

ISBN: 978-9942-609-80-9



FUNDAMENTOS DE DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO en VETERINARIA: de la Célula al Tejido



AUTORES

Debbie Shirley Chávez García, Christian Andrés Quinteros Freire,
Narcisa del Carmen Coronel Bravo, Israel Emilio Márquez Cabrera,
Omar Guillermo Calderón Valencia, Mariella Fernanda Chacón Morales
y Wilmer Wagner Alcívar Guadamud.



Instituto de Investigaciones
Transdisciplinarias Ecuador - BINARIO

EDITORIAL BINARIO

Mgs. Susgein Julissa Miranda Cansing

Directora ejecutiva

Lcdo. Wilfrido Rosero Chávez

Gerente operaciones generales

Dra. Sherline Chirinos

Directora de publicaciones y revistas

Lcda. Greguis Reolón Ríos

Directora de marketing y RRSS

La revisión técnica de los documentos correspondió a especialistas expertos en el área.

ISBN:

978-9942-609-80-9

1era. Edición, agosto 2026

Edición con fines educativos no lucrativos

Hecho en Ecuador

Diseño y Tipografía: Greguis Reolón Ríos

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente, por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito al Instituto de Investigaciones Transdisciplinarias Ecuador (BINARIO).

Instituto de Investigaciones
Transdisciplinarias Ecuador - BINARIO

Cel.: +593 99 571 2751

<http://www.binario.com.ec>





AUTORES

Debbie Shirley Chávez García
Christian Andrés Quinteros Freire
Narcisa del Carmen Coronel Bravo
Israel Emilio Márquez Cabrera
Omar Guillermo Calderón Valencia
Mariella Fernanda Chacón Morales
Wilmer Wagner Alcívar Guadamud

PRÓLOGO

Nos complace una obra actualizada, documentada y de clara exposición destinada a la comprensión de uno de los mayores desafíos de la práctica clínica e investigativa actual: **Fundamentos de Diagnóstico Oncológico en Veterinaria: De la Célula al Tejido.**

Este texto ha sido concebido como un puente indispensable entre la ciencia básica y la realidad de la clínica diaria, ofreciendo una mirada profunda y estructurada a los procesos patológicos que guían el comportamiento tumoral.

El desarrollo de cáncer es una de las realidades biológicas más intrincadas y fluctuantes en la medicina, y, por lo tanto, también en la veterinaria contemporánea. La transformación de una célula sana en una entidad tumoral no es un evento azaroso e independiente, sino que supone una serie de fracasos a nivel molecular, genético y tisular. En estos fracasos, las células cancerosas adquieren habilidades funcionales que desafían los mecanismos homeostáticos del organismo. A continuación, se explicarán los conceptos de cáncer, tumores y neoplasia en relación con los seres humanos; sin embargo, también son aplicables a la mayoría de los animales.

Este libro es una útil guía que se extiende desde la transformación a nivel microscópico hasta la aparición en el paciente. Un lenguaje riguroso pero accesible, perfecto para desmitificar la oncología y distinguir con claridad conceptos clave como tumor, neoplasia y cáncer desde el punto de vista de la medicina comparada, es lo que encontrará un estudiante de veterinaria. El profesor y el investigador encontrarán un recurso didáctico con fundamentos moleculares y tisulares sólidos que respaldan la cátedra, fomentando la investigación y el pensamiento crítico sobre cómo las células malignas consiguen burlar el sistema inmunitario y alterar la homeostasis (el equilibrio interno del cuerpo).

El profesional y el público en general, por otro lado, cuentan con una herramienta que les permite entender la razón de cada diagnóstico citológico o histopatológico. Esto ayuda a

tomar decisiones sobre tratamientos más fundamentadas y a comprender cómo progresa la enfermedad en nuestros animales.

El cáncer es un desafío biológico dinámico; no obstante, con las herramientas de diagnóstico apropiadas, somos capaces de anticiparnos a su comportamiento. Este libro es una aportación a la salud y bienestar de nuestras mascotas, las cuales forman parte de la familia.

AUTORES





DEBBIE SHIRLEY CHÁVEZ GARCÍA

Docente-Investigador Titular Auxiliar II

dchavez@upse.edu.ec

Universidad Estatal Península de Santa Elena - UPSE

Médica Veterinaria Zootecnista, Magister en Clínica y Cirugía, doctoranda de Medicina Veterinaria en la Universidad Central de las Villa Marta Abreu- Cuba, Docente-Investigador UPSE, participa en proyectos I+D de investigación. Investigadora acreditado para realizar actividades de investigación en el Ecuador realiza trabajos con fines de conservación, de producción y reproducción de animales autóctonos como bovinos, caprino, aves, cerdos y exóticos de la Península de Santa Elena, participa en REDES de colaboración con varias universidades, autora y coautora de diversas publicaciones en revistas de alto impacto Scopus, Scielo y Latindex, autora de libros de relevancia del área veterinaria y de producción pecuaria, ha participado en eventos nacionales e internacionales del área pecuaria de animales de interés zootécnico con temática especializada en: sistemas de producción pecuario, sistemas de alimentación alternativa y Recursos Zoogenéticos doméstico



CHRISTIAN ANDRÉS QUINTEROS FREIRE

Médico Veterinario Zootecnista

caquinteros2021@outlook.com

Universidad Agraria del Ecuador

Cátedra de Patología Médica Veterinaria

Médico Veterinario Zootecnista por la Universidad Agraria del Ecuador y Magíster en Clínica y Cirugía Canina, con una certificación en Oncología Veterinaria, con más de 18 años de experiencia profesional en los ámbitos de la medicina veterinaria, la docencia universitaria, la gestión pública y la investigación. A lo largo de su trayectoria ha desempeñado funciones en el Ministerio de Agricultura y Ganadería como técnico en el área de ganadería, así como en la práctica clínica de pequeños animales y en diversas instituciones de educación superior, impartiendo asignaturas relacionadas con patología, histoembriología, anatomía patológica, medicina interna, farmacología, fisiología y enfermedades infecciosas. Actualmente, es docente de la cátedra de Patología Médica Veterinaria en la Universidad Agraria del Ecuador; desarrolla investigaciones en oncología veterinaria, enfermedades infecciosas y epidemiología molecular. Sus principales líneas de interés se centran en la patología veterinaria, la oncología comparada, la medicina interna y la aplicación de herramientas moleculares para el diagnóstico y estudio de enfermedades de importancia en salud animal.



NARCISA DEL CARMEN CORONEL BRAVO

Médico Veterinario y Zootecnista

Narcisa.coronel@outlook.com

Universidad Agraria del Ecuador

Catedra de Etología y Bienestar Animal

Médico Veterinario y Zootecnista, Magíster en Bienestar Animal, con más de dieciséis años de experiencia profesional en la ciudad de Guayaquil. He participado como asistente en programas de formación continua en oftalmología, medicina interna, ecografía y cirugía veterinaria. En la actualidad me desempeño como docente universitaria en la cátedra de Etología y Bienestar Animal, además de ser propietaria de un consultorio veterinario. He impartido charlas especializadas a entrenadores caninos sobre primeros auxilios en perros heridos durante labores de búsqueda y rescate. Mi labor académica y profesional se centra en la prevención, el cuidado integral de las mascotas y la promoción del bienestar animal, con un profundo interés en la bioética y la protección de los animales.



ISRAEL EMILIO MÁRQUEZ CABRERA

Médico Veterinario Zootecnista

israemilio28@gmail.com

Universidad Agraria del Ecuador

Catedra de Anestesiología de especies menores

Médico Veterinario Zootecnista y Magíster en Clínica y Cirugía Canina, con una sólida trayectoria en la práctica clínica, la docencia universitaria y la investigación en salud animal. Cuenta con más de veinte años de experiencia profesional, desempeñándose como gerente propietario de una clínica veterinaria, docente de la Universidad Agraria del Ecuador en áreas como anestesiología, cirugía, fisiología, semiología y enfermedades parasitarias, además de haber formado parte del Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación como técnico del Laboratorio Nacional de Referencia del Área de Micobacteria. Su perfil se fortalece con diplomados y cursos especializados en anestesiología, cirugía, dermatología, manejo del dolor y docencia universitaria apoyada en tecnologías digitales e inteligencia artificial, consolidándose como un profesional comprometido con la excelencia académica, la actualización científica y la formación de nuevos médicos veterinarios.



OMAR GUILLERMO CALDERÓN VALENCIA

Médico Veterinario Zootecnista

ocalderon8278@gmail.com

Universidad Agraria del Ecuador

Cátedra de Patología Médica Veterinaria.

Médico Veterinario Zootecnista y Magíster en Clínica y Cirugía Canina, con trayectoria en la práctica clínica, trabajo de campo en áreas de salud animal, explotaciones pecuarias, y docencia universitaria. Cuenta con dieciocho años de experiencia profesional, desempeñándose como gerente propietario de una clínica veterinaria, gerente propietario en explotaciones avícolas de engorde, áreas de muestreo y certificaciones pecuarias, capacitador en programas de mejoramiento de la sanidad animal en medianos y grandes productores a nivel provincial, docente de la Universidad Agraria del Ecuador en áreas como patología médica. Además, formó parte de la Agencia de control y regulación Fito y Zoosanitario - Agrocalidad. Dentro de la dirección y vigilancia zoo sanitaria, Técnico pecuario en manejo reproductivo y sanitario en el Ministerio de Agricultura y Ganadería - MAG. Su perfil se fortalece con cursos especializados en áreas de sanidad animal y manejo de técnicas de análisis de laboratorio, cirugía, ecografía y docencia universitaria apoyada en tecnologías digitales e inteligencia artificial, consolidándose como un profesional comprometido con la excelencia académica, la actualización científica y la formación de nuevos médicos veterinarios.



MARIELLA FERNANDA CHACÓN MORALES

Médica veterinaria y zootecnista

mchacon@uagraria.edu.ec / mariellachaconmorales@outlook.es

Universidad Agraria del Ecuador

Médica veterinaria y zootecnista, magíster en clínica y cirugía canina, con una certificación latinoamericana en oncología veterinaria. Con experiencia práctica en medicina veterinaria, desde 2011, comprometida con la promoción de la salud animal a nivel comunitario, en la innovación y el aprendizaje continuo mediante la aplicación de conocimientos científicos, y desde 2019, en el campo de la docencia, ha contribuido al desarrollo académico de estudiantes de la carrera de medicina veterinaria.



WILMER WAGNER ALCÍVAR GUADAMUD

Médico Veterinario

wwalcivar@yahoo.es / wwalcivar@espam.edu.ec

Escuela Superior Politécnica Agropecuaria de Manabí ESPAM MFL

Médico Veterinario y Abogado de los Juzgados y Tribunales del Ecuador, Magíster en Producción y Nutrición Animal en la Escuela Superior Politécnica del Ejército, actualmente Docente a Tiempo Completo y Coordinador de la Maestría en Medicina Veterinaria Mención Salud y Reproducción de Especies Productivas en la Escuela Superior Politécnica Agropecuaria de Manabí Manuel Félix López (ESPAM MFL). En el servicio Veterinario Oficial del Ecuador destacó el trabajo como Líder de Sanidad Animal en el Proyecto de Erradicación de Fiebre Aftosa (PEFA) y Director Distrital Tipo B en Agrocalidad Manabí.

ÍNDICE

PRÓLOGO	4
AUTORES	6
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	13
ÍNDICE DE TABLAS	14
INTRODUCCIÓN	16
Capítulo 1. Biología y Comportamiento de los Tumores	20
1.1. Definiciones: Neoplasia, tumor y cáncer.	20
1.2. Ciclo celular y regulación normal	26
1.3. Carcinogénesis y mutaciones	36
1.4. Oncogenes y genes supresores	40
1.5. Apoptosis y evasión tumoral.....	44
1.6. Angiogénesis y metástasis.....	47
1.7. Diferencias entre malignidad y benignidad.....	48
1.8. El microambiente tumoral y su importancia en la progresión de la enfermedad....	49
Capítulo 2. Tinciones: descripción de las tinciones más empleadas en estudios histo- patológicos y citológicos en el estudio del cáncer, su aplicación y técnicas.....	51
2.1. Introducción y fundamentos de la tintura en microbiología y en oncología.....	51
2.2. Papanicolau.....	64
2.3. Diagnóstico histopatológico y citológico	67
2.4. Tinciones Especiales	74
2.5. Inmunohistoquímica (IHC) e Inmunocitometría (ICC)	75
2.6. Uso de técnicas digitales	77

Capítulo 3. Citología Veterinaria: El Arte del Diagnóstico Microscópico Rápido	80
3.1. Indicaciones y limitaciones del estudio citológico.....	80
3.2. Técnicas de muestreo: PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina), improntas y raspados.....	81
3.3. Criterios de malignidad.....	88
Capítulo 4. Histopatología: El Estándar de Oro en Oncología.....	106
4.1. Fundamentos de la histopatología	106
4.2. Tipos de biopsias y su importancia diagnóstica.	112
4.3. Graduación histológica y estadificación (Sistema TNM).....	123
4.4. Correlación cito-histopatológica	128
Capítulo 5. Espacios y Contextos del Diagnóstico Patológico.....	135
5.1. El laboratorio de patología y bioseguridad.	135
5.2. Diagnóstico de cavidades: Citología de efusiones en espacio pleural, peritoneal y pericárdico.....	145
5.3. El rol del patólogo veterinario en el equipo multidisciplinario.	152
5.4. Telepatología y nuevas fronteras en el diagnóstico remoto.	156
Capítulo 6. Avances en el Diagnóstico y Pronóstico Tumoral.....	166
6.1. Inmunohistoquímica (IHC)	166
6.2. Diagnóstico molecular	173
6.3. Elaboración del informe patológico: Cómo interpretar los márgenes quirúrgicos.....	181
6.4. Casos clínicos integradores: Del examen físico al diagnóstico definitivo.....	188
BIBLIOGRAFÍA.....	196

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Microambiente tumoral y su acción frente a tratamientos contra el cáncer	49
Ilustración 2. Representación de la detección de cáncer con el examen de Papanicolau	67
Ilustración 3. Protocolo de citodiagnóstico y Criterios de malignidad general, nuclear, citoplasmático y estructural	71
Ilustración 4. Anisocariosis	88
Ilustración 5. Célula multinucleada con nucleolos prominentes en sarcoma felino	89
Ilustración 6. Aumento del volumen nucleolar con morfología fusiforme.....	90
Ilustración 7. Mitosis gigante.....	90
Ilustración 8. Pleomorfismo, anisocariosis, elevada celularidad y alta basofilia	91
Ilustración 9. Célula en forma de “anillo de sello”	91
Ilustración 10. Pleomorfismo, anisocariosis, elevada celularidad y alta basofilia	92
Ilustración 11. Lipoma cutáneo con voluminosas células grasas.....	94
Ilustración 12. Adenoma de glándula perianal. Cluster de células epiteliales con	97
Ilustración 13. Agregado de células sebáceas con múltiples y pequeñas vacuolas.....	97
Ilustración 14. Adenocarcinoma mamario en perra que muestra anisocariosis,	99
Ilustración 15. Mastocitoma canina de grado 11 con binucleación, pleomorfismo	101
Ilustración 16. Histiocitoma en extremidad anterior en bulldog de 6 meses.	102
Ilustración 17. Toma de muestras en animales	114
Ilustración 18. Biopsia ósea	117
Ilustración 19. Biopsia por punción con aguja fina.....	118
Ilustración 20. Biopsia renal.....	119
Ilustración 21. Marco de evaluación de riesgo	142
Ilustración 22. Bordes quirúrgicos de tumores	186

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tinciones especiales.....	74
Tabla 2. Características y Ventajas del Sistema TNM.....	127
Tabla 3. Validez de las pruebas diagnósticas de citología	130
Tabla 4. Diez principales agentes biológicos	139
Tabla 5. Resumen del marco de evaluación de riesgo.....	141
Tabla 6. Ejemplo de técnicas de diagnóstico molecular para las diferentes etapas del cuidado del paciente.....	173
Tabla 7. Variantes de RPC.....	175

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

El desarrollo del cáncer representa una de las realidades biológicas más complejas y cambiantes en la medicina moderna. La conversión de una célula sana en una entidad tumoral implica una secuencia de fracasos a nivel tisular, genético y molecular que reta constantemente la homeostasis del cuerpo. En este escenario, la oncología veterinaria ha dejado de ser una disciplina periférica para convertirse en una necesidad clínica apremiante y un campo de vanguardia científica.

Este libro, *Fundamentos de Diagnóstico Oncológico en Veterinaria: De la Célula al Tejido*, surge cuando la percepción de los animales de compañía ha evolucionado profundamente: hoy en día, las mascotas no son meros guardianes o animales de trabajo, sino miembros fundamentales e insustituibles de nuestras familias. Su bienestar nos importa de forma integral y, ante un diagnóstico de cáncer, las familias demandan respuestas claras, empatía y, sobre todo, opciones médicas de la más alta calidad. Atender esta enfermedad en las mascotas es un acto de responsabilidad y amor que dignifica el vínculo humano-animal.

Por fortuna, las últimas décadas han sido testigos de una explosión sin precedentes en la investigación del cáncer. La ciencia ha logrado desentrañar los mecanismos moleculares y genéticos que permiten a las células tumorales proliferar, evadir al sistema inmune y colonizar tejidos distantes. Estos hallazgos no solo han transformado la medicina humana, sino que nutren de manera directa a la veterinaria, a través de la medicina comparada, revelando que compartimos con nuestros pacientes animales, más similitudes patológicas de las que imaginábamos.

Para que estos conocimientos se traduzcan en una mayor esperanza y calidad de vida en la clínica diaria, el diagnóstico preciso es la primera e indispensable línea de defensa. Es aquí donde las nuevas tecnologías y subdisciplinas revolucionan la práctica.

Este texto profundiza en herramientas de vanguardia como la **inmunohistoquímica**, una técnica que utiliza anticuerpos para teñir proteínas específicas en las células tumorales, permi-

tiendo a los patólogos no solo identificar la estirpe exacta de un tumor, sino también predecir su comportamiento y respuesta terapéutica. Asimismo, se abordan los nuevos métodos de diagnóstico digital, biopsia líquida y perfiles moleculares que están dejando atrás los días de la incertidumbre diagnóstica.

Fundamentos de Diagnóstico Oncológico en Veterinaria: De la Célula al Tejido es una invitación a estudiantes, docentes, investigadores y clínicos a explorar el cáncer desde su raíz microscópica hasta su manifestación tisular. A través de sus páginas, el lector encontrará las herramientas conceptuales y prácticas necesarias para enfrentar este desafío biológico, honrando el compromiso de proteger la vida de aquellos animales que nos brindan su compañía incondicional. El texto se estructura en los siguientes capítulos:

En el capítulo uno se aborda la biología y comportamiento de los tumores: definiciones: neoplasia, tumor y cáncer. ciclo celular y regulación normal carcinogénesis y mutaciones oncogenes y genes supresores apoptosis y evasión tumoral angiogénesis y metástasis diferencias entre malignidad y benignidad. el microambiente tumoral y su importancia en la progresión de la enfermedad. clasificación oncológica según su origen celular.

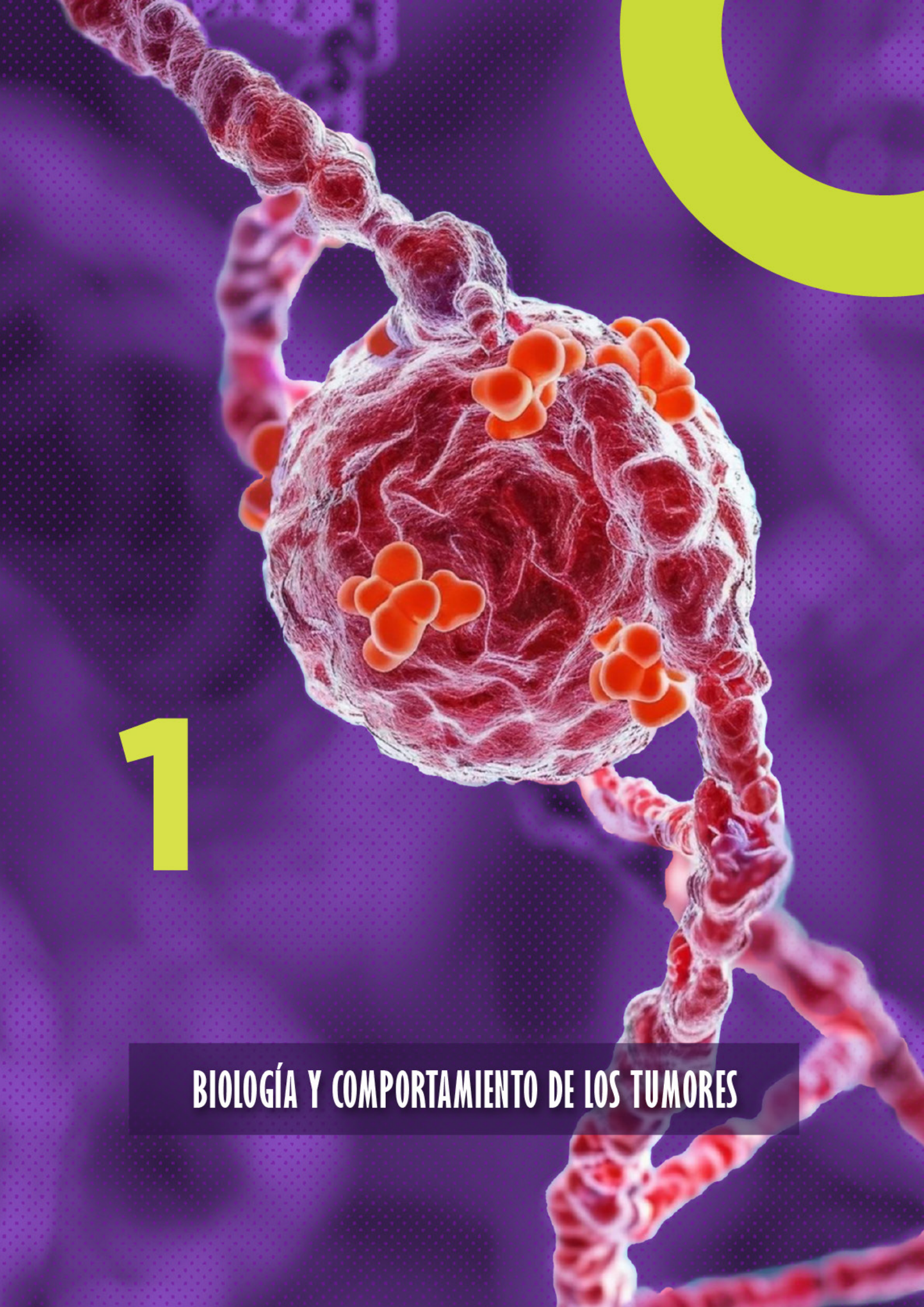
Luego, en el capítulo 2 se trata acerca de las tinciones: descripción de las tinciones más empleadas en estudios histopatológicos y citológicos en el estudio del cáncer, su aplicación y técnicas

Seguidamente, el capítulo 3 tiene como tema la citología veterinaria: el arte del diagnóstico microscópico rápido, las indicaciones y limitaciones del estudio citológico, las técnicas de muestreo: paaf (punción aspiración con aguja fina), improntas y raspado, los criterios de malignidad celular (atopia nuclear y citoplasmática) y las ventajas de la citología frente a otros métodos diagnósticos en la clínica diaria.

A continuación, el capítulo 4 trata acerca de la histopatología, sus fundamentos, el procesamiento y arquitectura tisular, los tipos de biopsias (incisional vs. escisional) y su importancia diagnóstica, la graduación histológica y estadificación (sistema TNM) y la correlación cito-histopatológica: ¿por qué a veces los resultados difieren?

Luego, el capítulo 5 desarrolla el tema de los espacios y contextos del diagnóstico patológico, el laboratorio de patología y bioseguridad, el diagnóstico de cavidades: citología de efusiones en espacio pleural, peritoneal y pericárdico, el rol del patólogo veterinario en el equipo multidisciplinario y la telepatología y nuevas fronteras en el diagnóstico remoto.

El libro se cierra con el capítulo 6 donde se explican los avances en el diagnóstico y pronóstico tumoral, se expone la inmunohistoquímica (IHC): identificación de marcadores específicos, la patología molecular y diagnóstico basado en el ADN, la elaboración del informe patológico: cómo interpretar los márgenes quirúrgicos y se referirán algunos casos clínicos integradores.



1

BIOLOGÍA Y COMPORTAMIENTO DE LOS TUMORES

CAPÍTULO 1.

BIOLOGÍA Y COMPORTAMIENTO DE LOS TUMORES

Debbie Shirley Chávez García, Christian Andrés Quinteros Freire,
Narcisa del Carmen Coronel Bravo, Israel Emilio Márquez Cabrera,
Omar Guillermo Calderón Valencia, Mariella Fernanda Chacón Morales y
Wilmer Wagner Alcívar Guadamud.

1.1. Definiciones: Neoplasia, tumor y cáncer.

Una de las realidades biológicas más complejas y cambiantes en la medicina, y por ende en la veterinaria moderna, es el desarrollo del cáncer. La conversión de una célula sana en una entidad tumoral, lejos de ser un acontecimiento fortuito e independiente, implica una secuencia de fracasos a nivel tisular, genético y molecular, en los que las células con cáncer obtienen capacidades funcionales que retan los mecanismos homeostáticos del cuerpo. En lo que sigue, se presentarán los conceptos de neoplasia, tumores y cáncer en relación con los humanos, aunque también pueden aplicarse a los animales en general.

Las neoplasias son agrupaciones anómalas de tejido que se desarrollan de manera autónoma, incontrolada, irreversible y en exceso. Estas crecen más rápidamente que los tejidos normales y cuentan con características morfológicas y funcionales distintas a las de sus antecesoras. Este aumento de células continúa incluso después de que el estímulo que lo provocó ha desaparecido. El término se refiere al proceso de formación de un nuevo crecimiento anormal. Los crecimientos pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Un tumor, o neoplasma, es el resultado de la multiplicación anormal de una única célula alterada. Un neoplasma puede ser maligno (canceroso) o benigno (no canceroso). Se puede describir el crecimiento de esta manera como un tumor neoplásico (Cáncer org).

La formación de una masa anormal de células, el crecimiento excesivo y sin control y la habilidad para subsistir aun cuando la causa que lo originó se extinga son los tres rasgos fundamentales de los tumores. Es crucial que se pierdan las habilidades de respuesta a los controles normales del crecimiento en las neoplasias, porque las células tumorales siguen multiplicándose sin tener en cuenta, aparentemente, los factores reguladores que rigen el crecimiento celular normal.

Los tumores no son completamente independientes, pues dependen del huésped para su irrigación y nutrición. De esta manera, es posible observar que las células de tejidos sanos compiten con las neoplasias por recursos, ya que estas últimas también deben cubrir sus necesidades metabólicas. Un tumor es una acumulación o bulto de tejido que no es normal. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). El tumor benigno no es cáncer y no se disemina a otras áreas del cuerpo. Por el contrario, el maligno consiste en una masa de células cancerosas que tiene la capacidad de invadir los tejidos adyacentes o diseminarse (metastatizar) a partes lejanas del cuerpo. No todos los tipos de cáncer generan tumores. Como por ejemplo la leucemia.

Los tumores benignos, por lo común, se desarrollan lentamente y no invaden los tejidos circundantes ni otras partes del cuerpo. Además, no suelen provocar síntomas a menos que alcancen un tamaño lo suficientemente grande para presionar otras estructuras corporales. Cuando se requiere tratamiento, normalmente es quirúrgico; sin embargo, también se puede optar por medicamentos y radiación. Los tumores benignos no son neoplasias malignas (Cáncer org).

Los tumores malignos (cáncer) tienen la capacidad de desarrollarse rápida y desmesuradamente. Estos tumores tienen el potencial de crecer y propagarse a áreas cercanas. Las células tumorales de estos tumores son capaces de separarse, desplazarse por el torrente sanguíneo o linfático y empezar a proliferar en otras áreas del organismo. A esto se le llama metástasis. Por lo general, los signos del cáncer dependen de la localización del tumor. La cirugía, los fármacos (por ejemplo, la quimioterapia) y la radiación son métodos para tratar los tumores malignos.

La enfermedad que causa un crecimiento descontrolado y una modificación de las células del cuerpo se denomina cáncer. La mayoría de las variedades de células cancerosas constituyen una protuberancia o bulto, conocido como tumor; sin embargo, no todos los tumores son cáncer. Cuando algo falla en el proceso normal de muerte, multiplicación y división de las células, el cáncer se desarrolla. Generalmente, cuando una célula se encuentra con algún tipo de anomalía o ha llegado a su vejez, muere. Sin embargo, puede suceder que las células anómalas o viejas no mueran cuando corresponde. Cuando las células cancerosas empiezan

a multiplicarse de manera descontrolada, pueden llegar a sobrepasar la cantidad de células sanas, lo que perjudica el funcionamiento del cuerpo (Cáncer org).

Hay una gran variedad de tipos de cáncer. El cáncer puede surgir en cualquier zona del cuerpo y recibe el nombre de la parte donde se inicia. Por ejemplo, el cáncer de mama que surge en el seno continúa siendo cáncer de mama, aunque se extienda (haya metástasis) a otras zonas del cuerpo. El cáncer se divide en dos categorías principales: los hematológicos (que afectan a la sangre) y que ocurren en los glóbulos sanguíneos, como el mieloma múltiple, la leucemia y el linfoma. Los cánceres que producen tumores sólidos son otra clase de cáncer y se manifiestan en cualquier tejido u órgano del cuerpo. Los tumores sólidos más frecuentes son los de pulmón, próstata, seno y el colorrectal.

Aunque estos tipos de cáncer tienen ciertas similitudes entre ellos, pueden diferir en la manera en que evolucionan, se diseminan y responden a los tratamientos. Algunas variedades de cáncer tienen un crecimiento y una expansión rápida, mientras que otras lo hacen más lentamente. Unos son más propensos a propagarse a otras partes del cuerpo, mientras que otros suelen permanecer donde se originan. Hay algunos tipos de cáncer que responden mejor a los fármacos, como la quimioterapia; otros son tratados más eficazmente con cirugía. Con frecuencia, se aplican dos o más tratamientos para lograr los mejores resultados.

Las células cancerosas se originan debido a una serie de alteraciones genéticas en las propias células. Estos cambios pueden ser provocados por una multitud de factores. El estilo de vida, los genes que heredamos de nuestros progenitores y la exposición a ciertos agentes cancerígenos en el ambiente son algunas de las causas posibles. Con frecuencia no existe una razón que sea clara.

La enfermedad del cáncer no es contagiosa. El cáncer no se transmite entre individuos a través de la actividad sexual ni del contacto íntimo, como lo es compartir el mismo espacio al comer, respirar o besarse. Las células cancerosas de un individuo no podrían subsistir en el organismo de una persona sana. El sistema inmunológico del cuerpo identifica y lucha contra cualquier célula ajena, incluidas las cancerosas que vengan de otra persona.

El cáncer no es contagioso en sí mismo, pero hay algunos microorganismos que pueden contribuir al desarrollo de algunas formas del cáncer. Esto puede llevar a algunas personas a pensar erróneamente que el cáncer se contagia. Los virus, las bacterias y los parásitos son algunos de los microorganismos que se han vinculado con la aparición de cáncer. Que algunas familias tengan una mayor posibilidad de contraer cáncer no implica que sus integrantes lo hayan adquirido entre sí. Dentro de estas razones se encuentran:

- Los integrantes de una familia tienen los mismos genes.
- Los familiares pueden tener estilos de vida poco saludables parecidos (por ejemplo, los hábitos alimentarios o fumar).
- Todos los integrantes de una familia podrían haber estado expuestos a la misma sustancia química cancerígena.

Sin embargo, estudios recientes muestran que el cáncer se presenta con mayor frecuencia en individuos a los que se les ha realizado un trasplante de órganos. Es probable que esto sea porque los fármacos que ingieren para disminuir la posibilidad de rechazo del órgano estimulan el crecimiento del cáncer, en lugar de que este surja del órgano trasplantado. El cáncer afecta al bebé muy raramente, incluso si una mujer tiene cáncer durante el embarazo. Es posible que algunos tipos de cáncer se transmitan desde la madre hasta la placenta (el órgano que une a la madre con el bebé), pero la mayoría no impactan al bebé directamente.

El cáncer de próstata, el de piel, el de pulmón y el colorrectal se encuentran entre los tipos de cáncer más frecuentes en los varones. Conocer cómo prevenir o detectar a tiempo estos tipos de cáncer, cuando las posibilidades de que el tratamiento tenga éxito son mayores, podría ser la diferencia entre la vida y la muerte. El cáncer de piel y el cáncer prostático son los tipos de cáncer más frecuentes en hombres en EE. UU. Además, es la segunda causa más importante de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón. Cerca de uno de cada ocho hombres tendrá cáncer de próstata en algún momento de su vida.

El cáncer de próstata puede iniciarse a cualquier edad, aunque la probabilidad se eleva con el envejecimiento del hombre. La mayoría de los casos se encuentran en varones que tienen más de 65 años. El cáncer de próstata es más común en hombres de ascendencia africana

que en los de otros grupos raciales y étnicos; además, puede presentarse a una edad más temprana en ellos. Si el hombre tiene uno o más parientes próximos con cáncer de próstata, la posibilidad de que padezca esta enfermedad se incrementa.

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente y es la tercera causa principal de fallecimiento por esta enfermedad entre los hombres. A pesar de que la tasa global de cáncer colorrectal está bajando, la tasa en individuos menores de 50 años se encuentra en aumento. En la actualidad, el cáncer colorrectal es la razón más frecuente de fallecimiento por cáncer en este grupo etario. La diabetes tipo 2, el sobrepeso, fumar tabaco, la ingestión de alcohol y no hacer ejercicio son algunos de los elementos que incrementan el riesgo de cáncer colorrectal. Asimismo, es un factor de riesgo comer muchas carnes rojas o procesadas y tener antecedentes familiares o personales de pólipos o cáncer colorrectal.

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más frecuente en los hombres estadounidenses y la principal razón por la que se mueren a causa del cáncer. El riesgo de cáncer de pulmón se incrementa debido a la exposición al humo de segunda mano o al humo pasivo, el tabaco, el asbesto, la contaminación aérea, el radón y los productos químicos que causan cáncer. El riesgo también puede aumentar si se ha recibido radiación en los pulmones o si hay antecedentes familiares o personales de cáncer pulmonar.

El cáncer de piel es el tipo de cáncer más común en Estados Unidos. Puede afectar a individuos de todos los colores de piel. Además, es uno de los tipos de cáncer más sencillos de prevenir o descubrir a tiempo. La mayor parte de los casos de cáncer cutáneo son provocados por la radiación ultravioleta (UV) del sol. Las lámparas solares y las cabinas de bronceado también lo exponen a la radiación ultravioleta (UV), que es capaz de provocar cáncer.

El cáncer de testículo, que puede surgir a cualquier edad, es otro tipo de cáncer común en los seres humanos. Su diagnóstico es más habitual en hombres cuyo rango de edad oscila entre los 20 y los 34 años. Los hombres de la raza blanca, los nativos americanos y los habitantes de Alaska son varias veces más propensos a sufrir cáncer testicular en comparación con los varones de las razas negra, asiática americana y las islas del Pacífico (Cáncer org).

El cáncer de piel, el de pulmón, el de seno, el colorrectal, el endometrio, el cuello uterino y el ovario son las formas de cáncer más frecuentes en la población femenina. El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres estadounidenses. Además, es la segunda causa más importante de muerte por cáncer en las mujeres, precedida solo por el cáncer de pulmón. Se estima que 1 de cada 8 mujeres sufrirá cáncer de seno invasor en algún momento de su vida. El cáncer de seno tiene la capacidad de empezar a cualquier edad, pero las posibilidades se incrementan conforme la persona va envejeciendo. Hay mujeres que pueden tener un mayor riesgo de padecer cáncer de seno que otras.

El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer cáncer más frecuente y la cuarta causa principal de fallecimiento por esta enfermedad en las mujeres. A pesar de que la tasa global de cáncer colorrectal está bajando, la tasa en individuos menores de 50 años se encuentra en aumento. En la actualidad, el cáncer colorrectal es la razón más frecuente de fallecimiento por cáncer en este grupo etario. El sobrepeso, la diabetes tipo 2, la ingesta elevada de carnes procesadas y rojas, la ausencia de ejercicio físico, el fumar tabaco, el beber alcohol y los antecedentes propios o familiares de pólipos o cáncer colorrectal son algunos elementos que incrementan el peligro de padecer cáncer en esa parte del cuerpo.

La mayoría de los tipos de cáncer cervical son provocados por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un virus sumamente común que ha infectado a casi todos los individuos que han tenido relaciones sexuales por lo menos una vez. Ciertas variedades de VPH, no obstante, pueden provocar cáncer. Hay un riesgo más alto de contraer la infección por el VPH si se comenzó a tener relaciones sexuales a una edad temprana, si se han tenido numerosas parejas sexuales (aunque es posible que ocurra con una única pareja), si la persona tiene un sistema inmunitario debilitado, ha tenido muchos partos o fuma cigarrillos.

El cáncer de endometrio o endometrial se origina en el recubrimiento interior del útero. Es el cáncer más común entre las mujeres. La falta de actividad física y el sobrepeso corporal están vinculados con el riesgo de cáncer endometrial. La exposición a estrógeno uterino mediante la terapia hormonal de solo estrógeno para la menopausia, el síndrome de ovario poliquístico y la menopausia tardía son otros factores que incrementan el riesgo. El tamoxifeno para el

cáncer de seno, el síndrome de Lynch y la diabetes tipo 2 son también condiciones médicas que pueden tener un papel relevante.

1.2. Ciclo celular y regulación normal

En años recientes, hemos visto la abrumadora cantidad de pruebas clínicas y experimentales que respaldan el concepto de que la maquinaria del ciclo celular es, con frecuencia, el objetivo de la carcinogénesis. En la actualidad, se conoce que hay una diversidad de proteínas que regulan y controlan el ciclo celular, y estas son las responsables de la homeostasis celular, es decir, el equilibrio entre la muerte y la proliferación. Una de las características esenciales de las células cancerosas es la disminución de su habilidad para conservar esa estabilidad.

Los mecanismos que regulan el ciclo de progresión o detención se alteran a menudo en numerosos tumores, según recientes descubrimientos. Hoy en día, el conocimiento acerca del ciclo celular es muy valioso para realizar el diagnóstico diferencial y definir el pronóstico de ciertos tipos de cáncer. También pueden establecer el perfil tumoral, lo cual facilitará la introducción de blancos tumorales para crear nuevas estrategias de tratamiento personalizado del cáncer (Rodríguez et al., 2004).

Es conocido que una amplia gama de agentes tiene la capacidad de dañar las células y desencadenar una serie de eventos que tienen como objetivo frenar el daño, repararlo, acondicionar la célula dañada para su replicación o inducirla a transformarse en maligna. El ciclo celular es un conjunto de eventos que termina en el crecimiento y división de la célula. Para que la división y proliferación se lleven a cabo de manera apropiada, cada célula eucariota debe seguir un programa genético adecuado, el cual permite que la célula atraviese diferentes etapas y termine en la división celular. La expresión de un conjunto específico de genes está relacionada con el avance del ciclo celular en las células eucariotas (Fotedar & Fotedar, 1995).

Estos genes codifican proteínas particulares que regulan el avance del ciclo celular o participan en los procesos metabólicos relacionados con este. Para garantizar una división adecuada, las proteínas que participan de cerca en su regulación deben expresarse durante un periodo específico del ciclo celular (Hartwell & Weinert, 1989).

Una célula se divide en dos durante un ciclo celular. Ambas células resultantes tienen los componentes funcionales y estructurales que las habilitan para llevar a cabo nuevamente el proceso de crecimiento y división. No obstante, para que esto ocurra, es necesario una distribución justa de la masa celular, la replicación del genoma y una segregación exacta de los cromosomas. La realización de esos eventos divide el ciclo celular en cuatro etapas: G1 (crecimiento 1), S (síntesis), G2 (crecimiento 2) y M (mitosis).

Para que la célula se reproduzca de manera exacta, es necesario que esas fases y su secuencia estén en coordinación. La fase G1, llamada primera fase de crecimiento, se “inicia” con una célula que proviene de una división previa. En esta etapa, la célula se prepara para crecer y sintetizar todas las proteínas requeridas para elaborar el ADN. La célula se hace más grande y produce nueva sustancia citoplásmica, principalmente ARN y proteínas. La etapa de síntesis o S es el momento en que se produce la duplicación del ADN. Al finalizar, el núcleo tiene el doble de ADN y proteínas nucleares. Esto garantiza que, cuando cada célula se divide, tenga una copia entera de ADN.

En la etapa G2, o segunda fase de crecimiento, se continúa sintetizando proteínas y ARN. Como resultado, las proteínas citoplasmáticas y los organelos aumentan, lo que provoca que la célula crezca en tamaño y experimenten modificaciones perceptibles en su estructura, señales que marcan el comienzo de la mitosis o división celular. La interfase se refiere al lapso de tiempo que ocurre entre dos mitosis y abarca los periodos G1, S y G2. La fase de la mitosis es el momento en que tiene lugar la división celular y nuclear. Durante esta etapa, se separan los cromosomas y se produce la citocinesis.

Hay una quinta fase, llamada G0, que se llama así porque no forma parte del ciclo. En este estadio, la célula está “quiescente”, lo que significa que no se encuentra en división y por ello está fuera del ciclo celular. Las células de mamífero se multiplican únicamente cuando son inducidas a hacerlo mediante señales intracelulares (factores de transcripción) y extracelulares (mitógenos, hormonas o factores de crecimiento). Antes de dividirse, la célula puede estar en G0 durante días o hasta años. Al recibir señales otra vez, se les estimula a salir de G0 y entrar

en G1 para comenzar un nuevo ciclo de división. Cuando la célula vuelve a G1, procederá con las siguientes etapas del ciclo celular en un plazo de 12 a 24 horas.

Las células del cuerpo se categorizan en tres tipos, según su capacidad para proliferar y su relación con el ciclo celular: las permanentes, las quiescentes y las que están en división continua (o también conocidas como células lábiles). Las primeras ingresan de manera constante al ciclo celular y continúan reproduciéndose durante toda la vida, reemplazando a las células que fallecen y conservando la homeostasis del tejido. Los epitelios de superficie, tales como los de la piel, el sistema respiratorio, el digestivo, el genito-urinario y los conductos excretores de todas las glándulas, así como el tejido hematopoyético, son aquellos que contienen células lábiles. La multiplicación celular en la mayoría de estos tejidos tiene su origen en un grupo de células madre con una capacidad de proliferación sin límites y cuyos descendientes pueden optar por distintos caminos de diferenciación.

Las células quiescentes (conocidas también como células estables) tienen comúnmente una tasa de replicación baja. Sin embargo, son capaces de regenerar un tejido específico porque pueden crear una división rápida en reacción a estímulos. Son células que permanecen en la fase G0, pero debido a señales, principalmente extracelulares, se les estimula para volver a la fase G1 y comenzar un ciclo celular. Este conjunto abarca células de tejidos del hígado, riñón, páncreas, músculo liso y vascular, además de los fibroblastos. La habilidad de las células estables para regenerarse se demuestra mejor a través del potencial del hígado para regenerarse después de una hepatectomía parcial (resección quirúrgica del hígado) o tras una lesión provocada por agentes químicos y/o virales.

Dentro de las células del tejido conectivo (fibroblastos, condrocitos, osteocitos, células endoteliales, del músculo liso, tejido linfoide, y médula ósea), las células del músculo liso y las células endoteliales son quiescentes en los mamíferos adultos; sin embargo, todas proliferan en respuesta a una lesión.

Existen además células indivisibles o estables que no son capaces de llevar a cabo una división mitótica. Las células nerviosas, así como las de los músculos cardíaco y esquelético, forman parte de este grupo. Por ejemplo, las neuronas que sufren lesiones mortales se pierden para

siempre y son reemplazadas por la multiplicación de células gliales, componentes de soporte del sistema nervioso central (SNC). La recuperación muscular de los mamíferos puede ser óptima si los extremos de las fibras musculares dañadas se yuxtaponen estrechamente, pero esto es poco común. Respecto al músculo cardíaco, es cierto que tiene capacidad para regenerarse, aunque esta es restringida y la mayoría de las lesiones cardíacas severas llevan a que el tejido conectivo lo reemplace.

Los tumores han sido vinculados con una variedad de anomalías cromosómicas y, por ende, genéticas. La mayoría de esas modificaciones están relacionadas con genes y proteínas que son componentes del ciclo celular. La expansión de células sin control es la característica más habitual en los tumores. Su crecimiento supera inevitablemente, en parte, debido a que sus constituyentes celulares poseen un código genético modificado que los habilita para eludir los puntos de control y, por ende, para modificar el ciclo celular normal.

Dado que la modificación del ADN es una de las causas más comunes para activar los diversos puntos de control, se considera fundamental mantener su integridad para preservar la estabilidad genética. Los cambios que se producen, ya sean estructurales o funcionales, y que obstaculizan el funcionamiento de los controles del ciclo o “frenos”, pueden provocar la progresión de ciclos celulares anormales, lo cual puede dar lugar a la carcinogénesis. Los últimos progresos en la biología molecular están posibilitando el descubrimiento de diversos caminos enzimáticos y genéticos que se encuentran modificados en las células tumorales.

Dado que en los años recientes se han llevado a cabo numerosos estudios que evidencian modificaciones en la expresión de genes involucrados en el ciclo, hoy ya existen patrones moleculares concretos para cada tipo específico de cáncer. Se explicará a continuación el ciclo celular, sus atributos y las modificaciones que se han observado en varias neoplasias.

La regulación del ciclo celular está a cargo de una amplia gama de proteínas. Las ciclinas fueron las primeras en ser descubiertas. Estas son proteínas que se presentan y desaparecen de manera cíclica a lo largo del ciclo celular, y son reguladores fundamentales en la transición de dicho ciclo (Baserga, 1985). Las quinasas, que dependen de las ciclinas (CDKs), fueron descubiertas más tarde. La quinasa dependiente de ciclina y la ciclina son, en efecto, una única

macromolécula con actividad cinasa; ninguna de estas dos es funcional si están separadas (Johnson & Walker, 1999).

Por último, fueron hallados los inhibidores de quinasas que dependen de ciclinas. Todas las quinasas dependientes de ciclinas tienen una relación estructural entre sí y necesitan asociarse con sus respectivas ciclinas para formar la holoenzima y llevar a cabo su función (Gao & Zelenka, 1997).

Las ciclinas tienen un doble rol en la actividad de las quinasas. Por un lado, la ciclina garantiza una ventana de tiempo para activar su respectiva cinasa; así, regulando la presencia de la ciclina, se puede controlar la producción de la cinasa en términos de actividad y especificidad del sustrato. Por otro lado, es gracias a la ciclina que se conserva el orden cronológico de los eventos del ciclo celular. Por lo tanto, cada ciclina tiene una localización subcelular distinta. Las ciclininas se clasifican a menudo de acuerdo con la etapa del ciclo en la que operan. Las ciclinas y las quinasas participan en numerosos procesos de fosforilación y desfosforilación (Rodríguez et al., 2004).

La actividad de las quinasas se regula a través de la fosforilación, ya sea positiva o negativa, según el lugar en donde ocurre la fosforilación; agregar o quitar un grupo fosfato puede estabilizar el complejo vida media. Además de la fosforilación, los inhibidores de quinasas pueden modificar también su actividad (Funk & Galloway, 1998).

La evolución del ciclo es crucial para las células y el organismo, así que se supervisa y regula de manera rigurosa. La acción de la ciclina-quinasa es especialmente necesaria en los puntos de control durante la transición entre las distintas etapas del ciclo celular, y la presencia del complejo ciclina-quinasa tiene un rol crucial en esta regulación.

Los complejos de las ciclinas E y D con quinasas (CDK4 y CDK6) son necesarios para pasar de la fase G1 a la S. En los períodos tempranos e intermedios de G1, la actividad del complejo ciclina D/CDK es máxima. Las células G0 tienen una baja cantidad de ciclina D; quizás por eso la célula permanece en esta etapa. Es conocido que la ciclina D puede ser inducida por estímulos mitogénicos. La inducción de ciclina D se relaciona con la transducción de señales

mitogénicas-antiproliferativas provenientes del exterior, que pueden comenzar mediante la interacción del receptor de tirosina quinasa (por ejemplo, las integrinas o las caderinas) y las moléculas de adhesión, o bien a través de la interacción entre el receptor TGF β 1 y los segundos mensajeros (Rodríguez et al., 2004).

La proteína pRb es fosforilada por el complejo CDK4,6/ciclina D. Cuando esto sucede, la célula llega al punto de restricción, que es un paso crucial en el proceso de transición entre G0 y G1. Hay tres isoformas de ciclina D, y cada una se expresa de forma diferente en distintos tipos de células. Se ha detectado una expresión excesiva de ciclina D en adenoma paratiroideo, linfomas y ciertos carcinomas de células escamosas. Más de la mitad de los casos de cáncer de mama analizados han evidenciado una amplificación en la zona del cromosoma que codifica ciclina D. La sobreexpresión de esta proteína, en ocasiones, ha estado asociada con un pronóstico desfavorable (Sutherland & Musgrove, 2002).

El complejo ciclina E/CDK2 es otro complejo que juega un papel importante en la transición de fase G1-S. La expresión de ciclina E sucede en el núcleo, durante las primeras fases de G1. Este complejo trabaja de manera conjunta con el complejo ciclina D/CDK; la sobreexpresión de la ciclina E reduce la duración de la fase G1. La histona H1 es fosforilada por el complejo ciclina E/CDK2, lo que causa un reajuste de la cromatina. En adenocarcinoma de mama se ha notado una sobreexpresión de la ciclina E, y sus altos niveles se han relacionado con un pronóstico desfavorable. Además, se ha notado su sobreexpresión en los carcinomas de colon, estómago, páncreas y próstata (Sutherland & Musgrove, 2002).

La transición G1-S, la progresión S y la transición G2-M son favorecidas por la actividad de ciclina A. Esta ciclina está relacionada con dos quinasas: CDK1 y CDK2. Para la progresión de G1-S, es necesario el complejo ciclina A/CDK2; para la transición G2-M, se necesita el complejo ciclina A/CDK1. Este último es visto como un regulador positivo para la replicación del ADN (fase S) y como un regulador negativo para elementos de transcripción de la familia E2F.

La ciclina A, también se ha encontrado alterada en los cánceres de adeno-carcinoma de mama, riñón y páncreas, con melanoma, mesotelioma, así como en las leucemias linfocítica aguda y mielocítica aguda (Yam et al., 2002).

El complejo ciclina B/CDC2 y la ciclina B/CDK2 son las que ejercen mayor influencia sobre la progresión de M y la transición G2-M. La ciclina B tiene tres isoformas: la B1 y la B2 son citoplásmicas, en tanto que la B3 es nuclear. La expresión de la ciclina B, además, se ha observado que está modificada en ciertos tipos de neoplasias.

Una familia de reguladores del ciclo celular que funcionan como inhibidores de las CDKs han sido identificados recientemente. Los genes que codifican estos inhibidores han sido llamados inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CKIs) (Navel, 2002). Los productos de los genes CKIs se acoplan a las CDKs o al complejo ciclina-CDK, lo que impide la actividad catalítica del complejo. La función biológica de las proteínas codificadas por CKIs, así como la posición de sus genes en zonas cromosómicas que se han visto afectadas en una gran cantidad de cánceres humanos, indicaron que podrían ser considerados como genes con capacidad para suprimir tumores.

La inhibición de quinasas constituye un poderoso mecanismo de control del ciclo y proporciona un importante enlace con otras vías que participan en la regulación de la proliferación, diferenciación y senescencia (Obaya & Sedivy, 2002). Las dos familias de inhibidores que existen son la INK4 y la Cip/kip. Los integrantes de la familia Cip/Kip tienen un amplio rango de inhibición y especificidad de unión al complejo, lo que les permite actuar sobre la mayoría de los complejos ciclina-quinasa. Estos también pueden funcionar como adaptadores para facilitar la formación del complejo ciclina-CDK. Esta acción puede parecer contradictoria, pero al promover la formación de un complejo, también están inhibiendo la integración de otros complejos para los cuales no tiene especificidad.

Cip/Kip está demostrado que promueve la creación de complejos entre ciclinas y quinasas, actuando sobre un gran número de ambas, y deteniendo su actividad; a diferencia de INK4, el cual evita que CDK6 y CDK4 generen complejos, es decir, previene la creación de la holoenzima y, por ende, su activación.

El primer integrante de la familia Cip/Kip es p21, el cual también se conoce como WAF1 o CIP1. La transición de G1 a S se ve obstaculizada cuando p21 se expresa en exceso, ya que

este inactiva los complejos ciclina A/E CDK2 y ciclina D1/D2/D3-CDK4. Un hecho importante de la regulación de p21 es que el gen p21/WAF1 está bajo el control de p53. La síntesis de p21 se induce por p53 en respuesta a agentes que dañan el ADN. p21 es activado también por senescencia celular por vías dependientes e independientes de p53.

Se ha sugerido que, en la fase G1, p53 y Rb tienen una estrecha relación, lo cual es esencial para el avance del ciclo en G1. Hasta ahora, se han registrado cambios en el gen WAF1/CIP1 en adenocarcinoma de ovario, astrocitoma, lipoma, hematoma, leiomioma, adenoma de útero, linfoma no-Hodgkin y adenocarcinoma de mama. Otro integrante de esta familia es la proteína p27/Kip1, que tiene como función la regulación negativa del ciclo celular.

Aunque p21 parece estar regulado por señales internas, se ha comprobado que p27 es un sustrato efector del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y que sus mecanismos de regulación son externos negativos. p27 provoca que el ciclo se detenga en la etapa G1. Esta proteína tiene algo de homología con p21 y desactiva los complejos ciclina A/CDK2, ciclina D/CDK4 y ciclina E/CDK2. Este inhibidor se ha vinculado con los adenocarcinomas de mama, estómago y ovario, así como con las leucemias linfocítica aguda y mielocítica aguda, además del tumor de células germinales testicular y ovárico.

Los miembros de la familia INK incluyen a p15 y p16. El gen p16/MTS1, conocido también como INK4 (que significa “inhibidor de CDK4”), tiene la función de codificar la proteína p16. p16 se acopla de manera precisa a CDK6 y CDK4, lo que inhibe indirectamente la fosforilación de Rb [45, 46]. El gen p15/MTS2/INK4B codifica la proteína p15, la cual tiene una alta homología con p16. P15, como el p16, desactiva la fosforilación de Rb y crea complejos estables al inactivar CDK4 y CDK6 (Huschtscha & Reddel, 1999).

La regulación de su expresión es la principal diferencia que existe entre p16 y p15. Al igual que p27, p15 responde a determinados estímulos externos que son mediados por TGF β . En líneas celulares que proceden de diversos tipos de tumores, p16 y p15 se ven a menudo modificadas. La modificación más frecuente es la falta completa de los alelos funcionales en los dos genes. Es razonable suponer que esos genes son supresores tumorales.

Diversos equipos de investigadores han evidenciado que esas aberraciones genéticas suceden con frecuencias distintas en una cantidad significativa de tumores primarios humanos, como los adenocarcinomas del páncreas, el riñón, la mama, los ovarios y el pulmón; las leucemias agudas mielocítica y linfocítica; el astrocitoma; el mesotelioma; el neurofibrosarcoma; el condrosarcoma; y los carcinomas escamosos de cabeza y cuello y pulmón.

En fechas más recientes, se han identificado los genes *p18* y *p19*, pertenecientes a la familia INK. Las proteínas codificadas por estos genes tienen la capacidad de unirse de forma estable a CDK4 y CDK6 en estructuras diméricas. Esta unión bloquea la actividad quinasa de los complejos ciclina D/CDK4 y ciclina D/CDK6, lo que impide la subsecuente fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb) y provoca la detención del ciclo celular en la fase G1 [48, 49]. Debido a su papel regulador, las alteraciones en *p18* se vinculan a un amplio espectro de neoplasias, tales como astrocitomas, leiomiomas uterinos, rabdomiosarcomas, melanomas, neuroblastomas, diversos sarcomas y adenocarcinomas (de mama, colon, pulmón, entre otros), así como a carcinomas escamosos y leucemias agudas (linfocítica y mielocítica). Por su parte, las mutaciones en *p19* se asocian de manera más específica con meningiomas, tumores mucoepidermoides, melanomas, adenocarcinoma de colon y ambos tipos de leucemia aguda (Rodríguez et al., 2004).

Entender los puntos de control a nivel molecular, cómo se alteran y su vínculo con el cáncer es un tema de importancia en la investigación actualmente, ya que esto está posibilitando que se elaboren estrategias terapéuticas más efectivas para tratar esta enfermedad.

En condiciones fisiológicas normales, el ciclo celular avanza de manera continua gracias a una estricta regulación y supervisión interna. No obstante, ante un daño bioquímico o genético, las células sanas poseen la facultad de frenar este proceso, un fenómeno conocido como detención de la proliferación, el cual puede activarse en los puntos de control de las fases G1, S o G2. El propósito de este bloqueo temporal es otorgar el tiempo necesario para que actúen los mecanismos de reparación molecular; si el éxito es alcanzado, la célula reanuda su trayecto hacia la división. Por el contrario, si las anomalías son irreparables, se desencadena la muerte celular programada con el fin de evitar la herencia de material genético defectuoso. Cuando

estos sistemas de control y autodestrucción fallan, la célula sobrevive con mutaciones en su ADN, iniciando así el proceso de transformación maligna o tumorigénesis.

Los mecanismos que permiten a la célula verificar la culminación correcta de una fase antes de avanzar, así como detenerse temporalmente ante daños en el ADN, radican en los denominados puntos de control o verificación. Estas vías moleculares supervisan el término óptimo de cada etapa del ciclo celular y muestran una alta sensibilidad hacia las anomalías genéticas en cualquier fase. A nivel molecular, la función de estos puntos de control se ejecuta, de manera regulatoria, mediante la activación o inactivación selectiva de los complejos ciclina-quinasa (CDK) (Jonson & Walter, 1999).

Las fases y eventos del ciclo celular ocurren en un orden específico gracias a la intervención de varios tipos de moléculas que componen los puntos de control. El sistema de control “determina” si la célula cumple con las condiciones necesarias e incluso adecuadas. Por ejemplo, posibilita que la mitosis ocurra solamente cuando el ADN se haya duplicado de manera adecuada o que la célula se divida en dos únicamente después de haber terminado la mitosis.

Si se retrasa la finalización de un paso, el sistema de control demora la activación del siguiente paso para que la secuencia continúe. El sistema de control logra esta hazaña mediante el funcionamiento de “frenos” moleculares que tienen la capacidad de detener el ciclo en determinados puntos de control; esto posibilita que la célula supervise su estado interno y su entorno antes de seguir adelante. Las señales de estos lugares destinados a la verificación informan sobre la condición de la célula (Rodríguez et al., 2004).

Las alteraciones en las vías regulatorias del ciclo celular constituyen un rasgo común en la mayoría de las neoplasias. El profundo entendimiento de esta maquinaria, particularmente en el contexto de la malignidad, está impulsando el desarrollo de herramientas de diagnóstico precoz, la detección de factores de riesgo y el diseño de medidas preventivas, además de optimizar la caracterización y la estimación pronóstica de la enfermedad. Actualmente, el análisis de estos mecanismos permite definir el perfil molecular de cada tumor; esto facilita la identificación de dianas terapéuticas específicas y abre el camino hacia el diseño de estrategias de medicina personalizada o de precisión.

1.3. Carcinogénesis y mutaciones

La carcinogénesis comienza por la acumulación de mutaciones que se producen de manera progresiva en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Estas modificaciones en los genes pueden ser adquiridas a lo largo de la vida (somáticas) o heredadas (línea germinal), usualmente como resultado de la exposición a agentes infecciosos, radiación, carcinógenos ambientales o errores intrínsecos que ocurren durante la replicación celular. La hipótesis de los impactos múltiples o multi-hit hypothesis sostiene que para que un tejido sano se convierta en un fenotipo maligno, es necesario que ocurra una serie de sucesos mutacionales.

Primero, un agente iniciador causa un daño irreversible en el genoma; después, estímulos promotores estimulan que esta célula dañada se multiplique. Conforme la población celular crece, se crea una inestabilidad a nivel genómico que propicia la aparición de mutaciones nuevas más rápidamente. Esto les brinda a las células hijas beneficios adaptativos, tales como una replicación sin control y la resistencia a las señales que interrumpen el ciclo celular.

El fenómeno de la carcinogénesis se desencadena cuando una célula normal sufre una pérdida en el control de su proliferación o de sus mecanismos de apoptosis. Como consecuencia, se genera una masa celular de crecimiento evidente conocida como tumor benigno primario. Al alcanzar un volumen crítico, la masa neoplásica induce el proceso de angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para el suministro de oxígeno, nutrientes y la eliminación de desechos metabólicos. Posteriormente, ciertas células malignas adquieren la capacidad de degradar la matriz extracelular circundante, lo que provoca la disgregación del tumor primario y la invasión de los tejidos vecinos; este evento culmina con el acceso de las células al torrente circulatorio, facilitando su diseminación a órganos distantes (Muñoz, 2018).

Una característica relevante de las células cancerosas es su inestabilidad genética, que se puede dar en los cromosomas o en las secuencias de ADN. La inestabilidad cromosómica es el resultado de errores en la regulación del ciclo celular, lo que provoca una separación anómala de los cromosomas o una reducción de los telómeros. La falta de estabilidad en las secuencias de ADN se debe a errores en los sistemas de reparación, lo que resulta en una acumulación de mutaciones puntuales.

Los telómeros funcionan como un mecanismo de protección contra la descomposición de los cromosomas, así que su reducción después de divisiones repetidas causa el envejecimiento celular. La telomerasa solo alarga estos en la fase fetal y, cuando se deterioran, es la proteína p53 la responsable de identificar esta situación y guiar a las células hacia un proceso de senescencia y muerte celular. La telomerasa está sobreactuada en una alta cantidad de tumores, lo que impide que las células entren en senescencia.

Entre las alteraciones genómicas complejas destaca la cromotripsis, un fenómeno caracterizado por la aparición masiva de reordenamientos cromosómicos derivados de un único evento celular catastrófico. Por otra parte, la acumulación localizada de múltiples mutaciones puntuales en regiones específicas del genoma se denomina kataegis (término derivado del griego que significa “tempestad”, debido a que su representación gráfica evoca una tormenta o lluvia de mutaciones). El estudio del exoma ha revelado una notable heterogeneidad en las mutaciones tumorales, evidenciando que la mayoría de los genes implicados en la oncogénesis codifican para factores de transcripción o proteínas quinasas. En este escenario, el auge de las tecnologías de secuenciación masiva (NGS, por sus siglas en inglés) ha facilitado análisis multiplataforma a gran escala en cohortes extensas de pacientes. Esto ha permitido mapear con precisión las firmas genéticas y las vías de señalización alteradas en diversos tipos de cáncer, optimizando la selección de terapias personalizadas.

Estos estudios han mostrado un hallazgo interesante: la existencia de ADN mitocondrial en el ADN nuclear de las células de los tumores. Asimismo, se han descubierto numerosas copias de ADN circulares en el ADN tumoral. Por lo tanto, es posible que la repetición de copias de los oncogenes sea la causa del efecto patológico. Al observar que las mutaciones sinónimas tienen la capacidad de modificar el reconocimiento de proteínas de splicing, se pone en entredicho la noción de mutación. Hasta ahora, esta había sido entendida como un cambio en la secuencia del ADN que produce una variación en la secuencia aminoacídica de la proteína resultante.

En la investigación biomédica, el análisis de los tumores se origina en el tumor primario. Cuando se secuencian diferentes áreas de este y se comparan con una biopsia de metástasis, se nota que las mutaciones presentes son diversas no solamente entre el tumor primario y

la metástasis, sino también entre las diversas zonas del tumor primario. Esto sugiere que las mutaciones individuales pueden no ser tan significativas como los caminos modificados en las células cancerígenas. Los carcinomas constituyen más del ochenta por ciento de los tumores que aparecen en seres humanos.

El inicio de un carcinoma implica una transformación donde las células epiteliales se separan, destruyen la matriz extracelular y adquieren movilidad. Este cambio se conoce como transición epitelio-mesénquima (TEM) y altera profundamente las conexiones tanto entre células como con su entorno. Un paso clave en esta fase inicial es la pérdida de la E-cadherina, la proteína encargada de mantener unidas a las células epiteliales, un proceso frecuentemente estimulado por el factor TGF- β .

Para romper la lámina basal e invadir otros tejidos, las células tumorales emplean proteasas. Estas proteínas no solo abren camino hacia el sistema circulatorio, sino que además activan factores de crecimiento que estaban alojados en la matriz. Una vez que logran entrar a la sangre, estas células se agrupan en racimos o agregados celulares, una estrategia que las protege del impacto del flujo sanguíneo y de los ataques del sistema inmunitario.

Para comprender cómo se establecen las metástasis, se manejan dos teorías principales. La teoría de la «semilla y el suelo» argumenta que existe una compatibilidad biológica donde ciertos tejidos tienen características genéticas que atraen a tipos específicos de tumores. Por otro lado, la teoría anatomomecánica propone una explicación física: las metástasis ocurren simplemente porque los agregados tumorales quedan atrapados al intentar pasar por los capilares más estrechos del cuerpo.

Ambos modelos metastásicos no se consideran excluyentes. De hecho, diversas investigaciones sugieren que el patrón mutacional del tumor primario permite predecir sus sitios de diseminación, un fenómeno mediado por la modulación cuantitativa de las vías de señalización o por modificaciones de carácter epigenético; notablemente, el perfil genético de las metástasis no exhibe mutaciones *de novo* ausentes en la lesión original. Adicionalmente, la hipótesis del acondicionamiento del nicho premetastásico postula que el tumor primario

prepara activamente los órganos diana antes de la colonización mediante la liberación de exosomas o factores solubles.

En cuanto a la progresión tumoral, coexisten varios modelos explicativos. El enfoque darwiniano sostiene que la acumulación de mutaciones puntuales confiere ventajas adaptativas a ciertos clones celulares, favoreciendo su selección y expansión. Por otro lado, se proponen modelos fundamentados en las deficiencias de los sistemas de reparación del ADN, así como en la inestabilidad cromosómica inherente a la célula maligna.

Las masas neoplásicas no son homogéneas, sino que poseen una naturaleza heterotípica constitutiva del microambiente tumoral, donde los fibroblastos asociados a tumores (CAFs) pueden representar hasta el 70% de la población celular. Entre el linaje tumoral y el estroma se establece un diálogo molecular bidireccional: las células malignas inducen la diferenciación de los fibroblastos hacia el fenotipo CAF, y estos últimos, a su vez, secretan factores que potencian las propiedades invasivas y la malignidad del tumor.

La inflamación crónica constituye otro factor etiológico crítico en la oncogénesis, impulsada por un reclutamiento masivo de células inmunitarias y una acumulación persistente de macrófagos que secretan mediadores proinflamatorios. En contraposición, la inmunoterapia busca reactivar los mecanismos efectores del hospedador para erradicar la masa tumoral. No obstante, las células neoplásicas contrarrestan este ataque secretando factores inmunosupresores como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y expresando proteínas que inhiben la función de los linfocitos T, tales como el receptor PD-1. Actualmente, una de las estrategias terapéuticas más exitosas consiste en el empleo de anticuerpos dirigidos contra PD-1 o su ligando (PD-L1), conocidos clínicamente como inhibidores de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*).

Por otra parte, las células troncales del cáncer (denominadas frecuentemente de forma equívoca como “células madre tumorales”) se postulan como el reservorio que origina la masa neoplásica mediante la acumulación progresiva de mutaciones. Más que un linaje celular definido, la troncalidad representa un estado de alta plasticidad fenotípica, lo que dificulta la identificación de dianas terapéuticas eficaces para su erradicación. Finalmente, aunque la carga mutacional

global de un tumor suele ser elevada, el desarrollo de la enfermedad es impulsado de forma definitiva por mutaciones conductoras o *driver*. Estas alteraciones críticas impactan vías de señalización complejas, por lo que su identificación resulta fundamental para el diseño de terapias dirigidas y el avance hacia la cura del cáncer.

1.4. Oncogenes y genes supresores

La detección de oncogenes, como el H-RAS, y de genes que controlan tumores, como el gen que codifica la proteína retinoblastoma (RB), requirió el uso conjunto de análisis mutacionales en sujetos con predisposición genética, clonación funcional, análisis de ligamiento o clonación posicional. La hibridación genómica comparativa ha descubierto múltiples genes que tienen la capacidad de ser eliminados o amplificados en el cáncer. Los proyectos relacionados con el genoma humano aceleraron la rapidez de los descubrimientos (Bell, 2010).

Los análisis del genoma del cáncer de mama indican que solo hay unos pocos genes que con frecuencia están mutados, pero muchos de ellos con poca frecuencia, lo que explica la heterogeneidad observada del cáncer (Stephens y otros, 2009). Hasta la fecha, se han identificado diez genes supresores de tumores, todos los cuales están involucrados en la regulación de la integridad genómica, se han asociado con el cáncer de mama hereditario (Walsh & King, 2007). Un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de mama y ovario está relacionado con las mutaciones BRCA1 y BRCA2. El cáncer de mama y otros tipos de cáncer tienen un alto riesgo asociado con las mutaciones raras en la línea germinal de PTEN (y TP53, el gen que codifica p53).

El riesgo de padecer cáncer de mama se incrementa ligeramente al mutar la línea germinal en PALB2, ATM, NBS1, BRIP, RAD50 y CHK2. En el cáncer de mama, debido a las mutaciones en estos genes, son numerosas las vías que se desregulan con regularidad. Estas abarcan las vías que implican lípidos y proteínas quinasas esenciales para el crecimiento y la supervivencia de las células, la maquinaria del ciclo celular, los caminos de respuesta al daño en el ADN y la apoptosis.

El crecimiento de las células, la metástasis, la supervivencia y el metabolismo son afectados por la señalización PI3K. Los factores de crecimiento y las señales extracelulares de la matriz son los que activan a PI3K (Dillon & Muller, 2007). Las transformaciones en los elementos pre-

vios de la vía PI3K, incluyendo las quinasas receptoras de tirosina, y los que vienen después como el AKT son comunes en los cánceres mamarios. La vía PI3K es antagonizada por el supresor de tumores PTEN. Es frecuente tanto la pérdida de la función PTEN como la activación o amplificación de mutaciones en el gen que codifica la subunidad catalítica PIK3 (PIK3CA).

La eliminación de la línea germinal de AKT2 induce a la aceleración del tumor mamario en estos modelos de tumores ErbB2 (Maroulakou y otros, 2007), por otro lado, la expresión de AKT2 activado en el epitelio mamario tuvo un escaso efecto en la formación del tumor, pero aumentó considerablemente la metástasis del mismo (Dillon et al., 2007). La activación oncogénica de las serina quinasas puede tener diferentes impactos durante las etapas de inducción y metástasis en el desarrollo de tumores mamarios.

La interrupción específica de la mama de PTEN ha sido analizada también en investigaciones recientes. La ablación condicional de PTEN en el epitelio mamario de la cepa MMTV / ErbB2 o ErbB2 KI activada intensificó de forma significativa el avance del cáncer mamario (Schade et al., 2007). Además, el perfil de expresión génica de los tumores deficientes en PTEN y ErbB2 evidenció que estos habían adquirido gran parte de las propiedades transcripcionales más relevantes del subtipo basal del cáncer de mama (Dourdin y otros, 2008). La inactivación de una vía supresora de tumores clave, por lo tanto, parece impactar en el subtipo de cáncer de mama.

ErbB2 pertenece a la familia de receptores tirosina quinasas (RTK) EGFR. Esta familia está compuesta por cuatro miembros que están estrechamente relacionados: EGFR, ErbB2 (también conocido como HER-2 o Neu), ErbB3 (también conocido como HER-3) y ErbB4 (también conocido como HER-4). El hecho de que el 20% al 30% de los cánceres de mama en seres humanos presenten niveles altos de ErbB2, a causa de la amplificación genómica del protooncogén ErbB2, pone en relieve la relevancia de este elemento en el cáncer primario de mama (Lee & Muller, 2010).

La sobreexpresión de ErbB2 presenta una estrecha correlación con un pronóstico clínico desfavorable en pacientes con cáncer de mama, independientemente de si muestran afectación ganglionar (ganglios positivos o negativos). La naturaleza agresiva de los tumores que sobreexpresan este receptor queda en evidencia al constatar que sus niveles elevados son frecuentes

en carcinomas ductales humanos, tanto *in situ* como invasivos, mientras que su presencia es excepcional en lesiones mamarias benignas como hiperplasias y displasias. Cabe destacar que ErbB2 no solo posee valor como biomarcador pronóstico, sino también predictivo; una expresión alta de HER2 anticipa la resistencia del tumor primario al tamoxifeno, al tiempo que señala una respuesta favorable a terapias dirigidas anti-HER2, como el trastuzumab (Herceptin) (Lee & Muller, 2010).

Los estudios realizados con ratones transgénicos son la fuente de pruebas directas que apoyan el rol de los diferentes componentes de la familia EGFR y sus ligandos en la tumorigénesis mamaria. La expresión de EGFR o su ligando TGF α en el epitelio mamario de ratones transgénicos produjo la inducción regular de adenocarcinomas mamarios (Lee & Muller, 2010).

Consecuentemente, el mecanismo predominante a través del cual ErbB2 induce la tumorigénesis en el cáncer de mama humano radica en la sobreexpresión del receptor en su forma nativa o de tipo salvaje (*wild-type*). Con el fin de evaluar si los niveles elevados del producto génico de ErbB2 nativo poseen la capacidad de inducir neoplasias mamarias, Guy y colaboradores desarrollaron ratones transgénicos que expresaban el protooncogén ErbB2 bajo la regulación transcripcional del promotor/potenciador del MMTV.

A diferencia de la rápida progresión tumoral característica de las cepas que expresan variantes constitutivamente activadas de ErbB2, los tumores mamarios focales en este modelo emergieron tras un prolongado periodo de latencia. Dicha progresión tumoral se vinculó con la activación de la actividad tirosina quinasa de ErbB2 mediante la adquisición de mutaciones somáticas secundarias en el transgén, un evento identificado en al menos el 70% de los tumores mamarios analizados.

Asimismo, los análisis genéticos y bioquímicos realizados en estos diversos modelos murinos revelaron la participación potencial de otros integrantes de la familia EGFR. Por ejemplo, la coexpresión del protooncogén ErbB2 junto con el TGF- α (un ligando de EGFR) provocó una aceleración dramática en la progresión de la enfermedad, fenómeno que se correlacionó directamente con un incremento en la fosforilación de residuos de tirosina tanto en EGFR como en ErbB2.

El receptor ErbB3 es otro integrante de la familia EGFR que participa en el avance del cáncer impulsado por ErbB2. Pruebas de **Western blot** demostraron que la presencia de ErbB3 se eleva de forma masiva a medida que avanza el tumor en los ratones transgénicos, un fenómeno que se debe a que la proteína se vuelve más estable o a que se traduce en mayor cantidad.

Curiosamente, las mutaciones somáticas espontáneas vistas en los ratones no suelen encontrarse en pacientes con cáncer de mama humano. En su lugar, en los humanos se ha detectado una variante producida por corte y empalme alternativo (denominada ErbB2 Δ Ex16). A esta variante le faltan 16 aminoácidos en su dominio yuxtamembranal, pero mantiene el marco de lectura, lo que la vuelve casi idéntica a la proteína mutada de los ratones. Esta forma está activa de manera permanente porque puede unirse a otros receptores mediante enlaces disulfuro. Como el ADNc inyectado en los ratones transgénicos genera un ARN que no puede realizar este corte y empalme, el tumor del ratón se ve obligado a seleccionar mutaciones espontáneas para copiar el comportamiento agresivo de la variante humana (Lee & Muller, 2010).

La tumorigénesis en el modelo de ratón **Knock-In** (KI) para ErbB2 se asocia de forma paralela con diversas alteraciones genéticas y estructurales, entre las que destacan las anomalías centrosomales y las deleciones recurrentes en el cromosoma 4. El mapeo fino de dicha región cromosómica reveló que estos tumores pierden con frecuencia la expresión del gen supresor de tumores **14-3-3 σ** . De manera interesante, el silenciamiento o pérdida de **14-3-3 σ** también constituye un evento común en múltiples carcinomas de mama primarios en humanos. Una hipótesis que explica la selección de esta pérdida de expresión en neoplasias mediadas por ErbB2 es que la proteína 14-3-3 σ participa en el secuestro citoplasmático del factor de transcripción EGR2, un regulador positivo clave de la transcripción de ErbB2. Por consiguiente, futuros estudios basados en la deleción dirigida de **14-3-3 σ** en el epitelio mamario serán cruciales para esclarecer la contribución exacta de la pérdida de este supresor en la progresión tumoral impulsada por ErbB2 (Lee & Muller, 2010).

La aparición del cáncer de mama después de un tiempo de remisión es otro asunto relevante que afecta la morbilidad. Recientemente, en diversas investigaciones se ha confirmado experimentalmente la hipótesis de que un cáncer vuelve a aparecer debido a la presencia de células

tumorales latentes. Esta reaparición está relacionada con la regulación al alza del factor de transcripción de Snail en estas células. De manera curiosa, Snail regula el desarrollo habitual, los cambios epitelio-mesenquimatosos y las características de las células madre del cáncer (Cobaleda et al., 2007).

Aquí tienes dos opciones para parafrasear este fragmento, reestructurando la analogía mecánica del automóvil (acelerador/freno) para que fluya con un lenguaje científico impecable.

Opción 1: Estilo académico y molecular (Ideal para tesis o artículos de revisión)

El origen de la inestabilidad genómica radica principalmente en la alteración de dos familias génicas fundamentales: los protooncogenes y los genes supresores de tumores. Los protooncogenes son elementos fisiológicos esenciales que codifican proteínas implicadas en la estimulación del crecimiento y la progresión del ciclo celular, tales como ligandos, receptores de membrana y quinasas efectoras. Sin embargo, al sufrir eventos de amplificación génica, translocaciones cromosómicas o mutaciones con ganancia de función, se transforman en oncogenes. Esta transición induce una señalización proliferativa constitutiva e independiente de estímulos exógenos, similar a un mecanismo de aceleración celular permanentemente activado (como ocurre con las alteraciones en *RAS* o *MYC*).

En contraposición, los genes supresores de tumores actúan como elementos de contención o frenos moleculares, cuya función es detener la división celular ante daños genotóxicos o coordinar las vías de reparación del ADN. De acuerdo con el modelo de Knudson, la pérdida completa del control celular exige la inactivación por mutaciones con pérdida de función en ambos alelos. Entre los ejemplos más representativos destacan los genes *RB1* (retinoblastoma) y *TP53* —este último considerado el «guardián del genoma»—, cuyo silenciamiento funcional priva a la célula de sus mecanismos de vigilancia, favoreciendo la acumulación progresiva de aberraciones genéticas (Lee & Muller, 2010).

1.5. Apoptosis y evasión tumoral

La progresión del cáncer está condicionada tanto por el potencial proliferativo descontrolado de las células malignas como por sus propiedades invasivas y su capacidad para colonizar

órganos distantes mediante metástasis. En este escenario, la intrincada interacción bidireccional entre la neoplasia y el sistema inmunitario del hospedador favorece la evolución de la patología; a través de ella, la célula cancerígena logra evadir la respuesta inmunitaria antitumoral empleando mecanismos tanto intrínsecos como extrínsecos. Durante las etapas iniciales de la carcinogénesis, y previo a la consolidación de la masa tumoral, el sistema inmune puede reconocer antígenos tumorales específicos y desencadenar una respuesta citotóxica defensiva. Este proceso de monitoreo constante se conoce como inmunovigilancia tumoral y está mediado por la acción coordinada de la inmunidad innata y la adaptativa. La vertiente innata, al no depender del reconocimiento de antígenos específicos, actúa como la primera línea de defensa frente a la transformación celular (Pulgar et al., 2022).

La IL-10 modula tanto la inmunidad innata como la adaptativa, inclinando la balanza hacia una respuesta de tipo humoral. Es sintetizada por diversas células, incluyendo los linfocitos Th2 y las células presentadoras de antígeno (CPA), y destaca por su función inmunosupresora encargada de mitigar el daño tisular derivado de una inflamación desmedida. Al acoplarse a su receptor específico (IL-10R), la IL-10 desencadena la vía de señalización JAK/STAT, activando factores de transcripción esenciales para su efecto inmunomodulador. Debido a estas propiedades, se le considera una interleuquina paradójica con potencial terapéutico.

En oncología, la elevación de los niveles séricos de IL-10 en fases avanzadas de ciertos tumores se asocia con un pronóstico desfavorable. Al promover citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y la IL-23, esta molécula puede alimentar el crecimiento tumoral dependiente de inflamación crónica. Sin embargo, en contraposición, es capaz de activar a los linfocitos T citotóxicos (CD8+) y suprimir tanto la presentación antigénica como la síntesis de IFN- γ e IL-12 por parte de las células mieloides, lo que genera un efecto antitumoral neto que restringe la diseminación metastásica.

Una de las principales inmunodeficiencias observadas en pacientes oncológicos es la anergia o pérdida de la función efectora de los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs). Aunque estas células conservan su capacidad de estimulación mediante citoquinas exógenas, se encuentran bloqueadas en el microambiente tumoral. Diversos ensayos *in vitro* han demostrado que las

propias células cancerosas secretan factores inhibidores solubles al medio, los cuales anulan la respuesta inmunitaria local de los linfocitos infiltrantes (Besser et al., 2015).

La angiogénesis, un proceso que consiste en la creación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la expresión de factores de crecimiento tumoral y que recluta una nueva vascularización de vasos sanguíneos ya existentes, determina el avance del tumor (Y., 2012). El tumor provoca angiogénesis en él mismo y también en las células endoteliales. El proceso de angiogénesis se ve favorecido por la acumulación de lactato, que es un subproducto del metabolismo anaeróbico de las células endoteliales. Esto ocurre porque el lactato potencia la creación de IL-8, lo cual posibilita que los vasos sanguíneos nuevos maduren y la proliferación endotelial tenga lugar. Esto significa que el proceso de angiogénesis se activa en un microambiente isquémico e hipóxico (Schito, 2019).

La sobrerregulación de la molécula HLA-G en el microambiente tumoral constituye una potente estrategia de evasión inmunitaria. Tras interactuar con sus ligandos, HLA-G desencadena una cascada de eventos supresores que bloquean la citólisis, la diferenciación y la proliferación de las células inmunes, alteran el perfil de citoquinas y provocan la apoptosis de las células efectoras. Paralelamente, favorece la diferenciación de linfocitos T reguladores (Tregs), expande las células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (MDSCs) e inhibe la quimiotaxis, lo que promueve un fenotipo tumoral altamente invasivo, metastásico y rico en factores pro-tumorigénicos.

Esta proteína se expresa tanto en las células malignas como en el infiltrado inflamatorio asociado, funcionando como un marcador de transformación neoplásica. A nivel celular, anula la respuesta adaptativa y la innata al inhibir la proliferación de linfocitos T y B, la citotoxicidad de las células NK y los linfocitos T CD8+, la fagocitosis de los neutrófilos y la maduración de las células dendríticas, un proceso mediado por su unión a los receptores inmunoglobulínicos ILT2 e ILT4. Factores como la secreción elevada de IFN- γ , IL-10 y la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), sumados a la hipoxia tisular característica del nicho tumoral, actúan como potentes inductores de la expresión de HLA-G. Consecuentemente, el bloqueo terapéutico de HLA-G mediante anticuerpos monoclonales específicos emerge como una estrategia viable para restaurar la inmunidad del huésped y frenar la progresión del tumor (Attia et al., 2020).

Las células tumorales muestran otros procesos que les posibilitan inhibir la reacción del sistema inmune, como la reducción de la presencia de CMH y la falta de moléculas coestimuladoras, esenciales para un reconocimiento antigénico efectivo. Esto provoca una anergia antígeno-específica y un fallo en el sistema inmunológico. En realidad, aunque las células dendríticas tienen elevados niveles de moléculas coestimuladoras con el fin de generar una respuesta efectiva frente al antígeno, en un hospedador con un tumor estas son funcionalmente deficientes debido a la inmunosupresión mediada por IL-10 que este provoca (Sun et al., 2015).

Habitualmente, cuando una célula acumula errores genéticos que no se pueden corregir, activa la apoptosis o muerte celular programada. Este “seguro de vida” corporal elimina las células peligrosas utilizando dos rutas principales: la vía intrínseca (ligada a la mitocondria) y la vía extrínseca (gobernada por receptores de muerte). El problema surge cuando las células cancerosas desarrollan métodos para bloquear este proceso y seguir viviendo. Esto lo consiguen alterando el equilibrio de proteínas clave: aumentan la producción de protectores celulares como Bcl-2 e inactivan a las ejecutoras del daño como Bax y Bak. Al apagar este interruptor de autodestrucción, la célula mutada no solo se vuelve inmortal, sino que adquiere una alta resistencia a la quimioterapia y a la radiación, tratamientos que necesitan que la apoptosis esté intacta para poder destruir eficazmente el tumor.

1.6. Angiogénesis y metástasis

Conforme el tumor sólido se extiende, la ingesta de nutrientes y oxígeno excede la capacidad difusiva de los vasos sanguíneos existentes, lo que provoca una condición de hipoxia a nivel celular. El tumor activa el denominado “interruptor angiogénico” con el objetivo de vencer esta restricción metabólica. A través de la estabilización de factores de transcripción como el HIF-1 α (factor que se induce por la hipoxia), las células neoplásicas secretan en gran medida factores proangiogénicos, sobre todo el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Esto promueve la creación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes en las cercanías. Sin embargo, estos nuevos vasos son permeables, tortuosos y presentan anomalías estructurales, lo que hace más sencillo el paso siguiente de la progresión del cáncer: la cascada metastásica.

La metástasis es el proceso a través del cual las células cancerosas dejan su sitio original y se establecen en otros órganos lejanos. Para esto, las células experimentan una transición epitelio-mesénquima (TEM), lo que implica que pierden sus conexiones intercelulares (por ejemplo, la E-cadherina) y ganan movilidad. Más adelante, las metaloproteinasas de matriz (MMPs) degradan la matriz extracelular. Luego, penetran en el torrente sanguíneo o linfático (intravasación), sobreviven a las fuerzas de cizallamiento y al sistema inmunitario en la circulación, se adhieren al endotelio de un órgano alejado (extravasación) y, por último, se ajustan al microambiente nuevo para dar lugar a macrometástasis.

1.7. Diferencias entre malignidad y benignidad.

La culminación de estos procesos moleculares establece la frontera clínica y patológica entre los tumores benignos y malignos. Las diferencias fundamentales se estructuran en torno al comportamiento biológico, la morfología y el impacto en el huésped (Cáncer org).

Las neoplasias benignas consisten en aglomeraciones de células altamente diferenciadas que preservan la arquitectura del tejido del cual proceden. Su cinética de crecimiento es por lo general lenta y por expansión, caracterizándose por la presencia de una cápsula fibrosa periférica que restringe sus márgenes. Desde la perspectiva clínica, su atributo fundamental es el confinamiento local, manifestando una incapacidad intrínseca para infiltrar el estroma circundante o generar siembras metastásicas a distancia. A pesar de su naturaleza habitualmente indolente, estos tumores pueden inducir morbilidad severa debido al efecto de masa compresiva o a la secreción endocrina autónoma.

En contraposición, los tumores malignos se distinguen por grados variables de dediferenciación celular o anaplasia, acompañados de pleomorfismo nuclear y alteraciones citoplasmáticas marcadas. Su proliferación suele ser acelerada y desorganizada. Carecen de una cápsula limitante, lo que les permite invadir y destruir de forma destructiva e infiltrante los tejidos adyacentes. El aspecto más crítico de su biología es la capacidad latente de diseminación a través de vías linfáticas o hematógenas; este comportamiento compromete la homeostasis sistémica y compromete la supervivencia del paciente si no se instaura un abordaje terapéutico oportuno (Cáncer org).

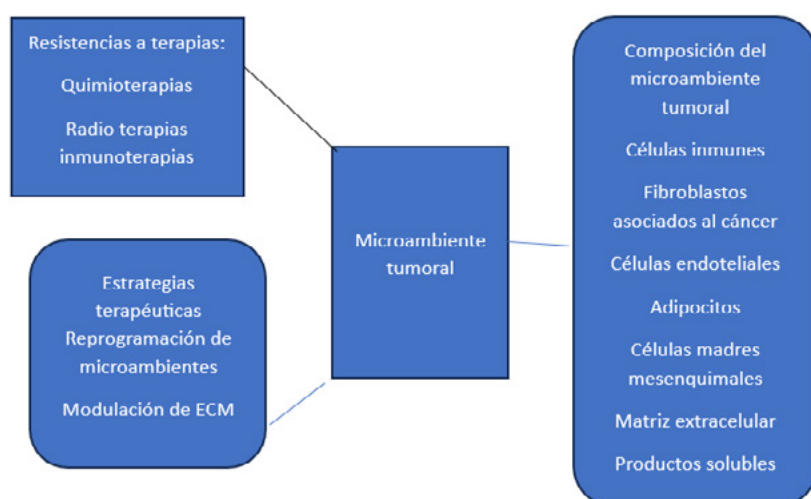
1.8. El microambiente tumoral y su importancia en la progresión de la enfermedad.

El microambiente tumoral (TME) es una red compleja y dinámica que, al interactuar con las células cancerosas, favorece el avance del tumor, la resistencia a los tratamientos y la eficacia de la terapia. Está compuesto por diversos elementos, tanto celulares como no celulares, que incluyen células inmunitarias, fibroblastos, vasos sanguíneos y linfáticos, así como la matriz extracelular (ECM). Estos componentes interactúan con las células cancerosas con el fin de favorecer la evasión inmunitaria y la supervivencia del tumor (Cabral & Camacho, 2025).

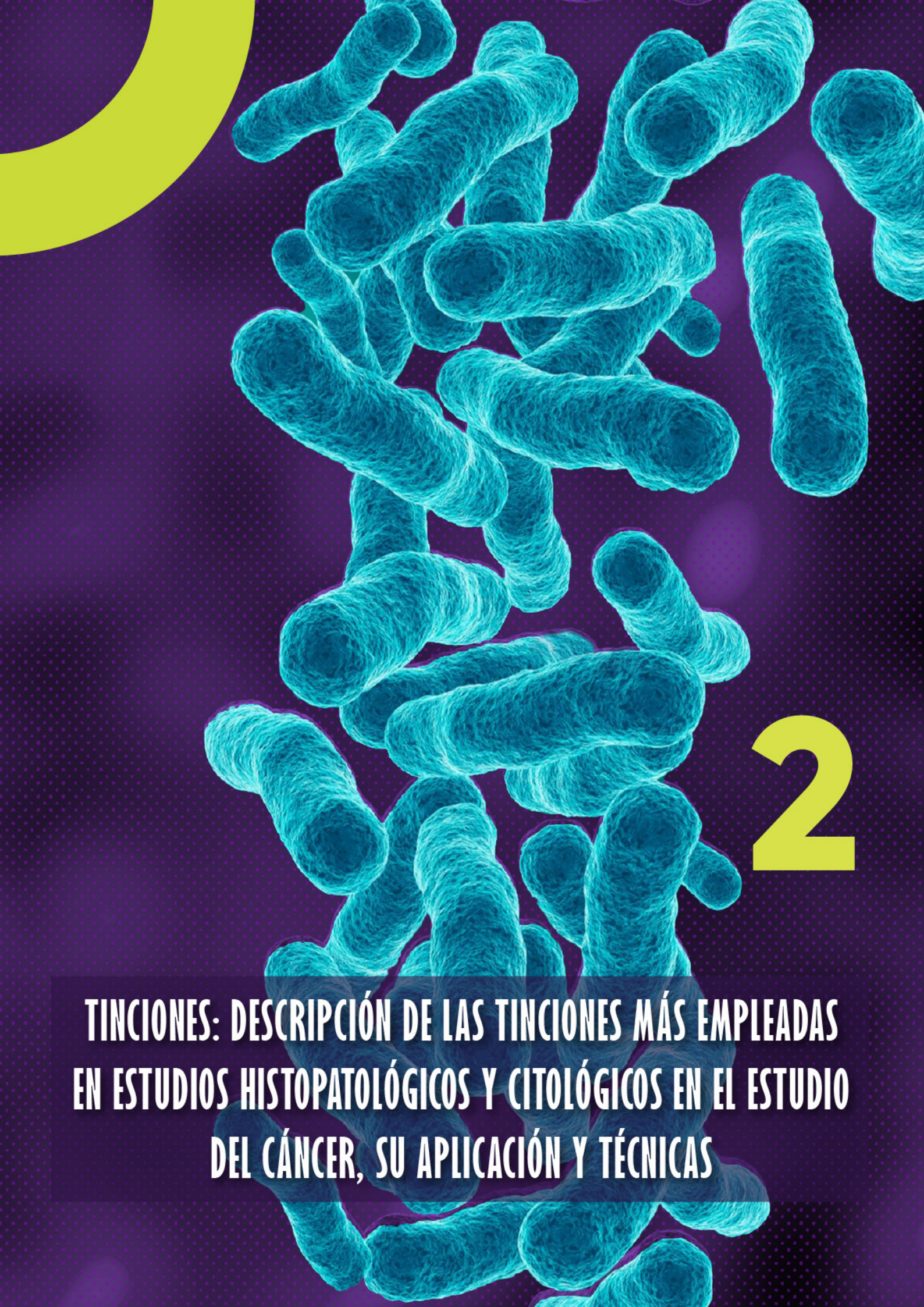
La hipoxia, la inflamación crónica y la inmunosupresión son rasgos del microambiente tumoral que constituyen una red compleja e influyen en el desarrollo del tumor. Asimismo, las interacciones metabólicas en el microambiente del tumor aportan metabolitos y energía imprescindibles para el desarrollo tumoral, lo que tiene un efecto en los métodos de tratamiento.

La investigación acerca del microambiente tumoral (TME) demuestra que este tiene un rol fundamental en la resistencia a los tratamientos y en el avance del cáncer. La necesidad de estrategias integrales y multifacéticas en el tratamiento del cáncer es enfatizada por la complejidad de las interacciones entre los distintos elementos del TME, que abarcan fibroblastos, células endoteliales, células inmunes y matriz extracelular. Las estrategias terapéuticas que modifican el microambiente tumoral tienen el potencial de cambiar radicalmente la eficacia del tratamiento oncológico, lo que pone de relieve la importancia de enfoques individualizados en el tratamiento del cáncer.

Ilustración 1. Microambiente tumoral y su acción frente a tratamientos contra el cáncer



Tomado de (Cabral & Camacho, 2025)



2

**TINCIONES: DESCRIPCIÓN DE LAS TINCIONES MÁS EMPLEADAS
EN ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS Y CITOLÓGICOS EN EL ESTUDIO
DEL CÁNCER, SU APLICACIÓN Y TÉCNICAS**

CAPÍTULO 2.

TINCIONES: DESCRIPCIÓN DE LAS TINCIONES MÁS EMPLEADAS EN ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS Y CITOLÓGICOS EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER, SU APLICACIÓN Y TÉCNICAS

Christian Andrés Quinteros Freire, Narcisa del Carmen Coronel Bravo,
Israel Emilio Márquez Cabrera, Omar Guillermo Calderón Valencia,
Mariella Fernanda Chacón Morales, Wilmer Wagner Alcívar Guadamud y
Debbie Shirley Chávez García.

2.1. Introducción y fundamentos de la tintura en microbiología y en oncología

En microbiología, las tinciones son los instrumentos más importantes en el laboratorio para detectar enfermedades infecciosas y pruebas de cáncer. Desde hace más de cien años han colaborado en la solución de dificultades relacionadas con la etiología microbiana. Las diversas tinciones empleadas en el laboratorio microbiológico son de gran importancia para diagnosticar y tratar a tiempo una variedad de enfermedades con origen infeccioso, así como para obtener pruebas que permitan diagnosticar tejidos malignos.

El microscopio es de uso rutinario en microbiología porque brinda información relevante para la identificación temprana y definitiva de los microorganismos. La capacidad de resolución del microscopio, que se refiere a la habilidad que tiene un objetivo para reconocer la distancia mínima entre dos puntos de un objeto y hacer que aparezcan como puntos separados, es fundamental al valorar las muestras (Decré et al., 2000).

La calidad, la nitidez, la claridad y el detalle de la imagen están determinadas por el poder de resolución del objetivo; este depende tanto de la longitud de onda (λ) del rayo de luz que se emplea como de la apertura numérica del objetivo utilizado. El poder de resolución más elevado que puede alcanzar un microscopio de luz emitida es 0.2 μm , por lo que se necesita una amplificación entre 1000 y 1400 veces; en cambio, el ojo humano tiene un poder de resolución cercano a los 0.2 mm.

Se define un colorante como un compuesto que puede aportar color a tejidos, células, fibras y otras cosas. Según su origen pueden ser naturales, los cuales son extraídos de plantas o animales, o artificiales, productos del procesamiento químico de minerales manipulados en el laboratorio.

El colorante está formado químicamente por un componente llamado auxócromo y otro llamado cromóforo. Se denomina cromóforo a un conjunto aislado, covalente e insaturado con una absorción específica en la zona del ultravioleta o visible. En otras palabras, es la habilidad de la molécula para que sus electrones absorban luz o energía visible, se exciten y emitan distintos colores según la longitud que se emite debido al cambio en el nivel energético. Es importante señalar que esta longitud de onda se encuentra dentro del espectro visible.

Se han desarrollado métodos de tinción que resaltan las propiedades morfológicas de los microorganismos para beneficiarse de esta ventaja de los microscopios (Keller, 2013). En ello, las funciones de los colorantes son: hacer visibles los objetos microscópicos y transparentes, mostrar su tamaño y forma, evidenciar la existencia de estructuras internas y externas, y generar reacciones químicas concretas.

Existen numerosas tinciones, que han sido creadas para detectar los diversos agentes infecciosos, como son los hongos, las bacterias y los parásitos. Además, se utilizan para hallar indicios de células cancerosas. A continuación, se presentará una lista de algunas de ellas.

Los cromóforos pueden existir en dos formas esenciales: como sistemas de complejos metálicos o como sistemas conjugados π . Los cromóforos son, por lo general, grupos funcionales con dobles y triples enlaces carbono-carbono, anillos aromáticos, grupos carbonilos, imino, diazo, nitro y enlaces entre carbono-y (y es un átomo con pares libres). Los auxocromos son radicales o grupos funcionales que forman parte de una molécula y tienen carga positiva parcial. Su papel es reforzar la creación de color a través de la actividad de grupos atómicos no saturados; su función es mover los cromóforos hacia longitudes de onda largas para intensificar el color.

Los auxocromos comprenden los grupos funcionales siguientes: grupo metilo, halógenos, hidroxilo, alcoxi y amino (Luis & Altava, 1997). A pesar de que se pueden observar directamente al microscopio óptico los microorganismos vivos, es necesario teñirlos la mayor parte del tiempo para facilitar su identificación mediante el uso de colorantes. Asimismo, si ciertas estructuras están presentes o reaccionan a técnicas específicas, podemos clasificar las bacterias.

Las tinciones pueden ser clasificadas como simples o diferenciales. Si la muestra entera se tiñe de un solo color y es empleado un único colorante (como tinta china o azul de lactofenol), son simples; en cambio, son diferenciales, si se observan más de un color debido a que se emplean varios colorantes (como Ziehl-Neelsen o Gram); y como específicas, si se usan anticuerpos marcados con una molécula fluorescente para determinar una estructura celular en particular (inmunocitoquímico) (Guarner & Brandt, 2011).

Es crucial supervisar la calidad de los métodos tintoriales, pues así se garantiza que la preparación de la muestra fue correcta. Por eso, se aconseja llevar a cabo simultáneamente con el análisis de muestras clínicas una tinción de un agente infeccioso que ya haya sido identificado; este servirá como control positivo.

Antes de realizar el proceso mediante técnicas tintoriales como Ziehl-Neelsen o Gram, se requiere fijar las muestras para mantener la estructura química y estructural de las células (Madison, 2001). Los fijadores pueden ser de dos tipos: químicos y físicos. Los procesos de fijación físicos incluyen: ultrasonido, calor seco, calor húmedo y microondas. Por su parte, los procesos químicos de fijación se dividen en oxidantes y reductores en función de sus características químicas.

El ácido acético, el dicromato de potasio, la acetona, el ácido pícrico y el óxido crómico son ejemplos de agentes químicos oxidantes. Los siguientes son agentes químicos reductores: el metanol, el etanol, el paraldehído, el glutaraldehído y el formaldehído (Calvo y otros, 2009).

Es probable que la técnica física más utilizada en microbiología sea el calor seco, que consiste en someter la laminilla a la llama del mechero de manera directa; esto permite frenar los procesos vitales de las células y los microorganismos. No obstante, la exposición excesiva o en una zona equivocada de la llama (zona fría, caliente y de fusión) afectará el efecto deseado. Es bastante frecuente causar cambios morfológicos y la destrucción de las células. Dado que este método conserva el extendido por poco tiempo, se aconseja usar un procedimiento químico que precipite proteínas antes de la coloración.

La tinción es un proceso de laboratorio que, con fines oncológicos, posibilita la distinción entre tejidos sanos y neoplásicos, así como la evaluación de la arquitectura tisular y las alteraciones

nucleares (atipias, mitosis atípicas). En anatomía patológica, el diagnóstico certero depende en gran parte de los instrumentos que se emplean para examinar los tejidos. Aunque la tinción estándar de eosina y hematoxilina (H&E) es la más utilizada, hay numerosas estructuras y elementos tisulares que necesitan un enfoque más particular.

Las tinciones especiales desempeñan esta función, posibilitando la observación minuciosa de componentes como fibras, mucinas, microorganismos o depósitos intracelulares que serían indetectables mediante técnicas tradicionales. No solo estos métodos añaden a la histología tradicional, sino que son cruciales para diagnosticar enfermedades complejas.

La tinción de Gram se considera fundamental para la evaluación inicial de muestras destinadas al análisis bacteriológico, mientras que la tinción de Wright se utiliza para diagnosticar enfermedades específicas en el campo de la parasitología. Existen métodos tintoriales concretos muy útiles, como la tinción de Ziehl-Neelsen, que se emplea para diagnosticar enfermedades crónicas como la tuberculosis o la actinomicosis; o bien el colorante azul de lactofenol, que permite resguardar e identificar los elementos estructurales de los hongos (López et al., 2014).

La tinción de Gram diferencia entre bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Es una herramienta fundamental en la microbiología clínica para guiar los tratamientos con antibióticos. Esta tinción es un procedimiento muy útil que se utiliza en los laboratorios que realizan pruebas microbiológicas. Se la considera una tinción diferencial porque emplea dos colorantes y categoriza las bacterias en dos grupos principales: las Gram positivas y las Gram negativas (Beveridge, 2001).

Hans Christian Gram, un científico danés, la desarrolló en 1884. Actualmente, sigue siendo una de las tinciones más empleadas a nivel mundial por su sencillez, eficacia y bajo costo. En microbiología clínica, es de gran utilidad porque a partir de muestras clínicas directas que provienen de lugares estériles se pueden conocer rápidamente las propiedades de la muestra y distinguir los posibles microorganismos responsables de una infección (Nagata et al., 2010).

Los principios de la tinción de Gram se fundamentan en las particularidades de la pared celular bacteriana, que proporciona a cada microorganismo propiedades específicas. Las bacterias

Gram negativas tienen una pared celular compuesta por una membrana externa y una capa delgada de peptidoglicano, al paso que las bacterias Gram positivas tienen una pared celular gruesa de peptidoglicano, pero no poseen membrana externa. Por lo tanto, la constitución química y la cantidad de peptidoglicano en la pared celular es lo que define y explica las propiedades tintoriales (Breakwell et al., 2009).

La tinción de Gram se basa en el uso de cristal violeta como colorante principal, ya que este se adhiere al peptidoglicano de la pared bacteriana. Posteriormente, se coloca lugol, el cual sirve como mordiente e impide la salida del cristal violeta por la formación de un complejo cristal violeta yodo que satura los espacios del peptidoglicano de la pared bacteriana. Luego se aplica una combinación de acetona y alcohol, que elimina la humedad en la pared bacteriana y cierra los poros de esta, además descompone la membrana externa de las bacterias Gram negativas, puesto que es susceptible a los solventes orgánicos, como lo es la mezcla de acetona-alcohol (López-Jácome et al., 2014).

Las bacterias Gram positivas, debido a que tienen un alto contenido de peptidoglicano, conservan este complejo con más firmeza. En cambio, las Gram negativas no son capaces de retenerlo porque poseen una menor cantidad de peptidoglicano. Finalmente, se añade safranina, un colorante secundario o de contrastación que se utiliza para pintar las bacterias que no lograron conservar el complejo cristal violeta-yodo. A las bacterias de un mismo género que pueden ser observadas en la misma muestra como Gram positivas y como Gram negativas se les denomina tinción Gram variable, lo cual ocurre debido a una alteración en el pH, los electrolitos, la temperatura o los nutrientes.

La Tinción PAS (Ácido Periódico de Schiff) posibilita la identificación de mucinas neutras, glucógeno y membranas basales; es crucial para diagnosticar micosis, tumores mucosecretores y enfermedades renales. Conocida como PAS, esta técnica emplea dos reactivos: el reactivo de Schiff y el ácido peryódico. Se trata de una tinción especial que revela la presencia de carbohidratos, como mucina (en particular la neutra, que se encuentra en las glándulas bronquiales, intestinales y endocervicales), glucógeno o microorganismos micóticos (por ejemplo, histoplasma, blastomicosis o criptococos). También se utiliza para distinguir la membrana basal

en otros tejidos y en la piel. Gracias a esta técnica es posible diagnosticar lupus eritematoso y otras enfermedades; cuando se aplica sobre la membrana basal, su coloración es más intensa si hay mayor cantidad de carbohidratos presentes (Garcia, 1993).

Esta coloración también puede ser útil para detectar tumores a través de la identificación de glucógeno o mucinas, lo cual permite su diferenciación. Esto se logra al analizar el grosor de la membrana basal: si es mayor a lo normal, puede indicar que existe una enfermedad, especialmente en los capilares glomerulares del riñón. Se le considera sensible para la detección de hongos debido a que sus paredes están compuestas por polisacáridos, en los cuales se pueden identificar: *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma capsulatum* y *Candida albicans* (Suvarna et al., 2013).

Los elementos de las células y los tejidos que presentan una reacción con PAS son: mucina (sialomucina, mucina neutra), α -antitripsina, membranas basales, corpora amylacea, cuerpos de Russell, coloide tiroideo, gránulos zimógenos pancreáticos, reticulina y hongos (cápsulas). El empleo de reactivos conlleva una coloración magenta (de púrpura a rojo) para los hongos, las membranas basales y el glucógeno (Suvarna, et al., 2013).

La tinción de Ziehl-Neelsen se utiliza para evidenciar la existencia de bacterias resistentes al ácido y al alcohol. Normalmente, se lleva a cabo en muestras de esputo, aunque también puede hacerse en muestras provenientes de otros tejidos. Se considera esencial para diagnosticar la lepra y la tuberculosis pulmonar causadas por estas bacterias.

Se les llama bacilos ácido-alcohólicos resistentes debido a las propiedades de su pared celular, específicamente por la existencia de lípidos en sus estructuras. Estos son capaces de soportar la decoloración con alcohol ácido después de haber sido coloreados con colorantes básicos. Se observan en muestras de tejidos rojos y azules, que contienen bacterias no resistentes al alcohol ácido, incapaces de resistir dicha decoloración (Garcia, 1993).

Una infección bacteriana crónica provocada por el *Mycobacterium tuberculosis* puede encontrarse en los pulmones; sin embargo, esto no significa que no pueda también dañar otros

órganos del cuerpo humano. Los tejidos que padecen tuberculosis tienen una particularidad: la creación de granulomas (García et al., 2012).

Las micobacterias son difíciles de teñir debido a su alto contenido de lípidos, lo que impide que los colorantes básicos o rutinarios actúen en los tejidos (García et al., 2012). Algunas micobacterias no son resistentes al ácido alcohol porque diferentes organismos y bacterias tienen distintos niveles de resistencia al ácido alcohol, como: *Legionella*, *Cryptosporidium*, y otros.

La fucsina es el mordiente químico, un colorante básico que se asocia con el ácido fenico y, en combinación con el calor, ayuda a mantener el colorante en las bacterias para evitar que los agentes químicos (como el alcohol ácido) provoquen decoloración. Por su parte, el azul de metileno es un colorante contrapuesto que se utiliza para generar contraste; este teñirá la parte restante de la muestra (García et al., 2012).

La prueba de las bacterias resistentes al ácido alcohol es que adquirirán un color rojo brillante, mientras que el fondo se verá azul. Para lograr esto, se lleva a cabo un procedimiento que consiste en aplicar una solución de carbol-fucsina de Ziehl-Neelsen, 1% de ácido y metileno azul (García et al., 2012).

Debido a la composición química de su pared celular o a la ausencia de esta, no todas las bacterias pueden ser teñidas por este método. Las micobacterias, que tienen una alta cantidad de ácidos micólicos, y los micoplasmas, que carecen de pared celular, son ejemplos (Murray, 2007). Las muestras adecuadas para su utilización incluyen líquidos estériles, biopsias con fines de cultivo, abscesos, hisopados y el crecimiento de colonias en medios de cultivo aisladas. Las bacterias Gram positivas se ven moradas o azul oscuro, y las Gram negativas son de color rojo a rosa.

La tinción de Masson Tricrómico, que destaca las fibras colágenas, es muy útil para identificar enfermedades del tejido conectivo y fibrosis hepática. Se usa frecuentemente para el tejido muscular y conjuntivo, en el que las fibras de colágeno se tiñen de verde o azul y las fibras musculares de color rojo. También se menciona que es útil para teñir fibrina y citoplasma de rojo (López et al., 2014).

Es importante considerar que las técnicas de coloración no son confiables para detectar la presencia de fibras reticulares, ya que no alcanzan a las fibras finas y no permiten distinguirlas del colágeno. En cambio, el método de impregnación con metales proporciona un contraste que posibilita la identificación de las fibras más finas, lo cual brinda una mayor fiabilidad (Suvarna et al., 2013). La utilización de este método reflejara en sus resultados una coloración negra.

La tinción de reticulina permite observar fibras reticulares que se encuentran en el tejido linfoide y la médula ósea. Ayuda a diagnosticar neoplasias hematológicas. Es un método histológico que permite observar fibras de colágeno tipo III en tejidos al impregnarlos con sales de plata, con lo cual se resalta su red estructural de soporte. Las fibras de reticulina son fibras delgadas de colágeno tipo III que crean redes tridimensionales alrededor de células individuales o grupos de ellas. Estas redes dan soporte estructural a órganos como el bazo, los riñones, la médula ósea, el hígado y los ganglios linfáticos. Se conoce como fibras argirófilas a aquellas que, en lugar de estar organizadas en haces, se encuentran entrelazadas en filamentos. Esto se debe a su tendencia a absorber sales de plata.

La tinción de reticulina se fundamenta en la impregnación argéntica de las fibras. Esta última utiliza sales metálicas, como el nitrato de plata, para generar precipitados en las estructuras de los tejidos que serán examinadas. La argentafinidad se distingue por la capacidad de los tejidos para disminuir el nitrato de plata sin la ayuda de agentes reductores externos. En cambio, la argirofilia requiere el uso de agentes reductores externos, como formol o hidroquinona, para sus precipitados.

El procedimiento general comprende la oxidación del tejido, empleando permanganato potásico para el tratamiento de las fibras. Se sensibiliza con alumbre de hierro, lo cual permite que la plata se deposite. Una solución de nitrato de plata amoniacal se utiliza y se coloca en las fibras de reticulina. La formalina funciona como un reductor, convirtiendo la plata en metal visible. Para eliminar el exceso de plata, se utiliza tiosulfato de sodio para disolver la plata que no ha sido reducida. Cuando se lleva a cabo de forma adecuada, las fibras reticulinas se tiñen de marrón-negro; el colágeno que las rodea puede verse amarillo y el fondo casi sin color.

El protocolo de Gomori se utiliza en el tejido muscular y conjuntivo, en donde los filamentos musculares son teñidos de rojo y las fibras de colágeno, de azul o verde. También se señala que es útil para colorar la fibrina y el citoplasma en rojo. Con la fijación de los tejidos en formalina y su posterior corte en láminas delgadas. Es importante considerar que, debido a que las técnicas de coloración no permiten identificar la presencia de fibras reticulares (ya que no llegan a las fibras finas y tampoco se pueden distinguir del colágeno), son poco fiables. En cambio, el método de impregnación de metales asegura un contraste que posibilita detectar las fibras más finas, lo cual brinda una mayor fiabilidad.

La tinción con azul de Prusia muestra depósitos de hierro en los tejidos, lo que es fundamental para determinar si hay hemosiderosis o hemocromatosis. La tinción de Perls, o tinción azul de Prusia, fue descrita por el patólogo alemán Max Perls en el año 1867. El pigmento azul de Prusia se genera en el interior del tejido a través de una reacción química, no se utiliza un colorante directamente. Esta técnica colorea principalmente el hierro férrico que se encuentra en hemosiderina y ferritina, pero no es capaz de detectar el hierro que está unido al hemo, como el de la hemoglobina o la mioglobina.

El procedimiento libera el hierro férrico de la hemosiderina gracias al ácido clorhídrico diluido, que posteriormente reacciona con ferrocianuro de potasio para formar ferrocianuro férrico insoluble, que se observa en el microscopio como un precipitado azul o morado. La evaluación cualitativa y semicuantitativa de los depósitos de hierro se puede lograr mediante el análisis de la intensidad del color. El ácido clorhídrico y el ferrocianuro de potasio son los componentes. Un protocolo estándar incluye la aplicación de una combinación de ferrocianuro potásico y ácido clorhídrico al 2% en el corte histológico durante un periodo de tiempo que va de 20 a 40 minutos. Luego, se realiza un lavado con agua destilada y, si se desea, una contratinción con safranina, rojo neutro o eosina para realzar las estructuras celulares.

Las aplicaciones clínicas suelen enfocarse en evaluar las reservas de hierro que se encuentran en el hígado, la médula ósea y el bazo. Asimismo, es útil para diagnosticar hemocromatosis hereditaria y hemosiderosis, ya que identifica depósitos de hierro en exceso. La insuficiencia de hierro es identificada al observar niveles bajos de hemosiderina en los aspirados de la médula

ósea. La tinción azul de Prusia continúa siendo un procedimiento esencial en la patología clínica y la histología por su capacidad específica para el hierro férrico y su aplicabilidad diagnóstica en múltiples enfermedades metabólicas y hematológicas.

La tinción de Giemsa fue perfeccionada por el bacteriólogo alemán Gustav Giemsa en 1904, quien añadió glicerol a la técnica de Romanowsky para estabilizar los colorantes. Generalmente se emplea para examinar la médula ósea en hematología e identificar parásitos, como el Plasmodium (malaria). Se trata de una técnica de coloración histológica y citológica que permite observar células, estructuras intracelulares y microorganismos a través de la combinación de colorantes ácidos y básicos. Se utiliza en gran medida en laboratorios clínicos, de investigación y docentes, también para examinar muestras celulares, frotis de sangre, médula ósea y cortes histológicos.

Los elementos básicos para esta tinción son la solución de Giemsa, el tampón fosfato y el metanol absoluto. La técnica consiste en inmovilizar las células sobre portaobjetos, usar una solución diluida de Giemsa, enjuagar con agua destilada y examinar al microscopio. Su naturaleza metacromática posibilita que el mismo colorante genere colores diversos en función de la estructura celular.

Se emplea para estudiar los frotis de sangre y médula ósea, identificar leucocitos y analizar irregularidades nucleares en hematología y citología. En parasitología y microbiología, es útil para identificar Chlamydia, Plasmodium (malaria), Rickettsia, Trypanosoma (enfermedad de Chagas) y otros microorganismos que están dentro de las células. En citogenética, se utiliza para el análisis de cromosomas, la identificación de anomalías estructurales, bandas cromosómicas y cromosomas que hacen las veces de marcadores. Además, se utiliza en la enseñanza para observar estructuras celulares y examinar la cromatina y la membrana nuclear. En laboratorios clínicos y de investigación científica, la tinción de Giemsa es apreciada por su bajo costo, alta funcionalidad y sencillez, lo que la convierte en un instrumento fundamental.

En el diagnóstico de amiloidosis sistémica se emplea la tinción de Congo Rojo, que posibilita distinguir depósitos de amiloide en tejidos. El método de tinción con rojo Congo es una técnica microbiológica e histológica que se emplea para detectar depósitos de amiloide y estructural-

as celulares específicas, utilizando un intenso colorante azoico de tono rojo. Composición y propiedades El rojo Congo es un pigmento azoico de carga negativa que proviene del bis-diazoico de la bencidina con ácido naftiónico. Su fórmula química es $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$ y su peso molecular, 696,66 g/mol. Su color cambia de acuerdo con el pH: en ambientes ácidos (5,2 es rojo intenso. Aunque su capacidad de disolverse es más alta en disolventes orgánicos como el etanol, se puede disolver en agua y formar soluciones coloidales.

Para preparar la solución de rojo Congo, es preciso pesar el colorante necesario conforme al protocolo y disolverlo en agua destilada a aproximadamente 60 °C, removiendo hasta que se disuelva por completo. Antes de utilizarlo, hay que dejar enfriar a temperatura ambiente. Para preservar su estabilidad, se aconseja proteger la solución de la luz y guardarla en un envase cerrado y oscuro.

Para detectar amiloides se aplica la tinción del Congo Rojo, que es utilizada en Histología y Microbiología. Se une a los depósitos de amiloide de manera selectiva usando enlaces de hidrógeno no polares, lo que provoca que se tiñan de rojo cuando se observa con microscopía óptica; en cambio, se pintan los núcleos con hematoxilina azul. La presencia de fibras amiloides se manifiesta en la birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. Se emplea para reconocer proteínas particulares y estructuras celulares, como queratina, fibras eosinófilas y gránulos. Facilita la diferenciación de hongos y serotipos bacterianos a través de la identificación de elementos de la pared celular, como los lipopolisacáridos.

La tinción con rojo Congo es particularmente beneficiosa para el diagnóstico de amiloidosis, la investigación de biopelículas y la evaluación de proteínas en células y tejidos. Además, este colorante tiene una gran versatilidad. Su adecuada manipulación y preparación aseguran resultados exactos y replicables en estudios microbiológicos e histológicos.

2.2. Distinción entre Citología e histopatología

Cuando un médico se encuentra con determinadas lesiones en los tejidos, es esencial tener presente por qué es necesario llevar a cabo tanto un análisis citológico como uno histopa-

tológico. Por lo general, la citología es un método diagnóstico rápido que ofrece información importante para determinar el mejor modo de hacer la eliminación quirúrgica de una lesión (ya sea por escisión o biopsia por incisión) y también para establecer tratamientos (Toro, 2020).

Una evaluación citológica incluye la identificación de rasgos celulares a partir de una muestra obtenida directamente del tejido, así como la tinción manual y el examen microscópico directo. Para determinar si el proceso es neoplásico o inflamatorio, se analiza la morfología celular. Debemos partir de la idea general de que un tumor no es siempre una neoplasia. Se considera un tumor a la ampliación del volumen de un tejido; por esta razón, se le reconoce como uno de los signos más importantes de la inflamación. Por lo tanto, los procesos inflamatorios y neoplásicos pueden producir tumores.

Si el proceso es neoplásico, se puede proponer si la procedencia celular es de melanocitos, de células redondas, mesenquimatosas o epiteliales. Además, se puede especificar si existen rasgos malignos.

Para tomar una muestra directamente del tejido que se está observando, es posible realizar una punción (PAF o PAAF). Así, las células se separarán más fácilmente cuando no forman parte del tejido conectivo; por ejemplo, si son células epiteliales sueltas o inflamatorias. Por esta razón, el muestreo es más complejo y necesita cierta experiencia en neoplasias de origen mesenquimal. Se aconseja, por lo tanto, la utilización de agujas 25G o 23G. Por lo general, el hisopado se realiza a partir de estructuras o lesiones que crean cavidades, como las fosas nasales, las ulceraciones dérmicas y la vagina.

Es importante considerar que el raspado y la impronta son métodos empleados más a menudo en lesiones superficiales inflamatorias o neoplásicas, donde las células de interés están en la superficie. Además, estas técnicas tienen un uso extenso en lesiones dérmicas no tumorales.

Se emplean, entre otras, tinciones comerciales como Giemsa, Giemsa/Wright modificado y Diff-Quik (la más conocida) cuando se realiza una evaluación microscópica "in-house". Para llevar a cabo una tinción adecuada, es preciso fijar la muestra al aire primero. Antes de introducir la muestra en el fijador químico, es necesario que las células se adhieran físicamente

a la placa (portaobjetos). Es necesario "lavar" la muestra cuando se sumergen las muestras húmedas en el fijador.

Cuando se lleva a cabo la evaluación microscópica directa, también conocida como "In house", las muestras no se remiten directamente al laboratorio de diagnóstico. En cambio, se evalúan inmediatamente para elaborar una estimación preliminar; con esta información, podemos establecer un tratamiento. En general, se puede elegir entre remitir la muestra tras una evaluación preliminar o enviarla de manera directa después de secarla al aire. Con esto, adquirimos información de la parte del especialista que examina cotidianamente muestras citológicas de diversos pacientes.

La citología es una metodología de diagnóstico, pero no un diagnóstico concluyente; a excepción de en TVT (tumor venéreo transmisible), linfoma y mastocitoma. Implementa un método de muestreo rápido con un periodo de respuesta del laboratorio que abarca entre 48 y 72 horas.

Generalmente, se lleva a cabo un análisis histopatológico después de un estudio citológico con el fin de conseguir información más exacta acerca del proceso patológico. La estructura del tejido es analizada y se estudia el modo de actuar de las células en su interior. Es posible determinar el tipo de lesión (neoplasia, necrosis, atrofia, hiperplasia, hemorragia o inflamación) y elaborar un diagnóstico. La muestra se toma de manera quirúrgica y se fija en formol antes de ser enviada al laboratorio para su análisis histopatológico y el procesamiento del tejido.

Si se trata de alteraciones no neoplásicas, es posible conseguir un diagnóstico morfológico que abarca la distribución, cronología, gravedad y el patrón de lesión. De esta manera, el médico tiene la posibilidad de combinar los hallazgos histopatológicos y clínicos para obtener un diagnóstico final. En el caso de las neoplasias, la identificación generalmente lleva el nombre y el apellido del crecimiento neoplásico. En otras palabras, es posible establecer si el origen celular es maligno o benigno (carcinoma tubulopapilar, carcinoma de células escamosas, mastocitoma de alto grado, histiocitoma, etcétera).

Además, es posible caracterizar el comportamiento celular en los tejidos, el número de mitosis y la extensión hasta los bordes. En el caso de neoplasias malignas, también se puede describir

el grado de malignidad. En algunos tumores malignos o pleomórficos, las propiedades celulares no hacen posible determinar el origen celular; en estas situaciones, se llevan a cabo otros estudios, como la inmunohistoquímica. Normalmente, el protocolo sugerido es la realización de un análisis citológico y, posteriormente, uno histopatológico. Esto se debe a que los datos presentados en ambos exámenes tienen una conexión directa con la calidad y la cantidad de las muestras obtenidas.

2.2. Papanicolau

El Papanicolaou es una prueba que se realiza para tomar una muestra de células del cuello uterino utilizando un cepillo o una pequeña espátula plana, hace un frotis y coloca las células en un portaobjetos de vidrio. Luego, envía el portaobjetos a un laboratorio de citología, donde se tiñe y se revisa bajo el microscopio para clasificar las células. Después de que se hayan conseguido los resultados, es necesario informarle al propietario del animal paciente (Agency for Health Care Policy and Research, 2000).

El médico debe verificar si no se observan células anormales al obtener los resultados. Si sólo se observan cambios benignos, generalmente secundarios a inflamación o irritación, el resultado de la prueba es normal. Sin embargo, si se detectan células atípicas de importancia indeterminada (ASCUS, AGUS), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 1, es decir, alteraciones celulares ligeras y sutiles que desaparecen en su mayoría sin necesidad de tratamiento. Además, si se presentan lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL), o CIN 2 o 3, o hay signos de carcinoma. Es necesario llevar a cabo citologías de Papanicolaou de manera regular hasta que la anomalía se elimine, o remitir a colposcopia si las lesiones son persistentes.

Las mujeres con anomalías glandulares (AGUS) o H-SIL deben ser referidas para la colposcopia. Normalmente, si se presenta H-SIL, se les deriva para una colposcopia. Además, deberían ser tratados para erradicar o aniquilar las células que no son normales.

El veterinario tiene que estar atento a la eficacia de la prueba, comprobando su especificidad y sensibilidad. La sensibilidad se puede observar en la cantidad de pacientes enfermos que la prue-

ba ha identificado correctamente como positivos. La especificidad, en el porcentaje de personas que no tienen la enfermedad (normales) y que son identificadas como negativas por la prueba.

George Nicolas Papanicolaou fue el responsable de la prueba realizada en la vagina y el cuello uterino que se emplea para detectar cáncer cervicouterino. Esta técnica fue introducida en el año 1940, hace mucho tiempo. No obstante, es un método de tamizaje que tiene algunas desventajas, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas, incluida la citología de base líquida. Cuando la calidad y el alcance de las pruebas de detección son altos, se ha comprobado que la incidencia del cáncer de cuello uterino puede disminuir hasta un 90%. Para disminuir la tasa de incidencia y mortalidad del cáncer cervical en nuestra área, es fundamental poner en marcha correctamente los programas de detección (Caldera et al., 2024).

El análisis de citología del cérvix o cuello uterino (Papanicolaou) es considerado fundamental en el examen ginecológico; se aconseja llevarlo a cabo al comienzo de la vida sexual y después anualmente. A pesar de que se ha demostrado que el Papanicolaou tiene una tasa superior al 40 % de resultados incorrectos, a causa de las limitaciones propias de esta prueba, continúa siendo la más aceptada para detectar precozmente el cáncer cervicouterino.

La citología en base líquida (CBL) es una técnica que posibilita la valoración de una muestra de cérvix. Esta muestra se recoge a través de un cepillo cervical (Cervex Brush®), el cual tiene la capacidad de eliminar células del exocervix y del endocervix al mismo tiempo. Posteriormente, se introduce la muestra en un medio líquido preservante, para finalmente pasar el material a una lámina en monocapa.

En el Papanicolaou tradicional, las células del cuello se mezclan con secreción vaginal y sangre en la laminilla que se obtiene para su análisis; esto, muchas veces, complica una evaluación adecuada de las células. Por el contrario, en la citología líquida, no hay superposición ni artefactos que obstaculicen el diagnóstico; las células se organizan en una única capa.

Este procedimiento acorta el tiempo de examen, y también, como todos los métodos de citología con base líquida, posibilita que se adquieran más de una preparación por cada muestra recolectada; siempre habrá material suficiente para implementar otras técnicas, por ejemplo,

la tinción de Papanicolaou o la tinción de plata metenamina y ácido peryódico de Schiff (PAS). Finalmente, el material que se conserva en la solución de fijación líquida tiene una larga vida útil y, por ende, queda a disposición para cualquier examen adicional que se requiera.

La coloración de Papanicolaou no solo permite detectar precozmente el carcinoma de cuello uterino, sino que también proporciona información acerca del estado hormonal y es útil para diagnosticar infecciones cervicovaginales. Su identificación y tratamiento son cruciales porque pueden prevenir problemas más adelante, como ruptura temprana de membranas, abortos, sepsis del neonato, esterilidad o enfermedad pélvica inflamatoria.

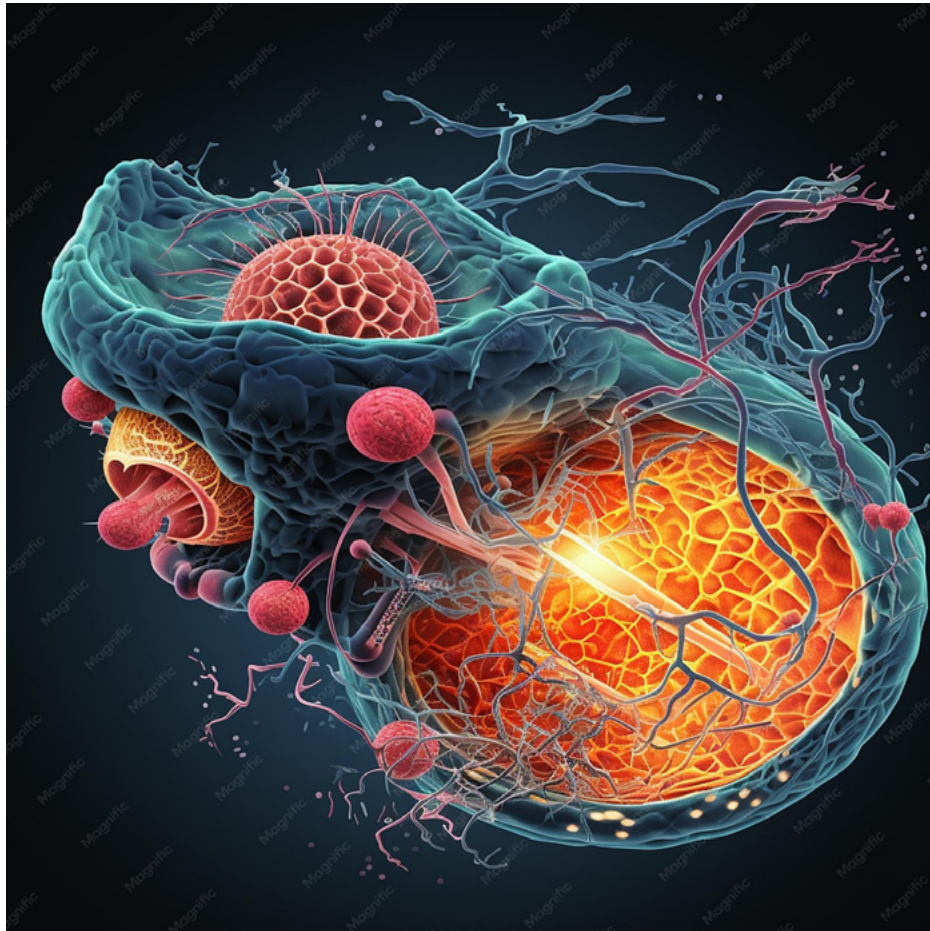
Se ha confirmado, a través de varios métodos como la comparación con otras técnicas, que el examen de Papanicolaou es un importante apoyo para el diagnóstico de algunas infecciones cervicovaginales (Castro y otros, 2004).

En el trabajo de rutina, al utilizar la coloración de Papanicolaou y un aumento de 400x, el observador correctamente entrenado tiene la capacidad de distinguir entre las células guía y las llamadas "falsas guía" (recubiertas por flora no cocobacilar) con una alta tasa de correlación y sin necesidad de utilizar objetivos de inmersión (Schnadig et al., 1989).

La razón de que el examen microbiológico encuentre la mayor cantidad de casos diagnosticados podría ser que, además del colorido de Gram, se utilizan los criterios de Amsel y la observación en fresco. Sin embargo, el porcentaje de correlación es alto.

Para identificar infecciones micóticas, se observan en la coloración de Papanicolaou algunas alteraciones celulares que indican la existencia de levaduras. Su imagen puede verse con tonalidades violáceas tenues, rojizas o "en negativo", con un borde de color difuso. No obstante, el método microbiológico es más sensible porque una observación cuidadosa del material fresco posibilita la visualización de pseudomicelios y levaduras. Esto se puede verificar con la coloración de Gram, que proporciona un contraste más efectivo para buscar los componentes micóticos. A pesar de que el análisis microbiológico no puede ser sustituido por la prueba de Papanicolaou, este es un instrumento auxiliar valioso para identificar algunas infecciones cervicovaginales y detectar el cáncer.

Ilustración 2. Representación de la detección de cáncer con el examen de Papanicolau



Tomado de (Freepik, 2026)

2. 3. Diagnóstico histopatológico y citológico

El diagnóstico histopatológico implica el estudio a nivel microscópico de tejidos adquiridos a través de autopsias, resecciones quirúrgicas o biopsias, para así examinar las alteraciones en su estructura y constitución celular. Este estudio lo realiza un médico especialista en anatomía patológica, quien tras un proceso técnico y analítico identifica alteraciones que orientan o confirman una enfermedad. El tejido que se va a analizar puede ser de cualquier órgano o sistema del cuerpo, en realidad. Mediante histopatología se examinan con frecuencia las siguientes condiciones:

- Tumores malignos y benignos
- Procesos de inflamación, tanto agudos como crónicos

- Enfermedades del sistema inmunológico
- Infecciones particulares, como la sífilis o la tuberculosis
- Alteraciones distróficas y degenerativas

El diagnóstico histopatológico no solo se encarga de determinar la enfermedad, sino que además describe sus variantes, agresividad, grado de diferenciación celular y afectación en los márgenes quirúrgicos. También tiene en cuenta factores pronósticos y predictivos como sucede en el cáncer (Maicas et al., 2025)

Se emplean tinciones de eosina y hematoxilina (HE) para realizar la histopatología. Los ácidos nucleicos son coloreados de azul o morado por la hematoxilina (catiónica/básica), mientras que la eosina (aniónica/ácida) tiñe el citoplasma y la matriz extracelular de color rojo o rosa. Esta técnica posibilita el reconocimiento del pleomorfismo nuclear, la invasión de estroma, la pérdida de polaridad celular y el conteo mitótico. Es el fundamento para clasificar histológicamente la mayoría de los sarcomas y carcinomas.

El diagnóstico histopatológico incluye varias etapas que dependen unas de otras y que aseguran la exactitud y calidad del resultado final. Los pasos son los siguientes: la recolección del tejido a través de métodos quirúrgicos o intervencionistas, como las biopsias con aguja. Para prevenir la autólisis celular y mantener la estructura de los tejidos, es imprescindible que la muestra se conserve de manera inmediata en un medio fijador, que generalmente es formalina al 10%.

La fijación tiene dos objetivos: preservar las propiedades morfológicas del tejido y acondicionarlo para su procesamiento futuro. La calidad del análisis se ve afectada directamente por el tiempo, la temperatura y el volumen de fijador.

Después de ser fijado, el tejido se deshidrata con alcoholes, después se aclara con xilol y al final se incluye en bloques de parafina sólida. Este método posibilita que el tejido sea cortado en capas finas (entre 3 y 6 micras), a través de un instrumento conocido como micrótopo. Los cortes tisulares se ponen en portaobjetos de vidrio y son teñidos para que las estructuras celulares resalten. La hematoxilina-eosina es la más frecuente, y facilita la visualización de núcleos, citoplasmas, tejido conectivo y estructura general.

Se emplean otras coloraciones particulares, como el PAS, el Tricrómico de Masson o el Ziehl-Neelsen, para identificar componentes concretos como bacilos, fibras musculares, colágeno o hongos. El patólogo examina los cortes teñidos con un microscopio óptico, evaluando elementos tales como la necrosis, mitosis, infiltración inflamatoria y el grado de diferenciación o atipia nuclear. También evalúa las variaciones en la estructura del tejido, así como las que ocurren en la forma, tamaño y organización celular. A partir de esta observación se establece un diagnóstico que puede ser descriptivo o categórico (benigno, maligno, displasia, metaplasia, etc.).

El análisis histológico clásico ha mejorado en los últimos años gracias a la incorporación de técnicas adicionales que posibilitan una caracterización más detallada de las lesiones. Este análisis implica identificar proteínas específicas en los tejidos por medio de anticuerpos marcados. Esta técnica es esencial para distinguir entre tumores de origen parecido (por ejemplo, linfoma y carcinoma), determinar receptores hormonales (como HER2 en cáncer mamario, progesterona o estrógeno), definir el origen primario en neoplasias metastásicas y analizar indicadores de proliferación como Ki-67.

Asimismo, posibilitan identificar cambios genéticos concretos, como por ejemplo translocaciones, mutaciones o aumentos en la cantidad de genes. Estas pruebas son fundamentales para diagnosticar ciertos sarcomas, leucemias y tumores sólidos. La digitalización de las láminas histológicas posibilita su visualización a distancia, su archivo en formato electrónico y la utilización de algoritmos de inteligencia artificial para realizar análisis cuantitativos. Estas tecnologías están optimizando los tiempos y perfeccionando la precisión de los diagnósticos.

El diagnóstico histopatológico tiene valor porque puede afectar de manera directa la toma de decisiones clínicas. Numerosas enfermedades no pueden ser diagnosticadas solamente con imágenes o con la clínica. El diagnóstico se confirma y el tratamiento se guía a través del análisis histológico, particularmente en las enfermedades autoinmunes, inflamatorias y oncológicas.

Respecto al cáncer, el diagnóstico histopatológico se utiliza para definir el grado tumoral, la presencia de invasión linfática, vascular o perineural, y los márgenes quirúrgicos comprometidos, todo lo cual influye en el pronóstico. La selección de tratamientos concretos, como la inmunoterapia, la terapia hormonal o la quimioterapia dirigida, es posible gracias a la identificación de biomarcadores mediante genética o inmunohistoquímica. La histopatología, en las biopsias que se llevan a cabo después del tratamiento, posibilita el análisis de la respuesta terapéutica, la necrosis tumoral o las recurrencias.

La citología es una herramienta de diagnóstico que, aunque no sustituye a la histopatología, posibilita un acercamiento al diagnóstico. En ciertas situaciones se puede llegar a un diagnóstico definitivo si se dispone de los instrumentos y el conocimiento necesarios. También tiene beneficios como el bajo riesgo del procedimiento y la falta de necesidad de anestesia/sedación. Es rápida, económica y muy útil. No obstante, su principal restricción es la incapacidad para ver la arquitectura de una lesión (Barguer, 2026).

La correcta preparación y tinción de la muestra es esencial para maximizar los beneficios de este método de diagnóstico. Es crucial que, cuando el espécimen esté bajo el microscopio, se puedan distinguir los artefactos comunes para no incurrir en confusiones. Una de las técnicas más efectivas es la punción con aguja fina.

El propósito de este método es lograr una recolección celular elevada con el mínimo perjuicio y la menor contaminación sanguínea. Para ello, es necesario insertar la aguja (21'-25'G) en distintas direcciones del punto de muestreo de manera reiterada. Luego de que la aguja es retirada, se conecta a una jeringa previamente llena de aire y, al presionar el émbolo, se coloca la muestra en un portaobjetos. Posteriormente, se extiende esta muestra con otro portaobjetos encima. Recoger múltiples muestras y utilizar este método en bazo, ganglios linfáticos y lesiones pequeñas o donde haya células muy delicadas (Whitbread, 2017).

Con el mismo propósito de la técnica anterior, se conecta una aguja (21'-25'G) a una jeringa (3-5 ml), se inserta en el sitio de la muestra y se ejerce presión negativa múltiples veces mientras se orienta la aguja a distintas áreas. Para prevenir la contaminación, se libera la presión

negativa antes de extraer la aguja. Después de que la aguja se ha retirado, se separa de la jeringa y se llena con aire. Luego, ambos elementos se vuelven a unir para colocar la muestra en un portaobjetos y esparcirla al desplazar otro portaobjetos sobre ella. Recoger múltiples muestras y aplicar este método en lesiones cutáneas, así como en masas que se encuentran dentro del abdomen o el tórax (Judith & Maxey, 2004).

Después de conseguir una biopsia, se pone en un papel filtrante para reducir la contaminación y luego se toca el portaobjetos con la muestra suavemente en varias zonas (Barguer, 2026).

Las tinciones Romanowsky, que incluyen la de Wright, la DiffQuik y la May-Grünwald-Giemsa, son comúnmente empleadas en las labores cotidianas del laboratorio. Se aconseja utilizar siempre la misma secuencia para una interpretación adecuada de una muestra citológica:

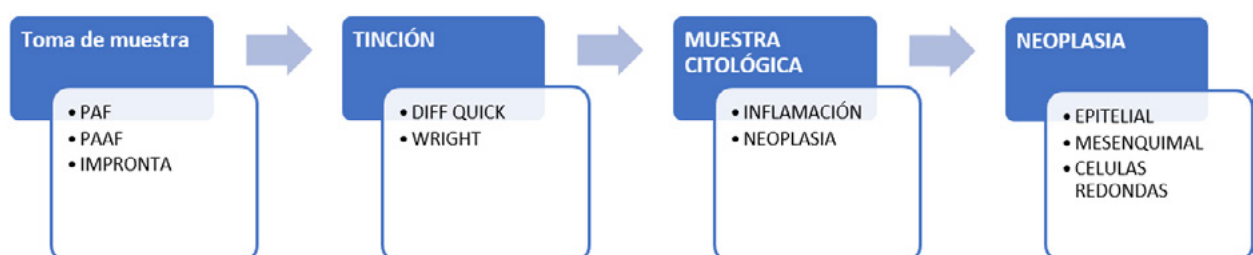
PRIMER PASO: Identificar el área de mayor celularidad a nivel macroscópico.

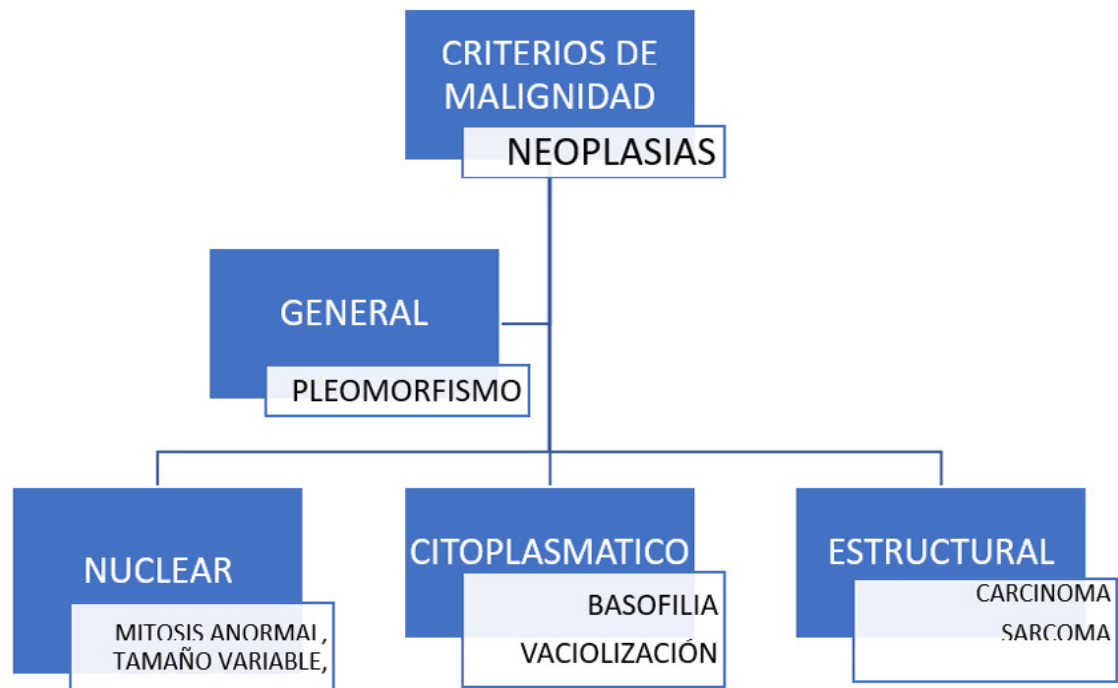
PASO2: Ubique la muestra en el microscopio con un objetivo de 10x para encontrar una monocapa de células y analizar aquellas que despierten más interés, como los conjuntos de células cancerígenas.

PASO 3: Usar aceite de inmersión para poner el objetivo en 100x y determinar si las células tienen rasgos tumorales y artefactos.

A continuación, se ilustra el protocolo de citodiagnóstico a seguir y los criterios de malignidad general y de otros tipos (Pérez L. , Manual de diagnóstico citiológicos de procesos neoplásicos en perros y gatos, 2021).

Ilustración 3. *Protocolo de citodiagnóstico y Criterios de malignidad general, nuclear, citoplasmático y estructural*





Fuente (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológicos de procesos neoplásicos en perros y gatos, 2021)

La tinción de Papanicolaou (Pap) es otro ejemplo de uso, que consiste en un procedimiento multicromático. Se sirve de hematoxilina para los núcleos, Orange G para la queratina y EA-50/EA-65 para los citoplasmas de células escamosas diferenciadas. Se cree que es esencial para detectar el cáncer de cuello uterino. Posibilita una evaluación de la cromatina nuclear con resolución extremadamente alta, lo cual es esencial para identificar células displásicas o carcinomas epidermoides.

La citología de tejidos linfoides se utiliza para determinar el linfoma canino, que es un término general que suele englobar una enfermedad variada con diversos subtipos de malignidad variable. Esta enfermedad se produce cuando los linfocitos T y B sufren una transformación neoplásica en distintas fases de su desarrollo (Aresu, 2016).

Cuando se detectan anomalías en el bazo mediante una ecografía o radiografía, es necesario considerar el procedimiento a seguir, teniendo en cuenta las decisiones y los riesgos del veterinario tratante y también del dueño. Dado que la extracción quirúrgica implica un alto costo, que incluye la remisión a histopatología y el simple hecho de anestesiarse un animal requiere de muchos cuidados. Además, aunque la ecografía PAF de este órgano tiene un costo

bajo, existe el peligro de que se produzca una ruptura del bazo en situaciones como las que incluyen hemangiosarcoma o hemangioma, lo cual pone en grave riesgo la vida del paciente.

Normalmente, los tumores mesenquimatosos tienen un aspecto graso y contienen una alta cantidad de gotas de grasa. La forma maligna, que es poco común, suele aparecer en el abdomen ventral. Su consistencia es dura, aunque no muy definida y está pegada al tejido. El tumor venéreo transmisible suele aparecer en perros que son jóvenes y sexualmente activos, especialmente en aquellos que viven en la calle. Por lo general, las lesiones se encuentran en el área oronasal o en los genitales externos y son poco circunscritas, ulceradas y hemorrágicas (Dunn, 2014).

En perros, los tumores de células MAST se localizan sobre todo en el lomo y las extremidades. Los que están situados en el prepucio, las falanges o el perineo tienden a ser más agresivos. En los gatos, se encuentran en la cabeza, el cuello y las extremidades.

La histopatología es un requisito para establecer el grado de este tipo de tumores. Los acrocordones o fibromas blandos/pólipo fibroepitelial son lesiones con un aspecto tumoral benigno que, por lo general, se manifiestan en las extremidades y/o el cuello. El tricoblastoma, en cambio, es un tumor de células basales que se localiza dentro de los folículos pilosos cutáneos. El crecimiento lento, el movimiento, la firmeza y lo individual son algunas de las características habituales. Además, suelen aparecer en la cabeza, el cuello y en la base de la oreja (Bruno y Matera, 2014),

El carcinoma escamo celular (bowenoide) no hiperqueratósico irregular es una modalidad de neoplasia que se considera la manifestación más inicial del cáncer escamocelular, el cual es común en los felinos. Su diagnóstico se realiza, sobre todo, a través de un análisis histopatológico. El carcinoma de células escamosas (SCC) es un tumor maligno que afecta a la epidermis y aparece en perros con frecuencia, pudiendo surgir en cualquier parte del pene (Yaghoobi et al., 2014).

Para realizar la interpretación citológica de las glándulas mamarias, son necesarias una cantidad significativa de muestras que tengan una adecuada celularidad, además de la revisión

de la historia clínica del paciente. Igualmente, el facultativo debiera tener experiencia en la lectura y análisis de los patrones, la biología de tumores mamarios, para evitar que las muestras confusas lleven a un mal diagnóstico.

En el tracto urinario, las neoplasias primarias son poco comunes, ya que generalmente se trata de metástasis de tumores que alcanzan esta vía. Lo más común es el carcinoma de células transicionales (TCC). Este cáncer puede pasar desapercibido en un análisis parcial de orina normal; se necesita cierto grado de experiencia para detectar las variaciones neoplásicas que el análisis microscópico del sedimento puede revelar. El TCC es el tumor de vejiga más frecuente en los perros y ocurre sobre todo debido a la obesidad, la exposición a insecticidas dañinos y la administración de ciclofosfamida (Mutsaers et al., 2003).

2. 4. Tinciones Especiales

Se requieren las llamadas tinciones especiales cuando el procedimiento de rutina del laboratorio no es suficiente para identificar la procedencia o subtipo del tumor. La tabla siguiente presenta las principales, su componente principal y su uso en la detección de cáncer.

A continuación, se presenta una tabla con las tinciones más importantes.

Tabla 1. *Tinciones especiales*

Tinción Especial	Componente Diana	Aplicación Principal en Cáncer
PAS (Ácido Periódico de Schiff)	Glucógeno, mucinas neutras, membranas basales.	Diagnóstico de adenocarcinoma (productor de mucina) vs. carcinoma escamoso; detección de invasión de la membrana basal.
Azul Alcian	Mucopolisacáridos ácidos.	Identificación de mesoteliomas y adenocarcinomas mucinosos.
Mucicarmin de Southgate	Mucina epitelial (carmines).	Altamente específica para Adenocarcinoma de células en anillo de sello (gástrico, colorrectal) y diagnóstico de Criptocosis en pacientes oncológicos inmunosuprimidos.

Reticulina (Gomori/Wilder)	Fibras de reticulina (Colágeno tipo III).	Evaluación de la arquitectura lobulillar en tumores hepáticos (Carcinoma hepatocelular vs. Adenoma) y alteración de la trama en neoplasias hematológicas (mielofibrosis).
Tricrómico de Masson	Fibras de colágeno (azul/verde) vs. músculo (rojo).	Diferenciación de tumores de origen muscular (leiomiomas) de tumores fibroblásticos.

Elaboración propia a partir de (García, 1993)

Es necesario considerar las siguientes instrucciones técnicas. El formol tamponado neutro al 10% (histología) y el citospray o alcohol a 95% (citología) tienen un impacto crucial en la fijación del tejido. Una fijación incorrecta modifica la afinidad tintorial (ya sea por autólisis o sobre-fijación).

2.5. Inmunohistoquímica (IHC) e Inmunocitometría (ICC)

A pesar de que son en realidad reacciones entre anticuerpos y antígenos, no "tinciones químicas tradicionales", funcionan como tales en la práctica actual. Se fundamentan en la idea de emplear anticuerpos marcados con cromógenos (por ejemplo, la diaminobenzidina o DAB, que proporciona un color marrón) para encontrar proteínas concretas. Se emplea en aplicaciones de vital importancia, como el establecimiento del linaje tumoral (tumores de origen incierto): Melanomas: S100/Melan-A, linfomas: LCA/CD45, carcinomas: citoqueratinas, sarcomas: vimentina. Además, en la identificación de los elementos predictivos y pronósticos (Terapia dirigida): Análisis de receptores de progesterona (RP), estrógeno (RE) y HER2 en el cáncer de mama; PD-L1 para inmunoterapia; Ki-67 para determinar la tasa de proliferación celular.

La inmunohistoquímica es un método que consiste en teñir tejidos fijados e incluidos en parafina, los cuales provienen de biopsias de ganglios linfáticos, médula ósea y otros tejidos hematopoyéticos. Para ello se emplean anticuerpos específicos que están marcados con una enzima capaz de hacer visible un sustrato que no lo es (Esparza, 2019).

Esa técnica fue ideada inicialmente por Coons, y es, posiblemente, el procedimiento que ha causado la mayor evolución en el área de Anatomía Patológica durante las últimas cinco décadas, gracias a su efecto beneficioso en la gestión y diagnóstico de los pacientes. Sin embargo, los médicos que brindan asistencia no conocen el alcance y las limitaciones de esta técnica, lo cual se evidencia cuando esperan que la técnica les solucione problemas para interpretar resultados anatomopatológicos o en otras líneas, así como cuando buscan obtener diagnósticos milagrosos sobre muestras que no son representativas de lesiones concretas (Socorro & Quiñones, La inmunohistoquímica¿una herramienta milagrosa?, 2018).

A pesar de ser un método de estudio con una sensibilidad y especificidad elevadas, no está exento de falsos negativos y positivos. Esto se debe a diversos factores, siendo uno de ellos el más sencillo y significativo: la fijación. Este es un problema que preocupa en histopatología porque si se hace mal afecta la calidad general de la biopsia y tiene un impacto negativo en el procesamiento inmunohistoquímico. Esto puede generar grandes discrepancias entre los diagnósticos por microscopía óptica y aquellos logrados por medio de las reacciones antígeno-anticuerpo mediante el método inmunohistoquímico.

La elección de los anticuerpos (que puede no ser la correcta) y el cuidado de su caducidad son otros elementos que influyen en la calidad. Estas medidas son fundamentales para conseguir un diagnóstico preciso.

Durante la creación de este recurso diagnóstico, se produjeron varios anticuerpos específicos para tumores; sin embargo, posteriormente se determinó que esta condición no era cierta, ya que otros tumores también reaccionan positivamente a estos mismos anticuerpos. Para hacer el diagnóstico, se volvió indispensable usar combinaciones de varios anticuerpos, pero su compra y producción son difíciles debido a las limitaciones económicas. Este hecho demanda de un uso racional de los recursos de los que se dispone y es el patólogo, y solo el patólogo, el único que decide, luego del examen morfológico con técnicas convencionales, los especímenes quirúrgicos tributarios de esta técnica especial.

Debido a que la morfología de muchas lesiones puede ser identificable gracias a estudios convencionales, las técnicas de inmunohistoquímica se reservan, especialmente, para neo-

plasias de potencial maligno incierto. Además, para las indiferenciadas o mal diferenciadas, para determinar el origen celular, subclasificar tumores y precisar la embolización o infiltración cuando estas no sean evidentes a través de técnicas rutinarias; especialmente es apropiado este procedimiento al determinar la sensibilidad a tratamientos específicos y es obligatorio en especímenes donde el análisis por inclusión en parafina genera incertidumbres sobre su naturaleza neoplásica.

En otro sentido, la inmunohistoquímica es fundamental en las enfermedades hematológicas para determinar el tipo de proliferación y distinguir si tiene origen B o T; además de que también sirve para subclasificar las neoplasias. En la dolencia mamaria, ayuda a determinar diagnósticos específicos y a decidir sobre el tratamiento hormonal. Motivos por los cuales se han destinado recursos a estos métodos, aplicándolos en función de los pacientes con cáncer mamario y linfomas, enfermedades que tienen una alta prevalencia en la población; por otro lado, la utilización de la inmunohistoquímica en otras neoplasias es restringida.

Por lo tanto, se puede concluir que el diagnóstico anatomopatológico sigue basándose en métodos convencionales, siempre que estén respaldados por información clínica suficiente. Es evidente que hay instrucciones específicas para estos métodos de diagnóstico "auxiliares", y que la elección de los anticuerpos correspondientes es una tarea únicamente del patólogo, cuyo deber social es el diagnóstico morfológico. En caso contrario, se generará una mala gestión clínica, se incurrirá en excesos y en demoras no justificadas de terapias y se violará la ética profesional.

2.6. Uso de técnicas digitales

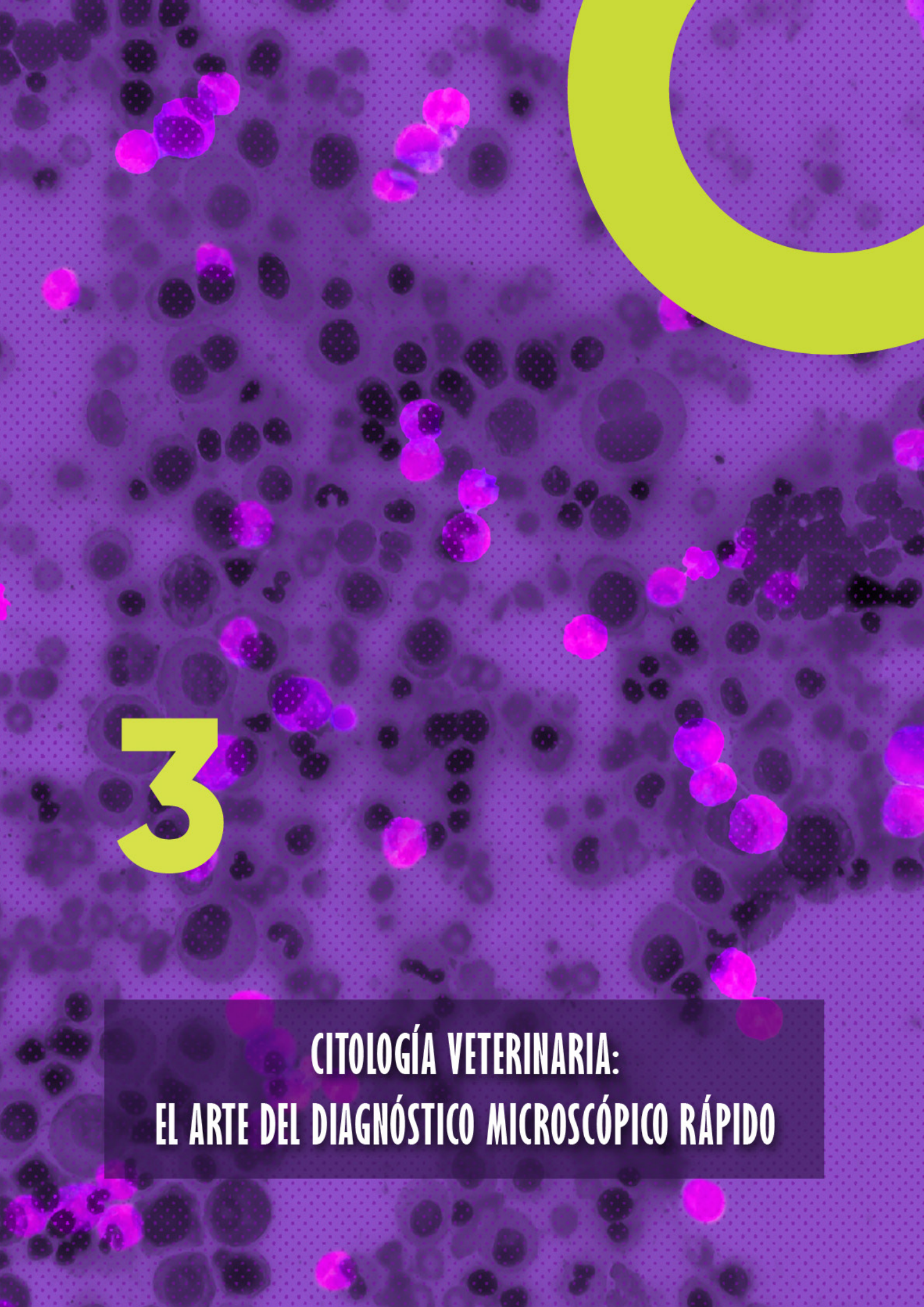
La anatomía patológica es uno de los campos médicos que ha sido profundamente modificado por el rápido avance de las tecnologías digitales. La adopción de la patología digital, que consiste en el proceso de digitalización, visualización y análisis computacional de preparaciones histológicas, ha generado un gran rango de oportunidades para el diagnóstico clínico, la investigación biomédica y la educación en Ciencias de la Salud. Esto ha establecido los fundamentos para incorporar algoritmos avanzados de inteligencia artificial (IA) en el flujo laboral del patólogo (Arteaga et al., 2025).

En años recientes, se han alcanzado logros significativos, como la autorización por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de escáneres para portaobjetos con fines diagnósticos primarios y del primer algoritmo de inteligencia artificial que tiene la capacidad de identificar cáncer prostático en biopsias.

La inclusión de la inteligencia artificial en el diagnóstico rutinario ha sido posible gracias a estas innovaciones, lo que promete una mejora en la velocidad, exactitud y calidad del diagnóstico en anatomía patológica. A pesar de que la incorporación de instrumentos como las imágenes de portaobjetos completos (Whole Slide Imaging, WSI) y el uso de herramientas basadas en inteligencia artificial han incrementado significativamente la eficacia, la precisión y la accesibilidad de los estudios histopatológicos

La innovación tecnológica ha planteado desafíos éticos, al igual que en otros dominios prácticos, que deben ser considerados con elementos de la bioética. Algunos marcos normativos y protocolos que buscan mantener la confidencialidad, la seguridad de los datos y la integridad del proceso de diagnóstico en este nuevo contexto digital han sido creados por organismos como el Royal College of Pathologists y la Declaración de Helsinki.

Falta todavía un trecho significativo para el abordaje de las implicaciones bioéticas de la patología digital y, aunque las publicaciones especializadas siguen siendo escasas, se ha venido profundizando en este tema. Mientras tanto, los aspectos técnicos y operativos son el foco de atención principal de la mayoría de las investigaciones existentes; en cambio, los elementos éticos han sido objeto de un enfoque fragmentado o secundario. Esta falta de información pone de manifiesto la urgencia de promover investigaciones, que ayuden a entender y prever los problemas éticos, que surgen en el uso de estas herramientas, así como meditar acerca del avance de una medicina y veterinaria más justa, responsable y humanizada.

The background of the entire page is a microscopic image of cells, likely from a blood smear, showing various cell types and structures. A large, solid yellow circle is positioned in the upper right corner, partially cut off by the edge of the frame. The number '3' is prominently displayed in a large, bold, yellow font on the left side of the page.

3

**CITOLOGÍA VETERINARIA:
EL ARTE DEL DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO RÁPIDO**

CAPÍTULO 3.

CITOLOGÍA VETERINARIA:

EL ARTE DEL DIAGNÓSTICO MICROSCÓPICO RÁPIDO

Narcisa del Carmen Coronel Bravo, Israel Emilio Márquez Cabrera,
Omar Guillermo Calderón Valencia, Mariella Fernanda Chacón Morales,
Wilmer Wagner Alcívar Guadamud, Debbie Shirley Chávez García y
Christian Andrés Quinteros Freire.

3.1. Indicaciones y limitaciones del estudio citológico.

La citología de procesos neoplásicos es el método que se emplea frecuentemente como aproximación al diagnóstico en numerosos centros veterinarios, si bien la mayoría optan por conseguir directamente un resultado de histopatología. Evidentemente, esta última opción proporciona información definitiva en la mayoría de los casos; sin embargo, la citología es más económica y veloz. Con el personal y el procesamiento apropiados, también se puede obtener un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los casos consultados (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019).

La normalización de los métodos de muestreo y análisis citodiagnóstico de procesos neoplásicos en gatos y perros posibilita a los veterinarios una recolección más adecuada, con el objetivo de conseguir una muestra óptima que favorezca la interpretación citológica. Asimismo, el departamento de laboratorio tiene la posibilidad de recibir más capacitación y disminuir los gastos a cargo del profesional y el tiempo al evitar remisiones a laboratorios externos, gracias al registro de las neoplasias más comunes y los principios elementales de diagnóstico mediante citologías reportadas.

La formación en métodos de recolección de muestras para análisis citológico debe abarcar a todos los trabajadores médicos de la clínica, incluidos los auxiliares veterinarios y el personal del departamento de laboratorio clínico, en lo que respecta a las bases para interpretar citodiagnósticamente procesos neoplásicos.

Por otro lado, es fundamental que los médicos y auxiliares se comprometan a proporcionar las muestras en los formatos apropiados después de tomarlas, para prevenir problemas con

ellas al momento de decidir cuál corresponde a cada paciente y su localización; esto también es importante para acelerar la entrega de resultados.

En numerosas ocasiones, la citología contribuye al diagnóstico. Dado que existen lesiones de diferentes etiologías que no se distinguen externamente entre sí, es preciso tener una perspectiva más cercana del proceso que ocurre en el lugar, mediante el análisis minucioso de las células presentes, los agentes potencialmente involucrados y la respuesta inmune producida. Dicha valoración permite determinar procesos neoplásicos, inflamatorios e infecciosos y definir su linaje celular (células redondas, epiteliales o conjuntivas), identificar agentes etiológicos 7o o 20 y oportunistas como bacterias, protozoos (por ejemplo, leishmanias microfilarias), levaduras, hongos y ectoparásitos; verificar un diagnóstico que se hizo previamente o excluir otros; y llevar a cabo el seguimiento del tratamiento establecido para evaluar su efectividad y paralelamente la progresión del proceso (Fernández et al., 2003).

Estas funciones tienen la posibilidad de extrapolarse a otros órganos (hígado, bazo, próstata, pulmones, ojos, etc.), líquidos corporales (por ejemplo: derrames en el abdomen, las articulaciones o el tórax; orina) y se pueden aplicar tanto en vivo como en necropsias. La citología también es apropiada para determinar las etapas del ciclo fisiológico en la vagina y evaluar cómo responde el sistema inmunitario del cuerpo en la médula ósea, sangre y ganglios a agresiones internas o externas (desórdenes mielodisplásicos, mieloproliferativos o linfoproliferativos).

Para que la citología tenga un valor diagnóstico, es importante señalar que debe analizarse junto con las demás pruebas llevadas a cabo al paciente (ecografía, Rx, bioquímica y otras), así como con el historial clínico, los síntomas y la exploración física. Por lo tanto, entender la patología a nivel celular contribuye a aclarar la ambigüedad de las lesiones macroscópicas.

3.2. Técnicas de muestreo: PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina), improntas y raspados.

Los pasos que deben tomarse antes de la investigación citológica, como la recolección y el procesamiento de muestras, necesitan una capacitación práctica para evitar errores e interpretar la citología correctamente. Existen varias técnicas que podemos utilizar: impresiones, raspados, aspiración con aguja fina (AAF), técnica de no aspiración e hisopos.

Se emplean una hoja de bisturí y parafina para realizar raspados en la piel, úlceras, erosiones y especialmente al buscar ectoparásitos. También se utilizan después de la extirpación quirúrgica de nódulos o tumores con el fin de identificar las células del estrato más interno. Es esencial para evaluar la mucosa conjuntival, que requiere una espátula ocular.

La impronta consiste en colocar el portaobjetos sobre superficies sólidas, grasosas o húmedas con suavidad, tras haber eliminado previamente la sangre y los detritus sobrantes usando una gasa. También se aplica sobre tumores y nódulos, tras su exéresis quirúrgica, realizando un corte profundo en la masa que deja libre una superficie para llevar a cabo la impronta.

La técnica de aspiración con aguja fina (AAF) se utiliza en quistes, nódulos duros, vesículas o masas subcutáneas. Se emplean jeringas de 5-10 cc y agujas de 22 a 25 G. Se sostiene la zona a mano, se inserta la aguja y se llevan a cabo aspiraciones en varias direcciones y desde diferentes puntos, eliminando la presión negativa en cada una de ellas. Si no se observa ninguna muestra en la jeringa, no quiere decir que no obtengamos células; estas permanecerán en el cilindro de la misma. Se libera la presión negativa sobre el émbolo antes de extraer la aguja; luego, se retira la aguja y se llena la jeringa con aire. Después, la aguja se vuelve a poner y el contenido se expulsa sobre un portaobjetos.

Al repetir esta operación múltiples veces, se generarán pequeñas gotas que esparciremos suavemente y sin detenernos con otro portaobjetos situado encima (squash). Con el fin de prevenir la coagulación de la muestra y su degeneración, debe ser procesada de inmediato.

La técnica de no aspirado es una variación de la anterior que se basa en el principio de capilaridad y no requiere la aplicación de presión negativa. Es útil en vísceras y tejidos con un alto nivel de vascularización (riñón, hígado, bazo o tiroides). Para conseguir y estudiar correctamente la muestra, las directrices a seguir incluyen emplear portaobjetos nuevos para impedir residuos de muestras pasadas, recolectar múltiples muestras con el fin de lograr una representación celular más amplia y secarlas al aire.

Es necesario impedir que la sangre se contamine en la AAF, porque esto hace que la muestra se diluya y pierda representatividad. Usualmente se emplea la coloración rápida Romanowsky o Diff-Quick.

Es necesario que las áreas de células en monocapa sean valoradas únicamente si están intactas y no han sido dañadas durante el procesamiento, para evitar confusiones con células malignas. Primero, se debe observar a aumentos bajos, 10x, y ubicar una región representativa con celularidad apropiada. Luego, se debe observar a 40 o 50x para un análisis celular más exhaustivo. Para los detalles del núcleo y el citoplasma, se utiliza la inmersión de 100x.

Hallaremos una población concreta de leucocitos y fagocitos que reacciona ante agresiones internas y externas, así como una población noble que establece el origen de las células involucradas en la lesión: epitelial, mesenquimatosa y células redondas.

La población de leucocitos y fagocitos se compone de neutrófilos adultos no degenerados que tienen una morfología parecida a la de los que se encuentran en la sangre periférica, con un núcleo basófilo hipersegmentado y un citoplasma pálido. Se presenta en procesos que contienen un componente inflamatorio no purulento.

El núcleo puede sufrir transformaciones, como picnosis y cariorrexis, que son procesos de muerte celular. En estos casos, el núcleo se condensa, presenta una basofilia mayor, pierde las lobulaciones y se manifiesta como una o varias estructuras esféricas de diferentes dimensiones.

Los neutrófilos adultos degenerados son el resultado de un ambiente tóxico que pasa por transformaciones que impactan al núcleo, a la cariólisis y presentan tumefacción, bordes deshilachados, coloración rosada y pérdida de la membrana citoplasmática. El citoplasma tiene la posibilidad de ser vacuolizado por digestión enzimática y tener bacterias fagocitadas dentro. Son propios de infecciones bacterianas con sepsis.

Los eosinófilos son parecidos a los de la sangre en circulación y suelen estar relacionados con síntomas cutáneos como picazón, hinchazón, edema, etc. Se encuentran en procesos de parasitismo, hipersensibilidad y alergias, así como en la presencia de un cuerpo extraño, infecciones por hongos, el complejo granuloma eosinofílico y algunas neoplasias. Los linfocitos adultos son una población con un núcleo basófilo y citoplasma escaso. Están vinculados con lesiones de naturaleza crónica, fúngicas y que requieren una mediación inmunitaria compleja.

Es posible que estén acompañados de células plasmáticas, las cuales se distinguen por tener una región perinuclear clara, el aparato de Golgi y un citoplasma más denso y con un color azul más claro. En los linfomas cutáneos, se presentan las formas inmaduras, denominadas linfoblastos, que son de mayor tamaño, con cromatina menos basófila y un número superior al 50% de nucleolos visibles y prominentes.

Las células epitelioides o macrófagos son las responsables de la fagocitosis de cuerpos extraños, pigmentos, agentes infecciosos, residuos celulares y otras sustancias. Si están activadas, presentan un citoplasma con vacuolas fagocitarias que pueden contener partículas digeridas. Su morfología es variable y su tamaño es medio o grande. Se conocen como células gigantes o epitelioides, cuando aparecen multinucleadas, debido a su parecido con las células epiteliales. Se encuentran en lugares donde se produce una actividad fagocitaria elevada, necrosis celular, hemorragias antiguas, la presencia de agentes infecciosos (protozoos, hongos y bacterias), procesos crónicos, cuerpos extraños y neoplasias.

Las células epiteliales tienen un origen glandular y un citoplasma vacuolizado. Al no ser de superficie, sino más bien secretoras y productivas, son células grandes que aparecen en grupos con una alta o moderada cantidad de ellas. Se distribuyen en forma de sábana y se organizan en acinis las glandulares y en hileras las no glandulares. Tienen los bordes del citoplasma unidos por uniones intercelulares o desmosomas; además, su exfoliación es sencilla.

Con núcleo redondeado u oval, cromatina reticular y basofilia suave, con o sin nucleolos visibles; el citoplasma es extenso y descolorido. Las de origen no glandular pierden la relación nucleocitoplasmática a medida que son más superficiales, y simultáneamente presentan un núcleo picnótico y bordes angulosos, características que se van perdiendo en los queratinocitos, donde tienen una apariencia bastante parecida a la fase de estró vaginal.

Las células mesenquimatosas suelen tener una forma estrellada o en huso, con los extremos alargados, bordes citoplasmáticos poco marcados y coloración azul pálido. Son de tamaño medio y exfolian en cantidades bajas o muy bajas, manteniendo su individualidad sin estar conectadas entre sí.

Poseen un núcleo de forma ovalada o redonda, y pueden presentar nucleolos pequeños visibles o no. Generalmente, vienen con una matriz extracelular amorfa acidófila. Esta línea abarca una amplia gama de células que forman parte de estructuras conjuntivas especializadas, como las de tejido nervioso, óseo y cartilaginoso, muscular estriada y lisa, adiposo, endotelio vascular, entre otras.

Los linfocitos, mastocitos, histiocitos, células plasmáticas y células de tumor venéreo transmisible (TVT), que es una entidad neoplásica, forman parte de las células redondas. Con un tamaño pequeño o mediano, tienen una exfoliación intermedia y permanecen individualizadas. Tienen un núcleo redondeado o arriñonado y bordes del citoplasma que son nítidos. En los mastocitos, algunos tienen estructuras diferentes, como las granulaciones citoplasmáticas típicas. En las células del TVT, hay vacuolas citoplasmáticas pequeñas y numerosas, una zona perinuclear clara y el aparato de Golgi.

El paso siguiente, después de recolectar y teñir la muestra, es determinar el tipo de lesión: si es neoplásica, inflamatoria o no inflamatoria.

Si es inflamatoria, los tipos de células que están involucrados son: macrófagos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. Se clasifican de acuerdo al tipo predominante: Las purulentas muestran más del 85% de neutrófilos, la mayoría de los cuales están degenerados. Son características de las infecciones bacterianas, por lo que pueden ser halladas dentro del citoplasma de neutrófilos y/o libres en el fondo en forma cocóide, bacilar, en cadenas, etc., aunque también es posible que no estén presentes.

En las inflamaciones purulentas no sépticas, los neutrófilos presentan una morfología polilobulada característica y no están degenerados, sin alteraciones en el núcleocitoplasma. Se manifiestan ante cuerpos ajenos, procesos mediados por el sistema inmunológico, heridas, quemaduras o irritantes, o bien junto a neoplasias.

Las Piogranulomatosa incluyen una población mixta de macrófagos activos y neutrófilos con signos de degeneración, así como una población linfoide adulta. Incluyen una diversidad de lesiones crónicas y antiguas, donde se activan el sistema inmunológico y la actividad fagoci-

taria. Es habitual observar necrosis, restos celulares y un alto número de células. Son relativas a infecciones por bacterias, micobacterias y hongos, así como a cuerpos ajenos.

Las eosinofílicas, junto a una población mixta inflamatoria, muestran un aumento de los eosinófilos superior al 10-15%, y también pueden surgir mastocitos. Se refieren a procesos de hipersensibilidad debidos a enfermedades alérgicas, parasitarias, fúngicas, granulomas eosinofílicos y reacción a cuerpo extraño o que acompañan a neoplasias.

La mayoría de las Granulometosas están constituidas por una población fagocitaria, es decir, macrófagos activos con un citoplasma vacuolizado en gran cantidad. Algunos de ellos incluyen partículas digeridas y células gigantes multinucleadas o epitelioides. Son características de procesos en los que se producen infecciones por hongos, protozoos, micobacterias y cuerpos extraños, así como destrucción celular.

En ocasiones, no solamente es factible clasificar la lesión según la clase de población inflamatoria presente, sino que además se puede emitir un diagnóstico inicial al identificar el agente infeccioso que causa la respuesta inmunitaria celular que caracteriza esa lesión (protozoos, micobacterias, bacterias, estructuras fúngicas, etc.).

En la investigación citológica de las neoplasias, es necesario plantearse y responder a varias preguntas: ¿Es una neoplasia en verdad? ¿Qué estirpe tiene? ¿Es maligna o benigna? En ese caso, es necesario declarar los criterios de malignidad que se han observado. En ocasiones es complicado determinar si la causa de los cambios en las células es la neoplasia misma o si son displásicos, debido a que hay un proceso inflamatorio relacionado. La presencia de más de 3 neutrófilos por campo a 100x indica que existe inflamación en la muestra. Por lo tanto, es necesario interpretar los cambios celulares con precaución, aunque es cierto que las displasias afectan más a los caracteres citoplasmáticos que a los nucleares.

Por lo tanto, ante un examen sospechoso o incierto, se debe llevar a cabo un análisis histopatológico. La presencia de caracteres malignos, especialmente nucleares, y la falta de inflamación son señales de una neoplasia maligna al mismo tiempo. Las células que pertenecen a una misma línea celular comparten un origen embrionario y poseen la mis-

ma información genética en los cromosomas, lo cual las distingue de las otras células. Si esa información se modifica, puede haber alteraciones en su ciclo celular, la división, la maduración, la morfología, el comportamiento y la función. Esto puede llevar a que el desarrollo sea asincrónico y que haya una proliferación celular sin que se presente una diferenciación normal. Los criterios de malignidad que se manifiestan en las neoplasias son la expresión microscópica de estas transformaciones nucleares, citoplasmáticas y poblacionales.

En las últimas décadas, la PAAF ha experimentado un notable avance gracias a la integración con técnicas complementarias:

- Inmunocitoquímica e hibridación in situ: permiten una caracterización fenotípica precisa.
- Biología molecular: el análisis genético de muestras obtenidas por PAAF facilita el diagnóstico de mutaciones específicas y la selección de terapias dirigidas.
- Técnicas de imagen avanzadas: han incrementado la precisión en lesiones de difícil acceso.

Debido a su naturaleza mínimamente invasiva, la rapidez con que se obtienen los resultados y la excelente relación entre costo y beneficio, la punción de aspiración con aguja fina es una herramienta diagnóstica muy valiosa en la medicina moderna. Su función es especialmente importante en oncología, pues ayuda en la detección temprana, el seguimiento de diversas enfermedades y la planificación del tratamiento.

Aunque la PAAF ha sido reemplazada por la biopsia con aguja gruesa en ciertos contextos, sobre todo en el caso de mama y otras lesiones difíciles de categorizar histológicamente, esta última técnica tiene beneficios innegables: menor morbilidad, posibilidad de repetición y utilidad para examinar órganos tanto superficiales como profundos mediante imágenes.

Los progresos más recientes en biología molecular, citometría de flujo e inmunocitoquímica han incrementado considerablemente la capacidad diagnóstica de las muestras adquiridas mediante PAAF, acercándose no solo al diagnóstico morfológico, sino también a la medicina de precisión. En este contexto, la técnica avanza desde ser un método simplemente indicativo hasta transformarse en una fuente válida para estudios genómicos y biomarcadores terapéuticos.

La PAAF continuará siendo fundamental en la citopatología, siempre y cuando se haga en un entorno multidisciplinario, con personal capacitado y siguiendo procedimientos estandarizados que garanticen diagnósticos de calidad. Su incorporación con métodos moleculares emergentes pronostica un futuro en el que la PAAF no solo valide la naturaleza de una dolencia, sino que además oriente la selección de tratamientos específicos y el seguimiento personalizado del paciente.

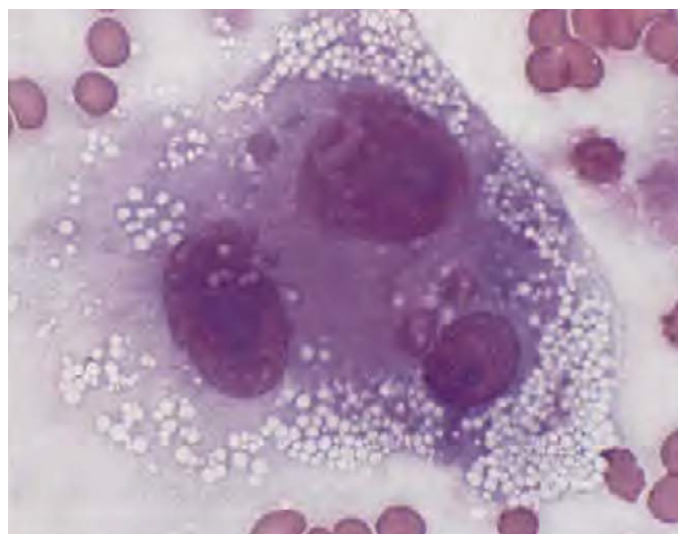
3.3. Criterios de malignidad

Los criterios nucleares son los más relevantes para el diagnóstico de neoplasia, dentro de los criterios de malignidad. Los citoplasmáticos, al estar más afectados por la necrosis y los procesos inflamatorios, son menos confiables y se utilizan más como respaldo para el diagnóstico preciso de neoplasia.

Para evaluar y determinar de manera adecuada los criterios de malignidad, es necesario descartar las células que no estén intactas, los núcleos desnudos, las zonas de necrosis y/o inflamación.

La anisocariosis hace referencia a la diferencia en el tamaño del núcleo entre células de una misma estirpe en la muestra, y es particularmente relevante en los núcleos de las células multinucleadas.

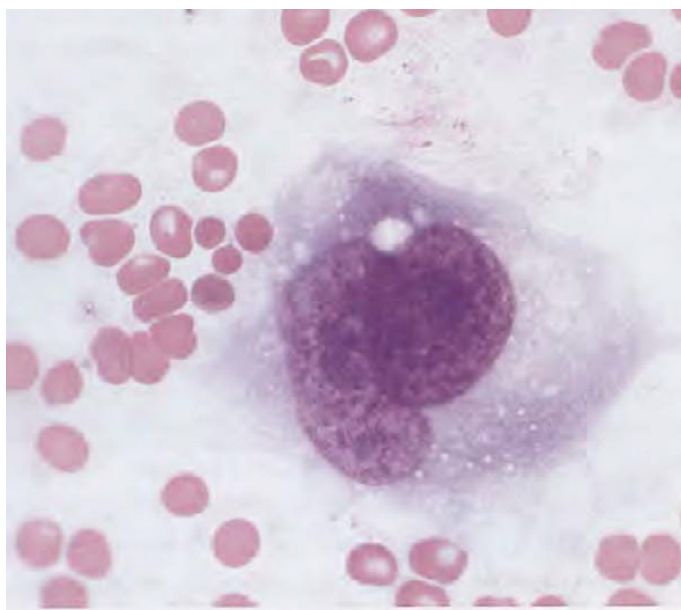
Ilustración 4. Anisocariosis



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

Por otra parte, la macrocariosis consiste en un aumento del tamaño del núcleo ($> 10\sim$), que puede adquirir tamaños gigantes en las neoplasias muy poco diferenciadas.

Ilustración 5. *Célula multinucleada con nucleolos prominentes en sarcoma felino*

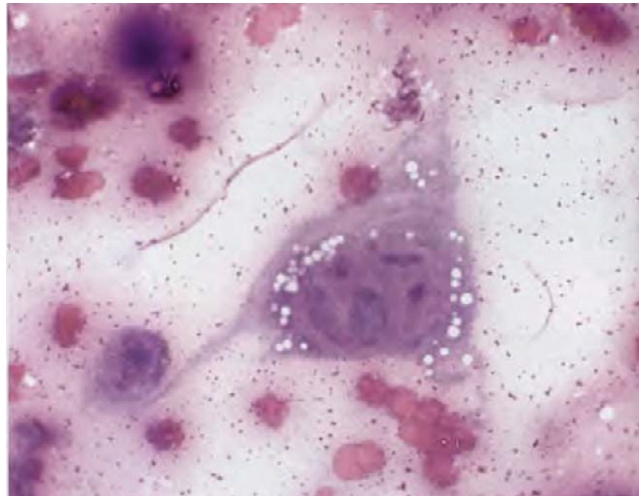


Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

La bi o multinucleación, que es la presencia de dos o más núcleos en un mismo citoplasma, es una señal de que el ciclo normal de división celular ha sido alterado. Los histiocitos son una excepción, ya que no se considera en ellos un signo de malignidad. Es necesario distinguirlas de las células multinucleadas gigantes, los osteoclastos y la endomitosis que experimentan las plaquetas en sus etapas de maduración (megacariocitos). El aumento del patrón de la cromatina es otro indicio. A causa del aumento de ADN y su distribución anómala en la periferia nuclear, se desarrollan densos grumos hipercromáticos.

Hay un incremento del volumen nucleolar, tanto en tamaño ($>5\sim$), número y prominencia con intensa basofilia. El aumento de la relación N:C, una proporción $> 1:2$, sugiere malignidad, con excepción de las células linfoides. Suele estar relacionado con la presencia de macronúcleos.

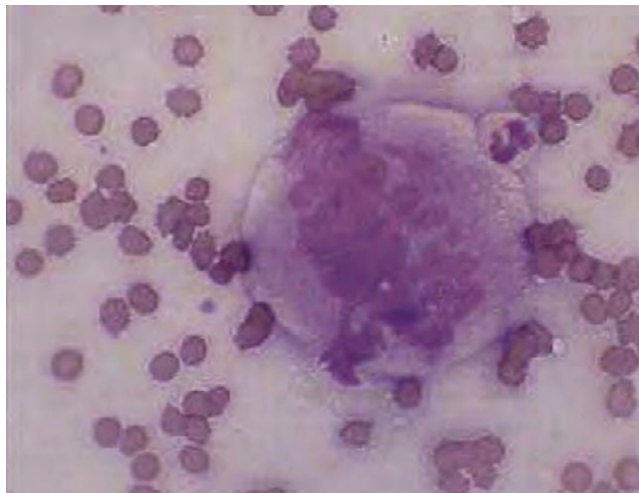
Ilustración 6. *Aumento del volumen nucleolar con morfología fusiforme*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- *Anisonucleosis y formas irregulares de y entre los nucleolos*, apareciendo como fusiformes, angulosos y con distinto tamaño dentro del mismo núcleo.
- *Aumento de las mitosis y si éstas son atípicas*, husos multipolares, asimétricos

Ilustración 7. *Mitosis gigante*



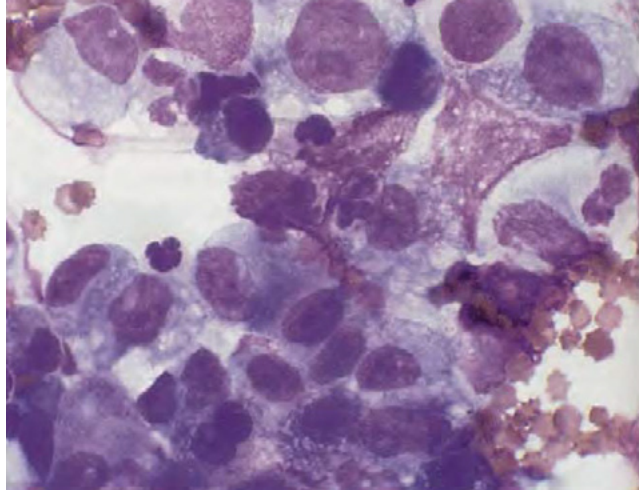
Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

El molding es una deformación del núcleo alrededor de otro núcleo vecino, como consecuencia de la pérdida de inhibición celular por contacto y el rápido crecimiento de la célula tumoral.

Los Criterios citoplasmáticos son los siguientes:

- Incremento de la basofilia, debido a la riqueza de ARN citoplasmático, que indica un alto metabolismo celular que existe en las células tumorales.

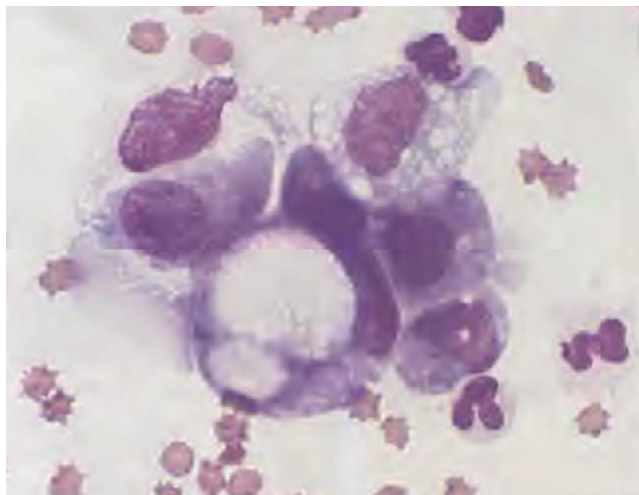
Ilustración 8. *Pleomorfismo, anisocariosis, elevada celularidad y alta basofilia*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- **Vacuolización citoplasmática o perinuclear.** Puede ser una única vacuola que desplaza al núcleo a la periferia "anillo de sello" (ej. adenocarcinomas) o múltiples y pequeñas. Hay que diferenciarlas de las células de epitelio glandular, macrófagos, hepatocitos y células mesoteliales, que también presentan vacuolas citoplasmáticas con otro significado.

Ilustración 9. *Célula en forma de “anillo de sello”*

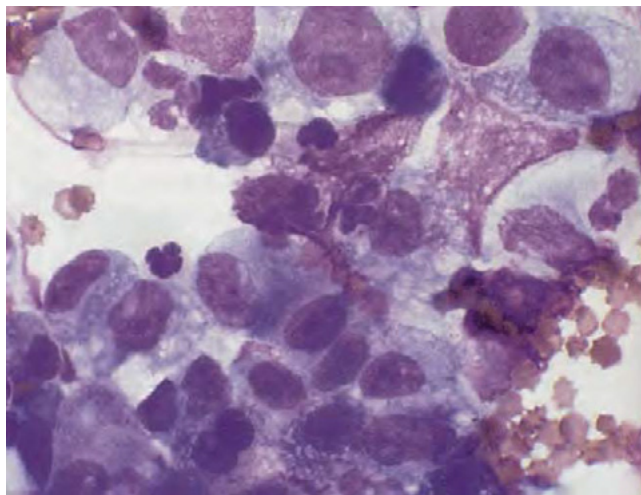


Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

Hay también criterios basados en la variación de población.

- **Aumento de la exfoliación**, sobre todo en células de origen conjuntivo, por una tendencia a la pérdida de cohesión celular.
- **Pleomorfismo y anisocitosis**. Aparece un conjunto celular con distintas formas y tamaños, lo que supone pérdida de la homogeneidad y una forma anárquica y desordenada. La población linfoide no debe incluirse en este apartado, ya que exhibe con normalidad un conjunto de células heterogéneas según el grado de maduración y actividad.

Ilustración 10. *Pleomorfismo, anisocariosis, elevada celularidad y alta basofilia*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- En ciertas neoplasias puede haber una población predominante de linfocitos o eosinófilos reactivos.
- Indicadores de necrosis de las células, picnosis y cariorrexis. La necrosis isquémica puede ocurrir en las áreas centrales de los tumores debido a la insuficiencia de suministro sanguíneo.

El descubrimiento de tres o más características malignas relacionadas con el núcleo, sin inflamación, que se repiten sistemáticamente en las células de cualquier área de la preparación, debe ser considerado como un indicio muy sospechoso de malignidad. La inflamación puede causar displasia celular y ser la causa de tres o más criterios de maligni-

dad presentes. En esta situación, para sugerir malignidad, el total de los criterios nucleares y citoplasmáticos debe ser mayor a cuatro.

Hay excepciones, como en el caso de los histiocitomas, que son tumores benignos con binucleación, mitosis frecuentes y anisocitosis; o al contrario, los tumores malignos que no tienen suficientes signos de alteración nuclear, como el adenocarcinoma de los sacos anales.

Por lo tanto, aunque no existan signos de malignidad o estos no sean suficientes para ser diagnosticados, la posibilidad de que un tumor sea maligno nunca debe descartarse. Es necesario monitorear al paciente, su evolución y síntomas, observar alteraciones en la sangre y signos paraneoplásicos, repetir la citología y hacer una histopatológica si hay dudas o si se encuentran células sospechosas.

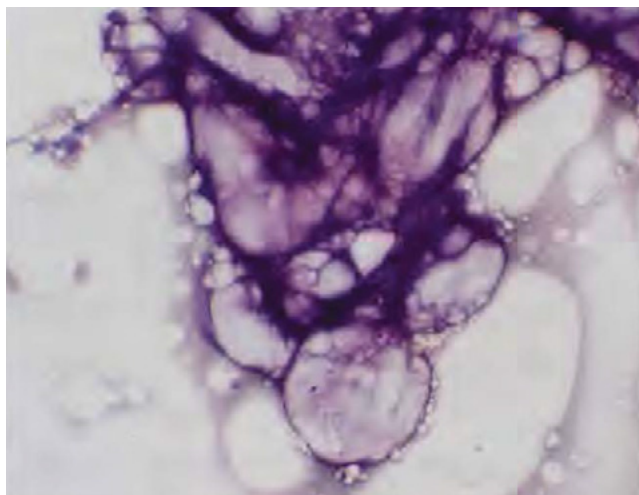
El diagnóstico tiene que ser capaz de identificar tumores de origen óseo, tales como condrocitoma/sarcoma, fibroma/sarcoma, lipoma/sarcoma y osteociloma/sarcoma. También, sarcoma/hemangioma de origen vascular, sarcoma/leiomioma, sarcoma/rhabdomioma, sarcoma/myxoma, Schwannoma y fibromatosis maligno histiociloma.

La descripción de las neoplasias de las diferentes estirpes celulares, desde una visión general de cada una hasta un análisis más detallado de los tumores que son comunes y aquellos que presentan características distintas a la norma. Ellos son:

- **Neoplasias de procedencia mesenquimatosa:** La estirpe conjuntiva comprende un amplio espectro de células que, a pesar de seguir un patrón general de estirpe, presentan una gran cantidad de tumores de origen conjuntivo y la posibilidad de ser anaplásicos o poco diferenciados, lo que dificulta su identificación. Se les denomina "estirpe conjuntiva" junto con la descripción de los criterios malignos observados. En términos generales, exfolian en cantidades limitadas debido a que están contenidos en una densa matriz extracelular eosinofílica (colágeno) que suele existir. Se caracterizan por ser de tamaño pequeño a mediano, con una morfología típica fusiforme o estrellada, un citoplasma azul pálido y alargado en los dos extremos, que puede in-

cluir vacuolas pequeñas o contenido amorfo. Además, tienen la cromatina finamente reticulada y pueden presentar nucleolos.

Ilustración 11. *Lipoma cutáneo con voluminosas células grasas.*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

En los sarcomas, que son tumores malignos, hay una gran cantidad de células neoplásicas inmaduras y se observan muchas características malignas: macrocitos y anisocarios, aumento del índice N:C, nucleolos grandes y prominentes, mitosis frecuentes, un patrón de cromatina condensada y basofilia en el citoplasma. En los poco diferenciados pueden aparecer formando agrupaciones y es difícil distinguirlas de las células epiteliales, además de que pueden perder su morfología y características conjuntas.

Es necesario tener cuidado al interpretar muestras en las que ocurren procesos de cicatrización, inflamación o granulación y en las que intervienen fibroblastos activos. Esto se debe a que estos últimos son células inmaduras y tienen la capacidad de fingir una neoplasia.

- **Los lipomas:** son tumores benignos compuestos por células de grasa o adipocitos, que presentan un aspecto distintivo de células voluminosas. En ellas, una vacuola clara prominente desplaza el núcleo picnótico y aplanado hacia la periferia, aunque en ocasiones este no puede ser percibido. Se presentan agrupadas y con un borde citoplasmático delgado. Cuando se utiliza metanol para el procesamiento, la célula grasa se descompone y presenta un aspecto de grandes vacuolas vacías.

- **Liposarcomas:** Ofrecen alta celularidad al constituir clusters voluminosos, con un gran núcleo y la posibilidad de multinucleación, nucleolos notables, anisocariosis, un patrón de cromatina condensada, citoplasma pálido con bordes no diferenciados y una gran cantidad de vacuolas lipídicas.
- **Fibrosarcomas:** Poseen los rasgos generales de los tumores conjuntivos, por lo que su diagnóstico final debe sustentarse en la histopatología. Es posible que presenten úlceras y focos inflamatorios; su conducta agresiva está directamente relacionada con la gran cantidad de criterios de malignidad nuclear. Los fibrosarcomas vinculados a vacunas en felinos, los cuales son agresivos, presentan una correlación conjunta con una población de base inflamatoria y fagocitaria que incluye macrófagos y células gigantes multinucleadas; estos elementos están involucrados en el desarrollo de la neoplasia.

Los fibroblastos y los miofibroblastos parecen ser las células que dan origen a estos tumores, al estar implicadas en la respuesta inflamatoria crónica generada en el lugar donde se inoculó la vacuna. El fibrosarcoma es el tumor que se presenta con mayor frecuencia, aunque también existen otras variedades de sarcomas, como rabdomiosarcoma, osteosarcoma, fibrosarcoma miofibroblástico, histiocitoma fibroso maligno y sarcomas indiferenciados.

Los osteoblastos y condroblastos tienen una forma ovalada o en huso, con una basofilia citoplasmática intensa y una cromatina fina. Los osteoblastos presentan un aspecto de células plasmáticas debido a que su núcleo es excéntrico. Se trata de células grandes que pueden aparecer solas o en grupos; el citoplasma tiene un color basófilo muy intenso debido a la presencia de un retículo endoplasmático rugoso bien desarrollado, y pueden tener granulaciones azurófilas. Por lo general, se encuentran con una matriz amorfa acidófila intercelular.

Los osteosarcomas y condrosarcomas presentan macrocariosis, anisocariosis y nucleolos de gran tamaño. Condroblastos de gran tamaño que presentan anisocariosis, nucleolos destacados y una marcada basofilia del citoplasma. Actividad fagocitaria de células multinucleadas gigantes y osteoclastos presentes.

- **Histiocitoma fibroso maligno:** Rara vez, con predominancia en gatos; la citología presenta una alta celularidad y pleomorfismo, que se caracteriza por la combinación

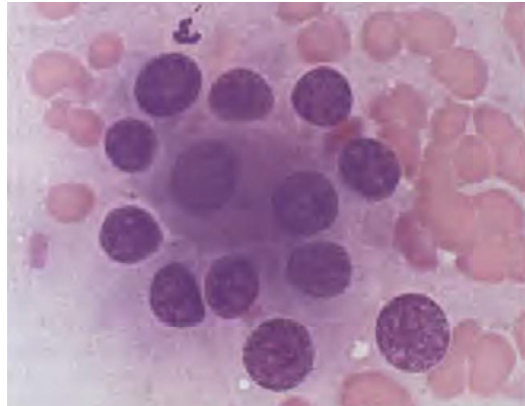
de células redondas y conjuntivas, además de la presencia de pequeñas vacuolas y células gigantes multinucleadas en el citoplasma.

- **Hemengiopericitoma:** se origina a partir de los pericitos, que son células de reserva ubicadas en la superficie de las vénulas y capilares. Vienen acompañados de un elevado número de neutrófilos marginales y una población linfoide. Presentan un núcleo grande y ovalado, nucleolos que pueden ser vistos, citoplasma blanquecino con bordes poco precisos y vacuolas pequeñas.

Las neoplasias epiteliales se originan en el epitelio glandular y no glandular. La presencia simultánea de procesos inflamatorios, como en otros tumores, causa transformaciones displásicas en las células epiteliales que pueden parecer neoplásicas. En estas situaciones, es necesario ser muy cauteloso al interpretar la muestra y, si hay dudas, hacer un examen histopatológico. Por lo general, son células de gran tamaño con un núcleo ovalado y bordes citoplasmáticos bien definidos, dispuestas en conjuntos que pueden solaparse o aparecer como células individuales. Presentan una cantidad significativa de indicios de alteración nucleolar y nuclear a medida que aumentan su malignidad.

- **Epitelio de las glándulas:** Muestran vacuolas citoplasmáticas que varían en tamaño y número. Los tumores de las glándulas mamarias, salivales, sudoríparas, sebáceas y del conducto auditivo, así como los perianales y los sacos anales están incluidos. Cuando se habla de adenocarcinoma, se está hablando de tumores malignos; cuando se trata de tumores benignos, se usa el término adenoma.
- **Adenomas:** Muestran una elevada celularidad con superposición entre las células de los clústeres, se pueden ver núcleos excéntricos y un citoplasma vacuolizado y basófilo en mayor o menor medida, así como formaciones acinares típicas.
- **Adenocarcinomas:** Se presentan con una gran cantidad de criterios malignos, en particular nucleares, citoplasmáticos y poblacionales, y tienen una correlación elevada con el diagnóstico de neoplasia maligna. La observación de células en acinis y con forma de "anillo de sello", que tienen el núcleo completamente desplazado hacia la periferia debido a una vacuola secretora citoplasmática grande, es común.

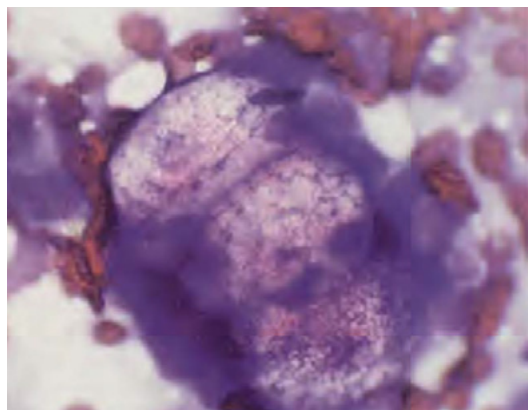
Ilustración 12. *Adenoma de glándula perianal. Cluster de células epiteliales con*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- **Glándulas perianales:** Presentan células que tienen un aspecto "hepatoide" típico, con un núcleo redondo/ovoide y nucleolos visibles en ocasiones, bajo índice N:C y citoplasma con una basofilia pálida de gránulos finos. Es posible que estén acompañadas por una población de células epiteliales conocidas como "de reserva", las cuales son más pequeñas y tienen una relación N:C más alta, así que es importante evitar establecer criterios de malignidad incorrectos al compararlas con la población glandular. A pesar de que la diferencia entre adenoma y adenocarcinoma es significativa, se complica determinarla por medio de citología; con frecuencia, los tumores de glándulas perianales son adenomas. No obstante, se reporta que hay más adenomas en machos enteros y más adenocarcinomas (aunque son menos comunes) en machos castrados y hembras.

Ilustración 13. *Agregado de células sebáceas con múltiples y pequeñas vacuolas*



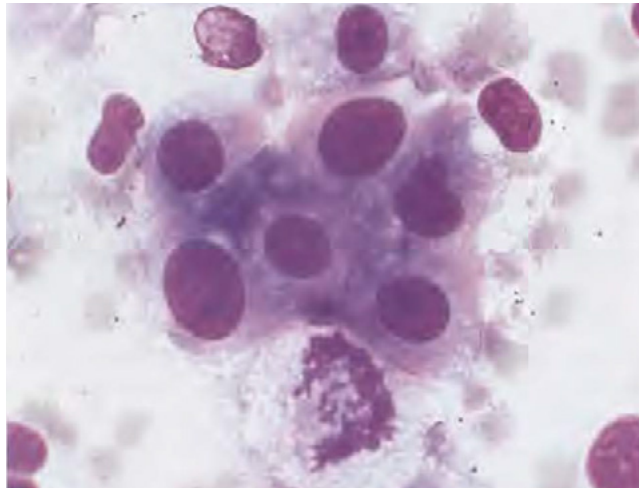
Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- **Sacos anales:** En comparación con el anterior, hay una presentación más amplia en términos de adenocarcinomas. Presentan una pérdida de definición en el citoplasma, lo que les confiere un aspecto de células endocrinas. Esto provoca la creación de conjuntos de células con núcleos desnudos y sin límites bien definidos entre los citoplasmas celulares. En este caso, dado que no hay criterios de malignidad y la apariencia es benigna, el diagnóstico se establece mediante histopatología.
- **Glándulas sebáceas:** La descripción de un citoplasma claro apolillado, con numerosas vacuolas pequeñas que rodean a un núcleo central y pequeño, es típica del adenoma sebáceo. Se presentan en clusters, ya sea organizados en acinos o en sábana.
- **Glándula de mamas:** Los tumores mamarios son comunes en las especies canina y felina. En los caninos, representan el 50% del total (con un 40% de malignidad); en los felinos, ocupan el tercer lugar y más del 80% son malignos, siendo la mayoría adenocarcinomas. Se pueden encontrar adenocarcinomas y carcinomas, tanto simples como complejos; además de carcinomas de células escamosas y tumores conjuntivos (aunque estos últimos son menos comunes), como los liposarcomas, osteosarcomas y fibrosarcomas, entre otros. La citología de la glándula mamaria solo debe servir como guía.

Es posible hallar células inflamatorias, que generan signos de displasia, o células conjuntivas en la misma muestra, lo que genera un patrón mixto. Esta diversidad hace que la citología sea difícil y que los resultados obtenidos incluyan positivos y negativos falsos. Por lo tanto, es necesario llevar a cabo un análisis histopatológico para validar el diagnóstico de neoplasia y determinar el nivel de invasión del estroma.

No obstante, la presencia de muchos signos malignos (pleomorfismo, anisocariosis marcada, núcleos gigantes, multinucleación, mitosis numerosas y prominencia nucleolar elevada con formas irregulares) permite que se pueda establecer una correlación estrecha con el diagnóstico de neoplasia maligna.

Ilustración 14. *Adenocarcinoma mamario en perra que muestra anisocariosis,*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

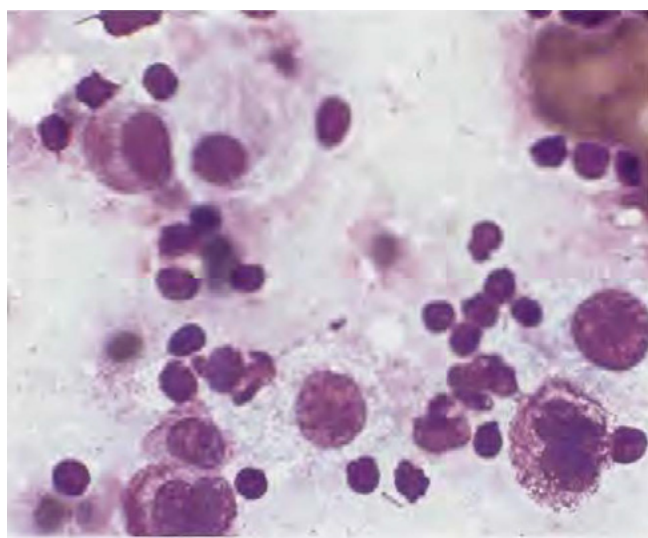
- **Epitelio no glandular:** Se refiere a las células de revestimiento: escamosas, basales y queratinocitos. Su presencia se modifica según la profundidad del sustrato. Los papilomas, basaliomas y queroacantomas son benignos; los carcinomas de células escamosas, en cambio, son malignos.
- **Papilomas:** Constituidos por células escamosas maduras. Son benignos por naturaleza y poseen los rasgos característicos de la estirpe. Es complicado distinguirlas de las células del epitelio escamoso normal, aunque se puede notar un incremento en la basofilia citoplasmática y en el índice N:C', así como diferentes niveles de maduración, pero con predominancia de células adultas. En los animales jóvenes, suelen aparecer en la mucosa oral, son de fácil propagación y tienen un origen vírico, es decir, son papovavirus. En animales ancianos, se observan solitarios en la cabeza y las extremidades.
- **Basocelular:** Proviene de clases sociales más bajas y tienen un carácter benévolo. Se trata de células pequeñas y uniformes con un citoplasma basófilo que puede incluir pigmentos, bordes bien definidos y redondeados, y una relación N:C alta. Es frecuente verlas alineadas en filas de células características.
- **Queratoacantomas:** Son benignos y se desarrollan en capas muy superficiales. Se componen de numerosos queratinocitos con núcleo picnótico, células sin núcleo, residuos de queratina y cristales de colesterol planos, rectangulares y transparentes.

- **Los carcinomas de células escamosas malignos** presentan un epitelio escamoso displásico con diferentes grados de diferenciación y maduración celular, que tienen una relación inversa con el índice de malignidad. Suelen ir acompañados de una población inflamatoria purulenta que incluye neutrófilos deteriorados y bacterias. En los bien diferenciados, las células tienen un citoplasma en abundancia, con bordes angulosos y una baja relación N:C. Su núcleo puede ser picnótico o anucleado. Estas células se agrupan en pequeños clústeres queratinizados o se disponen de manera individual. En los poco diferenciados existe un pleomorfismo más notable, así como un aumento del índice N:C, citoplasma más basófilo y bordes redondeados. En los clústeres se pueden ver anisocitosis, anisocariosis, vacuolización perinuclear habitual y una cromatina condensada; además de nucleolos prominentes e irregulares. Además, es factible hallar la maduración asincrónica nucleocitoplasmática en células que presentan un núcleo grande no picnótico y un citoplasma copioso con bordes afilados.
- **Neoplasias de células esféricas:** Comprenden histiocitomas, mastocitomas, linfomas, plasmocitomas y el tumor venéreo transmisible (TVT). Se observan en el patrón general una morfología redonda o con escotadura en el núcleo, alta celularidad y una disposición como células individuales debido a la ausencia de uniones intercelulares. Tienen un volumen pequeño, aunque hay variaciones entre las diferentes líneas y bordes citoplasmáticos bien delimitados. Los estándares de malignidad son muy diversos dentro de cada categoría, además de tener otras características que los distinguen y ayudan a reconocerlos.
- **Mastocitomas:** Tienen granulaciones citoplasmáticas de color rojo púrpura que, cuando los mastocitos se rompen, quedan sueltas en el fondo del preparado. Poseen un núcleo o redondo central que parece pálido debido a la elevada afinidad por el teñido del citoplasma granulado. En las especies felinas, la graduación histopatológica no está relacionada con el pronóstico; en cambio, para las especies caninas, se clasifica por medio de la histopatología en grados I, II y III, basándose en el grado de diferenciación celular, los criterios de malignidad y la evaluación del estroma. Aunque la citología

puede mostrar el nivel de diferenciación celular hasta cierto punto, no es capaz de determinar el comportamiento biológico.

Los bien diferenciados o de grado I son benignos y se componen de una población homogénea, con numerosas granulaciones que a veces cubren el núcleo y que están acompañadas por un infiltrado de eosinófilos. Los de grado II o intermedios presentan un pleomorfismo celular moderado y una menor proporción de eosinófilos. Los que presentan un grado III con peor diferenciación y más anaplasia muestran escasas granulaciones, nucleolos prominentes, pleomorfismo elevado y anisocariosis, así como binucleación, mitosis frecuentes y fluctuaciones en el índice NC.

Ilustración 15. *Mastocitoma canina de grado 11 con binucleación, pleomorfismo*

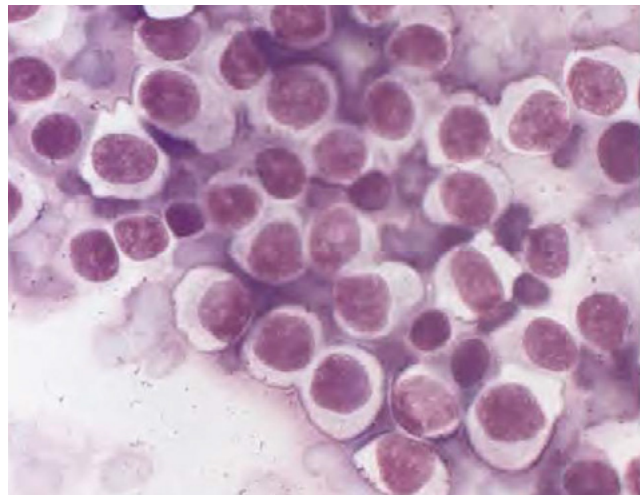


Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

Los mastocitomas deben ser tratados como potencialmente malignos, sin importar su grado; por lo tanto, se debe llevar a cabo su exéresis y análisis histopatológico, los cuales determinan el grado y la valoración de los márgenes quirúrgicos. No siempre es factible teñir las granulaciones con colorantes rápidos, como Diff-Quick, lo que puede llevar a confusiones con células linfoides, macrófagos o epiteliales. Por lo tanto, se pueden utilizar otras tinciones como la de May-Grünwald-Giemsa o la de Azul de Ioluidina.

- **Histiocitomas:** Demuestran una conducta benigna y tienen más probabilidades de presentarse en animales jóvenes. Aparecen con un núcleo arriñonado o redondo, cromatina uniforme de reticulación fina, binucleación y mitosis frecuentes. Estos no se consideran indicadores de malignidad en este tumor. El citoplasma es de un azul claro, con frecuencia con un borde más basófilo, y puede mostrar anisocitosis y anisocariosis. La regresión espontánea es frecuente en los histiocitomas y está asociada a la existencia de un infiltrado de linfocitos adultos en el espécimen.

Ilustración 16. *Histiocitoma en extremidad anterior en bulldog de 6 meses.*



Tomado de (Pérez L. , Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT, 2019)

- **Tumor venéreo transmisible:** Exfolian con facilidad y presentan una población monomórfica. Son células grandes con un citoplasma profuso y una basofilia tenue, cuyos bordes son claramente visibles y que contienen numerosas vacuolas pequeñas. El núcleo es de forma circular, grande y presenta una cromatina gruesa y nucleolos visibles. Se encuentran acompañados de una población de inflamación que incluye macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, y frecuentemente están relacionados con infecciones bacterianas. Si bien las metástasis son poco frecuentes, el índice de recurrencia es elevado después de que se eliminan quirúrgicamente. Las mitosis pueden ser identificadas en las extensiones.

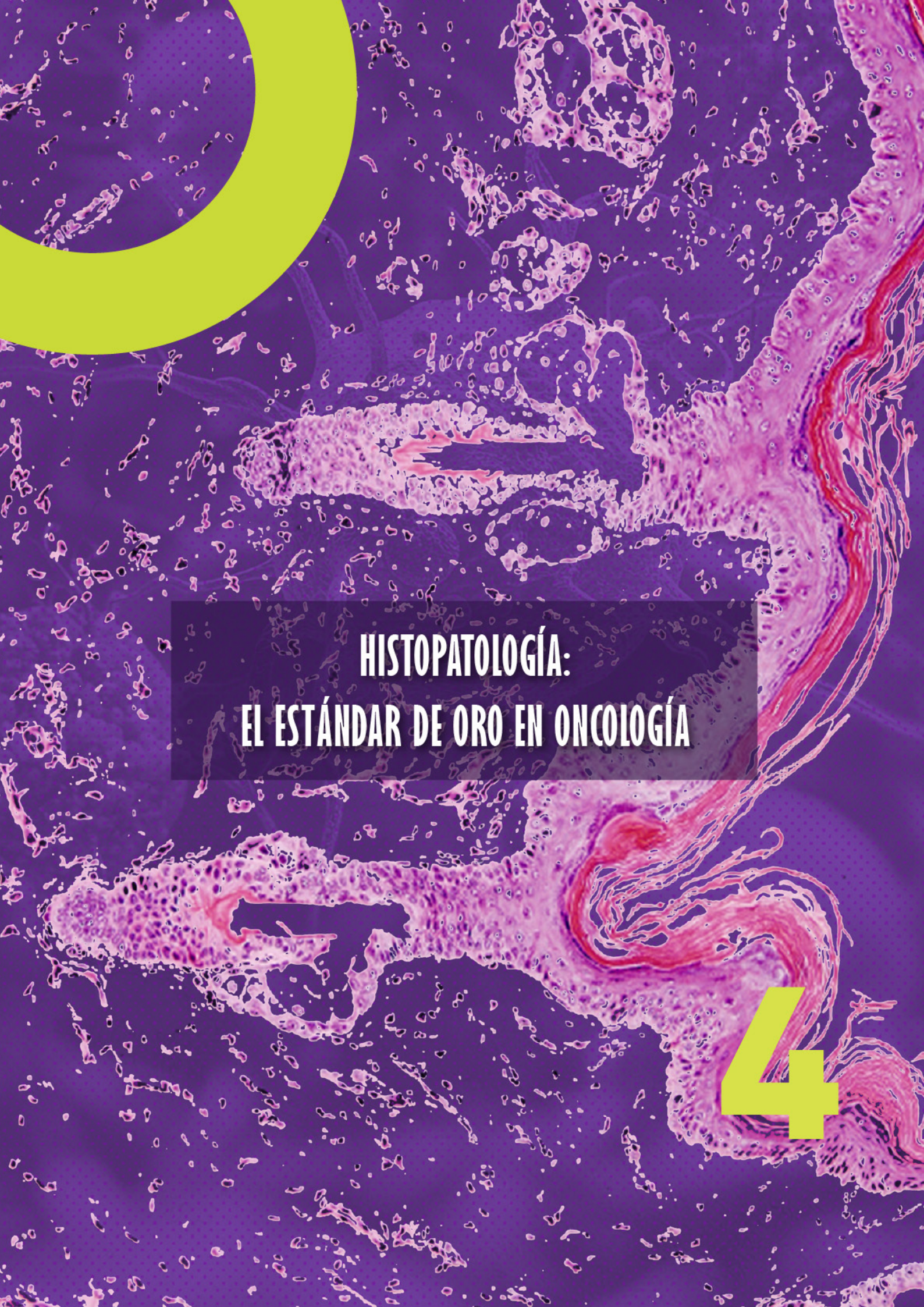
- **Linfoma de la piel epitelio tropo o micosis fungoide:** Indica el crecimiento de una población clonal neoplásica de linfocitos T que infiltran la epidermis. Muestran un núcleo polimórfico, una cromatina finamente reticulada, con basofilia más alta en las células pequeñas y un índice N:C elevado. Los nucleolos no son visibles, pero pueden llegar a ser prominentes en ocasiones. El citoplasma es escaso y de color pálido. Cuerpos linfoglandulares, que son muy frecuentes de ver en la población linfoide y representan residuos de material nuclear, surgen al fondo de la preparación. Estos ayudan a su diagnóstico, aunque la confirmación debe hacerse a través de histopatología.
- **Plasmocitomas:** Son neoplasias dérmicas de células plasmáticas. Presentan un pleomorfismo alto, un núcleo excéntrico y redondo, una cromatina basófila muy condensada, un índice N:C alto y la presencia de bi o multinucleación con frecuencia. Su citoplasma también es basófilo, tiene una zona clara perinuclear y cuenta con aparato de Golgi que puede no estar presente. Normalmente son benignos, aunque algunos pueden tener un comportamiento maligno y metastatizar. Puede que surja un infiltrado de células gigantes multinucleadas y eosinófilos, lo cual se relaciona con un incremento en el riesgo de recidiva.
- **Melanomas:** No se incluyen en ninguna de las estirpes previas, ya que pueden presentarse pleomórficamente y asumir una forma de células redondas o epitelioides o fusiformes, que incluso pueden ser vistas en el mismo tumor, tanto maligno como benigno. Los melanocitos aparecen solos o en grupos pequeños. Los bien diferenciados tienen una gran cantidad de pigmentos de melanina, que son pequeños y finos, con coloración oscura, verde o negra. Estos pigmentos pueden llegar a cubrir tanto el núcleo (que es pequeño y uniforme) como el citoplasma. Los poco diferenciados, por lo general, deben asociarse con una neoplasia maligna y tienen un grado de pigmentación bajo. Asimismo, presentan anisocitosis, anisocariosis, cromatina engrosada y nucleolos prominentes.

No obstante, el nivel de diferenciación celular en los melanomas puede ser engañoso y no debe ser evaluado únicamente por medio de la citología. Generalmente, se encuentran junto a los melanófagos, que son macrófagos de melanina. Estos se distinguen de los melanocitos

porque sus vacuolas fagocitarias son más grandes. Su presencia es un indicio indirecto que colabora con la identificación de los melanomas amelánicos. Se pueden utilizar también tinciones particulares, como la de Fontana, para encontrar sus granulaciones.

El lugar de origen de los melanomas también está relacionado con su comportamiento benigno o maligno, además de sus rasgos generales de malignidad. Por lo tanto, en la cavidad oral, los labios y la base de las uñas tienen un pronóstico menos favorable; por otro lado, si provienen de la piel, generalmente son benignos.

- **Lesiones no inflamatorias:** Se incorporan también seromas e higromas, además de hematomas y quistes epidérmicos.
- **Quistes epidérmicos:** Contienen una sustancia de color grisáceo y pastosa en el exterior. La citología muestra un fondo de matriz amorfa acelular y una gran cantidad de restos de queratina; la descomposición celular dentro del quiste puede resultar en la generación de cristales de colesterol, que son estructuras grandes, transparentes y con forma rectangular. Cuando se rompe la pared quística, puede desencadenarse una reacción de cuerpo extraño que evoluciona hacia una lesión piogranulomatosa con implicación de eosinófilos.
- **Moretones:** Consisten en una colección de sangre sin plaquetas, así como neutrófilos, linfocitos y macrófagos (que después mostrarán eritrofagocitosis), vacuolas con pigmentos de hemosiderina y posiblemente la existencia de cristales dorados de hema-toidina con forma romboide, los cuales son resultado del metabolismo degradativo de la hemoglobina. Por consiguiente, exhibe eritrofagocitosis en un sangrado antiguo. Esta observación contribuye a analizar la cronicidad del sangrado. La presencia de plaquetas señala una hemorragia reciente que ocurrió antes del aspirado o una contaminación por sangre en circulación.
- **Seromas e higromas:** Constituidos por un líquido ambarino aséptico, diáfano y de baja celularidad, en el cual es posible ver macrófagos con un núcleo excéntrico, un citoplasma vacuolizado y copioso, neutrófilos no degenerados en número limitado y algunas células epiteliales de recubrimiento.

The background of the entire page is a histological micrograph showing glandular structures, likely from the colon, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The glands are lined by epithelial cells with prominent nuclei. A large, solid yellow circle is positioned in the upper left corner. In the lower right corner, there is a large, bold yellow number '4'.

HISTOPATOLOGÍA: EL ESTÁNDAR DE ORO EN ONCOLOGÍA

4

CAPÍTULO 4.

HISTOPATOLOGÍA: EL ESTÁNDAR DE ORO EN ONCOLOGÍA

Israel Emilio Márquez Cabrera, Omar Guillermo Calderón Valencia,
Mariella Fernanda Chacón Morales, Wilmer Wagner Alcívar Guadamud,
Debbie Shirley Chávez García, Christian Andrés Quinteros Freire y
Narcisa del Carmen Coronel Bravo.

4.1. Fundamentos de la histopatología

La histopatología es una rama fundamental de la medicina que, mediante la unión de tecnologías actuales con morfología celular y biología tisular, busca comprender el desarrollo, avance y reacción de las enfermedades desde la escala microscópica. Este artículo investiga los fundamentos de la histopatología, sus métodos, usos clínicos y las tendencias que están cambiando nuestra visión sobre la patología (Martínez O., 2026).

La histopatología tiene como misión específica investigar los tejidos biológicos con el fin de detectar alteraciones en la estructura y función relacionadas con las enfermedades. Los patólogos analizan áreas de tejido, las cuales están coloreadas y son observadas con un microscopio, para poder descifrar los patrones de alteraciones en la arquitectura orgánica. Esta disciplina responde a preguntas fundamentales: ¿qué tipo de lesión está presente? ¿es degenerativa, neoplásica o inflamatoria? ¿qué diagnóstico se puede descartar o confirmar?

La histopatología, en la práctica, actúa como una "radiografía" del tejido a nivel celular. La microestructura, la disposición de las células, la integridad de la matriz extracelular y los indicios de estrés a nivel celular se unen para crear un cuadro diagnóstico. Por lo tanto, el análisis histopatológico es fundamental para verificar o descartar diagnósticos clínicos, orientar los tratamientos y prever resultados. La historia de la histopatología muestra el modo en que una observación atenta se transformó en una ciencia clínica con capacidad para salvar vidas.

La morfología de los tejidos empezó a ser analizada sistemáticamente hace siglos, lo que marca el inicio de la historia de la histopatología. El desarrollo de microscopios más poderosos y la introducción de métodos de tinción a mediados del siglo XIX posibilitaron la descripción de patrones histológicos propios de diversas enfermedades. Con el pasar del tiempo, la discipli-

na incorporó técnicas para procesar muestras y secciones finas; en tiempos más recientes, también incluyó herramientas moleculares que posibilitan establecer correlaciones entre la estructura de los tejidos y los mecanismos de enfermedad.

Un cambio significativo ha sido provocado por el progreso de la tecnología: la histopatología no solo se restringe a observar cortes pasivamente, sino que también incorpora inmunohistoquímica, biología molecular, patología digital e hibridación in situ. Esta integración ha facilitado enfoques más personalizados en oncología, infecciones y autoinmunidad, así como también ha mejorado la exactitud de los diagnósticos. La historia de la histopatología, en términos de lenguaje, también es la historia de cómo se han estandarizado, digitalizado y precisado las lecturas de tejidos.

Un análisis de los métodos básicos en histopatología contribuye a comprender lo que se ve bajo el microscopio y por qué algunos descubrimientos se consideran patológicos. En términos generales, estas técnicas pueden ser clasificadas en cuatro grupos: tinción, inmunohistoquímica, enfoques moleculares y fijación y procesamiento. Cada bloque contribuye con información diferente y complementaria.

El primer paso consiste en estabilizar el tejido para mantener su estructura y prevenir que se degrade. La formalina y otros fijadores que estabilizan las proteínas y las estructuras de las células son los que se utilizan comúnmente para la fijación. Después de la fijación, el tejido se deshidrata, se parafiniza y se corta en secciones delgadas para poder montarlo en portaobjetos. Este procesamiento garantiza que las microarquitecturas de los tejidos sean visibles y que las moléculas relevantes conserven su ubicación inicial.

Las tinciones hacen posible diferenciar entre los componentes extracelulares y celulares. La tinción de Hematoxilina y eosina (H&E) es la más comúnmente empleada para ofrecer una perspectiva global de la morfología: núcleos en color azul-violeta y partes citoplasmáticas con matices rosados. Otras tinciones, como PAS, triquelía o Giemsa, ayudan a resaltar características específicas como carbohidratos, paredes celulares o detalle de células inflamatorias. Además, la histopatología moderna emplea colorantes específicos para enfatizar marcadores de tipo metabólico o estructural que son cruciales.

La inmunohistoquímica (IHC) es una herramienta potente que emplea anticuerpos para identificar proteínas concretas en los tejidos. Esta perspectiva posibilita distinguir entre tipos celulares, estados de diferenciación, marcadores de proliferación y características moleculares vinculadas a procesos inflamatorios o tumores. La IHC, en numerosas ocasiones, es fundamental para clasificar los tumores, diferenciar entre subtipos y guiar las terapias específicas. La histopatología se convierte en un vínculo entre la morfología y la biología molecular por medio de la IHC.

La patología molecular proporciona información a nivel funcional y genético. Métodos como PCR, secuenciación, hibridación in situ y otros instrumentos hacen posible la detección de perfiles de expresión, mutaciones y transacciones génicas que tienen un impacto en el comportamiento de una enfermedad. La digitalización, que permite la cuantificación, el almacenamiento y la interpretación de datos complejos, ha mejorado la lectura de estas señales. En términos generales, la histopatología moderna se basa en una sinergia entre la morfología y la molecularidad para lograr diagnósticos más precisos y pronósticos más confiables.

La histopatología, en todas sus variantes, tiene un gran número de usos clínicos que afectan directamente la decisión sobre tratamientos, el seguimiento de los pacientes y la investigación biomédica. A continuación, se exponen algunas de las áreas más significativas.

La histopatología es fundamental en oncología para categorizar tumores, calcular el nivel de malignidad y reconocer rasgos que impactan la selección de los tratamientos. La identificación de marcadores, por ejemplo firmas genéticas, proteínas de proliferación y receptores hormonales, orienta las estrategias de inmunoterapia y los tratamientos dirigidos. En resumen, la histopatología no solo hace posible la confirmación del diagnóstico, sino que además permite personalizar el plan de manejo, lo cual mejora el pronóstico y la calidad de vida del enfermo.

Gracias a la histopatología se diferencian entre diferentes procesos inflamatorios, como los agudos y los crónicos, granulomatosos, vasculíticos o linfoplasmocíticos. El análisis de infiltrados celulares, daño a la estructura y patrones de afectación tisular proporciona pistas para entender la etiología y el desarrollo de la enfermedad, además de monitorear cómo responde

el tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor. Histopatología es una aliada en este escenario para descubrir indicios de daño y reparación en los tejidos comprometidos.

También esta ciencia ayuda a detectar infecciones o patógenos en el tejido. Características como los infiltrados específicos, la necrosis o los granulomas pueden indicar causas virales, bacterianas o fúngicas. El examen morfológico tisular, si bien frecuentemente necesita pruebas adicionales, ofrece un marco inicial útil para guiar las terapias antimicrobianas y los exámenes de diagnóstico.

En histología, el procesamiento de tejidos es un proceso fundamental que une la obtención de muestras con el diagnóstico a nivel microscópico. Un procesamiento efectivo y exacto de tejidos asegura la integridad estructural de las muestras biológicas, lo que posibilita una visualización nítida bajo el microscopio, tanto en laboratorios de patología clínica como en organizaciones dedicadas a la investigación. Esta guía ofrece una explicación completa del proceso de trabajo para el procesamiento de tejidos, desde la fijación hasta la incrustación, subrayando el valor que tiene cada paso en la generación de secciones histológicas con un alto nivel de calidad (Healthsky, 2016).

El procesamiento de tejidos permite que las muestras biológicas estén listas para ser examinadas al microscopio. Este procedimiento convierte tejidos recién cosechados en secciones delgadas y coloreadas, que son colocadas sobre portaobjetos, lo cual posibilita que investigadores y patólogos analicen con detalle la composición celular, la estructura y la arquitectura.

Por lo general, el proceso se compone de tres fases básicas: fijación, deshidratación e incrustación. Estas fases mantienen la integridad del tejido, eliminan el agua y estabilizan el ejemplar en un medio como la parafina cera. Después, es posible cortar los tejidos con un microtomo y teñirlos para destacar estructuras celulares particulares.

La exactitud y fiabilidad de los resultados diagnósticos dependen directamente de la calidad del procesamiento. En las biopsias o en las resecciones quirúrgicas, la única fuente para un diagnóstico exacto suele ser la muestra procesada. Un manejo incorrecto puede poner en riesgo el hallazgo de anomalías y provocar que el diagnóstico se retrase o se distorsione.

Su función es particularmente importante en el diagnóstico del cáncer, porque posibilita detectar atipia, displasia y malignidad a través de un examen microscópico. La planificación del tratamiento también es fundamental, pues la información sobre el tipo, grado y alcance de la afectación tisular orienta las decisiones clínicas, como la cirugía, la inmunoterapia, la quimioterapia o la radioterapia. Un procesamiento apropiado posibilita la identificación de patógenos, incluyendo bacterias, hongos o parásitos en enfermedades infecciosas, a través de tinciones específicas.

Los laboratorios modernos utilizan técnicas adaptadas al tipo de tejido y a los requerimientos diagnósticos. Las más habituales son las que se exponen a continuación:

La infiltración de cera de parafina es el método estándar en histología de rutina. Implica las fases de aclarado que consiste en eliminar alcohol mediante solventes como xileno, la infiltración durante la cual se introduce parafina fundida en el tejido a temperatura controlada y la incrustación, en la cual se colocan los tejidos en moldes con parafina fundida y dejar enfriar, formando bloques sólidos aptos para seccionamiento. Las ventajas de este proceso son que se proporciona soporte óptimo para cortes finos, preserva la muestra a largo plazo y es compatible con múltiples técnicas de tinción.

La fijación, deshidratación e incrustación son pasos esenciales en la mayoría de flujos de trabajo. Mediante la fijación se estabiliza proteínas y estructura tisular, evitando autólisis y degradación microbiana; se utilizan fijadores como formalina al 10%. Luego viene la deshidratación que elimina agua mediante series ascendentes de alcohol, preparando el tejido para la parafina. Finalmente, viene la clarificación y la incrustación, en las cuales los agentes de clarificación como xileno eliminan alcohol y permiten la infiltración de cera.

Existen también los medios alternativos como el de la resina para microscopía electrónica y gelatina para secciones congeladas.

En histología, el procesamiento de los tejidos se realiza siguiendo un proceso de trabajo rigurosamente estandarizado para asegurar que la morfología celular y los detalles arquitectónicos se mantengan. Es necesario realizar cada paso con precisión, pues incluso

pequeñas desviaciones pueden poner en riesgo la integridad de la investigación o la exactitud del diagnóstico.

El procedimiento comienza con la recepción y el análisis de la muestra, en el que los tejidos recién extraídos se examinan, se miden y se cortan a un tamaño conveniente, que por lo general es de 3-4 mm de grosor. Este paso garantiza una fijación apropiada y un tratamiento homogéneo. Usualmente, un histotécnico o patólogo calificado efectúa el examen bruto; él es el que registra características fundamentales y reconoce zonas representativas de patología y márgenes señalados con tinta antes de poner la muestra en un casete rotulado.

Después se realiza la fijación, que consiste en estabilizar químicamente las estructuras tisulares para interrumpir la putrefacción bacteriana y la autólisis. El fijador más comúnmente empleado es la formolina tamponada neutra al 10%, que entrelaza proteínas y mantiene la antigenicidad para análisis posteriores de inmunohistoquímica. El tiempo óptimo de fijación, que varía en función del tamaño y la clase de tejido, suele ser entre 6 y 48 horas. Una fijación deficiente puede causar una preservación morfológica inadecuada y una tinción débil.

Después de la fijación, es necesaria la deshidratación para que el agua en el tejido se elimine poco a poco y se pueda infiltrar la parafina. Esto se lleva a cabo utilizando soluciones de etanol con graduación, que normalmente van del 70% al alcohol absoluto. La deshidratación gradual previene estrés osmótico, encogimiento y distorsión del tejido. Los sistemas automatizados de procesamiento de tejidos supervisan el tiempo y la temperatura, lo que permite mejorar la eficacia y la uniformidad.

Seguidamente, se procede a la limpieza, ya que la parafina no es miscible con etanol. Para sustituir el alcohol, se emplea un disolvente de transición como el xileno o uno de sus sustitutos. Esta etapa aclara el tejido y lo deja listo para ser impregnado con cera. Una limpieza inadecuada puede provocar una penetración incompleta de la cera y artefactos en el seccionamiento.

El paso posterior es la infiltración con cera parafina. Los tejidos se introducen en cera de parafina derretida a 58-60 °C, llenando los espacios intercelulares que estaban previamente ocupados por líquido. Esta infiltración ofrece soporte mecánico a secciones uniformes y delgadas. Para

garantizar una penetración total, sobre todo en tejidos adiposos o fibrosos, es factible emplear varios baños de cera.

Para la siguiente etapa, que es la incrustación, el tejido infiltrado se coloca con cuidado dentro de un molde con cera derretida. Luego, se enfría para obtener un bloque sólido. El rumbo correcto es esencial para mostrar el plano tisular deseado a lo largo del corte. Una vez empotrado el bloque, se le coloca una etiqueta y se recorta para la microtomía.

Después, es necesario proceder con el corte de las secciones. Se utiliza un microtomo rotatorio para cortar secciones delgadas de 3-5 μm . Para que las arrugas se relajen, las secciones flotan en un baño de agua tibia (40-45 °C) y luego son colocadas en portaobjetos de vidrio. La microtomía requiere de una precisión extrema, porque un corte erróneo puede afectar el diagnóstico.

Luego se realiza la tinción. Las secciones que no están teñidas son translúcidas. La tinción proporciona color y contraste, lo que permite distinguir componentes extracelulares y estructuras celulares. Hematoxilina y eosina (H&E) es la tinción de rutina: mientras que la hematoxilina tiñe de azul-púrpura los núcleos, la eosina tiñe las proteínas extracelulares y el citoplasma de color rosa. Además, es posible usar tinciones específicas o inmunohistoquímica para identificar proteínas, gérmenes o elementos de tejido concretos.

Los portaobjetos se deshidratan y aclaran con xileno después de la tinción. Se usa un cubreobjetos con resina sintética o medio de montaje. Este procedimiento protege la sección, facilita un índice de refracción apropiado y optimiza la claridad y la perdurabilidad de la muestra.

Cada portaobjetos es etiquetado meticulosamente con la identificación del paciente, el número de caso y las especificaciones de la muestra. Antes de la evaluación, se lleva a cabo un control de calidad para analizar la integridad y el color del tejido. Los bloques y portaobjetos se almacenan bajo condiciones específicas para la documentación legal, el análisis retrospectivo y la investigación.

4.2. Tipos de biopsias y su importancia diagnóstica.

El término "biopsia" proviene del griego bios, que significa Vida, y Opsi, que implica la perspectiva. Modernamente, se entiende con este término el método por el cual se extrae tejido

de un organismo con el fin de realizar un estudio histopatológico a nivel microscópico y macroscópico, lo que facilita la determinación de un diagnóstico definitivo en la mayor parte de los casos. El análisis de muestras obtenidas de procedimientos quirúrgicos, cuyo propósito principal no es la biopsia sino el tratamiento mismo, también forma parte de esta categoría (López & Casabuenas, 2015).

Dado que el estudio histopatológico establece un diagnóstico para que el médico tratante tome la decisión terapéutica más adecuada y comience el tratamiento o procedimiento indicado (ya sea clínico, quirúrgico, farmacológico, etc.), este análisis es previo y determina la actitud terapéutica en un caso determinado. Este tipo de procedimiento es aplicable a todos los órganos, incluso al endocardio y al cerebro.

Es necesario que todos los especímenes quirúrgicos adquiridos con propósitos de diagnóstico o terapéuticos sean analizados mediante un estudio anatomopatológico. El médico tiene que remitir al laboratorio de patología toda la información obtenida, sin importar cuán normal parezca, porque en caso de no enviar el espécimen para el examen anatomopatológico, es él quien se hace responsable. Este examen lo lleva a cabo un médico patólogo y es el que determina el diagnóstico final. Si el espécimen quirúrgico no se envía para su estudio, el médico que lleva a cabo el procedimiento es quien asume la responsabilidad en primer lugar.

Entre los especímenes enviados para examen histopatológico se incluyen los fluidos, tejidos, pelo, uñas; los productos de la concepción: restos ovulares, fetos, etc. También, los dispositivos médicos implantados en el cuerpo. Los dispositivos temporales como catéteres intravenosos, tubos endotraqueales usualmente no se examinan, salvo petición expresa. Los objetos extraños removidos del cuerpo, incluyendo objetos introducidos por trauma como balas.

La decisión de no llevar a cabo un estudio histopatológico sobre muestras particulares tiene que hacerse en colaboración con el departamento de patología, los otros departamentos implicados y las entidades jurídicas para proteger los intereses de la institución hospitalaria, el doctor tratante, el paciente y el patólogo. Es necesario dejar estas decisiones registradas en la historia clínica.

Ilustración 17. *Toma de muestras en animales*



Tomado de (IVC, 2026)

El manejo de la muestra o el espécimen de cada paciente debe ser garantizado por todo el personal del hospital que participe en el acto médico (médico tratante, enfermeras, auxiliares, instrumentadoras).

El proceso se divide en las siguientes etapas:

- 1. Obtención de la muestra:** La muestra debe ser puesta en frascos de vidrio o plástico transparentes, con un cuello ancho que permita introducirla sin dificultad y que cuenten con un cierre hermético. Cada contenedor tiene que estar correctamente rotulado con un rótulo que, en tinta indeleble y con una letra clara, indique el nombre del paciente, su identificación, la edad, el número de historia clínica, el tipo de muestra y el órgano de origen.
- 2. Solicitud de examen:** todas las muestras necesitan una orden médica, la cual tiene que ser mandada con la muestra para su análisis. El médico que pide el estudio histopatológico debe llevarlo a cabo.

La información que debe incluir la solicitud médica de un estudio histopatológico es:

- a. Identificación del paciente.

- b. Determinación del médico que hace la solicitud.
- c. Fecha y hora en que se lleva a cabo el procedimiento que da lugar a la biopsia.
- d. Clase de muestra remitida para su análisis.
- e. Dirección del espécimen. Es particularmente necesaria para muestras oncológicas, dado que es preciso especificar los márgenes de resección. Estos especímenes deben orientarse apropiadamente utilizando hilos quirúrgicos de diferente longitud en dos de sus márgenes (ejemplo: una seda margen superior y dos sedas cortos margen medial) para facilitar el manejo del espécimen haciendo un adecuado reconocimiento y proceso de los márgenes de resección quirúrgicos.
- f. Sumario de la historia clínica. Incorpora los datos más relevantes. Historia reciente de la enfermedad, duración de la evolución, tratamientos anteriores que comprenden radioterapia, quimioterapia, uso de corticoides o cualquier otro fármaco que pueda cambiar el diagnóstico histopatológico.
- g. Propósito de la resección del espécimen y tipo de espécimen. El propósito de la cirugía determina el tipo de examen patológico requerido.

Existen diversos tipos de biopsias:

Biopsia colposcópica: es la biopsia en la que se extrae tejido del cuello uterino y que es llevada a cabo por ginecólogos cuando el resultado de una prueba de papanicolaou es positivo. Esta biopsia permite extirpar la totalidad del canal endocervical y de la zona de transformación para el análisis de lesiones malignas y premalignas en el cuello uterino. Es llevada a cabo por ginecólogos.

Biopsia de masa de partes blandas: se fundamenta en el hecho de que una lesión específica puede ser benigna o maligna. La biopsia se lleva a cabo antes de la cirugía final porque, en ciertas situaciones, es posible que se recomiende terapia adyuvante preoperatoria. Tiene que ser efectuada en el hospital y por el especialista.

Biopsia de médula ósea: Es la que llevan a cabo los hematólogos (así como los internistas y patólogos) con el fin de conseguir médula ósea y determinar la causa de ciertas alteraciones

sanguíneas, en su mayor parte. Se realiza tomando muestras del esternón, del hueso sacro o de la cresta ilíaca posterosuperior de la pelvis.

Biopsia por perforación: Es un tipo de biopsia que se lleva a cabo con una cuchilla hueca en forma de cilindro, la cual toma un cilindro de dos a cuatro milímetros bajo anestesia local y requiere un punto de sutura. La lleva a cabo un especialista en el entorno hospitalario.

Biopsia de tejido: puede ser bronquial o transbronquial, y se lleva a cabo en una fibrobroncoscopia hecha por el neumólogo.

Biopsia endomiocárdica: desde el lado derecho o, a veces, del izquierdo. Se realizan a través de un catéter y se llevan a cabo para analizar los rechazos en trasplantes cardíacos, aunque también para estudiar cardiomiopatías, pero con menor frecuencia. Con poca frecuencia se utilizan para el diagnóstico de tumores dentro del corazón o dentro de las cavidades. Es llevada a cabo por el especialista en el entorno hospitalario.

Biopsia endoscópica: es la que se realiza a través de un endoscopio, el cual se introduce por una pequeña incisión quirúrgica o por un orificio natural. Es hecha por un endoscopista. El diagnóstico del cáncer de colon generalmente se realiza a través de una biopsia extraída durante una colonoscopia. Un cáncer de estómago o de esófago puede ser diagnosticado a través de una biopsia obtenida mediante una gastroscopia o esofagoscopia.

Biopsia estereotáxica: es un conjunto de biopsias adquiridas y guiadas por estudios de imágenes que señalan las coordenadas espaciales en las que la lesión se localiza. Posibilita la comprensión de la estructura tridimensional del tejido que ha sido extraído. En mama, se aplica en el análisis de irregularidades que aparecen en la mamografía, como las microcalcificaciones. También es útil para la neurocirugía en lesiones profundas que no pueden ser sometidas a biopsia abierta o resección. Es llevada a cabo por el especialista en el entorno hospitalario.

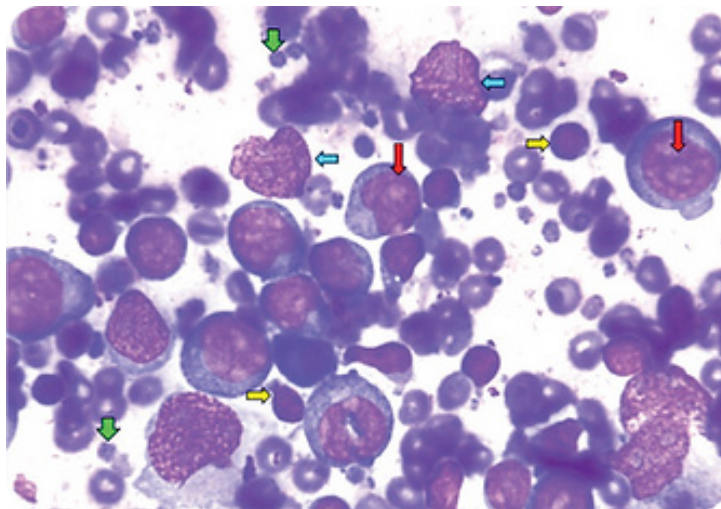
Biopsia escisional guiada por arpón: se utiliza para lesiones de mama no palpables, pero mamográficamente visibles. Se realiza colocando un arpón (guía metálica) en el sitio de la anomalía mamográfica. Después de la escisión se realiza mamografía en la biopsia y el radiólogo confirma la presencia de la lesión. Es realizada por el especialista.

Biopsia escisional: toda la lesión es removida usualmente con tejido normal a su alrededor; por lo tanto, este procedimiento es diagnóstico y terapéutico. Procedimiento reservado para el cirujano.

Biopsia incisional: esta técnica tiene solo un propósito diagnóstico, ya que únicamente se extrae una fracción de la lesión.

Biopsia ósea de una lesión osteolítica: descubierta por medio de la gammagrafía ósea o identificada a través de la radiografía del hueso afectado. El especialista la lleva a cabo. Biopsia pleural: hace uso de varios tipos de aguja, siendo la más utilizada la Vim-Silverman. Es un procedimiento ciego que requiere anestesia local. Es ejecutada por el experto en el entorno hospitalario.

Ilustración 18. *Biopsia ósea*



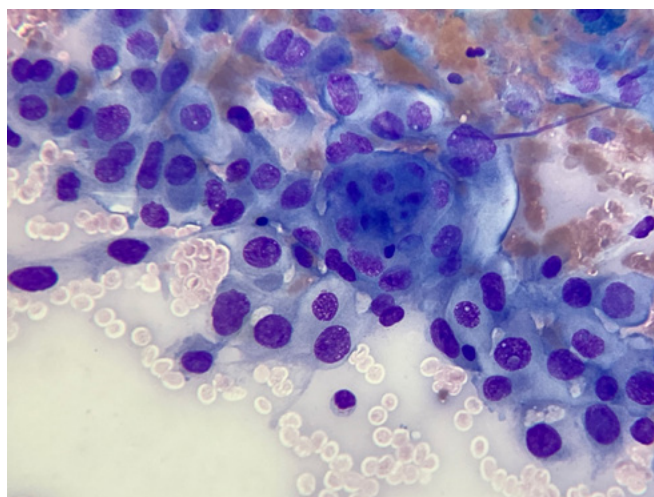
Tomado de (Vanguardia Veterinaria, 2026)

Biopsia por congelación: es un método que se lleva a cabo durante la operación. Posibilita reconocer si la lesión es neoplásica o no, determinar los límites quirúrgicos y establecer si el tejido obtenido contiene material que se puede confirmar diagnósticamente. El especialista debe llevarla a cabo en la intervención quirúrgica.

Biopsia por curetaje: se refiere a la obtención de una muestra de tejido de cavidades usando curetas. La exploración del endometrio es el principal uso de este tipo de biopsia. El especialista debe realizarla.

Biopsia por punción con aguja fina (BACAF): Para el análisis citológico, se toma una muestra utilizando una aguja fina de aspiración a través de la jeringa, obteniendo así material en estado líquido o semilíquido. Se utiliza tanto en lesiones pequeñas como en lesiones grandes, principalmente en nódulos linfáticos, en lesiones superficiales de cabeza y cuello, tiroides, glándula mamaria o nódulos hepáticos. Esta técnica permite realizar un diagnóstico definitivo, o bien una primera hipótesis sobre la naturaleza y el origen de la lesión. El especialista debe llevarla a cabo.

Ilustración 19. *Biopsia por punción con aguja fina*



Tomado de (Gamapath, 2026)

Biopsia por punción con aguja gruesa: también conocida como biopsia tru-cut o core, se lleva a cabo mediante pistolas automáticas, lo que disminuye las incomodidades del paciente. Requiere anestesia local. La técnica más empleada para detectar el cáncer prostático es la biopsia por punción con aguja hueca, que se guía con ecografía transrectal. Se emplea con frecuencia para las lesiones mamarias y puede realizarse en masas que se pueden palpar o que están guiadas por ultrasonido. Es llevada a cabo por el especialista en el entorno hospitalario.

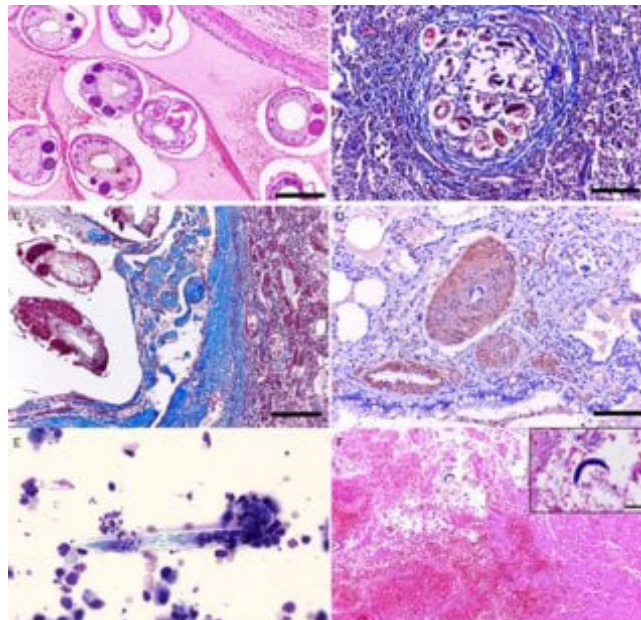
Biopsia por raspado: se realiza raspando con bisturí la epidermis y una porción de la dermis. Se utiliza principalmente en lesiones cutáneas superficiales. Debe ser realizada por especialista.

La biopsia pulmonar percutánea y transparietal o transpleural se lleva a cabo normalmente con control radiológico. Las dificultades son la difusión pleural de células cancerosas o el neu-

motórax. Las contraindicaciones son: neumonectomía contralateral, sospecha de aneurisma o fístula arteriovenosa, enfisema bulloso, diatesis hemorrágica y corpulmonar. Es ejecutada por un especialista y en un entorno hospitalario.

Biopsia punch: es la extracción de un pedazo de piel con un diámetro que oscila entre uno y ocho milímetros. Incorpora la dermis, la epidermis y el tejido celular que se encuentra debajo de la piel. Se emplea en las dermatosis inflamatorias.

Ilustración 20. *Biopsia renal*



Tomado de (Research Gate, 2026)

Biopsia renal: se utilizan para examinar la función glomerular en individuos que presentan disfunción renal. Se lleva a cabo también para determinar si hay rechazo en pacientes trasplantados. No es muy adecuada para masas renales. El especialista es quien debe llevarla a cabo.

Biopsias con sacabocados: Para obtener un trozo en sacabocado de lesiones infiltrantes, ulcerosas o vegetantes de la mucosa, se emplean pinzas de biopsia especiales que son punzantes y cortantes. El especialista debe llevarla a cabo.

Biopsias por trepanación: utilizando un taladro quirúrgico o aguja se pueden tomar muestras de tejidos de gran densidad y consistencia como tumores óseos y de medula ósea. Debe ser realizada por el especialista.

La elección de la clase de biopsia a llevar a cabo está determinada, sobre todo, por el lugar y el tamaño de la lesión y el objetivo que persigue dicha biopsia —terapéutico o diagnóstico—; se trata, por tanto, de una decisión médica.

La biopsia de piel, por ejemplo, es uno de los análisis complementarios más útiles que tiene el dermatólogo; además de ser insustituible en la investigación de tumores, completa la evaluación dermatológica y determina su tipo histológico, así como si ha sido completamente extirpado o no (Novales, 2003).

No es igual hacer una biopsia diagnóstica de una dermatosis no neoplásica, que realizarla en una lesión neoplásica que probablemente necesite otra operación para eliminarla por completo y que, según el tipo histológico, necesitará un incremento de los márgenes a diferentes longitudes, incluso hasta varios centímetros.

Es fundamental seleccionar la mejor orientación de la biopsia, así como el tamaño y la profundidad apropiados, para garantizar el diagnóstico histopatológico y llevar a cabo un plan de extracción y reconstrucción más adecuado.

No se debe olvidar incluir en la solicitud de una biopsia información relevante como morfología, topografía, tamaño de la lesión, tiempo de evolución y progresión. Sería ideal que se incorporara un esquema en el que se explicara con claridad la dirección de la toma de biopsia. Esto último es especialmente importante en el caso de lesiones que sean sospechosas de melanoma y que estén cerca de estructuras clave, como la región periocular (Harvey & Chan, 2017).

Además, es necesario llevar a cabo una evaluación dermatoscópica detallada de cualquier lesión en la que se planee realizar una biopsia. Esto implica describir los colores, los patrones y las estructuras observadas. En el caso del melanoma, el patólogo utilizará esta información para reportar el índice de Breslow de la sección más representativa en términos dermatoscópicos de crecimiento vertical. En ese caso, detallar la presencia de lo siguiente: asimetría, colores (diferentes tonalidades de café, blanco, azul, negro, rosa y rojo), falta de una red de pigmento o una red anómala; glóbulos y puntos atípicos de pigmento; zonas en regresión; vasos sanguíneos inusuales (Malvey y otros, 2013).

Para la biopsia diagnóstica dermatooncológica, de manera general, para el diagnóstico de neoplasias, ya sean benignas o malignas, no se recomienda el uso de biopsia por punch (Harvey & Chan, 2017).

La mayor parte de las neoplasias compuestas por cáncer cutáneo no melanoma se dan con más frecuencia en áreas expuestas al sol, siendo la cabeza y el cuello los lugares más relevantes. Entre estas zonas, las que rodean a los ojos, la nariz y las orejas son consideradas de alto riesgo porque presentan una tasa de recidiva elevada, reportan más cirugías incompletas y tienen reparaciones más difíciles (Ortega et al., 2018).

Si se sospecha de un carcinoma basocelular y la ubicación y dimensiones de la lesión lo permiten, es posible contemplar una biopsia escisional en huso con un margen de 3 mm (con un 85% de posibilidades de eliminarla por completo) (Alcalá et al., 2015). Este procedimiento se realiza siguiendo las líneas de expresión en diversas áreas del cuerpo, salvo en zonas específicas como los párpados, la frente o la región supraciliar, donde se prefieren husos orientados verticalmente para reducir el riesgo de asimetría facial y retracción.

Siempre se debe hacer una biopsia incisional de la lesión si el tamaño o la topografía no lo permiten, tomando la porción más infiltrada o un área periférica a la zona de necrosis, si esta es parte de la neoplasia. El espesor de la biopsia debe alcanzar hasta el tejido celular subcutáneo. Para que el dermatopatólogo pueda leer correctamente los márgenes, lo ideal es marcar la dirección del huso extirpado (Harvey & Chan, 2017).

En el caso de las queratosis actínicas, se estima que de 1 a 16% evolucionan a carcinoma epidermoide, por tanto, al realizar una biopsia de una queratosis actínica, sobre todo si se encuentra infiltrada, se debe sospechar un cec y se deben evitar las biopsias superficiales o por rasurado.

Los queratoacantomas presentan un escenario similar, pues numerosos autores opinan que son cec in situ bien diferenciados. En este caso, la biopsia debe ser translesional y cubrir los bordes de la lesión para poder observar su histología (Harvey & Chan, 2017).

No se debe excluir la posibilidad de melanoma en una queratosis seborreica que requiera biopsia, especialmente si tiene un aspecto verrugoso o está muy pigmentada. Por lo tanto,

es importante evitar las biopsias superficiales y considerar la dirección del drenaje linfático (Carrera y otros, 2017).

Siempre se debe seguir el drenaje linfático en caso de una lesión melanocítica. Cuando la morfología y el tamaño de la misma lo permitan, será imprescindible llevar a cabo una biopsia escisional con un margen de 2 mm, sin respetar las líneas de distensión (NCCN, 2019).

El lugar en donde esté la neoplasia determinará el tipo de biopsia para las lesiones ungueales. Por otro lado, el examen dermatoscópico tiene la capacidad de establecer si el pigmento se origina en la matriz distal (pigmento en el borde libre ventral) o proximal (pigmento en el borde libre dorsal); sin embargo, para obtener información más detallada de toda la unidad ungueal, se recomienda realizar una biopsia longitudinal que abarque parte de la matriz, la lámina y el lecho. En cualquier caso, la dermatoscopia ungueal tiene como función primordial identificar el signo de micro-Hutchinson (pigmentación periungueal que no se puede ver a simple vista) y guiar al médico en el tratamiento de la melanoniquia para prevenir biopsias innecesarias (Starace et al., 2019).

No debemos dejar de lado los objetivos a tener en cuenta, en orden de relevancia, al planificar la intervención quirúrgica de un tumor cutáneo después de conseguir el diagnóstico histopatológico:

- **Oncológico:** Eliminar la lesión con márgenes quirúrgicos libres de tumor, siempre que sea posible.
- **Funcional:** mantener la funcionalidad de las zonas que han sido intervenidas quirúrgicamente, especialmente en áreas faciales como los párpados, el área perioral y las alas nasales.
- **Estético:** conseguir un resultado tan satisfactorio como sea posible (González, 2017).

Para llevar a cabo un estudio histológico correcto, es esencial y primordial gestionar y procesar las biopsias y las piezas quirúrgicas. Esto empieza en el consultorio médico o en la sala de cirugía donde se recoja la muestra.

La pieza quirúrgica o la biopsia deben ser guardadas de inmediato en un recipiente transparente de vidrio o plástico, rotulado correctamente con la información del paciente (ya mencionada antes) y fijado con formol tamponado al 10% (pH neutro), que el Laboratorio de Patología Institucional proporciona en una cantidad entre 15 y 20 veces más que el volumen del tejido para prevenir alteraciones histológicas y daños.

El propósito de la solución fijadora es precipitar las proteínas, hacer que los tejidos sean más consistentes, detener el crecimiento bacteriano y desactivar las enzimas proteolíticas. Por lo tanto, se busca mantener la composición química y morfológica de los elementos tisulares. De modo que, tras ser sometidos a varios procedimientos en el laboratorio de patología para la obtención de preparaciones histológicas, los tejidos se asemejen mucho a su condición original.

Preferiblemente, las muestras tienen que ser enviadas al laboratorio de patología el mismo día del procedimiento para asegurarse de que la operación se realice con rapidez y evitar perjuicios debido a una fijación incorrecta. Es importante considerar que la penetración del formol en los tejidos se da a razón de 1 mm por hora. Para las biopsias pequeñas, es importante que el tejido no esté sobre fijado; esto es, que no permanezca en el fijador más de 48 horas o hasta 72 horas para muestras mamarias. Si esto sucede, se producen enlaces cruzados entre las moléculas que obstaculizan la utilización de métodos especiales como biología molecular o inmunohistoquímica.

El análisis y la preparación de una muestra puede tomar entre 24 y 72 horas. No obstante, se tiene que conceder un tiempo extra, puesto que algunos casos necesitan más tiempo para la fijación, decalcificación (de hueso), cortes adicionales, coloraciones especiales, estudios de inmunohistoquímica y consultas internas o externas que pueden demorar el resultado.

4.3. Graduación histológica y estadificación (Sistema TNM).

La estadificación del cáncer es un método de clasificación que nos ayuda a tener un panorama objetivo de la situación general de esta enfermedad y a clasificar cada caso. Es poderosa porque dirige el tratamiento, proporciona información sobre el pronóstico, ayuda con la investigación y mejora la comunicación en oncología. Es posible que los sistemas de estadificación

se vuelvan aún más complejos, incluyendo elementos moleculares y biológicos además de las propiedades anatómicas convencionales. La estadificación del cáncer es fundamental en el tratamiento de pacientes oncológicos; no es simplemente un proceso médico, sino que constituye la base sobre la cual el oncólogo desarrolla todo el plan terapéutico (Badía y otros, 2025).

La estadificación tiene como fin establecer hasta qué punto la enfermedad se ha diseminado en el organismo del paciente, analizando tanto las dimensiones del tumor primario como si se ha propagado a los ganglios linfáticos próximos y si ha metastatizado a otras zonas corporales. Gracias a esta información, los oncólogos tienen la posibilidad de tomar decisiones informadas sobre el tratamiento adecuado y el pronóstico del paciente.

El sistema de estadificación más utilizado en la actualidad es el TNM, que significa Tumor, Nódulos y Metástasis. Este sistema, gestionado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), ofrece un lenguaje compartido para los expertos sanitarios del mundo entero (AJCC, 2026).

En el sistema TNM, la T representa el tamaño y la extensión del tumor primario, la N señala si el cáncer se ha extendido hacia los ganglios linfáticos adyacentes y en qué medida, mientras que la M muestra si ha habido metástasis a zonas remotas del organismo. Cada una de estas categorías se clasifica con letras o números para ofrecer más información acerca del alcance de la enfermedad.

La estadificación puede llevarse a cabo en diversos momentos del proceso de diagnóstico y terapia. La estadificación clínica, que se lleva a cabo antes del tratamiento, se basa en análisis de biopsias, pruebas de imagen y evaluaciones físicas. En cambio, la estadificación patológica se lleva a cabo tras la operación, al haber analizado el tejido tumoral en el laboratorio.

La estadificación no es un procedimiento estándar para todas las formas de cáncer, porque algunos tipos como la leucemia no se estadifican igual que los tumores sólidos. Estos últimos, por su propia naturaleza, ya están diseminados en el sistema sanguíneo cuando son diagnosticados.

La estadificación es importante porque, primero que nada, asiste a los médicos en la identificación del tratamiento más adecuado. La cirugía o la radioterapia localizadas pueden ser utilizadas para tratar un cáncer en una fase temprana; por otro lado, un cáncer más avanzado podría necesitar un tratamiento más agresivo con terapias dirigidas o quimioterapia sistémica. Adicionalmente, la estadificación brinda información acerca del pronóstico del paciente. A pesar de que cada caso es distinto, los pronósticos de los cánceres del mismo tipo y estadio suelen ser parecidos. Por lo tanto, la estadificación permite a los médicos proporcionarles a los pacientes una mejor idea de qué esperar y cómo organizar su atención.

Sin embargo, la estadificación tiene sus desventajas, dado que todos los cánceres en el mismo estadio no actúan de forma idéntica y elementos como la genética del tumor y el estado general de salud del paciente alteran tanto las perspectivas como la reacción al tratamiento.

En años recientes, se ha ido reconociendo cada vez más la relevancia de incluir elementos biológicos en la estadificación del cáncer. Por ejemplo, en el cáncer de mama, los receptores hormonales y HER2 se consideran ahora elementos fundamentales para la estadificación, porque tienen un impacto en las posibilidades de tratamiento y el pronóstico.

La estadificación del cáncer no es un procedimiento inmutable. Los sistemas de estadificación se actualizan a medida que avanzamos en nuestra comprensión del cáncer y aparecen nuevas tecnologías para diagnosticarlo. La octava edición del manual de estadificación del AJCC (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer, en inglés), que fue lanzada en 2017, incluyó nuevos factores predictivos y pronósticos para diversos cánceres (AJCC, 2026).

Ya es abrumador recibir el diagnóstico de cáncer, y conocer su estadio es una experiencia que genera un intenso impacto emocional. Es necesario que los médicos sean comprensivos con esto y transmitan la información de forma clara y empática, equilibrando la esperanza con la sinceridad.

La estadificación también presenta interesantes retos en términos éticos. Cuando los análisis de estadificación muestran un hallazgo incidental que no está asociado con el cáncer, ¿qué se debe hacer, por ejemplo? ¿De qué manera balancear la incomodidad y los riesgos de pro-

cedimientos invasivos con la necesidad de una estadificación exacta? Los equipos médicos deben tratar estas cuestiones de manera individual.

Aunque es importante, la estadificación del cáncer no es infalible. Los errores pueden suceder, ya sea porque la interpretación de las pruebas pueda variar, porque existan limitaciones en los métodos de imagen o simplemente debido a que el cáncer es una enfermedad complicada y en ocasiones impredecible. Por esa razón, los doctores frecuentemente se refieren a la estadificación como una "estimación mejorada" fundamentada en los datos disponibles.

Lo que resulta interesante de la estadificación es su evolución a través del tiempo; por ejemplo, un cáncer que fue clasificado como estadio II al principio podría ser reclasificado como estadio III si se ha extendido más allá de lo esperado en un principio. Sin embargo, en situaciones extremas, podría incluso cambiar de inmediato entre diferentes oncólogos.

La estadificación también tiene un impacto importante en la toma de decisiones acerca de los ensayos clínicos. Numerosos ensayos clínicos poseen criterios de inclusión particulares que se fundamentan en la fase del cáncer, lo cual contribuye a asegurar que las nuevas terapias sean evaluadas en las poblaciones de pacientes más adecuadas.

Es posible que, en el futuro, la manera de estadificar el cáncer siga evolucionando. Los progresos en proteómica y genómica están brindando nuevas maneras de describir los tumores a nivel molecular, lo que podría resultar en sistemas de estadificación más exactos y específicos para cada persona.

El sistema de estadificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) es el estándar de oro global para clasificar la extensión del cáncer en el cuerpo de un paciente. Pero hay que tomar en cuenta que, aunque dos pacientes tengan el mismo tipo de cáncer, su tratamiento y pronóstico pueden ser radicalmente opuestos dependiendo de sus siglas TNM. El sistema no solo describe la enfermedad, sino que dicta el mapa de ruta para salvar vidas.

Aquí tienes un desglose claro de sus componentes clave, cómo funciona y por qué es tan utilizado en la medicina moderna.

Tabla 2. Características y Ventajas del Sistema TNM

Categoría	Características Principales (¿Qué es?)	Ventajas Clínicas y Prácticas (¿Para qué sirve?)
Componente T (Tumor Primario)	Evalúa el tamaño del tumor original y si se ha extendido o invadido los tejidos u órganos locales más cercanos.	Permite a los cirujanos evaluar la viabilidad de una operación y planificar la extensión de la cirugía necesaria.
Componente N (Nódulos/Ganglios)	Identifica si el cáncer ha alcanzado los ganglios linfáticos regionales, midiendo la cantidad y la ubicación de los ganglios afectados.	Funciona como un indicador crucial de la agresividad del tumor y ayuda a decidir si se requiere radioterapia o quimioterapia regional.
Componente M (Metástasis)	Determina de forma binaria si el cáncer se ha propagado a órganos distantes (como pulmones, hígado o huesos).	Define de inmediato si el enfoque del tratamiento debe ser curativo (localizado) o paliativo/sistémico (para todo el cuerpo).
Lenguaje Universal	Utiliza códigos estandarizados mundialmente (ej. T2N1M0) que se agrupan en etapas más sencillas del I al IV.	Facilita la comunicación exacta entre médicos de distintas especialidades y hospitales de todo el mundo, eliminando ambigüedades.
Base Macroscópica y Microscópica	Combina la estadificación clínica (basada en exámenes y tomografías) con la patológica (analizando el tejido real en el laboratorio tras una cirugía).	Ofrece una precisión diagnóstica altísima, adaptándose tanto al momento previo como al posterior de una intervención quirúrgica.
Actualización Científica Constante	El AJCC revisa periódicamente el sistema (actualmente en su octava/ novena edición) para incorporar biomarcadores y genética.	Garantiza que las decisiones médicas se basen en la evidencia científica más reciente, transitando de la anatomía pura a la medicina personalizada.

Elaboración a partir de (AJCC, 2026)

4.4. Correlación cito-histopatológica

En la práctica clínica, muchas veces se observan discrepancias entre la citología y la histología, e incluso con otras pruebas. Estas discrepancias entre lo que sugieren los resultados de la citología y lo que indican los estudios histológicos, tendrían su explicación en varias razones: la variabilidad intrínseca de las pruebas, errores de muestreo o interpretación, o por regresión de la lesión entre la toma de la muestra y la histerectomía, situaciones que también pueden presentarse en los estudios de correlación citohistológica.

Se ha observado, por ejemplo, que, aunque los pacientes contaban con citología LIAG y biopsia cervical por colposcopia NIC III, solo un tercio presentó una lesión de alto grado confirmada en histopatología. Esta discrepancia sugiere un posible sobretratamiento en un porcentaje importante de casos, con implicaciones relevantes en términos de morbilidad quirúrgica, costo y calidad de vida (Castillo & Jiménez, 2026).

Los hallazgos se relacionan con lo descrito por Ciavattini A. et al. (2022), quienes reportaron un gran incremento de histerectomías realizadas por NIC, encontrando que en el 26.8% de los casos el informe histopatológico final fue normal o mostró únicamente NIC 1, lo que interpretan como sobretratamiento. En el estudio de Castillo y Jiménez, la proporción de casos sin lesión de alto grado en la pieza de histerectomía es incluso mayor, ya que el 45.8% presentó cervicitis/sin displasia y un 12.5% NIC 1, sumando más de la mitad de las pacientes con hallazgos histológicos de bajo riesgo o negativos. Esto refuerza la preocupación planteada sobre el uso de la histerectomía como tratamiento de NIC 3, especialmente cuando existen alternativas conservadoras.

De acuerdo con Aitken y colaboradores (2019), que reportan tasas considerables de sobretratamiento en NIC 1 y afirman que el empleo excesivo de procedimientos escisionales se incrementa a medida que se envejece, nuestros hallazgos revelan una población de mediana edad (44.5 años) con alta prevalencia de obesidad y comorbilidades metabólicas, en la que se optó por un tratamiento radical (histerectomía) aunque solamente un tercio presentaba lesiones de alto grado confirmadas. Considerando las diferencias, en la práctica real, es posible que una parte de los pacientes esté recibiendo un tratamiento de alto grado cuando el tejido residual

ya no pertenece a esta categoría o cuando se ha sobreestimado la lesión en la evaluación inicial, lo cual reafirma la advertencia sobre lo importante que es no realizar tratamientos más invasivos de lo necesario.

Sharif et al. (2022) reportan que, en lo que respecta al rendimiento de la citología como método de diagnóstico y tamizaje, existe una población con un número elevado de resultados normales e inflamatorios y un porcentaje más bajo de HSIL (5.5%) y LSIL (7.5%). En cambio, en nuestra serie todas las pacientes mostraron citología de alto grado, lo cual indica que es una población seleccionada para ser tratada quirúrgicamente y no un grupo general sometido a cribado. No obstante, a pesar de esta supuesta "alta gravedad" citológica, el descubrimiento histopatológico de alto grado fue inferior al anticipado.

Según Dhakal et al. (2016), la prueba de Papanicolaou tiene un rendimiento diagnóstico óptimo en comparación con la biopsia cervical, con una aptitud apropiada para detectar y eliminar carcinoma. En su trabajo, la relación entre citología e histopatología en el caso del carcinoma fue alta, con valores predictivos que resultaron positivos.

Por otro lado, Castillo y Jiménez (2026) encontraron que la correlación diagnóstica fue mucho más baja (33.3%) cuando compararon la citología y la biopsia de alto grado con el diagnóstico histopatológico de un caso de NIC 3 en una pieza de histerectomía. La razón de esta diferencia podría ser que en otras investigaciones se estudiaron sobre todo la identificación de carcinoma y lesiones graves en biopsias dirigidas, pero en nuestro caso se examina el resultado final de una pieza de histerectomía, donde intervienen otros elementos como la ubicación, el tamaño de la lesión, el tratamiento previo o una posible remoción total durante procedimientos anteriores.

Saha et al. (2005) reportaron resultados parecidos de un buen rendimiento diagnóstico para la citología, con una sensibilidad y especificidad alta para HSIL (NIC 3), que rondaban el 90%. En contraste, los datos de nuestra serie muestran una situación distinta: prácticamente todas las pacientes tenían citología y biopsia de alto grado, pero el porcentaje de lesiones de alto grado en histopatología fue discreto. Esto indica que, en nuestro entorno, la biopsia por colposcopia y la citología podrían estar sobrestimando la seriedad de las lesiones en un número

significativo de pacientes, o que no siempre se sugiere histerectomía para los casos en los que una lesión confirmada de alto grado sigue presente.

Por su parte, Belekar et al. (2023) reportan una concordancia citohistológica global del 84.15%, lo que implica que, en la mayoría de los casos, citología e histología coinciden en la clasificación de la lesión. Al comparar esta cifra con otros estudios, es notable una evidente discrepancia, incluso si consideramos como concordantes únicamente los casos en los que citología, biopsia y pieza de histerectomía muestran lesión de alto grado, la concordancia es de aproximadamente un tercio de los casos.

Esta diferencia puede deberse a que nuestro análisis se enfoca solamente en los pacientes que ya han sido seleccionados para la histerectomía debido a NIC 3, donde el sesgo de selección y las decisiones clínicas previas pueden tener un impacto significativo en la correlación final.

Tabla 3. *Validez de las pruebas diagnósticas de citología*

PRUEBA	REPORTE CITOLÓGICO	REPORTE COLPOSCOPIA
Sensibilidad	95,60	95,98
Especificidad	6,60	33,33
Valor predictivo positivo	96,13	98,90
Valor predictivo negativo	5,82	11,76

Tomado de (Medina y otros, 2022)

Los resultados de Asaturova et al. (2022) ofrecen una explicación importante para las diferencias que se vieron en nuestra investigación. Estos autores señalan que una parte significativa de las discrepancias entre histología y citología es resultado de equivocaciones en la toma de muestras, ya sea en la colposcopia o en el test de Papanicolaou, así como también de fallos en la interpretación y detección.

El trabajo de Castillo y Jiménez (2026) señala que, a pesar de que en informes anteriores se diagnosticó NIC 3, un alto porcentaje de histerectomías presentaron diagnósticos histopatológicos benignos o de bajo grado. Esto podría deberse parcialmente a errores como la dificultad para identificar la lesión residual en el tejido extraído quirúrgicamente o porque esta pudo haber sido eliminada totalmente en intervenciones previas al análisis final. La información de Asaturova et al. (2022) enfatiza que es necesario mejorar los procedimientos de control de calidad en la toma, elaboración e interpretación de biopsias cervicales y citologías; estos elementos se vuelven esenciales cuando la decisión terapéutica incluye una intervención quirúrgica radical como la histerectomía.

En resumen, la idea de que no existe una correlación absoluta entre citología, biopsia y diagnóstico histopatológico definitivo se fortalece al cotejar los resultados de diferentes investigaciones. En un porcentaje importante de pacientes, el tratamiento quirúrgico podría ser excesivo, sobre todo en situaciones donde son comunes las comorbilidades que incrementan el riesgo quirúrgico (Castillo & Jiménez, 2026).

La concordancia entre las pruebas diagnósticas para el cáncer cervicouterino, como la histopatología, la colposcopia y el Papanicolaou, es fundamental, ya que su ausencia permitirá reducir los procedimientos innecesarios en las pacientes y usar los recursos de forma apropiada (Medina et al., 2022).

En una investigación realizada en 2019 para evaluar la concordancia diagnóstica, se observó que las pacientes tenían una edad media de 38.6 ± 6.2 años y que la mayoría estaban en etapa reproductiva¹⁶. Esto contrasta con los resultados de este estudio, donde el promedio de edad fue de 34 años; sin embargo, el grupo más grande estaba compuesto por personas entre los 26 y los 35 años.

Barut (2015) menciona que para la prueba de Papanicolaou la sensibilidad fue del 57%, lo que es muy bajo en comparación con lo que se reporta en la investigación de Medina et al, especificidad de 76% muy por encima de lo reportado aquí, VPP de 26% y VPN de 92%.¹⁷ En el estudio de Bamanikar y su grupo la prueba del Papanicolaou tuvo una sensibilidad del 89.47%, dato más bajo que lo encontrado en nuestro estudio, donde la especificidad fue de

88.70%, muy por encima de lo reportado en esta investigación y el valor predictivo positivo fue de 82.92%, lo que es inferior a lo reportado en el estudio de Medina et al. Otro reporte del 2017 de sensibilidad, especificado y valor predictivo positivo para el Papanicolaou del 90.65%, 90.27% y 89.81%, respectivamente, hace ver que estos hallazgos fueron comparables con la investigación.

La sensibilidad de una prueba representa la capacidad de ésta para identificar a las personas enfermas, mientras que la especificidad representa su capacidad para identificar a la población sana.

A propósito de la colposcopia, los desenlaces de este estudio difieren de lo reportado en el 2013 donde la sensibilidad para esta prueba fue del 70%, especificidad del 94%, VPP 43% y VPN 98%. La sensibilidad de esta prueba diagnóstica fue baja en comparación con lo reportado en este estudio; sin embargo, su especificidad fue mayor que lo aquí comunicado. Otra investigación del 2015 menciona que encontraron para la colposcopia una sensibilidad del 92%, especificidad del 67%, VPP de 52% y VPN del 96% (Barut et al., 2015)

En cuanto a los reportes falsos negativos de esta investigación hubo un porcentaje bajo en ambas pruebas diagnósticas (Papanicolaou y colposcopia), una posible explicación a este resultado es que se le ha relacionado más en pacientes inmunosuprimidas por trasplante de riñón (Cordiner et al., 1980). Otros estudios apuntan a que los falsos negativos del Papanicolaou en pacientes infectadas con VIH podrían deberse a otras coinfecciones de transmisión sexual como *Neisseria gonorrhoeae* y *Trichomonas vaginalis* (Gaudette et al., 1993).

Las discordancias entre los procedimientos diagnósticos pueden deberse a muchas razones, pero se han señalado especialmente los siguientes: diferencias respecto del patrón de referencia: error en la toma de la muestra (ausencia de células de la zona de transformación o de una zona poco representativa), interpretación de la citología y colposcopia (la visualización es difícil por la inflamación excesiva del tejido cervical, infecciones, por mencionar algunas), ausencia de personal capacitado para practicar las pruebas, variabilidad en la colposcopia, regresión espontánea de la lesión, falta de control de calidad y personal poco capacitado para la interpretación de los resultados.

La importancia de las pruebas de tamizaje, como el Papanicolaou y la colposcopia, es la detección de lesiones intraepiteliales antes de que evolucionen a cáncer, aunque existen numerosos factores epidemiológicos, bioquímicos, citológicos, socioeconómicos, acceso a los servicios de salud, por mencionar algunos que influyen en la eficiencia de estas pruebas como métodos de detección (Bomfim, 2003). Sin embargo, como lo marcan las guías internacionales para el control integral del cáncer cervicouterino, existen otras pruebas de tipo molecular, como la captura de híbridos y de la PCR que pueden detectar el ADN del VPH e incrementar la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos.

Una desventaja de estas técnicas es que son costosas y requieren de laboratorios con mayor infraestructura, por lo que solo se han estado incorporando en un mayor porcentaje en los países con recursos altos en los programas de prevención primaria del cáncer cervicouterino, como una prueba de tamizaje. Estas pruebas pueden coadyuvar a la disminución de la discordancia cito-histológica (Nayak et al., 2021).

5

ESPACIOS Y CONTEXTOS DEL DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO



CAPÍTULO 5.

ESPACIOS Y CONTEXTOS DEL DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Israel Emilio Márquez Cabrera, Omar Guillermo Calderón Valencia,
Mariella Fernanda Chacón Morales, Wilmer Wagner Alcívar Guadamud,
Debbie Shirley Chávez García, Christian Andrés Quinteros Freire y
Narcisa del Carmen Coronel Bravo.

5.1. El laboratorio de patología y bioseguridad.

Los trabajadores de laboratorio enfrentan múltiples riesgos a su salud asociados con sus labores. Para ilustrar, se incluyen aquellos que provienen de la gestión de materiales infecciosos, sustancias químicas, tóxicas e inflamables y radiación. El riesgo en el caso específico de la materia biológica-infecciosa proviene de la posibilidad de estar expuesto a agentes patógenos e infectarse debido a esa exposición.

Los técnicos de laboratorio deben tener especial precaución con las medidas preventivas que tomamos para evitar accidentes en laboratorios de investigación, industriales, patología clínica, producción de biológicos, enseñanza o diagnóstico clínico donde se manipulan patógenos aislados o muestras que los incluyan. Existen muchas preguntas que surgen en relación a este asunto: ¿Qué organismos están más asociados con infecciones adquiridas en laboratorios? ¿De qué manera suceden estas infecciones? ¿Cuál es la manera de prevenirlas? ¿Qué tan eficaces son las medidas de seguridad en el laboratorio? ¿Sabemos a qué nivel de bioseguridad pertenece nuestro laboratorio? ¿Estamos conscientes de la peligrosidad de los patógenos con los que estamos en contacto? ¿Sabemos cómo manejar y eliminar correctamente los materiales infecciosos biológicos? (Lara et al., 2008).

Pike y Sulkin caracterizan la infección adquirida en el laboratorio (LAI, por su sigla en inglés) como una que se produce a raíz de trabajar en un laboratorio, ya sea en un trabajador o en otra persona expuesta debido al trabajo clínico o de investigación con agentes infecciosos (University of California, 2005). El primer estudio de casos de infecciones a partir de prácticas laborales en EE. UU. se realizó en 1941 y reportó 74 personas infectadas con brucelosis (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, 2007).

Pike y Sulkin realizaron cuatro estudios en 1978, que abarcaban los resultados de un análisis de 4,079 casos reportados en Estados Unidos. Los casos correspondían a personal infectado por *Brucella* sp., *Coxiella burnetii*, virus de hepatitis B (HBV), *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Blastomyces dermatitidis*, virus de la encefalitis equina de Venezuela y *Chlamydia psittaci*. El 80% de los casos se debió a infecciones por aerosoles en personas que trabajaban directamente con el agente en cuestión, mientras que menos del 20% tuvo una relación con accidentes laborales (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, 2007).

Los nuevos casos de tuberculosis reportados en los años ochenta y la aparición del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) hicieron que la seguridad del personal sanitario se convirtiera en un tema central. Se constató que los contagios ocurrían en todos los sectores, incluso en el personal de laboratorio que manipulaba muestras de pacientes infectados. En realidad, el 21% de las infecciones ocupacionales por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se dieron en trabajadores de laboratorio a nivel global (Petrosillo et al., 2001).

Pike, en 1976, registró que, de un total de 3,921 estudios, el 58.8% de las infecciones ocurrían en laboratorios de investigación, el 17.3% en los de diagnóstico, el 3.4% en los que producen biológicos y el 2.7% en los educativos; el resto se producía en laboratorios no especificados. Posteriormente, Harding y Byers afirmaron que la incidencia de infecciones adquiridas era del 45% para los laboratorios clínicos y del 51% para los laboratorios de investigación. Jacobson y colaboradores hallaron una tasa de tres infecciones por cada mil trabajadores laboratoristas en Utah, Estados Unidos.

Vesley y Hartmann reportaron en 1986 que en los laboratorios clínicos de hospitales en Minnesota, EUA, había 3.5 infecciones por cada 1,000 empleados.⁸ Por este motivo, se estima que los profesionales de laboratorio tienen hasta diez veces más riesgo de contagiarse con algún patógeno que el resto de la población.⁹ En Estados Unidos, entre 1930 y 1999 se registraron un total de 2,643 casos de infecciones laborales contraídas en el laboratorio; las bacterias *Brucella* sp. (507 casos), *Coxiella burnetii* (456 casos), *Mycobacterium tuberculosis* (417 casos) y diversos virus hepatitis fueron responsables del mayor número de estas infecciones (Barkley, 2004).

Lo observado en los informes de las infecciones laborales indica claramente cuáles fueron las vías más comunes de exposición, a saber.

Ingestión:

- Pipeteo con boca.
- Salpicaduras en boca.
- Colocación en boca de artículos o dedos contaminados.
- Consumo de comida en lugar de trabajo.

Inoculación:

- Accidentes con agujas.
- Cortaduras con objetos punzo cortantes.
- Mordedura de animales.

Contaminación de piel o mucosas:

- Contacto con superficies, equipo o artículos contaminados.
- Salpicaduras en piel intacta o no intacta (con algún tipo de lesión).
- Salpicaduras en ojos, boca o nariz.

Inhalación:

Por varios métodos que generan aerosoles. La producción de aerosoles, así como los accidentes con agujas, son las causas más importantes de infecciones contraídas en el laboratorio. Los procedimientos más comunes que producen aerosoles son: centrifugar, moler, mezclar, agitar vigorosamente, sonicar, abrir contenedores de material infeccioso cuya presión interna pueda ser distinta a la ambiental, inocular animales por vía intranasal, coleccionar tejidos infectados de animales o huevos (University of California, 2005).

La manera más eficaz de prevenir accidentes debidos a la exposición a aerosoles es utilizando un método adecuado en el trabajo. Por ejemplo, para el pipeteo de muestras de *Bacillus subtilis*, se ha calculado que la dosis de exposición por aerosol es de 25 microorganismos si se usa una técnica apropiada y de 1.200 microorganismos si la técnica es deficiente (Bark-

ley, 2004). Además de la ruta de inoculación, es necesaria una dosis infectiva concreta para conseguir una infección viable. Esta dosis depende del patógeno involucrado. La dosis, por ejemplo, de *Escherichia coli* O157: H7 es 10 UFC vía oral; la de *Campylobacter jejuni* es aproximadamente 500 UFC por vía oral; la de *Francisella tularensis* es 10 UFC por vía nasal; la de *Bacillus anthracis* oscila entre 83 y 503 UFC por vía nasal; la de *Boris* y *Mycobacterium tuberculosis* es menos de 10 UFC por vía nasal; y finalmente, la del poliovirus es de 2 UFP por vía oral (Herman, 2007).

La clasificación de los laboratorios en cuatro niveles de bioseguridad se realizó tomando como base la definición de los grupos de riesgo, considerando (i) lo infectivo del patógeno, (ii) cuán grave es la enfermedad que genera, (iii) el grado de capacidad para transmitirse, (iv) si el agente tiene un origen exótico o no y (v) la naturaleza del trabajo realizado en las instalaciones.² Cada nivel de bioseguridad refleja cuáles son las prácticas microbiológicas implementadas, qué tipo de equipo se emplea y qué medidas de seguridad se han adoptado en dicho laboratorio específico (Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology, 2004).

En términos generales, se busca conseguir un entorno laboral seguro tanto para el personal como para las personas ajenas al laboratorio, incluso aquellas que están fuera de las instalaciones. Según el CDC, existen cuatro niveles de bioseguridad (U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, 2007):

- **Nivel 1 (BSL-1):** prácticas, equipo y acciones apropiadas para el grado de educación. El trabajo se lleva a cabo utilizando cepas de microorganismos que estén definidas y caracterizadas, las cuales no provoquen enfermedades en personas adultas sanas. No es necesario utilizar equipo de protección especial; el básico es suficiente.
- **Nivel 2 (BSL-2):** prácticas, equipo y medidas apropiadas para laboratorios de diagnóstico, análisis o patología clínica que trabajan con microorganismos de riesgo medio, los cuales se hallan en la comunidad y están vinculados a enfermedades humanas de gravedad variable.
- **Nivel 3 (BSL-3):** Prácticas, equipamiento y medidas apropiadas para laboratorios de investigación/análisis clínico y diagnóstico en los que se trabajen agentes conocidos

o desconocidos con la posibilidad de ser transmitidos por aerosoles o salpicaduras, lo cual podría provocar una infección que potencialmente sea mortal.

- **Nivel 4 (BSL-4):** Prácticas, equipo y medidas apropiadas para laboratorios de investigación/ análisis clínico que conlleven la manipulación de agentes exóticos peligrosos que supongan un alto riesgo de provocar enfermedades mortales, las cuales pueden ser transmitidas a través del aerosol y para las que no existe ninguna terapia o vacuna conocida.

De los cuatro niveles mencionados, en los dos últimos se gestionan agentes patógenos que son considerados potencialmente peligrosos debido a la posibilidad de que surja un subtipo pandémico o porque hayan causado una epidemia descontrolada (patógenos reemergentes y emergentes, respectivamente) (Mesa et al., 2004).

Los laboratorios de bioseguridad de niveles 3 y 4 son instrumentos fundamentales para la investigación porque permiten el cultivo, aislamiento y preservación de estos microorganismos en su estado activo.

Tabla 4. *Diez principales agentes biológicos*

Agente	Grupo de Riesgo	Enfermedad
Brucilla spp.	3	Brucelosis
Coxiella burnetii	3	Fiebre Q
Virus de la hepatitis B, C y D	3	Hepatitis
Salmonella thyphi	3	Fiebre tifoidea
Francisella tularensis	3	Tularemia

Complejo <i>Mycobacterium</i> tuberculosis	3	Tuberculosis
Trycophyton mentagrophytes	2	Dermatomicosis
Virus de la encefalitis equina venezolana	3	Encefalitis equina venezolana
<i>Chlamydia psittaci</i> (aviar)	3	Psitacosis
Coccidioides immitis	3	Coccidioidomicosis

Tomado de (Lara et al., 2008)

La bioseguridad se ve influenciada no solo por los agentes biológicos presentes, sino también por los métodos, las medidas de control y el entrenamiento del personal en laboratorios de investigación y educación superior. Dado el posible peligro de manipular una diversidad de microorganismos, la amenaza de contraer una enfermedad o infección y hasta la posibilidad de causar un daño a la salud pública, tanto el personal técnico como el entorno laboral tienen responsabilidad.

Hoy en día, los manuales de bioseguridad de laboratorios de diversas universidades globales identifican las prácticas de bioseguridad como esenciales para salvaguardar al personal y al medioambiente mediante la implementación de un marco para evaluar riesgos que reduzca la probabilidad y la severidad de una posible exposición a agentes biológicos. Esto se debe a que la efectividad depende más de factores humanos que del control técnico y tecnológico existente.

Este marco de evaluación, a pesar de haber sido publicado hace poco, necesita ser ajustado a la metodología empleada para nombrar los grupos de riesgo (hoy en día agentes biológicos), con el propósito de examinar la posibilidad de contaminación y la gravedad de la enfermedad por riesgo al manejar muestras durante las etapas preanalítica, analítica y post-analítica.

Tabla 5. Resumen del marco de evaluación de riesgo

Etapa	Descripción general	Actividades para la evaluación de riesgos
Recopilar información	Sobre los procedimientos para manipulación de agentes biológicos y las características de éstos; a saber, si son infecciosas, resistentes a tratamientos térmicos o transmisibles vía aerosol. Sobre los atributos del laboratorio y sus condiciones; así como del personal y su competencia para tratar muestras no conocidas o identificadas.	Características del agente biológico y sus posibles vías de transmisión Estabilidad del agente en el laboratorio y fuera de él, así como la gravedad de la enfermedad La competencia del personal, y Fallos en los equipos y edificio
Evaluar los riesgos	Identificar y evaluar los riesgos existentes, determinando la aceptabilidad de ellos según su probabilidad de ocurrencia y consecuencias.	Probabilidad de liberación del agente Establecer la gravedad por exposición Documentar y justificar el nivel de riesgo Establecer el riesgo aceptable
Elaborar estrategia de control del riesgo	Si una actividad presenta un riesgo de ejecución mayor al aceptable, debe ser controlado.	Sensibilizar al personal involucrado Reconocer los recursos existentes Definir las necesidades de capacitación
Seleccionar y aplicar medidas de control del riesgo	Implementar las buenas prácticas reconocidas internacionalmente y las normas nacionales aplicables.	Aplicar y auditar normas nacionales Comunicar protocolos y procedimientos Mantener y actualizar manuales de operación de equipos Observar el uso de equipo de protección

Revisar los riesgos y las medidas de control de riesgo	Evaluar y modificar la evaluación de riesgo tantas veces sea necesario según la información más reciente sobre los agentes biológicos y/o el cambio de actividades y equipos. Cambio o adición de agentes biológicos Modificaciones del personal Cambio de equipos Actualización de normatividad Hallazgos de auditoría
--	---

Tomado de (Zaragoza et al., 2025)

Además, dependiendo de si los laboratorios son de referencia o de servicio, deben tener un organigrama, un manual de puestos y perfiles, procesos estandarizados para la toma de muestras, el manejo y el tratamiento de las mismas. También deben contar con los planos arquitectónicos del lugar y, en todo caso, para todos los laboratorios que operen con fluidos biológicos, con las terminaciones sanitarias apropiadas.

Ilustración 21. Marco de evaluación de riesgo



Tomado de (Zaragoza et al., 2025)

La bioseguridad en laboratorios veterinarios se basa fundamentalmente en procedimientos preventivos que están sujetos a la formación del personal y al acatamiento de protocolos para manejar, limpiar y tratar agentes biológicos. Este es el caso de la necesidad urgente del expediente clínico para cada animal que acceda a los espacios académicos con el propósito de ser usado para investigación y/o enseñanza, y de tener la certeza y evidencia de que presenta o no zoonosis relevantes para la salud pública. Algunas enfermedades, como por ejemplo la tuberculosis, requieren un tratamiento cuidadoso y una limpieza y desinfección específicas.

En cualquier caso, mantener un registro de vigilancia epidemiológica y rastreabilidad de muestras frente a sospechas de enfermedades que se transmiten a través de vectores o por una mala contención de agentes biológicos, incluso en el caso de que la bata blanca de algodón, los guantes para exploración y hasta los lentes protectores sean mal usados, ayuda a reducir la presencia de riesgos dentro del laboratorio.

Con el fin de que, según la señalización de las diversas sustancias químicas empleadas, se disponga no solamente de los agentes extintores más apropiados, sino también de espacios distribuidos de manera adecuada que faciliten áreas limpias y funcionales con una ruta para el transporte de residuos peligrosos biológico-infecciosos, los cuales serán tratados y almacenados en las instalaciones temporalmente hasta su disposición final a través de una empresa habilitada (Zaragoza et al., 2025).

Los niveles de seguridad incluyen acciones específicas para atender estas necesidades. Además de eso, todas las instalaciones de laboratorio deben cumplir con reglas básicas de bioseguridad, independientemente del tipo de patógeno que trabajen. Como se observa, la bioseguridad es un asunto que involucra a todas las personas que trabajan en un laboratorio. No solo los laboratorios de investigación están obligados a estas medidas; también los laboratorios industriales, los de análisis y diagnóstico clínico, los de enseñanza en todos los grados educativos y los de patología deben seguir una normativa general de bioseguridad.

El *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) de los Estados Unidos, en la regulación 1910-1030, establece claramente los siguientes lineamientos (Occupational Safety and Health Administration, 2007):

1. Creación de un manual de bioseguridad con el objetivo de reducir o eliminar la exposición en el trabajo a patógenos; este debe estar disponible para cada individuo que trabaje en el laboratorio. El director o supervisor del laboratorio tiene la responsabilidad de examinar este manual cada año para realizar las modificaciones necesarias en el sistema de bioseguridad.
2. Determinación de lugares, tareas y procesos donde existe la posibilidad de una exposición ocupacional.
3. Control de prácticas en el trabajo:
 - Lavarse las manos después de quitarse el equipo de protección individual y tras tocar sangre u otro material que pueda ser infeccioso.
 - No cubrir, doblar ni quitar de nuevo las jeringas. La importancia de esta medida radica en que la mayor parte de los accidentes laborales suceden cuando se vuelve a tapar con su capuchón la aguja de una jeringa recién utilizada.
 - Abstenerse de comer o beber, no fumar, no usar cosméticos ni tocar lentes de contacto en los espacios laborales.
 - Evitar almacenar alimentos o bebidas en congeladores, refrigeradores, cuartos fríos, estantes o gabinetes que contengan materiales potencialmente infecciosos.
 - No pipetear usando la boca.
4. Equipo de protección individual
 - Cambia según el tipo de laboratorio. Es necesario usarlo si se va a manipular material que podría ser infeccioso. Incluye, entre otras cosas: guantes, batas, máscaras, lentes y mascarillas.
 - Los guantes desechables no se deben limpiar o descontaminar para volver a utilizarlos.
 - Emplear guantes siempre que se tenga contacto con sangre o material biológico infeccioso.
5. Higiene: el espacio y los equipos de trabajo deben permanecer limpios y libres de contaminantes en todo momento.

- En su página web, la Agencia de Protección Medioambiental de los Estados Unidos (Environmental Protection Agency) proporciona una relación de desinfectantes idóneos para prevenir la contaminación por virus o bacterias. Entre estos se encuentran el etanol, el formaldehído, el hipoclorito sódico, el peróxido de hidrógeno y los desinfectantes modernos de amplio espectro (Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology, 2004).
6. Gestión apropiada de residuos.
 7. Etiquetado de equipo y material: El símbolo de bioseguridad tiene que ser usado para distinguir los congeladores, refrigeradores y recipientes de desechos que alberguen material con la capacidad de infectar.
 8. Información y capacitación del personal: El personal que realice cualquier actividad en un laboratorio debe estar al tanto del nivel de bioseguridad al que pertenece, de los patógenos que maneja y del riesgo que corre. Asimismo, debe estar preparado para actuar frente a cualquier eventualidad.

5.2. Diagnóstico de cavidades: Citología de efusiones en espacio pleural, peritoneal y pericárdico.

Células mesoteliales cubren las superficies visceral y parietal de las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal. Además, están sumergidas en una pequeña cantidad de líquido seroso que consiste en un ultrafiltrado sanguíneo con transparencia, color incoloro o amarillento, y bajo en proteínas y células. Cuando hay una acumulación inusual de líquido en estos espacios, se llama efusión. Esto ocurre cuando hay un desbalance entre la producción y la eliminación del líquido debido a modificaciones en la presión oncótica e hidrostática capilar, a que la permeabilidad capilar aumenta o a que el drenaje linfático no es íntegro (Schwendenwein, 2017).

Otros tipos de fluidos, como bilis, quilo, sangre u orina, tienen la posibilidad de ser filtrados en una cavidad del cuerpo. El procedimiento de recolectar y evaluar el líquido de las cavidades del cuerpo es un proceso rápido, asequible y poco riesgoso que facilita la obtención de datos valiosos para establecer diagnósticos diferenciales e incluso definitivos, así como pronosticar y tratar enfermedades que provocan efusiones pericárdicas, abdominales o torácicas (Martínez E., 2008).

Las imágenes de ecografía y radiografías analizan la ubicación y el volumen del líquido pleural acumulado, lo que orienta la toracocentesis. La anestesia local y la tranquilización solo son indispensables si el enfermo no coopera o si es necesario drenar un volumen elevado de líquido. El animal permanece inmóvil, de pie o acostado boca arriba. Se realiza una preparación quirúrgica de la zona, se perfora el espacio intercostal que va del sexto al octavo, en la unión costochondral, sin tocar los vasos intercostales que se encuentran en el borde caudal de cada costilla.

Es necesario usar una aguja de 18 a 20 calibre y de 1½ pulgadas, o un catéter intravenoso de polietileno de 20 a 16 G y de 1 a 2 pulgadas para los perros grandes. En gatos y perros pequeños, se recomienda una aguja mariposa ("butterfly") de 7⁄8 pulgadas y calibre entre 19 y 21 (ver Figura 16.1). Para la extracción de volumen, se emplean jeringas de 10, 20 o 60 ml. Para el recuento celular, la determinación de proteínas totales y el estudio citológico, se usan tubos con EDTA; para las determinaciones bioquímicas, sin anticoagulantes; y para los cultivos bacterianos y fúngicos, tubos estériles con medio de transporte.

Si el volumen es pequeño, se conecta la jeringa al catéter, se aspira el líquido y luego se saca el catéter con la jeringa montada. Si el volumen es elevado, es necesario unir un tubo de extensión y una llave de tres vías al catéter (lo ideal) o a la aguja para evitar que se produzca neumotórax. Si solamente se logra un volumen mínimo, la prioridad es el análisis de citología (Schwendenwein, 2017).

Hay que tener en cuenta que las radiografías previas a la abdominocentesis son útiles para descartar otras condiciones en las que este procedimiento está contraindicado, como por ejemplo hemangiosarcoma esplénico, piómetra, preñez y megabladders. Debe vaciarse la vejiga previamente para evitar una cistocentesis accidental. Se realiza una preparación quirúrgica en un área del cuerpo que tiene el ombligo como centro. La punción se lleva a cabo 2 cm delante o detrás de la cicatriz umbilical, sobre la línea media, mientras el animal está en decúbito lateral o en estación. Para penetrar el abdomen, se pueden emplear agujas de calibre 20 a 22 (de una a una y media pulgadas), de calibre 16 a 20 (de una y media a dos pulgadas), "butterfly" de 19 G o un catéter.

Se perfora y, al empezar a salir el fluido, se conecta una jeringa de 3 o 6 ml aspirando con suavidad. Si no se logra obtener líquido, es posible llevar a cabo un lavado peritoneal o una abdominocentesis que abarque los cuatro cuadrantes, usando el ombligo como punto de referencia. Está contraindicada la práctica en situaciones donde se sospeche de neoplasia; se lleva a cabo con el animal en posición de decúbito dorsal, se introduce un catéter de gran tamaño y se aplican 20 ml/kg de peso corporal de solución salina tibia y estéril. Después, el animal es girado hacia ambos lados y masajeado para que el líquido cubra todo su abdomen; por último, se extrae el líquido para ser evaluado (Schwendenwein, 2017).

Con respecto al líquido pericárdico, es preciso anestesiarse localmente al paciente y sedarlo para impedir la perforación cardíaca o la laceración de la arteria pulmonar o coronaria. Se prepara quirúrgicamente el área entre la tercera y la octava costilla del lado derecho, en el tercio medio a inferior, y se ubica al paciente de lado izquierdo (decúbito lateral) o en decúbito esternal. La punción se lleva a cabo en la unión costochondral, específicamente en el cuarto o quinto espacio intercostal, usando un catéter con un diámetro de 16 a 18, y una válvula de tres vías conectada a una jeringa de 30 o 60 ml.

Durante la perforación de la pared torácica, es necesario mantener una presión negativa en la jeringa. La aguja debe moverse con cuidado hacia el corazón hasta que encuentre resistencia (pericardio). Cuando la aguja acceda al saco pericárdico, se sentirá una liberación y frecuentemente aparecerá un destello de sangre (Valenciano, 2020).

Las siguientes pruebas fundamentales deben llevarse a cabo con los fluidos de las efusiones y con la información que proporcionan, y su tratamiento e interpretación no varían dependiendo de la cavidad de donde provengan:

- a. análisis de las propiedades a nivel macroscópico (volumen, color, turbidez, olor y viscosidad);
- b. recuento de células nucleadas, por métodos automáticos con contadores celulares electrónicos o por métodos manuales con un hemocitómetro; aunque también puede estimarse en la extensión citológica, siempre que el líquido no se haya centrifugado;

- c. concentración de proteínas totales mediante refractometría, espectrofotometría o análisis automatizado, o de manera semicuantitativa usando tiras reactivas en orina, utilizando el sobrenadante que se obtiene tras centrifugar la muestra;
- d. en ocasiones, puede ser necesario llevar a cabo algunas determinaciones bioquímicas;
- e. se lleva a cabo un análisis citológico para establecer un diagnóstico concreto. Es un procedimiento que tiene una gran utilidad para el diagnóstico, puesto que la colecta es considerada un signo clínico y no una enfermedad primaria. La interpretación citológica de este estudio es extremadamente difícil porque exige un conocimiento profundo sobre las distintas clases celulares y porque se observa una gran variabilidad dentro de la misma población y similitudes entre poblaciones celulares distintas (Schwendenwein, 2017).

Los descubrimientos del análisis citológico pueden coincidir con diversos procesos:

1. infecciosos (pleuritis, peritonitis, peritonitis infecciosa felina, piotórax),
2. inflamatorios de abscesos cerrados o de órganos intracavitarios,
3. Neoplásicos (mastocitomas, hemangiosarcomas, adenocarcinomas, carcinomas, linfomas, mesoteliomas),
4. autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico.
5. Lesiones traumáticas (ruptura de vías biliares, hemoperitoneo, uroabdomen, quilotórax),
6. Hemodinámicos (hipertensión portal, hipoproteinemia, insuficiencia cardíaca congestiva).

Es necesario realizar la evaluación de la muestra lo más pronto posible para impedir que las células degeneren. Si las muestras se mandan a un laboratorio de referencia, los tubos tienen que ser enviados refrigerados y acompañados con portaobjetos listos en el instante de la recolección, con el objetivo de conservar la morfología celular y, si es factible, frotis de sedimento (Martínez E. , 2008).

La manera de llevar a cabo las extensiones citológicas cambia en función del conteo celular o de las propiedades macroscópicas del fluido que se obtiene. La técnica de frotis sanguíneo

se usa para hacer un frotis directo en muestras muy celulares; la técnica de concentración o el frotis del sedimento de una muestra centrifugada, usando la técnica de aplastamiento o extensión del frotis sanguíneo, son recomendables para muestras con poca celularidad. Las muestras pueden ser centrifugadas durante 5 minutos a 1500 rpm para conseguir el sedimento que se usará para elaborar un frotis.

Si se encuentra disponible, es posible el uso de una citocentrífuga. En ella, se introduce un volumen pequeño de líquido y las células van a parar directamente en un único punto del portaobjetos, formando una monocapa. Esto permite obtener preparaciones de gran calidad que hacen más visibles los rasgos del citoplasma y preservan la morfología celular sin alteraciones. El frotis se deja secar al aire y posteriormente se tiñe con una tinción hematológica, siendo las de base metanólica de Romanowsky las más adecuadas. En caso de ser requerido, otras tinciones como la azul de toluidina, Ziehl-Neelsen, rojo Sudán o la tinción de Gram pueden resultar útiles (Vap & Sprague, 2021).

Uno de los desafíos más importantes del citólogo es el análisis de las efusiones. Mediante las evaluaciones microscópicas, se pueden distinguir las poblaciones celulares al examinar la clase celular más abundante y cómo están distribuidos los otros tipos celulares, así como también detectar neoplasias malignas, verificar si existen o no microorganismos y material extraño (Vap & Sprague, 2021).

Es improbable que se aspire el escaso líquido de las cavidades en condiciones normales, puesto que, si no hay colecta, no es recomendable tomar muestras y también es muy complicado. En el líquido normal, se pueden ver células mesoteliales en reposo y una cantidad reducida de macrófagos, neutrófilos y linfocitos pequeños. La apariencia de las células tumorales está determinada por las características exfoliativas del tumor específico. Cuando existe una inflamación o incremento de líquido en la cavidad del cuerpo, el mesotelio se vuelve reactivo o hiperplásico con facilidad.

La gran variabilidad de las células que se encuentran normalmente en los fluidos orgánicos, especialmente las mesoteliales, puede desorientar al citólogo, porque es posible que confunda muchos cambios reactivos con alteraciones neoplásicas. Las células epiteliales y me-

soteliales tienen la capacidad de presentar atributos similares, lo que complica su distinción (Schwendenwein, 2017).

Las siguientes son las estructuras y células que se pueden observar a través de la observación de efusiones:

Neutrófilos: suelen estar presentes en el líquido normal en cantidades muy bajas o no están presentes, pero se incrementarán con la acumulación crónica de líquido o la inflamación. Citológicamente, se pueden distinguir dos tipos de neutrófilos:

- a. Degenerados, cuyo citoplasma necesita ser analizado para detectar bacterias fagocitadas y se recomienda hacer un cultivo si estas son visibles en los frotis.
- b. No degenerados, indicativos de inflamación no séptica; no obstante, estos neutrófilos pueden estar relacionados con bacterias que no generan toxinas poderosas (como *Actinomyces* spp.), así como con agentes infecciosos (como *Ehrlichia* y *Toxoplasma* spp.) y una variedad de hongos.

Un descubrimiento frecuente en los neutrófilos viejos es la picnosis nuclear y la hipersegmentación, y estos con frecuencia son fagocitados por macrófagos (citofagia). Los neutrófilos tóxicos, que se producen en la médula ósea como respuesta a la inflamación y a la granulopoyesis acelerada, también pueden encontrarse en las efusiones (Valenciano, 2020).

Las células mesoteliales se activan con facilidad, multiplicándose y desprendiéndose cuando hay inflamación o acumulación de líquidos de cualquier tipo, y recubren las cavidades. Es frecuente encontrar un mayor número de grupos de células mesoteliales en la reactividad. En las efusiones, se encuentran en cantidades moderadas o bajas y pueden verse como células individuales o agrupadas, de tamaños variables y parecidas a las células epiteliales. Se caracterizan por ser grandes y redondas, tener bordes celulares bien definidos, un núcleo central que es redondo o levemente ovoide, con una cromatina de patrón reticular fino y uno o dos nucléolos también redondos. El citoplasma tiene un color azul claro a oscuro en cantidades moderadas.

Un borde indentado (ribete) o una corona citoplasmática "con flecos" de color rojo a rosa, que forma el glucocáliz de las células mesoteliales que se han exfoliado recientemente, puede

estar presente en las células mesoteliales reactivas. Esto contribuye a su identificación y a distinguirlas de los macrófagos. Las células multinucleadas o binucleadas y las figuras mitóticas son observables de manera ocasional, dado que son células en proceso de proliferación. Además, puede mostrar anisocitosis y anisocariosis con un patrón uniforme de cromatina y nucléolos prominentes, lo cual puede dar lugar a confusiones con células neoplásicas (Vap & Sprague, 2021).

Deben diferenciarse del adenocarcinoma o mesotelioma, ya que tienen la capacidad de absorber lípidos del líquido de efusión y adquirir propiedades de células secretoras. Para ello, se deben examinar de manera crítica las poblaciones celulares en busca de indicios de malignidad. Normalmente, muestran características mesenquimatosas y epiteliales, desarrollando morfología fibroblástica o epitelial y actividad fagocítica cuando son estimuladas de manera específica por la inflamación. En la IHQ, expresan filamentos intermedios de vimentina, citoqueratina y desmina (Valenciano, 2020).

Los macrófagos presentes en las efusiones tienen similitudes con los tisulares. Son células grandes y redondas, con un citoplasma que tiende a ser de color gris pálido o azul claro y que frecuentemente está vacuolado o contiene materia fagocitada (como células, microorganismos o residuos). El núcleo es redondo, ovalado o tiene forma de frijol; presenta un patrón de cromatina reticular condensada y pequeños nucléolos en forma circular (Valenciano, 2020).

Los linfocitos se encuentran en las efusiones en cantidades reducidas y son más frecuentes en los gatos que en los perros. Se trata de las células que predominan en las efusiones quilosas y linfocíticas, así como en las que son consecuencia de una neoplasia linfoide. Los linfocitos medianos y pequeños se verán parecidos a los linfocitos periféricos, con un citoplasma azul de escasa cantidad, un núcleo redondo que ocupa casi toda la célula, una cromatina densa en cuanto a patrón y una relación N:C uniformemente elevada. Los linfocitos reactivos, que suelen ser de mayor tamaño y con un citoplasma basófilo más denso, así como un aclaramiento perinuclear que les otorga un aspecto plasmocitoide, pueden observarse en las efusiones inflamatorias (Martínez E. , 2008).

El tamaño de las células plasmáticas es parecido al de los linfocitos pequeños. Estas células tienen una cromatina nuclear más densa, un citoplasma azul en abundancia y, por lo general, un área perinuclear clara (aparato de Golgi). Algunas están presentes en efusiones inflamatorias y su presencia está relacionada con la cronicidad (Martínez E. , 2008). También pueden observarse otros elementos en las efusiones. Los eosinófilos, mastocitos, eritrocitos, células neoplásicas y microorganismos pueden observarse en las efusiones.

5.3. El rol del patólogo veterinario en el equipo multidisciplinario.

La salud animal y la seguridad alimentaria mundial dependen en gran medida de la patología veterinaria. Es importante tener patólogos veterinarios certificados, competentes y capacitados debido a los avances tecnológicos y al aumento en la comprensión de las enfermedades en animales. No obstante, en la literatura científica reciente se ha discutido la efectividad de los métodos educativos contemporáneos en el campo de la patología veterinaria.

Se considera importante desarrollar competencias profesionales en el campo de la patología veterinaria, como la habilidad para llevar a cabo necropsias con el fin de diagnosticar enfermedades en animales, analizar lesiones visibles a simple vista y bajo un microscopio en investigaciones histopatológicas, además de comunicarse empáticamente con los propietarios de los animales y otros expertos en salud animal.

La educación avanzada en patología veterinaria es crucial para mejorar el bienestar animal. Profesionales bien formados pueden identificar y tratar enfermedades de manera más eficaz, lo que se traduce en una mejor calidad de vida para los animales. La patología veterinaria juega un papel esencial en la prevención de zoonosis, enfermedades que pueden transmitirse de animales a humanos. Una educación efectiva en este campo es vital para proteger la salud pública (Sandoval et al., 2024).

La educación en patología veterinaria promueve además una conciencia ética y un compromiso más altos en la gestión y el bienestar de los animales, lo que representa un valor significativo para la sociedad. Estudiar la especialidad de patología veterinaria, que ayuda a progresar el saber en este ámbito. Esto abarca la investigación de patologías forenses, el estudio de enfermedades y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos.

La patología veterinaria se interseca con otras áreas de estudio, como la biología molecular, la epidemiología y la genética, entre otras. La especialización fomenta un enfoque interdisciplinario que mejora el saber científico en general. Para formar investigadores capaces de llevar a cabo investigaciones innovadoras y aportar al progreso científico en campos vinculados con la salud y la medicina animal, es esencial tener una formación sólida en patología veterinaria.

El mercado laboral para los veterinarios está en permanente cambio, con una demanda en aumento de habilidades especializadas. La clave para ajustarse a estas necesidades y asegurar que haya profesionales muy capacitados en el área es investigar y reforzar la capacitación en patología veterinaria.

El trabajo en equipo eficaz entre los y las diversos/as profesionales que participan en la atención es necesario debido a la creciente complejidad de las necesidades en el proceso de salud-enfermedad-atención-cuidado (PSEAC), superando las limitaciones profesionales impuestas por la formación centrada en competencias específicas de cada disciplina. Por lo tanto, es fundamental que se dé prioridad al desarrollo de habilidades interprofesionales durante los períodos de formación de posgrado, especialmente en el sistema de residencias. Esto supone que se adopte una perspectiva comunicativa y colaborativa, siempre enfocada en el individuo, su familia y la comunidad, teniendo en cuenta e incorporando el entorno donde se desenvuelven.

La capacitación de los y las profesionales de la salud debe incluir estrategias educativas que promuevan la comunicación, el aprendizaje en conjunto, la empatía y la claridad de roles para conseguirlo, particularmente en el marco de la educación interprofesional (Mansilla et al., 2025).

El aumento en la complejidad de las necesidades del PSEAC no solo se debe a la variedad de factores, sino también a cómo estos interactúan entre sí de manera dinámica e incierta. Esto exige un enfoque que surja desde el ámbito complejo de la salud. Esta perspectiva teórica sostiene que los problemas de salud son fenómenos emergentes, producto de la interconexión no lineal entre sistemas ambientales, sociales, políticos y biológicos.

La perspectiva social de la salud supone una determinación que se suma a la definición general de lo social, sobrepasando la integración de variables sociales independientes para encontrar una sola interpretación de las conductas globales, como la economía y la política, y su repercusión en la salud poblacional.

En este contexto, la idea del "cuidado" se convierte en fundamental dentro de la Atención Primaria de la Salud (APS), resaltando un enfoque integral y extenso de la salud que va más allá de las prácticas dominantes de "atención". La "atención" se caracteriza por la integralidad, el fomento de vínculos simétricos, horizontales y participativos con el paciente, su familia y la comunidad y por la exigencia de intersectorialidad.

La salud no es únicamente la falta de enfermedades o la disponibilidad de servicios médicos, sino que se trata de un estado de bienestar situado en un ámbito dinámico de relaciones, influencias e intereses. En este lugar, varios actores interactúan, compiten y determinan qué es la salud y cómo se deben repartir sus recursos, configurando las condiciones de salud de una población mediante elementos como el capital (económico, simbólico y social) y las disparidades sociales.

Para producir salud de manera efectiva es necesario combinar acciones sanitarias con no sanitarias, además de contar con la cooperación entre diferentes conocimientos. El paradigma "Una Salud" (One Health) es la representación más significativa de este requerimiento de integración. Se conoce como "Una Salud" (One Health) a la perspectiva que se ha tomado a nivel global, con el fin de incorporar y mejorar de forma sostenible la salud humana, animal y de los ecosistemas. La cooperación entre Medicina General y Veterinaria al tratar problemas complejos como las zoonosis, la resistencia antimicrobiana o las enfermedades transmitidas por vectores se justifica teóricamente en este paradigma transdisciplinario, que entiende que la salud humana, animal y ambiental no puede separarse.

Enfrentar los problemas de salud desde este punto de vista supone aceptar la naturaleza polifacética del área, fomentando la colaboración entre disciplinas y el diseño de estrategias preventivas y promocionales que tengan en cuenta todos los factores que intervienen en este intrincado espacio social. La educación interprofesional (EIP) es una estrategia pedagógica es-

encial que capacita a los profesionales de la salud y a los estudiantes para trabajar en equipos de colaboración. Su objetivo es mejorar sus habilidades y su conocimiento, asegurando así una colaboración eficaz. La EIP es un elemento estratégico que contribuye a compensar la escasez de profesionales y es crucial para dotarlos de las herramientas necesarias para que puedan atender las complejas y fluctuantes necesidades sanitarias de los individuos y sus comunidades.

La definición de la EIP va más allá de la mera coexistencia de expertos. Es un proceso dinámico que se fundamenta en una tríada de relaciones:

Aprender CON diferentes profesiones: Supone la participación mutua y activa en experiencias de aprendizaje, fomentando así el desarrollo de destrezas para trabajar en equipo y la cooperación entre los participantes.

Aprender acerca de otras ocupaciones: Se concentra en entender los papeles, las responsabilidades, las habilidades particulares y los puntos de vista de otras disciplinas, lo que es esencial para tener una claridad de roles efectiva.

Aprender a partir de otras profesiones: Es la etapa más profunda, en la que los participantes adquieren conocimientos y perspectivas únicas de los marcos teóricos y las prácticas de otras disciplinas, lo que mejora su propia práctica profesional.

Esta tríada simboliza un paradigma de aprendizaje novedoso que es diferente del modelo anterior uniprofesional, en el que la capacitación se realizaba sin un marco disciplinar y los profesionales aprendían sobre otros roles, pero carecían de la interacción colaborativa necesaria para la complejidad de la práctica contemporánea.

La finalidad principal de la EIP es propiciar una transformación en la identidad profesional, guiando a los participantes hacia una identidad colaborativa, en vez de que se enfoquen solamente en su disciplina. No se limita solamente a crear estados de ánimo positivos o colaborativos por un tiempo, sino a incorporar las habilidades de comunicación, empatía y respeto mutuo como características estables y duraderas en la práctica. Estas son fundamentales para tratar la complejidad del Proceso Salud-Enfermedad-Atención-Cuidado (PSEAC) mediante perspectivas como "Una Salud".

5.4. Telepatología y nuevas fronteras en el diagnóstico remoto.

En estos tiempos, las tecnologías emergentes que fomentan la atención médica a distancia y la telemedicina son de gran relevancia, pues tienen un papel fundamental en el mejoramiento de la calidad, eficiencia y accesibilidad de los servicios sanitarios. Permiten que los pacientes y los profesionales médicos intercambien información y se comuniquen sin necesidad de estar juntos en un mismo sitio.

La telemedicina surge como una solución esencial para vencer obstáculos geográficos y asegurar el acceso a la atención médica, en particular en zonas apartadas o con escasez de recursos, en un mundo donde la movilidad, la conectividad y la globalización están creciendo continuamente (Correa, 2022). Para optimizar el diagnóstico, la terapia y el seguimiento de enfermedades, se están incorporando en la telemedicina tecnologías emergentes como la inteligencia artificial, la realidad virtual y el Internet de las Cosas (IoT).

En Ecuador, la telemedicina ha comenzado a recibir interés como una alternativa para optimizar el acceso a los servicios médicos, en particular en áreas que están geográficamente alejadas. Según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2023), aunque se han puesto en marcha proyectos piloto de telemedicina en hospitales y centros sanitarios, todavía existen obstáculos relacionados con la formación del personal médico y la infraestructura tecnológica.

En Ecuador, el desarrollo de tecnologías emergentes como la telemedicina móvil, los sistemas de inteligencia artificial para diagnósticos médicos y las plataformas de monitoreo a distancia está tomando fuerza. Los estudios realizados sobre el tema subrayan la relevancia de ajustar estas tecnologías a las exigencias particulares del sistema de salud en Ecuador, teniendo en cuenta elementos como el acceso y la diversidad cultural (SRRADIO, 2024).

Las TIC han transformado la medicina veterinaria al posibilitar diagnósticos más rápidos y tratamientos más precisos, además de optimizar la gestión de entidades veterinarias y elevar la calidad de vida de los animales. La medicina veterinaria es una rama crucial y en constante transformación que va más allá de la atención a los animales domésticos, pues abarca la seguridad alimentaria, el bienestar social, la salud pública y la protección de la biodiversidad.

En estas condiciones, las tecnologías modernas aumentan significativamente su habilidad para diagnosticar, prevenir y tratar. Para evaluar el futuro de la profesión, es necesario que se reconozca su papel estratégico a nivel social y su potencial tecnológico para seguir fomentando la prosperidad y el bienestar humano (Iglesias & Beker, 2018).

En muchos países, ya se está utilizando tecnología avanzada para el diagnóstico precoz de enfermedades en animales, mediante la minería de datos para manejar información confusa e incompleta. Alemania, Rusia y Estados Unidos tienen como objetivos fundamentales la prevención y el tratamiento de enfermedades. Para esto, emplean modelos matemáticos que se sustentan en información obtenida a través de experimentos (Muhamediyeva, et al, 2023). Se pueden citar, entre otros estudios científicos, los que se ocupan del empleo de la inteligencia artificial en la agricultura, el diagnóstico, la educación, la industria y el cuidado de animales domésticos. En este contexto, el diagnóstico por imagen ha ganado gran importancia para detectar, clasificar y segmentar anomalías, gracias a las imágenes obtenidas de lesiones como metástasis o nódulos pulmonares (Appleby & Basran, 2022).

La teledetección vital es otra instancia de cómo se aplican las tecnologías emergentes en veterinaria. Esta tecnología, que combina los sensores portátiles con las imágenes adquiridas por medio de radar, rayos infrarrojos y visión artificial, permite obtener datos relevantes para establecer la salud de los pacientes animales, incluso sin tener contacto directo. Así, se posibilita la detección de las enfermedades desde sus comienzos, además de que es posible seguir el progreso de las enfermedades crónicas y llevar a cabo investigaciones (Zhao et al, 2025).

Simultáneamente, la nanotecnología permite proporcionar soluciones efectivas y avanzadas en lo que respecta a diagnósticos, vacunas, ingeniería de tejidos y tratamientos. Dado que permite la administración de medicamentos con dosis bajas y precisas, su uso es factible en áreas como la producción, la salud, la nutrición y el cuidado animal. Esto reduce el tiempo de retiro y los desechos en animales de granja. Además, se ha investigado para tratar enfermedades graves y dirigir agentes terapéuticos a áreas afectadas (El-Sayed & Kamel, 2020).

Asimismo, la calidad diagnóstica en veterinaria ha mejorado de manera significativa gracias a los métodos de imagenología anatómica más avanzados, como son la PET, SPECT, TC y RM,

además de sus combinaciones (PET/TC, PET/RM o SPECT/TC). Estas tecnologías hacen posible la generación de representaciones tridimensionales que sirven para el diagnóstico clínico y el análisis de la anatomía. Sin embargo, enfrentan desafíos relacionados con la seguridad y, a medida que su disponibilidad aumenta, las expectativas de los veterinarios como clientes se han elevado (Yitbarek & Dagnaw, 2022).

Asimismo, la impresión 3D en el área de la veterinaria crea soluciones a medida, como implantes, aparatos para diagnósticos y guías quirúrgicas, lo que aumenta la precisión de los tratamientos. Los casos incluyen sistemas de fundoscopia a precios razonables, cráneos personalizados para tumores en el cerebro y tratamientos para fracturas o lesiones. Se estima que, en el futuro, numerosas clínicas veterinarias contarán con impresoras 3D para brindar un servicio superior a los animales (Gyles, 2019).

Incorporar la telemetría y el Internet de las Cosas (IoT) en la veterinaria moderna supone una transformación fundamental, que permite pasar de una práctica médica reactiva, centrada en la intervención después de que se presentan los síntomas, a un manejo proactivo y predictivo, basado exclusivamente en datos objetivos. Las innovaciones se enlazan mediante la construcción de un ecosistema tecnológico de tres niveles: la recolección de datos, su transmisión sin cables y el análisis inteligente de la información. De este modo, se mejora el bienestar animal en contextos clínicos y productivos (Blog veterinaria el buen pastor, 2026).

El proceso se inicia en la capa de captura, donde el hardware especializado transforma la forma de interactuar con el paciente. Se emplean sensores no invasivos, como los wearables o los dispositivos implantables, en vez de las prácticas convencionales que pueden causar estrés por la manipulación o el cableado. Algunos de ellos son: los collares inteligentes, que pueden rastrear ciclos de sueño y actividad, así como patrones de rumia en el ganado; los arneses biométricos, que miden la temperatura superficial, la frecuencia respiratoria y los electrocardiogramas (ECG); y los sensores subcutáneos o bolos ruminales, que hacen posible una medición interna constante de variables importantes como el pH y la temperatura térmica profunda (Lustgarden, et al, 2020).

Después, la capa de conectividad asegura que este flujo de información se transforme en una herramienta provechosa a través de la transmisión en tiempo real. El sistema asegura que los datos biométricos fluyan sin interrupciones desde el animal a los centros de control por medio de protocolos de comunicación que se ajustan a las exigencias del ambiente, incluyendo Bluetooth y Wi-Fi para clínicas urbanas, y redes de largo alcance y bajo consumo, como LoRaWAN o NB-IoT, en grandes áreas rurales.

El proceso concluye con la administración de la situación, que es liderada por el software, el cual funciona como el cerebro del sistema. La nube almacena la información masiva, donde los algoritmos de inteligencia artificial analizan las tendencias y descubren irregularidades que podrían ser pasadas por alto por el ojo humano. Este procesamiento finaliza con una interfaz de usuario que posibilita que el veterinario reciba alertas en su dispositivo móvil de forma instantánea cuando un parámetro vital se sale del rango fisiológico habitual. Así, la telemetría utilizada en veterinaria no solo optimiza la exactitud del diagnóstico, sino que además mejora el rendimiento operativo y asegura una pronta intervención médica frente a cualquier problema de salud animal (Lustgarden, et al, 2020).

La atención a las mascotas necesita herramientas que garanticen la sanidad, la seguridad y el seguimiento clínico. La oportunidad de registrar señales fisiológicas y de comportamiento en situaciones reales a través de rastreadores y sensores vestibles, utilizando acelerometría y aprendizaje automático, se ha vuelto más fácil. Esto, a la vez, posibilita que esos datos se combinen con registros clínicos estructurados para apoyar decisiones informadas (Redmont, et al, 2024).

La documentación científica más reciente propone soluciones económicas para monitorear y cuidar la salud de las mascotas. El sistema que Zahari y Baharuddin (2023) describen es uno de los casos, el cual utiliza un microcontrolador ESP32, un sensor MPU6050 para la identificación de movimiento, un dispositivo Neo 6M para la localización GNSS y un DHT11 para medir la humedad y la temperatura. La recolección, el almacenamiento, el procesamiento y la difusión de datos clínicos y de bienestar se centralizan en un sistema veterinario; estos son valiosos para atender enfermedades, examinar tendencias y ayudar a tomar decisiones. La bibliografía

de la informática veterinaria insiste: es esencial tener historias clínicas organizadas y que sean susceptibles de ser compartidas (Lustgarden, et al, 2020).

El acceso a recordatorios sobre cuidados preventivos y expedientes electrónicos ayuda a que los pacientes sean atendidos de forma constante, se mantenga el control sobre las enfermedades crónicas y se organicen los recursos. El análisis predictivo es enfatizado por marcos de gestión como RIVIMS para priorizar las citas y hacer un uso eficiente de los recursos (Iqbal et al., 2021).

La delimitación de geocercas con alertas y el seguimiento continuo son posibles gracias a la geolocalización, y su combinación con acelerometría hace más fácil la identificación de anomalías y la comprensión de comportamientos (Redmont, et al, 2024). Para despliegues de bajo consumo, las redes LPWAN (p. ej., Sigfox/LoRaWAN) han mostrado viabilidad en entornos extensos y multiespecie (Wild et al., 2023).

En el estudio de Hernández et al (2026), se describe el concepto de un sistema de información integral para la atención de las mascotas que incluye geolocalización, dispositivos del Internet de las Cosas (IoT) e historia clínica veterinaria electrónica en todo el país. El asunto que se investiga es la división de datos clínicos y de seguimiento en entornos médicos y domésticos. Entre los resultados previstos se encuentran el fortalecimiento de las políticas públicas (por ejemplo, las campañas y la vigilancia), la disminución de pérdidas por extravío mediante análisis de actividad y geocercas, el seguimiento del cuidado a través de registros electrónicos y una detección más temprana de sucesos vinculados a la salud.

En la veterinaria contemporánea, el empleo de tecnologías digitales y sistemas de supervisión remota ya no es una innovación prospectiva, sino un elemento esencial para garantizar la eficacia en términos productivos y el bienestar de los animales. La utilización de estos recursos proporciona ventajas esenciales que abarcan desde la clínica de animales pequeños hasta la gestión de la industria ganadera a gran escala, lo que permite una intervención médica más fundamentada y exacta (Rosado et al., 2025).

La supervisión clínica y posquirúrgica es uno de los beneficios más significativos. El uso de sensores inalámbricos para supervisar a pacientes en estado crítico o en proceso de recu-

peración elimina la necesidad de intervención humana constante, lo que disminuye el llamado "efecto de la bata blanca", que puede alterar las constantes vitales debido al estrés del manejo. Cuando el animal está más tranquilo, es posible detectar de manera oportuna los cambios hemodinámicos, las arritmias o los picos de fiebre, lo que aumenta considerablemente las posibilidades de recuperación (Yitbarek & Dagnaw, 2022).

Detectar a tiempo las enfermedades en el ámbito de la producción animal es una ventaja ética y competitiva que no puede ser negada. Los sistemas digitales permiten la identificación de cambios delicados en los patrones de movimiento o en las fluctuaciones térmicas que suceden días previos a la aparición de síntomas clínicos evidentes. Un caso paradigmático es el uso de sensores de rumia en vacas lecheras, los cuales pueden predecir alteraciones metabólicas antes de que la curva de producción disminuya. Esto permite implementar tratamientos preventivos que disminuyen el gasto de medicamentos y las pérdidas económicas (Agronews, 2026).

La telemetría, por ser técnicamente exacta, también contribuye a la gestión reproductiva. Los criadores pueden determinar con precisión el momento ideal para llevar a cabo la inseminación artificial al notar un aumento en la actividad física que es propia del celo o estro. Esta optimización, además de aumentar la tasa de éxito en la concepción, disminuye notablemente los "días abiertos" en las granjas, lo que ayuda a optimizar la sostenibilidad del ciclo de producción (Durán, 2025).

Desde un punto de vista etológico, estas herramientas permiten examinar la conducta natural sin que el observador interfiera en ella. La indagación automatizada de la movilidad y los lapsos de descanso posibilita el reconocimiento de comportamientos estereotipados o grados de estrés térmico, lo que proporciona datos objetivos para implementar modificaciones inmediatas en la mejora del ambiente y la gestión del entorno, asegurando así un mayor grado de bienestar animal.

La relación entre el veterinario y los propietarios de animales de compañía ha cambiado a causa del aumento de la telemedicina y del control remoto. Las herramientas de IoT permiten la elaboración automática de informes semanales en circunstancias de enfermedades crónicas, como las cardiopatías degenerativas, por ejemplo. La constante circulación de información

permite que el veterinario cambie los protocolos terapéuticos desde el centro clínico, de manera dinámica y personalizada, lo que reduce la necesidad de traslados frecuentes y garantiza una calidad de vida ideal para el paciente en su casa (Dyndyn, 2024).

La combinación de estas herramientas no solo eleva la salud y el índice de supervivencia de los animales; además, mejora los costos operativos para las clínicas y la rentabilidad para quienes producen productos agropecuarios.

Los biosensores son otra tecnología empleada en veterinaria. Estos dispositivos analíticos comprenden biomoléculas y/o material biológico (por ejemplo, anticuerpos, enzimas, tejidos, proteínas, aptámeros, antígenos o ácidos nucleicos), y están conectados e integrados a un microsistema de transducción o a un transductor fisicoquímico (el cual puede ser mecánico, óptico o electroquímico) (Lascka et al., 2007).

Un biosensor cuenta con un bioreceptor que detecta un analito y, mediante un transductor, convierte la reacción biológica en señales eléctricas, ópticas o mecánicas equivalentes. El sector de la alimentación, el medioambiental y el biomédico son las tres áreas principales en las que se han usado los biosensores (Su et al, 2011). Así, un biosensor es un transductor de tipo físico-químico que funciona en una capa selectiva y produce señales eléctricas que pueden ser registradas cuando se detectan estímulos químicos. Para el reconocimiento biológico en la producción de biosensores, se emplean ciertos elementos, incluyendo: células, enzimas, anticuerpos, tejidos, cofactores o microorganismos (Johnson & Mutharasan, 2012).

Los biosensores tienen la posibilidad de clasificarse según su tipo en transductores y bioreceptores. Las siguientes son seis categorías esenciales de bioreceptores: Células, ADN, compuestos enzimáticos, biomiméticos e inmunológicos, así como aptámeros (Veluzamy et al., 2010).

Los sensores que utilizan polímeros biomiméticos constituyen una opción adicional para detectar bacterias de interés alimentario y biológico, mediante técnicas visuales y espectroscópicas. Este tipo de sensor puede emplearse para determinar la frescura de los alimentos y para usar polímeros conjugados biocrómicos. Estos últimos se crean con características ópticas adecuadas para la biodetección, lo que significa incorporar componentes de las membranas

celulares activas desde el punto de vista biológico en el polímero. Esta clase de materiales imitan la membrana celular y posibilitan el reconocimiento de microorganismos patógenos por medio de técnicas colorimétricas.

Además, se ha utilizado para detectar el virus de la gripe y las toxinas producidas por bacterias. Aunque en años recientes se han llevado a cabo diversas investigaciones sobre biosensores que emplean compuestos biomiméticos, la mayor parte de estas se ha enfocado en detectar de manera directa microorganismos patógenos y solamente algunos han sido usados para controlar microbiológicamente las muestras alimentarias (Veluzamy et al., 2010).

La capacidad de transformar señales biológicas complejas en flujos de datos que se entienden en tiempo real es el efecto clínico más significativo de estos sensores. Mediante el uso o la adherencia de parches cutáneos inteligentes, el médico puede monitorizar constantemente parámetros como la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca y la variabilidad del intervalo R-R. Esta vigilancia continua permite identificar biomarcadores digitales de dolor o malestar que suelen ser encubiertos por el instinto de supervivencia en muchas especies. Así, es posible realizar una terapia o analgésica mucho antes de que la condición clínica se agrave (Durán, 2025).

La puesta en marcha de sistemas de monitoreo continuo ha dado inicio a una etapa de medicina personalizada en veterinaria, que se basa en la habilidad para determinar una "línea base" individual. Desde un punto de vista técnico, este concepto es esencial porque los rangos fisiológicos presentan una variabilidad significativa no solo entre especies, sino también entre razas y etapas de desarrollo. El médico, al recopilar datos de manera continua, se enfoca en las tendencias específicas del paciente y deja de depender de promedios poblacionales generales. Esto posibilita detectar desviaciones patológicas con una mayor sensibilidad diagnóstica (Dyndyn, 2024).

Una de las áreas más relevantes es la identificación del dolor silencioso. Debido a su instinto de supervivencia, los animales tienden a esconder las señales de malestar, lo que ha complicado el tratamiento de enfermedades crónicas a lo largo de la historia. Sin embargo, el monitoreo constante posibilita la identificación de cambios sutiles en la variabilidad de la frecuencia

cardíaca (VFC) y en los patrones del sueño. Estos biomarcadores digitales funcionan como indicadores objetivos de enfermedades como la osteoartritis, lo que permite que el veterinario ajuste los protocolos de analgesia antes de que se aprecie una clara pérdida funcional (El-Sayed & Kamel, 2020).



AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO TUMORAL

6

CAPÍTULO 6.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO TUMORAL

Omar Guillermo Calderón Valencia, Mariella Fernanda Chacón Morales,
Wilmer Wagner Alcívar Guadamud, Debbie Shirley Chávez García,
Christian Andrés Quinteros Freire, Narcisa del Carmen Coronel Bravo y
Israel Emilio Márquez Cabrera.

6.1. Inmunohistoquímica (IHC)

La IHQ (inmunohistoquímica) es un procedimiento de laboratorio que emplea técnicas especializadas para identificar marcadores concretos en los tejidos. Estas muestras de tejido se obtienen de un individuo, con lo que se facilita la detección exacta y la distribución de determinadas moléculas. Es una técnica esencial para identificar marcadores biológicos, como los tumorales, en muestras de fluidos o tejidos. La técnica se llama citoquímica cuando este estudio se lleva a cabo directamente sobre células aisladas (Puerta, 2026).

La IHQ, en esencia, es un método de laboratorio esencial que los médicos patólogos llevan a cabo y que combina diferentes campos como la inmunología (que se ocupa de aplicar anticuerpos concretos para identificar las moléculas), la bioquímica (encargada del estudio de las reacciones químicas en muestras y tejidos) y la histología (que investiga la estructura microscópica de los tejidos). La función principal de la IHQ es identificar la existencia y ubicación de moléculas específicas, sobre todo proteínas, a las que llamamos antígenos. En resumen, la inmunohistoquímica (IHQ) tiene como función identificar, reforzar y hacer visible un antígeno particular en una muestra biológica.

Estos antígenos están ubicados en el interior de las células que se van a investigar, sumergidos en la complicada estructura del tejido circundante. Se considera que este procedimiento es muy específico debido a que se fundamenta en la habilidad de los anticuerpos para identificar un antígeno (o marcador biológico) particular en la muestra. Los anticuerpos están hechos para interactuar exclusivamente con la proteína concreta que se quiere detectar, lo que asegura una identificación exacta.

Entre los marcadores específicos que descubre la técnica de la inmunohistoquímica, se encuentran los siguientes:

En el marco de un estudio inmunohistoquímico, los antígenos se refieren a proteínas u otras moléculas que están presentes en el tejido de la muestra. El sistema inmunológico reconoce este elemento como algo extraño o foráneo al organismo. Los antígenos pueden ser de distintas clases, pero los más frecuentes son los relacionados con agentes infecciosos como virus, bacterias, parásitos y hongos. No obstante, también pueden ser moléculas propias del cuerpo, como las presentes en células cancerosas o en tejidos que han sido trasplantados.

Las proteínas producidas por el sistema inmunitario de un individuo son los anticuerpos, que se activan cuando se detectan antígenos foráneos. Su papel es esencial en la defensa del organismo, pues se adhieren específicamente a los antígenos que causaron su fabricación.

Un marcador tumoral es un compuesto que se intenta identificar, sobre todo para diagnosticar y monitorear enfermedades de cáncer. Estas sustancias pueden encontrarse en fluidos corporales, como la orina, la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR), y también en tejidos sólidos. Su presencia o niveles anormales pueden ser un indicativo de que hay cáncer.

La serología es la disciplina que se ocupa del estudio de estas sustancias, en particular de los antígenos y anticuerpos que están presentes en el suero de la sangre. Por lo tanto, los análisis serológicos son exámenes de laboratorio que se realizan sobre muestras sanguíneas con el objetivo de identificar y medir la cantidad de estos antígenos y anticuerpos. En la detección de una extensa variedad de enfermedades alérgicas, infecciosas y autoinmunes, estas pruebas son esenciales.

La serología y la inmunohistoquímica también investigan las enzimas. Se trata de moléculas biológicas, por lo general de carácter proteico, cuya misión fundamental consiste en acelerar las reacciones químicas en el interior del organismo. Ellas transforman, mediante la reacción química, moléculas concretas llamadas sustratos en productos finales.

La IHQ puede ser considerada como el "mapa" que nos muestra la existencia y localización exacta de estas señales dentro del tejido. Las proteínas que identifica son los antígenos, que se pueden considerar como las señales a detectar. Por otro lado, la IHQ es el mapa que queremos conseguir y que señala la presencia y ubicación de dichas señales.

El procedimiento es similar a una cerradura y una llave. Los anticuerpos (AC) funcionan como las llaves, que son bien conocidas y forman la base del test. Estos anticuerpos (la llave) persiguen a su sustrato (el antígeno), que sería la cerradura. Los anticuerpos (Ac) pueden estar vinculados a una enzima particular o a un compuesto fluorescente. Si tienen una enzima, esta lleva a cabo una reacción bioquímica que utiliza un sustrato y produce un producto visible. Sí, por el contrario, tienen un material fluorescente que cambia de color al estar expuesto a una luz especializada. La aparición de una reacción y la modificación del color son indicativos de que existe, se halla en un lugar determinado y, en algunas ocasiones, que hay cierta cantidad de una proteína específica (antígeno) en una muestra de tejido.

Los resultados de la IHQ pueden ser reportados principalmente de dos maneras: cualitativa, si solo se señala si el antígeno buscado está presente o no (es decir, si es positivo o negativo), y/o cuantitativa, si se analiza cuán intensa fue la respuesta en la prueba; este último caso suele expresarse con escalas numéricas (por ejemplo, 0, +1, +2, etcétera).

Es importante resaltar que patólogos expertos son los que llevan a cabo y analizan estas pruebas. La histopatología (el estudio microscópico de los tejidos) se utiliza primero para evaluar las muestras, y el análisis inmunohistoquímico complementa esta evaluación inicial. La prueba de IHQ se efectúa utilizando una muestra de tejido, que puede ser tumoral o no, con el fin de establecer sus rasgos y su naturaleza. Aunque es menos frecuente, también puede indicarse en ciertas muestras de fluidos corporales como la sangre, según lo que se busque. Es muy recomendable realizar la IHQ en el análisis de la médula ósea (biopsia y aspiración de médula ósea).

La IHQ posibilita la identificación y descripción de un extenso rango de patologías, incluyendo las que no son cancerígenas y las cancerosas. Su contribución es particularmente importante en la identificación y descripción de diferentes formas de cáncer. Asimismo, posibilita un diagnóstico frecuente de varios tipos de tumores, entre los que se incluyen:

Los carcinomas son tumores malignos que surgen en las células epiteliales, las cuales están ubicadas en la cobertura de los tejidos. Los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas son ejemplos (como el cáncer mamario y el adenocarcinoma esofágico).

Los sarcomas son tumores malignos que brotan en los tejidos conectivos, como la grasa, los huesos, los músculos y los vasos sanguíneos (algunos ejemplos son el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el tumor del estroma gastrointestinal GIST).

Los linfomas, que son cánceres que surgen de las células que componen el sistema linfático. La IHQ posibilita la distinción de las diferentes variedades y subvariedades de linfomas, entre ellos el Linfoma no Hodgkin, el Linfoma de Hodgkin, el Linfoma de células B y el Linfoma de células T.

Los melanomas son tumores malvados que surgen en los melanocitos, las células responsables de generar los pigmentos dérmicos. El melanoma es el caso más famoso de esta clase de tumor.

Los tumores neuroendocrinos que se generan en células que secretan hormonas. La IHQ es esencial para identificar hormonas particulares que el tumor genera, como son la insulina, la serotonina y el glucagón.

Los tumores del cerebro (del sistema nervioso central), en relación a los cuales la IHQ es fundamental para clasificar diferentes tipos de tumores cerebrales, como meningiomas, gliomas y tumores neuronales.

Los tumores de células germinales, que tienen su origen en las células germinales primordiales. Los teratomas, el coriocarcinoma, los seminomas, los tumores del saco vitelino y el carcinoma embrionario son ejemplos de esto.

Es fundamental definir los objetivos que se quieren lograr al elegir una prueba para orientar o corroborar el diagnóstico de una enfermedad. La inmunohistoquímica (IHQ) tiene como objetivos:

Verificar la existencia de células cancerígenas o anormales en una muestra de tejido, lo cual es fundamental para determinar un diagnóstico.

- Establecer la clase concreta de cáncer, detectando los marcadores biológicos exclusivos que puede identificar la inmunohistoquímica. Un caso es la esplenomegalia masiva, que se origina por diferentes causas infecciosas y cancerosas.

- Clasificar y subclasificar los tumores, a través de la creación de información esencial para una clasificación precisa y detallada de los mismos. Esto tiene consecuencias directas en las tácticas terapéuticas y en el pronóstico del paciente.
- Evaluar factores predictivos y pronósticos al examinar la expresión de marcadores biológicos que revelan cómo podría comportarse la enfermedad (pronóstico) y qué probabilidad hay de que responda a tratamientos específicos (predictivo). La identificación de los receptores de progesterona y estrógeno (PR y ER) y la proteína PD-L1 en el cáncer mamario es un ejemplo claro.
- Determinar si un tumor es metastásico (que se ha propagado desde otra parte) o primario (donde nació).
- Determinar el origen de metástasis con primario desconocido al rastrear las células metastásicas, lo cual orienta tanto el diagnóstico como la terapia. Los tumores ocultos que se presentan con síndrome paraneoplásicos (SPN).
- Identificar metástasis pequeñas o encubiertas de células cancerosas que pueden no ser detectadas con otros métodos, descubriendo así metástasis que de otro modo serían ignoradas.
- Analizar el nivel de diferenciación del tumor, proporcionando información sobre cuán agresivas son las células tumorales, o sea, qué tanto se diferencian de las células normales; esto es un indicador crucial del comportamiento tumoral.
- Ofrecer datos acerca del pronóstico, la conducta del tumor, el desarrollo esperado de la enfermedad y su potencial progreso.
- Monitorear la reacción al tratamiento, ya que se pueden evaluar las variaciones en la expresión de los marcadores tumorales tras el comienzo del tratamiento. Esto posibilita que las terapias se modifiquen en función de la respuesta del paciente, como sucede con el tratamiento de cáncer de mama con antraciclinas.
- Reconocer dianas para terapias dirigidas, ya que la prueba puede identificar marcadores moleculares específicos que pueden ser el objetivo de tratamientos personalizados, lo cual permite terapias más eficaces.

La inmunohistoquímica (IHQ), pese a que se relaciona con el análisis de muestras tumorales, proporciona datos fundamentales para la caracterización y diagnóstico de varias patologías no tumorales, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, en las que determina patrones particulares de autoanticuerpos y depósitos inmunológicos en los tejidos. Asimismo, enfermedades infecciosas, en las que el agente infeccioso (bacterias, hongos, virus o parásitos) se identifica directamente en los tejidos comprometidos. Esto posibilita un diagnóstico etiológico exacto. Asimismo, enfermedades renales, para las que identifica depósitos glomerulares y otros indicadores biológicos particulares del daño renal, lo que ayuda a clasificar y manejar nefropatías.

La IHQ también ayuda a detectar proteínas anormales o acumulaciones patológicas en enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, donde pueden observarse ovillos neurofibrilares y placas amiloides.

La inmunohistoquímica (IHQ) es un instrumento esencial en la patología moderna, ya que va más allá de ser una mera técnica de diagnóstico y se transforma en un fundamento de la medicina personalizada. Su habilidad para identificar marcadores biológicos concretos en tejidos, ya sean tumorales o no tumorales, brinda información de gran valor a nivel celular y molecular. Esto posibilita que se escojan las estrategias de terapia más adecuadas y personalizadas, lo que, a la vez, hace que el tratamiento tenga un éxito mucho mayor. La exactitud y la gran especificidad son las que confieren el valor intrínseco de la prueba.

El procedimiento, ideado por Coons en 1941, es el que más cambios ha producido en la Anatomía Patológica en medio siglo, debido a su efecto favorable en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Sin embargo, existe una falta de conocimiento entre los médicos de asistencia en relación con las limitaciones y el alcance de esta técnica. Esto se revela cuando esperan que esta técnica les solucione problemas para interpretar resultados anatomopatológicos o en otra línea, así como cuando intentan lograr diagnósticos milagrosos sobre muestras no representativas de lesiones particulares.

A pesar de ser un método de estudio con una sensibilidad y especificidad elevadas, no está exento de falsos negativos y positivos. Esto se debe a diversos factores, siendo uno de ellos el más sencillo y significativo: la fijación. Este es un problema que preocupa en histopatología

porque si se hace mal afecta la calidad general de la biopsia y tiene un impacto negativo en el procesamiento inmunohistoquímico. Esto puede generar grandes discrepancias entre los diagnósticos por microscopía óptica y aquellos logrados por medio de las reacciones antígeno-anticuerpo mediante el método inmunohistoquímico.

La elección de los anticuerpos (que puede no ser la correcta) y el cuidado con su caducidad son elementos que impactan la calidad; estas precauciones son cruciales para alcanzar un diagnóstico preciso. Durante la creación de este recurso diagnóstico, se produjeron varios anticuerpos específicos para tumores; sin embargo, posteriormente se determinó que esta condición no era cierta, ya que otros tumores también reaccionan positivamente a estos mismos anticuerpos.

Debido a este problema, se volvió indispensable emplear mezclas de múltiples anticuerpos para el diagnóstico; sin embargo, la adquisición y producción de los mismos se complica debido a las restricciones económicas del país por el bloqueo, lo que impide tener una cobertura amplia de estos. Este hecho requiere un uso prudente de los recursos disponibles, y es el patólogo, y únicamente él, quien decide, después de aplicar el análisis morfológico usando técnicas tradicionales, cuáles muestras quirúrgicas son tributarias de esta técnica especial.

La morfología de numerosas lesiones puede ser identificada a través de estudios convencionales, por lo cual las técnicas inmunohistoquímicas se utilizan, sobre todo, para neoplasias con potencial maligno incierto; también para las indiferenciadas o poco diferenciadas, con el fin de determinar su origen celular; para subclasificar tumores y para identificar infiltración o embolización cuando no son evidentes mediante los métodos habituales. En particular, este procedimiento es la mejor opción en la determinación de la sensibilidad a tratamientos específicos y es esencial en muestras en las que el estudio por inclusión en parafina deja dudas acerca de la naturaleza neoplásica.

En otro sentido, la inmunohistoquímica es fundamental en las enfermedades hematológicas para determinar el tipo de proliferación y distinguir si tiene origen B o T; además de que también sirve para subclasificar las neoplasias. Ayuda a determinar diagnósticos específicos

y seleccionar la terapia hormonal en la afección mamaria (Socorro & Quiñones, La inmunohistoquímica¿una herramienta milagrosa?, 2017).

6.2. Diagnóstico molecular

El término "diagnóstico molecular" es muy extenso e involucra métodos de biología molecular que favorecen la salud de los seres humanos, al detectar y/o medir cantidades de secuencias genéticas precisas de proteínas, ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN). El término "Biología Molecular" se utilizó primero para referirse a los estudios realizados acerca del ADN. La comunidad científica se interesó en esta molécula tras que los científicos Rosalind Franklin, James D. Watson y Francis Crick descubrieran su estructura en 1953 (Watson y Crick). Esta molécula fue identificada por el médico y biólogo suizo Johan Friedrich Miescher en 1869. Este hallazgo abrió nuevas perspectivas en diversos campos de la ciencia, incluyendo la investigación biomédica, para las generaciones venideras.

En años recientes, el ámbito del diagnóstico molecular ha experimentado un crecimiento continuo. Hoy en día, el diagnóstico molecular se ha centrado principalmente en la detección de enfermedades infecciosas (50-60%), aunque ha habido un incremento gradual de métodos moleculares en los campos de cáncer y trastornos genéticos. Esto ha convertido al diagnóstico molecular en uno de los campos más dinámicos y en expansión, lo que revoluciona los enfoques para tratar una variedad de afecciones y condiciones de salud. Estas técnicas ofrecen estándares altos de calidad y proporcionan información crucial al personal clínico para el cuidado del paciente (Farfán, 2015)

Tabla 6. Ejemplo de técnicas de diagnóstico molecular para las diferentes etapas del cuidado del paciente

DESCRIPCIÓN	Screening	Diagnóstico	Terapia	Monitoreo
Ejemplos	HIV (trasplante)	B. pertussis	KRAS	Carga CMV
	MRSA (IAS)	CT/NG	BRAF	BCR-ABL

Ejemplos	HPV (CCU)	VRS	Her2
----------	-----------	-----	------

Iniciales usados en la tabla: HIV, virus de la inmunodeficiencia humana; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina IAS, infecciones asociadas a atención de salud; virus del papiloma humano; CCU, cáncer del cuello uterino; CT, *Chlamydia trachomatis*; NG, *Neisseria gonorrhoeae*; CMV, citomegalovirus. Tomado de (Farfán, 2015)

El surgimiento de nuevos métodos diagnósticos en la medicina proviene de las dificultades clínicas que necesitan un procedimiento diagnóstico con urgencia, preferiblemente uno que posea una sensibilidad y especificidad altas y que sea accesible para la población. El desarrollo tecnológico, junto con la investigación básica, ha posibilitado la creación de herramientas y procedimientos para atender las necesidades en el ámbito clínico. La identificación de fragmentos de ADN en una muestra problemática fue la primera táctica empleada en la clínica para el diagnóstico molecular.

Se pudo identificar la presencia de una zona de ADN en una muestra problema gracias a técnicas de hibridación de Southern blot, que empleaban fragmentos de ADN llamados sondas y que incluían una secuencia complementaria a la sonda.

Después, el uso de enzimas de restricción, tijeras moleculares que cortan el ADN en áreas concretas, y la creación de métodos sencillos de secuenciación aumentaron la cantidad de técnicas que pueden emplearse en clínica. Por ejemplo, las técnicas de Southern blot se volvieron el estándar de oro para descubrir la reorganización de los genes que codifican las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas, además del grupo de receptores celulares T, que estaban vinculados con linfomas B y T. En infecciones, se empleó esta metodología experimental para crear un test autorizado por la FDA que permite detectar *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis* (Tsongalis & Silverman, 2006).

Una de las restricciones más importantes de estos métodos era la cantidad de días que requería un trabajo arduo con personal altamente capacitado, lo que hacía imposible su uso generalizado en la práctica clínica habitual. Para muchos, el descubrimiento más importante

de la biología molecular fue el que permitió un cambio en el diagnóstico molecular, pero esto no sucedió hasta la década de los 80.

El bioquímico Kary B. Mullis, quien recibió el premio Nobel de química en 1993, fue el creador de la reacción de la polimerasa en cadena (RPC). En términos generales, esta técnica posibilita la ampliación de una zona concreta de ADN, mediante el uso de secuencias o partidores de ADN que marcan el área a ampliar.

Se generan millones de copias a partir de una sola copia de la zona que se quiere amplificar, lo que posibilita su detección y demuestra así la existencia de dicha región del ADN en una muestra específica. La elevada especificidad de la RPC se debe a la hibridación de los partidores complementarios a la secuencia blanco y a su alta sensibilidad al bajo número de ADN que necesita para comenzar la amplificación, debido a las características del procedimiento.

Desde que se creó, se han descrito diferentes modalidades de la RPC que mejoraron el diagnóstico clínico. La tabla que sigue expone las variantes de RPC empleadas con mayor frecuencia en el diagnóstico clínico, enfatizando sus características y usos principales.

Tabla 7. *Variantes de RPC*

Tipo de RPC	Características	Aplicaciones
RPC Estándar,	ADN utilizando dos partidores. La detección de la amplificación es mediante geles de agarosa,	Detección cualitativa de un segmento de ADN.
RPC Múltiple	Amplificación de 2 o más segmentos de ADN en una sola reacción de RPC, utilizando varios partidores en un sola reacción de amplificación. La detección de la amplificación es mediante geles de agarosa,	Detección cualitativa de varios segmentos de ADN

RPC-RFLP (Restriction fragment length polymorphisms),	RPC estándar con paso posterior de digestión con enzimas de restricción,	Detección de polimorfismos genéticos (SNPs).
RT (Reverse transcriptase)- RPC,	Síntesis de cADN a partir de ARN mediante transcripción reversa seguido de una RPC,	Detección de virus ARN. Detección cualitativa de varios segmentos de ADN
RPC-TR (Real time) o qRPC,	RPC estándar donde se utilizan tinciones o sondas con fluoróforos para la detección de los fragmentos amplificados. Puede ser del tipo multiplex.	Detección cualitativa de uno o varios segmentos de ADN. Cuantificación de ADN en la muestra (cargas) o expresión de genes (asociada a una reacción de transcripción reversa).

Tomado de (Farfán, 2015)

Las enfermedades infecciosas se han convertido en la "punta de lanza" para el desarrollo de pruebas de diagnóstico a nivel molecular, representando más de la mitad de las técnicas disponibles actualmente. La razón principal de este desarrollo es que la microbiología tradicional tiene dificultades para identificar un patógeno. Los diagnósticos microbiológicos tradicionales se ven principalmente perjudicados por los extensos intervalos de crecimiento, las condiciones para cultivar y la adquisición de una muestra apropiada.

Dado que los métodos de biología molecular se fundamentan en identificar segmentos de ADN, no es indispensable que un microorganismo esté vivo en la muestra; basta con su material genético. La rapidez de obtención de resultados y la alta sensibilidad y especificidad de las técnicas de diagnóstico molecular han hecho que estas se conviertan en el método preferido

para diagnosticar enfermedades infecciosas. En muchos casos, se les considera los estándares de oro (gold standard) para el diagnóstico de patologías infecciosas, especialmente en infecciones virales, lo que ha llevado a dejar atrás al cultivo como método referencial (Espy et al., 2006).

El desarrollo de técnicas que brindan certificaciones, las cuales ofrecen al equipo clínico confianza en la calidad de los resultados y determinan el tratamiento del paciente en muchas ocasiones, ha sido impulsado por esta situación. Numerosas técnicas existentes han progresado desde ser solo para investigación (RUO, "research use only") hasta convertirse en productos de diagnóstico in vivo (IVD, "in vitro diagnosis") con certificación de la comunidad europea y la FDA en Estados Unidos.

Bordetella pertussis es el agente causante de la tos ferina (coqueluche). El diagnóstico de este microorganismo se lleva a cabo, sobre todo, utilizando PCR-TR, así como ensayos de inmunofluorescencia y cultivos microbiológicos. El cultivo es un método con valores de sensibilidad que oscilan entre el 12 y el 60%, aunque tiene una especificidad alta. Para obtener resultados días después de la recolección de la muestra, se necesita contar con medios de transporte apropiados. La inmunofluorescencia tiene una sensibilidad y especificidad semejantes a las del cultivo, pero con el beneficio de proporcionar resultados en el mismo día.

Las técnicas moleculares, por otro lado, tienen una sensibilidad entre el 70 y el 99 % y una especificidad de entre el 86 y el 100 %, y un tiempo de detección que varía entre una y cuatro horas. Como resultado de esta circunstancia, se ha empleado la RPC para *Bordetella pertussis* como método regular para identificar este patógeno (Leber, 2014).

En los pacientes trasplantados, las infecciones por citomegalovirus (CMV) son una de las causas más destacadas de mortalidad y morbilidad. En el trasplante de precursores hematopoyéticos, se ha reportado que la infección activa por CMV puede aparecer en hasta un 35% de los receptores. En el caso del trasplante de órganos sólidos, las cifras son un 36% para la infección activa y un 19% para la enfermedad provocada por CMV.

De estos antecedentes, se concluye que es necesario tener métodos de diagnóstico que faciliten la detección y cuantificación del CMV para poder medir el tratamiento antiviral. Cuando

se contrasta con técnicas de cultivo viral o antigenemia, varias metodologías RPC-TR han demostrado ser muy específicas y sensibles. Esto las convierte en una herramienta perfecta para diagnosticar, tratar y hacer seguimiento a estos pacientes (Farfán et al., 2012).

El diagnóstico de cáncer en órganos sólidos y en sangre se ha convertido en un reto importante, sobre todo debido a la cantidad de anomalías genéticas que se han identificado, al intento de encontrar métodos para prever cómo evolucionará la neoplasia y al proceso de selección del tratamiento farmacológico apropiado.

La translocación del cromosoma 9 y el 22, que produce una fusión entre los genes ABL y BCR (la llamada fusión BCR-ABL), da lugar al cromosoma Filadelfia. Este se encuentra en cerca del 95% de las ocasiones de leucemia mieloide crónica y en el 25-30% de los casos de leucemia linfoblástica aguda en adultos. Es factible identificar la fusión BCR-ABL, que señala la existencia del cromosoma Filadelfia, a través de métodos de diagnóstico molecular. Asimismo, se puede llevar a cabo un seguimiento de la enfermedad a través de métodos RPC-TR, al cuantificar los transcritos de la fusión BCR-ABL que están normalizados con la expresión del gen ABL (Cross et al., 2015).

En el cáncer colorrectal, la identificación de mutaciones en el gen que codifica la proteína K-Ras (KRAS) posibilita establecer la reacción a un tratamiento con anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Los pacientes con mutaciones específicas en el gen KRAS están vinculados a la activación de la vía de señalización intracelular dependiente del EGFR, lo que clínicamente se traduce en una respuesta negativa al tratamiento con terapias anti-EGFR. Por ende, el diagnóstico molecular de mutaciones en KRAS es una prueba que se lleva a cabo en los pacientes que podrían sacar provecho de esta terapia. La mayoría de los exámenes diagnósticos que están en el mercado hoy en día tienen la certificación IVD, lo que garantiza la calidad de sus resultados.

La necesidad de tener un diagnóstico rápido y exacto ha motivado el avance de plataformas de diagnóstico molecular del tipo point of care (POC). La necesidad de hacer pruebas diagnósticas moleculares en lugares donde no se tiene la infraestructura necesaria para llevarlas

a cabo, o donde no hay un laboratorio de referencia al que se pueda acceder fácilmente, ha tenido un fuerte impacto en este desarrollo. En lo que respecta al diagnóstico molecular, los productos POC tienen que incluir procedimientos de purificación y extracción de ácidos nucleicos directamente desde la muestra, así como también procedimientos de identificación y amplificación de los blancos.

El sistema Xpert de Cepheid, lanzado en el 2006, fue la primera versión comercial de un test POC. Este examen, que había sido autorizado por la FDA para identificar *Streptococcus* grupo B en mujeres embarazadas, tenía un tiempo de respuesta de 55 minutos y una sensibilidad y especificidad superiores al 90 %.

Además, la posibilidad de un ataque bioterrorista en la década pasada hizo que el gobierno estadounidense gastara millones de dólares en proyectos destinados a crear nuevas técnicas de diagnóstico para identificar patógenos con potencial para ser empleados como armas biológicas, como el ántrax. La compañía BioFire Diagnostics, Inc. asumió la tarea de crear una plataforma POC que detectara múltiples patógenos en una sola reacción, con el objetivo de que pudiera ser usada por personal con escaso entrenamiento en técnicas diagnósticas.

El panel Filmarray respiratorio, un sistema que puede identificar 20 patógenos virales y bacterianos en el aparato respiratorio, fue autorizado por la FDA para empleo clínico en 2011. Este sistema necesita de dos minutos de manejo del operador y ofrece los resultados en una hora. Indudablemente, la creación futura de paneles para detectar patógenos gastrointestinales (Filmarray gastrointestinal), microorganismos vinculados a sepsis (Filmarray BCID) o meningitis/encefalitis (Filmarray ME) representará un nuevo hito en el diagnóstico molecular.

Por otro lado, es importante señalar las restricciones del diagnóstico molecular; una de ellas es el precio de los exámenes que se emplean. En términos generales, estos exámenes sobrepasan los valores de las pruebas que se usan con mayor frecuencia en la clínica para el mismo fin y en la mayoría de los casos no se puede conseguir un reembolso por parte de compañías aseguradoras, lo que significa que es el paciente quien debe pagar por dichos estudios.

En los hospitales públicos, donde no hay un presupuesto para aplicar técnicas moleculares, es donde más se nota esta situación. No obstante, en los últimos años esta circunstancia ha variado; la competencia de mercado y el avance de plataformas más asequibles han promovido que laboratorios de biología molecular se instalen en centros públicos y privados.

Debido a la influencia de las pruebas de diagnóstico molecular en la atención al paciente, diversas instituciones sanitarias han implementado laboratorios de biología molecular como una inversión y un centro de desarrollo y marketing. No obstante, este avance ha puesto de manifiesto la ausencia de sistemas regulatorios en los laboratorios que llevan a cabo estas actividades y en los insumos empleados para el diagnóstico molecular. Esto implica que es esencial contar con entidades reguladoras que supervisen y estandaricen la calidad y la oferta de los test de diagnóstico molecular, especialmente en aquellos casos en los que se involucran cuestiones legales, clínicas o sociales.

Otra restricción significativa, considerando las variadas aplicaciones del diagnóstico molecular, es la incorporación de los laboratorios de biología molecular con el resto de los laboratorios clínicos para poder evolucionar de manera armónica y transversal ante las necesidades del paciente.

El avance tecnológico en el campo de la biomedicina ha permitido que surjan múltiples plataformas que, sin prisa, se están integrando a la práctica clínica y han demostrado tener un impacto significativo en la investigación biomédica. La secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) se ha adaptado recientemente para ser utilizada como instrumento de diagnóstico a nivel molecular. Cada vez más laboratorios y empresas la emplean para distintos usos, como la identificación y caracterización de patógenos o polimorfismos genéticos, el diagnóstico del cáncer o el estudio de microbiota, entre otras aplicaciones (Tan et al., 2015).

Por lo general, los distintos sistemas de NGS pueden secuenciar una vasta cantidad de material genético en pocas horas, a diferencia de las técnicas tradicionales (Sanger), que necesitaban días o semanas. Una vez más, el cáncer y las enfermedades infecciosas son los campos en los que se han comenzado a aplicar estas herramientas, sobre todo para investigar brotes y diagnosticar neoplasias. No obstante, a diferencia de las plataformas ya existentes, la NGS

proporciona una cantidad considerable de información que los bioinformáticos y el personal médico deben examinar detenidamente para orientar la búsqueda del diagnóstico deseado.

Por otra parte, el análisis de polimorfismos genéticos (SNP: single nucleotide polymorphisms) ha influido de manera significativa en la biomedicina. Esto se debe a que estos diminutos cambios en el ADN pueden tener un impacto considerable en la reacción ante un fármaco o un microorganismo, o bien explicar una determinada condición patológica. El análisis de estas variaciones genéticas y sus efectos en la salud humana ha conducido a proponer la idea de "medicina personalizada". Esta se fundamenta en que cada ser humano tiene una genética distinta e inigualable, y consiste en ofrecer un tratamiento apropiado al paciente (genoma).

Se han documentado cientos de SNPs hasta el presente, varios de los cuales son clínicamente relevantes. Al comienzo, la detección de los SNPs se fundamentaba en métodos de RFLP-RPC. No obstante, debido a que para una condición específica se describieron un número considerable de SNPs, fue imprescindible recurrir a otras plataformas diagnósticas como los microarrays o microarreglos de ADN. Esta plataforma está conformada por un chip con una superficie sólida del tamaño de un portaobjetos, a la que se le añaden fragmentos de ADN. Estos fragmentos se unirán o no al entrar en contacto con una secuencia complementaria de ADN que esté presente en la muestra a estudiar. Es factible examinar cientos de SNPs en cada chip en un plazo de 24 horas (Chau y Thomas, 2015).

Por su costo, las plataformas de NGS y microarrays se han puesto en funcionamiento en ciertas instalaciones sanitarias. No obstante, hay una gran cantidad de empresas que prestan estos servicios y laboratorios que ayudan a los interesados en escoger qué pruebas diagnósticas usar y en interpretar los resultados obtenidos.

6.3. Elaboración del informe patológico: Cómo interpretar los márgenes quirúrgicos.

Un informe de anatomía patológica (también conocido como informe de histopatología quirúrgica, informe de patología o informe anatomopatológico) es un documento médico que detalla las propiedades del tejido tomado a un paciente. El informe anatomopatológico es

elaborado por un patólogo (también conocido como anatomopatólogo), quien es un médico que se especializa en la detección de enfermedades mediante el análisis microscópico de las células y los tejidos.

El reporte contiene información de identificación (como el nombre del paciente, la fecha en que nació y la fecha en que fue realizada la biopsia), así como también especificaciones acerca de dónde se sacó la muestra corporalmente y cómo se hizo. Normalmente consta de una descripción microscópica, otra macroscópica (visualización a simple vista de la muestra) y un diagnóstico final. Asimismo, incluye un apartado para que el patólogo haga sus observaciones (Cáncer Gob, 2026).

La descripción macroscópica abarca el tamaño, el color y el peso de una muestra de tejido a simple vista. Puede incluir, además, la forma de la muestra de tejido y cualquier irregularidad evidente. Asimismo, señala de dónde fue extraído el tejido del cuerpo, el número de muestras que se tomaron y si se cortaron ganglios linfáticos, así como la cantidad.

La descripción microscópica comprende los detalles acerca de lo que parecen las células luego de ser coloreadas con tinturas rutinarias, como la eosina y la hematoxilina (también llamadas tinción H y E), y examinarlas al microscopio. La tinción H y E contribuye a la identificación de varios tipos de tejidos y células. Además, proporciona información relevante acerca de la estructura del tejido, así como sobre las características y la forma celular. La tinción H y E hace que la cromatina (material genético), los ribosomas y otras estructuras nucleares se tiñan de un color morado azulado oscuro mediante la hematoxilina. El citoplasma, el colágeno, el tejido conectivo y otras estructuras que rodean y apoyan la célula se tiñen con eosina de color rojo, rosa o anaranjado.

Esta descripción también abarca el tipo y cantidad de células presentes en la muestra de tejido, qué tan anormales parecen estas células (conocido como grado del tumor) y si se observan rasgos celulares destacados (como su estructura y comportamiento).

Asimismo, la descripción microscópica señala si hay células anormales en los ganglios linfáticos o en los márgenes (los bordes del tejido que se retiró). Se dice que un margen es negativo (o

"limpio") si el patólogo no detecta células cancerígenas en el borde del tejido. Esto señala que se eliminó todo el cáncer. Cuando el patólogo detecta células cancerígenas en el perímetro del tejido, se considera que un margen es positivo (o "afectado"). Esto señala que no se eliminó todo el cáncer. Cuando los ganglios linfáticos tienen células cancerosas, se les conoce como "positivos"; si no las contienen, se les llama "negativos".

Los resultados de otros exámenes realizados con el tejido también se encuentran en esta descripción. Dependiendo del tipo de cáncer, los siguientes exámenes podrían formar parte:

- Medición de las características de las células en una muestra, incluyendo el número de células, la proporción de células vivas, el tamaño y la forma de estas, así como la cantidad de células con un marcador tumoral en su superficie. Si desea más detalles acerca de los marcadores tumorales y cómo se emplean para diagnosticar y tratar el cáncer, revise la hoja informativa sobre los marcadores tumorales.
- Examinar muestras con métodos específicos para detectar anomalías moleculares o genéticas. La hibridación fluorescente in situ, que permite identificar eliminaciones o translocaciones cromosómicas parciales de modo específico; y el cariotipado, que se utiliza para descubrir aneuploidias (una cantidad anormal de cromosomas) y grandes translocaciones (que implican que fragmentos cromosómicos largos se separan y son transferidos a otros cromosomas), son algunos ejemplos.

En un informe anatomopatológico, el diagnóstico consiste en una síntesis de los hallazgos obtenidos en la revisión visual y microscópica de la muestra de tejido, además de información clínica relevante. Se determina el tipo y la etapa del cáncer en esta sección, además de la calificación del tumor, así como el análisis de los márgenes y los ganglios linfáticos.

Se llevan a cabo pruebas moleculares, que en ocasiones se denominan de biomarcadores, como parte del análisis anatomopatológico inicial de cualquier tipo de cáncer. Por ejemplo, el informe anatomopatológico de una paciente con sospecha de cáncer de mama contendrá los hallazgos de las pruebas para detectar la proteína HER2/neu y los receptores hormonales de progesterona y estrógeno. Los resultados de estas pruebas hacen posible determinar cuáles son los tratamientos más adecuados para cada paciente.

Un método alternativo para examinar las propiedades moleculares de un tumor consiste en llevar a cabo una biopsia líquida. En este procedimiento, se analiza una muestra de sangre o de otro líquido del cuerpo con el propósito de detectar fragmentos de ADN que hayan sido expulsados por las células tumorales. A veces, los resultados de estas pruebas adicionales se encuentran en informes independientes que están relacionados con el informe anatomopatológico.

Cada vez más, los informes anatomopatológicos contienen datos acerca de las evaluaciones de la estructura y secuencia del ADN que se obtiene de cortes permanentes y muestras de tejido fresco. Esto se realiza para mejorar la caracterización y estratificación de las clases de tumores, con el fin de optimizar el diagnóstico del cáncer y sustentar mejor el tratamiento.

El patólogo registra, en el apartado de observaciones del informe, rasgos anormales de la muestra, como datos sobre las propiedades citogenéticas o moleculares de un tumor y otra información complementaria. El patólogo frecuentemente emplea la sección de observaciones para brindar más información acerca del diagnóstico y la enfermedad, así como para sugerir exámenes adicionales que pudieran ser requeridos. Con frecuencia se incorporan antecedentes clínicos o resultados de pruebas relevantes, hallazgos anormales que podrían modificar un diagnóstico habitual, muestras o diagnósticos anteriores del paciente y otras posibles evaluaciones. Asimismo, se hace referencia a las pruebas que aún no han terminado (en otras palabras, que están a la espera de resultados).

El diagnóstico final del cáncer se encuentra en el informe de anatomopatología. Este informe también se utiliza para determinar la estadificación (es decir, para describir la propagación del cáncer en el organismo, especialmente si ha habido diseminación) y para organizar el tratamiento.

El médico responsable del tratamiento le informará al paciente acerca de los resultados del informe y lo asistirá en comprender el contenido e interpretar lo que estos implican en su caso. El paciente tiene la opción de solicitar una conversación con el patólogo acerca del informe.

El portal del paciente también suele tener acceso a los resultados de los informes anatómo-patológicos al mismo tiempo que el médico. Esto quiere decir que el paciente puede ver el informe antes de que el médico lo haya leído y le haya dado una explicación.

A pesar de que el diagnóstico de la mayor parte de los cánceres es fácil, existen ocasiones en las que los pacientes o sus médicos solicitan a otro patólogo una segunda opinión. Los pacientes que quieran una segunda opinión deben comunicarse con su médico. Tendrán que solicitar al patólogo que los evaluó, o al hospital donde se llevó a cabo la cirugía o la biopsia, los portaobjetos o las secciones en parafina de la muestra de tejido.

En numerosas instituciones, se suele brindar una segunda opinión acerca de las muestras para los análisis anatomopatológicos. En ocasiones, los centros oncológicos que han sido designados por el NCI o las instituciones académicas proporcionan una segunda opinión. Los pacientes deben contactarse con antelación con el centro para confirmar la disponibilidad del servicio, así como su costo y las instrucciones de envío.

Los hallazgos de los análisis anatomopatológicos y de otras pruebas de cada paciente, que son solicitados por el patólogo, se someten a la revisión del comité de tumores. Este comité está compuesto por médicos especialistas de diversas especialidades que organizan el tratamiento del paciente.

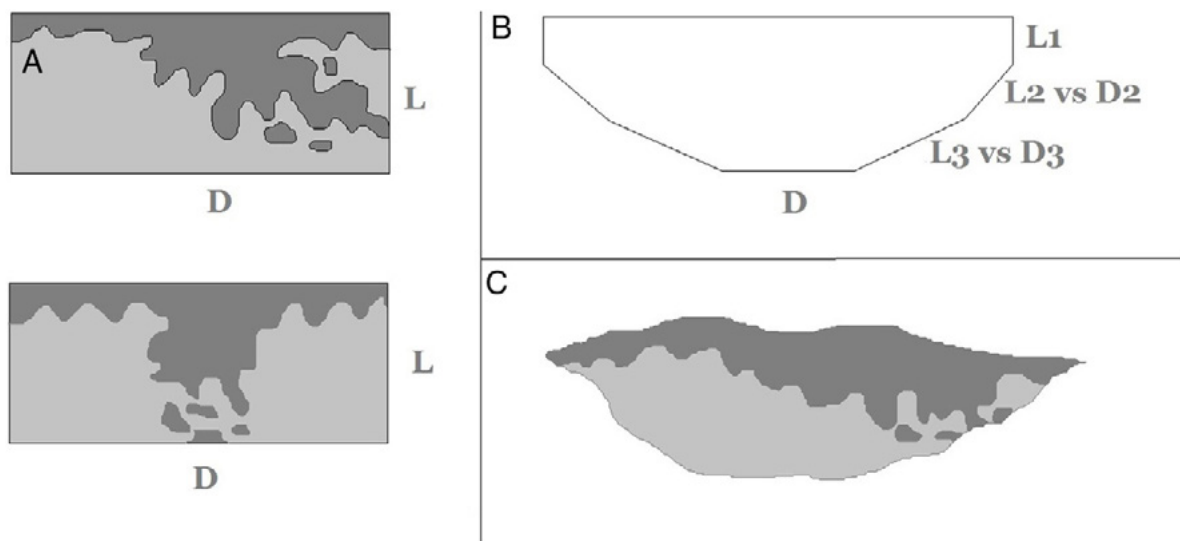
Pese a que la proporción de márgenes quirúrgicos positivos en tumores cutáneos es baja, siempre se busca minimizar al máximo el riesgo de recaídas, ya que son un desenlace no deseado. Por lo tanto, se han analizado diversos elementos que podrían tener un impacto en la recidiva tumoral, tales como la variante de carcinoma, el tamaño del tumor o su ubicación. También se ha considerado el tipo de informe emitido por anatomopatología (Fernández & Russo, 2020).

Cuando solo los márgenes laterales están comprometidos, los carcinomas basocelulares parcialmente extirpados tienen una tasa del 17% de recidiva; cuando se ven afectados los márgenes profundos, la tasa aumenta al 33%. Por lo tanto, es relevante determinar cuáles bordes están afectados, pues esto puede incidir en si se decide realizar otra intervención quirúrgica o solamente hacer un seguimiento periódico (McCool et al., 2009).

Para prevenir recurrencias en la extirpación de lesiones tumorales cutáneas, es esencial realizar una evaluación histopatológica de los bordes quirúrgicos. Para ello, se utiliza tinta para marcar el borde quirúrgico y se coloca la pieza de manera que se pueda obtener información acerca de la positividad de los diversos márgenes.

En términos generales, los márgenes tienden a clasificarse como profundos y laterales. No obstante, si los componentes se cortaran en ángulo recto, como lo ilustra la figura 1A, sería posible diferenciar claramente entre margen profundo y lateral. Desde luego, esto no es así en la medicina diaria, donde las piezas son extraídas con un margen de angulación variable (fig. 1B). En este caso, aunque L1 es un margen lateral y D es un margen profundo, siempre está claro que. . . ¿Cómo debemos considerar a L2 y L3? ¿Como márgenes laterales o como márgenes profundos (D2 y D3)? Ocasionalmente, un tumor se extirpa cuando está en contacto de manera focal con el límite de una zona ambigua entre el margen lateral y el profundo (fig. 1C).

Ilustración 22. Bordes quirúrgicos de tumores



Explicación de la imagen: A) Si las piezas fueran extirpadas con ángulos rectos, entonces la distinción entre bordes laterales y profundos sería nítida y sin problemas. De igual manera sería fácil distinguir entre borde lateral afecto (arriba, L) y borde profundo afecto (abajo, D). B) Las piezas extirpadas suelen tener un margen lateral que se angula para confluir con el margen profundo. El punto exacto en el que un margen lateral pasa a ser profundo es controvertido. Así, L1 parece un borde lateral claro y D parece un borde profundo claro, pero

¿deberíamos identificar a L2 y L3 como bordes laterales o como bordes profundos (D2, D3)?

C) El margen afecto en esta biopsia es difícil de definir como lateral solo, profundo solo o una combinación de ambos.

En este contexto, es relevante saber cuál es el mensaje que la anatomía patológica le está enviando al dermatólogo: un margen lateral positivo es una señal para expandir principalmente de manera lateral. En cambio, si el margen positivo es profundo, se indicará que se debe profundizar en la nueva expansión. La segmentación artificial entre el borde lateral y profundo en la evaluación de piezas quirúrgicas se basa en la separación a nivel del ángulo de inflexión, es decir, donde el plano biopsico cambia de ser mayor a 45° a ser menor a 45° (fig. 2B).

En el ejemplo de un procedimiento que necesita ampliar márgenes, la figura 2C ilustra el impacto de este método. De acuerdo con el modelo nuevo, L es considerado margen lateral y D1 y D2 son considerados márgenes profundos. Si D1, en cambio, se tomara como margen lateral positivo y se pusiera énfasis en la ampliación de este margen, esta podría no ser suficiente.

La figura 3A ilustra la eliminación de un carcinoma basocelular nodular. Se ha vuelto bastante vertical el ángulo de los laterales del bisturí. Los bordes laterales (rojo) de la parte profunda (azul) se demarcan claramente. Aunque el carcinoma está cerca del borde lateral, no lo afecta.

En cambio, la figura 3B ilustra que, si se realiza una extirpación más angulada, uno de los lados de la pieza puede ser considerado como borde profundo (en azul). Si el carcinoma hubiera tocado la parte lateral señalada en azul, la instrucción habría sido «borde profundo afecto» y la respuesta adecuada habría sido ampliar en esa dirección.

Finalmente, la figura 3C ilustra la eliminación de un carcinoma basocelular infiltrativo. El carcinoma se encuentra cerca del borde lateral (estrella roja), pero hace contacto con la tinta de marcaje en el borde azul que hemos considerado como profundo (estrella azul).

Este sistema destaca que la angulación de la primera extirpación señala, frente a un margen positivo, dónde es más probable que permanezcan los restos tumorales y ayuda al entendimiento entre el patólogo y el clínico para manejar mejor las piezas de extirpación con márgenes positivos.

6.4. Casos clínicos integradores: Del examen físico al diagnóstico definitivo

Los casos clínicos se documentan en las historias clínicas que los médicos y veterinarios comparten con la comunidad científica por medio de plataformas como el registro Cochrane. Esta organización es independiente, global y no tiene fines de lucro; está integrada por investigadores, profesionales sanitarios, pacientes y cuidadores que colaboran para producir información sanitaria de alta calidad y accesible, exenta de conflictos comerciales. En 1993 fue creada, siguiendo la perspectiva del doctor británico Archie Cochrane, quien subrayó que es esencial tener resúmenes clínicos de todos los ensayos clínicos disponibles que estén organizados y actualizados (Cochrane Organization, 2026)

La historia clínica es el documento escrito que narra la enfermedad de un paciente. Su objetivo es establecer una relación con él y adquirir conocimiento acerca de los asuntos y problemas que necesiten atención, estableciendo un orden de prioridades en este sentido. El contacto directo con el paciente y el profesional de la salud es lo más relevante de esta relación. Siempre debe quedar registrado por escrito, porque mediante este acto conoceremos la condición de salud del paciente (García, 2016).

La estructura de la historia clínica debe ser sencilla y permitir que otros profesionales la accedan con facilidad. Debe incluir las siguientes secciones:

Anamnesis: Entrevista, diálogo con el dueño del paciente mediante la entrevista guiada por nosotros. Se trata de datos subjetivos que deben ser tratados como tales. Ofrece una cantidad enorme de información. Examen físico: Conjunto de procedimientos que generan información objetiva acerca del estado de salud del paciente, lo cual los hace más confiables. Algunas enfermedades pueden ser diagnosticadas únicamente con una buena anamnesis y exploración, pero otras necesitan exámenes complementarios. Esto lleva, a través de un juicio clínico, al diagnóstico y, por lo tanto, al tratamiento.

Desarrollo: Escritura de lo que se ha encontrado en las consultas siguientes con el paciente.

Epicrisis: Un resumen de todo lo que sucedió y de todo lo que fue manejado por el enfermero o médico se usa para cerrar la historia clínica. No obstante, el historial del paciente queda

abierto para incluir otros datos o resúmenes, ya que este puede tener múltiples interacciones con otros profesionales de la salud. Anamnesis

Para el interrogatorio, se requiere comprensión, confianza y un lenguaje sencillo y coloquial. Datos: Los que tienen relación con el paciente. Algunos son útiles para el diagnóstico y otros simplemente para conocer su nombre, edad, sexo y lugar de nacimiento. Motivo principal de la consulta: ¿qué le ocurre? ¿Desde cuándo? Historia presente de la enfermedad: determinar el comienzo real, la evolución de las condiciones patológicas y su estado actual. Revisión por sistemas y aparatos: es posible establecer una conexión entre la razón principal de la consulta y otras manifestaciones. Los sistemas constitucionales generales (no asignables a un equipo) son fiebre, escalofríos, malestar general, pérdida o aumento de peso o apetito... Estos síntomas nos indican si están impactando nuestro estado general. Las modificaciones en los diversos sistemas serían:

Piel y faneras: Cambios en las uñas y el cabello, picazón, lesiones cutáneas y sudoración. Sistema músculo-esquelético: Dolor, rigidez en las articulaciones, hinchazón, rubor, incremento de la temperatura corporal, restricción del movimiento y deformación ósea. Sistema respiratorio: Tos, esputo, disnea, cianosis, hemoptisis, dolor al respirar y sibilancias. Sistema del corazón: Edema, disnea, palpitaciones, ortopnea, hipertensión arterial, dolor precordial.

Sistema digestivo: Diarrea o estreñimiento, náuseas, vómitos, pirosis, disfagia, dolor en el abdomen, apariencia de las heces y hábitos intestinales. Sistema genitourinario: Tenesmo, polaquiuria, incontinencia, hematuria, poliuria, disuria; dolor en la parte baja de la espalda, los flancos o la región inguinal y suprapúbica; interrupción de micción. Sistema nervioso: Cefalea, convulsiones, pérdida de conciencia, parálisis o disminución de la fuerza, alteraciones en la sensibilidad, pérdida de memoria, temblores y trastornos en los órganos sensoriales o en la coordinación. Sistema hematológico: Anemia, hemorragias, palidez y propensión a padecer infecciones. Sistema endocrino: Alteraciones de la función sexual, menstruación, embarazo y senos, intolerancia al frío/calor, polifagia (comer en exceso), polidipsia (beber mucho), presencia abundante o escasa de vello corporal y estrías.

Expresiones psiquiátricas: Irritabilidad, insomnio, tristeza, alteraciones del carácter o humor, nerviosismo, escasa concentración y pensamientos suicidas. Antecedentes: familiares (si están vivos, qué tienen; si han muerto, cuál fue la causa y a qué edad; árbol genealógico clínico) o personales (vacunas; transfusiones; enfermedades anteriores o infantiles; intervenciones quirúrgicas; traumatismos severos; medicamentos; hábitos; condiciones ambientales).

Evaluación física

Detección de signos clínicos o hallazgos objetivos anormales somáticos (orgánicos o funcionales) del enfermo”. Si consideramos la anamnesis y la exploración bien hechas nos ayuda a hacer el diagnóstico (90%) sin llegar a la auscultación. Las maniobras generales son:

Inspección: Observar al enfermo antes, durante y tras la anamnesis. Constantes. Palpación: Tacto con las manos ya q es muy sensible (el dorso más) a la intensidad y a la variabilidad y además permite gran movilidad y adaptabilidad gracias a los dedos (muy articuladas). Podemos apreciar vibraciones, temperatura, estado d la piel y según la superficie tocaremos con la palma d la mano (abdomen) o la yema d los dedos (ganglio). Percusión: Serie de golpes que realizamos sobre la zona explorada y escucha de los mismos que dependerán de la zona percutida (estado y constancia).

Cuando escuchemos un sonido timpánico (grave, resonante) es una zona con aire, por ejemplo, epigastrio y resto de abdomen. Cuando sea mate (agudo, no resuena), zona sólida o líquida, por ejemplo, el hígado. En el pulmón las estructuras están mezcladas (sólido, líquido y aire) el sonido no es ni timpánico ni mate sino intermedio, y se denomina sonido claro pulmonar. El bazo ni se palpa ni se percute en condiciones normales. Auscultación: Escuchar sonidos internos del paciente, fisiológicos (latidos y respiración), hidroaéreos (movimientos del intestino y de su contenido) o patológicos (sonidos q no deberían escucharse en individuos sanos). Normalmente con fonendo.

Actualmente, existen diversos software y redes virtuales que, además de compartir en la red información actualizada de examen de casos, brindan métodos y herramientas para los diagnósticos de cáncer.

Es el caso del sitio de expertos de ASCO (2026), en el que se identifican y elaboran sugerencias prácticas para áreas específicas del tratamiento del cáncer que se verían favorecidas con la existencia de guías de práctica. Los temas de las guías se eligen tomando en cuenta consideraciones éticas, la existencia de cambios en los patrones de atención o acceso a ellos, la relevancia económica o clínica y la disponibilidad de datos pertinentes. Las guías de práctica clínica son útiles para los médicos, pues describen las maneras apropiadas de tratar y cuidar a los pacientes. Las guías pueden tratar casos clínicos concretos (centrados en la enfermedad) o el empleo de procedimientos, productos médicos y pruebas aprobadas (enfocados en la modalidad).

Las Guías de Práctica Clínica de ASCO son productos fundamentados en evidencia, que se apoyan en un análisis sistemático de la bibliografía y emplean una perspectiva consensuada basada en evidencias para crear las guías. Cuando existen interrogantes clínicas sin evidencias suficientes, ASCO tiene un procedimiento para elaborar guías por consenso. Los paneles de expertos de ASCO también se han reunido para elaborar reportes, entre ellos el que trata sobre el uso de medicamentos biosimilares en oncología, el cual fue publicado en enero del año 2022. Como complemento, se publicó la Declaración de Política de ASCO sobre Productos Biosimilares e Intercambiables en Oncología en abril del año 2023.

A continuación, se reseñarán varios casos de cáncer difundidos en varias redes de información y publicaciones, como la revista portales médicos (Revista Portales Médicos, 2026).

El estudio de Mocha et al. (2024) El caso de una paciente de 73 años es expuesto, quien tuvo una recaída metastásica en 2007 del cáncer mamario ductal infiltrante (RE+, RP+, Her2+) que se trató con quimioterapia, terapia contra Her2 y hormonoterapia en el año 2003. A lo largo de 13 años, ha estado bajo tres líneas de tratamiento: hormonoterapia, quimioterapia y terapia antiher2, lo que le ha permitido mantener controlada la enfermedad. El cáncer de mama es un problema significativo para la salud pública, debido a su alta tasa de incidencia y prevalencia, así como a los índices de morbilidad y mortalidad. En Europa, la posibilidad de sobrevivir durante cinco años es del 38%. Los pacientes con CMM que ha sido diagnosticado

recientemente o que ha vuelto a aparecer deben someterse a una biopsia para verificar la histología y reevaluar los receptores celulares diana.

Los datos estiman que el 15% de los casos de CM Her2+ diagnosticados en fases tempranas tienen una recurrencia durante los primeros cinco años. El sistema nervioso central es el principal lugar reportado donde ocurre la metástasis. Existen diferentes tratamientos diana anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, tucatinib), los cuales, si se emplean de manera sucesiva (ya sea solos o junto con quimioterapia), posibilitan que la enfermedad se mantenga controlada durante un largo periodo. En la actualidad, la mediana de supervivencia para el cáncer de mama HER2-positivo con metástasis es cercana a los cinco años.

El estudio de Pérez y Gafaro (2024) Examina los progresos más recientes en las estrategias de diagnóstico, como la tomografía computarizada y la ecografía en particular, así como en los factores de riesgo relacionados. Además, se resalta la relevancia de la cirugía como el principal método terapéutico, que frecuentemente se complementa con quimioterapia y radioterapia. A pesar de que se han conseguido progresos significativos, continúan existiendo retos en la detección precoz y en el manejo de casos avanzados, lo cual pone de manifiesto la importancia de seguir investigando y poniendo en práctica estrategias preventivas eficaces. Este artículo brinda una perspectiva completa del conocimiento actual acerca del cáncer vesicular y resalta las líneas futuras en el manejo clínico e investigación de esta patología.

El cáncer vesicular, un tipo de neoplasia maligna que afecta a la vesícula biliar, supone un reto epidemiológico y clínico importante en el actual panorama oncológico. Pese a ser menos frecuente que otros cánceres gastrointestinales, su diagnóstico suele hacerse tarde, lo cual disminuye las posibilidades de tratamiento y la tasa de supervivencia.

El estudio de Gómez et al. (2024) alude al papel que tienen las hipermetilaciones de las islas CpG en los casos de cáncer gástrico y en aquellos de infección por el virus Epstein/Barr. El virus de Epstein-Barr (VEB) pertenece a la familia Herpesviridae y tiene un genoma ADN bicatenario. El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer que están relacionados con él, a pesar de ser famoso por provocar la mononucleosis infecciosa. El VEB tiene preferencia por las células del epitelio oral y nasofaríngeo, así como por las células B, y tiene la capacidad de modificar su

expresión genómica a través de tres etapas de latencia. Particularmente en algunas áreas del mundo, se ha identificado como un factor de riesgo significativo para el cáncer gástrico.

El cáncer gástrico es un problema serio de salud pública y una de las primeras causas de muerte en todo el mundo. Su desarrollo está relacionado con elementos como la edad, el sexo, la dieta y la infección por agentes tales como el VEB y el *Helicobacter pylori*. Se ha comprobado que la hipermetilación de genes que suprimen tumores tiene un rol fundamental en el desarrollo del cáncer gástrico vinculado al VEB (CG VEB positivo). El CG VEB positivo, que representa cerca del 10% de todos los casos de cáncer gástrico, se distingue por una tendencia más alta a la hipermetilación en comparación con otros subtipos de esta enfermedad.

Una característica sobresaliente en el CG VEB positivo es la hipermetilación de las islas CpG en los promotores de genes que suprimen tumores, lo que lleva a un inusual silenciamiento de estos genes. Este proceso está relacionado con proteínas virales como LMP2A y EBNA1. El CG VEB positivo presenta modificaciones en la expresión de genes asociados a la división celular, la apoptosis y el escape del sistema inmunológico. La terapia contra este tipo particular de cáncer gástrico ha demostrado ser prometedora mediante el uso de agentes desmetilantes, como la 5-azacitidina.

El artículo de Marabé et al. (2024) alude a una situación clínica en la que se ha diagnosticado a la paciente con carcinoma ductal infiltrante o invasivo, el cual es el tipo más habitual de cáncer de mama infiltrante. Después de la cirugía, se inició un tratamiento con quimioterapia, el cual tuvo efectos secundarios. La paciente fue internada en la unidad de oncología, donde se le efectuó una evaluación de enfermería mediante los 11 patrones funcionales de Marjory Gordon. De esta manera, se creó un plan de cuidados con la taxonomía NANDA, NOC y NIC.

A nivel global, el cáncer es una de las causas más comunes de fallecimiento, sin importar el nivel de ingresos. Se prevé que la cantidad de casos de cáncer crezca conforme las naciones progresan hacia estilos de vida que elevan el riesgo de sufrir esta enfermedad, como son el consumo de tabaco, la falta de actividad física o el sobrepeso.

El estudio de Celma et al. (2023) Organiza el caso de cáncer prostático y la posterior operación quirúrgica. El cáncer de próstata es una enfermedad común que se produce en la glándula prostática, un componente esencial del sistema reproductor masculino. Durante los años, la frecuencia del cáncer de próstata ha ido creciendo de forma continua. Es crucial tratar el cáncer de próstata de manera eficaz y a tiempo. El diagnóstico precoz y la intervención son fundamentales para mejorar los resultados de los pacientes y las tasas generales de supervivencia. El cáncer de próstata, en particular durante sus fases tempranas, puede ser tratado exitosamente con frecuencia. Una de las principales alternativas terapéuticas es la prostatectomía radical.

Las características de la epidemiología y los factores de riesgo del cáncer prostático son las siguientes:

Edad avanzada: El riesgo de padecer cáncer de próstata se incrementa con la edad.

Antecedentes familiares: Si se tiene parientes cercanos con cáncer de próstata, el riesgo de desarrollar esta enfermedad es mayor.

Historial de cáncer de próstata: los pacientes que han padecido cáncer de próstata anteriormente presentan un riesgo más alto de contraer una nueva enfermedad.

Dieta y estilo de vida: El riesgo de padecer cáncer de próstata puede incrementarse debido a un estilo de vida sedentario, el sobrepeso, la obesidad, el tabaquismo o una dieta con alto contenido en grasas saturadas.

Para llevar a cabo el diagnóstico y las etapas del cáncer de próstata, se emplean los exámenes y métodos siguientes:

Examen de antígeno prostático específico (PSA): El PSA es un marcador que se emplea para determinar la existencia de cáncer en la próstata. Un nivel alto puede señalar que se deben hacer más análisis.

Biopsia de próstata: Se extrae un fragmento del tejido prostático para su estudio patológico, con el objetivo de corroborar la enfermedad y establecer el nivel y la fase del cáncer.

Estadificación: El cáncer de próstata se categoriza en estadios con base en la dimensión del tumor, su difusión local o regional y si hay o no metástasis en otras zonas del cuerpo.

La prostatectomía radical es uno de los tratamientos más comunes y efectivos para el cáncer de próstata en etapas tempranas. En estadios localizados, la prostatectomía radical tiene como objetivo curar la enfermedad al eliminar la próstata cancerosa y el tejido circundante.

BIBLIOGRAFÍA

- Agency for Health Care Policy and Research. (2000). *Evaluation of Cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment*. Rockville, MD.
- Agronews. (2 de Abril de 2026). *Lechería: con tecnologías de precisión, es posible anticiparse al estrés térmico en vacas*. <https://agronews.ar/lecheria/lecheria-con-tecnologias-de-precision-es-posible-anticiparse-al-estres-termico-en-vacas/>
- AJCC. (20 de Junio de 2026). *Definición de sistema de estadificación del AJCC* . <https://cancer.gov>
- Appleby, R., & Basran, P. (2022). Artificial intelligence in veterinary medicine. *JAVMA*, 260(8), 819-824. <https://doi.org/https://doi.org/10.2460/javma.22.03.0093>
- Aresu, J. (2016). Linfoma canino, más que un diagnóstico morfológico: lo que hemos aprendido sobre el linfoma difuso de grandes células B. *Frontiers Veterinary Science*, 3(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00077>
- Badía, A., Echenique, M., Castillo, L., Da Silva, A., Durá, A., & Rdondo, L. (2025). Estadificación del cáncer. *Ocronos*, 8(4), 798-802.
- Barguer, A. (10 de mayo de 2026). *Cytology of neoplasia an essential component*. Today's veterinary practice: [https://todaysveterinarypractice.com/Cytology of neoplasia an essential component](https://todaysveterinarypractice.com/Cytology%20of%20neoplasia%20an%20essential%20component)
- Barkley, W. (2004). *Risk assessment and containment*. . Howard Hughes Medical Institute.
- Baserga, R. (1985). *The biology of cell reproduction*. Cambridge: Harvard University Press.
- Belekar, S., Kamal, M., & Warke, A. (2023). Cervical Cytology and Histology Correlation as an Analytic Quality Assurance Exercise: Experience from an Accredited Cytology Laboratory. *Journal of Cytology*, 40(4), 205-210.
- Bell, D. (agosto de 2010). Nuestra visión cambiante del panorama genómico del cáncer . *Jorunal Pathology*, 220(1).

- Beveridge, T. (2001). Use of the Gram Stain in microbiology. *Biotechnic Histochemistry*, 76(1), 111-118.
- Blog veterinaria el buen pastor. (1 de Abril de 2026). *Avances tecnológicos en el campo veterinario*. <https://veterinariaelbuenpastor.com/avances-tecnologicos-en-el-campo-veterinario/>
- Bomfim, S. (2003). *Cytology as a cervical screening test: How effective is it*. Geneva Foundation for Medical Education and Research. 8th Postgraduate course for training in reproductive medicine and reproductive biology.
- Cabral, P., & Camacho, X. (marzo de 2025). Microambiente tumoral: influencia en el tratamiento del cáncer. *Salud Militar*, 44(1 DOI: <https://doi.org/10.35954/SM2025.44.1.3.e401>).
- Calvo, G., Esteban, R., & Montuenga, F. (2009). *Técnicas en histología y biología celular*. 2nd ed. . Madrid Spain Elsevier.
- Cáncer Gob. (29 de junio de 2026). *Informes de patología*. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-informes-de-patologia>
- Cáncer org. (s.f.). Retrieved 5 de junio de 2026, from Qué es el cáncer: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
- Carrera, C., Segura, S., Aguilera, P., Scalvenzi, M., & Longo, C. (2017). Dermoscopic clues for diagnosing melanomas that resemble seborrheic keratosis. *Dermatology*, 153(6), 544-551.
- Castillo, P., & Jiménez, C. (2026). Correlación diagnóstica entre citología cervical y reporte histopatológico en histerectomía por NIC 3 realizadas en el Hospital General de Zona no. 6 de Ciudad Juárez. *Ocronos*, 9(1), 239-244. <https://doi.org/https://doi.org/10.58842/CMPZ4770>
- Castro, M., Abate, O., Barocchi, M., & Mussacchio, M. (2004). Coloración de Papanicolaou y su importancia en el diagnóstico de las infecciones cervicovaginales. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 38 (2), 199-202.

- Celma, E., Crespo, M., Jiménez, A., & Adell, A. (2023). Prostatectomía radical: un enfoque quirúrgico para el tratamiento del cáncer de próstata. *Portales Médicos*, 18(23). <https://doi.org/https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/prostatectomia-radical-un-enfoque-quirurgico-para-el-tratamiento-del-cancer-de-prostata/>
- Ciavattini A, D. G. (2022). Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICP-CV). Hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective observational multi-institutional study. . *International Journey Gynaecology*, 159(3), 679-688. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14233>.
- Cochrane Organization. (31 de Junio de 2026). *Cochrane Organization*. <https://mx.cochrane.org/%C2%BFqu%C3%A9-es-y-qu%C3%A9-hace-cochrane>
- Correa, L. (2022). *La telemedicina, una herramienta para abordar al anciano y su entorno familiar*. Universidad El Bosque, Bogotá.
- Dillon, R., & Muller, W. (Julio de 2007). La red de señalización de fosfatidil inositol 3-quinasa: implicaciones para el cáncer de mama humano . . *Oncogene*, 26(1).
- Dourdin, N., Schade, B., Lesurf, R., Hallett, M., Munn, R., Cardiff, R., & Muller, W. (febrero de 2008). .Homólogo de fosfatasa y tensina eliminado en la deficiencia del cromosoma 10 acelera la inducción tumoral en un modelo de tumor de la tumorigénesis mamaria ErbB-2 en ratones . *Cancer Res*, 68.
- Dunn, J. (2014). Cytology of cutaneous and subcutaneous lesions En. En D. e. al., *Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat págs* (págs. 72- 79). UK Wiley Blackwell.
- Durán, C. (2025). Avances tecnológicos en la medicina veterinaria: un análisis bibliométrico. *Esprint Investigación*, 4(1), 515-524. <https://doi.org/https://doi.org/10.61347/ei.v4i1.127>
- Dyndyn, M. (2024). Application of information technologies in veterinary medicine. . *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 26(116). <https://doi.org/https://doi.org/10.32718/nvlvet11644>

- El-Sayed, A., & Kamel, M. (2020). Advanced applications of nanotechnology in veterinary medicine. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(16), 19073-19086. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11356-018-3913-y>
- Esparza, L. (2019). Inmunohistoquímica. *Protocols*, 32(1), 22-29. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.zqtf5wn>
- Farfán, M. (2015). Biología molecular aplicada al diagnóstico clínico. *Revista médica Clínica CONDES* -, 26(6), 788-793. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.rmcl.2015.11.007>
- Fernández, A., & Russo, F. (2020). Consideraciones sobre los márgenes de resección lateral y profundo en las piezas de extirpación de tumores cutáneos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111 (6), 533-535. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.11.005>
- Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology. (2004). *Biosafety in the laboratory*. VIB publication. Bélgica: Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology.
- Fotedar, R., & Fotedar, A. (Junio de 1995). Cell cycle control of DNA replication. . *Progr. CellCycle Res.* , 1(7).
- Freepik. (12 de junio de 2026). *Representación visual detección cáncer prueba papanicolau*. https://img.freepik.com/fotos-premium/representacion-visual-deteccion-cancer-cuello-uterino-prueba-papanicolaou_1021867-1086.jpg?w=2000
- Funk, J., & Galloway, D. (julio de 1998). Inhibiting CDK inhibitors: new lessons from DNA tumor viruses. . *Trends Biochemical Science*, 23(1).
- Gamapath. (12 de junio de 2026). *Biopsia por aspiración con aguja fina*. <https://gamapath.com/2023/03/biopsia-por-aspiracion-con-aguja-fina-baaf/>
- Gao, C., & Zelenka, P. (octubre de 1997). Cyclins, cyclindependent kinases and differentiation. *Bioassays* , 19(1).
- García, M. (28 de mayo de 2016). *La historia clínica, anamnesis y exploración física*. <https://doi.org/https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/historia-clinica-anamnesis-exploracion-fisica/#more-37406>
- Garcia, R. (1993). *Laboratorio de anatomía patológica. 1ra ed. España*. . McGRAW-HILL.

- Gómez, O., & Gafaro, A. (2024). Infección por el virus de Epstein-Barr y desarrollo del cáncer gástrico: Papel de las hipermetilaciones de las islas CpG. *Portales Medicos*, 19(3). <https://doi.org/https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/infeccion-por-el-virus-de-epstein-barr-y-desarrollo-del-cancer-gastrico-papel-de-las-hipermetilaciones-de-las-islas-cpg/>
- González, M. (2017). Reparación cutánea de lesiones oncológicas. *Enferm Dermatol.*, 11(30), 12-20.
- Guarner, J., & Brandt, M. (2011). Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. . *Clin Microbiol Rev.*, 24(1), 247-280.
- Gyles, C. (2019). 3D printing comes to veterinary medicine. . *The Canadian Veterinary Journal*, 60(10), 1033-1034. <https://doi.org/> <https://lc.cx/8gNM58>
- Hartwell, L., & Weinert, T. (Febrero de 1989). Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. . *Science.* , 246(1).
- Harvey, N., & Chan, J. (2017). Skin biopsy in the diagnosis of neoplastic skin disease,. *R Aust Coll Gen Pract* , 46(5), 289-294.
- Healthsky. (20 de junio de 2016). *Guía completa para el procesamiento histológico de tejidos*. <https://es.healthskybio.com/a-complete-guide-to-tissue-processing-in-histology.html>
- Herman, P. (2007). *Laboratory-acquired Infections: Introduction*. Belgian biosafety server.
- Hernández, et al. (2026). IMPLEMENTACIÓN CONCEPTUAL DE UN SISTEMA DE RASTREO Y GESTIÓN MÉDICA PARA MASCOTAS. *Revista académica Gente Clave*, 10(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.65050/rgc.v10n1a4>
- Huschtscha, L., & Reddel, R. (Noviembre de 1999). P16INK4a and control of cellular proliferative life span. *Carcinogenesis*, 20(1).
- Iglesias, G., & Beker, M. (2018). Enseñanza-aprendizaje de Genética en la carrera de Medicina Veterinaria (UNRN) mediante uso de TIC [Resumen de presentación de la conferencia]. *I Jornadas de Inclusión de Tecnologías Digitales en la Educación Veterinaria*. La Plata: SEDICI. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/71758>

- Iqbal et al. (2021). A novel blockchainbased integrity and reliable veterinary clinic information management system using predictive analytics for provisioning of quality health services. *IEEE Access*, 9, 8069–8098. <https://doi.org/https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3049325>
- IVC. (10 de junio de 2026). *Cirugías en caninos*. <https://www.ivc.com.sg/services/routine-surgery/>
- Johnson, B., & Mutharasan, R. (2012). Biosensing using dynamic-mode cantilever sensors: A review. *Biosensors and Bioelectronics*, 32, 1-18.
- Johnson, D., & Walker, C. (agosto de 1999). Cyclins and cell cycle checkpoints. . *Ann. rev. Pharmacol. Toxicol.* , 39(1).
- Jonson, D., & Walter, C. (febrero de 1999). Cyclins and Cell cycle checkpoints. . *Ann. Rev. Pharmacol*, 39(1).
- Judith, R., & Maxey, W. (23 de julio de 2004). *Purina cytology*. Nestlé Purina Clinical: <https://www.proplanvet.com/media/1312/pur-cytology-web.pdf>
- Keller, P. (2013). Imaging morphogenesis: technological advances and biological insights. *Science* , 340(1), 123-168.
- Lascka et al. (2007). Pathogen detection: A perspective of traditional methods and biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 22(1), 1205-1217.
- Leber, A. (2014). Pertussis: relevant species and diagnostic update. *ClinLab Med.*, 34(2), 237-255.
- Lee, Y., & Muller, W. (octubre de 2010). Oncogenes y genes supresores de tumores. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2(10).
- López, P., & Casabuenas, J. (2015). La biopsia y la citología, pilares del diagnóstico médico. *Sanitas*, 18(1), 29-38.
- Luis, S., & Altava, B. (1997). *Introducción a la química orgánica*. Universitat Jaume.

- Lustgarden, et al. (2020). Veterinary informatics: Forging the future between veterinary medicine, human medicine, and One Health initiatives. . *JAMIA Open*, 3(2), 306–317. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooaa005>
- Madison, B. (2001). Application of stains in clinical microbiology. *Biotech Histochem*, 76(1), 119-125.
- Malveyh, J., Aguilera, P., Carrera, C., Salerni, G., Lovatto, L., & Scope, A. (2013). Exvivo dermoscopy for biobank-oriented sampling of melanoma. *jama Dermatology*, 149(9), 1060-1067.
- Marabé, G., Villalobos, M., Catalá, M., & Oliveros, A. (2024). Plan de Cuidados a paciente diagnosticado de carcinoma ductal infiltrante en mama derecha. *Portales Médicos*, 19(2). <https://doi.org/https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/plan-de-cuidados-a-paciente-diagnosticado-de-carcinoma-ductal-infiltrante-en-ma-ma-derecha/>
- Maroulakou, G., Oemler, W., Naber, S., & Tschlis, P. (julio de 2007). Inhibe la ablación de Akt1, mientras que la ablación de Akt2 acelera, el desarrollo de adenocarcinomas mamarios en el virus del tumor mamario de ratón (MMTV) -ErbB2 / neu y MMTV-polyoma en ratones transtransgénicos MMTV-TGF α . . *Cell*, 61 .
- Martínez, E. (2008). Estudio citológico de líquidos orgánicos. En E. Martínez, *Atlas de citología clínica del perro y del gato* (págs. 296–306). Primera edición. Zaragoza. Servet editorial - Grupo Asís Biomedica.
- Martínez, O. (12 de junio de 2026). *Histopatología: la llave para interpretar la microhistoria de la enfermedad*. <https://omartinez.es/histopatologia/>
- Medina, O., Reyes, P., & Gaytán, D. H. (2022). Concordancia citocolposcópica con la prueba histopatológica en la identificación de neoplasias intraepiteliales cervicales. *Ginecología Obstetricia Mexicano*, 90(4), 323-330. <https://doi.org/https://doi.org/10.24245/gom.v90i4.5456>

- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2023). *Informe Anual sobre Telemedicina en Ecuador*. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Muhamediyeva, et al. (2023). Early diagnostics of animal diseases on the basis of modern information technologies. . *AIP Conference Proceedings*, 2817(1). <https://doi.org/https://doi.org/10.1063/5.0148280>
- Muñoz, A. (2018). El proceso de la carcinogénesis. *Metabolic Reprogramming as a Target for Cancer and Other Diseases*, (pág. 237/240). Madrid.
- Murray, P. (2007). *Manual of clinical microbiology*. . American Society for Microbiology. 9th ed. USA.
- Navel, E. (agosto de 2002). CDKs and CKIs molecular targets for tissue remodelling. . *Nat. Rev. Drug Discov.* , 1(8).
- NCCN. (2019). *Guidelines National Comprehensive Cancer Network, Cutaneous melanoma* . NCCN.
- Novales, J. (2003). Biopsia de piel. *Rev Fac Med UNAM*, 46(4), 167-168.
- Obaya, A., & Sedivy, J. (Enero de 2002). Regulation of cyclin-Cdk activity in mammalian cells. . *Cell Mol. Life Sci.* , 59(1).
- Occupational Safety and Health Administration. (2007). *Bloodborne pathogens.- 1910.1030*. Occupational Safety and Health Administration.
- Pérez, E., Berdejeo, M., Sierra, E., Briceño, P., López, J., Aranaz, A., & Bas, P. (2024). Carcinoma vesicular: una revisión sobre el diagnóstico, estadiaje y tratamiento. *Revista Electrónica PortalesMedicos*, 19(4). <https://doi.org/https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/carcinoma-vesicular-una-revision-sobre-el-diagnostico-es-tadiaje-y-tratamiento/>
- Pérez, L. (2019). *Manual de diagnóstico citológico de procesos neoplásicos en perros y gatos en la clínica veterinaria KANICAT*. UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA.
- Pérez, L. (2021). *Manual de diagnóstico citológicos de procesos neoplásicos en perros y gatos*. Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Bucaramanga. .

- Petrosillo, N., Puro, V., De Carli, G., & Ippolito, G. (2001). Risks faced by laboratory workers in the AIDS era. *Journal Biol Regul Homeost Agents.* , 15(1), 243-248.
- Puerta, A. (12 de junio de 2026). *Inmunohistoquímica ¿Qué es y Para Qué sirve?* Advisor Med: <https://advisormedexpansion.com/inmunohistoquimica-que-es-y-para-que-sirve/>
- Redmont, et al. (2024). The use of triaxial accelerometers and machine learning to classify dog behaviours. *Sensors*, 24(18). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/s24185955>
- Redmont, et al. (2024). The use of triaxial accelerometers and machine learning to classify dog behaviours. . *Sensors*, 24(18). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/s24185955>
- Research Gate. (12 de junio de 2026). *Hallazgos microscopicos*. https://www.researchgate.net/figure/Microscopic-findings-of-Angiostrongylus-spp-infection-in-wild-canids-A-Lung-adult_fig2_328753319
- Revista Portales Médicos. (1 de julio de 2026). *Casos clínicos de cáncer*. https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/casos-clinicos-articulos/cancer/#google_vignette
- Rosado et al. (2025). Telemedicina Veterinaria: estado del arte de las innovaciones que transforman el cuidado animal. *Universidad y Ciencia*, 14(2). <https://doi.org/Disponible en https://revistas.unica.cu/index.php/uciencia/article/download/8745/6417?inline=1>
- Schito, L. (octubre de 2019). Hypoxia-dependent angiogenesis and lymphangiogenesis in cancer. . *Adv Exp Med Biol* , 1136.
- Schwendenwein, I. (2017). Body cavity effusions. En A. Barger, & A. MacNeill, *Small animals cytologic diagnosis* (págs. 307–366). First Edition. Boca Raton, USA: Taylor & Francis Group.
- Socorro, C., & Quiñones, A. .. (2017). La inmunohistoquímica¿una herramienta milagrosa? *Medisur*, 15(6). <https://doi.org/Disponible en http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3533>
- Socorro, C., & Quiñones, A. (2018). La inmunohistoquímica¿una herramienta milagrosa? *Medisur*, 15(6).

- SRRADIO. (2024). *Las tecnologías emergentes que están impactando el sector de la salud*. SRRADIO <https://srradio.com.ec/las-tecnologias-emergentes-que-estan-impactando-el-sector-de-la-salud/>.
- Stephens, P., McBride, D., Lin, M., Varela, I., Pleasance, E., Simpson, J., . . . Mudie, L. (agosto de 2009). Complejos paisajes de reorganización somática en genomas de cáncer de mama humano . . *Nature* , 462(1).
- Su et al. (2011). Microbial biosensors: A review. *Biosensors and Bioelectronics*, 26, 1788-1799.
- Sutherland, R., & Musgrove, E. (octubre de 2002). Cyclin D1 and mammary carcinoma: new insights from transgenic mouse models. . *Breast Cancer Res.* , 4(1).
- Toro, G. (3 de Marzo de 2020). *Citología o Histopatología ¿Podemos escoger?* Laboratorio Patvetec: <https://www.laboratoriopatvetec.com/citologia-o-histopatologia-podemos-escoger/>
- Tsongalis, G., & Silverman, L. (2006). Molecular diagnostics: a historical perspective. *Clin Chim Acta*, 369(23), 188-192.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. (2007). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories*. Oficina de Imprenta del Gobierno de los Estados Unidos.
- University of California. (2005). *UCI Biosafety handbook*. Irving. Disponible en: http://www.ehs.uci.edu/programs/biosafety/bioSafety_handBook/index.html.
- Valenciano, A. (2020). Abdominal, Thoracic, and Pericardial Effusions. En V. e. al., *Cowell And Tyler's Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat* (págs. 229–246). Fifth edition. St. Louis, USA: Elsevier.
- Vanguardia Veterinaria. (12 de junio de 2026). *Neoplasias cutáneas de células redondas* . <https://www.vanguardiaveterinaria.com.mx/neoplasias-cutaneas-de-celulas-redondas>
- Vap, L., & Sprague, W. (2021). Laboratory techniques for fluid analysis. En S. e. al., *Veterinary Cytology* (págs. 667–686). First Edition. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc.

- Veluzamy et al. (2010). An overview of foodborne pathogen detection: In the perspective of biosensors. *Biotechnology Advances*, 28(1), 232-254.
- Walsh, T., & King, M. (octubre de 2007). Diez genes para el cáncer de mama hereditario . *Cancer Cell*, 11(1).
- Whitbread, T. (2017). *Veterinary Manual*. MSD.
- Wild et al. (2023). A multispecies evaluation of digital wildlife monitoring using the Sigfox IoT network. *Animal Biotelemetry*, 11(38). <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s40317-023-00326-1>
- Y., K. (Noviembre de 2012). Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. . *Keio J Med*, 61(2).
- Yitbarek, D., & Dagnaw, G. (2022). Application of Advanced Imaging Modalities in Veterinary Medicine: A Review. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 13(1), 117-130. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/VMRR.S367040>
- Yitbarek, D., & Dagnaw, G. (2022). Application of Advanced Imaging Modalities in Veterinary Medicine: A Review. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 13(1), 117-130. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/VMRR.S367040>

