

RESPUESTA CELULAR:
DAÑO, MUERTE Y ADAPTACIÓN

INJURIA CELULAR SUBLETAL, REVERSIBLE:

1. TUMEFACCION TURBIA – DEGENERACION HIDROPICA
2. ESTEATOSIS
3. ACUMULACIONES PATOLOGICAS
4. PIGMENTOS INTRACELULARES
5. CALCIFICACION PATOLOGICA
6. ATROFIA
7. ENVEJECIMIENTO

Normalmente nuestro organismo tiene que adaptarse a numerosos cambios de su medio ambiente (físicos, químicos, etc.) que son habituales y que no amenazan la continuidad de la vida. Esta capacidad de adaptación corresponde a las características propias de los grupos celulares mayormente afectados, características que no son las mismas para todas las células. Estos cambios, propios de una vida dentro de la normalidad, no representan una gran demanda para nuestra capacidad funcional. Sin embargo, los estímulos pueden sobrepasar la capacidad normal de adaptación y así transformarse en causa de daño celular.

Las causas de daño celular son numerosas, como también son variados los mecanismos a través de los cuales se producen dichos daños. Entre ellas se encuentran:

- la hipoxia
- los agentes químicos
- la radiación ionizante y otros agentes físicos
- reacciones inmunológicas con consecuencias patológicas
- agentes biológicos (infecciosos)
- alteraciones genéticas
- desbalances nutricionales

Destaca entre ellos la hipoxia, más frecuentemente debida a la disminución importante del oxígeno tisular o al bloqueo de la llegada de sangre arterial oxigenada a un tejido, lo que se denomina ISQUEMIA. Hay, por supuesto, otras causas de hipoxia, como la disminución de la capacidad de transporte del oxígeno por la sangre Ej: anemia, intoxicación por monóxido de carbono, etc.).

Las células dañadas son capaces de sobrevivir siempre que el daño o injuria celular se mantenga en rangos subletales; para ello, sin embargo, deben adaptarse. Si la injuria es de corta duración y de escasa a moderada intensidad, la mayoría de las células pueden volver a una vida normal. Si la injuria es moderada, pero de larga evolución (**crónica**), la capacidad de adaptación es fundamental y ella se mantendrá también en forma crónica, permitiendo la sobrevivencia del individuo. El tejido u órgano afectado ya no será igual a su equivalente normal y, por lo tanto, habrá una traducción morfológica de la injuria y de la adaptación que fue necesaria para la supervivencia. En estas circunstancias, el proceso patológico se podrá reconocer por la alteración morfológica característica que originó.

Las lesiones más primordiales de la célula son las llamadas *lesiones elementales*, iguales para todo tipo de célula, y habitualmente combinadas entre si de un modo característico en un determinado cuadro clínico-patológico identificable con una determinada condición patológica o enfermedad. Es importante conocer las lesiones elementales para entender la morfopatología de una enfermedad.

Las injurias celulares pueden ser de muchos tipos, algunas muy selectivas y que afectan etapas precisas de la función de algunas células, como ocurre con algunos tóxicos. Otras injurias son tan importantes que pueden matar a la célula sin permitirle ninguna adaptación, por ejemplo, el calor extremo. Sin embargo, una gran parte son injurias subletales que actúan disminuyendo la producción y, por lo tanto, la disponibilidad de energía. Esto es muy evidente en la hipoxia, por ejemplo debida a isquemia: la célula pierde el control normal de la permeabilidad de membrana, con entrada de agua y sodio al citosol y a los organelos – mitocondrias, retículo endoplásmico, etc. , y ello produce un aumento de volumen celular haciendo que se pierda la nitidez de la célula y de sus estructuras intracelulares al mirarlas al microscopio, por lo que el aspecto morfológico es denominado **TUMEFACCION TURBIA**. Una etapa algo más avanzada implica la formación en el citoplasma de grandes vacuolas que contienen agua, lo cual morfológicamente se denomina **DEGENERACION HIDROPICA**. Las mitocondrias se hallan repletas de agua y distendidas, y contienen pequeñas densidades amorfas en su interior. Por otro lado, el retículo endoplásmico rugoso pierde los ribosomas. Cuando esta lesión celular reversible compromete la mayor parte de las células de un órgano, éste aparece aumentado de peso y volumen.

Aquellas células que tienen una particular relevancia en ciertas vías metabólicas pueden mostrar la acumulación de otro tipo de sustancias, entre las que se destacan los lípidos, específicamente los triglicéridos (TG). La acumulación de TG en el citoplasma se denomina **ESTEATOSIS**. Muchas células del organismo contienen lípidos, en particular aquellas que los utilizan como fuente de energía y aquellas que están involucradas en su metabolismo: la esteatosis puede verse en órganos como HIGADO, CORAZON (MIOCARDIO), RIÑON, siendo más frecuente en el primero. La esteatosis hepática se relaciona con hipoxia crónica y frecuentemente con tóxicos: el **ALCOHOLISMO CRONICO** es una causa muy común de esteatosis. Otras causas de esteatosis hepática son desnutrición calórico-proteica, hipoxia, obesidad y diabetes mellitus.

Cuando la esteatosis hepática (**HIGADO GRASO**) adquiere cierta magnitud se refleja en el aspecto macroscópico del hígado:

- aumento de tamaño y peso
- color más pálido y amarillento
- superficie de corte homogénea amarillenta y friable
- disminución de la densidad (tiende a flotar en el agua)

Estas características son variables, dependiendo, entre otros factores, de la intensidad del daño orgánico y de la cronicidad de la enfermedad asociada al hígado graso.

Aspecto microscópico: para llevar a cabo el diagnóstico histopatológico de la esteatosis deben tomarse ciertas precauciones. Normalmente el tejido se incluye en parafina para cortarlo, lo que supone su paso por solventes de grasas. Por lo tanto los TG se disuelven y no se ven, dejando en el citoplasma una vacuola ópticamente vacía, determinada por la disposición polar de las moléculas lipídicas con respecto al agua. Para poder evidenciarlos se utiliza la congelación del tejido en vez de la inclusión en parafina para endurecerlo y poder cortarlo. Luego los cortes se tiñen con tinciones apropiadas para grasas. En condiciones de daño crónico generalmente se observa con el microscopio óptico como una gran gota o vacuola que desplaza el núcleo hacia la periferia celular.

Esta condición es reversible y debe diferenciarse claramente de la **INFILTRACION GRASA O ADIPOSIS**, que es la presencia de tejido adiposo entre las células parenquimatosas, como puede observarse en el páncreas, miocardio o músculo estriado como resultado de obesidad o de una involución parenquimatosa, según el caso.

Existen otras **acumulaciones patológicas intracelulares**. En la diabetes mellitus se acumula **GLUCOGENO** en células de riñón, páncreas y miocardio, como también en una serie de enfermedades genéticas en las que alguna enzima del ciclo del glucógeno es deficiente o bien éste es anormal. Como el glucógeno se preserva mal con fijadores acuosos, con microscopio óptico se ve como una vacuola vacía y para confirmar su presencia debe fijarse el tejido en alcohol absoluto y teñirse con la técnica de PAS (ácido periódico – reactivo de Schiff).

También en las células pueden acumularse **PROTEINAS** como sucede en células del epitelio tubular proximal renal cuando se están eliminando cantidades anormalmente altas de proteínas (Síndrome nefrótico): se observa un citoplasma de aspecto granular eosinófilo.

En la enfermedad hepática alcohólica aparecen los **CUERPOS DE MALLORY O CUERPOS HIALINOS**, en especial en la hepatitis alcohólica aguda: estos cuerpos se ven como masas eosinófilas amorfas; están constituidos por acumulos de filamentos intermedios (citoqueratina) y otras proteínas. También pueden verse en otras patologías hepáticas, incluyendo neoplasias malignas hepatocelulares y en la Esteatohepatitis no alcohólica, una entidad similar a la hepatitis alcohólica que se produce en pacientes diabéticos, obesos o usuarios de corticoides.

Otro ejemplo de acumulación proteica es la aparición de inclusiones por secreción proteica activa, como sucede en los plasmocitos que acumulan inmunoglobulinas como **CUERPOS DE RUSSELL**.

ACUMULACION DE PIGMENTOS: Se definen como sustancias coloreadas normales o anormales, como a su vez endógenos o exógenos. Dentro de los exógenos el más común es el pigmento de carbón, de gránulos finos y gruesos, negro intenso, que se acumula en macrófagos del sistema ganglionar y pulmonar, denominándose antracosis. Es muy común en personas que viven en grandes centros urbanos y fumadores. Ingresa por la vía aérea y luego es fagocitado a nivel alveolar, siendo posteriormente transportado hacia los ganglios linfáticos. Otro ejemplo es el tatuaje, que corresponden a pigmentos vegetales que se introducen por vía mecánica a nivel de la dermis, donde son fagocitados por macrófagos.

Dentro de los pigmentos endógenos destacan la lipofucsina, que corresponde a polímeros de lípidos, fosfolípidos y proteínas que se acumulan en los citoplasmas de las células, presenta color amarillo-pardo y se asocia generalmente al envejecimiento de los tejidos. La melanina es el único pigmento endógeno de color negro, en granular fino y se produce en los melanocitos. Se puede acumular en melanocitos, queratinocitos y macrófagos. La hemosiderina corresponde a la forma de almacenamiento del hierro en el organismo. Puede aumentar en trastornos primarios de su metabolismo (hemocromatosis) o en condiciones de sobrecarga como politransfundidos, anemias hemolíticas o inflamación con hemorragia intensa. Se acumula en macrófagos, u otras células parenquimatosas, presenta color amarillo-pardo, de gránulos gruesos, birrefringentes con luz polarizada. Se puede teñir con técnica de Azul de Prusia.

En ocasiones puede producirse un depósito de sales de calcio (acompañado de pequeñas cantidades de otros minerales) en tejidos que normalmente no están calcificados. Es la llamada **CALCIFICACION PATOLOGICA** que puede ser de dos tipos:

- **CALCIFICACION DISTROFICA:** ocurre en tejidos dañados, muertos, con cambios degenerativos, envejecidos o bien en neoplasias. Generalmente se asocia a niveles normales de calcio sérico. Se la observa en lesiones de aterosclerosis, lesiones tuberculosas antiguas, válvulas cardíacas alteradas, cicatrices, lesiones parasitarias (triquinosis, quiste hidatídico antiguo) y neoplasias en etapas regresivas (leiomiomas, teratomas, quistes ováricos, etc.). La lesión celular es anterior a la calcificación.

- **CALCIFICACION METASTASICA:** no se necesita una lesión previa de células o tejidos. Ocurre cuando hay hiperfosfatemia aislada o asociada a hipercalcemia: hipervitaminosis D, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo, ingesta excesiva de calcio, etc. Se puede observar en mucosa gástrica, parénquima renal (NEFROCALCINOSIS), articulaciones, tendones, etc. En etapas precoces es reversible si se corrige el defecto metabólico.

Ocasionalmente pueden OSIFICARSE focos de calcificación distrófica o metastásica, incluso puede observarse médula ósea. Raramente se produce osificación sin previa calcificación.

Hasta ahora hemos revisado alteraciones del metabolismo celular caracterizadas por acumulaciones de distintos elementos, como consecuencia de una injuria subletal. Pero, además las células, organizadas como tejidos y órganos, deben adaptarse para sobrevivir y permitir la supervivencia del individuo. El problema básico que enfrentan es una disminución de la disponibilidad de energía y para adecuarse a ello se produce una reducción de la actividad y cambios del tamaño celular. Este último disminuye a través de un aumento del catabolismo o degradación de las proteínas, principalmente estructurales, como también a través de una disminución de la síntesis de estas moléculas. Esta **disminución del tamaño celular** es lo que se denomina **ATROFIA**, un importante fenómeno adaptativo. En un sentido clásico, se refiere solamente a la reducción del tamaño de las células de un tejido u órgano, pero es frecuente que además se agregue alguna disminución en el número de células. En todo caso, un órgano atrófico es pequeño y con menor peso, aunque en ocasiones el parénquima perdido es reemplazado, al menos en parte, por tejido fibroso o adiposo. En realidad es una inhibición adquirida del crecimiento, es decir que el órgano alcanzó su tamaño normal antes de sufrir una atrofia.

Lo anterior permite diferenciar la atrofia de otra situación en la que trastornos congénitos de inhibición o retardo del crecimiento tienen como resultado un menor tamaño, lo que se denomina **AGENESIA**, **APLASIA** e **HIPOPLASIA**, según el caso. En la **AGENESIA** no existe el esbozo embrionario. En la **APLASIA** hay esbozo embrionario, pero éste no se desarrolla. En la **HIPOPLASIA** se desarrolla un órgano igual en aspecto al normal, pero pequeño, y que nunca alcanzará el tamaño normal, además hay una proporción variable de déficit funcional. Existe aún otra malformación embriológica que es la **ATRESIA**: significa falta de creación de un lumen en un cilindro celular sólido, por ejemplo el esófago, la vía biliar, etc.

La **ATROFIA** puede ser:

FISIOLOGICA: es muy importante, tanto en el desarrollo fetal como en el crecimiento postnatal o en la vida adulta.

- Regresión del ductus arterioso durante el desarrollo neonatal.
- Atrofia de los músculos esqueléticos por menor demanda, durante el envejecimiento.
- Regresión del miometrio postparto

PATOLOGICA:

- Al disminuir la carga de trabajo de un tejido, éste se atrofia: músculos esqueléticos inmovilizados por un yeso.
- Por disminución de la irrigación de un tejido: atrofia senil del cerebro.
- Por interrupción de la inervación muscular, se produce atrofia muscular: paraplejia.
- Por inadecuada llegada de nutrientes: una desnutrición calórico-proteica importante determina una marcada atrofia de los músculos esqueléticos.

- Por pérdida del estímulo endocrino: atrofia endometrial, del epitelio vaginal y de la mama en la postmenopausia.

Otras adaptaciones celulares a la injuria subletal incluyen

HIPERTROFIA: Aumento del tamaño celular derivado de mayor cantidad de proteínas estructurales, que llevan a un aumento de volumen celular. Se produce por ejemplo en el embarazo con las células miometriales, glándula mamaria durante la lactancia, músculo esquelético en fisicoculturistas, y también en condiciones patológicas como la hipertrofia cardíaca derivada de sobrecarga de presión o volumen.

HIPERPLASIA: Aumento neto del número de células de un tejido. Habitualmente está ligada a la hipertrofia. El ejemplo típico son las hiperplasias de órganos blancos por exceso de estimulación como tiroides, paratiroides, suprarrenal, Hiperplasia prostática, hiperplasia endometrial, etc.

METAPLASIA: Reemplazo de un tejido adulto por otro también maduro, pero no nativo de la zona. Habitualmente ligado a estímulos de larga evolución. Ej: Metaplasia escamosa del epitelio bronquial en fumadores, metaplasia columnar del epitelio esofágico en pacientes con reflujo, metaplasia ósea en cartílagos envejecidos, etc.

ENVEJECIMIENTO:

Múltiples factores afectan la forma en la cual el envejecimiento es experimentado por el individuo. Entre otros, una serie de enfermedades se asocia al envejecimiento, especialmente la aterosclerosis, la diabetes y la artrosis.

Una larga e importante serie de actividades celulares declina con el envejecimiento: fosforilación oxidativa, síntesis de ácidos nucleicos, proteínas estructurales y enzimas, síntesis de receptores y de factores de transcripción. Disminuye la capacidad de incorporar nutrientes y reparar el daño cromosómico. Las células presentan algunas alteraciones morfológicas:

- núcleo irregular y anormalmente lobulado
- mitocondrias pleomórficas y vacuoladas
- disminución del retículo endoplásmico
- distorsión del aparato de Golgi
- acumulación de pigmento de desgaste o lipofuscina (producto de la peroxidación de lípidos y, por ende, evidencia de un daño oxidativo). Este pigmento suele asociarse con atrofia senil, especialmente en miocardio e hígado, a los cuales confiere un color pardusco, se denomina **ATROFIA PARDA**.
- Formación de productos de glicosilación no enzimática (Diabetes mellitus): la glicosilación de las proteínas del cristalino puede influenciar el desarrollo de catarata senil.

Hay una serie de proposiciones sobre patogenia del envejecimiento, pero ninguna es suficiente por sí sola:

- Envejecimiento programado
- Defectos en la reparación del ADN, tanto nuclear como mitocondrial
- Alteración (degeneración) de los materiales de la matriz extracelular
- Lesión por radicales libres
- Catabolismo proteico ineficaz
- Acumulación de lesiones (injurias subletales)

INJURIA CELULAR LETAL, IRREVERSIBLE: NECROSIS Y APOPTOSIS

Cuando el daño sufrido por la célula va más allá de la capacidad de adaptación, se sobrepasa el llamado “punto de no retorno”, y la célula va a la muerte. La muerte celular es una etapa terminal, pero se puede llegar a ella por lo menos a través de dos caminos. Uno se refiere a un proceso activo, que consume energía y que está codificado en el ADN, la APOPTOSIS. El otro camino está marcado por lesiones graves e irreversibles de la célula, que no requieren de energía endógena y recibe el nombre de NECROSIS.

NECROSIS:

1. N. DE COAGULACION
2. N. DE LICUEFACCION
3. N. DE CASEIFICACION
4. N. GRASA y ESTEATONECROSIS
5. N. FIBINOIDE

Las células que aparecen aumentadas de volumen y con organelos igualmente comprometidos, como el retículo endoplásmico y las mitocondrias, ven exagerada esta tumefacción, con la aparición de grandes densidades en la matriz mitocondrial, ricas en fosfolípidos; esta importante lesión de la mitocondria sería, para diversos autores, el “punto de no retorno” morfológico. Se produce formación de vesículas en las membranas, especialmente la plasmática, pudiendo formarse figuras que recuerdan la disposición de la mielina en la fibra nerviosa (figuras de mielina). Aparecen los signos nucleares de la Necrosis:

- Contracción nuclear con condensación de la cromatina : PICNOSIS
- Fragmentación de la cromatina : CARIORREXIS
- Disolución del núcleo : CARIOLISIS
- Por último, disolución de la célula : CITOLISIS

Hay diversos tipos de necrosis, lo que en parte importante depende del fenómeno que predomine en el proceso: desnaturalización proteica, con coagulación de estas macromoléculas, o bien digestión enzimática con desaparición de las características morfológicas del tejido y licuefacción. Así se constituyen la NECROSIS DE COAGULACION y la NECROSIS DE LICUEFACCION (COLICUATIVA).

NECROSIS DE COAGULACION

Es típicamente una necrosis isquémica, produciéndose generalmente cuando la isquemia es máxima, es decir cuando hay obstrucción total de la llegada de sangre arterial oxigenada a un territorio tisular de tipo terminal. Las células irrigadas por el vaso obstruido mueren en forma más o menos rápida, dependiendo en parte de su actividad metabólica: las más activas son más sensibles (cerebro, hígado, miocardio, riñón). Otras células son menos sensibles (fibroblastos). El foco necrótico resultante se llama INFARTO, debiendo quedar claro que este nombre se aplica a la necrosis. Preferentemente se observan infartos en órganos como el corazón (miocardio), bazo y riñón, pero también pueden afectar otros tejidos. Cuando existe obstrucción venosa, igualmente puede producirse un infarto, pues se acumula sangre venosa sin oxígeno y con desechos metabólicos, impidiendo la llegada de sangre oxigenada. Por los trastornos hemodinámicos de esta situación se produce extravasación sanguínea en el foco y el infarto se denomina HEMORRAGICO.

La necrosis de coagulación puede no deberse a isquemia, también puede producirse por acción de toxinas bacterianas o de agentes corrosivos como el fenol o mercuriales.

Un foco de necrosis de coagulación tiene un aspecto macroscópico variable dependiendo de la edad de la necrosis: si es reciente, se ve pálido, de consistencia firme y algo aumentado de volumen, con una coloración que recuerda algo a la carne cocida. A medida que pasa el tiempo la masa necrótica se hace más amarillenta y se reblandece, posteriormente se reemplazará la zona afectada ya sea con tejido nativo o con cicatriz fibrosa. El aspecto microscópico también es variable según la evolución: en un comienzo las células

parenquimatosas son más eosinofílicas que lo normal, pero con pocos cambios en su morfología. Luego las células aumentan de volumen, su citoplasma es eosinófilo y con restos granulares de proteínas desnaturalizadas. El núcleo se pierde (cariolisis) y las células parecen fantasmas que comienzan a ser fagocitadas por células inflamatorias que invaden el foco y lo preparan para la reparación, removiendo el tejido muerto. Esta descripción general puede tener algunas variables según el territorio afectado por el infarto, pero es notablemente diferente en el sistema nervioso central.

NECROSIS DE LICUEFACCION O COLICUACION

En el cerebro, como consecuencia de un infarto se produce también muerte celular, pero ésta adquiere el aspecto de una necrosis colicuativa. En este caso predomina la degradación enzimática del tejido, con reblandecimiento, licuefacción y formación de un quiste. La degradación del tejido es llevada a cabo por enzimas proteolíticas liberadas por las propias células muertas (AUTOLISIS) y por las enzimas liberadas por las células inflamatorias que invaden el foco (HETEROLISIS). Como consecuencia, se produce un reblandecimiento del tejido cerebral muerto, favorecido por la falta de una trama de fibras reticulares y colágenas de sostén como ocurre en otros tejidos, lo que se denomina ENCEFALOMALACIA, y luego licuefacción de éste: se forma un quiste con paredes formadas por el tejido no necrótico.

Siempre que se produce esta gran digestión enzimática del foco necrótico, hay necrosis de licuefacción, por lo que un ABSCESO también es un ejemplo de este tipo de necrosis. En él el pus consiste en bacterias muertas, leucocitos y células tisulares, tanto muertos como en degradación.

NECROSIS DE CASEIFICACION

Es una variante de la necrosis de coagulación. Se produce en tejidos afectados por algunas micobacterias, como el bacilo de Koch o bien por algunos hongos.

Macroscópicamente el foco de necrosis está claramente demarcado del tejido normal; es de color blanquecino amarillento, granular y friable, con alguna semejanza al queso (*caseum*=queso).

Microscópicamente se observa un material amorfo, granular, con restos de células muertas, y se halla rodeado por células inflamatorias. Un ejemplo típico es la tuberculosis: las células inflamatorias que rodean al foco necrótico desarrollan una morfología distintiva, y se denominan MACROFAGOS EPITELIOIDEOS (de citoplasma abundante y bordes bien delimitados) y CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS DE TIPO LANGHANS (con los núcleos dispuestos en forma de herradura). Este conjunto de células inflamatorias forma un **GRANULOMA**, que en este caso será CASEIFICANTE por el contenido de necrosis caseosa en su centro. A pesar de ser característico de la TBC, no es patognomónico. Estos focos caseificados carecen de irrigación sanguínea. Si no tienen una vía de escape, pueden permanecer por largo tiempo en los tejidos, y con frecuencia ser asiento de una calcificación distrófica.

ESTEATONECROSIS Y NECROSIS GRASA

Se produce cuando ocurre necrosis del tejido adiposo. Se la ve en dos circunstancias:

1. **ESTEATONECROSIS:** Se produce por inflamación aguda del páncreas con daño de células parenquimatosas y salida de lipasas y proteasas al espacio extracelular. Esto produce muerte de células adiposas próximas al páncreas (y más lejanas si el cuadro es grave y las lipasas llegan a la sangre), con hidrólisis de TG hasta ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se combinan preferentemente con calcio, también con sodio y magnesio, con formación de jabones. Así los focos de esteatonecrosis se hacen firmes y progresivamente más blanquecinos a medida que se enriquecen en calcio, tomando el aspecto de tiza. Histológicamente, las células adiposas necróticas tienen contornos pálidos, con citoplasma de contenido amorfo, algo basófilo.
2. **NECROSIS GRASA:** Compromiso traumático del tejido adiposo, por ejemplo en región mamaria, muslos etc. Se produce una reacción inflamatoria en torno a los adipocitos destruidos, incluyendo

la presencia de células gigantes, que fagocitan los restos (Granulomas lipofágicos). Esta lesión es importante en patología mamaria por su diagnóstico diferencial con el cáncer.

NECROSIS FIBRINOIDE

Es un patrón patológico debido a depósitos de inmunocomplejos (antígeno-anticuerpo) en la pared de los vasos sanguíneos. A la microscopía se observa un material amorfo brillante eosinofílico en las paredes arteriales con frecuente asociación a inflamación y trombosis.

GANGRENA

Un caso especial es el de la necrosis isquémica de grandes territorios, especialmente de extremidades inferiores. Se produce a consecuencia de obstrucción de arterias mayores, iliofemorales o poplíteas, por ejemplo. Por la circulación colateral abundante de la extremidad inferior, el foco necrótico se ubica distalmente, en los ortijos, antepié, etc.) Por lo lejano de la circulación del foco necrótico, las células inflamatorias no llegan a él y no remueven el tejido muerto. Este permanece in situ y lentamente se va momificando por deshidratación, adquiriendo un color negruzco. Este tipo de necrosis de coagulación toma el nombre de GANGRENA, que en el caso descrito se trataría de una GANGRENA SECA, por las características semiológicas del proceso. La gangrena se define como una necrosis de coagulación más infección, pero en la gangrena seca la infección es inaparente. No sucede lo mismo si se rompe la barrera cutánea y penetran bacterias y llegan células inflamatorias: se produce lisis tisular y producción de líquido: se habla de GANGRENA HUMEDA. En ella es evidente la infección y el cuadro es de mucha mayor gravedad. También se puede hablar de gangrena húmeda en cuadros de obstrucción vascular del intestino delgado. En todos estos casos, lo más habitual es la presencia de enfermedad vascular grave, especialmente aterosclerosis.

Cuando hay heridas traumáticas amplias (guerra, accidentes) o bien algunas heridas quirúrgicas (por ejemplo cirugía biliar) o en caso de abortos criminales, se puede producir proliferación de anaerobios del tipo del *Clostridium perfringens*, con variable necrosis especialmente muscular, producción de gas y un grave cuadro tóxico general: es la GANGRENA GASEOSA.

NECROSIS DE NEOPLASIAS MALIGNAS

Corrientemente se dice que la necrosis en cáncer se produce por isquemia, debido a que el tumor crece más rápido de lo que lo hace su estroma, incluyendo vasos sanguíneos. Esto es básicamente cierto, pero se agregan otros factores coadyuvantes en esta necrosis, a saber: irregularidades en la producción de factores angiogénicos y antiangiogénicos tanto tumorales como de células presentes en el foco; acción de células T citotóxicas y células killer naturales; acción de monoquinas, etc. De este modo, la necrosis de tumores malignos, teniendo un factor hipóxico importante, es realmente multifactorial.

APOPTOSIS

Las células pueden morir de una manera diferente a la que hemos descrito, de un modo más selectivo, con menor repercusión en el tejido y, estableciendo una gran diferencia con la necrosis, pueden hacerlo fisiológicamente. Hablamos de la APOPTOSIS, que cuando es fisiológica está programada genéticamente y permite un desarrollo embriológico normal: se halla involucrada en los siguientes fenómenos:

- formación de lúmenes en órganos huecos (esófago, vía biliar) durante el desarrollo embrionario.
- ordenamiento de sistemas celulares, como es la eliminación clonal de linfocitos autorreactivos

- eliminación de células que responden a factores de crecimiento (especialmente hormonales) cuando estos han dejado de producirse: endometrio en el ciclo, mama postlactancia, testículo senil, etc.
- eliminación de células patológicas, como las infectadas (virus), neoplásicas malignas (transformadas), etc.

La apoptosis patológica se produce frente a lesiones celulares generalmente menores que aquellas que inducen necrosis. Una importante diferencia podría estar en la disponibilidad de ATP tras la injuria celular: si hay depleción de ATP la muerte celular será por necrosis. La apoptosis necesita de energía y sigue un camino compuesto por etapas sucesivas, con la intervención de factores apoptóticos y antiapoptóticos. En algunas etapas se puede producir superposición de apoptosis y necrosis; sin embargo, hay diferencias importantes:

- en la apoptosis hay pérdida de volumen celular, en la necrosis hay tumefacción.
- en la apoptosis hay condensación de la cromatina bajo la membrana nuclear, en forma de crecientes. En la necrosis existen los cambios de picnosis, cariorrexis y cariólisis.
- Los organelos conservan sus membranas en la apoptosis, en la necrosis hay ruptura de lisosomas con escape de enzimas degradativas y daño profundo de membranas.
- En la apoptosis hay protuberancias de la membrana plasmática que pueden contener organelos y fragmentos nucleares, en la necrosis hay pérdida de continuidad de membranas.
- Las protuberancias de la membrana plasmática en la apoptosis, junto con los organelos y fragmentos nucleares, se pueden liberar y formar los cuerpos apoptóticos, lo que no se observa en la necrosis.
- la apoptosis puede afectar a células aisladas, sin perturbar a sus vecinas; en la necrosis hay compromiso de muchas células contiguas
- los cuerpos apoptóticos son fagocitados por las células vecinas y por macrófagos ya presentes en el tejido: no hay reacción inflamatoria. En cambio, la reacción inflamatoria y la fagocitosis sólo por macrófagos (sin intervención de células vecinas) es típico de necrosis.