

# Respuestas celulares al estrés y las agresiones tóxicas: adaptación, lesión y muerte

## Introducción (p. 31)

La patología es el estudio de las causas estructurales y funcionales de las enfermedades humanas. Los cuatro aspectos del proceso que forman el núcleo de la patología son:

- La causa de una enfermedad (*etiología*).
- El mecanismo (o mecanismos) del desarrollo de la enfermedad (*patogenia*).
- Las alteraciones estructurales inducidas en las células y los tejidos por la enfermedad (*cambio morfológico*).
- Las consecuencias funcionales de los cambios morfológicos (*manifestación clínica*).

## Perspectiva general (p. 32)

La función normal de la célula requiere un equilibrio entre las demandas fisiológicas y los límites impuestos por la estructura y la capacidad metabólica de la célula; el resultado es un equilibrio estable u *homeostasis*. Las células pueden modificar su estado funcional en respuesta a un estrés moderado para mantener el equilibrio estable. Los factores de excesivo estrés fisiológicos o los estímulos patológicos adversos (*lesiones*) dan lugar a: 1) adaptación; 2) lesión reversible, o 3) lesión irreversible y muerte celular (fig. 2-1 y tabla 2-1). Estas respuestas pueden considerarse un espectro continuo de deterioro progresivo de la estructura y de la función celular.

- La *adaptación* se produce cuando factores estresantes fisiológicos o patológicos inducen un estado nuevo que cambia la célula pero, por otro lado, conserva su viabilidad en presencia de estímulos exógenos. Estos cambios son:
  - La *hipertrofia* es el aumento de tamaño de la célula (p. 34), a menudo en respuesta a un incremento de la carga de trabajo. Es inducida por factores de crecimiento producidos por reacción ante estrés mecánico u otros estímulos; genera también aumento del tamaño del órgano completo.
  - La *hiperplasia* es el aumento del número de células (p. 35), con frecuencia originada por hormonas y otros factores de crecimiento. Se produce en tejidos cuyas células tienen capacidad para dividirse o contienen abundantes células madre tisulares.
  - La *atrofia* es la disminución del tamaño de la célula (p. 36), que reduce también el tamaño total del órgano. Se debe a falta de uso o menor aporte de nutrientes, y se asocia a reducción de la síntesis de constituyentes celulares y/o a mayor descomposición de orgánulos celulares, que implica degradación del proteosoma o *autofagia*.
  - La *metaplasia* es el cambio de un tipo de célula madura por otro (p. 37), muchas veces por inflamación crónica. Tiene lugar por diferenciación alterada de las células madre tisulares y afecta adversamente a la función tisular y/o predispone a la transformación maligna.

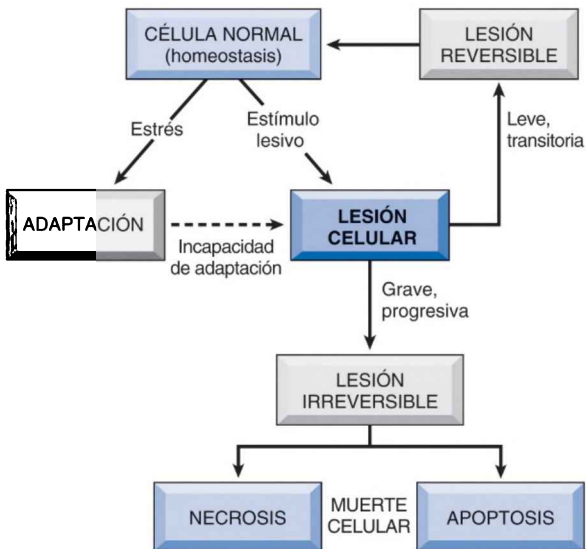


Figura 2-1 Fases de la respuesta celular al estrés y los estímulos lesivos.

**TABLA 2-1 Respuestas celulares a la lesión**

Naturaleza del estímulo lesivo	Respuesta celular
<b>Estímulos fisiológicos alterados: algunos estímulos lesivos no mortales</b>	<b>Adaptaciones celulares</b>
Aumento de la demanda, aumento de la estimulación (p. ej., factores de crecimiento, hormonas)	Hiperplasia, hipertrofia
Reducción de nutrientes, reducción de la estimulación	Atrofia
Irritación crónica (física o química)	Metaplasia
<b>Reducción del aporte de oxígeno; lesión química; infección microbiana</b>	<b>Lesión celular</b>
Aguda y transitoria	Lesión reversible aguda, edema celular, cambio graso Lesión irreversible → muerte celular Necrosis Apoptosis
<b>Alteraciones metabólicas, genéticas o adquiridas; lesión crónica</b>	<b>Acumulaciones intracelulares; calcificación</b>
<b>Lesión acumulada submortal a lo largo de la vida</b>	<b>Envejecimiento celular</b>

- La *lesión reversible* denota cambios patológicos que pueden volver a la normalidad si se elimina el estímulo o si la causa de la lesión es leve.
- La *lesión irreversible* se produce cuando los factores estresantes superan la capacidad de adaptación de la célula (más allá de un *punto sin retorno*) y denota cambios patológicos permanentes, que causan la muerte celular.
- La *muerte celular* se produce sobre todo a través de dos patrones morfológicos y mecanistas, *necrosis* y *apoptosis* (tabla 2-2). Aunque la necrosis siempre representa un proceso patológico, la apoptosis interviene en

TABLA 2-2 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (edema)	Reducido (contracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrhexis → cariólisis	Fragmentación en fragmentos del tamaño del nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, en especial la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto; puede liberarse en cuerpos apoptóticos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Papel fisiológico o patológico	Patológico siempre (culminación de lesión celular irreversible)	A menudo fisiológico, como forma de eliminar células no deseadas; puede ser patológico tras algunas formas de lesión celular, especialmente de daño al ADN

diversas funciones normales (p. ej., en la embriogenia) y no se asocia necesariamente a la lesión celular.

- La *necrosis* es el tipo más frecuente de muerte celular e implica tumefacción celular intensa, desnaturalización y coagulación de las proteínas, rotura de los orgánulos celulares y la rotura de la célula. Suelen afectarse muchas células en el tejido adyacente y recluta un infiltrado inflamatorio.
- La *apoptosis* se produce cuando una célula muere por la activación de un programa de «suicidio» interno, lo que implica un desensamblaje orquestado de componentes celulares; se produce una afectación mínima del tejido adyacente y una inflamación mínima, si es que la hay. Se observan condensación y fragmentación de la cromatina.

La distinción mecanicista entre necrosis y apoptosis no está clara. Ocasionalmente, la necrosis también es regulada por diversas vías de transducción de señal, en una forma de muerte celular programada llamada *necroptosis*.

## Causas de lesión celular (p. 39)

- La *restricción de oxígeno (hipoxia)* afecta a la respiración aeróbica y, por tanto, a la capacidad de generar trifosfato de adenosina (ATP). Esta causa sumamente importante y frecuente lesiona la célula, y la muerte se produce debido a:
  - *Isquemia* (pérdida de irrigación sanguínea).
  - Oxigenación inadecuada (p. ej., insuficiencia cardiorrespiratoria).
  - Pérdida de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (p. ej., anemia, intoxicación por monóxido de carbono).
- *Agentes físicos*, como traumatismo, calor, frío, radiación y descarga eléctrica (v. capítulo 9).
- *Sustancias químicas y fármacos*, como fármacos terapéuticos, tóxicos, contaminantes ambientales y «estimulantes sociales» (alcohol y opiáceos).
- *Agentes infecciosos*, como virus, bacterias, hongos y parásitos (v. capítulo 8).
- *Reacciones inmunológicas*, como enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6) y lesiones celulares tras las respuestas a la infección (v. capítulo 3).

- *Alteraciones genéticas*, como alteraciones cromosómicas y mutaciones genéticas específicas (v. capítulo 5).
- *Desequilibrios nutricionales*, como déficits proteínico-calóricos o de vitaminas específicas, así como excesos nutricionales (v. capítulo 9).

## Alteraciones morfológicas en la lesión celular (p. 40)

La lesión conduce a la pérdida de la función celular mucho antes de que se produzcan alteraciones morfológicas. Los cambios morfológicos aparecen solo algún tiempo después de haberse dañado un sistema bioquímico crítico dentro de la célula; el intervalo entre la lesión y el cambio morfológico depende del método de detección (fig. 2-2). Sin embargo, una vez desarrolladas, la lesión reversible y la irreversible (*necrosis*) tienen manifestaciones características.

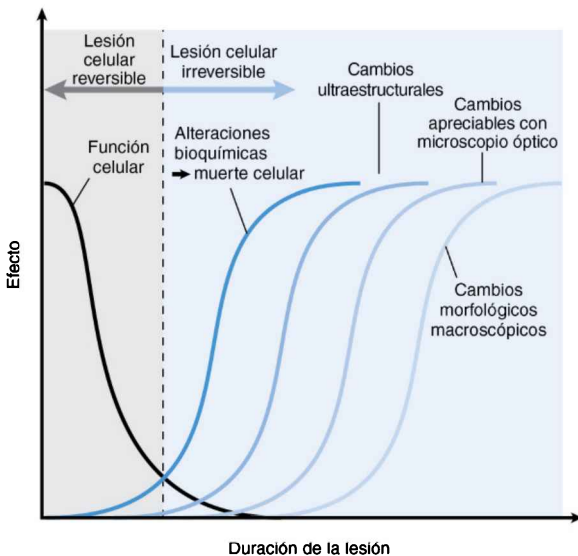
### Lesión reversible (p. 40)

- El *edema celular* aparece siempre que las células no pueden mantener la homeostasis iónica e hídrica (debido en gran medida a la pérdida de actividad en las bombas de iones de la membrana plasmática que dependen de la energía).
- El *cambio graso* se manifiesta mediante vacuolas lipídicas citoplásmicas, que se encuentran principalmente en células implicadas en el metabolismo lipídico o que dependen de él (p. ej., hepatocitos y células miocárdicas).

### Necrosis (p. 41)

La necrosis es la suma de los cambios morfológicos que siguen a la muerte celular en el tejido vivo o los órganos. Dos procesos subyacen a los cambios morfológicos básicos:

- Desnaturalización de proteínas.
- Digestión enzimática de orgánulos y otros componentes citosólicos.



**Figura 2-2** Evolución temporal de los cambios bioquímicos y morfológicos en la lesión celular.

Hay varias características especiales: las células necrosadas son más *eosinófilas* (rosadas) que las viables en la tinción estándar con hematoxilina y eosina (HyE). Muestran un aspecto «cristalino» debido a la pérdida de glucógeno y pueden estar vacuoladas; las membranas celulares se fragmentan. Las células necrosadas pueden atraer sales de calcio; esto es particularmente cierto en las células grasas necrosadas (que forman jabones grasos). Los cambios nucleares son la *picnosis* (núcleo denso y pequeño), la *cariólisis* (núcleo tenue y disuelto) y la *cariorrhexis* (núcleo fragmentado). Los patrones tisulares generales de necrosis son los siguientes:

- La *necrosis coagulativa* (p. 43) es el patrón más frecuente, dominado por una desnaturalización proteínica con conservación de la célula y de la estructura tisular. Este patrón es característico de la muerte por hipoxia en todos los tejidos excepto el encéfalo. El tejido necrosado sufre una *heterólisis* (digestión por enzimas lisosómicas de los leucocitos invasores) o *autólisis* (digestión por sus propias enzimas lisosómicas).
- La *necrosis licuefactiva* (p. 43) se produce cuando predominan la autólisis o la heterólisis sobre la desnaturalización proteínica. La zona necrosada es blanda y está llena de líquido. Este tipo de necrosis suele verse con mayor frecuencia en infecciones bacterianas localizadas (*abscesos*) y en el encéfalo.
- La *necrosis gangrenosa* (p. 43) no es un patrón específico, sino que se trata solo de una necrosis coagulativa aplicada a una extremidad isquémica; la infección bacteriana superpuesta produce un patrón más licuefactivo llamado *gangrena húmeda*.
- La *necrosis caseosa* (p. 43) es característica de las lesiones tuberculosas; se muestra a simple vista como un material blando, friable y con «aspecto de queso» y en el microscopio como un material eosinófilo amorfo con restos celulares.
- La *necrosis grasa* (p. 43) se observa en el tejido adiposo; la activación de la lipasa (p. ej., procedente de células pancreáticas dañadas o macrófagos) libera ácidos grasos a partir de los triglicéridos, que entonces forman complejos con el calcio y crean jabones. Macroscópicamente, aparecen como áreas blancas y calcáreas (*saponificación de la grasa*); su aspecto histológico es el de perfiles celulares poco definidos y depósito de calcio.
- La *necrosis fibrinoide* (p. 44 y capítulo 6) es un patrón patológico debido a un depósito de antígenos y anticuerpos (*inmunocomplejos*) en los vasos sanguíneos. En el estudio microscópico se observa un depósito amorfo rosa brillante (depósito proteínico) en las paredes arteriales, a menudo asociado a inflamación y trombosis.

## Mecanismos de lesión celular (p. 44)

Las vías bioquímicas de la lesión celular se organizan alrededor de unos pocos principios generales:

- Las respuestas a los estímulos lesivos dependen del tipo de lesión, de su duración y de su gravedad.
- Las consecuencias de la lesión dependen del tipo, del estado y de la adaptabilidad de la célula dañada.
- La lesión celular se debe a perturbaciones en cualquiera de los cinco elementos celulares esenciales:
  - Producción de ATP (sobre todo a través de efectos sobre la *respiración mitocondrial aeróbica*).
  - Integridad mitocondrial independiente de la producción de ATP.
  - Integridad de la membrana plasmática, responsable de la homeostasis osmótica e iónica.
  - Síntesis, plegamientos y degradación de las proteínas.
  - Integridad del aparato genético.

Los mecanismos intracelulares de lesión celular se dividen en seis vías generales principales (fig. 2-3). Los elementos estructurales y bioquímicos de la célula están tan interrelacionados que, independientemente del lugar inicial de la lesión, propagan con rapidez efectos secundarios a través de otros elementos.

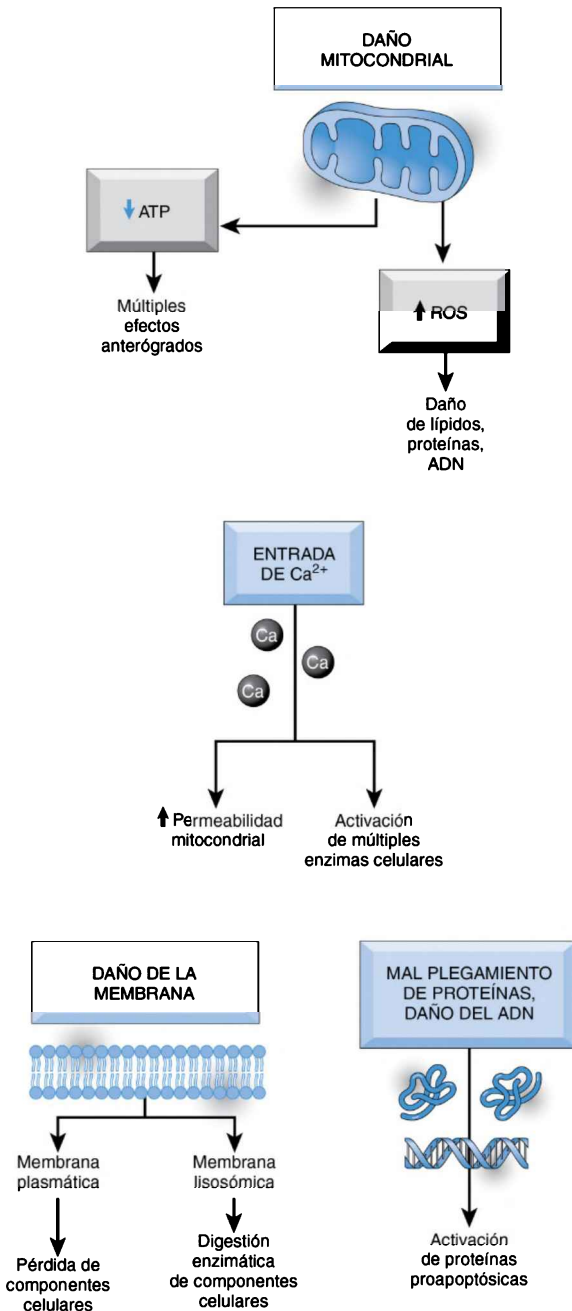


Figura 2-3 Localizaciones celulares y bioquímicas del daño en la lesión celular.

### Disminución del trifosfato de adenosina (p. 45)

La reducción de la síntesis de ATP y su depleción son consecuencias frecuentes de la lesión isquémica y tóxica. El ATP se genera a través de la glucólisis (anaeróbica e ineficiente) y de la fosforilación oxidativa en la mitocondria (aeróbica y eficiente). La hipoxia llevará a un aumento de la glucólisis anaeróbica con pérdida del glucógeno, aumento de la producción de ácido láctico y acidosis intracelular. El ATP es muy importante para el transporte de membrana, el mantenimiento de los gradientes iónicos (en particular  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ) y la síntesis de proteínas; la reducción de la de ATP afectará mucho a estas vías.

### Daño mitocondrial (p. 46)

El daño mitocondrial puede ser directo debido a la hipoxia o toxinas o consecuencia de un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico, del estrés oxidativo o del catabolismo de los fosfolípidos. El daño da lugar a la formación de un canal de conductancia alta (*poro de transición de la permeabilidad mitocondrial*) que permite la salida de protones y disipa el potencial electromotor que impulsa la fosforilación oxidativa. La mitocondria lesionada también pierde citocromo *c*, que puede desencadenar la apoptosis (v. más adelante).

### Flujo de entrada de calcio intracelular y pérdida de la homeostasis del calcio (p. 46)

El calcio citosólico se mantiene en concentraciones sumamente bajas mediante un transporte dependiente de la energía; la isquemia y las toxinas pueden provocar la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana plasmática y de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de la mitocondria y del retículo endoplásmico (RE). El aumento citosólico de calcio activa las fosfolipasas que degradan los fosfolípidos de la membrana; las proteasas que rompen las proteínas de la membrana y el citoesqueleto; las ATPasas que activan el agotamiento del ATP, y las endonucleasas que fragmentan la cromatina.

### Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo) (p. 47)

Los radicales libres son moléculas inestables y parcialmente reducidas con electrones desemparejados en órbitas externas que hacen que sean particularmente reactivos con otras moléculas. Aunque otros elementos pueden tener formas de radical libre, los radicales libres derivados de oxígeno (también llamados *especies reactivas del oxígeno [ERO]*) son los más frecuentes en los sistemas biológicos. Las principales formas son el *anión superóxido* ( $\text{O}_2^-$ , un electrón extra), el *peróxido de hidrógeno* ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , dos electrones extra), los *iones hidroxilo* ( $\text{OH}^*$ , tres electrones extra) y el *ion peroxinitrito* ( $\text{ONOO}^-$ ; formado por interacciones del óxido nítrico  $[\text{NO}]$  y  $\text{O}_2^-$ ).

Los radicales libres propagan fácilmente la formación adicional de radicales libres con otras moléculas en una reacción en cadena autocatalítica que, a menudo, rompe los enlaces químicos. De este modo, dañan los lípidos (al peroxidar enlaces dobles y romper cadenas), las proteínas (por la oxidación y fragmentación de enlaces peptídicos) y los ácidos nucleicos (lo que rompe las cadenas sencillas).

La generación de radicales libres tiene lugar mediante:

- Procesos metabólicos normales, como la reducción del oxígeno en agua durante la respiración; la adición secuencial de cuatro electrones conduce a un pequeño número de intermediarios de las ERO.
- Absorción de energía radiante; la radiación ionizante (p. ej., luz ultravioleta y rayos X) puede hidrolizar el agua en radicales libres hidroxilo ( $\text{OH}^*$ ) e hidrógeno ( $\text{H}^*$ ).
- Producción por los leucocitos durante la inflamación para esterilizar lugares de infección (v. capítulo 3).

- Metabolismo enzimático de sustancias químicas exógenas o fármacos (p. ej., paracetamol).
- Los *metales de transición* (p. ej., hierro y cobre) pueden catalizar la formación de radicales libres.
- El *óxido nítrico (NO)*, un importante mediador químico (v. capítulo 3), puede actuar directamente como radical libre o convertirse en otras formas muy reactivas.

Afortunadamente, los radicales libres son *intrínsecamente inestables y generalmente se descomponen espontáneamente*. Además, varios sistemas contribuyen a la inactivación de los radicales libres:

- Los antioxidantes bloquean la iniciación de la formación de radicales libres o los captan; entre ellos están las vitaminas E y A, el ácido ascórbico y el glutatión.
- Las concentraciones de metales de transición que pueden participar en la formación de radicales libres se minimizan gracias a su unión a proteínas de depósito y transporte (p. ej., *transferrina*, *ferritina*, *lactoferrina* y *ceruloplasmina*).
- Los sistemas *enzimáticos* de eliminación de radicales libres catabolizan el peróxido de hidrógeno (*catalasa*, *glutatión-peroxidasa*) y el anión superóxido (*superóxido-dismutasa*).

### **Defectos en la permeabilidad de las membranas** (p. 49)

- Las membranas pueden dañarse directamente por la acción de toxinas, elementos físicos y químicos, componentes líticos del complemento y perforinas o indirectamente como se ha descrito con los episodios precedentes (p. ej., ERO, activación por el  $\text{Ca}^{2+}$  de las fosfolipasas). El aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática afecta a la osmolaridad intracelular, así como a la actividad enzimática; el de la permeabilidad mitocondrial de la membrana reduce la síntesis de ATP y puede llevar a la apoptosis; la alteración de la integridad lisosómica libera hidrolasas ácidas sumamente potentes que pueden digerir proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y glucógeno.

### **Daño del ADN y las proteínas** (p. 50)

El daño del ADN que supera la capacidad de reparación normal (p. ej., debida a ERO, radiación o fármacos) lleva a la activación de la apoptosis. De forma análoga, la acumulación de grandes cantidades de proteínas mal plegadas (p. ej., debida a ERO o a mutaciones hereditarias) provoca una respuesta al estrés que también desencadena vías de apoptosis.

Dentro de unos límites, todos los cambios propios de la lesión celular descritos anteriormente pueden compensarse y las células pueden volver a la normalidad después de que aquella desaparezca (*lesión reversible*). Sin embargo, la lesión persistente o excesiva hace que las células pasen un umbral hacia la *lesión irreversible*, asociada a un daño extenso de la membrana celular, a edema lisosómico y a la vacuolización mitocondrial con un defecto en la síntesis de ATP. El calcio extracelular entra en la célula y se liberan los depósitos intracelulares de calcio, lo que activa enzimas que catabolizan membranas, proteínas, ATP y ácidos nucleicos. Las proteínas, sobre todo coenzimas y ácido ribonucleico, salen a través de la membrana plasmática hiperpermeable y las células pierden metabolitos vitales para la reconstitución del ATP.

La transición desde la lesión reversible a la irreversible es difícil de identificar, aunque dos fenómenos caracterizan siempre la irreversibilidad:

- *Incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial* (no se genera ATP), incluso después de la resolución de la lesión original.
- Desarrollo de trastornos profundos en la función de la membrana.

La salida hacia la sangre de enzimas o proteínas intracelulares a través de la membrana plasmática con una permeabilidad anómala proporciona marcadores clínicos importantes de la muerte celular. El músculo cardíaco contiene una isoforma específica de la enzima creatina cinasa y de la proteína

contráctil troponina; los hepatocitos contienen transaminasas y el epitelio de la vía biliar contiene una isoforma resistente a la temperatura de fosfatasa alcalina. La lesión irreversible en estos tejidos se refleja, en consecuencia, en un aumento de las concentraciones circulantes de tales proteínas en la sangre.

## Ejemplos de lesión y necrosis celulares (p. 50)

### Lesión isquémica e hipóxica (p. 50)

La isquemia y la lesión hipóxica son las formas más frecuentes de lesión celular en medicina clínica. La *hipoxia* es una reducción de la capacidad de transporte del oxígeno; la *isquemia*, que también causa claramente hipoxia, se debe a una reducción del flujo de sangre. La hipoxia sola permite el reparto continuo de sustratos para la glucólisis y la retirada de los desperdicios acumulados (p. ej., ácido láctico); la isquemia no y, por ello, tiende a dañar a los tejidos antes que la hipoxia sola.

La hipoxia lleva a que no se genere ATP en la mitocondria; el agotamiento del mismo tiene múltiples efectos inicialmente **reversibles** (fig. 2-4):

- El fracaso del transportador de membrana  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa hace que el sodio entre en la célula y que el potasio salga; hay, además, un aumento de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , así como una liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los depósitos intracelulares. La ganancia neta de soluto se acompaña de una de agua, *edema celular* y dilatación del RE. El edema celular también aumenta debido a la *carga osmótica* producida por la acumulación de productos del metabolismo.
- Se altera el *metabolismo energético celular*. Con la hipoxia, las células usan la *glucólisis anaeróbica* para producir energía (metabolismo de la glucosa derivada del glucógeno). En consecuencia, *se agotan pronto los depósitos de glucógeno*, al mismo tiempo que se produce una acumulación de ácido láctico y una *reducción del pH intracelular*.
- Disminuye la síntesis proteínica debido al desprendimiento de los ribosomas del RE rugoso.

*Todos los cambios mencionados son reversibles si se restaura la oxigenación.* Si persiste la isquemia, aparece la lesión **irreversible**, una transición que depende en gran medida del grado de depleción del ATP y de la disfunción de la membrana, en particular de las membranas mitocondriales.

- La depleción del ATP induce un cambio en el poro de transición en la membrana mitocondrial; la formación del poro da lugar a una disminución del potencial de membrana y a la difusión de los solutos.
- La depleción del ATP también *libera citocromo c*, un componente soluble de la cadena de transporte de electrones que es un regulador clave de la apoptosis (v. exposición posterior).
- El aumento del calcio citosólico activa las fosfolipasas de la membrana, lo que conduce a una pérdida progresiva de fosfolípidos y a la lesión de la membrana; la reducción del ATP lleva también a una menor síntesis de fosfolípidos.
- El aumento del calcio citosólico *activa proteasas intracelulares*, lo que provoca la degradación de elementos intermedios del citoesqueleto y hace a la membrana celular proclive al estiramiento y a la rotura, en particular en el contexto de un edema celular.
- Los ácidos grasos libres y los lisofosfolípidos se acumulan en las células isquémicas debido a la degradación de los fosfolípidos; estos son tóxicos directamente para las membranas.

### Lesión por isquemia-reperfusión (p. 51)

La restauración del flujo de sangre en los tejidos isquémicos puede dar lugar a la recuperación de las células dañadas de forma reversible o bien puede no influir en el resultado si se ha producido un daño irreversible. Sin embargo, dependiendo de la gravedad y de la duración de la lesión isquémica, otras células pueden morir *después* de que se reanude el flujo

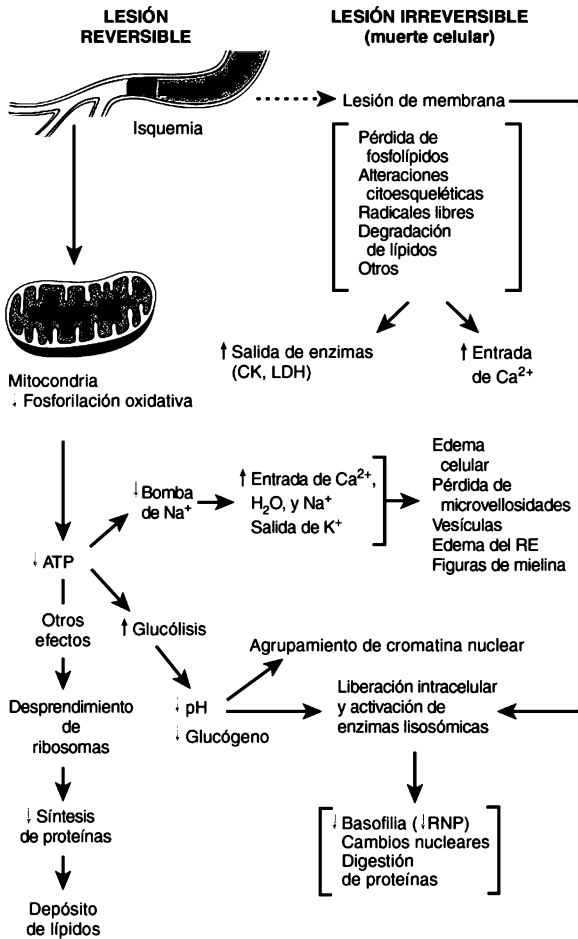


Figura 2-4 Secuencia de episodios en la lesión celular isquémica reversible y en la irreversible. Aunque la reducción de las concentraciones de ATP desempeña un papel central, la isquemia también puede dañar directamente la membrana. CK, creatina cinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; RE, retículo endoplásmico; RNP, ribonucleoproteína.

de sangre, bien por necrosis o apoptosis. El proceso se asocia de una forma característica a infiltrados neutrófilos. La lesión adicional se denomina *lesión por reperfusión* y tiene relevancia clínica en el infarto de miocardio, en la insuficiencia renal aguda y en el accidente cerebrovascular. En ella subyacen varios posibles mecanismos:

- **Estrés oxidativo.** El daño nuevo puede producirse durante la reoxigenación mediante una mayor generación de ERO en las células parenquimatosas y endoteliales, así como de los leucocitos infiltrantes. Los aniones superóxido producidos en el tejido reperfundido se deben a una reducción incompleta del oxígeno por las mitocondrias dañadas o a la acción normal de oxidasas procedentes de células tisulares o inflamatorias invasoras. También pueden verse afectados los mecanismos de defensa antioxidantes, lo que favorece la acumulación de radicales.
- **Sobrecarga de calcio intracelular.** Es debida a daño de la membrana celular y lesión del retículo sarcoplásmico mediada por ERO. Favorece

la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial y la ulterior disminución de ATP.

- **Inflamación.** La lesión isquémica recluta células inflamatorias circulantes (v. capítulo 3) mediante una mayor expresión de citocinas y moléculas de adhesión en las células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas. La inflamación que surge causa una lesión adicional. Al restaurarse el flujo de sangre, la reperfusión puede, en realidad, *aumentar* la infiltración local de células inflamatorias.
- **Activación del complemento** (v. capítulo 6). En los tejidos isquémicos pueden depositarse anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM); cuando se reanuda el flujo de sangre, se activan las proteínas del complemento por la unión de los anticuerpos, lo que provoca una lesión celular e inflamación adicionales.

### **Lesión química (tóxica)** (p. 51)

La lesión química se produce por dos mecanismos generales:

- **Directo**, al unirse a algunos componentes moleculares críticos (p. ej., el cloruro de mercurio se une a los grupos sulfhidrilos de las proteínas de la membrana celular, lo que inhibe el transporte dependiente de la ATPasa y aumenta la permeabilidad).
- **Indirecto**, mediante la conversión a metabolitos tóxicos y reactivos. Los metabolitos tóxicos producen, a su vez, una lesión celular mediante la unión covalente directa a las proteínas y los lípidos de la membrana o, con mayor frecuencia, mediante la formación de radicales libres reactivos. El tetracloruro de carbono y el paracetamol son dos ejemplos.

### **Apoptosis** (p. 52)

La muerte celular programada (*apoptosis*) se produce cuando una célula muere por medio de la activación de un programa de suicidio interno muy bien regulado. La función de la apoptosis es eliminar las células no deseadas de una forma selectiva, con una mínima alteración de las adyacentes y del anfitrión. La membrana plasmática de la célula continúa intacta, pero su estructura se altera de forma que la célula apoptótica se fragmenta y se convierte en una diana adecuada para la fagocitosis. La célula muerta se elimina rápidamente antes de que su contenido salga y, por tanto, la muerte celular por esta vía no desencadena ninguna reacción inflamatoria en el anfitrión. De este modo, la apoptosis es, en esencia, diferente de la necrosis, que se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana, la digestión enzimática de las células y, con frecuencia, una reacción del anfitrión (v. tabla 2-2). Sin embargo, en ocasiones la apoptosis y la necrosis coexisten, y pueden compartir características y mecanismos comunes.

### **Causas de la apoptosis** (p. 52)

La apoptosis puede ser fisiológica o patológica.

#### **Causas fisiológicas** (p. 52)

- Destrucción programada de células durante la embriogénesis.
- Involución dependiente de hormonas de los tejidos (p. ej., endometrio, próstata) en el adulto.
- Eliminación celular en poblaciones de células que proliferan (p. ej., epitelio intestinal) para mantener un número constante de células.
- Muerte de células que han servido a un propósito útil (p. ej., neutrófilos tras una respuesta inflamatoria aguda).
- Eliminación de linfocitos autorreactivos que podrían ser lesivos.

#### **Causas patológicas** (p. 53)

- Afectación del ADN (p. ej., debida a hipoxia, radiación o fármacos citotóxicos). Si los mecanismos de reparación no pueden afrontar el daño causado, las células sufrirán una apoptosis en lugar de mutaciones, que

podrían ocasionar su transformación maligna. Una lesión relativamente leve puede inducir apoptosis, mientras que dosis mayores de los mismos estímulos dan lugar a necrosis.

- La acumulación de proteínas mal plegadas (p. ej., debida a defectos heredados o a una lesión por radicales libres). Esta puede ser la base de la pérdida de células en varios trastornos neurodegenerativos.
- Muerte celular en ciertas infecciones víricas (p. ej., hepatitis), causada directamente por la infección o por linfocitos T citotóxicos.
- Los linfocitos T citotóxicos pueden ser también una causa de muerte celular apoptótica en tumores y en el rechazo de tejidos trasplantados.
- Atrofia patológica de órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos (p. ej., páncreas).

### **Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis** (p. 53)

Las *características morfológicas de la apoptosis* (v. tabla 2-2) son la retracción de la célula, la condensación y fragmentación de la cromatina, la formación de bullas celulares y la fragmentación en cuerpos apoptóticos, y la fagocitosis de los cuerpos apoptóticos por células sanas adyacentes o macrófagos. La falta de inflamación dificulta la detección de la apoptosis en el estudio histológico.

- La rotura de las proteínas se produce a través de una familia de proteasas llamadas *caspasas* (denominadas así porque tienen una zona *cisteína* activa y escinden en residuos *aspartato*).
- La escisión entre los nucleosomas del ADN en fragmentos de 180 a 200 pares de bases de tamaño da lugar a un patrón en escalera característico de bandas de ADN en la electroforesis en gel de agarosa.
- Las alteraciones de la membrana plasmática (p. ej., desplazamiento de la fosfatidilserina desde la hoja interna de la membrana plasmática a la externa) permiten el reconocimiento de las células apoptóticas para la fagocitosis.

### **Mecanismos de la apoptosis** (p. 53) (fig. 2-5)

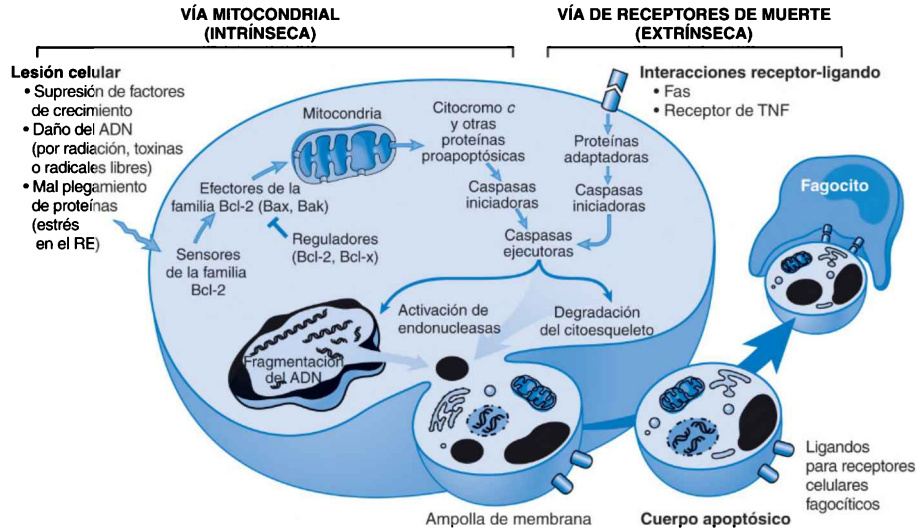
La apoptosis es una cascada de episodios moleculares que pueden iniciar varios desencadenantes. El proceso de la apoptosis se divide en una *fase de iniciación*, cuando las caspasas se activan, y en una *fase de ejecución*, cuando las enzimas provocan la muerte celular. El inicio de la apoptosis se produce a través de dos vías diferentes pero convergentes: la mitocondrial *intrínseca* y la *extrínseca*, mediada por el receptor de muerte.

#### **Vía intrínseca (mitocondrial)** (p. 53) (fig. 2-6)

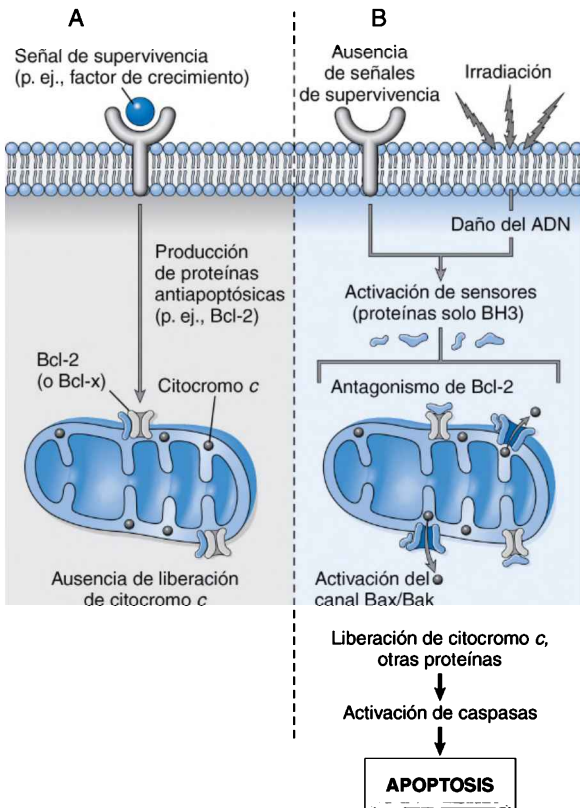
Cuando aumenta la permeabilidad mitocondrial, el *citocromo c*, así como otras moléculas proapoptóticas, se liberan al citoplasma; no participan los receptores de muerte. La permeabilidad mitocondrial está regulada por más de 20 proteínas de la familia Bcl.

- *Antiapoptóticas*. Bcl-2 y Bcl-x son las dos principales *proteínas antiapoptóticas* responsables de la reducción de la permeabilidad mitocondrial.
- *Proapoptóticas*. Las dos principales proteínas proapoptóticas son Bax y Bak, formadoras de oligómeros, que se insertan en la membrana mitocondrial y crean canales de permeabilidad.
- *Sensoras*. Los generadores de estrés celular (p. ej., proteínas mal plegadas, daño del ADN) o la pérdida de señales de supervivencia se perciben a través de otros miembros de Bcl (p. ej., Bim, Bid y Bad), que regulan la actividad de las integrantes de la familia proapoptóticas y antiapoptóticas.

El resultado neto de la activación de Bax-Bak, junto con la reducción de las concentraciones de Bcl-2/Bcl-x, es el incremento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, con salida de varias proteínas activadoras de caspasas. De este modo, el citocromo *c* liberado se une al factor activador de la apoptosis 1 (Apaf-1) para formar un gran complejo de *apoptosoma* multimérico, que activa la caspasa 9 (caspasa iniciadora). *La esencia de la vía intrínseca es un equilibrio entre moléculas proapoptóticas y antiapoptóticas que regulan la permeabilidad mitocondrial.*



**Figura 2-5 Mecanismos de la apoptosis.** Algunos de los principales inductores de la apoptosis son los ligandos específicos de muerte (TNF y FasL), la retirada de factores de crecimiento u hormonas y los elementos lesivos (p. ej., radiación). Algunos estímulos (como las células citotóxicas) activan directamente a las caspasas iniciadoras (*derecha*). Otros actúan a través de episodios mitocondriales que afectan al citocromo c y a otras proteínas proapoptóticas. La familia Bcl-2 de proteínas regula la apoptosis al modular esta liberación mitocondrial. Las caspasas iniciadoras escinden y activan a las caspasas ejecutoras, que, a su vez, activan endonucleasas y proteasas citoplásmicas latentes que catabolizan proteínas nucleares y citoesqueléticas. Esto da lugar a una cascada de degradación intracelular, incluidas la fragmentación de la cromatina nuclear y la rotura del citoesqueleto. El resultado final es la formación de cuerpos apoptóticos que contienen orgánulos intracelulares y otros componentes citosólicos; estos cuerpos expresan también ligandos nuevos que se unen a las células fagocíticas y que son fagocitados por ellas.



**Figura 2-6 Vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis.** **A.** La viabilidad celular es mantenida por inducción de proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, mediante señales de supervivencia. Estas proteínas conservan la integridad de las membranas mitocondriales e impiden la salida de las proteínas de las mitocondrias. **B.** La pérdida de señales de supervivencia, el daño del ADN y otras agresiones activan los detectores que antagonizan las proteínas antiapoptóticas y activan las proapoptóticas Bax y Bak, que forman canales en la membrana mitocondrial. La subsiguiente fuga de citocromo c (y de otras proteínas no mostradas) induce la activación de caspasas y la apoptosis.

### **Vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte)** (p. 56)

Los receptores de muerte son miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., receptor del TNF de tipo 1 y Fas). Tienen un *dominio de muerte* citoplásmico que implica interacciones entre proteínas. La formación de entrecruzamientos de estos receptores por ligandos externos, como el TNF o el ligando de Fas (FasL), provoca su trimerización para formar lugares de unión para proteínas adaptadoras que sirven para acercar múltiples moléculas inactivas de caspasa 8. La actividad enzimática baja de estas procaspasas escinde y, finalmente, activa una del grupo ensamblado, lo que lleva rápidamente a una cascada de activación de caspasas. Esta vía enzimática puede inhibirse con una proteína bloqueante llamada *FLIP*; los virus y las células normales pueden producir FLIP para protegerse contra la muerte mediada por Fas.

**Fase de ejecución** (p. 56)

Las caspasas están presentes en forma de proenzimas inactivas que se activan a través de una escisión proteolítica; las zonas de escisión pueden ser hidrolizadas por otras caspasas o bien hidrolizarse de forma autocatalítica. Las *caspasas iniciadoras* (p. ej., caspasa 8 y 9) se activan pronto en la secuencia e inducen la escisión de las *caspasas ejecutoras* (p. ej., caspasa 3 y 6), que realizan la mayor parte de la degradación proteolítica intracelular. Una vez que se activa una caspasa iniciadora, se inicia el programa de muerte por una activación rápida y secuencial de otras caspasas. Las ejecutoras actúan sobre muchos componentes celulares, al escindir proteínas del citoesqueleto y de la matriz nuclear, lo que provoca la rotura de aquel y del núcleo. En este, las caspasas escinden proteínas implicadas en la transcripción, así como en la replicación y reparación del ADN; en particular, la caspasa 3 activa una ADNasa citoplásmica que da lugar a la escisión entre nucleosomas característica.

**Apoptosis en la salud y la enfermedad** (p. 57)**Carencia de factores de crecimiento** (p. 57)

Ejemplos de ello son las células sensibles a hormonas privadas de la hormona relevante, los linfocitos no estimulados por antígenos o citocinas y las neuronas privadas del factor de crecimiento neural. La apoptosis la desencadena la vía intrínseca (mitocondrial) debido a un exceso relativo de miembros proapoptóticos frente a antiapoptóticos de la familia Bcl.

**Daño del ADN** (p. 57)

El daño del ADN por cualquier medio (p. ej., radiación o fármacos quimioterápicos) induce la apoptosis mediante la acumulación de la proteína supresora de tumores p53. Esto da lugar a una parada del ciclo celular en G<sub>1</sub>, que supuestamente deja tiempo para que se repare el ADN (v. capítulo 7). Si la reparación no se produce, p53 induce después la apoptosis mediante un aumento de la transcripción de varios miembros proapoptóticos de la familia Bcl. La falta o mutación de p53 (es decir, en ciertos cánceres) reduce la apoptosis y favorece la supervivencia celular incluso en presencia de un daño significativo del ADN.

**Mal plegamiento de proteínas** (p. 57)

La acumulación de proteínas mal plegadas—debido a estrés oxidativo, hipoxia o mutaciones genéticas—conduce a una *respuesta frente a la proteína no plegada*, lo que cada vez se reconoce más como una característica de varios trastornos neurodegenerativos. Esta respuesta induce una producción de chaperonas y una degradación del proteosoma mayores, con menor síntesis de proteínas. Si las respuestas adaptativas no pueden enfrentarse a la acumulación de proteínas mal plegadas, se activan las caspasas y se produce la apoptosis (fig. 2-7).

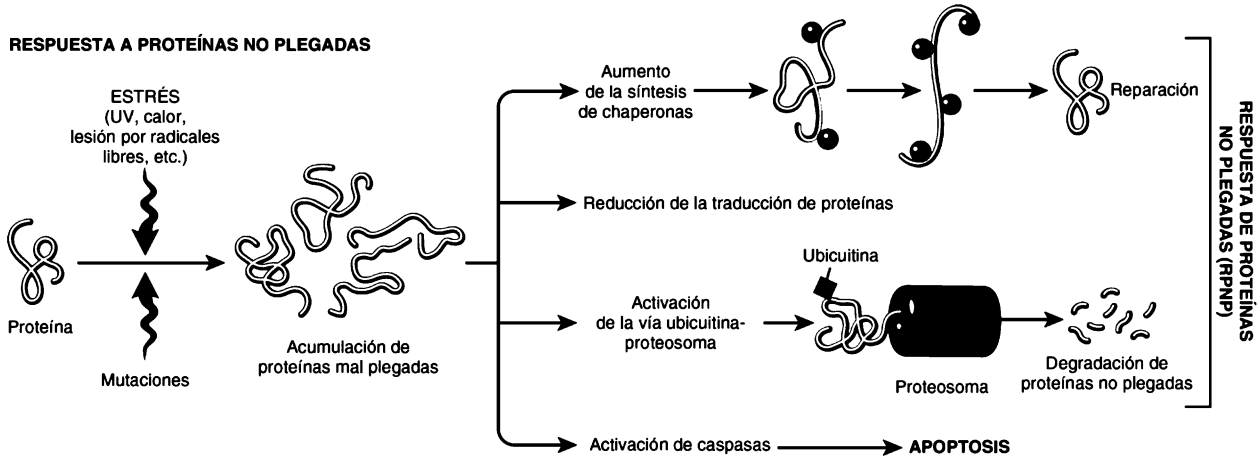
**Familia de receptores de TNF** (p. 58)

La apoptosis inducida por interacciones Fas-FasL (v. exposición previa) son importantes para eliminar linfocitos que reconocen antígenos propios; las mutaciones en Fas o FasL dan lugar a enfermedades autoinmunitarias (v. capítulo 6). El TNF es un mediador importante de la reacción inflamatoria (v. capítulo 3), pero también puede inducir apoptosis (así como *necroptosis*; v. exposición posterior). Las principales funciones fisiológicas del TNF están mediadas por la activación del factor de transcripción factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), que a su vez favorece la supervivencia celular al aumentar los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl. El hecho de que el TNF induzca la muerte celular, promueva la supervivencia celular o impulse respuestas inflamatorias depende de a cuál de los dos tipos de receptores del TNF se una, así como de la proteína adaptadora que se una al receptor.

**Linfocitos T citotóxicos** (p. 58)

Los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen antígenos extraños en la superficie de las células infectadas del anfitrión (v. capítulo 6) y secretan

### RESPUESTA A PROTEÍNAS NO PLEGADAS



**Figura 2-7** Las proteínas mal plegadas desencadenan una respuesta frente a la proteína no plegada que comprende la mayor síntesis de chaperonas, la menor traducción de proteínas y la activación de las vías de degradación del proteosoma. Si la carga de proteínas mal plegadas no se reduce, reproduce la activación de caspasas y la apoptosis. *UV*, ultravioleta.

perforina, una molécula transmembrana formadora de poro. Esta permite la entrada de la proteasa granzima B de serina derivada de los LTC, que a su vez activa múltiples caspasas, con lo que induce directamente la fase efectora de la apoptosis. Los LTC expresan también FasL en sus superficies y pueden matar células diana mediante la unión al Fas.

### **Trastornos asociados a la disregulación de la apoptosis** (p. 58)

Una apoptosis mal regulada («insuficiente o excesiva») es la base de múltiples trastornos:

- *Trastornos con apoptosis defectuosa e incremento de la supervivencia celular.* La apoptosis insuficiente puede prolongar la supervivencia o reducir el recambio de células anómalas. Tales células acumuladas pueden llevar a: 1) *cánceres*, especialmente tumores con mutaciones de *p53* o dependientes de hormonas, como los cánceres de mama, próstata u ovario (v. capítulo 7), y 2) *trastornos autoinmunitarios*, cuando no se eliminan los linfocitos autorreactivos (v. capítulo 6).
- *Trastornos con aumento de la apoptosis y muerte celular excesiva.* La mayor pérdida de células puede causar: 1) *enfermedades neurodegenerativas*, con pérdida de grupos específicos de neuronas (v. capítulo 28); 2) *lesión isquémica* (p. ej., infarto de miocardio [v. capítulo 12] y accidente cerebrovascular [v. capítulo 28]), y 3) *muerte de células infectadas por virus* (v. capítulo 8).

### **Necroptosis** (p. 58)

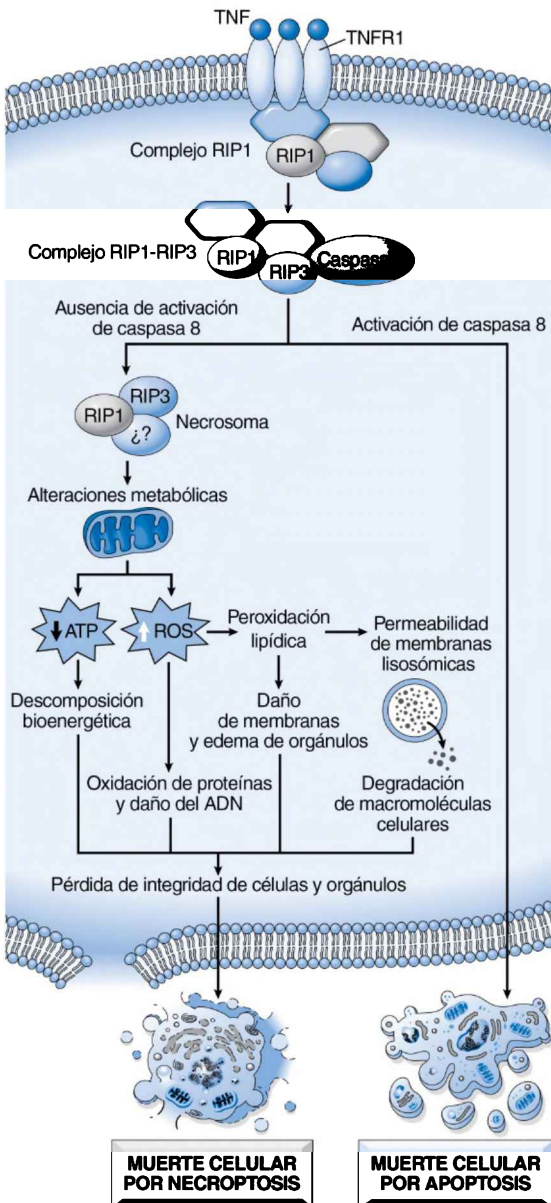
También llamada «necrosis programada», la necroptosis:

- *Se asemeja morfológicamente a la necrosis*, con depleción de ATP, edema celular y de orgánulos, generación de ERO y rotura de las membranas lisosómicas y plasmática.
- *Desde el punto de vista mecanicista, se asemeja a la apoptosis* porque en ella hay episodios de señalización genéticamente programados inductores de muerte; no obstante, no depende de las caspasas.
- Es provocada por la unión de receptores de muerte celular en superficie y mediada por detectores del ARN y el ADN víricos, así como por lesión del genoma. Estas interacciones activan las *proteína cinasas de interacción con receptores* (cinasas RIP) para formar un *necrosoma* que regula los cambios determinantes de la necrosis celular (fig. 2-8).
- Igual que la necrosis, la necroptosis también genera respuesta inflamatoria.

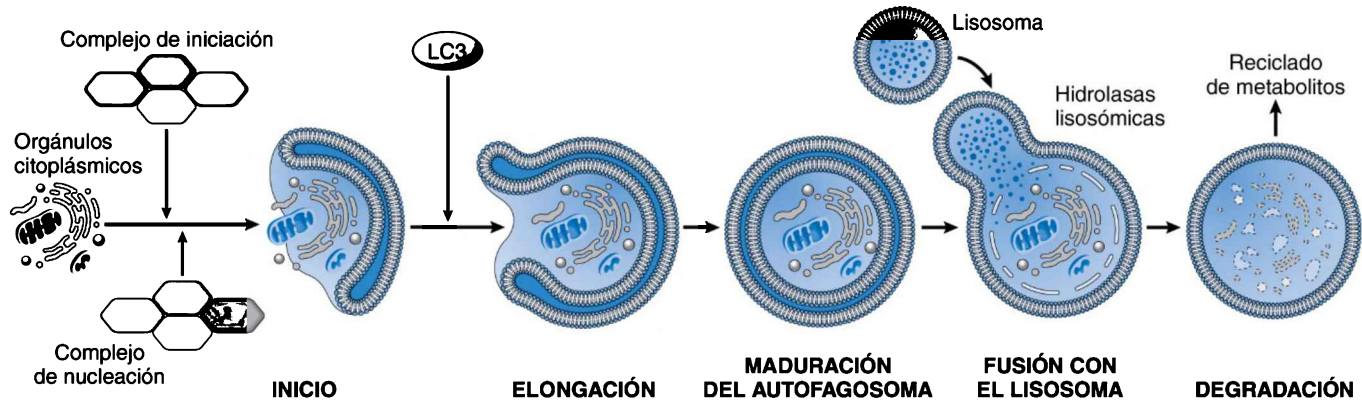
La necroptosis está implicada en procesos fisiológicos (formación de la placa epifisaria en mamíferos) y patológicos (muerte celular observada en esteatohepatitis, pancreatitis aguda y lesión por reperusión). Es también una forma segura de muerte celular en ciertas infecciones víricas que codifican inhibidores de las caspasas (p. ej., citomegalovirus).

### **Autofagia** (p. 60)

Significa literalmente «comerse a uno mismo»; la autofagia es un mecanismo evolutivamente preservado, mediante el cual las células que experimentan privación de nutrientes sobreviven canibalizándose a sí mismas y reciclando los contenidos procesados. En la mayoría de los casos, ello implica secuestro y liberación, *a través de autofagosomas* de doble membrana, de «tragos» del contenido citosólico (orgánulos incluidos), degradado por lisosomas (fig. 2-9). El proceso es regulado por «genes relacionados con la autofagia», denominados *Atgs*. La autofagia es característica de la atrofia, aunque también interviene en el intercambio homeostático normal de orgánulos y en la eliminación de agregados intracelulares propios del envejecimiento, el estrés celular y los estados patológicos. También participa en la defensa del anfitrión, degradando ciertos microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias y virus del herpes simple 1). Aunque es fundamentalmente un mecanismo de supervivencia, también se asocia a muerte celular, como en diversos trastornos neurodegenerativos (como la enfermedad de Alzheimer).



**Figura 2-8 Mecanismo molecular de la necroptosis mediada por TNF.** El entrecruzamiento de TNFR1 por TNF causa trimerización y reclutamiento de un complejo que comprende TRADD, TRAF 2 y 5, clap y RIP1. En fases posteriores (no representadas), se reclutan para este complejo caspasa 8 y RIP3. La caspasa inactiva RIP1 y RIP3 e inicia la apoptosis. La inactivación de la caspasa 8 da paso a formación de necrosomas que contienen RIP1 y RIP3, que a su vez interactúan con la mitocondria para reducir el ATP y generar ERO, culminando con episodios que tipifican la necrosis. (Adaptado de Galluzi L, Vanden Berghe T, Vanlangenakker N, et al: Programmed necrosis from molecules to health and disease. Int Rev Cell Molec Biol 289:1, 2011.)



**Figura 2-9 Autofagia.** Agresiones celulares, como la privación de nutrientes, activan la autofagia. El proceso evoluciona en varias fases (inicio, nucleación y elongación de la membrana de aislamiento) y, en último término, crea vacuolas de doble membrana (autophagosomas) en las que los materiales citoplásmicos, incluidos los orgánulos, son secuestrados y degradados tras la fusión de las vesículas con los lisosomas. En la etapa final, los materiales procesados son liberados para reciclar los metabolitos. Se indican los genes implicados y sus sitios de acción. (Véase texto para más información.)  
 (Modificado de Choi AMK, Ryter S Levine B: *Autophagy in human health and disease*. N Engl J Med 368:651, 2013.)

## Acumulaciones intracelulares (p. 61)

Las células pueden acumular cantidades anómalas de varias sustancias.

- *Sustancias endógenas normales* (agua, proteína, hidrato de carbono, lípido) que se producen de forma normal (o incluso aumentada) pero que no se eliminan por una actividad metabólica inadecuada (p. ej., acumulación de grasa en células hepáticas).
- *Sustancias endógenas anómalas* (producto de un gen mutado) que se acumulan debido a defectos en el plegamiento o transporte y a una degradación inadecuada (p. ej., enfermedad por déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina).
- *Sustancias normales* que se acumulan debido a defectos genéticos o adquiridos en su *metabolismo* (p. ej., tesaurismosis; v. capítulo 5).
- *Sustancias exógenas anómalas* que pueden acumularse en células normales debido a que carecen de la maquinaria necesaria para degradar tales sustancias (p. ej., macrófagos cargados de carbón ambiental).

## Lípidos (p. 62)

---

En las células pueden acumularse triglicéridos (lo más frecuente), colesterol y ésteres de colesterol y fosfolípidos.

### **Esteatosis (cambio grasa)** (p. 62)

Estos términos describen una acumulación anómala de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas debido a una entrada excesiva o a un metabolismo y una exportación defectuosos. Puede producirse en el corazón, en el músculo y en el riñón, pero es más frecuente en el hígado. Entre las causas hepáticas se encuentran el consumo excesivo de alcohol (la más frecuente en EE. UU.), la malnutrición proteínica, la diabetes mellitus, la obesidad, las toxinas y la anoxia.

### **Colesterol y ésteres de colesterol** (p. 62)

El colesterol es necesario normalmente para la membrana celular o la síntesis de hormonas liposolubles; su producción está muy bien regulada, pero puede acumularse (lo que se visualiza en forma de vacuolas citoplásmicas intracelulares) en diversos estados patológicos:

- *Aterosclerosis*: el colesterol y los ésteres de colesterol se acumulan en las células musculares lisas de la pared arterial y en los macrófagos (v. capítulo 11). Las acumulaciones extracelulares aparecen al microscopio en forma de cavidades en forma de hendidura formadas cuando los cristales de colesterol se disuelven durante el procesado histológico normal.
- *Xantomas*: en las *hiperlipidemias* adquiridas y hereditarias, los lípidos se acumulan en grupos de macrófagos «espumosos» y células mesenquimatosas.
- *Colesterosis*: se producen acumulaciones focales de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia de la vesícula biliar.
- *Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C*: este tipo de tesaurismosis se debe a una mutación de una enzima implicada en el catabolismo del colesterol (v. capítulo 5).

## Proteínas (p. 63)

---

La acumulación intracelular de proteínas puede deberse a una síntesis o absorción excesivas o a defectos en el transporte celular. Las acumulaciones pueden verse como gotículas citoplásmicas eosinófilas redondeadas. En algunos trastornos (p. ej., *amiloidosis*; v. capítulo 6), las proteínas anómalas se depositan sobre todo en el espacio *extracelular*.

- Se acumulan *gotículas reabsorbidas* de proteínas en los túbulos renales proximales en el marco de la proteinuria crónica. El proceso es reversible; las gotículas se metabolizan y eliminan si la proteinuria se resuelve.

- Las *proteínas secretadas normalmente* pueden acumularse si se producen en cantidades excesivas, por ejemplo inmunoglobulinas dentro de células plasmáticas. En ese caso, el RE se distiende mucho con inclusiones eosinófilas llamadas *cuerpos de Russell*.
- *Defectos en el transporte y secreción intracelulares*, por ejemplo *déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina*, en el que formas intermedias parcialmente plegadas de proteínas mutadas se acumulan en el RE del hepatocito. En muchos casos, el trastorno se debe no solo a la respuesta a la proteína sin plegar y a la apoptosis (v. exposición precedente) sino también a la pérdida de la función de la proteína. De este modo, la reducción de la  $\alpha_1$ -antitripsina secretada conduce al enfisema (v. capítulo 15).
- *Acumulación de proteínas citoesqueléticas*. El exceso de filamentos intermedios (p. ej., queratina o ciertos neurofilamentos) es característico de la lesión celular; de este modo, los filamentos intermedios de queratina se unen en inclusiones eosinófilas citoplásmicas llamadas *hialinas alcohólicas* (v. capítulo 18) y los *ovillos neurofibrilares* en la enfermedad de Alzheimer que contienen neurofilamentos (v. capítulo 28).
- *Agregación de proteínas anómalas*. La agregación de proteínas mal plegadas (p. ej., mutaciones genéticas, envejecimiento), intracelular y/o extracelular, puede causar cambios patológicos; el amiloide extracelular es un ejemplo.

### Cambio hialino (p. 63)

El término *cambio hialino* se refiere a cualquier depósito que aporte un aspecto homogéneo, brillante y rosado a las secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina. Ejemplos de *cambio hialino intracelular* son las gotículas de proteínas en el epitelio del túbulo proximal, los cuerpos de Russell, las inclusiones víricas y la hialina alcohólica. Por ejemplo, el *cambio hialino extracelular* se produce en arteriolas dañadas (p. ej., debido a la hipertensión crónica), probablemente por proteínas extravasadas.

### Glucógeno (p. 63)

Con frecuencia, el glucógeno se almacena dentro de las células como una fuente de energía de fácil disposición. En las alteraciones en el almacenamiento del glucógeno (también llamadas *glucogenosis*; v. capítulo 5) y en el metabolismo de la glucosa (*diabetes mellitus*) se observan depósitos intracelulares *excesivos* (visualizados como vacuolas transparentes).

### Pigmentos (p. 64)

Los *pigmentos* son sustancias coloreadas que pueden ser exógenas (p. ej., polvo de carbono) o endógenas, como la melanina o la hemosiderina.

- Entre los pigmentos exógenos se encuentran el carbono o el polvo de carbón (el más frecuente); cuando se acumulan de forma visible dentro de los macrófagos pulmonares y de los ganglios linfáticos, estos depósitos se llaman *antracosis*. Los pigmentos procedentes de *tatuajes* son captados por los macrófagos y persisten durante la vida de la célula.
- Los pigmentos endógenos son:
  - La *lipofuscina*, también conocida como «pigmento de desgaste», suele asociarse a la atrofia celular y tisular (*atrofia parda*). Microscópicamente, aparece como gránulos intracitoplásmicos finos de color amarillo amarronado. El pigmento está compuesto de lípidos complejos, fosfolípidos y proteínas, probablemente derivados de la peroxidación de la membrana celular.
  - La *melanina* es un pigmento normal endógeno de color marrón y negro formado por la oxidación enzimática de la tirosina en dihidroxifenilalanina en los melanocitos.
  - El *ácido homogentísico* es un pigmento negro que se forma en pacientes con alcaptonuria (que carecen de la oxidasa homogentísica) que se deposita en la piel y en el tejido conjuntivo; la pigmentación se llama ocronosis.

- La *hemosiderina* es un pigmento intracelular granular de color amarillor-pardo dorado derivado de la hemoglobina y compuesto de ferritina agregada. La acumulación puede ser localizada (p. ej., catabolismo mediado por macrófagos de la sangre en un hematoma) o sistémica (es decir, debida a la absorción aumentada del hierro de la dieta [hemocromatosis primaria]), a una alteración de su utilización (p. ej., talasemia), a una hemólisis o a transfusiones crónicas (v. capítulo 18).

## Calcificación patológica (p. 65)

La calcificación patológica –el depósito tisular anómalo de sales de calcio– se produce de dos formas: la *calcificación distrófica* aparece en tejidos no viables en presencia de concentraciones séricas normales de calcio, mientras que la *calcificación metastásica* se produce en tejidos viables en un contexto de hipercalcemia.

### Calcificación distrófica (p. 65)

Aunque con frecuencia es solo un marcador de una lesión previa, puede ser causa de trastornos significativos. La calcificación distrófica tiene lugar en arterias en la aterosclerosis, en válvulas cardíacas dañadas y en zonas de necrosis (coagulativa, caseosa y licuefactiva). El calcio puede ser intracelular y extracelular. En última instancia, el depósito implica la precipitación de un fosfato de calcio cristalino similar a la hidroxiapatita ósea:

- El *inicio (enucleación)* puede ser extracelular o intracelular. El *extracelular* se produce en vesículas rodeadas de membrana procedentes de células muertas o que se están muriendo y que concentran el calcio, debido a que contienen fosfolípidos cargados; las fosfatasa rodeadas de membrana generan, entonces, fosfatos, que forman complejos de calcio y fosfato; el ciclo de unión de estos elementos se repite, lo que, finalmente, produce un depósito. El inicio de la calcificación *intracelular* tiene lugar en la mitocondria de las células muertas o que están muriendo.
- La *propagación* de la formación de cristales depende de la concentración de calcio y fosfatos, de la presencia de inhibidores y de componentes estructurales de la matriz extracelular.

### Calcificación metastásica (p. 65)

Estos depósitos de calcio aparecen en forma de densidades basófilas amorfas que pueden estar presentes por todo el cuerpo. No suelen tener secuelas clínicas, aunque un depósito masivo puede causar déficits renales y pulmonares. La calcificación metastásica se debe a la hipercalcemia, que tiene cuatro causas principales:

- *Elevación de la hormona paratiroidea* (p. ej., hiperparatiroidismo debido a tumores paratiroideos o a hormona paratiroidea ectópica secretada por otras neoplasias).
- *Destrucción ósea*, como en las neoplasias medulares malignas primarias (p. ej., mieloma múltiple) o en las metástasis esqueléticas difusas (p. ej., cáncer de mama), por recambio óseo acelerado (*enfermedad de Paget*) o inmovilización.
- *Trastornos relacionados con la vitamina D*, como la intoxicación por la ingesta de la misma y la sarcoidosis sistémica.
- *Insuficiencia renal*, que produce hiperparatiroidismo secundario debido a la retención de fosfato y a la hipocalcemia resultante.

## Envejecimiento celular (p. 66)

Con el aumento de la edad, los cambios degenerativos influyen en la estructura y en la función fisiológica de todos los sistemas orgánicos. El momento

y la gravedad de tales cambios en un sujeto dado están influenciados por factores genéticos, la dieta, las condiciones sociales y la repercusión de otras enfermedades asociadas, como la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis. El envejecimiento *celular* —reflejo de la acumulación progresiva de daño celular y molecular submortal debido a influencias genéticas y exógenas— lleva a la muerte celular y a una menor capacidad de respuesta a la lesión; es un componente crítico del envejecimiento de todo el organismo (fig. 2-10).

El envejecimiento —al menos en sistemas modelo— parece un proceso regulado en el que influye un número limitado de genes; esto implica, a su vez, que puede dividirse en alteraciones mecanicistas definibles:

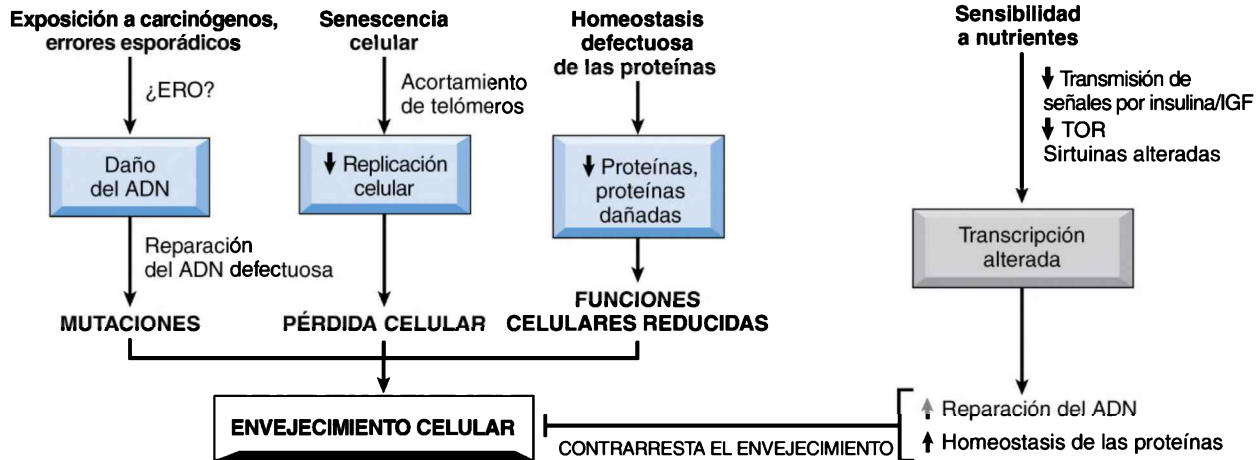
- *Inestabilidad genética* (p. 66). La reparación defectuosa del ADN es un importante elemento del envejecimiento. Los ADN nuclear y mitocondrial sufren constantes ataques de elementos tanto exógenos (físicos, químicos y biológicos) como endógenos (p. ej., ERO). Aunque la mayor parte del daño se repara satisfactoriamente, cualquier defecto residual puede quedar fijado en la secuencia primaria y acumularse según envejece la célula.

El envejecimiento prematuro es característico de trastornos asociados a reparación anómala del ADN (p. ej., por mutaciones en la helicasa del ADN [*síndrome de Werner*]) o defectos en la reparación de las roturas del ADN de doble cadena (*síndrome de Bloom* y *ataxia-telangiectasia*).

- *Senescencia celular (replicativa)* (p. 67). Las células tienen una capacidad de replicación limitada; tras un determinado número de divisiones, alcanzan un estado terminal, sin capacidad de división. Este fenómeno se refleja en el hecho de que, en niños, las células experimentan más ciclos replicativos que en ancianos. La senescencia celular es impulsada por:
  - *Desgaste de los telómeros* (p. 67). Los telómeros son secuencias cortas y repetidas de ADN situadas en los extremos terminales de los cromosomas; son importantes para asegurar una replicación completa de los cromosomas y proteger los extremos de los cromosomas de la fusión y la degradación. Cuando las células se replican, se pierde una pequeña sección del telómero. Como las células se dividen repetidas veces, los telómeros se acortan progresivamente, hasta que no protegen de forma adecuada las puntas del cromosoma; esto señala un punto de control del crecimiento en el que las células se hacen senescentes. El acortamiento telomérico acelerado se ha asociado a enfermedades como la fibrosis pulmonar y la anemia aplásica.

Las células germinales y, en menor grado, las células madre, mantienen una longitud de los telómeros suficiente para asegurar una replicación *ilimitada* mediante la actividad de la *telomerasa*, un complejo enzimático ARN-proteína que utiliza su propio ARN como plantilla para añadir nucleótidos a las terminaciones de los cromosomas. La telomerasa suele ser indetectable en células somáticas, aunque en las cancerosas puede reactivarse, generando estabilización telomérica y proliferación indefinida (v. capítulo 7).

- *Activación de genes supresores tumorales* (p. 67). La senescencia replicativa es regulada por determinados genes supresores tumorales, particularmente los del *locus* del *INK4a/ARF*, reguladores de la transición de la fase G<sub>1</sub> a la S del ciclo celular.
- *Homeostasis defectuosa de las proteínas* (p. 67). El correcto plegamiento de las proteínas es mantenido por las *chaperonas*; si este mecanismo no cumple esta función, las proteínas mal plegadas se degradan mediante los sistemas autofagia-lisosoma y/o ubiquitina-proteosoma. Los defectos de tales sistemas contribuyen al envejecimiento a través de efectos sobre la replicación, la función o la apoptosis celulares.
- *Desregulación de la sensibilidad a nutrientes* (p. 67). La *restricción calórica* aumenta la esperanza de vida, lo que indica que el envejecimiento está íntimamente ligado al estado nutricional y el metabolismo. Los efectos



**Figura 2-10 Mecanismos que causan y contrarrestan el envejecimiento celular.** El daño del ADN, la senescencia replicativa, y la reducción y mal plegamiento de las proteínas se cuentan entre los mecanismos mejor descritos de envejecimiento celular. La sensibilidad a nutrientes, ejemplificada por la restricción de calorías, contrarresta el envejecimiento activando varios factores de transcripción y vías de transducción de señal. *ERO*, especies reactivas del oxígeno; *IGF*, factor de crecimiento insulínico; *TOR*, diana de rapamicina.

sobre la longevidad de la restricción calórica se atribuyen a la inhibición de la vía de señalización del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y al aumento de las sirtuinas:

- *Vía de transmisión de señales de la insulina y el IGF-1* (p. 67). Ambos mediadores indican la disponibilidad de glucosa, favoreciendo un estado anabólico, así como el crecimiento y la replicación celulares. Entre numerosos objetivos retrógrados, el IGF-1 induce actividad de la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR) y de la Akt (también conocida como proteína cinasa B). Destaca el hecho de que algunos efectos beneficiosos de la restricción calórica son simulados por la inhibición de mTOR (p. ej., con rapamicina).
- *Sirtuinas* (p. 68). Estas sustancias son integrantes de una familia de proteína desacetilasas dependientes de NAD, favorecedoras de la adaptación celular a generadores exógenos de estrés, como privación de nutrientes y alteración del ADN. Las sirtuinas inducen expresión de varios genes que, en conjunto, fomentan la longevidad (p. ej., reduciendo la apoptosis, estimulando el plegamiento de proteínas e inhibiendo los efectos de las ERO); también aumentan la sensibilidad a la insulina e inhiben ciertos procesos metabólicos.