáneamente, permite cierta movilidad o flexibilidad del órgano, importantes

durante la inspiración o los movimientos propios del cuello. Si bien el cartílago es de variedad hialina, conforme pasan los años en todas las especies se torna fibroso.

La **túnica adventicia**, está formada por tejido conectivo laxo ricamente vascularizado e innervado (**Fig. 9**).

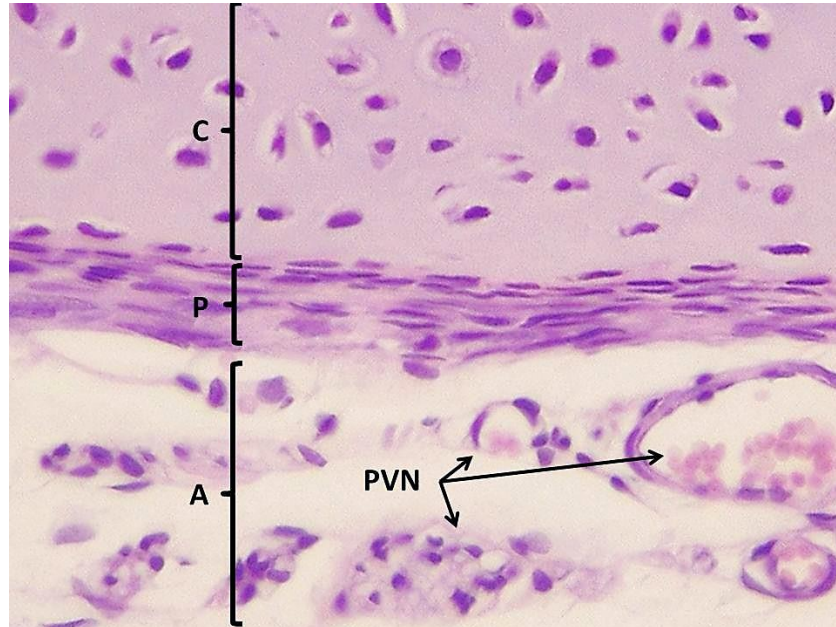


Figura 9: Imagen histológica. Corte transversal de un sector de la tráquea. C: Cartílago, P: Pericondrio, A: Adventicia. PVN: Paquete vasculonervioso. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Bronquios extrapulmonares

Los **bronquios principales o extrapulmonares** se extienden desde la bifurcación de la tráquea hasta el hilio. La estructura histológica de estos bronquios es semejante a la de la tráquea.

Pulmones

Los pulmones de los mamíferos son órganos pares y parenquimatosos que se ubican en la cavidad torácica a cada lado del mediastino, envueltos por una serosa pleural formada por dos hojas, la hoja visceral que envuelve a estos órganos, y la parietal que recubre la parte interna de la pared torácica. Entre ambas queda limitado un espacio delgado, denominado espacio pleural, que posee escaso líquido seroso. La hoja visceral pleural o pleura pulmonar está formada por mesotelio y tejido conectivo denso submesotelial, con abundantes fibras elásticas que posibilitan la expansión de los pulmones durante la respiración. Ambos pulmones se hayan formados por lóbulos limitados por fisuras profundas. En algunas especies, en las que el tejido conectivo es más abundante (cerdos y bovinos) el parénquima pulmonar se encuentra dividido en lobulillos, limitados por tabiques de tejido conectivo. En otras, como las especies de carnívoros domésticos, esa división no existe. Esta diferencia interespecífica determina, por ejemplo, que los procesos inflamatorios pulmonares (neumonías) sigan

diferentes patrones. En la cara medial de cada pulmón se encuentra el hilio, por donde ingresan y egresan estructuras como vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y bronquios.

A partir del hilio, los bronquios extrapulmonares se dividen dicotómicamente y forman un sistema arborizado de estructuras que constituyen la **porción conductora intrapulmonar del aire**, representada por los bronquios intrapulmonares, bronquiolos propiamente dichos y los bronquiolos terminales. A partir de allí, el árbol bronquial continúa con la **porción respiratoria**, donde se produce el intercambio gaseoso, formada por los bronquiolos respiratorios, conducto alveolar, sacos alveolares y alvéolos pulmonares. En cada pulmón, las ramificaciones de los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios siguen el recorrido de las ramas bronquiales hasta la porción respiratoria. El tejido conectivo que rodea a estas estructuras y forma tabiques, lo que divide a los pulmones en lóbulos y lobulillos. A medida que el árbol bronquial se va ramificando en los pulmones, la pared de las estructuras que lo forman se modifica hasta llegar a los alvéolos (**Fig. 10**).

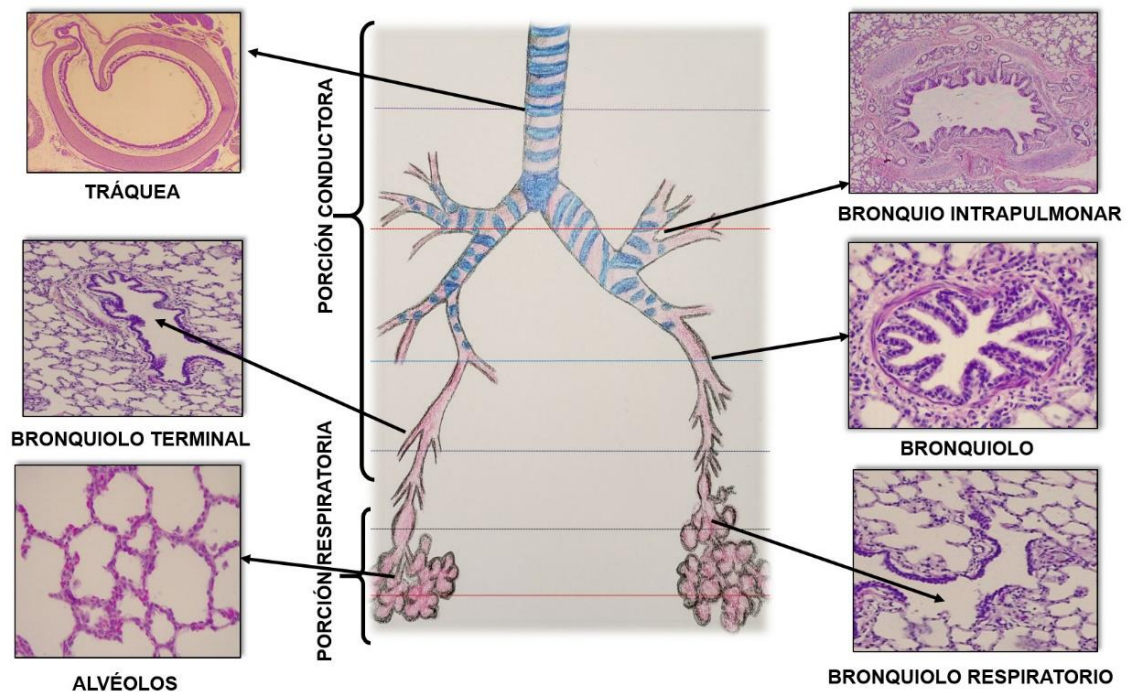


Figura 10. Esquema de las características histológicas del árbol bronquial. Ramificaciones del árbol bronquial y modificaciones histológicas de su pared. Autora: Dra. Laura Andrini (LA).

Bronquios intrapulmonares

La pared de los bronquios está formada por las **túnicas mucosa, submucosa, y adventicia**. La separación entre estas túnicas no es tan notoria como en la tráquea y tanto la musculatura lisa como el tejido cartilaginoso quedan incluidos en la submucosa.

La **túnica mucosa** está revestida por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado con células caliciformes. Se trata de una superficie expuesta a distintos antígenos. La lámina propia subyacente está formada por tejido conectivo laxo con fibras elásticas y abundante tejido linfoide difuso o nodular,

que constituye el tejido linfoide asociado con la mucosa bronquial (BALT). Por fuera de la lámina propia se encuentra una **capa de músculo liso** dispuesto en forma continua y bajo control del sistema autónomo, que mantiene un diámetro adecuado de la luz del bronquio para la entrada de aire. La **túnica submucosa** está formada por tejido conectivo con glándulas tubuloacinares mucosas, serosas y mixtas. Los conductos de estas glándulas desembocan en la luz del bronquio y sus secreciones desempeñan un papel importante en el atrapamiento de partículas extrañas y diversas sustancias eventualmente perjudiciales para el parénquima pulmonar. Hacia afuera posee **placas de cartílago** dispuestas en forma discontinua. La **túnica adventicia** rodea a la capa musculocartilaginosa por fuera y está formada por un tejido conectivo más denso que el de la tráquea. A medida que los bronquios se ramifican, y se originan generaciones bronquiales cada vez más pequeñas, disminuye el diámetro de la luz, el tejido epitelial cambia de pseudoestratificado a cilíndrico simple con disminución gradual de la cantidad de células caliciformes, la capa de músculo es proporcionalmente más grueso, las glándulas y el cartílago son cada vez más escasos. Esta descripción general corresponde a las especies de mamíferos domésticos en estudio. En otros casos, como en roedores pequeños, solamente se encuentra cartílago en los bronquios más grandes, mientras que en los mamíferos marinos el cartílago persiste aun en bronquiolos. (**Fig. 11**).

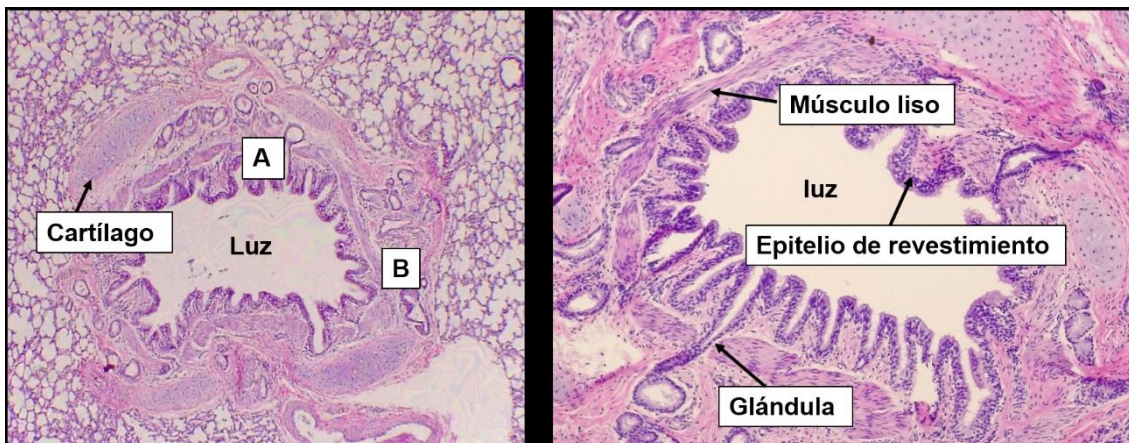


Figura 11. Bronquio intrapulmonar. Microfotografía, corte transversal. A. Túnica mucosa. B. Túnica submucosa. 10X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Bronquiolos

Como consecuencia de la división dicotómica del árbol bronquial, los bronquios originan a los bronquiolos designados como: bronquiolos propiamente dichos, bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios. Los caballos y ruminantes poseen varias generaciones bronquiolares, mientras que los carnívoros sólo una o dos. Existen numerosas modificaciones morfológicas entre unos y otros tipos de bronquiolos. Estas modificaciones se relacionan con las características del epitelio, con el diámetro de la luz, con las cantidades variables de tejido conectivo y muscular como así también con la presencia de alvéolos en sus paredes. A medida que disminuye el diámetro de la luz de los bronquiolos las paredes son más delgadas y de estructura histológica más sencilla. Los bronquiolos no poseen glándulas ni placas de cartílago.

Bronquiolos propiamente dichos

El epitelio de revestimiento es cilíndrico simple con escasas células ciliadas y caliciformes, estas últimas solamente en su inicio. En las porciones finales las células ciliadas son cúbicas. Entre las células ciliadas se identifican las **células club (de Clara)**⁷¹ no ciliadas. Estas son células cilíndricas con su superficie apical convexa o redondeada. Ultraestructuralmente estas células poseen todas las características de una célula productora de lipoproteínas con un RER, REL y un complejo de Golgi supranuclear bien desarrollados. Las células club secretan una sustancia tensioactiva lipoproteica que impide la adhesión luminal evitando el colapso de la pared bronquiolar. Además, cumplen un rol importante en la integridad y regeneración del epitelio de las vías aéreas, entre otras funciones. Por fuera del epitelio se encuentra la lámina propia de tejido conectivo laxo, una capa de músculo liso dispuesto en forma circunferencial y la túnica adventicia de tejido conectivo (**Fig. 12**).

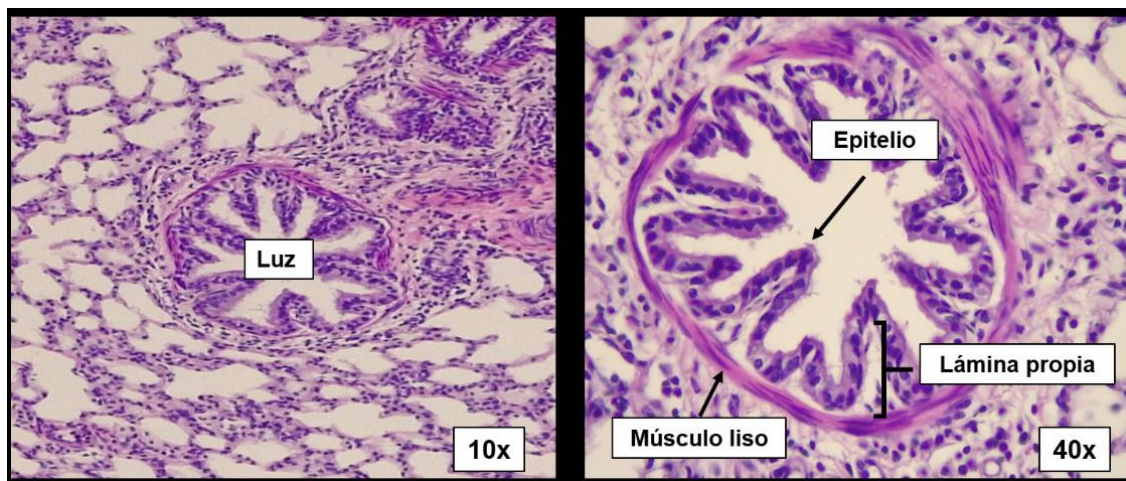


Figura 12. Bronquiolo. Microfotografía, cortes transversales de un bronquiolo. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP

Bronquiolos terminales

Constituyen la última porción exclusivamente conductora del aire del árbol bronquial. Poseen un epitelio cúbico simple con células club y células ciliadas. La lámina propia y la capa de músculo liso son más delgadas que las de los bronquiolos propiamente dichos (**Fig. 13**).

⁷¹ Estas células fueron descritas por el anatomopatólogo Max Clara (miembro del partido nazi) en 1937 y así fueron llamadas. El término "Clara" está dejando de utilizarse ya que su nombre refiere a una persona no grata en la comunidad científica que utilizó para el estudio de las células bronquiolares muestras de pulmones de personas asesinadas en campos de concentración.

Bronquiolos respiratorios

Cada bronquiolo terminal da origen a dos o más bronquiolos respiratorios, que constituyen el inicio de la porción respiratoria. Los bronquiolos respiratorios se asemejan a los terminales pero en su pared se intercalan alvéolos, que participan en el intercambio gaseoso. El epitelio de los segmentos iniciales del bronquiolo respiratorio contiene células ciliadas y células club. La lámina propia posee escasa cantidad de tejido conectivo y de fibras musculares lisas (**Fig. 13**).

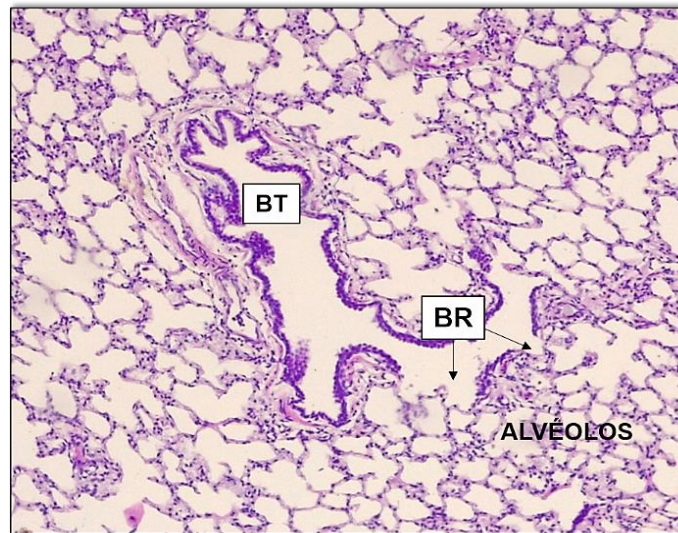


Figura 13. Bronquiolo terminal (BT) y el bronquiolo respiratorio (BR). Microfotografía, corte longitudinal. 10X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

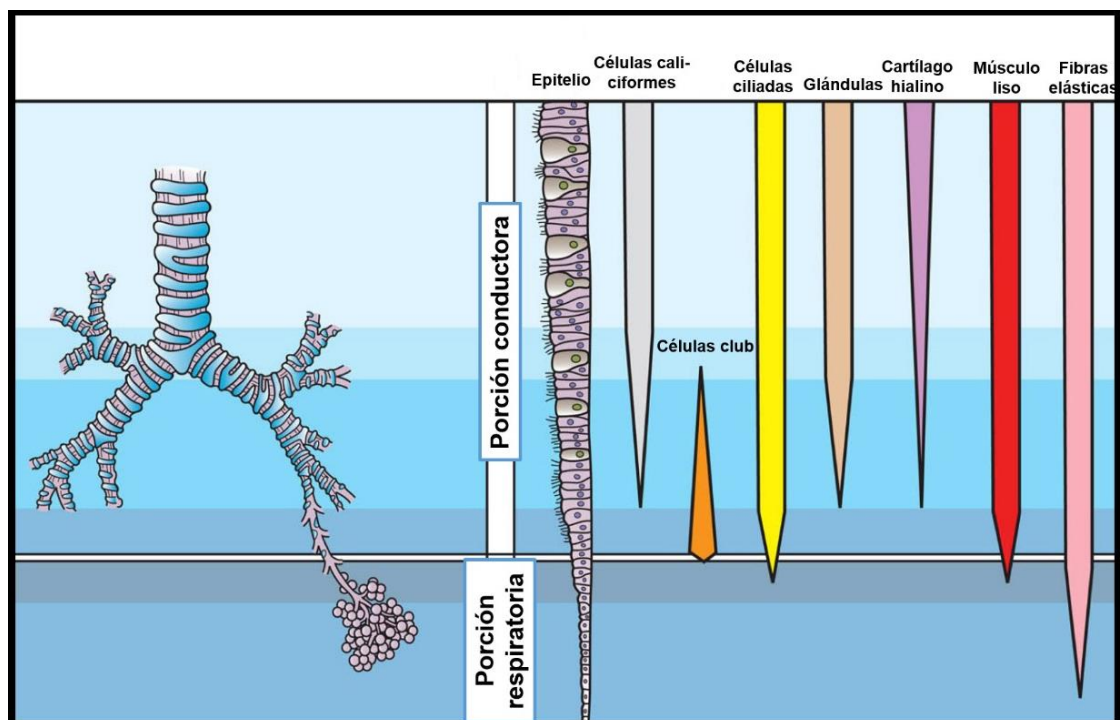


Figura 14. Esquema de las características del árbol bronquial. Se pueden observar las características diferenciales que presenta en su longitud el árbol bronquial tomando en cuenta la altura del epitelio de revestimiento, la cantidad de células caliciformes y células ciliadas, la presencia de glándulas, cartilago hialino de la pared, músculo liso y fibras elásticas. Autora: Holly Fisher (ver ref.).

Conductos alveolares

A medida que el árbol bronquial se ramifica, aumenta la cantidad de alvéolos que forman parte de los bronquiolos respiratorios, de manera que se convierten en estructuras tubulares formadas exclusivamente por alvéolos: **los conductos alveolares**. Estos se encuentran revestidos principalmente por células epiteliales planas. El tejido conectivo subyacente es escaso, posee fibras elásticas y fibras musculares lisas y forma los tabiques interalveolares, ya sin fibras musculares lisas. Los conductos alveolares son continuos con los **sacos o atrios alveolares** formados por un conjunto de alvéolos. Los conductos alveolares son estructuras difíciles de identificar excepto que el preparado incluya cortes longitudinales.

Alvéolos

Los alvéolos constituyen la porción terminal del árbol bronquial: allí se produce el intercambio gaseoso. Son estructuras saculares más o menos poliédricas semejantes a las celdas de un panal de abejas de paredes muy delgadas. Se encuentran separados unos de otros por tabiques o septos interalveolares formados por una finísima capa de tejido conectivo con delicadas fibras reticulares y elásticas y abundantes capilares sanguíneos que forman la red de capilares más extensa de un organismo. El tejido conectivo contiene fibroblastos (células septales), macrófagos, mastocitos y algunos linfocitos. En algunas especies se encuentran miocitos lisos. Además, los estudios con microscopía electrónica de barrido revelaron la presencia de pequeños poros alveolares, uno a seis por tabique, que permiten el paso del aire de un alvéolo a otro (circulación aérea colateral). Estas estructuras pueden ser de importancia en procesos de enfermedad pulmonar obstructiva, cuando se bloquea el paso del aire de un alvéolo a otro.

Las células alveolares son tres:

- **neumocitos tipo I (células alveolares tipo I)**: son células epiteliales planas con un citoplasma muy delgado que se encuentran tapizando el 95 % de la pared alveolar. Se encuentran unidas entre sí y con otros neumocitos a través de uniones ocluyentes. No tienen capacidad proliferativa. El citoplasma perinuclear posee un pequeño complejo de Golgi, pocas mitocondrias, escasa cantidad de RER y moderada cantidad de vesículas endocíticas, mientras que el citoplasma del sector más delgado carece prácticamente de organelas. La función de los neumocitos tipo I es la de constituir la barrera de intercambio gaseoso (**barrera hematogaseosa o aire-sangre**) junto con las células endoteliales de los capilares sanguíneos continuos presentes en los tabiques interalveolares. Esta barrera está formada por la lámina basal y la porción más delgada del citoplasma de las células endoteliales y la lámina basal de las células junto con el citoplasma de los neumocitos tipo I. A menudo las láminas basales suelen fusionarse (**Fig. 15**).

- **neumocitos tipo II (células alveolares granulares o alveolares tipo II):** aunque sean más abundantes que los neumocitos tipo I tapizan sólo el 5 % de la superficie del alvéolo y se encuentran entre ellos. Son células cúbicas con microvellosidades. Poseen un complejo de Golgi poco desarrollado y algunas mitocondrias redondeadas; un rasgo bien característico de este tipo celular son los **cuerpos laminares** de 1-2 μm de diámetro que corresponden a gránulos densos limitados por membrana en el citoplasma apical. Estos gránulos poseen sustancias mayoritariamente lipídicas (80-90 %); los más abundantes son los fosfolípidos, entre ellos la fosfatidilcolina. Además, contienen lípidos neutros y proteínas. Los gránulos son liberados por exocitosis y su secreción forma una capa extracelular en la luz de los alvéolos conocida como sustancia tensioactiva o **surfactante pulmonar**. Este surfactante disminuye la tensión superficial de la superficie alveolar evitando el colapso alveolar, particularmente durante la espiración. La síntesis del surfactante ocurre en el último tramo de la etapa fetal. En los recién nacidos prematuros, cuyos pulmones no se han desarrollado suficientemente, la falta del surfactante o su escaso volumen ocasiona el síndrome de dificultad respiratoria causado por el colapso alveolar. Además de secretar surfactante, los neumocitos tipo II son células progenitoras de los neumocitos tipo I, y en las lesiones pulmonares tienen la capacidad de proliferar y regenerar ambos tipos celulares (**Fig. 15**).
- **macrófagos alveolares o células del polvo,** que derivan de los monocitos sanguíneos, representantes en el pulmón del sistema fagocítico mononuclear. Estas células no forman parte del epitelio alveolar, pero pueden encontrarse total o parcialmente en la luz alveolar. Se encuentran en contacto directo tanto con partículas inhaladas, bacterias y otros elementos que no fueron atrapados en sectores superiores del árbol bronquial, así como con elementos que lleguen desde los capilares sanguíneos. Son células grandes, que pueden llegar a medir alrededor de 40 μm y se caracterizan por poseer abundantes filopodios y un citoplasma muy vacuolado con gran desarrollo de distintas organelas e inclusiones, tales como partículas de carbón en animales que viven en ambientes urbanos (**Fig. 15**). También se localizan otras poblaciones de macrófagos en los tabiques interalveolares (macrófagos intersticiales) y en los capilares pulmonares (macrófagos intravasculares). Estos últimos en algunas especies (como el gato y algunos rumiantes) cumplen con la función de eliminar agentes extraños de la sangre, de manera similar a los macrófagos de los sinusoides hepáticos.

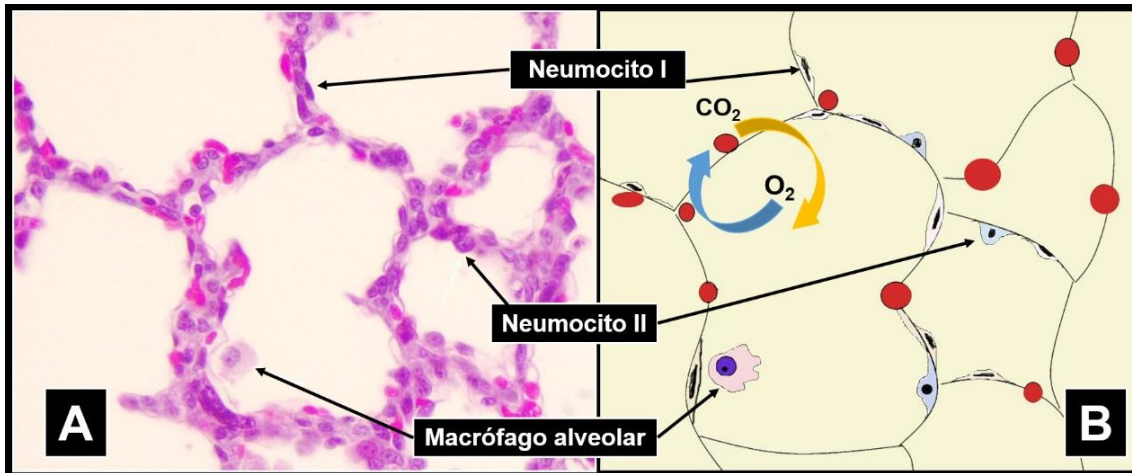


Figura 15. A. Alvéolos. Microfotografía. 40X. HE. B. Esquema de los alvéolos con sus tipos celulares. La flecha celeste y naranja indican la dirección de intercambio entre el O_2 presente en la luz alveolar hacia los capilares sanguíneos y el CO_2 tomado desde la sangre para ser eliminado hacia el exterior. A: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B: Autora: LA (ver ref.).

El pulmón prenatal posee características morfológicas distintas a las observadas en el pulmón maduro, hasta estados avanzados de la gestación. En las primeras etapas de desarrollo del pulmón (seudoglandular y canalicular) se desarrolla la porción conductora del aire (bronquios, bronquiolos propiamente dicho y bronquiolos terminales) y el órgano tiene aspecto glandular, relativamente compacto (**Fig. 16A**). La última etapa de desarrollo, denominada etapa alveolar, representa el último periodo de cambios hacia un órgano funcional (**Fig. 16B**). En esta etapa aumenta la vascularización pulmonar y se desarrollan los sacos alveolares. Además, en las paredes alveolares se diferencian células muy delgadas, los neumocitos tipo I, mientras que otras se diferencian a células secretoras del surfactante, los neumocitos tipo II, que posibilitan el intercambio gaseoso e impiden el colapso alveolar, respectivamente.

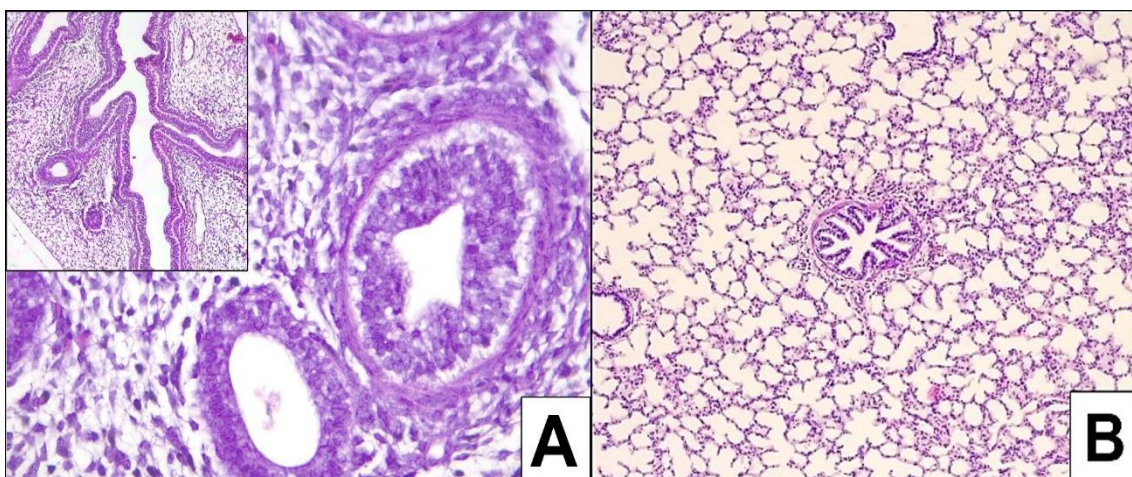


Figura 16. Corte histológico de un pulmón prenatal (A) y un pulmón posnatal (B). Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Pleura

La pleura pulmonar es una membrana serosa ubicada en la cavidad torácica que contiene a los pulmones. La pleura es relativamente gruesa en los rumiantes y en el caballo, y muy delgada en los carnívoros. Está compuesta por una hoja visceral que se refleja sobre la superficie de los pulmones y una hoja parietal situada sobre la pared torácica (**Fig. 17**). Tanto la hoja parietal como la visceral están formadas por mesotelio que las reviste y tejido conectivo con escasos fibroblastos, fibras de colágeno y varias capas de fibras elásticas con abundantes capilares sanguíneos y vasos linfáticos que irrigan la porción más superficial de los pulmones. El tejido conectivo submesotelial de la pleura se continúa con el de los tabiques interalveolares (**Fig. 18**).

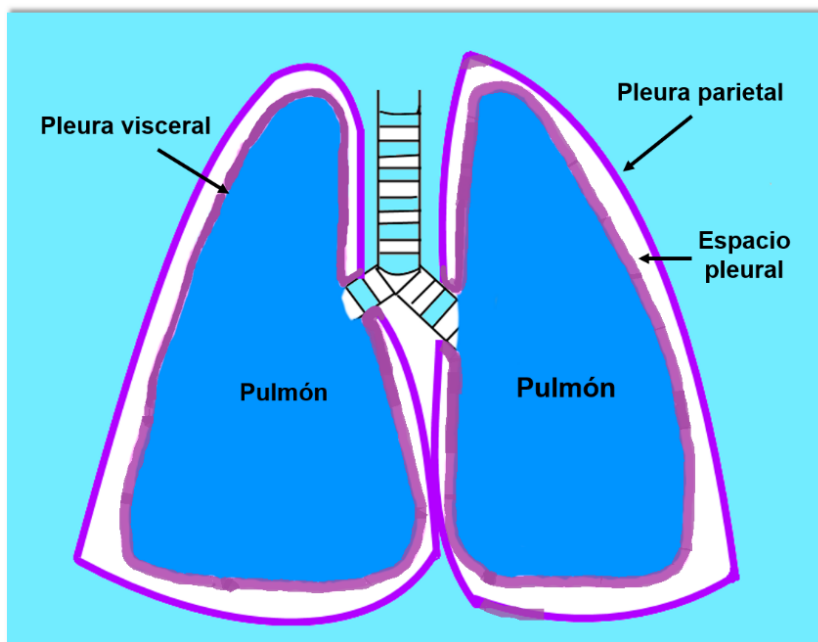


Figura 17. Esquema de la pleura pulmonar. Autora: LA (ver ref.).

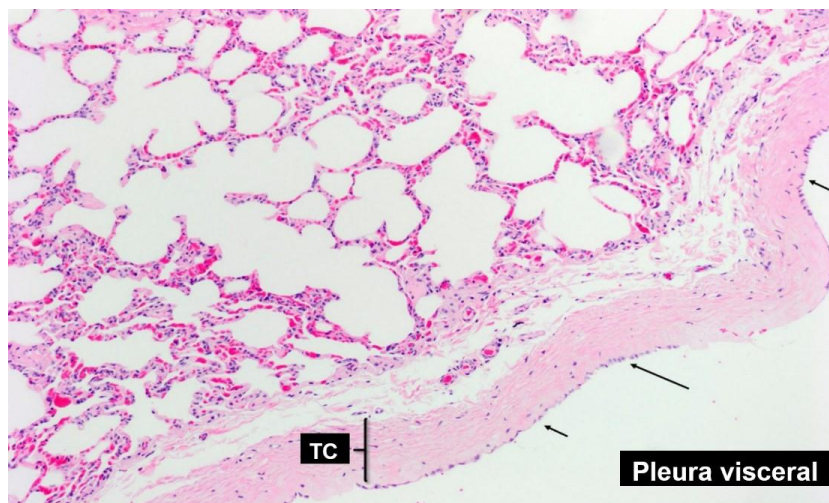


Figura 18. Microfotografía del pulmón y la pleura visceral. Las flechas señalan el mesotelio y el tejido conectivo submesotelial, que es continuo con los tabiques interalveolares. 10X. HE. Autores: Jennings, R y Premanandan (ver ref.)

Irrigación sanguínea

Los pulmones poseen una doble irrigación sanguínea, funcional o pulmonar y nutricia o bronquial.

- **Irrigación funcional o pulmonar.** La arteria pulmonar se origina del ventrículo derecho del corazón y lleva sangre desoxigenada hacia los pulmones. Una vez que ingresa se ramifica siguiendo el árbol bronquial en ramas arteriales de menor calibre que, en cercanías de los conductos alveolares, originan redes capilares en los tabiques interalveolares. De esta manera, la red capilar y el epitelio alveolar forman la barrera aire-sangre donde se produce el intercambio gaseoso. A partir de los capilares se originan vénulas, por las que circula la sangre oxigenada, que convergen en venas de mayor calibre siguiendo las ramas bronquiales; finalmente, forman las venas pulmonares que ingresan a la aurícula izquierda del corazón. Es importante destacar que el endotelio de los capilares pulmonares (también los de los riñones y otros órganos) modulan el flujo sanguíneo y la resistencia vascular mediante la secreción de sustancias vasoconstrictoras como la enzima convertidora de angiotensina que convierte a la angiotensina I en angiotensina II (**Fig. 19**).

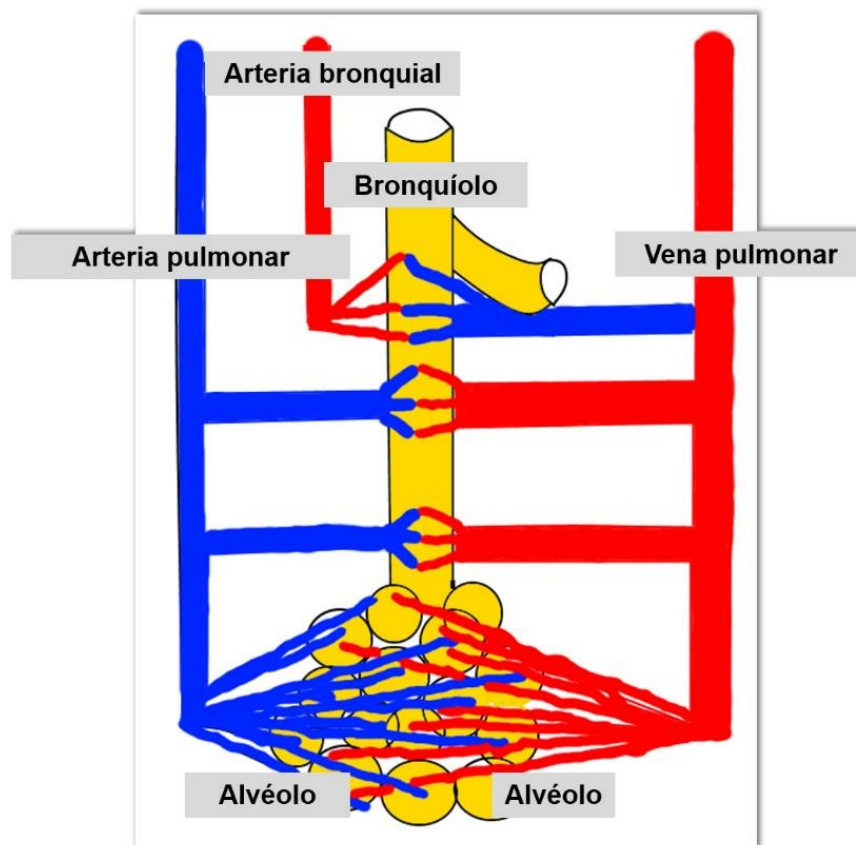


Figura 19. Esquema de la Irrigación pulmonar y bronquial. Autora: LA (ver ref.)

- **Irrigación nutricia o bronquial:** esta circulación está representada por las arterias bronquiales, ramas de la arteria aorta que lleva sangre oxigenada y nutrientes al parénquima pulmonar excepto a los alvéolos. Las ramas más finas de la arteria bronquial también

desembocan en los capilares pulmonares, por lo tanto, la circulación pulmonar y la bronquial se anastomosan a la altura de los bronquiolos respiratorios. La sangre transportada por las arterias bronquiales retorna a través de las venas pulmonares| (Fig. 19).

Vasos linfáticos

La circulación linfática es doble, al igual que la circulación sanguínea. Una red de vasos linfáticos recorre las vías aéreas drenando el parénquima pulmonar hasta su salida en los linfonodos en el hilio. A esta red linfática se la suele denominar “red profunda”. En las porciones terminales del árbol bronquial y en los alvéolos no existen vasos linfáticos.

La “red superficial” de vasos linfáticos drena la superficie pulmonar; estos vasos transcurren en el tejido conectivo submesotelial de la pleura visceral en toda su extensión.

Inervación

La inervación pulmonar depende de las divisiones **simpática y parasimpática** del sistema nervioso autónomo. Los nervios actúan sobre la **musculatura lisa** de la pared de bronquios y bronquiolos (de esta manera se modifica el diámetro de la luz del árbol bronquial) y regulan la secreción de las **glándulas bronquiales**. La división parasimpática genera la contracción muscular y estimula la secreción glandular, mientras que la simpática estimula la dilatación muscular e inhibe la secreción. Este dato es de importancia clínica ya que en ciertas enfermedades de las vías respiratorias la musculatura lisa del árbol bronquial se contrae en forma anormal y se dificulta la respiración.

Referencias

- Aspinall, V. y Capello, M. (2009). *Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook*. 2da ed. China: Butterworth-Heinemann.
- Aughey, E. and Frye, F.L. (2001). *Comparative Veterinary Histology*. UK: Manson Publishing/The Veterinary press.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3ra ed. Missouri: George Stamathis.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser F. (2015). *Geneser-Histología*. 4ta ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Cutz E, Pan J, Yeger H, Domnik NJ, Fisher JT. 2013 Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 24(1):40-50.

- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6ta ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Fawcett, D.W. (1995). Bloom-Fawcett. Tratado de Histología. 12ma ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Gázquez Ortiz, Blanco Rodríguez (2004). Tratado de Histología Veterinaria. Editorial Masson, D.L.
- Hall, J.E. y Guyton, A.C. (2011). *Tratado de fisiología médica*. 12ma ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.
- Hollenhorst, Jurastow, Nandigama, Appenzeller, Li, Vogel, Wiederhold, Althaus, Empting, Altmüller, Hirsch, Flockerzi, Canning, Saliba, Krasteva-Christ. Tracheal brush cells release acetylcholine in response to bitter tastants for paracrine and autocrine signaling. doi: 10.1096/fj.201901314RR
- Junqueira, L.C., Carneiro J. (2015). Histología Básica. *Texto y atlas*. 12ma ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kai Ookoshia, Takuya Yokoyama, Tomoyuki Sainob, Nobuaki Nakamutaa, Yoshio Yamamotoa (2020) Morphological characterization of brush cells in the rat trachea, *Tissue and Cell* 66 101399
- Kierszenbaum, Abraham L.; Tres, Laura L. (2016) *Histology and Cell Biology*. 4ta ed. Canada: Anne Altepeter.
- Mateo, A.G., Silva, L.B. y Sánchez, H.L. (2016) Anatomía e histología de las articulaciones de la laringe canina. Un modelo experimental, *Revista Argentina de Anatomía Online*, VII(2), pp. 64-69.
- Moawad U., Awaad A.S., y Abedellaah B. (2017) Morphological, Histochemical and Computed Tomography on the Vomeronasal Organ (Jacobson's Organ) of Egyptian Native Breeds of Goats (*Capra hircus*), *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 6(2), pp. 174-183.
- Naser, A., Fullá, J., Varas, M.A., Nazar, R. (2008). El órgano vomeronasal humano, *revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 68(2), pp. 199-204.
- Paulina, W. (2015). *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7ma ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Reece, W.O (2015) *Respiration*. 13ra ed. Dukes' Physiology of Domestic Animals. Pondicherry: SPi Publisher Services, pp. 203-260.
- Ross, M.H., y Paulina, W. (2012). *Histología texto y atlas color con Biología Celular y Molecular*, 6ta ed., Buenos Aires: Médica panamericana.
- Sadler TW. *Langman Embriología Médica*. (2019). 14ta ed. Editorial: Wolters Kluwer.
- Sarría-Echegaray, P.L., Artigas-Sapiaín, C.E., Rama-López, J., Soler-Vilarrasa, R. y Tomás-Barberán, M.D. (2014) Órgano vomeronasal. Estudio anatómico de prevalencia y su función, *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 74(2), pp. 115-122.
- Silverthorn. *Fisiología humana*. 7ma edición. Editorial Artmed
- U. Welsch, J Sobotta. *Histología*. Editorial. Médica Panamericana, 2008
- Eroschenko, V.P (2017). *Atlas of Histology with functional correlations*, 13ra ed., Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Weiss, L. *Histología. Biología Celular y Tisular*. 5ta edición. Editorial El Ateneo.

- Wojciech Rokicki, Marek Rokicki, Jacek Wojtacha, Agata Dželjiji. (2016). The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*; 13 (1): 26-30.
- Zuccolilli G. (2020). *Embriología sistemática. Desarrollo temprano de los sistemas y aparatos de los mamíferos domésticos*. Edulp: Editorial de la Universidad de La Plata.

Referencias de figuras

- Figura 1. Cortesía Dr. Zucolilli, en: Zuccolilli G. (2020). *Embriología sistemática. Desarrollo temprano de los sistemas y aparatos de los mamíferos domésticos*. Edulp: Editorial de la Universidad de La Plata.
- Figura 2. Cortesía Instituto de Anatomía Veterinaria, FCV-UNLP.
- Figura 3. Autora: Dra. Magali Romero.
- Figura 4. Cortesía Dr. Moawad. En: Moawad U., Awaad A.S., y Abedellaah B. (2017) Morphological, Histochemical and Computed Tomography on the Vomeronasal Organ (Jacobson's Organ) of Egyptian Native Breeds of Goats (*Capra hircus*), *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 6(2), pp. 174-183.
- Figuras 5-13,15, 16: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Fig 6: A: Cortesía Museo de Anatomía Veterinaria “Dr. Víctor Manuel Arroyo”, FCV-UNLP.
- Figuras 7 y 8: Esquemas Méd. Vet Victoria V. Torres.
- Figuras 10, 15, 17, 19 Esquemas Dra. Laura Andrini.
- Figura 14. Autora: Holly Fischer. / licencia:CC-BY-3.0
URL: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=24367138/>
- Fig. 18: Autores: Jennings, R y Premanandan, C. Licencia: CC-BY-4.0. URL: t.ly/y5eV.

CAPÍTULO 18

Sistema urinario

Carolina N. Zanuzzi y Rocío Hernández

Introducción

El sistema urinario de los mamíferos está formado por algunos órganos pares, como los riñones y los uréteres, y otros únicos, como la vejiga y la uretra. En los riñones se produce el ultrafiltrado de la sangre que lleva finalmente a la formación de la orina, una excreción del organismo. Los uréteres conducen la orina desde los riñones hasta la vejiga, lugar donde se almacena hasta ser eliminada al exterior a través de la uretra. En las hembras, este último órgano es exclusivo del sistema urinario, mientras que en los machos forma parte tanto del sistema urinario como del reproductor, por ser también una vía que conduce al semen (**Fig. 1**).

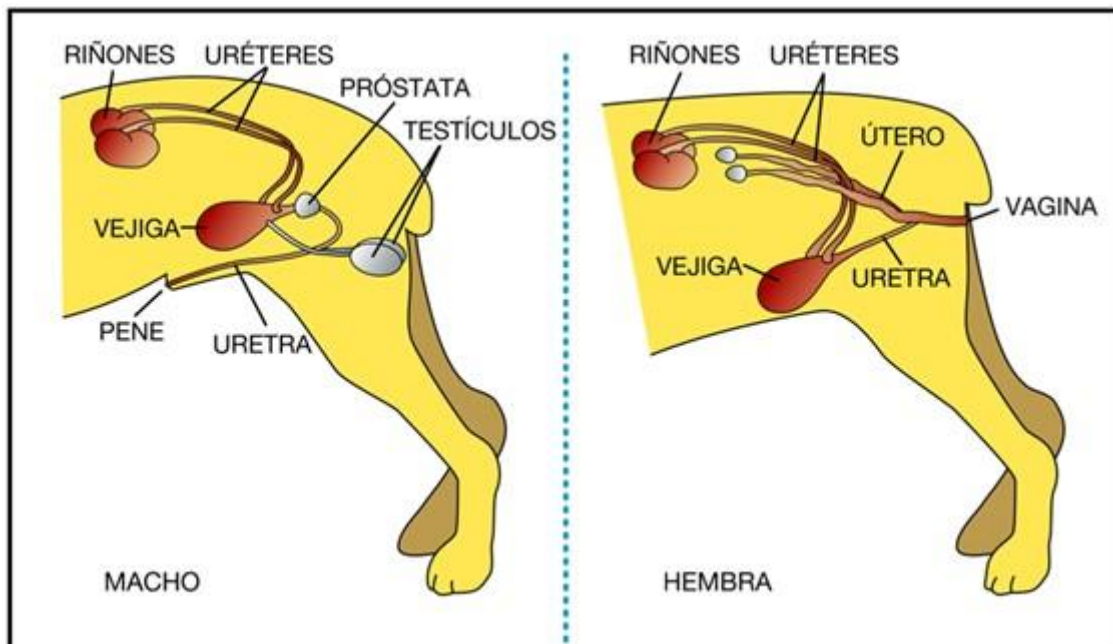


Figura 1. Esquema de los componentes de los sistemas urinario y reproductor canino. Autor: Juan Pablo Palkovsky (JPP).

Los riñones reciben un gran porcentaje del flujo sanguíneo (25 % del volumen de sangre eyectada por el corazón en un minuto). Esto les permite, además de abastecer sus necesidades metabólicas como cualquier otro órgano, ultrafiltrar la sangre y eliminar del organismo desechos metabólicos y una gran diversidad de compuestos, algunos de ellos potencialmente tóxicos. La

orina, por lo tanto, es un fluido que surge como resultado de varios procesos que incluyen: 1) la **ultrafiltración de la sangre**, en una estructura específica llamada corpúsculo renal, 2) la **recuperación** de sustancias de ese primer ultrafiltrado que circula por el interior (luz) de los túbulo, conocido como orina primitiva, mediante procesos de reabsorción desde la luz hacia la sangre, y 3) la **eliminación** de otras sustancias hacia la luz tubular para formar parte de la orina. Los últimos dos procesos son realizados por las células epiteliales que forman parte del sistema de túbulo (los **túbulo uriníferos**). Como resultado de estos procesos se forma la orina que es excretada al exterior del cuerpo.

La ultrafiltración de la sangre ocurre debido a la alta presión hidrostática en los capilares sanguíneos contenidos en los corpúsculos. Estos capilares son permeables a la mayor parte de los componentes del plasma, pero impermeables a otros de gran tamaño (por ejemplo, proteínas plasmáticas), de manera que la orina primitiva (que comienza el recorrido por el sistema tubular) carece prácticamente de ellos, además de no contener células ni eritrocitos (**Fig. 2**).

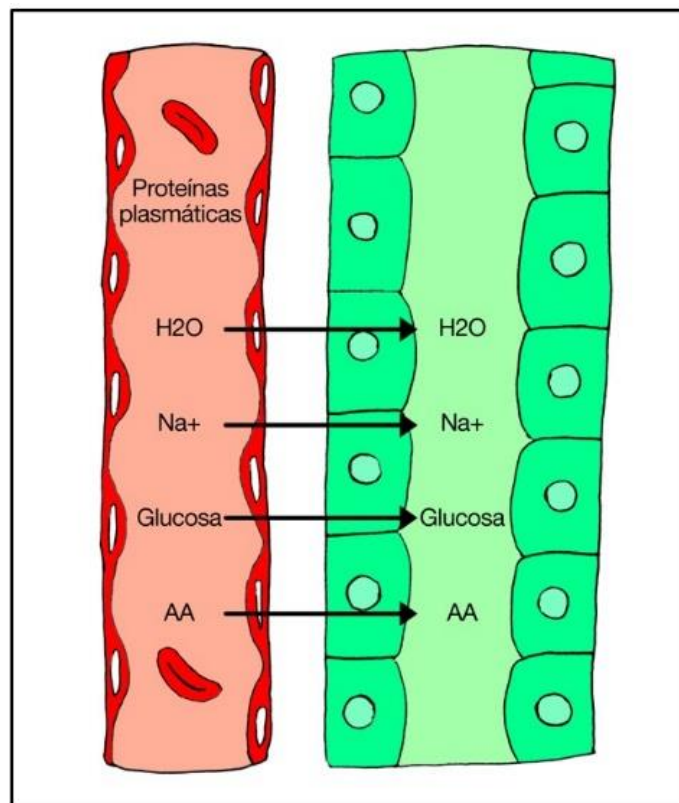


Figura 2. Esquema del pasaje de sustancias entre un capilar sanguíneo y la luz de un túbulo. JPP y autoras (ver ref.).

Por lo tanto, durante este proceso de ultrafiltración salen de la sangre iones y sustancias que el organismo necesita, como agua, glucosa y proteínas de bajo peso molecular, como la albúmina; sin embargo, existen mecanismos que permiten recuperarlos y que no sean eliminados con la orina. Así, a medida que la orina primitiva recorre la luz de los túbulo uriníferos

se producen la reabsorción de sustancias que son transportadas nuevamente hacia la sangre, y la secreción y excreción de otras hacia la luz tubular. La orina producida continúa el recorrido por las vías urinarias.

A su vez, mediante la formación de la orina los riñones participan en la regulación de la presión arterial, del volumen y la composición hídrica y electrolítica de los líquidos corporales, y del equilibrio ácido-básico (función que también realizan los pulmones). De esta manera, se mantienen las condiciones de los medios extra e intracelular que permiten a las células desempeñar sus actividades.

Algunas células renales, al igual que los hepatocitos, pueden sintetizar glucosa (gluconeogénesis) a partir de aminoácidos y otras sustancias cuando el organismo se encuentra en un estado de ayuno prolongado. Los riñones también cumplen funciones endocrinas ya que poseen células que sintetizan hormonas; además, en ellos ocurre la activación de la vitamina D.

Riñón

Particularidades anatómicas

Los riñones se ubican en la región dorso-caudal de la cavidad abdominal, en posición retroperitoneal. Son órganos macizos, de tamaño y forma variables según la especie. En su borde medial se encuentra el **hilio**, por el cual ingresan y egresan estructuras vasculares (como la arteria y vena renales, respectivamente) y nervios. Además, es el sitio de origen de los uréteres. En algunos animales los riñones tienen una superficie lisa, mientras que, en otros, como los bovinos, poseen surcos (**Fig. 3A**). Los riñones cuentan con una corteza externa y una médula interna de mayor volumen (relación 1:2 a 1:3). El aspecto de la corteza es puntillado, en tanto que la médula es estriado, ambas son rojas, pero la corteza posee una coloración de diferente intensidad; estas diferencias se relacionan con la distribución particular de la vascularización en cada zona. En algunos mamíferos la médula es única y está rodeada por una corteza periférica; en otros, la médula está subdividida en regiones independientes con forma de pirámide, cada una de ellas rodeada por corteza. Estas pirámides medulares poseen una base orientada hacia la corteza a partir de la que se proyectan rayos medulares (**Fig. 5A**), y un vértice o papila que se dirige hacia la pelvis renal que continúa con las estructuras que conducen la orina hacia el uréter (**Fig. 3B**).

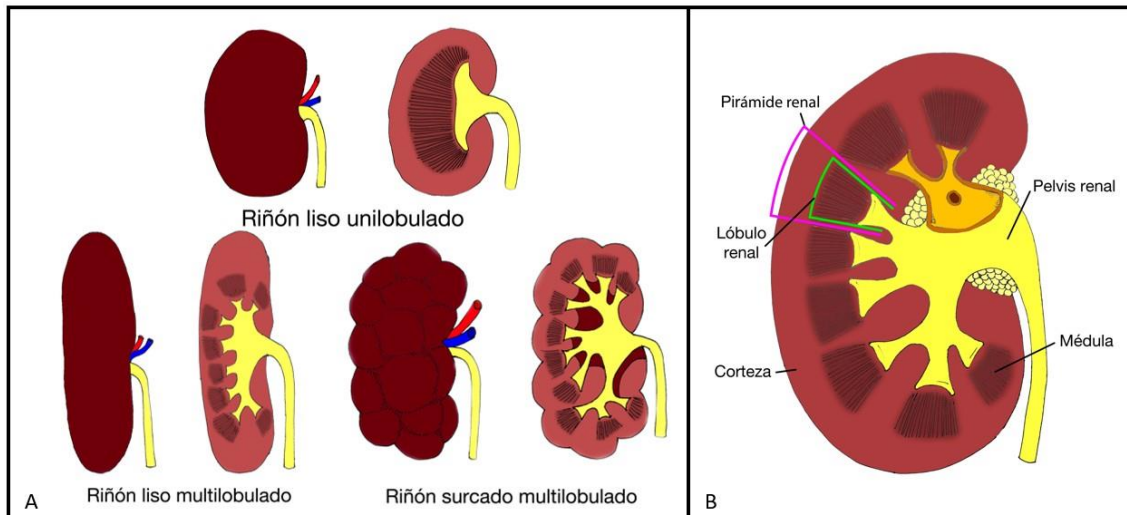


Figura 3. A. Clasificación de los riñones según cantidad de lóbulos. B. Esquema de un riñón multilobulado. JPP y autoras (ver ref.).

Lóbulo y lobulillo renales

Los lóbulos están formados por sectores de corteza y médula. Según la cantidad de lóbulos los riñones se clasifican en uni o multilobulados. Los lóbulos pueden ser notorios o no desde la superficie, en función de la existencia de surcos. Los riñones de los felinos, caninos, equinos y pequeños rumiantes (oveja y cabra) tienen un solo lóbulo, por ello se llaman unilobulados (**Fig. 3A**), en tanto que los de los porcinos, grandes rumiantes (bovinos) y los de la especie humana tienen varios, son multilobulados (**Fig. 3A-B**).

A los lóbulos renales, a su vez, se los puede dividir funcionalmente en lobulillos, formados por un conjunto de nefronas que drenan hacia un mismo túbulo colector. (**Fig. 5A**).

Parénquima y estroma renal

El parénquima del órgano está formado por tejido epitelial que forma los **túbulos uriníferos**, cuyos componentes son la nefrona y el túbulo colector (**Fig. 4**). Ambas partes del túbulo urinífero tienen diferente origen embriológico: la **nefrona** deriva del blastema metanéfrico, mientras que el **túbulo colector** deriva del brote ureteral mesonéfrico. Sin embargo, en un determinado momento del desarrollo ambos se conectan y funcionan como una unidad. Cada nefrona desemboca en un túbulo colector que recibe a varias de ellas. Existen millones de nefronas que forman la corteza y médula de este órgano. Su estructura y función se describen en los apartados correspondientes.

Las **nefronas** cuentan con un corpúsculo renal, donde se ultrafiltra la sangre, y un sistema de túbulos que va modificando el ultrafiltrado generado mientras este circula por su luz, mediante la

reabsorción, transporte intracelular y secreción de sus componentes, como agua, iones y metabolitos. El **túbulo colector** culmina con la serie de modificaciones de la composición y de la concentración del ultrafiltrado inicial; así, se obtiene la orina que continúa su recorrido hacia las vías urinarias. En los equinos la orina sufre modificaciones adicionales fuera del riñón, mientras recorre la porción proximal de los uréteres, debido a la existencia de glándulas en estos órganos.

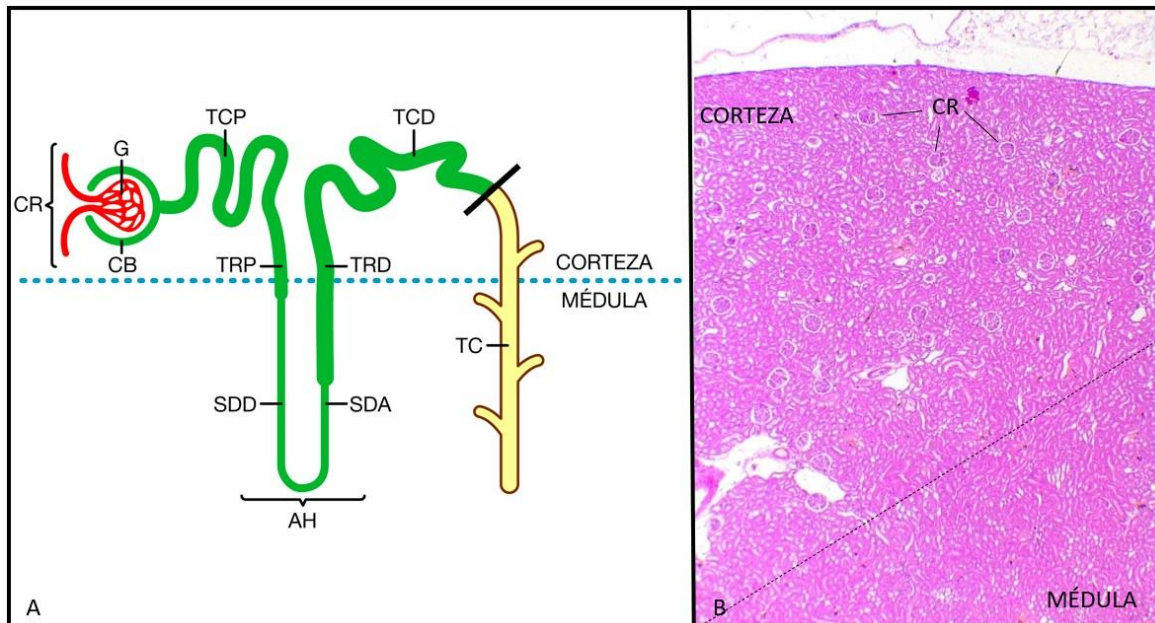


Figura 4. A. Esquema del túbulo urinífero: a la izquierda de la línea continua negra: nefrona (elementos verdes y rojos, ver referencias), a la derecha el túbulo colector (amarillo, ver ref.). CR: corpúsculo renal; G: glomérulo; CB: cápsula de Bowman; TCP: túbulo contorneado proximal; TRP: túbulo recto proximal; SDD: segmento delgado descendente; SDA: segmento delgado ascendente; AH: asa de Henle; TRD: túbulo recto distal; TCD: túbulo contorneado distal. B. Microfotografía de corteza y médula renal. 4X. HE. A: JPP (ver ref.); B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **estroma renal** está formado por la cápsula y el intersticio. La cápsula es de tejido conectivo denso irregular con fibroblastos y miofibroblastos. La cápsula se introduce en el hilio y rodea parte de la pelvis y las estructuras asociadas con ella. Por fuera de la cápsula existe tejido adiposo unilocular que forma parte de la denominada grasa retroperitoneal; también puede haber áreas compuestas por la variedad multilocular (**Fig. 5**).

El término **intersticio renal** hace referencia al estroma formado por tejido conectivo laxo que ocupa la corteza y la médula y se encuentra entre los componentes de la nefrona y el túbulo colector (**Fig. 6**). Además de proveer sostén y nutrición al órgano, en los últimos años se han conocido funciones endocrinas que son llevadas a cabo por algunas células del tejido conectivo intersticial.

El intersticio es más abundante en la médula, y está formado por tejido conectivo laxo con abundantes vasos sanguíneos y linfáticos y distintas subpoblaciones de fibroblastos, diferentes funcionalmente según se localicen en la corteza o en la médula. Además, posee células dendríticas, macrófagos y linfocitos. Una de las subpoblaciones de **fibroblastos** localizada en el intersticio cortical produce **eritropoyetina**, hormona que estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea. Otra, cercana a los corpúsculos, en ciertas condiciones, como descenso sostenido

de la presión arterial o marcada deficiencia salina, secretan renina: constituyen una fuente adicional de esta hormona que es producida principalmente por las células yuxtaglomerulares. Otros fibroblastos producen **adenosina**, que regula la presión de las arteriolas aferentes y eferentes de los corpúsculos. Por otro lado, la médula posee fibroblastos que sintetizan **prostaglandinas** que disminuyen la presión arterial.

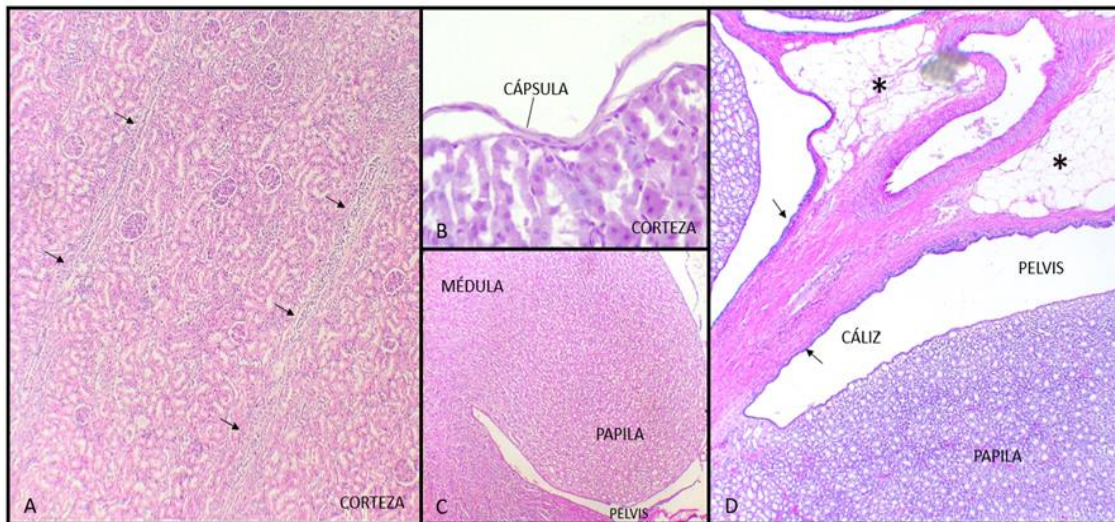


Figura 5. A. Microfotografía de corteza renal con la proyección de los rayos medulares (flechas). 4X. B. Cápsula renal. 40X. C. Papila renal. 4X. D. Hilio renal; urotelio (flechas); tejido adiposo unilocular (asteriscos). 4X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En condiciones patológicas, como por ejemplo durante ciertas lesiones crónicas, la cantidad de tejido conectivo del intersticio puede incrementarse (fibrosis). De este modo, ocurre una mayor síntesis de MEC por parte tanto de fibroblastos locales como de otros que podrían originarse a partir de pericitos, de células derivadas de la médula ósea, o a partir de una transdiferenciación de células epiteliales y endoteliales del parénquima. Un proceso similar ocurre en el hígado, en que las células hepáticas estrelladas se transforman en miofibroblastos y sintetizan grandes cantidades de colágeno.

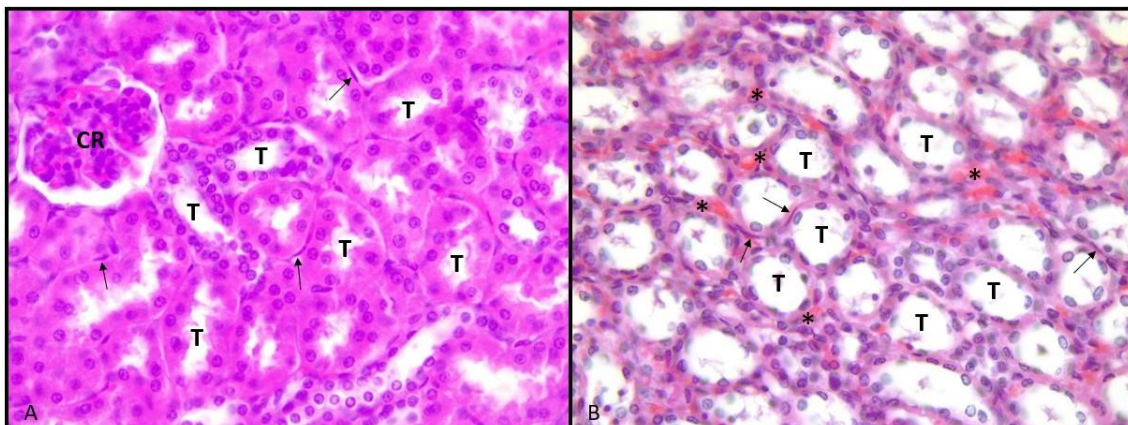


Figura 6. Intersticio renal en zona cortical (A) y medular (B) entre los componentes de las nefronas (CR: corpúsculo, y T: diferentes túbulos). *: vasos sanguíneos; flecha: núcleos de células del tejido conectivo. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Irrigación, vías linfáticas e inervación

La **arteria renal**, rama de la arteria aorta abdominal, ingresa por el hilio y se divide en **arterias interlobulares** (en cantidad variable según se trate de un riñón uni o multilobulado). En los riñones multilobulados, por ejemplo, las arterias interlobulares se ubican entre las pirámides renales, llegan hasta la región cortical, transcurren por la base de las pirámides, se curvan o arquean y originan a las **arterias arcuatas** que se ramifican formándose **arterias interlobulillares**. Durante su recorrido hacia la cápsula estas arterias originan las **arteriolas aferentes** que se capilarizan y forman al **glomérulo** (ovillo de capilares) de los corpúsculos renales. Esos capilares confluyen en las **arteriolas eferentes** que salen del corpúsculo y originan redes de **capilares peritubulares** (denominados así porque rodean a los componentes del túbulo urinífero). Según lo descripto, el glomérulo forma parte de un sistema porta arterial. (**Fig. 7**).

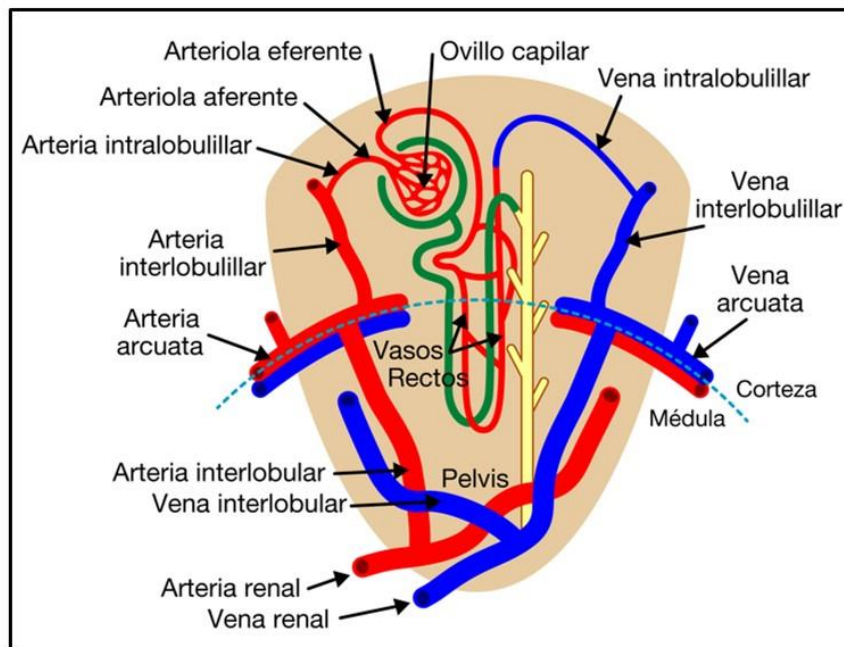


Figura 7. Esquema de la irrigación de un riñón multilobular. Autor: JPP (ver ref.).

Los capilares en la médula originan **vasos rectos descendentes**, que forman un asa (con forma de U) y retornan hacia la corteza como **vasos rectos ascendentes**. Los vasos rectos junto a ciertos componentes de las nefronas (segmentos rectos) participan en el mecanismo de contracorriente, necesario para generar un intersticio medular hiperosmótico y regular la concentración de la orina (ver apartado de histofisiología). Finalmente, los capilares peritubulares y los vasos rectos drenan en venas que transcurren en forma paralela e inversa al flujo arterial, por lo que los riñones poseen **venas intralobulillares, interlobulillares, arcuatas, interlobulares** que finalmente confluyen y forman la **vena renal** que sale del hilio.

En relación con la circulación linfática, las vías comienzan en los capilares linfáticos ciegos del tejido conectivo del intersticio renal y acompañan el recorrido de los vasos sanguíneos. Existen dos redes de vasos linfáticos con numerosas anastomosis entre ellas. Una es la red situada en las regiones externas de la corteza que drena a los vasos linfáticos mayores de la cápsula. La otra red se localiza más profundamente en el intersticio renal de la zona cortical, y desemboca en los grandes vasos linfáticos del seno renal. Estos vasos drenan la linfa hacia los linfonodos renales que se encuentran en el hilio y desde allí a los linfonodos lumbares aórticos.

Los riñones poseen una inervación extensa por parte del sistema nervioso autónomo; principalmente, la división simpática que inerva al músculo liso de las arterias, arteriolas aferentes y eferentes y vasos rectos y también a ciertos componentes del complejo yuxtaglomerular. La inervación parasimpática deriva del nervio vago.

Nefrona

La **nefrona** consta de una estructura donde se produce la ultrafiltración de la sangre: el **corpúsculo renal**, y otra que permite la circulación del ultrafiltrado y que además realiza la reabsorción, secreción y excreción de sustancias que formarán parte de la orina: el **sistema tubular**.

El **corpúsculo renal** está compuesto por un ovillo de capilares, el **glomérulo**, por una cápsula bilaminar de células epiteliales (llamada **cápsula de Bowman**) y por el **mesangio**. La hoja más externa de la cápsula es el inicio del sistema tubular (**Fig. 9**) y la más interna fusiona su lámina basal con la de los capilares glomerulares de manera que se forma la lámina basal glomerular, que es parte de la barrera de filtración.

El **sistema tubular**, por otro lado, está formado por distintos segmentos con estructura y funciones diferentes: un túbulo proximal (**TP**), un segmento delgado (**SD**) y un túbulo distal (**TD**) (**Fig. 3**). El primer segmento es el túbulo proximal que es continuo con la cápsula de Bowman (**Fig. 9**). Este túbulo posee una parte de su recorrido que es sinuosa o contorneada: el túbulo contorneado proximal, y otra que es recta: el túbulo recto proximal. A continuación, se reduce el diámetro del sistema tubular y se forma el segmento delgado. La primera porción de este segmento tiene un recorrido descendente, ya que se dirige hacia la profundidad de la médula y, luego de girar en U, su recorrido se torna ascendente. Finalmente, el diámetro del sistema tubular vuelve a incrementarse en el túbulo distal que, del mismo modo que el TP, posee una parte recta y otra sinuosa o contorneada. En conjunto el túbulo recto proximal, el segmento delgado y el túbulo recto distal (es decir, todos los segmentos que son rectos) constituyen la llamada asa de Henle (**AH**). Debido a que las porciones rectas de los túbulos proximales y distales poseen un mayor diámetro que el SD, estas dos porciones también se conocen como segmento grueso descendente y ascendente, respectivamente, del asa de Henle (**Fig. 8**).

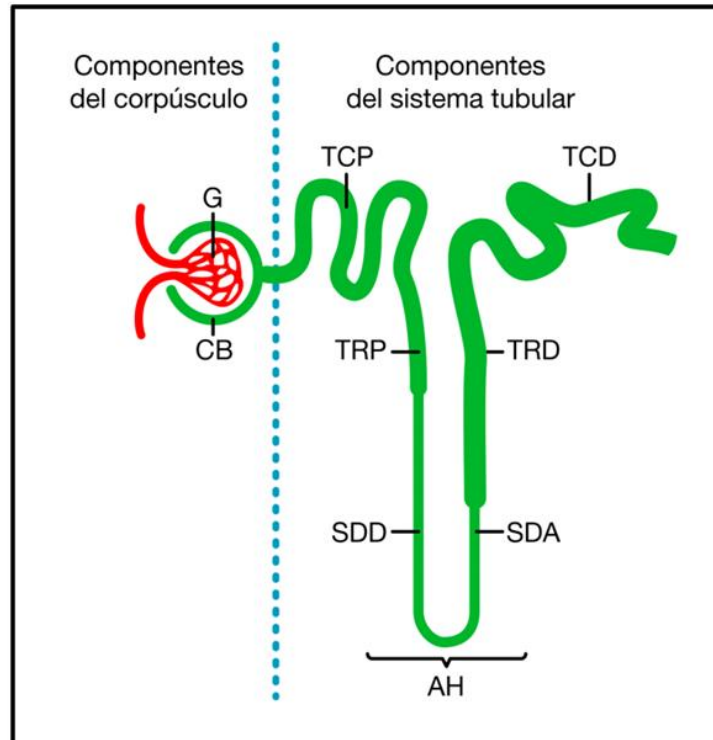


Figura 8. Esquema de las partes de una nefrona. CB: cápsula de Bowman; G: glomérulo; TCP: túbulo contorneado proximal; TRP: túbulo recto proximal; SDD: segmento delgado descendente; SDA: segmento delgado ascendente; TRD: túbulo recto distal; TCD: túbulo contorneado distal; AH: asa de Henle. Autor: JPP (ver ref.).

Corpúsculo renal: glomérulo, cápsula y mesangio

El corpúsculo es el segmento inicial de la nefrona. Se trata de una estructura esférica que mide aproximadamente 200 μm (**Fig. 9 y 10A**). Cada corpúsculo consta de la cápsula (cápsula de Bowman), el glomérulo de capilares fenestrados, y el mesangio (**Fig. 9Ay 10C**). Los corpúsculos tienen un polo vascular, por donde ingresa la arteriola aferente (que se capilariza y forma al glomérulo) y egresa la arteriola eferente, y un polo urinario a partir del cual se inicia el sistema tubular de la nefrona.

La **cápsula de Bowman** es **bilaminar** y rodea al corpúsculo con dos hojas de células epiteliales, una parietal o externa y una visceral o interna (**Fig. 9 y 10B-C**). La **hoja parietal** está formada por tejido epitelial plano simple. Este tejido es continuo con el túbulo proximal (**Fig. 9**). La **hoja visceral** posee una capa de células epiteliales llamadas podocitos, cuya forma es compleja e irregular. Entre ambas hojas existe el espacio urinario al que se vuelca el ultrafiltrado de la sangre, que desde allí comienza a circular por el sistema de túbulos.

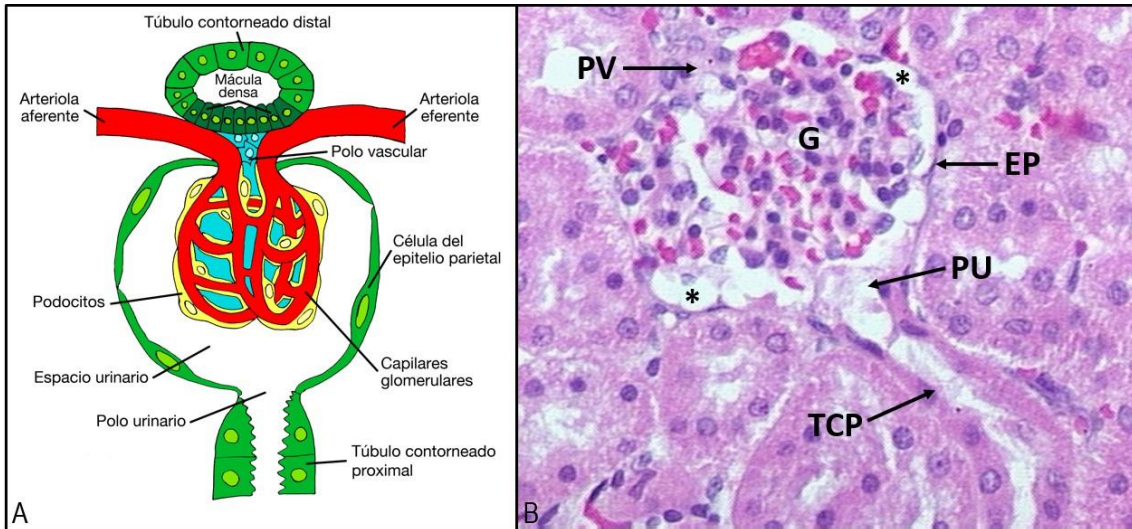


Figura 9. Corpúsculo renal, su organización y las estructuras que se relacionan con su polo vascular y urinario. A. Esquema. B. Microfotografía; EP: células epiteliales de la hoja parietal; G: glomérulo; asterisco (*): espacio urinario; PV: polo vascular; PU: polo urinario. TCP: Túbulo contorneado proximal. 40X. HE. A: Autor: JPP (ver ref.). B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

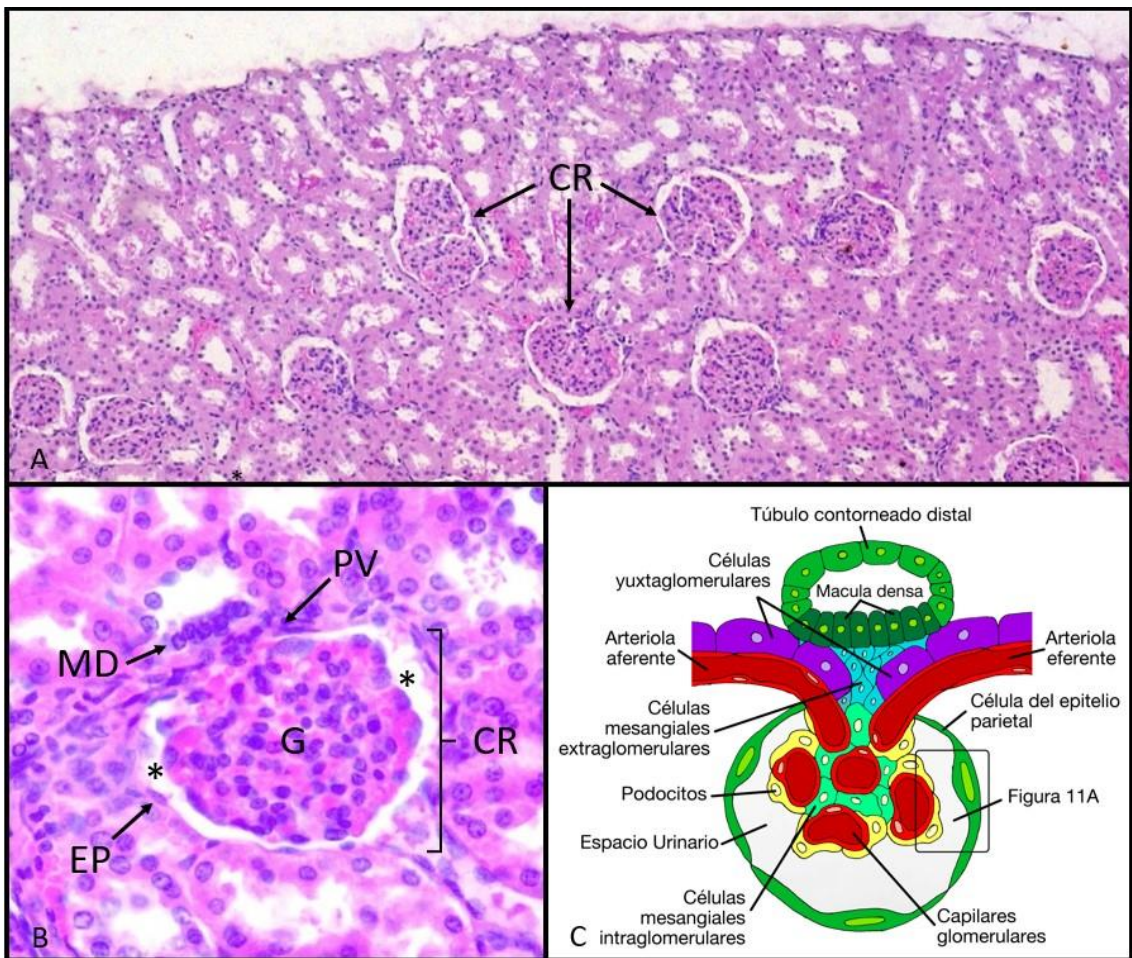


Figura 10. A. Microfotografía de corteza renal; CR: corpúsculos renales (flechas). 10X. B. Corpúsculo renal; EP: epitelio parietal; G: glomérulo; MD: mácula densa; asterisco (*): espacio urinario; PV: polo vascular. 40X. HE. C. Esquema de un corpúsculo renal. Mesangio (células mesangiales intra y extraglomerulares), cápsula (epitelio parietal y podocitos) y glomérulo (capilares glomerulares). A, B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C: JPP y autoras (ver ref.)

Los **podocitos** poseen proyecciones citoplasmáticas primarias, ubicadas alrededor de los capilares glomerulares, de las que surgen abundantes prolongaciones secundarias y terciarias o **pedicelos** (**Fig. 11**). Los pedicelos de podocitos adyacentes no se unen, sino que se interdigitan dejando espacios entre ellos de unos 40 nm que se denominan **ranuras de filtración** (**Fig. 11C**).

Los **capilares glomerulares** son fenestrados. Su endotelio queda separado de los podocitos por la lámina basal glomerular (LBG) que surge de la fusión de la lámina basal de los podocitos y la de los capilares glomerulares. Las tres capas (endotelio fenestrado, LBG y podocitos) conforman la **barrera de filtración glomerular** (**Fig. 11**).

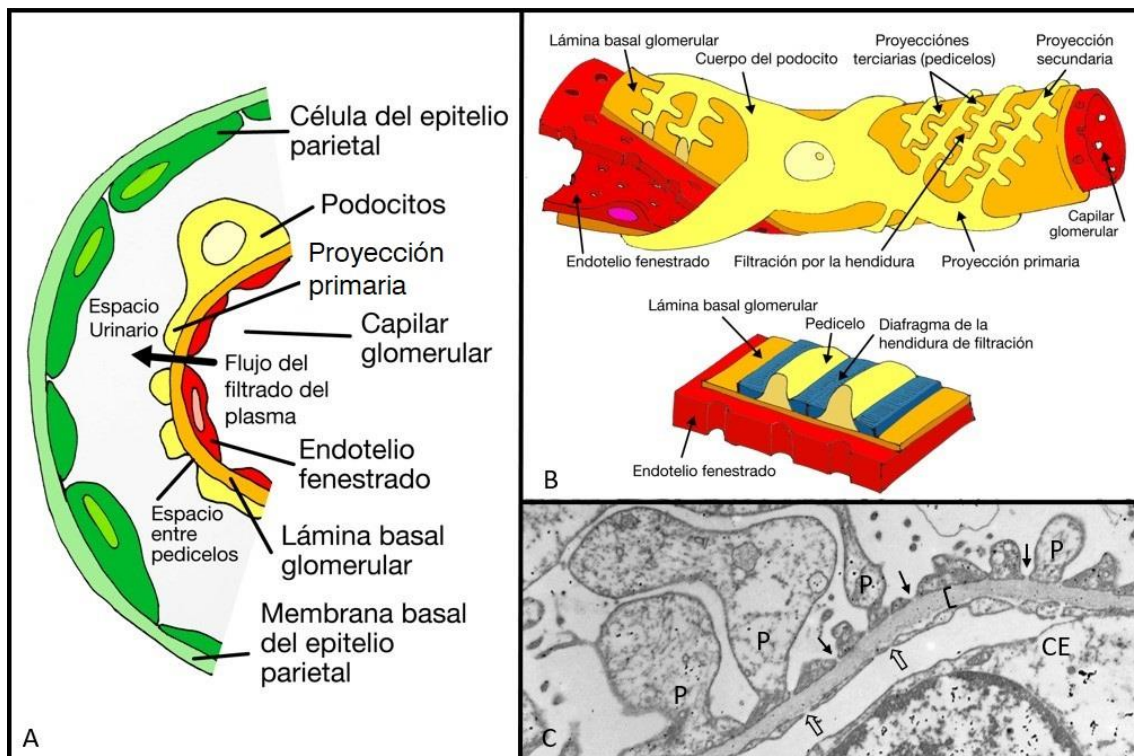


Figura 11. Barrera de filtración. A y B. Esquemas de sus componentes. A. Ampliación del recuadro de la figura 10C. C. Microfotografía electrónica de trasmisión de la barrera de filtración. Fenestraciones en el endotelio (flecha vacía), célula endotelial (CE), lamina basal glomerular (corchete), pedicelos (P) de los podocitos. Diafragma de la ranura de filtración (flechas delgadas). JEM 1200EX II JEOL. A, B: JPP y autoras (ver ref.). C: gentileza de la Dra. Susana Jurado (ver ref.).

Barrera de filtración glomerular

Se trata de una barrera de permeabilidad selectiva que, al filtrar la sangre, retiene a los elementos figurados y moléculas de gran tamaño como las proteínas, que continúan en la circulación sanguínea, mientras deja pasar al agua y moléculas pequeñas hacia el espacio de Bowman. Algunas de estas serán luego reabsorbidas, o no, en alguna porción del sistema tubular.

La barrera queda formada por dos capas celulares discontinuas y la lámina basal sobre la que apoyan. Una de esas capas discontinuas es la que forman las **células endoteliales de los capilares fenestrados** del glomérulo; la otra, es la que forman los **podocitos** (específicamente sus pedicelos) (**Fig. 11C**). Entre ambas capas epiteliales se localiza la **LBG**. Por lo tanto, aquellos

componentes que atraviesan la barrera pasan primero por las fenestraciones de los capilares del glomérulo, luego por la LBG y, finalmente, por los espacios que quedan entre los pedicelos de los podocitos. Así, las moléculas que no son retenidas alcanzan el espacio urinario y continúan el recorrido por la luz del sistema tubular.

Las células endoteliales de los capilares fenestrados poseen en su membrana abundantes moléculas de acuaporinas que facilitan el transporte de agua. Las fenestraciones de las células endoteliales son grandes, de 70 a 90 μm , y en la mayor parte de su extensión carecen de diafragmas. El glicocálix de este endotelio, posee carga negativa debido al gran contenido de proteoglicanos polianiónicos, y glicosaminoglucanos (GAG) en su superficie. Estas cargas eléctricas negativas ocasionan la repulsión electrostática de varios componentes de la sangre que por su tamaño podrían atravesar las fenestraciones.

Las **ranuras de filtración** son hendiduras entre los pedicelos de los podocitos adyacentes con una estructura proteica, el diafragma de la ranura de filtración, que cubre la hendidura por encima de la LBG (**Fig. 11B**). Este diafragma está formado principalmente por un grupo de proteínas llamadas nefrinas, moléculas de adhesión celular pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las nefrinas se encuentran en la membrana de los pedicelos y por su dominio extracelular se unen de manera homofílica en el centro de la ranura con las de otro pedicelo dejando poros a ambos lados. Además, el diafragma está reforzado por proteínas como la ocludina ZO1 y la cadherina P, entre otras. Por otro lado, las nefrinas interactúan mediante su dominio citoplasmático con el citoesqueleto del podocito, y pueden regular el tamaño, la permeabilidad y selectividad de las ranuras de filtración. Por lo tanto, la ultraestructura y composición del diafragma garantizan una filtración selectiva de las moléculas por su tamaño, que se suma a la selectividad de carga mencionada previamente.

La LBG posee 300 nm aproximadamente de espesor, y es sintetizada por los podocitos y las células endoteliales, que también contribuyen continuamente a su mantenimiento. Está formada por tres láminas: una rara (laxa) interna, una rara externa y una lámina densa intermedia constituidas por colágeno tipo IV, XVIII, GAG polianiónicos, glicoproteínas fibrilares y multiadhesivas, que median la adhesión de cada tipo celular a su lámina basal (**Fig. 12**).

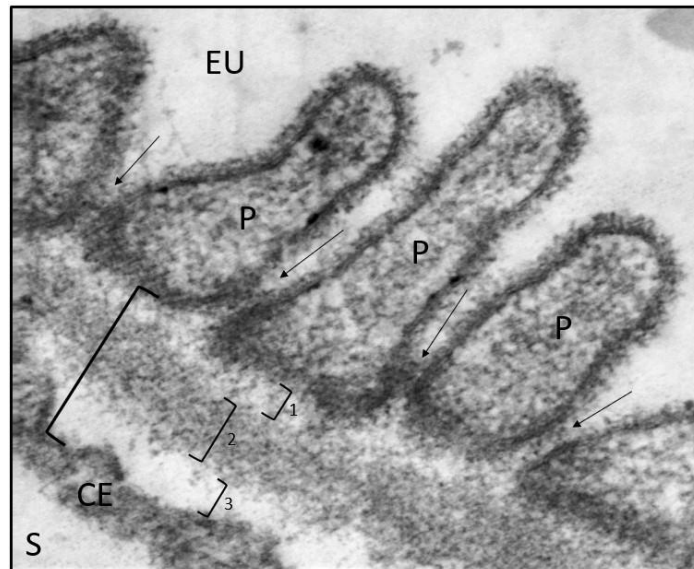


Figura 12. Microfotografía electrónica de transmisión de la barrera de filtración. Lámina basal glomerular (corchete) con sus tres láminas, la rara externa (1) que corresponde a la lámina basal de los podocitos (P); la lámina densa intermedia (2) y la rara externa (3) correspondiente a la lámina basal de las células endoteliales (CE) del capilar glomerular. S: Sangre. P: Pedicelos de los podocitos. Flechas delgadas: ranura de filtración. EU: Espacio urinario. Autor: Amann, K (ver ref.)

El mecanismo de filtración está condicionado por el tamaño de las fenestraciones de los capilares, la carga eléctrica negativa de su glicocálix y de la membrana de los pedicelos y las ranuras de filtración. Las moléculas suspendidas o disueltas en el plasma sanguíneo pueden o no atravesarla, según su tamaño, carga eléctrica y forma. En este sentido, las moléculas grandes (mayores a 70 000 daltones) y aniónicas no la atraviesan. Sin embargo, esto no evita que las proteínas más pequeñas se filtren; cuando esto sucede, son reabsorbidas por endocitosis en el túbulo contorneado proximal.

Finalmente, el corpúsculo renal posee un **mesangio** (del griego *mesos*, “en medio de”, y *angio*, referido a vasos), que contiene células y matriz extracelular que forman el centro o eje del glomérulo (**Fig. 11C**). Existe un mesangio intraglomerular, amplio y próximo al polo vascular que ocupa los espacios que quedan entre los capilares glomerulares, y un mesangio extraglomerular, que se encuentra por fuera del corpúsculo y es un componente del complejo yuxtaglomerular (ver apartado correspondiente).

Las **células mesangiales** sintetizan la matriz mesangial que aporta sostén estructural a los capilares y podocitos. Por otro lado, poseen **actividad fagocítica** y por eso eliminan aquello que sale de los capilares y queda retenido en su matriz, sin atravesar la barrera de filtración. Esta función les posibilita eliminar, por ejemplo, complejos inmunitarios (formados por la unión de antígenos y anticuerpos) que pueden comprometer el normal funcionamiento renal. Además, las células mesangiales también tienen actividad contráctil y, dada su localización y estrecha relación con los capilares, **regulan el flujo sanguíneo glomerular**, por ejemplo, ante un aumento de la presión hidrostática.

Las células mesangiales también sintetizan y liberan abundantes moléculas de gran actividad biológica, como **interleucinas** y **factores de crecimiento**, entre otras. Su actividad es regulada por hormonas, como la aldosterona y la hormona antidiurética, para las que poseen receptores específicos. En determinadas situaciones pueden reaccionar con un incremento en su número mediante su proliferación.

Complejo yuxtglomerular

Se localiza en la zona del polo vascular del corpúsculo y está constituido por la **mácula densa**, las **células yuxtglomerulares** y las **células mesangiales extraglomerulares** (Fig. 11C).

La **mácula densa** es un grupo especializado de células epiteliales de la pared del túbulo recto distal, en contacto con el mesangio extraglomerular, entre las arteriolas aferente y eferente. (Fig. 9A, 10B-C, 11A). Estas células detectan cambios en la concentración de cloruro de sodio en la luz tubular. Cuando ésta se reduce secretan moléculas que regulan la presión hidrostática de la arteriola aferente y, de este modo, la velocidad de filtración glomerular. También envían señales que actúan directamente sobre las células yuxtglomerulares induciendo la liberación de renina y la activación del **sistema renina-angiotensina-aldosterona**.

Las **células yuxtglomerulares** son fibras musculares lisas modificadas de la pared de las arteriolas aferentes y eferentes, más abundantes en las primeras. Poseen núcleos esféricos y gránulos secretorios que contienen **renina**, una enzima proteolítica. La ultraestructura de las células yuxtglomerulares es la típica de la de células secretoras de proteínas. Funcionan como mecanorreceptores que detectan cambios en la distensión de la pared de las arteriolas como resultado de un aumento de la presión sanguínea.

Las **células mesangiales** extraglomerulares se unen entre sí y con las mesangiales intraglomerulares mediante uniones nexo. También puede unirse mediante nexos con las células yuxtglomerulares. Poseen receptores para sustancias vasoconstrictoras, como angiotensinas y endotelinas. Aún no se conocen con certeza sus funciones, pero se presume que podrían ser células madre de las células yuxtglomerulares y participar en la regulación del flujo sanguíneo glomerular al modificar la resistencia vascular (término que refiere a la dificultad que opone un vaso para la circulación del fluido en su interior).

El **complejo yuxtglomerular** detecta **cambios en el volumen sanguíneo** y en la **composición del ultrafiltrado** cuando este circula por la pared del túbulo distal que posee a la mácula densa. Si la presión arterial desciende o si el ultrafiltrado que circula por la luz tubular se torna muy hipotónico se activa el funcionamiento de este complejo. Así, la caída de la presión sanguínea reduce la distensión de la pared de las arteriolas y este cambio es detectado por las células yuxtglomerulares por ser mecanorreceptoras. Por lo tanto, cuando desciende la presión arterial, las células yuxtglomerulares liberan renina a la sangre y se activa el sistema conocido como renina-angiotensina-aldosterona.

La renina tiene actividad enzimática y actúa sobre una proteína plasmática, el **angiotensinógeno**, al cual convierte en **angiotensina I**; un producto relativamente inactivo que es convertido en **angiotensina II** cuando alcanza al pulmón, por la acción de enzimas ubicadas en el endotelio

de los capilares pulmonares. La angiotensina II produce un incremento directo de la presión arterial, ya que es un potente vasoconstrictor de las paredes musculares de las arteriolas. También posee una acción indirecta cuando actúa en la corteza adrenal; allí induce la liberación de la hormona **aldosterona** que incrementa la reabsorción de Na^+ y agua, y la excreción de K^+ del ultrafiltrado que circula por los túbulos colectores. Como consecuencia de la reabsorción de agua y de los solutos se aumenta el volumen extracelular y, como resultado de ello, también lo hace **la presión arterial** (Fig. 19 en **capítulo 19, Sistema endocrino**).

Por su parte, las células de la mácula densa detectan cambios en la composición del ultrafiltrado, como una reducción de la concentración de NaCl , y liberan señales, tales como ATP, adenosina, óxido nítrico y prostaglandinas (PGE_2), que permiten regular la presión hidrostática y la filtración glomerular. Las células de la mácula densa también inducen la liberación de renina por parte de las células yuxtglomerulares de la arteriola aferente mediante una vía paracrina; como consecuencia se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Finalmente, la normalización de la presión sanguínea es detectada por las células yuxtglomerulares en la arteriola aferente y se inhibe la secreción de renina.

Sistema tubular

Túbulo proximal

La primera porción de este túbulo es el **túbulo contorneado proximal (TCP)**, se inicia en el polo urinario y se encuentra exclusivamente en la corteza. El TCP es el segmento de mayor longitud del sistema tubular y sigue un trayecto muy tortuoso por la corteza. Hacia la médula su recorrido deja de ser sinuoso y pasa a ser recto y se llama **túbulo recto proximal (TRP)**.

El tejido epitelial que reviste al túbulo proximal está formado por células altas, piramidales, con un núcleo central, con límites intercelulares poco definidos, debido a que su membrana plasmática lateral forma pliegues muy irregulares interdigitados con los de las células contiguas, a las que se unen mediante uniones ocluyentes y adherentes. Las células poseen microvellosidades largas que forman el ribete en cepillo que se proyecta hacia la luz del túbulo. En la base de estas microvellosidades se encuentran diversos componentes de un aparato endocítico muy desarrollado que son necesarios para la reabsorción de las proteínas del ultrafiltrado. La membrana basal también forma pliegues entre los cuales se encuentran abundantes mitocondrias; estas particularidades son responsables de la intensa acidofilia y del aspecto estriado de esta zona citoplasmática cuando se observan en preparados histológicos coloreados con HE (**Fig. 14A-C**). Próximos al túbulo proximal se encuentran los vasos capilares peritubulares; su cercanía facilita el movimiento de los componentes recuperados del líquido tubular hacia la sangre (**Fig. 13**).

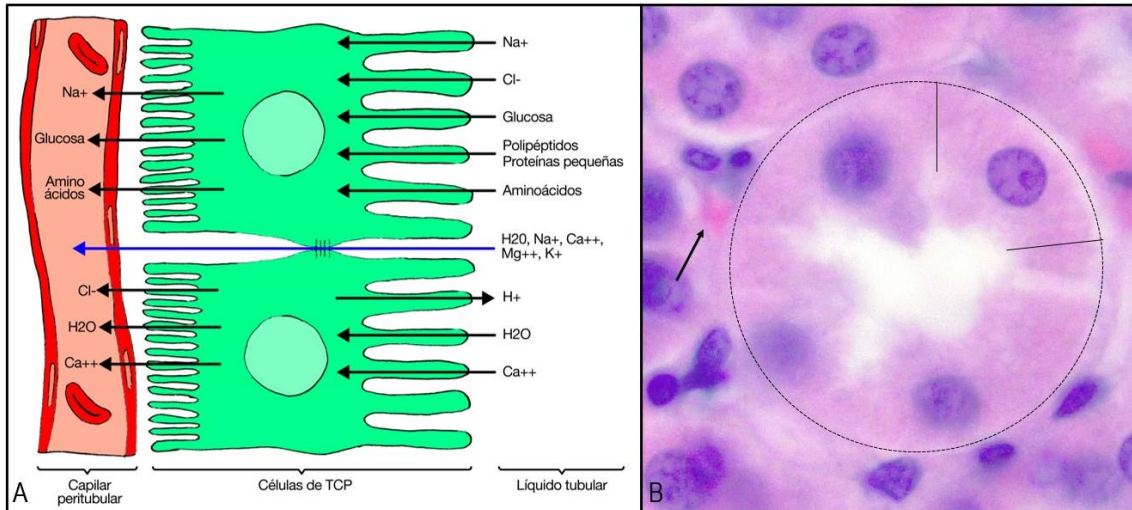


Figura 13. A. Pasaje de sustancias entre la luz del túbulo contorneado proximal y la sangre, mediante diferentes tipos de transporte (no ilustrados). B. Corte transversal, túbulo contorneado proximal (círculo), las líneas rectas delimitan una célula de la pared tubular. Flecha: capilar peritubular. 100X. HE. A: JPP y autoras (ver ref.). B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El TCP recibe el ultrafiltrado desde el espacio urinario de la cápsula de Bowman y sus células reabsorben casi el 70 % del agua y los iones, además de aminoácidos, monosacáridos, polipéptidos y proteínas.

Las especializaciones de la membrana celular luminal (ribete en cepillo) junto a la de las laterales y basal contribuyen a aumentar la superficie de absorción. En todos estos dominios de membrana existen diversas proteínas transmembrana para el transporte de agua y otras moléculas disueltas, tales como aminoácidos, monosacáridos, polipéptidos pequeños y proteínas, desde la luz tubular mediante procesos de transporte activo primario y secundario, y difusión facilitada. La energía requerida por los procesos activos es provista por el ATP producido en las abundantes mitocondrias ubicadas en estrecha relación con los pliegues basales y laterales de la membrana celular.

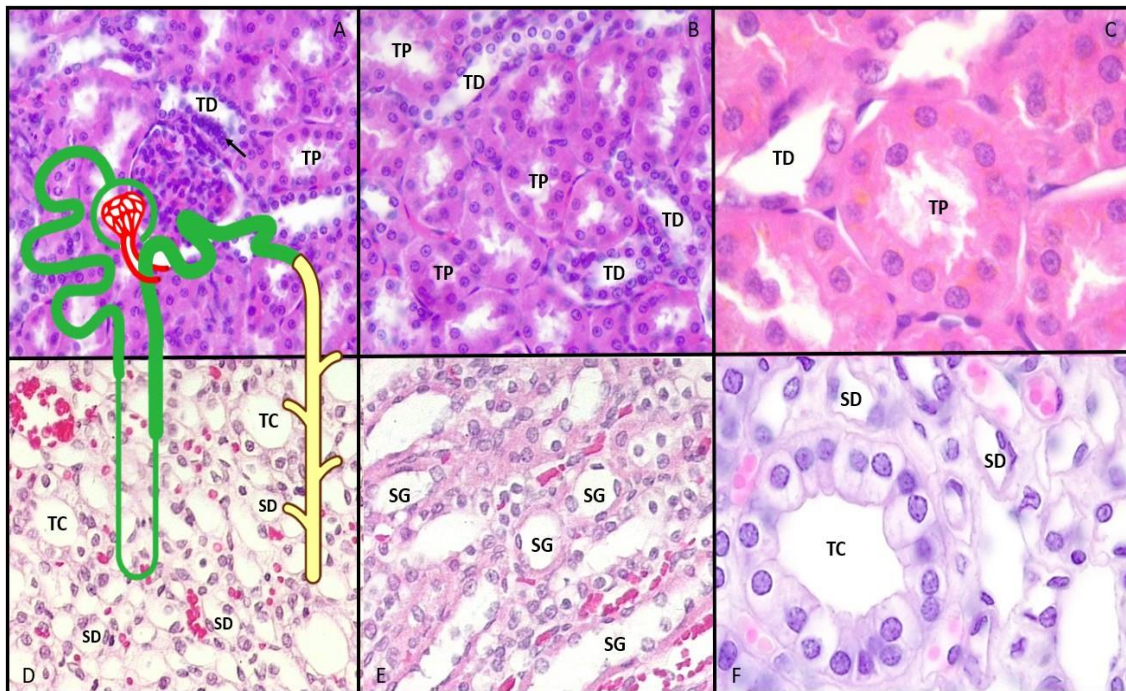


Figura 14. Microfotografías de corteza y médula renales con cortes transversales de túbulo proximal (TP), distales (TD), mácula densa (flecha), túbulo recto (o segmentos gruesos del asa de Henle) (SG), segmentos delgados (SD) y túbulo colector (TC). A, B, D y E: 40X. C y F: 100X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El TRP posee células cúbicas con un núcleo esférico y central. Estas células están menos especializadas para la absorción que las del TCP, por lo tanto, poseen un ribete en cepillo más pequeño y los pliegues de las membranas laterales y basolaterales son menos complejos. Además, las mitocondrias se distribuyen más aleatoriamente en el citoplasma y el complejo endocítico está poco desarrollado. Estas diferencias se corresponden con el menor intercambio de iones y sustancias que sucede en este segmento. Como resultado de estas particularidades ultraestructurales, el citoplasma de las células de este túbulo es menos acidófilo que el del TCP (**Fig. 14A-C**).

Segmento delgado

El tejido epitelial que reviste al segmento delgado (SD) es plano simple, con núcleos esféricos que hacen saliencia en la luz en sus porciones **descendentes (D)** y **ascendentes (A)** (**Fig. 14D-F**). El SD posee regiones con diferencias en sus células epiteliales relacionadas con su altura, la presencia y extensión de sus microvellosidades, la cantidad de mitocondrias, el grado de interdigitación de sus membranas basolaterales, entre otras particularidades. Estas variantes se corresponden con aspectos funcionales específicos.

El **SDD** del asa es permeable al agua (la membrana de sus células posee abundantes moléculas de acuaporinas), pero realiza un escaso transporte de solutos. Por otro lado, el **SDA** es impermeable al agua, pero permeable a ciertos solutos (**Fig. 16**).

Existen diferencias en la longitud de los segmentos delgados entre las nefronas corticales, yuxtamedulares e intermedias. En las primeras, son extremadamente cortos; en las yuxtamedulares, son muy largos y generan un intersticio medular más hipertónico. Los mamíferos que tienen

mayor proporción de nefronas yuxtamedulares, como los que habitan en regiones con climas desérticos, pierden menos agua corporal, debido a que poseen segmentos delgados largos y pueden formar una orina más concentrada (ver apartado Histofisiología).

Túbulo distal

El túbulo distal posee una **porción recta (TRD)** que es continua con el SD (segmento grueso del asa de Henle) y una **porción contorneada (TCD)**, de localización exclusivamente cortical. El túbulo recto distal está formado por tejido epitelial simple con células cúbicas con un núcleo ubicado en apical que puede llegar a hacer saliencia hacia la luz. Las células poseen escasas y cortas microvellosidades y numerosos pliegues laterales y uniones estrechas. En basal se forman pliegues de membrana con abundantes y largas mitocondrias entre ellos.

Las células epiteliales de la pared del TRD forman a la **mácula densa (Fig. 10B-C y 14A)**. Las células de la mácula son cilíndricas bajas, y más angostas que las del resto de la pared del TRD, con núcleos que se ubican próximos a la región apical y están más cercanos entre sí. Debido a estas particularidades la mácula densa es un sector más basófilo de la pared del TRD, próximo al polo vascular del corpúsculo. La función de la mácula densa se describió en el apartado “Complejo yuxtglomerular”.

Distalmente a la mácula densa el TRD se vuelve contorneado (TCD). Las células del TCD poseen características semejantes a las del TRD. El TCD se comunica mediante un segmento de transición con el túbulo colector. Desde el punto de vista funcional, ambas porciones del TD reabsorben iones, pero son relativamente impermeables al agua.

Túbulo colector

El **túbulo colector (TC)** se encuentra a continuación del túbulo contorneado distal, con el que se une mediante un segmento de transición entre la nefrona y el túbulo colector. Este segmento de transición posee células que se asemejan a las del TCD, pero también aparecen células propias del túbulo colector. Desde el punto de vista funcional, las células del segmento de transición tienen **receptores** para la hormona **aldosterona**, que es liberada por la corteza adrenal como consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, previamente descrito.

El TC recibe la orina que proviene de numerosas nefronas, atraviesa la corteza y médula y alcanza la profundidad de las pirámides renales en una región llamada área cribosa, donde la orina pasa a las vías urinarias. El tejido epitelial que lo reviste es simple que varía en altura, de cúbico bajo a cúbico en la corteza, mientras que en la médula es cúbico o cilíndrico. Posee dos tipos celulares: las más abundantes son las células claras o principales, mientras que en menor cantidad se encuentran las células oscuras o intercalares. La cantidad de células oscuras disminuye a medida que el túbulo se acerca al área cribosa de la médula (**Fig. 14F y 15**).

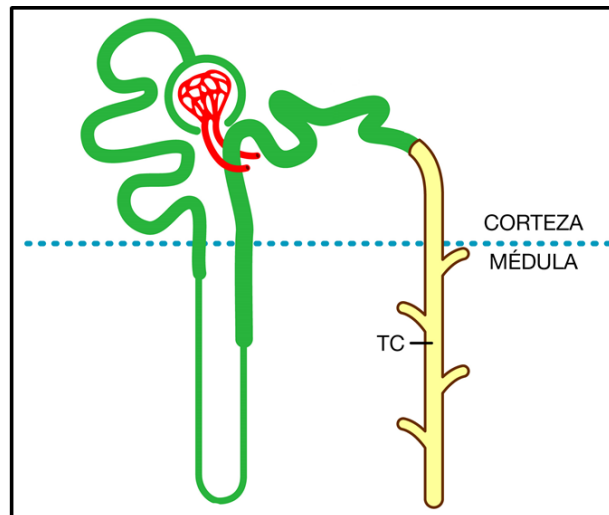


Figura 15: Esquema del túbulo urinífero: a la derecha de la línea el túbulo colector (amarillo), a la izquierda: nefrona (elementos verdes y rojos). TC: túbulo colector. Autor: JPP (ver ref.).

Las **células principales** o **claras** regulan la concentración de Na^+ y agua. Poseen un cilio, escasas microvellosidades apicales y diversos canales acuosos en su membrana formados por acuaporinas tipo 2; la expresión de esta proteína y por lo tanto la permeabilidad al agua, está regulada por la aldosterona y por la hormona antidiurética. Por su parte, las **células intercalares u oscuras** poseen microvellosidades y pliegues de membrana. La función de estas células está vinculada con la homeostasis ácido-básica y se denominan A o B, según secreten H^+ o bicarbonato, respectivamente. Tanto las células principales como las intercalares regulan la excreción de K^+ .

Los túbulos colectores intervienen activamente en el mantenimiento del equilibrio hídrico-salino y ácido-básico. Concentran la orina, son muy permeables al agua, a la que reabsorben, y por el efecto de la aldosterona incrementan la reabsorción de Na^+ .

Histofisiología renal

El ultrafiltrado que se forma luego del paso de algunos componentes de la sangre por la barrera de filtración glomerular contiene prácticamente la misma concentración de iones y agua que el plasma sanguíneo. Si no sucediera la reabsorción tubular, las pérdidas urinarias diarias de estos componentes serían altísimas y, para mantener la homeostasis, debiera consumirse la misma cantidad de agua y de solutos que se eliminarían por la orina. Como se ha descrito, el paso del ultrafiltrado por el sistema de túbulos permite que se reabsorban 99 % del agua y la mayor parte de los solutos. Las moléculas reabsorbidas llegan al intersticio de tejido conectivo donde ingresan en la luz de los vasos sanguíneos (**Fig. 16**).

En el **túbulo proximal (TP)** se reabsorbe aproximadamente el 70 % del ultrafiltrado, tanto a través de la vía transcelular como de la vía paracelular. La reabsorción de solutos se realiza por diversos mecanismos, entre los que se incluyen el transporte pasivo y activo, tanto primario como secundario. La bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana plasmática basolateral de las células del túbulo proximal

es de gran importancia para los dos últimos tipos de transporte. El **túbulo contorneado proximal** reabsorbe casi la totalidad de la **glucosa** por transporte activo secundario mediante proteínas de membrana apicales que cotransportan Na^+ y glucosa. Luego, otras proteínas en la membrana basolateral transportan la glucosa intracelular al intersticio. Además, en el glicocáliz de las microvellosidades existen peptidasas que degradan proteínas grandes a polipéptidos, y disacaridasas que hidrolizan disacáridos a monosacáridos. Los **aminoácidos** son reabsorbidos por varias proteínas transportadoras e intercambiadoras con Na^+ , H^+ , y K^+ . Los pequeños **polipéptidos** se reabsorben de modo similar a la glucosa, mientras que los polipéptidos más grandes se reabsorben por pinocitosis y luego se degradan, siguiendo la vía endosoma-lisosoma y, finalmente, son transportados a través de la membrana basolateral como aminoácidos libres que pasan a la circulación. La presencia de proteínas en la orina (proteinuria) es un indicador de mal funcionamiento renal que puede surgir por múltiples causas que comprometen al aparato de filtración o al sistema tubular. Por su parte, el **túbulo recto proximal** reabsorbe la glucosa que no llegó a ser recuperada en la porción contorneada, mediante mecanismos de transporte similares. En determinadas circunstancias pese a tener niveles normales de glucosa en sangre (glucemia), la reabsorción tubular de la glucosa puede ser deficiente o nula. En consecuencia, se produce el pasaje de glucosa a la orina (glucosuria). Si bien en la diabetes mellitus también hay glucosuria, en este caso se debe a que los niveles de glucemia son muy elevados y se supera el umbral de reabsorción de la glucosa.

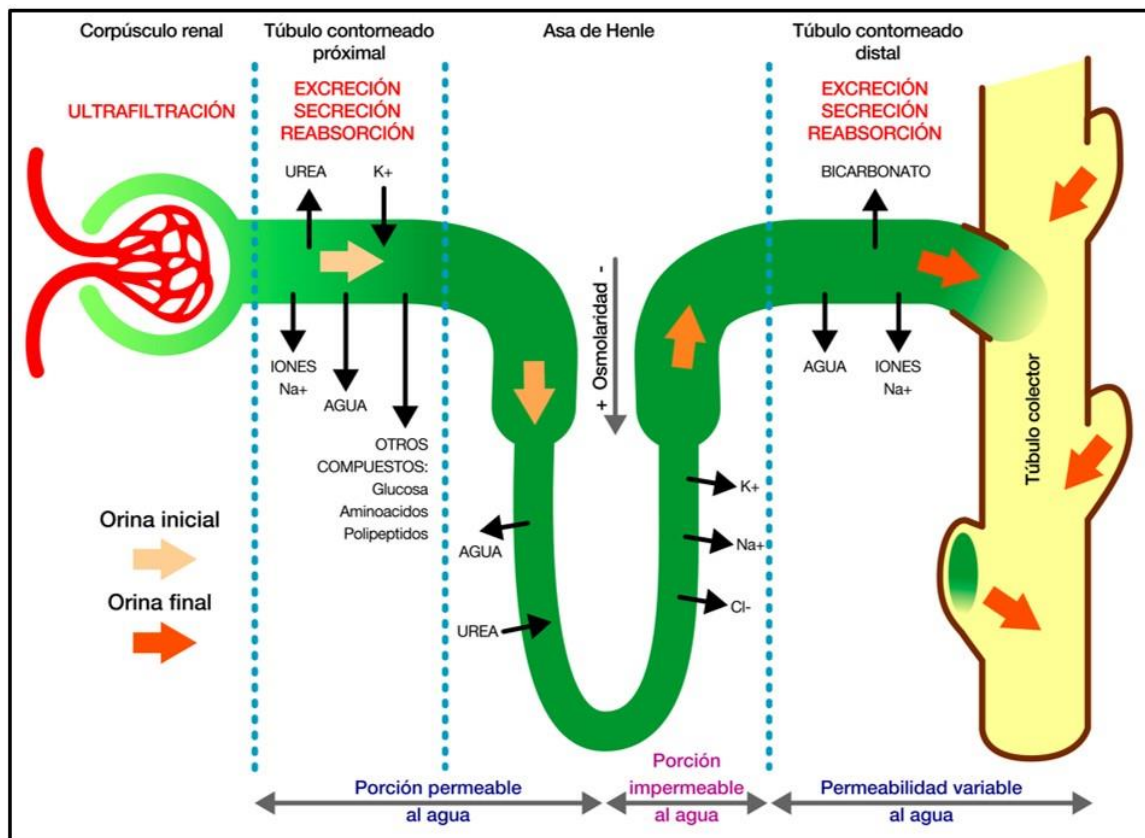


Figura 16. Esquema de los procesos de ultrafiltración, reabsorción, transporte intracelular y secreción y excreción de algunas sustancias en el túbulo urínifero. Autor: JPP (ver ref.).

Además de la reabsorción, en el TP se incorporan a la orina ácidos y bases orgánicos, como las sales biliares, el oxalato, el urato y las catecolaminas, y una amplia variedad de desechos endógenos y metabolitos de sustancias exógenas administradas (fármacos, entre otros). Por lo tanto, esta porción de la nefrona está más expuesta a ser dañada por su contacto con sustancias tóxicas.

En el **túbulo recto distal** se transportan iones desde la luz tubular hacia el intersticio y, por lo tanto, la orina se vuelve allí más hipotónica. Esta función es posible porque en su membrana apical posee proteínas que permiten el pasaje de Cl^- , Na^+ , K^+ y Ca^{2+} y Mg^{2+} , que luego son transportados al intersticio. Por su parte, en el **túbulo contorneado distal** se reabsorben Na^+ , HCO_3^- y Cl^- , intercambiados por K^+ H^+ y amonio, respectivamente.

El **túbulo colector** controla la proporción final de electrolitos y agua excretados y permite mantener la homeostasis, a pesar de las variaciones en la ingesta y de las pérdidas extrarrenales de sales y agua.

Los riñones mantienen el equilibrio ácido-básico del organismo, junto con otros órganos, como los pulmones. En los riñones controlan el equilibrio ácido-base mediante la formación de orina ácida o básica, según las necesidades del organismo. La excreción de orina ácida reduce la cantidad de ácido presente en el líquido extracelular, mientras que la excreción de orina básica elimina el exceso de bases.

La regulación del equilibrio hídrico es una de las funciones renales más importantes. De este modo, cuando en los mamíferos existe un exceso de líquido en el organismo, se produce orina con mayor contenido de agua (hipotónica, diluida). En cambio, ante una situación de deshidratación, se ponen en marcha mecanismos regulatorios para producir orina más concentrada (hipertónica). En esta regulación intervienen las diferencias en la permeabilidad al agua del túbulo colector en respuesta a la hormona antidiurética; un sistema de recirculación de urea (desde la luz tubular al intersticio y a la inversa) y la existencia de un intersticio medular hipertónico. La hipertonicidad medular es generada por la reabsorción de agua en el **segmento delgado (SD)** descendente, de solutos en el SD ascendente y el pasaje posterior de los solutos reabsorbidos desde la luz tubular al intersticio. Esta hipertonía intersticial genera la salida de agua desde los SD descendentes (que son permeables al agua) al intersticio, y desde allí el agua pasa a los vasos rectos, y luego a la circulación general (se trata de un mecanismo de contracorriente). La capacidad del riñón para concentrar orina en los mamíferos es mucho menos marcada o no existe en otros vertebrados.

Vías excretoras de la orina

Las vías excretoras se encargan de conducir, almacenar y liberar al exterior del cuerpo la orina formada en los riñones, sin modificar su composición, aunque existen excepciones en algunas especies. Si bien hay variaciones anatómicas en las vías intrarrenales (cálices menores,

mayores y pelvis renal) entre especies, la presencia de los uréteres, la vejiga y la uretra es constante en todos los mamíferos. Las vías excretoras son: los cálices menores, los cálices mayores, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra.

Los **cálices menores** poseen forma de campana y se disponen rodeando a una o varias papilas. Los **cálices mayores** se forman a partir de la confluencia de varios cálices menores cercanos (**Fig. 17**). Ambas estructuras están tapizadas por urotelio.

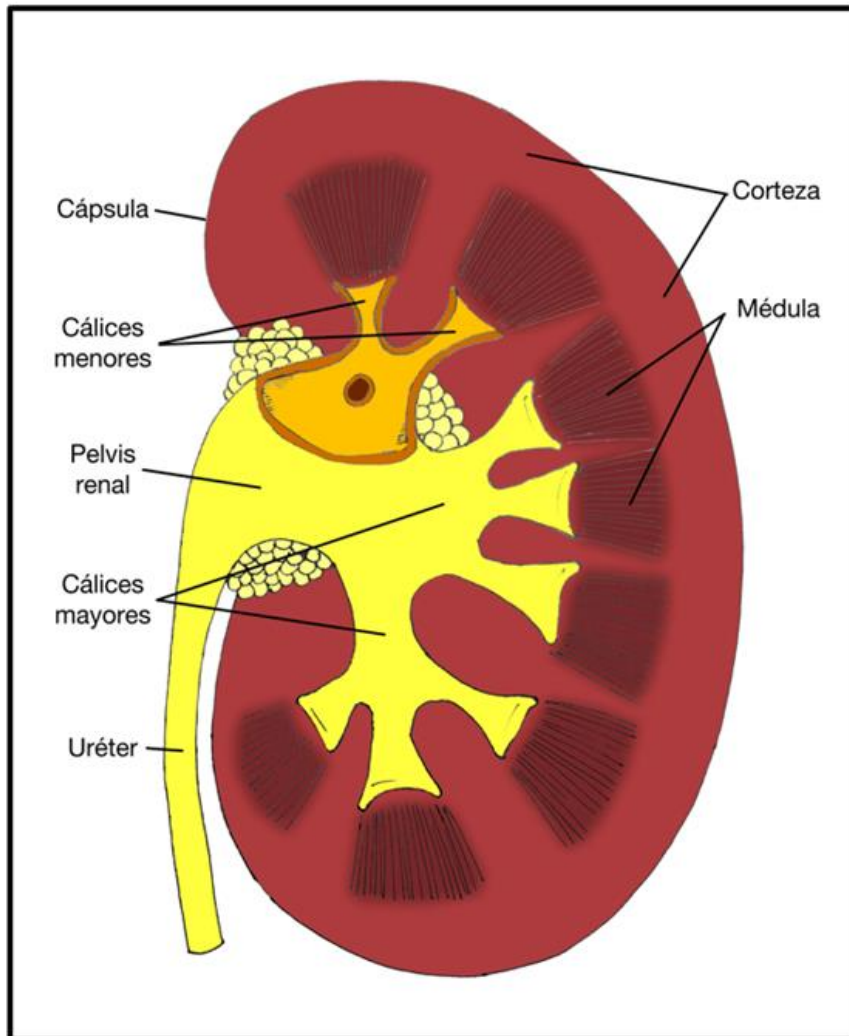


Figura 17. Esquema de vías urinarias en un riñón multilobulado. JPP y autoras (ver ref.)

La **pelvis** tiene forma de embudo, el extremo más amplio se une laxamente a la médula en la zona de la/s papila/s medular/es, mientras que el extremo angosto es el que se continúa con el uréter en el hilio renal (**Fig. 17**). La pelvis posee urotelio, y en su lámina propia presenta células musculares lisas que producen movimientos peristálticos. Externamente la recubre una túnica adventicia que proviene del tejido conectivo de la cápsula renal.

Los **uréteres** son órganos tubulares pares que conducen la orina desde la pelvis renal a la vejiga. Tienen un recorrido retroperitoneal y dos segmentos: uno abdominal y otro pélvico. Se introducen en la pared de la vejiga de manera oblicua, entre las túnicas muscular y mucosa, un

recorrido denominado intramural. Finalmente, los uréteres alcanzan la luz vesical. El recorrido intramural permite la compresión de la luz de los uréteres cuando la vejiga se llena y así se evita el reflujo de orina hacia los riñones, sobre todo durante la micción.

La **vejiga** es un órgano único que se encuentra en la cavidad pelviana, pero cuando está distendida ocupa la cavidad abdominal. Su función es almacenar orina, por ello su forma y tamaño son variables según la cantidad de orina que contengan. La región que se extiende entre los dos orificios donde desembocan los uréteres y el orificio por donde se continúa con la uretra se conoce como trígono vesical y está muy innervada.

La **uretra** es un órgano tubular único por el cual fluye la orina desde la vejiga hasta el exterior. La ubicación anatómica, el tamaño, la estructura y las funciones presentan diferencias entre machos y hembras (**Fig. 1**). En los primeros, la uretra forma parte tanto de las vías urinarias como de las vías que conducen el semen (una parte de la uretra se integra a la estructura del pene). Es larga y se divide en tres porciones: **prostática, membranosa y esponjosa (peneana)**. En rumiantes y equinos, se proyecta y sobresale del glande donde constituye el proceso uretral. En las hembras, la uretra es un órgano corto y recorre el suelo de la pelvis hasta desembocar en la zona ventral de la vagina, en el límite que la separa del vestíbulo vaginal.

En relación con la organización histológica, las vías excretoras comparten una organización en **tres túnicas**. La más interna es la túnica **mucosa**, luego una túnica **muscular** y, externamente, según la localización anatómica del órgano, una túnica **serosa** (cavidad abdominal, pélvica) o **adventicia** (si la ubicación es retroperitoneal) (**Fig. 18A**).

Túnica mucosa. En los uréteres, la vejiga y la uretra, cuando el órgano está vacío esta túnica suele formar pliegues que desaparecen cuando su luz se distiende al conducir o almacenar orina. Está formada por urotelio y lámina propia-submucosa con tejido conectivo que varía de laxo a denso. El urotelio es un tipo de tejido epitelial simple, pseudoestratificado, con tres tipos celulares, como se describe en el capítulo 4 (**Fig. 18A**). Debido a sus características, la mucosa de las vías urinarias es impermeable a la orina y ésta no sufre modificaciones de importancia durante su pasaje. En los machos, la mucosa de las porciones prostática y membranosa de la uretra posee urotelio, en tanto que la porción esponjosa posee epitelio estratificado que varía de cilíndrico a plano. En el tejido conectivo de la **lámina propia-submucosa** de la uretra hay senos venosos de aspecto cavernoso, de luces muy amplias, mucho más desarrollados en la uretra de los machos, particularmente en la región del bulbo del pene donde constituyen tejido eréctil.

La túnica mucosa puede presentar variaciones según la especie. Por ejemplo, en la pelvis renal de los equinos existen glándulas tubuloalveolares simples que producen una secreción proteica, rica en albúmina, y viscosa. En la vejiga de equinos, rumiantes, caninos y cerdos la túnica mucosa puede poseer haces aislados de miocitos lisos que no llegan a formar una capa muscular de la mucosa completa.

Túnica muscular. Está formada por haces de músculo liso dispuestos en tres capas que intercambian fibras entre sí: una longitudinal interna, una circular media y una longitudinal u oblicua externa; esta última es más gruesa en la última porción de los uréteres. En la vejiga la túnica muscular forma el **músculo detrusor**. En estrecha proximidad con las células musculares lisas

se encuentran las células intersticiales de Cajal que regulan la generación de potenciales eléctricos y la inducción de las contracciones del músculo detrusor. En el cuello de la vejiga los haces musculares circulares son más gruesos y forman el **esfínter uretral interno**. En la uretra de las hembras solo existen dos capas de músculo liso en esta túnica; distalmente el tejido muscular liso es reemplazado por tejido muscular estriado esquelético.

Túnica adventicia/serosa. Está compuesta por tejido conectivo laxo que une a los órganos con las estructuras circundantes. La serosa peritoneal reviste parte de los uréteres y la vejiga.

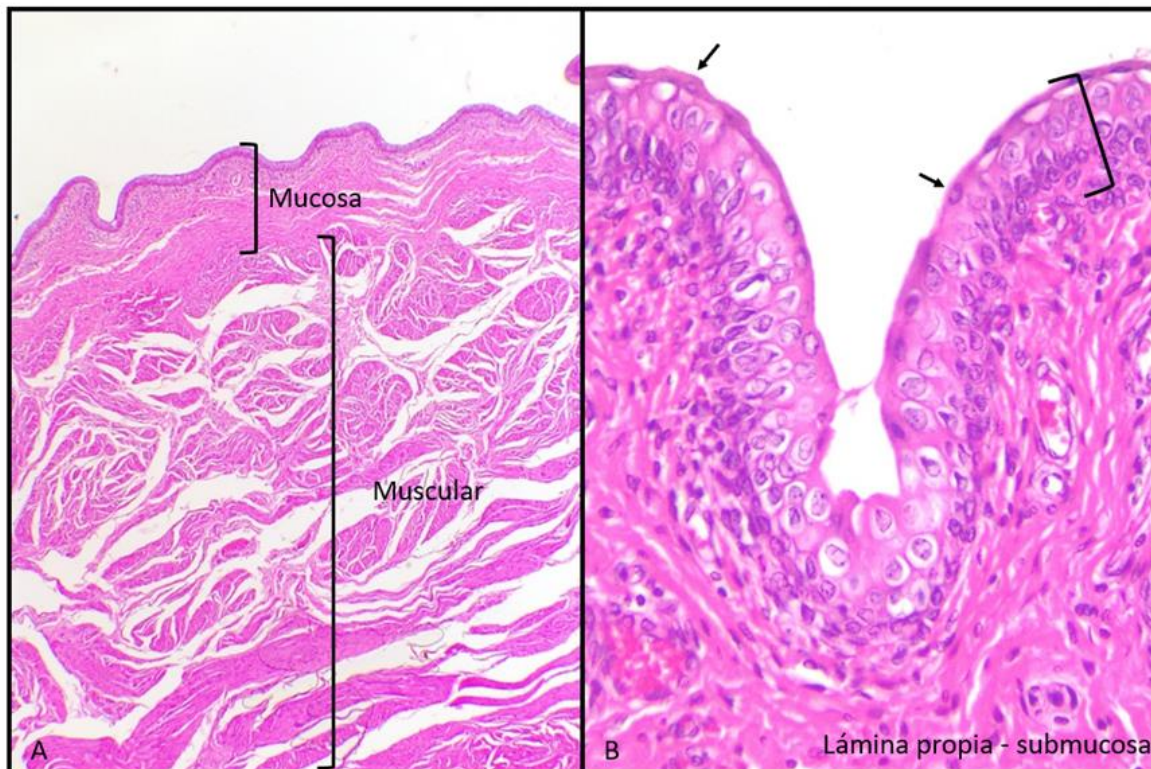


Figura 18. A. Microfotografía de vejiga. 4X. B. Túnicas mucosa y submucosa. Urotelio (corchete); células superficiales o paraguas (flechas). 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En relación con las diferencias anatómicas de las vías urinarias entre especies, en los riñones unilobulados de los gatos, perros, caballos, ovejas y cabras, por ejemplo, las papilas renales se fusionan para formar una cresta que se vacía en la pelvis; en los riñones multilobulados de los cerdos, la orina fluye secuencialmente desde las papilas a los cálices menores, y luego continúa por los cálices mayores, la pelvis renal y el uréter. En cambio, en los riñones multilobulados de los bovinos no se forma una pelvis y los cálices mayores desembocan directamente en el uréter.

La continuidad anatómica de los cálices, la pelvis, los uréteres y la uretra puede constituir una vía de entrada ascendente de gérmenes patógenos hacia los riñones. Asimismo, los procesos inflamatorios no suelen quedar circunscriptos a una única localización, sino que pueden comprometer a más de una estructura. Por otro lado, en relación con particularidades anatómicas, como la longitud de la uretra, en los machos es más frecuente la ocurrencia de enfermedades obstructivas, mientras que en las hembras la de procesos inflamatorios en la vejiga (cistitis).

Con respecto a la inervación de las vías excretoras de la orina, tanto los uréteres como la vejiga reciben fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas. Las primeras son fibras eferentes del reflejo de la micción que favorecen el vaciamiento de la vejiga; las segundas, inervan el trigono y los conductos deferentes. Las fibras sensitivas son fibras aferentes del reflejo de la micción.

Referencias

- Brüel, A., Christesen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser, F. (2015) *Geneser- Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Fawcett, D.W. (1995). *Bloom-Fawcett. Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Gartner, L. P., Hiatt, J.L. (2008) *Texto Atlas de Histología*. 3^a ed. Mexico D.F.: Mac Graw-Hill.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. (2015) *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- König, H.E., Liebich, H.G. (2011) *Anatomía de los Animales Domésticos, Tomo 2. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 2^{da}ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Kurihara, H., Sakai, T. (2017) Cell biology of mesangial cells: the third cell that maintains the glomerular capillary, *Anatomical Science International*, 92(2), pp. 173-186.
DOI: 10.1007/s12565-016-0334-1
- Paulina, W. (2015) *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con Biología Celular y Molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Polák, S., Žižan, S., Mištinová, J., Bevizová, K., Danišovič, L., Varga, I. (2012) Options for histological study of the structure and ultrastructure of human urinary bladder epithelium, *Biologia*, 67/5, pp. 1018-1025, *Section Zoology*. DOI: 10.2478/s11756-012-0090-1.
- Rao, R., Bhalla, V., Pastor-Soler, N.M. (2019) Intercalated cells of the kidney collecting duct in kidney physiology, *Seminars in Nephrology*, 39(4), pp. 353-367.
DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.04.005.
- Zachary, J.F., McGavin, D. (2012) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5^{ta} ed. St. Louis: Mosby-Elsevier.
- Zeisberg, M., Kalluri, R. (2015) Physiology of the Renal Interstitium, *Clinical Journal of the American Society Nephrology*, 10(10), pp. 1831-40. DOI: 10.2215/CJN.00640114.
- ZhuoJ.L., Li, X.C. (2013) Proximal nephron. *Comprehensive Physiology*, 3(3), pp. 1079-123.
DOI: 10.1002/cphy.c110061.

Referencias de figuras

Figuras 1, 7, 8, 15, 16 y esquemas en figuras 4 y 9. Gentileza de Juan Pablo Palkovsky (JPP).

Figuras 2, 3, 17 y esquemas en figuras 10, 11 y 13. Colaboración entre JPP, Dra. Carolina Zanuzzi y Méd. Vet. Rocío Hernández.

Figuras 5, 6, 14, 18 y microfotografías en figuras 4, 9, 10, 13: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 11. C. Gentileza de la Dra. Susana Jurado, material del Servicio de Microscopía Electrónica, FCV, UNLP.

Figura 12. Autor: Amann, K. para Zeiss microscopy. Licencia CC BY-NC-ND-2.0. URL: t.ly/WVvk3.

CAPÍTULO 19

Sistema endocrino

*Mónica E. Diessler, Mariana A. Woudwyk
y Gimena Gomez Castro*

Introducción

El sistema endocrino está formado por órganos especializados del SNC (hipotálamo y glándula pineal), glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, paratiroides y adrenal) y células agrupadas o aisladas, ubicadas en órganos que no son exclusivamente endocrinos. La función de todos ellos es la síntesis y secreción de hormonas. Este sistema coordina y regula los procesos fisiológicos. Comparte estas funciones con el sistema nervioso, ambos participan en el mantenimiento de la homeostasis, aunque funcionan de manera diferente. La acción del sistema endocrino es lenta y prolongada, a diferencia de la acción del sistema nervioso que suele ser rápida y tiene una duración desde milisegundos a unos pocos segundos. Ambos sistemas se interrelacionan y retroalimentan. La mayoría de las señales físicas externas (señales del medioambiente), como la fotoperiodicidad y la temperatura, se transmiten al sistema nervioso central; allí los neurotransmisores actúan sobre neuronas específicas del hipotálamo, que a su vez producen hormonas y crean una cascada de secreciones endocrinas (**Fig.1**). De esta manera, las hormonas pueden considerarse intermediarias en la transferencia de la información del medio ambiente al organismo.

Sin embargo, no sólo las señales físicas externas estimulan la secreción hormonal. Existen ciertos cambios en el medio interno del organismo que desencadenan la secreción de hormonas específicas. Por ejemplo, ante un aumento de la glucemia (concentración de glucosa en la sangre), las células beta del islote pancreático secretan insulina, una hormona hipoglucemiante (disminuye la glucemia). Por consiguiente, las hormonas coordinan e integran procesos fisiológicos como la reproducción, el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo en respuesta a las señales ambientales tanto externas como internas.

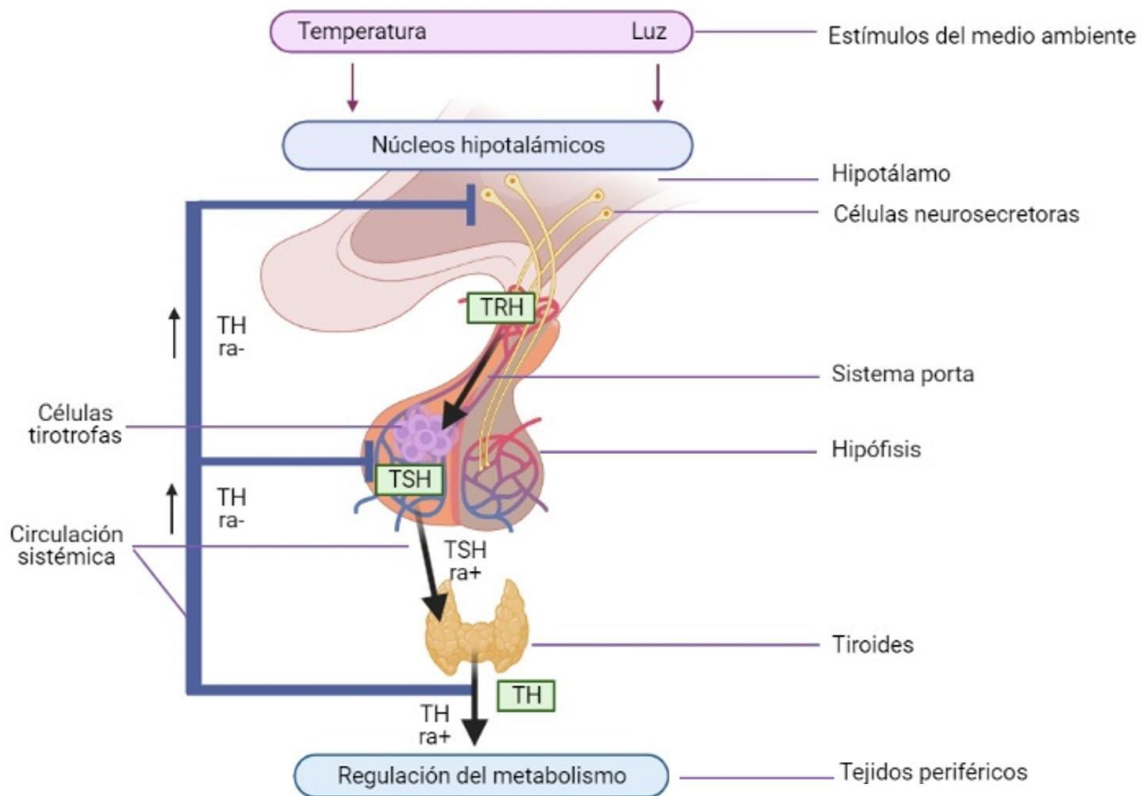


Figura 1. Esquema. Interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Flechas: ciclos de retroalimentación negativos (*ra-*) y positivos (*ra+*). TRH: hormona de liberación de tirotrófina. TSH: tirotrófina. TH, hormona tiroidea. Autora: Dra. Mariana A. Woudwyk (MAW).

El término **endocrino** proviene del griego, *endo*: dentro, interior; *krínein*: segregar, separar, y alude a las secreciones internas. Las **hormonas** son moléculas señalizadoras o ligandos que actúan como mensajeros químicos, ya que regulan la función de diversas células, tejidos y órganos de un individuo. Son sintetizadas por los componentes del sistema endocrino y secretadas hacia el líquido extracelular (LEC). En general, circulan por la sangre hacia los tejidos o células blanco distantes, donde ejercen su acción; en menor medida circulan por otros fluidos como la linfa y el líquido cefalorraquídeo. La **célula blanco**⁷² es aquella que posee receptores específicos para determinada hormona y, en consecuencia, genera una respuesta al estímulo desencadenado por la unión ligando-receptor.

Si las células blanco, sobre las que las hormonas ejercen su acción, se encuentran distantes de las células secretoras, la vía de señalización celular se denomina **endocrina** y, como su nombre lo indica, predomina en el sistema endocrino. Sin embargo, esta no es la única manera en la que actúan los mensajeros químicos. Existen otros tipos de señalización, como la vía **paracrina**, en la que el mensajero o ligando difunde por la matriz extracelular y actúa sobre células cercanas a aquéllas que lo secretaron. Si el ligando se expone en la superficie y, sin ser liberado, induce

⁷² La célula blanco también se denomina célula diana, célula inducida o *target*.

a una célula vecina, la señalización se denomina **yuxtacrina**. Cuando el mensajero actúa directamente sobre la célula que lo secreta, la cual expresa los receptores específicos en su membrana plasmática, la vía se denomina **autocrina**. El mensajero también puede activar su receptor sin ser liberado de la célula que lo produce, esta es la vía **intracrina**. Las vías no son excluyentes: una misma hormona, como la testosterona, señala por las vías endocrina y paracrina.

Con respecto al nombre que reciben las hormonas, muchas se denominan de acuerdo con sus acciones, como la hormona del crecimiento y la prolactina. Sin embargo, esta nomenclatura aún puede ser insatisfactoria ya que varias hormonas ejercen diferentes acciones en distintos tejidos blanco u organismos en diferentes etapas de desarrollo. Según su naturaleza química, las hormonas pueden ser **proteicas** (p. ej., somatotrofina, insulina, corticotrofina —hormona adrenocorticotrofa o ACTH—); **peptídicas** (p. ej., oxitocina y hormona antidiurética); **aminas y aminoácidos modificados** (p. ej., dopamina, melatonina, adrenalina, hormonas tiroideas), o lipídicas, del grupo de los **esteroides** (p. ej., cortisol, progesterona, vitamina D) o de los **eicosanoides** (p. ej. prostaglandinas).

Las **hormonas proteicas** se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso como hormonas inactivas y luego son modificadas en el complejo de Golgi. Finalmente, se acumulan en gránulos de secreción hasta el momento en el que son liberadas por exocitosis en respuesta a una señal específica. Al ser hidrofílicas, son transportadas por el torrente sanguíneo disueltas en el plasma. Los receptores específicos para las diversas hormonas proteicas y peptídicas se encuentran en la membrana plasmática de las células blanco.

Las **hormonas esteroideas** se sintetizan a partir del colesterol. Estas hormonas no son almacenadas, sino que se liberan conforme se sintetizan debido a que, por su liposolubilidad, atraviesan la membrana plasmática por difusión simple. Sólo es posible el almacenamiento de la molécula precursora, el colesterol, en forma de éster. Al ser lipofílicas, las hormonas esteroideas son transportadas por la sangre unidas a proteínas plasmáticas específicas, como la transcortina, o inespecíficas, como las albúminas. Los receptores de estas hormonas se encuentran en el citoplasma o en el núcleo de la célula blanco. No sólo las hormonas esteroideas tienen estas características: las **hormonas tiroideas**, que son aminoácidos modificados, también se unen a proteínas plasmáticas para su transporte y su receptor es intranuclear.

Los receptores hormonales son específicos y tienen una alta afinidad por su respectiva hormona. Estas características permiten que las hormonas estén en bajas concentraciones en la sangre y, aun así, sean eficaces en la producción de una respuesta tisular significativa. Las respuestas celulares, luego de la unión de la hormona a su receptor específico, dependen directamente del tipo de hormona. En el caso de las hormonas proteicas y los factores de crecimiento, como la insulina, la prolactina, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento epidérmico, así como muchos neurotransmisores, sus receptores están ubicados en la membrana de la célula blanco. Una gran cantidad de **receptores de membrana** están estrechamente relacionados con las proteínas G y la enzima adenilato ciclasa y, a través de ellas, con proteínas citoplasmáticas, que transfieren señales extracelulares a la maquinaria reguladora intracelular. Las hormonas li-

porfílicas, en cambio, atraviesan la membrana plasmática y se unen a sus **receptores citoplasmáticos o nucleares**. Diversos receptores como los de estrógenos y otras hormonas sexuales, glucocorticoides y hormonas tiroideas son factores de transcripción activados por ligando. Así, el complejo hormona-receptor ingresa al núcleo celular y regula la transcripción de genes específicos. La unión de la hormona a su receptor causa una alteración en la estructura de la cromatina, de modo que induce la incorporación de otros factores de transcripción, lo que eventualmente desencadena la transcripción del gen regulado por la hormona o la inhibe.

Órganos endocrinos

Hipotálamo

El hipotálamo forma parte del SNC. Constituye la porción ventral del diencefalo, donde forma el suelo y la porción ventral de las paredes del tercer ventrículo (**Fig. 2A**). Se halla constituido casi exclusivamente por sustancia gris extracortical, organizada generalmente en forma de núcleos grises (grupos de somas neuronales inmersos en la sustancia blanca encefálica), aunque existen poblaciones difusas de neuronas. Las neuronas de esos **núcleos hipotalámicos** reciben señales nerviosas, mediante vías provenientes del cerebro, de la médula espinal, de receptores sensoriales y de aferentes viscerales. Además, se encuentra bajo estímulo hormonal; esta situación está facilitada porque en la zona circunventricular la barrera hematoencefálica (BHE) es delgada o está ausente, lo que convierte al hipotálamo en un órgano más accesible para las moléculas circulantes. Ambos tipos de señales, nerviosas y hormonales, informan tanto acerca de las características del ambiente externo como del medio interno. En respuesta a esas señales, algunas neuronas hipotalámicas secretan neurotransmisores que intervienen en procesos sinápticos y generan, por lo tanto, una respuesta nerviosa. Otras, que se estudian en este capítulo, liberan hormonas que actúan directamente sobre la hipófisis, los riñones, el útero y la glándula mamaria, e indirectamente sobre las gónadas, la glándula tiroidea y la glándula adrenal, entre otros órganos. Por lo tanto, se considera que el hipotálamo es el órgano central en la **integración neuroendocrina** de las funciones corporales.

Se han descrito más de quince núcleos hipotalámicos; en el marco del estudio del sistema endocrino, los más relevantes son los núcleos supraóptico (SO), paraventricular (PV) y, en menor medida, el núcleo arcuato. Cada uno posee sectores con distintos tipos neuronales. Algunas neuronas hipotalámicas poseen somas más pequeños que otras y axones cortos, se denominan neuronas parvocelulares⁷³ y sus axones no sobrepasan los límites del órgano. Otras, con grandes somas y largos axones, se denominan magnocelulares⁷⁴; sus axones exceden los límites

⁷³ De *parvo*: pequeño (ejemplos de uso *parvovirus*, vena safena *parva*).

⁷⁴ De *magno*: grande (vena safena *magna*, aula *magna*, Alejandro *Magno*).

anatómicos del hipotálamo. Entre el hipotálamo y la **glándula hipófisis** existe continuidad anatómica e integración funcional. Algunas neuronas parvocelulares forman núcleos que se relacionan funcionalmente con el sector anterior de la hipófisis (adenohipófisis) y constituyen el eje funcional **hipotalámico-adenohipofisario**. Los largos axones de neuronas magnocelulares se extienden hasta el sector posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y forman parte de ella: conforman el eje morfológico y funcional **hipotalámico-neurohipofisario** (Fig. 2B y 3).

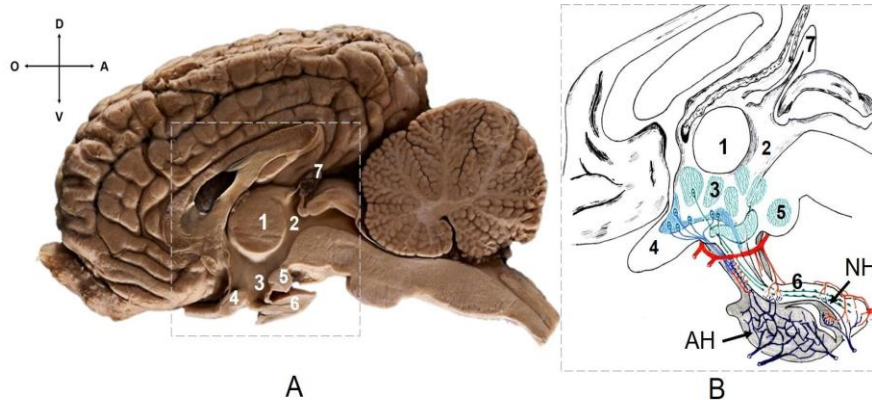


Figura 2. A. Foto. Encéfalo de un caballo, corte mediano. Ubicación anatómica del hipotálamo. B. Esquema de las estructuras incluidas aproximadamente en el recuadro de A. 1: adhesión talámica; 2: tercer ventrículo (cavidad); 3: hipotálamo (pared del ventrículo); 4: quiasma óptico; 5: cuerpo mamilario; 6: hipófisis; 7: glándula pineal; AH: adenohipófisis; NH: neurohipófisis. Sombreado: núcleos grises. A: Autor: Michael Frank. B: Modificado a partir del esquema cortesía del Profesor Gustavo Zucolilli (ver ref.).

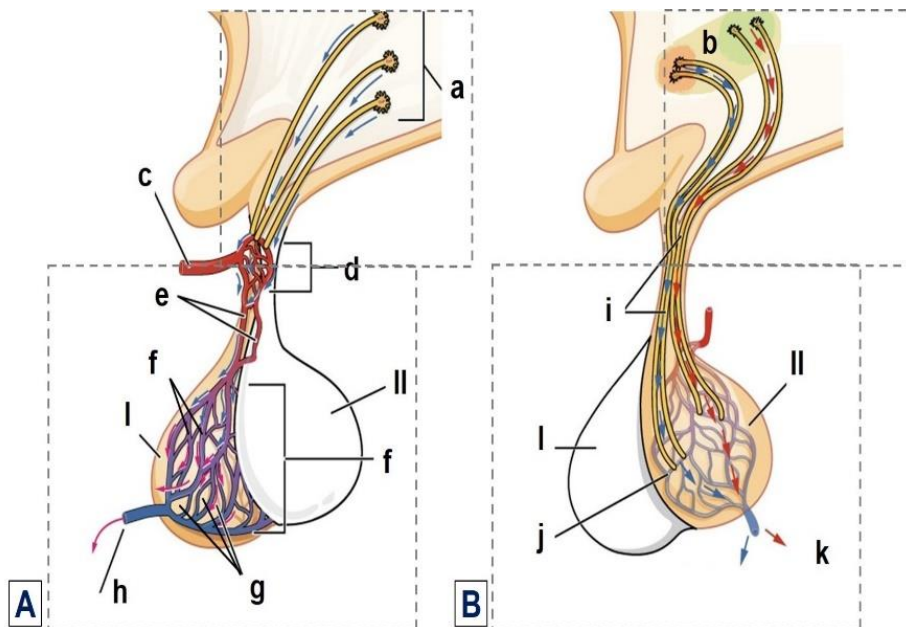


Figura 3. Esquema. Hipotálamo e hipófisis (recuadros superiores e inferiores, respectivamente). A: Eje hipotalámico-adenohipofisario. B: Eje hipotalámico-neurohipofisario. I: adenohipófisis (AH); II: neurohipófisis (NH); a: neuronas parvocelulares; b: neuronas magnocelulares; c: arteria hipofisaria superior; d: primera red capilar del sistema porta hipotalámico-hipofisario (SPHH); e: venas portales hipofisarias; f: segunda red capilar del SPHH; g: células de la parte distal de la AH; h: circulación eferente de la AH; i: axones de neuronas magnocelulares; j: plexo capilar en la NH; k: circulación eferente de la NH. Modificado de: OpenStax College (ver ref.).

Eje hipotalámico-adenohipofisario

La comunicación entre el hipotálamo y la mayor parte de la adenohipófisis ocurre mediante un circuito sanguíneo particular: el sistema porta hipotalámico-hipofisario (**SPHH**). Este sistema porta está constituido por una primera red capilar en la zona ventral del hipotálamo o eminencia media, vasos venosos formados por la confluencia de dichos capilares y una segunda red capilar en la adenohipófisis (**Fig. 3D-F**). Los axones de las neuronas hipotalámicas parvocelulares liberan hormonas y otros mediadores hacia los capilares sanguíneos de la primera red. Dichos mensajes estimulan o inhiben a poblaciones celulares específicas de la mayor parte de la adenohipófisis. Las **señales estimulantes** son también llamadas hormonas de liberación o RH, las **señales inhibitoras** se denominan IH⁷⁵. Se cita a continuación un solo ejemplo de nomenclatura. Una de las hormonas hipotalámicas que estimula a la adenohipófisis se denomina con el acrónimo **GHRH**, que significa **hormona liberadora de hormona de crecimiento**⁷⁶. La GHRH alcanza la adenohipófisis por la vía sanguínea descrita e induce a ciertas células hipofisarias a secretar hormona de crecimiento (GH). En la **figura 4** se consignan, entre otras secreciones hipotalámicas, las señales estimulantes e inhibitoras involucradas en este eje.

Otra población celular de la adenohipófisis, las células melanotrofas, reciben estímulo nervioso hipotalámico pero no es mediado por señales liberadas en el SPHH sino que ocurre en las sinapsis mediante liberación de neurotransmisores.

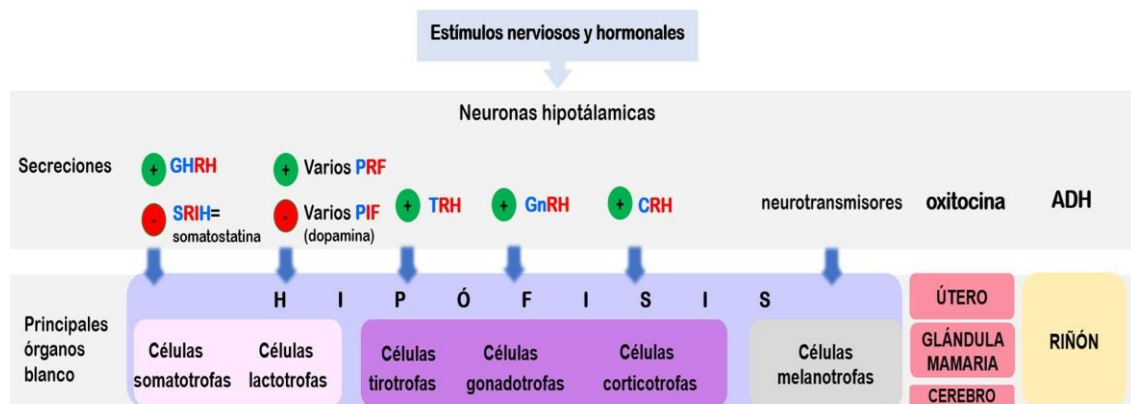


Figura 4. Secreciones hipotalámicas involucradas en su función endocrina. ADH: hormona antidiurética; CRH: hormona de liberación de adrenocorticotrofina; GHRH: hormona de liberación de la hormona del crecimiento; GnRH: hormona de liberación de gonadotrofinas; PIF: factores de inhibición de prolactina (el principal es la dopamina); PRF: factores de liberación de prolactina; SRIH: somatostatina u hormona inhibidora de somatotrofina; TRH: hormona de liberación de tirotofina. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

⁷⁵ Acrónimos formados por las iniciales de términos en inglés: *releasing hormone*, *inhibiting hormone*.

⁷⁶ Del inglés, *growth hormone-releasing hormone*.

Eje hipotalámico-neurohipofisario

Los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos SO y PV discurren hacia ventral por el tallo hipofisario y forman la neurohipófisis (donde se encuentran además otros elementos del tejido nervioso, como células gliales). En los somas hipotalámicos de algunas neuronas se sintetiza **oxitocina** (OXT) y en los de otras, **hormona antidiurética** (ADH), también denominada vasopresina. En ambos casos, la proteína sintetizada es una proteína precursora, que se escinde durante su transporte en las vesículas. Así se originan la hormona peptídica propiamente dicha (ADH u OXT) y neurofisinas, que son liberadas en conjunto. Dentro de las vesículas de secreción la neurofisina protege al péptido de posteriores escisiones. Una pequeña proporción de oxitocina y ADH es liberada en el hipotálamo (desde el soma o las dendritas) donde actúa como neuromoduladora central; la OXT está involucrada en conductas de alimentación, ansiedad, agresión, reconocimiento social, entre otras. La mayor parte de la OXT y ADH sintetizada, sin embargo, es transportada en vesículas de secreción mediante los microtúbulos axónicos. Una vez en la neurohipófisis se exocitan hacia los capilares sanguíneos mediante secreción regulada, y así alcanzan la circulación general y sus órganos blanco. Existen neuronas secretoras de OXT y de ADH en ambos núcleos (SO y PV). Cada una de estas hormonas es liberada en respuesta a diferentes tipos de señales.

La **oxitocina** almacenada en las terminales axónicas en la neurohipófisis se exocita como respuesta a la despolarización de esas neuronas. Los estímulos que causan esa despolarización pueden ser táctiles, auditivos, etc. Sus principales células blanco son los miocitos lisos del músculo uterino y las células mioepiteliales de los alvéolos mamarios; en ambos tipos celulares la señalización por OXT produce contracción celular. Como consecuencia, se desencadenan las contracciones uterinas del parto y es eyectada la leche desde los alvéolos mamarios en la lactancia. Esta hormona es utilizada para la inducción farmacológica del parto.

En individuos machos, la OXT está involucrada en el comportamiento copulatorio y la erección peneana; esta última acción es dependiente de la hormona testosterona. Tanto en hembras como en machos de algunas especies de mamíferos se ha demostrado que la OXT actúa como una de las sustancias reguladoras centrales de comportamientos sociales, memoria y aprendizaje.

La liberación de **ADH** en la neurohipófisis ocurre en respuesta a la detección, por parte de los somas neuronales hipotalámicos, de hipovolemia⁷⁷ o aumento de la osmolaridad de la sangre. Tiene como principales células blanco a las células de los túbulos colectores renales; allí, la unión con su receptor y los eventos sucesivos inducen la expresión de acuaporinas 2. De esta manera, aumentan la reabsorción de agua hacia el LEC y hacia la sangre. Como consecuencia, aumenta la volemia, disminuye el volumen de orina producida y aumenta la presión sanguínea. Además, los miocitos lisos de los vasos sanguíneos poseen receptores para ADH; la vasoconstricción consecuente a la unión y activación de los receptores de esta hormona contribuye al aumento

⁷⁷ La **volemia** es el volumen de sangre circulante. Su disminución y aumento se denominan **hipo-** e **hipervolemia**, respectivamente.

de presión sanguínea, pero en menor medida que el aumento de volemia. Debido a tal efecto esta hormona se denomina también vasopresina.

Glándula hipófisis

La glándula hipófisis (o pituitaria) se encuentra en posición ventrocaudal con respecto al hipotálamo, en continuidad con él mediante el tallo hipofisario, en una depresión del hueso esfenoideas llamada fosa hipofisaria (parte de la silla turca). Como se observa en la **figura 5**, está constituida por dos sectores: la adenohipófisis (AH) y la neurohipófisis (NH). Tanto el origen embriológico como el tejido predominante y la regulación de la actividad de cada sector exhiben amplias diferencias.

La hipófisis se origina por el acercamiento, interacción y unión entre dos primordios ectodérmicos (**Fig. 5**). Desde el suelo del diencéfalo se origina un divertículo neuroectodérmico que se desarrolla en dirección ventral, el **proceso infundibular**. Sus células inducen a células cercanas del ectodermo no neural (parte del estomodeo, futura cavidad oral) que como consecuencia de esta inducción proliferan y migran hacia dorsal, formando una evaginación denominada **bolsa de Rathke**. El proceso infundibular retiene tanto su continuidad con el diencéfalo como el carácter neural de su estructura histológica, y constituye a la neurohipófisis. La bolsa de Rathke, por el contrario, pierde continuidad con el estomodeo. Posteriormente, como consecuencia del desarrollo del hueso esfenoideas se separa la cavidad craneal de la faringe en formación y la glándula hipófisis queda contenida en el cráneo.

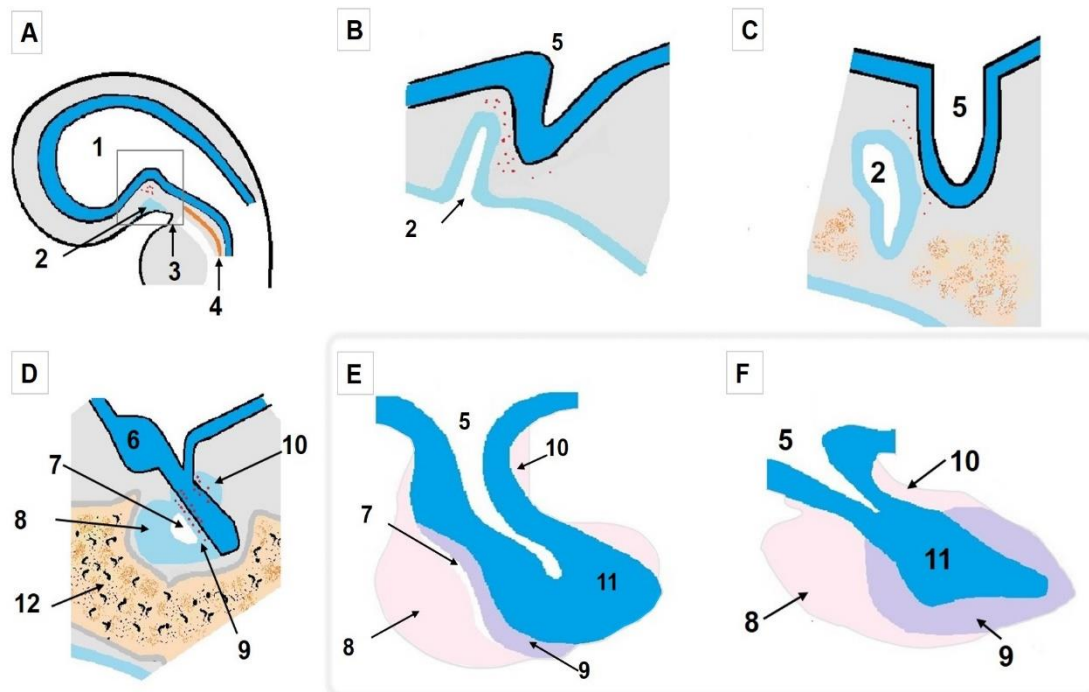


Figura 5. Desarrollo de la hipófisis (A-D: secuencia) y sectores resultantes (E, F). 1: cerebro en desarrollo; 2: ectodermo del estomodeo (en A), bolsa de Rathke (en B, C); 3: membrana orofaríngea; 4: notocorda; 5: proceso infundibular (en B-C), infundíbulo en (E-F); 6: eminencia media; 7: hendidura hipofisaria; 8: parte distal de la adenohipófisis (AH); 9: parte intermedia de la AH; 10: parte tuberal de la AH; 11: parte nerviosa de la neurohipófisis; 12: hueso esfenoideas; E: hipófisis de felinos; F: hipófisis de equinos. Autora: MED (ver ref.).

El desarrollo meníngeo acompaña al hipofisario. Parte de la duramadre se extiende dorsalmente a la hipófisis, alrededor del tallo hipofisario, y forma el llamado diafragma selar⁷⁸. Ventralmente, esta meninge también reviste la fosa hipofisaria. Entre ambas capas, dorsal y ventral, se desarrolla tejido conectivo que constituye la cápsula de la hipófisis. Esta cápsula posee dos capas; en la zona de la adenohipófisis existe un espacio entre ellas, mientras que en la zona de la neurohipófisis están unidas y firmemente adosadas a la glándula. Esta diferente disposición de la cápsula permite explicar la posibilidad de expansión de la adenohipófisis, proceso que ocurre en algunos momentos reproductivos en la hembra y en ambos sexos durante la pubertad. A partir de la cápsula, escasas proyecciones de tejido conectivo se internan un corto trecho; en el resto del parénquima existen componentes de la matriz extracelular (MEC) que se describen más adelante. Entre las especies domésticas existen diferencias en el desarrollo proporcional de los sectores hipofisarios, así como mayor o menor persistencia de la hendidura residual de la bolsa de Rathke, llamada **hendidura hipofisaria**, y distinta penetración de la cavidad del tercer ventrículo en la neurohipófisis.

Adenohipófisis

Constituye la mayor parte de la hipófisis, es blanda y rojiza. Está formada principalmente por células epiteliales secretoras dispuestas en grupos o cordones. Durante el desarrollo sus células se diferencian a distintos tipos, como producto de diversas inducciones y dependiendo de si se encuentran o no en contacto con el esbozo de neurohipófisis. La AH está constituida por tres porciones o partes: la mayor es la **parte distal** (*pars distalis*), la **parte intermedia** (*pars intermedia*) se encuentra en contacto con la neurohipófisis; ambas están unidas en dorsal por un sector o **parte tuberal** (*pars tuberalis*) (**Fig. 5**). Existen diferencias notorias en la disposición y el tamaño proporcional de cada parte entre mamíferos primates y no primates, y aun entre las especies domésticas. En este texto se describen los aspectos histológicos en común.

Parte distal (Pd). Es el sector más grande de la AH y el que posee mayor diversidad celular (**Fig. 6**). La mayoría de las hormonas secretadas en esta porción regulan la actividad de otras glándulas endocrinas. Su tamaño es diferente entre machos y hembras: es mayor en estas últimas, en las que también experimenta cambios de tamaño en momentos reproductivos específicos por la diferencia en los índices de proliferación de algunos tipos celulares. La mayor parte de sus células son **epiteliales secretoras**, poseen gránulos de almacenamiento y están distribuidas en cordones o en grupos con una pequeña luz central llamados folículos. Otras poblaciones (agranulares, no secretoras) incluyen a las **células foliculoestrelladas** y a las **células madre**. Entre los grupos celulares se encuentra la MEC y abundantes capilares sanguíneos fenestrados, que forman la segunda red capilar del sistema porta hipofisario. Las principales moléculas orgánicas de la MEC son el colágeno I y III y glicoproteínas multiadhesivas; los distintos componentes

⁷⁸ Del latín *seffa*: silla, en referencia a la silla turca.

de la MEC son sintetizados por algunas de las células epiteliales secretoras y por los pericitos y células endoteliales de los capilares sanguíneos.

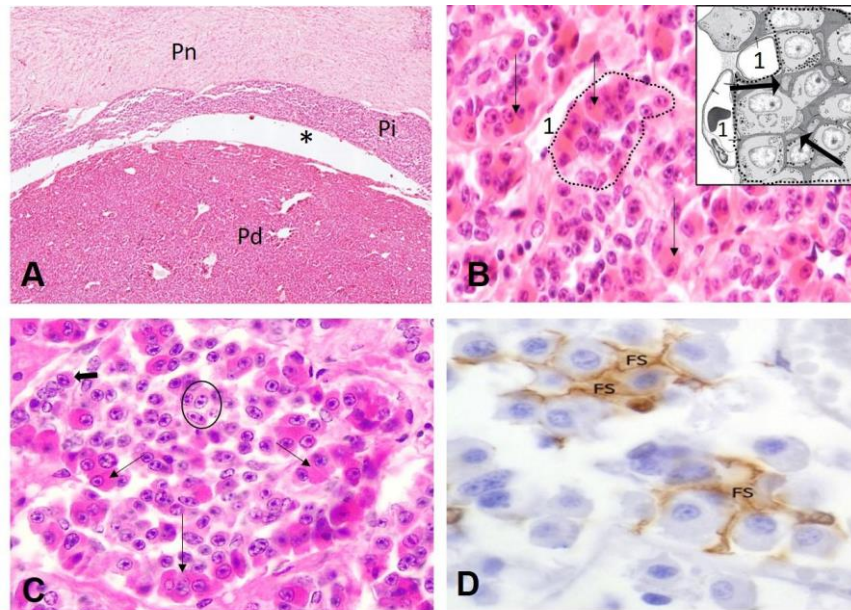


Figura 6. A. Imagen panorámica de un sector de la glándula hipófisis. Pd: parte distal; Pi: parte intermedia; Pn: parte nerviosa. Asterisco (*): hendidura hipofisaria. B. Parte distal. 1. Vasos sanguíneos. Línea discontinua: folículo. Flechas delgadas: células acidófilas. Recuadro: folículo (flechas: células folículoestrelladas —FE—). C: Parte distal. Flechas delgadas: células acidófilas. Flecha gruesa: célula basófila. Círculo: células no secretoras. D: Células FE, detección inmunohistoquímica de una molécula marcadora (anexina). A-D: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. Recuadro en B: modificado a partir de esquema, cortesía de la Dra. Evelyne Vila-Porcile. D. Autores: Larkin, S. y Ansonge, O. (ver ref.).

Las células epiteliales secretoras pueden clasificarse según la hormona que producen (nomenclatura funcional) o según la afinidad tintorial de sus gránulos secretorios (nomenclatura morfológica). Sobre la base del criterio funcional los tipos celulares secretores de la parte distal son: células somatotrofas, lactotrofas, tirotrofas, gonadotrofas y corticotrofas. Las somatotrofas y lactotrofas secretan hormonas polipeptídicas y poseen gránulos secretorios eosinófilos.

Las **células somatotrofas** son las más abundantes de la parte distal y secretan **somatotrofina** u hormona del crecimiento (**GH**). La GH, de manera directa o indirecta mediante la inducción de la liberación hepática de IGF, estimula la diferenciación y proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento ósea; como consecuencia se produce crecimiento de los huesos en longitud. Además, induce la diferenciación de células satélite a miocitos estriados esqueléticos en el tejido muscular, e incide sobre el balance entre lipogénesis y lipólisis en el tejido adiposo. La acción de la GH es importante a partir de los primeros meses de vida; el crecimiento fetal o de la primera etapa posnatal no depende de esta hormona sino del factor de crecimiento IGF2⁷⁹. La

⁷⁹ IGF 2: factor de crecimiento similar a insulina 2 (del inglés, *insulin-like growth factor 2*)

liberación de la GH es regulada principalmente por el hipotálamo (inducida por la hormona de liberación de GH —GHRH—, e inhibida por la somatostatina). La ghrelina⁸⁰ también estimula la liberación de GH por parte de la hipófisis.

La producción insuficiente de GH (hiposomatotrofismo) en animales jóvenes produce el denominado **enanismo hipofisario**, proporcionado. Se caracteriza principalmente por alteración del tejido cartilaginoso de la placa de crecimiento y, por lo tanto, escaso crecimiento de los huesos que se forman mediante osificación endocondral. Por el contrario, si ocurre hipersomatotrofismo antes de la eliminación de la placa de crecimiento, la consecuencia es el **gigantismo**; esto no suele ocurrir en los animales domésticos. No obstante, en el marco de varias entidades patológicas sí puede ocurrir aumento sostenido en la concentración de GH circulante en la edad adulta (no solo hipofisaria sino anormalmente producida en la glándula mamaria, en las perras). En estos casos, se produce **acromegalia**, que se caracteriza por el mayor grosor y peso de los huesos de los miembros y de la cara, con protrusión de la mandíbula y distanciamiento de los dientes. Estos huesos son, sin embargo, frágiles, ya que el exceso de GH repercute en la función de osteoclastos y osteoblastos originando mayor resorción de trabéculas óseas y reemplazo por otros tejidos, con aumento de la porosidad del tejido óseo compacto. Tanto el defecto como el exceso de GH ocasionan alteraciones en otros órganos, como la piel.

Las **células lactotrofas** secretan **prolactina**. Constituyen una pequeña proporción en machos y en hembras no gestantes; sin embargo, durante la gestación y la lactancia, la cantidad de células lactotrofas aumenta. En dichos estados, además, las células se hipertrofian a expensas del aumento de tamaño y cantidad de sus gránulos secretorios. La prolactina estimula el desarrollo de la glándula mamaria, la síntesis de leche (lactogénesis) y el mantenimiento de la lactancia (galactopoyesis). Durante la lactogénesis la prolactina estimula el consumo de aminoácidos y glucosa por parte de las células alveolares mamarias, la síntesis de proteínas (como caseína y α -lactoalbúmina), de lactosa y de ácidos grasos de la leche. Otros órganos blanco son los ovarios (donde la prolactina regula la formación y lisis del cuerpo lúteo) y áreas del SNC relacionadas con las conductas maternas y con el comportamiento reproductivo en hembras y machos. La liberación de esta hormona es regulada por el hipotálamo que, bajo estímulos nerviosos y hormonales (succión del pezón, estrógenos, estrés) secreta diversas sustancias estimulantes e inhibitorias. La principal señal inhibitoria es la secreción tónica⁸¹ de dopamina. La secreción de prolactina sigue ritmos circadiano y estacional. Además de su origen hipofisario, esta hormona también es secretada en otros órganos como el hipotálamo, la placenta y el útero no gestante.

⁸⁰ Hacia fines del siglo xx se identificó y purificó a partir del estómago de ratas a una pequeña molécula que causaba liberación de hormona del crecimiento y se la denominó "ghrelina" (de: *ghre*, raíz proto indoeuropea que significa crecimiento).

⁸¹ Secreción tónica: secreción de concentraciones constantes que mantiene niveles basales de una sustancia. La secreción pulsátil, por el contrario, produce picos de concentración.

Las células **tirotrofas**, **gonadotrofas** y **corticotrofas** secretan principalmente glicoproteínas y sus gránulos son basófilos. Su acción se describe en conjunto con los órganos cuya actividad regulan (glándulas tiroides, gónadas y glándula adrenal, respectivamente). En la **figura 7** se muestran las hormonas secretadas por las poblaciones mencionadas, sus principales órganos blanco y respuestas desencadenadas.

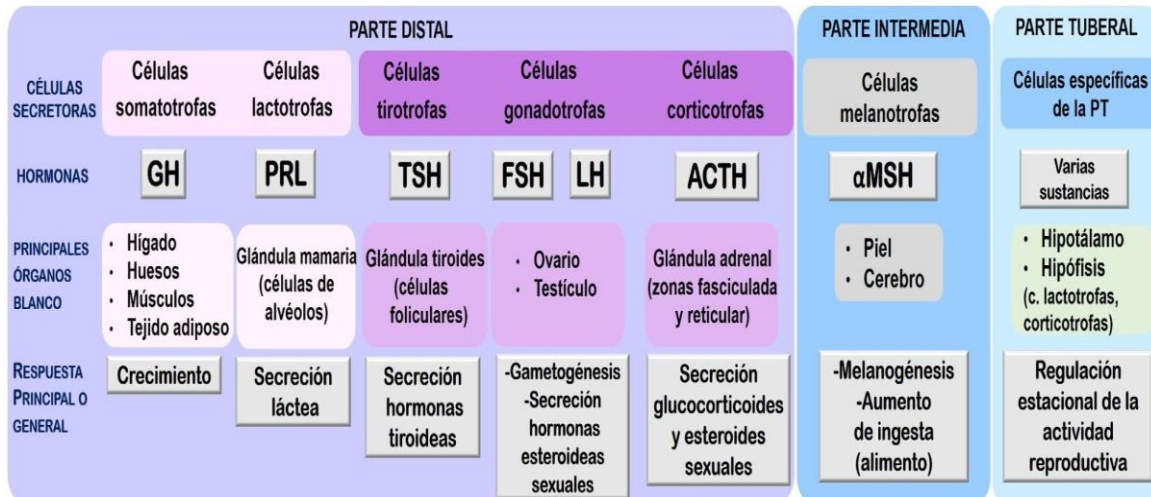


Figura 7. Poblaciones celulares secretoras hipofisarias, hormonas secretadas, principales órganos blanco y respuestas. Autora: MED (ver ref.).

Las **células foliculoestrelladas** (FE) carecen de gránulos ya que, aunque secretan algunas moléculas señalizadoras locales como factores de crecimiento y citocinas, no almacenan su secreción. Fueron descubiertas a mediados del siglo XX mediante microscopía electrónica, y en ese momento se las llamó cromóforas. Poseen largas prolongaciones citoplasmáticas; entre ellas se ubican las células endocrinas, con las que forman estructuras foliculares (**Fig. 6B-D**). Los folículos poseen una pequeña luz, en la que no se acumulan precursores hormonales (como ocurre en la glándula tiroides) sino, principalmente, restos celulares y proteínas reguladoras. Las células FE se encuentran en contacto con vasos sanguíneos circundantes, y se presume que las células endocrinas reciben nutrientes y oxígeno a través suyo. Las células FE proveen sostén estructural, regulan la diferenciación y la secreción de las células endocrinas, con quienes comparten uniones comunicantes, fagocitan restos celulares y expresan marcadores que permiten suponer que también podrían constituir células madre órgano específicas.

Tanto en la etapa prenatal como posnatal existe un nicho de **células madre** adenohipofisarias bien caracterizado en cercanías de la hendidura hipofisaria y nichos secundarios distribuidos en el parénquima. A partir de las células madre se originan y pueden renovarse las distintas poblaciones secretoras, que de todos modos retienen actividad proliferativa.

La función de las células de la Pd de la adenohipófisis es regulada de manera compleja. Los circuitos de regulación neuroendocrina implican una secuencia de tres niveles: 1) acción del hi-

potálamo sobre la **adenohipófisis** (por ejemplo, sobre la parte distal), 2) acción de las **hormonas de la adenohipófisis** sobre su órgano blanco (por ejemplo, otra glándula endocrina), 3) respuesta del **órgano blanco** con secreción de sustancias que actúan, a su vez, sobre varias células/tejidos blanco. Los productos de esas inducciones actúan de manera retrógrada (retroalimentación, *feedback*) inhibiendo el nivel anterior. La **figura 8A** muestra un ejemplo de este tipo de regulación sobre la corteza de la glándula adrenal.

Se han identificado más de cien moléculas señalizadoras tanto en las células secretoras y no secretoras de la adenohipófisis como en el hipotálamo, que constituyen mecanismos locales de regulación, principalmente mediante comunicación yuxtacrina y paracrina. Además, la glía también cumple un rol relevante en la regulación funcional del eje hipotalámico hipofisario. Los **tanicitos**, que son un subtipo de célula ependimaria, revisten un sector del piso y paredes laterales del tercer ventrículo. Sus cuerpos se orientan hacia la luz ventricular y sus prolongaciones se encuentran intercaladas entre células de los núcleos hipotalámicos. Las prolongaciones de algunos tipos de tanicitos contactan con los capilares sanguíneos de la primera red del sistema porta-hipofisario. Estas células regulan principalmente el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo mediante diversos mecanismos. Inciden en la actividad de la TRH hipotalámica, por ejemplo, regulando el acceso de la hormona tiroidea que produce la retroalimentación o bien mediante la degradación de TRH; además, liberan mensajeros denominados **cannabinoides** que regulan a neuronas hipotalámicas (**Fig. 8B**).

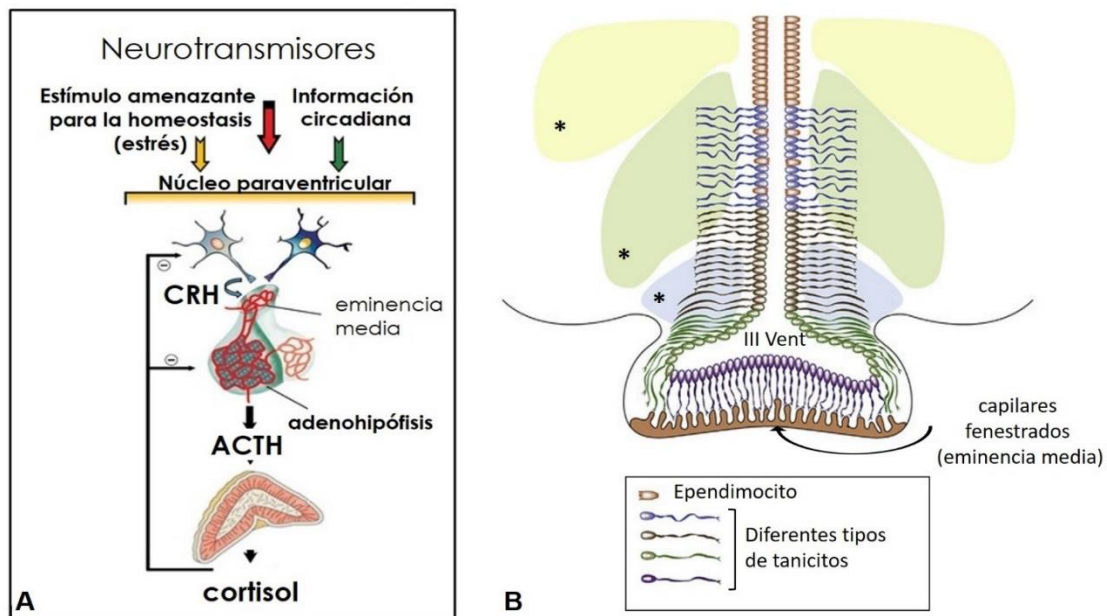


Figura 8. A. Regulación de una glándula endocrina (en este caso, la corteza adrenal) por el eje hipotálamo adenohipofisario. Esta figura integra datos de las figuras 4 y 7. CRH: hormona de liberación de adrenocorticotrofina (ACTH). B. Relación espacial de los tanicitos con núcleos hipotalámicos y red capilar del sistema porta. Tomadas y modificadas a partir de A: esquema cortesía de los Dres. Wilkinson e Imran; B. Autores: Rizzoti, K. y Lovell-Badge, R. (ver ref.).

Parte tuberal (Pt). Es la porción de la adenohipófisis que forma parte del tallo hipofisario. Es continua con los otros sectores de la adenohipófisis y está en contacto con el hipotálamo en la zona de la eminencia media, donde se encuentra la primera red capilar del sistema porta. Es la porción más pequeña de la adenohipófisis en la mayoría de los mamíferos domésticos, y está formada por escasos cordones celulares y por folículos. La mayor parte de las células se denominan **células específicas de la parte tuberal**. Además, existen células foliculoestrelladas y escasas células secretoras, principalmente gonadotrofas y tirotrofas. La Pt interviene centralmente en mecanismos relacionados con la adaptación a los cambios estacionales. Los **ritmos estacionales**, o circanales, tienen un rol muy importante en el control de las funciones reproductivas, metabólicas, inmunes y conductuales. Estos ritmos dependen de cambios de temperatura y, fundamentalmente, del fotoperiodo (la cantidad de horas de luz diarias). En los mamíferos las señales de luz (fotoperiódicas) son percibidas exclusivamente por la retina; este estímulo llega por vía nerviosa a la glándula pineal, que libera la neurohormona melatonina. Las **células específicas de la Pt** poseen receptores para melatonina, y la unión ligando-receptor desencadena diversas respuestas. Algunas sustancias liberadas por la Pt estimulan retrógradamente al hipotálamo, otras modifican la red capilar. La mayor parte de los mensajeros, como los endocannabinoides, inducen a células secretoras y foliculoestrelladas de la parte distal; como consecuencia, la Pt participa en la regulación de la secreción de gonadotrofinas, prolactina y ACTH, entre otras hormonas (**Fig. 9**).

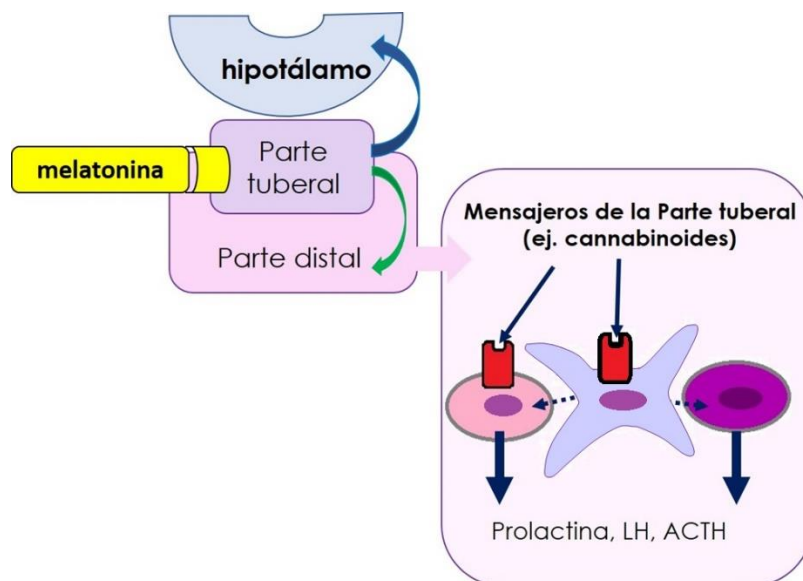


Figura 9. Ejemplo de función de la parte tuberal. Las células específicas de la parte tuberal, inducidas por melatonina, liberan sustancias que regulan la función del hipotálamo y de la parte distal de la adenohipófisis. Autora: MED (ver ref.).

Parte intermedia (Pi). Esta porción de la adenohipófisis se encuentra en aposición con la neurohipófisis que durante su desarrollo induce la diferenciación de sus células. En la mayoría de las especies domésticas se encuentra separada de la parte distal por la hendidura hipofisaria

(Fig. 5). La parte intermedia es funcional en la vida posnatal en las especies domésticas de interés veterinario, si bien puede ser amplia, como en equinos, o pequeña, como en cerdos. Por el contrario, en la especie humana solo es funcional en la etapa fetal y durante un breve periodo después del nacimiento. La Pi está formada por filas de células cilíndricas y pequeños folículos, formados por células secretoras y no secretoras (Fig. 10). Las células secretoras más abundantes son las **células melanotrofas**, de las que existen distintas subpoblaciones, que sintetizan principalmente **hormona estimulante de melanocitos alfa** (α -MSH). Otras células secretoras son **corticotrofas** y sintetizan ACTH. Ambas poseen gránulos secretorios basófilos. Tanto la α -MSH como la ACTH y otros péptidos secretados en la Pi se originan a partir de la proteólisis de una proteína precursora: la proopiomelanocortina (POMC).

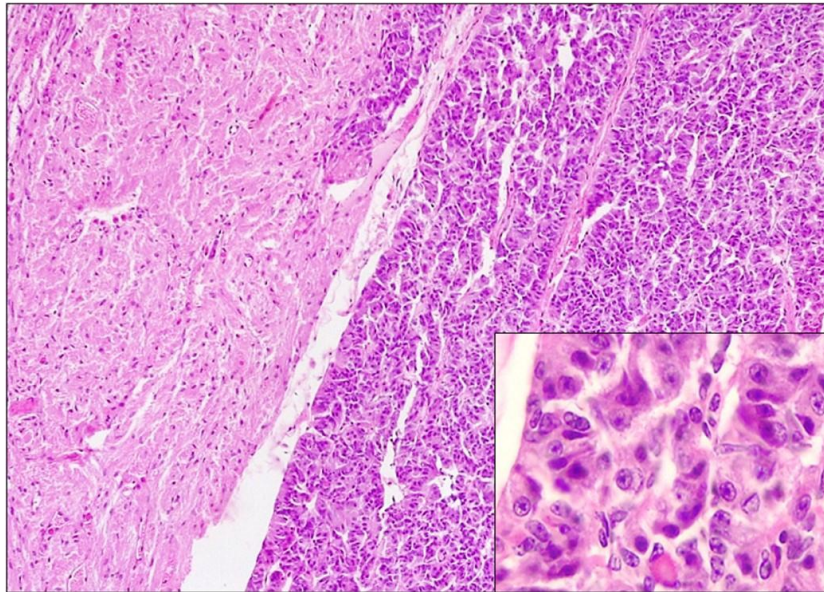


Figura 10. Microfotografías. Izquierda: neurohipófisis. Derecha: parte intermedia de la adenohipófisis. 10X. Recuadro: mayor aumento de la parte intermedia. Población homogénea de células basófilas. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Entre las células no secretoras se encuentran las células foliculoestrelladas y las células madre. La vascularización de la Pi es menor que la de la parte distal. El control de la secreción de la parte intermedia ocurre por **vía nerviosa**, es decir, por liberación de neurotransmisores desde los abundantes axones que se ubican en la Pi y que forman parte de neuronas hipotalámicas. Los principales neurotransmisores son la dopamina y el GABA, ambos inhibidores; las células melanotrofas poseen receptores para estas sustancias. La degeneración de neuronas hipotalámicas desinhibe la síntesis de α -MSH y ACTH, y esto provoca la endocrinopatía⁸² más frecuente de los caballos que es la disfunción de la parte intermedia.

⁸² Entidad patológica caracterizada por el aumento o disminución de la secreción hormonal de una glándula endocrina (o grupo celular con función endocrina) y por los signos asociados. Puede obedecer a una lesión de estas estructuras o a la desregulación de su función. Menos frecuentemente consiste en resistencia de los tejidos a la acción hormonal.

La α -MSH tiene como célula blanco a los melanocitos cutáneos y, por lo tanto, interviene principalmente en la **pigmentación** de la piel ya que estimula la melanogénesis. Además, está involucrada en la **regulación de la ingesta** de alimento y en el **balance energético** y la adipogénesis (a mayor estímulo de α -MSH, menor ingesta). Existen variaciones estacionales en la secreción de α -MSH, lo que en algunas especies tiene como consecuencia el cambio de color del manto, además de cambios en la ganancia de peso. En vertebrados no mamíferos la variación puede ocurrir durante la estación reproductiva, lo que origina, por ejemplo, cambio de color de la cabeza de los machos de ciertos lagartos hacia colores más llamativos. La secreción de α -MSH ocurre también en el hipotálamo.

Neurohipófisis

La neurohipófisis consta del tallo neural y la parte nerviosa. Está formada por tejido nervioso y, por lo tanto, constituida por **neuronas** y **células de la glía**. Solo los axones de las neuronas forman parte de la neurohipófisis, ya que los somas correspondientes forman los núcleos grises hipotalámicos. En las terminales axónicas se acumulan vesículas de secreción (ya sea de OXT o de ADH). Cuando esos acúmulos son abundantes se observan con microscopía óptica en los cortes coloreados con HE como áreas homogéneas rosadas: los **cuerpos de Herring** (Fig. 11). Las células de la glía se denominan **pituicitos**. Existen abundantes vasos sanguíneos; los capilares son fenestrados.

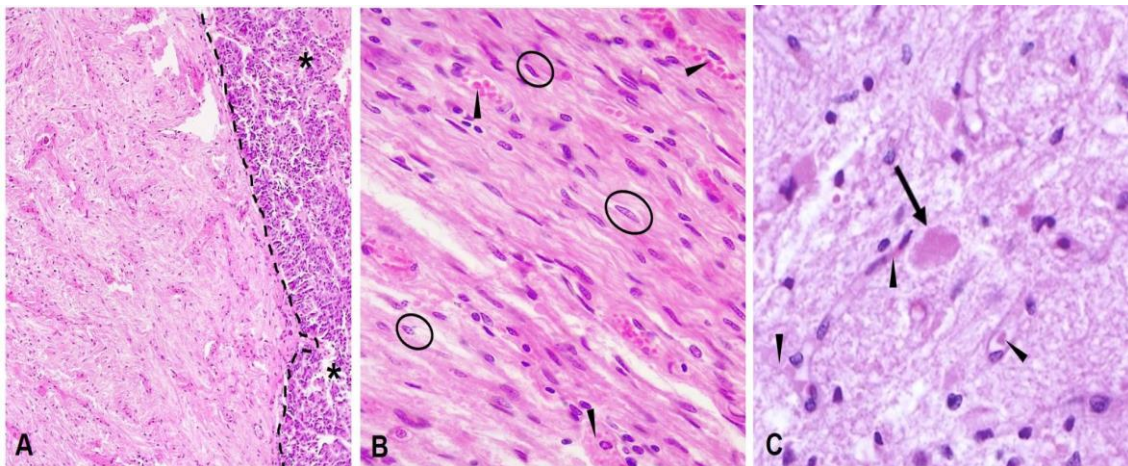


Figura 11. Microfotografías. A. Izquierda: neurohipófisis. Asteriscos: parte intermedia. 4X. B y C. Neurohipófisis. Círculos: núcleos de pituicitos. Puntas de flecha: vasos sanguíneos. Flecha: cuerpo de Herring. 40X. HE. A-B: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. C. Autores: Larkin, S. y Ansorge, O. (ver ref.).

Glándula pineal⁸³ (Epífisis)

Esta glándula es una evaginación del diencéfalo en la línea media dorsal y se encuentra unida por un tallo al techo del tercer ventrículo (**Fig. 12**). Se trata, por lo tanto, de un órgano endocrino impar. En la mayor parte de los mamíferos es pequeña, pero puede constituir hasta un tercio del encéfalo en animales que viven en los polos, como las focas. Se encuentra bañada por LCR, en cuya recirculación interviene, y cubierta por la piamadre, que la encapsula. De esta meninge derivan los vasos que irrigan a la glándula y las trabéculas conectivas que la dividen en lobulillos incompletos.

El parénquima está formado por **pinealocitos** y **células gliales**, distribuidos sin un patrón específico, formando cordones, folículos y grupos llamados rosetas. En estos grupos los cuerpos celulares de los pinealocitos rodean áreas fibrilares compuestas por sus proyecciones celulares orientadas hacia pequeños capilares. Las células gliales son similares a astrocitos; su citoplasma y prolongaciones no se colorean con HE. Mediante distintos mecanismos estas células regulan la actividad de los pinealocitos, y en ciertas circunstancias son secretoras. Ambos tipos celulares pueden poseer melanina en su citoplasma.

Los depósitos proteicos calcificados (*corpórea arenacea*, arenilla cerebral) son característicos de esta glándula, y son más abundantes cuanto mayor es la edad del animal, si bien ya se encuentran en neonatos. Se trata de concreciones laminares formadas principalmente por hidroxapatita. Se ha postulado una relación inversamente proporcional entre la capacidad secretora de la glándula y su calcificación; en la especie humana se presume que esta última está involucrada en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas.

Los pinealocitos se desarrollan a partir de un precursor común con las neuronas del SN, las células de la glía y las células fotorreceptoras de la retina. Poseen un citoplasma levemente basófilo, núcleo esférico y laxo y prolongaciones citoplasmáticas, una de las cuales es un axón. Exhiben ciertas peculiaridades ultraestructurales como los llamados *derivados ciliares*, que son estructuras fotorreceptoras rudimentarias, sin función, y *cintas sinápticas* (grupos de vesículas alrededor de un centro electrodensito) características de células que establecen sinapsis, proceso que los pinealocitos no realizan. Además, expresan numerosos marcadores neurales. Los axones de los pinealocitos se comunican con otros pinealocitos y con capilares sanguíneos adyacentes. Como en otros órganos circunventriculares, la BHE es más permeable que en el resto del encéfalo. Esto posibilita que la secreción pineal llegue con facilidad a la sangre y también se vuelque al líquido cefalorraquídeo.

⁸³ "Pineal": denominada así por su forma, similar a una piña.

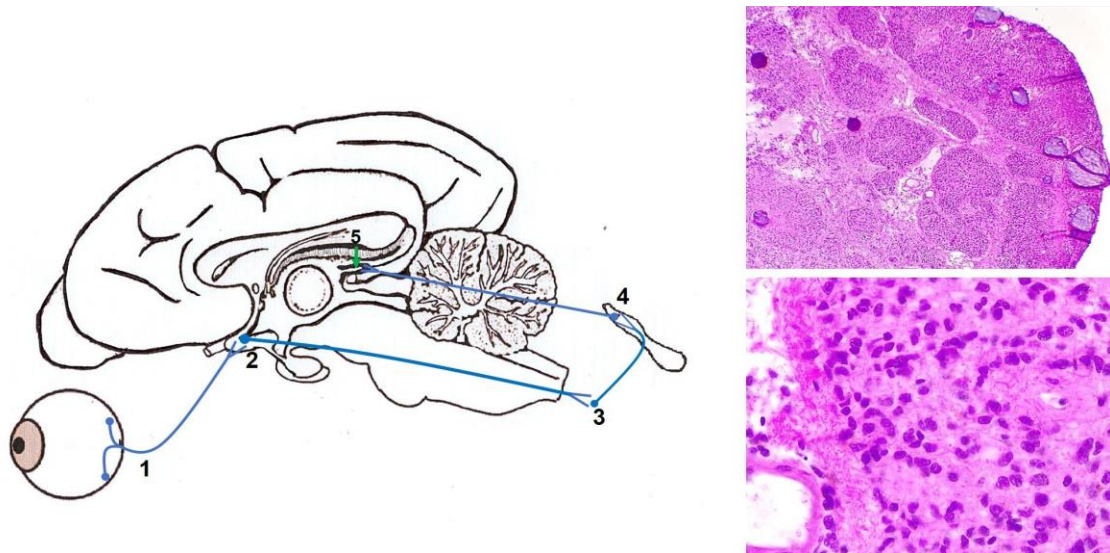


Figura 12. Esquema, circuito del estímulo lumínico que regula la función pineal. 1: retina; 2: hipotálamo; 3: médula espinal; 4: ganglio nervioso cervical; 5: glándula pineal. Microfotografías, superior: imagen panorámica de la glándula pineal. 4X. Inferior: mayor aumento de la anterior, abundantes núcleos de pituicitos. Esquema: MED (ver ref.). Fotos: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La principal secreción de los pinealocitos es la hormona **melatonina**, conocida popularmente como la hormona del sueño. La secreción pineal responde a patrones de cantidad de horas de luz del día e influye en la actividad reproductiva de las especies estacionales. Las señales lumínicas (que en los mamíferos son transducidas a impulsos eléctricos exclusivamente en la retina) informan acerca de la luz ambiental y esto regula la actividad secretoria de los pinealocitos. El estímulo es indirecto, involucra núcleos hipotalámicos y llega a los pinealocitos mediante axones que se encuentran en la túnica adventicia de las arteriolas que irrigan al órgano. En la oscuridad (**fase oscura**), a partir de estos axones se libera el neurotransmisor noradrenalina (NA). Algunos pinealocitos expresan receptores para la NA, en ellos se inicia la transducción de la señal que se extiende al resto de la población mediante uniones nexu. Como consecuencia, en las mitocondrias de los pinealocitos se transforma la serotonina en **melatonina** y esta hormona es liberada inmediatamente a la sangre y al LCR. Se considera entonces a la melatonina como la **señal química de la oscuridad** en vertebrados. Durante la **fase clara**, el estímulo originado por la luz inhibe esta transformación y los pinealocitos secretan **serotonina**. La melatonina actúa sobre receptores acoplados a proteína G en áreas cerebrales, en neuronas magno y parvocelulares hipotalámicas y en células hipofisarias (de las partes tuberal y distal). Esta hormona constituye entonces un mensaje químico acerca de la cantidad de horas de luz que permite sincronizar las actividades fisiológicas diarias (alimentación, metabolismo, sueño) y especialmente es una señal para el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Su efecto, en general, es **antigonadotrófico** en especies sensibles al fotoperiodo (ver fotoperiodo y ciclo estral en capítulo 20). Otros vertebrados no mamíferos poseen tejido extraocular fotosensible; por ejemplo, en los peces, células del llamado complejo pineal son fotorreceptoras. Aunque el “ojo pineal” desapareció a lo largo de la evolución del linaje de los mamíferos, aún existe (y es funcional) en muchas especies de reptiles, algunos anfibios y peces. En los reptiles la localización del complejo pineal u “ojo pineal” puede

ser visible externamente; cubierto por una gruesa escama, recibe la luz a través del foramen parietal. A raíz de esta localización y función, se lo ha llamado “tercer ojo”.

La melatonina también es secretada en pequeñas cantidades en numerosos órganos (piel, gónadas, placenta, etc.); sin embargo, la regulación de los ritmos circadianos y su repercusión gonadal depende principalmente de la melatonina pineal. Además de estas funciones, la melatonina es neuroprotectora (por sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias) e inmunoprotectora.

Glándula tiroides

La glándula tiroides tiene ubicación variable entre las especies domésticas, en general su posición es ventral con respecto a la tráquea e inmediatamente caudal a la laringe. Se compone de dos lóbulos situados a cada lado de la tráquea, conectados por un fragmento estrecho que se denomina *istmo*. Hay animales que carecen de istmo o es apenas perceptible (pequeños rumiantes), en otros puede ser muy delgado (equinos) o particularmente ancho (bovinos). En el caso de los cerdos, entre los dos lóbulos laterales existe un lóbulo que se denomina piramidal. Las hormonas producidas en la glándula tiroides son factores indispensables para la regulación metabólica. El primordio tiroideo se origina en el piso del endodermo faríngeo anterior, se dirige ventrocaudalmente a lo largo de la línea media y luego se expande lateralmente para formar los lóbulos y dar lugar a las células foliculares. Por otra parte, el cuerpo ultimobranquial se desarrolla a partir de la IV bolsa faríngea y avanza fusionándose, en los mamíferos, con el primordio tiroideo. Posteriormente, las células ultimobranquiales se diferencian en células parafoliculares y migran, dispersándose por el parénquima tiroideo.

La glándula está rodeada por dos capas de tejido conectivo denso. La externa es delgada y corresponde a la fascia visceral del cuello; la interna forma la cápsula de la glándula. Ambas se encuentran separadas por tejido conectivo laxo. El parénquima está constituido por las unidades funcionales y estructurales de la glándula, los **folículos tiroideos**. Un folículo es un pequeño saco cerrado que contiene material líquido o semilíquido en su interior. Los folículos tiroideos son de tamaño variable y se encuentran separados por escaso tejido conectivo interfolicular con capilares sanguíneos, que junto a la cápsula constituyen el estroma de la glándula. Cada folículo está formado por epitelio cúbico simple secretor que tiene dos tipos celulares: **células foliculares** y **parafoliculares** (también llamadas células C). La glándula tiroides se caracteriza por almacenar de forma extracelular grandes cantidades de su producto de secreción en forma inactiva en una sustancia viscosa, denominada **coloide**, que ocupa la luz de los folículos (**Fig. 13**).

Las **células foliculares** secretan hormonas tiroideas, **triyodotironina (T3)** y **tiroxina (T4, tetrayodotironina)**. Son las células más abundantes. En general son cúbicas, pero varían entre planas y cilíndricas de manera directamente proporcional a su actividad. Son células epiteliales cuyo polo apical se orienta hacia la luz del folículo y su polo basal hacia el tejido conectivo interfolicular.

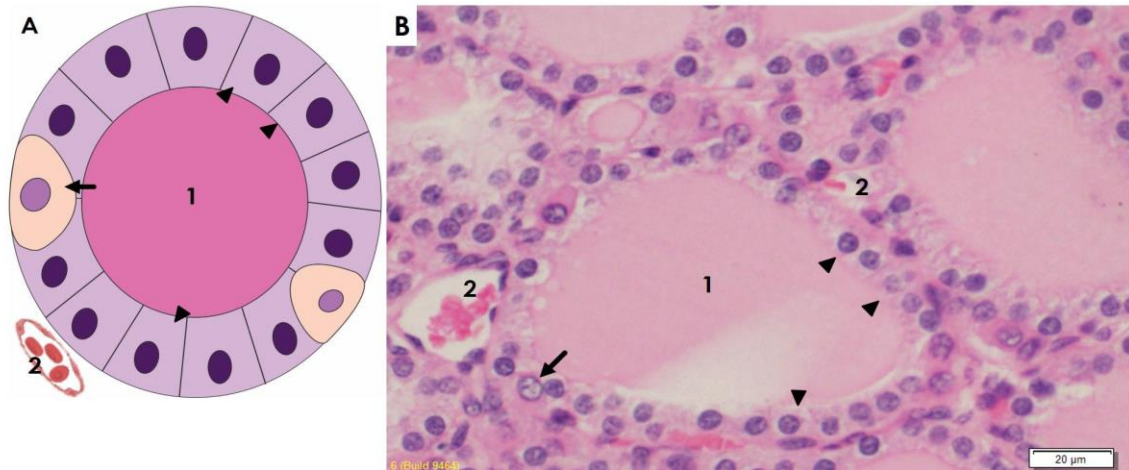


Figura 13. A. Esquema del folículo tiroideo. B. Microfotografía de la glándula tiroides. 1: coloide en la luz folicular. 2: vaso sanguíneo. Punta de flecha: células foliculares. Flecha: célula parafolicular. 20X. HE. Esquema: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro (GGC). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En la superficie apical, las células foliculares presentan microvellosidades y en la especie humana, en perros, conejos y cerdos, entre otros, se ha informado que poseen una cilia primaria que emerge hacia la luz del folículo y queda en contacto con el coloide. Se le atribuye la función de detección de características del entorno luminal del folículo y la transducción de señales que lleva a mantener la homeostasis folicular. El retículo endoplasmático rugoso (RER) está bien desarrollado y se localiza basolateralmente, esto otorga basofilia a ese sector. El núcleo es esférico con un nucleolo evidente. El complejo de Golgi generalmente se localiza en posición supranuclear; en la región apical del citoplasma hay gránulos de secreción, lisosomas y vesículas de reabsorción del coloide. Las mitocondrias están dispersas por todo el citoplasma. El coloide está constituido por **tiroglobulina**, una glicoproteína yodada sintetizada en las células foliculares, que contiene residuos de tirosina y es la forma inactiva en la cual se almacenan las hormonas tiroideas. Coloreado con HE, el folículo es acidófilo debido a la naturaleza básica de la tiroglobulina. Las hormonas no se sintetizan directamente a partir de los constituyentes de la tiroglobulina (tirosina y yodo) sino que requieren de varios pasos que se describen a continuación y se ilustran en la **figura 14**.

- 1) La tiroglobulina contiene alrededor de 120 residuos de tirosina. Se sintetiza en el RER y el complejo de Golgi, luego es incorporada en vesículas y secretada por exocitosis hacia la luz del folículo.
- 2) Los átomos de yoduro presentes en la sangre de los capilares interfoliculares difunden a través de los vasos sanguíneos, de la MEC y de la lámina basal del folículo. Luego, las células foliculares lo transportan hacia su citoplasma mediante proteínas de membrana simportadoras de sodio/yoduro (transporte activo secundario de dos iones en el mismo sentido) dependientes de ATPasa. La concentración de yodo intracelular puede ser 30 a 40 veces superior a la concentración sanguínea. Luego, los iones yoduro difunden hacia el dominio apical de la membrana plasmática y son transportados hacia la luz del folículo. Una vez en el coloide, el yoduro se oxida a yodo por el peróxido de hidrógeno que se produce en una reacción catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO).

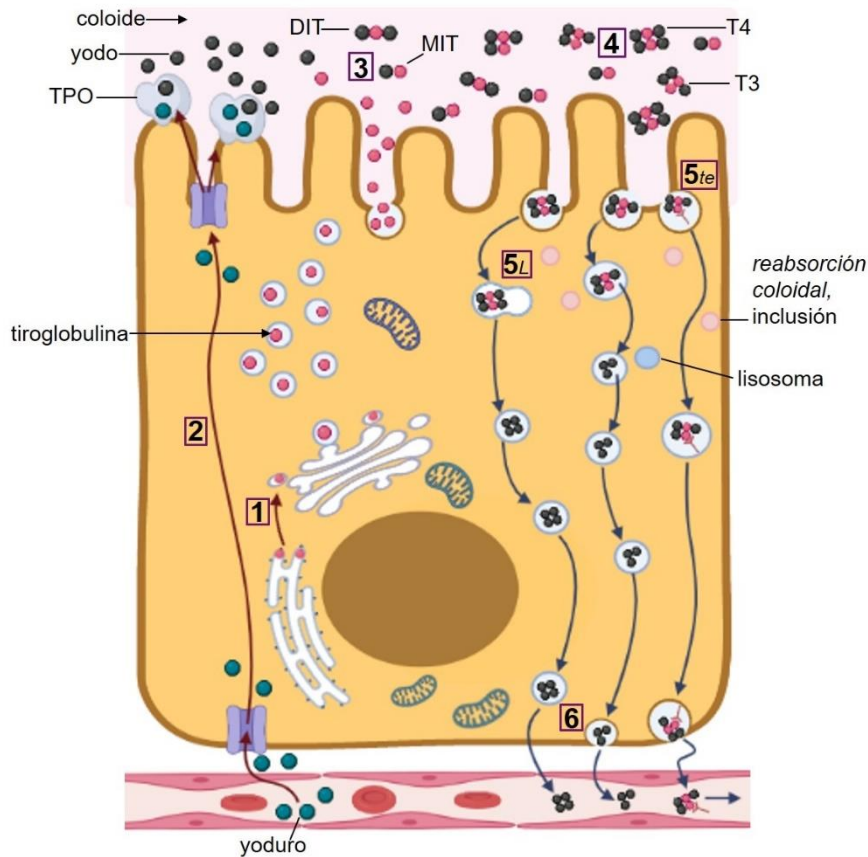


Figura 14. Esquema de la vía sintética de las hormonas T3 y T4. 1: síntesis de tiroglobulina; 2: ingreso de yoduro; 3: formación de yodotirosinas; 4: formación de T3 y T4; 5L: vía lisosómica; 5te: vía transepitelial; 6: transporte de T3 y T4 hacia los vasos sanguíneos. Autora: GGC (ver ref.).

- 3) A continuación, en las microvellosidades de las células foliculares, la TPO también cataliza la adición de uno o dos átomos de yodo al aminoácido tirosina de la tiroglobulina. Como resultado, se originan **yodotirosinas** (monoyodotirosina —MIT— y diyodotirosina —DIT— respectivamente).
- 4) La formación de **T3** y **T4** se produce por unión de yodotirosinas. Al acoplarse un residuo de DIT y un MIT se forma T3; si se acoplan dos residuos de DIT se forma T4. Estas sustancias, que aún se encuentran ligadas con una molécula de tiroglobulina, se almacenan en el colóide en la luz del folículo.
- 5) Por estimulación de la TSH hipofisaria, las células foliculares captan tiroglobulina yodada desde la luz del folículo hacia su citoplasma por endocitosis mediada por receptores. Luego la tiroglobulina puede seguir dos vías intracelulares: una **vía lisosómica**, con vesículas de reabsorción del colóide donde la tiroglobulina es degradada por proteasas lisosómicas hasta T4, T3, MIT y DIT libres. Esta vía es la más importante. Por el contrario, en la **vía transepitelial**, la tiroglobulina se une en la superficie apical de las células foliculares a su receptor y es transportada mediante transcitosis, evitando la vía lisosómica. Así, se transporta de manera intacta hasta la superficie basolateral de las células y se vuelve a la sangre.

- 6) Por último, las hormonas T3 y T4 liberadas por la vía lisosómica atraviesan la lámina basal y se introducen en los capilares que se encuentran entre los folículos. La mayoría de las hormonas liberadas se unen a proteínas sanguíneas denominadas globulinas fijadoras de tiroxinas o, en menor medida, a prealbúminas fijadoras de tiroxina (proteínas producidas en el hígado que transportan hormonas tiroideas y vitamina A en la sangre) y queda solo una pequeña cantidad de hormona circulante libre, metabólicamente activa.

Si bien la T4 solamente es producida por las células foliculares tiroideas, la T3 (mucho más activa que la T4) también puede producirse a partir de T4 en órganos como el hígado, el corazón y los riñones mediante la eliminación de un átomo de yodo por enzimas desyodasas. En las células blanco la T3 atraviesa la membrana plasmática y se fija al receptor nuclear de T3, esta unión activa la transcripción de determinados genes. Las proteínas codificadas por los genes regulados por las hormonas tiroideas actúan sobre la **tasa metabólica** basal, la termogénesis y la gluconeogénesis, estimulando el **consumo de oxígeno** en casi todas las células.

Las hormonas tiroideas actúan de varias maneras en el metabolismo, por ejemplo, facilitan la captación celular de glucosa mediada por insulina (gluconeogénesis), reducen los niveles plasmáticos de colesterol mediante el incremento de la captación celular de lipoproteínas de baja densidad (LDL), ejercen efectos importantes sobre los sistemas nervioso y cardiovascular incrementando la frecuencia cardíaca, etc. Su función es importante durante la gestación para el correcto desarrollo y crecimiento prenatal. Además, junto con la hormona de crecimiento, son esenciales para el crecimiento y desarrollo posnatal normales, ya que estimulan la captación de los aminoácidos por las células y la síntesis de las enzimas que participan en la síntesis proteica. La **tirotrófina** adenohipofisaria (TSH) regula positivamente la función de las células foliculares. La T3 circulante regula negativamente la liberación de TRH y TSH en el hipotálamo e hipófisis, respectivamente.

El **hipotiroidismo** es un trastorno que resulta de la producción, secreción o acción deficiente de las hormonas tiroideas T3 y T4, que puede originarse por distintas causas. Es una enfermedad multisistémica que puede dar lugar a síntomas como letargia, alopecia⁸⁴, obesidad y bradicardia⁸⁵, entre otros. Es un trastorno frecuente en los caninos. Por el contrario, el **hipertiroidismo** es el exceso de hormonas tiroideas y es frecuente en los gatos de edad avanzada; los síntomas más comunes son la pérdida de peso a pesar de tener aumento del apetito, taquicardia⁸⁶ y nerviosismo. El agrandamiento de la glándula tiroidea se denomina **bocio**; este puede ser consecuencia tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo.

Las **células parafoliculares** están ubicadas entre la membrana basal del folículo y las células foliculares, no contactan con la luz folicular y pueden estar aisladas o en grupos. Se encuentran

⁸⁴ Pérdida anormalmente abundante de pelo.

⁸⁵ Descenso de la frecuencia cardíaca.

⁸⁶ Aumento de la frecuencia cardíaca.

en menor cantidad que las células foliculares y son de mayor tamaño. Su forma es aproximadamente ovalada, el citoplasma se colorea débilmente. El complejo de Golgi y RER están bien desarrollados, el citoplasma contiene numerosas vesículas que contienen **calcitonina**. La calcitonina es una hormona polipeptídica, producida en las células parafoliculares y liberada por exocitosis, que disminuye la concentración sanguínea de calcio (función hipocalcemiante). Al unirse a su receptor en los osteoclastos inhibe su acción reabsortiva, promoviendo el depósito de calcio en los huesos al aumentar el ritmo de calcificación. También hay receptores en sectores del epitelio renal, donde la calcitonina reduce la resorción tubular de calcio. La síntesis y liberación de calcitonina está regulada por la concentración de calcio (calcemia): la hipercalcemia estimula la secreción, mientras que una calcemia baja la inhibe (**Fig. 16**). En animales no mamíferos, las células C forman el parénquima de órganos pares denominados cuerpos ultimobranquiales.

Glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides son cuatro pequeñas estructuras ovales que se localizan en la parte caudal de la glándula tiroides, dos de ellas se encuentran adyacentes a la tiroides o incluidas en ella y se denominan **internas**, mientras que las **externas** se encuentran a distancias variables. Se desarrollan a partir del revestimiento faríngeo, las externas a partir de la tercera bolsa faríngea y las internas de la cuarta. Se encuentran rodeadas por una delgada cápsula de tejido conectivo desde donde se originan finos tabiques. La cantidad de tejido conectivo del estroma varía entre las especies, en la vaca y el cerdo es muy abundante, pero es escaso en otras especies; puede contener adipocitos (que aumentan con la edad).

El parénquima consiste en cordones o grupos de dos tipos celulares: las **células principales** y las **oxífilas**, que se encuentran rodeadas por tejido conectivo laxo con capilares sanguíneos y fibras reticulares (**Fig. 15**). Las **células principales** son las más abundantes, sintetizan, almacenan y secretan gran cantidad de **paratohormona (PTH)**. Son pequeñas células poliédricas con núcleo esférico, central; su citoplasma es ligeramente acidófilo o poco coloreado con HE. Contiene inclusiones de glucógeno, cuya abundancia varía de acuerdo con el estado de actividad de la célula. En la célula activa la cantidad de glucógeno disminuye mientras que el RER, el complejo de Golgi y las vesículas de PTH son más abundantes. Las **células oxífilas** son más escasas; debido a la gran cantidad de mitocondrias que poseen son afines por los colorantes ácidos, característica a la que deben su nombre. Pueden aparecer aisladas o en cúmulos pequeños, son redondeadas y de mayor tamaño que las principales, el núcleo es denso y el RER pequeño. No se observan vesículas de secreción. Su función aún no ha sido descripta.

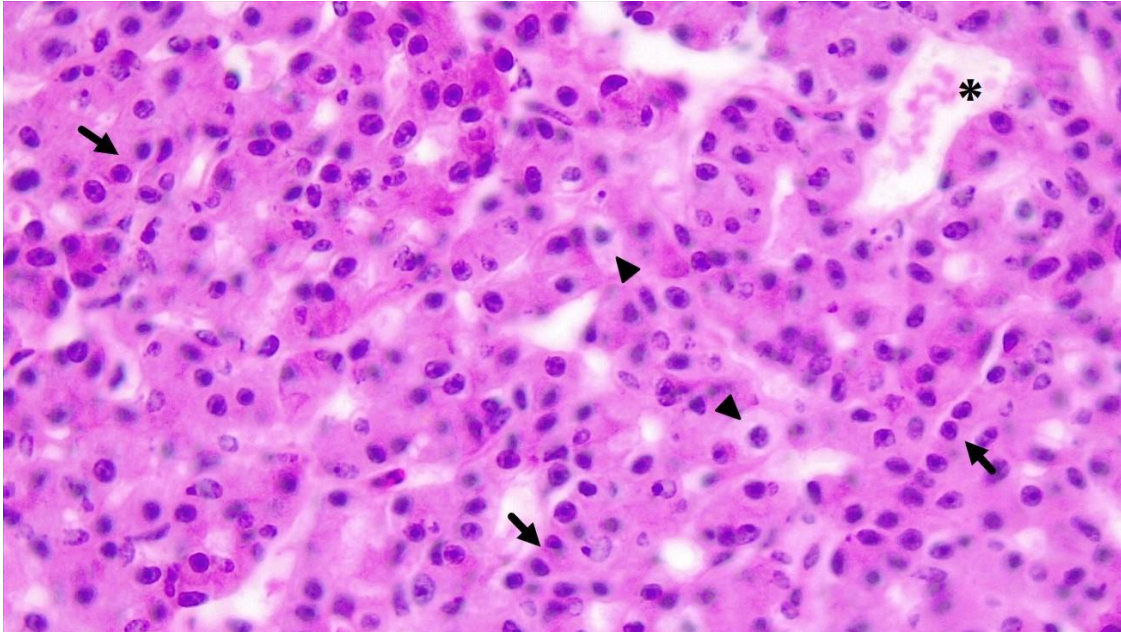


Figura 15. Microfotografía. Glándula paratiroides. Puntas de flecha: células oxífilas. Flecha: células principales. Asterisco: vaso sanguíneo. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **PTH** es un péptido secretado por las células principales que actúa en la regulación del calcio y el fósforo, aumenta la concentración de calcio en la sangre (función hipercalcémica, antagonista de la calcitonina) y disminuye el fósforo sérico. Al igual que en el caso de la calcitonina, la liberación de PTH está regulada por la calcemia. Cuando el nivel de calcio es bajo se estimula la liberación; por el contrario, un aumento la inhibe.

Las células principales tienen receptores sensibles al calcio, que se estimulan en caso de disminución en la concentración de calcio en el LEC. La transducción de esta señal lleva finalmente a la exocitosis de PTH. En las células blanco la PTH se une a sus receptores específicos. En el tejido óseo posee receptores en los osteoblastos, células que estimulan de forma paracrina a los osteoclastos. Como consecuencia se produce un aumento en la resorción, lo que conduce a la liberación de calcio y fosfatos en el LEC. En el riñón disminuye la excreción de calcio mediante la estimulación de la reabsorción tubular; aumenta la excreción de fósforo reduciendo la fosfatemia (concentración de fósforo en la sangre) y estimula la conversión de 25-OH vitamina D3 en la forma activa 1,25 (OH)₂ vitamina D3 (calcitriol). En el intestino aumenta la absorción de calcio mediada por calcitriol (**Fig. 16**).

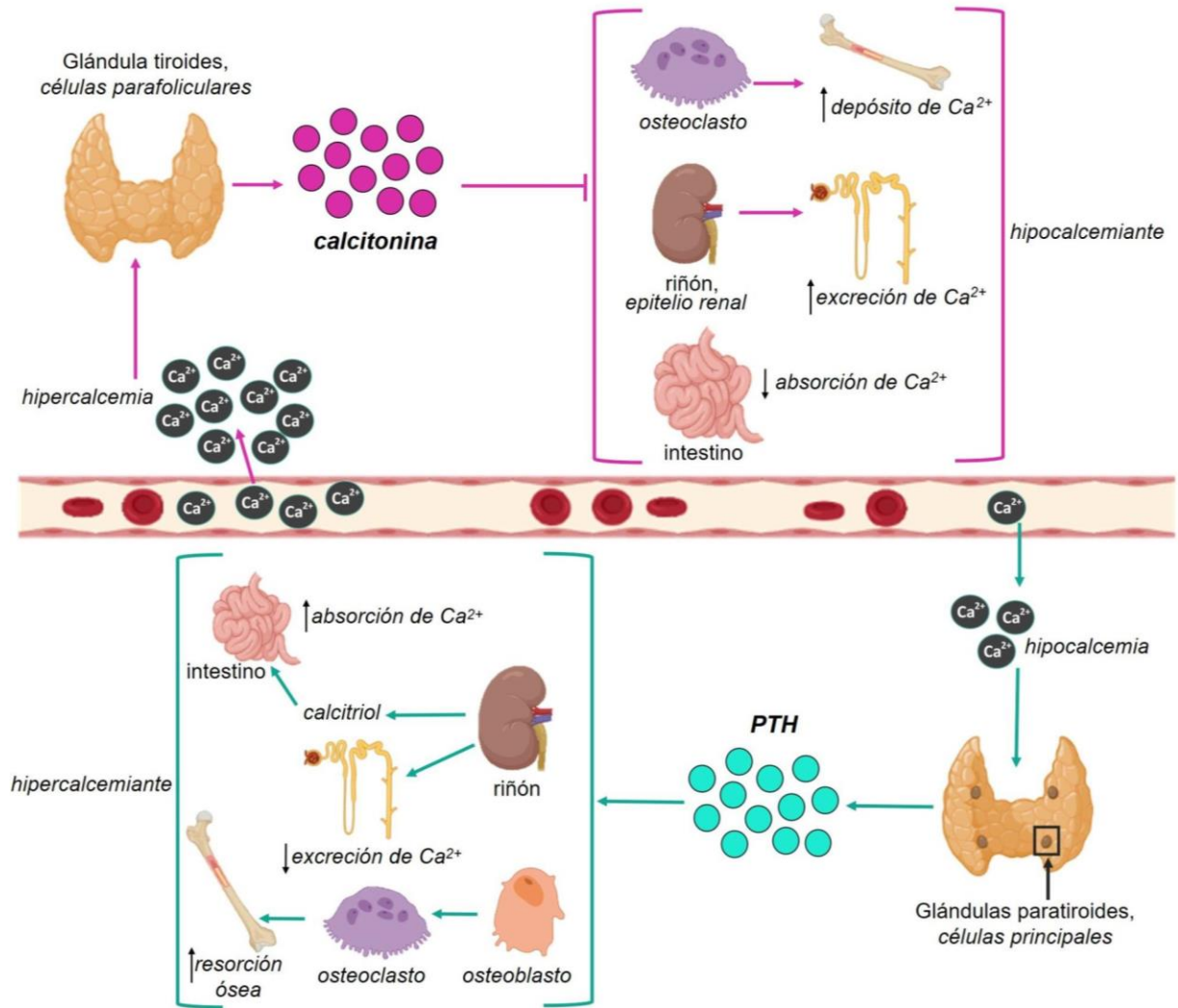


Figura 16. Regulación de la calcemia por parte de la calcitonina y la paratohormona. Autora: GGC (ver ref.)

Glándulas adrenales

Las glándulas adrenales⁸⁷ son órganos endocrinos pares de forma irregular, que se ubican retroperitonealmente en relación con el polo craneal de los riñones, en el tejido adiposo perirrenal. Son órganos macizos cuyo parénquima posee dos zonas: **corteza** (externa) y **médula** (central) (Fig. 17). Esta disposición es exclusiva de los mamíferos. En estado fresco, la corteza suele ser amarillenta, aunque esta coloración es variable según el contenido lipídico y la especie. La médula es roja oscura debido a su extensa red de venas. La corteza adrenal deriva del mesodermo intermedio, mientras que la médula se origina a partir de células de las crestas neurales del tronco (ectodermo) que migran hacia la corteza adrenal fetal en desarrollo.

⁸⁷ Del latín *ad-* (junto a); *ren, renis* (riñón).

Estas glándulas se encuentran rodeadas por una gruesa **cápsula** de tejido conectivo denso irregular de la que surgen **tabiques** que se introducen en el parénquima glandular y llegan hasta la médula. Por ese tejido conectivo discurren vasos sanguíneos y nervios simpáticos. La cápsula no sólo funciona como una estructura de sostén, sino que también es un reservorio de células madre o progenitoras para la corteza. También existen células progenitoras subcapsulares y yuxtamedulares. El estroma que se encuentra entre las células secretoras es escaso y está formado por tejido conectivo laxo con delgadas fibras colágenas y reticulares. Es un órgano muy vascularizado. Las arterias que la irrigan derivan de grandes arterias, situadas en las proximidades, como la arteria renal. Estas se ramifican y originan tres fuentes de distribución sanguínea: un **plexo capilar subcapsular**, que irriga la cápsula, un **plexo cortical** que consta de capilares fenestrados que se continúan con los capilares medulares y **arteriolas** que irrigan la médula y drenan en las venas medulares. Las vénulas que surgen de los capilares corticales y medulares confluyen y forman venas colectoras que a su vez se reúnen para formar la **gran vena medular central**. La superficie ventral de la glándula posee un surco donde se encuentra el hilio por el que emergen las venas. La médula y la corteza están inervadas por el sistema nervioso autónomo (tanto por fibras simpáticas como parasimpáticas). En el tejido conectivo capsular y en el intersticio existen vasos linfáticos.

Corteza adrenal

Según la forma y la disposición de las células, la corteza adrenal presenta tres zonas: **zona glomerular o arcuata**, **zona fasciculada** y **zona reticular** (Fig. 17). Si bien esta es una descripción general, la regionalización de la corteza adrenal difiere entre las distintas especies.

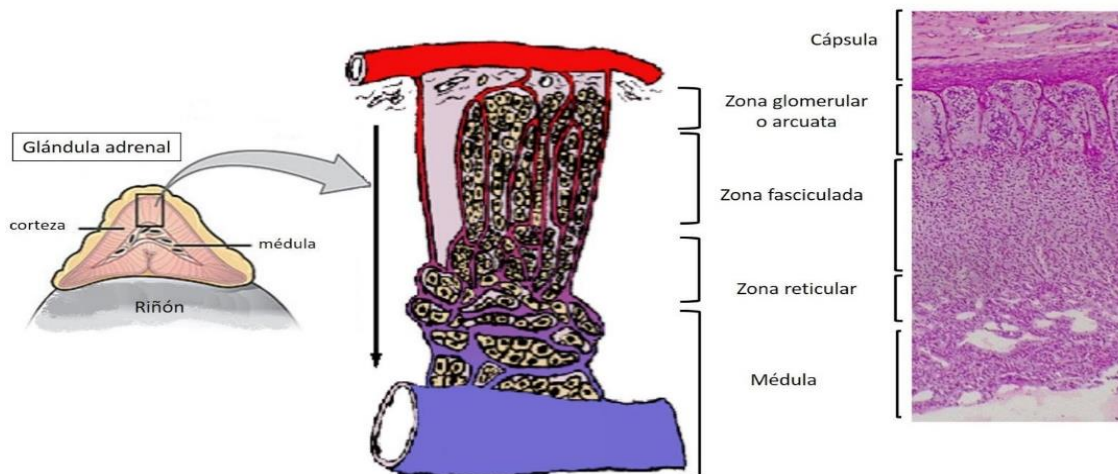


Figura 17. Esquemas. Glándula adrenal (izq.). Zonas de la corteza, médula e irrigación de la glándula (centro). Microfotografía (der.) 4X HE. Autora: MAW (ver ref.). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La **zona arcuata** o **glomerular** se encuentra adyacente a la cápsula. Consiste en cordones celulares que en equinos, cerdos y carnívoros se disponen en forma de arcada y en rumiantes

forman glomérulos⁸⁸. Las células de esta zona secretan **mineralocorticoides**, especialmente aldosterona. La forma de las células varía entre cilíndrica, poliédrica y piramidal, según la especie (**Fig. 18**). Su citoplasma puede presentar inclusiones citoplasmáticas lipídicas, que se asocian con el aumento de la actividad celular. Poseen numerosas mitocondrias, que les otorgan una intensa acidofilia, y abundante REL, características de las células que realizan esteroideogénesis. Además, presentan múltiples complejos de Golgi. El núcleo es pequeño y más denso que el de las células de las otras zonas. En algunos animales, como el equino y los carnívoros, entre la zona glomerular y la zona fasciculada se encuentra una banda estrecha, la **zona intermedia**, con pequeñas células progenitoras indiferenciadas, que pueden proliferar y diferenciarse hacia los demás tipos celulares de la corteza. La corteza adrenal es dinámica y las células senescentes son reemplazadas por células recién diferenciadas. Las distintas zonas pueden hipertrofiarse o atrofiarse e incluso alterar de forma reversible sus perfiles bioquímicos como forma de adaptación a las necesidades fisiológicas.

La **zona fasciculada** es la más amplia de la corteza adrenal. Consiste en láminas de células cuboideas o poliédricas, dispuestas radialmente. Estas láminas tienen una o dos células de espesor y están separadas entre sí por capilares fenestrados. Las células de esta zona secretan **glucocorticoides** y, en menor medida, **esteroides sexuales**. Poseen abundantes inclusiones lipídicas, que contienen a los precursores de las hormonas esteroideas; por el aspecto que estas inclusiones les otorgan las células son denominadas **espongiocitos (Fig. 18)**. Su citoplasma es acidófilo, y poseen uno o dos núcleos laxos con nucleolo muy marcado. Su ultraestructura es la típica de las células secretoras de esteroides con un REL muy extenso y mitocondrias con crestas tubulares.

La **zona reticular** consiste en cordones celulares irregulares, anastomosados, entre los que se hallan capilares fenestrados (**Fig. 18**). Sus células secretan **esteroides sexuales**, especialmente andrógenos débiles y, en menor medida, **glucocorticoides**. Son más pequeñas que las de la zona fasciculada, con núcleos más densos y en su citoplasma contienen escasas inclusiones lipídicas y abundantes lisosomas. Pueden poseer, además, inclusiones del pigmento lipofuscina, de color pardo-amarillento.

⁸⁸ El término glomérulo se utiliza en ciencias biológicas para referirse a un grupo de ciertas estructuras como vasos, glándulas o nervios que forman un ovillo. En este caso, glomérulo se refiere a un agrupamiento celular más o menos esférico.

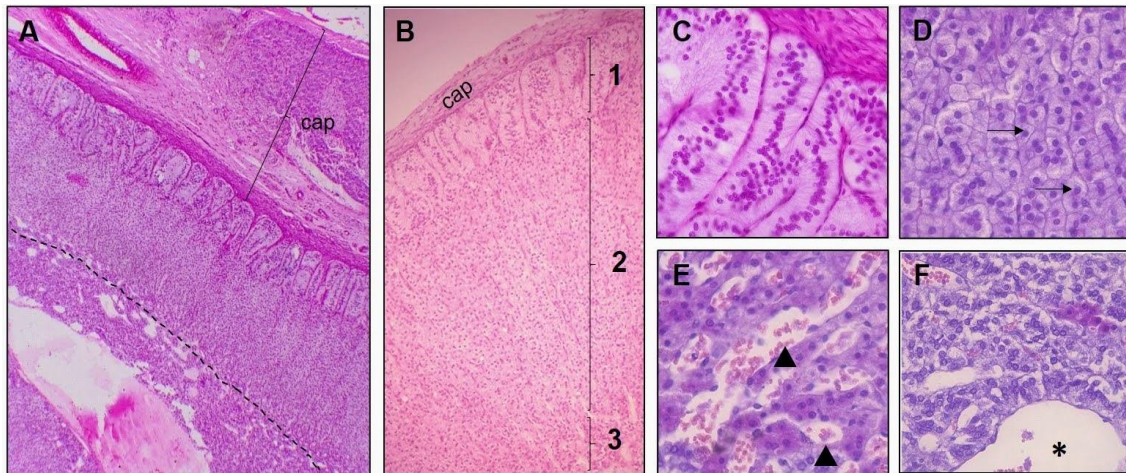


Figura 18. Microfotografías. Glándula adrenal. A: Imagen panorámica. 4X. B: Corteza adrenal. 10X. C: Zona glomerular o arcuata. 40X. D: Zona fasciculada. 40X. E: Zona reticular. 40X. F: Médula. 40X. HE. Línea discontinua: límite entre corteza y médula; cap: cápsula; 1: zona glomerular; 2: zona fasciculada; 3: zona reticular; flechas: espongiocitos; puntas de flecha: vasos sanguíneos; asterisco: vena medular central. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Las hormonas secretadas por las células de la corteza adrenal también se denominan **corticosteroides** (*cortico* por el sitio de secreción -corteza- y *esteroides* por su naturaleza química); ellas son de tres tipos: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales.

Los **mineralocorticoides** son secretados por las células parenquimatosas de la zona glomerular o arcuata. Contribuyen al control de la presión arterial y a mantener el equilibrio hidroelectrolítico a través de la regulación de la concentración de Na^+ y K^+ en el LEC. El principal mineralocorticoide es la **aldosterona**, aunque otros corticosteroides, como la corticosterona y el cortisol, también poseen actividad mineralocorticoide. La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ y H^+ en los túbulos distales y colectores del riñón. También tiene efecto similar sobre células de las glándulas salivales, de las glándulas sudoríparas y del intestino grueso. La mayor parte de la aldosterona circulante está unida a la albúmina, el resto circula libre y, en menor proporción, unida a transcortina. En las células blanco, la aldosterona se une a su receptor citosólico y es transportada al núcleo donde activa la expresión de ciertos genes diana. Por ejemplo, los genes de la bomba de Na^+ y K^+ en las células tubulares renales y genes que codifican para proteínas de canales de Na^+ . La secreción de mineralocorticoides está regulada por la disminución del Na^+ o el aumento del K^+ en el LEC y por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (**Fig. 19**). La secreción de aldosterona también es regulada negativamente por aumento de la volemia o hipopotasemia⁸⁹. Además, el péptido natriurético⁹⁰ atrial (PNA) inhibe la secreción de aldosterona, renina y hormona antidiurética.

⁸⁹ Disminución del K^+ sanguíneo.

⁹⁰ Que promueve la natriuresis. La natriuresis es la excreción de sodio en la orina producida en los riñones.

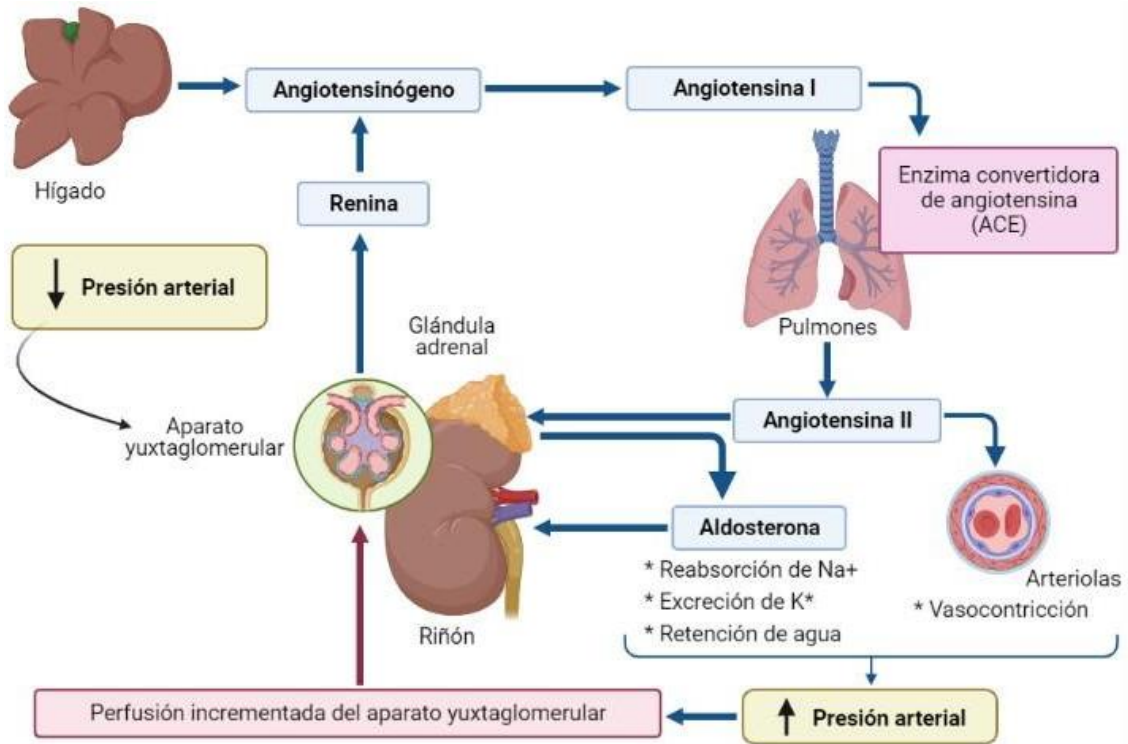


Figura 19. Esquema. Regulación y funciones de la aldosterona. Autora: MAW (ver ref.)

Los **glucocorticoides** son secretados por las células parenquimatosas de la zona fasciculada y, en menor medida, por las de la zona reticular (**Fig. 20**). Estas hormonas regulan diversos aspectos del metabolismo. Existen varios corticosteroides con actividad glucocorticoide, como la corticosterona, la cortisona y, el más importante en la mayoría de las especies domésticas, el **cortisol**. Un gran porcentaje del cortisol que circula en la sangre es transportado unido a proteínas plasmáticas como la transcortina (proteína de unión a corticosteroides) o la albúmina, el resto circula libre. En las células blanco, el cortisol se libera de la proteína transportadora, atraviesa la membrana plasmática y se une a receptores citosólicos. El complejo ligando-receptor, ingresa al núcleo celular y funciona como factor de transcripción. Activa la transcripción de genes diana principalmente en hepatocitos, células musculares estriadas esqueléticas y adipocitos. Los glucocorticoides reciben su nombre por el rol que tienen en el metabolismo de los carbohidratos, sus principales acciones se muestran en la siguiente tabla.

Tabla. Órganos blanco y acción de los glucocorticoides

Órganos diana	Acción de los glucocorticoides
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la glucogenogénesis (síntesis de glucógeno) ↑ la gluconeogénesis (síntesis de glucosa) ↑ la liberación de glucosa a la sangre
Tejidos periféricos (tejidos muscular y adiposo)	<ul style="list-style-type: none"> ↓ la utilización de glucosa ↓ la síntesis proteica y ↑ el catabolismo proteico ↑ transporte de aminoácidos hacia el hígado
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la lipólisis (degradación de triglicéridos y liberación de ácidos grasos)
Riñones	<ul style="list-style-type: none"> ↑ la diuresis ↑ la filtración glomerular <p>Inhiben la acción de la ADH en los túbulos renales</p>
Otras acciones	<p>Actividad antiinflamatoria y antialérgica</p> <p>Retrasan la cicatrización de heridas</p>

Los glucocorticoides son liberados como parte de una respuesta fisiológica denominada **estrés** y también complementan la acción de otras hormonas como GH, glucagón y catecolaminas. La síntesis y liberación de glucocorticoides en la corteza adrenal está regulada por la ACTH de origen hipofisario. Existe un sistema de control negativo por el cual los glucocorticoides inhiben la liberación de CRH en el hipotálamo y de ACTH en la hipófisis. Pero este sistema de control negativo es a su vez regulado por los patrones de sueño y vigilia. De esta manera, se produce un ritmo circadiano predecible en el que las concentraciones de glucocorticoides son más bajas de noche y más altas a horas tempranas de la mañana; este ritmo se invierte en animales de actividad nocturna como los gatos.

Los **esteroides sexuales** secretados por la zona reticular de la corteza adrenal, y en menor medida por la zona fasciculada, son **andrógenos débiles** (tanto en machos como en hembras). Se denominan así porque son menos potentes que los andrógenos producidos en las gónadas, pero su acción es importante en la determinación de las características sexuales secundarias. Un ejemplo es la dehidroepiandrosterona (DHEA), que es moderadamente activa, pero puede metabolizarse a otras hormonas sexuales en los tejidos (testosterona y estradiol). Otros andrógenos producidos en estas zonas son el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) y la androstenediona (**Fig. 20**). La zona reticular también es regulada por el sistema CRH-ACTH.

Un ejemplo de alteración de las funciones de la corteza adrenal es el **hiperadrenocorticism** o síndrome de Cushing, caracterizado por una alta secreción de glucocorticoides. Las causas pueden ser: exceso de ACTH (debido a una neoplasia hipofisaria), excesiva administración de glucocorticoides exógenos, entre otras. Afecta principalmente a los caninos; algunos de los signos son polidipsia⁹¹, poliuria⁹², intolerancia al calor, letargia, aumento del diámetro abdominal

⁹¹ Sed aumentada.

⁹² Producción excesiva de orina.

(abdomen pendular), dificultad respiratoria, obesidad, debilidad muscular, alopecia, etc. Por otro lado, la hiposecreción de mineralocorticoides y glucocorticoides se denomina **hipoadrenocorticismo** o enfermedad de Addison. Es más frecuente en perras jóvenes y suele ocurrir como consecuencia de la destrucción inmunomediada de la corteza adrenal. Algunos de los signos son pérdida de peso, debilidad, anorexia, deshidratación, hiponatremia⁹³ y bradicardia⁹⁴.

Médula adrenal

El límite entre la corteza y la médula adrenal puede estar bien definido o ser irregular, con interdigitaciones de una región en otra. El parénquima medular incluye dos tipos celulares: las **células cromafines** o **células medulares** y las **células ganglionares** (**Fig. 18**). Ambas derivan de las crestas neurales y forman parte del sistema APUD⁹⁵ (sistema de células de captación y descarboxilación de precursores amínicos). Las **células cromafines** tienen aspecto epitelióide, son grandes y poliédricas. Su citoplasma en general se tiñe muy poco, por lo que aparecen como células claras. Su núcleo contiene cromatina muy laxa. Presentan numerosas vesículas de secreción que contienen **catecolaminas** (**adrenalina** —epinefrina— o **noradrenalina** —norepinefrina—) y **cromograninas**. Las catecolaminas se oxidan a compuestos pardo-rojizos por efecto de las sales de cromo, motivo por el cual las células reciben el nombre de **cromafines**. Cada célula cromafín produce una u otra catecolamina y, en algunas especies, ambas poblaciones celulares se encuentran intercaladas. En otras, como los bovinos, equinos y cerdos las células productoras de adrenalina y las que producen noradrenalina se ubican en diferentes zonas medulares. Las primeras contienen una enzima metiltransferasa que cataliza la síntesis de adrenalina a partir de la noradrenalina. La expresión de esta enzima es inducida por la acción de los glucocorticoides de la corteza adrenal, que llegan a la médula por medio de los capilares fenestrados. Las células cromafines están innervadas por fibras nerviosas simpáticas presinápticas. Por este motivo, estas células son consideradas el equivalente de las neuronas posganglionares simpáticas, aunque carezcan de axones y su producto de secreción ingrese al torrente sanguíneo a través de los capilares medulares. La exocitosis de las vesículas de secreción, tanto de adrenalina como de noradrenalina, es desencadenada por la liberación de acetilcolina desde los axones simpáticos preganglionares que establecen sinapsis con cada célula cromafín (**Fig. 20**). Ambas catecolaminas se unen a los receptores adrenérgicos α y β , expresados de manera diferencial en muchos tejidos del cuerpo. La cromogranina, sintetizada principalmente por células de la médula adrenal y del sistema neuroendocrino difuso (SNED), interviene en actividades intracelulares centrales para las células secretoras, como la biogénesis de los gránulos secretorios a partir de vesículas del trans Golgi y la regulación del Ca^{++} intracelular en el proceso de exocitosis.

⁹³ Disminución de la concentración de sodio en sangre.

⁹⁴ Disminución de la frecuencia cardíaca.

⁹⁵ Acrónimo a partir de iniciales de los términos en inglés *amine precursor uptake decarboxylase*; estas células se caracterizan por su alto consumo de precursores de aminas y alto contenido de la descarboxilasa que convierte esos precursores en aminas.

Dispersas entre las células cromafines, se encuentran las **células ganglionares** que son neuronas posganglionares simpáticas, cuyos axones se introducen en el parénquima de la corteza adrenal. Modulan la función de las células corticales e inervan los vasos de la glándula. Además, en el tejido conectivo de la médula se encuentran venas, vénulas, abundantes capilares sinusoides y nervios.

Las catecolaminas producen efectos similares a los inducidos por la división simpática del sistema nervioso autónomo. La **adrenalina** es la catecolamina que la glándula adrenal secreta en mayor cantidad; la **noradrenalina** es considerada un precursor, aunque una pequeña cantidad también es liberada hacia la sangre. La secreción de adrenalina ocurre en respuesta a diversos estímulos como dolor, excitación, ansiedad, hipoglucemia, frío o miedo. Junto con los glucocorticoides preparan al organismo para la "respuesta de lucha o huida" (la adrenalina actúa inmediatamente y luego lo hacen los glucocorticoides).

Los blancos de la adrenalina son el epitelio glandular, el músculo cardíaco y el músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos y de las vísceras, sobre los que ejerce diferentes acciones. Aumenta la frecuencia y el volumen minuto cardíacos, aumenta la presión arterial y reduce el flujo sanguíneo a las vísceras y a la piel, pero produce dilatación de los vasos sanguíneos coronarios y vasos que irrigan el sistema osteomuscular. Además, tiene acción broncodilatadora y aumenta la frecuencia respiratoria. La adrenalina también afecta el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, estimula la glucogenólisis (conversión de glucógeno en glucosa) en músculo e hígado, aumenta la glucemia y moviliza ácidos grasos libres desde el tejido adiposo.

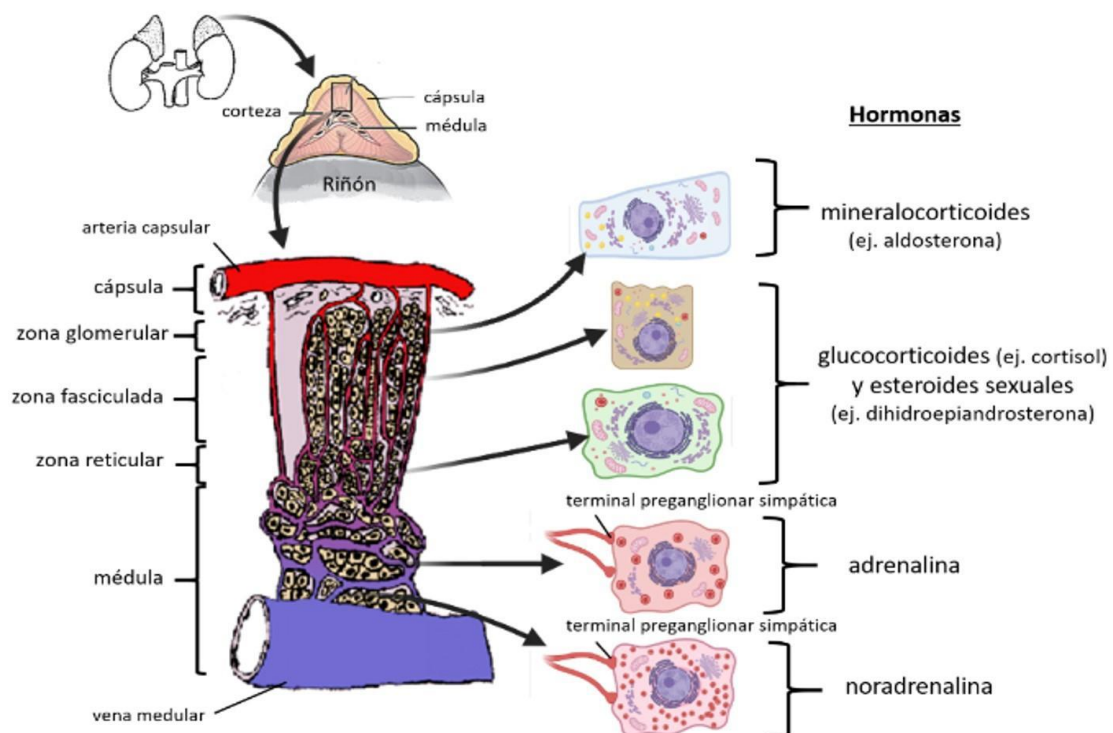


Figura 20. Esquema. Organización de la glándula adrenal, características de las células secretoras y productos de secreción. Autora MAW (ver ref.)

Grupos celulares endocrinos en otros órganos

Páncreas

Las células endocrinas del páncreas forman grupos esféricos de tamaños diversos llamados **islotos pancreáticos** o de Langerhans. En general se encuentran dispersos en los lobulillos (islotos intralobulillares) entre estructuras glandulares exocrinas, parcialmente limitados por tejido conectivo con fibras reticulares (**Fig. 21**). En algunos roedores la mayoría de los islotos es interlobulillar/periductal. La cantidad y tamaño de los islotos, así como la proporción de cada tipo celular y su distribución en ellos, varían tanto según la especie como según las demandas metabólicas. Cada islote es irrigado por una arteriola que forma allí una profusa red de capilares; esta irrigación posibilita que las células insulares⁹⁶ sean altamente sensibles a las variaciones en la concentración de algunas sustancias y, además, que su secreción sea rápidamente transportada hacia la sangre. Por la confluencia de los capilares se forman vénulas que discurren entre los acinos pancreáticos; esta disposición posibilita la acción local de hormonas pancreáticas, además de la sistémica.

Las células del islote se encuentran unidas entre sí (por desmosomas y nexos) y en cercanía de capilares sanguíneos fenestrados, de los que se encuentran separadas en algunas especies por una lámina basal. Si bien son estructuralmente similares entre sí (poliédricas, débilmente acidófilas y más pequeñas que las acinares) poseen diferencias ultraestructurales y bioquímicas que han permitido poner en evidencia distintas poblaciones: células alfa, beta, delta, épsilon y F (o PP). La mayor parte de las células son células **alfa** (α o A), **beta** (β o B) o **delta** (δ o D) y se encuentran en distintas proporciones y localización en el islote según edad, individuo, estado fisiológico y especie. Los islotos pancreáticos del lóbulo derecho de los perros carecen de células beta.

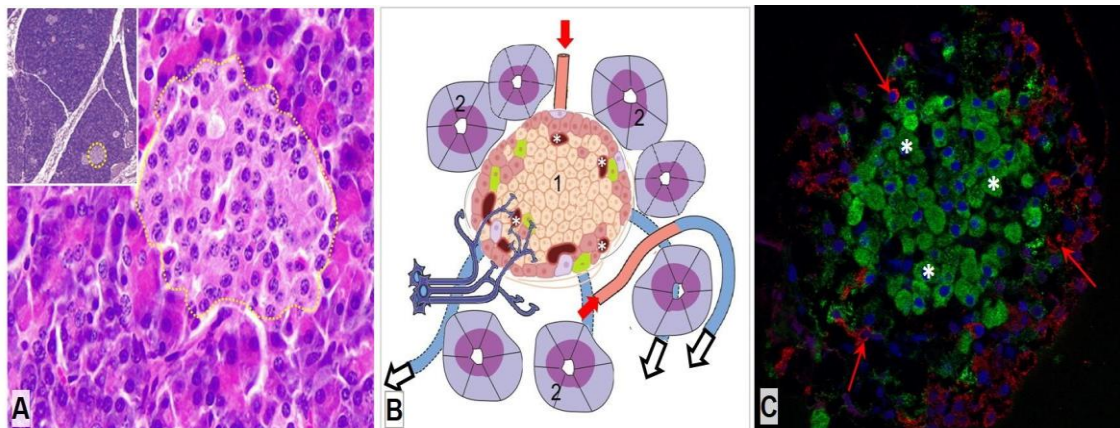


Figura 21. Islotes pancreáticos. A. Línea discontinua: límite entre un islote pancreático y los acinos circundantes. Recuadro: imagen panorámica del páncreas, islote encerrado en círculo. B: Irrigación e inervación de los islotos pancreáticos. 1: islote; 2: acinos; asteriscos: capilares sanguíneos. C: Células β (citoplasma verde, asteriscos); células α periféricas (citoplasma rojo, flechas). Inmunofluorescencia. A. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B: Autora: MED. C. Autor: Masur (ver ref.)

⁹⁶ Insular: perteneciente o relativo a una isla (en este caso, al islote pancreático).

Las **células β** son las más abundantes y sintetizan **insulina** y **amilina**. La insulina es una proteína pequeña que se sintetiza como preproinsulina. Experimenta modificaciones postraduccionales durante su tránsito por el SEM, como escisión de péptidos y plegamientos. Dentro del RER se escinde la secuencia señal y se convierte en proinsulina. La conversión de proinsulina en insulina se inicia en el trans-Golgi y se acelera en los gránulos de secreción; este proceso depende de un conjunto de peptidasas y de zinc, existentes en los gránulos maduros. La cualidad cristalina de los gránulos de las células beta se debe a ese metal. La liberación de la insulina se produce en respuesta al ingreso de glucosa en las células β , lo que desencadena una serie de eventos que producen la exocitosis de los gránulos almacenados (**Fig. 22**). Esta señal se produce cuando la glucemia asciende por sobre un valor umbral que no es uniforme entre las especies. Cuanto más alta y sostenida es la glucemia, mayores son la liberación de insulina almacenada y su síntesis *de novo*. Señales hormonales como la adrenalina, la noradrenalina y el péptido inhibidor gástrico de origen intestinal (o péptido insulínico) regulan la secreción de insulina. En sus células blanco (principalmente hepatocitos, fibras musculares estriadas esqueléticas y cardíacas, fibroblastos y adipocitos) la unión insulina-receptor incrementa el transporte de glucosa desde el LEC hacia el citosol, mediante difusión facilitada, y su utilización en vías metabólicas. La insulina induce la síntesis de enzimas que favorecen reacciones anabólicas: en los hepatocitos y células musculares esqueléticas, la glucosa se utiliza para la síntesis de glucógeno; y en adipocitos, para la de triacilglicéridos. Como consecuencia de su acción, desciende la glucemia (es una hormona hipoglucemiante).

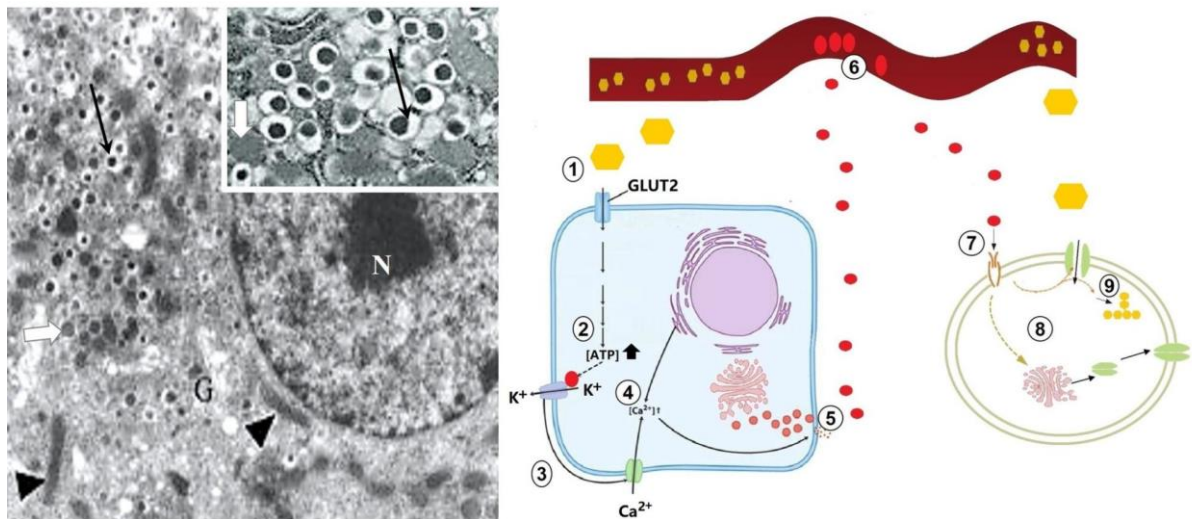


Figura 22. A. Foto, Microscopía electrónica de transmisión. Sector de célula β . Flechas gruesas: gránulos inmaduros; flechas delgadas: gránulos maduros con contenido cristalino; puntas de flecha: mitocondrias. B. Esquema. Izquierda: célula β , derecha: célula blanco de la insulina (INSL). Hexágonos: glucosa. Círculos: INSL. 1: ingreso de glucosa en la célula β mediante un transportador independiente de INSL (GLUT2); 2: aumento de la relación ATP/ADP, cierre de canales de K^+ sensibles a ATP; 3: despolarización de la membrana plasmática; 4: apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; 5: exocitosis calcio dependiente de gránulos secretores de INSL; 6: circulación de INSL; 7: unión insulina-receptor en célula blanco; 8: translocación del transportador de glucosa GLUT4 (dependiente de INSL) hacia la membrana plasmática; 9: estímulo de la glucogenogénesis. A: Abdul-Hamid y M., Moustafa. B: MED (ver ref.).

La **amilina** es un polipéptido cosecretado con la insulina en una proporción de 20 a 1 (insulina-amilina); inhibe el vaciado gástrico y estimula el centro de saciedad en el hipotálamo, entre otras funciones. Las dietas altas en carbohidratos determinan una elevación de la síntesis de amilina, que puede agregarse en forma de fibrillas en el citoplasma de la célula β y resultar tóxica para ella; incluso desencadenaría su muerte por apoptosis.

La neogénesis posnatal de células β , es decir, su origen a partir de células no endocrinas, es controvertida. Durante largo tiempo se sostuvo que las células endocrinas originadas en la etapa posnatal provenían de una célula madre/progenitora ubicada en los conductos del componente exocrino. En efecto, una pequeña proporción de células β aisladas o en pequeños grupos se originan en cercanía de los conductos, pero su contribución al incremento de la masa de células β es menor; la mayor parte de las nuevas células β se producen por su propia división. La división celular es estimulada por glucosa, STH, prolactina y factores de crecimiento en circunstancias de mayor demanda metabólica, como durante la preñez. El incremento de la demanda de insulina en esta condición es compensado por la expansión de la masa de células β ; si esto no ocurre, se desarrolla diabetes gestacional. En condiciones patológicas como la inflamación pancreática puede ocurrir, aunque raramente, transdiferenciación de células acinares a endocrinas.

En la especie humana se han descubierto distintas subpoblaciones de células β con distinto patrón de secreción de insulina, hallazgo relevante en el estudio de la **diabetes mellitus (DM)**. La DM es un grupo de disfunciones caracterizadas por hiperglucemia que resultan, generalmente, de la secreción inadecuada o insuficiente de insulina, o de insulinoresistencia⁹⁷. La DM tipo 1 es un desorden autoinmune que lleva a la muerte de las células β . Este tipo de DM es frecuentemente diagnosticada en los perros. La DM tipo 2 es un desorden en la regulación de la glucemia, más frecuente en los gatos, debido a la combinación entre disfunción de células β e insulinoresistencia. En ciertas situaciones (gestación, diestro) puede desarrollarse una diabetes transitoria.

Las **células α** secretan glucagón, una hormona peptídica que se almacena en gránulos secretorios. La principal señal para su exocitosis es la hipoglucemia, pero su liberación también se encuentra bajo control de otras hormonas, como STH, cortisol, adrenalina, noradrenalina y de la concentración sérica de arginina y alanina. No existe consenso acerca del mecanismo por el cual la hipoglucemia induce liberación de glucagón; modelos actuales proponen que la baja concentración de glucosa citosólica promueve la despolarización de la membrana plasmática, activación consecuente de canales de Na^+ dependientes de voltaje, ingreso de Ca^{++} y exocitosis de gránulos de secreción.

La mayor parte del glucagón circulante es extrapancreático (secretado por células del tracto gastrointestinal y del cerebro). Como resultado de la interacción del glucagón con sus receptores

⁹⁷ Se denomina de esta manera a la incapacidad, por parte de las células blanco de la insulina, de desencadenar el conjunto de respuestas que redundan en descenso de la glucemia. Esta falta de respuesta a la insulina puede obedecer a la disminución de la expresión de su receptor en la membrana de las células blanco, a defectos en su activación o a alteraciones en la transducción de la señal.

en el hígado y músculo esquelético, se desencadenan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Consecuentemente, aumenta la glucemia (es una hormona hiperglucemiante). Tradicionalmente se ha considerado al glucagón solo como una hormona contra regulatoria con respecto a la insulina; sin embargo, el modelo actual de explicación postula que el glucagón realiza contribuciones significativas a la secreción de insulina estimulada por glucosa.

Las **células δ** sintetizan principalmente **somatostatina** y **gastrina** en respuesta a diferentes señales. Durante el ayuno por ejemplo, la secreción estomacal de ghrelina estimula la secreción de somatostatina insular. De manera autocrina, la somatostatina inhibe su propia liberación; por la vía paracrina inhibe la liberación de insulina y glucagón. La somatostatina también inhibe la actividad secretoria de otras células pancreáticas (acinares y centroacinares), de células parietales gástricas, enteroendocrinas, entre otras. La somatostatina extra pancreática (hipotalámica) inhibe la liberación de STH y TSH hipofisarias. Las **células F o PP** son escasas, sintetizan el **polipéptido pancreático** que inhibe la liberación de somatostatina. A principios del siglo XXI se identificó un quinto tipo celular, que secreta **ghrelina**, en los islotes pancreáticos de la especie humana; poco después se las denominó **células ϵ** . Se han descrito en la especie humana, en ratas y ratones y son más abundantes en la etapa prenatal y neonatal que en individuos adultos. La ghrelina posee funciones endocrinas, por ejemplo actúa en el hipotálamo, lo que lleva al aumento de la ingesta de alimentos (su función es opuesta a la de la leptina de los adipocitos). Esta hormona reduce el flujo sanguíneo hacia los islotes durante periodos de ayuno y se postula que podría tener actividad paracrina inhibitoria sobre la liberación de insulina por parte de las células β . Además de la glucemia, la actividad del islote pancreático es regulada por otras señales (autocrinas, paracrinas, endocrinas, nerviosas y nutricionales -como la concentración de aminoácidos y triacilglicéridos en la sangre). Las células insulares también secretan neurotransmisores que señalizan de manera local e independiente del tejido nervioso.

Testículos

En las gónadas masculinas, los **testículos**, existen grupos celulares endocrinos. En este órgano existen estructuras llamadas túbulos seminíferos, donde ocurre la espermatogénesis. Las **células de Sertoli** se encuentran en los túbulos entre las células que originan a los espermatozoides. En el tejido conectivo que rodea los túbulos seminíferos, compartimiento denominado intersticio testicular, se encuentran las **células intersticiales o de Leydig**. Ambas son secretoras de hormonas. La hormona hipofisaria FSH estimula la producción de **estrógenos** en las células de Sertoli; la LH induce la secreción de andrógenos como la **testosterona** en las células de Leydig. La testosterona es secretada hacia la sangre, en los capilares que se encuentran adyacentes a las células de Leydig (vía endocrina). Es una hormona necesaria en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductiva. Las células de Sertoli secretan varias sustancias, entre ellas la hormona peptídica **inhibina**, que tiene acción inhibitoria de la secreción de FSH hipofisaria. También secretan la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)**, que se une a

la testosterona, la que ingresa en las células de Sertoli donde es convertida en estrógenos (vía paracrina). Los estrógenos son necesarios para la espermatogénesis (**Fig. 23A**).

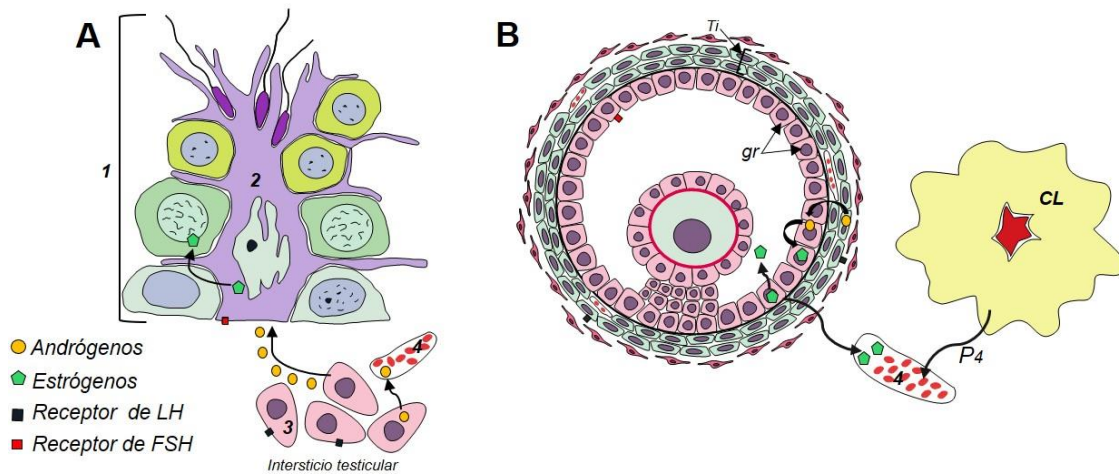


Figura 23. Esquema, secreción de hormonas en las gónadas. A. Testículo. B. Ovario. 1: epitelio del túbulo seminífero; 2: célula de Sertoli; 3: células de Leydig; 4: vasos sanguíneos; Ti: teca interna; gr: células de la granulosa; CL: cuerpo lúteo; P4: progesterona. Autora: GGC (ver ref.).

Ovarios

Las gónadas femeninas, los **ovarios**, poseen folículos ováricos en su corteza, donde maduran los ovocitos. Las **células de la granulosa** forman la pared del folículo; secretan principalmente **estrógenos** e **inhibina**. Las células del estroma ovárico adyacentes al folículo se diferencian a **células de la teca interna**; en respuesta a la LH hipofisaria producen **andrógenos** que ingresan a las células de la granulosa. Allí, son transformados a estrógenos en respuesta a la FSH hipofisaria. Los estrógenos actúan de manera paracrina, favoreciendo el desarrollo folicular, y vía endocrina, induciendo la secreción de gonadotrofinas en la hipófisis (**Fig. 23B**). Además, estimulan el crecimiento y desarrollo de los órganos reproductores de la hembra. La LH induce la ovulación y, posteriormente, la formación del **cuerpo lúteo** a partir de las células de la granulosa y las células de la teca interna. El cuerpo lúteo secreta **progesterona** e **inhibina**. La progesterona prepara al útero para una eventual gestación y es esencial en su mantenimiento; además inhibe la secreción de gonadotrofinas. En algunas especies, como la gata y la perra, las células de la pared de folículos que experimentan regresión (atresia) se diferencian a **células intersticiales**, también esteroideogénicas.

Placenta

La placenta es un órgano característico de los mamíferos euterios, pero también se desarrolla en otros grupos de animales vivíparos. Resulta de la aposición de tejidos fetales y parentales

(usualmente maternos) y es transitoria, ya que solo existe durante el desarrollo prenatal del individuo. Tiene diversas funciones; además de ser un órgano donde ocurren importantes intercambios fisiológicos (por ejemplo, provee nutrientes y oxígeno al embrión/feto), una población celular de la placenta, las **células del trofoblasto**, secreta hormonas. La actividad endocrina del trofoblasto y el tipo de hormona secretada varían según la especie. En la yegua, por ejemplo, secreta **gonadotrofina coriónica**, que mantiene la viabilidad del cuerpo lúteo y la esteroidogénesis durante gran parte de la gestación. En las hembras de las especies domésticas, excepto en la perra, la **progesterona** necesaria para mantener la gestación proviene inicialmente del cuerpo lúteo y luego de la placenta. En la perra, en cambio, la progesterona proviene exclusivamente del cuerpo lúteo. Los **estrógenos** son otro tipo de hormonas esteroideas secretadas por las células trofoblásticas y su secreción aumenta hacia el final de la gestación. La **relaxina** es una hormona proteica producida por la placenta de perras, gatas, cerdas y yeguas. Prepara los tejidos blandos del canal pélvico para el paso del feto en el momento del nacimiento y posee acción sinérgica con la progesterona. En rumiantes las células del trofoblasto secretan **lactógenos**, con efectos somatotrópicos (similares a los de la GH) y lactogénicos (relacionados con la preparación para la lactancia). En las gatas se ha identificado la hormona **prolactina** en otra población de células placentarias. La placenta también produce diversas moléculas señalizadoras que actúan, vía paracrina, en la regulación de la actividad metabólica, el crecimiento y los cambios estructurales.

Células endocrinas aisladas

Sistema neuroendocrino difuso

Con el nombre de sistema neuroendocrino difuso (**SNED**) se engloba, principalmente, al conjunto de células de secreción endocrina dispersas entre otras células epiteliales no endocrinas (**Fig. 24**). Estas células se diferencian a partir de células basales (en tejidos epiteliales pseudoestratificados del sistema respiratorio) o de células madre (en las glándulas del estómago y del intestino) y son más abundantes en fetos y neonatos. Algunas poblaciones retienen el potencial proliferativo. La mayoría son piramidales y no llegan a la superficie del epitelio (cerradas), otras son cilíndricas y alcanzan la superficie del epitelio (abiertas); todas están unidas a la lámina basal. Pueden secretar hormonas peptídicas o aminas biógenas (adrenalina, noradrenalina, serotonina). Poseen gránulos secretorios en la región basal del citoplasma, cuyos productos liberan de manera regulada hacia la lámina propia donde alcanzan los vasos sanguíneos o actúan de manera paracrina. Actualmente se considera que muchas de las células del SNED pueden secretar más de una sustancia, e inclusive que dentro de cada gránulo coexisten distintas sustancias.

Algunas de las hormonas secretadas en el estómago y el intestino actúan sobre la motilidad y la actividad secretora exocrina del tracto gastrointestinal (serotonina, gastrina, motilina), otras tienen sus células blanco en otros órganos del sistema, como el páncreas (secretina, péptido

inhibidor gástrico) o la vesícula biliar (colecistocinina), o en órganos más distantes, como la hipófisis y el hipotálamo (ghrelina). En el epitelio que reviste la mucosa en distintas localizaciones del sistema digestivo y respiratorio, las células neuroendocrinas participan en la regulación de la secreción de las células caliciformes, del calibre de las vías aéreas o de los vasos sanguíneos. Frecuentemente se disponen en grupos o **cuerpos neuroepiteliales** (grupos inervados).

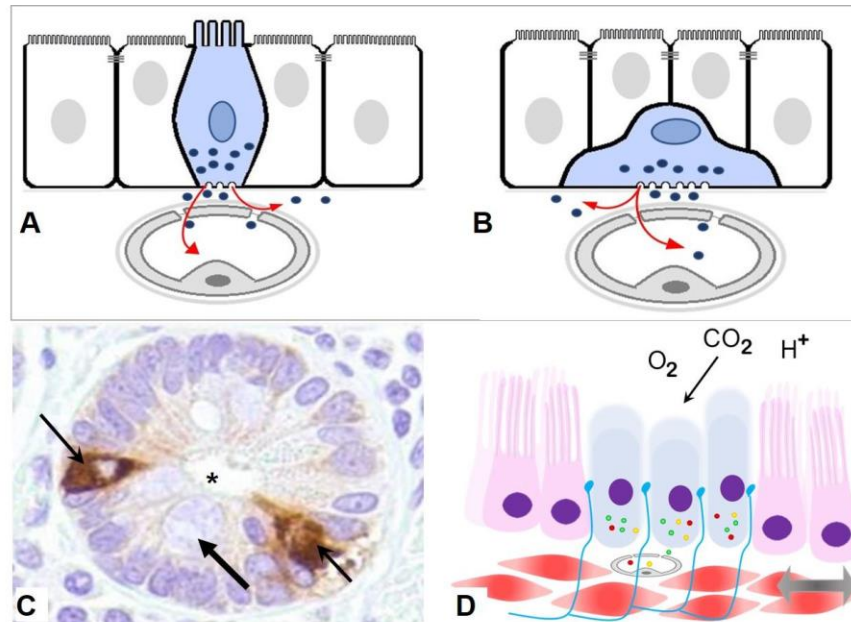


Figura 24. A. Célula neuroendocrina abierta, entre otras células epiteliales. B. Célula cerrada. A y B: Exocitosis de los gránulos hacia capilares sanguíneos. C. Corte transversal, glándula intestinal. Asterisco: luz; flechas delgadas: células neuroendocrinas, cromogranina A marcada mediante inmunohistoquímica; flecha gruesa: célula caliciforme. D. Cuerpo neuroepitelial en un bronquiolo, bajo la influencia de nervios aferentes, concentración de gases y contracción muscular. A, B, D: MED. C: modificada a a partir de Gaoa, L. (ver ref.)

A lo largo de siglos de investigación varias de estas células se han agrupado y denominado según quienes las describieron (por ejemplo, células de Kulchitsky), según algunas características descriptivas (células claras, basogranulares), o características específicas tintoriales. Por ejemplo, a las poblaciones que se impregnan con metales se las llama cromafines (sales de cromo), y argentafines o argirófilas si resultan impregnadas con plata, mediante distintas técnicas para su precipitación. Muchas de ellas consumen gran cantidad de precursores de aminas y poseen alto contenido de la descarboxilasa que convierte esos precursores en aminas, y por ello se las llamó células APUD. Sin embargo, la correspondencia entre los conceptos de SNED y APUD no es absoluta. Actualmente se consideran parte de este sistema a aquellas células que: 1) sintetizan un neurotransmisor, neuromodulador u hormona neuropeptídica, 2) posean productos secretorios contenidos en gránulos que se exociten en respuesta a estímulo neural, a partir de terminaciones nerviosas en contacto con el epitelio del que forman parte, 3) carezcan de axones, no establezcan sinapsis; 4) expresen marcadores característicos. Si bien expresan algunos marcadores neurales en común, como la cromogranina A (CGA), en las últimas décadas

se ha descubierto que tales moléculas no son exclusivas de estas células. La CGA está involucrada en funciones intracelulares, como se mencionó en el apartado “Médula adrenal”. La CGA es empaquetada en vesículas de secreción que contienen, además, péptidos derivados de ella por escisión (PD). Una vez exocitadas, tanto CGA como y sus PD participan en la regulación paracrina de la motilidad y secreción del intestino, así como en la homeostasis de las poblaciones celulares de la mucosa entérica. Varias de las funciones reguladas por los PD requieren la presencia de cromogranina. Parte de la CGA liberada por las células del SNED alcanza los vasos sanguíneos y constituye una pequeña proporción de la fracción circulante de esta proteína, en tanto que la mayor parte de ella es de origen adrenal. La CGA circulante influye en la actividad de los sistemas nervioso, circulatorio e inmune

Otras células endocrinas aisladas

Los **miocardiocitos** secretan varios péptidos que en conjunto se denominan cardiomiocinas. Un tipo de cardiomiocinas lo constituyen los péptidos natriuréticos. Entre ellos, el **péptido natriurético atrial** (PNA) es liberado desde miocardiocitos atriales en respuesta, principal pero no exclusivamente, a la distensión producida en la aurícula en situaciones de hipertensión. Péptidos similares se liberan también desde células endoteliales y neuronas del SNC. El PNA actúa en el hipotálamo, los miocitos lisos de los vasos sanguíneos y los túbulos renales, entre otros blancos. Su acción es hipotensiva; la logra mediante la inducción del aumento de la diuresis en general (y natriuresis en particular), la disminución de la secreción de aldosterona y de ADH, y de la ingesta de agua, y la dilatación vascular.

Los **adipocitos** secretan variadas adipocinas. Entre ellas, la **leptina** que actúa sobre el hipotálamo y regula la ingesta de alimento al generar sensación de saciedad. Además, influye en la secreción de insulina (disminuyéndola), aumenta la presión arterial y regula células inmunes.

Referencias

- Andoniadou, C. L., Matsushima, D., Mousavy Gharavy, S., Signore, M., Mackintosh, A., Schaeffer, M., Gaston-Massuet, C., Mollard, P., Jacques, T., Le Tissier, P., Dattani, M., Pevny, L. y Martinez-Barbera, J. (2013) Sox2⁺ stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential, *Cell Stem Cell*, 13(4), pp. 433–445. DOI: 10.1016/j.stem.2013.07.004.
- Antonio-Villa, N. E. y Vargas Vázquez, A. (2019). *Alexánderon: Fisiología de los sistemas endocrinos y digestivos*. México, D.F: Manual Moderno.
- Aughey E. y Frye F.L. (2001). *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. Londres: Manson Publishing Ltd.

- Ball, C.M. y Featherstone, P.J. (2017) The early history of adrenaline, *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(3), pp. 279–281. DOI: 10.1177/0310057X1704500301.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby Inc.
- Brüel, A., Christesen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Dyce, K., Sack, W. y Wensing, C. (2010). *Anatomía Veterinaria*. 4^{ta} ed. Bogotá: Manual Moderno.
- Day, R. y Salzet, M. (2002) The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: Redefining the diffuse neuroendocrine system, *Neuroendocrinology Letters*, 23(5–6), pp. 447–451.
- Denef C. (2008) Paracrinicity: The Story of 30 Years of Cellular Pituitary Crosstalk, *Journal of Neuroendocrinology*, 20, pp. 1–70. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2007.01616.x
- Devnath, S. e Inoue, K. (2008) An insight to pituitary folliculo-stellate cells, *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), pp. 687–691. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01716.x.
- Dintzis, S. y Liggitt, D. (2012). Pancreas. En: *Comparative Anatomy and Histology. A Mouse and Human Atlas (Expert Consult)*. San Diego: Academic Press.
- Djazouli Alim, F. Z., Lebaili, N. y Mahy, N. (2014) Seasonal plasticity of the pituitary pars intermedia of the one-humped camel (*Camelus dromedarius*), *Tissue and Cell*, 46(1), pp. 40–53. DOI: 10.1016/j.tice.2013.11.001.
- Dorrell, C., Schug, J., Canaday, P., Russ, H., Tarlow, B., Grompe, M., Horton, T., Hebrok, M., Streeter, P., Kaestner, K. y Grompe, M. (2016) Human islets contain four distinct subtypes of beta cells, *Nature Communications*, 7:11756. DOI: 10.1038/ncomms11756.
- Drott, C., Franzén, P. y Carlsson, P. (2019) Ghrelin in rat pancreatic islets decreases islet blood flow, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 317, pp. E139–E146. DOI: 10.1152/ajpendo.00004.2019.
- Eissa, N., Hussein, H., Hendy, G., Bernstein, C.N. y Ghia, J. (2018) Chromogranin-A and its derived peptides and their pharmacological effects during intestinal inflammation, *Biochemical Pharmacology*, 152, pp. 315–326. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.04.009.
- Eroschenko, V. P. (2017). *Atlas of Histology with Functional Correlations*. 13^{ra} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Erráez-Jaramillo, P, J., y Ortiz-Hidalgo, C. (2020). Anatomía microscópica de las glándulas paratiroides normales. Principios generales para residentes de endocrinología y patología, con una breve nota histórica, *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*, 7, pp. 43-53 DOI: 10.24875/RME.19001955.
- Ettrup, K. S., Sørensen, J. C. y Bjarkam, C. R. (2010) The anatomy of the Göttingen minipig hypothalamus, *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 39(3), pp. 151–165. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2009.12.004.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.

- Fernández-Santos, J. M., Utrilla, J. C., Vázquez-Román, V., Villar-Rodríguez, J. L., Gutiérrez-Avilés, L., y Martín-Lacave, I. (2019) primary cilium in the human thyrocyte: changes in frequency and length in relation to the functional pathology of the thyroid gland, *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 29(4), pp. 595–606.
DOI: 10.1089/thy.2018.0401.
- Furlan, A., Dyachuk, V., Kastriti, M.E., Calvo-Enrique, L., Abdo, H., Hadjab, S., Chontorotzea, T., Akkuratova, N., Usoskin, D., Kamenev, D., Petersen, J., Sunadome, K., Memic, F., Marklund, U., Fried, K., Topilko, P., Lallemand, F., Kharchenko, P.V., Ernfors, P. y Adameyko, I. (2017) Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla, *Science*, 357(6346):eaal3753. DOI: 10.1126/science.aal3753.
- Gilor, C. Niessen, S. J., Farrow, E. y Di Bartola, S. P. (2016) What's in a Name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), pp. 927–940. DOI: 10.1111/jvim.14357.
- Gartner, L. P. (2017). *Textbook of Histology*. 4^{ta} ed. Filadelfia: Elsevier.
- Gilbert, S. F y Barresi, M. J. F. (2016). *Developmental Biology*. 11^{va} ed. Sunderland: Sinauer Associates.
- Gray, S., Niu, J., Zhang, A., Svendsen, B., Campbell, J., D'Alessio, D. y Tong, J. (2019) Intra-islet ghrelin signaling does not regulate insulin secretion from adult mice, *Diabetes*, 68, pp. 1794–1805.
- Gregerson, K. A. (2006) Prolactin: Structure, function, and regulation of secretion, *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 80(4), pp. 1703–1726.
DOI: 10.1016/B978-012515400-0/50037-3.
- Hernandez, R., Barbeito, C. y Diessler M. (2019) Immunohistochemical detection of prolactin and prolactin receptor in canine and feline placentae. *Placenta*, 83, e71-e73,
DOI: 10.1016/j.placenta.2019.06.229.
- Ilie, L. R. (2020). *Introduction to Endocrinology*. Cham: Springer Nature Switzerland.
- Inoue, K., Mogi, C., Ogawa, S., Tomida, M. y Miyai. (2002) Are folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland supportive cells or organ-specific stem cells? *Archives of Physiology and Biochemistry*, 110(1–2), pp. 50–53. DOI: 10.1076/apab.110.1.50.911.
- Johansson, E., Andersson, L., Örnros, J., Carlsson, T., Ingesson-Carlsson, C., Liang, S., Dahlberg, J., Jansson, S., Parrillo, L., Zoppoli, P., Barila, G. O., Altschuler, D. L., Padula, D., Lickert, H., Fagman, H., y Nilsson, M. (2015) Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans, *Development*, 142(20), pp. 3519–3528. DOI: 10.1242/dev.126581.
- Jornot, L., Lacroix, J. S. y Rochat, T. (2008) Neuroendocrine cells of nasal mucosa are a cellular source of brain-derived neurotrophic factor, *European Respiratory Journal*, 32(3), pp. 769–774. DOI: 10.1183/09031936.00051608.
- Junqueira, L.C., y J. Carneiro, (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{ma} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kameda, Y. (2019) Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals, *Cell and tissue research*, 376(1), pp. 1–18. DOI: 10.1007/s00441-018-02982-9.

- Kierszenbaum, A. L. y Tres, L. L. (2016). *Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology*. 4^{ta}ed. Elsevier Health Sciences.
- Klein, B. G. (2014). *Cunningham. Fisiología Veterinaria*. Barcelona: Elsevier.
- König, H. E y Liebich, H. G. (2020). *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. 3^{ra} ed. Munich: Schattauer.
- Kopp, J.L, Grompe, M. y Sander, M (2016) Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration, *Nature Cell Biology*, 18 (3), pp. 238-245. DOI: 10.1038/ncb3309.
- Larkin, S., Ansorge, O., Feingold, K., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., Herder, W., Dungan, K., Grossman, A., Hershman, J., Hofland, J., Kaltsas, G., Koch, G., Kopp, P., Korbonits, M., McLachlan, R., Morley, J., New, M., Purnell, J., Singer, F., Stratakis, C., Trence, D. y Wilson, D. (eds.) *Development And Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland*. En: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017.
- Lee, J., Yi, S., Chang, J. Y., Kim, J. T., Sul, H. J., Park, K. C., Zhu, X., Cheng, S. Y., Kero, J., Kim, J., y Shong, M. (2019) Loss of Primary Cilia Results in the Development of Cancer in the Murine Thyroid Gland, *Molecules and cells*, 42(2), pp. 113–122. DOI: 10.14348/molcells.2018.0430.
- Liles, S. R., Linder, K. E., Cain, B., y Pease, A. P. (2010) Ultrasonography of histologically normal parathyroid glands and thyroid lobules in normocalcemic dogs, *Veterinary Radiology & Ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 51(4), pp. 447–452. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2010.01686.x.
- Medina, S. y Moreno-Gomez, F. (2017) ¿Cresta Neural o Endodermo? Conceptos divergentes sobre el origen embrionario de las células C de la tiroides, *Salutem Scientia Spiritus*, 3(2), pp. 50-58.
- Mescher, A. L. (2010). *Junqueira's Basic Histology*. 12^{va} ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Modlin, I. M. (2007) Evolution of the diffuse neuroendocrine system - Clear cells and cloudy origins, *Neuroendocrinology*, 84(2), pp. 69–82. DOI: 10.1159/000096997.
- Nielsen, J (2016) Beta cell adaptation in pregnancy: a tribute to Claes Hellerström, *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 121:2, pp. 151-154. DOI: 10.3109/03009734.2016.1165776.
- Noguchi, G. y Huising, M. (2019) Integrating the inputs that shape pancreatic islet hormone release, *Nature Metabolism*, 1(12), pp. 1189–1201. DOI:10.1038/s42255-019-0148-2.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Pihlajoki, M., Dörner, J., Cochran, R. S., Heikinheimo, M. y Wilson, D. B. (2015) Adrenocortical zonation, renewal, and remodeling, *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 5;6:27. DOI: 10.3389/fendo.2015.00027.
- Pillay, K. y Govender, P. (2013) Amylin uncovered: a review on the polypeptide responsible for type II diabetes, *BioMed Research International*. DOI: 10.1155/2013/826706.
- Rizzoti, K. y Lovell-Badge, R. (2005) Early development of the pituitary gland: Induction and shaping of Rathke's pouch, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 6(3), pp. 161–172. DOI: 10.1007/s11154-005-3047-7.

- Rosai, J. (2011) The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga, *Modern Pathology*, 24, pp. S53–S57. DOI: 10.1038/modpathol.2010.166.
- Sieśkiewicz, A. Olszewska, M., Olszewska, E., Garbowicz, M., Trojan, S., Chyczewski, L. y Rogowski, M. (2007) Neuroendocrine cells in the nasal mucosa - Preliminary report, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45(2), pp. 123–127.
- Soliman, S. M., Mazher, K., Moawad, U., y Hassan, R. (2019) histochemical, immunohistochemical and ultrastructural identification and characterization of neurosecretory cells of pineal gland, *Asian Journal of Biological Sciences*, 12(4), pp. 702–710. DOI: 10.3923/ajbs.2019.702.710.
- Songtao, Q., Yuntao, L., Jun, P., Chuanping, H. y Xiaofeng, S. (2009) Membranous layers of the pituitary gland: histological anatomic study and related clinical issues, *Neurosurgery*, 64(3 Suppl):ons1-9; discussion ons9-10. DOI: 10.1227/01.NEU.0000327688.76833.F7.
- Tan, D., Xu, B., Zhou, X. y Reiter, R. (2018) Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland, *Molecules*, 23(2). DOI: 10.3390/molecules23020301.
- Tata, J. R. (2005) One hundred years of hormones, *EMBO Reports*. 6(6):490-6. DOI: 10.1038/sj.embor.7400444.
- Utrilla, J. C., Gordillo-Martínez, F., Gómez-Pascual, A., Fernández-Santos, J. M., Garnacho, C., Vázquez-Román, V., Morillo-Bernal, J., García-Marín, R., Jiménez-García, A., y Martín-Lacave, I. (2015) Comparative study of the primary cilia in thyrocytes of adult mammals. *Journal of Anatomy*, 227(4), pp. 550–560. DOI: 10.1111/joa.12360.
- Vila-Porcile, E. (1972). Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adénohypophyse du rat (pars distalis) [The network of the folliculo-stellate cells and the follicles of the adenohypophysis in the rat (pars distalis)], *Zeitschrift Für Zellforschung Und Mikroskopische Anatomie*, 129(3), pp. 328-69.
- Vinson, G. P. (2016) Functional Zonation of the Adult Mammalian Adrenal Cortex, *Frontiers Neuroscience*, 15;10:238. DOI: 10.3389/fnins.2016.00238.
- Xing, Y., Lerario, A. M., Rainey, W. y Hammer, G. D. (2015) Development of adrenal cortex zonation, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(2):243-74. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.02.001.
- Welsch, U. (2008) *Sobotta Histología. Atlas digital*. 2^{da} ed. Madrid: Médica Panamericana.
- Wilkinson, M. e Imran, S. A. (eds.) (2019). Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Cortex Axis. En *Clinical Neuroendocrinology. An Introduction*. Cambridge: Cambridge University Press.

Referencias de figuras

Figuras 1, 19, 20 y esquema en figura 17. Autora: Dra. Mariana Andrea Woudwyk, FCV-UNLP. 1, 19, a partir de esquema de Biorender (<https://biorender.com>), figura 20 a partir de esquemas (URL: <https://shortest.link/eVI>, Sunshineconnelly at English Wikibooks, Licencia CC-BY 3.0;

<https://shortest.link/eVt>, OpenStax College, Licencia CC-BY 3.0 y <https://shortest.link/eVr>, Tilifa Ocaufa, Licencia CC0) figura 17 a partir de esquemas (URL: <https://shortest.link/eVt>, OpenStax College, via Wikimedia Commons, Licencia CC-BY 3.0 y <https://shortest.link/eVr>, Tilifa Ocaufa, via Wikimedia Commons, Licencia CC0).

Figura 2. A. Autor (fotógrafo) Michael Frank, espécimen del Royal Veterinary College, Londres, RU. Licencia CC BY-NC 4.0. URL: t.ly/NdSz. B. Modificada a partir del esquema cortesía del Prof. Gustavo Zuccolilli, FCV, UNLP. En: Zuccolilli, G. (2002). *Neurobiología Básica. Conceptos para medicina Veterinaria*. La Plata: EDULP.

Figura 3. Modificado a partir de: OpenStax College, Universidad Rice, Houston, EE. UU. Licencia CC-BY 4.0. URL: t.ly/HA8A.

Figuras 4, 5, 7, 9 y esquemas en figuras 12, 21, 22 y 24. Autora: Dra. Mónica E. Diessler (MED).

Figura 6. B (recuadro): modificada a partir de esquema cortesía de la Dra. Evelyn Vila-Porcile. En: Vila-Porcile, E. (1972) Le réseau des cellules folliculo-stellaires et les follicules de l'adénohypophyse du rat (Pars distalis). *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*, 129, pp. 328–369. D: Larkin, S y Ansorge, O (2017) Development and Microscopic Anatomy Of The Pituitary Gland. Licencia CC-BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/XRi6.

Figura 8. A: Modificada a partir de esquema cortesía de los Prof. Michael Wilkinson y Ali Imran. Universidad Dalhousie, Nueva Escocia, Canadá. En: Wilkinson, M. e Imran, A. (2018). *Clinical Neuroendocrinology. An Introduction*. Cambridge University Press. ISBN (en línea): 9781108149938. B: Tomado de Rizzoti, K., Lovell-Badge, R (2017) Pivotal role of median eminence tanycytes for hypothalamic function and neurogenesis, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 445, pp. 7-13. DOI: 10.1016/j.mce.2016.08.020. Licencia CC-BY-NC-ND 4.0.

Figuras 10, 15, 18 y microfotografías en figuras 6, 11 (A-B), 12, 13, 17, 21. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Figura 11. C. Larkin, S y Ansorge, O (2017) Development and microscopic anatomy of the pituitary gland. Licencia CC-BY-NC-ND 2.0. URL: t.ly/XRi6.

Figuras 14, 16, 23 y esquemas en figura 13. Autora: Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP (figura 14 a partir de esquema de Biorender).

Figura 21. C. Autor: Masur. En URL: t.ly/LLWN. Licencia CC BY-SA 3.0.

Figura 22. A. Abdul-Hamid, M. y Moustafa, N (2013) Protective effect of curcumin on histopathology and ultra-structure of pancreas in the alloxan treated rats for induction of diabetes, *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 66 (4), pp. 169-179. 10.1016/j.jobaz.2013.07.003. Licencia: CC BY-NC-ND 3.0.

Figura 24. C. Modificada a partir de: Gaoa, L., Lipkaa, S., Hurtado-Cordovia, J., Avezbakiyevb, B., Zurettic, A., Rizvond, K. y Mustacchiad, P. (2012) Synchronous Duodenal Carcinoid and Adenocarcinoma of the Colon, *World Journal of Oncology*, 3(5), pp. 239-242. DOI: 10.4021/wjon554w. Licencia CC-BY-2.0.

CAPÍTULO 20

Sistema reproductor de la hembra

*Mariana Woudwyk, Francisco Acuña
y Gimena Gomez Castro*

Introducción

El sistema reproductor de la hembra de los mamíferos está constituido por un par de gónadas⁹⁸ denominadas **ovarios**, las **trompas uterinas**, que también son órganos pares, el **útero**, generalmente bicorne en las especies domésticas, la **vagina**, el **vestíbulo vaginal**, la **vulva**, el **clítoris** y las **glándulas asociadas** (**Fig. 1**). Las funciones conjuntas de estos órganos son la secreción de hormonas, la producción y el transporte de las gametas femeninas, la fecundación, la anidación y el desarrollo del embrión/feto hasta el momento del parto.

El conjunto de acontecimientos fisiológicos que se producen en el sistema reproductor de la hembra se denomina **ciclo estral**. Estos cambios están inducidos por variaciones en los niveles de las hormonas reproductivas. Los ciclos estrales comienzan luego de la pubertad del animal y son interrumpidos por periodos de anestro (periodo de inactividad sexual) y preñez. En las mujeres y otras hembras primates se denomina **ciclo menstrual**, dura 28 días en promedio y se caracteriza por una serie de transformaciones endometriales⁹⁹ que llevan a su desprendimiento en cada ciclo (lo que se conoce como menstruación).

⁹⁸ Las gónadas son órganos sexuales primarios productores de gametas y secretores de hormonas sexuales. Las gónadas en los machos son los testículos, en las hembras los ovarios.

⁹⁹ Se denomina "endometrio" a la túnica mucosa del útero.

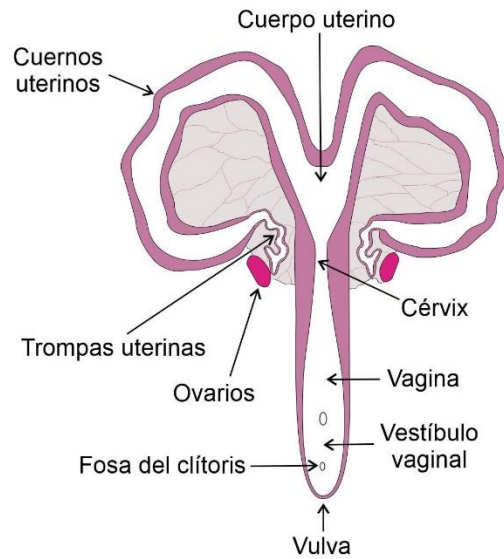


Figura 1. Sistema reproductor de la cerda. Autores/as: Dra. Mariana A. Woudwyk, Lic. Francisco Acuña, Méd. Vet. Gimena Gomez Castro (MW-FA-GGC).

El sistema reproductor está estrechamente relacionado con el sistema urinario en aspectos anatómicos y embriológicos. Ambos se desarrollan a partir de los **gononefrotomos**, estructuras pares que se forman en el mesodermo intermedio, a ambos lados de la línea media. El mesodermo intermedio forma las **crestas urogenitales** que luego se dividen en **crestas gonadales** (mediales) y **crestas urinarias** (laterales) (**Fig. 2 A-B**). Durante el periodo indiferenciado del desarrollo del sistema reproductor, las crestas genitales -esbozos de las gónadas- son bipotenciales, es decir, pueden dar origen a testículos u ovarios según la constitución genética del individuo. En relación con el desarrollo de los riñones, en el mesodermo intermedio se forma, a cada lado, un conducto mesonéfrico o de Wolff a partir del que se desarrollan varios órganos reproductores en el macho, pero en la hembra involuciona. Además, en posición paralela a cada gononefrotomo, una invaginación del epitelio celómico, ubicada en el borde lateral de cada cresta urogenital, origina al conducto paramesonéfrico o de Müller, que involuciona en el macho, pero en la hembra origina las trompas uterinas, el útero (cuernos uterinos, cuerpo y cuello) y la porción craneal de la vagina (**Fig. 2 C-D**). La porción caudal de la vagina, la vulva y el clítoris se originan a partir de derivados de la cloaca y la membrana cloacal.

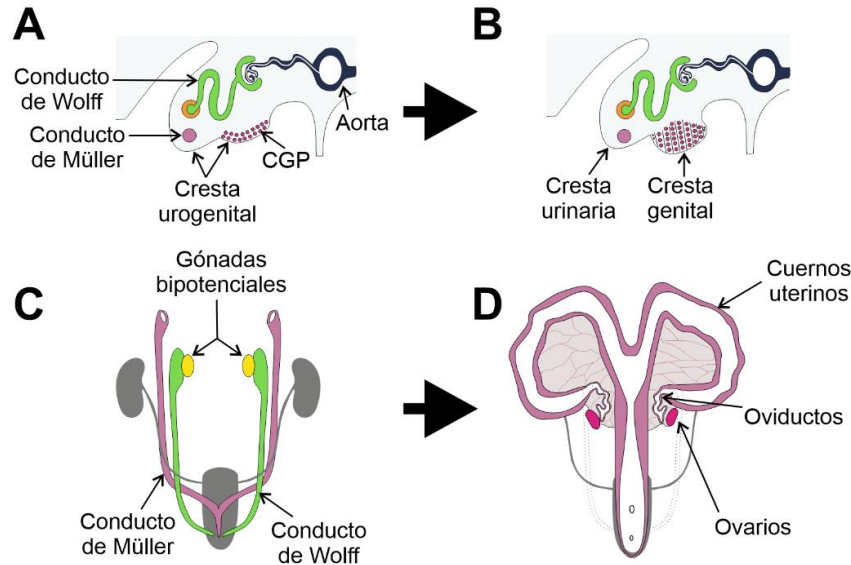


Figura 2. Esquema. Secuencia del desarrollo del sistema reproductor de la hembra. A. Cresta urogenital en un corte transversal del embrión. CGP: células germinales primordiales. B. Diferenciación de la cresta urogenital en cresta urinaria (lateral) y cresta genital (medial). C. Periodo indiferenciado. D. Diferenciación de las gónadas bipotenciales a ovarios y del conducto de Müller a órganos del tracto reproductor de la hembra (vista dorsal, los riñones fueron retirados de la imagen). MW-FA-GGC (ver ref.).

Ovarios

Las gónadas femeninas se denominan **ovarios**. Son órganos pares que se encuentran en la cavidad abdominal, en la región sublumbar. En las especies de interés veterinario, su forma varía entre elíptica y arriñonada.

Los ovarios poseen dos funciones principales. En primer lugar, constituyen el sitio donde ocurre la gametogénesis, es decir, donde se dividen y se diferencian las células que dan origen a las gametas femeninas u **ovocitos**. Por otro lado, algunos grupos celulares que se encuentran en el ovario tienen función endocrina y secretan hormonas sexuales femeninas (fundamentales para la regulación del ciclo reproductivo, la producción de gametas y el mantenimiento de una eventual gestación).

Los ovarios son órganos macizos, constan de una **corteza** periférica o zona parenquimatosa y una **médula** central o zona vascular. Están tapizados externamente por epitelio plano, cúbico o cilíndrico simple, según la especie, denominado **epitelio superficial**. Este epitelio es un mesotelio y se continúa con el mesovario (el pliegue de peritoneo que sostiene al órgano en la cavidad abdominal). El epitelio superficial es un sitio frecuente de origen de tumores epiteliales malignos en el ovario de la perra. Esto podría relacionarse con la pérdida de integridad y reparación repetidas de este epitelio durante las sucesivas ovulaciones. En el ovario de la perra el epitelio superficial se invagina y forma los **túbulos corticales**, estructuras tubulares huecas de función desconocida. Adyacente al epitelio, se encuentra una zona rica en tejido conectivo denso, denominada **túnica albugínea**, que forma parte del estroma. El resto del estroma ovárico está compuesto por tejido conectivo, predominantemente laxo, con vasos sanguíneos, vasos linfáticos

y nervios, que se distribuyen tanto en la corteza como en la médula. El parénquima está formado por los folículos ováricos y sus derivados, como el cuerpo lúteo y las glándulas intersticiales, que se ubican en la corteza ovárica (**Fig. 3 A**). En la yegua, los componentes de la corteza y la médula se encuentran invertidos. Por lo tanto, una zona de tejido conectivo laxo, rica en vasos sanguíneos, rodea como una campana a una región central que contiene a los folículos ováricos y sus derivados. Los ovarios de la yegua poseen un borde libre denominado fosa de ovulación y tapizado por epitelio cúbico simple, que es el único sitio donde los folículos se acercan hacia la superficie ovárica y se produce la ovulación (**Fig. 3 B**).

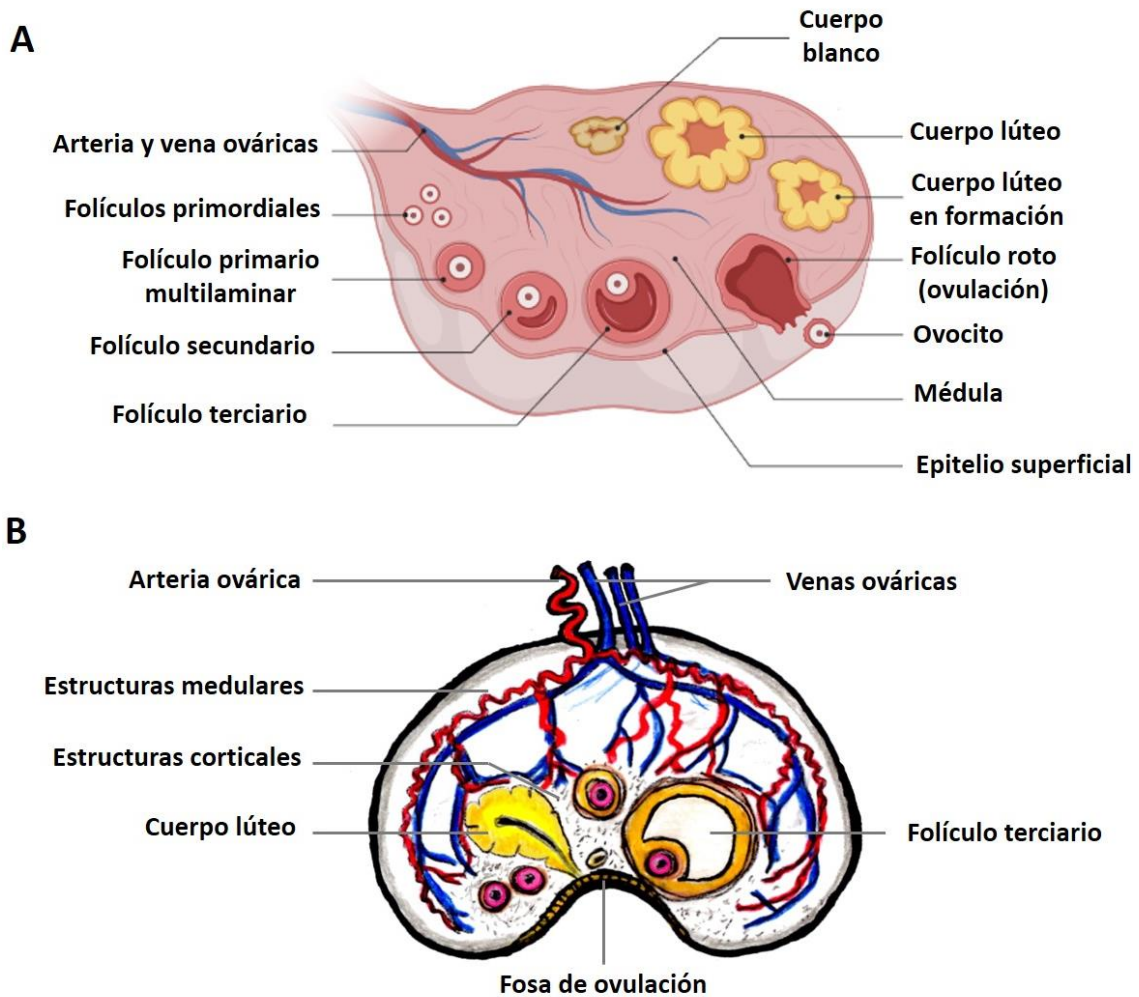


Figura 3. Esquemas. A. Organización histológica del ovario en la mayoría de las especies domésticas. Creado en Bio-Render.com. B. Ovario de yegua. MW-FA-GGC (ver ref.).

Corteza ovárica

Folículos ováricos

Los folículos se desarrollan en la corteza ovárica (a excepción de la yegua). Cada folículo se compone de un **ovocito** en un determinado estadio de maduración, rodeado por células epiteliales que poseen diferentes características y función según el tipo de folículo.

La maduración del ovocito y las modificaciones de las células epiteliales que lo acompañan, constituyen un proceso dinámico conocido como **desarrollo folicular**. Por lo tanto, en la corteza ovárica existen distintos tipos de folículos de acuerdo con la cronología de este proceso, que se denominan: folículo **primordial**, folículo **primario unilaminar y multilaminar**, folículo **secundario o antral**, folículo **terciario o maduro** y folículo **preovulatorio**.

Ovogénesis y desarrollo folicular

Las células precursoras de las gametas, denominadas **células germinales primordiales (CGP)** tienen un origen extragonadal. Derivan del epiblasto caudal y, en etapas tempranas del desarrollo se ubican en el endodermo de la pared caudal del saco vitelino, desde donde migran hacia las crestas genitales. Cuando las gónadas bipotenciales inician su diferenciación hacia ovarios, las CGP se dividen por mitosis y se diferencian a **ovogonias**. Tanto las CGP como las ovogonias son células diploides. Durante el desarrollo prenatal, las ovogonias se diferencian a **ovocitos primarios**. Estas células son aún diploides y comienzan la meiosis I, que queda detenida en el diplotene de la profase I (dictiotene) hasta la pubertad¹⁰⁰. Luego de la pubertad, en cada ciclo reproductivo, algunos ovocitos reinician la meiosis acompañando la continuidad del desarrollo folicular.

El ovocito primario es una célula esférica de alrededor de 20 µm de diámetro. En el inicio del desarrollo folicular, un grupo de células somáticas (que durante el desarrollo del ovario se originan a partir de los cordones sexuales derivados del epitelio celómico) se disponen alrededor del ovocito y constituyen un epitelio plano simple que se denomina **epitelio folicular**. La superficie externa de las células del epitelio folicular se encuentra rodeada por una lámina basal. El ovocito, junto con las células foliculares planas, forma una estructura denominada **folículo primordial** que se establece durante el desarrollo prenatal de la hembra¹⁰¹. Estos folículos miden 40 µm de diámetro aproximadamente, se ubican en la región más superficial de la corteza ovárica, son los más abundantes y pueden estar aislados o agrupados (**Fig. 4 A-B**).

Conforme avanza el desarrollo folicular, las células foliculares planas proliferan y aumentan en altura. A partir de este momento, el folículo se denomina **folículo primario unilaminar (Fig. 4 C-D)**. Las células foliculares forman un epitelio cúbico simple que luego pasa a ser cilíndrico. El ovocito aumenta de tamaño por duplicación y crecimiento de organelas y acúmulo de sustancias de reserva. Las células foliculares continúan proliferando y adquieren una disposición estratificada, por lo que el folículo recibe el nombre de **folículo primario multilaminar (Fig. 4 E-F)**. En este estadio el diámetro del ovocito es de alrededor de 80 µm y el del folículo aproximadamente 120 µm. Las organelas del ovocito modifican su distribución a medida que madura. El complejo de Golgi y el RER son amplios. Además, posee abundantes mitocondrias y ribosomas libres, cuerpos multivesiculares, laminillas

¹⁰⁰ La pubertad es el momento de la vida en el que se alcanza la madurez sexual y los organismos son capaces de reproducirse.

¹⁰¹ En las hembras de algunas especies, como perras y ratonas, algunos folículos primordiales pueden originarse posnatalmente.

anulares¹⁰², inclusiones lipídicas y pigmento lipocromo. En el citoplasma que está inmediatamente adyacente a la membrana plasmática hay vesículas de secreción especializadas, los **gránulos corticales**, que son exocitados durante la fecundación. En el espacio perivitelino (entre las células del epitelio folicular y la membrana plasmática del ovocito) se comienza a depositar una estructura glicoproteica que llegará tener de 3 a 5 µm de espesor, denominada **zona pelúcida**, secretada por el ovocito con contribución del epitelio folicular. La zona pelúcida es fundamental para el reconocimiento de las gametas en el momento de la fecundación y, posteriormente, para el bloqueo de la polispermia. Además, esta estructura previene la implantación prematura del blastocisto. En la zona pelúcida se establecen uniones y comunicaciones entre las microvellosidades que posee el ovocito y las proyecciones de la membrana plasmática de las células epiteliales foliculares.

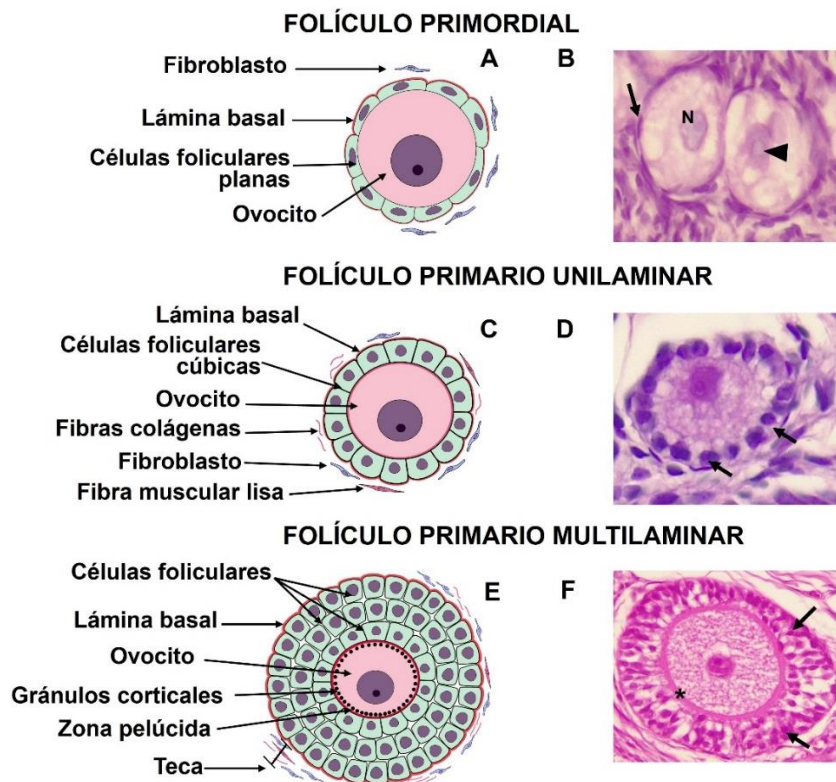


Figura 4. Esquemas (izquierda) y microfotografías (derecha) de los folículos ováricos primordial (A, B), primario unilaminar (C, D) y primario multilaminar (E, F). 40X HE. N: núcleo, cabeza de flecha: nucleolo, flechas: células foliculares planas (B) y cúbicas (D, F), asterisco: zona pelúcida. Esquemas: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

A medida que avanza el desarrollo folicular, las células epiteliales del folículo multilaminar secretan un líquido denominado **licor folicular** que contiene, entre otros componentes, agua, hialuronato e iones (especialmente Na⁺). Las gotas de licor folicular se acumulan entre las células

¹⁰⁰ Las laminillas anulares consisten en membranas paralelas, porosas y apiladas, que se encuentran en el citosol de algunas células con elevados índices mitóticos. Son precursoras de membrana celular y reservorio de nucleoporinas.

foliculares y coalescen formando un único espacio repleto de líquido que se conoce como **antro folicular**. Los folículos que poseen antro reciben el nombre de **folículos secundarios o antrales** (Fig. 5). Estos folículos se ubican, en general, hacia la región más profunda de la corteza ovárica.

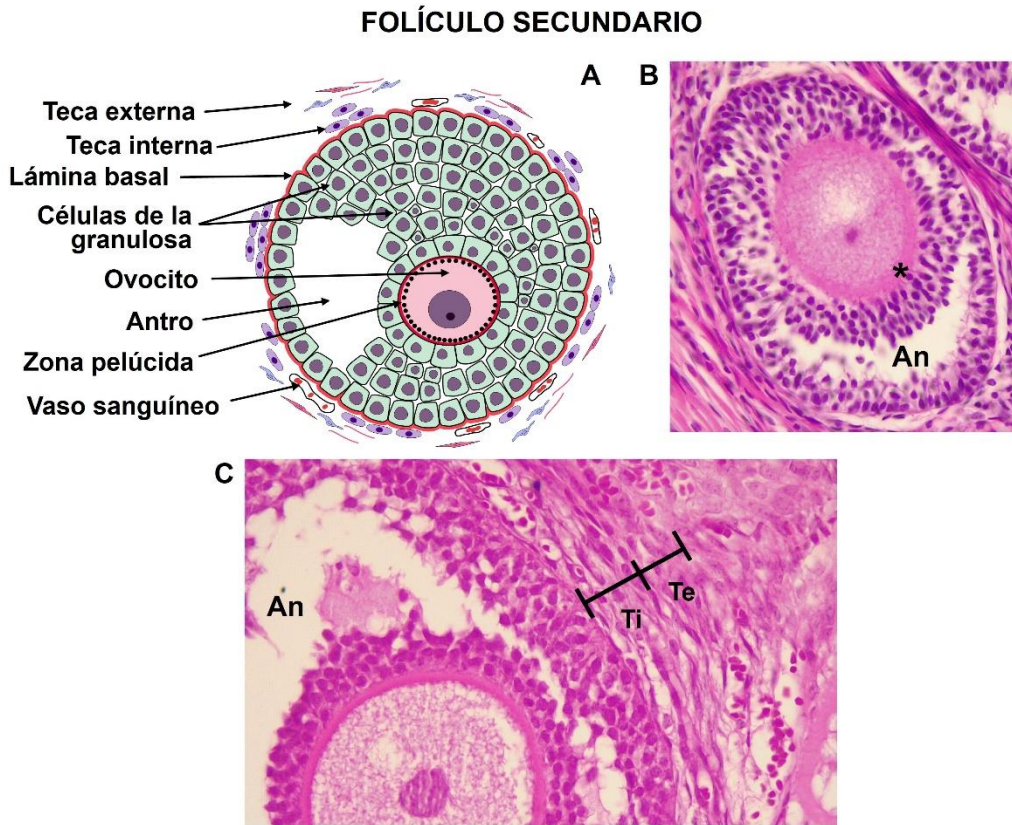


Figura 5. A. Esquema y B. microfotografía del folículo secundario. C. Detalle de las tecas interna y externa. 40X HE. Asteriscos: zona pelúcida, An: cavidad antral, barras: tecas, Te: teca externa, Ti: teca interna. Esquema: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La foliculogénesis es el resultado de la interacción entre los componentes celulares que constituyen el folículo; en ella intervienen diversas sustancias producidas tanto por el ovocito como por las células epiteliales foliculares y de la teca. Hasta el estadio de folículo primario multilaminar inclusive, el desarrollo folicular ocurre sin la intervención de las gonadotropinas hipofisarias; es regulado por moléculas señalizadoras que actúan mediante la vía paracrina. Por ejemplo, por estímulo de BMP¹⁰³ y FGF¹⁰⁴ secretados por el ovocito, que inducen la proliferación y diferenciación de las células epiteliales foliculares, o el LIF¹⁰⁵ producido por las células del epitelio folicular que promueve la transición de folículo primordial a folículo primario.

¹⁰³ De *Bone Morphogenetic Protein*, proteína morfogenética de hueso.

¹⁰⁴ De *Fibroblastic Growth Factor*, factor de crecimiento para fibroblastos.

¹⁰⁵ De *Leukemia Inhibitory Factor*, factor inhibidor de la leucemia. BMP, FGF y LIF son moléculas señalizadoras con diversas acciones, como la regulación del crecimiento, proliferación y diferenciación celular.

A partir del estadio de folículo secundario el desarrollo folicular es regulado por las gonadotropinas. Es decir, la maduración folicular y la ovulación, así como la síntesis y secreción de hormonas sexuales femeninas, dependen de la acción de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) secretadas por la hipófisis. A partir de ese momento las células foliculares expresan el receptor para FSH e, inducidas por esta gonadotropina, incrementan la síntesis y secreción de estrógenos y de inhibina. Poco antes de la ovulación, estas células se diferencian a células productoras de lípidos y su citoplasma se hace vacuolado. Por su aspecto con HE, se denominan también **células de la granulosa**.

El momento del ciclo reproductivo en el cual los folículos maduran hasta alcanzar el tamaño ovulatorio y predomina la acción de los estrógenos se denomina **fase folicular**. Los estrógenos tienen diversas funciones: inducen los caracteres sexuales secundarios, estimulan el desarrollo de las glándulas uterinas y de los conductos de las glándulas mamarias, regulan la secreción de gonadotropinas hipofisarias (inducen el pico preovulatorio de LH) y son los inductores de las conductas típicas de celo que ocurren durante el estro, como la receptividad y la aceptación de la monta, entre otras.

Algunas células del estroma ovárico que se disponen alrededor de los folículos constituyen una estructura bien diferenciada, ubicada por fuera del epitelio folicular, que se denomina **teca** (**Fig. 5 C**). A partir del folículo secundario es posible distinguir dos capas bien diferenciadas en esta estructura, la **teca interna** y la **teca externa**. La teca interna o vascular, se ubica inmediatamente por fuera de la lámina basal del epitelio folicular e incluye células epitelioideas¹⁰⁶ ahusadas o poliédricas, terminaciones nerviosas simpáticas y abundantes vasos linfáticos y sanguíneos que ingresan a partir de la teca externa. Las células de la teca interna presentan abundante REL debido a su participación en la secreción de hormonas esteroideas. La teca externa o fibrosa, se encuentra por fuera de la teca interna y está constituida por tejido conectivo y fibras musculares lisas.

Un folículo se considera maduro cuando, debido al aumento de la secreción de licor folicular, el ovocito queda separado casi por completo de la pared, excepto por un cúmulo de células de la granulosa que se conoce como *cumulus oophorus* o disco prolífero, con el que aún permanece unido. El ovocito se relaciona estrechamente con una capa de células epiteliales de la granulosa que lo rodea y, por su disposición, recibe el nombre de **corona radiada**. El **folículo maduro** también se denomina **folículo terciario** o de De Graaf (**Fig. 6**). Según la especie, uno o más folículos terciarios se dirigen nuevamente hacia la superficie del ovario; allí, la pared folicular y ovárica se romperán y permitirán la liberación del ovocito en el momento de la ovulación.

¹⁰⁶ Que parecen epiteliales.

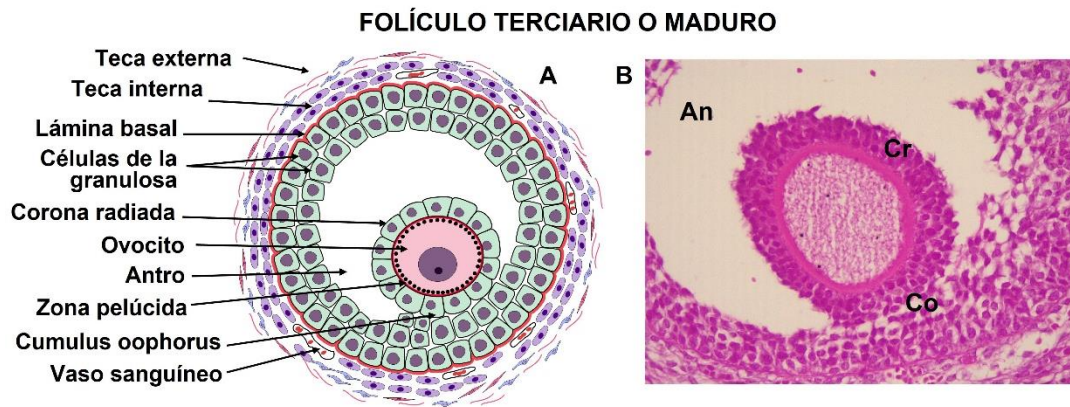


Figura 6. A. Esquema y B. microfotografía del folículo ovárico terciario o maduro 40X HE. An: antro, Cr: corona radiada, Co: cumulus oophorus. Esquema: MW-FA-GGC (ver ref.). Microfotografía: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El **folículo preovulatorio** contiene al ovocito flotando libre en su interior, ya desprendido de la pared folicular y acompañado por las células de la corona radiada. Este folículo sobresale notablemente de la superficie ovárica y puede verse, macroscópicamente, como una vesícula turgente y transparente. En la vaca, por ejemplo, alcanza un diámetro de 2 cm aproximadamente y puede detectarse mediante tacto rectal, mientras que en la yegua mide entre 3-6 cm pero, debido a su ubicación, es difícil palparlo. Las células de la pared del folículo preovulatorio son las células blanco sobre las que actúa la LH para desencadenar los cambios que conducen a la ovulación.

Poco antes o poco después de la ovulación, dependiendo de la especie¹⁰⁷, el ovocito primario completa la primera división meiótica y libera el primer corpúsculo polar. En la meiosis I ocurre la reducción del número cromosómico y la célula haploide que resulta se denomina **ovocito secundario**. El corpúsculo polar también contiene un número haploide de cromosomas, pero con muy escaso citoplasma. Inmediatamente, el ovocito secundario inicia la meiosis II, pero en la mayoría de las especies domésticas, ésta queda detenida en la metafase hasta el momento de la fecundación.

Ovulación

En determinado momento del ciclo estral, debido al estímulo hormonal, el ovocito es liberado del ovario hacia la cavidad abdominal. Este proceso se denomina **ovulación**. El ovario no tiene continuidad anatómica con la trompa uterina, por lo tanto, cuando ocurre la ovulación, las fimbrias de la trompa uterina rodean al ovario y reciben al ovocito liberado que, de esta manera, ingresa al infundíbulo.

¹⁰⁷ En la mayoría de las especies domésticas, la meiosis I se completa antes de la ovulación y “ovulan” ovocitos secundarios que no culminaron la meiosis II, excepto en la perra que “ovula” ovocitos primarios detenido en profase I.

Como se mencionó anteriormente, el folículo preovulatorio sobresale de la superficie ovárica. Por acción de la hormona LH ocurren cambios en los vasos sanguíneos y en la MEC de la zona del estroma ovárico que se ubica entre la pared del folículo preovulatorio y la superficie del ovario. Externamente, aparece una zona isquémica¹⁰⁸ que se denomina **estigma** y es el sitio donde se abre la pared ovárica y folicular para la liberación del ovocito. Entre los cambios inducidos por la LH que permiten la ovulación, ocurre la activación de enzimas que degradan y modifican la matriz extracelular, la contracción de las fibras musculares lisas de la teca externa y el aumento de la presión intrafolicular debido al incremento de la cantidad de licor en la cavidad del folículo. Durante la ovulación, el ovocito es expulsado del interior del folículo junto con las células de la corona radiada que lo rodean y el licor folicular. En las hembras de las especies de mamíferos domésticos, la gameta femenina liberada del ovario es un ovocito y no un óvulo porque cuando ocurre la ovulación aún no se completó la meiosis II, sino que se encuentra detenida en metafase y será reanudada solo si ocurre la fecundación.

Cuerpo hemorrágico, cuerpo lúteo y cuerpo blanco

Luego de la ovulación, la cavidad folicular se llena de sangre y fibrina y se forma un coágulo. La pared del folículo se pliega hacia el interior debido a la disminución de la presión y las células de la granulosa del folículo ovulado junto con las células de la teca interna ocupan la antigua cavidad folicular. Esta estructura se denomina **cuerpo hemorrágico**. Luego, el coágulo se retrae, el tejido se reorganiza y se capilariza a partir de los vasos sanguíneos de la teca interna. Las células de la granulosa del folículo ovulado y las células de la teca interna se diferencian a células del **cuerpo lúteo** mediante un proceso conocido como **luteinización (Fig. 7)**. Las células que se luteinizan experimentan hiperplasia¹⁰⁹ e hipertrofia¹¹⁰, almacenan lípidos y, en algunas especies, acumulan un pigmento amarillo, la luteína. En el cuerpo lúteo existen dos tipos celulares: las células luteales grandes, de alrededor de 40 µm de diámetro, derivadas de la granulosa y las células luteales pequeñas que miden aproximadamente la mitad y se diferencian a partir de las células de la teca interna. Las células luteales son poliédricas y tienen un núcleo esférico con cromatina muy laxa. Poseen abundante REL y mitocondrias con crestas tubulares, características de las células que sintetizan esteroides. El cuerpo lúteo es un grupo celular con funciones endocrinas, ya que su principal producto de secreción, la hormona esteroide **progesterona**, es liberado mayoritariamente hacia el torrente sanguíneo. Las células luteales expresan el receptor

¹⁰⁸ La isquemia es la reducción del flujo sanguíneo en los tejidos, con la consiguiente disminución del suministro de oxígeno (hipoxia) y nutrientes a la célula y de la eliminación de desechos metabólicos.

¹⁰⁹ La hiperplasia es el aumento en la cantidad de células.

¹¹⁰ La hipertrofia es el aumento del tamaño de las células de un tejido.

para progesterona, especialmente durante el metaestro, el diestro¹¹¹ y la gestación, lo cual indica que existen mecanismos autorregulatorios en la producción de esta hormona.

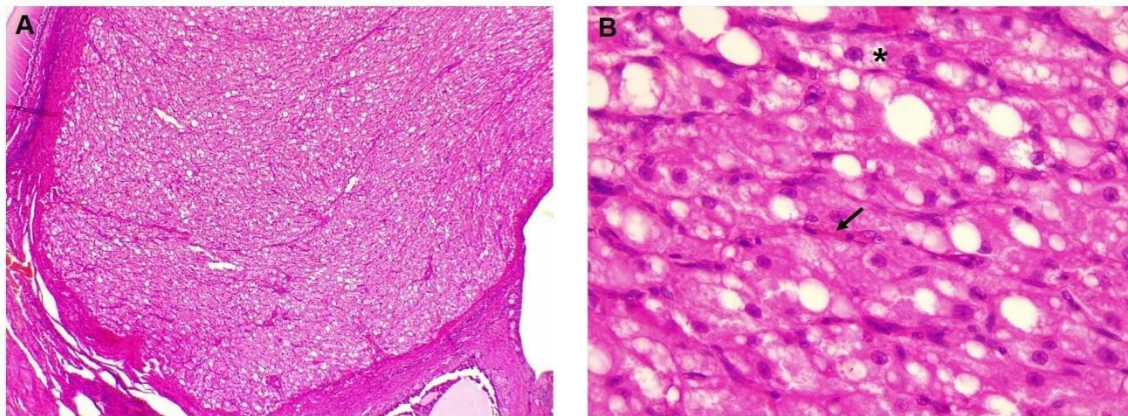


Figura 7. Microfotografías. Cuerpo lúteo. A. Vista panorámica 4X. B. Magnificación 40X. HE. Asterisco: célula luteal, flecha: vasos sanguíneos. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El momento del ciclo reproductivo que coincide con la presencia de un cuerpo lúteo funcional en el ovario se denomina **fase luteal**. Las funciones de la progesterona están relacionadas con el establecimiento y el mantenimiento de la gestación. Induce tanto los cambios que posibilitan la implantación en el endometrio, como la secreción de histotrofo (mezcla heterogénea de iones y distintas moléculas) en el oviducto y las glándulas endometriales. Además, inhibe la contracción prematura del miometrio y actúa sobre el hipotálamo regulando la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH).

En cada ciclo estral, el cuerpo lúteo se desarrolla luego de la ovulación, a partir de la pared de cada folículo ovulado y se denomina **cuerpo lúteo cíclico**. Si no ocurre la fecundación, involuciona. En cambio, si el ovocito es fecundado, las células del cuerpo lúteo proliferan y constituyen una estructura funcional de mayor tamaño, denominada **cuerpo lúteo de gestación**. El cuerpo lúteo es fundamental para el mantenimiento de la gestación en bovinos y en caninos, aunque en los últimos no existe diferencia entre el cuerpo lúteo de la hembra gestante y no gestante. En otras especies, la progesterona necesaria para mantener exitosamente la gestación proviene inicialmente del cuerpo lúteo y luego de la placenta.

El proceso de involución del cuerpo lúteo se denomina **luteólisis** y es inducido por distintos mecanismos que varían según la especie de mamífero. Cuando el cuerpo lúteo involuciona, en el ovario queda una cicatriz de tejido conectivo denominada **cuerpo blanco o cuerpo albicans**.

¹¹¹ El metaestro y el diestro son dos etapas del ciclo estral, que se describen más adelante. No todas las hembras domésticas poseen la etapa metaestro en sus ciclos.

Atresia folicular

En cada ciclo estral, sólo un grupo del total de folículos presentes en el ovario inicia la maduración. Según la especie, entre uno y unos pocos folículos son ovulados. El resto de los folículos de ese grupo o cohorte, sufre un proceso de involución que se denomina **atresia folicular (Fig. 8 A-B)**. Dentro de los cambios que ocurren en los folículos atrésicos se encuentran la apoptosis de las células de la pared folicular y el ovocito, y el engrosamiento, hialinización¹¹² y plegamiento de la lámina basal y desorganización y plegamiento de la zona pelúcida. Según ciertos factores como el tipo de folículo en regresión, las células de la teca interna y de la granulosa pueden atrofiarse o hipertrofiarse y plegarse hacia el interior del folículo.

Células intersticiales

En el ovario de algunas especies se encuentran cordones de células epitelioides poliédricas que se denominan **células intersticiales**. En algunas hembras que paren camadas numerosas, como ratas, ratonas, perras y gatas, las células intersticiales se reúnen y forman una estructura endocrina que se asemeja al cuerpo lúteo y se denomina **glándula intersticial (Fig. 8 B)**. Las células intersticiales se originan principalmente a partir de la diferenciación de las células de la teca interna y/o de las células de la granulosa de folículos atrésicos. Son células poco coloreadas en los cortes con HE, vacuoladas, con gotas lipídicas en el citoplasma, similares a las células luteínicas. Son productoras de hormonas esteroideas, especialmente estrógenos.

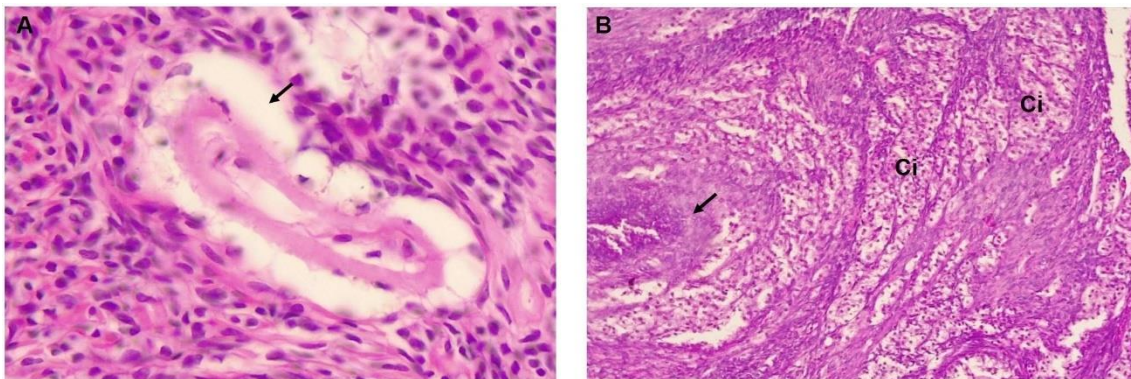


Figura 8. Microfotografías. Atresia folicular. A. Folículos ováricos atrésicos de perra 40X. B. Folículo atrésico (flecha), glándula intersticial en ovario de gata (Ci) 20X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

¹¹² La hialinización de la lámina basal es un proceso caracterizado por engrosamiento debido a la acumulación de proteínas, que generan mayor acidofilia y un aspecto homogéneo, sin estructura.

Médula ovárica

La médula es la zona interna del ovario¹¹³. Contiene tejido conectivo laxo, fibras nerviosas amielínicas, vasos linfáticos y abundantes vasos sanguíneos de recorrido tortuoso. En algunas especies posee fibras musculares lisas que se extienden hasta el mesovario.

En la médula del ovario de carnívoras y rumiantes, en el hilio e incluso en el mesovario, suelen existir túbulos huecos anastomosados, formados por tejido epitelial cúbico simple, denominados en conjunto **red ovárica**. Estos túbulos son considerados vestigios de los túbulos mesonéfricos, que involucionan en la etapa prenatal. En el hilio del ovario de algunas especies se encuentran **células hiliares**, similares a las células de Leydig del testículo, secretoras de andrógenos.

Trompas uterinas (oviductos)

Las trompas uterinas u oviductos son órganos pares, huecos y de recorrido tortuoso, que se extienden desde el ovario hasta los cuernos uterinos. Constan de tres segmentos, que desde craneal a caudal son: el **infundíbulo**, la **ampolla** y el **istmo**. El **infundíbulo** tiene forma de embudo y en su borde libre presenta proyecciones digitiformes, largas y delgadas denominadas **fimbrias**. Recibe a los ovocitos que son liberados del ovario en la ovulación. La **ampolla** posee una pared delgada y en su parte caudal ocurre la **fecundación**. El **istmo** funciona como reservorio de espermatozoides, si es que la cópula ha ocurrido. Este segmento se une al útero mediante la **unión útero-tubárica**. Las trompas uterinas, además de transportar las gametas, y las cigotas en una eventual preñez, son el sitio de **capacitación espermática**, proceso en el que los espermatozoides que maduraron en el epidídimo adquieren la capacidad fecundante mediante cambios moleculares y funcionales que le permiten llegar hasta el ovocito y unirse a él.

Las trompas uterinas poseen, desde la luz al exterior, tres túnicas: **mucosa**, **muscular** y **serosa (Fig. 9)**. La túnica mucosa posee pliegues que se denominan primarios, secundarios y terciarios según su extensión y se proyectan dentro de la luz en toda su longitud. El epitelio de la mucosa es cilíndrico simple o pseudoestratificado (por ejemplo, en la yegua), compuesto por células ciliadas y no ciliadas secretoras. El tipo de célula epitelial predominante varía de acuerdo con las etapas del ciclo estral. La actividad ciliar y, en algunas especies, la contracción de las fibras musculares lisas, facilitan el transporte de las gametas femeninas y masculinas. Además, si ocurre la fecundación, estos movimientos dirigen al huevo o cigota hacia el útero. La dirección del batido ciliar en los segmentos craneales de la trompa uterina es desde craneal hacia caudal

¹¹³ En la yegua las estructuras están invertidas y los tejidos, que en el resto de las especies se encuentran en la médula, se hallan periféricamente.

y, como consecuencia, se trasladan los ovocitos o las cigotas. En el caso de las porciones caudales, el batido ciliar ocurre de caudal hacia craneal, lo que posibilita el traslado de los espermatozoides hacia la ampolla. Las células secretoras predominan durante la fase luteal y proveen nutrientes al ovocito y a la cigota. La lámina propia posee tejido conectivo laxo con abundantes células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. La túnica mucosa carece de glándulas y de capa muscular de la mucosa. La túnica muscular está constituida por fibras musculares lisas y posee una capa circular interna y otra longitudinal externa. La túnica serosa consiste en un mesotelio y una capa delgada de tejido conectivo laxo muy vascularizado.

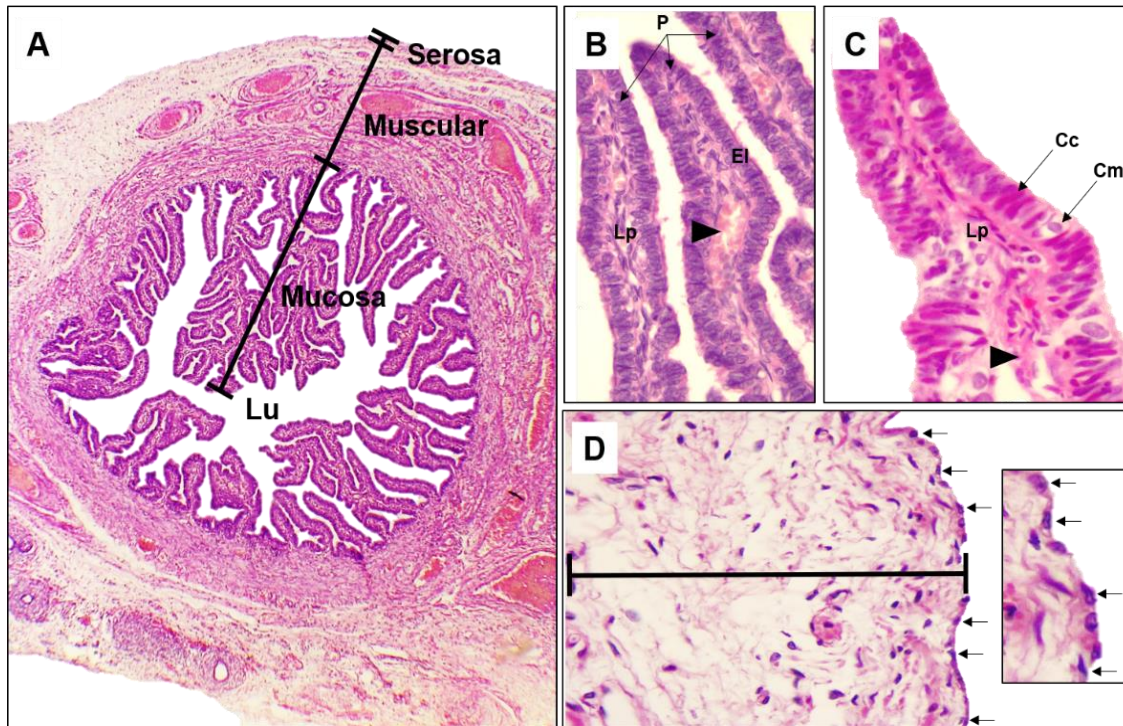


Figura 9. Trompa uterina. A. Microfotografía, vista panorámica 4X. B. Pliegues de la mucosa 20X. C. Detalle de los pliegues de la mucosa 40X. D. Túnica serosa (barra), células mesoteliales (flechas) 40X. HE. Punta de flecha: vasos sanguíneos; Cc: células ciliadas, Cm: células mucosas, El: epitelio luminal, Lp: lámina propia, Lu: luz del órgano, P: pliegues de la mucosa. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Útero

En la mayoría de las especies de mamíferos este órgano consta de dos **cuernos uterinos**, un **cuerpo** y un **cuello** o **cérvix** (Fig. 1)¹¹⁴. Los **cuernos uterinos** son huecos, su pared posee tunicas que, desde la luz hacia el exterior, se denominan: **endometrio** (túnica mucosa), **miometrio** (túnica muscular) y **perimetrio** (túnica serosa). El endometrio está conformado por tejido

¹¹⁴ Se tomará como generalidad al útero bicorne típico de las especies de mamíferos de interés para la medicina veterinaria.

epitelial de revestimiento (luminal) cúbico o cilíndrico simple, con escasas células ciliadas y no ciliadas secretoras, desde el cual se originan glándulas que se invaginan hacia la lámina propia de tejido conectivo laxo. Las ciliadas de las células presentes en las glándulas mueven la secreción hacia la luz uterina, mientras que las de las células superficiales baten hacia la vagina. La cantidad de ciliadas aumenta notablemente durante la fase folicular, paralelo al incremento de la acción estrogénica. Las glándulas endometriales son tubulares simples o ramificadas y se extienden por todo el endometrio, excepto en las carúnculas, estructuras presentes en el útero de rumiantes. La lámina propia es muy celular. Abundan las células de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Las células **natural killer uterinas** (uNK), por ejemplo, se encuentran en la lámina propia durante la gestación humana y de algunos roedores como la ratona y la vizcacha de llanura. Estas células son importantes en el establecimiento y mantenimiento de una gestación normal; aparentemente no se encuentran en las especies domésticas. El miometrio está conformado por dos capas de tejido muscular liso, una interna y otra externa, en las que las fibras musculares se disponen en sentido circular y longitudinal, respectivamente. Entre ambas capas se localiza tejido conectivo laxo con abundantes vasos sanguíneos de diferentes calibres, que en su conjunto conforman el denominado estrato vascular. Por último, en el exterior del órgano, se encuentra el perimetrio, que es la túnica serosa, formado por tejido conectivo laxo y epitelio plano simple (mesotelio) (**Fig. 10**).

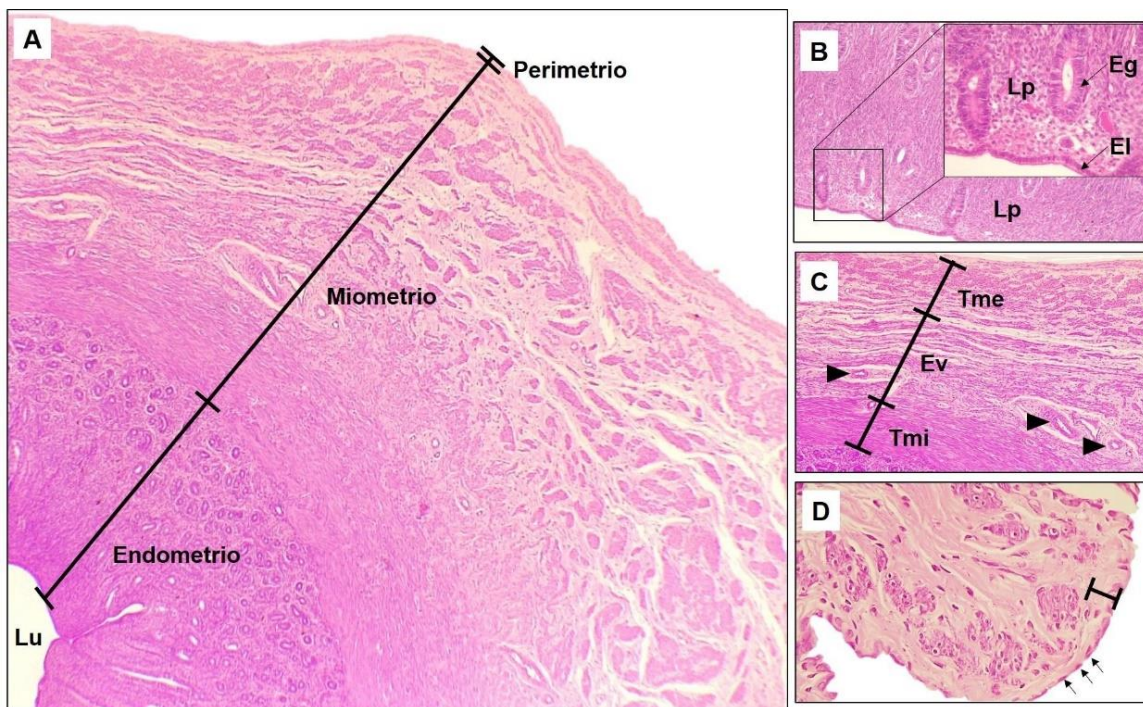


Figura 10. Microfotografías. Útero. A. Vista panorámica 4X. B. Endometrio 10X, detalle del endometrio (recuadro, 40X). C. Miometrio 10X. D. Miometrio (sólo capa longitudinal externa) y perimetrio (barra) 40X. HE. El: epitelio de revestimiento luminal, Eg: epitelio glandular, Ev: estrato vascular; Lp: lámina propia, Tmi: muscular interna, Tme: muscular externa, puntas de flecha: vasos sanguíneos, flechas delgadas: mesotelio. Microfotografías: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Durante el ciclo estral y la preñez de los mamíferos, el útero experimenta diversos cambios morfofisiológicos. En cada fase del ciclo estral, cambia la altura y el tipo celular predominante del epitelio luminal, la forma de las glándulas uterinas y el espesor del endometrio y del estrato vascular del miometrio. Estas variaciones se originan, principalmente, por acción de los estrógenos y la progesterona. Durante la preñez, diversas moléculas (hormonas sexuales, factores de crecimiento, citocinas, entre otras) promueven la remodelación uterina y favorecen la implantación, la placentación, la supervivencia y el crecimiento del embrión/feto. Estos acontecimientos requieren de la participación de diferentes componentes uterinos. El desplazamiento del blastocisto (o los blastocistos, dependiendo de la especie) hacia los cuernos uterinos no solo depende del fluido oviductal, sino también de la secreción de las glándulas uterinas que, mediante diversas moléculas, induce la quimiotaxis del blastocisto hacia el epitelio luminal uterino. Además, las glándulas endometriales secretan el histotrofo, que es absorbido por las células de los anexos extraembrionarios y nutre al embrión. En primates y roedores en general el tejido conectivo del endometrio reacciona en respuesta a la implantación y los fibroblastos se diferencian a **células deciduales**. Este proceso se conoce como **reacción decidual**. Entre las especies domésticas la diferenciación a células deciduales ocurre principalmente en la gata y, en menor medida, en la oveja. Estas células, junto con otros tipos celulares, participan del mantenimiento de la gestación, regulan la invasión del trofoblasto en el endometrio y controlan la respuesta inmune local uterina. Otro componente uterino con un rol esencial durante la preñez son las fibras musculares del miometrio. Durante las etapas iniciales de la implantación, en hembras politocas¹¹⁵, la contracción de estas fibras permite el espaciamiento entre los blastocistos a lo largo de los cuernos uterinos. Además, las fibras musculares del miometrio son células blanco de la oxitocina, hormona liberada en la neurohipófisis que, hacia el final de la gestación, desencadena la contracción de los miocitos lisos miometriales y, como consecuencia, la expulsión de las crías durante el parto.

El **cuerpo** uterino se encuentra presente en la mayoría de las hembras de los mamíferos domésticos, con excepción de lagomorfos y algunos roedores, y su histología no difiere de la de los cuernos uterinos. El **cuello o cérvix** tiene dos zonas, el **endocérvix**, continuo con el cuerpo uterino, con una túnica mucosa muy plegada, y el **ectocérvix**, que se proyecta hacia la vagina y su túnica mucosa es similar a la vaginal. En relación con sus funciones, el cuello regula el ingreso de los espermatozoides. Por otro lado, algunas células de su mucosa son secretoras de moco en cantidades abundantes durante el estro. En caso de cópula y posterior gestación, este moco forma un tapón mucoso que impide el ingreso de microorganismos que pudieran afectar el normal desarrollo del *conceptus*¹¹⁶.

¹¹⁵ Son aquellas hembras que paren más de una cría por parto.

¹¹⁶ Se denomina *conceptus* al embrión o feto más las membranas extraembrionarias.

Vagina

La vagina o *colpos* es un órgano hueco que se extiende desde el cérvix hasta el vestíbulo vaginal (**Fig. 12**). Es el órgano copulador femenino y forma parte del canal de parto.

La **mucosa** vaginal cambia a lo largo del ciclo reproductivo, en respuesta a los estímulos hormonales. Posee pliegues longitudinales y su epitelio es plano estratificado que puede ser cornificado o no, según la especie y el estadio del ciclo. En los bovinos, en algunos estadios existen glándulas intraepiteliales. La **lámina propia** está muy vascularizada y contiene abundantes leucocitos, en particular, linfocitos. En el sector más profundo de esta lámina, el tejido conectivo es denso. La túnica mucosa vaginal no presenta capa muscular de la mucosa. Cerca de la túnica muscular se encuentran grandes vasos sanguíneos. La túnica **muscular** es muy gruesa y consta de dos o tres capas de tejido muscular liso, cuya disposición y espesor son variables según la especie. Cranealmente, la túnica más externa es la túnica **serosa**, mientras que en la porción caudal de la vagina existe una túnica **adventicia** con un gran plexo venoso, nervios simpáticos y ganglios nerviosos.

Cambios cíclicos del epitelio vaginal

El epitelio estratificado de la vagina posee distintos tipos celulares que se encuentran en estado progresivo de diferenciación hacia las capas más superficiales, en las que se produce la muerte y descamación celular. Desde el estrato basal hacia la superficie epitelial, las células se denominan: parabasales, intermedias y superficiales. Existen algunas diferencias en los tipos celulares de acuerdo con la especie; aquí se describen algunos aspectos generales.

Las células **parabasales** están en contacto con la lámina basal, son cúbicas o cilíndricas, poseen un núcleo grande y esférico y su citoplasma es basófilo. Las células **intermedias** varían de tamaño, pero tienen un núcleo más pequeño que las parabasales. Son menos basófilas y su forma es más aplanada con respecto a las del estrato anterior. Las células **superficiales** son células muertas. Son células planas de citoplasma acidófilo y carecen de núcleos o estos son picnóticos (**Fig. 11**).

Durante el **ciclo estral** ocurren variaciones tanto en la altura como en la estructura del epitelio vaginal, reguladas por las hormonas ováricas (estrógenos y progesterona). Cuando la vagina se encuentra bajo la influencia de los estrógenos aumenta la tasa de proliferación de las células epiteliales, esto lleva a un engrosamiento del epitelio con más capas de células. Finalmente, las células planas del estrato superficial mueren y se descaman. Bajo la influencia de la progesterona, las capas de células epiteliales disminuyen de espesor y la descamación es menos intensa.

Los cambios cíclicos del epitelio vaginal en las diferentes etapas del ciclo estral pueden estudiarse mediante un método complementario de diagnóstico llamado **citología vaginal exfoliativa**. Particularmente en las perras, es muy importante conocer los cambios en el epitelio vaginal

ya que se utiliza para determinar el momento del ciclo estral; esto permite, por ejemplo, planificar cuál es la fecha óptima para realizar el servicio de la hembra o la fertilización asistida.

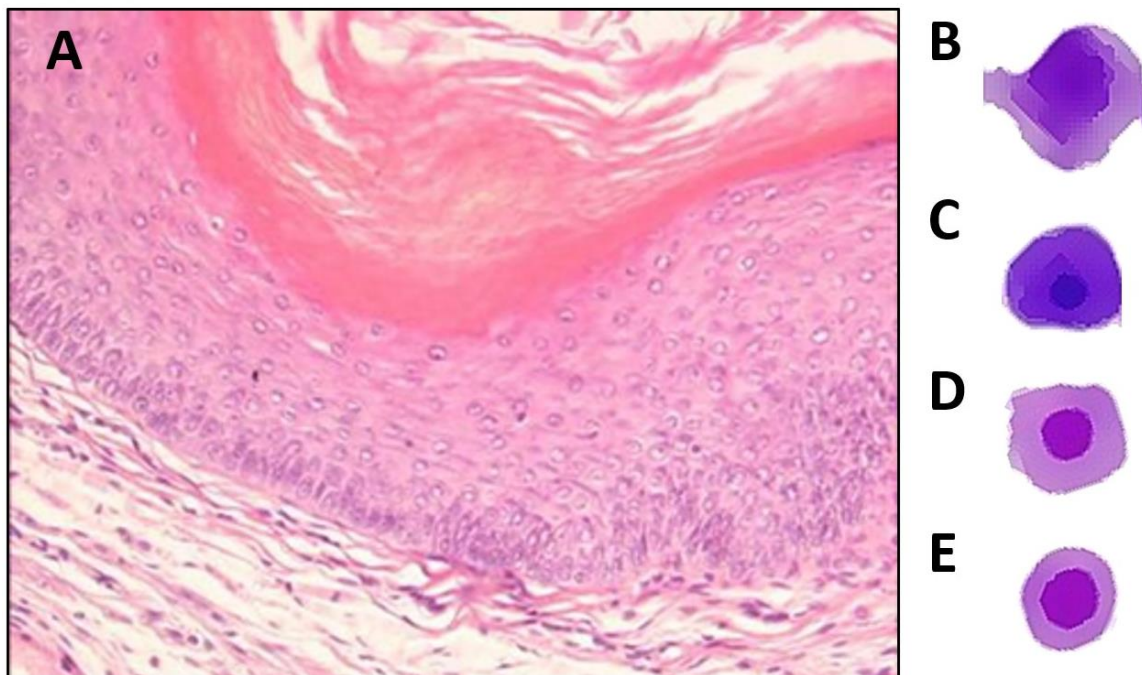


Figura 11. Vagina. A. Microfotografía. Mucosa vaginal de ratona durante el estro 10X HE. B, C, D y E. Esquemas. Células del epitelio vaginal en una citología exfoliativa. B. Célula superficial anucleada. C. Célula superficial con núcleo picnótico. D. Célula intermedia. E. Célula parabasal. A: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. B-E: MW-FA-GGC (ver ref.).

Vestíbulo y glándulas asociadas

El **vestíbulo vaginal** se extiende desde la desembocadura de la uretra, caudalmente, hasta los labios vulvares (**Fig. 12**). En las cerdas y las rumiantes, en posición ventral al orificio uretral externo se encuentra el divertículo suburetral. La mayor parte del vestíbulo se localiza caudal al arco isquiático y se inclina ventralmente hacia los labios vulvares. Esta inclinación debe tenerse en cuenta en ciertas maniobras, como la introducción de un espéculo en las perras.

La estructura histológica del vestíbulo es similar a la de la porción caudal de la vagina, con nódulos linfoides subepiteliales. En la perra y la yegua, la mucosa vestibular posee tejido erétil¹¹⁷ y sus plexos venosos se congestionan durante el estro.

En la luz del vestíbulo vaginal desembocan glándulas cuyo tamaño y estructura varían de acuerdo con la especie. Una de sus funciones es la lubricación del canal durante el coito y la

¹¹⁷ El tejido erétil es aquel que tiene la propiedad de volverse rígido y aumentar de tamaño al llenarse de sangre. Está presente en el pene, el clítoris y el vestíbulo vaginal. En forma modificada, se encuentra también en el pezón, la mucosa nasal y el órgano vomeronasal.

secreción de feromonas durante el celo. Se consideran dos tipos de glándulas vestibulares: mayores y menores. Las **glándulas vestibulares mayores** son tubuloacinares mucosas, bilaterales y se ubican en la profundidad de la lámina propia. Son homólogas a las glándulas bulbouretrales del macho y son grandes en las vacas, las ovejas y las gatas. Las **glándulas vestibulares menores** son bilaterales, pequeñas, tubulares mucosas y ramificadas. Se ubican en la mucosa del piso vestibular y se consideran homólogas a las glándulas uretrales masculinas. Están presentes en la perra, la cerda, la oveja, la vaca y la yegua.

La túnica muscular es una continuación del tejido muscular liso de la vagina. Externamente a esta túnica se encuentra el músculo constrictor del vestíbulo, que es de tipo estriado esquelético. La túnica adventicia no presenta particularidades.

Las hembras de algunas especies, como las perras, conejas y varias roedoras, poseen, de manera inconstante, una glándula que se denomina **glándula parauretral o próstata de la hembra**, cuya estructura y secreción se asemejan a las de la próstata del macho. Esta glándula también se halla frecuentemente en la mujer (glándula de Skene) y es constante en las ratas. En perras, se encuentra en pocos individuos; es una glándula alveolar, con epitelio cúbico o cilíndrico y posee varios conductos que desembocan en la uretra. Es importante conocer esta glándula debido a que puede ser asiento de diversas alteraciones que son similares a las que ocurren en la próstata del macho, como hiperplasia prostática, quistes, prostatitis o tumores tanto benignos como malignos.

Vulva y clítoris

La **vulva** está formada por dos labios que se unen en las comisuras dorsal y ventral. La piel que recubre los labios vulvares presenta abundantes glándulas sebáceas y sudoríparas apocrinas. En la hipodermis, se encuentran fibras musculares estriadas esqueléticas que corresponden al músculo constrictor de la vulva.

El **clítoris** se encuentra en la comisura ventral de la vulva, ubicado en una depresión denominada fosa del clítoris (**Fig. 12**). Este órgano es homólogo al pene y está formado por dos pilares que se originan en el arco isquiático, el cuerpo del clítoris y el glande. Este último es la porción visible, está formado por tejido funcionalmente eréctil en la yegua y la perra, y por tejido fibroelástico no eréctil en ovejas, gatas y cerdas. El prepucio del clítoris es un pliegue cutáneo que rodea al glande. El clítoris está muy innervado, mediante nervios autónomos y sensitivos.

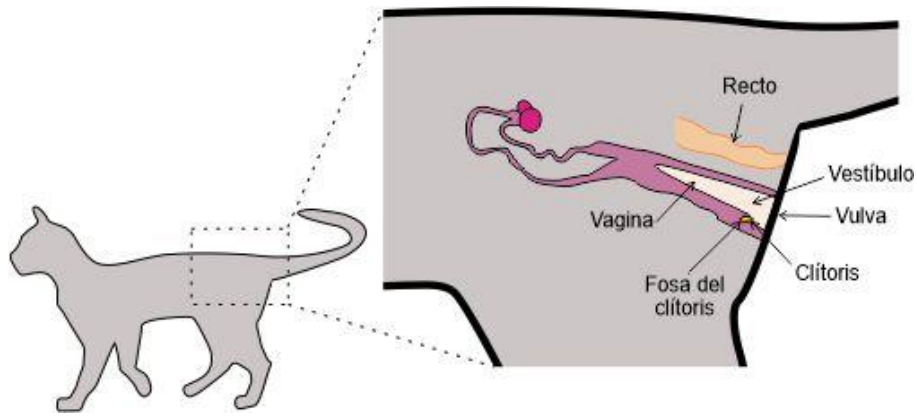


Figura 12. Esquema. Vagina, vestíbulo, clitoris y vulva. MW-FA-GGC (ver ref.).

Glándulas mamarias

Las glándulas mamarias tienen origen ectodérmico, son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas y se ubican en el tejido subcutáneo. Estas glándulas son exclusivas de los mamíferos (le dan el nombre al grupo) y su producto de secreción es la leche, destinada a la alimentación de las crías. Además, en algunas especies, como bovinos y equinos, tienen una gran importancia en la transferencia pasiva de inmunidad a la cría, debida al pasaje de inmunoglobulinas (anticuerpos) a través de la primera secreción láctea (calostro). Son sitio de origen de numerosos tipos de tumores especialmente en la perra y, en menor medida, en la gata. Por otro lado, la inflamación de esta glándula, denominada mastitis, es de gran importancia en el ganado bovino.

En las hembras, la estructura y las funciones de las glándulas mamarias son muy dinámicas, varían según la edad y el estadio reproductivo. En este apartado se describe principalmente la estructura de las glándulas durante la lactancia y se mencionan algunas de sus características en reposo.

Las glándulas mamarias forman complejos mamarios cuya cantidad varía según la especie. A su vez, cada complejo mamario incluye una o varias glándulas. Estos complejos se ubican bilateralmente, a ambos lados de la línea media. En rumiantes y yeguas se ubican en la región inguinal y se denominan **ubres**, mientras que en carnívoras y cerdas se extienden desde la región axilar hasta la región inguinal y reciben el nombre de **mamas**. Las cerdas, por ejemplo, poseen diez a doce mamas totales, dispuestas en dos hileras a ambos lados de la línea media, mientras que las carnívoras suelen tener diez. En algunas especies, los complejos mamarios de ambos lados se conectan a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. En las carnívoras, por ejemplo, las arterias y venas que irrigan las mamas presentan anastomosis y forman plexos que pueden cruzar la línea media. Asimismo, en las perras, pero no en las gatas los vasos linfáticos pueden conectar los complejos derechos e izquierdos.

Desde el nacimiento hasta la pubertad, las glándulas mamarias se desarrollan de manera similar tanto en machos como en hembras. Luego, en las hembras las mamas aumentan de tamaño debido a la acción de los estrógenos que inducen la proliferación del tejido epitelial y el

aumento del tejido adiposo. En los machos, la testosterona inhibe estos procesos y su desarrollo no prosigue. Sin embargo, las glándulas mamarias de los machos también son importantes desde el punto de vista clínico, debido a que pueden presentar alteraciones como tumores de mama o ginecomastia¹¹⁸.

Estructura de las glándulas mamarias durante la lactancia y en reposo

Las glándulas mamarias se ubican en el tejido subcutáneo, carecen de cápsula y están rodeadas por tejido adiposo blanco y cantidades variables de tejido conectivo ordinario. En general, se encuentran divididas en lóbulos, delimitados por tabiques de tejido conectivo denso. A su vez, los lóbulos se dividen en lobulillos. El tejido conectivo interlobulillar es abundante, brinda sostén y contiene vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y tejido adiposo.

Las glándulas mamarias son tubuloalveolares compuestas y ramificadas, las unidades secretoras son los alvéolos que se localizan en los lobulillos (**Fig. 13**). Los alvéolos se encuentran formados por un epitelio simple que varía de plano a cilíndrico según los distintos estadios de la actividad secretora. Las células vuelcan su secreción, la leche, hacia la luz del alvéolo. Entre las células epiteliales y la lámina basal del alvéolo se localizan las células mioepiteliales, que al contraerse permiten el paso de la leche desde los alvéolos hacia los conductos. El tejido conectivo que se encuentra entre los alvéolos es laxo, escaso y contiene capilares sanguíneos y linfáticos.

Luego de la lactancia, las glándulas mamarias involucionan, disminuyen la cantidad y el tamaño de los alvéolos; por el contrario, el tejido conectivo interlobulillar y el tejido adiposo aumentan. Los conductos permanecen ramificados.

Sistema de conductos

El sistema de conductos comienza con un conducto intralobulillar al que drenan los distintos alvéolos que conforman un lobulillo. Este conducto está tapizado por epitelio cúbico o cilíndrico simple que puede estar rodeado por células mioepiteliales. Los conductos intralobulillares drenan en un conducto interlobulillar revestido por epitelio biestratificado, cúbico o cilíndrico. Los conductos interlobulillares desembocan en los conductos galactóforos (lobulares) que poseen un epitelio similar, pero están rodeados de abundante tejido muscular liso.

En las rumiantes, varios conductos galactóforos vuelcan su secreción en un único seno galactóforo¹¹⁹, localizado en la base del pezón. Luego la leche pasa al seno del pezón y, por el conducto papilar, se libera al exterior de la mama. Este conducto está tapizado por epitelio plano estratificado que se continúa con el de la piel.

¹¹⁸ Desarrollo de tejido mamario en machos.

¹¹⁹ Los conductos y senos galactóforos también se denominan conductos y senos lactíferos, respectivamente.

En la perra, la gata, la cerda y la yegua, los conductos galactóforos se abren de manera independiente sobre la superficie del pezón.

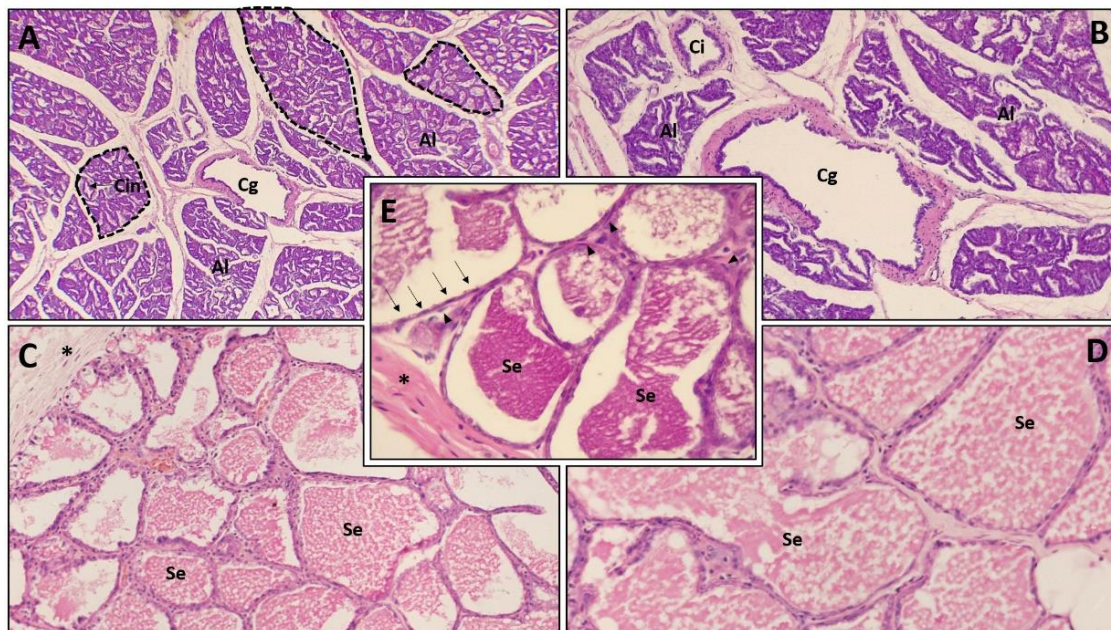


Figura 13. Microfotografías. Glándula mamaria en lactancia. A. Lóbulo mamario conformado por varios lobulillos (líneas discontinuas) 4X. B. Conducto galactóforo en el tejido conectivo interlobulillar 10X. C. Alveolos mamarios rodeados de escaso tejido conectivo; tejido conectivo denso (asterisco) 20X. D. Alveolos mamarios con secreción 40X. E. Alveolos mamarios, epitelio de revestimiento plano simple (flechas delgadas), células mioepiteliales (puntas de flechas); tejido conectivo denso (asterisco) 40X. HE. Al: alvéolos, Ci: conducto interlobulillar, Cin: conducto intralobulillar, Cg: conducto galactóforo, Se: secreción. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Síntesis y secreción láctea

Antes de la pubertad las glándulas mamarias son pequeñas, predominan en su constitución el tejido conectivo ordinario y el tejido adiposo blanco, con algunos componentes del sistema de conductos. Al llegar la pubertad, debido a la acción de los estrógenos producidos por el ovario, ocurre el crecimiento de las glándulas mamarias. En hembras gestantes, las glándulas mamarias se modifican notablemente. Durante el inicio de la gestación se desarrolla el sistema de conductos por acción de los estrógenos, mientras que hacia el final se desarrollan los adenómeros por acción de la prolactina y la progesterona.

La fase de secreción láctea o lactogénesis comienza a partir del parto, como consecuencia del descenso brusco de los niveles de estrógenos y progesterona. El inicio de la secreción de leche se debe a la liberación de prolactina por la parte distal de la hipófisis.

La expulsión de la leche contenida en los alvéolos ocurre por el reflejo de bajada de la leche, provocado por la estimulación del pezón por medio de la succión. Esto desencadena la liberación de oxitocina desde la neurohipófisis, que induce la contracción de las células mioepiteliales.

El calostro es la primera secreción que producen las glándulas mamarias luego del parto y presenta una composición química diferente a la de la leche. Posee gran contenido de carotenos

(que le dan un color pardo-amarillento), de albúminas e inmunoglobulinas. El contenido de proteínas, grasas, vitaminas y minerales es más elevado que en la leche propiamente dicha, aunque los valores disminuyen a medida que avanza la lactancia. El calostro tiene un gran contenido de linfocitos, monocitos y macrófagos. El pasaje de inmunoglobulinas a las crías a través del calostro es muy importante en las especies domésticas y se correlaciona con los componentes de la barrera placentaria.

Los principales componentes de la leche son proteínas (caseína, albúminas y globulinas), azúcares (lactosa), grasas, vitaminas, minerales y agua. Todos ellos son incorporados a partir de la sangre por las células del epitelio alveolar. Las proteínas de la leche, con la excepción de las inmunoglobulinas¹²⁰, se sintetizan en el RER de las células secretoras, son transportadas hacia el complejo de Golgi y finalmente, son liberadas de manera merocrina, mediante la fusión de las vesículas de secreción con la membrana plasmática. El componente lipídico se acumula como inclusiones en el citoplasma apical; su secreción se acompaña de la pérdida parcial de citoplasma y, por lo tanto, es apocrina. Además, normalmente la leche contiene escasas células.

Placenta

En el caso de los mamíferos euterios de interés veterinario, la placenta se define como un órgano transitorio y mixto que resulta de la interacción entre el endometrio y tejidos fetales. Los componentes fetales de la placenta son el **corion** (el anexo embrionario que se ubica más externamente en el saco fetal) y el **saco vitelino** (de manera transitoria, en equinos y carnívoros domésticos) o el **alantoides** (que forma la placenta definitiva). El corion se pliega formando vellosidades, que pueden distribuirse en toda la superficie del saco fetal otorgándole un aspecto aterciopelado; como sucede en las **placentas difusas** del equino, los camélidos y el cerdo o pueden estar limitadas a ciertas áreas como sucede en las **placentas con vellosidades circunscriptas** (las cuales pueden ser zonales, discoideas o cotiledonarias).

Las estructuras que separan al torrente circulatorio materno del fetal constituyen lo que se denomina **barrera placentaria**. Desde el corion hacia el útero, los componentes de la barrera son: endotelio de los vasos sanguíneos fetales, tejido conectivo fetal (mesénquima), trofoblasto (epitelio del corion), epitelio del endometrio, tejido conectivo materno (lámina propia del endometrio) y endotelio de los vasos sanguíneos maternos. Las estructuras maternas y fetales forman el laberinto placentario. Los tejidos maternos se modifican en mayor o menor medida según la invasividad del corion (**Fig. 14**). Esto da lugar a distintos tipos de barreras placentarias que, según la clasificación histológica o de Grosser pueden ser:

¹²⁰ Las inmunoglobulinas son secretadas por las células plasmáticas, que se diferencian a partir de linfocitos B.

-epiteliocoriales: la cantidad de capas de la barrera placentaria no se ve afectada, el trofoblasto contacta con el epitelio endometrial. Esto se observa en cerdos, equinos, camélidos y algunas regiones de la placenta de los rumiantes. En general los vasos sanguíneos están muy cerca de los epitelios, lo que facilita los procesos de difusión.

-sinepiteliocoriales: no se pierden capas de la barrera, sino que se produce la fusión de células del trofoblasto y del epitelio materno. Esto ocurre en algunas zonas de la placenta de los rumiantes y en determinados momentos de la gestación.

-endoteliocoriales: el corion invade el endometrio hasta quedar en contacto con el endotelio de los vasos sanguíneos maternos, produciéndose la pérdida del epitelio materno y el adelgazamiento del tejido conectivo. Este tipo de placenta es típica de carnívoros y elefantes.

-hemocoriales: es el tipo de placenta más invasiva, se pierden los tres componentes maternos y el trofoblasto del corion es bañado directamente por la sangre materna. Es el tipo de placenta de la especie humana, de monos, roedores y lagomorfos (como los conejos y liebres).

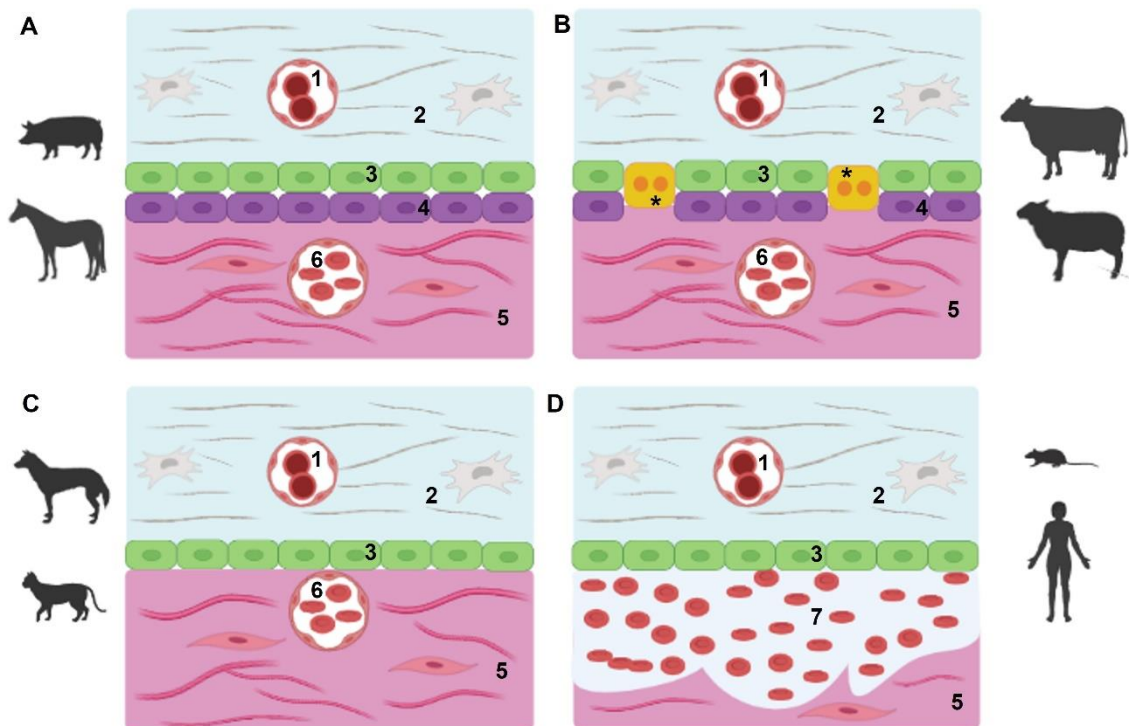


Figura 14. Esquema. Barrera placentaria. A. Endoteliocorial. B. Sinepiteliocorial. C. Endoteliocorial. D. Hemocorial. 1: vaso sanguíneo fetal, 2: mesénquima, 3: epitelio fetal (trofoblasto), 4: epitelio materno, 5: tejido conectivo materno, 6: vaso sanguíneo materno, 7: sangre materna, asteriscos: diplocariocitos. MW-FA-GGC (ver ref.).

Dada la variación morfológica placentaria entre las especies se tomará a la placenta bovina como modelo para profundizar la descripción histológica. En los rumiantes domésticos la placenta es multicotiledonaria. Las vellosidades coriales forman grupos denominados **cotiledones**, que se interdigitan con áreas aglandulares del endometrio llamadas **carúnculas**. La unión entre el cotiledón fetal y la carúncula constituye una estructura que se denomina **placentoma**. Macroscópicamente, la placenta bovina consta de decenas de cotiledones que hacia el final de la gestación miden entre 5 y 6 centímetros de diámetro (**Fig. 15**).

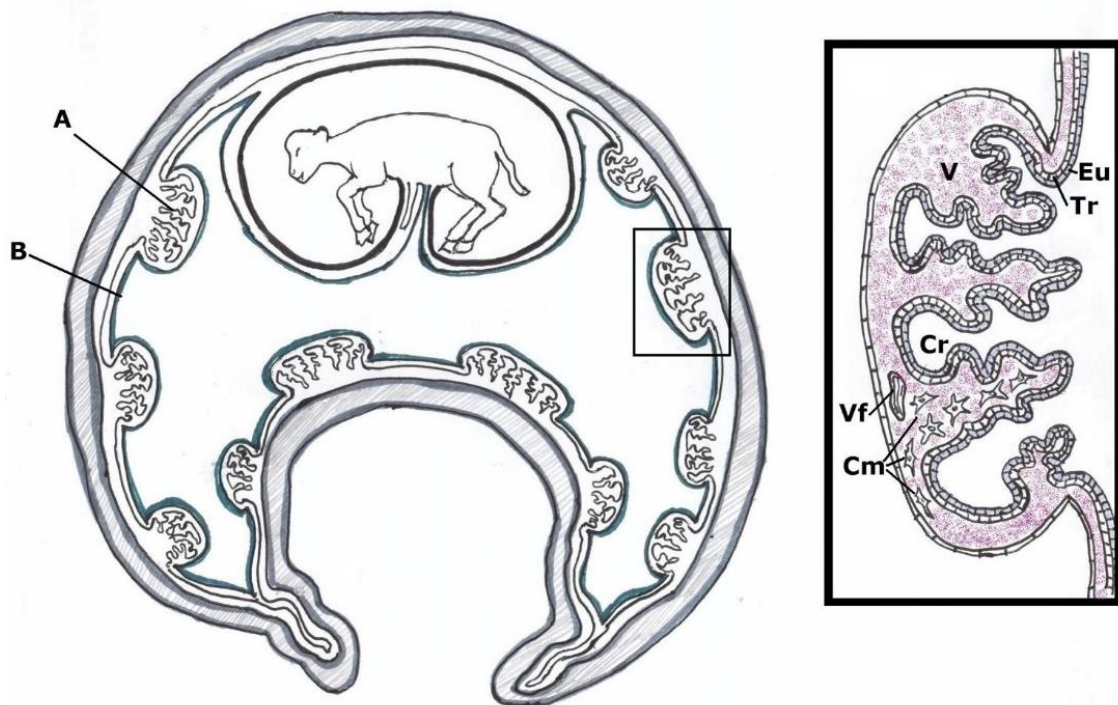


Figura 15. Esquema. Saco fetal bovino. A. Placentoma formado por el cotiledón fetal y la carúncula materna. B. Área intercotiledonaria de corion liso. Recuadro de la derecha: placentoma ampliado. Cm: células mesenquimáticas; Cr: cripta materna; Eu: epitelio uterino; Tr: epitelio fetal (trofoblasto); V: velosidad corial; Vf: vaso sanguíneo fetal proveniente del alantoides. Esquema cortesía de la Dra. María Fiorella Alvarado Pinedo.

Las vellosidades coriales del cotiledón están constituidas por un eje de mesénquima con vasos sanguíneos, recubierto por una capa simple de células trofoblásticas. Este trofoblasto posee células mononucleares con función absortiva, irregulares, con núcleos esféricos y nucleolos grandes, y células grandes, por lo general binucleadas, que se denominan **diplocariocitos**. Estas últimas son células productoras de hormonas esteroideas y proteicas (progesterona, prostaglandina y lactógeno placentario); su citoplasma es voluminoso. Las vellosidades se invaginan dentro de las criptas de la carúncula materna, que poseen un epitelio cúbico o plano. Ambos epitelios pueden fusionarse formando sincitios con doble origen, en el cual existen células trinucleadas (**Fig. 16**).

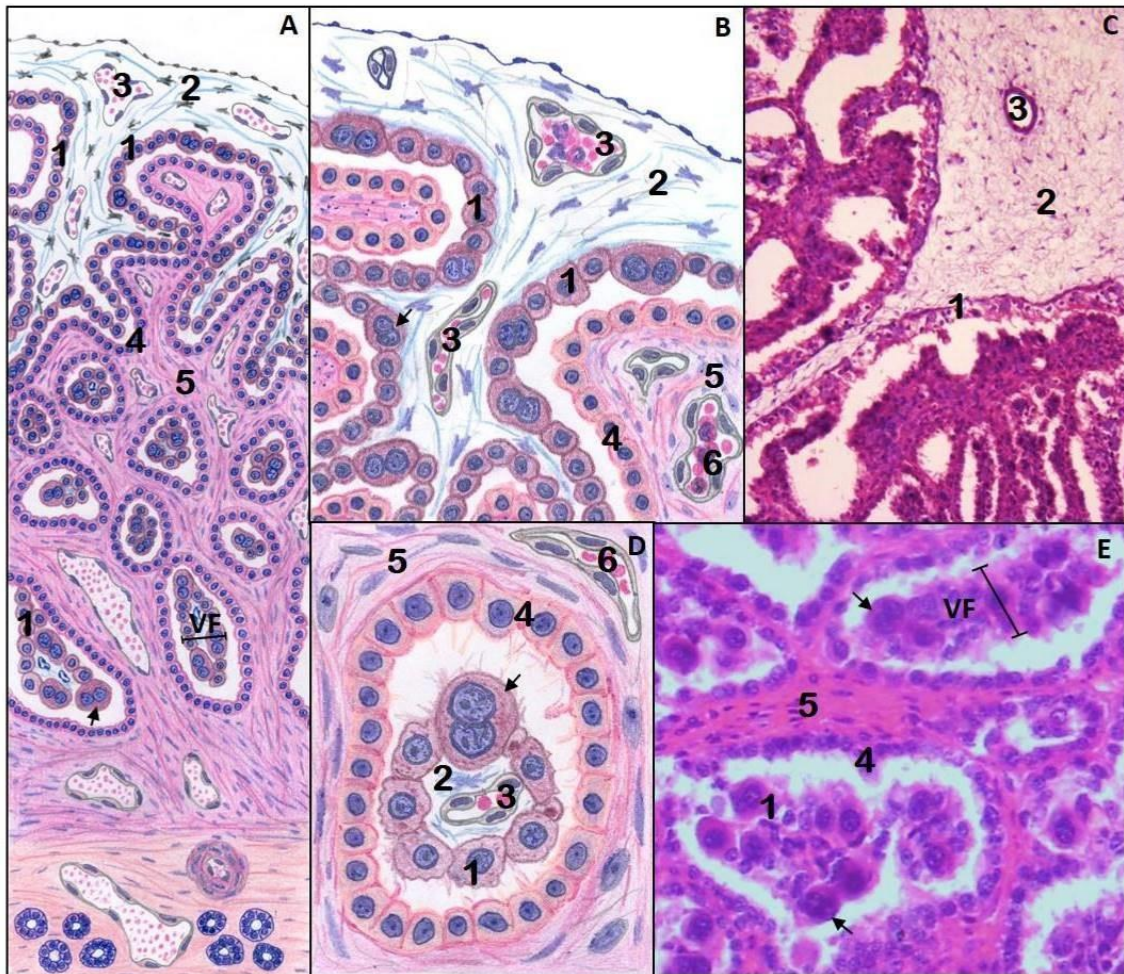


Figura 16. Placenta bovina. A. Esquema, regiones del placentoma. B. Esquema, zona fetal. C. Microfotografía de la misma zona representada en B. 10X HE. D. Esquema, laberinto placentario, corte transversal de una vellosidad corial. E. Microfotografía de la misma zona representada en D. 40X HE. 1: trofoblasto; 2: mesénquima; 3: vasos sanguíneos fetales; 4: epitelio materno; 5: tejido conectivo materno; 6: vasos sanguíneos maternos; VF: vellosidades coriales. Flechas: diplocariocitos. Esquemas A, B y D cortesía de Pedro F. Andrés Laube. C: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

La placenta es indispensable durante la vida prenatal porque cumple las funciones que desempeñan casi todos los sistemas del individuo luego del nacimiento. Es así que la placenta participa de la nutrición, respiración, excreción, protección inmunológica y regulación endocrina prenatal.

A través de la barrera placentaria se produce el intercambio gaseoso y la absorción de nutrientes, moléculas como O₂, glucosa, agua, aminoácidos, vitaminas, hormonas y anticuerpos atraviesan la barrera desde la madre al feto. Los desechos del metabolismo como urea, agua y CO₂ la atraviesan en sentido feto-madre. Si bien el intercambio de O₂ es menos eficaz que el que sucede en la barrera aire-sangre del pulmón, esto se ve compensado por una mayor concentración de hemoglobina en la sangre fetal, y porque esta hemoglobina fetal posee mayor afinidad por el oxígeno.

Distintas hormonas son necesarias para mantener la preñez, posibilitar el crecimiento y desarrollo del feto, el desarrollo de las glándulas mamarias para la lactancia y para desencadenar el parto. La progesterona se encuentra en una alta concentración durante la preñez; dependiendo de la especie, esta puede ser producida por los ovarios durante toda la gestación o inicialmente

por el cuerpo lúteo y luego por la placenta. Hacia el final de la preñez los niveles de progesterona descienden mientras que los de estrógenos aumentan y se desencadena el parto. Otras hormonas producidas por la placenta son la gonadotrofina coriónica equina en el caso de la yegua, los lactógenos placentarios en ruminantes y roedores y la relaxina en la perra.

Los anticuerpos (moléculas de defensa del organismo) son grandes glicoproteínas que no pueden atravesar las membranas o lo hacen con dificultad por endocitosis. En placentas endotelio-coriales como la de la perra el pasaje existe, pero es escaso; en placentas epiteliocoriales no hay pasaje de anticuerpos por la placenta y los recién nacidos (potrillos, terneros, etc.) dependen de la ingestión del calostro para su obtención. Solamente en las placentas hemocoriales existe un pasaje importante de anticuerpos por vía placentaria.

Ciclo estral

Fases y regulación hormonal

El **ciclo estral** se encuentra regulado por el eje hipotálamo-hipofisario-ovárico y este está modulado por factores tanto internos (neuroendocrinos) como ambientales (**Fig. 17**). La duración del ciclo, así como sus fases, son dependientes de cada especie.

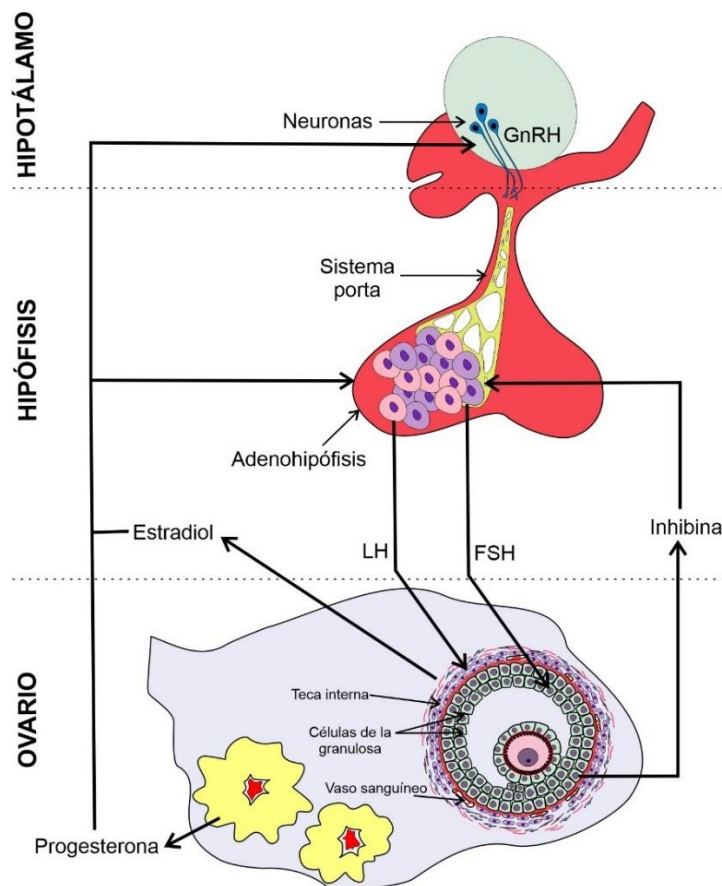


Figura 17. Esquema. Eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. MW-FA-GGC (ver ref.).

En los animales domésticos, generalmente se puede dividir al ciclo estral en las fases secuenciales **proestro**, **estro**, **metaestro** y **diestro**, mientras que el **anestro** es el periodo de inactividad sexual (**Fig. 18**).

En el **proestro** se produce la maduración de los folículos y la proliferación del endometrio. A partir de las gonadotrofinas hipofisarias se estimulan las células de los folículos secundarios y terciarios, el aumento de FSH estimula su maduración y crecimiento y aumentan los niveles de estrógenos (sintetizado por los folículos), lo que lleva a la siguiente fase.

El **estro** es la fase de receptividad sexual, que está dominada por acción de los estrógenos secretados por las células de la granulosa. El aumento de la concentración de estrógenos lleva a un aumento abrupto de LH, lo cual desencadena la ovulación (en la mayoría de las especies). Hacia el final de esta etapa la concentración de estrógenos disminuye.

Luego de la ovulación, en el **metaestro**, comienza el desarrollo del cuerpo lúteo y con él, la secreción inicial de progesterona. En las vacas, luego de iniciada esta fase ocurre la ovulación.

En el **diestro** la hormona que predomina es la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Esta hormona promueve el desarrollo de las glándulas endometriales y los cambios necesarios para que el útero sea receptivo a la implantación en el caso de que se produzca la fecundación. Si esta se produce, el diestro se prolonga y el cuerpo lúteo permanece funcional por un periodo que depende de la especie. Esto se debe a la acción de ciertas hormonas luteotrópicas que evitan la regresión del CL (luteólisis) y una consecuente caída en la concentración de progesterona. En los rumiantes, por ejemplo, la luteólisis se previene por acción del interferón-tau (IFN- τ) secretado por las células del trofoblasto y considerado la principal señal de reconocimiento materno de la gestación. Por el contrario, si no hay preñez se produce la regresión del cuerpo lúteo (luteólisis) por la acción de la prostaglandina F2 alfa (PGF 2α) sintetizada en el endometrio. Así, el cuerpo lúteo disminuye su tamaño, el nivel de progesterona baja y comienza un nuevo ciclo estral. En las carnívoras domésticas, en cambio, no existe un mecanismo luteolítico como en el resto de las especies. La permanencia del cuerpo lúteo en el ovario de la perra es prácticamente igual en la hembra preñada que en la vacía, mientras que en la gata vacía dura aproximadamente 35 días y su regresión es por envejecimiento.

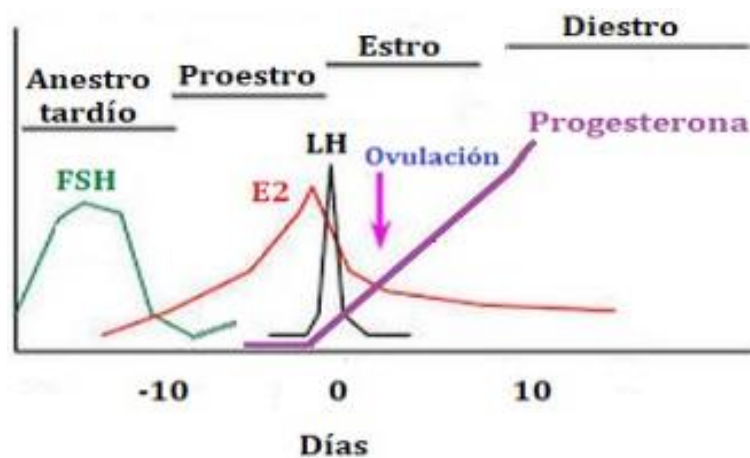


Figura 18. Esquema. Principales cambios hormonales durante el ciclo estral de la perra. MW-FA-GGC (ver ref.).

Particularidades del ciclo estral en las especies de interés veterinario

La estacionalidad reproductiva de algunas especies a lo largo del año implica la alternancia de periodos reproductivos con el anestro estacional (o contraestación). Esto se debe a las fluctuaciones en las señales ambientales de temperatura, disponibilidad de alimentos y especialmente en el fotoperiodo (horas de luz por día). Las señales lumínicas son percibidas por la retina y este estímulo llega, por vía nerviosa, a la glándula pineal. La duración del día se traduce en una secreción rítmica de la melatonina en los pinealocitos. Su concentración es baja durante el día y aumenta durante la noche. La melatonina regula la secreción de GnRH, su efecto en general es antigonadotrófico, por lo tanto, cuando disminuye su secreción, aumenta la liberación pulsátil de GnRH en el hipotálamo y, en consecuencia, el estímulo de las células gonadotrofas de la adenohipófisis. Por el contrario, al aumentar la concentración de melatonina se inhibe la secreción de gonadotrofinas.

En una hembra de una especie con **fotoperiodo positivo**, en días de gran cantidad de horas de luz la concentración de melatonina disminuye y la de gonadotrofinas aumenta; así comienza la estación reproductiva. Por el contrario, en los días con escasas horas de luz, la secreción de melatonina aumenta y comienza el anestro. En las especies con **fotoperiodo negativo** sucede lo contrario.

Las vacas y las cerdas son **poliéstricas continuas**, porque tienen ciclos estrales secuenciales durante todo el año que solo son interrumpidos por preñez o enfermedad. Por el contrario, las yeguas, las gatas y las pequeñas rumiantes (oveja y cabra) solo tienen ciclos estrales durante un periodo del año. Las yeguas y las gatas ciclan durante la primavera y verano por lo que se denominan **poliéstricas estacionales de días largos** (fotoperiodo positivo). Mientras que las pequeñas rumiantes, en cambio, son **poliéstricas estacionales de días cortos** (otoño–invierno, fotoperiodo negativo). En el periodo contrario, estas especies están en anestro.

Las perras son **monoéstricas no estacionales**, es decir, tienen un solo ciclo estral seguido por un largo periodo de anestro con una duración variable (entre 5 y 12 meses) dependiendo de la raza y de cada individuo en particular. La domesticidad de los caninos ha llevado a la reducción del intervalo entre ciclos. Además, durante el proestro por lo general, ocurre una descarga vulvar sanguinolenta que proviene del útero (aunque también puede originarse en la mucosa vaginal). Esta hemorragia es el resultado de la pérdida de integridad de capilares subepiteliales y **no es equivalente a la menstruación de las mujeres** y de las hembras de otras especies primates.

Otra particularidad es que, en la mayoría de las gatas, la coneja y las hembras de los camélidos la ovulación solo se produce si ocurre la cópula, por esto se la denomina **ovulación inducida**. En el caso de que no haya cópula, luego del estro sigue un interestro y vuelve a comenzar el ciclo con el proestro. El resto de las hembras domésticas tienen **ovulación espontánea** que no requiere de la cópula.

En las carnívoras, al no existir una señal que induzca la luteólisis en ausencia de gestación, el CL persiste y la progesterona se mantiene, con niveles similares a los de la gestación, durante

un largo tiempo (75 días aproximadamente). El final del diestro se produce por la regresión espontánea del CL que se asocia con niveles elevados de prolactina y puede causar un cuadro clínico denominado pseudogestación, que es frecuente en perras y más raro en gatas. Se caracteriza por alteraciones de la conducta, como comportamiento maternal caracterizado por búsqueda de un nido, la adopción de objetos inanimados y el desarrollo de las glándulas mamarias.

Referencias

- Afonso, S., Romagnano, L. y Babiarz, B. (1997) The expression and function of cystatin C and cathepsin B and cathepsin L during mouse embryo implantation and placentation, *Development*, 124, pp. 3415-3425.
- Aguiar, A. C. S., Pinto Rodrigues, M. M., Fonseca-Alves, C. E., Santos, F. C. A., Vilamaior, P. S. L., Taboga, S. R., Laufer-Amorim, R. (2013) Female paraurethral prostate gland in bitches, *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 6(3), pp. 106 - 110.
- Aranda-Gutierrez, A. y Diaz-Perez, H. M. (2020) Histology, Mammary Glands en: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL), disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/> [Accesado el día 23 de enero de 2021].
- Barbeito, C. G. (2008) Historia de las placentas y su relación con la morfología, *Revista de Ciencias Morfológicas*, 10(2), pp. 1-15.
- Barbeito, C. G. (2010) Patología placentaria: conocimientos generados por estudios experimentales. *Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria (ANAV)*, tomo LXIV, pp. 87-116.
- Bazer, F. W., Spencer, T. E., Johnson, G. A., Burghardt, R. C., y Wu, G. (2009) Comparative aspects of implantation, *Reproduction* 138, pp. 195–209. DOI: 10.1530/REP-09-0158.
- Bazer, F. W., Wu, G., Spencer, T. E., Johnson, G. J., Burghardt, R. C., y Bayless, K. (2010) Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals, *Molecular Human Reproduction*, 16, pp. 135-152. DOI: 10.1093/molehr/gap095.
- Brayman, M., Thathiah, A., y Carson, D. D. (2004) MUC I: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia, *Reproduction Biology and Endocrinology*, 2, pp. 4. DOI: 10.1186/1477-7827-2-4.
- Brodowska, A., Laszczyńska, M., Starczewski, A., Karakiewicz, B., y Brodowski, J. (2007) The localization of estrogen receptor alpha and its function in the ovaries of postmenopausal women, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 45, pp. 325–330.
- Brüel, A., Christensen, E.I., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K., Geneser F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México, D.F.: Editorial Médica-Panamericana.
- Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Jaeger, L. A., Ka, H., Garlow, J. E., Spencer, T. E., y Bazer, F. W. (2002) Integrins and extracellular matrix proteins at the maternal-fetal interface in domestic animals, *Cell Tissues Organs*, 172, pp. 202-217.
- Carson, D.D., Julian, J., Lessey, B.A., Prakobphol, A. y Fisher, S.J. (2006) MUC I is a scaffold for selectin ligands in the human uterus. *Frontiers in Bioscience*, 11, pp. 2903-2908.

DOI: 10.2741/2018.

- Diessler, M. E., Andrés Laube, P. F. y Barbeito, C. G. Implantación y placentación. Placentas: estructuras, funciones y principales diferencias en especies de interés veterinario. En: González, N. V. (ed). (2017). *Temas de Biología del Desarrollo. Lecturas para el curso de Biología celular y del desarrollo*, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. La Plata. ISBN 978-987-42-4715-5.
- Drews, B., Ringleb, J., Waurich, R., Hildebrandt, T. B., Schröder, K. y Roellig, K. (2013) Free blastocyst and implantation stages in the European brown hare: correlation between ultrasound and histological data. *Reproduction Fertility and Development*, 25, pp. 866–878. DOI: 10.1071/RD12062.
- Edelsztein, N. Y., Grinspon, R. P., Schteingart, H. F. y Rey, R. A. (2016) Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 20. DOI:10.1186/s13633-016-0038-2.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (eds.). (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Feldman, E. C. y Nelson, R. (1991). *Endocrinología y reproducción canina y felina*. 3^{ra} ed. Buenos Aires: Inter-Médica.
- Gázquez Ortiz, A. y Blanco Rodríguez, A. (2004) *Tratado de Histología Veterinaria*. Barcelona: Masson S.A.
- Gilbert, S. F. (2005). *Biología del desarrollo*. 7^{ma} ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Gilbert, S. F. y Barresi, M. J. F. (2018). *Developmental Biology*. 11^{va} ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc.
- Gobello, C. (ed) (2019). *Manual de Fisiología Reproductiva Veterinaria*. 3^{ra} reedición de la 3^{ra} ed.
- Hayssen, V. y Orr, T. J. (2017). *Reproduction in mammals: the female perspective*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Haouzi, D., Mahmoud, K., Fourar, M., Bendhaou, H., Dechaud, H., De Vos, J., Réme, T., Dewailly, D. y Hamamah S. (2009) Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle, *Human Reproduction*, 24, pp. 198-205. DOI: 10.1093/humrep/den360.
- Kaulenas, A., Parkington, H. C. y Coleman, H. A. (1991) Response of the rat myometrium to phenylephrine in early pregnancy and the effects of 6-hydroxydopamine, *British Journal of Pharmacology*, 103, pp. 1429–1434. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09806.x.
- Junqueira, L. C. y Carneiro, J. (2006). *Histología Básica*. 6^{ta} ed. México, D. F: Masson.
- Kelleher, A. M., Milano-Foster, J., Behura, S. K, y Spencer, T. E. (2018) Uterine glands coordinate on-time embryo implantation and impact endometrial decidualization for pregnancy success, *Nature Communications*, 9, pp. 2435. DOI: 10.1038/s41467-018-04848-8.
- Kelleher, A. M, DeMayo, F. J. y Spencer, T. E. (2019) Uterine glands: developmental biology and functional roles in pregnancy. *Endocrine Reviews*, 40, pp. 1424-1445. DOI: 10.1210/er.2018-00281.

- Knapczyk, K., Duda, M., Durlej, M., Galas, J., Kozirowski, M., y Slomczynska, M. (2008) Expression of estrogen receptor a (ERa) and estrogen receptor b (ERb) in the ovarian follicles and corpora lutea of pregnant swine, *Domestic Animal Endocrinology*, 35, pp. 170–179. DOI: 10.1016/j.domaniend.2008.05.001.
- Knapczyk, K., Durlej, M., Duda, M., Czernichowska-Ferreira, K., Tabecka-Lonczynska, A., y Slomczynska, M. (2011) Expression of oestrogen receptor a and oestrogen receptor b in the uterus of the pregnant swine. *Reproduction in Domestic Animals*, 46, pp. 1–7. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2009.01505.x.
- Köning, H. E. y Liebich, H. G. (2011) Anatomía de los animales domésticos. Tomo 2, capítulo 11 Órganos genitales femeninos. 2^{da} ed. Madrid: Médica Panamericana.
- Pawlina, W. (2015). *Ross-Histología. Texto y atlas. Correlación con biología celular y molecular*. 7^{ma} ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Porras-Gómez, T. J. y Moreno-Mendoza, N. (2017) Neo-oogenesis in mammals, *Zygote*, 25(4), 404–422.
- Raghunayakula, S., Subramonian, Divya., Dasso, M., Kumar, R. y Zhang, X. (2015) Molecular Characterization and Functional Analysis of Annulate Lamellae Pore Complexes in Nuclear Transport in Mammalian Cells, *PLoS ONE*, 10, DOI: 10.1371/journal.pone.0144508.
- Rexroad, C. E. y Guthrie, H. D. (1983) Alpha-adrenergic receptors in myometrium of pregnant and nonpregnant pigs until day 19 postestrus, *Biology of Reproduction*, 29, pp. 615–619. DOI: 10.1095/biolreprod29.3.615.
- Rey, R. (2001) Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía, *Revista chilena de anatomía*, 19, pp. 75-82. DOI: 10.4067/S0716-9868200100010001.
- Salomonsen, L. A., Nie, G. y Findlay, J. K. (2002) Newly identified endometrial genes of importance for implantation, *Journal of Reproductive Immunology*, 53, pp. 215-225. DOI: 10.1016/s0165-0378(01)00087-0.
- Saunders, P. T. K. (2005) Does estrogen receptor b play a significant role in human reproduction? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, pp. 222–227. DOI: 10.1016/j.tem.2005.05.006.
- Ślomożyńska, M. y Woźniak, J. (2000) Differential distribution of estrogen receptor-beta and estrogen receptor-alpha in the porcine ovary, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 109, pp. 238–244. DOI: 10.1055/s-2001-15112.
- Stornelli, M. A y de la Sota, R. L. (2016) *Manual de reproducción de animales de producción y compañía*. La Plata: Universidad Nacional de La Plata. EDULP.
- Sukjumlong, S., Kaeoket, K., Dalin, A.M. y Persson, E. (2004) Immunohistochemical studies on oestrogen receptor alpha (ERa) and the proliferative marker Ki-67 in the sow uterus at oestrus and early pregnancy, *Reproduction in Domestic Animals*, 39, pp. 361–369. DOI: 10.1046/j.1439-0531.2003.00383.x.
- Torry, R. J. y Rongish, B. J. (1992) Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis, *American Journal of Reproductive Immunology*, 27, pp. 171–179. DOI: 10.1111/j.1600-0897.1992.tb00746.x.

- Torry, D. S., Leavenworth, J., Chang, M., Maheshwari, V., Groesch, K., Ball, E. R. y Torry, R. J. (2007) Angiogenesis in implantation, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, pp. 303–315. DOI: 10.1007/s10815-007-9152-7.
- Wen, L., Liu, Q., Xu, J., Liu, X., Shi, C., Yang, Z., Zhang, Y., Xu, H., Liu, J., Yang, H., Huang, H., Qiao, J., Tang, F. y Chen, Z-J. (2020) Recent advances in mammalian reproductive biology, *Science China Life Science*. 63, 18–58. doi.org/10.1007/s11427-019-1572-7.

Referencias de figuras

- Figuras 1-3, 12, 14, 17, 18 y esquemas en figuras 4, 5, 6, 11. Autores/as: Dra. Mariana A. Woudwyk, Lic. Francisco Acuña, Méd. Vet. Gimena Gomez Castro, FCV-UNLP (figuras 3A y 14 a partir de imágenes de Biorender (<https://biorender.com/>)).
- Figuras 7, 8, 9, 10, 13 y microfotografías en 4, 5, 6, 11. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 15. Esquema cortesía de la Dra. María Fiorella Alvarado Pinedo.
- Figura 16. Esquema cortesía de Pedro Fernando Andrés Laube.

CAPÍTULO 21

Sistema reproductor del macho

Silvia E. Plaul, Pedro F. Andrés Laube y Dario Raffin

Introducción

El sistema reproductor del macho está constituido por un par de gónadas denominadas **testículos**, y un sistema tubular de almacenamiento y conducción: las **vías espermáticas** (los epidídimos, los conductos deferentes, los conductos eyaculadores, la uretra y el pene, este último rodeado por el prepucio) (**Fig. 1**). Además, en el sistema de conducción desembocan una serie de glándulas anexas (las glándulas de la ampolla, vesiculares y bulbouretrales, y la próstata) cuya secreción también forma parte del semen. La última porción de la uretra se introduce en el pene, órgano copulador de los mamíferos.

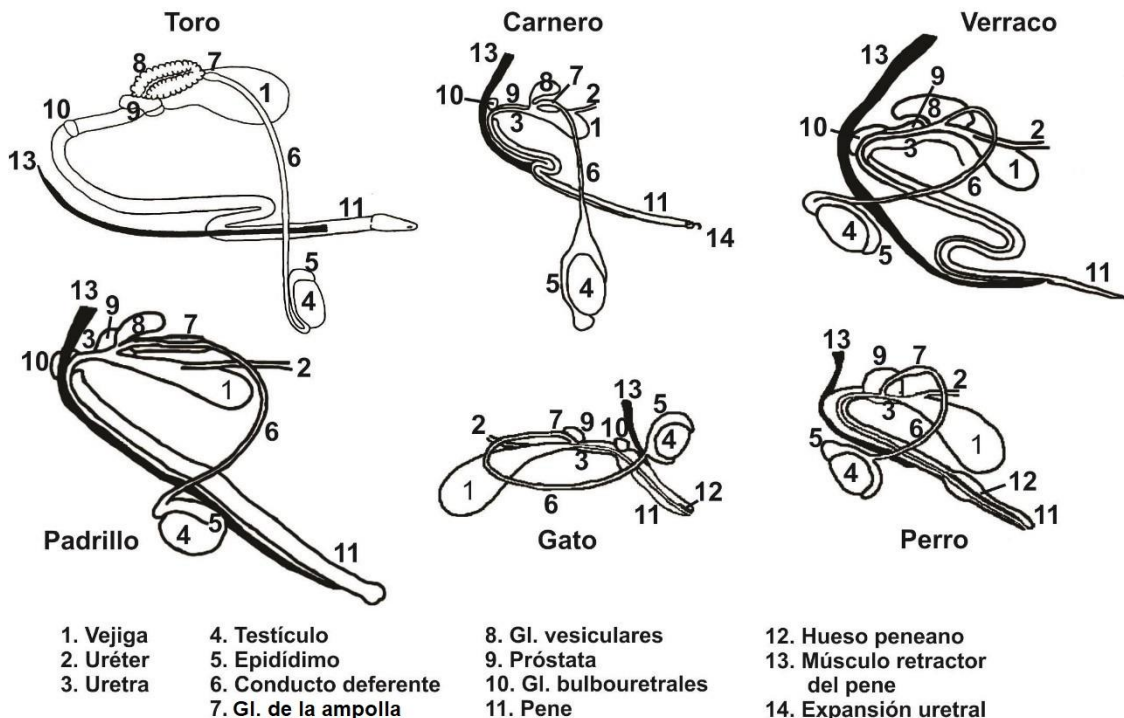


Figura 1. Órganos genitales de especies domésticas. Autora: Dra. Silvia E. Plaul (SEP).

En los componentes del sistema reproductor del macho existen diferencias morfológicas o de localización de acuerdo con la especie estudiada. Además, algunas glándulas anexas pueden estar ausentes en los machos de ciertas especies (**Tabla**).

Tabla. Glándulas anexas en algunas especies domésticas

	Glándulas de la ampolla	Glándulas vesiculares	Glándulas bulbouretrales	Próstata
Toro	X	X	X	X
Padrillo	X	X	X	X
Verraco	—	X	X	X
Carnero	X	X	X	X
Gato	X	—	X	X
Perro	X	—	—	X
Rata de laboratorio	—	X	X	X
Conejo	X	X	X	X

Testículos

Los testículos son órganos con diversas funciones: en ellos ocurre la **espermatogénesis** (producción de espermatozoides), la secreción del **líquido testicular** (que forma parte del semen) y la **esteroidogénesis** (síntesis de hormonas sexuales masculinas o andrógenos).

Los testículos se originan en localización retroperitoneal. En la mayoría de los mamíferos, durante el desarrollo fetal migran hacia el proceso vaginal y se alojan en la bolsa escrotal (un derivado de la piel). Este proceso se denomina **descenso testicular** y depende del *gubernaculum testis*, que es un pliegue de peritoneo que se extiende desde cada testículo, a través del canal inguinal, hasta el proceso vaginal preformado. El proceso de migración de los testículos es el resultado del aumento en la presión intrabdominal y de la tracción del *gubernaculum testis*, que llevan a cada testículo hacia la región inguinal. De esta manera, los testículos quedan suspendidos en el extremo del cordón espermático. El descenso testicular es esencial para la producción de espermatozoides ya que, en la mayoría de los mamíferos, la temperatura en los testículos debe ser menor a la temperatura corporal intrabdominal para que pueda ocurrir la espermatogénesis. Si uno o ambos testículos no descienden, ocurre la denominada criptorquidia. Se cree que esta anomalía tiene una predisposición hereditaria, por eso los animales con criptorquidia unilateral no se utilizan en reproducción. Los animales con criptorquidia bilateral son estériles por no poder producir espermatozoides. En los elefantes y los cetáceos, entre otros mamíferos, los testículos permanecen dentro del abdomen durante toda la vida y la espermatogénesis ocurre a la temperatura corporal. En animales de reproducción estacional,

como algunos roedores, los testículos descienden al escroto durante la temporada reproductiva y después de ella regresan al abdomen.

Cada testículo está rodeado externamente por la **túnica vaginal** formada por mesotelio y tejido conectivo (**Fig. 2A**). Por dentro se encuentra la **túnica albugínea**, que es una cápsula gruesa que en su parte externa es de tejido conectivo denso irregular. La parte interna de esta cápsula es de tejido conectivo laxo, está muy vascularizada y se denomina capa vascular (túnica vascularosa). La túnica albugínea es más gruesa a lo largo de la superficie caudal del testículo y allí forma el **mediastino testicular** (**Fig. 2A**).

Desde el mediastino testicular se originan **trabéculas fibrosas** que dividen de forma incompleta al testículo en compartimientos piramidales, los **lobulillos testiculares**. En los machos de algunas especies como la rata y el caballo, las trabéculas son rudimentarias, en otras, como el perro y el verraco son gruesas y completas.

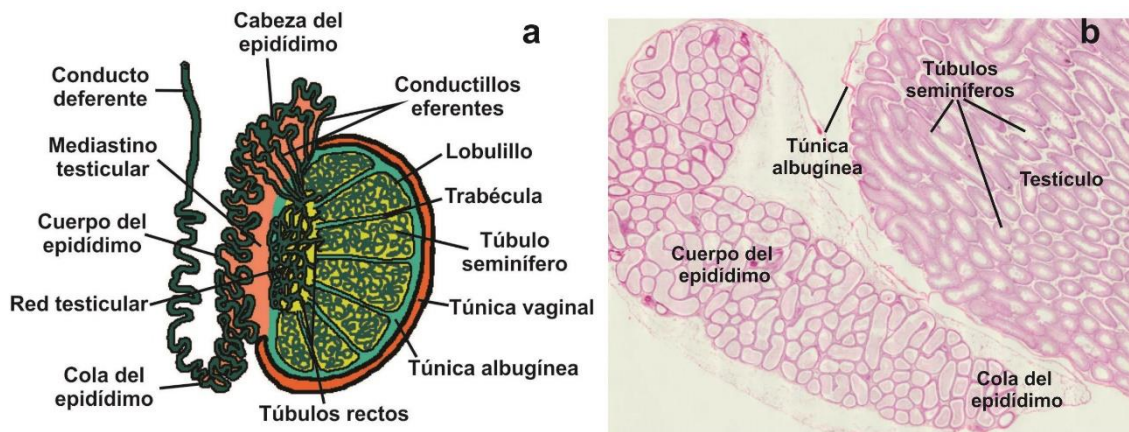


Figura 2. Corte sagital de testículo y las vías espermáticas. a. Esquema de un testículo y las vías espermáticas comprendidas desde los túbulos seminíferos hasta el conducto deferente. a: SEP (ver ref.) b. Microfotografía de testículo y epidídimo, 2X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Lobulillos testiculares

Cada lobulillo contiene de dos a cinco túbulos contorneados denominados **túbulos seminíferos** (**Fig. 2**). Estos túbulos están rodeados por tejido conectivo laxo que contiene fibroblastos, mastocitos, macrófagos y las células intersticiales o de Leydig, además de abundantes vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

Los túbulos seminíferos representan la unidad morfológica y funcional de los testículos (**Fig. 3A**). Son estructuras tubulares que pueden tener un largo de entre 30 a 70 cm cada uno, según la especie. Debido a su gran longitud con respecto a la del lobulillo testicular, se encuentran comprimidos, plegados sobre sí mismos y su recorrido es tortuoso. Los extremos finales de su trayecto se encuentran cercanos al mediastino, y allí se continúan con el **sistema de conducción intratesticular** compuesto por una serie de conductos que los conectan con el **epidídimo** (**Fig. 2A**).

El túbulo seminífero está formado por epitelio estratificado especializado que posee dos poblaciones celulares, las **células espermatogénicas** o células de la hilera seminal (células germinales) y las **células de Sertoli** (células somáticas). Por fuera de la lámina basal se localiza un estrato de una a cinco capas, según la especie, de células aplanadas llamadas **células mioides**, que tienen abundantes filamentos contráctiles (**Fig. 3B**). Las contracciones rítmicas de las células mioides generan movimientos peristálticos que conducen a los espermatozoides y las secreciones testiculares desde los túbulos seminíferos hacia el sistema de conductos intratesticular. En algunos machos como el verraco, las células mioides poseen las características típicas de las células musculares lisas, en otros como el toro, son similares a miofibroblastos.

Células de Leydig

Las **células de Leydig**, también llamadas intersticiales debido a su ubicación entre los túbulos seminíferos en la zona denominada intersticio testicular, son grandes células esféricas o ligeramente poliédricas que suelen agruparse en las cercanías de los vasos sanguíneos (**Fig. 3B, 4B**). Su diámetro oscila entre 14 y 20 μm , de acuerdo con su grado de actividad. Poseen un núcleo central esférico con uno o dos nucléolos evidentes. Son muy acidófilas, en sus periodos de actividad, poseen abundantes gotas lipídicas en su citoplasma; además, en el toro, caballo y gato pueden acumular abundante cantidad de glucógeno. El REL se extiende por todo el citoplasma e incorpora la mayoría de las enzimas necesarias para la biosíntesis de esteroides. Además, poseen gran cantidad de mitocondrias con crestas tubulares que contienen algunas de las enzimas necesarias para la síntesis de hormonas (de manera similar a lo que ocurre en otras células secretoras de hormonas esteroides) y un complejo de Golgi muy desarrollado. Su función es secretar andrógenos, de los cuales el más abundante es la **testosterona**, y pequeñas cantidades de estrógenos. La testosterona es necesaria en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductiva. Durante la etapa prenatal, en el momento que ocurre la diferenciación sexual, las células de Leydig son muy abundantes y activas. Las concentraciones altas de testosterona y, en menor medida de otros andrógenos, en este estadio de la ontogenia, son indispensables para la diferenciación y el desarrollo normal de los órganos genitales del macho. Después de la formación prenatal de los órganos del sistema reproductor, las células dejan de secretar andrógenos y la cantidad de células de Leydig decrece enormemente, hasta la **pubertad**. En este momento, por la acción estimulante de la hormona LH, se vuelve a incrementar su cantidad y actividad. Los efectos de los andrógenos en ese momento son múltiples: 1) promover el comportamiento sexual normal, 2) estimular el desarrollo testicular, 3) favorecer el proceso de espermatogénesis junto con la hormona FSH, 4) promover el desarrollo, crecimiento y funcionamiento de las glándulas anexas al sistema reproductor y de las vías conductoras testiculares, 5) estimular la aparición de los caracteres sexuales secundarios como la conformación corporal: desarrollo de la masa muscular y del esqueleto, la distribución de la grasa, etc., 6) realizar una retroalimentación negativa sobre la hipófisis y el hipotálamo y 7) participar en algunos procesos metabólicos como la síntesis de proteínas.

Las células de Leydig actúan mediante un doble mecanismo de comunicación celular: **endocrino**, mediante la liberación de andrógenos hacia la sangre con todos los efectos mencionados,

y **paracrina**, al secretar esteroides sexuales (principalmente testosterona, pero también estrógenos y progestágenos) que difunden hacia la luz del túbulo seminífero y actúan en la maduración de los espermatozoides.

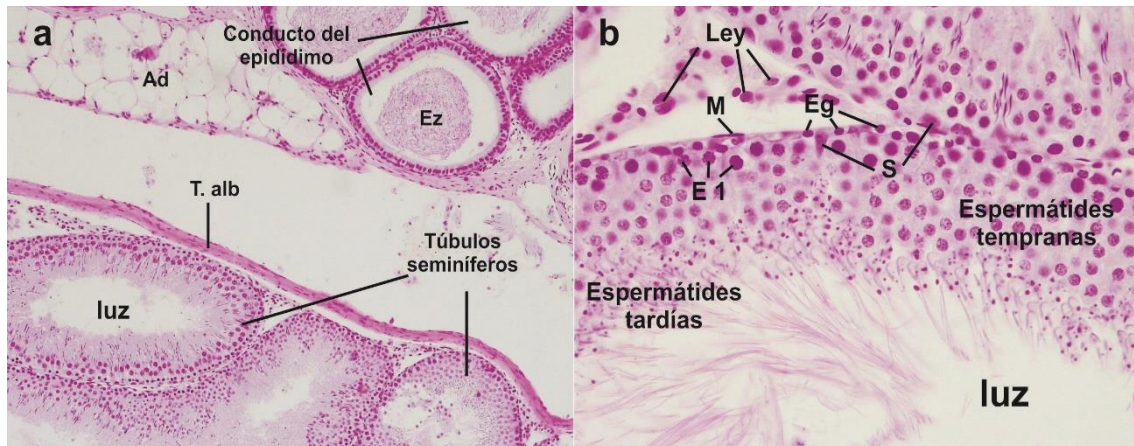


Figura 3. Microfotografías de testículo. a. Testículo y epidídimo. 10X. b. Túbulos seminíferos. 40X.

Ad: tejido adiposo unilocular, Eg: espermatogonias, E 1: espermátidos primarios, Ez: espermatozoides,

Ley: células de Leydig, M: células mioideas, S: células de Sertoli, T. alb: túnica albugínea. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Células espermátogénicas

Las células espermátogénicas se disponen en varias capas que se ubican desde la membrana basal hasta la luz de los túbulos seminíferos (**Fig. 3B y 4B**). La formación de espermatozoides se denomina espermátogénesis, este proceso a su vez se puede dividir en dos fases: 1) la **espermátocitogénesis** (formación de espermátocitos) por el cual se originan y multiplican las células del epitelio seminífero, incluye diferenciación celular y divisiones mitóticas y meióticas, y 2) la **espermátogénesis**, en la que ocurren únicamente procesos de diferenciación celular que dan origen a los espermatozoides.

Las células germinales **primordiales** o **gonocitos** que llegan a la cresta genital durante la organogénesis en los embriones machos se dividen por mitosis durante un período prolongado y quedan detenidos, en la mayoría de las especies, en G₀ hasta después del nacimiento. La espermátocitogénesis se inicia un poco antes de la pubertad debido a la influencia de las hormonas gonadotróficas hipofisarias y continúa durante toda la vida del animal. Este proceso comienza con la proliferación de los gonocitos que realizan sucesivas divisiones mitóticas para formar **espermátogonias A** (**Fig. 3B y 4A**) que son células pequeñas esféricas de alrededor de 12 µm de diámetro que se encuentran en contacto con la lámina basal del túbulo seminífero. Las espermátogonias A se mantienen como células madre y en la madurez sexual se dividen por mitosis y dan origen a generaciones sucesivas de **espermátogonias A₁** y a un segundo tipo celular llamado **espermátogonias A₂**. Por lo tanto, cada espermátogonia A₁ es una célula madre capaz de autorregenerarse y de producir un nuevo tipo celular. Las espermátogonias A₂ realizan varias divisiones mitóticas, pero con una característica particular, la citocinesis es incompleta, por lo tanto, forman un sincitio en el que cada una de las células hijas se continúa con las otras mediante puentes citoplasmáticos. Como respuesta a los mensajes endocrinos y paracrinicos que

reciben, cada una de estas células puede: 1) autorrenovarse, 2) morir por apoptosis o 3) diferenciarse en **espermatogonia I** o **intermedia** (identificadas en toros, carneros, verracos y padrillos). Esta última es la que forma la **espermatogonia B**. En algunas especies existen más variedades de espermatogonias A, pero siempre las espermatogonias B son las últimas células de la hilera que realizan mitosis y mediante este tipo de división originan a los **espermatoцитos primarios** (**Fig. 3B, 4**), en los que ocurre la primera división meiótica. La transición entre espermatogonia y espermatoцитo es mediada por un factor neurotrófico, el factor de crecimiento nervioso derivado de la glía (GDNF) secretado por las células de Sertoli. Las concentraciones elevadas de este factor estimulan la autorrenovación; en cambio, los niveles bajos de esta sustancia inducen la diferenciación celular. Los espermatoцитos primarios son células diploides (2n), que durante la fase G1 del ciclo celular crecen y en la fase S duplican su ADN, por lo tanto cada uno de los cromosomas de cada par está formado por dos cromátidas (4c) (**Fig. 4A**). Son las células más grandes del epitelio seminífero, con un diámetro de 17 a 19 μm , poseen grandes núcleos en los que se observan los cromosomas en profase (**Fig. 4**). La profase de la meiosis I es muy larga, en ella los cromosomas homólogos se aparean y se recombinan para intercambiar material genético. En la metafase I cada par de cromosomas se dispone en el plano ecuatorial de la célula. Durante la anafase I los cromosomas homólogos se separan y generan dos células hijas de menor tamaño (10 a 12 μm), los **espermatoцитos secundarios**, que siguen unidos por los puentes citoplasmáticos. Estas células poseen un número haploide (1n) con cada uno de los cromosomas formado por dos cromátidas (2c) (**Fig. 4A**). Los espermatoцитos II comienzan y atraviesan **rápidamente** la segunda división meiótica y por tal motivo son las células menos abundantes de los túbulos seminíferos. Al finalizar la segunda división meiótica, cada espermatoцитo secundario origina dos células hijas, las **espermátides** (**Fig. 3B y 4**) con un número haploide de cromosomas (1n) cada uno de ellos formado por una sola cromátida (1c) (**Fig. 4A**). Las espermátides poseen un menor tamaño (entre 7 y 9 μm) que las células de las que derivan, sus núcleos presentan forma variable (**Fig. 3B, 4**), desde esférica a alargada, con cromatina que se condensa en grado creciente, y se ubican en una posición cercana a la luz del tubo seminífero.

Como conclusión de la espermatocitogénesis, **a partir de una espermatogonia** (célula diploide) **se originan cuatro espermátides** (células haploides), células en las que se redujo a la mitad la cantidad de cromosomas y el contenido de ADN.

La última etapa de la espermatogénesis es un proceso exclusivamente de **diferenciación** celular denominado **espermioogénesis**, en el que las espermátides originan a los **espermatozoides** (células haploides y 1c) (**Fig. 3A y 4A**). Este proceso comprende: 1) la formación del acrosoma, 2) la condensación y alargamiento del núcleo, 3) la formación del flagelo y 4) la pérdida de gran parte del citoplasma. Durante esta etapa las espermátides se encuentran adheridas, mediante uniones especializadas, a la membrana plasmática de las células de Sertoli. Hacia el final de la diferenciación, las espermátides alargadas se liberan desde las células de Sertoli hacia la luz del tubo seminífero (**Fig. 4B**). Este proceso llamado **espermación** consiste en la eliminación progresiva de los complejos de unión célula de Sertoli - espermátide; una vez que estas células se hallan libres en la luz se llaman espermatozoides. El ritmo de espermación en el

testículo determina la cantidad de espermatozoides en el semen eyaculado. Finalmente, la mayor parte del citoplasma de las espermatídes se desprende y forma los llamados cuerpos residuales, que son fagocitados por las células de Sertoli.

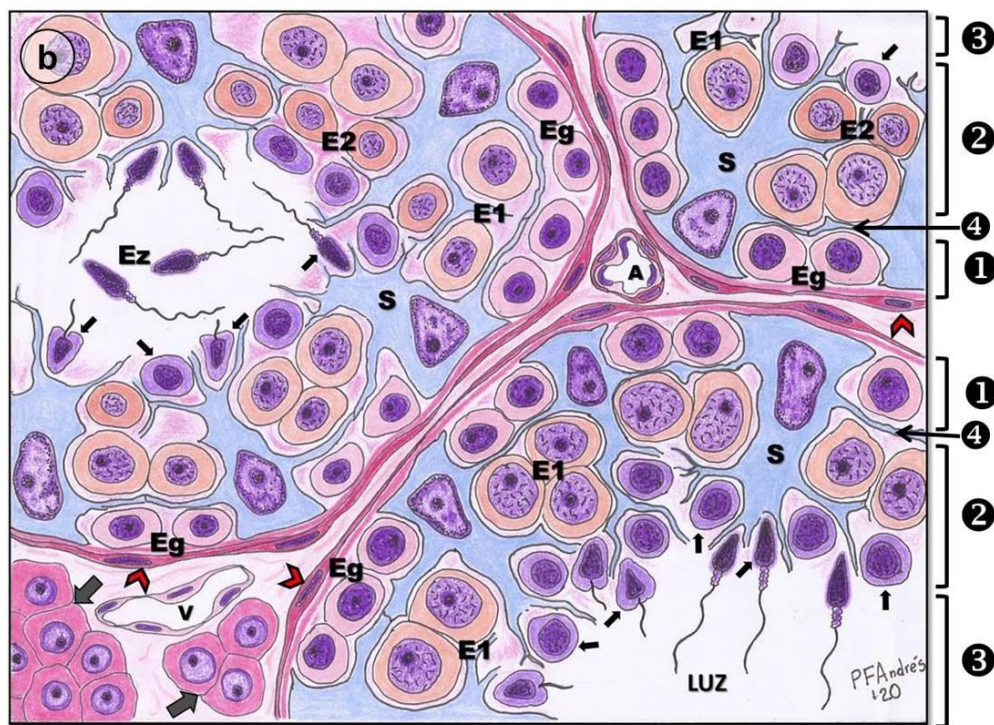
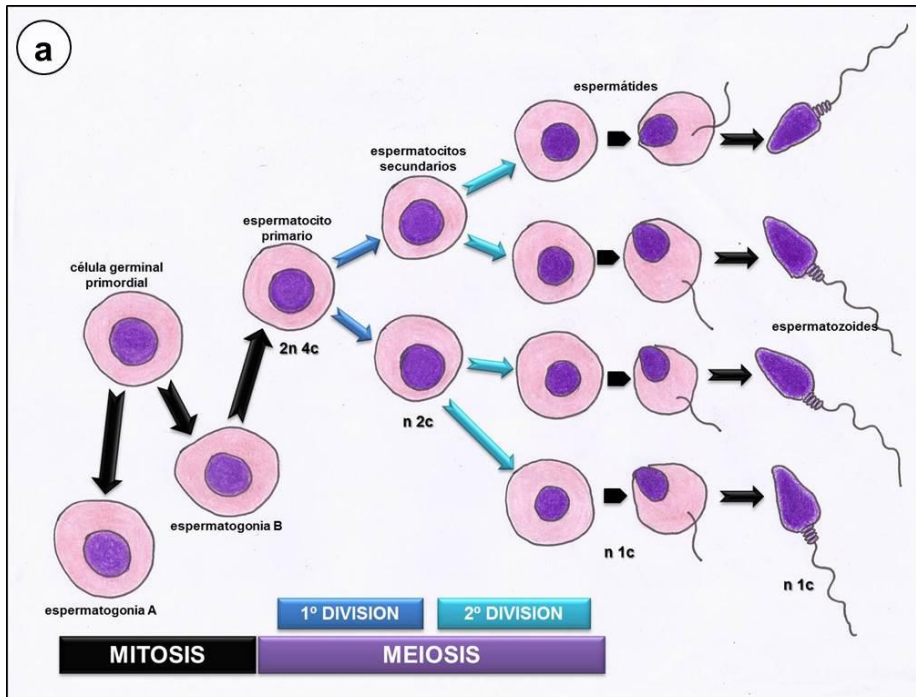


Figura 4. a. Espermatogénesis en animales. n: ploidía, c: carga de ADN. **b.** Esquema del epitelio seminífero. Relaciones entre las células de Sertoli y las células de la hileria seminal. A: arteria, Eg: espermatogonia, E 1: espermatocito primario, E 2: espermatocito secundario, Ez: espermatozoide, S: células de Sertoli, v: vena, flechas grandes: células de Leydig, flechas chicas: espermatídes, puntas de flecha: células mioideas. ① compartimento basal, ② compartimento adluminal, ③ compartimento luminal y ④ barrera hemato-testicular. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube (PFAL).

Los espermatozoides junto con el líquido testicular producido por las células de Sertoli, de Leydig y de la red testicular, se transportan hacia el epidídimo. Ese líquido está compuesto por agua, esteroides sexuales, transferrina, iones, inhibina y la **proteína ligadora de andrógeno (ABP)**, esta última se une a la testosterona y permite su transporte en medio acuoso. La estructura general de los espermatozoides es muy similar en las distintas especies de animales, pero el tamaño oscila entre 45 µm en el cerdo hasta 250 µm en el hámster y la forma externa, principalmente de la cabeza, presenta grandes variaciones interespecíficas¹²¹.

Células de Sertoli

Este tipo celular se caracteriza por su gran altura y su forma piramidal (**Fig. 4B**). Su ancha base apoya sobre la lámina basal y el ápice llega a la luz del túbulo. Presentan prolongaciones citoplasmáticas laterales y apicales que ocupan todos los espacios y envuelven a las células de la hilera seminal adyacentes. El núcleo se localiza en la región basal de la célula, es grande, ovoide o triangular, de cromatina laxa y su nucléolo es evidente (**Fig. 3B**). Las células de Sertoli poseen las características de las células metabólicamente muy activas: numerosas mitocondrias, REL y RER muy extensos, complejo de Golgi muy desarrollado, ribosomas libres, inclusiones lipídicas, vesículas secretorias y gránulos de glucógeno. La abundancia de organelas se relaciona con actividades como la fagocitosis de los cuerpos residuales luego de la espermiación (**Fig. 4**) y la producción del líquido testicular. Las células de Sertoli poseen receptores para las hormonas FSH y testosterona que regulan su función secretora. También expresan las enzimas que convierten a la testosterona en estradiol, y secretan varias sustancias de acción endocrina, entre ellas la **inhibina** y la **hormona antimülleriana**. La inhibina es una hormona glicoproteica sintetizada en las células de Sertoli y liberada en los túbulos seminíferos, en los conductos eferentes y segmento inicial del epidídimo es reabsorbida por el epitelio de revestimiento desde la luz y liberada hacia la sangre en los capilares próximos a la membrana basal. Por el torrente sanguíneo llega a la hipófisis, donde ejerce una retroalimentación negativa y suprime la secreción de FSH. La hormona antimülleriana es secretada durante la embriogénesis e induce apoptosis en las células de los conductos de Müller (esbozo de las vías reproductoras femeninas). Además, secretan la ABP que concentra testosterona en el compartimento adluminal, esta hormona interviene en las etapas finales de la espermatogénesis, que ocurren en dicho compartimento. Otra característica de estas células es que poseen un citoesqueleto muy extendido formado por microtúbulos, filamentos de actina y filamentos intermedios de vimentina. La extensión y organización del citoesqueleto cambia durante el proceso de espermatogénesis. Las células de Sertoli se hallan unidas con las células espermatogénicas adyacentes mediante desmosomas; estas uniones son temporales, y su reorganización permite el desplazamiento de las células de la hilera

¹²¹ Las características ultraestructurales del espermatozoide no se describen en este libro por que se pueden encontrar en diversos textos, incluido "Temas de Biología del Desarrollo" (González N, editora. 2017)

seminal o desde el borde basal hasta el borde apical del túbulo seminífero y su posterior liberación (espermiación) a la luz del túbulo.

Las prolongaciones citoplasmáticas laterales más basales de las células de Sertoli se hallan unidas entre sí mediante uniones oclusivas, reforzadas internamente por haces de filamentos de actina compactados, que a su vez contactan con una cisterna aplanada del REL paralela a la membrana plasmática. Este complejo forma parte de la denominada **barrera hematotesticular** que divide a la hilera seminal en dos compartimientos, un **compartimiento basal** y un **compartimiento adluminal (Fig. 4B)**.

En el compartimiento basal se ubican las espermatogonias y los espermatoцитos primarios iniciales; las distintas sustancias procedentes de la sangre difunden libremente hacia este compartimiento. La permeabilidad selectiva de la barrera limita el paso de muchas sustancias y crea, en el compartimiento adluminal, un microambiente especial que es rico en andrógenos, estrógenos, aminoácidos y distintos iones, necesarios para que ocurran normalmente los procesos de meiosis y espermiogénesis. Además, la barrera protege a los espermatoцитos primarios, secundarios y espermátides de las sustancias nocivas que puedan llegar desde la sangre, pero también evita el contacto de estas células con los vasos sanguíneos y, por ende, impide su nutrición de forma directa. Las células de Sertoli secretan a la luz del túbulo los metabolitos que nutren a las células germinales. La barrera también evita el reconocimiento, por parte de los linfocitos, de las células localizadas en el compartimiento adluminal. Como la formación de espermatozoides ocurre después de la pubertad, los antígenos de los espermatozoides no fueron expuestos en la etapa prenatal al sistema inmune, por lo tanto, no son reconocidos como propios. Si por alguna circunstancia los espermatozoides toman contacto con la sangre, el sistema inmune los reconoce como elementos extraños y puede desencadenarse una reacción autoinmune, lesión testicular y consecuente esterilidad. Las células de Sertoli también presentan uniones tipo nexo que permiten una comunicación directa entre células adyacentes.

Sistema de conducción intratesticular

Los conductos intratesticulares conducen a los espermatozoides y al líquido testicular desde los túbulos seminíferos hacia el epidídimo. Se incluyen con esta denominación a los túbulos rectos, la red testicular (*rete testis*) y los conductillos eferentes (**Fig. 2A-B**).

Cada túbulo seminífero continúa, cerca del mediastino testicular, con un tubo corto y recto denominado **túbulo recto**. Los segmentos terminales de los túbulos seminíferos están tapizados únicamente por células de Sertoli modificadas, éstas tienen extremos apicales en forma de copa que disminuyen la luz tubular y se introducen en la porción inicial de los túbulos rectos. En su camino hacia los túbulos rectos, todos los espermatozoides deben pasar por los estrechos espacios que dejan las células de Sertoli modificadas, por lo tanto, este sector funciona como una válvula que impide el reflujo de los espermatozoides desde la red testicular hacia los túbulos seminíferos. Los túbulos rectos poseen tejido epitelial cúbico simple, al que subyace tejido conectivo denso; se continúan con la **red testicular** que es un sistema de conductos anastomosados localizado dentro del mediastino testicular (**Fig. 2A-B**). La red testicular está revestida por

tejido epitelial simple con células cúbicas muy bajas, que poseen en su extremo apical un solo cilio y pocas microvellosidades cortas; estas últimas incrementan la superficie de absorción y secreción del líquido testicular. Desde la red testicular, en el borde superior del mediastino testicular, parten de 10 a 20 **conductillos eferentes (Fig. 5A-B)** revestidos por epitelio cilíndrico pseudoestratificado con agrupaciones de células altas y bajas. Este tipo de revestimiento les otorga a estos conductillos un aspecto festoneado característico. Las células bajas son cúbicas y presentan abundantes microvellosidades e invaginaciones canaliculares en su superficie apical; su función es absorber la mayor parte del líquido testicular. Las células altas son cilíndricas y ciliadas, sus cilios baten en dirección al epidídimo favoreciendo el transporte de los espermatozoides. Por fuera de la membrana basal se encuentra una capa circular delgada de fibras musculares lisas, entre las que se distribuyen fibras elásticas. Los conductillos eferentes confluyen gradualmente, abandonan el testículo y forman los conos eferentes, tubos enrollados cuyas bases constituyen la cabeza del epidídimo.

Vías espermáticas extratesticulares

Las vías espermáticas son los conductos genitales extratesticulares que transportan los espermatozoides y las secreciones desde los testículos hasta el meato del pene.

Epidídimos

Cada epidídimo es un órgano en forma de medialuna que está en contacto con la superficie del testículo (**Fig. 2A-B**). En su interior se encuentran los conos eferentes y el conducto del epidídimo. Se halla recubierto por tejido conectivo con vasos sanguíneos y músculo liso; este tejido conectivo, en algunas especies, forma trabéculas que lo unen a la túnica albugínea del testículo (**Fig. 6**). Cada epidídimo está dividido en tres regiones, cabeza, cuerpo y cola. La cabeza del epidídimo está formada por los conos eferentes, tubos muy enrollados que son la continuación de los conductillos eferentes cuando estos salen del testículo (**Fig. 2A y 5A-B**). Al reunirse, estos conos eferentes originan el conducto del epidídimo que es un tubo muy tortuoso y enrollado, que forma el cuerpo y la cola del epidídimo. Su longitud es variable, en el hombre mide entre 4 y 7 m, pero en algunos mamíferos domésticos es aún más largo, por ejemplo en el carnero su longitud varía de 40 a 60 m y en el caballo de 72 a 86 m. Por su enrollamiento en los preparados histológicos del órgano parece que existieran muchos tubos, aunque en realidad son distintos cortes del mismo tubo.

El epidídimo está revestido por epitelio pseudoestratificado cilíndrico con estereocilias (**Fig. 5C-D**). El tejido epitelial se halla integrado por dos tipos celulares, las **células principales** y las **células basales**. Las primeras son células cilíndricas cuya altura disminuye hacia la cola

del epidídimo, poseen abundantes estereocilias (cuya longitud también disminuye desde la cabeza hacia la cola). Las células basales son células madre, su forma es piramidal u ovoidea con un citoplasma débilmente coloreado en los cortes con HE por la gran cantidad de lípidos y glucógeno que contiene. Entre las células epiteliales también pueden localizarse linfocitos. Por fuera de la lámina basal hay tejido conectivo laxo y una capa circular de tejido muscular liso que se va engrosando desde la cabeza hacia la cola. En el cuerpo, las fibras musculares lisas con dirección longitudinal y oblicuas se disponen de manera alternada. Hacia la cola se agrega una capa longitudinal externa y otra interna conformando una túnica muscular de tres capas que se continúa en la pared del conducto deferente. Esta disposición particular de las fibras musculares en el epidídimo se relaciona con la función de este órgano: en la cabeza y primera porción del cuerpo se producen movimientos peristálticos y rítmicos que permiten el desplazamiento lento de los espermatozoides. Las contracciones de la cola son más lentas, lo que favorece el almacenamiento de los espermatozoides maduros.

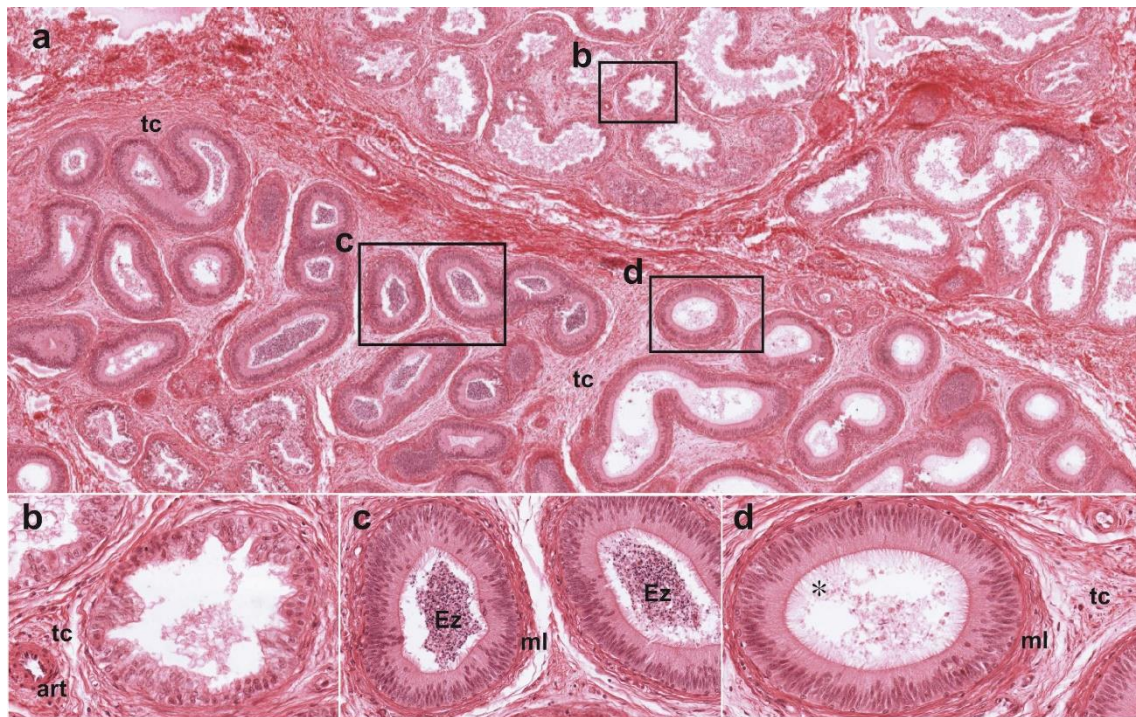


Figura 5. Microfotografías de las diferentes regiones del epidídimo. a. Vista panorámica de un sector del epidídimo, 2X. b. Conos eferentes, epitelio cilíndrico pseudoestratificado con agrupaciones de células altas y bajas, 20X. c. y d. Conducto, epitelio pseudoestratificado cilíndrico con estereocilias, 20X. HE. art: arteria muscular pequeña, ml: músculo liso, tc: tejido conectivo, Ez: espermatozoides, asterisco: estereocilias. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

En el epidídimo de los mamíferos se cumplen funciones de **transporte**, **concentración**, **maduración** (incluida la descapacitación) y **almacenamiento** de espermatozoides. Este órgano es un sitio de secreción de enzimas, proceso dependiente de la acción de andrógenos y otros factores testiculares. Las células principales también secretan glicoconjugados que se asocian con la cabeza de espermatozoide, modifican las características de la membrana y actúan como un factor descapacitante. Este proceso inhibe de forma reversible la capacidad fecundante del espermatozoide, que volverá a adquirir una vez que ingrese a las trompas uterinas. Las células

principales también secretan glicerofosfolina (importante fuente de energía) y ácido siálico que junto con componentes del glicocálix y los esteroides, contribuyen a la maduración de los espermatozoides. Otras funciones del epitelio epididimario son reabsorber la mayor parte del fluido testicular y fagocitar los fragmentos citoplasmáticos que no fueron eliminados por las células de Sertoli, así como los espermatozoides que mueren dentro del conducto.

Conductos deferentes y eyaculadores

El **conducto deferente** es la continuación de la cola del epidídimo. Cada uno de estos órganos asciende por el borde caudal del testículo correspondiente y se introduce en el abdomen como un componente del cordón espermático. Este último está integrado, además, por la arteria espermática, venas del plexo pampiniforme, vasos linfáticos, nervios y el músculo cremáster (Fig. 6).

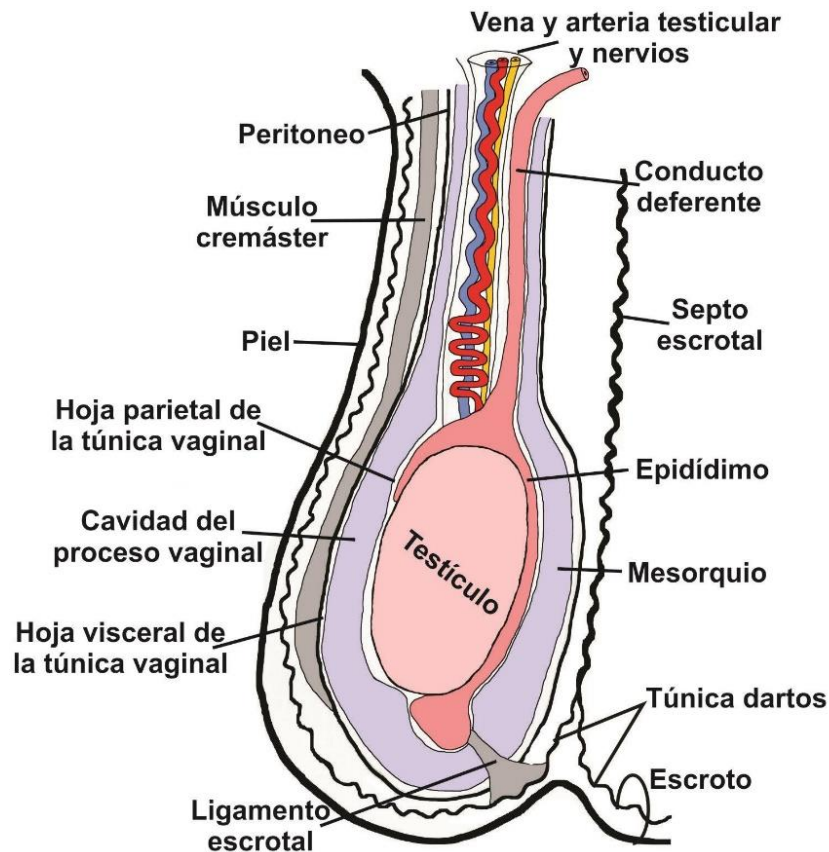


Figura 6. Esquema del testículo y cordón espermático del toro. Autora: SEP (ver ref.).

En su porción final, cerca de la glándula prostática, el conducto se dilata (excepto en el verraco y los machos de algunas especies de roedores) y forma la **ampolla** del conducto deferente.

A partir de aquí vuelve a estrecharse y se convierte en un tubo muy delgado que se une al conducto de la glándula vesicular del mismo lado para formar el **conducto eyaculador**, que continúa hasta la uretra, donde desemboca.

La pared del conducto deferente está formada por las tunicas **mucosa**, **muscular** y **adventicia** (**Fig. 7A**). La túnica mucosa posee un tejido epitelial pseudoestratificado similar al del epidídimo (**Fig.7B-C**), que en el sector final pasa a ser cilíndrico simple. Las células principales poseen estereocilias. La función de las células es secretar glicoproteínas que contribuyen en la maduración de los espermatozoides. La lámina propia posee abundantes fibras elásticas y es aglandular (**Fig. 7C**), a excepción de la zona de transición con la uretra que posee abundantes glándulas tubulares. La túnica muscular es muy gruesa, las fibras musculares lisas se disponen en tres capas, la interna y la externa se orientan longitudinalmente; mientras que la capa media es gruesa y tiene disposición circular (**Fig. 7A**).

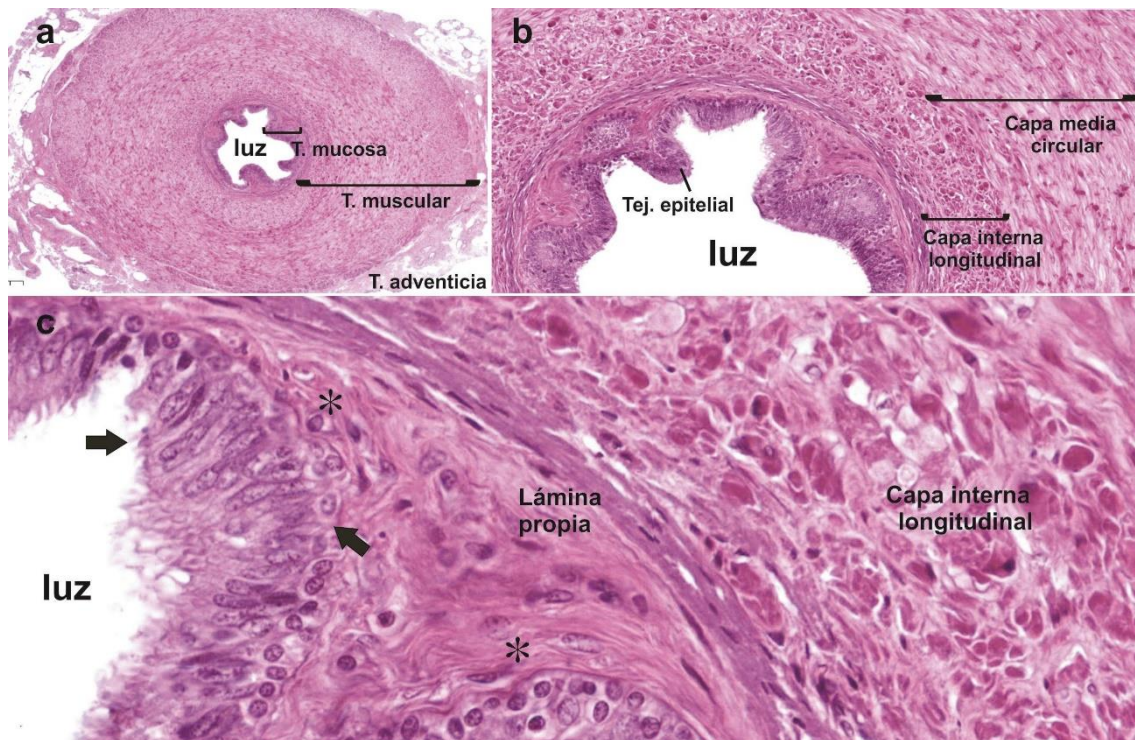


Figura 7. Microfotografías del conducto deferente. a. Vista panorámica, 2X. b. Túnica mucosa, y capa interna y media de la túnica muscular, 15X. c. Túnica mucosa, tejido epitelial pseudoestratificado (flechas), lámina propia con abundantes fibras elásticas (asteriscos), 33X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Existen algunas variaciones entre los diferentes mamíferos domésticos; en el toro, el padrillo y el verraco las fibras musculares se disponen en haces que se orientan en sentido circular, longitudinal y oblicuo de manera entremezclada. En los carnívoros y en los pequeños rumiantes hay solamente dos capas, circular interna y longitudinal externa. Esta túnica muscular efectúa fuertes contracciones peristálticas que participan en la expulsión de semen durante la eyaculación.

La túnica mucosa de la **ampolla** presenta pliegues altos muy ramificados y además, forma criptas o glándulas tubuloalveolares ramificadas denominadas **glándulas de la ampolla**; tanto

los pliegues como las glándulas disminuyen de complejidad en el conducto eyaculador que también posee una túnica mucosa más delgada.

Prepucio y pene

El pene es el órgano copulador, en su interior se encuentra la uretra que es la vía que permite el paso del semen y de la orina. Externamente se encuentra cubierto por un derivado de la piel: el prepucio.

El **prepucio** es un pliegue cutáneo (saco prepucial) formado por dos capas, externa e interna, en cuyo fondo se encuentra el extremo del pene denominado glande. La capa externa está formada por piel, con numerosas glándulas sebáceas situadas en la abertura del prepucio, no siempre en relación con los folículos pilosos. Además, en algunas especies pueden encontrarse pelos finos, largas cerdas (pelos gruesos) y glándulas sudoríparas. La capa interna se forma cuando la capa externa se refleja hacia adentro en la apertura prepucial. En los rumiantes y el perro tanto la capa externa como la interna contienen nódulos linfoides, en el verraco estos sólo se encuentran en la capa interna. En el gato el revestimiento tegumentario del glande forma pequeñas papilas cornificadas, similares a púas que durante la cópula participan en la generación del estímulo que induce la ovulación en la gata. En el verraco, la parte dorsal de la capa interna se evagina y forma el **divertículo prepucial** donde se pueden acumular células epiteliales descamadas, restos de orina y secreciones que originan mal olor.

El pene se divide en tres partes: raíz o base, cuerpo y glande. En el toro, en los pequeños rumiantes y en el cerdo, cuando el órgano está en reposo su cuerpo tiene forma de S, porque posee la denominada flexura sigmoidea (**Fig. 1**). El pene contiene dos masas dorsales, los cuerpos cavernosos y una masa ventral más pequeña, el cuerpo esponjoso, en este último está incluido el segmento esponjoso de la uretra (**Fig. 8A-D**). Una capa fibroelástica densa, la **túnica albugínea**, rodea a los tres cuerpos y, además, forma una cápsula alrededor de cada uno de ellos. El tejido de la túnica en la línea media del pene forma el septo medio (**Fig. 8**). En los rumiantes, cerdo y gato este septo solo se encuentra en la base del pene, en el caso de estos carnívoros, el perro es la única especie que posee un septo grueso y continuo. En los machos de los otros mamíferos domésticos citados anteriormente el septo es incompleto y permite la comunicación de los espacios cavernosos de ambos lados.

Los cuerpos cavernosos contienen tejido eréctil que está formado por una red de amplios senos venosos (espacios cavernosos o lagunas vasculares) irregulares revestidos por endotelio (**Fig. 8A-C**). Estos cuerpos pueden llenarse de sangre y, ante la imposibilidad de que esta sangre retorne a la circulación, el pene se tumefacta y queda rígido. Los espacios cavernosos están delimitados por tabiques de tejido conectivo laxo derivados de la capa interna de la túnica albugínea (**Fig. 8B-C**). Estos tabiques poseen vasos linfáticos, terminaciones nerviosas y una cantidad variable de fibras elásticas y musculares lisas. En el padrillo y los carnívoros los tabiques tienen una abundante cantidad de fibras musculares lisas orientadas en el mismo sentido que el

eje longitudinal del cuerpo del pene. La relajación de estas fibras, que sucede durante la micción, produce el alargamiento del pene y su salida del prepucio. Los gatos tienen gran cantidad de células adiposas en los tabiques, son más abundantes hacia el extremo del cuerpo cavernoso que contiene escasa cantidad de tejido eréctil. El pene de los perros y gatos es más rígido debido a la existencia, en su extremo distal, del hueso peniano, que en el perro tiene forma de arco y aloja la uretra en su parte ventral.

El cuerpo esponjoso posee fibras musculares lisas dispuestas circularmente y fibras elásticas (Fig. 8A-B-D). La túnica albugínea que lo rodea es más delgada que la de los cuerpos cavernosos.

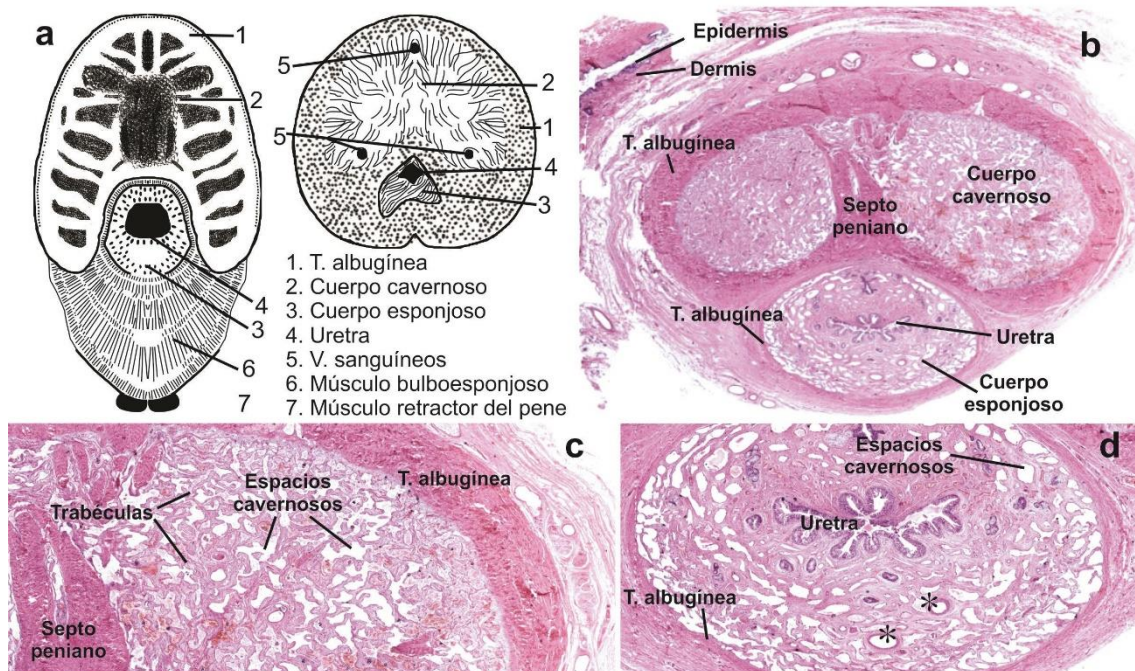


Figura 8. Esquemas y microfotografías del pene en corte transversal. a. Esquema. Parte media del pene del padrillo (izq.) y del toro (der.). SEP (ver ref.). b. Vista panorámica, cuerpos cavernosos y cuerpo esponjoso, 0,5X. c. Cuerpo cavernoso, red de espacios cavernosos, 2X. d. Cuerpo esponjoso, uretra, vasos sanguíneos (asteriscos) 2X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Según la cantidad de tejido conectivo presente en las trabéculas de los cuerpos cavernosos, se distinguen tres tipos de penes: fibroelásticos, vasculares e intermedios. Los penes fibroelásticos se encuentran en verracos y rumiantes (Fig. 8A), tienen una mayor proporción de tejido conectivo en relación con el tejido eréctil, lo que impide la distensión del órgano; por lo tanto, durante la erección no aumentan de tamaño. Los penes vasculares, como el de padrillo (Fig. 8A) y el hombre, poseen espacios cavernosos muy amplios, limitados por trabéculas en las que predominan las fibras musculares lisas. Durante la erección los espacios cavernosos se llenan de sangre ocasionando un aumento considerable del tamaño del pene; durante la relajación estos penes son flácidos. Los penes de tipo intermedio, característicos de perros y gatos, tienen un gran desarrollo de los cuerpos cavernosos y del tejido conectivo, su rigidez aumenta durante la cópula. Además, una parte de los cuerpos cavernosos está reemplazada por el **hueso peniano**.

El extremo distal del pene se denomina **glande** y está formado por tejido eréctil limitado por la túnica albugínea que en ese sector posee abundantes fibras elásticas; externamente se halla recubierto por el prepucio. Existen variaciones según la especie: en el padrillo y el perro es grande, en los rumiantes es pequeño o rudimentario y no existe ni en el cerdo ni en el conejo. El glande del perro tiene dos porciones: una craneal alargada llamada porción larga del glande y una caudal redondeada, el **bulbo del glande**. Este último está formado por amplios espacios cavernosos de tipo venoso separados por trabéculas ricas en fibras elásticas. El hueso peniano y el bulbo del glande son importantes funcionalmente, ya que el perro es un animal de cópula prolongada. Cuando el perro introduce el pene en la vagina de la hembra, el músculo constrictor del vestíbulo vaginal comprime las venas penianas y esto produce un aumento considerable del tamaño del glande e impide la extracción del pene haciendo que la hembra no pueda alejarse mientras dure la erección (abotonamiento) por lo tanto prolonga la eyaculación, tiempo que puede variar desde 15 minutos a una hora. Este alargamiento de la duración de la cópula reduce la posibilidad de coito de la misma hembra con otros machos y, como consecuencia, la posibilidad de que estos la fecunden. En el carnero y el macho cabrío la uretra sobresale del extremo del pene formando el proceso uretral (**Fig. 1**) que se halla rodeada por una delgada capa de tejido cavernoso con abundante cantidad de tejido linfoide.

Mecanismo de erección

La irrigación del pene es muy abundante y de ella depende el estado de flacidez o erección de este órgano. La arteria peniana origina dos ramas: la arteria dorsal y la arteria cavernosa. La **arteria dorsal** provee la irrigación nutricia; la **arteria cavernosa** proporciona la irrigación funcional, se ramifica en todo el órgano y estas ramas se anastomosan entre sí. Las ramas de la arteria cavernosa son las **arterias helicinas**, de recorrido tortuoso y con una gruesa túnica media de fibras musculares lisas. La túnica íntima de las arterias helicinas tiene crestas o almohadillas de tejido conectivo y fibras musculares lisas que son más abundantes en los lugares de anastomosis entre las ramas.

Durante la flacidez, la contracción de las fibras musculares de la túnica media de las arterias helicinas hace que las almohadillas se proyecten hacia la luz y la estrechen, de este modo, disminuye el flujo sanguíneo hacia los espacios cavernosos. La sangre llega a ellos de forma lenta y circula hacia las venas de la túnica albugínea (**Fig. 9**).

La erección se produce cuando las fibras musculares de la túnica media de las arterias helicinas se relajan por efecto de estímulos del sistema nervioso parasimpático, y la sangre comienza a llenar los espacios cavernosos de los cuerpos cavernosos. La consecuencia de este llenado es la compresión de los espacios cavernosos periféricos más estrechos que se hallan relacionados con la túnica albugínea. Así, la salida de la sangre hacia las venas de la túnica albugínea está bloqueada o muy reducida, como resultado el pene se hincha y queda rígido. Al finalizar la erección la musculatura de las arterias se contrae impidiendo la entrada de la sangre

a los espacios cavernosos, por lo tanto la sangre fluye lentamente hacia el plexo venoso. Al reducirse la presión interna del pene las fibras musculares de la túnica albugínea, las trabéculas y el tejido eréctil se contraen y entonces el pene vuelve a su estado de flacidez (**Fig. 9**).

En los rumiantes y en el verraco, el llenado de los espacios cavernosos producido durante la erección endereza la flexura sigmoidea facilitando la salida del pene del prepucio (**Fig. 9**). En estos animales el músculo retractor del pene tiene un importante rol en la retracción del pene dentro del prepucio, que ocurre luego de la erección.

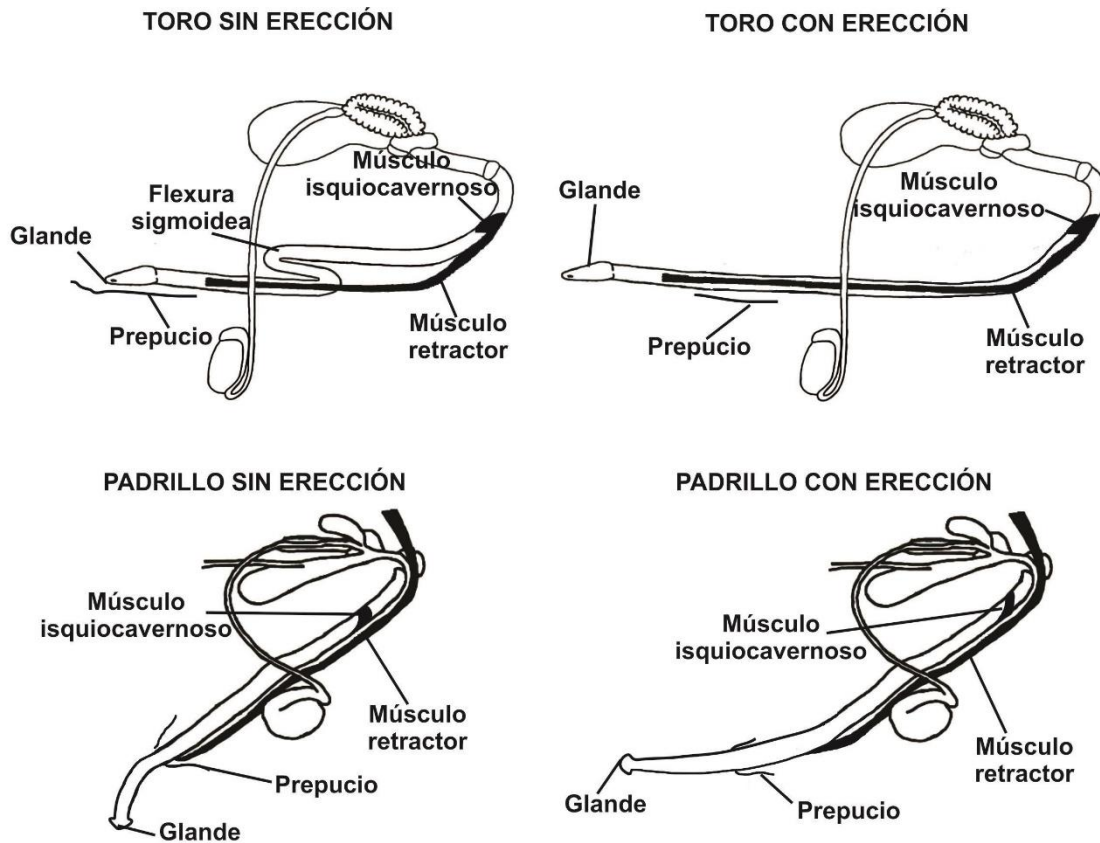


Figura 9. Esquemas de penes del toro y del padrillo en estado de reposo y en erección. Autora: SEP (ver ref.).

Glándulas anexas o accesorias

En los animales domésticos existen glándulas que secretan componentes del semen que se suman a los producidos en los testículos y las vías de conducción extratesticulares. Estas son la próstata, las glándulas vesiculares y las glándulas bulbouretrales (de Cowper), que se hallan interpuestas en el trayecto que va desde el conducto deferente a la uretra y desembocan en esta última (**Fig. 10**). A estas glándulas se agregan las glándulas de la ampolla, ya descriptas.

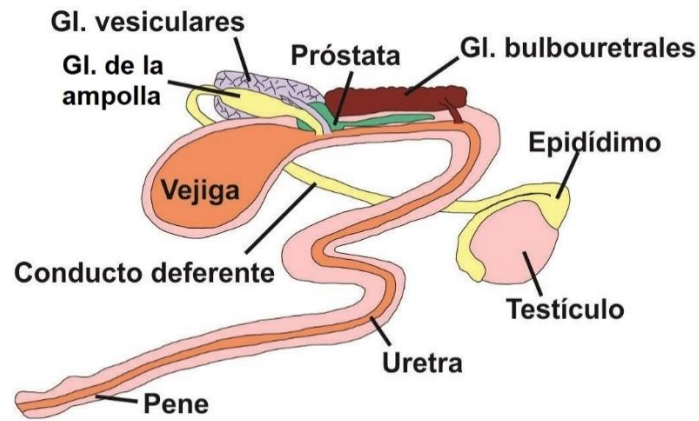


Figura 10. Esquema de las glándulas anexas y su desembocadura en la uretra. Autora: SEP (ver ref.).

Estas glándulas tienen una amplia variabilidad morfológica (**Fig. 11**), incluso los machos de algunas especies carecen de algunas de ellas (**Tabla**). Su secreción forma la mayor parte del líquido seminal.

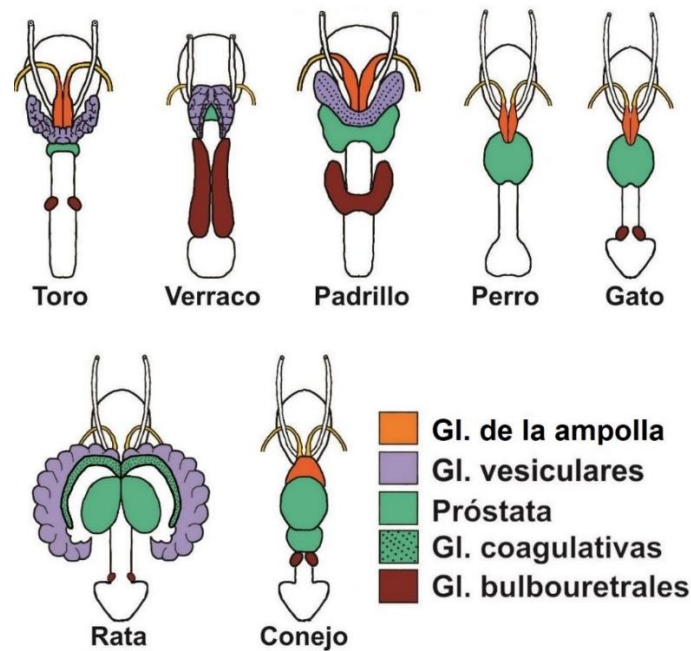


Figura 11. Glándulas anexas de especies domésticas (no se encuentran en escala). Autora: SEP (ver ref.).

Próstata

Es la mayor de las glándulas accesorias, su presencia es constante en los mamíferos domésticos, se encuentra rodeando a la uretra en su origen. Es una glándula tubuloalveolar compuesta única. Posee una cápsula de tejido conectivo denso con gran cantidad de fibras elásticas y musculares; de ella se originan trabéculas hacia el interior del órgano que lo dividen en lobulillos. En

estos últimos se encuentran los alveolos y sus conductos, que desembocan de manera independiente en la uretra (**Fig. 12A-B**).

La próstata está formada por dos partes; una porción compacta o externa que rodea a la uretra, en la que las glándulas se agrupan para formar el cuerpo prostático y otra llamada porción diseminada o interna que se encuentra en la pared de la uretra y está formada por lobulillos glandulares (**Fig. 12A**).

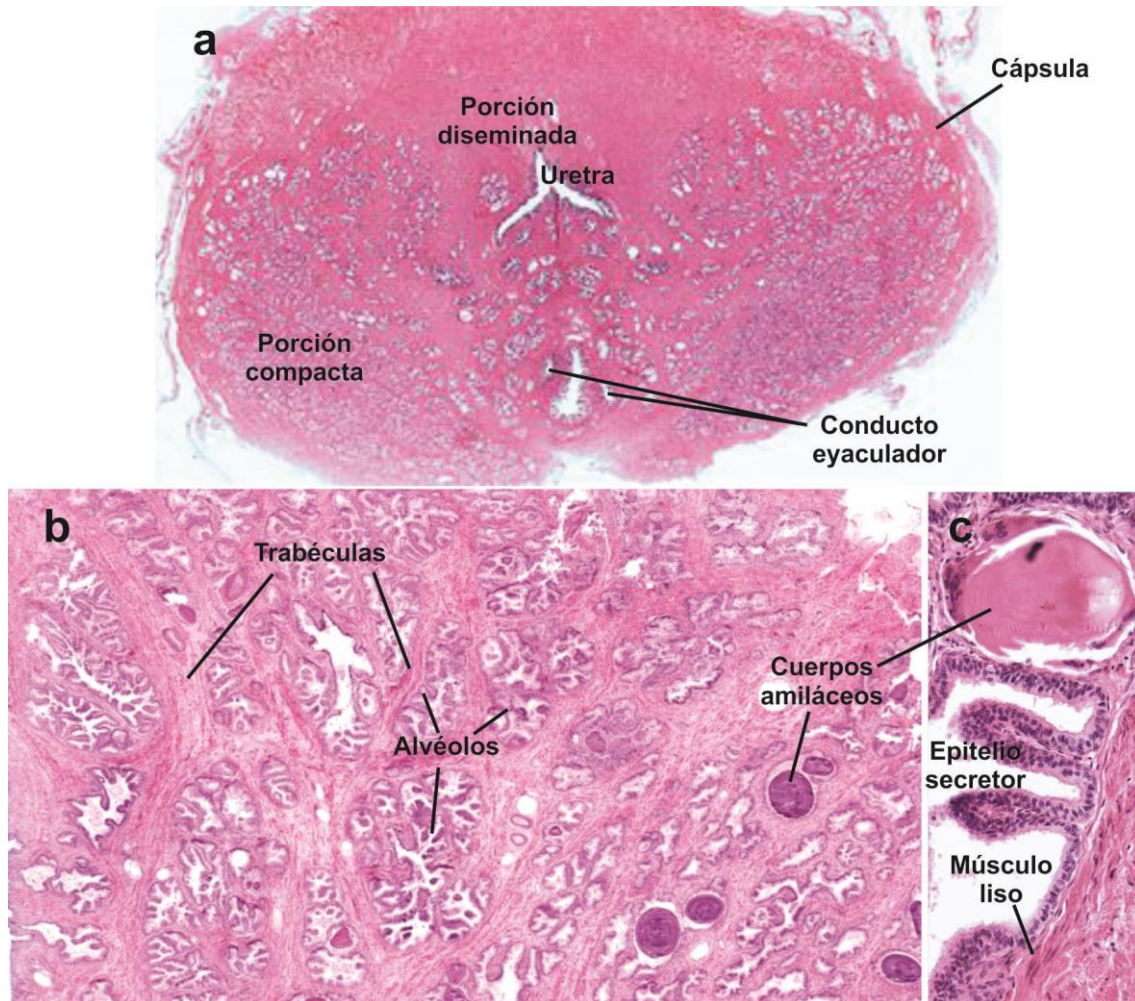


Figura 12. Microfotografías de la próstata. a. Vista panorámica, 2X. b. Glándulas y estroma fibromuscular, 10X. c. Epitelio que reviste a los alveolos y cuerpos amiláceos con marcada acidofilia, 20X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Entre los mamíferos domésticos existen algunas diferencias en las características de esta glándula; el caballo solo posee la porción compacta, en los carnívoros y rumiantes están presentes ambas porciones. La porción compacta es mucho más grande en los carnívoros y la porción diseminada lo es en los rumiantes. En muchos roedores, como la rata, el ratón y el hámster, la próstata está formada por tres pares de lóbulos (craneal, medio y caudal); a las glándulas del par craneal se las llama **glándulas coagulativas** (**Fig. 11**). La secreción de las glándulas coagulativas genera la coagulación del semen eyaculado, que forma un tapón que cierra la entrada a la vagina (**tapón vaginal**); de esta manera se mantienen ocluidas las vías reproductoras femeninas

durante la preñez. En el resto de los mamíferos domésticos, al principio de la preñez, las secreciones del cuello uterino crean una barrera (**tapón mucoso**) que lo mantiene sellado.

El epitelio secretor es cilíndrico simple (**Fig. 12B**) está formado por dos tipos celulares. El más abundante posee las características típicas de células secretoras de proteínas; contiene pequeños gránulos y sintetiza la mayoría de las sustancias que conforman la secreción prostática. El otro tipo celular secreta mucinas y posee gránulos de mayor tamaño. Las luces glandulares pueden contener la secreción, que es acidófila, células descamadas (células muertas provenientes del tejido epitelial glandular) y **cuerpos amiláceos** que son estructuras de diferentes formas y tamaños formadas por concreciones o acúmulos de glicoproteínas. Estos últimos pueden calcificarse y originar cálculos, su cantidad aumenta con la edad. Un estroma fibromuscular rodea a los alveolos (**Fig. 12A-B**).

El tejido epitelial de esta glándula está regulado, tanto en su crecimiento como en su actividad secretoria, por las hormonas sexuales como la testosterona testicular y los andrógenos secretados por la glándula adrenal. A medida que transcurre el tiempo y los animales envejecen, es frecuente que ocurra un aumento de tamaño de la próstata, la **hipertrofia prostática**, que es una respuesta al estímulo continuo de los andrógenos. La próstata aumentada de tamaño genera dificultades en la micción, en la defecación, dolor y dificultad en la marcha, entre otras complicaciones. Su detección precoz en medicina veterinaria es fundamental para lograr un tratamiento adecuado.

La secreción prostática es un líquido de baja viscosidad y ligeramente alcalino que contribuye a la formación del semen, aporta nutrientes y facilita la motilidad de los espermatozoides. Las células secretoras producen el líquido prostático cuya composición varía entre distintas especies. También existen diferencias interespecíficas entre el porcentaje con el que este líquido contribuye al total del semen. El líquido prostático contiene un **antígeno prostático específico, espermina, fosfatasa ácida prostática, IgA**, fibrolisina, Zn, Mg y **ácido cítrico**. Su función consiste en neutralizar la acidez resultante del metabolismo de los espermatozoides. El Zn estabiliza la cromatina condensada de la cabeza de los espermatozoides y tiene efecto bacteriostático. La espermina y la IgA también contribuyen a impedir la contaminación. El antígeno prostático específico mantiene la fluidez del líquido eyaculado.

Glándulas vesiculares (vesículas seminales)

Son dos glándulas tubulares alargadas que, en la mayoría de las especies, se localizan entre las ampollas del conducto deferente y la próstata (**Fig. 10 y 11**) y desembocan en la uretra a través de su conducto excretor. Su pared está formada por tres túnicas. La **túnica mucosa** forma numerosos pliegues hacia la luz; a los pliegues mayores se les denomina primarios, éstos se ramifican y forman pliegues secundarios y terciarios que se anastomosan originando cavidades más o menos amplias (**Fig. 13**).

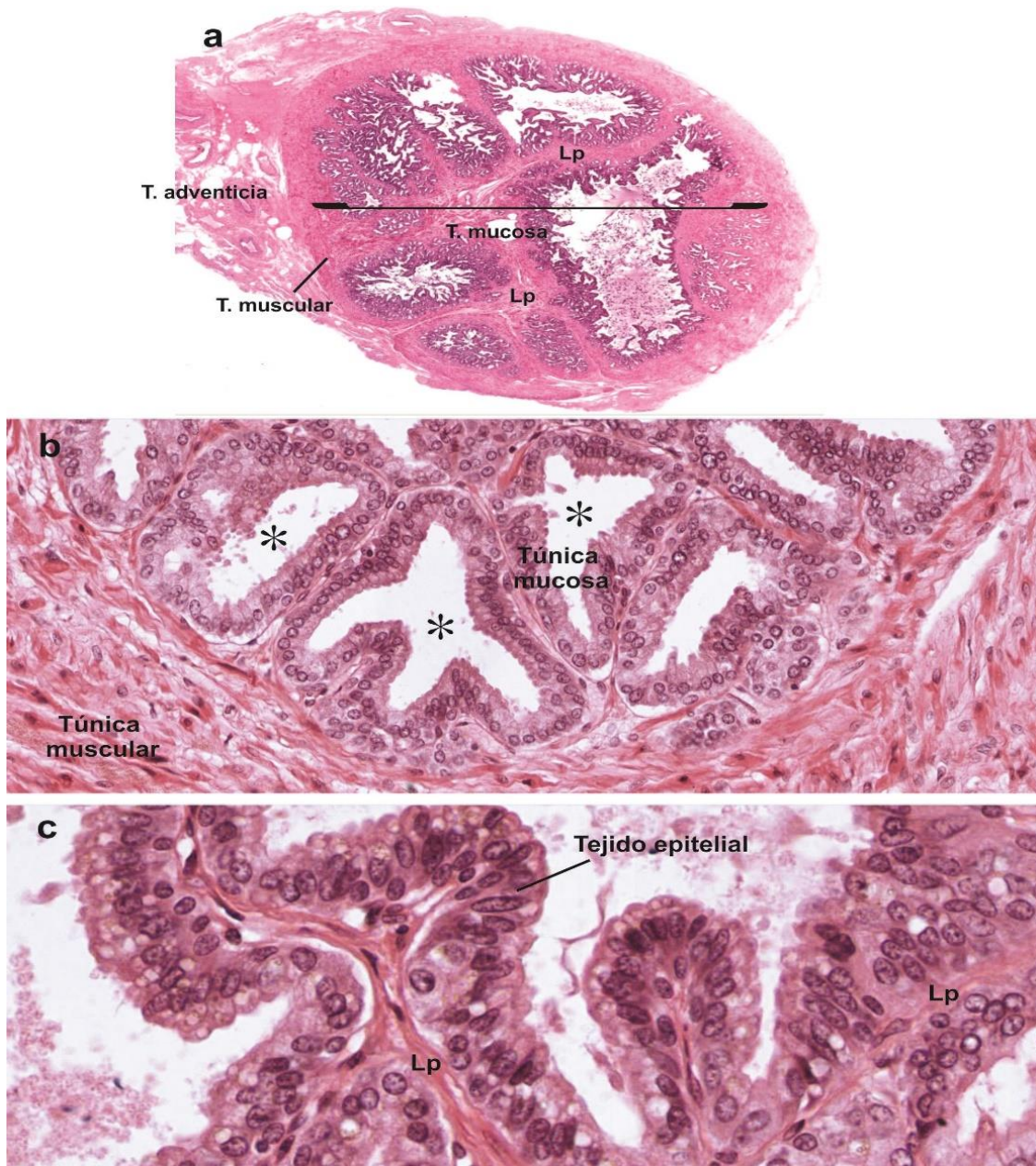


Figura 13. Microfotografías de la vesícula seminal. a. Vista panorámica, 1X. b. Túnica mucosa con pliegues hacia la luz que se anastomosan y forman cavidades (asteriscos), 20X. c. Tejido epitelial pseudoestratificado cilíndrico y lámina propia (Lp), 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

El tejido epitelial que reviste a los pliegues es pseudoestratificado cilíndrico con células altas secretoras que poseen citoplasma claro y vacuolado, y células basales que son células madre (**Fig. 13C**). El tejido epitelial en los conductos excretorios es cúbico simple, a excepción del caballo en que es cilíndrico estratificado, estos conductos desembocan en el conducto deferente. La lámina propia está formada por tejido conectivo laxo con abundantes fibras elásticas, en la mayoría de los mamíferos se encuentran, además, fibras musculares lisas. La **túnica muscular** está formada por dos capas de fibras musculares lisas, una circular interna y una longitudinal externa, externamente se encuentra la **túnica adventicia**.

Los carnívoros carecen de glándulas vesiculares. En los rumiantes y el verraco su superficie es irregular. En los padrillos se consideran verdaderas vesículas¹²² porque son órganos huecos relativamente grandes con una pared muscular gruesa y de superficie lisa; en esta especie los conductos son cortos y se abren en una amplia luz central.

El producto de secreción de estas glándulas es un líquido viscoso que posee un color amarillento originado por la presencia de flavinas. Es rico en **fructosa**, sustrato metabólico principal que brinda energía a los espermatozoides, además contiene **proteínas y vitamina C**. La altura del epitelio y la intensidad de la actividad secretora están reguladas por la hormona testosterona.

Glándulas bulbouretrales o de Cowper

Estas glándulas son pequeños órganos compactos pares que desembocan en la primera porción de la uretra membranosa (**Fig. 11**). En el cerdo son alargadas (**Fig. 10**) y tienen forma cilíndrica con un conducto excretor; en los bovinos son pequeñas y esféricas, también poseen un único un conducto excretor; en los equinos son alargadas y tienen forma ovoide con seis a ocho conductos excretores. En los perros están ausentes. Son glándulas tuboalveolares compuestas. Poseen una cápsula de tejido conectivo denso con abundantes fibras elásticas y algunas fibras musculares lisas y estriadas. Se encuentra dividida en lobulillos por las trabéculas que se originan desde la cápsula. El epitelio que reviste los alveolos es cilíndrico simple, con células mucosas; la altura del epitelio varía según el estado funcional de la glándula que está regulado por la hormona testosterona. En los alvéolos activos, las células son altas con núcleos aplanados dispuestos en la porción basal de la célula; mientras que en la porción apical se ubican las vesículas secretorias que contienen mucinógeno. Los conductos excretores menores están revestidos por tejido epitelial cúbico simple y los conductos excretores mayores están revestidos por tejido epitelial cilíndrico simple que aumenta su altura hasta convertirse en urotelio en la desembocadura de la uretra. El producto de secreción es un líquido viscoso que se libera durante la estimulación sexual y actúa antes de la cópula lubricando la uretra y la vagina. Al ser débilmente alcalino neutraliza la acidez que generan los restos de orina. En el cerdo el producto secretado es de naturaleza seromucosa y forma parte del semen, también actúa sobre el cuello del útero y evita el reflujo de los espermatozoides que ingresaron al útero.

¹²² En anatomía se le llama vesícula a un órgano que tiene forma de saco o vejiga y que contiene un producto de secreción.

Referencias

- Banks, W.J. (1993) *Applied Veterinary Histology*. 3ra. ed. Missouri, USA. Mosby Inc.
- Brüel, A., Christesen, E., Trandum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015) *Geneser Histología*. 4ta ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2006) *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6ta ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Franson, R. (1976) *Anatomía y fisiología de los animales domésticos*. 2da. ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Gázquez Ortiz, A. y Blanco Rodríguez, A. (2004) *Tratado de Histología Veterinaria*. 1ra. ed. Barcelona: Masson D.L.
- González, N.V. y Barbeito, C.G. (2017) Introducción al estudio del desarrollo, [https://es.scribd.com/document/390778202/Introduccion-al-estudio-del-desarrollo-2017-](https://es.scribd.com/document/390778202/Introduccion-al-estudio-del-desarrollo-2017)
- Junqueira, L.C. y Carneiro, J. (2015) *Histología básica. Texto y atlas*. 12da ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- König, H. y Liebich, H-G. (2011) *Anatomía de los Animales Domésticos. Tomo 2. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 3ra ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Pawlina, W. (2015) *Ross-Histología texto y atlas. Correlación con Biología Molecular y Celular*. 7ma ed. Barcelona: Wolters Kluwer.
- Sánchez-Rodríguez A., Lorenzo P.L. y Rebollar P.G. (2015) Producción y calidad espermática del eyaculado de conejo según el ritmo de recogida, *Boletín de cunicultura*, 178, pp. 16-20.

Referencias de figuras

- Figuras 1, 6, 9, 10, 11 y esquema en figuras 2 y 8. Autora: Dra. Silvia E. Plaul, FCV-UNLP.
- Figuras 3, 5, 7, 12 y 13 y microfotografía en figuras 2 y 8. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.
- Figura 4. Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube, FCV-UNLP.

CAPÍTULO 22

Sistema tegumentario

*Cecilia M. Krmpotic, Claudio G. Barbeito, P. Fernando
Andrés Laube y Victoria V. Torres*

Introducción

El sistema tegumentario o tegumento está integrado por la piel, la hipodermis y los anexos cutáneos (folículos pilosos y pelos, vibrisas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas merocrinas y apocrinas, y otras estructuras que aparecen sólo en algunas especies como astas, garras, uñas, pezuñas, cascos, etc.). La piel constituye el límite entre el medio externo e interno, por lo tanto, su rol más importante es mantener la integridad del ambiente interno. Protege el cuerpo, por ejemplo, de la abrasión y de la irradiación ultravioleta (UV) no ionizante presente en los rayos solares. En la piel se reciben señales sensoriales, en ella residen receptores específicos del sentido del tacto y ocurre la percepción de la temperatura externa.

El sistema tegumentario participa en la homeostasis mediante la regulación de la temperatura. Dos mecanismos implicados en esta función son el gasto de energía calórica para evaporar el agua liberada en la sudoración y el aislamiento térmico que generan los pelos y el tejido adiposo hipodérmico.

Las secreciones de las glándulas cutáneas tienen función de protección, ya que poseen sustancias antimicrobianas. Estas secreciones también poseen mensajeros químicos que participan en la comunicación entre individuos (feromonas). En el sistema tegumentario se secretan hormonas y citoquinas; además, es el sitio de activación de la vitamina D por parte de los rayos UV. Por último, la piel contiene células que procesan antígenos y pueden iniciar a respuesta inmune adquirida.

De lo expuesto se desprende que el sistema tegumentario con su gran variedad de funciones es un sistema dinámico, complejo e integrado. La estructura del tegumento está adaptada a las diversas características de los ambientes en que viven los mamíferos y a sus modos de vida. La coloración de la piel y de los anexos tegumentarios, frecuentemente, camufla al animal protegiéndolo de probables depredadores. El grosor de este órgano varía en las distintas zonas del cuerpo. Finalmente, también es un complejo ecosistema donde se encuentran bacterias, hongos, ácaros y otros artrópodos. Algunos de estos organismos forman la microbiota normal de la piel y contribuyen a mantenerla sana, son beneficiosos para la salud del animal, aunque pueden convertirse en patógenos ante ciertas circunstancias como lesiones o cambios del pH del órgano. Otros, como muchos ácaros, son parásitos y, por lo general, producen daño en el animal.

Piel

La piel consta de dos capas, la epidermis y la dermis (**Fig. 1**). La **epidermis** deriva del ectodermo y está compuesta por tejido epitelial estratificado plano cornificado. La **dermis** es una capa de tejido conectivo que imparte a la piel sostén mecánico y resistencia a las tracciones. En ella ocurren reacciones inmunes en las que intervienen las células migrantes que provienen de la circulación sanguínea y residen en el órgano. La dermis deriva del mesodermo excepto en la región cefálica en que tiene origen neuroectodérmico (a partir de las crestas neurales).

La **hipodermis** (tejido subcutáneo) contiene cantidades variables de tejido adiposo organizado en lobulillos separados por tabiques de tejido conectivo ordinario (**Fig. 1**). No forma parte de la piel pero se la describe con ella por su relación anatómica y funcional.

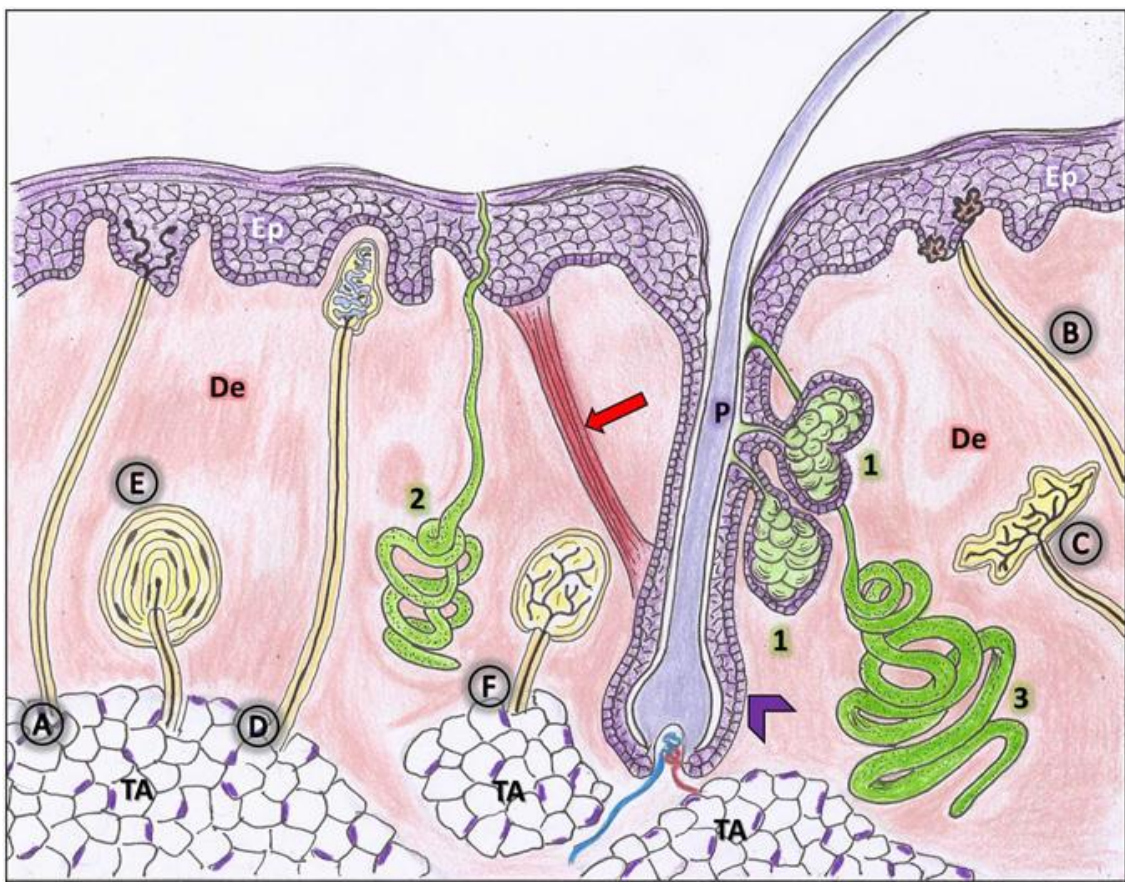


Figura 1. Piel fina. Ep: epidermis; De: dermis; TA: tejido adiposo de la hipodermis; P: pelo; A: terminaciones nerviosas libres; B: células de Merkel; C: corpúsculo de Ruffini; D: corpúsculo de Meissner; E: corpúsculo de Pacini; F: corpúsculo de Krause; 1: glándulas sebáceas; 2: glándula sudorípara merocrina; 3: glándula sudorípara apocrina; flecha: músculo erector del pelo; punta de flecha: folículo piloso. Autor: Pedro Fernando Andrés Laube (PFAL).

La epidermis de los mamíferos tiene diferencias estructurales entre las distintas especies y entre las diferentes zonas del cuerpo en una misma especie. Según el grosor de la epidermis se diferencian dos tipos de piel: **piel fina** y **piel gruesa** (**Fig. 2**). En los mamíferos domésticos, la piel gruesa está restringida a determinadas áreas carentes de pelo y sometidas a rozamiento y presión, o que poseen una sensibilidad especial. Son ejemplos de localizaciones de piel gruesa

las almohadillas plantares de los carnívoros, algunas uniones mucocutáneas y los planos nasales y nasolabiales de los rumiantes, los carnívoros y el cerdo. La piel gruesa se denomina así porque posee una epidermis muy gruesa, especialmente su estrato córneo.

En el resto del cuerpo la piel es fina, es decir que su epidermis es más delgada y que posee pelos y distintos tipos de glándulas. Sin embargo, aunque se denomine fina por sus características histológicas, esto no implica que su grosor sea igual en todas las localizaciones (es más gruesa en la cabeza, dorso y lomo que en las zonas ventrales). En la piel fina los estratos de la epidermis siempre poseen muy pocas capas de células.

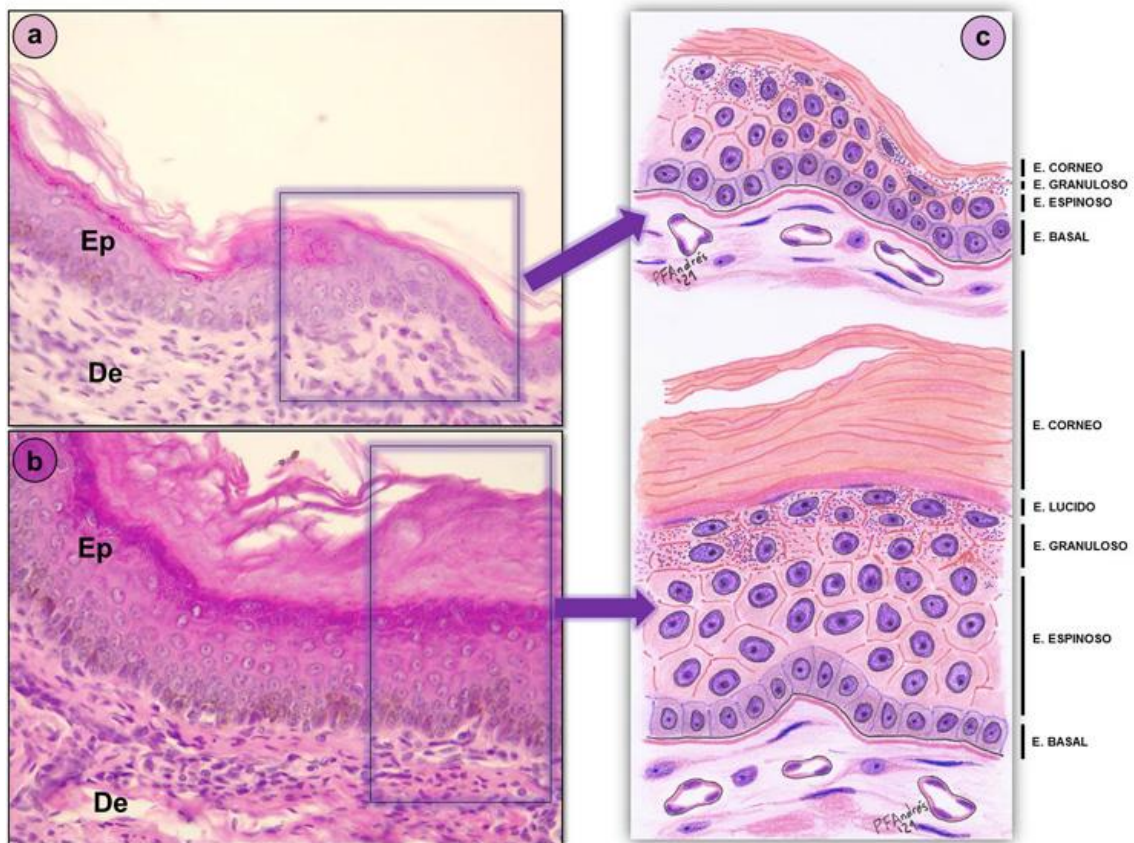


Figura 2: A. Piel fina de gato, B. Piel gruesa de gato. Ep: epidermis; De: Dermis (De). C. Representación esquemática comparada de los estratos de la epidermis en piel fina y piel gruesa. A y B. Microfotografías del archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 40X. HE. C. Dibujo: PFAL (ver ref.)

Epidermis

La epidermis es, en todos los vertebrados terrestres, un epitelio estratificado plano cornificado (Fig. 2, 3, 4 y 5). Las células de la epidermis se clasifican en **queratinocitos** y **no queratinocitos**. Los **no queratinocitos** son los **melanocitos**, las **células de Langerhans** y las **células de Merkel** (Fig. 3). La epidermis está conformada por distintos estratos: el estrato basal, el estrato espinoso, el estrato granuloso, el estrato lúcido (que no siempre existe) y el estrato córneo; estos

estratos se diferencian entre sí por el estado de diferenciación de sus queratinocitos y por las variedades de no queratinocitos que poseen.

Los **queratinocitos** siguen un patrón ordenado de proliferación y diferenciación (que incluye la cornificación). La diferenciación termina cuando la célula se convierte en una célula cornificada que finalmente muere y se descama en la superficie de la piel. El proceso de cornificación puede culminar en un tejido epitelial plano estratificado ortoqueratinizado o paraqueratinizado. La ortoqueratinización es un proceso exclusivo de los mamíferos y es el más frecuente en estos animales; se caracteriza por que se forma un estrato granuloso y las células pierden por completo su núcleo en el estrato córneo. En la paraqueratinización los queratinocitos no forman gránulos de queratohialina y, por lo tanto, no hay estrato granuloso; además, los núcleos, aunque picnóticos (núcleos muy condensados característicos de células muertas), se mantienen hasta la descamación celular. En la piel normal de los mamíferos terrestres, solamente existe epitelio paraqueratinizado en regiones en que se forman escamas cutáneas como la cola de la rata y la coraza de los armadillos. Además, este tipo de cornificación paraqueratótica también está presente en la epidermis de algunos mamíferos adaptados a ambientes acuáticos (pinnípedos y cetáceos).

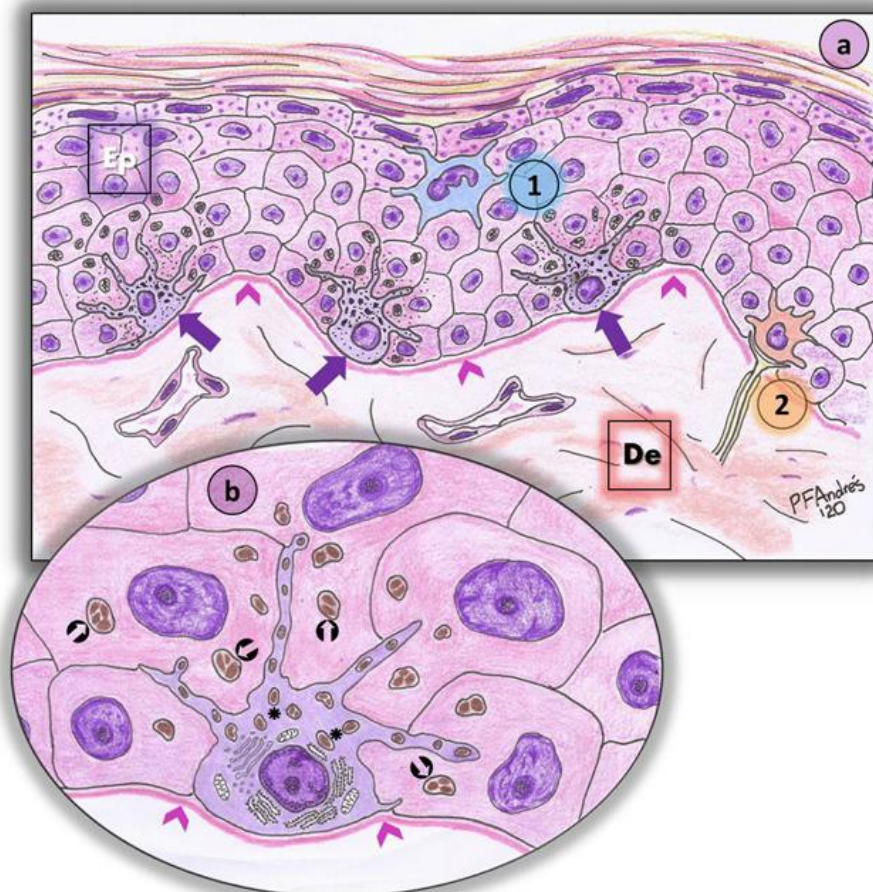


Figura 3. A: Tipos celulares en la epidermis. Ep: epidermis; , De: dermis; 1: célula de Langerhans; 2: célula de Merkel; flechas: melanocitos ; puntas de flecha: lámina basal. B. Detalle de un melanocito rodeado de queratinocitos epidérmicos. Asteriscos: melanosomas dentro de un melanocito; flechas: melanina endocitada por los queratinocitos epidérmicos; puntas de flecha: lámina basal Autor: PFAL (ver ref.)

Estrato basal

Los queratinocitos de este estrato son pequeños y cúbicos o cilíndricos bajos. Están unidos entre sí lateralmente (y a las células del estrato espinoso) por desmosomas y a la lámina basal subyacente por hemidesmosomas. Son células madre, por lo tanto, se dividen en forma asimétrica; una de las células hijas mantiene las características de la célula madre mientras que la otra se diferencia y migra hacia la superficie. Contienen cantidades variables de melanina en su citoplasma, que se transfiere desde los melanocitos intercalados en este estrato (**Fig. 2 y 3**). Además de melanocitos, también se ubican en el estrato basal otras células no queratinocitos como las de Merkel (**Fig. 3**) y Langerhans.

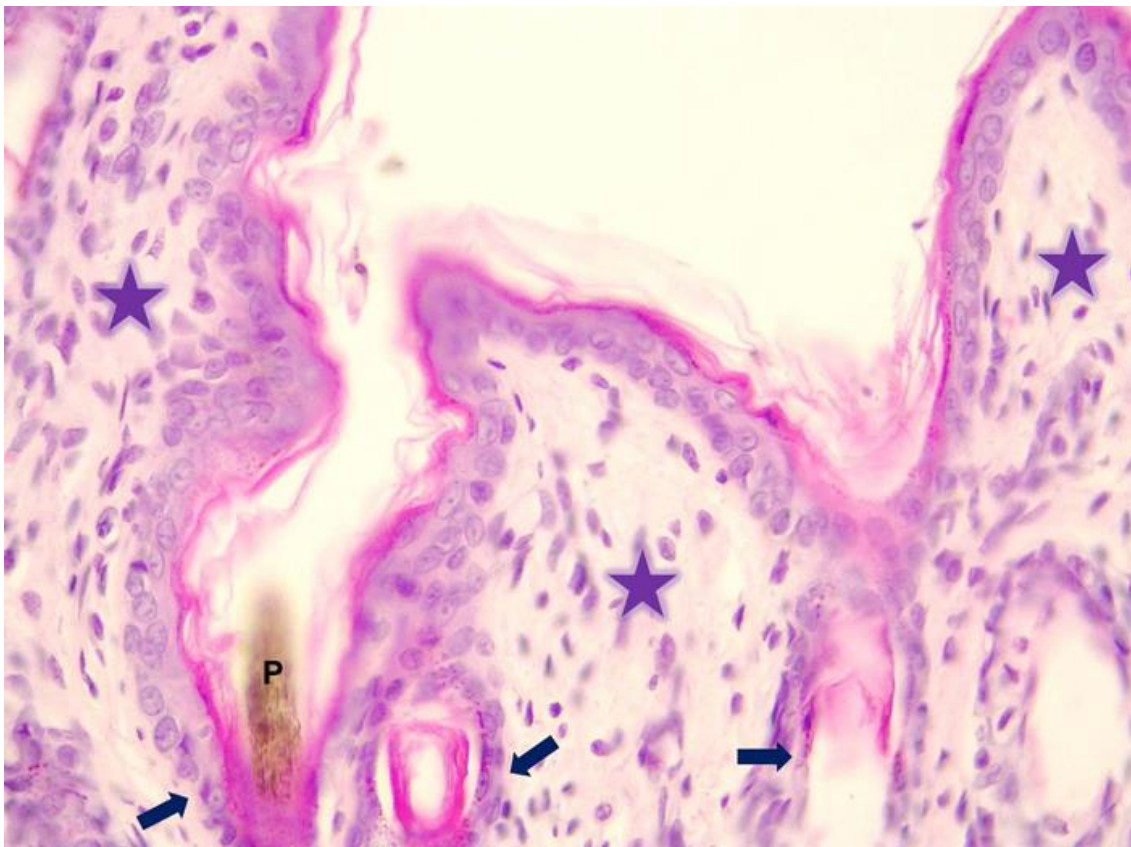


Figura 4. Epidermis y dermis papilar. Piel fina de perro. Estrellas: dermis papilar; flechas: folículos pilosos; P: pelo. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. HE. 10X.

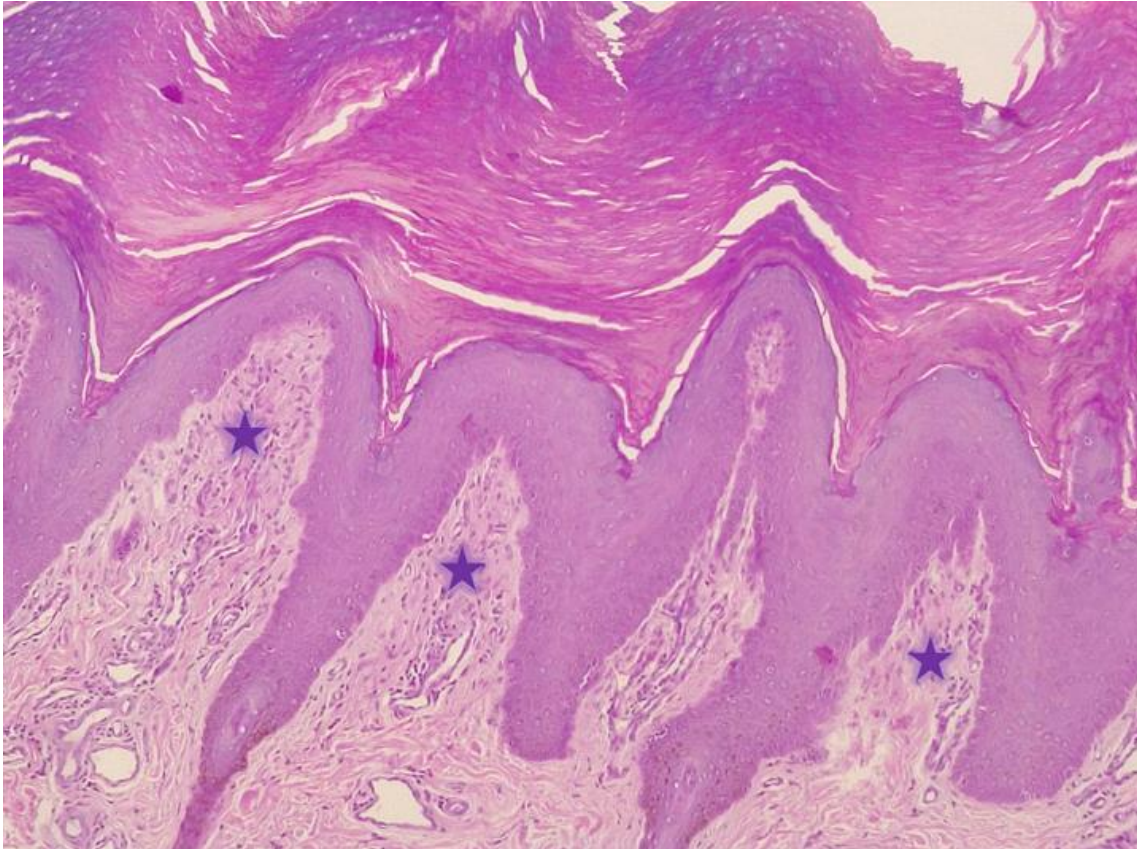


Figura. 5. Epidermis y dermis papilar. Piel gruesa de pulpejo de gato. Estrellas: dermis papilar. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

Estrato espinoso

Está conformado por varias capas de células, por lo menos tres o cuatro (**Fig. 2 y 3**), aunque por ejemplo en la piel gruesa de los caninos puede tener más de veinte. Los queratinocitos en este estrato son más grandes que los del estrato basal y su forma es poliédrica. Sus núcleos son redondeados y de ubicación central. Poseen múltiples evaginaciones citoplasmáticas o espinas, que le dan su nombre a este estrato (**Fig. 6**). Las evaginaciones están unidas a otras semejantes de los queratinocitos contiguos por medio de desmosomas. Las evaginaciones suelen ser visibles porque las células disminuyen su volumen como consecuencia de la retracción de la muestra producida durante el procesamiento histológico, esto genera la expansión del espacio intercelular entre las espinas. A medida que las células maduran y se ubican más superficialmente, aumentan de tamaño, modifican su forma volviéndose más aplanadas, al igual que sus núcleos. Estas células tienen más filamentos intermedios de queratina que las del estrato basal. Además, poseen gránulos ovales limitados por membrana denominados **gránulos laminados**, que contienen en su interior membranas con abundantes lípidos, denominadas laminillas transversales. Los queratinocitos de este estrato producen la proteína **involucrina** que se incorpora a la membrana plasmática e interviene en el proceso de cornificación. Los queratinocitos de la capa más basal de este estrato pueden dividirse, pero no son células madre porque originan dos células hijas que prosiguen el camino de diferenciación. Además de queratinocitos en el estrato espinoso se encuentran células de Langerhans.

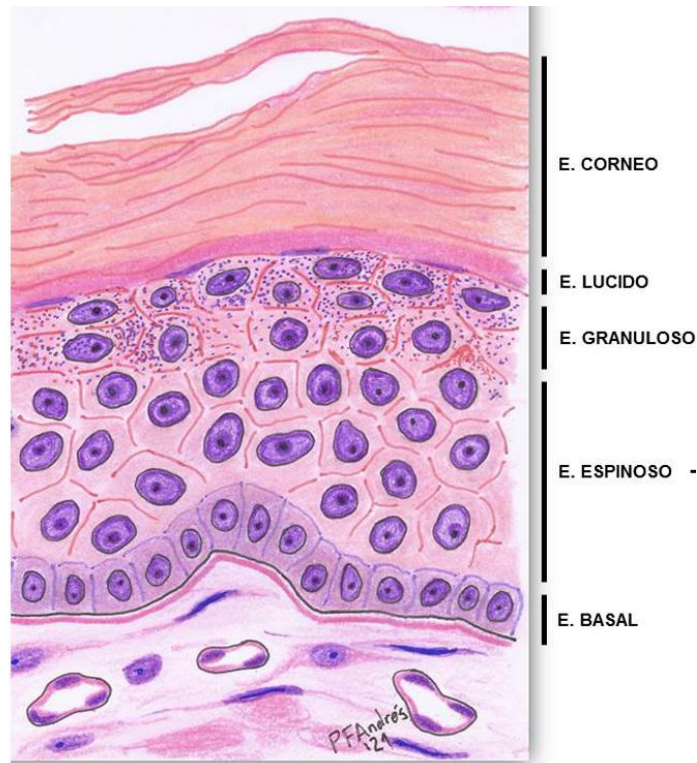


Figura 6. Piel gruesa. Autor: PFAL (ver ref.)

Estrato granuloso

Este estrato tiene de una a tres células de espesor que se caracterizan por sus gránulos intensamente basófilos denominados **gránulos de queratohialina** compuestos, mayoritariamente por la proteína **profilagrina** (Fig. 2 y 3). La profilagrina se convierte en **filagrina** en el estrato córneo, y esta aglomera los filamentos intermedios de queratina que se hallan dentro de las células cornificadas. El estrato granuloso es la capa más superficial de la porción no cornificada de la epidermis. En el citoplasma se localizan numerosos filamentos de queratina entre los gránulos queratohialínicos. También se encuentran en los queratinocitos de este estrato los gránulos laminados presentes en el estrato espinoso, los que liberan su contenido poco antes de que las células se localicen en el siguiente estrato.

Estrato lúcido

Es una delgada zona muy acidófila ubicada entre el estrato granuloso y el estrato córneo. Está compuesto por escasas capas de células aplanadas densamente agrupadas. Algunos queratinocitos carecen de núcleo y en los que permanecen, están muy condensados y en las capas más superficiales sólo se distingue su contorno. Este estrato sólo existe en la piel gruesa (Fig. 2B, 2C y 5).

Estrato córneo

El estrato córneo es el de espesor más variable y el de mayor grosor en la piel gruesa. Su espesor constituye la principal diferencia entre la epidermis de la piel gruesa y la de piel fina, y

se incrementa en los sitios sometidos a fricción. En la superficie tiene lugar una continua descamación de las células córneas que pierden la unión con sus vecinas.

Las células del estrato córneo son las más diferenciadas de la epidermis; son células muertas que han perdido su núcleo y sus organelas citoplasmáticas (**Fig. 2, 3, 4 y 5**). El citoplasma está ocupado casi en su totalidad por haces de filamentos de queratina. En los cortes coloreados con HE se caracteriza por su intensa acidofilia y porque forma láminas onduladas en la que no se reconocen los límites entre las células. En la porción más profunda de este estrato, la gruesa membrana plasmática de las células cornificadas está cubierta con una capa extracelular de lípidos, derivados de los gránulos laminados, que forman el componente principal de la barrera contra el agua en la epidermis. Además, en muchos mamíferos como el perro y en el gato los lípidos liberados desde estos gránulos representan el porcentaje mayor de los lípidos que se encuentran sobre la superficie de la piel, a diferencia de lo que ocurre en la especie humana, en que el mayor aporte lipídico deriva de la secreción de las glándulas sebáceas.

En algunos mamíferos que viven en ambientes especiales la epidermis posee algunas características específicas. El tipo celular predominante en la epidermis de los cetáceos, ausente en los mamíferos terrestres, es un lipoqueratinocito, que contiene no sólo filamentos de queratina y gránulos laminados sino también inclusiones lipídicas.

Melanocitos

Los melanocitos derivan de los melanoblastos originados en las crestas neurales y están dispersos entre las células del estrato basal (**Fig. 3**). Los melanocitos sintetizan la melanina que le da color a la piel junto a otros pigmentos como la hemoglobina de la sangre o los carotenos incorporados con los alimentos. La melanina es responsable de las variaciones de coloración de la piel. La cantidad de melanocitos varía según las especies, razas, individuos, regiones corporales y edades. Estas células poseen un cuerpo celular redondeado y ligeramente pigmentado del que parten numerosas prolongaciones ramificadas. El cuerpo celular se ubica en el estrato basal de la epidermis. También existen melanocitos en la vaina radicular externa de los folículos pilosos, en la matriz del pelo (**Fig. 9**) y en los conductos de las glándulas sudoríparas y sebáceas.

Cada melanocito se mantiene unido con una cantidad determinada de queratinocitos conformando la unidad melanoepidérmica (**Fig. 3**). La melanina secretada por los melanocitos y captada por los queratinocitos protege al organismo contra los efectos nocivos, entre otras mutaciones en el ADN, de la radiación UV no ionizante de los rayos solares.

La melanina es producida como consecuencia de la oxidación de la tirosina a 3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA) a través de la acción de la tirosinasa y la ulterior conversión de la DOPA en melanina. Estas reacciones ocurren en organelas, similares a los lisosomas y limitados por membrana, denominadas **premelanosomas**, que derivan del complejo de Golgi. La síntesis de melanina está regulada por la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH). Los animales albinos carecen de tirosinasa por lo tanto no pueden producir melanina, aun cuando poseen una cantidad de melanocitos normal. El tipo más frecuente de melanina es un pigmento marrón os-

curo que se denomina eumelanina, mientras que la melanina de color amarillo-rojizo es la feomelanina. Ambos tipos de melaninas se ubican en gránulos de melanina (melanosomas), derivados de los premelanosomas. El color de la piel es determinado por varios factores tales como la cantidad, tamaño, distribución de los gránulos de melanina.

En general, dentro de los melanocitos la melanina sólo se localiza en las prolongaciones y en escasa cantidad, dado que tras sintetizarla se la transfieren a los queratinocitos circundantes. Como consecuencia de este proceso, por lo general los melanocitos son células no pigmentadas intercaladas en el estrato basal. Las células que están pigmentadas son los queratinocitos que reciben la melanina. Sin embargo, en la piel muy pigmentada, por ejemplo, de algunos simios, el cuerpo celular y las prolongaciones de los melanocitos también contienen numerosos gránulos de melanina y pueden identificarse por su propio color.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son células epidérmicas **presentadoras de antígenos** con numerosas ramificaciones similares a las dendritas neuronales. Se originan a partir de células progenitoras mieloides multipotenciales en la médula ósea, migran a través del torrente sanguíneo y se introducen en la epidermis donde permanecen el resto de su vida (**Fig. 3**). Estas células captan antígenos que ingresan a través de la piel; y constituyen parte del sistema fagocítico mononuclear. No son células fijas, sino que pueden migrar por los vasos linfáticos hacia las zonas timo-dependientes de los linfonodos y el tejido linfoide asociado con las mucosas donde les presentan antígenos a los linfocitos Th; así, colaboran en respuestas inmunológicas específicas. Estas células se reconocen con técnicas especiales como la impregnación con AuCl o la inmunohistoquímica. Se localizan en el estrato espinoso y poseen evaginaciones dendríticas que se asemejan a las de los melanocitos. Su núcleo generalmente es indentado lo que le otorga un contorno irregular. Además, en su citoplasma posee los **gránulos de Birbeck**, con apariencia de bastón, raqueta o botella. Se cree que estos gránulos son endosomas.

Estas células intervienen en la reacción que ocurre en las inflamaciones de la piel (dermatitis) causadas por el contacto con alérgenos medioambientales y otras respuestas inmunitarias mediadas por células.

Células de Merkel

Las células de Merkel están localizadas en el estrato basal de la epidermis e intervienen en la **percepción sensorial** cutánea (**Fig.1 y 3**). También se ubican en los folículos pilosos, las vibrisas y en áreas de piel gruesa con mayor percepción sensorial. En la especie humana son muy abundantes en las yemas de los dedos. Además, se encuentran en la cavidad bucal y el esófago. El origen de estas células ha sido objeto de controversia por mucho tiempo; actualmente la mayoría de las investigaciones postulan un origen epidérmico. Las células de Merkel están unidas a los queratinocitos contiguos por desmosomas. En su citoplasma se encuentran filamentos de queratina y gránulos secretores. Están estrechamente asociadas con las terminaciones nerviosas mielínicas aferentes que se localizan en la epidermis. Estas terminaciones nerviosas

pierden su cubierta de células de Schwann y perforan la lámina basal, donde forma una estructura en forma de placa llamada disco receptor (discos de Merkel), que se encuentra en contacto estrecho con la base de la célula de Merkel.

Dermis

La dermis es la gruesa capa de tejido conectivo a la que se fija la epidermis y que se continúa en profundidad con el tejido subcutáneo. En el tejido conectivo dérmico están incluidos los folículos pilosos, origen de los pelos, el músculo erector del pelo y las glándulas sudoríparas y sebáceas.

La dermis se compone de dos estratos poco delimitados. Subyacente a la membrana basal de la epidermis se encuentra el **estrato papilar**, más delgado, constituido por tejido conectivo laxo y más profundamente el **estrato reticular**, más grueso, conformado por tejido conectivo denso irregular (**Fig. 4 y 7**).

La transición entre la epidermis y la dermis tiene una disposición ondulada irregular debido a que la epidermis posee proyecciones semejantes a crestas hacia la dermis subyacente. Esta forma evaginaciones complementarias de tejido conectivo, las **papilas dérmicas**. Por lo general la superficie limitante es menos ondulada cuanto más delgada es la epidermis. En muchas especies de mamíferos estas crestas epidérmicas y papilas dérmicas no son muy marcadas, pero de todas maneras siempre existe un estrato de tejido conectivo laxo subyacente a la epidermis. En el perro y el gato, las crestas epidérmicas y las papilas dérmicas prácticamente no existen, excepto en las zonas de piel gruesa. Sin embargo, para su estudio se mantiene el nombre de **estrato papilar** que surge de las características de la dermis humana, donde las papilas son bien manifiestas en casi la totalidad del tegumento. En los cetáceos existen papilas muy grandes que se interdigitan con crestas epidérmicas; esta disposición protege a la piel de la fricción durante la natación. El estrato papilar posee una matriz extracelular (MEC) compuesta por fibras colágenas, elásticas y reticulares, y abundante sustancia fundamental. Las células predominantes son los fibroblastos (con distinto grado de actividad), los mastocitos y los macrófagos. En este estrato se localizan gran cantidad de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. En las papilas suelen existir asas de capilares sanguíneos y corpúsculos de Meissner (ver más adelante).

Las anastomosis arteriovenosas existentes en la vasculatura de este estrato dérmico son fundamentales para la termorregulación en todos los mamíferos. Cuando la temperatura exterior es elevada se abren para facilitar la pérdida de calor desde la sangre hacia el ambiente y cuando la temperatura es baja se contraen, evitando esta pérdida. En los animales que viven en climas extremos, existen adaptaciones especiales relacionadas con estas anastomosis. Por ejemplo, en focas y elefantes marinos que habitan en climas fríos y en medios acuáticos son particularmente abundantes en las aletas.

El **estrato reticular** posee fibras colágenas gruesas dispuestas de manera irregular, en grandes haces y fibras elásticas. Las células más abundantes son fibroblastos activos e inactivos, además, se pueden observar macrófagos y mastocitos. Posee fibras musculares lisas como las

que conforman los músculos erectores del pelo o dispuestas en haces no asociados con folículos pilosos, cuya cantidad y distribución varía ampliamente según la región anatómica y la especie. La gran cantidad de fibras colágenas de este estrato confiere a la dermis una notable resistencia que le permite cumplir sus funciones mecánicas. El contenido de elastina contribuye a las propiedades elásticas de la piel.

Las glándulas y los folículos pilosos llegan a la dermis reticular, e incluso a la hipodermis; sin embargo el tejido conectivo que los rodea (dermis perianexal) es siempre laxo, similar al del estrato papilar del que deriva.

Con respecto a la circulación sanguínea de la dermis existen tres plexos arteriales y venosos. El plexo profundo se localiza entre dermis e hipodermis, el medio irriga a los músculos erectores del pelo, a los folículos pilosos y a las glándulas; el superficial es subepitelial. Los vasos linfáticos forman plexos subepiteliales y alrededor de folículos pilosos y glándulas.

Un caso muy particular es el de los armadillos, que en la dermis subyacente a la epidermis tienen sólo una delgada capa de dermis papilar. Más profundamente a esta capa existen osificaciones dérmicas llamadas osteodermos, únicas en los mamíferos. El tejido óseo, por lo tanto, rodea a los folículos pilosos y a las glándulas sudoríparas y sebáceas.

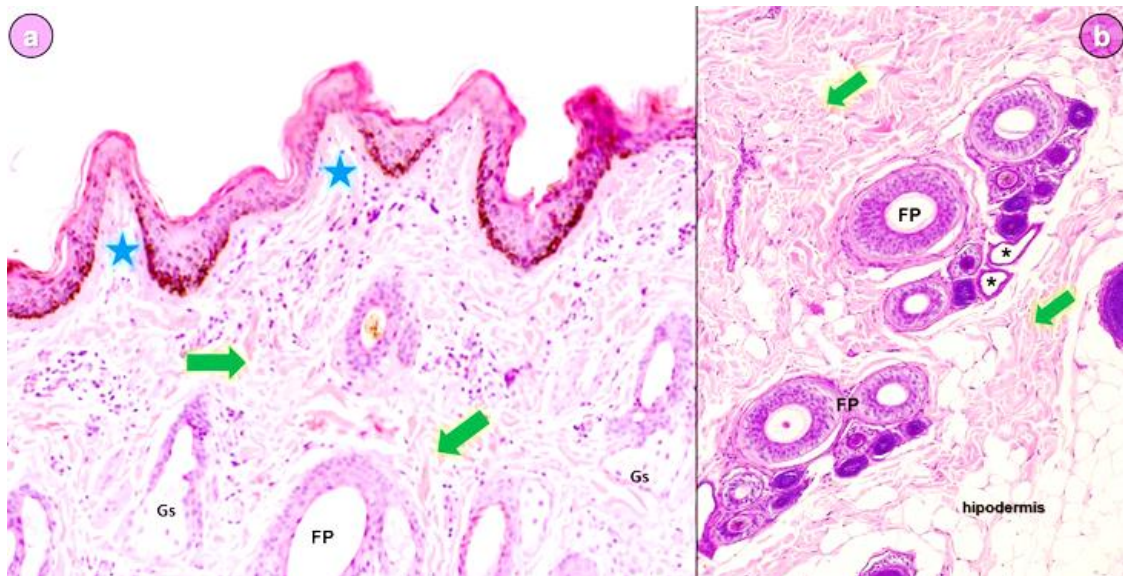


Figura 7: A. Piel fina de bovino. Estrellas: dermis papilar; flechas: dermis reticular; FP:(folículo piloso simple; Gs: glándula sebácea. B. Dermis e hipodermis de perro. Flechas: dermis reticular; asterisco: glándula sudorípara; FP: folículos pilosos compuestos. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP. 10X. HE.

Inervación

La piel posee diversos receptores sensoriales que corresponden a terminaciones periféricas de nervios sensitivos. También está inervada con terminaciones nerviosas motoras que llegan a los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas.

La epidermis posee **terminaciones nerviosas libres**. Estas terminaciones nerviosas reciben estímulos sensoriales múltiples como tacto fino, calor, frío y dolor. Las terminaciones libres también rodean a la mayoría de los folículos pilosos y se fijan a su vaina radicular externa; son sensibles al movimiento del pelo. En el caso particular de las vibrisas o pelos táctiles la inervación es mucho más compleja. Además, existen **terminaciones nerviosas encapsuladas** de varios tipos que están encerradas en una cápsula de tejido conectivo: los discos de Merkel (ya descritos), los corpúsculos de Pacini, los corpúsculos de Meissner, los corpúsculos de Ruffini y los corpúsculos de Krause.

Los **corpúsculos de Pacini** son estructuras ovoides que se encuentran en la dermis y la hipodermis, son frecuentes en las almohadillas plantares de los carnívoros (**Fig. 1**). También aparecen en órganos internos; por ejemplo, son muy abundantes en el páncreas del gato. Se caracterizan por un poseer finas láminas concéntricas dispuestas de forma simétrica, que semejan al corte una rebanada de cebolla. El centro está ocupado por la terminación nerviosa amielínica que no se ramifica, por fuera existe una gruesa cápsula laminada formada de fibroblastos modificados separados por fibras colágenas y líquido tisular. Funcionan como mecanorreceptores de adaptación rápida; reaccionan a la **presión** y a las **vibraciones** a través del desplazamiento de las láminas capsulares. Este desplazamiento provoca la despolarización del axón.

Los **corpúsculos de Meissner** están situados en las papilas del estrato papilar de la dermis y son receptores del **tacto**. Por lo general, son cilindros de extremos adelgazados y tienen una orientación perpendicular a la superficie de la piel (**Fig. 1**). Dentro de una cápsula de fibroblastos aplanados que los rodea, poseen una o dos terminaciones de fibras nerviosas amielínicas que describen trayectos en espiral; entre ellas se disponen algunas células de Schwann.

Los **corpúsculos de Ruffini** son alargados y fusiformes. Están formados por una delgada cápsula de tejido conectivo que encierra un espacio lleno de líquido tisular. El componente nervioso consiste en una sola fibra mielínica que perfora la cápsula, y se ramifica para formar una arborización densa de terminaciones axónicas delgadas, que finalizan en una pequeña dilatación bulbosa (**Fig.1**). Son **mecanorreceptores** de adaptación rápida que se sitúan en la dermis reticular.

Los **corpúsculos de Krause** (bulbos de Krause) son redondeados y consisten en terminaciones axónicas enrolladas, rodeadas por una cápsula relativamente delgada (**Fig. 1**). Son particularmente abundantes en la piel de los órganos externos del sistema reproductor. Actualmente se cree que reaccionan ante la presión y no ante el frío como se pensaba antiguamente.

Hipodermis

La hipodermis une la dermis, según la región, a los músculos, las aponeurosis o los periostios subyacentes. La hipodermis está constituida por tejido conectivo laxo y en especial por tejido adiposo blanco que constituye una gran reserva de lípidos (**Fig. 1 y 7**). El espesor de la hipodermis varía con la región, la especie, el estado nutricional y el ambiente del animal entre otros factores. En algunos animales forma grandes masas que constituyen el panículo adiposo. Los depósitos de

abundante tejido adiposo (grasa estructural) en la hipodermis son características de las almohadillas carpianas, metacarpianas/metatarsianas y digitales, donde actúan como amortiguadores.

Anexos cutáneos

Los anexos cutáneos constantes derivan de brotes epidérmicos que penetran en el mesénquima subyacente durante el desarrollo embrionario. Ellos son: los folículos pilosos y sus pelos, las vibrisas, las glándulas sudoríparas apocrinas y merocrinas, y las glándulas sebáceas. Además, existen algunos anexos presentes solamente en algunas especies como pezuñas, cascos, cuernos, etc. que se caracterizan por la gran cornificación de la epidermis.

Pelos y folículos pilosos

El pelo y los folículos pilosos son anexos cutáneos exclusivos de los mamíferos. En las especies domésticas el **pelo** cubre el cuerpo entero; con excepción de las almohadillas de las patas, las pezuñas, el glande del pene, las uniones mucocutáneas y los pezones de algunas especies. La función primaria de los pelos es contribuir al aislamiento térmico al retener una capa de aire entre la epidermis y el exterior; también otorgan protección mecánica y participan de la comunicación social. Además, en muchos mamíferos, proveen de una coloración de “camuflaje” que los confunde con el ambiente. Los pelos están fijados en una invaginación tubular de la epidermis denominada folículo piloso que se extiende hacia la dermis y a veces hasta la hipodermis; el pelo se origina a partir de las células de este folículo piloso.

Folículos pilosos

El folículo piloso se divide en cuatro regiones: infundíbulo, istmo, protuberancia y bulbo (**Fig. 1**). El **infundíbulo** se extiende desde el orificio superficial del folículo hasta la altura de la desembocadura de su glándula sebácea asociada y, como consecuencia, constituye una parte del conducto pilosebáceo se utiliza como vía de descarga por la que discurre la secreción sebácea. El **istmo** se extiende desde el infundíbulo hasta la zona de la inserción del músculo erector del pelo. La **protuberancia folicular** sobresale del folículo piloso cerca de la inserción del músculo erector del pelo y contiene células madre epidermofoliculares. El **segmento inferior** del folículo en crecimiento tiene un diámetro casi uniforme excepto en su base, donde se expande y forma el bulbo piloso. El **bulbo piloso** es el segmento terminal engrosado del folículo que se sitúa en la dermis o en la hipodermis. El bulbo piloso rodea a una papila de tejido conectivo (**papila dérmica**) con capilares sanguíneos. En la región profunda del bulbo se encuentra la **matriz folicular** que es comparable con el estrato basal de la epidermis, porque posee melanocitos y células madre epidermofoliculares que originan a las células del pelo y de la vaina radicular interna del folículo (**Fig. 7 y 8**). Por encima del bulbo, el folículo piloso está formado por las **vainas radiculares epiteliales interna y externa**. Por fuera de esta última existe una vaina dérmica de tejido conectivo.

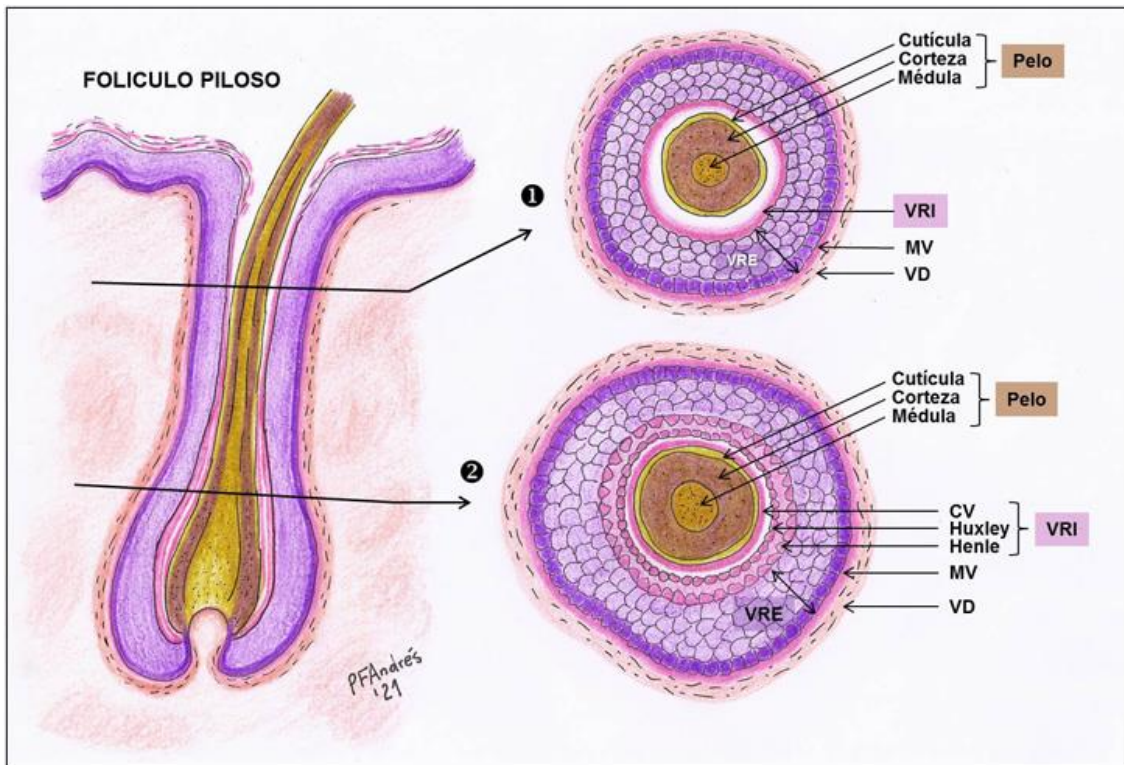


Figura 8: Esquema de un folículo piloso. 1: Corte transversal del folículo piloso realizado cerca de la desembocadura del pelo. 2: Corte transversal realizado cerca del bulbo. VRE: vaina radicular externa; VRI: vaina radicular interna; Huxley: capa de Huxley; Henle: capa de Henle; CV: cutícula de la vaina; MV: membrana vítrea; VD: vaina dérmica. Autor: PFAL (ver ref.).

La **vaina radicular interna** (Fig. 8 y 9) está en contacto directo con el pelo y se origina en la región de la matriz. Rodea el pelo en crecimiento y termina a la mitad del folículo piloso, en el sitio donde desembocan las glándulas sebáceas y comienza el infundíbulo piloso. Las células cornificadas de la vaina radicular interna terminan descamándose, de modo que la vaina desaparece a la altura de la desembocadura de la glándula sebácea. Está conformada por tres capas: la cutícula de la vaina radicular, la capa de Huxley y la capa de Henle. La cutícula de la vaina radicular interna es una capa única de células planas dispuestas como tejas, con sus bordes libres orientados hacia abajo. Estos bordes se unen estrechamente con los de la cutícula del pelo asegurando así su fijación. Por fuera de la cutícula, la capa de Huxley está formada por una o dos capas de células muertas, pero que conservan aún su núcleo, y contienen gránulos de **trichialina** formados por profilagrina y trichialina, dos proteínas que intervienen en el empaquetamiento de los filamentos intermedios necesario para la cornificación. La capa de Henle es la más externa y está integrada por una empalizada de células, inicialmente cúbicas, que se aplanan y cornifican perdiendo su núcleo.

La **vaina radicular externa** está formada en toda su extensión por células vivas que son continuación directa de los estratos basal y espinoso de la epidermis. Cerca de la desembocadura del folículo se incorporan también a la vaina los estratos granuloso y córneo. Hacia el bulbo, la vaina radicular externa se adelgaza progresivamente y termina fusionándose con las células

de la matriz. La membrana basal engrosada, llamada membrana vítrea, separa al folículo de la **vaina dérmica**.

El **músculo erector del pelo** se fija a la vaina dérmica y al estrato papilar. Está formado por tejido muscular liso y su contracción refleja eriza el pelo (**Fig. 1 y 10**). El músculo es particularmente prominente en la piel del gato y en el dorso de la piel de los caninos. Está innervado por el sistema simpático y responde a liberaciones abruptas de adrenalina y noradrenalina por lo que se contrae en situaciones de miedo o ante una posible pelea, de esta manera aumenta el volumen aparente del animal con fines de intimidación defensiva. También se contrae como respuesta al frío, en este caso el erizamiento de los pelos es importante para el aislamiento térmico ya que permite retener una capa de aire más gruesa entre el manto piloso y la piel que dificulta los intercambios calóricos con el ambiente. En el cerdo existen también músculos interfoliculares, que unen a los folículos entre sí y no tienen función conocida. En el sitio de inserción del músculo erector del pelo existe un engrosamiento de la vaina radicular externa (promontorio) donde se alojan las células madre epidermofoliculares. Estas células pueden autorrenovarse u originar linajes celulares específicos que se ubicarán tanto en el folículo como en la epidermis.

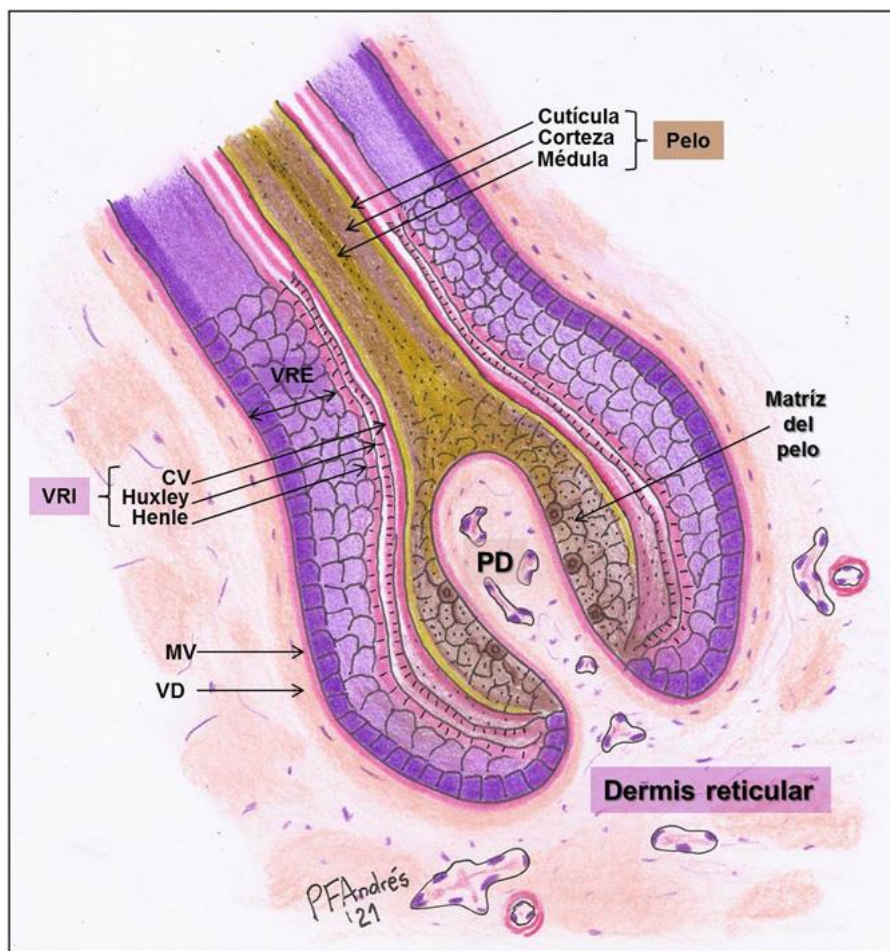


Figura 9: Corte longitudinal de un folículo piloso a la altura del bulbo. VRE: vaina radicular externa; VRI: vaina radicular interna; Huxley: capa de Huxley; Henle: capa de Henle; CV: cutícula de la vaina; MV: membrana vítrea; VD: vaina dérmica; PD: papila dérmica. Autor: PFA (ver ref.).

Tipos de folículos pilosos

Los folículos pilosos se clasifican en **primarios** y **secundarios**. Los folículos primarios tienen un gran diámetro, están implantados profundamente en la dermis o incluso en la hipodermis y generalmente están asociados con glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas apocrinas y músculos erectores. El pelo que emerge de estos folículos primarios se denomina pelo de guarda.

Los folículos secundarios no se implantan tan profundamente en la dermis como los primarios y nunca llegan a la hipodermis. Se ubican alrededor de los primarios. Pueden presentar glándulas sebáceas, pero en general carecen de glándulas sudoríparas y músculo erector del pelo. Los pelos de estos folículos se denominan pelos secundarios, son más cortos y delgados y carecen de médula.

Los folículos conformados por un solo tipo de pelo se denominan folículos simples (**Fig. 7Ay 10A**). Los folículos compuestos son conjuntos de varios folículos que, a la altura de la abertura de la glándula sebácea, se fusionan y sus pelos emergen juntos a través de un único orificio externo. Los folículos compuestos están constituidos, generalmente, por un único folículo primario y varios folículos secundarios. Este tipo de disposición en los folículos compuestos es característica, por ejemplo, del perro, pero la cantidad de folículos secundarios que rodea a los primarios varía mucho según las razas (**Fig. 7B y 11**). Sin embargo, algunas razas caninas (por lo general de pelo corto) sólo poseen folículos simples. El gato posee folículos compuestos con dos a cinco folículos secundarios. También se encuentran folículos compuestos en caprinos, en ovinos y en muchas especies de roedores. En los camélidos sudamericanos (llama, vicuña, guanaco y alpaca), en casi la totalidad de la piel los folículos son compuestos, con una gran cantidad de folículos secundarios. La abundancia de esos folículos compuestos le otorga un gran aislamiento térmico a estos animales que viven en condiciones extremas de temperatura y se relaciona con la calidad comercial de su manto piloso.

En la especie humana y en los cerdos los folículos secundarios solo existen en la etapa prenatal de la ontogenia. Los equinos y bovinos tienen sólo folículos primarios. En los ovinos la lana siempre se origina a partir de folículos secundarios.

Pelos

Los pelos están formados por una raíz que está dentro del folículo piloso y un tallo que sobresale. El tallo del pelo está conformado de adentro hacia afuera por una médula (que puede o no estar presente), una corteza y una cutícula (**Fig. 8 y 9**). La **médula** está compuesta por células cornificadas grandes y espacios llenos de aire, la **corteza** está conformada por células cornificadas muy unidas entre sí y la **cutícula** consiste en células cornificadas planas dispuestas como tejas de un tejado. La coloración del pelo depende de la cantidad y la distribución de la melanina presente en la corteza. El pelo blanco es el resultado de la ausencia de melanina, junto con la refracción de la luz que ocurre en los espacios de aire ubicados entre las células de la médula. Los pelos pueden ser lisos, ondulados o rizados. La curvatura del pelo está determinada por una desviación del bulbo piloso de la línea recta, por la posición excéntrica del pelo en el folículo y

por una cornificación asimétrica. Algunos mamíferos presentan una reducción de pelos y otros una ausencia total de ellos, como los cetáceos. Los pelos pueden modificarse y constituir espinas como sucede en los puercoespines y erizos. Las espinas sirven para la autodefensa y la absorción de impactos.

Los pelos no se renuevan continuamente como las células de la epidermis, sino que tienen un ciclo que consta de distintas etapas: el **anágeno** (el pelo crece), el **catágeno** (el crecimiento del pelo se detiene) y el **telógeno** (el pelo se atrofia y luego cae). En muchos mamíferos, como el perro, las etapas del ciclo poseen estacionalidad y existen épocas con mayor caída de pelos que se continúan con etapas en que predomina el anágeno.

Las ovejas poseen cuatro tipos diferentes de pelos: **lana**, **pelos típicos**, **fibras heterotípicas** y **kemp**. La lana ovina es de crecimiento continuo y carece de médula, presenta ondulaciones que son típicas para cada raza. Los pelos típicos (medulados) se ubican en las razas productoras de lana en regiones especiales como los garrones; sin embargo, en otras razas pueden encontrarse en diversas regiones y son mucho más abundantes. Las fibras heterotípicas son un intermedio entre lana y pelo, poseen una médula discontinua. Por último, el **kemp** es un tipo de pelo muy grueso y con abundante médula, que se encuentra en los animales muy jóvenes y podría tener una función termorreguladora.

Todos los pelos de un animal constituyen el **manto piloso** que presenta grandes variaciones y que en mamíferos como las ovejas y los camélidos sudamericanos tienen importancia comercial, por su uso para la confección de prendas¹²³.

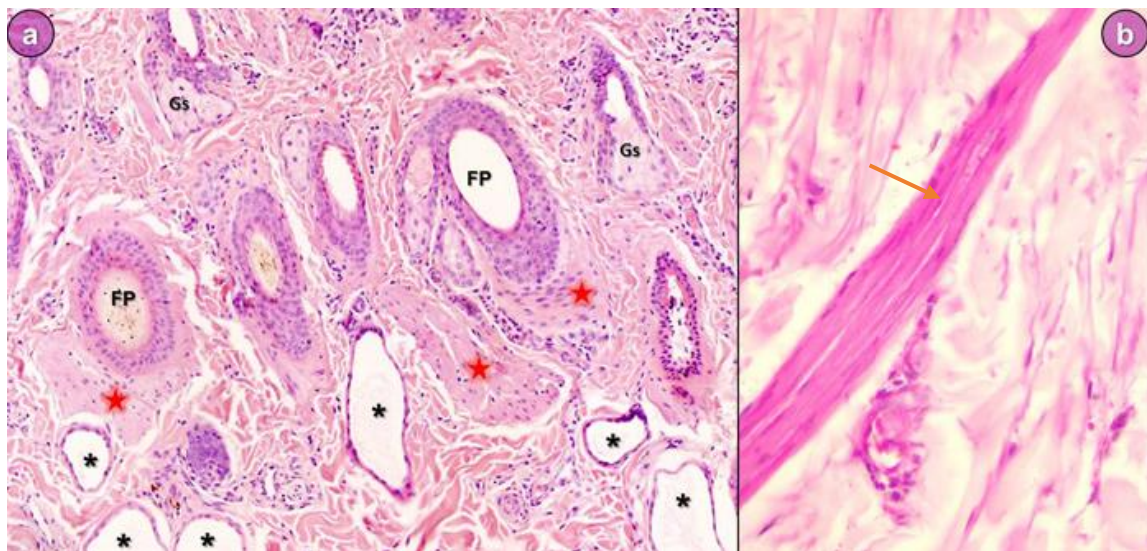


Figura 10: A. Dermis de piel fina de bovino. FP: folículos pilosos simples; Gs: glándulas sebáceas; asteriscos: glándulas sudoríparas apocrinas; estrellas: músculo erector del pelo. B. Dermis de piel fina de perro. Flecha: músculo erector del pelo cortado longitudinalmente. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. A..10X. B. 40X. HE.

¹²³ En las ovejas y los camélidos se realiza la esquila que consiste en la extracción del tallo de los pelos mediante un corte, sin producir daño al animal. La cría de animales que deben sacrificarse para su uso en peletería, como los visones o las chinchillas, es cada vez menos frecuente.

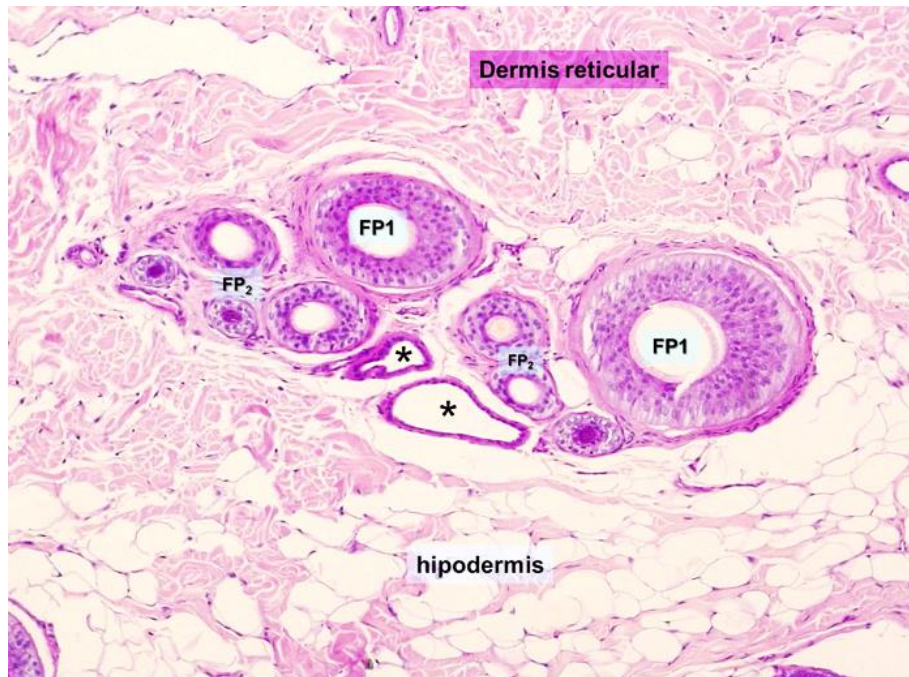


Figura 11. Piel fina e hipodermis de perro. FP1: folículo piloso primario; FP2: folículos pilosos secundarios; asteriscos: glándulas sudoríparas apocrinas. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología 10X. HE.

Vibrisas

Las vibrisas (**pelos táctiles** o pelos sinusales) son estructuras especializadas de la piel de los mamíferos que poseen función sensorial. Los animales nocturnos dependen en gran medida de los pelos táctiles, para poder desplazarse en la oscuridad. En mamíferos domésticos son pelos gruesos que se ubican principalmente en la zona superior a los labios, donde forman los bigotes de los carnívoros y roedores, la zona superciliar y el mentón. En algunos mamíferos las vibrisas se encuentran distribuidas en todo el cuerpo como sucede, por ejemplo, en los manatíes. Los folículos de las vibrisas (**Fig. 12**) están formados por una gruesa cápsula de tejido conectivo que se constriñe en su extremo distal en un anillo fibroso denominado cuerpo cónico que encierra la glándula sebácea. Cada folículo posee vainas radicales interna y externa, la membrana vítrea y, rodeándolo, una vaina mesenquimática. Entre la cápsula y la vaina mesenquimática existen dos **senos sanguíneos**: uno anular superior, más superficial, y el otro cavernoso inferior, más profundo. La vaina mesenquimática envía trabéculas al seno cavernoso inferior. En el seno anular, la vaina mesenquimática origina el *ringwulst* (que corresponde a un denso collar de tejido conectivo). Este patrón es más frecuente en mamíferos terrestres y ha sido observado en marsupiales, roedores y carnívoros. En otros mamíferos, como por ejemplo en los armadillos, el espacio entre la vaina mesenquimática y la cápsula está ocupado totalmente por un seno cavernoso y carecen de *ringwulst*. Cada vibrisa es inervada por una ramificación del nervio infraorbital, así como de varios nervios superficiales. El folículo de la vibrisa está asociado con mecanorreceptores como discos de Merkel, entre otros.

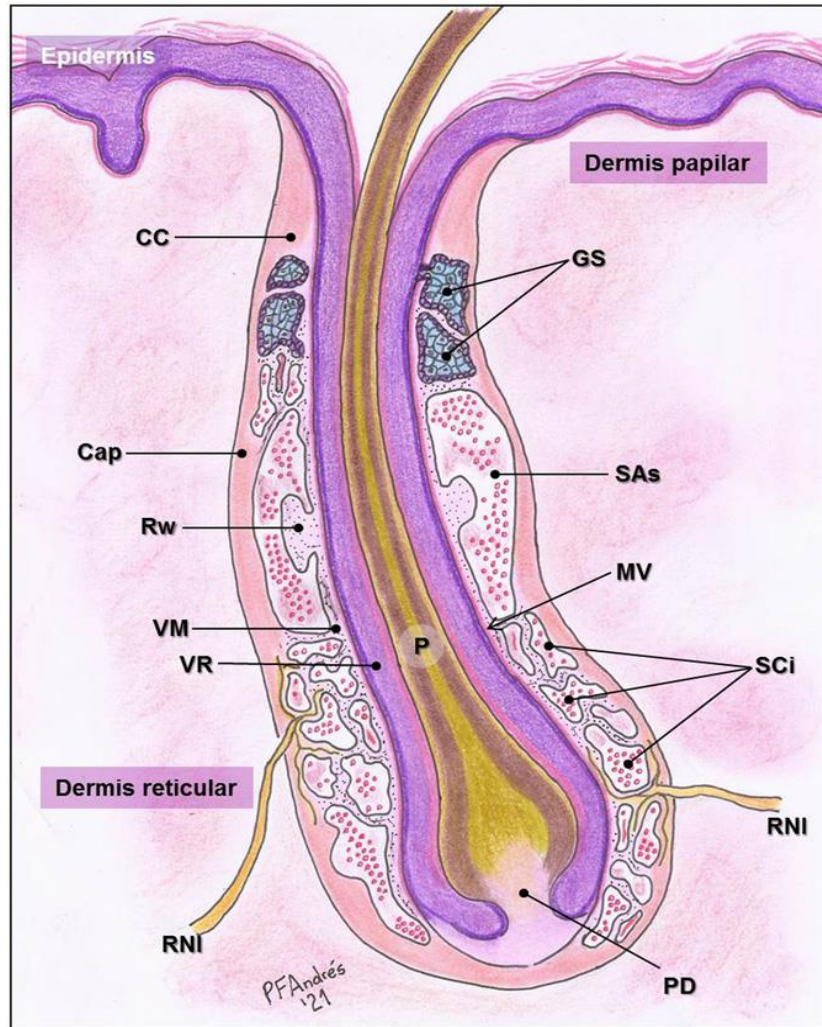


Figura 12. Corte longitudinal de una vibrisa de carnívoro. P: pelo; CC: cuerpo cónico; GS: glándula sebácea; VR: vaina radicular; MV: membrana vítrea; VM: vaina mesenquimática; Rw: ringwulst; SAs: seno anular superior; SCi: seno cavernoso inferior; Cap: cápsula; RNI: ramas nervio infraorbital; PD: papila dérmica. Autor: PFAL (ver ref.).

Glándulas cutáneas

En la superficie de la piel desembocan distintos tipos de glándulas. Las **glándulas sebáceas** producen una secreción rica en lípidos y desembocan en los folículos pilosos. Las **glándulas sudoríparas** secretan un fluido acuoso (el sudor) y son de dos tipos: las merocrinas que desembocan directamente en la piel y las apocrinas que liberan su producto en el folículo piloso. Si bien estas glándulas se ubican diseminadas por el tegumento pueden, en algunos casos, agruparse y formar órganos independientes, que son muy variables entre las distintas especies.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas son glándulas alveolares simples o compuestas que generalmente se conectan con los folículos pilosos, en cuya desembocadura liberan su producto, el sebo, mediante un mecanismo holocrino (**Fig.1**). Las células sintetizan grandes cantidades de lípidos y se desencadena una muerte celular programada por apoptosis conforme el producto lipídico se va acumulando. Las glándulas sebáceas se originan durante la ontogenia como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y la cantidad de glándulas por folículo es variable. En ciertas zonas sin pelo, tales como el conducto anal, el prepucio de algunas especies y las glándulas mamarias de las yeguas, el sebo se libera directamente sobre la superficie de la piel a través de un conducto de epitelio estratificado.

Los adenómeros de las glándulas sebáceas son esféricos, y se encuentran rodeados por una vaina delgada de tejido conectivo que se confunde con la dermis circundante (**Fig. 9 y 13**). Las células de estos adenómeros se disponen en distintas capas. Las **células basales** son células madre, que se dividen asimétricamente y originan a las secretorias, denominadas **sebocitos**, las que se hipertrofian porque se cargan progresivamente de vacuolas lipídicas. Al mismo tiempo su núcleo se condensa y las células mueren en las capas más superficiales. Las células muertas pasan a ser el producto de secreción de la glándula. Varios adenómeros pueden liberar su secreción en un mismo conducto. El conducto desemboca en el infundíbulo del folículo piloso y ambos forman el conducto pilosebáceo que transporta el sebo hacia el exterior (**Fig. 13B**).

El sebo es una secreción oleosa formada por una compleja mezcla de lípidos (triacilglicéridos, esteroides cerosos y escualeno), que difunde por la superficie de la piel y sobre los pelos ayudando a retener la humedad, manteniendo la piel blanda y flexible y el pelaje brillante. El sebo también posee funciones antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes. Estas glándulas revisten importancia clínica por su tendencia a las infecciones.

Aunque todas las glándulas son similares en su estructura general, varían en tamaño y forma en las diferentes partes del cuerpo y difieren considerablemente entre las distintas especies. En algunos mamíferos existen agrupamientos de glándulas sebáceas asociadas con sudoríparas. Esta combinación de ambos tipos de glándulas se encuentra por ejemplo en las regiones infra-orbital e interdigital de las ovejas. Algunas áreas de la piel como las almohadillas plantares, las garras y los cuernos carecen folículos pilosos y de glándulas sebáceas. El cerdo, caracterizado por una piel con escasos lípidos, posee glándulas sebáceas rudimentarias.

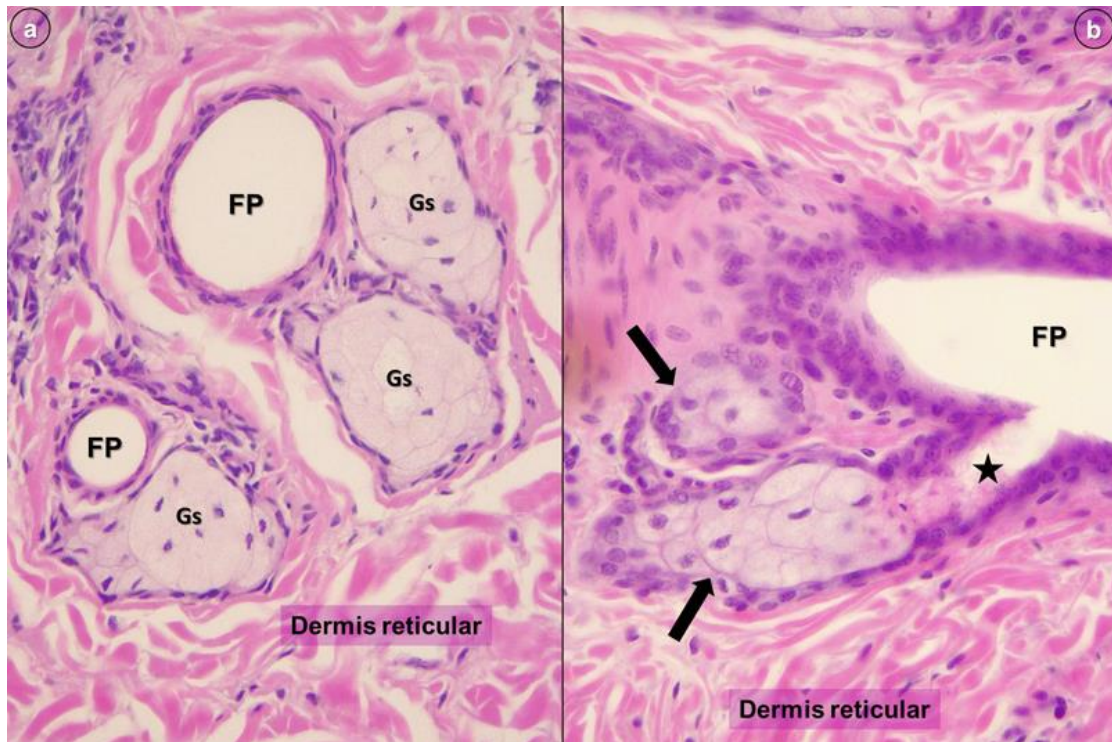


Figura 13. Piel fina de bovino. A. FP: folículo piloso; Gs: adenómero de glándula sebácea. B. Flecha: adenómero de glándula sebácea; estrella: conducto de desembocadura en el folículo piloso; FP: folículo piloso. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV UNLP. HE. 40X.

Glándulas sudoríparas

Están presentes en casi todos los mamíferos con algunas excepciones como por ejemplo los cetáceos y manatíes, especies de vida exclusivamente acuática. En algunos roedores sólo se encuentran en ciertas regiones especializadas como las almohadillas plantares y el mentón. Existen dos tipos de glándulas sudoríparas denominadas apocrinas y merocrinas. Estos nombres se originaron porque hace algunas décadas se consideraba que ambas glándulas poseían diferente modo de secreción. Posteriormente, a partir de estudios realizados con microscopía electrónica, se determinó que el mecanismo secretor es principalmente merocrino en ambos casos, pero por tradición se mantuvo la nomenclatura.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** son las predominantes en los animales domésticos y están asociadas con los folículos pilosos (**Fig. 1**). Su localización en la especie humana, por el contrario, está restringida a determinadas zonas (como axilas, pezones e ingles). El adenómero de las glándulas sudoríparas apocrinas es de luz amplia y puede ser de tipo glomerular (enrollado, en ovillo). En perros y gatos, los adenómeros pueden ser tortuosos o serpenteantes. En ruminantes, la luz está dilatada, generando la apariencia de grandes sáculos. Los adenómeros de las glándulas apocrinas están compuestos por un epitelio simple con células cúbicas o cilíndricas, más altas cuando su actividad es mayor, y de citoplasma acidófilo (**Fig. 10 y 14**). La superficie apical de las células suele tener una protrusión vesiculosa donde está contenida la secreción (**Fig. 14**). Durante mucho tiempo se creyó que esta parte de la célula se desprendía hacia la luz y formaba el producto de secreción apocrino. Los adenómeros están rodeados por **células mioepiteliales**. Estas glándulas almacenan su producto de secreción en la luz hasta que se

produce la liberación de la secreción por la contracción de las células mioepiteliales. El conducto excretor es recto, revestido por tejido epitelial cúbico biestratificado y termina cerca de la desembocadura del folículo piloso. La función de estas glándulas varía entre los distintos mamíferos. Las glándulas apocrinas son menos activas en cabras y gatos. La secreción es abundante tan sólo en los **equinos y bovinos** en los cuales participa en la **termorregulación**. En los equinos el sudor producido por las glándulas apocrinas es más acuoso, contiene albúmina, urea y sales. En los **restantes mamíferos** domésticos la secreción es escasa, viscosa y odorífera. En estas especies no participa de manera importante en la termorregulación, y se cree que interviene en procesos de **comunicación olfatoria** entre individuos, tales como la atracción sexual, la marcación territorial y el reconocimiento entre animales de la misma especie.

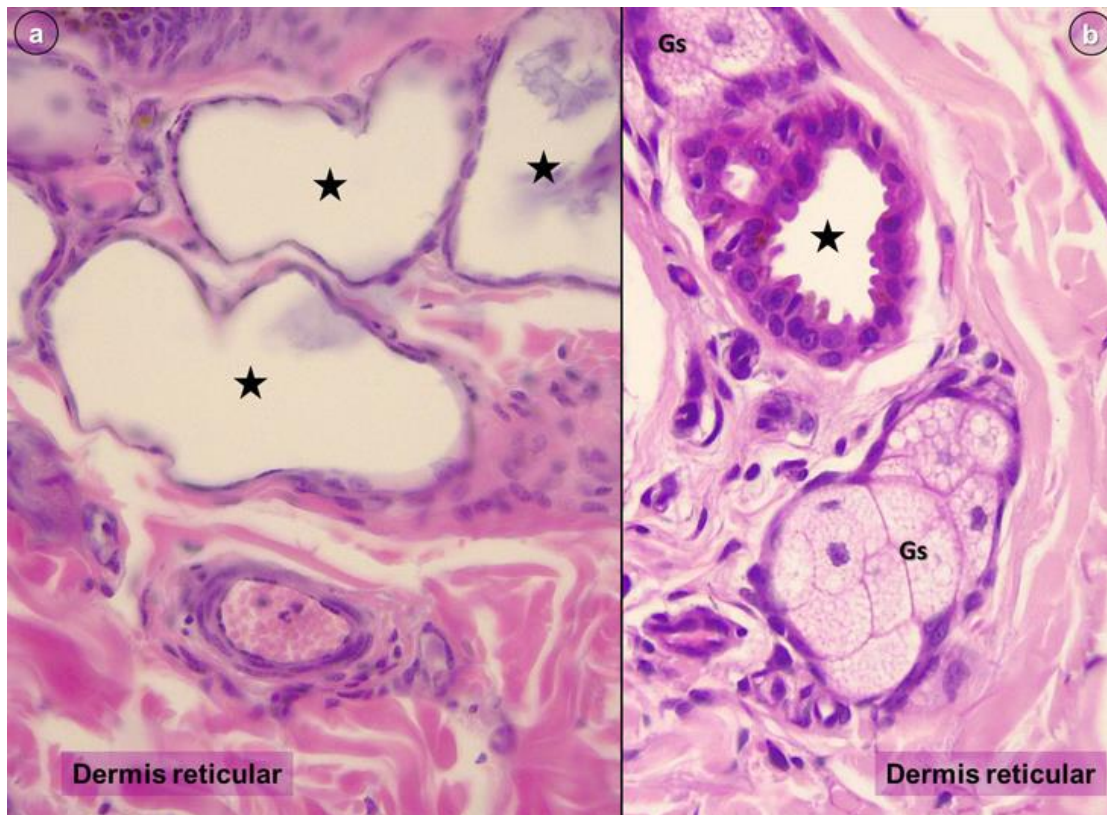


Figura 14. A. Piel fina de bovino. Estrellas: adenómeros de glándulas sudoríparas apocrinas. b. Piel fina de perro. Estrellas: adenómeros de glándulas sudoríparas apocrinas; Gs: adenómeros de glándulas sebáceas. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP. HE. A. 10X. B. 40X.

Las **glándulas sudoríparas merocrinas** son las que predominan en la especie humana y en otros primates; sin embargo, en los mamíferos domésticos se restringen a determinadas áreas de **piel gruesa**, carentes de pelo, como las almohadillas plantares y el hocico de los carnívoros, la ranilla del pie equino y el órgano carpiano del porcino (**Fig. 1 y 15**). Sus adenómeros son tubulares, por lo general de tipo glomerular. Su luz puede ser estrecha como en los carnívoros, o sacular (amplia), como en los rumiantes. El adenómero puede estar exclusivamente en la dermis o, como en la almohadilla plantar de los carnívoros, llegar a la hipodermis. El tejido epitelial que forma el adenómero es cúbico simple con dos tipos de células secretoras denominadas

claras y oscuras, de difícil diferenciación con HE. Las **células claras** se caracterizan por la abundancia de glucógeno, secretan el componente acuoso del sudor. Las **células oscuras** poseen RER y complejo de Golgi muy desarrollados, son secretoras de glicoproteínas. El citoplasma apical contiene gránulos de secreción maduros. El adenómero está rodeado por **células mioepiteliales**. Los conductos están formados por epitelio cúbico biestratificado. A diferencia de las glándulas apocrinas, las glándulas sudoríparas merocrinas desembocan directamente en la superficie epidérmica, sin relación con los folículos pilosos. La porción secretora de las glándulas produce una secreción de composición semejante a la de un ultrafiltrado del plasma, acuoso y rico en electrolitos. La resorción de una pequeña cantidad de Na^+ y agua en el conducto excretor genera la liberación de un sudor hipotónico hacia la superficie de la piel. Esta solución acuosa hipotónica posee una baja concentración de proteínas y cantidades variables de NaCl , urea, ácido úrico y amonio. Por lo tanto, las glándulas merocrinas también actúan como **excretoras**. El sudor producido por las glándulas merocrinas en el ser humano contribuye a la termorregulación, a través de la pérdida de energía calórica necesaria para la evaporación del agua del sudor sobre la superficie del cuerpo. Dado el escaso desarrollo que tienen estas glándulas en la mayoría de los mamíferos no humanos, se cree que esta función termorreguladora es poco relevante. La secreción de las glándulas merocrinas asociadas con las almohadillas plantares de muchos mamíferos protege al animal ante la fricción excesiva contra el piso.

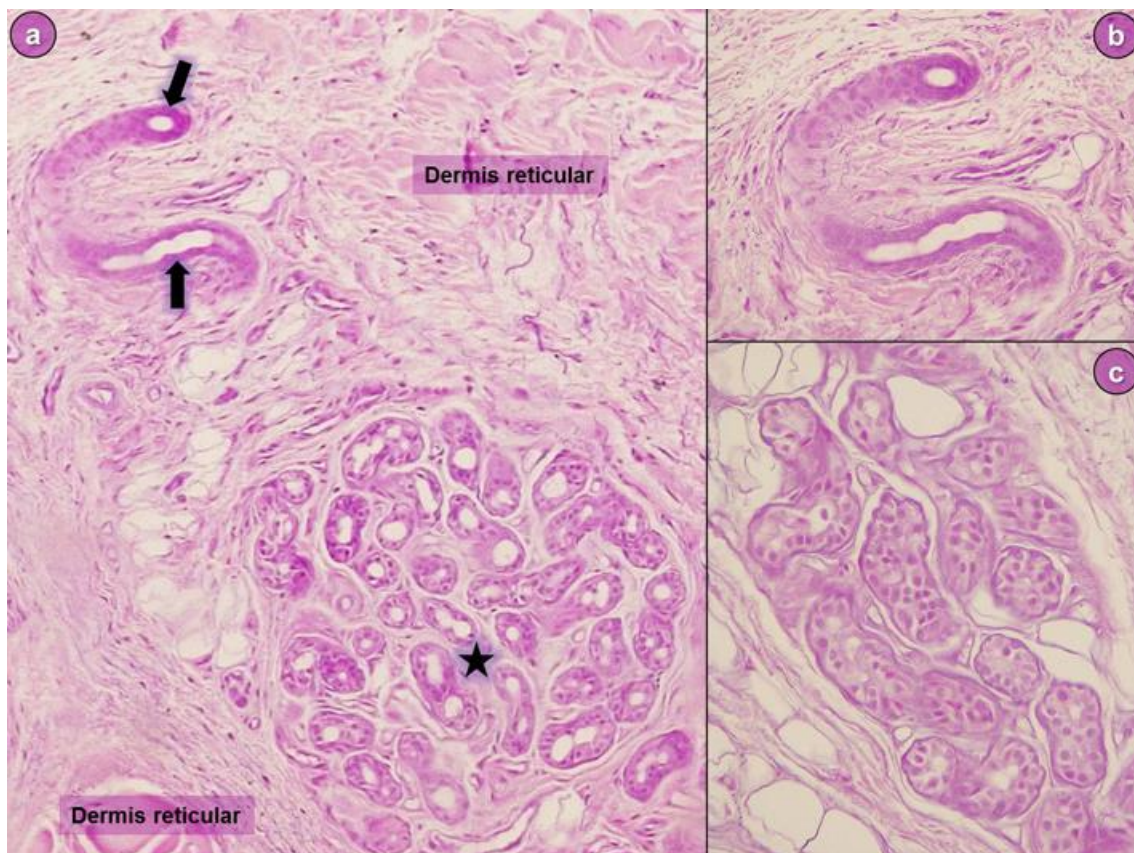


Figura 15. Piel gruesa de pulpejo (almohadilla plantar) de gato. A. Glándula sudorípara merocrina. Estrella: adenómero tubular enrollado; flechas: distintas porciones del conducto. B. Conducto glandular. C. Adenómero de una glándula sudorípara merocrina. A. 10X. B y C. 40X. HE.

Glándulas especiales del tegumento

Además de las glándulas sebáceas y sudoríparas que se encuentran distribuidas en la mayor parte del tegumento, existen agrupamientos de estas glándulas que constituyen órganos. Su existencia y distribución varía mucho entre las distintas especies de mamíferos. Muchas de estas glándulas secretan feromonas y son importantes para el reconocimiento entre los individuos de distinto sexo o para marcar los territorios.

Existen algunas glándulas que se encuentran en la región anal que fueron descritas previamente.

El **órgano mentoniano del cerdo** es una estructura esférica formada por glándulas sudoríparas apocrinas y sebáceas con algunas vibrisas y numerosos corpúsculos de Meissner.

El **órgano submentoniano del gato** se localiza en el espacio intermandibular. Está dividido en lobulillos formados por glándulas sebáceas que vierten su producto a una cavidad central. Los lobulillos glandulares están rodeados por tejido muscular estriado esquelético y abundantes terminaciones nerviosas. La secreción producida por cada lobulillo se libera en la superficie de la piel mediante un conducto común que se forma por la reunión de los conductos de cada adenómero. Estos conductos no se asocian con folículos pilosos. Los gatos utilizan la secreción para marcar territorio; para ello frota la glándula contra los objetos que desean marcar y así se vacía su contenido. El exceso de actividad de esta glándula es la causa de la enfermedad conocida como acné felino.

Las **glándulas carpales del cerdo** se ubican en la zona medial de la región carpal. Están constituidas por lobulillos formados por adenómeros de glándulas sudoríparas merocrinas. Cada lobulillo drena la secreción mediante un conducto de epitelio cúbico biestratificado; este último a su vez desemboca en un divertículo revestido por tejido epitelial plano estratificado que atraviesa dermis y epidermis y desemboca en la superficie de la piel.

Los **senos interdigitales del ovino** se ubican en la piel de la región proximal de los espacios interdigitales. Contienen algunos folículos pilosos asociados con glándulas sebáceas y abundantes glándulas apocrinas. El ovino también posee **senos inguinales** de estructura similar. Las glándulas que se encuentran en estos senos inguinales producen feromonas que, en la hembra, son reconocidas por los corderos lactantes y le permiten identificar con precisión a su madre dentro del rebaño. Pese a que existe en ambos sexos, esta glándula está regulada por las hormonas sexuales y sus células secretoras poseen receptores para las hormonas estrógenos, prolactina y progesterona.

Las **glándulas supracaudales** son grupos de glándulas sebáceas que se encuentran en el dorso de la cola de los carnívoros.

Especializaciones tegumentarias

Son estructuras que, por lo general, poseen un sostén óseo revestido por piel con la epidermis muy cornificada. Su existencia varía entre los distintos mamíferos, son ejemplo de ellas: los cas-

cos de los equinos, las pezuñas de cerdos, camélidos y rumiantes, los cuernos de algunos rumiantes, las garras, que se encuentran en los carnívoros entre otros mamíferos, y las uñas. No poseen los estratos típicos de la epidermis y no contienen células con gránulos de queratohialina. La dermis suele poseer abundantes papilas y la hipodermis falta en algunos sectores, en los que la dermis contacta directamente con el hueso. Cumplen funciones de protección y defensa.

Casco

El casco es el revestimiento del extremo distal del dedo equino. Anatómicamente, se divide en tres porciones principales, la **pared**, la **suela** y la **cuña** (**Fig. 16**). En su región proximal se une al resto de la piel mediante el borde coronario; en esta zona la epidermis forma una estructura delgada con forma de cinta que se denomina **periopto**. La **pared** (tapa o muralla), es la porción del casco que es visible cuando el pie se encuentra apoyado sobre el suelo. Abarca desde el borde coronario hasta la suela. Está separado de la suela por la **línea blanca** (alba o del herrador), que es más blanda que el resto de la pared y no es pigmentada. La superficie basal del casco está formada hacia craneal y a los lados por la **suela** (palma), y hacia caudal en el centro por la **cuña** (ranilla u horqueta) que tiene forma triangular. La superficie externa del casco es lisa, con estrías paralelas entre sí, que se dirigen desde borde coronario al borde distal.

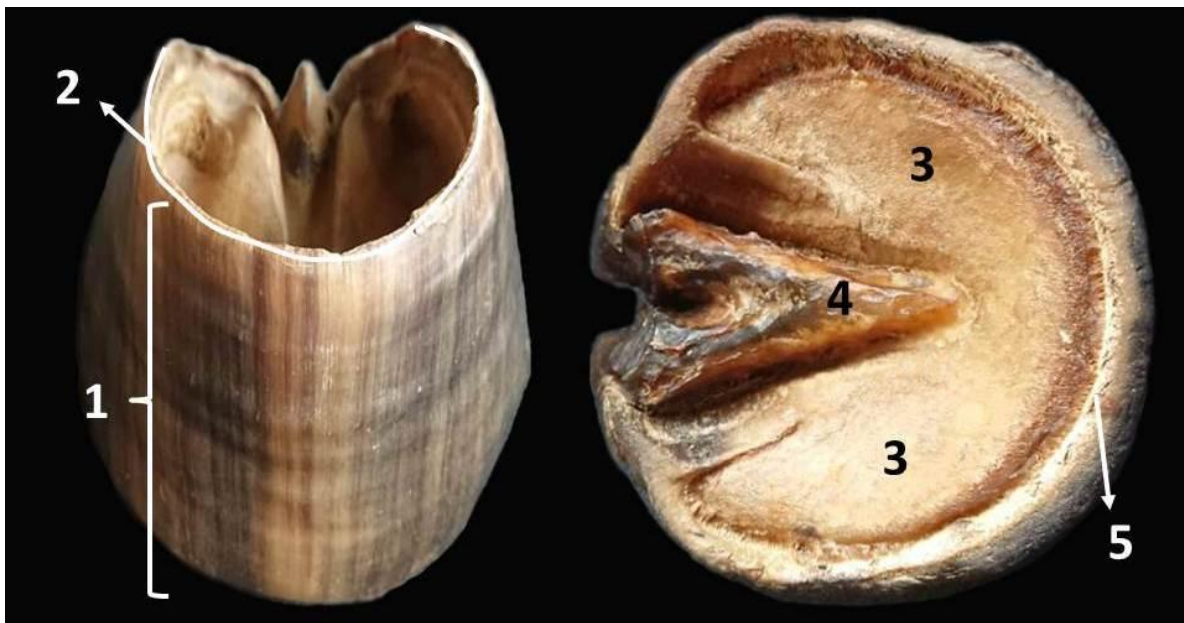


Figura. 16. Fotografías. Componentes córneos del casco equino. Izquierda: Frente. Derecha: vista palmar. 1: pared; 2: borde coronario; 3: suela; 4: cuña; 5: línea blanca. Piezas anatómicas pertenecientes a la Colección Histórica del Museo de Anatomía Veterinaria "Dr. Víctor Manuel Arroyo", FCV-UNLP.

La epidermis de la pared del casco consta de tres regiones que se denominan estratos¹²⁴: **externo** (perióplico o tectorio), **coronario** (medio o protector) y **laminar** (interno) (**Fig.17**). La epidermis protege al pie de la deshidratación y de la invasión de agentes que pueden producir lesiones. Posee un estrato germinativo similar al de cualquier epitelio estratificado, pero en el resto de su espesor no posee los estratos epidérmicos de la piel sino que forma estructuras especializadas cornificadas: túbulos córneos, cuernos intertubulares papilas y láminas epidérmicas.

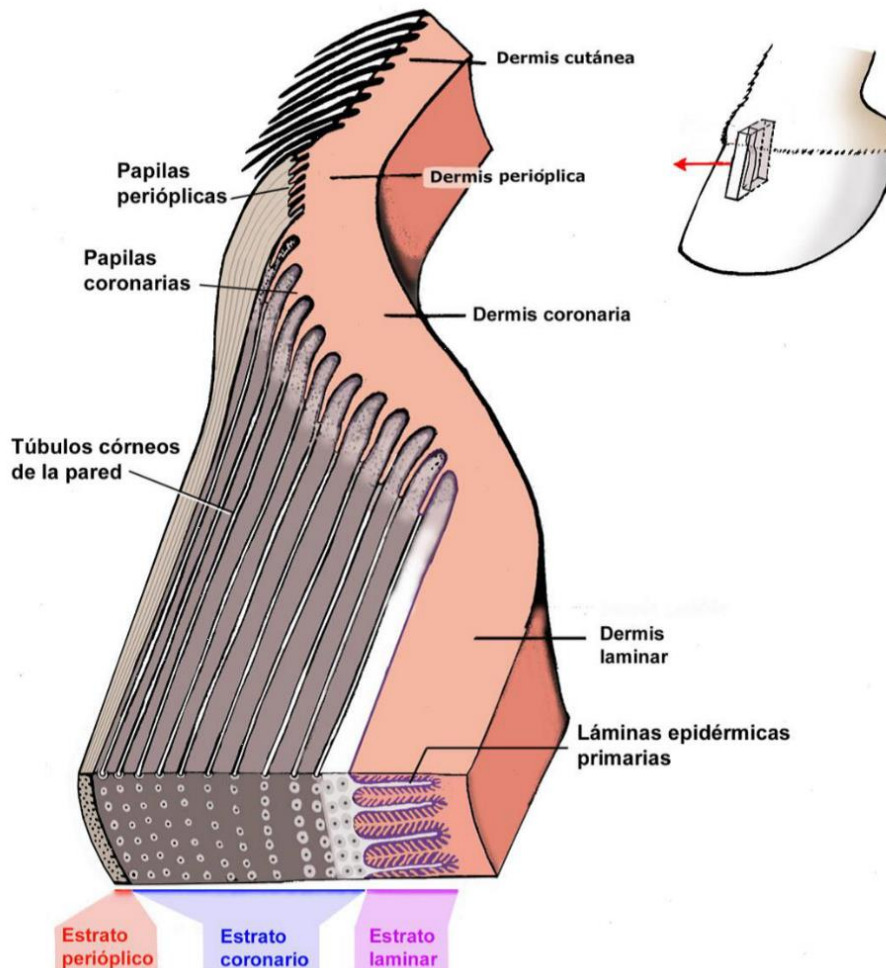


Figura. 17. Elementos epidérmicos y dérmicos que constituyen el casco. Tomado y modificado de Claver, J. 2016. Gentileza Dr. J. Claver. Los términos dermis y corion en estas estructuras son sinónimos.

La dermis, que en el casco se denomina **corion**, posee grandes papilas que varían según las capas de la epidermis con que limiten. La dermis del casco está muy vascularizada e inervada y posee abundantes fibras elásticas. Las regiones dérmicas se denominan según los estratos con que contactan: perióplica, coronaria y laminar (**Fig. 17, 18 y 19**).

¹²⁴ El uso del término estratos en la descripción del casco es diferente al que se aplica en la epidermis en general; no existe ninguna equivalencia entre los estratos perióplico, coronario y laminar del casco con ninguno de los estratos epidérmicos.

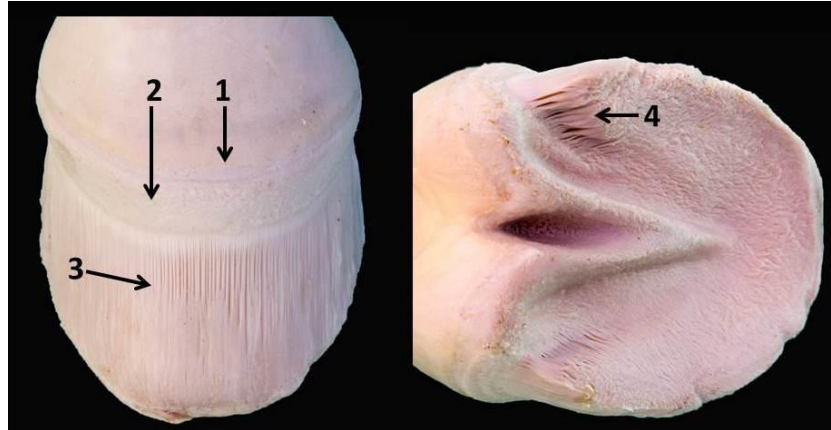


Figura 18. Fotografía. Componentes dérmicos del casco equino (Corion). Izquierda: Frente. Derecha: vista palmar. 1: corion perióptico; 2: corion coronario; 3: corion laminar; 4: láminas dérmicas de la suela. Piezas anatómicas pertenecientes a la Colección Histórica del Museo de Anatomía Veterinaria “Dr. Víctor Manuel Arroyo”, FCV-UNLP.

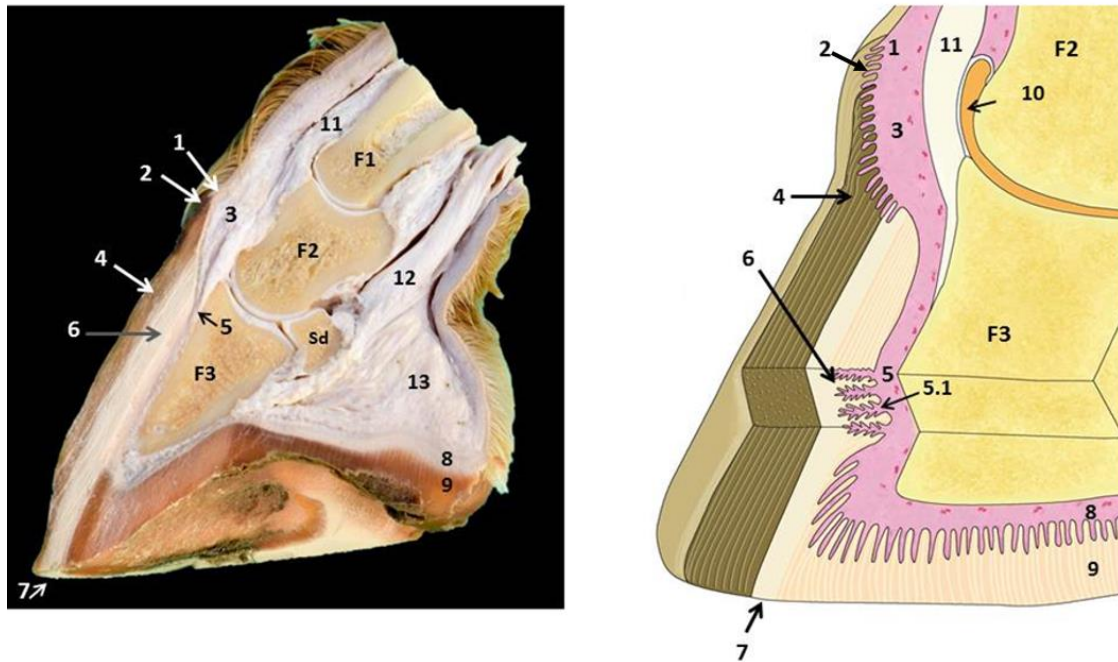


Figura 19. Corte sagital del dedo equino. Izquierda: pieza anatómica del dedo de un potrillo. Derecha: esquema. 1: corion perióptico; 2: estrato externo; 3: corion coronario; 4: estrato coronario; 5: corion laminar; 5.1: lámina dérmica primaria; 6: estrato laminar, se señala una lámina epidérmica primaria; 7: línea blanca; 8: corion de la cuña; 9: epidermis de la cuña; 10: articulación interfalángiana distal; 11: tendón del extensor digital común. 12: tendón del flexor digital profundo; 13: almohadilla digital; F1: falange proximal; F2.: falange media; F3: falange distal; Sd: sesamoideo distal. Izquierda: pieza anatómica perteneciente a la Colección Histórica del Museo de Anatomía Veterinaria “Dr. Víctor Manuel Arroyo”, FCV-UNLP. Derecha: esquema autora: Victoria V. Torres (VVT).

El **estrato externo** incluye al **perioplo** y al **tectorio**, este último es una capa muy delgada formada por escamas córneas que es la continuación del perioplo en distal. Es más grueso en los potrillos por lo que evita la deshidratación del casco durante el crecimiento. En animales gerontes es más delgado y el tectorio puede desaparecer. Las células epiteliales superficiales del perioplo forman túbulos córneos no pigmentados y cuernos intertubulares ubicados entre

ellos. Los **túbulos córneos** están constituidos por capas de células cornificadas dispuestas de forma concéntrica, en su porción más central las células poseen menos queratina y tienen un aspecto vacuolado, son similares a las células de la médula de pelo. Entre los túbulos se encuentran **cuernos intertubulares** formados por capas de células cornificadas superpuestas entre sí y con el eje mayor paralelo al suelo. Los túbulos se disponen paralelos entre si y perpendiculares al suelo.

El **estrato coronario** es el de mayor grosor y dureza de toda la pared del casco. Se origina debajo del perioplo, a la altura del borde coronario. Su estrato germinativo se interdigita con las papilas del corion coronario de la dermis que son más largas y gruesas que en el estrato externo. En distal también forma túbulos córneos que se disponen de la misma forma que en el estrato externo, esta disposición genera las estriaciones observadas externamente. Entre ellos se ubican los cuernos intertubulares (**Fig. 20**) que pueden poseer células con inclusiones de melanina. Los cuernos intertubulares constituyen el componente de mayor resistencia mecánica; mientras que los túbulos córneos, redireccionan las líneas de fuerza que se generan como consecuencia del impacto con el piso, esto contribuye a la prevención de fracturas. La densidad de los túbulos es mayor hacia el exterior.

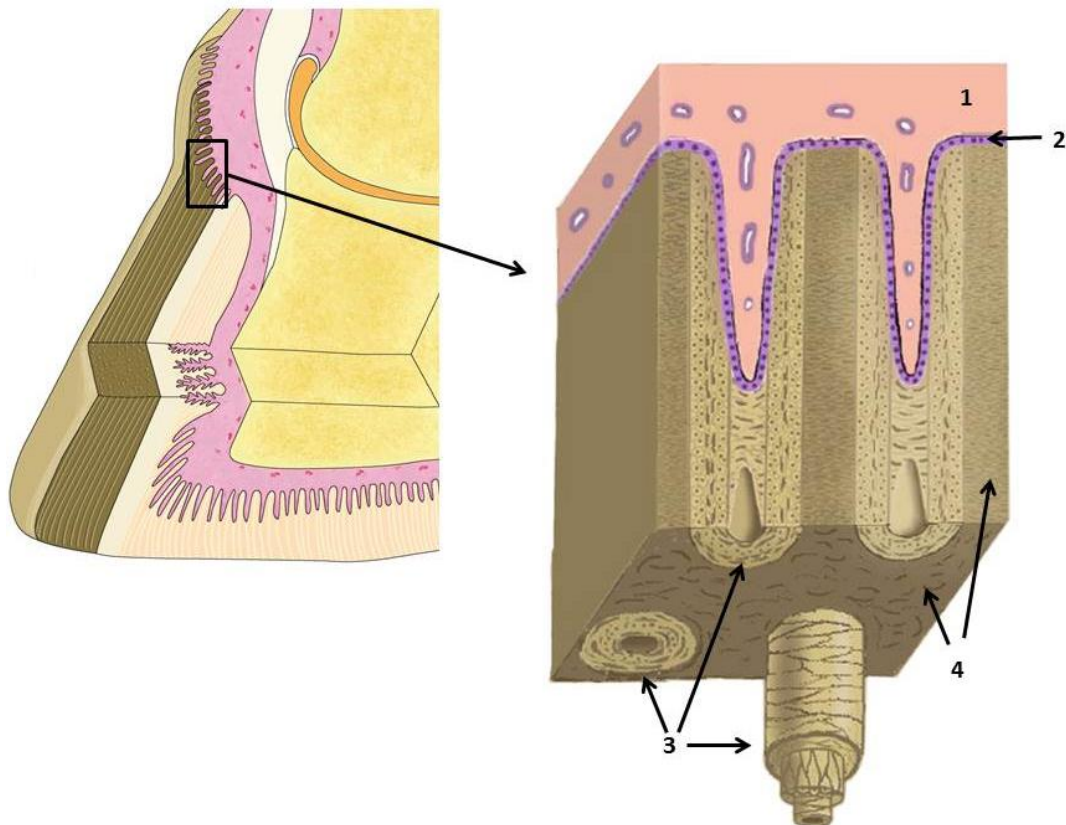


Figura 20. Esquemas. Izquierda: Dedo equino. Esquemas. Derecha: ampliación de la imagen de la izquierda en un corte sagital. 1: dermis (corion) coronaria; 2: estrato germinativo de la epidermis; 3: túbulos córneos; 4: cuernos intertubulares. Izquierda: autora VVT (ver ref.). Derecha: Tomado y modificado de Claver, J. 2016. Gentileza Dr. J. Claver.

El **estrato laminar**, está formada por diversas láminas córneas, primarias y secundarias, todas ellas no pigmentadas. Las láminas secundarias parten del estrato germinativo, de la

epidermis, poseen células nucleadas no cornificadas que contactan con la lámina basal, todas ellas terminan en las láminas primarias, formadas por células anucleadas y cornificadas. Cada casco equino posee entre 500 y 600 láminas primarias, a su vez cada una con 150-200 láminas secundarias. En su porción más externa, las láminas epidérmicas primarias se fusionan por su base con los cuernos tubulares e intertubulares del estrato coronario. Hacia el interior del casco, las láminas epidérmicas se interdigitan con las láminas primarias y secundarias de la dermis que están muy vascularizadas (**Fig. 21 y 22**). En esta zona las proyecciones dérmicas se denominan láminas y no papilas por la forma que poseen. La disposición en láminas primarias y secundarias de ambos tejidos incrementa la zona de contacto entre dermis y epidermis, formando el **engranaje querato-podofiloso**, importante en la sujeción del casco y en la amortiguación de golpes. Esta zona, por su menor cornificación, es más blanda y elástica; cuando el casco golpea contra el piso las laminillas se deforman y como consecuencia reducen la tensión y aseguran una transferencia homogénea de la energía durante el momento de la carga máxima del pie equino.

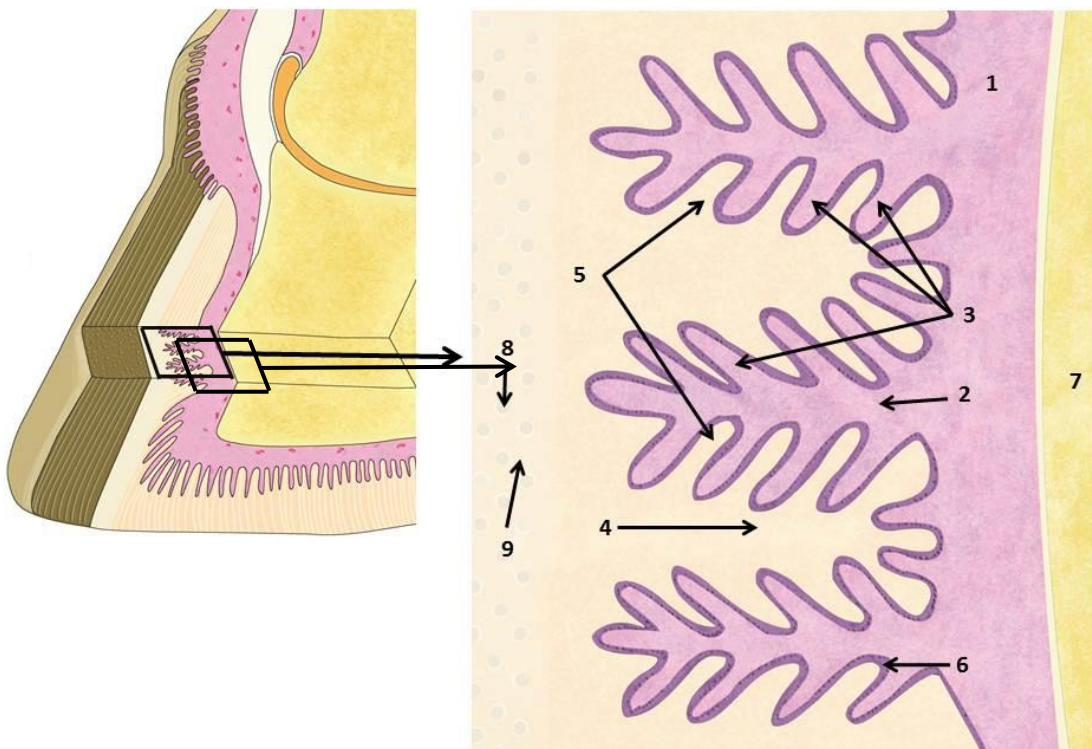


Figura 21. Izquierda: corte sagital del dedo equino. Derecha: corte trasversal de la zona remarcada. 1: corion laminar; 2: lámina dérmica primaria; 3: láminas dérmicas secundarias; 4: lámina epidérmica primaria; 5: láminas epidérmicas secundarias; 6: estrato germinativo de la epidermis; 7: falange distal; 8: túbulos córneos; 9: cuernos intertubulares. Autora: VVT (ver ref.).

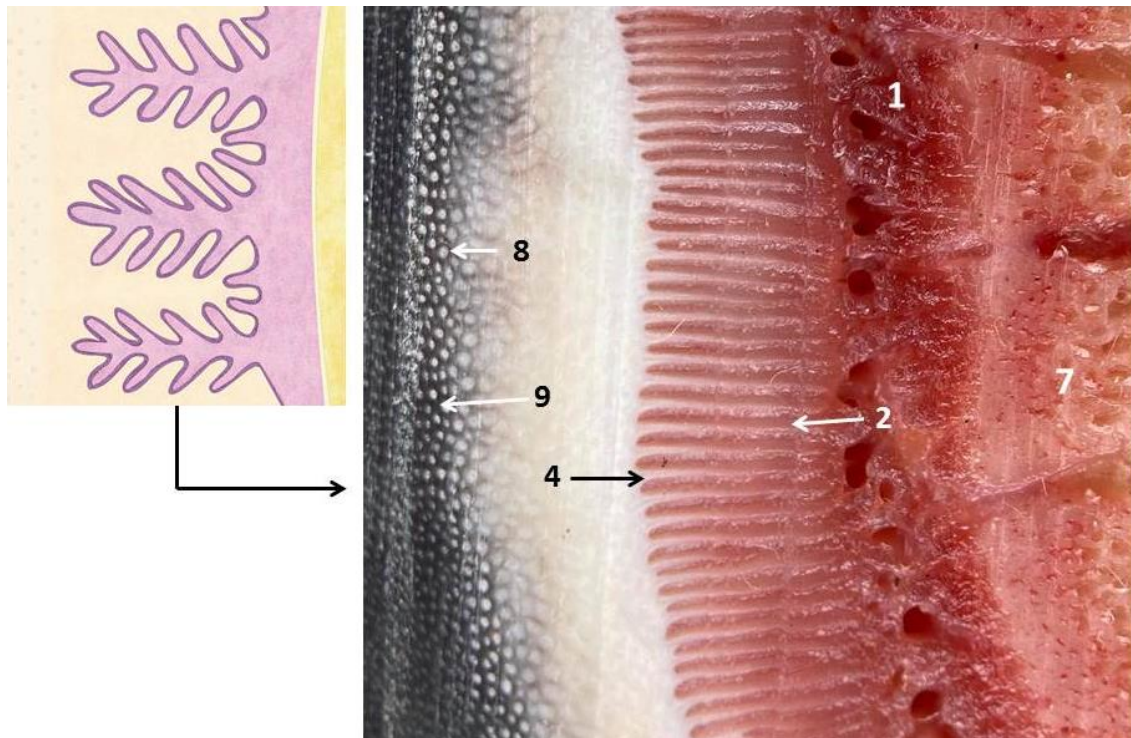


Figura 22. Estrato y corion laminar, corte transversal del dedo equino. Izquierda: esquema; Derecha: fotografía. 1: corion laminar; 2: lámina dérmica primaria; 4: lámina epidérmica primaria; 7: falange distal; 8: túbulos córneos; 9: cuernos intertubulares. Imagen izquierda: autora VVT (ver ref.). Imagen derecha: Lindsey Field, *The study of the equine hoof*. Gentileza: Lindsey Field.

La ultraestructura del engranaje querato-podofiloso también presenta características que incrementan la superficie de contacto entre el epitelio y el tejido conectivo, como el gran plegamiento del sector basal de la membrana plasmática de las células epiteliales. En estas células son muy abundantes los hemidesmosomas. Además, esta región de contacto se remodela continuamente por la acción de enzimas del grupo de las metaloproteínas de matriz. Cualquier alteración de este sector del pie, especialmente cuando se produce una actividad excesiva de estas enzimas, puede desencadenar la separación de la dermis y la epidermis que es causa de laminitis equina, una enfermedad muy grave de los caballos. La hipodermis es muy delgada y está firmemente adherida al periostio de la tercera falange.

En la unión con la suela se forma la **línea blanca**. En esta zona únicamente se encuentran la parte más interna del estrato coronario y la totalidad del interno. Por sus características permite una conexión elástica pero firme entre la pared y la suela. Esta zona es utilizada para los herrajes porque pueden ingresar los clavos sin penetrar en la dermis (**Fig. 23**).

En la **suela** la epidermis posee túbulos córneos y cuernos intertubulares, los túbulos son perpendiculares al suelo. Los cuernos son más blandos que en la pared. Las papilas dérmicas son más largas y en su parte más profunda se unen al periostio de la falange distal. La hipodermis es gruesa.

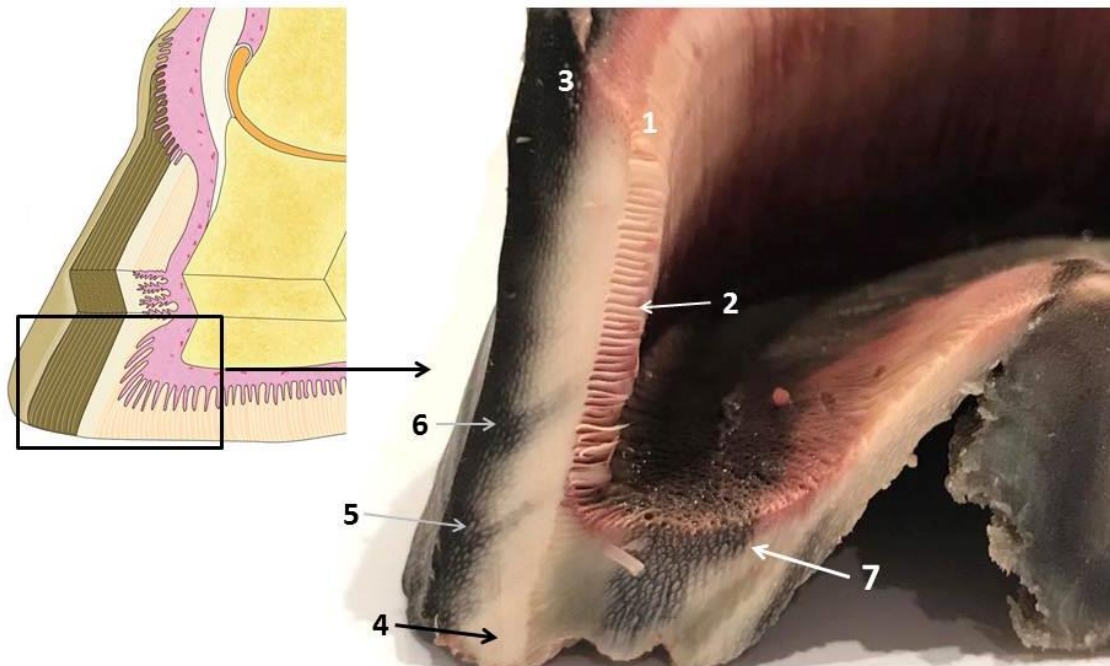


Figura 23. Estrato coronario y laminar de la pared y suela del dedo equino. Corte sagital. Izquierda: esquema. Derecha: fotografía. 1: estrato laminar; 2: lámina epidérmica primaria; 3: estrato coronario; 4: línea blanca; 5: túbulos córneos.; 6: cuernos intertubulares; 7: epidermis de la suela. Izquierda: autora VVT (ver ref.). Imagen: derecha: Lindsey Field; *The study of the equine hoof*. Gentileza Lindsey Field.

La **cuña** posee una estructura similar a la de la suela, aunque los túbulos córneos y los cuernos intertubulares son más blandos y poseen mayor elasticidad, por poseer un grado menor de cornificación. Las papilas dérmicas de la cuña son más cortas. La hipodermis es particularmente gruesa y forma la **almohadilla digital** que está constituida por una masa de tejido adiposo separado por tejido conectivo rico en fibras elásticas y colágenas. En esta almohadilla se ubican los adenómeros de glándulas sudoríparas merocrinas, ramificadas. Esta conformación le otorga a la ranilla la posibilidad de absorber los choques del casco y que este se expanda hacia los laterales durante el apoyo contra el piso.

La composición química y la disposición particular de las estructuras epidérmicas que forman al casco le otorgan elasticidad y movimiento, que le permite soportar el peso del animal y las fuerzas ejercidas sobre él. La flexibilidad de los componentes córneos del casco dependen de su estado de hidratación, el casco se vuelve mucho más duro cuando el suelo es duro y seco, y es mucho más elástico cuando el suelo es blando y húmedo, ya que tiene la capacidad de absorber líquidos del medio externo con el que contacta .

La dermis se encuentra muy vascularizada; la sangre es transportada hasta el casco por las arterias digitales y el drenaje es realizado por las venas digitales. Existen anastomosis arteriovenosas que son muy abundantes en la base de las láminas dérmicas primarias. Las anastomosis arteriovenosas permiten la termorregulación del casco, proceso particularmente importante por el riesgo que posee de congelarse, al igual que otras estructuras terminales del cuerpo como las orejas. Las venas carecen de válvulas, pero esta ausencia se compensa por el efecto de bombeo que se produce durante la fase de apoyo del pie, cuando los plexos arteriales son comprimidos

entre el casco y la tercera falange, favoreciendo el ascenso de la sangre. En cada lámina se encuentra un vaso linfático. El casco presenta numerosos receptores sensoriales.

El **crecimiento del casco** es continuo durante la vida del animal, la renovación de las estructuras superficiales córneas se debe a la capacidad proliferativa de las células basales de la epidermis. Los índices de proliferación celular son mayores en el reborde coronario y descienden hacia la región interna. Los túbulos, cuernos y láminas epidérmicas primarias presentan procesos de descamación en distal. El crecimiento de todas las estructuras es de 8 a 10 mm por mes que compensa el desgaste que sufre contra el suelo. En el caballo herrado este desgaste no ocurre y se debe realizar el desvasado que consiste en limar el casco.

Pezuñas

Las pezuñas son características de los mamíferos que apoyan dos dedos en el suelo (como los cerdos, rumiantes y camélidos). Poseen una estructura histológica similar a la descrita para el casco (**Fig. 24**). La diferencia más importante en la pared es que la capa interna sólo posee láminas primarias. El reborde coronario es proporcionalmente grueso. La suela es muy pequeña, en especial en el cerdo, y no existe cuña. Esta última está reemplazada por un bulbo de material córneo pero más blando que el de la pared.

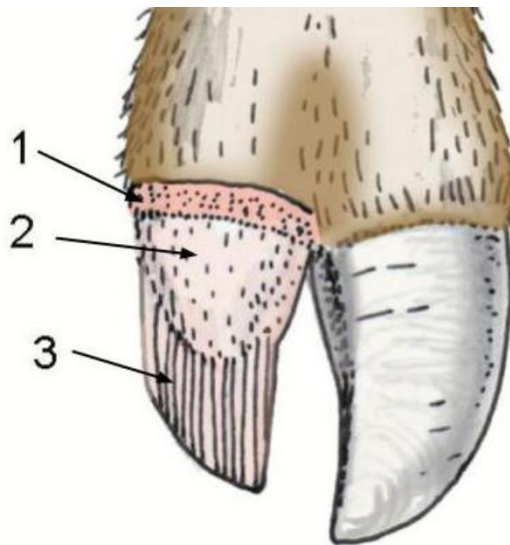


Figura 24. Pezuña. 1: corion perióptico; 2: corion coronario; 3: corion laminar. Tomado de Claver, J. 2016. Gentileza Dr. J. Claver.

Garras y uñas

Las garras se encuentran en algunos mamíferos como los carnívoros consisten en placas cornificadas que cubren la porción distal de los dedos. Están constituidas por una **pared** (placa ungueal) y una **suela**. Poseen un **reborde coronario** que es la zona donde se continúa con el resto de la piel, en esta zona la dermis tiene abundantes papilas. Un repliegue cutáneo, el **pliegue ungueal**, cubre el reborde coronario (**Fig. 25**). Desde la epidermis del reborde coronario surge el **perioplo** que cubre a la pared en su porción inicial. La pared está constituida por células

cornificadas fuertemente unidas entre sí. La pared se ubica en una depresión cutánea que es el lecho ungueal en el que en las zonas laterales existe interdigitación entre láminas dérmica y epidérmicas. La existencia de estas láminas dérmicas vascularizadas determina que la porción proximal de la garra esté vascularizada y que por lo tanto pueda sangrar si se la corta a ese nivel. En la suela el grado de cornificación es menor y se encuentran los estratos epidérmicos típicos, incluidos el granuloso y el lúcido. Las garras crecen continuamente lo que permite que mantengan su longitud a pesar del desgaste producido al caminar en los caninos. En los felinos las garras permanecen retraídas excepto en el momento de ser utilizadas para cazar o desgarrar la presa y deben desgastarla sobre superficies duras como la corteza de los árboles, así evitan que puedan lastimar sus propias almohadillas digitales.

Las **uñas** de los primates y otros mamíferos son similares a las garras. Son placas córneas que poseen una zona visible, la **placa ungueal**, que se apoya sobre el lecho ungueal que forma la piel de la región. Al igual que en las garras, un repliegue cutáneo, el pliegue ungueal, cubre a la porción no visible denominada **raíz de la uña**, y a la **matriz ungueal**. Esta última contiene las células del estrato germinativo que se cornifican durante su diferenciación. La cutícula de la uña de primates es el equivalente del perioplo y cubre la zona de unión entre la raíz y la placa ungueal.

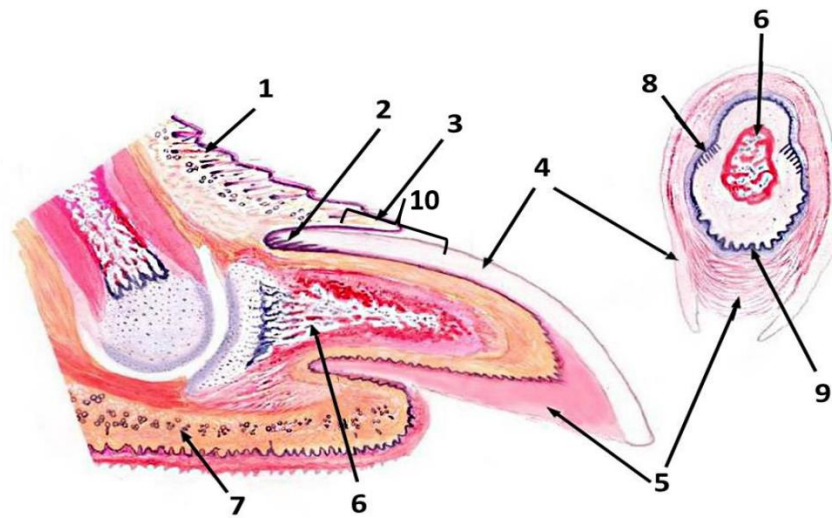


Figura 25. Garra canina. Izquierda corte longitudinal. Derecha: Corte transversal. 1: piel con pelos; 2: papilas de la región coronaria; 3: pliegue ungueal; 4: pared; 5: suela; 6: hueso de la tercera falange; 7: almohadilla plantar; 8: laminillas; 9: papilas de la suela; 10: zona en que se encuentra el perioplo cubriendo a la garra. Tomado y modificado de Claver, J. 2016. Gentileza Dr. Claver.

Excrecencias córneas de los equinos

Las excrecencias corneas, **espolones** y **espejelos**, son áreas de piel muy gruesa de los equinos. Su epidermis se organiza en túbulos córneos y cuernos intertubulares. La dermis posee papilas muy manifiestas. No se conoce si tienen funciones específicas. Estas excrecencias son los espejelos y los espolones. Los espejelos se ubican en los miembros torácicos en proximal de la articulación de la rodilla y en los miembros pelvianos distales a la articulación del corvejón. Los espolones se ubican en la porción distal de la región metacarpiana y metatarsiana justo por

encima del pie. El tamaño y la forma de los espolones varían mucho entre las distintas razas equinas. La conformación de estas excrecencias es única e individual de cada equino, esa característica permite que sean utilizadas para la identificación animal.

Cuernos

Los cuernos son estructuras permanentes que tienen como soporte óseo a los procesos corneales del hueso temporal en muchos rumiantes; estos procesos se caracterizan por tener un amplio seno venoso en su interior. Es frecuente que se use incorrectamente el término para denominar estructuras que no son cuernos como las astas de los ciervos y los apéndices epidérmicos cornificados de los rinocerontes.

Los cuernos aparecen en todos los machos de la familia Bovidae (que incluye a los bovinos, los ovinos, los caprinos y los antílopes) y en algunos casos también en las hembras. La epidermis tiene la disposición de túbulos córneos y cuernos intertubulares, ya descrita en el casco (**Fig. 26**). Hacia la zona de unión con el resto de la piel se encuentra un componente epidérmico superficial, la **epiquera**, equivalente al perioplo del casco equino. La dermis forma papilas hacia la epidermis y se une directamente al periostio del hueso frontal sin que exista hipodermis. Los procesos corneales no son ramificados. Los cuernos son utilizados en la defensa frente a depredadores y en las luchas entre machos de algunas especies.

Las astas de los cérvidos son muy distintas de los cuernos. Por un lado su soporte óseo es ramificado y no es permanente, sino que se renueva cada año por la inducción estacional de hormonas hipofisarias y esteroides sexuales, en especial la testosterona. Las astas están revestidas por piel fina denominada terciopelo o felpa. La formación completa de las astas todos los años es un proceso único en los mamíferos que implica participación de células madre y numerosos factores de crecimiento. Por tal motivo, en la actualidad este proceso se estudia exhaustivamente por su potencial aplicación en medicina regenerativa.

El apéndice epidérmico cornificado de los rinocerontes no es un verdadero cuerno porque carece de soporte óseo; en realidad deriva de la epidermis y está formado por túbulos córneos rodeados de células cornificadas sin una disposición ordenada¹²⁵.

¹²⁵ A estas estructuras de los rinocerontes se le han atribuido propiedades curativas contra distintas enfermedades (incluido el SIDA) y afrodisíacas. Estas creencias, totalmente infundadas, llevaron el precio del kilo de estos apéndices córneos de rinocerontes a un valor superior al del kilo de oro. La caza furtiva, para extraerlos generó que tanto la especie africana como la asiática estén en riesgo. Recientemente se han desarrollado técnicas que permiten extraer sustancias odoríferas de estos apéndices que facilitan reconocer la especie a partir de ellos. Tomando como base los resultados obtenidos con esos procedimientos se están generando estrategias, como el uso de perros entrenados, para capturar a los cazadores furtivos.

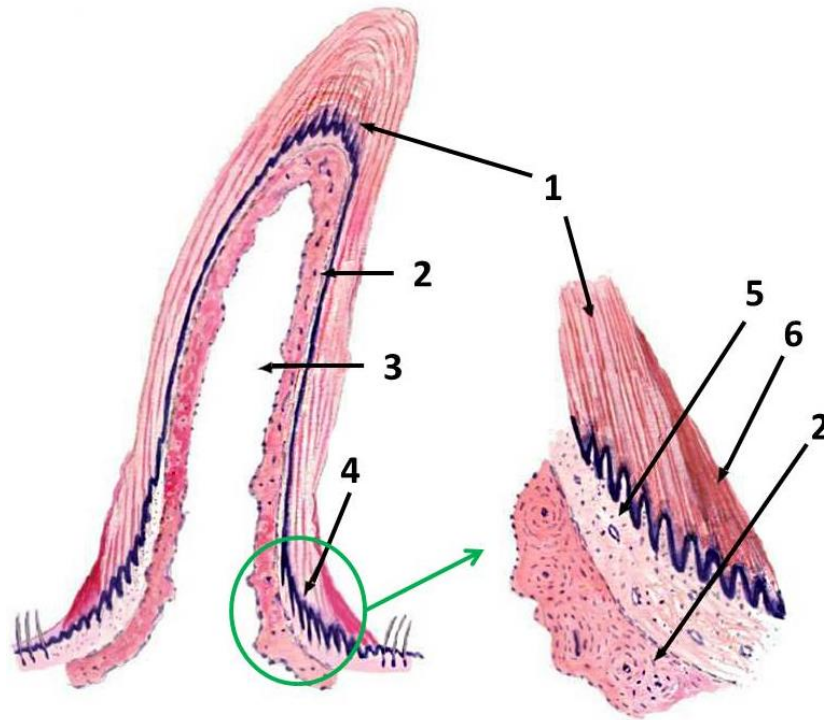


Figura 26. Esquema. Cuerno bovino en corte longitudinal. 1: túbulos córneos.; 2: hueso frontal; 3: seno cornual; 4: papilas; 5: dermis cornual; 6: epiguera. Tomado y modificado de Claver, J. 2016. Gentileza Dr. Juan Claver.

Referencias

- Agarwal, S., y Krishnamurthy, K. (2020). Histology, skin. En: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Alexandre-Pires, G.; Martins, C.; Galvão, A.M.; Miranda, M.; Silva, O.; Ligeiro, D.; Nunes, T. y Ferreira-Dias, G. (2017) Understanding the Inguinal sinus in sheep (*Ovis aries*)—Morphology, secretion, and expression of progesterone, estrogens, and prolactin receptors, *International Journal of Molecular Science*, 18, 1516. DOI: 10.3390/ijms18071516
- Alibardi, L. (2004) Dermo-epidermal interactions in reptilian scales: speculations on the evolution of scales, feathers, and hairs, *Journal of Experimental Zoology*, 302B, pp.365–383. DOI: 10.1002/jez.b.20028.
- Banks W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed. Missouri: Mosby.
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^{ta} ed. Barcelona: Espaxs.
- Bielli, A., Freitas-de-Melo, A., Genovese, P., Villagrán, M. y Ungerfeld, R. (2017) Antler velvet is thicker in adult than in yearling pampas deer (*Ozotoceros bezoarticus*): a histological study, *Folia Morphologica*, 76(2), pp. 269–276. DOI:10.5603/FM.a2016.007.
- Brown, T. M. y Krishnamurthy, K. (2020). Histology, dermis. En: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing.

- Brüel, A., Christensen, E.I., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Candi, E., Schmidt, R. y Melino, G. (2005) The cornified envelope: a model of cell death in the skin, *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 6(4), pp. 328–340. DOI:10.1038/nrm1619.
- Chamut, S., Cancino, A.K. y Black-Decima, P. (2016) The morphological basis of vicuña wool: Skin and gland structure in *Vicugna vicugna* (Molina 1782), *Small Ruminant Research*, 137, pp. 124–129. DOI: 10.1016/j.smallrumres.2016.03.010.
- Claver, J. (2016). *Sistema tegumentario. Temas de Histología Veterinaria*. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA.
- Collitt, C.C. (2016). *The illustrated horse's foot: a comprehensive guide*. Amsterdam: Elsevier.
- Costanzo, A., Fausti, F., Spallone, G., Moretti, F., Narcisi, A. y Botti, E. (2015) Programmed cell death in the skin, *The International Journal Developmental Biology*, 59(1-3), pp. 73–78. DOI:10.1387/ijdb.
- Daradka, M., y Pollitt, C. C. (2004) Epidermal cell proliferation in the equine hoof wall, *Equine Veterinary Journal*, 36(3), pp. 236-241. DOI: 10.2746/0425164044877198.
- Ebara, S., Kumamoto, K., Matsuura, T., Mazurkiewicz, J. E. y Rice, F. L. (2002) Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle–sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study, *Journal of Comparative Neurology*, 449(2), pp.103-119. DOI: 10.1002/cne.10277
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D. W. (1995). *Tratado de Histología*. 12^{ma} ed. Boston: Interamericana Mc Graw Hill.
- Fleis, R. I. y Scott, D. W. (2010) The microanatomy of healthy skin from alpacas (*Vicugna pacos*), *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22(5), pp. 716–719. DOI: 10.1177/104063871002200507
- Floyd, A. E. y Mansmann, R. A. (2009). *Podriatría Equina*. Buenos Aires: Editorial Inter-médica.
- Freeman, S. C., & y Sonthalia, S. (2020). Histology, Keratohyalin Granules. En: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Ham, A. W. y Cormack, D. H. (1983). *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Heckeberg N. S. (2017) Origination of antlerogenesis. *Journal of Morphology*, 278(2), pp. 182–202. DOI:10.1002/jmor.20628.
- Hieronimus, T. L., Witmer, L. M y Ridgely, R. C. (2006) Structure of white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) horn investigated by X-ray computed tomography and histology with implications for growth and external form, *Journal of Morphology*, 267(10), pp.1172–1176. DOI: 10.1002/jmor.10465.
- Houben, E., De Paepe, K. y Rogiers, V. (2007) A keratinocyte's course of life. *Skin Pharmacology and Physiology*, 20(3), pp. 122–132. DOI:10.1159/000098163.
- Junqueira, L.C., & y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{da} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.

- Khamas, W. A., Smodlaka, H., Leach-Robinson, J. y Palmer, L. (2012) Skin histology and its role in heat dissipation in three pinniped species, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54(1), pp. 1–10. DOI: 10.1186/1751-0147-54-46
- Krmpotic, C. M., Carlini, A. A., Galliari, F. C., Favaron, P., Miglino, M. A., Scarano, A. C. y Barbeito, C. G. (2014) Ontogenetic variation in the stratum granulosum of the epidermis of *Chaetophractus vellerosus* (Xenarthra, Dasypodidae) in relation to the development of cornified scales, *Zoology*, 117(6), pp. 392-397. DOI: 10.1016/j.zool.2014.06.003
- Krmpotic, C. M., Laube, P. F. A., Barbeito, C. G., Pombo, M. T., Scarano, A. C., Loza, C. M. y Carlini, A. A. (2020) Morphological diversity of facial vibrissae in *Chaetophractus vellerosus* (Mammalia, Xenarthra, Dasypodidae) and differential mechanoperception, *Zoology (Jena, Germany)*, 140. DOI: 10.1016/j.zool.2020.125773.
- Krmpotic, C. M., Loza, C. M., Negrete, J., Scarano, A. C., Carlini, A. A., Guerrero, A. y Barbeito, C. G. (2018) Integument in Antarctic seals: A comparative study and its relation to extreme environment, *Acta Zoologica*, 99(3), pp.281-295. DOI:10.1111. /azo.12212.
- Lacolla, D., Lacolla, M., Corredera, C. y Buey, V (2017) Estructura histológica de la piel de los camélidos sudamericanos, *Ciencia Veterinaria*, 12(1), pp. 8-15.
- Liem, K. F., Bemis, W. E., Walker, W. F. y Grande, L. (2001). *Functional Anatomy of the Vertebrates: an Evolutionary Perspective*. San Diego: Harcourt College Publishers.
- Menon, G. K., Grayson, S., Brown, B. E. y Elias, P. M. (1986) Lipokeratinocytes of the epidermis of a cetacean (*Phocena phocena*), *Cell and Tissue Research*, 244(2), pp. 385-394. DOI: 10.1007/BF00219214.
- Miller, W.H., Griffin C.E. y Campbell, K.L. (2012). *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 7^{ma} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Mills, J. A., Zarlenga, D. S. y Dyer, R. M. (2009) Bovine coronary region keratinocyte colony formation is supported by epidermal-dermal interactions, *Journal of dairy science*, 92(5), pp. 1913–1923. DOI:10.368/jds.2008-1422.
- Noly, C. y Colombo, S. (2020). *Feline Dermatology*. Berlin: Springer
- Reeb, D., Best, P. B. y Kidson, S. H. (2007) Structure of the integument of southern right whales, *Eubalaena australis*, *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 290(6), pp. 596-613. DOI: 10.1002/ar.20535.
- Reep, R. L., Marshall, C. D., & y Stoll, M. L. (2002) Tactile hairs on the postcranial body in Florida manatees: a mammalian lateral line?, *Brain, Behavior and Evolution*, 59(3), pp. 141-154. DOI: 10.1159/000064161.
- Sisson, S. y Grossman, J. D (1982). *Anatomía de los Animales Domésticos*. 5^{ta} ed. Amsterdam: Elsevier.
- Sokolov, V. (1982). *Mammal Skin*. California: University of California Press.
- Szuwart, T., Kierdorf, H., Kierdorf, U. y Clemen, G. (2002) Histochemical and ultrastructural studies of cartilage resorption and acid phosphatase activity during antler growth in fallow deer (*Dama dama*), *The Anatomical Record*, 268(1), pp. 66–72. DOI:10.1002/ar.10135.

- Trautman, A. y Lieber, D.T. (1942). *Histología y Anatomía Microscópica Comparada de los Animales Domésticos*. Barcelona: Labor.
- Weiss. L. (1986). *Histología*. 5^a ed. Buenos Aires: El Ateneo.
- Welsch, U. (2014). *Sobotta, Histología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Referencias de figuras

- Figuras. 1, 2 C, 3, 6, 8, 9 y 12: Autor: Méd. Vet. Pedro Fernando Andrés Laube.
- Figuras. 2 A-B, 4, 5, 10, 11, 13, 14 y 15: Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV.
- Figuras. 16, 18 y 19 izquierda: Piezas anatómicas pertenecientes a la Colección Histórica del Museo de Anatomía Veterinaria “Dr. Víctor Manuel Arroyo”, FCV-UNLP. Gentileza Dr. Gustavo Zuccolilli Profesor Titular de Anatomía. FCV UNLP.
- Figuras. 22 derecha y 23 derecha: Tomadas y modificadas de: Lindsey Field: The study of the equine hoof URL: <https://www.facebook.com/HoofStudies/> . Gentileza: Lindsey Field.
- Figuras. 17, 19 derecha, 20, 21, 22 izquierda, 23, 24 y 25: Tomados y modificados de Claver, J. (2016). Sistema tegumentario. Temas de Histología Veterinaria. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Gentileza: Dr. Juan Claver. Profesor Adjunto de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA.

CAPÍTULO 23

Sistema sensorial

*Cecilia M. Krmpotic, Cleopatra Mara Loza, Renata Zarza,
Claudio G. Barbeito y Vania Parada*

Introducción

Los sentidos conectan a los animales con el mundo que los rodea. Los mamíferos poseemos cinco sentidos: visión, audición, tacto, gusto y olfato. Los tres primeros reciben señales físicas desde el medio ambiente y los dos restantes mensajes químicos. Los sentidos son mecanismos fisiológicos que permiten percibir lo que está alrededor, así como determinados estados internos del organismo. Para ello se necesitan **estructuras capaces de recibir** un estímulo y transformarlo en un impulso nervioso; **nervios** que transporten ese impulso hasta el sistema nervioso central y **áreas** de este último que procesan esta información. Por ejemplo, la visión requiere de un órgano, el ojo, que capta el estímulo y lo transforma en información capaz de ser interpretada por el sistema nervioso. El nervio óptico surge desde el globo ocular y transmite el estímulo hasta el área visual de la corteza cerebral. De la misma manera, la audición también requiere de un órgano receptor, el oído y del nervio auditivo que se origina desde su parte interna del mismo y también lleva el estímulo hasta una región distinta de la corteza cerebral.

El tacto, el gusto y el olfato poseen receptores que forman parte de órganos que tienen, además, otras funciones. Los receptores del tacto son cutáneos y se describen en el capítulo de sistema tegumentario; los corpúsculos gustativos se analizan con el sistema digestivo y la mucosa olfatoria con el sistema respiratorio. En este capítulo se incluyen el ojo y el oído, órganos especiales que son los responsables de la visión, y de la audición y el equilibrio, respectivamente.

Ojo

Todos los vertebrados tienen un par de ojos funcionales, excepto algunas especies de peces abisales, que habitan en ambientes marinos a grandes profundidades, con ausencia absoluta de luz, o bien en ambientes acuáticos de baja visibilidad (por ejemplo, las profundidades marinas). En algunas especies de vertebrados cavícolas (aquellos que construyen cuevas y viven en ellas casi permanentemente) se han reducido los ojos secundariamente. En el caso particular de los mamíferos, los ojos sufren una regresión extrema en el roedor *Spalax ehrenbergi*, en quien los rudimentos oculares se encuentran debajo de la piel y no pueden detectar la luz.

Los ojos permiten captar los estímulos lumínicos y transformarlos en un impulso nervioso que llega al cerebro donde se genera una impresión visual consciente. La posición de los ojos en la cabeza representa una compensación entre la amplitud del campo visual y la percepción de profundidad. En la visión monocular, los ojos se ubican lateralmente, el campo de visión total es extenso y los campos visuales no se superponen. La visión monocular permite ver una gran parte de su entorno y detectar posibles amenazas en la mayoría de las direcciones. La visión monocular estricta en la que los campos visuales de los dos ojos están completamente separados es poco frecuente, ocurre por ejemplo, en ballenas. El campo visual se superpone en animales con visión binocular, como la mayoría de los vertebrados, incluidos todos los mamíferos domésticos. Dentro del área de superposición, los dos campos visuales se fusionan en una sola imagen, posibilitando una visión estereoscópica, que permite percibir la profundidad y el relieve.

El ojo es un órgano sensorial complejo, que comprende al globo ocular y estructuras anexas o accesorias: la conjuntiva, los párpados, las pestañas, el nervio óptico, los músculos extrínsecos al ojo, el tejido conectivo de la órbita y el aparato lagrimal.

La pared del **globo ocular** está compuesta por **tres túnicas** concéntricas (**Fig. 1**). La más externa es la túnica **fibrosa** que comprende la esclerótica o esclera (blanca y opaca), la córnea (transparente) y el limbo esclerocorneal que constituye el límite entre ambas regiones. La túnica media denominada **vascular** o úvea incluye a la coroides, el cuerpo ciliar y el iris (los epitelios de estos dos últimos en realidad corresponden a la túnica interna). La más interna es la túnica **nerviosa** o retina que comprende el epitelio pigmentario, la retina nerviosa (que en conjunto forman la porción sensorial de la retina) y los epitelios del cuerpo ciliar y el iris (que constituyen la porción ciega de la retina) Además, el globo ocular posee una lente, el **crystalino**.

En el interior del globo ocular se encuentran distintos compartimientos o cámaras. La **cámara anterior** se encuentra entre la córnea y el iris, esta cámara contiene un líquido: el **humor acuoso**. La **cámara posterior** se encuentra entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino y también contiene humor acuoso (**Fig. 1**). El espacio que existe entre la superficie posterior del cristalino y la retina nerviosa es la **cámara vítrea** que está ocupada por una masa transparente y gelatinosa que se denomina **cuerpo vítreo** (**Fig. 1**). La córnea, el humor acuoso, el cristalino y el cuerpo vítreo constituyen los **medios de difracción** o aparato dióptrico del ojo que la luz atraviesa hasta alcanzar la retina. Estos medios evitan la dispersión de los rayos lumínicos y facilitan su llegada a los fotorreceptores localizados en la retina sensorial.

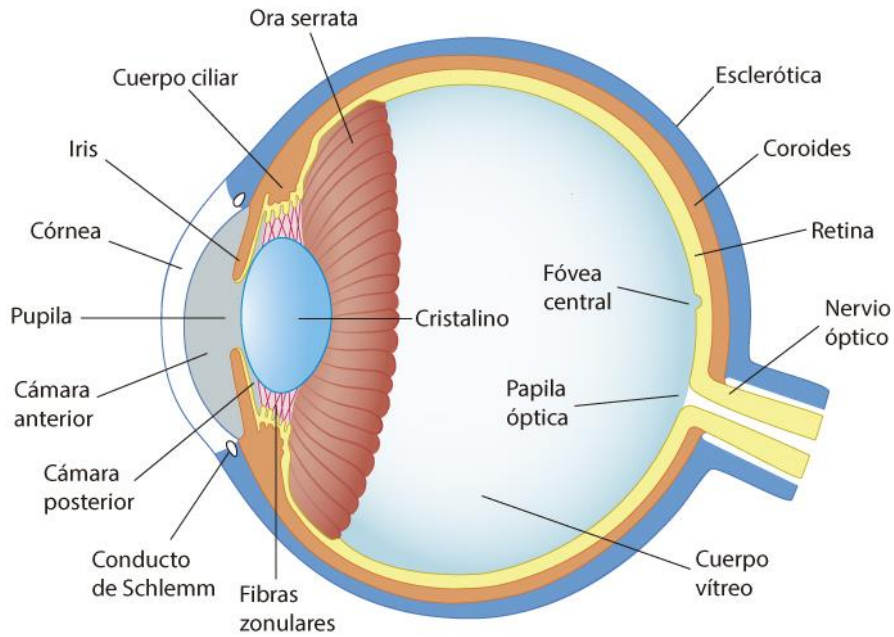


Figura 1. Estructura general del globo ocular. Celeste y blanco: túnica fibrosa; naranja: túnica vascular; amarillo: túnica nerviosa. Autora: Vanía Parada (VP)

Túnica fibrosa

Córnea

Es una estructura avascular, transparente que permite el pasaje de la luz. Está conformada por cinco capas (**Fig. 2**).

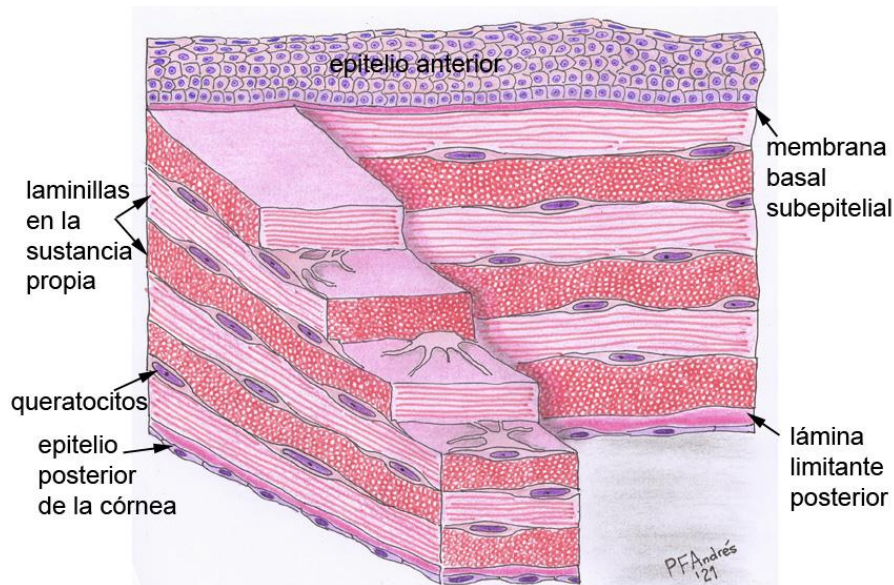


Figura 2. Córnea. Representación tridimensional de las características ultraestructurales. Autor: Pedro Fernando Andrés Laube (PFAL).

1. Epitelio anterior: es un tejido epitelial plano estratificado no cornificado, es continuo con el epitelio de la conjuntiva en la periferia. Las células basales son cilíndricas bajas con núcleos redondeados u ovoides; las superficiales son planas y poseen microvellosidades que participan en la retención de una película humectante de lágrimas sobre toda la superficie corneal (**Fig. 3**). Los núcleos de las células corneales contienen ferritina, una proteína con hierro que protege a las células epiteliales de lesiones que puede causar la exposición a la radiación UV. El estrato basal del epitelio de la córnea está formado por células con capacidad proliferativa que permiten la sustitución de las células que se pierden por descamación en la superficie del epitelio apical. En el caso de erosiones o ulceraciones en las que muere una gran cantidad de células, migran células que derivan de células madre residentes en la región del limbo, que es el límite entre la córnea y la esclerótica, y no del estrato basal como ocurre en otros epitelios.

2. Membrana basal subepitelial: se ubica subyacente al epitelio anterior de la córnea, consiste en la lámina basal y una capa de fibras reticulares (**Fig. 2 y 3**). En las aves y en los primates esta membrana subepitelial es más gruesa, se denomina **lámina limitante anterior** o capa de Bowman, porque a la membrana basal típica se agrega una la capa más superficial de la sustancia propia modificada, formada por distintos tipos de colágeno.

3. Sustancia propia (estroma): es de tejido conectivo denso regular, compuesta principalmente por láminas de fibras colágenas paralelas entre sí y con respecto a la superficie corneal (**Fig. 2**). En las hendiduras entre las láminas se encuentran fibroblastos aplanados denominados queratocitos, también puede haber linfocitos y macrófagos (**Fig. 2 y 3**). La sustancia fundamental es rica en proteoglicanos corneales. El espaciamiento uniforme de las fibrillas de colágeno, la distribución ortogonal de las laminillas (alternancia de la dirección de las fibrillas en las capas sucesivas) y la ausencia de vasos, son los responsables de la transparencia de la córnea. Normalmente, el estroma de la córnea no contiene vasos sanguíneos ni pigmentos. Los procesos inflamatorios oculares pueden llevar al desarrollo de vasos en esta capa, lo que causa que la córnea pierda su transparencia y se dificulte la visión. La contigüidad del tejido epitelial con tejido conectivo denso es una característica excepcional de la córnea.

4. Lámina limitante posterior (membrana de Descemet): corresponde a la membrana basal engrosada del epitelio posterior, está constituida por colágenos IV, V, VIII, IX y XII (**Fig. 2**).

5. Epitelio posterior de la córnea: es el tejido epitelial plano simple que reviste la lámina limitante posterior de la córnea hacia la cámara anterior (**Fig. 2 y 3**). La función principal de estas células es transportar agua, mediante bombeo hacia afuera de la córnea y al humor acuoso. Como consecuencia de este bombeo se mantiene un grado de hidratación constante en el estroma de la córnea necesario para mantener su transparencia, porque un incremento en la hidratación de los glicosaminoglicanos del estroma aumenta la distancia entre las microfibrillas de colágeno y genera opacidad.

La cornea está muy inervada por ramas del nervio oftálmico. Las terminaciones nerviosas se introducen en el epitelio anterior. Como el estroma carece de vasos sanguíneos, la nutrición ocurre por difusión desde la red capilar pericorneal en la región del limbo y desde el humor

acuoso de la cámara anterior, la difusión desde la película lagrimal no es importante para la nutrición de la córnea aunque es fundamental para mantenerla humectada.

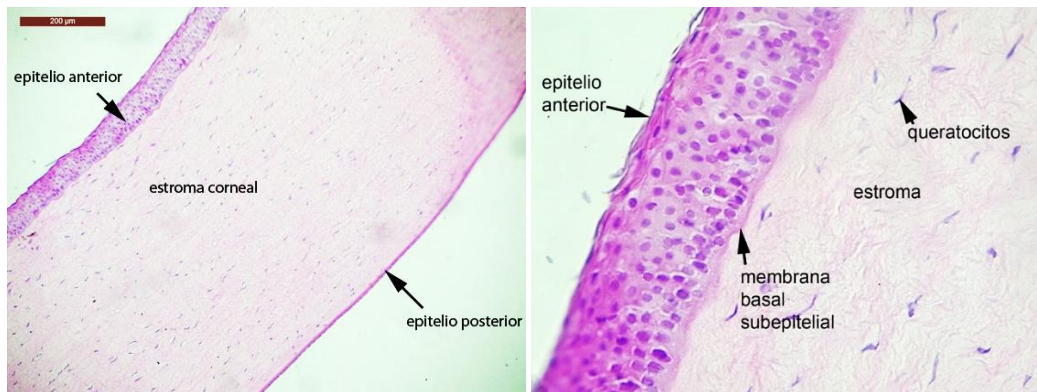


Figura 3. Córnea. Izquierda: 10X; Derecha: 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

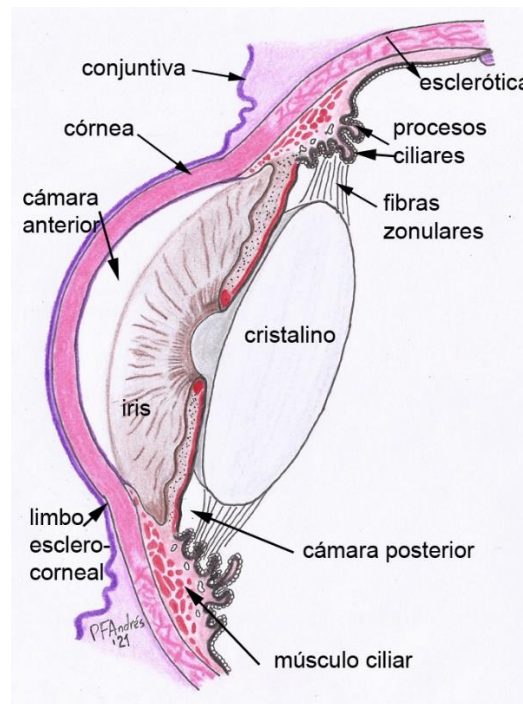


Figura 4. Corte meridional de la parte anterior del globo ocular. Autor: PFAL (ver ref.).

Esclerótica

Esta parte de la túnica fibrosa, a diferencia de la córnea, es opaca, lo que se debe a su mayor contenido de agua, la irregularidad de la disposición de las fibras colágenas y su vascularización. Se compone principalmente de tejido conectivo denso irregular. Corresponde a la parte blanca del ojo, es una túnica fuerte y resistente (**Fig. 1 y 4**). En su parte posterior existe una zona denominada lámina cribosa; es una placa perforada por abundantes orificios pequeños por los que pasan los fascículos nerviosos aislados que conformarán al nervio óptico. Alrededor de la lámina

cribosa existen otros orificios a través de los cuales los vasos sanguíneos y otros nervios se introducen en el globo ocular o salen de él. Posee tres capas que de afuera hacia adentro son: la lámina episcleral, la sustancia propia y la lámina fusca (**Fig. 5**).

1. Lámina episcleral: está formada por tejido conectivo laxo, con mayor cantidad de vasos sanguíneos que las restantes capas.

2. Sustancia propia: es una capa de tejido conectivo denso con fibras colágenas y reticulares, casi avascular, que se continúa hacia adelante con el estroma de la córnea.

3. Lámina fusca o supracoroides: contiene fibras colágenas delgadas y abundantes fibras elásticas, pero lo más característico de esta capa es la gran cantidad de macrófagos y melanocitos, estos últimos le otorgan su nombre (*fuscus* significa oscuro).

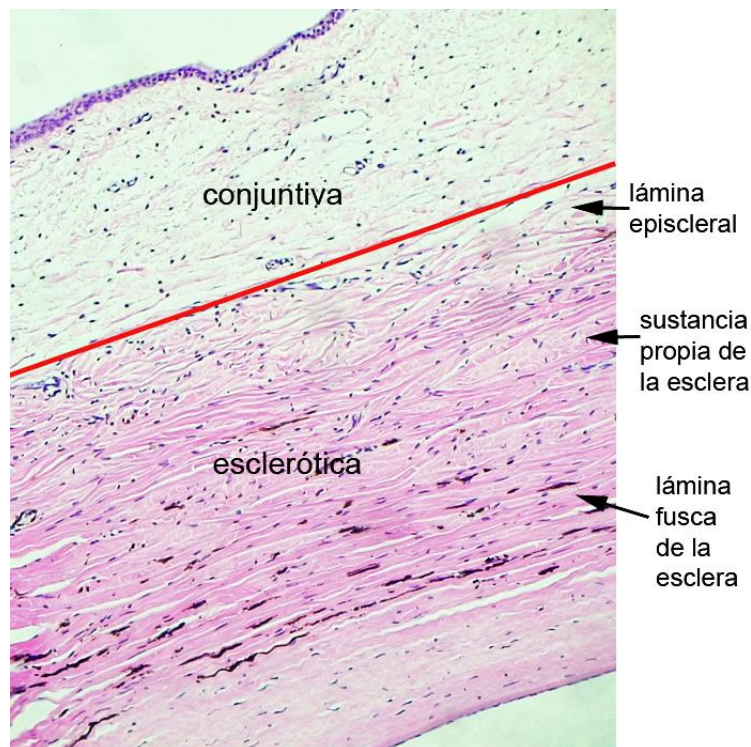


Figura 5. Conjuntiva y esclerótica. HE. 10X. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

Limbo esclerocorneal

Es la zona de transición entre la córnea y la esclerótica. En el límite entre la córnea y la esclerótica la membrana basal subepitelial o la membrana de Bowman, según la especie, desaparece. Además, esta región presenta abundante vascularización. El epitelio anterior aumenta de espesor desde las cinco capas de células de la córnea hasta las diez o doce capas de células de la conjuntiva (anexo del globo ocular) (**Fig. 4**). El limbo está recubierto tanto por células epiteliales de la conjuntiva como del epitelio anterior de la córnea. En la capa basal se encuentran las células madre que reparan el epitelio corneal cuando se lesiona. En el limbo, específicamente en el ángulo iridocorneal, ocurre el drenaje del humor acuoso. Un exceso en la secreción de humor

acuoso o un impedimento de su drenaje puede causar glaucoma (un estado caracterizado por aumento de la presión intraocular por un periodo prolongado, suficiente para causar alteraciones funcionales en la retina o el nervio óptico).

Túnica vascular

Es una túnica que posee abundantes vasos y células con melanina. Se compone de una parte anterior conformada por el cuerpo ciliar y el iris, y una posterior más extensa, la coroides (**Fig. 1**).

Iris

Es la porción anterior de la túnica vascular, forma un diafragma contráctil delante del cristalino y delimita las cámaras anterior y posterior del ojo (**Fig. 1 y 4**). La pupila es el orificio central de este disco delgado. La contracción de los músculos del iris regula el diámetro de apertura pupilar y por consiguiente la cantidad de luz que ingresa al ojo. Normalmente su color varía entre azul muy claro y pardo muy oscuro. Está conformado por cuatro capas (**Fig. 6**).

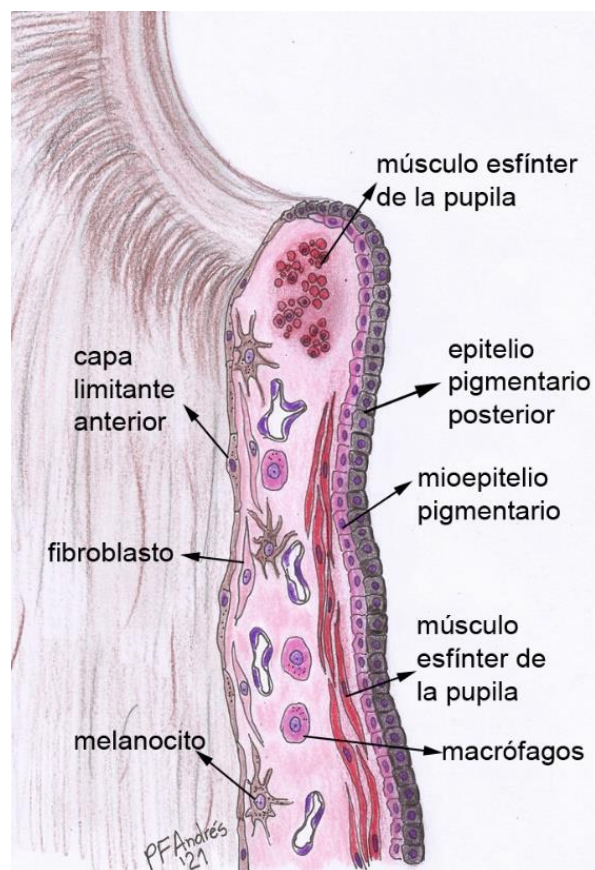


Figura 6. Iris. Autor: PFAL (ver ref.).

1. Capa limitante anterior o lámina marginal anterior: es una modificación de la parte anterior del estroma, contiene fibroblastos que conforman una capa casi continua de células aplanadas que cubre la superficie anterior y contacta con la cámara anterior del ojo. Por dentro de esta capa de fibroblastos los melanocitos forman una capa celular aplanada (**Fig. 6 y 7**).

2. Estroma del iris: está formado por tejido conectivo laxo muy vascularizado e innervado. En el iris se forman dos círculos arteriales; el mayor, constituido por anastomosis de ramas de las arterias ciliares, se ubica en la porción posterior y el menor alrededor de la pupila, los vasos de estos círculos toman una disposición diferente en cada individuo. El estroma posee fibras colágenas muy delgadas, fibroblastos, melanocitos y macrófagos (**Fig. 6 y 7**). Las variaciones en la cantidad de melanocitos del estroma y en su disposición (más superficial o profunda) son responsables de los diferentes colores de los ojos. La constricción de la pupila (miosis) es producida por los miocitos lisos situados en el estroma del iris cerca del borde la pupila, que en conjunto conforman el **músculo esfínter de la pupila** innervado por fibras del sistema nervioso parasimpático (**Fig. 6 y 7**). La miosis ocurre en forma refleja (reflejo fotomotor) en respuesta al aumento de la intensidad de luz; también es importante para la acomodación a la visión cercana (reflejo de acomodación).

3. Mioepitelio pigmentario: se encuentra adyacente al estroma del iris. Está conformado por una capa de células mioepiteliales (**Fig. 6 y 7**). Las porciones apicales (posteriores) de estas células mioepiteliales están cargadas de gránulos de melanina y las porciones basales (anteriores) poseen evaginaciones, con filamentos contráctiles, que se extienden en forma radial y en conjunto forman el músculo dilatador de la pupila del iris. Este mioepitelio está separado del estroma por una lámina basal. Su dilatación (midriasis) ocurre como respuesta a una disminución de la intensidad lumínica y está mediada por el sistema nervioso simpático.

4. Epitelio pigmentado posterior: está conformado por células cilíndricas sumamente pigmentadas (**Fig. 6 y 7**). La lámina basal de estas células se localiza hacia la cámara posterior del ojo. Los gránulos de melanina disminuyen gradualmente hacia la periferia del iris donde las células se continúan con el epitelio ciliar no pigmentado.

El mioepitelio y el epitelio pigmentado constituyen parte de la porción ciega de la retina, que en esta región queda conformada sólo por dos capas celulares.

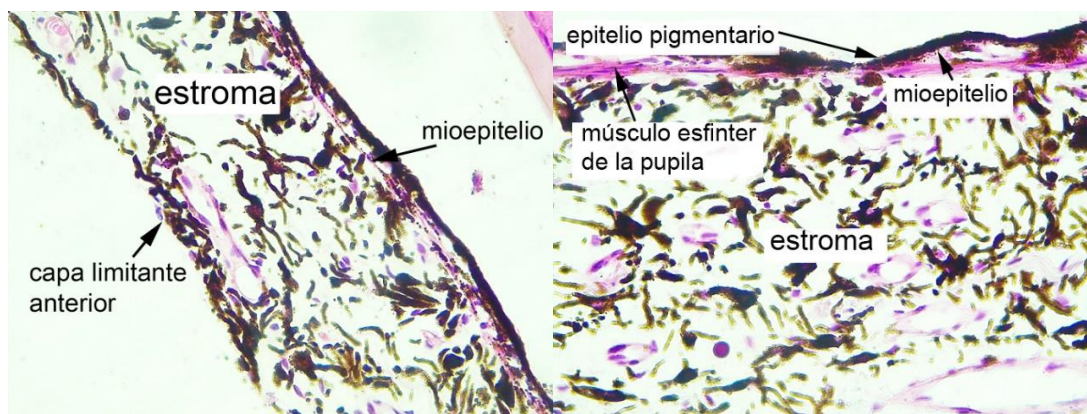


Figura 7. Iris. Izquierda: 10X. Derecha: 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Cuerpo ciliar

Se sitúa entre el iris y la *ora serrata* que es el límite anterior de la coroides (**Fig. 1**). Recibe su nombre por los pliegues radiales denominados **procesos ciliares** entre los cuales surgen las **fibras zonulares** que sostienen el cristalino (**Fig. 1 y 4**). El cuerpo ciliar contiene el músculo de acomodación del cristalino (músculo ciliar). Su estroma está subdividido en una capa externa de músculo liso (el músculo ciliar) y una región vascular interna que se extiende dentro de los **procesos ciliares** que son pliegues de la región vascular interna del cuerpo ciliar (**Fig. 4 y 8**). El cuerpo ciliar (incluidos los procesos ciliares) está cubierto por dos capas de células epiteliales cilíndricas que son parte de la porción ciega de la retina. La capa celular interna del epitelio ciliar tiene una lámina basal localizada hacia el cuerpo vítreo. Las células de esta capa carecen de pigmento (**Fig. 8**). Las células en contacto con el estroma del cuerpo ciliar poseen gran cantidad de melanina y son continuas con la zona pigmentada de la retina (**Fig. 8**). Las fibras zonulares surgen desde la lámina basal de las células epiteliales no pigmentadas de los procesos ciliares y se insertan en la cápsula del cristalino; están constituidas por microfibrillas similares a las que se encuentran en las fibras elásticas, pero sin elastina.

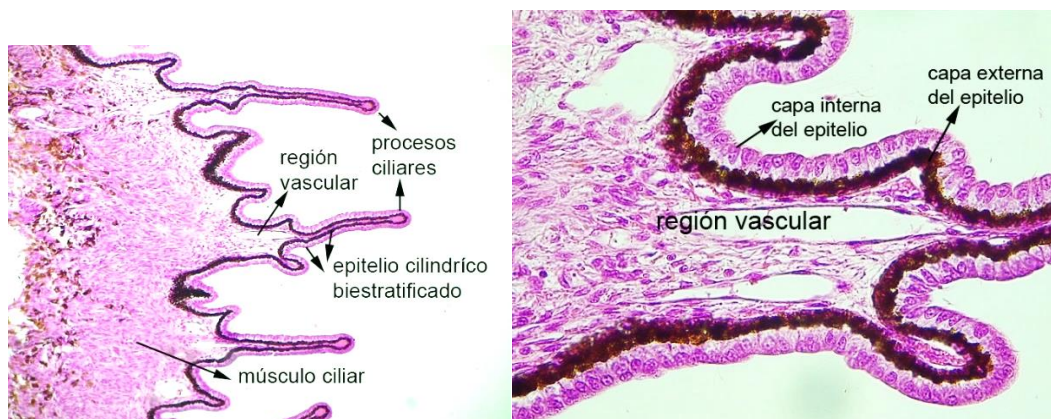


Figura 8. Cuerpo y procesos ciliares. Izquierda: 10X. Derecha: 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

Coroides

La coroides es la porción posterior de la túnica vascular que cubre a la retina sensorial (**Fig. 1**). Por la parte anterior se continúa en el cuerpo ciliar y el iris, mientras que en la parte posterior termina en el disco del nervio óptico (**Fig. 1 y 9**). La *ora serrata* es el límite anterior aserrado de la coroides (**Fig. 1**).

Posee las siguientes capas.

1. Lámina supracoroidea (lámina fusca): se compone de capas planas formadas por fibras de colágeno y elásticas, entre las que se observan numerosos fibroblastos y melanocitos (**Fig. 10**).

2. Sustancia propia: contiene una malla de arteriolas, venas pequeñas y vénulas. La mayoría son vénulas que drenan la red capilar de la lámina coroideocapilar. El espacio entre los vasos

está ocupado por tejido conectivo laxo muy celular con gran cantidad de melanocitos y macrófagos. La melanina de la coroides absorbe la luz que atraviesa la retina de modo que no se refleja hacia los fotorreceptores de la retina interfiriendo la visión.

3. Tapetum lucidum: en algunos grupos de mamíferos se encuentra el *tapetum lucidum* coroidal adyacente a la capa coroidocapilar de la coroides y la lámina basal del epitelio pigmentario. El *tapetum lucidum* es un sistema reflector biológico característico de los ojos de distintos vertebrados. Actúa como un espejo que refleja los rayos luminosos incrementando la sensibilidad visual a niveles bajos de luminosidad; en felinos puede incrementar la luminosidad en un 40 %. El *tapetum lucidum* es responsable de que los ojos de algunos animales, como los gatos y perros, brillen en la oscuridad; está ausente, generalmente, en aquellos animales cuya visión es predominantemente diurna. En herbívoros domésticos (ruminantes y caballo) el *tapetum lucidum* es fibroso, consiste en fibras de colágeno entrecruzadas y pocos fibrocitos. En carnívoros en cambio está formado por células poligonales o rectangulares aplanadas (células tapetales) (**Fig. 9**). La cantidad de capas que lo conforman es variable entre las distintas especies, los perros tienen 15 capas en cambio los gatos poseen 35 capas. Las células tapetales poseen inclusiones en forma de varilla ordenadas paralelamente. En los cánidos se determinó que las varillas poseen zinc en cambio en los gatos contienen riboflavina. La difracción de la luz se debe a la orientación espacial de las varillas (o de las fibrillas de colágeno en herbívoros) esto permite que la luz se refleje en el *tapetum lucidum*. Varios animales de hábitos exclusivamente diurnos carecen de *tapetum lucidum*, por ejemplo, muchos primates (*Homo sapiens*, inclusive), los cerdos y los camélidos.

4. Lámina coroideocapilar: conformada por una densa red de capilares fenestrados. Recibe irrigación de la sustancia propia y drena en sus vénulas. Esta red de capilares nutre la parte periférica de la retina (**Fig. 10**).

5. Lámina basal (membrana de Bruch): es una lámina basal engrosada que separa el epitelio pigmentario de la retina de la lámina coroideocapilar. En su parte posterior la coroides se encuentra unida al disco del nervio óptico porque el tejido conectivo de la coroides se continúa con la piamadre y aracnoides que rodean el nervio óptico (**Fig. 10**).

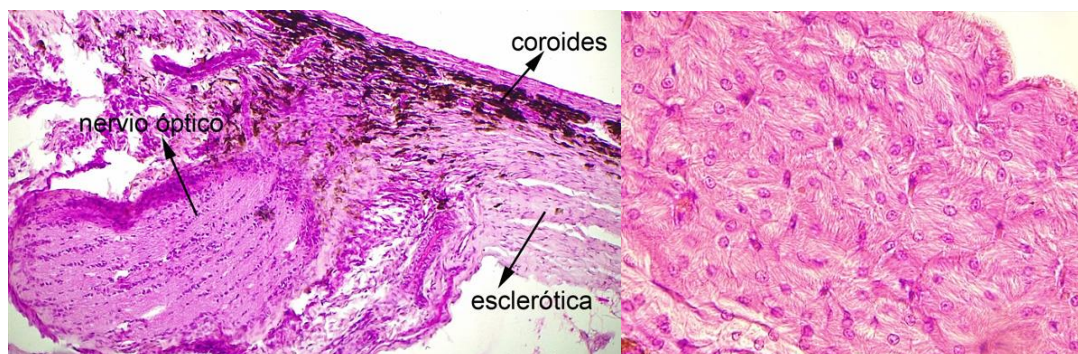


Figura 9. Izquierda: tunicas del ojo y origen del nervio óptico. 10X. HE. Derecha: tapetum lucidum. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

Túnica nerviosa

La **retina** es la túnica interna del ojo, posee una **porción ciega** (constituida por los epitelios del cuerpo ciliar y del iris, ya descriptos) y una **sensorial**. La retina sensorial se divide en una **capa pigmentaria** y una **parte nerviosa** o neural. La capa pigmentaria es un epitelio simple y pigmentado (**Fig. 10**). La parte nerviosa contiene un neuroepitelio, formado por los fotorreceptores sensibles a la luz, y varios tipos de neuronas (que se disponen formando capas). Esta parte nerviosa ocupa los dos tercios posteriores de la retina que se extienden hasta la *ora serrata* (**Fig. 1**). En dirección anterior la parte nerviosa se reemplaza por un epitelio simple que, junto con el epitelio pigmentario, se continúa sobre el cuerpo ciliar y el iris como la porción ciliar de la retina y la porción iridiana de la retina (que en conjunto constituyen porción ciega de la retina). El **nervio óptico** se origina a partir de los axones provenientes de uno de los tipos de neuronas de la retina: las células ganglionares. Este nervio egresa del globo ocular en un sitio denominado **papila óptica** o disco del nervio óptico, en esa zona la retina carece de elementos sensibles a la luz por lo que recibe el nombre de punto ciego. La **fóvea central** es una depresión poca profunda por fuera de la papila óptica y es la región de mayor agudeza visual. Una zona con pigmentación amarillenta llamada *mácula lútea* rodea la fóvea central. Esta última es la región de la retina que contiene la mayor concentración y la disposición mejor ordenada de los fotorreceptores, lo que le otorga la gran sensibilidad visual. La retina contacta con la coroides mediante la lámina basal de la coroides que se considera parte de la túnica vascular pero que en realidad corresponde a la membrana basal del epitelio pigmentario. Las neuronas y células gliales pueden clasificarse en cuatro grupos de variedades celulares: **células fotorreceptoras** o neuroepiteliales que son los conos y bastones de la retina; **neuronas de conducción** que son las células bipolares y las células ganglionares; **neuronas de asociación y otras neuronas** que son las células horizontales y las amacrinas; **células de la glía** que son las células de Müller, las células de la microglia y los astrocitos. Los cuerpos y las prolongaciones de estas variedades celulares se disponen en diez capas en la retina sensorial (**Fig.10**).

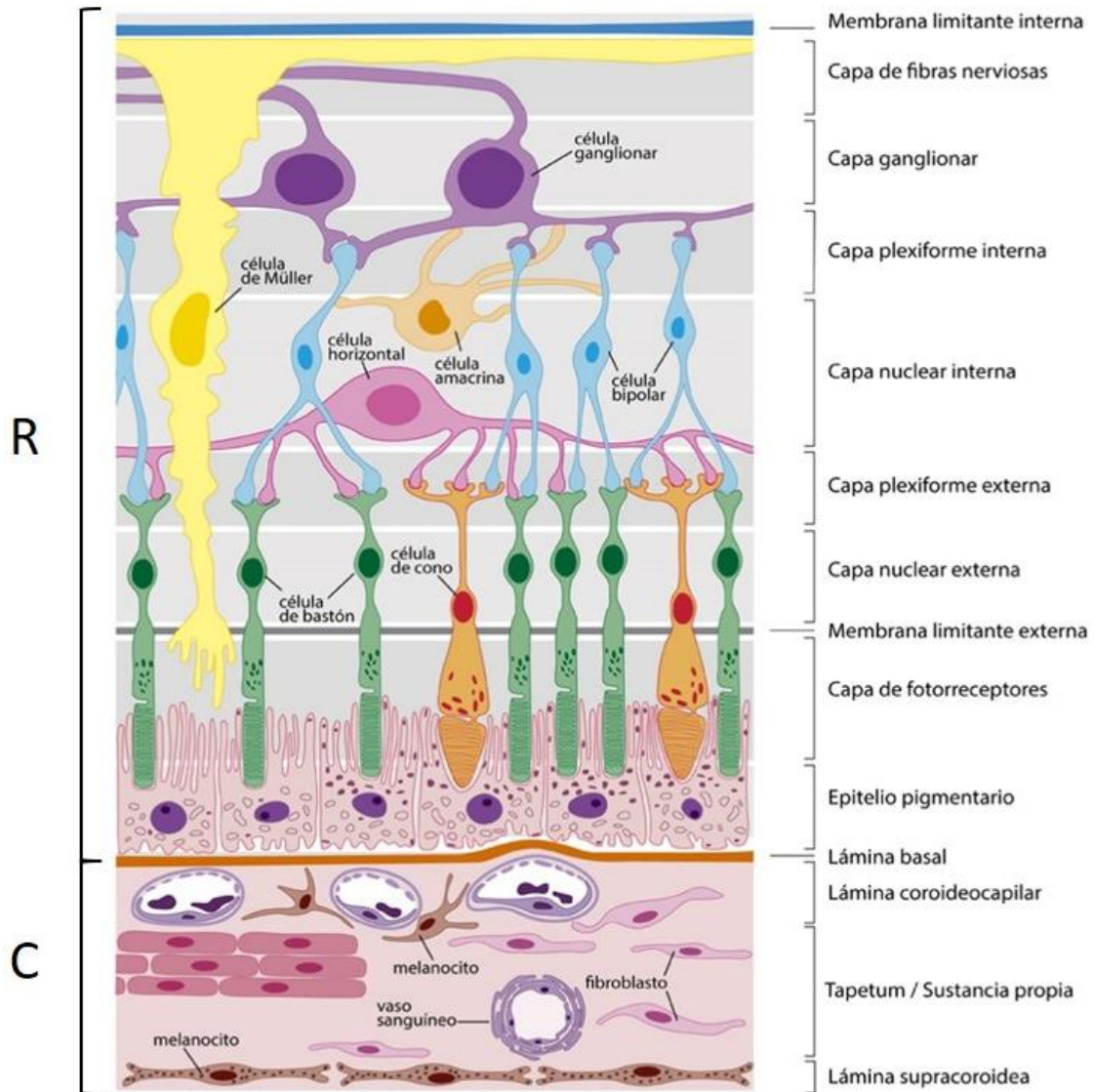


Figura 10. Capas y tipos celulares de la retina (R) y de la coroides (C). Autora: VP (ver ref.).

Neuronas de la túnica nerviosa

Los **fotorreceptores** son células especializadas en captar la luz y generar una señal nerviosa (fototransducción). Los mamíferos son los únicos vertebrados que poseen fotorreceptores solamente en el ojo (la presencia de fotorreceptores cutáneos explica los cambios de color rápidos que se observan en algunas especies de peces, anfibios y reptiles). Además, en los mamíferos no se desarrolla, como en reptiles y anfibios, el denominado “ojo parietal” relacionado con la glándula pineal y que contiene fotorreceptores.

Los fotorreceptores que se encuentran en la retina son de dos tipos: **conos** y **bastones** (Fig. 11). Los bastones son más altos que los conos y llegan a medir 100 µm. Ambos tipos de fotorreceptores poseen características semejantes, pero también grandes diferencias estructurales y funcionales. Los fotorreceptores poseen un **segmento externo** (por las diferencias en su

forma se les otorga el nombre de conos o de bastones) hacia el epitelio pigmentario, un **segmento interno** que a su vez se divide en el elipsoide y el mioide, un **cuerpo celular** donde se ubica el núcleo y una **fibra interna** que culmina en la terminal sináptica (**Fig. 11**).

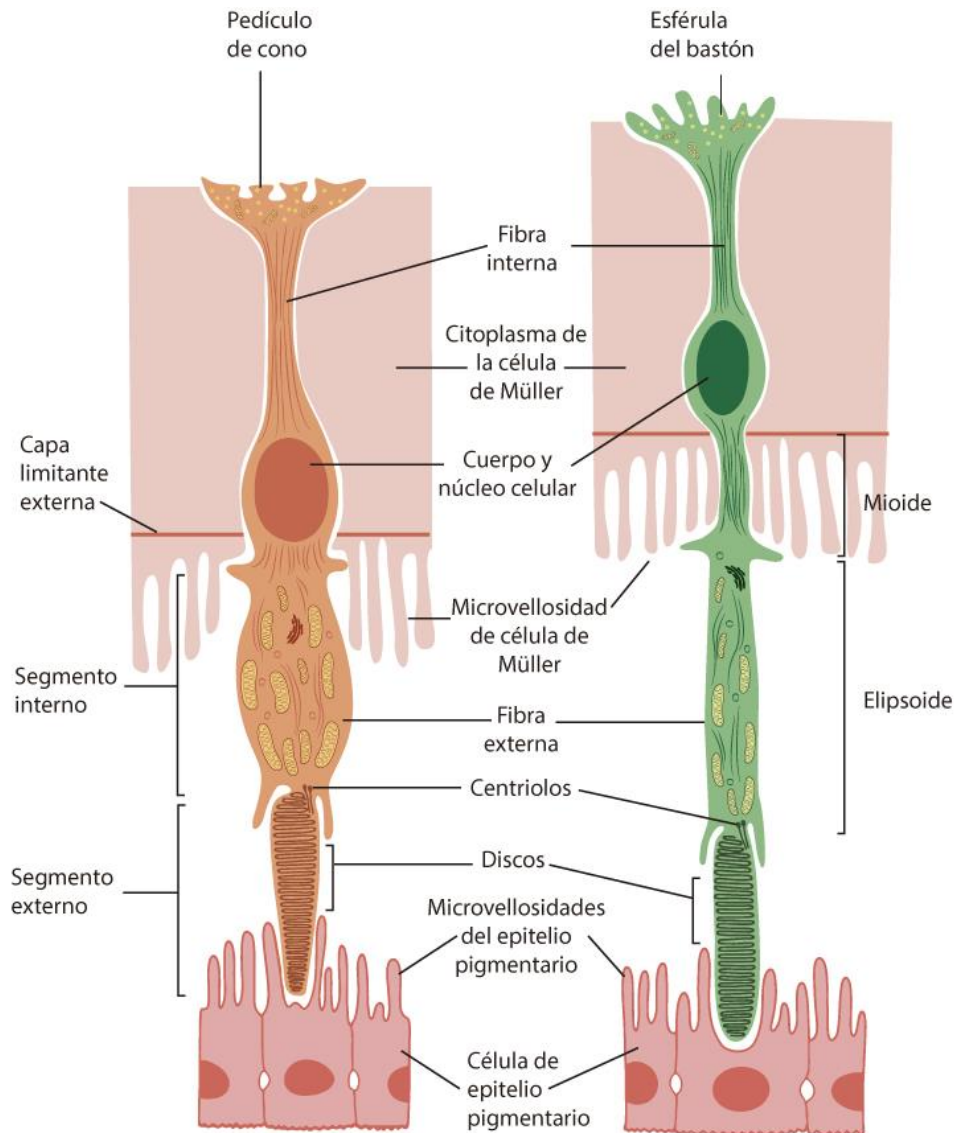


Figura 11. Ultraestructura de un cono (naranja, izquierda) y de un bastón (verde, derecha). Autora: VP (ver ref.).

El segmento externo contiene los **pigmentos visuales** que se localizan en estructuras membranas apiladas denominadas **discos**. En la porción más externa del segmento interno se ubican un par de centriolos desde los que surge un cilio de conexión ubicado en la delgada zona de citoplasma que une ambos segmentos. El elipsoide posee mitocondrias, que le otorgan acidofilia; el retículo endoplásmico, en especial el rugoso, está muy extendido en el mioide, que es basófilo. El cuerpo celular contiene al núcleo y al complejo de Golgi. La fibra interna es un corto axón con una terminal sináptica de diferente forma según el tipo de fotorreceptor: esférula en el bastón y pedículo en el cono (**Fig. 11**).

Los **bastones** son sensibles a intensidades lumínicas muy bajas, por eso son fundamentales para la **visión nocturna**. No participan de la visión cromática, solo permiten diferenciar tonos de

grises con luz tenue. La **luz brillante** estimula a los **conos**, de los que existen distintas variedades que responden a distintas longitudes de onda y, por lo tanto, son los responsables de la **diferenciación de colores**. Los mamíferos pueden tener hasta tres tipos de conos, cada uno con un pigmento diferente con distinta absorción en diferentes partes del espectro lumínico. Así, existen conos sensibles a la luz azul, verde y roja. La visión en colores es el resultado de las distintas combinaciones de estos tres tipos de conos. Algunos pocos mamíferos, como los mapaches, tienen visión monocromática porque poseen un solo tipo de cono. La mayoría de los mamíferos, incluidos todos los domésticos, poseen visión dicromática con dos tipos de conos. Los perros tienen conos sensibles a las regiones azul y amarilla del espectro luminoso. Los mamíferos con visión tricromática, como algunos primates incluido el ser humano, tienen los tres tipos de conos sensibles a las regiones roja, verde y azul del espectro luminoso. En los carnívoros y en muchos primates existen conos que poseen criptocromo 1, una flavoproteína que es sensible a la luz azul, que probablemente no actúe como un pigmento adicional para la percepción del color, sino que perciba el campo magnético de la tierra.

Algunos mamíferos como ciertas especies de roedores pueden reconocer la luz ultravioleta, a la que el ojo humano es insensible. Además, los conos son los responsables de la **agudeza visual** por su alta resolución espacial. Los bastones son alrededor de 20 veces más abundantes que los conos; sin embargo, en la zona central de la fovea, la región de más sensibilidad visual, la totalidad de los fotorreceptores son conos.

El mecanismo de fototransducción está mejor estudiado en los bastones. Se inicia por la acción de la luz sobre un pigmento llamado **cis-retinal**. Este pigmento se encuentra unido a una proteína del grupo de las opsinas (la **rodopsina**) en las membranas de los discos y en la membrana plasmática del segmento externo. Cuando la luz activa al cis-retinal este pasa a su forma trans y transforma a la rodopsina en metarrodopsina, que inicia una cascada de reacciones que lleva a la formación de AMPc y cierre de canales de Na⁺. Como el Na⁺ sigue siendo expulsado por la bomba de Na⁺ y K⁺, la célula se hiperpolariza. Los fotorreceptores, a diferencia de la mayoría de las neuronas, se activan con la hiperpolarización. Esta activación genera un impulso nervioso que será luego transmitido a otras células de la retina mediante sinapsis. Las células pigmentarias fagocitan los discos que se van desgastando (se renuevan aproximadamente cada diez días) y además reactivan al trans-retinal para que vuelva a su forma de cis-retinal y pueda participar de una nueva reacción. El retinal deriva del retinol que es la **vitamina A**, ese es uno de los motivos por los cuales ella es fundamental para la visión.

Los fotorreceptores realizan sinapsis con dos tipos de neuronas: las células bipolares y las horizontales (**Fig. 10**). Las **células bipolares** se denominan así porque poseen dos terminaciones nerviosas muy similares, de las cuales una funciona como dendrita (la externa) y otra como axón (la interna). Existen distintos tipos de células bipolares, una célula bipolar puede recibir información de 15-30 bastones, pero de un solo cono. Las células bipolares pueden transmitir señales de encendido y apagado, lo que es muy importante para la generación de la imagen. Los axones de las células bipolares que hicieron sinapsis con conos hacen sinapsis con una célula ganglionar. Las **células horizontales**, son interneuronas que reciben este nombre porque

se disponen perpendicularmente al resto de las células, son neuronas que regulan la actividad de los fotorreceptores mediante sinapsis de tipo inhibitorio. Las células horizontales también realizan sinapsis entre ellas. Las células **amacrinas** carecen de axón, tienen función regulatoria sobre las células ganglionares y en la vía proveniente de los bastones actúan como intermediarias entre las células bipolares y las ganglionares.

Las **células ganglionares** son neuronas multipolares grandes cuyos axones salen desde la retina hacia el cerebro formando parte del nervio óptico. Poseen un núcleo redondeado poco teñido, con nucléolo prominente y áreas basófilas (sustancia tigróidea) en su citoplasma (**Fig. 10**).

Capas de la retina

A partir de la disposición de sus células y de los contactos entre ellas, en la retina sensorial se encuentran las siguientes capas: epitelio pigmentario, capa de conos y bastones, membrana limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de las células ganglionares, capa de fibras del nervio óptico, membrana limitante interna (**Fig. 10 y 12**).

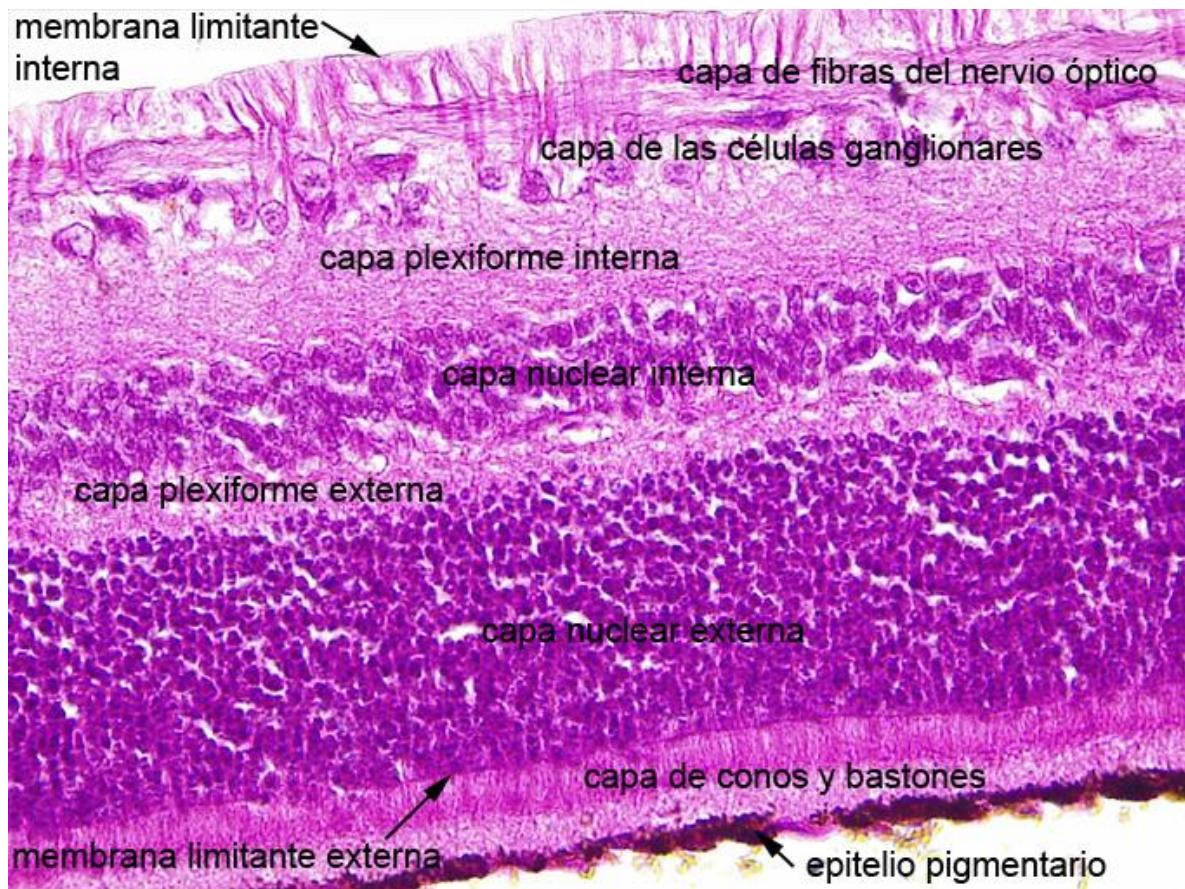


Figura 12. Retina. 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología. FCV-UNLP.

Epitelio pigmentario. Es la capa más externa de la retina sensorial. Se extiende desde la periferia del disco del nervio óptico hasta la *ora serrata* donde se continua con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar. Está conformado por células cúbicas que poseen microvellosidades que rodean las evaginaciones de los conos y bastones (**Fig. 10, 11 y 12**). Las células se localizan por dentro de la lámina basal de la coroides, que es en realidad su lámina basal. La melanina de este epitelio absorbe parte de la luz que atraviesa la retina nerviosa para impedir su reflexión y el brillo resultante. También es un componente importante de la barrera hematorretiniana que regula el pasaje de moléculas desde la sangre a la retina. Esta barrera está formada por las uniones ocluyentes entre células endoteliales de los vasos de la retina y por las uniones ocluyentes entre las células del epitelio pigmentario. Las células del epitelio pigmentario resintetizan el pigmento visual de los fotorreceptores y eliminan, mediante fagocitosis, los discos membranosos de los conos y bastones.

Capa de conos y bastones o de fotorreceptores. Contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras (**Fig. 10, 11 y 12**). La denominación de cono y bastón se debe a la forma del segmento externo que en los bastones es largo y delgado y en los conos es corto y ancho. Los conos y bastones se disponen en forma paralela y regular, lo que se observa como una estríación paralela, perpendicular al epitelio pigmentario.

Membrana limitante externa. Corresponde al límite superficial apical de las células de Müller. No es una verdadera capa sino una hilera de extremos apicales de las células de Müller (el extremo que se orienta hacia el epitelio pigmentario) unidos por *zonula adherens* entre sí y con los bastones y los conos contiguos (**Fig. 10 y 12**).

Capa nuclear externa. Contiene los núcleos de los conos y los bastones rodeados por escasa cantidad de citoplasma (**Fig. 10 y 12**). Los núcleos de los conos son más laxos y grandes que los de los bastones, pero estos últimos se encuentran en mayor cantidad.

Capa plexiforme externa. Corresponde a las fibras internas de los conos y bastones y las prolongaciones de las células horizontales, amacrinas y bipolares con las que establecen sinapsis. En el caso de los bastones, lo habitual es que muchas células fotorreceptoras hagan sinapsis con una célula bipolar y formen redes nerviosas intercomunicadas. Sin embargo, los conos situados en la fóvea central establecen sinapsis con una sola célula bipolar. Las dendritas de las células horizontales realizan sinapsis con las células fotorreceptoras en toda la retina y así contribuyen a formar las conexiones neuronales complejas de esta capa (**Fig.10**).

Capa nuclear interna. Contiene los somas celulares y los núcleos de las células horizontales amacrinas, bipolares y de Müller (**Fig. 10 y 12**). Las células de Müller tienen evaginaciones que rodean las otras células de la retina y completan la mayor parte del espacio entre las neuronas (**Fig. 12**). Los extremos basal y apical de las células de Müller forman las membranas limitantes interna y externa respectivamente (**Fig. 10**).

Capa plexiforme interna. Aquí se establecen las conexiones sinápticas entre los axones de neuronas bipolares y dendritas de células ganglionares (**Fig. 10**). También contiene sinapsis entre las células amacrinas y neuronas bipolares y ganglionares.

Capa ganglionar. La capa ganglionar está compuesta por los somas de las células ganglionares (Fig. 10 y 12).

Capa de fibras del nervio óptico. Contiene los axones de las células ganglionares (Fig. 10 y 12). Los axones de las células ganglionares forman una capa aplanada paralela a la superficie de la retina que no pasa por sobre la fovea, el área de mayor sensibilidad visual

Capa o membrana limitante interna: compuesta por vasallas prolongaciones de las células de Müller (Fig. 10 y 12).

Humor acuoso

El humor acuoso es un líquido de composición y densidad similar a la del plasma que ocupa las cámaras anterior y posterior del ojo (Fig. 4). Se produce en los **procesos ciliares** mediante una combinación de filtración plasmática, difusión y secreción activa por parte de las células epiteliales. Es secretado de manera continua hacia la cámara posterior del ojo desde donde circula hasta la cámara anterior a través de la pupila. Nutre al cristalino, al epitelio posterior de la córnea y al estroma corneal. En el ángulo iridocorneal existe una red trabecular del tejido conectivo de la zona de unión entre esclerótica, córnea e iris desde donde drena la mayor parte del humor acuoso hacia las venas esclerales y desde allí retorna a la circulación sanguínea. Los mamíferos domésticos carecen de un conducto especial para el drenaje del humor acuoso, el conducto acuoso o de Schlem, que existe en otras especies como la humana. Un desbalance en el recambio del humor acuoso, que frecuentemente ocurre debido a obstáculos en su drenaje, puede llevar a que se acumule en exceso lo que genera incremento de la presión intraocular sostenida, condición conocida como glaucoma, que puede originar ceguera.

Cristalino

El cristalino es una estructura biconvexa, avascular y transparente; que funciona como una lente. Está suspendido de los bordes del cuerpo ciliar por las fibras zonulares, originadas del cuerpo ciliar (Fig. 1 y 13). La tracción de las fibras zonulares determina que el cristalino se aplane y la liberación de tensión hace que el cristalino se acomode para refractar los rayos luminosos y que se enfoquen sobre la retina. La acomodación del cristalino consiste en un cambio de forma que lo hace más esférico, lo que permite el enfoque. La cápsula del cristalino es una lámina basal gruesa producida por las células del epitelio anterior un epitelio cúbico simple presente sólo en la superficie anterior del cristalino. En su centro, las células epiteliales están en reposo; sin embargo, en la periferia, cerca del ecuador del cristalino, las células epiteliales proliferan, migran a lo largo de la cápsula posterior del cristalino y se diferencian en las fibras del cristalino maduras que se elongan y pierden todas sus organelas y

los núcleos (**Fig.13**), quedando compuestas por componentes del citoesqueleto y grandes cantidades de proteínas del grupo de las cristalinas.



Figura 13. Cristalino. Izquierda: 10X. Derecha: 40X. HE. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología, FCV-UNLP.

Cuerpo vítreo

El cuerpo vítreo es la sustancia gelatinosa transparente que ocupa la cámara vítrea de la porción posterior del globo ocular (**Fig. 1**) y ocupa la mayor parte de su volumen. El cuerpo vítreo está fijado en forma laxa a las estructuras vecinas, incluida la membrana limitante interna de la retina, y mantiene la forma del ojo. La porción principal del cuerpo vítreo es un gel homogéneo que contiene agua (alrededor del 99 %), fibrillas de colágeno II, glicosaminoglicanos (sobre todo hialuronato) y una pequeña población de células llamadas hialocitos que secretan el hialuronato y tienen propiedades fagocíticas.

Estructuras anexas al globo ocular

Órbita

La órbita es la cavidad ósea en que se encuentra el globo ocular, está revestida por periostio y posee una gran cantidad de tejido adiposo (cuerpo adiposo). Entre este tejido adiposo y el globo ocular se ubica la vaina o fascia del globo ocular (cápsula de Tenon) de tejido conectivo denso.

Conjuntiva

La conjuntiva reviste la superficie interna de los párpados (conjuntiva palpebral) y la superficie anterior del globo ocular alrededor de la córnea (conjuntiva escleral o bulbar) (**Fig. 4 y 14**). La zona de transición entre la conjuntiva escleral y palpebral es el fórnix conjuntival.

La conjuntiva está conformada por un tejido epitelial y una lámina propia. El tejido epitelial varía según la especie y la región conjuntival; puede ser plano estratificado, cilíndrico estratificado o seudoestratificado con células caliciformes, especialmente en la porción palpebral. La secreción de las células caliciformes es un componente de las lágrimas que bañan el globo ocular. En algunas especies como el cerdo y el ser humano, existen acúmulos de células caliciformes que se introducen en el estroma desde el epitelio y forman glándulas intraepiteliales. La lámina propia es de tejido conectivo laxo con abundantes linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; también se encuentran nódulos linfoides. El tejido linfoide asociado con la conjuntiva (CALT) es parte del tejido linfoide asociado con las mucosas. El epitelio conjuntival es más bajo en las regiones en que contacta con los nódulos linfoides y en esas localizaciones es un epitelio asociado con folículos con características funcionales similares al que se encuentra, por ejemplo, en las placas de Peyer. Además, en el CALT se encuentran venas de endotelio alto, importantes para la migración de linfocitos. La presencia de tejido linfoide es fundamental por su función de protección del globo ocular. La conjuntiva es un sitio donde con mucha frecuencia ocurren procesos inflamatorios conocidos como conjuntivitis.

Párpados

Los párpados son estructuras que se encuentran por fuera del globo ocular y lo protegen (**Fig. 14**). Los párpados superior e inferior están recubiertos externamente por piel fina y elástica que puede adaptarse a los movimientos palpebrales. Los párpados poseen en su interior el **tarso**, que es una lámina firme pero flexible formada por tejido conectivo denso con fibras colágenas y elásticas que les sirve como eje y soporte. El lado interno de cada párpado está tapizado por la conjuntiva palpebral. En el borde del párpado se encuentran pelos largos, las pestañas. Las **glándulas tarsales** (glándulas de Meibomio) son glándulas sebáceas alargadas situadas en los párpados (superior e inferior). Las **glándulas sebáceas de las pestañas** son pequeñas glándulas sebáceas modificadas, que se comunican con los folículos donde vierten sus secreciones. La infección bacteriana de estas glándulas sebáceas provoca el orzuelo (lat. *hordeolum*), un enrojecimiento elevado y doloroso de la zona afectada del párpado. Las **glándulas apocrinas de las pestañas** son glándulas sudoríparas pequeñas de conductos excretores sinuosos no ramificados. La función de los párpados es la protección del globo ocular, especialmente de la córnea.

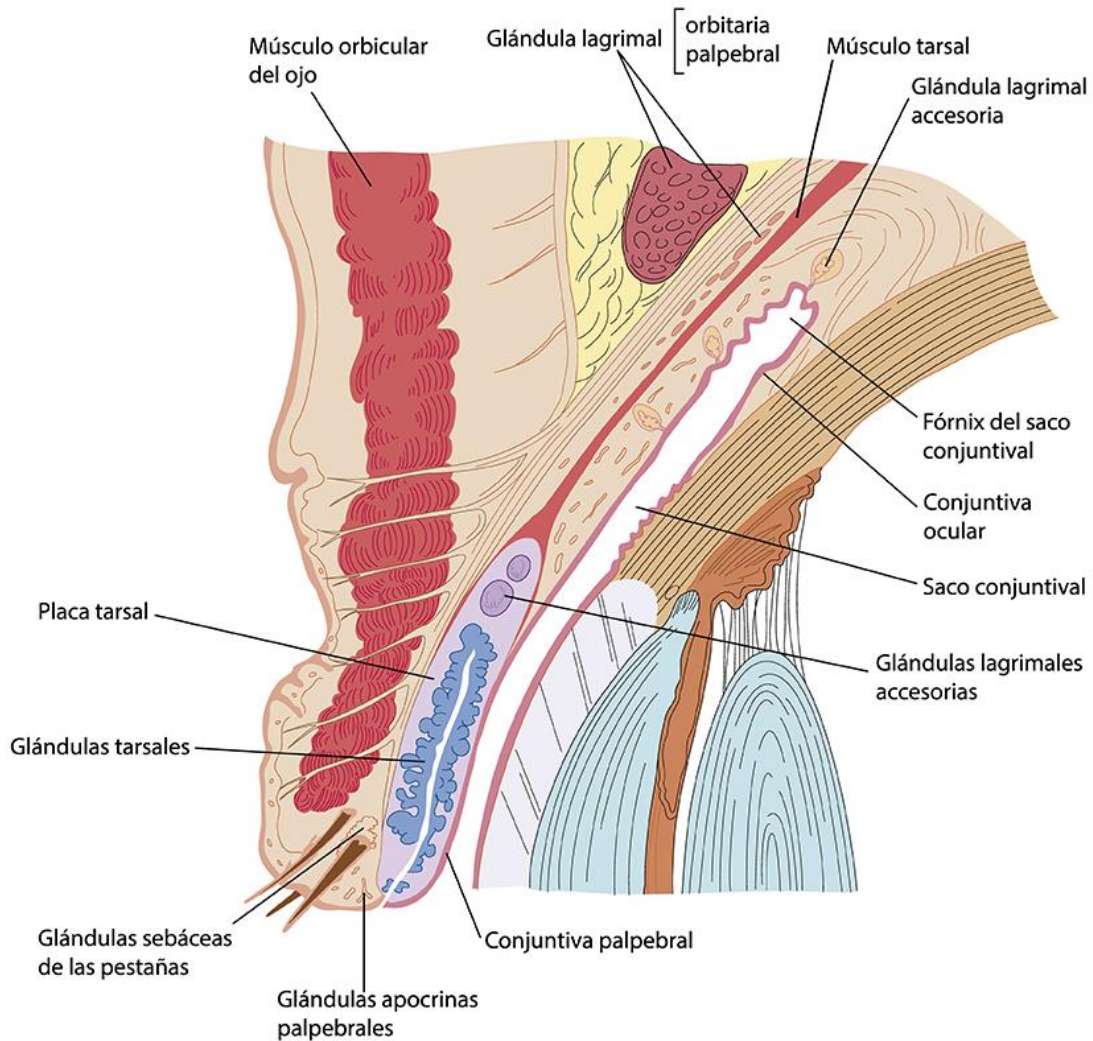


Figura 14. Párpado. Autora: VP (ver ref.).

En muchos mamíferos, incluidos los domésticos, además de los párpados superior e inferior existe un **tercer párpado** (membrana nictitante) que es, en realidad, un pliegue de la conjuntiva que se localiza en el ángulo medial del ojo y posee forma de hoz. Está sostenido internamente por una placa de cartílago hialino (rumiantes y perro) o elástico (caballo, gato y cerdo). Por ser un pliegue de la conjuntiva posee sus características, en su tejido conectivo se encuentran nódulos linfoides y glándulas. Las glándulas son de dos tipos: superficiales (que son mixtas excepto en cerdos en los que son mucosas y en caballos y gatos en los que son serosas) y profundas, sólo presentes en cerdos y bovinos. Estas glándulas contribuyen a la formación de la película lacrimal.

En reptiles, anfibios, aves y algunos mamíferos (roedores, conejos, armadillos) se encuentra una glándula de gran tamaño: la glándula de Harder. Esta glándula secreta lípidos, algunos de ellos son feromonas. Esta glándula está ausente en la mayoría de los mamíferos domésticos y en la especie humana.

Aparato lagrimal

El aparato lagrimal está constituido por las glándula lagrimales y las vías lagrimales. Las glándulas lagrimales son pares y producen gran parte de los componentes de las lágrimas que humedecen la córnea y se introducen en el conducto nasolagrimal (**Fig. 15**). Es una glándula tubuloalveolar o tubuloalveolar serosa en gatos y seromucosa en perros y ungulados. Las células de los adenómeros frecuentemente tienen inclusiones lipídicas. Entre estas células y la lámina basal se encuentran células mioepiteliales. Los adenómeros desembocan en diez o más conductos secretores que vierten su contenido en el fórnix superior del saco conjuntival.

La formación de lágrimas no se limita a la glándula lagrimal, sino que otras glándulas como la superficial de los párpados y las del tercer párpado contribuyen de manera sustancial; además, algunos componentes de las lágrimas son sintetizados por los epitelios corneal y conjuntival. Las lágrimas forman la **película lagrimal** que humecta a la córnea, la protege del potencial daño por el roce con la conjuntiva palpebral y, además, tiene funciones antimicrobianas. Las mucinas que posee impiden la adhesión de microbios a la córnea y en su composición se encuentran sustancias antimicrobianas como la lisozima y la IgA. Como consecuencia de la presencia de estas sustancias, la microbiota del ojo es mucho menos abundante en cantidad y variedad de microorganismos que la de otras regiones corporales. El drenaje comienza en los conductillos lagrimales (revestidos por epitelio plano estratificado) que transportan las lágrimas al conductillo lagrimal común. Este desemboca en el saco lagrimal del que surge el conducto nasolagrimal, revestido por epitelio cilíndrico con células caliciformes, que desemboca en la cavidad nasal. Los conductillos lagrimales se inician en los **puntos lagrimales**, reconocibles macroscópicamente (**Fig. 15**).

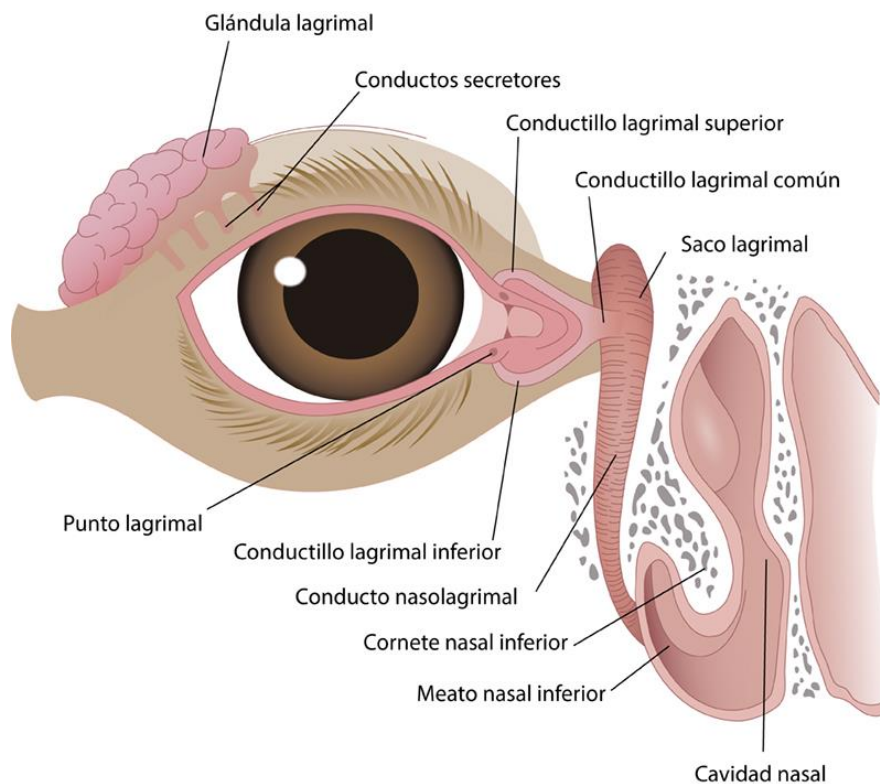


Figura 15. Globo ocular y aparato lagrimal. Autora: VP (ver ref.).

Nervio óptico

Está constituido por los axones de las células ganglionares de la retina. Estos axones forman una capa en toda la retina excepto en la fóvea. No posee las vainas típicas de un nervio, sino que inicialmente el tejido conectivo que lo rodea proviene de la coroides y la esclerótica. Atraviesa esta última por su lámina cribosa y al salir de órbita los axones pasan a estar revestidos por las meninges. Dado que este nervio es un derivado encefálico, la vaina de mielina está formada por oligodendrocitos, no por células de Schwann.

Músculos

El ojo posee músculos específicos formados por tejido muscular estriado esquelético que se localizan en el interior de la órbita. Ellos son los cuatro músculos rectos, los dos oblicuos, el retractor del globo ocular y el elevador del párpado superior.

Histofisiología de la visión

La entrada de luz al globo ocular es regulada por la apertura de la pupila, que a su vez depende de la contracción y dilatación del iris. La luz que ingresa atraviesa los cuatro medios refringentes del globo ocular (córnea, humor acuoso, cristalino y cuerpo vítreo) que funcionan como un sistema de lentes (regulados, por ejemplo, por la acomodación del cristalino) y permiten enfocar la imagen en la retina. Los rayos lumínicos que llegan a la retina la atraviesan casi en su totalidad hasta alcanzar los discos de los fotorreceptores. La disposición vertical de la mayor parte de las neuronas de la retina y de las células de Müller y de las organelas en su interior favorece el pasaje ordenado de los rayos. Una vez que se alcanzan los fotorreceptores comienza el proceso de fototransducción que fue descrito en la sección de retina. Las secuencias de sinapsis en la retina incluyen muchas sinapsis inhibitorias que permiten destacar la imagen principal y bloquear las imágenes periféricas. El ojo ha sido comparado con una cámara fotográfica en muchas ocasiones; sin embargo, permite la formación de imágenes tridimensionales y en el área visual de la corteza visual cerebral se consigue que la escena presentada a los ojos pueda ser construida tomando en cuenta la experiencia pasada del organismo.

Además de ser el órgano de la visión, el ojo es el órgano receptor de luz y detecta sus fluctuaciones. Existen algunas células ganglionares que no reciben impulsos originados en los fotorreceptores, sino que actúan ellas mismas como receptoras de luz por contener una opsina: la melanopsina. En estas células ganglionares se realiza la fototransducción y se genera un impulso transmitido por sus axones que forman parte del nervio óptico, pero que hacen sinapsis en áreas diferentes del cerebro que los axones que transportan la información visual. Esta vía es fundamental para la regulación de los ritmos circadianos (de alrededor de un día) y circanuales (de alrededor de un año) que se manifiestan en muchos de los procesos que ocurren en el orga-

nismo, y que permiten su adaptación a un medio ambiente que cambia cíclicamente. La adaptación a las fluctuaciones de los periodos de luz oscuridad parece haber ocurrido en el inicio de la historia de la vida y la aparición de sistemas de captación de la luz fue muy anterior a la de los órganos de la visión.

Oído

El oído es un órgano sumamente complejo que se encarga de dos funciones: la **auditiva** (percepción de sonidos), y la **vestibular** (percepción de la posición individuo en el espacio, tanto en el estado de reposo como de movimiento). Ambas funciones son llevadas a cabo por mecanorreceptores muy especializados presentes en el oído interno. En los mamíferos, este órgano posee tres sectores morfológica y funcionalmente bien definidos, oído **externo**, oído **medio** y oído **interno**, que son interdependientes porque cada sector depende del funcionamiento del otro (**Fig. 16**). El oído externo y el oído medio reciben y transmiten la onda sonora hacia el oído interno, allí los **mecanorreceptores auditivos** transforman las vibraciones en impulsos eléctricos (que se interpretan en el encéfalo). Los **mecanorreceptores de la porción vestibular** responden a la gravedad y a la inercia, generada por el movimiento del individuo. Allí se inicia la transducción de señales del sentido del equilibrio y contribuyen a coordinar los movimientos corporales.

El oído externo comprende desde el pabellón auricular (oreja) hasta la membrana timpánica, posee una parte ósea contenida en el cráneo y un tubo cartilaginoso y un pabellón por fuera de él; el oído medio está ubicado dentro de la porción timpánica del hueso temporal¹²⁶, en una cavidad que está contenida en la bulla timpánica y el oído interno se localiza en el interior de la porción petrosa del complejo temporal.

¹²⁶ Pese a que actualmente se considera que el temporal es un complejo óseo originado a partir de varios huesos (complejo temporal), utilizamos la expresión hueso temporal debido a que es la aplicada en los textos de anatomía veterinaria.

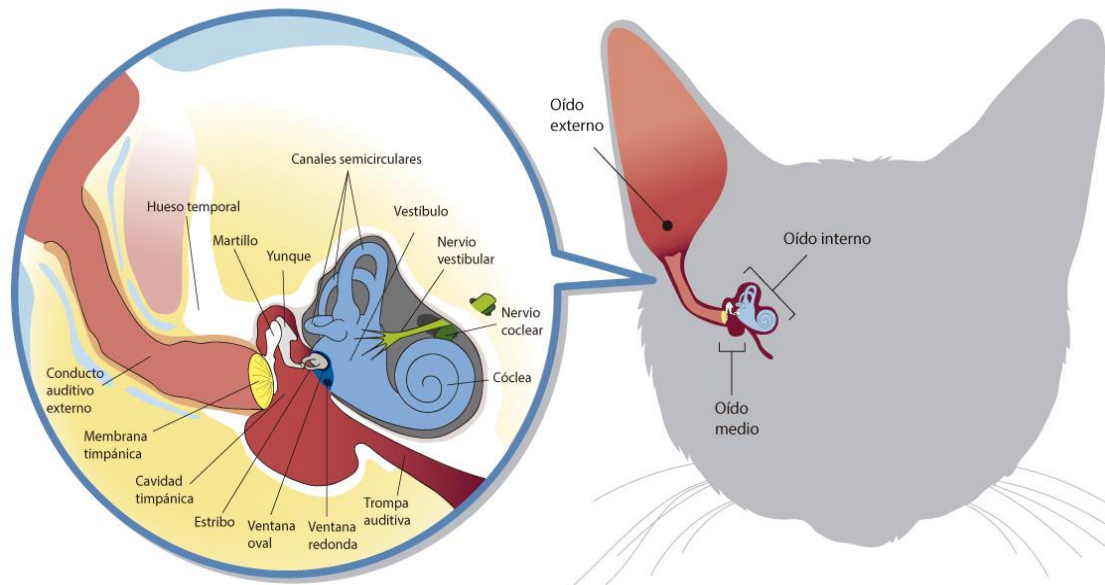


Figura 16. Izquierda: vista anterior del oído externo, medio e interno. Derecha: ubicación espacial del oído dentro de la cabeza. Autora: VP (ver ref.).

Oído externo

Esta parte del oído primariamente orienta, concentra y direcciona los sonidos hacia el oído medio (a modo de una antena parabólica que recibe y direcciona). Está formado por un pabellón auricular (oreja) y un conducto auditivo externo, que se extiende desde la base de la oreja hasta el tímpano (**Fig. 16**). En el embrión el conducto auditivo se forma a partir de la porción distal de la primera hendidura faríngea, en tanto que el pabellón auditivo se origina por proliferaciones mesenquimáticas, derivadas de las crestas neurales.

El **pabellón auricular** posee un eje de cartílago elástico, que le da la forma y el sostén. Este cartílago está cubierto, por ambos lados, por piel con folículos pilosos y glándulas sudoríparas y sebáceas. En la cara externa (convexa), esta piel es más gruesa y posee mayor cantidad de folículos pilosos que la cara interna (cóncava). Varios músculos se asocian con el pabellón auricular y permiten su movimiento, fundamental para la localización de la fuente del sonido (en muchas especies de mamíferos, por ejemplo en la especie humana, el pabellón ha perdido su movilidad por la reducción de dicha musculatura).

El pabellón presenta variaciones de forma y tamaño, que se relacionan con la adaptación al ambiente y por lo tanto con la funcionalidad del oído. Por ejemplo, se encuentra reducido y es muy pequeño en algunos mamíferos cavícolas o en semiacuáticos como lobos marinos y nutrias. Puede estar ausente en aquellos mamíferos totalmente acuáticos como los cetáceos y manatíes, o en otro grupo de semiacuáticos: las focas. Por el contrario, su tamaño es proporcionalmente grande en muchas especies de roedores y carnívoros nocturnos, o en el caso particular de los murciélagos que lo utilizan en la ecolocalización. Los elefantes también poseen un pabellón de gran tamaño, pero en este caso está asociado con la regulación de la temperatura corporal.

El **conducto auditivo externo** posee una porción distal (más alejada del eje sagital del cráneo) con un esqueleto cartilaginoso y una porción proximal con esqueleto óseo, (el hueso timpánico). Este conducto se extiende desde el pabellón auricular hasta la membrana timpánica (límite con el oído medio). Se encuentra sumamente reducido u obliterado por completo en las especies que carecen de pabellón. Está tapizado internamente por epitelio plano estratificado cornificado, con folículos pilosos, glándulas sebáceas y ceruminosas, cuya cantidad y volumen varían según la especie. Las **glándulas ceruminosas** son glándulas sudoríparas apocrinas con un conducto muy enrollado, su secreción se mezcla con la de las glándulas sebáceas y con células descamadas y forma el **cerumen** o cera del oído. Este cerumen contiene inmunoglobulinas, importantes para la protección del conducto. No existen glándulas en la región en que el conducto tiene sostén óseo.

En los perros es muy frecuente la inflamación del oído externo (otitis externa) causada, generalmente, por bacterias, levaduras o ácaros que infectan el conducto auditivo externo. La curvatura del conducto en los perros es un factor predisponente para las otitis, además de dificultar la inspección clínica con el otoscopio. La densidad y longitud de los pelos que se encuentran en el oído externo, así como el tamaño y posición del pabellón son muy variables entre las distintas razas y también son factores predisponentes. Las otitis son muy frecuentes en aquellas razas de orejas largas y caídas en quienes la ventilación es escasa. Frecuentemente, la afección del oído externo puede resultar de la multiplicación exacerbada de la microbiota que ocurre en algunos casos de inflamación de la piel (dermatitis).

Oído medio

En este sector se transporta la energía de la onda sonora, captada por el oído externo, desde la membrana timpánica hasta otra membrana más pequeña, la ventana oval; la diferencia de tamaño entre ambas membranas genera una condensación de esa energía. Dentro del oído medio las ondas sonoras se transmiten como **vibraciones mecánicas** de una cadena de **huesecillos**. Este sector incluye la **membrana timpánica**, la **cavidad timpánica**, la cadena de tres huesecillos del oído (**martillo**, **yunque** y **estribo**), los espacios huecos (antro mastoideo y celdillas mastoideas que se comunican con la cavidad timpánica, y la trompa auditiva (o trompa de Eustaquio) que comunica a la cavidad timpánica con la nasofaringe (**Fig. 16 y 17**).

El epitelio de la membrana que reviste a la cavidad timpánica, a los antros, las celdillas y los huesecillos es de origen endodérmico y deriva de la primera bolsa faríngea. Los huesecillos del oído medio derivan de los arcos faríngeos, y por lo tanto de las crestas neurales; al igual que otras estructuras formadas por tejidos conectivos en el oído medio.

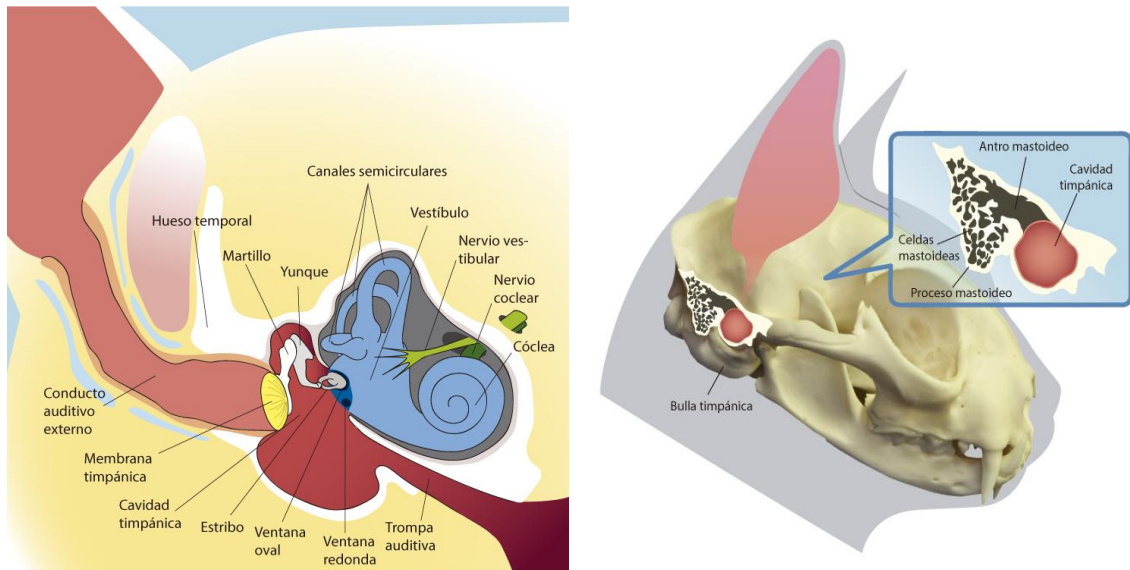


Figura 17. Vista anterior y lateral de la cavidad del oído medio y su relación con el antro y las celdas mastoideas. Autora: VP (ver ref.).

Membrana timpánica o tímpano

Es una membrana tensa que separa el oído externo del medio, su nombre proviene del latín *tympanum* que significa “tambor” porque vibra como tal cuando es golpeada por la onda sonora. Es una estructura de contorno circular y con forma de embudo o de cono, que se dispone en el extremo proximal del conducto auditivo externo y constituye el límite entre este y el oído medio. Por su forma de embudo, hace que se concentre la energía de las ondas sonoras que llegan desde el conducto auditivo externo. Posee tres capas que desde el exterior hacia el interior son: la piel del conducto auditivo externo (muy delgada con tejido epitelial plano estratificado no cornificado y sin glándulas), una capa central de tejido conectivo con fibras colágenas de disposición radial y circular, y la túnica mucosa del oído medio.

Cavidad timpánica

Es un espacio lleno de aire ubicado dentro del hueso temporal. En su interior se encuentran los **huesecillos del oído medio** que están articulados entre sí y relacionados por músculos y ligamentos que permiten su movimiento (**Fig. 16, 17 y 18**). La cavidad timpánica está limitada por un techo, un piso y cuatro paredes (anterior, posterior, lateral y medial). En la pared anterior se localiza el **orificio de la trompa auditiva**, la pared medial incluye la ventana oval (cerrada por la membrana oval, o timpánica secundaria), que limita con el oído interno y la ventana redonda. La pared lateral está formada esencialmente por la membrana timpánica y la pared posterior por el hueso esponjoso del proceso mastoideo que contiene el antro mastoideo y otros espacios aéreos más pequeños, llamados celdillas mastoideas.

La cavidad timpánica posee una túnica mucosa que se continúa con la que reviste la parte posterior el antro mastoideo, y la parte anterior la trompa auditiva: La túnica mucosa reviste en la cara lateral, la superficie interna de la membrana timpánica y, en la cara medial, la superficie lateral de la ventana oval. El tejido epitelial de esta túnica mucosa es plano simple, excepto en

la zona cercana al orificio de la trompa auditiva donde cambia a cilíndrico pseudoestratificado, ciliado con células caliciformes; la lámina propia es muy delgada. La túnica mucosa recubre, además, a los huesecillos del oído y sus ligamentos, y a las celdillas mastoideas.

Antro mastoideo y celdillas mastoideas

Las celdillas mastoideas son cavidades neumatizadas (repletas de aire) alojadas en el proceso mastoideo (del hueso mastoideo), que se abren en la cavidad timpánica, entre ellas existe una cavidad de mayor tamaño, el antro mastoideo, anterior con respecto a las celdillas (**Fig. 17**). La función de este sistema es el control de las presiones del oído medio, lo que posibilita una buena conducción de las ondas sonoras; si se altera su estructura se alterará, por ende, la audición.

Trompa auditiva

Comunica la cavidad timpánica con la nasofaringe (**Fig. 16**), su base se compone de una parte de tejido óseo y otra de tejido cartilaginoso elástico, que con la edad puede transformarse en hialino. La túnica mucosa que reviste internamente a la trompa auditiva posee epitelio cilíndrico simple pseudoestratificado ciliado con células caliciformes y una lámina propia delgada. Cerca de la faringe, en algunos animales como los ovinos, existen glándulas mucosas y mixtas. La función de la trompa es la compensación de las presiones en la cavidad timpánica, permitiendo que la presión de aire a ambos lados de la membrana timpánica sea la misma; esto posibilita que la transmisión de las ondas sonoras sea adecuada.

Las **bolsas guturales** son grandes divertículos de las trompas auditivas de los équidos y los tapires, que ponen en contacto el oído medio con la faringe. Poseen una túnica mucosa similar al resto de la de la trompa auditiva, pero con abundantes fibras elásticas y musculares lisas; además contiene glándulas serosas y mucosas. La túnica adventicia posee abundantes vasos y nervios, y extensas áreas de tejido adiposo. Este órgano tiene como función equilibrar las presiones entre el oído y la faringe; se relaciona con la sonoridad, por ejemplo la del relincho en los caballos. Por lo general, las paredes de la bolsa están en contacto y la luz de la misma se encuentra colapsada, pero se dilatan cuando el animal bosteza o deglute. Durante la deglución se abre el orificio faríngeo y se equilibran las presiones del aire a ambos lados de la membrana timpánica. En equinos es sitio frecuente de infecciones producidas por bacterias u hongos, que producen su inflamación (guturocistitis), por ejemplo, en una enfermedad denominada “papera equina”, en la que se acumula pus en su cavidad.

Huesecillos

Los tres huesecillos que conforman la cadena que atraviesa la cavidad del oído medio son: el **martillo** que es el más externo, presenta una cabeza, un cuello y un mango o manubrio; el **yunque** posee un cuerpo con una concavidad, donde articula con la cabeza del martillo y el **estribo** que articula con el yunque por su cabeza y en su base se apoya en la membrana de la ventana oval que limita con el oído interno (**Fig. 18**).

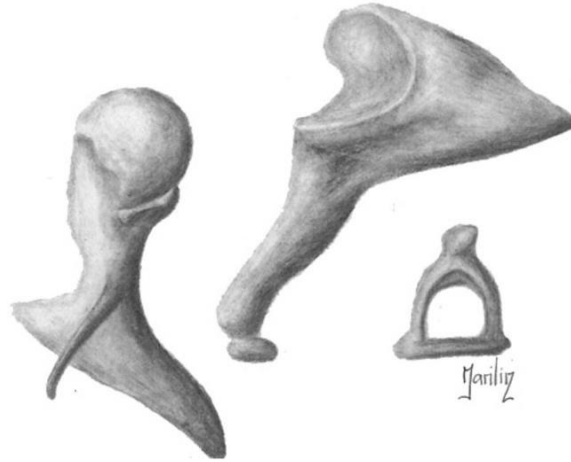


Figura 18. Huesecillos del oído medio, de izquierda a derecha se esquematizan el martillo, el yunque y el estribo. Autora: María Elena del Corro.

Oído interno

Está compuesto por una porción ósea (**laberinto óseo**) y otra membranosa (**laberinto membranoso**) (**Fig. 19**).

El **laberinto óseo** es un sistema continuo de cavidades y conductos de la porción petrosa del hueso temporal que rodea un sistema equivalente de sacos y conductos que es el laberinto membranoso. Tanto el laberinto óseo como el membranoso, presentan una serie de estructuras que se desarrollan en conjunto. La **cóclea** del laberinto óseo por dentro contiene al **conducto o tubo coclear** del laberinto membranoso, el **vestíbulo** del laberinto óseo rodea a los sacos (**sáculo** y **utrículo**) del laberinto membranoso, y en el interior de los **canales semicirculares** del laberinto óseo se ubican los **conductos semicirculares** del membranoso (**Fig. 19**). Entre el laberinto óseo y el membranoso existe el espacio perilinfático, en el que se encuentra un líquido denominado perilinfina, mientras que en el interior del laberinto membranoso circula otro líquido: la endolinfina.

El laberinto óseo y los restantes componentes de tejido conectivo del oído interno se originan a partir de las crestas neurales. El laberinto membranoso deriva de la **placoda auditiva**, un sector del ectodermo que posteriormente se engrosa y forma la placoda ótica. La placoda ótica se invagina y origina la vesícula auditiva, de la que derivan los epitelios de revestimiento del laberinto membranoso. Esta región del oído cumple tanto una **función acústica** (traducción de las ondas sonoras a impulsos eléctricos aferentes) en la parte coclear, como una **función vestibular** relacionada con el equilibrio. Esta última permite registrar la ubicación del animal en el espacio y percibir los cambios en la posición, la aceleración y la dirección del movimiento.

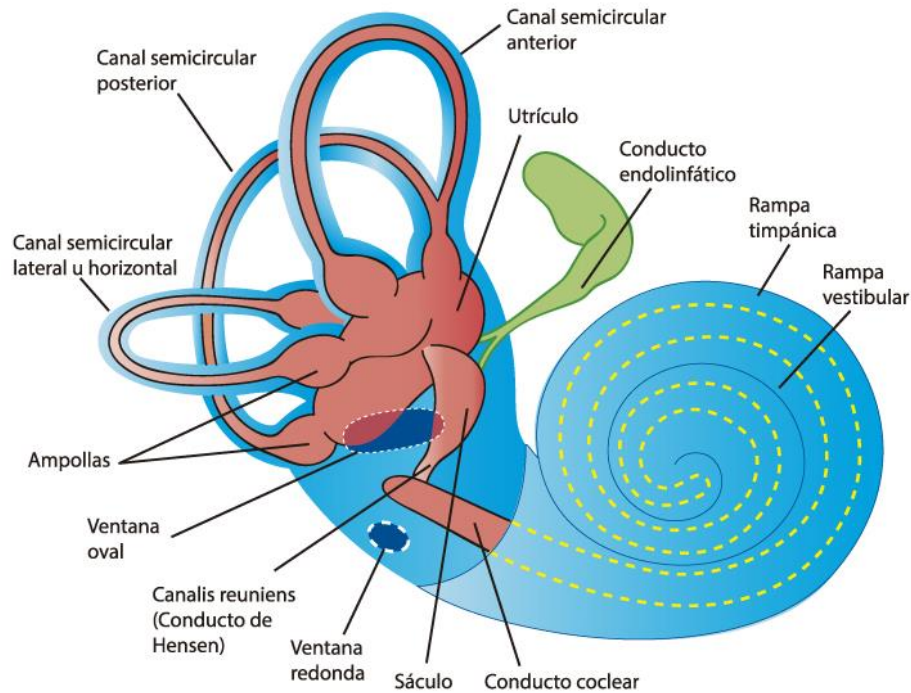


Figura 19. Oído interno (vista anterior). Rojo: componentes del laberinto membranoso; azul: laberinto óseo. Autora: VP (ver ref.).

Laberinto óseo

La cóclea es una estructura ósea hueca dispuesta en forma de espiral similar a un caracol (**Fig. 19 y 20**). Posee una parte central denominada **columella** (modiolo), que es el eje principal de la cóclea, esta última posee, según la especie, dos a cinco vueltas sobre el eje. La base de la **columella** corresponde al fondo del meato acústico interno; allí, la cóclea presenta unos orificios que conforman la **placa cribosa** que es atravesada por las fibras que salen para formar el I nervio coclear (porción acústica del nervio craneal VIII).

La **cóclea** posee una cresta ósea de disposición horizontal, la **cresta espiral** o lámina espiral ósea). La cresta espiral, junto con su continuación, la membrana basilar, dividen a la cavidad de la cóclea en dos sectores denominados rampa coclear y rampa timpánica. A la vez, existe otra membrana (membrana vestibular) que se extiende por sobre la rampa coclear y la separa de otra rampa, la rampa vestibular. Por lo tanto, la cóclea queda internamente dividida en tres sectores (**Fig. 19 y 20**).

El **vestíbulo** es una estructura ovoidal donde se alojan el utrículo y el sáculo (del laberinto membranoso). En su pared lateral se encuentra la ventana oval, en la que se apoya la base del estribo; por debajo de esta ventana oval está la pequeña ventana redonda (**Fig. 19**). Estas ventanascerradas por sendas membranas homónimas, separan la pared lateral del vestíbulo de la pared medial de la cavidad timpánica (**Fig. 16 y 17**).

Los **canales semicirculares** son tres tubos incompletos que se unen por sus extremos al utrículo, cada uno de los cuales describe un recorrido casi circular. Están orientados sobre los

tres planos espaciales y dispuestos entre sí de forma ortogonal por lo tanto existen los siguientes canales: vertical anterior o superior, vertical posterior, y el lateral u horizontal (**Fig. 19**). En uno de los extremos de cada canal (al comienzo o al final del recorrido) y en su unión con el utrículo, hay una dilatación en forma de una ampolla.

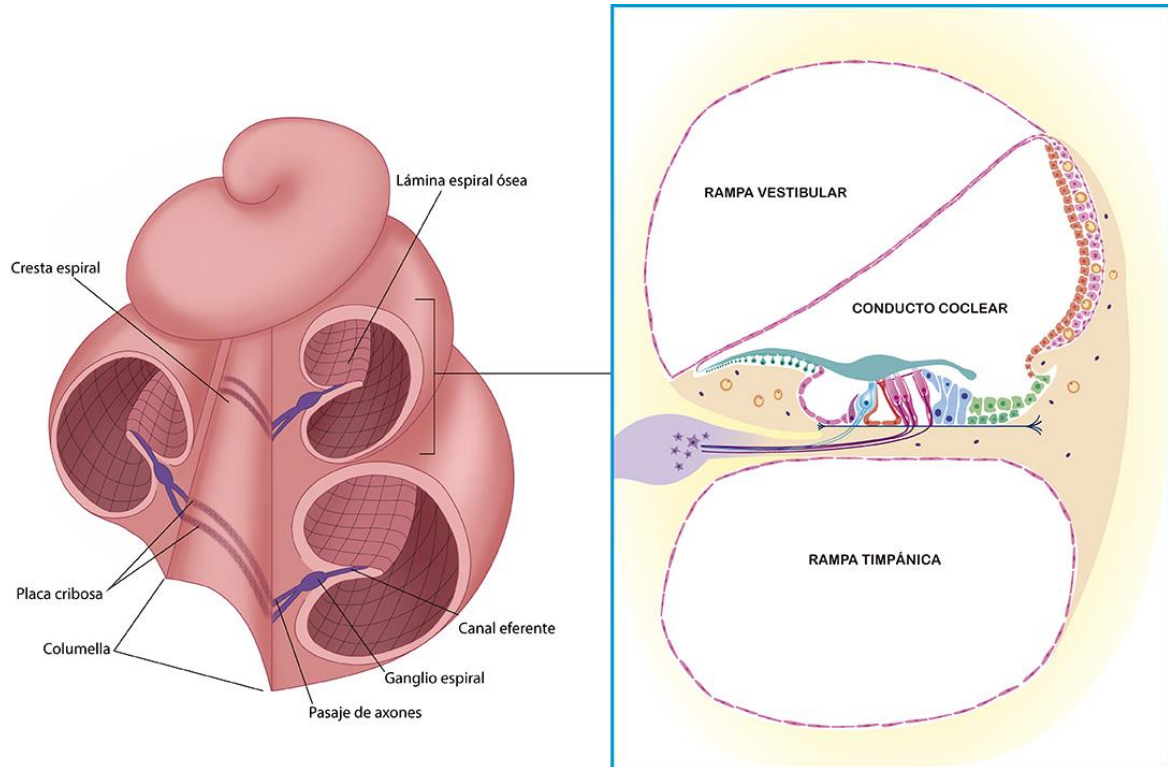


Figura 20. Izquierda: cóclea. Derecha: órgano de Corti. Autora: VP (ver ref.).

Laberinto membranoso

Está contenido dentro del laberinto óseo y contiene a la endolinfa (líquido endolinfático). La endolinfa tiene características únicas entre los componentes extracelulares porque posee más concentración de K^+ que de Na^+ . El laberinto membranoso está dividido en los mismos sectores que el laberinto óseo: una zona coclear formada por el conducto coclear y una zona vestibular, a su vez constituida por el vestíbulo membranoso y los conductos semicirculares membranosos.

El **conducto coclear** o rampa media es una estructura espiral ubicada dentro de la cóclea y flanqueada por dos tubos paralelos a ella (la rampa vestibular y la rampa timpánica); los tres corren dentro de la cóclea (**Fig. 19 y 20**). Es la porción del laberinto coclear que contiene los receptores para la audición (órgano de Corti).

La **zona vestibular** incluye el vestíbulo membranoso formado por dos sacos denominados **utrículo** y **sáculo**, ubicados en el vestíbulo óseo, y tres conductos semicirculares membranosos localizados dentro de los canales semicirculares óseos. El **utrículo** y el **sáculo** poseen cada uno una **mácula** que es un receptor vestibular que responde a aceleraciones lineales. Cada uno de

los conductos semicirculares presenta un engrosamiento, en el inicio o final de su recorrido, denominado ampolla membranosa, donde se encuentran las **crestas** que son los receptores vestibulares relacionados con el equilibrio que reconocen la aceleración angular. Del sáculo parte el conducto endolinfático que termina en el saco endolinfático, ambos se consideran parte del sistema vestibular y contienen endolinfa (**Fig. 19**).

El utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares hacia la perilinfa están revestidos por de tejido conectivo con una capa de fibroblastos aplanados. Hacia el espacio endolinfático están revestidos por tejido epitelial plano simple que en las cercanías del epitelio sensorial es cilíndrico e interviene en el mantenimiento de la endolinfa.

Los componentes sensoriales del laberinto membranoso son **mecanorreceptores** que se disponen en zonas definidas y contienen una serie de células especializadas. Por la altura y la complejidad estos mecanorreceptores se distinguen claramente del resto del epitelio endolinfático. Los mecanorreceptores son las **crestas ampollares**, las **máculas** y el **órgano de Corti**. Las **crestas ampollares** están situadas en las ampollas membranosas de los conductos semicirculares, son sensibles a los movimientos de aceleración angular de la cabeza. Las **máculas** son dos áreas ovales de neuroepitelio, una ubicada en el sáculo y la otra en el utrículo, perciben las aceleraciones lineales de la cabeza. El **órgano de Corti** (órgano espiral) se dispone en el conducto coclear acompañando su recorrido y su función es la **recepción del sonido** y su transformación en un impulso nervioso.

Estos mecanorreceptores están formados por **células epiteliales cilíndricas** de función sensorial y **células de sostén**. Las células ciliadas son **transductores** que permiten la conversión de la energía mecánica (vibraciones o movimiento) en energía eléctrica, como un impulso nervioso que luego se transmite como un impulso nervioso al encéfalo por el nervio vestibulococlear (VIII). Estas células poseen un "haz ciliar", formado por hileras de estereocilias, que son de diferentes alturas; en los receptores vestibulares, cada célula tiene una sola cilia verdadera. Las células sensitivas del receptor auditivo pierden su cilias durante el desarrollo. Las estereocilias se contactan entre sí por enlaces apicales en la membrana vecina, junto a esos enlaces se encuentran los canales iónicos necesarios para que ocurran los cambios de potencial en estas células. En los mecanorreceptores de los receptores del laberinto vestibular hay dos clases de células ciliadas, tipo 1 y 2 (**Fig. 21**). Las **tipo 1** tienen forma de pera y están rodeadas por una terminación nerviosa aferente con forma de cáliz y unas pocas fibras eferentes. Las de **tipo 2** son cilíndricas y establecen en su base conexiones tanto con fibras nerviosas aferentes como eferentes. Las células de sostén son cilíndricas, presentan complejos de unión entre sí y con las células ciliadas. La porción apical de las células está cubierta por una masa gelatinosa extracelular formada especialmente por glicoproteínas, algunas de ellas del tipo de los proteoglicanos.

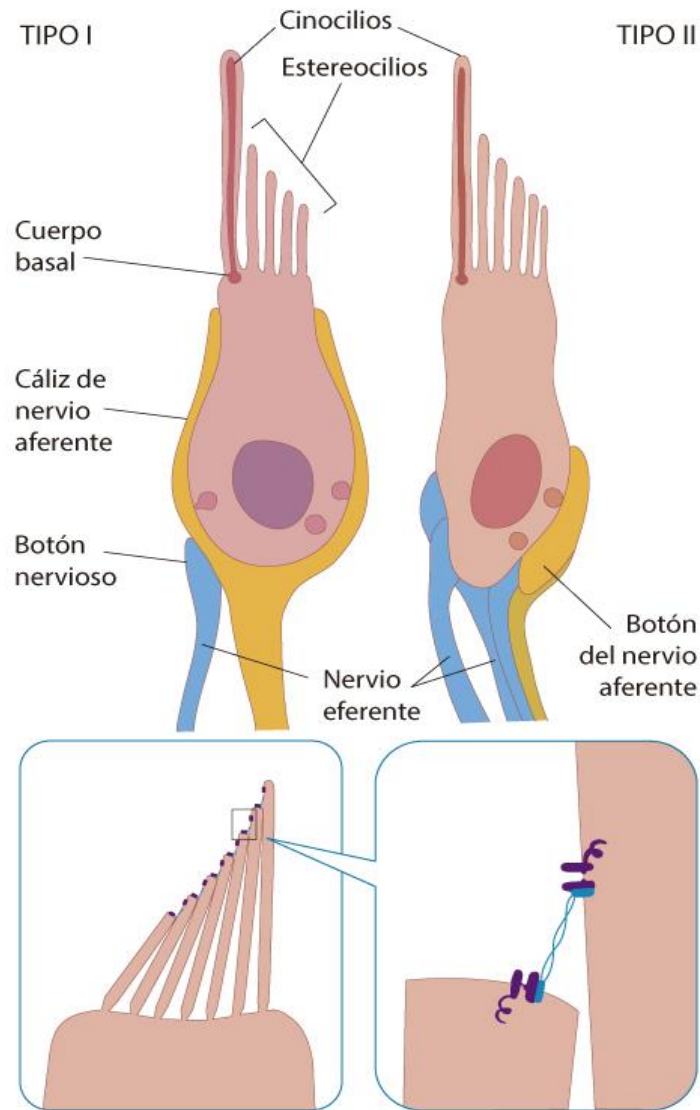


Figura 21. Células ciliadas del vestíbulo. Izquierda arriba: células tipo I. Derecha arriba: células de tipo II. Abajo: desplazamiento de las estereocilias. Autora: VP (ver ref.).

En las **crestas ampollares** de los conductos semicirculares la masa gelatinosa es gruesa, (**cúpula**) y en ella están incluidas las estereocilias de largo decreciente y la cilia, de las células sensoriales (**Fig. 21 y 22**).

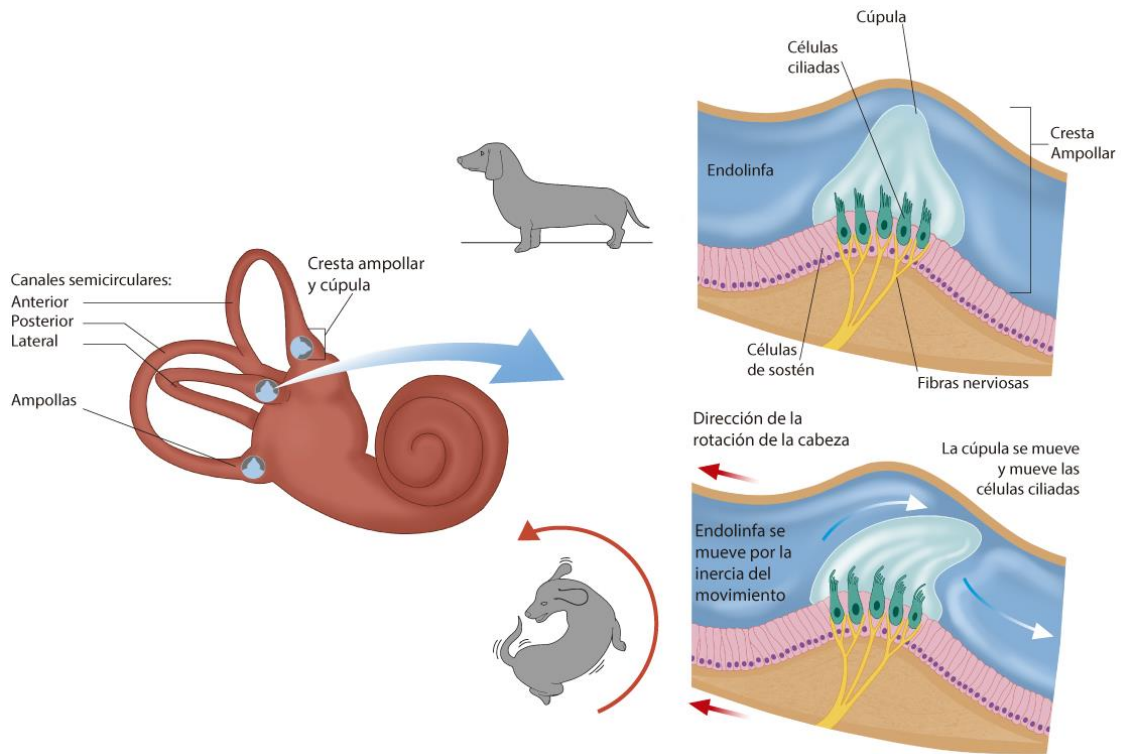


Figura 22. Ampollas: su ubicación, estructura histológica y movilidad en respuesta a los movimientos angulares y giros de la cabeza. Autora: VP (ver ref.).

La **mácula** del sáculo se orienta perpendicular (vertical) respecto de la mácula del utrículo (horizontal) (**Fig. 23**) el material gelatinoso en este caso es más delgado y se denomina **membrana otolítica** porque, además de proteoglicanos y otras glicoproteínas, contiene en su superficie cuerpos cristalinos de carbonato de calcio (otolitos). La membrana otolítica se mueve sobre la mácula, de la misma manera que la cúpula se mueve sobre la cresta, y las estereocilias son desplazadas acompañando los movimientos del individuo. Este movimiento causa que la endolinfa se desplace por inercia y desencadene la despolarización las células ciliadas que inician el impulso aferente. En el ápice, las estereocilias poseen canales de potasio que se abren o cierran (generando despolarización o hiperpolarización) según para donde se desplace la endolinfa.

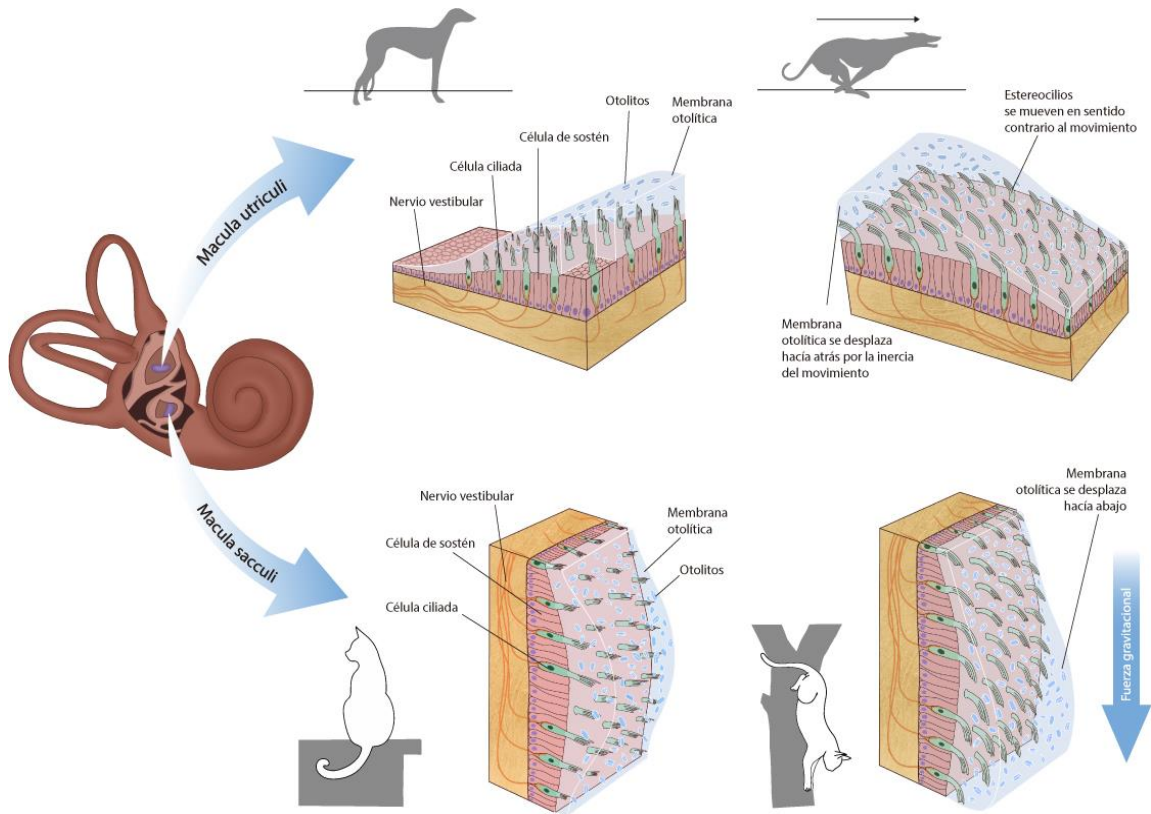


Figura 23. Máculas. Arriba: utrículo (detección de movimientos de aceleración horizontal). Abajo: sáculo (detección de movimientos de aceleración vertical). Autora: VP (ver ref.).

El conducto coclear se encuentra en el centro de la cóclea, contiene endolinfa y divide el espacio coclear en dos compartimentos; rampa timpánica, y rampa vestibular (ambas contienen perilinfa). Estas rampas están separadas por membranas, la rampa vestibular está separada de la rampa media por la membrana vestibular, y la rampa media está separada de la rampa timpánica por la membrana basilar (donde se apoya el **órgano de Corti**) (**Fig. 24**). A su vez, la pared lateral del conducto coclear está tapizada por un tejido epitelial estratificado muy particular denominado **estría vascular** que a diferencia de los restantes epitelios del organismo carece de lámina basal y posee capilares sanguíneos intraepiteliales. Las células epiteliales de la estría vascular poseen numerosas mitocondrias relacionadas con el intercambio iónico necesario para su función, que es secretar la endolinfa y mantener su composición. Por lo tanto, el conducto coclear tiene un contorno triangular y está limitado por una pared superior (membrana vestibular), una pared lateral (estría vascular) y un piso (membrana basilar).

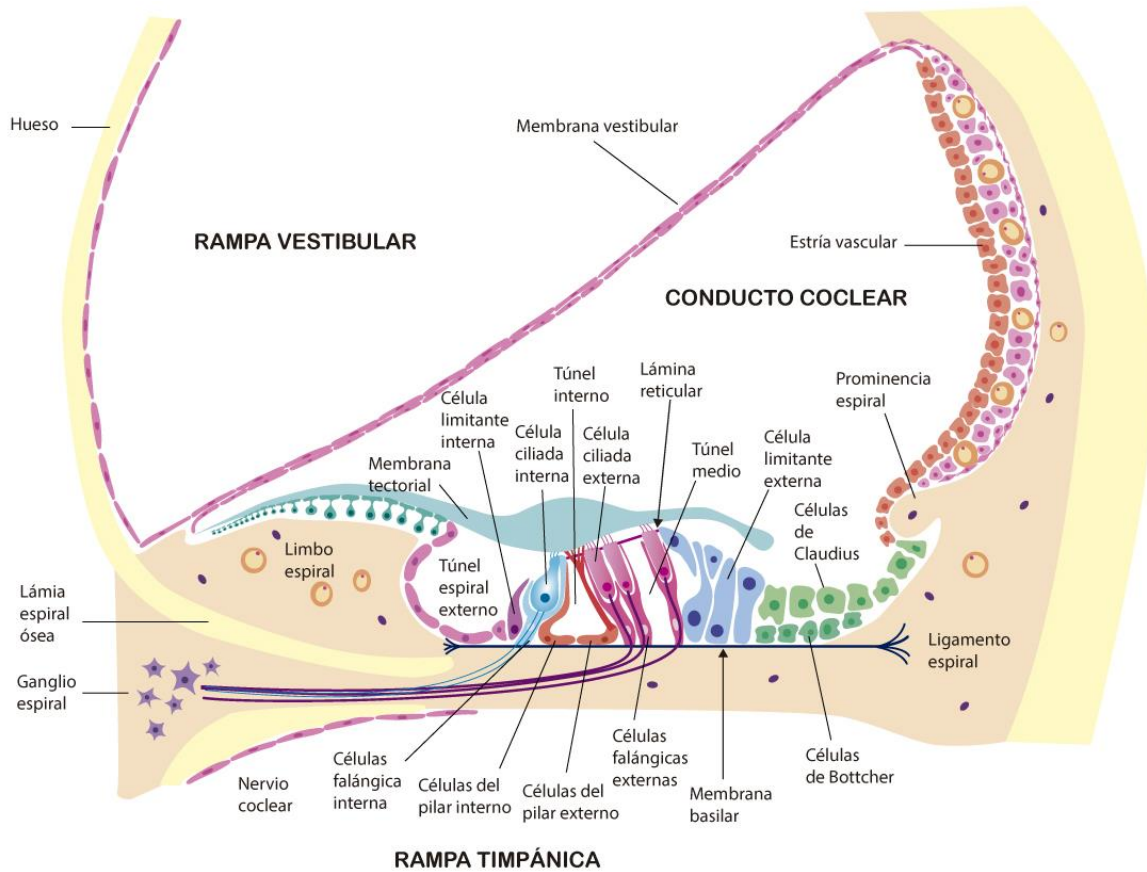


Figura 24. Conducto coclear y órgano de Corti. Autora: VP (ver ref.).

El órgano de Corti posee: **células ciliadas internas** (las más cercanas a la lámina espiral), **células ciliadas externas** (más alejadas de la lámina espiral) y diversos tipos de **células de sostén** como las células falángicas y las células de los pilares (**Fig. 24**). Las células ciliadas internas son piriformes y forman una sola hilera, mientras que las ciliadas externas son cilíndricas y forman varias hileras. En el interior del órgano de Corti se ubican tres túneles, no conectados con los espacios perilinfáticos y endolinfáticos. Por ellos circula un líquido diferente: la corticolinfa, que es más similar al líquido extracelular que la endolinfa. Alrededor de los túneles son abundantes las uniones ocluyentes entre los distintos tipos celulares.

Sobre el órgano de Corti se extiende la **membrana tectoria** que se ubica por encima de las células ciliadas y establece un suave contacto con sus estereocilias; la membrana tectoria está conformada por fibras colágenas de disposición radial que están inmersas en una sustancia densa compuesta por glicoproteínas que también se encuentran en las máculas del sáculo y utrículo y en las cúpulas de las ampollas de los conductos semicirculares (**Fig. 20 y 24**).

Histofisiología de la audición

El oído convierte las ondas sonoras en impulsos eléctricos. El **pabellón auricular** funciona como una antena parabólica de captación de ondas de sonido que viajan en diferentes direcciones, por ello las orejas de muchos animales se mueven, intentando percibir la dirección del sonido y así recogerlo y permitir su paso al conducto auditivo externo. Este conducto vehiculiza las ondas sonoras hasta la membrana timpánica, que vibra al recibirlas. Del otro lado de la membrana timpánica (hacia el oído medio) se inserta el mango del martillo, que articula con el yunque y este, a su vez, con el estribo. Por lo tanto, los movimientos que ocurren en la membrana también hacen vibrar a esta **cadena de huesecillos**, transmitiendo consigo información sobre la frecuencia y amplitud de las ondas sonoras. Las **vibraciones de la membrana timpánica** se transmiten mediante la cadena de huesecillos hacia la platina del estribo que está en contacto con la **ventana oval**. Por lo tanto, vibra la membrana timpánica secundaria que es blanda; esas vibraciones llegan al laberinto óseo, que contiene perilinfa. Las vibraciones pasan a la cóclea, por donde se transmiten a través de este sistema espiral, viajan por la rampa vestibular y retornan por la rampa timpánica hasta llegar a la ventana redonda. Como consecuencia de estos movimientos de la perilinfa, se mueven las membranas flexibles que contactan ambas rampas con el conducto coclear (la membrana vestibular y la membrana basilar) y consecuentemente la endolinfa; estas vibraciones estimulan al órgano de Corti a través de la membrana tectoria. Entonces, las estereocilias se inclinan, se modifica el estado de los canales de K^+ y cambia la polaridad de estas células, iniciando un **estímulo** que es transmitido a las neuronas con las que establecen sinapsis. Los axones de estas neuronas forman el **nervio coclear** que se une al nervio vestibular y originan el nervio vestibulococlear. Este nervio termina su recorrido en la corteza cerebral (corteza auditiva), llevando consigo no solo la información recabada de la región auditiva, sino también de la vestibular (**Fig. 25**).

Histofisiología del equilibrio

De la misma manera que se excitan las células sensoriales de la región auditiva, también lo hacen las de la zona vestibular. Sus células se encuentran en las ampollas de los canales y en las máculas del sáculo y el utrículo y también perciben movimientos de la endolinfa que circula por dentro del laberinto membranoso (resultado de los movimientos de todo cuerpo). Por ejemplo, las células de las ampollas de un animal que está rotando su cuerpo al momento de la caza de una presa, o bien el movimiento de giros y saltos en los animales arborícolas, hacen que se estimulen dichas células por el efecto de la inercia de la endolinfa, se genera entonces la información de cómo su cuerpo está orientado en el espacio (**Fig. 22**).

Con respecto a las máculas, el utrículo detecta y responde a movimientos horizontales de aceleración y desaceleración, por ejemplo, los de un animal durante la carrera. El sáculo responde a los movimientos verticales (**Fig. 23**). Los movimientos que se generan en la endolinfa

son transducidos por las máculas, o por las ampollas, luego a las células nerviosas, que conforman la rama vestibular del nervio VIII.

Los mecanismos tanto de la audición como del equilibrio están regidos por la estimulación mecánica a través de la endolinfa sobre las células ciliadas; la energía cinética del movimiento de la endolinfa es transformada en impulsos eléctricos. Dichos impulsos recorren los diferentes axones que forman la rama vestibular que, unida a la rama auditiva (proveniente del órgano de Corti) forman el nervio VIII. La información recabada en este sector no solo se dirige a la **corteza cerebral** sino también al **cerebelo**.

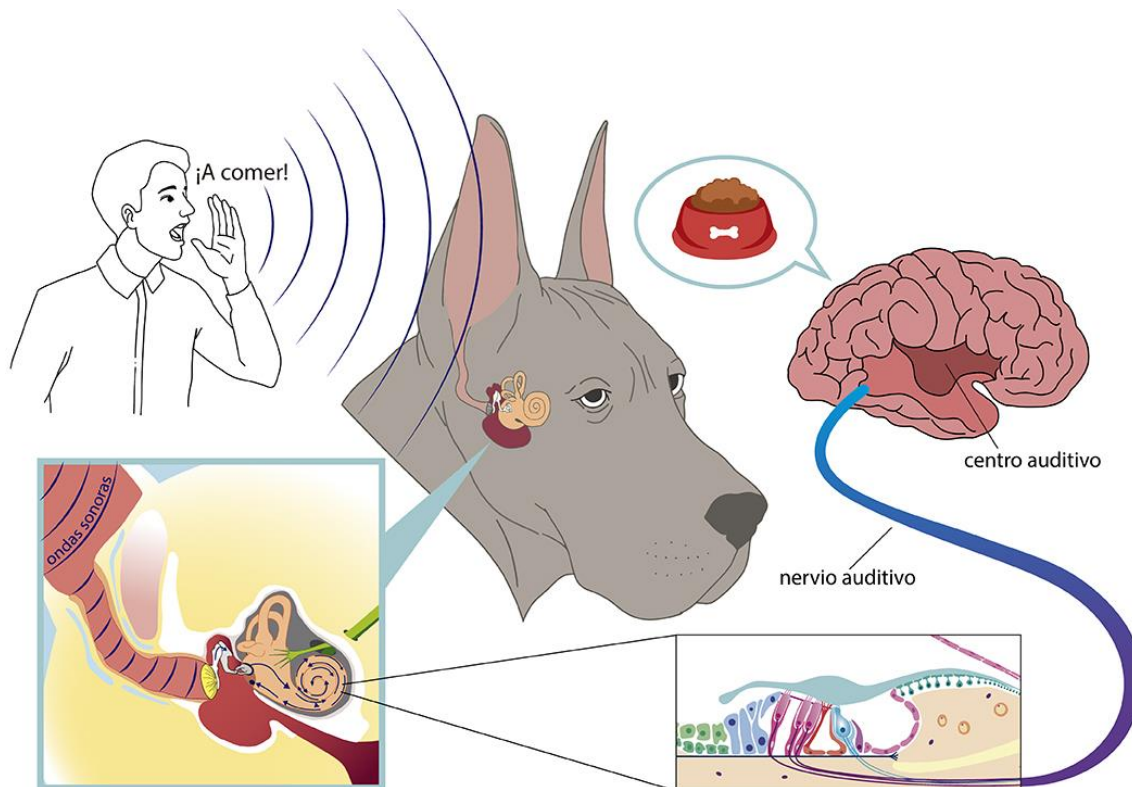


Figura 25. Recorrido de las ondas sonoras, su transformación en impulso eléctrico y su interpretación en la corteza cerebral. Autora: VP (ver ref.).

Referencias

- Arias, M. P. y Zuluaga, D. A. (2010) Evaluación histoquímica preliminar para determinar la presencia de algunos gluco-componentes de la mucosa de las bolsas guturales de los equinos, *Revista CES de Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 5 (2) pp. 37-43.
- Banks, W.J. (1993). *Applied Veterinary Histology*. 3^{ra} ed., Saint Louis, Missouri: Mosby.
- Bargmann, W. (1981). *Histología*. 4^a ed. Barcelona: Espaxs.
- Barros, B. B., Andrade, J. S., Garcia, L. B., Pifaia, G. R., Cruz, O. L., Onishi, E. T. y Penido, N. (2014) Micro-endoscopic ear anatomy of guinea pig applied to experimental surgery, *Acta Cirurgica Brasileira*, 29 Suppl 1, pp. 7–11. DOI: 10.1590/S0102-86502014001300002.

- Biacabe, B., Mom, T., Avan P. y Bonfils, P. (2000). Anatomía funcional de las vías auditivas. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris: Elsevier Masson SAS.
- Blanke, A., Aupperle, H., Seeger, J., Kubick, C., y Schusser, G. F. (2015) Histological study of the external, middle and inner ear of horses. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 44(6), pp. 401–409. DOI: 10.1111/ahe.12151.
- Brüel, A., Christensen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2015). *Geneser-Histología*. 4^{ta} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Byosiere, S. E., Chouinard, P. A., Howell, T. J. y Bennett, P. C. (2018) What do dogs (*Canis familiaris*) see? A review of vision in dogs and implications for cognition research, *Psychonomic Bulletin Review*, 25(5), pp. 1798–1813. DOI: 10.3758/s13423-017-1404-7.
- Cole, L. K. (2010) Anatomy and physiology of the canine ear, *Veterinary Dermatology*, 21(2), pp. 221–231. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00849.x.
- Crespo-Moral, M., García-Posadas, L., López-García, A., and Diebold, Y. (2020) Histological and immunohistochemical characterization of the porcine ocular surface. *PloS one*, 15(1), e0227732. DOI: 10.1371/journal.pone.0227732.
- Cudeiro, J., Martínez-Conde, S., Macknik, S.L., Meyer, A., Alonso, J.M., Billock, V.A., Tsou, B., Kwon, D., Ramachandran, V. S., Rogers-Ramachandran, D., De Gelder, B., Clavagnier, S., Kersten., Munar, E., Nadal, M., Maestú, F., Cela Conde, C.J., Jacobs, G.H. y Nathans, J. (2016). *La visión. Cuadernos de mente y cerebro. Investigación y ciencia*. Barcelona: Prensa científica.
- Dartt, D. A. y Willcock, M. D. P. (2013) Complexity of the tear film: Importance in homeostasis and dysfunction during disease, *Experimental Eye Research*, 117, pp. 1-3. DOI: 10.1016/j.exer.2013.10.008.
- Eurell, J.A. y Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. 6^{ta} ed. Iowa: Blackwell Publishing.
- Diamante, V., Bardon, J. M., y Chinsky, A. (2004). *Otorrinolaringología y afecciones conexas*. 3^{ra} ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Dohlman, G. F. y Kuehn, L. A. (1973) The role of the perilymph in semicircular canal stimulation. *Acta Oto-laryngologica*, 75(2-6), pp. 396-404. DOI: 10.3109/00016487309139765.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. y Wensing, C. J. G. (2009) *Textbook of Veterinary Anatomy-E-Book*. Amsterdam: Elsevier Health Sciences.
- Eurell, J. A. y Frappier, B. L. (2013). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Nueva Jersey: John Wiley & Sons.
- Fawcett, D.W. (1995) *Tratado de Histología*. Boston: 12^{da} ed. Nueva York: Interamericana McGraw Hill.
- Gilberto, N., Santos, R., Sousa, P., O'Neill, A., Escada, P. y Pais, D. (2019) Pars tensa and tympanico malleal joint: proposal for a new anatomic classification, *European Archives of Otorhino-laryngology*, 276(8), pp.2141–2148. DOI: 10.1007/s00405-019-05434-4.
- Hall, J. (2016). *Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica*. 13^{ra} ed. Amsterdam: Elsevier.

- Ham, A.W. y Cormack, D.H. (1983) *Tratado de Histología*. 8^{va} ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill.
- Heine, P. A. (2004) Anatomy of the ear, *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 34(2), pp. 379–395. DOI: 10.1016/j.cvsm.2003.10.003.
- Junqueira, L. C. y Carneiro, J. (2015). *Histología Básica. Texto y atlas*. 12^{va} ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Kandel, E. R, Schwartz, J. H., Jessel, T. M., Siegelbaum, S. A. y Hudspeth, A. J. (2013). *Principles of neural science*. 5^{ta} ed. Nueva York: McGraw-Hill.
- Kardong, K. V. (2009). *Vertebrates: Comparative Anatomy, function, evolution*. 5^{ta} ed. Boston: Mc Graw Hill.
- Konig, H. y Liebich, H. (2015). *Anatomía de los animales domésticos. Tomo 2*. 2^{da} ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
- Lazzerini Ospri, L., Prusky, G., y Hattar, S. (2017) Mood, the circadian system, and melanopsin retinal ganglion cells, *Annual Review of Neuroscience*, 40, pp. 539–556. DOI: 10.1146/annurev-neuro-072116-031324.
- Lesiuk, T. P. y Braekevelt, C. R. (1983) Fine structure of the canine *tapetum lucidum*, *Journal of Anatomy*, 136 (Pt 1), pp. 157-164.
- Lieury, A. (2013) Imágenes en tres dimensiones, *El Mundo de los Sentidos. Cuadernos de Mente y Cerebro. Investigación y Ciencia*, pp. 10-13, Barcelona: Prensa Científica.
- Loza, C. M. (2016). *Morfología comparada y ontogenia del oído medio e interno en pinnípedos (Otariidae y Phocidae, Carnivora) de la Argentina y Antártida: Aspectos ecomorfológicos*. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata.
- Loza, C. M., Krmpotic, C. M., Galliari, F. C., Laube, P. F. A., Negrete, J., Scarano, A. C. y Barbeito, C. G. (2019) Adaptations to a semiaquatic lifestyle in the external ear of southern pinnipeds (Otariidae and Phocidae, Carnivora): morphological evidences, *Zoology*, 133, pp.66-80. DOI: 10.1016/j.zool.2019.02.006.
- Manglai, D., Wada, R., Kurohmaru, M., Yoshihara, T., Kuwano, A., Oikawa, M., and Hayashi, Y. (2000) Histological and morphometrical studies on the mucosa of the equine guttural pouch (auditory tube diverticulum), *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 77(2-3), pp.69–76. DOI: 10.2535/ofaj1936.77.2-3_69.
- Miranda, M. R., y García, M. C. (2004) Estudio de correlación entre la neumaticidad de las celdillas mastoideas del oído derecho y oído izquierdo, *Anuario Sociedad de Radiología Oral y Maxilo Facial de Chile*. 7(1) 13-18.
- Mozaffari, M., Nash, R. y Tucker, A. S. (2021) Anatomy and development of the mammalian external auditory canal: implications for understanding canal disease and deformity, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 617354. DOI: 10.3389/fcell.2020.617354.
- Munyer, P. D., y Schulte, B. A. (1991) Immunohistochemical identification of proteoglycans in gelatinous membranes of cat and gerbil inner ear, *Hearing Research*, 52(2), pp.369–378. DOI: 10.1016/0378-5955(91)90026-6.

- Neitz, J., Geist, T. y Jacobs, G. H. (1989) Color vision in the dog, *Visual Neuroscience*, 3(2), pp. 119-125. DOI: 10.1017/s095252380004430.
- Nicoli, S., Ferrari, G., Quarta, M., Macaluso, C., Govoni, P., Dallatana, D. y Santi, P. (2009) Porcine sclera as a model of human sclera for in vitro transport experiments: histology, SEM, and comparative permeability, *Molecular Vision*, 15, pp. 259–266.
- Nießner, C., Denzau, S., Malkemper, E. P., Gross, J. C., Burda, H., Winklhofer, M. y Peichl, L. (2016) Cryptochrome 1 in retinal cone photoreceptors suggests a novel functional role in mammal. *Scientific Reports*, 6, 21848. DOI: 10.1038/s41598-020-62295-2.
- Njaa, B. L., Cole, L. K. y Tabacca, N. (2012) Practical otic anatomy and physiology of the dog and cat. *The Veterinary Clinics of North America. Small animal practice*, 42(6), pp. 1109–1126. DOI: 10.1016/j.cvsm.2012.08.011.
- International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature (2012). *Nomina Anatomica Veterinaria*, 5^{ta} ed. (version revisada). Editorial Committee: Hannover (Germany), Columbia, MO (USA), Ghent (Belgium), Sapporo (Japan).
- Ollivier, F. J., Samuelson, D. A., Brooks, D. E., Lewis, P. A., Kallberg, M. E. y Komáromy, A. M. (2004) Comparative morphology of the tapetum lucidum (among selected species), *Veterinary Ophthalmology*, 7(1), pp.11-22. DOI: 10.1111/j.1463-5224.2004.00318.x.
- Pawlina, W. (2020). *Ross, Histología. Texto y Atlas*. 8^{va} ed. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- Payne, A. P. (1994). The harderian gland: a tercentennial review, *Journal of Anatomy*, 185 (Pt1), pp. 1–49.
- Purves, D. (2015). *Neurociencia*. 4^{ta} ed. Buenos Aires: Editorial panamericana.
- Ramachandran, V.S. y Roger-Ramachandran, D. (2013) Dos ojos, dos visiones, *El mundo de los sentidos. Cuadernos de Mente y Cerebro. Investigación y Ciencia*, pp. 14-17, Barcelona: Prensa científica.
- Ruan, G. X., Zhang, D. Q., Zhou, T., Yamazaki, S., y McMahon, D. G. (2006) Circadian organization of the mammalian retina, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(25), pp. 9703–9708. DOI: 10.1073/pnas.0601940103.
- Sauvage, J.P, Puyraud S., Roche, O. y Rahman, A. (2000). Anatomía del oído interno. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Paris: Elsevier Masson SAS.
- Sanyal, S., Jansen, H. G., de Grip, W. J., Nevo, E. y De Jong, W. W. (1990) The eye of the blind mole rat, *Spalax ehrenbergi*, Rudiment with hidden function?, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 31(7), pp. 1398-1404.
- Thomsassin, J. M., Dessi, P., Danvin, J.B., y Forman, C. (2008). Anatomía del oído medio. *EMC Oto-rhino-laryngologie*. Paris: Elsevier Masson SAS.
- Weiss, L. (1986) *Histología*. 5^a ed. El Ateneo: Buenos Aires.

Referencias de figuras

Figuras 1, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 19,21, 22, 23 y 24. Autora: Vania Parada.

Figuras 2, 4 y 6. Autor: Méd. Vet. Pedro F. Andrés Laube

Figuras 3, 5, 7, 8, 9, 12 y 13. Archivo de la Cátedra de Histología y Embriología

Figura 18. Autora Maria Elena del Corro. En: Loza, C. M. (2016). Morfología comparada y ontogenia del oído medio e interno en pinnípedos (Otariidae y Phocidae, Carnivora) de la Argentina y Antártida: Aspectos ecomorfológicos. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata.

Figuras 20 y 25. Autora: Vania Parada, tomadas y modificadas de dibujos de Maria Elena del Corro. En: Loza, C. M. (2016). Morfología comparada y ontogenia del oído medio e interno en pinnípedos (Otariidae y Phocidae, Carnivora) de la Argentina y Antártida: Aspectos ecomorfológicos. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata.

Los autores y las autoras

Coordinador/a

Barbeito, Claudio Gustavo

Doctor en Ciencias Veterinarias, Médico Veterinario, Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de la Plata (UNLP). Docente Universitario Autorizado, UNLP. Profesor Titular de la Cátedra de Histología y Embriología, en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología. Profesor Asociado de la Cátedra de Patología General Veterinaria (curso homónimo). Profesor Libre del curso Antropología Biológica I, Facultad de Ciencias Naturales y Museo (FCNyM) UNLP. Decano 2014-2018 (FCV, UNLP). Consejero Superior UNLP (desde 2014). Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Director del Laboratorio de Histología y Embriología Descriptiva, Experimental y Comparada (LHYEDEC). Profesor Titular de Biología del Desarrollo en la Universidad Nacional de Lujan (UNLu) (2006-2007, 2017). Profesor de Posgrado Universidad de la República (Uruguay). Profesor Invitado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Docente de posgrado y conferencista en distintas instituciones del país y el exterior. Director de proyectos, becas y tesis; autor de más de veinte capítulos de libro y más de 200 artículos publicados en revistas nacionales e internacionales, en el área de la Histología, la Biología del Desarrollo y la Patología Animal. Coautor de *Acordonados* (texto de divulgación científica sobre placentas) y coeditor del libro *Histología de las aves*.

Diessler, Mónica

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Docente Universitaria Autorizada, UNLP. Profesora Adjunta de la Cátedra de Histología y Embriología. Coordinadora suplente del curso de Biología Celular y del Desarrollo y docente del curso de Histología. Miembro del LHYEDEC, miembro del grupo responsable y directora de dos tesis de proyecto PICT (placentación en carnívoros). Integrante de proyectos de investigación UNLP desde 2001. Autora de numerosas publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales (sobre neoplasias en animales domésticos y placentación en carnívoros) y de presentaciones en Congresos. Docente de cursos de posgrado y pasantías, directora de becarias de grado; evaluadora de tesis, artículos científicos, trabajos a premio y subsidios para investigadoras/es. Docente de Genética y Biometría (1992-96) y de Patología Especial (1998-2008).

Secretaria de Redacción y Coordinadora editorial, Revista *Analecta Veterinaria* (2014-2019). Todos los antecedentes en la FCV, UNLP. Coautora de libro de divulgación científica sobre placentas y de capítulo de libro en *Histología de las aves* (ambos editados por EDULP).

Autores/as

Acuña, Francisco

Licenciado en Ciencias Biológicas, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. Doctor en Ciencias Veterinarias, FCV, UNLP. Estudiante de la Especialización en Docencia Universitaria, UNLP. Ayudante Diplomado en los cursos Biología Celular y del Desarrollo, Histología y Patología General (Medicina Veterinaria) y Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial), FCV, UNLP. Adscripto Graduado en el curso Inmunobiología Animal Básica, FCV, UNLP. Becario Posdoctoral, CONICET. Publicaciones científicas en revistas y presentaciones en eventos científicos nacionales e internacionales. Integrante de proyectos de investigación. Tema principal de trabajo: muerte embrionaria temprana y fisiológica en la vizcacha de llanura (*Lagostomus maximus*). Lugar de trabajo: LHYEDEC. Distinciones Club Rotary Internacional (2005 y 2008). Premio “Osvaldo Reig” para estudiantes de posgrado (Sociedad Argentina para el Estudio de los Mamíferos, 2018).

Alvarado Pinedo, María Fiorella

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria y Bacterióloga Clínica e Industrial, FCV, UNLP. Docente de grado en los cursos de Histología, Biología celular y del desarrollo, coordinadora de Anatomía e histología básica (Profesora Asociada de la cátedra de Histología y Embriología, FCV, UNLP) y en los cursos de Enfermedades de los rumiantes y cerdos y de Clínica y sanidad de rumiantes (Profesora Asociada del Centro de Diagnóstico e Investigaciones Veterinarias, FCV, UNLP). Docente de posgrado en el Módulo de bacteriología y diagnóstico de enfermedades bacterianas de la Especialidad en Diagnóstico de Laboratorio Veterinario (FCV UNLP). Directora de becarios, tesis, pasantes y residentes de grado y posgrado (FCV, UNLP). Investigadora en proyectos relacionados con el diagnóstico y control de enfermedades de rumiantes, y con la morfología aplicada al estudio de la ontogenia, la patología y la diversidad animal. Directora de proyectos de investigación. Autora de diversos trabajos científicos y disertante en reuniones científicas y de divulgación.

Alvarez, Betiana Elizabeth

Médica Veterinaria. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, FCV, UNLP. Alumna Adscripta (2015-2017), Ayudante Alumna (2017-2019) y Ayudante Diplomada (desde 2019) de la Cátedra de Histología y Embriología, en los cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología. Alumna Adscripta a la docencia (2018-2019), Ayudante Diplomada (2019-) de la Cátedra de Inmunología Veterinaria Básica, curso de Inmunobiología Básica. Ayudante Diplomada del curso

de Patología General (2017-2019), FCV, UNLP. Becaria Doctoral, CONICET en el laboratorio de Inmunoparasitología, FCV, UNLP. Miembro de la Comisión Asesora para la Evaluación de Becas de Investigación para estudiantes (FCV, UNLP). Trabajo presentado: “Diagnóstico de neosporosis en perros: evaluación de una prueba de ELISA indirecta *in-house*”, 2018. XXII Reunión Científico Técnica, Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico.

Andrés Laube, Pedro Fernando

Médico Veterinario, FCV, UNLP. Jefe de trabajos prácticos (JTP) ordinario, cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV, UNLP. Ayudante Diplomado ordinario, curso de Histología y Embriología Facultad de Ciencias Médicas (FCM), UNLP. Actividad profesional independiente como médico veterinario de pequeños animales y especies no tradicionales. Publicaciones principales: “Morphological techniques used in ichthyopathological diagnosis” (2017), “Adaptations to a semiaquatic lifestyle in the external ear of southern pinnipeds (Otariidae and Phocidae, Carnivora): morphological evidences” (2019), “Morphological diversity of facial vibrissae in *Chaetophractus velerosus* (Mammalia, Xenarthra, Dasypodidae) and differential mechanoperception” (2020). Coautor de capítulo en Histología de las aves (2014). Integrante de proyecto de investigación acerca de estudios morfológicos de la placenta y otros órganos en distintas especies animales, LHYEDEC. Miembro del Servicio de Ictiopatología y Acuicultura, FCV, UNLP.

Andrini, Laura Beatriz

Doctora en Ciencias Médicas, FCM, UNLP. Docente Universitaria Autorizada, UNLP. Médica Veterinaria (FCV UNLP). Profesora Adjunta de la Cátedra de Histología y Embriología. Coordinadora del curso de Histología, docente de los cursos Biología Celular y del Desarrollo (Medicina Veterinaria) y Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial) FCV, UNLP. Principales publicaciones: “Wound healing by allogeneic transplantation of specific subpopulation from human umbilical cord mesenchymal stem cells” (2021), “Anti-tumoral effect of a cell penetrating and interfering peptide targeting PP2A/SET interaction” (2020), “New therapeutic approach for targeting hippo signalling pathway” (2019). Participación en proyectos de investigación relacionados con células mesenquimales y desarrollo tumoral, y efecto de los cannabinoides, FCM, UNLP.

Barberón, Javier

Médico Veterinario, FCV, UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, FCV, UNLP. Jefe de trabajos prácticos de la Cátedra de Histología y Embriología con funciones docentes en los cursos de Biología celular y del desarrollo e Histología. FCV, UNLP. Ayudante diplomado de la Cátedra de Bioquímica con funciones docentes en los cursos Bioquímica y Físicoquímica Aplicada a la Fisiología Veterinaria, FCV, UNLP. Tema del trabajo de tesis doctoral en ejecución: Efectos sobre la peroxidación de mitocondrias y microsomas hepáticas de ratas Wistar, análisis fitoquímico y genotoxicidad de *Cestrum parqui* L’Her. (“duraznillo negro”, Solanaceae) y *Pascalía*

glauca Ortega (“sunchillo”, Asteraceae) sobre mitocondrias y microsomas de hepatocitos de ratas Wistar. Integrante de proyectos de incentivos docentes a la investigación, UNLP.

Carrettoni, Gonzalo

Estudiante de sexto año, Medicina Veterinaria, FCV, UNLP. Ayudante alumno rentado de la Cátedra de Histología y Embriología FCV, UNLP, con actividad docente en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología desde 2014 a la fecha.

Di Cesare, Luca

Médico Veterinario, FCV, UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, FCV, UNLP. Ayudante Diplomado de la Cátedra de Histología y Embriología con funciones docentes en los cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología (Medicina Veterinaria) y Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial), FCV, UNLP. Becario Doctoral de CONICET. Presentaciones en congresos: “Análisis de adultos de *Clinostomum* sp. identificadas en base a datos moleculares, parásitas de *Ardea cocoi*” y “Metacercarias de *Ascocotyle (=phagicola)* (digenea, heterophyidae) en el bulbo aórtico de dos especies de teleósteos dulceacuícolas”, ambas publicadas como resúmenes en la Revista Argentina de Parasitología. Premio por trabajo presentado en la IV Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la Argentina. Participación en proyectos de investigación relacionados con morfología en peces y sanidad acuícola y en proyectos de extensión sobre bioindicadores de contaminación. Miembro del Servicio de Ictiopatología y Acuicultura, FCV, UNLP.

Falcón, Juan Esteban

Médico Veterinario, Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Ayudante diplomado del Curso de Patología General, FCV, UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, Laboratorio de Histología y Embriología Descriptiva, Experimental y Comparada, FCV, UNLP. Título del plan de tesis: “Patogenicidad de diversos aislamientos de *Tritrichomonas foetus* en rodeos bovinos de la Provincia de Buenos Aires”. Colaborador en proyectos de investigación sobre morfología animal, FCV, UNLP. Becario CONICET (2014-2019). Colaborador en proyectos de extensión relacionados con la transmisión de enfermedades zoonóticas a partir del uso de abonos orgánicos, UNLP. Ayudante diplomado de los cursos de Biología celular y del Desarrollo, y de Histología (2015-2020), FCV, UNLP.

Flamini, Mirta Alicia

Doctora en Ciencias Veterinarias. Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Docente Universitario Autorizado (UNLP). Profesor Adjunto en la Cátedra de Histología y Embriología con actividad docente en Biología Celular y del Desarrollo e Histología hasta 2018, FCV, UNLP (docente de la Cátedra de Histología y Embriología entre 1973 y 2018). Principales publicaciones: “Chorioallantoic and yolk sac placentation in the plains viscacha (*L. maximus*) – A caviomorph rodent with natural

polyovulation” (2011), “The colonic groove of the plains viscacha (*L. maximus*): histochemical evidence of an abrupt change in the glycosylation pattern of goblet cells” (2017), “Comparison of the structural and ultrastructural characteristics of the female prostate between pregnant and non-pregnant plains viscacha (*L.maximus*)” (2021). Directora de proyectos y tesis doctorales (FCV, UNLP) y de tesis de grado (UNMdP). Premios por mejores trabajos en el área biomédica en distintos eventos científicos, evaluadora de trabajos científicos.

Gomez Castro, Gimena

Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, FCV, UNLP. Estudiante de la Especialización en Docencia Universitaria, UNLP. Ayudante Diplomada rentada en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología (Medicina Veterinaria) y Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial). Adscripta Graduada en el curso Análisis Clínicos Veterinarios. FCV, UNLP. Becaria Doctoral, CONICET. Integrante del proyecto de investigación de la UNLP acerca de morfología animal y colaboradora en el proyecto PICT sobre diversos aspectos de la placentación en carnívoros domésticos. Trabajo de tesis acerca del componente vascular y la angiogénesis en la placenta de la gata. Principales publicaciones: “Serum progesterone concentration, volume, and apoptosis of corpora lutea in early, middle and late diestrus in the bitch” y “Term placenta of the southern elephant seal” (ambas en 2020). Lugar de trabajo: LHYEDEC.

Hernández, Rocío

Medica Veterinaria, FCV, UNLP. Jefa de trabajos prácticos de los cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología (Medicina Veterinaria) y Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial), FCV-UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Veterinarias, FCV-UNLP. Lugar de trabajo: LHYEDEC, FCV UNLP. Colaboradora en el proyectos de investigación sobre morfología animal y placentación en carnívoros domésticos. Tema de trabajo de investigación: mecanismos celulares y moleculares involucrados en la placentación canina y felina. Principales publicaciones: “Differential expression and activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in canine early placenta” (2017) y “Abundance of insulin-like growth factors 1 and 2, and type 1 insulin-like growth factor receptor in placentas of dogs” (2020). Participación del grupo de trabajo del Área/Dirección de DD.HH. entre 2017 y 2020, FCV, UNLP.

Herrera Sampóns, Sergio Rafael

Médico Veterinario, FCV, UNLP. Estudiante de la carrera de Especialización en Diagnóstico Veterinario de Laboratorio, FCV, UNLP. Ayudante Alumno (2013-2019) y Ayudante diplomado (2019-a la fecha) de la Cátedra de Histología y Embriología (FCV UNLP) con actividad docente en los cursos de Biología Celular y del Desarrollo y de Histología. Ayudante diplomado (2022- a la fecha) de la Cátedra de Inmunología Animal Aplicada. Actividad profesional independiente en medicina clínica general y laboratorio de análisis clínicos en pequeños animales.

Krmpotic, Cecilia Mariana

Doctora en Ciencias Naturales, Licenciada en Biología (orientación Zoología), FCNyM, UNLP. Investigadora Adjunta, CONICET. Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Histología y Embriología, en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV, UNLP. Publicación de numerosos trabajos en revistas científicas y presentaciones en congresos, vinculados, principalmente, con distintos aspectos de la histología del sistema tegumentario y los órganos sensoriales de diversos mamíferos. Miembro del grupo responsable de proyectos financiados por CONICET y relacionados con el sistema tegumentario de armadillos y la paleohistología. Directora de tesis doctorales y becas en curso.

Loza, Cleopatra Mara

Doctora en Ciencias Naturales, Licenciada en Biología (Orientación Zoología), FCNyM, UNLP. Ayudante diplomada en la Cátedra de Histología y Embriología de los cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV, UNLP. Investigadora Asistente, CONICET. Tareas de investigación vinculadas con la morfología e histología comparada, ontogenia y filogenia de los órganos de los sentidos de mamíferos marinos, su adaptación y funcionalidad, en el Laboratorio de Morfología Evolutiva y del Desarrollo (MORPHOS), Museo de la Plata, FCNyM, UNLP. Publicaciones sobre dicha temática en revistas científicas nacionales e internacionales y presentaciones en congresos. Tareas de investigación en campañas en la Antártida. Participación en diversos proyectos de investigación.

Magallanes, Víctor Salvador

Médico Veterinario, FCV, UNLP. Ayudante diplomado de la Cátedra de Histología, docente de los cursos de Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV-UNLP. Docente del curso optativo de Emergencias y cuidados críticos en pequeños animales, FCV-UNLP. Actividad profesional independiente en el área de emergencias y cuidados críticos en pequeños animales. Subdirector del posgrado “Emergencias” del portal Veterinarios en web, con auspicio académico de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias de la Universidad Católica de Salta. Autor de los capítulos “Shock cardiogénico” y “Taponamiento cardíaco”, en: Mouly, J.” (2018) Emergencias y cuidados críticos en pequeños animales”, Barcelona, Multimédica ediciones veterinarias. Autor de artículos acerca de emergencias veterinarias en la revista Clinurgenvet.

Pachamé, Andrea Viviana

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Docente del curso de Patología General, Profesora Adjunta; docente de los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología, Cátedra de Histología y Embriología, JTP (FCV-UNLP). Publicaciones: “Estudio sobre alfabetización académica en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata”, 2016, “Lesions of hypertrophic osteopathy in the forelimbs of a dog associated with

pulmonary metastasis from a periosteal osteosarcoma”, 2017, “Microscopía virtual: una nueva herramienta tecnológica para la enseñanza de la Histología y la Patología”, 2017, “Patogenia en Patología Veterinaria”, 2019. Participante en proyectos de investigación acerca de neoplasias en animales de compañía y de neurodegeneración y envejecimiento, FCV, UNLP. Directora de la pasantía de extensión ¿Cómo se enferman los animales? UNLP.

Parada Gandarilla, Vania

Licenciada en Biología (Orientación Zoología), FCNyM, UNLP. Licenciada en Ingeniería de Sistemas, Universidad Tecnológica Privada de Santa Cruz (UTEPSA), 2011. Fundadora y activista de la ONG Fauna Bolivia. Ilustradora. Participación en la Reunión Argentina de Biología Evolutiva (RABE, 2019). Pasante en el Laboratorio de Morfología Evolutiva y del Desarrollo (MORPHOS), Museo de la Plata, (FCNyM UNLP). Tema de trabajo: Secuencias de osificación de aves.

Plaul, Silvia E

Doctora en Ciencias Biológicas, Facultad de Cs. Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata (FCEyN, UNMDP). Licenciada en Biología (Orientación Zoología), Facultad de Cs. Naturales y Museo (FCNyM), UNLP. Jefe de Trabajos Prácticos (JTP) de la Cátedra de Histología y Embriología Animal, FCNyM, UNLP. JTP de la Cátedra de Histología y Embriología con actividad docente en los cursos de Anatomía e Histología Básica, FCV, UNLP. Coordinadora de los cursos Morfología y Fisiología de Organismos Acuáticos, Patología Acuicola y Acuicultura, FCV, UNLP. Directora del Servicio de Ictiopatología y Acuicultura, FCV, UNLP. Autora de trabajos en revistas científicas nacionales e internacionales, capítulos de libro y presentaciones a congresos. Dirección y participación en proyectos de investigación y extensión relacionados con acuicultura, morfología e histopatología de peces y anfibios (UNLP). Directora de becarios, tesis y pasantes de grado y posgrado. Lugar de trabajo: LHYEDEC.

Raffin, Dario Fabian

Estudiante de la carrera de Medicina Veterinaria, FCV, UNLP. Ayudante alumno en la cátedra de Histología y Embriología en los cursos de Biología Celular y del desarrollo, e Histología FCV, UNLP, desde 2012.

Ranea, Guadalupe

Medica Veterinaria, FCV, UNLP. Ex-Ayudante diplomada en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV, UNLP. Participación en proyecto de investigación, relacionados con la histología y la embriología animal, FCV, UNLP. Actividad profesional independiente en ecografía y eco Doppler vascular periférico. Distinción “Dr. Joaquin V. Gonzalez” (Ord. N°8713) al mejor promedio egresado de la FVC, UNLP (2008). Principales publicaciones: “Early and natural embryonic death in *Lagostomus maximus*: Association with the uterine glands, vasculature,

and musculature”, J Morphol, 2020, “Ultrasonographic characterization of implantations in a physiological embryonic death model: *Lagostomus maximus* (Mammalia, Rodentia, Histricongnathi)” “El ultrasonido como herramienta de investigación para el estudio de la muerte embrionaria temprana y fisiológica del roedor histricongnathi *Lagostomus maximus*”.

Romero, Magali Andrea

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Jefa de trabajos prácticos de la Cátedra de Histología y Embriología, en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología, FCV, UNLP. Ayudante Diplomada de la Cátedra de Citología, Embriología e Histología, FCM, UNLP. Becaria de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (2015-2018) y de CONICET (2018-2022). Autora de 5 publicaciones en revistas nacionales e internacionales y 19 publicaciones en congresos. Dirección de pasantes, becarios de grado y un tesista de especialización. Participación en el proyecto de control de paratuberculosis bovina, Centro de Diagnóstico e Investigaciones Veterinarias (CEDIVE), FCV, UNLP (2015-2019).

Santamaría-Martín, Carlos

Licenciado en Biología (orientación Zoología), FCNyM, UNLP. Estudiante del Doctorado en Ciencias Naturales, FCNyM, UNLP. Ex-docente en los cursos Biología Celular y del Desarrollo, Histología (Carrera de Medicina Veterinaria), Matemática I y II (Carrera de Microbiología Clínica e Industrial), en todos ellos como Ayudante diplomado, FCV, UNLP; Procesos biológicos del ser humano (Carrera de Enfermería), Profesor Invitado, Universidad Provincial del Sudoeste (UPSO). Publicaciones recientes: Structure of the gonoduct of the viviparous teleost *Cnesterodon decemmaculatus* (Jenyns, 1842) (Poeciliidae), *Journal of Morphology*, 2021. Tema de investigación: sistema reproductor de la hembra del pez vivíparo *Cnesterodon decemmaculatus*.

Scianda, Mariano Daniel

Estudiante de segundo año de la carrera de Medicina Veterinaria, FCV, UNLP. Docente de los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología de la Cátedra de Histología y Embriología, Ayudante alumno desde el 2018. Becario de Capacitación laboral con tareas en el laboratorio de Histología, FCV, UNLP. Encargado de cuidadores del Bioparque La Plata desde 2016.

Torres, Victoria Verónica

Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Docente de los cursos Biología Celular y del Desarrollo, Histología, Patología General y del Curso Electivo Formación en Extensión Universitaria. Ayudante diplomada, FCV, UNLP. Nodocente de la Secretaría de Extensión FCV UNLP. Coordinadora del Grupo de Becarios de la Secretaría de Extensión, FCV, UNLP. Directora de actividades formales de extensión relacionadas con campañas sanitarias en mascotas en conjunto con el

Departamento de Veterinaria y Bromatología del municipio de Ensenada. Codirectora de proyecto de fortalecimiento de la avicultura familiar sostenible en conjunto con escuela agraria N° 29, Payró. Becaria de formación laboral del LHYEDDEC entre 2012 y 2019. Autora de varios trabajos presentados en congresos científicos acerca de las características histológicas de la piel de coipos (*Myocastor coypus*) y vizcachas (*Lagostomus maximus*).

Travería, Gabriel Eduardo

Doctor en Ciencias Veterinarias, Médico Veterinario, Bacteriólogo Clínico e Industrial, FCV-UNLP. Profesor Titular en el CEDIVE, Profesor Adjunto de la Cátedra de Inmunología Veterinaria, docente de los cursos de grado de Inmunobiología animal aplicada, Clínica y sanidad de rumiantes y Enfermedades de los rumiantes y cerdos. Docente de posgrado en el Módulo de bacteriología y diagnóstico de enfermedades bacterianas de la Especialidad en Diagnóstico de Laboratorio Veterinario FCV-UNLP. Dirección de tesis, becarios, pasantes y residentes en el CEDIVE, FCV, UNLP. Investigador en proyectos de investigación y desarrollo. Autor de artículos en revistas científicas y presentaciones en congresos.

Ucedo, Vanesa Edith

Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Jefa de Trabajos Prácticos en los cursos de Biología celular y del Desarrollo y de Histología. FCV, UNLP. Actividad profesional independiente en medicina de urgencias de pequeños animales (desde 2011) y en hematología clínica (desde 2020). Actividades de investigación en proyectos de la FCV, UNLP y de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, acerca de hematología en aves y reptiles.

Woudwyk, Mariana Andrea

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Profesora Adjunta de la Cátedra de Histología. Coordinadora del curso de Biología Celular y del Desarrollo (Medicina Veterinaria) y de Biología Celular y Molecular (Microbiología Clínica e Industrial); docente del curso de Histología (Medicina Veterinaria), FCV, UNLP. Profesora Adjunta del Departamento de Ciencias Básicas, UNLu, a cargo del curso de Biología del Desarrollo y con actividad docente en Histología Humana. Autora de siete trabajos publicados en revistas científicas y de numerosos trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales. Integrante de un proyecto tetraanual (2019-2022) de la UNLP correspondiente al sistema de incentivos acerca de morfología aplicada al estudio de la patología y la diversidad animal. Becaria de la UNLP (2006-2007), del CONICET (2007-2012) y del Servicio Alemán de Intercambio Académico-DAAD (2009).

Zanuzzi, Carolina Natalia

Doctora en Ciencias Veterinarias, Médica Veterinaria, FCV, UNLP. Profesora Adjunta de la Cátedra de Histología y Embriología. Coordinadora suplente del curso de Histología, docente

del curso de Biología Celular y del Desarrollo, FCV, UNLP. Investigadora asistente, CONICET. Numerosas publicaciones de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales, de capítulos de libro y presentaciones en congresos. Participación en proyectos de investigación sobre morfología e histoquímica en placentas y sobre modelos de daño y reparación del sistema nervioso central, y en proyectos de extensión sobre abonos orgánicos y zoonosis, FCV, UNLP. Dirección de tesis de posgrado y becarios de grado. Lugar de trabajo: LHYEDEC. Distinción Joaquín V. González, FCV, UNLP, 2004. Premio a la Labor Científica, Tecnológica y Artística de la UNLP, 2015.

Zarza, Renata

Estudiante de cuarto año la carrera de Medicina Veterinaria, FCV, UNLP. Ayudante alumna de la Cátedra de Histología y Embriología con funciones docentes en los cursos Biología Celular y del Desarrollo e Histología desde 2018. Vinculada como pasante a tareas de investigación en histología y anatomía de la lengua y órganos de los sentidos en pinnípedos, en el Laboratorio de Morfología Evolutiva y del Desarrollo (MORPHOS), FCNyM, UNLP. Presentaciones de trabajos en las XXXII Jornadas Argentinas de Mastozoología acerca de la anatomía e histología de la lengua de pinnípedos, 2019.

Introducción a la Histología Veterinaria / Claudio Gustavo Barbeito ... [et al.] ;
coordinación general de Claudio Gustavo Barbeito ; Mónica Elizabeth Diessler. -
1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP, 2022.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2195-6

1. Veterinaria. 2. Histología Veterinaria. 3. Tejidos. I. Barbeito, Claudio Gustavo, coord. II.
Diessler, Mónica Elizabeth, coord.
CDD 636.089

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

EduLP integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2022
ISBN 978-950-34-2195-6
© 2022 - EduLP

n
naturales


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA