

RUBIN

Patología estructural

*Fundamentos
clinicopatológicos en Medicina*

4^a EDICIÓN

EMANUEL RUBIN

FRED GORSTEIN

RAPHAEL RUBIN

ROLAND SCHWARTING

DAVID STRAYER

Mc
Graw
Hill

McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

NUEVA EDICIÓN

Rubin: Patología estructural

FUNDAMENTOS
CLINICOPATOLÓGICOS
EN MEDICINA

Emanuel Rubin, MD

Gonzalo E. Aponte
Distinguished Professor of Pathology

Fred Gorstein, MD

Professor of Pathology

Raphael Rubin, MD

Professor of Pathology

Roland Schwarting, MD

Professor of Pathology

David Strayer, M.D., Ph.D.

Professor of Pathology

*Todos ellos del Departamento de Anatomía Patológica y Biología Celular,
Jefferson Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania*

CON 44 COLABORADORES



McGRAW - HILL • INTERAMERICANA

MADRID • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • BOGOTÁ • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

Revisores:

Prof. Félix Contreras Rubio
Catedrático de Anatomía Patológica
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid. España

Dr. Francisco Javier Larrauri Martínez
Profesor titular y Jefe de Servicio de Anatomía Patológica
Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid
España

Dr. Francisco Javier Alves Ferreira
Médico adjunto al Servicio de Anatomía Patológica
Profesor asociado de Anatomía Patológica
Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid
España

Dr. David Hardisson Hernández
Médico adjunto al Servicio de Anatomía Patológica
Profesor asociado de Anatomía Patológica
Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid
España

Consultores:

Dr. Jesús Ancer Rodríguez
Profesor titular y jefe de patología
F de la UANL
Miembro titular del Consejo Mexicano de Médicos
Anatomopatólogos

Dr. Gerardo Arísti Urista
Médico anatomopatólogo
Hospital General de México
Profesor de tiempo completo
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Álvaro Barboza Quintana
Profesor titular del Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la UANL
Jefe del Servicio de Patología
Hospital San José de Monterrey y Escuela de Medicina del ITESM
Miembro titular del Consejo Mexicano de Médicos
Anatomopatólogos

Dra. Oralia Barboza Quintana Fiac
Profesor titular del Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la UANL
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología
Hospital Universitario Dr. José González de la UANL
Miembro titular del Consejo Mexicano de Médicos
Anatomopatólogos

Dr. Agar Castañeda Chávez
Médico anatomopatólogo.
Jefe del Servicio de Patología
Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud. Jalisco
Profesor de Patología adscrito al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara. México

Dr. Ramón Antonio Franco Topete
Médico anatomopatólogo
Jefe del Departamento de Patología
Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Juan I Menchaca
Profesor titular adscrito al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara. México

Dra. Raquel Garza Guajardo Fiac
Profesor titular del Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la UANL
Jefe de Enseñanza de Postgrado del Departamento de Patología
Hospital Universitario Dr. José e González de la UANL
Miembro titular del Consejo Mexicano de Médicos
Anatomopatólogos

Alberto Alfonso Jiménez Cordero
Médico anatomopatólogo
Profesor titular adscrito al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara. México

Dr. José Luis Medina Gasser
Médico Oncólogo
Jefe del Servicio de Oncología
Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud Jalisco
Profesor de Patología adscrito al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud. México
Universidad de Guadalajara. México

Dr. Alberto Niderhauser García
Profesor titular del Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la UANL
Jefe de Enseñanza de Pregado del Departamento de Patología
Facultad de Medicina de la UANL
Miembro titular del Consejo Mexicano de Médicos
Anatomopatólogos

Dra. Ana Graciela Puebla Mora
Médico anatomopatólogo
Profesora adscrita al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara. México

Dr. Alfonso Puebla Pérez
Médico anatomopatólogo
Jefe del Laboratorio de Patología
Profesor titular adscrito al Departamento de Patología
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara. México

Prólogo a la cuarta edición de *Patología estructural* de Rubin

En general, los estudiantes de Medicina parecen abordar el estudio de la anatomía patológica con cierta inquietud. Atrás quedaron los días de «hacer codos» para un examen, del estrecho enfoque de atender a cada una de las ciencias básicas de forma independiente, ya se tratara de la anatomía patológica será el primer contacto con el verdadero razonamiento de síntesis, con las bases propias de la medicina. Acostumbrado al método científico desconstruccionista, cada estudiante deberá aprender ahora a dominar la integración de disciplinas aparentemente diversas en el único Marco General de la patología.

Este desplazamiento del paradigma intelectual ya resulta por sí solo bastante difícil. Carentes de un mapa claro y detallado para este viaje, muchos estudiantes se encontrarían completamente perdidos. Durante años, la *Patología estructural* de Rubin ha servido como guía inmejorable para los estudiosos de la disciplina. Con su advenimiento, esta cuarta edición aporta muchos cambios que serán bienvenidos, y que los estudiantes han de agradecer a sus propios colegas.

Hace más de un año, los editores de la *Patología estructural* de Rubin me propusieron la creación formal de un Comité Estudiantil de Revisión. Por primera vez, un texto importante dirigido a los estudiantes de Medicina sería valorado, página a página, por los propios usuarios. Este comité de revisión representa una fracción de los mejores y más brillantes médicos del futuro y se diseñó equilibrando los sexos, el origen geográfico y el formato del programa curricular. Hemos pretendido centrar el texto en la información más relevante para superar la

primera etapa de exámenes de acreditación de la formación en Medicina de Estados Unidos (USMLE) y para las rotaciones clínicas.

Esta cuarta edición de la *Patología estructural* de Rubin constituye la mejor fuente de conocimientos sobre anatomía patológica dirigida a los estudiantes de Medicina. Se ha actualizado el contenido y se han hecho mejoras notables en las figuras y en las tablas, con el fin de proporcionar al lector todos los hechos importantes y los datos necesarios para el éxito, todo ello con un formato visualmente estimulante. Gracias a la experiencia y a la claridad de los autores de cada capítulo y a la mirada crítica de la docena de alumnos revisores, los estudiantes de medicina disponen ahora de un buen mapa de carreteras para adentrarse sin miedo en la asignatura.

Coordinador del comité de revisión: Michael Tomblyn, Rush University Medical School
Nihar Desai, Drexel University School of Medicine
Teresa A. Everson, Medical College of Ohio
Kelly Horton, University of Texas
Jaime Morano, Harvard School of Public Health
Alexa Oster, University of Pennsylvania School of Medicine
James Richter, University of Pennsylvania School of Medicine
Erica Schockett, Brown University School of Medicine
Thomas Semrad, Rush University Medical School
Minesh Shah, University of Illinois Chicago
Sneha Shah, Rush University Medical School

Prólogo a la edición en español



El tratado de *Patología estructural*, dirigido por Emmanuel Rubin como editor-jefe, es ya un texto clásico en su cuarta edición, de la que aparece ahora, en el año 2006, su edición en lengua española.

A un pequeño grupo de patólogos españoles, del Hospital Universitario La Paz y profesores del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad Autónoma de Madrid, se nos encomendó la revisión de esta edición española, no tanto para testificar la fidelidad de la traducción, garantizada por el excelente equipo de traductores, como para comprobar que la versión en español era un fiel reflejo del concepto y de la estructura de la obra en su versión original en inglés y de que la obra, en su conjunto y en cada una de sus partes, podía responder a las necesidades de nuestro alumnado en las Facultades de Medicina de habla española. El resultado de esta revisión ha sido enteramente satisfactorio.

La «**Patología de Rubin**» contiene, en sus treinta capítulos, la Patología actualizada que el futuro médico necesita conocer, independientemente de la especialidad que en su momento elija, expuesta en el texto, con la metodología docente adecuada al nivel de conocimientos de los alumnos del primer ciclo de los estudios de Medicina. El lenguaje, aunque preciso y actualizado, es sencillo y perfectamente comprensible, sin adornos literarios innecesarios.

En cada tema o en cada enfermedad, se exponen de forma clara y resumida los aspectos morfológicos y funcionales, siempre de forma integrada y con referencia a los aspectos clínicos. Precisamente ésta es la forma de presentación más adecuada para conseguir la comprensión de los futuros médicos que, al enfrentarse a la Patología, buscan la conexión entre sus conocimientos anatómicos, histológicos, genéticos, fisiológicos o bioquímicos con los mecanismos etiopatogénicos de cada enfermedad.

Persiguiendo la exposición clara de esta integración de conceptos, la «**Patología de Rubin**» despliega en cada capítulo numerosos esquemas inteligentemente diseñados para facilitar la asimilación de los puntos clave de cada tema.

Quienes hemos realizado la revisión de la traducción al español de esta cuarta edición de la «**Patología de Rubin**» nos sentimos satisfechos de haber contribuido a poner al alcance de los futuros médicos de habla española este excelente tratado de Patología actualizada.

Prof. Félix Contreras
Jefe Dpto. Patología. Hospital Universitario La Paz
Catedrático de Anatomía Patológica
Universidad Autónoma de Madrid

Prefacio

Una historia honesta se entiende mejor cuando se expone con palabras sencillas

(Shakespeare, Ricardo III)

Como expusimos en el prefacio de ediciones anteriores de *Patología estructural*, esta cuarta edición sigue considerando la anatomía patológica como la ciencia que aborda todos los aspectos de la enfermedad, aunque prestando especial atención a su naturaleza esencial, a sus causas y al desarrollo de los estados anormales. En este sentido, su conocimiento constituye el fundamento de la práctica y la investigación de los estudiosos de las ciencias médicas. Por tanto, siempre que ha sido posible, hemos relacionado las alteraciones patológicas con las manifestaciones clínicas de cada enfermedad, como refleja el nuevo subtítulo del libro.

Como en ediciones anteriores, *Patología estructural* conserva la costumbre tradicional de dividir los temas en una primera parte general (Capítulos 1-9) y una segunda parte específica de órganos y sistemas (Capítulos 10-30). La parte general destaca los enormes progresos conseguidos en el estudio de la célula y de la biología molecular, la bioquímica y la inmunología, y los relaciona con el conocimiento actual de la patogenia de las enfermedades. La parte específica, aunque centrada sobre todo en la descripción de enfermedades concretas, se vale de los conceptos detallados en la parte general para explicar las causas subyacentes. Al diseñar este enfoque, no hemos olvidado la reconvención de Edmond Halley (1687): «Siendo la verdad uniforme, y siempre la misma, es admirable observar con qué facilidad somos capaces de descifrar materias muy abstrusas y difíciles, una vez que disponemos de principios verdaderos y genuinos».

A lo largo de todo el libro, sigue prestándose una especial atención al impacto de la genética molecular en nuestra comprensión de las causas y manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la relación entre el genotipo y la expresión fenotípica. Con fines de consulta, hemos identificado muchas de las mutaciones genéticas importantes y sus localizaciones cromosómicas.

Nuestra decisión inicial de presentar en capítulos independientes dos enfermedades sistémicas, la diabetes y la amiloidosis, ha resultado ampliamente justificada por la gran acumulación de conocimientos nuevos que se ha producido en ambos campos. También hemos reconocido el creciente valor de la citopatología como modalidad diagnóstica dedicándole un capítulo.

En su tratado *Sobre las facultades naturales*, Galeno escribió: «el mérito principal del lenguaje es la claridad, y sabemos que nada se opone tanto a ella como los términos desconocidos». Como en ediciones anteriores, hemos tenido muy en cuenta es-

ta advertencia, tanto para la redacción del texto como para la elección del material gráfico. Para mejorar la claridad de la presentación, esta cuarta edición utiliza frases cortas pero informativas en forma de epígrafes secundarios, para destacar los conceptos más importantes. Continuamos usando el mismo formato para designar las secciones de epidemiología, patogenia, anatomía patológica y manifestaciones clínicas de las distintas enfermedades, cada una de ellas identificada con un icono especial. Para atraer la atención del lector sobre ciertos aspectos clave, se usan a menudo los listados de puntos esenciales y la letra **negrita**.

Para facilitar la comprensión y el recuerdo de los datos complejos y detallados, hemos dado la misma importancia que en ediciones anteriores a las representaciones gráficas de la patogenia, las complicaciones y la secuencia de alteraciones patológicas de los distintos trastornos. A este respecto, la primera edición de *Patología estructural*, publicada en 1988, fue la primera en utilizar diagramas y dibujos para explicar los procesos de enfermedad con objeto de enseñar la anatomía patológica a los estudiantes de medicina. Como una de las características esenciales del cerebro humano es el reconocimiento de patrones, la aplicación de éste a las representaciones gráficas es una herramienta magnífica para comunicar materias abstractas y complejas, como podrá atestiguar cualquier conferenciante que haya presentado alguna vez un gráfico. Al mismo tiempo, nos hemos dejado guiar por el consejo de Einstein, cuando dijo: «las cosas deben presentarse de la manera más sencilla posible, pero sin simplificarlas». Para esta cuarta edición hemos añadido muchos dibujos nuevos y hemos revisado muchos de los anteriores. El número de fotografías en color también ha aumentado notablemente. Hemos acogido a nuevos autores en la inmensa mayoría de los capítulos. Agradecemos a John Farber su inestimable colaboración en las tres ediciones anteriores; y para ésta, hemos reunido un grupo de coordinadores asociados expertos para dar continuidad a este proyecto educativo.

Por desgracia, cualquier intento de editar un texto de anatomía patológica tan amplio sin introducir ningún error es como tratar de vivir libre de pecado... vale la pena intentarlo, pero probablemente es imposible. Como señaló Isaac Newton (1703): «El explicar toda la naturaleza es una tarea demasiado difícil para cualquier hombre o incluso para cualquier edad. Es preferible hacer un poco con certidumbre y dejar el resto para los que vendrán después». No obstante, la indefectibilidad del error humano no nos ha impedido incluir conceptos nuevos y todavía controvertidos. Algunos de ellos soportarán el paso del tiempo; los demás serán corregidos en la próxima edición.

Emanuel Rubin

Contenido

Capítulo 1:

Lesión celular

Emanuel Rubin, David S. Strayer

Capítulo 2:

Inflamación

Hedwig S. Murphy, Peter A. Ward

Capítulo 3:

Reparación, regeneración y fibrosis

Gregory C. Sphel, Stephen C. Woodward

Capítulo 4:

Inmunopatología

Jeffrey S. Warren, Peter A. Ward

Capítulo 5:

Neoplasia

Emanuel Rubin, Raphael Rubin, Stuart Aaronson

Capítulo 6:

Enfermedades genéticas y del desarrollo

Emanuel Rubin, Anthony A. Killeen

Capítulo 7:

Trastornos hemodinámicos

Bruce M. McManus, Michael F. Allard, Bobby Yanagawa

Capítulo 8:

Patología ambiental y nutricional

Emanuel Rubin, David S. Strayer

Capítulo 9:

Enfermedades infecciosas y parasitarias

David Schwartz, Robert M. Genta, Daniel H. Connor

Capítulo 10:

Vasos sanguíneos

Emanuel Rubin, David S. Strayer

Capítulo 11:

El corazón

Avrum I. Gotlieb

Capítulo 12:

Aparato respiratorio

William D. Travis, Mary Beth Beasley

Capítulo 13:

El aparato digestivo

Emanuel Rubin, Juan P. Palazzo

Capítulo 14:

El hígado y las vías biliares

Emanuel Rubin, Raphael Rubin

Capítulo 15:

El páncreas

Emanuel Rubin, Raphael Rubin

Capítulo 16:

El riñón

J. Charles Jennette

Capítulo 17:

El tracto urinario inferior y el sistema reproductor masculino

Ivan Damjanov

Capítulo 18:

El aparato genital femenino

Stanley J. Robboy, Robboy, Robert J. Kurman, Maria J. Merino

Capítulo 19:

La mama

Ann D. Thor, Jianzhou Wang, Sue A. Bartow

Capítulo 20:

Hematopatología

Roland Schwarting, William D. Kocher, Steven McKenzie, Mohammad Alomari

Capítulo 21:

El sistema endocrino

Emanuel Rubin, Raphael Rubin

Capítulo 22:

Diabetes mellitus

Barry J. Goldstein

Capítulo 23:

La amiloidosis

Robert Kisilevsky

Capítulo 24:

La piel

Craig A. Storm, David E. Elder

Capítulo 25:

Cabeza y cuello

Bruce M. Wenig, Mary Cunname, Károly Bálogh

Capítulo 26:

Huesos y articulaciones

Alan L. Schiller, Beverly Y. Wang, Michael J. Klein

Capítulo 27:

El músculo esquelético

Lawrence C. Kenyon, Mark T. Curtis

Capítulo 28:

El sistema nervioso

John Q. Trojanowski: The Central Nervous System

Thomas W. Bouldin: The Peripheral Nervous System

Capítulo 29:

El ojo

Gordon K. Klintworth

Capítulo 30:

Citopatología

Marluce Bibbo

CAPÍTULO 1



Lesión celular

Emanuel Rubin

David S. Strayer

Reacciones al estrés persistente y a la lesión celular

Atrofia

Hipertrofia

Hiperplasia

Metaplasia

Displasia

Almacenamiento intracelular

Calcificación

Hialina

Mecanismos y morfología de la lesión celular

Tumefacción hidrópica

Alteraciones subcelulares

Lesión celular isquémica

Estrés oxidativo

Lesión isquémica y de reperfusión

Radiación ionizante

Citotoxicidad vírica

Sustancias químicas

Actividad anormal de la proteína G

Muerte celular

Necrosis

Apoptosis

Envejecimiento biológico

Esperanza de vida máxima

Modificaciones funcionales y estructurales

Bases celulares del envejecimiento

Factores genéticos

Lesión somática

FIGURA 1-1 (véase la página opuesta)
Interior idealizado de una célula.

En su sentido más básico, la anatomía patológica es el estudio de las alteraciones estructurales y funcionales que se expresan como enfermedades de órganos y aparatos. Las teorías clásicas de la enfermedad atribuían todos los trastornos a desequilibrios del cuerpo o a los efectos nocivos de los diversos humores en órganos concretos. En el siglo XIX, Rudolf Virchow, a menudo conocido como «padre de la anatomía patológica moderna», rompió tajantemente con estos conceptos tradicionales y propuso que la base de todas las enfermedades es la lesión de la unidad viviente más pequeña del organismo, es decir, de la célula. Siglo y medio después, la anatomía patológica, tanto clínica como experimental, sigue enraizada en la anatomía patológica celular de Virchow.

Para apreciar los mecanismos de la lesión celular, resulta útil considerar sus necesidades globales en un sentido fisiológico. Como parte de la reacción contra las teorías místicas o vitalistas de la biología, la teleología, o estudio del diseño o los fines de la naturaleza, quedó desacreditada como medio de investigación científica. Sin embargo, aunque los hechos sólo pueden establecerse mediante la observación, el pensamiento teleológico podría ser importante para estructurar las cuestiones. Para comprender estos aspectos, puede recurrirse a esta analogía: si no se conocen los objetivos del ajedrez ni se sabe previamente que una computadora concreta está programada para jugar una partida, ningún análisis de la máquina permitirá averiguar cómo funciona. Además, sería inútil buscar las fuentes de los defectos de un programa específico o del conjunto del sistema operativo sin un conocimiento previo de la función del aparato. En este sentido, resulta útil examinar los problemas a los que se enfrenta la célula y las estrategias que ha desarrollado para afrontarlos a lo largo de la evolución.

Una célula viva debe mantener una organización capaz de producir energía. Por tanto, la necesidad más imperiosa de las células que viven en libertad, tanto procariotas como eucariotas, es establecer una barrera estructural y funcional entre su medio interno y el entorno hostil. La membrana plasmática cumple con esta función de varias formas:

- Mantiene una composición iónica interna constante frente a los gradientes químicos de gran magnitud existentes entre los compartimientos interior y exterior.
- Admite selectivamente algunas moléculas y excluye o expulsa a otras.
- Proporciona una cobertura estructural que contiene los componentes de información, síntesis y catabolismo de la célula.
- Proporciona un ambiente a las moléculas de transmisión de señales que establecen la comunicación entre los medios interno y externo.

Al mismo tiempo, para poder sobrevivir, la célula ha de ser capaz de adaptarse a condiciones ambientales adversas tales como los cambios de temperatura, de concentraciones de solutos o de aporte de oxígeno, a la presencia de agentes nocivos, etc. La evolución de los organismos multicelulares reduce la peligrosidad del entorno de cada una de sus células, gracias al establecimiento de un ambiente extracelular controlado en el que la temperatura, la oxigenación, el contenido iónico y el aporte de nutrientes se mantienen relativamente constantes. Se permite también el lujo de que las células se diferencien hacia una enorme variedad de funciones distintas, desde el almacenamiento de nutrientes (glucógeno de los hepatocitos y adipocitos) a la comunicación (neuronas), la actividad contráctil (músculo cardíaco), la síntesis de proteínas o péptidos para la exportación (células hepáticas, pancreáticas y endocrinas), la absorción (intestino) o la defensa frente a los invasores extraños (leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos).

Las células se enfrentan a muchas situaciones de estrés secundarias a las modificaciones de sus ambientes interno y externo. **Los patrones de respuesta a estas situaciones de estrés constituyen la base celular de la enfermedad.** Si una lesión supera la capacidad de adaptación de la célula, ésta morirá. Una célula expuesta a una lesión subletal persistente dispone de un repertorio limitado de respuestas, cuya expresión interpretamos como prueba de la lesión celular. En general, las células de los mamíferos se adaptan a las lesiones conservando sus recursos; reducen o interrumpen sus funciones de diferenciación y regresan a su carácter ancestral unicelular, dedicado a funciones exclusivamente desti-

nadas a su propia supervivencia. Desde esta perspectiva, la anatomía patológica es el estudio de la lesión celular y de la expresión de una capacidad preexistente que tienen las células, tanto alteradas como intactas, para adaptarse a esa lesión. Una orientación de este tipo deja poco lugar al concepto de biología paralelas, normal y patológica.

REACCIONES AL ESTRÉS PERSISTENTE Y A LA LESIÓN CELULAR

El estrés persistente suele producir una lesión celular crónica. En general, la lesión permanente de un órgano se asocia a la muerte de sus células individuales. Por el contrario, la respuesta celular a una lesión subletal persistente, sea química o física, refleja la adaptación de esa célula a un entorno hostil. En su mayor parte, estas alteraciones regresan cuando se interrumpe el estrés. En respuesta a un estrés persistente, la célula muere o se adapta. Nuestra opinión es que, en el plano celular, es más adecuado hablar de adaptación crónica que de lesión crónica. Las principales respuestas adaptativas son la atrofia, la hipertrofia, la hiperplasia, la metaplasia, la displasia y el almacenamiento intracelular. Además, las respuestas adaptativas también pueden dar lugar a algunas formas de neoplasia.

La atrofia es la disminución del tamaño y la función de una célula

Desde el punto de vista clínico, la atrofia suele manifestarse como una disminución del tamaño o la función de un órgano. Es más frecuente en las áreas de insuficiencia vascular o de inflamación crónica, o aparece como consecuencia de la falta de uso del músculo esquelético. Puede considerarse a la atrofia como una respuesta adaptativa al estrés, en la que las células se retraen y dejan de ejercer sus distintas funciones, reduciendo así al mínimo sus necesidades de energía. En general, los genes que se expresan en todas las células pertenecen a dos grandes categorías, los genes «domésticos» (encargados del mantenimiento), necesarios para el mantenimiento y la supervivencia de todas las células, y los genes especiales, que determinan el fenotipo diferenciado de cada célula concreta. En la atrofia se reprime la expresión de los genes de diferenciación, aunque sin efectos significativos sobre la expresión de los genes de mantenimiento. Al restablecerse las condiciones normales, las células atroficas son plenamente capaces de reanudar sus funciones de diferenciación; su tamaño vuelve a la normalidad y sus funciones especializadas, tales como la síntesis de proteínas o la fuerza contráctil, recuperan sus niveles originales.

Hay que distinguir la atrofia de un órgano de la atrofia celular. La reducción del tamaño de un órgano puede deberse a una atrofia celular reversible o a una pérdida irreversible de sus células. Por ejemplo, la atrofia cerebral de la enfermedad de Alzheimer se debe a la muerte de muchas células, por lo que el tamaño del órgano es irrecuperable (Fig. 1-2). Por el contrario, la atrofia de los ovarios de la mujer posmenopáusica se debe sobre todo a la disminución de la masa del estroma ovárico. La atrofia se produce en diversas circunstancias que se describen a continuación.

Reducción de la demanda funcional

La forma más frecuente de atrofia es la que se produce por el descenso de la demanda funcional. Por ejemplo, tras la inmovilización de un miembro con una férula de escayola como parte del tratamiento de una fractura ósea o tras un reposo en cama prolongado, las células musculares se atrofian y la fuerza de los músculos disminuye. Cuando se reanuda la actividad normal, se restablecen el tamaño y la función originales.

Aporte insuficiente de oxígeno

La disminución de la irrigación sanguínea de los tejidos se denomina isquemia. La isquemia total, con interrupción de la perfusión de oxí-

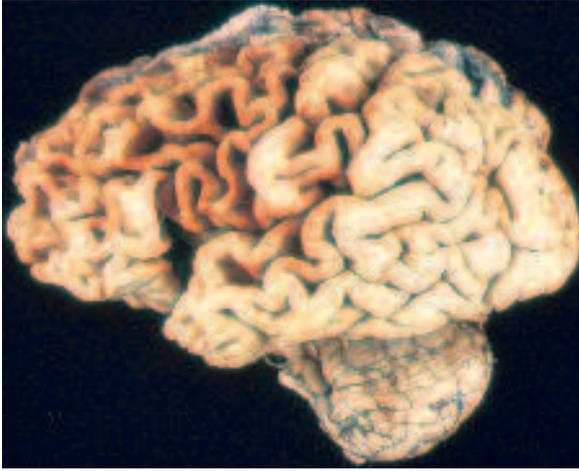


FIGURA 1-2
Atrofia cerebral. En esta fotografía del encéfalo se observa una importante atrofia del lóbulo frontal. Las circunvoluciones son más finas y los surcos muestran un notable ensanchamiento.

geno a los tejidos, provoca la muerte celular. La isquemia parcial se produce tras una oclusión incompleta de un vaso sanguíneo o en las zonas con circulación colateral insuficiente, cuando la oclusión vascular es completa, con la consecuencia habitual de una reducción crónica del aporte de oxígeno, cuadro a menudo compatible con la viabilidad celular. En estas circunstancias, la atrofia celular es habitual y se observa con frecuencia en los bordes mal perfundidos de una necrosis isquémica (infarto) del corazón, del encéfalo o de los riñones, tras una oclusión vascular de dichos órganos.

Insuficiencia de nutrientes

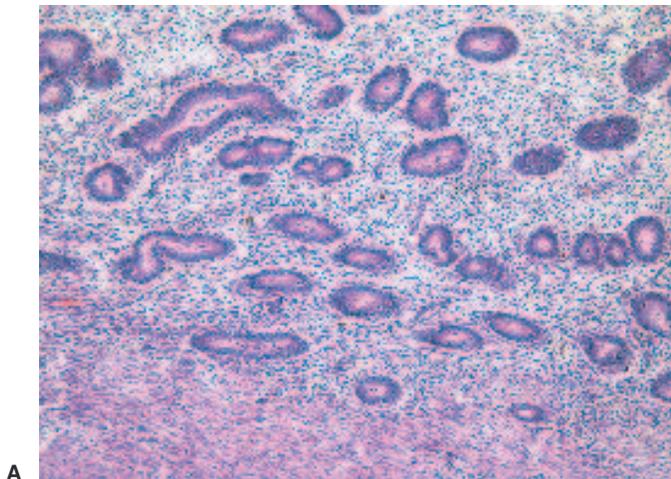
La inanición o una desnutrición asociada a enfermedades crónicas conducen a la atrofia celular, sobre todo del músculo esquelético. Conviene destacar que la reducción de la masa celular afecta sobre todo a aquellas células que no son vitales para la supervivencia del organismo. No puede descartarse la posibilidad de que una parte de la atrofia celular atribuida a una isquemia parcial sea consecuencia de la falta de nutrientes.

Interrupción de las señales tróficas

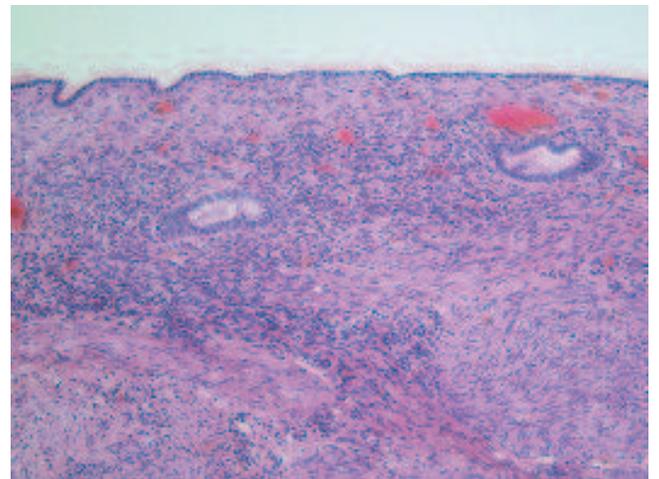
Las funciones de muchas células dependen de las señales transmitidas por mediadores químicos, de los que los mejores ejemplos son el sistema endocrino y la transmisión neuromuscular. Las demandas que ejercen las acciones de las hormonas sobre las células o, en el caso del músculo esquelético, la transmisión sináptica, pueden eliminarse anulando las fuentes de las señales, extirpando una glándula endocrina, o mediante una denervación, por ejemplo. Si se extirpa quirúrgicamente el lóbulo anterior de la hipófisis, la pérdida de tirotropina (TSH, del inglés *thyroid-stimulating hormone*), de corticotropina (ACTH, del inglés *adrenocorticotropic hormone*) y de hormona estimulante del folículo (FSH, del inglés *follicle-stimulating hormone*) causará, respectivamente, la atrofia del tiroides, de la corteza suprarrenal y de los ovarios. La atrofia secundaria a una insuficiencia endocrina no se limita a cuadros patológicos, como lo demuestra la atrofia del endometrio secundaria a la disminución de las concentraciones de estrógenos tras la menopausia (Fig. 1-3). Además, incluso las células cancerosas pueden sufrir cierto grado de atrofia a consecuencia de la privación hormonal. El cáncer de próstata dependiente de los andrógenos regresa parcialmente tras la administración de antagonistas de la testosterona. El crecimiento de ciertos tipos de cáncer de tiroides puede detenerse inhibiendo la secreción hipofisaria de TSH con tiroxina. Los cuadros neurológicos que dan lugar a la denervación del músculo y, por tanto, a la pérdida de la transmisión neuromuscular necesaria para el mantenimiento del tono muscular, producen atrofia de los músculos afectados. La emaciación producida por la poliomielitis o por una paraplejía traumática son, así mismo, ejemplos de este mecanismo.

Lesión celular persistente

La lesión celular persistente se debe, en la mayoría de los casos, a una inflamación crónica asociada a infecciones víricas o bacterianas prolongadas. La inflamación crónica puede encontrarse en multitud de circunstancias, entre ellas las enfermedades inmunitarias y granulomatosas. Un buen ejemplo es la atrofia de la mucosa gástrica que se asocia a la gastritis crónica (véase el Capítulo 13). También la atrofia vellositaria de la mucosa del intestino delgado es secundaria a la inflamación crónica característica de la enfermedad celíaca. Incluso las lesiones físicas, como una presión prolongada en un lugar incorrecto, producen atrofia. La insuficiencia cardíaca conduce a un aumento de la presión en los sinusoides hepáticos, debido a que el corazón no puede bombear eficazmente el retorno venoso que le llega desde los órganos. En estos casos, las células sometidas a mayor presión, que son las del centro del lobulillo hepático, se atrofian.



A



B

FIGURA 1-3
Endometrio proliferativo. A. Corte del útero de una mujer en edad fértil que muestra un endometrio grueso, formado por glándulas proliferativas en un estroma abundante. B. El endometrio de una mujer de 75 años (fotografiado a los mismos aumentos) es delgado y sólo contiene aisladas glándulas atróficas y quísticas.

Envejecimiento

Una de las características fundamentales del envejecimiento, sobre todo en las células que no se dividen, como las del encéfalo y el corazón, es la atrofia celular. El tamaño de todos los órganos parenquimatosos del cuerpo disminuye con la edad. La pérdida de tamaño es inevitable en el encéfalo, y en las personas muy ancianas, el tamaño del corazón puede reducirse tanto que se la conoce como **atrofia senil**.

La hiperplasia consiste en el aumento del tamaño de una célula acompañado de un incremento de su capacidad funcional

La hipertrofia es una respuesta celular a señales tróficas o al aumento de las demandas funcionales y, por lo general, es un proceso normal. Puede considerarse que la hipertrofia es la situación opuesta a la atrofia, con una mayor expresión de los genes de diferenciación.

Igual que sucede en la atrofia, el aumento del tamaño y de la capacidad funcional (hipertrofia) de un órgano puede deberse a la hipertrofia celular, al aumento del número de células (hiperplasia), o a ambos. En los órganos formados por células que no se dividen (p. ej., corazón y músculo esquelético), la hipertrofia del órgano es siempre secundaria a la hipertrofia celular. Por el contrario, la hipertrofia de órganos formados por células que conservan la capacidad de replicación (p. ej., glándulas endocrinas o riñones) se debe tanto a la hipertrofia como a la hiperplasia.

Hipertrofia fisiológica (hormonal)

La hipertrofia fisiológica se produce por influencia de diversas hormonas. El aumento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad conduce a la hipertrofia de los órganos sexuales juveniles y de los órganos asociados a los caracteres sexuales secundarios. Bajo la influencia de la prolactina y los estrógenos, durante la gestación el tejido mamario de las mujeres se hipertrofia.

Aunque la hipertrofia puede ser consecuencia de determinadas señales hormonales, también puede producirse como respuesta a concentraciones anormales de las hormonas. Algunos deportistas toman esteroides anabolizantes precisamente por su capacidad para inducir hipertrofia muscular. La producción endógena excesiva de TSH por la hipófisis es la responsable del crecimiento del tiroides (bocio) que se observa en la deficiencia nutricional de yodo. Si el aporte de yodo no es suficiente, no se producirá hormona tiroidea y, por tanto, no existirá la inhibición por retroalimentación normal de la secreción de TSH; producida sin oposición, la TSH actúa como una hormona trófica y provoca la hipertrofia de las células foliculares del tiroides. El ascenso de las concentraciones hormonales puede deberse también a una producción anormal de hormona por un tumor. Por ejemplo, la secreción de ACTH por los tumores hipofisarios induce la hipertrofia de las cortezas suprarrenales.

Aumento de la demanda funcional

El aumento del tamaño y de la fuerza del músculo con el ejercicio repetido es el mejor ejemplo de hipertrofia causada por el incremento de la demanda funcional. De manera análoga, la administración de fármacos que experimentan neutralización mediante el sistema de oxidasas de función mixta impone una demanda metabólica exógena mayor a los hepatocitos. El citocromo P450 y otras enzimas de este sistema del metabolismo de los fármacos se encuentran en el retículo endoplásmico liso. La célula hepática responde a la demanda metabólica de la neutralización incrementando la cantidad de retículo endoplásmico liso, con la consiguiente hipertrofia de la célula (Fig. 1-4).

Las demandas metabólicas también crecen en condiciones patológicas. El corazón puede verse obligado a aumentar su fuerza de contracción debido a una interferencia mecánica con el flujo de salida aórtico o a una hipertensión sistémica, cuadros ambos que obligan al corazón a expulsar la sangre a una presión superior a la normal (Fig. 1-5). Como sucede en la hipertrofia del músculo es-

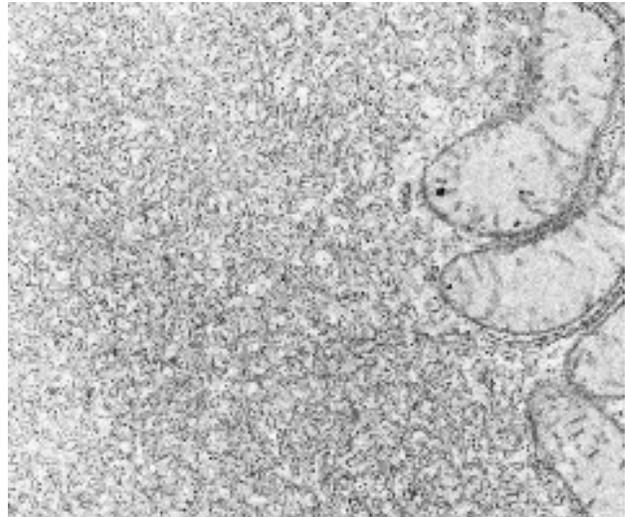


FIGURA 1-4
Proliferación del retículo endoplásmico liso de un hepatocito en respuesta a la administración de fenobarbital.

quelético inducida por el ejercicio, las células miocárdicas aumentan de tamaño y el peso del corazón asciende incluso a más del doble del normal. El crecimiento compensador de un órgano también puede ser consecuencia de la pérdida de masa funcional. Si uno de los riñones pierde su capacidad operativa por una oclusión vascular o se extirpa uno de ellos por algún motivo, el otro riñón se hipertrofiará para adaptarse al aumento de la demanda.

Mecanismos celulares de la hipertrofia

Todavía se está intentando dilucidar los mecanismos celulares y moleculares responsables de la respuesta de hipertrofia, aunque es evidente que los pasos finales deben incluir el aumento del RNA mensajero y ribosómico y de las proteínas. Por tanto, en cierto modo, la hipertrofia celular es consecuencia de la regulación de la transcripción. La regulación del aumento de tamaño de una célula y de la replicación del DNA puede hacerse de forma independiente a través de distintos factores de crecimiento. El modelo mejor estudiado por el momento es la hipertrofia cardíaca experimental, que se estudiará en el Capítulo 11.

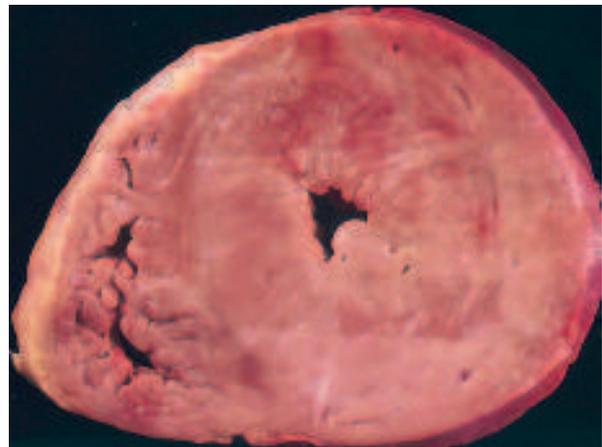


FIGURA 1-5
Hipertrofia del miocardio. Corte transversal del corazón de un paciente con hipertensión de larga evolución, que muestra una importante hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo.

También se han estudiado en el riñón las bases moleculares de la hipertrofia. Tras la extirpación experimental de un riñón, el otro riñón presenta un aumento tanto del número como del tamaño de sus células tubulares. Al igual que en el corazón, esta respuesta hipertrofica compensadora va acompañada de una mayor expresión de los genes promotores del crecimiento (protooncogenes), como son *myc*, *fos* y *ras*. Cuando las células tubulares renales cultivadas se exponen a mitógenos, inician la síntesis de DNA y se dividen. Sin embargo, cuando se añaden mitógenos en presencia de inhibidores de la síntesis de DNA, las células no se replican, sino que experimentan hipertrofia. Así pues, un mismo estímulo puede conducir a la hipertrofia o a la hiperplasia, dependiendo de la presencia de otros factores de crecimiento o inhibidores.

La hiperplasia es el aumento del número de células de un organismo o tejido

La hipertrofia y la hiperplasia no son mutuamente excluyentes y, de hecho, se combinan a menudo.

Estimulación hormonal

Las señales hormonales pueden tener un efecto hiperplásico fisiológico. Por ejemplo, el ascenso normal de las concentraciones de estrógenos durante la pubertad y en la primera fase del ciclo mens-

trual induce un aumento del número tanto de las células endometriales como de las del estroma uterino. La administración de estrógenos exógenos causa una respuesta hiperplásica similar en las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos también producen hiperplasia en los varones. Así, el tratamiento del carcinoma prostático con estrógenos endógenos produce ginecomastia, crecimiento de la mama del varón que se caracteriza por la hiperplasia de las células epiteliales que revisten los conductos. También se observa ginecomastia en los pacientes con hepatopatía crónica, enfermedad en la que las concentraciones de estrógenos circulantes se elevan a causa de su menor inactivación en el hígado. Las hormonas producidas por los tumores también pueden provocar hiperplasia, como sucede con la secreción de eritropoyetina por un cáncer de riñón que conduce a la multiplicación de los precursores eritrocitarios en la médula ósea.

Aumento de la demanda funcional

Como la hipertrofia, la hiperplasia también puede producirse como consecuencia de un aumento de la demanda fisiológica. La residencia en grandes altitudes, donde el contenido de oxígeno de la atmósfera es relativamente bajo, conduce a la hiperplasia compensadora de los precursores eritrocitarios en la médula ósea y al incremento del número de eritrocitos circulantes (policitemia secundaria) (Fig. 1-6). La disminución de la cantidad de oxígeno que transporta cada eritrocito se compensa con el aumento de su po-

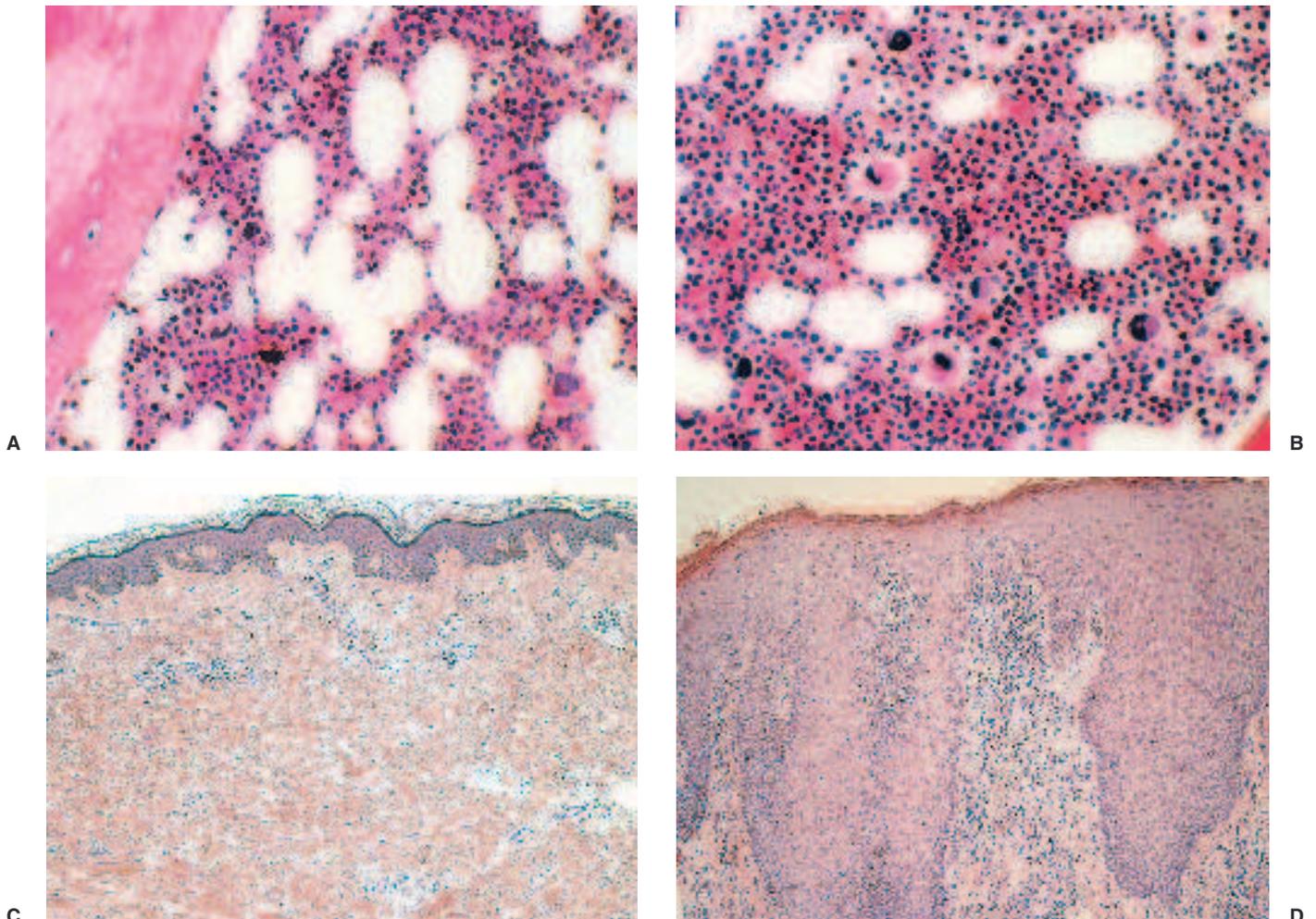


FIGURA 1-6

Hiperplasia. (A) Médula ósea normal del adulto. (B) Hiperplasia de la médula ósea (C) Epidermis normal. (D) Hiperplasia epidérmica en la psoriasis, fotografiada a los mismos aumentos que C. El engrosamiento de la epidermis se debe al aumento del número de células escamosas.

blación. Cuando la persona regresa al nivel del mar, el número de eritrocitos cae con rapidez hasta sus valores normales. De la misma forma, la pérdida crónica de sangre, como la debida a las metrorragias, induce la hiperplasia de los elementos eritrocitarios.

La respuesta del sistema inmunitario a muchos antígenos (un mecanismo vital para la protección frente a los invasores extraños) es otro ejemplo de hiperplasia inducida por la demanda. Desde el punto de vista morfológico, la hiperplasia linfocítica es evidente en la inflamación crónica causada por ciertos cuadros, como las infecciones bacterianas o el rechazo de los trasplantes. El aumento de la demanda de hormona paratiroidea conlleva la hiperplasia de las glándulas paratiroides, secuencia que se encuentra en algunos casos de insuficiencia renal crónica. En estas circunstancias, el descenso de la absorción del calcio en el intestino delgado favorece la movilización del calcio de los huesos con objeto de mantener una concentración sanguínea adecuada del ion. En este proceso interviene la hormona paratiroidea y las glándulas responden con un aumento del número de sus células.

Lesión celular crónica

Una lesión celular persistente puede dar lugar a hiperplasia. La inflamación crónica o la exposición prolongada a agresiones físicas o químicas producen una respuesta hiperplásica. Por ejemplo, la presión de unos zapatos mal adaptados provoca hiperplasia de la piel del pie, los llamados callos. No es demasiado difícil considerar que la función principal de la piel es proteger a las estructuras subyacentes. Desde esta perspectiva, la hiperplasia, con el consiguiente engrosamiento de la piel, sirve para potenciar esta capacidad funcional. La inflamación crónica de la vejiga (cistitis crónica) produce habitualmente hiperplasia del epitelio vesical, un cuadro que se manifiesta en la endoscopia como manchas blanquecinas del revestimiento interno del órgano. Una hiperplasia exagerada puede ser peligrosa por sí misma, como lo demuestran las consecuencias desagradables de la psoriasis, una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por una importante hiperplasia cutánea (Fig. 1-6).

Los mecanismos celulares y moleculares responsables de la respuesta hiperplásica están claramente relacionados con el control de la proliferación celular. Estos temas se estudiarán en el Capítulo 3 y en la sección sobre Regeneración hepática del Capítulo 14.

La metaplasia consiste en la conversión de un tipo celular diferenciado en otro

El ejemplo más común de metaplasia es la sustitución de un epitelio glandular por otro escamoso. Casi siempre es una respuesta a una lesión persistente y puede considerarse como un mecanismo de adaptación. Las células del revestimiento cilíndrico o cúbico comprometidas con funciones diferenciadas, por ejemplo la producción de moco, asumen una forma más sencilla, con la que proporcionan una mayor protección frente a la acción química nociva o frente a los efectos de la inflamación crónica. La exposición prolongada de los bronquios al humo del tabaco conduce a una metaplasia escamosa del epitelio bronquial. En el endocervix se produce una respuesta comparable, asociada a la inflamación crónica (Fig. 1-7). En términos moleculares, la metaplasia representa la sustitución de la expresión de un grupo de genes de diferenciación por la de otro grupo distinto.

La metaplasia no se limita a la diferenciación escamosa. En los casos de reflujo crónico del contenido gástrico muy ácido hacia el tercio inferior del esófago, el epitelio escamoso de éste es sustituido a veces por una mucosa glandular de tipo gástrico (epitelio de Barrett). Puede considerarse que este fenómeno es una respuesta adaptativa que protege al esófago frente a los efectos nocivos del ácido y la pepsina gástricos, ya que la mucosa gástrica es resistente a ellos. La metaplasia puede consistir también en la sustitución de un epitelio glandular por otro. En la gastritis crónica, una enfermedad del estómago caracterizada por inflamación crónica, las glándulas gástricas atroficas son reemplazadas por células similares a las del intestino delgado. No se conoce la posible función adaptativa de es-

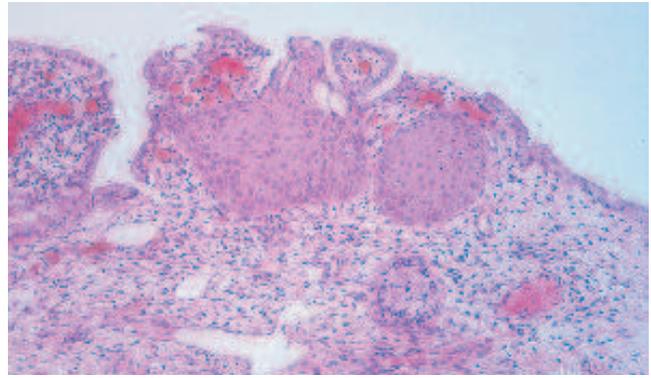


FIGURA 1-7
Metaplasia escamosa. Sección del endocervix que muestra el epitelio cilíndrico normal a ambos lados y un foco de metaplasia escamosa en el centro.

te cuadro, al que se conoce como metaplasia intestinal. También puede encontrarse metaplasia del epitelio transicional a epitelio glandular en la inflamación crónica de la vejiga (cistitis glandular).

La metaplasia no es necesariamente un proceso peligroso, incluso aunque pueda pensarse que se trata de una respuesta adaptativa. Por ejemplo, en un bronquio, la metaplasia escamosa puede protegerlo frente a la lesión producida por el humo del tabaco, aunque también altera la producción de moco y la limpieza ciliar. Además, en el epitelio metaplásico puede tener lugar una transformación neoplásica y en áreas de metaplasia pueden originarse cánceres de pulmón, cuello uterino, estómago y vejiga. Sin embargo, si la lesión no es continua, el estímulo para la proliferación celular será escaso y el epitelio metaplásico no se convertirá en neoplásico.

La metaplasia suele ser completamente reversible. Si se elimina el estímulo (p. ej., al dejar de fumar), el epitelio metaplásico acabará por volver a la normalidad.

La displasia consiste en un crecimiento y una maduración desordenados de los componentes celulares de un tejido

En general, las células que forman un epitelio tienen tamaños, formas y núcleos similares. Además, pueden disponerse de manera regular y diferenciarse progresivamente, por ejemplo, desde células basales redondeadas hasta células superficiales planas, como sucede en el epitelio escamoso. Cuando se utiliza el término displasia, se quiere indicar que el aspecto monótono se ha alterado por 1) variaciones del tamaño y la forma de las células, 2) aumento, irregularidad e hiperromatismo de los núcleos y 3) disposición desordenada de las células en el epitelio (Fig. 1-8). La displasia es más frecuente en el epitelio escamoso hiperplásico, tal como se observa en la queratosis actínica hipertrófica (debida a la luz solar) y en las zonas de metaplasia escamosa de los bronquios o el cuello uterino. Sin embargo, esta lesión no es exclusiva del epitelio pavimentado y, por ejemplo, la colitis ulcerosa, una enfermedad inflamatoria del intestino grueso, suele complicarse a menudo con alteraciones displásicas de las células mucosas.

Al igual que la metaplasia, la displasia es una respuesta a estímulos nocivos persistentes y tiende a involucionar cuando aquéllos desaparecen, por ejemplo al dejar de fumar o cuando se elimina el virus del papiloma humano del cuello uterino. No obstante, la displasia comparte muchas de las características citológicas del cáncer y la línea de separación entre ambos puede ser, de hecho, muy fina. Así, un problema diagnóstico frecuente para el anatomopatólogo es la distinción entre la displasia grave y el cáncer precoz del cuello uterino. **La displasia es una lesión preneoplásica, en el sentido de que es una fase necesaria en la evolución celular hacia el cáncer a través de múltiples pasos.** En realidad, la displasia se incluye hoy

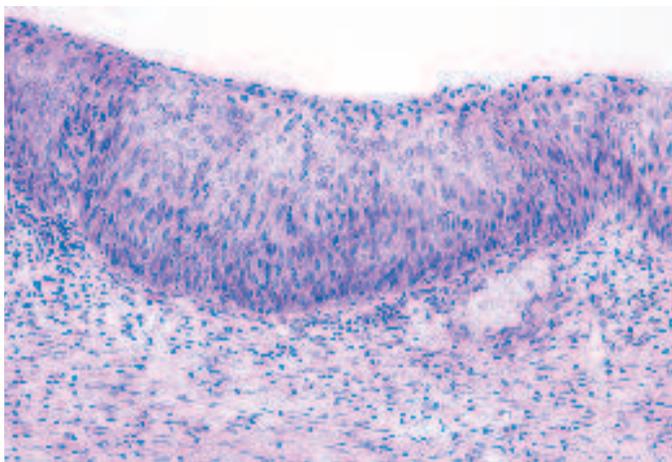


FIGURA 1-8
Displasia. El epitelio displásico del cuello uterino ha perdido la polaridad normal y las distintas células muestran núcleos hiper cromáticos, aumento de la relación núcleo-citoplasma, y una disposición desordenada.

en las clasificaciones morfológicas de las fases de la neoplasia intraepitelial de varios órganos (cuello uterino, próstata, vejiga) y se admite que la displasia grave es una indicación para el tratamiento preventivo agresivo destinado a curar la causa subyacente, eliminar el agente nocivo, o extirpar quirúrgicamente el tejido alterado.

Lo mismo que sucede en el desarrollo del cáncer, la displasia es el resultado de mutaciones sucesivas en una población celular que prolifera. La fidelidad de la replicación del DNA no es perfecta y es inevitable que se produzcan mutaciones ocasionales. Cuando una mutación concreta confiere una ventaja para el crecimiento o la supervivencia, la progenie de la célula mutada tiende a predominar. A su vez, su proliferación continuada abre la puerta a nuevas mutaciones. La acumulación de estas mutaciones libera progresivamente a la célula de las limitaciones que impone su regulación normal. **La displasia es la expresión morfológica de la alteración de la regulación del crecimiento.** Sin embargo, a diferencia de las células cancerosas, las displásicas no son totalmente autónomas y el tejido puede aún recuperar su aspecto histológico normal.

Se denomina almacenamiento intracelular a la retención de materiales en el interior de la célula

Las sustancias que se acumulan pueden ser normales o anormales, endógenas o exógenas, peligrosas o inocuas.

- **Los nutrientes** como las grasas, el glucógeno, las vitaminas y los minerales, se almacenan para su uso posterior.
- **Los fosfolípidos degradados**, procedentes del recambio de las membranas endógenas, se almacenan en lisosomas y pueden reciclarse.
- **Las sustancias que no pueden metabolizarse** se acumulan en las células. Entre ellas se encuentran 1) sustratos endógenos, cuyo procesamiento se detiene por insuficiencia de las enzimas necesarias (enfermedades hereditarias de depósito), 2) pigmentos endógenos insolubles (p. ej., lipofuscina y melanina) y 3) partículas exógenas como sílice y carbón inhalados, o pigmentos de tatuaje inyectados.
- **La sobrecarga de componentes normales del organismo**, como hierro, cobre y colesterol, altera a distintos tipos de células.
- **Las proteínas anormales** pueden ser tóxicas cuando quedan retenidas en el interior de la célula, como sucede con los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson, o la α_1 -antitripsina mutada.

Grasa

Las bacterias y otros microorganismos unicelulares ingieren continuamente nutrientes. Por el contrario, los mamíferos se han liberado de la necesidad de esta nutrición continua y pueden comer periódicamente y sobrevivir a períodos prolongados de ayuno gracias a que almacenan los nutrientes para su uso posterior en células especializadas, como sucede con la grasa en los adipocitos y el glucógeno en el hígado, el corazón y los músculos.

La acumulación anormal de grasa es más evidente en el hígado, un aspecto que se estudiará en el Capítulo 14. En resumen, las células hepáticas siempre contienen cierta cantidad de grasa, pues los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo son captados por el hígado, donde son oxidados o convertidos en triglicéridos. La mayoría de los triglicéridos recién sintetizados se secreta en forma de lipoproteínas. Cuando el aporte de ácidos grasos libres al hígado aumenta, como sucede en la diabetes, o cuando existe una alteración del metabolismo intrahepático de los lípidos, por ejemplo en el alcoholismo, los triglicéridos se acumulan en los hepatocitos. La esteatosis hepática, es decir, la acumulación de grasa en el hígado, se identifica con el microscopio por la presencia de gotitas lipídicas en el citoplasma de los hepatocitos. Otros órganos, como el corazón, los riñones y el músculo esquelético, también almacenan grasa. No hay que olvidar que el almacenamiento de la grasa es siempre reversible y no existen pruebas de que la presencia de un exceso de grasa en el citoplasma altere la función de la célula.

Glucógeno

El glucógeno es un polímero de glucosa de cadena larga que se forma y almacena en el hígado y, en menor medida, en los músculos, y que se despolimeriza para formar y liberar glucosa según las necesidades. El glucógeno se degrada a través de varios pasos gracias a una serie de enzimas, cada una de las cuales puede ser deficitaria como consecuencia de un error innato del metabolismo. Con independencia de cuál sea la deficiencia enzimática, el resultado será una glucogenosis (véase el Capítulo 6). Estas enfermedades hereditarias afectan al hígado, el corazón y el músculo esquelético, y oscilan entre cuadros leves y asintomáticos y enfermedades inexorablemente progresivas y mortales (véanse los Capítulos 11, 14 y 27).

En condiciones normales, la concentración sanguínea de glucosa (glucemia) es la que regula la cantidad de glucógeno almacenada en las células, y los estados hiperglucémicos se asocian a un aumento de esos depósitos. Por tanto, en la diabetes no controlada, los hepatocitos y las células epiteliales de los túbulos proximales del riñón aumentan de tamaño, a causa del exceso de glucógeno que contienen.

Enfermedades hereditarias por almacenamiento lisosómico

Lo mismo que sucede con el metabolismo del glucógeno, la degradación de determinados lípidos complejos y de los mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos) se hace a través de una secuencia enzimática de múltiples pasos. Como estas enzimas se encuentran en los lisosomas, su ausencia se traduce en el almacenamiento de lípidos incompletamente degradados, tales como cerebrósidos (enfermedad de Gaucher) o gangliósidos (enfermedad de Tay-Sachs), o de productos del catabolismo de los mucopolisacáridos (p. ej., síndromes de Hurler y Hunter) en los lisosomas. Todas estas enfermedades son progresivas, pero sus manifestaciones varían entre una organomegalia asintomática a una afectación cerebral rápidamente mortal. Para las bases metabólicas de estos trastornos, véase el Capítulo 6, y para la anatomía patológica de los órganos específicos, véanse los Capítulos 26 y 28.

Colesterol

El cuerpo humano tiene una relación de amor-odio con el colesterol. Por un lado, es un componente fundamental de todas las membranas plasmáticas, pero por otro, cuando se almacena en exceso, está íntimamente ligado a la aterosclerosis y a la enfermedad car-

diovascular, la primera causa de muerte en el mundo desarrollado. Este tema se estudiará con detalle en el Capítulo 10.

En resumen, la lesión inicial de la aterosclerosis (estría grasa) refleja la acumulación de colesterol y de sus ésteres en los macrófagos de la íntima arterial. Cuando la enfermedad progresa, las células musculares lisas también almacenan colesterol y las lesiones avanzadas de la aterosclerosis se caracterizan por el depósito extracelular de esta sustancia.

En varias enfermedades caracterizadas por la elevación de la concentración sanguínea de colesterol (p. ej., hipercolesterolemia familiar o cirrosis biliar primaria), los macrófagos almacenan colesterol. Los grupos de estas células que se hacen visibles macroscópicamente en el tejido subcutáneo se denominan **xantomas**.

Proteínas anormales

Varias enfermedades adquiridas y hereditarias se caracterizan por la acumulación intracelular de proteínas anormales. La estructura terciaria alterada de la proteína puede deberse a una mutación hereditaria que modifique la secuencia primaria normal de aminoácidos, o también a un defecto adquirido del plegamiento de la proteína. A continuación se exponen algunos ejemplos de estas alteraciones.

- **La deficiencia de α_1 -antitripsina** es una enfermedad hereditaria en la que las mutaciones del gen que codifica a la α_1 -antitripsina obligan a fabricar una proteína insoluble. Los hepatocitos no pueden secretar con facilidad la proteína mutada, que provoca en ellos lesión celular y cirrosis (véase el Capítulo 14).
- **Las enfermedades por priones** forman un grupo de trastornos neurodegenerativos (encefalopatías espongiiformes) causadas por la acumulación de proteínas priones de plegamiento anómalo. La anomalía refleja la conversión de una estructura α -helicoidal normal en una placa de plegamiento β . Las proteínas priones anormales pueden deberse a una mutación hereditaria o a la exposición a la forma aberrante de la proteína (véase el Capítulo 28).
- **Los cuerpos de Lewy** (α -sinucleína) se encuentran en las neuronas de la sustancia negra de la enfermedad de Parkinson (véase el Capítulo 28).
- **Los ovillos neurofibrilares** (proteína tau) son característicos de las neuronas corticales de la enfermedad de Alzheimer (Capítulo 28).
- **Los cuerpos de Mallory** (filamentos intermedios) son inclusiones hepatocelulares que se observan en la lesión alcohólica del hígado (Capítulo 14).



Patogenia: Cuando los polipéptidos todavía en formación salen de los ribosomas, se pliegan para asumir la configuración terciaria de las proteínas maduras. Para un plegamiento correcto, la proteína debe adoptar una configuración determinada de entre la multitud de conformaciones posibles pero incorrectas. Curiosamente, desde el punto de vista energético, para la célula sería más favorable producir distintos plegamientos y después editar el repertorio proteico que producir una única conformación correcta. En el retículo endoplásmico, se asocian a los polipéptidos diversos acompañantes, que fomentan el plegamiento correcto, para después disociarse de las proteínas que ya han asumido la configuración adecuada (Fig. 1-9). Por el contrario, las proteínas mal plegadas permanecen unidas a sus acompañantes y después son degradadas mediante un mecanismo de demolición llamado sistema ubiquitina-proteosoma. La preferencia evolutiva por la conservación de la energía impone que una proporción sustancial de las proteínas recién formadas sean delincuentes mal adaptados a la sociedad de las células civilizadas.

Son numerosas las enfermedades hereditarias y adquiridas que se deben a omisiones del sistema de control de calidad designado para fomentar el plegamiento correcto y eliminar las proteínas defectuosas. Las proteínas mal plegadas pueden alterar a la célula a través de diversas vías.

- **Pérdida de función:** Determinadas mutaciones impiden el correcto plegamiento de proteínas esenciales, que por tanto no funcionan correctamente o no pueden incorporarse a su lugar ade-

cuado en la célula. Por ejemplo, algunas mutaciones causantes de la fibrosis quística provocan un plegamiento erróneo de una proteína del canal iónico, que queda secuestrada en el retículo endoplásmico para ser degradada. Como la proteína no alcanza su destino en la membrana celular, el defecto resultante del transporte del cloro da lugar al síndrome llamado fibrosis quística. Otros ejemplos de pérdida de función son las mutaciones del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoproteins*) en determinados tipos de hipercolesterolemia, y las mutaciones de una adenosina trifosfatasa (ATPasa) transportadora del cobre en la enfermedad de Wilson.

- **Producción de proteínas tóxicas:** Muchas de las proteínas con plegamientos anormales que se acumulan en la célula, bien porque forman agregados, bien por defectos del sistema de degradación de las proteínas defectuosas, son tóxicas y provocan lesiones o la muerte celular. En su mayor parte, los mecanismos responsables de la lesión celular siguen siendo desconocidos y las dianas precisas de las proteínas tóxicas están aún por descubrir. Los ejemplos más notables de los efectos de las proteínas tóxicas son varias enfermedades neurodegenerativas, entre ellas las de Alzheimer y Parkinson.
- **Retención de proteínas secretadas:** Muchas proteínas destinadas a salir de la célula requieren un plegamiento adecuado para poder ser transportadas a través de los compartimientos celulares y liberadas desde la membrana celular. Las mutaciones de los genes que codifican a estas proteínas (p. ej., α_1 -antitripsina) provocan lesión celular, secundaria a la acumulación masiva de proteínas mal plegadas en el interior de los hepatocitos. La falta de secreción de antiproteasa a la circulación induce, además, una pérdida de la regulación de la proteólisis en el tejido conjuntivo de los pulmones, y el consiguiente defecto de la elasticidad pulmonar (enfisema).
- **Depósito extracelular de agregados de proteínas:** Las proteínas mal plegadas tienden a mostrar una conformación con plegadura β en lugar de espirales aleatorias o hélices α . Estas proteínas anormales suelen formar agregados insolubles que a veces aparecen como depósitos extracelulares y cuyo aspecto depende de cada enfermedad. Estas acumulaciones suelen asumir las formas de varios tipos de amiloide y producen lesiones celulares en la amiloidosis sistémica (véase el Capítulo 23) y en distintas enfermedades neurodegenerativas (véase el Capítulo 28).

Lipofuscina

La lipofuscina, conocida clásicamente como pigmento del «desgaste», está formada por gránulos pardo-dorados que se encuentran sobre todo en células en estado de diferenciación terminal (neuronas y miocitos cardíacos) o que sólo entran en el ciclo celular de manera muy esporádica (hepatocitos) (Fig. 1-10). Este material es un componente normal de muchas células y su cantidad aumenta con la edad. A menudo, es más evidente en cuadros asociados a la atrofia de un órgano.

La lipofuscina procede del recambio normal de los componentes de la membrana celular. A lo largo de la vida de una célula, se separan continuamente fragmentos u organitos subcelulares que pasan al interior de vacuolas autofágicas, en la que los lípidos y las proteínas se degradan. La peroxidación de los lípidos insaturados y la formación de complejos heterogéneos de lípidos y proteínas hacen que estos compuestos sean resistentes a su digestión posterior. Los productos insolubles se almacenan indefinidamente en cuerpos residuales derivados de los lisosomas. Aunque la lipoproteína intracelular es a veces muy evidente, no existen razones para creer que interfiera con la función de la célula.

Melanina

La melanina es un pigmento pardo-negruzco insoluble que se encuentra sobre todo en las células epidérmicas de la piel, y también en el ojo y otros órganos (Fig. 1-10). Se acumula en organitos intracelulares conocidos como melanosomas y procede de la polimerización de determinados productos de la oxidación de la tirosina. El color de la piel de las distintas razas depende de su cantidad de melanina, que también determina el color de los ojos. Ejerce una función protectora debido a su capacidad para absorber la luz ultravioleta. En las

personas blancas, la exposición a la luz solar potencia la formación de melanina (bronceado). La imposibilidad hereditaria de producir melanina da lugar a una enfermedad conocida como *albinismo*. La presencia de melanina es también un marcador del cáncer originado en los melanocitos (melanoma). Este pigmento se estudiará con detalle en el Capítulo 24.

Pigmentos exógenos

La *antracosis* es el almacenamiento de partículas de carbón en los pulmones y los ganglios linfáticos regionales (Fig. 1-10). La práctica totalidad de los habitantes de las ciudades inhala combustibles fósiles. Estas partículas se acumulan en los macrófagos alveolares y son transportadas también hacia los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, donde el material no digerible se almacena de manera indefinida en los macrófagos. Aunque el aspecto macroscópico de los pulmones de las personas con antracosis puede ser alarmante, el cuadro es inocuo.

Los **tatuajes** se deben a la introducción de pigmentos metálicos y vegetales insolubles en la piel, donde son captados por los macrófagos dérmicos y persisten durante toda la vida.

Hierro y otros metales

Alrededor del 25% del contenido total de hierro del organismo se encuentra en un reservorio intracelular formado por las proteínas de almacenamiento **ferritina** y **hemosiderina**. El hígado y la médula ósea contienen las mayores cantidades de ferritina, aunque ésta existe en la práctica totalidad de las células. La hemosiderina es una forma parcialmente desnaturalizada de la ferritina que tiende a agregarse y se puede reconocer con el microscopio como gránulos pardo-amarillentos presentes en los citoplasmas de las células. En condiciones normales, la hemosiderina se encuentra sobre todo en el bazo, la médula ósea y las células de Kupffer del hígado.

El hierro orgánico total puede aumentar por el incremento de la absorción intestinal, como sucede en algunas anemias, o por la ad-

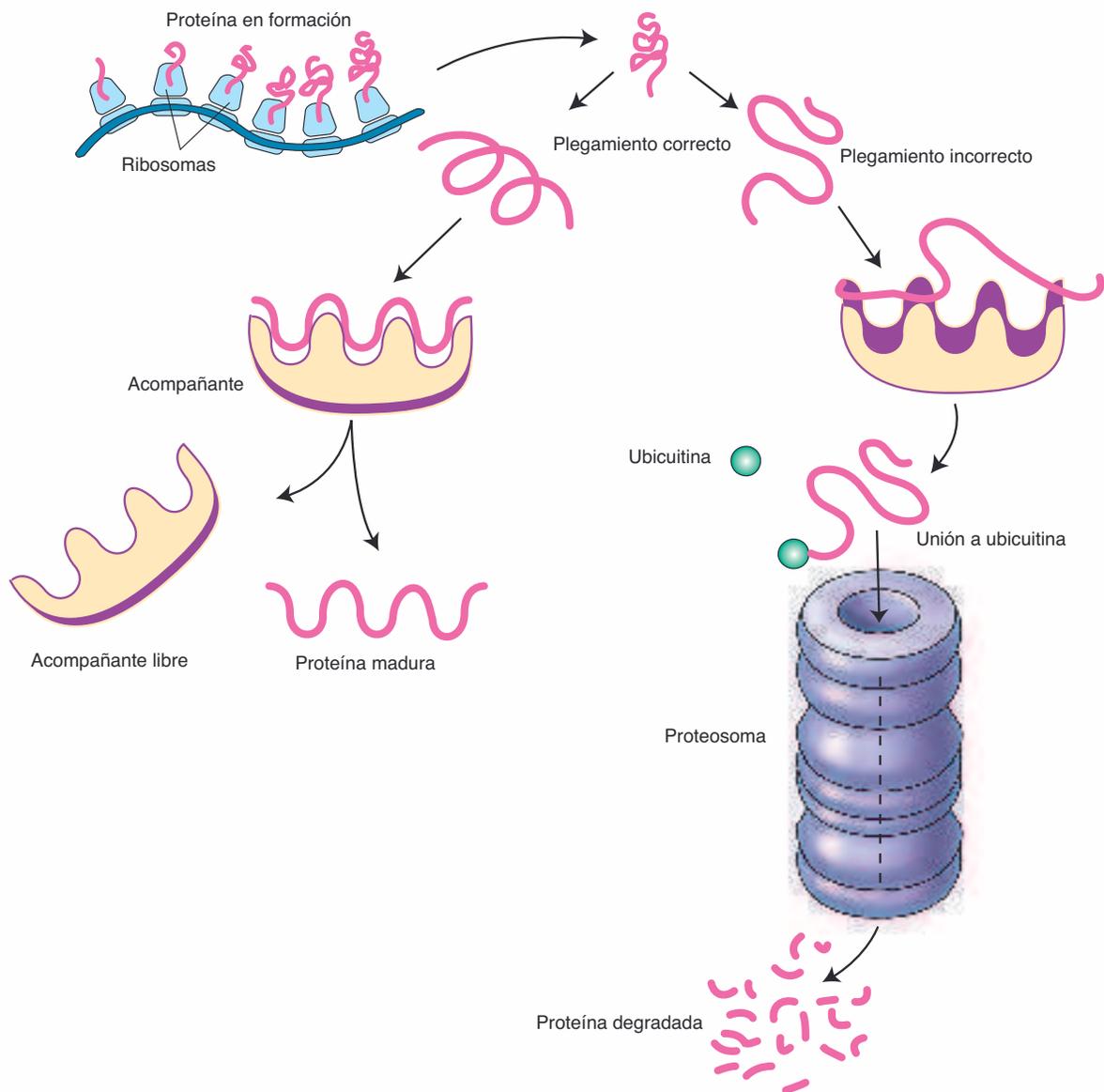


FIGURA 1-9

Manipulación diferencial de una proteína bien plegada (flechas izquierdas) y de una proteína mal plegada (flechas derechas). Las primeras son custodiadas por los ribosomas, que las conducen hasta su destino celular definitivo. Las proteínas mal plegadas se unen a la ubiquitina y esta asociación hace que se dirijan hacia los proteosomas, donde se degradan.

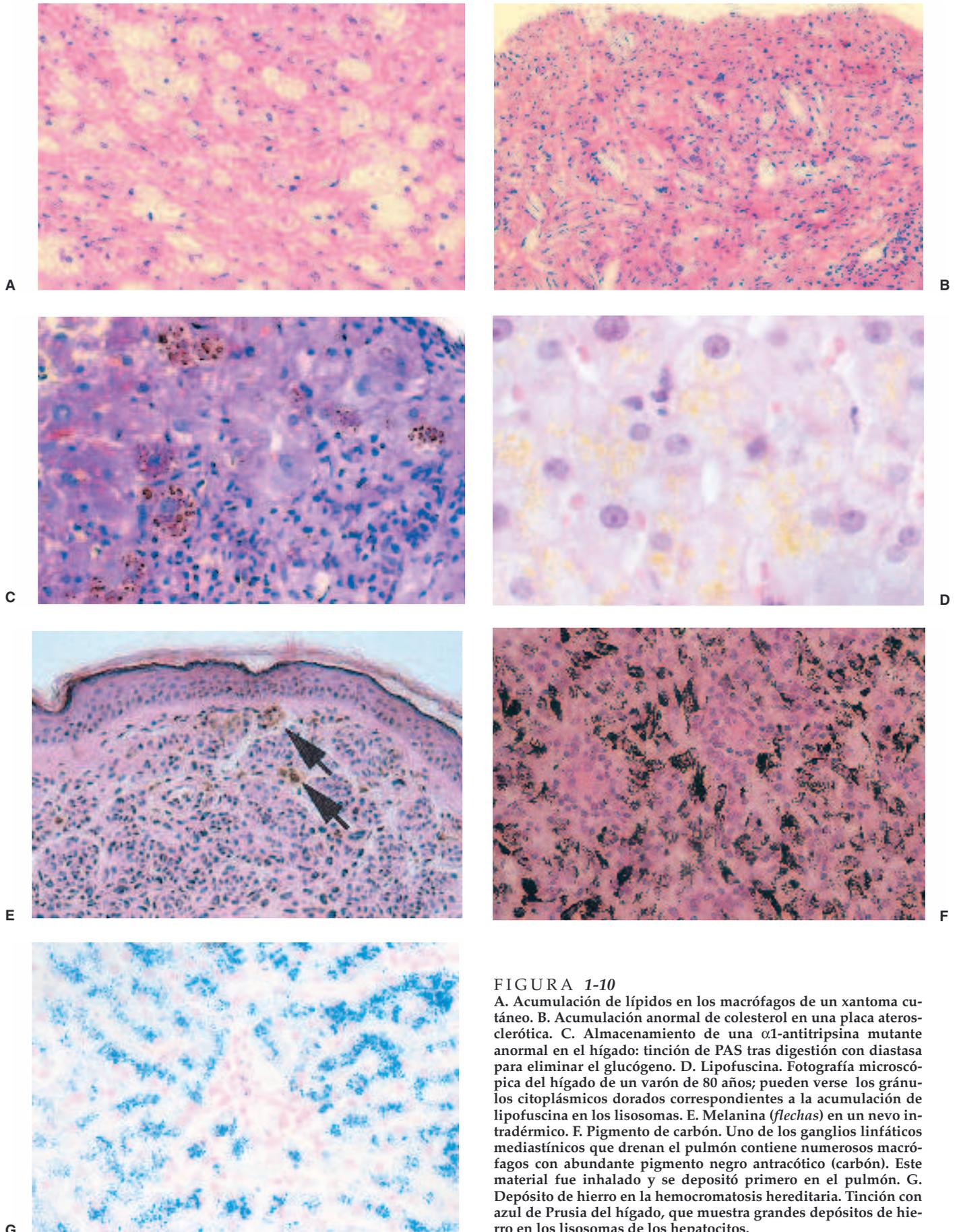


FIGURA 1-10

A. Acumulación de lípidos en los macrófagos de un xantoma cutáneo. B. Acumulación anormal de colesterol en una placa aterosclerótica. C. Almacenamiento de una $\alpha 1$ -antitripsina mutante anormal en el hígado: tinción de PAS tras digestión con diastasa para eliminar el glucógeno. D. Lipofusina. Fotografía microscópica del hígado de un varón de 80 años; pueden verse los gránulos citoplásmicos dorados correspondientes a la acumulación de lipofusina en los lisosomas. E. Melanina (*flechas*) en un nevo intradérmico. F. Pigmento de carbón. Uno de los ganglios linfáticos mediastínicos que drenan el pulmón contiene numerosos macrófagos con abundante pigmento negro antracótico (carbón). Este material fue inhalado y se depositó primero en el pulmón. G. Depósito de hierro en la hemocromatosis hereditaria. Tinción con azul de Prusia del hígado, que muestra grandes depósitos de hierro en los lisosomas de los hepatocitos.

ministración parenteral de eritrocitos que contienen hierro, en las transfusiones. En cualquiera de estos casos, el exceso de hierro se almacena dentro de las células, formando tanto ferritina como hemosiderina. El aumento del contenido total de hierro en el organismo produce la acumulación progresiva de hemosiderina, cuadro al que se conoce como **hemosiderosis**, en el que el hierro no sólo se encuentra en los órganos en los que aparece en condiciones normales, sino que se distribuye por todo el organismo, alcanzando lugares como la piel, el páncreas, el corazón, los riñones y las glándulas endocrinas. Esta acumulación intracelular de hierro de la hemosiderosis no suele dañar a las células, pero en determinadas situaciones, el aumento del hierro total en el organismo es extremo, produciéndose entonces lo que se denomina **síndrome de sobrecarga de hierro** (véase el Capítulo 14), trastorno en el que el depósito del metal es tan intenso que altera a órganos vitales como el corazón, el hígado y el páncreas. La sobrecarga grave de hierro puede deberse a una anomalía genética de su absorción que se conoce como **hemocromatosis hereditaria** (Fig. 1-10). También puede producirse tras múltiples transfusiones sanguíneas, como las que se requieren para el tratamiento de la hemofilia o determinadas anemias hereditarias.

El almacenamiento excesivo de hierro en algunos órganos se asocia también a un incremento del riesgo de cáncer. La siderosis pulmonar que se observa en determinados fumadores de metales va acompañada de un mayor riesgo de cáncer de pulmón. La hemocromatosis se asocia a una mayor incidencia de cáncer hepático.

La acumulación excesiva de plomo, sobre todo en los niños, produce retraso mental y anemia. El almacenamiento de otros metales también es peligroso. Así, en la enfermedad de Wilson, un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, la acumulación de cantidades excesivas del metal en el hígado y en el encéfalo produce una enfermedad crónica grave de estos órganos.

La calcificación puede ser un proceso normal o anormal

El depósito de sales minerales de calcio es un proceso normal en la formación del hueso a partir del cartílago. Como se sabe, la entrada de calcio en las células muertas o moribundas es un proceso habitual que se debe a que estas células son incapaces de mantener un gradiente elevado de calcio. La calcificación celular no suele ser visible, salvo en forma de inclusiones en las mitocondrias.

La calcificación distrófica consiste en el depósito macroscópico de sales de calcio en tejidos alterados. Este tipo de calcificación no se limita a reflejar la acumulación de calcio procedente de los cuerpos de células muertas, sino que más bien representa un depósito extracelular de calcio procedente del líquido intersticial o de la circulación. Al parecer, para que se produzcan calcificaciones distróficas es necesaria la persistencia del tejido necrótico; esta calcificación suele ser visible a simple vista y oscila desde granos de aspecto arenoso a un material duro y rocoso. En muchas localizaciones, como sucede en todos los casos de necrosis caseosa tuberculosa pulmonar o ganglionar, la calcificación no tiene consecuencias funcionales. Sin embargo, las calcificaciones distróficas pueden desarrollarse también en lugares cruciales, como las válvulas mitral o aórtica (Fig. 1-11), en las que dificultan el flujo sanguíneo porque reducen la flexibilidad de las valvas y estrechan los orificios valvulares (estenosis mitral y aórtica). La calcificación distrófica de las arterias coronarias ateroscleróticas contribuye a su estenosis. Aunque las moléculas que intervienen en el depósito fisiológico del calcio en el hueso, es decir, osteopontina, osteonectina y osteocalcina, se describen asociadas a la calcificación distrófica, el mecanismo subyacente a este proceso sigue siendo mal conocido.

La calcificación distrófica también desempeña un papel en la radiología diagnóstica. La mamografía descansa fundamentalmente en la detección de calcificaciones de los cánceres de la mama y en la toxoplasmosis congénita, una infección que afecta al sistema nervioso central, la visualización de calcificaciones en el encéfalo del lactante permite sospechar el diagnóstico.

La calcificación metastásica se debe a una alteración del metabolismo del calcio, al contrario de lo que sucede en la calcificación distrófica, que se debe a la lesión de la célula. La calcificación metastásica se aso-

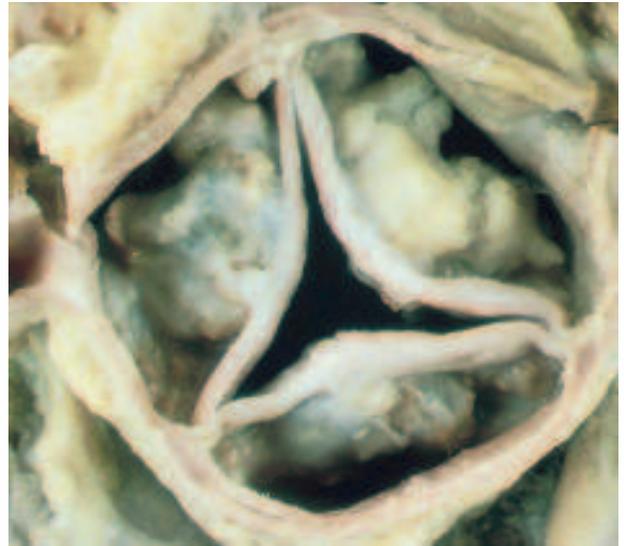


FIGURA 1-11
Estenosis aórtica calcificada. En esta imagen tomada desde arriba pueden verse los grandes depósitos de sales de calcio en las valvas y los bordes libres de la válvula aórtica.

cia a un aumento en la concentración sérica del calcio (hipercalcemia). En general, casi todas las enfermedades que incrementan la concentración sérica de este ion pueden inducir la formación de calcificaciones en localizaciones tan anómalas como los tabiques alveolares del pulmón, los túbulos renales o los vasos sanguíneos. Este tipo de calcificación es característico de varios trastornos, tales como la insuficiencia renal crónica, la intoxicación por vitamina D y el hiperparatiroidismo.

La formación de cálculos que contienen carbonato de calcio en lugares como la vesícula biliar, la pelvis renal, la vejiga y el conducto pancreático es otra forma de calcificación patológica. En determinadas circunstancias, las sales minerales precipitan y cristalizan alrededor de focos de materia orgánica. Las personas que han sufrido la agonía de un cólico biliar o renal pueden atestiguar las desagradables consecuencias de este tipo de calcificación.

Hialina es el término con que se alude a cualquier material que muestre un aspecto rojizo y homogéneo cuando se tiñe con hematoxilina y eosina

El estudiante encontrará el término *hialina* en las descripciones clásicas de diversas lesiones no relacionadas entre sí. La terminología convencional abarca a la arteriosclerosis hialina, la hialina alcohólica del hígado, las membranas hialinas del pulmón, y las gotitas de hialina presentes en varios tipos de células. Las diversas lesiones a las que se denomina hialinas no tienen, de hecho, nada en común. La hialina alcohólica está formada por filamentos del citoesqueleto; la hialina que se encuentra en las arteriolas del riñón procede de las membranas basales, y las membranas hialinas del pulmón consisten en proteínas plasmáticas depositadas en los alvéolos. El término es anacrónico y de valor cuestionable, pero se sigue usando en las descripciones morfológicas.

MECANISMOS Y MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN CELULAR

Todas las células disponen de mecanismos eficientes para enfrentarse a las desviaciones de las condiciones ambientales. Así, los canales iónicos se abren o se cierran, las sustancias químicas peligrosas

se neutralizan, los depósitos metabólicos de grasa o de glucógeno pueden movilizarse, y los procesos catabólicos conducen a la separación del material interno en forma de partículas. Sólo cuando los cambios ambientales superan la capacidad de la célula para mantener la homeostasis normal pueden reconocerse lesiones celulares agudas. Si el factor de estrés se elimina a tiempo o si la célula puede superar la agresión, la lesión celular será reversible y la célula podrá recuperar por completo su integridad estructural y funcional. Por ejemplo, cuando la circulación cardíaca se interrumpe durante menos de 30 minutos, las alteraciones estructurales y funcionales son reversibles. La célula puede verse también expuesta a un estrés subletal persistente, como sucede en la irritación mecánica de la piel o en la exposición de la mucosa bronquial al humo del tabaco. En estos casos, la célula tiene tiempo para adaptarse a la lesión reversible de varias formas, cada una de las cuales posee su propia contrapartida morfológica. Por otra parte, si el estrés es grave, la lesión irreversible conducirá a la muerte de la célula. Hasta ahora no es posible identificar el momento preciso en el que una lesión reversible deja paso a una lesión irreversible, es decir, el «punto sin retorno».

La tumefacción hidrópica consiste en un aumento reversible del volumen celular

La célula con tumefacción hidrópica se caracteriza por un citoplasma grande y pálido con un núcleo situado en su posición normal (Fig. 1-12). El aumento del volumen corresponde a un mayor contenido acuoso. La tumefacción hidrópica se debe a una lesión celular aguda y reversible que puede ser consecuencia de causas muy variadas, tales como productos químicos o toxinas biológicas, infecciones víricas o bacterianas, isquemia, calor o frío excesivos, etc.

Con microscopía electrónica se comprueba que el número de orgánitos no varía, aunque aparecen dispersos en un volumen mayor. El exceso de líquido se acumula sobre todo en las cisternas del retículo endoplásmico, que aparecen muy dilatadas, probablemente debido a las desviaciones iónicas en este compartimento (Fig. 1-13). El cuadro es reversible por completo cuando se elimina su causa.

La tumefacción hidrópica se debe a una alteración de la regulación del volumen celular, un proceso que controla las concentraciones de los iones en el citoplasma. En esta regulación, sobre todo en

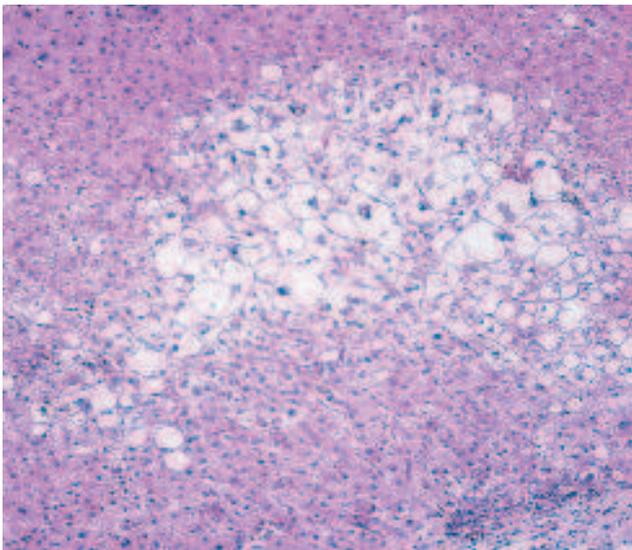


FIGURA 1-12
Tumefacción hidrópica. Biopsia hepática con aguja de un paciente con una lesión tóxica del hígado que provocó la tumefacción hidrópica de la zona centrolobulillar. Los hepatocitos afectados muestran núcleos centrales y un citoplasma distendido (balonizado) por el exceso de líquido.

la del sodio, intervienen tres elementos: 1) la membrana plasmática, 2) la bomba de sodio de la membrana plasmática y 3) el aporte de trifosfato de adenosina (ATP). La membrana plasmática forma una barrera al flujo del sodio hacia la célula, oponiéndose al gradiente de concentración y, al mismo tiempo, evita la salida de potasio de la célula. La barrera al sodio es imperfecta y la relativa permeabilidad a este ion permite su entrada masiva en la célula. Para compensar esta entrada, la bomba de sodio de la membrana plasmática dependiente de la energía (Na^+/K^+ -ATPasa), que obtiene la energía del ATP, extrae al sodio de la célula. Los agentes nocivos pueden alterar este proceso regulado por la membrana, por tres mecanismos: 1) un aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática al sodio tal que supere la capacidad de la bomba para extraerlo de la célula, 2) una alteración directa de la bomba o 3) la interferencia con la síntesis de ATP, lo que priva a la bomba de su fuente de energía. En cualquiera de estos casos, la acumulación de sodio en la célula conduce a un aumento de su contenido en agua para mantener las condiciones isosmóticas, con la consiguiente tumefacción de la célula.

Las células con lesiones reversibles sufren alteraciones subcelulares

- **Retículo endoplásmico:** En la tumefacción hidrópica, el líquido acumulado distiende a las cisternas del retículo endoplásmico (véase la Fig. 1-13). En otras formas de lesión celular aguda re-

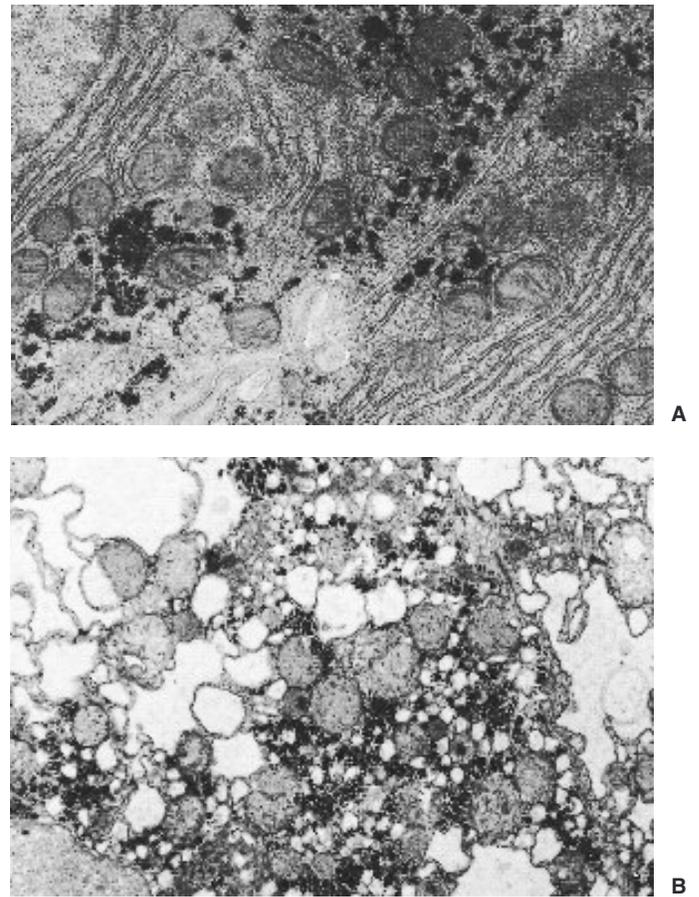


FIGURA 1-13
Ultraestructura de la tumefacción hidrópica de una célula hepática. A. Dos hepatocitos normales adosados con disposiciones paralelas y muy densas del retículo endoplásmico rugoso. B. Hepatocito hinchado con dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico debida al exceso de líquido.

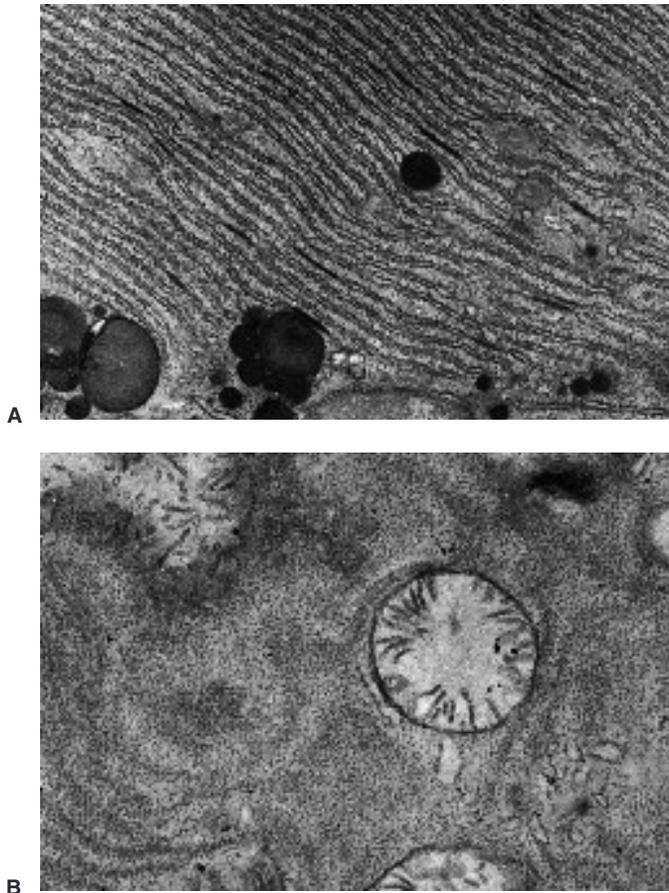


FIGURA 1-14
Separación de los polirribosomas rodeados de membrana en la lesión hepática aguda reversible. A. Hepatocito normal en el que el retículo endoplásmico está plagado de ribosomas. B. Un hepatocito alterado muestra la separación entre los ribosomas y las membranas del retículo endoplásmico y la acumulación de ribosomas libres en el citoplasma.

versible, los polisomas rodeados de membrana pueden separarse unos de otros y de la superficie del retículo endoplásmico rugoso (Fig. 1-14).

- **Mitocondrias:** En algunas formas de lesión aguda, sobre todo en la isquemia, las mitocondrias se hinchan (Fig. 1-15). Ese aumento de tamaño refleja la pérdida del gradiente de energía y la consiguiente alteración del control del volumen mitocondrial. Pueden aparecer densidades amorfas ricas en fosfolípidos, pero estos efectos son del todo reversibles cuando la célula se recupera.
- **Membrana plasmática:** A veces se encuentran pequeñas burbujas de membrana plasmática, es decir, evaginaciones focales del citoplasma, que pueden desprenderse de la membrana y pasar al medio externo sin que la célula pierda su viabilidad.
- **Núcleo:** En el núcleo, la lesión reversible se manifiesta sobre todo por cambios nucleolares. Los componentes fibrilar y granular del nucléolo pueden separarse. También puede disminuir el componente granular hasta dejar sólo un centro fibrilar.

Estas modificaciones de los organitos celulares (Fig. 1-16) provocan alteraciones funcionales (p. ej. reducción de la síntesis de proteínas y de la producción de energía). **Tras la desaparición de un estrés agudo que ha producido una lesión celular reversible, por definición la célula recupera su estado normal.**

La lesión isquémica celular suele deberse a la obstrucción al flujo sanguíneo

Cuando los tejidos quedan privados de oxígeno, no pueden producir ATP a través del metabolismo aerobio por lo que, en su lugar, lo generan de manera ineficiente mediante el metabolismo anaerobio. La isquemia pone en marcha una serie de desequilibrios químicos y del pH que van acompañados de una mayor producción de radicales libres nocivos. La lesión que se produce a consecuencia de períodos cortos de isquemia tiende a ser reversible, siempre que la circulación se restablezca. Sin embargo, las células sometidas a largos períodos de isquemia sufren una lesión grave y mueren. A continuación se exponen los mecanismos de esta lesión celular.

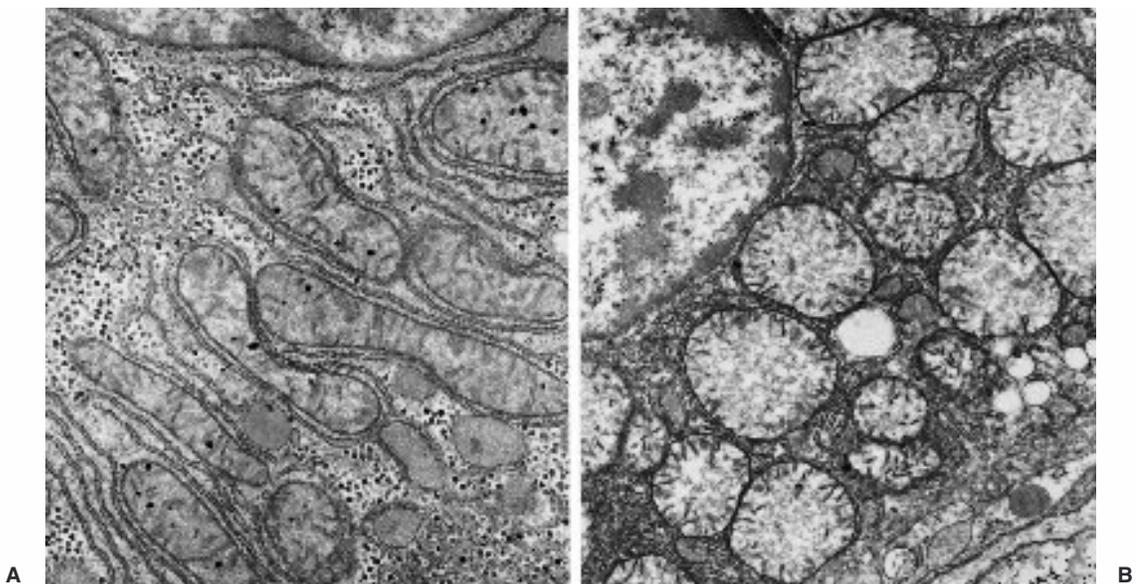


FIGURA 1-15
Tumefacción mitocondrial en la lesión celular isquémica aguda. A. Las mitocondrias normales son alargadas y poseen crestas evidentes que atraviesan la matriz mitocondrial. B. Mitocondrias de una célula isquémica, hinchadas y redondeadas con disminución de la densidad de la matriz. Las crestas son menos evidentes que en las mitocondrias normales.

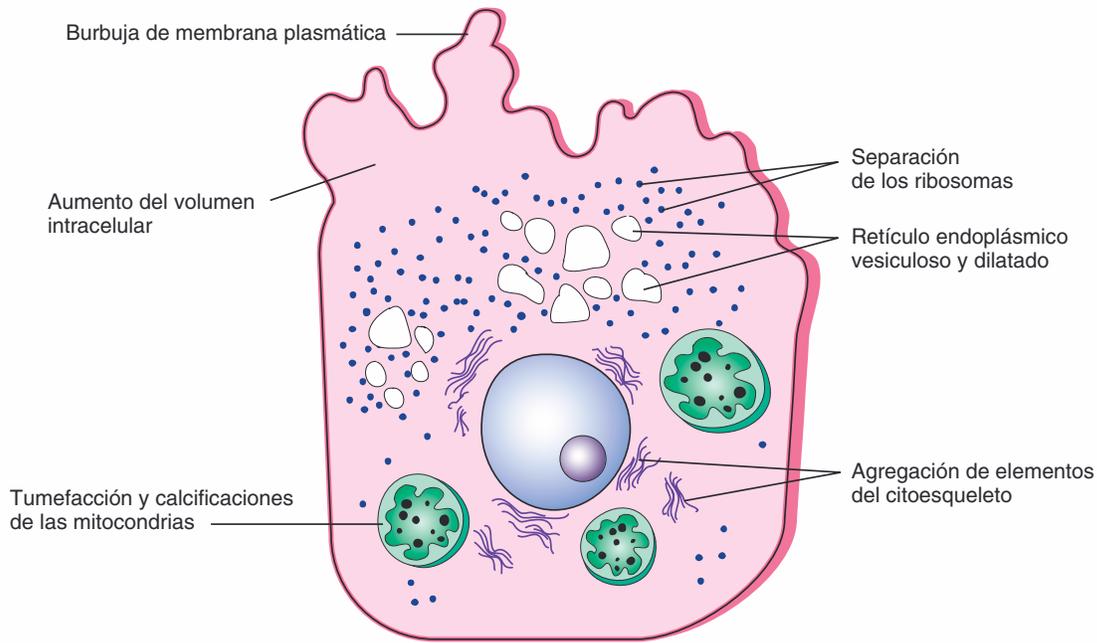


FIGURA 1-16
Características estructurales de la lesión celular reversible.

El estrés oxidativo produce lesiones celulares en muchos órganos

Para la vida humana, el oxígeno es tanto una bendición como una maldición. Sin él, la vida sería imposible, pero su metabolismo puede dar lugar a especies de oxígeno parcialmente reducidas que reaccionan con la práctica totalidad de las moléculas con las que entran en contacto.

Especies de oxígeno reactivas (EOR)

Las EOR se han identificado como una causa probable de lesión celular en muchas enfermedades (Fig. 1-17). Los procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos, pueden provocar una considerable destrucción de los tejidos y, en estos casos, las especies de oxígeno parcialmente reducidas producidas por las células fagocitarias tienen una intervención importante en la lesión celular. La alteración de las células provocada por los radicales de oxígeno que forman las células inflamatorias desempeña un papel importante en las enfermedades de las articulaciones y de otros muchos órganos, entre ellos los riñones, los pulmones y el corazón. La toxicidad de muchas sustancias químicas puede deberse a la formación de especies tóxicas de oxígeno. Por ejemplo, la muerte celular provocada por la radiación ionizante se debe, con toda probabilidad, a la formación directa de radicales hidroxilo secundaria a la radiólisis del agua. También existen pruebas de la intervención de las especies de oxígeno en la formación de mutaciones durante la carcinogénesis química. Así mismo, se ha implicado a la lesión oxidativa en el envejecimiento biológico (véase más adelante).

Las células también pueden alterarse cuando la concentración de oxígeno es superior a la normal. En el pasado, esto sucedía sobre todo en situaciones terapéuticas en las que el oxígeno se administraba a los pacientes en concentraciones mayores de la normal del 20% existente en el aire atmosférico. Los pulmones del adulto y los ojos de los recién nacidos prematuros eran los órganos que con mayor frecuencia sufrían la toxicidad por el oxígeno.

El oxígeno ejerce su principal función metabólica como receptor terminal del transporte de electrones en las mitocondrias. La citocromo oxidasa cataliza la reducción de cuatro electrones del O_2 a

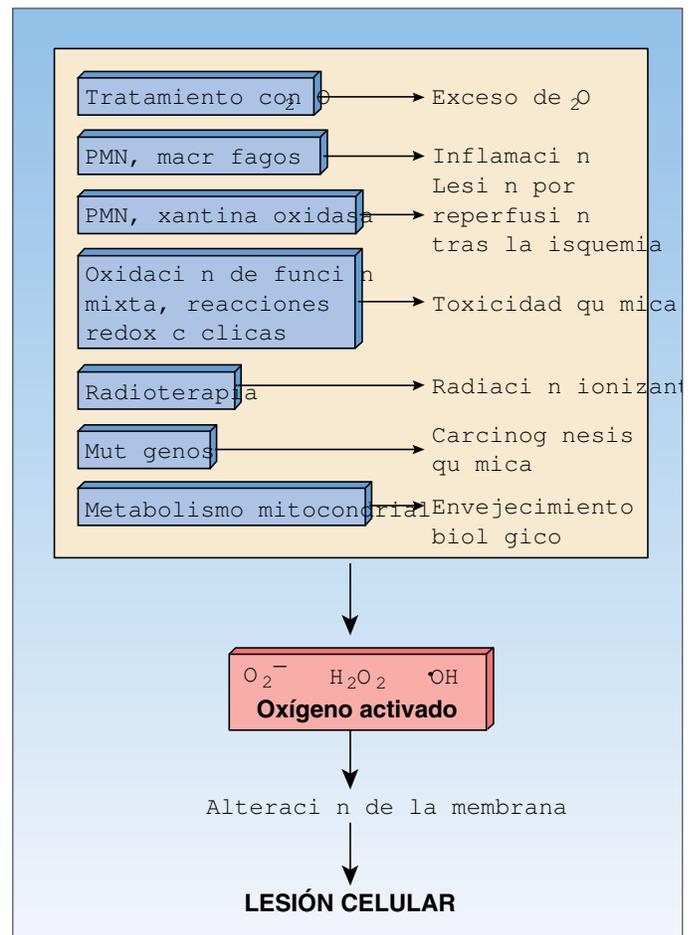


FIGURA 1-17
Participación de las especies de oxígeno reactivas en la enfermedad humana.

agua. La energía resultante se aprovecha como potencial electroquímico a través de la membrana interna de las mitocondrias.

La reducción completa del O_2 a H_2O implica la transferencia de cuatro electrones. Existen tres especies de oxígeno parcialmente reducidas intermedias entre el O_2 y el H_2O y que corresponden a transferencias de distintos números de electrones (Fig. 1-18). Estas tres especies son el superóxido O_2^- , (un electrón), el peróxido de hidrógeno H_2O_2 (dos electrones), y el radical hidroxilo $\bullet OH$ (tres electrones). En su mayor parte, estas EOR se generan sobre todo por escape durante el transporte mitocondrial de electrones, con una contribución adicional del sistema de la oxigenasa de función mixta (P450). Las formas de EOR más importantes se recogen en la Tabla 1-1.

Superóxido

El anión superóxido (O_2^-) se produce sobre todo por escapes en el transporte mitocondrial de electrones o como parte de la respuesta inflamatoria. En el primer caso, la promiscuidad de la coenzima Q (CoQ) y otras imperfecciones de la cadena de transporte de electrones permiten el paso de éstos al O_2 , con la consiguiente producción de O_2^- . En las células inflamatorias fagocitarias, la activación de la oxidasa de la membrana plasmática produce O_2^- , que a continuación se convierte en H_2O_2 y, por fin, en otras EOR (Fig. 1-19). A su vez, estas EOR atacan a los patógenos, a fragmentos de células necróticas, y a otros materiales fagocitados (véase el Capítulo 2).

Peróxido de hidrógeno

Los aniones O_2^- son catabolizados por la superóxido dismutasa para producir H_2O_2 . El peróxido de hidrógeno se produce también directamente, gracias a la acción de varias oxidases de los peroxisomas citoplásmicos (véase la Fig. 1-18). Por sí mismo, el H_2O_2 no es especialmente nocivo y se metaboliza en gran medida en H_2O mediante la catalasa. Sin embargo, cuando se produce en exceso, se convierte en $\bullet OH$, muy reactivo. En los neutrófilos, la mieloperoxidasa transforma el H_2O_2 en el potente radical hipoclorito (OCl^-), que es letal tanto para los microorganismos como para las propias células.

T A B L A 1-1 Especies de oxígeno reactivas (EOR)

Molécula	Atributos
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)	Forma radicales libres por la vía de la reacción de Fenton catalizada por Fe^{2+} Difunde ampliamente por el interior de la célula
Anión superóxido (O_2^-)	Generado por pérdidas en la cadena de transporte de electrones y algunas reacciones citosólicas Produce otras EOR No difunde con facilidad a distancia de su origen
Radical hidroxilo ($\bullet OH$)	Generado a partir de H_2O_2 por la reacción de Fenton catalizada por Fe^{2+} Radical intracelular principal responsable del ataque a las macromoléculas
Peroxinitrito ($ONOO\bullet$)	Formado por la reacción del óxido nítrico (NO) con O_2^- , lesiona a las macromoléculas
Radicales peróxidos lípidos ($R\text{COO}\bullet$)	Radicales orgánicos formados durante la peroxidación de los lípidos
Acido hipocloroso ($HOCl$)	Producido por los macrófagos y los neutrófilos durante el estallido respiratorio que acompaña a la fagocitosis Se disocia para producir radicales hipoclorito (OCl^-)

Casi todas las células disponen de mecanismos eficientes para eliminar el H_2O_2 . Dos enzimas distintas lo reducen a H_2O : la catalasa de los peroxisomas, y la glutatión peroxidasa, tanto del citosol como de las mitocondrias (véase la Fig. 1-18). La glutatión peroxidasa utiliza el glutatión reducido (GSH) como cofactor, produciendo

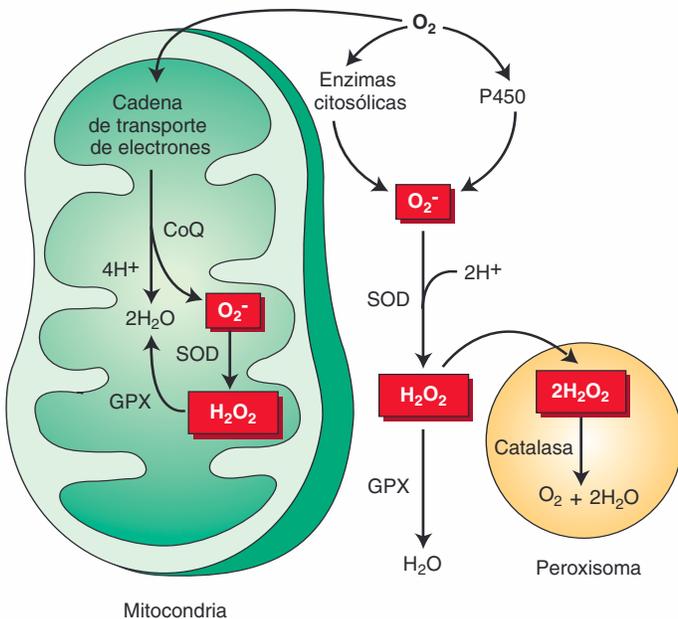


FIGURA 1-18 Mecanismos de la generación de radicales de oxígeno reactivos a partir del oxígeno molecular con posterior neutralización por acción de enzimas celulares. CoQ = coenzima A. GPX = glutatión peroxidasa. SOD = superóxido dismutasa.

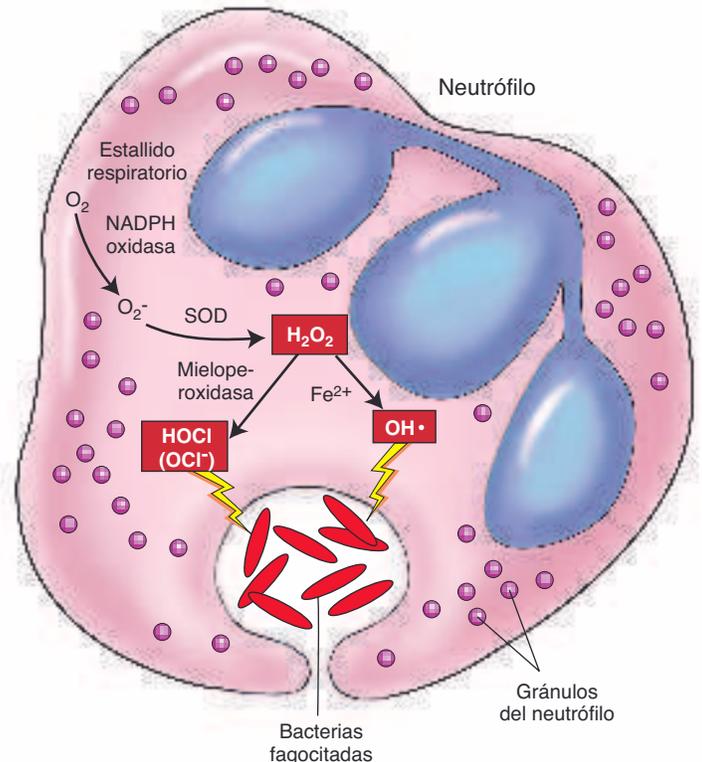


FIGURA 1-19 Generación de especies de oxígeno reactivas en los neutrófilos a consecuencia de la fagocitosis de bacterias, SOD = superóxido dismutasa.

do dos moléculas de glutatión oxidado (GSSG) por cada molécula de H₂O₂ reducida a H₂O. El GSSG se reduce a GSH por la acción de la glutatión reductasa, que actúa como el dinucleótido nicotinamida adenina fosfato (NADPH) como cofactor.

Radical hidroxilo

Los radicales hidroxilo (•OH) se forman 1) por la radiólisis del agua, 2) por la reacción del H₂O₂ con hierro ferroso (reacción de Fenton) y 3) por la reacción del O₂⁻ con el H₂O₂ (reacción de Haber-Weiss) (Fig. 1-20). El radical hidroxilo es la molécula más reactiva de esta serie y puede dañar a las macromoléculas a través de varios mecanismos.

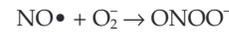
- **Peroxidación de los lípidos:** El radical hidroxilo elimina un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana, proceso en el que se genera un radical lípido libre (Fig. 1-21). A su vez, el radical lípido reacciona con el oxígeno molecular y forma un radical peróxido lípido que puede funcionar como iniciador, eliminando otro átomo de hidrógeno de un segundo ácido graso insaturado. Se producen así un peróxido lípido y un nuevo radical lípido, con lo que se inicia una cadena de reacciones. Los peróxidos lípidos son inestables y se degradan a las moléculas más pequeñas. La destrucción de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos conlleva la pérdida de la integridad de la membrana.

- **Interacciones con las proteínas:** Los radicales hidroxilo pueden atacar también a las proteínas. Los aminoácidos que contienen azufre, cisteína y metionina, así como la arginina, la histidina y la prolina, son especialmente vulnerables al ataque del •OH. Como consecuencia de la lesión oxidativa, las proteínas se fragmentan, establecen enlaces cruzados, se agregan y terminan por degradarse.
- **Alteración del DNA:** El DNA es una presa importante para el radical hidroxilo. Entre las diversas alteraciones estructurales que puede producir en él se encuentran las roturas de la cadena, la modificación de las bases, y los enlaces cruzados entre las cadenas. En la mayoría de los casos, es posible reconstruir la integridad del genoma gracias a las distintas vías de reparación del DNA, pero si la lesión oxidativa es lo bastante extensa, la célula morirá.

La figura 1-22 resume los mecanismos de la lesión celular provocada por las especies de oxígeno activadas.

Peroxinitrito

El peroxinitrito (ONOO⁻) se forma por interacción del superóxido (O₂⁻) con el óxido nítrico (NO•).



El radical libre ONOO⁻ ataca a una amplia variedad de moléculas de gran valor biológico, entre ellas lípidos, proteínas y DNA. El óxido nítrico, una molécula que se genera en muchos tejidos, es un potente vasodilatador e interviene en varios procesos biológicos importantes. Por tanto, la formación de peroxinitrito ocupa un lugar señalado en la toxicología de los radicales libres.

Defensas celulares frente a los radicales libres de oxígeno

Las células poseen potentes defensas antioxidantes frente a las EOR, tales como las enzimas neutralizantes y los antioxidantes

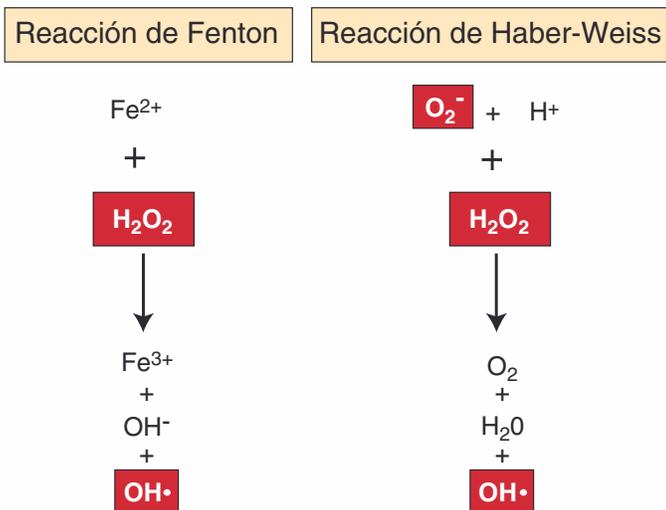


FIGURA 1-20 Reacciones de Fenton y de Haber-Weiss para la generación del radical hidroxilo sumamente reactivo. Las especies reactivas aparecen en rojo.

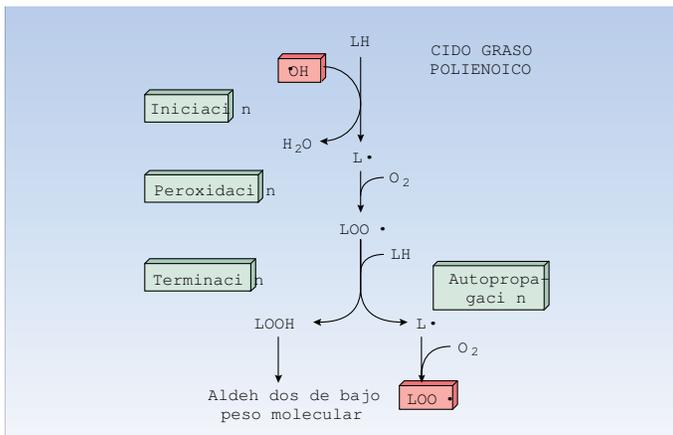


FIGURA 1-21 Peroxidación de los lípidos desencadenada por el radical hidroxilo.

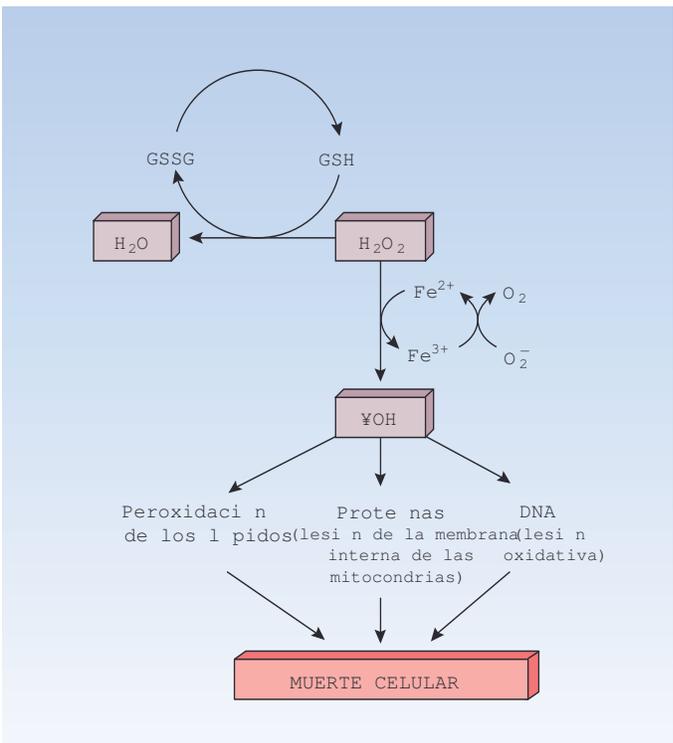
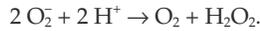


FIGURA 1-22 Mecanismos de la lesión celular provocada por las especies de oxígeno activadas.

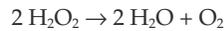
exógenos (vitaminas). Las principales enzimas por las que las EOR se transforman en moléculas menos reactivas son la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa.

Enzimas neutralizantes

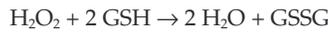
- **Superóxido dismutasa (SOD):** constituye la primera línea de defensa frente al O_2^- , al que convierte en H_2O_2 y O_2 .



- **Catalasa:** localizada sobre todo en los peroxisomas, es una de las dos enzimas que completan la disolución del O_2^- por eliminación del H_2O_2 y, por tanto, evitan su posible conversión en $\bullet OH$.



- **Glutatión peroxidasa (GPX):** cataliza la reducción de H_2O_2 y de los peróxidos lipídicos en las mitocondrias y el citosol.



Antioxidantes

- **Vitamina E (α -tocoferol):** es un aceptor terminal de electrones, por lo que bloquea las reacciones en cadena de los radicales libres. Gracias a su liposolubilidad, ejerce su acción en las membranas lipídicas, protegiéndolas de la peroxidación de los lípidos.
- **Vitamina C (ascorbato):** es hidrosoluble y reacciona directamente con O_2^- , $\bullet OH$ y algunos productos de la peroxidación de los lípidos. También actúa regenerando la forma reducida de la vitamina E.
- **Retinoides:** son precursores liposolubles de la vitamina A y actúan como antioxidantes que rompen la cadena.

La lesión de isquemia/reperfusión es un reflejo del estrés oxidativo

La lesión de isquemia/reperfusión (I/R) es un problema clínico frecuente que se asocia a la enfermedad oclusiva cardiovascular, a la infección, al shock, y a otras muchas circunstancias. La génesis de la lesión I/R guarda relación con la interacción entre la isquemia transitoria y el restablecimiento del flujo sanguíneo (reperfusión). En un principio, la isquemia produce un tipo de lesión celular que conduce a la generación de especies radicales libres. Más tarde, la reperfusión proporciona abundante oxígeno molecular (O_2), que se combina con los radicales libres para formar especies de oxígeno reactivas. La evolución de la lesión I/R implica también la participación de otros muchos factores, entre ellos los mediadores de la inflamación (factor de necrosis tumoral α [TNF- α], interleucina-1 [IL-1]), factor activador de las plaquetas [PAF], óxido nítrico sintetasa (NOS) y $NO\bullet$, moléculas de adherencia celular, y muchos otros.

Xantina oxidasa

Durante un período de isquemia, la xantina deshidrogenasa puede convertirse mediante proteólisis en xantina oxidasa. Cuando se recupera el aporte de oxígeno en la reperfusión, las abundantes purinas derivadas del catabolismo del ATP durante la isquemia proporcionan el sustrato adecuado para la actividad de la xantina oxidasa. Esta enzima necesita oxígeno para catalizar la formación de ácido úrico, y como productos secundarios de esta reacción se forman especies de oxígeno reactivas.

Intervención de los neutrófilos

Otra fuente de especies de oxígeno activadas durante la reperfusión son los neutrófilos. Las alteraciones de la superficie celular que tienen lugar durante la isquemia y la reperfusión inducen la adherencia y la activación de los neutrófilos circulantes. Estas células liberan grandes cantidades de especies de oxígeno activadas y de enzimas hidrolíticas que pueden lesionar a las células previamente isquémicas.

La reperfusión también estimula a las células endoteliales para que desplacen hacia la superficie celular a la selectina P preformada, lo que permite a los neutrófilos unirse a la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) de la membrana endotelial, y rodar a lo largo de las células endoteliales (véase el Capítulo 2). La llegada de estas células inflamatorias a las zonas afectadas fomenta la producción local de radicales libres de oxígeno.

Intervención del óxido nítrico

Existen dos formas principales de NOS, una forma constitucional, común a las células endoteliales y a las células parenquimatosas (p. ej., hepatocitos, neuronas), y una forma inducible (iNOS), que se encuentra sobre todo en las células inflamatorias. El óxido nítrico dilata la microvascularización por relajación del músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria, y reduce la adherencia entre los leucocitos y la superficie endotelial. Todas estas actividades son posibles gracias a la capacidad del $NO\bullet$ para reducir el Ca^{2+} citosólico, tanto mediante la expulsión del calcio de la célula como por su secuestro en los depósitos intracelulares.

El $NO\bullet$ reacciona también con el superóxido (O_2^-) para formar peroxinitrito (ONOO $^-$), una especie muy reactiva. En circunstancias normales, el O_2^- se neutraliza por efecto de la SOD y la cantidad de ONOO $^-$ que se produce es muy escasa. Sin embargo, la I/R rompe este equilibrio al inactivar a la SOD y estimular a la iNOS, por lo que induce un aumento de la concentración de $NO\bullet$ y de la producción de peroxinitrito. El radical libre provoca roturas de la cadena de DNA y peroxidación de los lípidos de la membrana celular.

Citocinas inflamatorias

La lesión I/R favorece la liberación de citocinas que 1) estimulan la vasoconstricción, 2) fomentan la adherencia de las células inflamatorias y las plaquetas al endotelio y 3) ejercen efectos en lugares distantes al de la lesión isquémica propiamente dicha.

La liberación local de TNF- α en el lugar de la lesión I/R estimula la quimiotaxia y el secuestro de neutrófilos a través del fomento de la expresión de las moléculas de adherencia celular, tanto en los neutrófilos como en las células endoteliales. Esta citocina es también responsable del aumento del tráfico de neutrófilos y de la lesión relacionada con ellos en lugares distintos al del foco de lesión I/R y provoca, por tanto, efectos sistémicos. Al aumentar la concentración de FAP, la lesión I/R mutila la función vascular, tanto local como sistémica. Además, la mayor liberación de endotelina durante la lesión I/R favorece la adherencia de las células inflamatorias e incrementa el tono y la permeabilidad vasculares.

Podrá comprenderse mejor la importancia de la lesión de reperfusión si se considera que existen tres grados distintos de lesión celular, que dependen de la duración de la isquemia:

- En períodos cortos de isquemia, la reperfusión (y, por tanto, la recuperación del aporte de oxígeno) restablece por completo la integridad estructural y funcional de la célula. En estos casos, la lesión celular es completamente reversible.
- En períodos de isquemia más prolongados, la reperfusión no se asocia al restablecimiento de la estructura y la función celulares, sino más bien al deterioro y a la muerte de las células. En estos casos, la lesión celular letal se produce durante el período de reperfusión.
- La lesión celular letal puede desarrollarse durante el propio período de isquemia, en cuyo caso la reperfusión no será un factor a tener en cuenta. Para que se produzca este tercer tipo de lesión celular, se necesita un período de isquemia más largo. La lesión celular no depende de la formación de especies de oxígeno activadas.

La radiación ionizante produce estrés oxidativo

El término «ionizante» referido a la radiación electromagnética indica su capacidad para provocar la radiólisis del agua, lo que conlleva la formación directa de radicales hidroxilo. Como ya se expuso, los radicales hidroxilo interactúan con el DNA e inhiben su replicación. Cuando la célula no está en fase de proliferación (por

ejemplo un hepatocito o una neurona), esta incapacidad para dividirse tiene pocas consecuencias. Sin embargo, cuando se trata de una célula en proliferación activa, la imposibilidad de entrar en mitosis supone una pérdida funcional catastrófica. Cuando una célula en proliferación no puede dividirse, muere por *apoptosis*, proceso por el que se eliminan del cuerpo todas aquellas células que han perdido su función primordial. También son importantes los efectos mitógenos directos de la radiación ionizante sobre el DNA. Los efectos citotóxicos de la radiación ionizante son proporcionales a la dosis, de forma que si bien la exposición a cantidades significativas de radiación altera la capacidad de replicación de las células que se encuentran en la fase activa del ciclo celular, las dosis masivas de radiación pueden matar tanto a estas células como a las que se encuentran en reposo. La Figura 1-23 resume los mecanismos de la muerte celular por radiación ionizante.

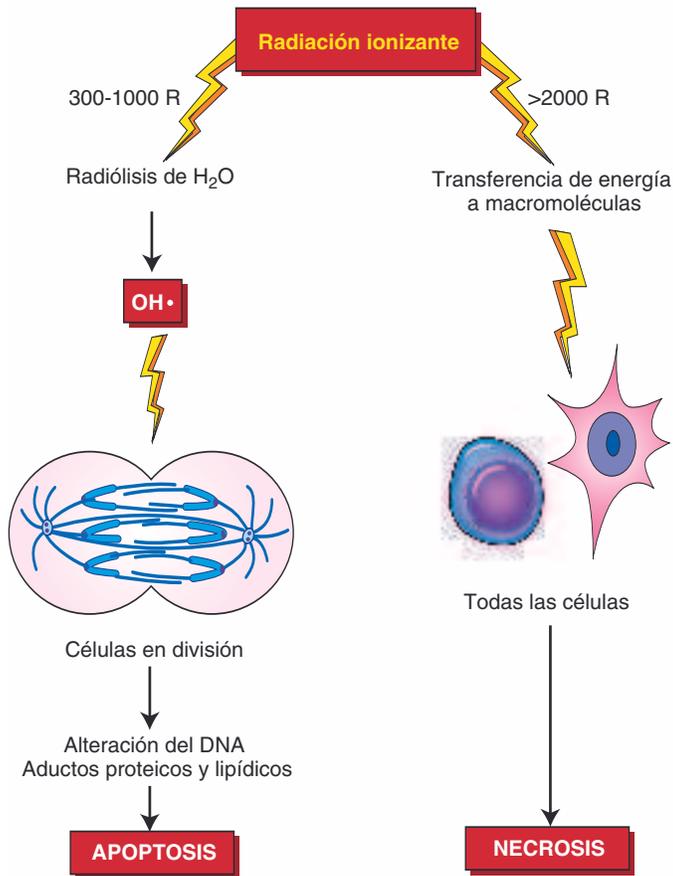


FIGURA 1-23
Mecanismos por los que dosis bajas y altas de radiación ionizante provocan la muerte celular.

La citotoxicidad vírica puede ser directa o mediada por mecanismos inmunitarios

Los medios por los que los virus pueden producir daños a la célula y la muerte celular son tan distintos como los propios virus. A diferencia de las bacterias, los virus necesitan un huésped celular que los aloje, les proporcione las enzimas, sustratos y otros recursos necesarios para la replicación, y que actúe como foco para la diseminación cuando los viriones maduros estén preparados para propagarse a otras células. Los virus disponen de mecanismos evolucionados que evitan morder la mano que los alimenta (al menos, hasta que están preparados para alimentarse de otras manos). Su capacidad para persistir e infectar a las células depende de la relación parasitaria temporal que establecen con la célula huésped.

Durante la fase vulnerable, el virus juega al ratón y al gato con el sistema inmunitario, como método para evitar la eliminación de la célula infectada. Este período va seguido de una fase en la que el virus se disemina, bien mediante gemación (en la que no necesariamente se destruye la célula), bien por lisis. En algunas infecciones víricas (p. ej., herpes simple, sarampión, zóster-varicela), la infección de la célula huésped persiste durante muchos años o incluso toda la vida, y en estos casos, las células no se destruyen. Algunos patrones de lesión celular relacionada con las infecciones víricas merecen un comentario:

- **Toxicidad directa:** Los virus pueden dañar directamente a las células por alteración de sus enzimas y privación de sus nutrientes, es decir, por destrucción de los mecanismos homeostáticos normales. No obstante, es probable que los mecanismos responsables de la lisis celular sean más complejos (Fig. 1-24A).
- **Manipulación de la apoptosis:** Durante su ciclo de replicación y antes de que se complete el ensamblaje del virión, muchas actividades víricas pueden provocar la apoptosis. Por ejemplo, la apoptosis se activa cuando las células detectan la replicación episómica (extracromosómica) del DNA. Como los virus deben evitar la muerte de la célula antes de que hayan generado su progenie infecciosa, disponen de mecanismos evolutivos para contrarrestar este efecto; para ello favorecen la expresión de proteínas antiapoptóticas e inhiben la de las proapoptóticas. Algunos virus codifican también proteínas que inducen la apoptosis una vez que los nuevos viriones han madurado (Fig. 1-24A).
- **Citotoxicidad de mecanismo inmunitario:** Tanto la inmunidad celular como la humoral protegen frente a los efectos peligrosos de las infecciones víricas mediante la eliminación de las células infectadas. Por tanto, la presentación de proteínas víricas al sistema inmunitario en el contexto de un complejo de histocompatibilidad principal (MHC) propio sobre la superficie celular inmuniza al organismo contra el invasor y estimula tanto la actividad de las células citolíticas como la producción de anticuerpos antivíricos. Estas acciones del sistema inmunitario eliminan a las células infectadas por el virus mediante la inducción de la apoptosis o la lisis con el complemento (Fig. 1-24B) (véase el Capítulo 4).

La acción lesiva de las sustancias químicas sobre las células puede ser directa o indirecta

Innumerables compuestos químicos pueden alterar a casi todas las células del organismo. La toxicología intenta definir los procesos que determinan tanto la especificidad de la célula diana como los mecanismos de acción de estas sustancias. Los productos químicos tóxicos se dividen en dos grandes grupos: 1) los que actúan directamente sobre los componentes celulares sin necesidad de activación metabólica alguna y 2) los que no son tóxicos por sí mismos, pero que una vez metabolizados dan lugar a toxinas que actúan contra la célula diana. Sea cual sea el mecanismo utilizado, el resultado suele ser la muerte de la célula por necrosis (véase más adelante).

Necrosis hepática producida por los productos metabólicos de sustancias químicas

Los estudios de algunos compuestos que producen lesiones hepatocitarias en los roedores han ampliado los conocimientos sobre la forma en que las sustancias químicas alteran a las células. Estos estudios se han centrado sobre todo en las sustancias que se convierten en metabolitos tóxicos. El tetracloruro de carbono y el paracetamol son toxinas hepáticas bien conocidas, cuyo metabolismo tiene lugar a través del sistema oxidasa de función mixta del retículo endoplásmico; ambos producen necrosis de las células hepáticas. El metabolismo de estas toxinas hepáticas es distinto y es posible que la evolución posterior de la lesión celular letal dependa de las características específicas de ese metabolismo.

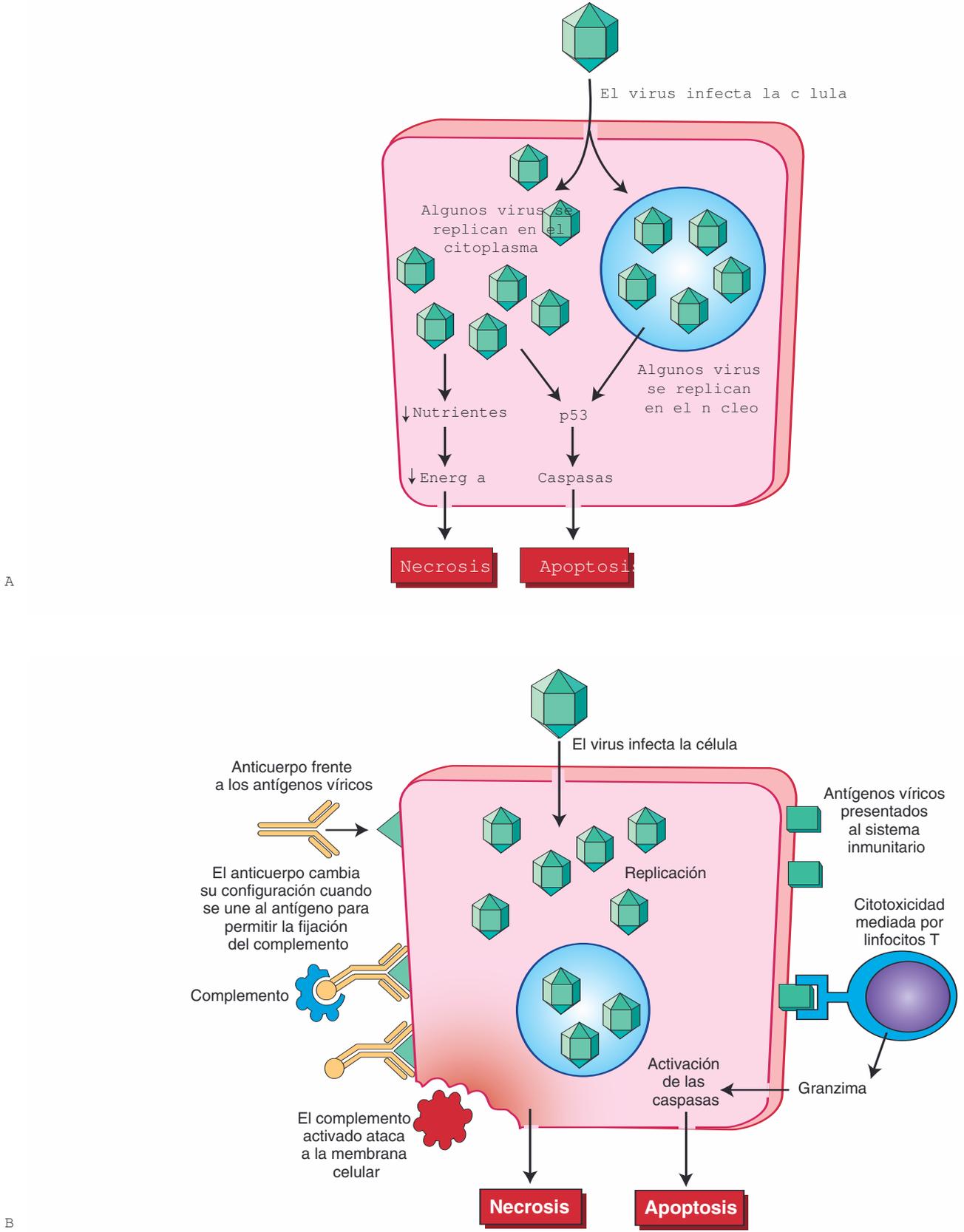
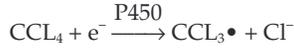


FIGURA 1-24 Lesión celular causada por la infección vírica. A. Lesión directa secundaria a la infección vírica, consistente tanto en el agotamiento de los recursos celulares como en la activación de los mecanismos de señalización apoptótica. B. Mecanismos que conducen a la destrucción inmunitaria de las células infectadas por virus.

Tetracloruro de carbono

El metabolismo del tetracloruro de carbono (CCl_4) es un modelo para los estudios toxicológicos. Esta sustancia se metaboliza a través del sistema de las oxigenasas de función mixta (P450) del hígado hasta producir un ion cloro y un radical libre muy reactivo, el triclorometilo.



Como el radical hidroxilo, el triclorometilo es un potente iniciador de la peroxidación de los lípidos, pero también puede actuar sobre otras macromoléculas. Sin embargo, teniendo en cuenta la rapidez con la que el CCl_4 destruye a las células (en un plazo de horas), lo más probable es que lo haga a través de una lesión peroxidativa.

Paracetamol

El paracetamol, un componente importante de muchos analgésicos, es inocuo a las dosis recomendadas, pero en dosis excesivas es muy tóxico para el hígado. En este órgano, la mayor parte de la cantidad ingerida sufre conversión enzimática a metabolitos glucuronido o sulfato que no son tóxicos. Menos del 5% del paracetamol se metaboliza habitualmente a NAPQI (*N*-actil-*p*-benzoquinona imina), una quinona muy reactiva, mediante la acción de isoformas del citocromo P450 (Fig. 1-25). Sin embargo, cuando se consumen grandes dosis de este fármaco que desbordan la vía de la glucuronidación, se forman cantidades tóxicas de NAPQI. Esta sustancia es la responsable de la toxicidad relacionada con el paracetamol, porque se conjuga bien con GSH, bien con los grupos sulfhidrilo de las proteínas hepáticas para formar ésteres tiol. Estos últimos son los que provocan la grave disfunción y la lesión de las células. Al mismo tiempo, la NAPQI agota la provisión de antioxi-

dante GSH, haciendo a la célula más sensible a la lesión provocada por los radicales libres. Por tanto, las condiciones que favorecen el agotamiento de GSH (p. ej., inanición) potencian la toxicidad del paracetamol. Además, el consumo crónico de alcohol acelera su metabolismo, un efecto en el que interviene la expansión de la isoforma 3A4 del P450 inducida por el etanol. La consecuencia es una rápida acumulación de cantidades tóxicas de NAPQI, capaces de destruir al hígado.

En resumen, el metabolismo de las sustancias hepatotóxicas a través del sistema oxidativo de función mixta provoca lesiones celulares a través del enlace covalente de metabolitos reactivos y de la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana. Esta reacción se desencadena por 1) un metabolito del compuesto original (como sucede en el caso del CCl_4) o 2) por especies de oxígeno activadas formadas durante el metabolismo del tóxico (como sucede con el paracetamol), potenciadas por el debilitamiento de las defensas antioxidantes.

Sustancias químicas que no se metabolizan

Los productos químicos de acción citotóxica directa no requieren mecanismos metabólicos para lesionar a sus células diana, pues actúan directamente contra sus componentes celulares. Las dianas celulares específicas son diversas y entre ellas se encuentran las mitocondrias (metales pesados y cianuro), el citoesqueleto (faloidina, Taxol) y el DNA (fármacos alquilantes quimioterapéuticos). Además, la interacción entre algunos productos químicos con capacidad citotóxica directa y el glutatión (fármacos alquilantes) debilita las defensas antioxidantes de la célula.

La actividad de una proteína G anormal produce una lesión celular funcional

La función de la célula normal precisa la coordinación de numerosas cascadas de señalización activadoras y reguladoras. Las alteraciones hereditarias o adquiridas de la transmisión de las señales pueden dar lugar a importantes alteraciones funcionales de las células, como sucede en las enfermedades asociadas a las proteínas G defectuosas (véanse las Figs. 5-28 y 9-24). Distintos receptores de la membrana (p. ej., receptores adrenérgicos o de vasopresina) están unidos a proteínas G intracelulares, que activan la etapa de señalización posterior. Los defectos hereditarios de las subunidades de la proteína G pueden provocar la activación constitutiva de la proteína. En uno de estos síndromes hereditarios predominan las manifestaciones endocrinas, con tumores múltiples de la hipófisis y la glándula tiroidea. En muchos casos de hipertensión esencial parece predominar otra mutación de la proteína G y la activación exagerada de su señalización favorece las respuestas vasculares a los estímulos causantes de vasoconstricción. Determinados microorganismos (p. ej., *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli*) producen sus efectos mediante toxinas que activan a las proteínas G.

La disminución de la respuesta de las proteínas G a las interacciones entre ligando y receptor podría deberse también a determinadas mutaciones de las subunidades de estas proteínas. Además, ciertos productos bacterianos, cuyo ejemplo más notable es la toxina del microorganismo causante de la tos ferina, pueden inhibir la actividad de la proteína G.

MUERTE CELULAR

El conocimiento de los mecanismos responsables de la muerte celular no es sólo un ejercicio académico y la manipulación de la viabilidad de las células mediante intervenciones bioquímicas o farmacológicas es, en la actualidad, uno de los campos de investigación más importantes. Por ejemplo, si se conoce la base bioquímica de la muerte de los miocitos cardíacos por la isquemia, que es la primera causa de muerte en el mundo occidental, podrá prolongarse su supervivencia tras una oclusión coronaria hasta que se restablezca la circulación.

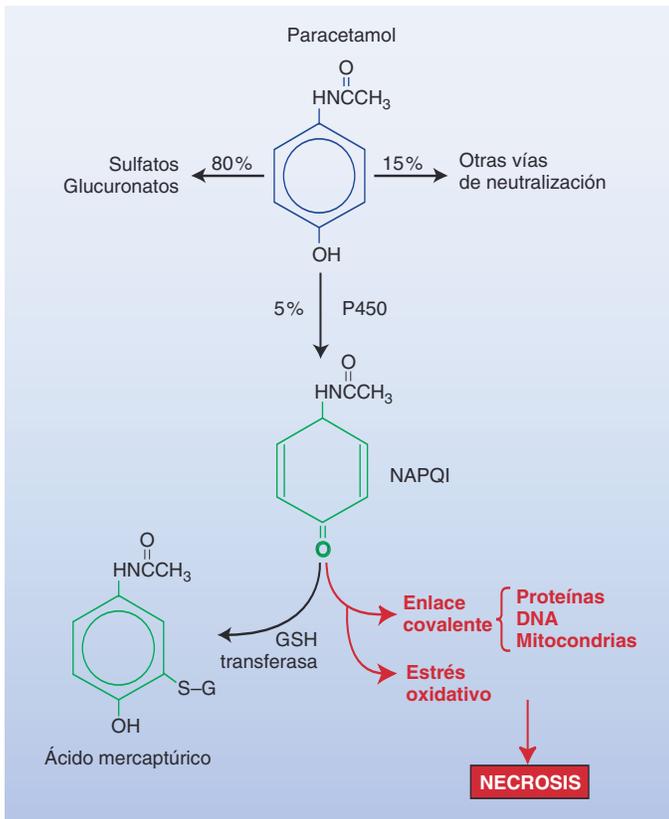


FIGURA 1-25 Reacciones químicas que intervienen en la hepatotoxicidad del paracetamol.

Paradójicamente, la supervivencia de un organismo requiere el sacrificio de sus células individuales. La muerte celular fisiológica forma una parte esencial de la transformación de los primordios embrionarios en órganos totalmente desarrollados. También es crucial para la regulación del número de células de tejidos diversos, entre ellos la epidermis, el aparato gastrointestinal y el sistema hematopoyético. La muerte celular fisiológica implica la activación de un programa interno de suicidio por el que la célula muere a través de un proceso denominado **apoptosis**.

Por el contrario, la muerte celular patológica no está regulada y siempre es nociva para el organismo. Puede ser consecuencia de distintos tipos de agresiones a la integridad celular (p. ej., isquemia, quemaduras o toxinas). Cuando la agresión altera una estructura o una función vitales de un organito (membrana plasmática, mitocondrias, etc.) y no desencadena una cascada enzimática preexistente de apoptosis, el proceso resultante se denomina **necrosis**. Sin embargo, la muerte celular patológica puede deberse también a apoptosis, tal como sucede durante las infecciones víricas o con la radiación ionizante.

La necrosis se debe a una lesión celular exógena y se refleja en áreas geográficas de muerte celular

Desde un punto de vista celular, la necrosis se caracteriza por tumefacción de la célula y sus organitos, agotamiento del ATP, aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, liberación de macromoléculas y, por último, inflamación. Aunque los mecanismos responsables de la muerte dependen de la naturaleza de la agresión y del órgano implicado, casi todos los casos de necrosis comparten algunos de estos mecanismos. El modelo de muerte celular necrótica mejor estudiado en lo que se refiere a sus mecanismos es la lesión isquémica de los miocitos cardíacos. Se admite que la secuencia de los acontecimientos es propia de las células musculares del corazón, pero la mayoría de sus características también competen a otros tipos de células y de agentes nocivos.

La necrosis es el proceso por el que una agresión externa mata a la célula

La célula existe en un equilibrio sesgado con el entorno que la rodea. La membrana plasmática es una barrera que separa el líquido extracelular del medio interno. Cualquiera que sea la naturaleza de la agresión letal, la necrosis celular va precedida de la pérdida de la función de barrera de la membrana plasmática. En este contexto, las concentraciones extracelulares de sodio y calcio son varios órdenes de magnitud mayores que las concentraciones intracelulares, al contrario de lo que sucede con el potasio. La permeabilidad selectiva a los iones requiere 1) una energía considerable, 2) la integridad estructural de la bicapa lipídica, 3) la integridad de las proteínas de los canales iónicos y 4) una asociación normal de la membrana con los componentes del citoesqueleto. Cuando uno o varios de estos elementos sufre un daño grave, parece que el trastorno resultante del equilibrio iónico interno es un «punto sin retorno» para la célula alterada.

La intervención del calcio en la patogenia de la muerte celular merece una mención especial. La concentración de Ca^{2+} en los líquidos extracelulares es de orden milimolar (10^{-3} M), mientras que en el citosol es 10 000 veces menor, del orden de 10^{-7} M. Muchas funciones esenciales de la célula están estrictamente reguladas por fluctuaciones minúsculas de la concentración de calcio libre en el citosol. Por tanto, la entrada masiva de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática alterada garantiza la pérdida de la viabilidad celular.

Necrosis coagulativa

Se define como necrosis coagulativa el conjunto de alteraciones de una célula muerta o moribunda que pueden verse con microscopio óptico (Fig. 1-26). Cuando una célula muere, su perfil se mantiene durante los primeros momentos y, si se tiñe con la combinación habitual de hematoxilina y

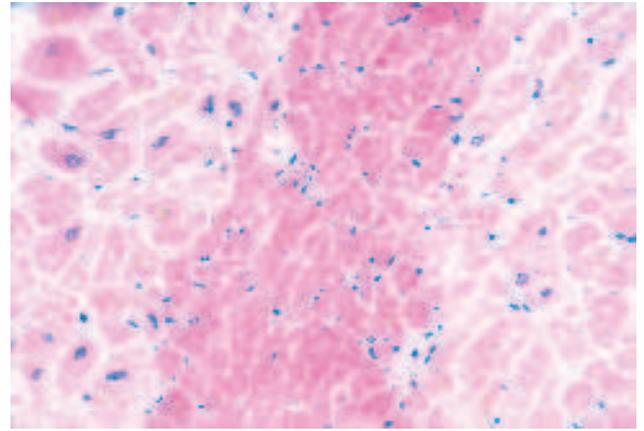


FIGURA 1-26

Necrosis coagulativa. Fotografía microscópica del corazón de un paciente que sufrió un infarto agudo de miocardio. En el centro, las células necróticas, intensamente eosinófilas, han perdido sus núcleos. El foco de necrosis está rodeado por miocitos cardíacos viables más pálidos.

eosina, el citoplasma de la célula necrótica se verá más eosinófilo de lo habitual. El núcleo muestra un agrupamiento inicial de la cromatina, al que sigue su redistribución a lo largo de la membrana nuclear. Más tarde se producen tres alteraciones morfológicas:

- **Picnosis:** El núcleo se hace más pequeño y adquiere una intensa coloración basófila, mientras la cromatina se agrupa.
- **Cariorexixis:** El núcleo picnótico se rompe en muchos fragmentos más pequeños que se dispersan por el citoplasma.
- **Cariólisis:** El núcleo picnótico puede ser expulsado de la célula o mostrar una pérdida progresiva de la tinción cromatínica.

Los cambios estructurales iniciales de la célula muerta o moribunda son un reflejo de la magnitud de las alteraciones asociadas a la lesión celular reversible (véanse las Figs. 1-14 y 1-15). Además de las anomalías nucleares antes descritas, la muerte celular se caracteriza por dilatación del retículo endoplásmico, desagregación de los ribosomas, tumefacción y calcificación de las mitocondrias, agregación de los elementos del citoesqueleto y desarrollo de burbujas en la membrana plasmática.

Tras un intervalo variable después de la muerte y dependiendo del tejido y de las circunstancias, la célula se ve sometida a la actividad lítica de las enzimas intracelulares y extracelulares, con la consiguiente desintegración. Este proceso es especialmente visible cuando la necrosis celular despierta una respuesta inflamatoria.

Si bien las características morfológicas asociadas a la muerte de células individuales tienden a ser uniformes en todos los tipos de células, la respuesta del tejido es más variable. Esta diversidad recibe diversos nombres, que reflejan los patrones histológicos específicos de cada órgano y circunstancia.

Necrosis licuefactiva

Cuando la velocidad de disolución de las células necróticas es muy superior a su capacidad de reparación, el aspecto morfológico resultante recibe el nombre de *necrosis licuefactiva*. Los leucocitos polimorfonucleares de una reacción inflamatoria aguda poseen potentes hidrolasas capaces de digerir a las células muertas. Un conjunto bien localizado de estas células inflamatorias agudas, por lo general en respuesta a una infección bacteriana, provoca la muerte y la disolución rápida del tejido. El resultado es a menudo un **absceso** (Fig. 1-27), que se define como una cavidad formada por la necrosis licuefactiva en un tejido sólido. En último término, el absceso forma una cápsula fibrosa a su alrededor.

La necrosis coagulativa del encéfalo debida a la oclusión de una arteria cerebral suele ir seguida de una rápida disolución (necrosis licuefactiva) del tejido muerto, pero en este caso, el mecanis-

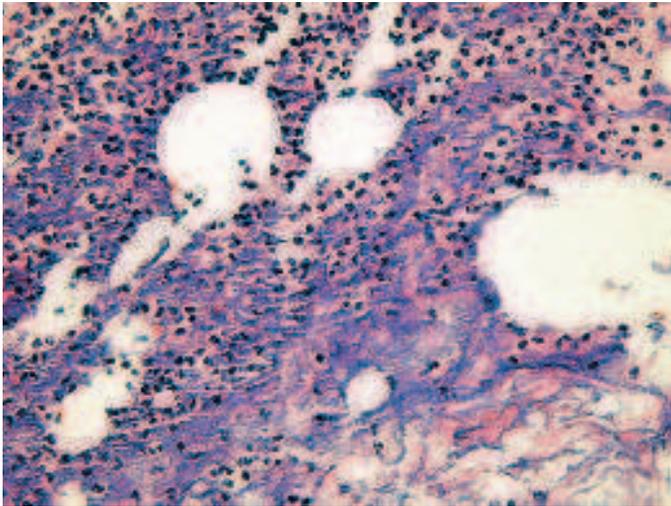


FIGURA 1-27
Necrosis licuefactiva en un absceso cutáneo. La cavidad del absceso está ocupada por leucocitos polimorfonucleares.

mo no puede atribuirse a la acción de una respuesta inflamatoria aguda. No se sabe por qué la necrosis coagulativa del encéfalo, a diferencia de la de otros órganos, va seguida de una disolución de las células necróticas, pero este fenómeno podría estar relacionado con una mayor abundancia de enzimas lisosómicas o de hidrolasas distintas, específicas de las células del sistema nervioso central. La necrosis licuefactiva de grandes áreas del sistema nervioso central puede dar lugar a la formación de una cavidad real o quiste que persiste durante el resto de la vida de la persona.

Necrosis grasa

La necrosis grasa afecta específicamente al tejido adiposo y se debe, en la mayoría de los casos, a una pancreatitis o a un traumatismo (Fig. 1-28). La característica peculiar determinante de este tipo de necrosis es la presencia de triglicéridos en el tejido adiposo. El proceso comienza cuando las enzimas digestivas, que normalmente sólo se encuentran en el conducto pancreático y el intestino delgado, pasan desde las células acinares pancreáticas dañadas a los espacios extracelulares. Tras su activación extracelular, estas enzimas digieren al propio páncreas y a los tejidos adyacentes, incluidas las células adiposas.

1. Las fosfolipasas y las proteasas atacan a la membrana plasmática de las células adiposas, liberando los triglicéridos almacenados.
2. A continuación, la lipasa pancreática hidroliza a los triglicéridos, proceso que da lugar a la formación de ácidos grasos libres.
3. Los ácidos grasos precipitan en forma de jabones cálcicos, que se acumulan en forma de depósitos microscópicos basófilos y amorfos en la periferia de islotes irregulares de adipocitos necróticos.

A simple vista, la necrosis grasa aparece como un área blanca, yesosa e irregular, incluida en un tejido adiposo por lo demás normal. En cuanto a la necrosis grasa traumática, se admite que los triglicéridos y las lipasas proceden de los adipocitos lesionados. En la mama, la necrosis grasa secundaria a un traumatismo no es infrecuente y puede simular un tumor.

Necrosis caseosa

La necrosis caseosa es una lesión característica de la tuberculosis (Fig. 1-29). Las lesiones de la tuberculosis son los granulomas tuberculosos o tubérculos. En el centro de cada uno de estos granulomas se produce la muerte de las células mononucleares que allí se acumulan y que intervienen en la reacción inflamatoria crónica frente a la micobacteria patógena. A diferencia de la necrosis coa-

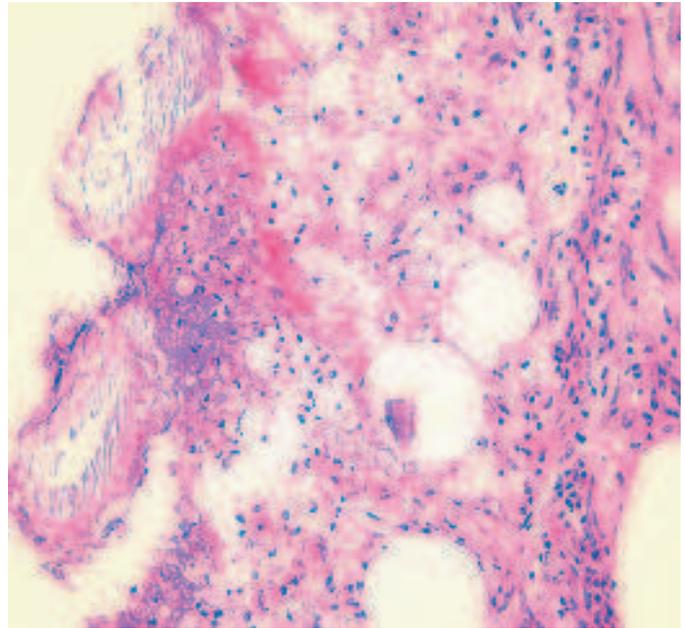


FIGURA 1-28
Necrosis grasa. Fotografía microscópica del tejido adiposo peripancreático de un paciente con pancreatitis aguda. Puede verse un grupo de adipocitos necróticos adyacentes a una zona con inflamación aguda. Los ácidos grasos precipitan en forma de jabones cálcicos, que se acumulan como depósitos basófilos amorfos en la periferia del agregado irregular de adipocitos necróticos.

gulativa, en la necrosis caseosa las células necróticas no conservan sus perfiles celulares. Sin embargo, tampoco desaparecen por lisis, como en la necrosis licuefactiva. Lo que sucede es que las células muertas persisten durante un tiempo indefinido en forma de restos amorfos, groseramente granulares y eosinófilos. A simple vista, estos restos son de color blanco grisáceo, blandos y friables. Se parecen a grumos de queso, y de ahí el nombre de *necrosis caseosa*. Este tipo característico de necrosis suele atribuirse a los efectos tóxicos de la peculiar pared celular de las micobacterias, rica en ceras complejas (peptidoglucolípidos) que ejercen potentes efectos biológicos.

Necrosis fibrinoide

La necrosis fibrinoide se debe a la alteración de los vasos sanguíneos, cuya pared se tiñe intensamente con eosina a causa de la salida y acumulación de las proteínas plasmáticas (Fig. 1-30). Sin embargo, el término es algo confuso, porque la eosinofilia de las proteínas plasmáticas acumuladas enmascara las alteraciones subyacentes del vaso sanguíneo, dificultando o haciendo imposible establecer la existencia de una verdadera necrosis de la pared vascular.

La necrosis suele implicar la acumulación de varias agresiones intracelulares

Los procesos por los que las células mueren por necrosis varían según la causa, el órgano y el tipo celular. El ejemplo mejor estudiado y clínicamente más importante es la necrosis isquémica de los miocitos cardíacos, la primera causa de muerte en el mundo desarrollado. Los mecanismos responsables de la muerte de los miocitos cardíacos son hasta cierto punto específicos de ellos, pero los procesos básicos implicados son comparables a los de otros órganos. Algunos de los acontecimientos son simultáneos, y otros, sucesivos (Fig. 1-31).

1. **La interrupción de la irrigación reduce el aporte de O₂ y de glucosa.** La anoxia, tanto debida a la isquemia (p. ej., ateroscle-

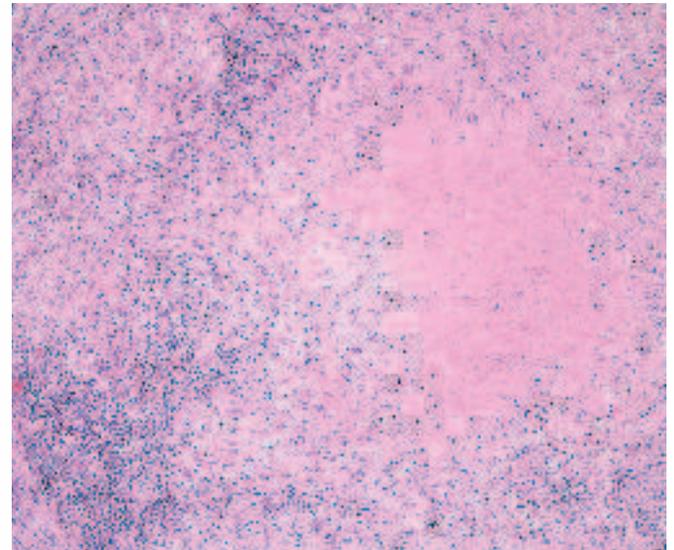
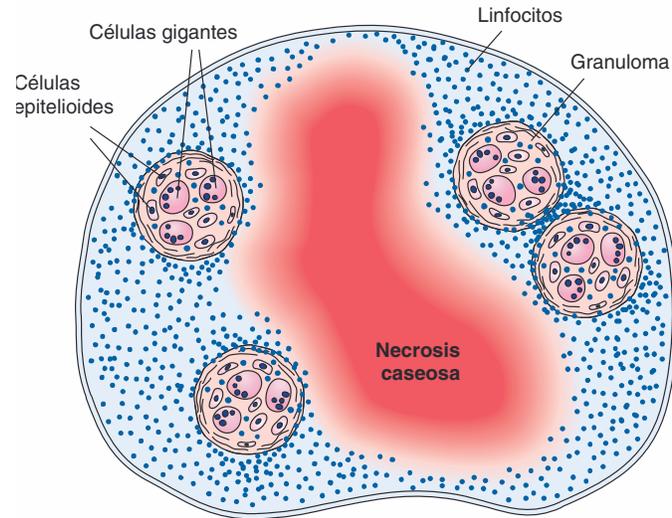


FIGURA 1-29 Necrosis caseosa en un ganglio linfático tuberculoso. A. Típico centro necrótico amorfo, granular y eosinófilo, con una corona de inflamación granulomatosa. B. Fotografía microscópica que muestra un granuloma tuberculoso con necrosis caseosa central.

rosis) como a otras causas (p. ej., pérdida de sangre por un traumatismo), reduce el aporte de oxígeno y de glucosa a los miocitos. En la mayoría de las células, pero sobre todo en las del músculo cardíaco (que no almacenan mucha energía), esta agresión combinada provoca una lesión formidable.

2. La glucólisis anaerobia provoca una producción excesiva de lactato, con la consiguiente caída del pH intracelular. La falta de O_2 durante la isquemia miocárdica no sólo bloquea la producción de ATP, sino que también inhibe la oxidación del piruvato en las mitocondrias. Por el contrario, el piruvato se reduce a lactato en el citosol, donde su acumulación provoca la reducción del pH intracelular. La acidificación del citosol inicia una espiral descendente de acontecimientos que empuja a la célula hacia el desastre.
3. La alteración de las actividades de las bombas de la membrana plasmática desvía el equilibrio iónico de la célula. El Na^+ se

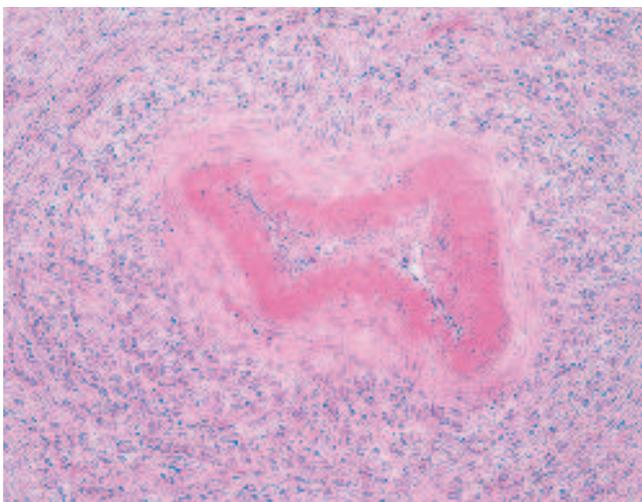


FIGURA 1-30 Necrosis fibrinoide. Arteria muscular inflamada en un paciente con arteritis sistémica; se observa una zona de necrosis muy eosinófila, homogénea y muy bien delimitada.

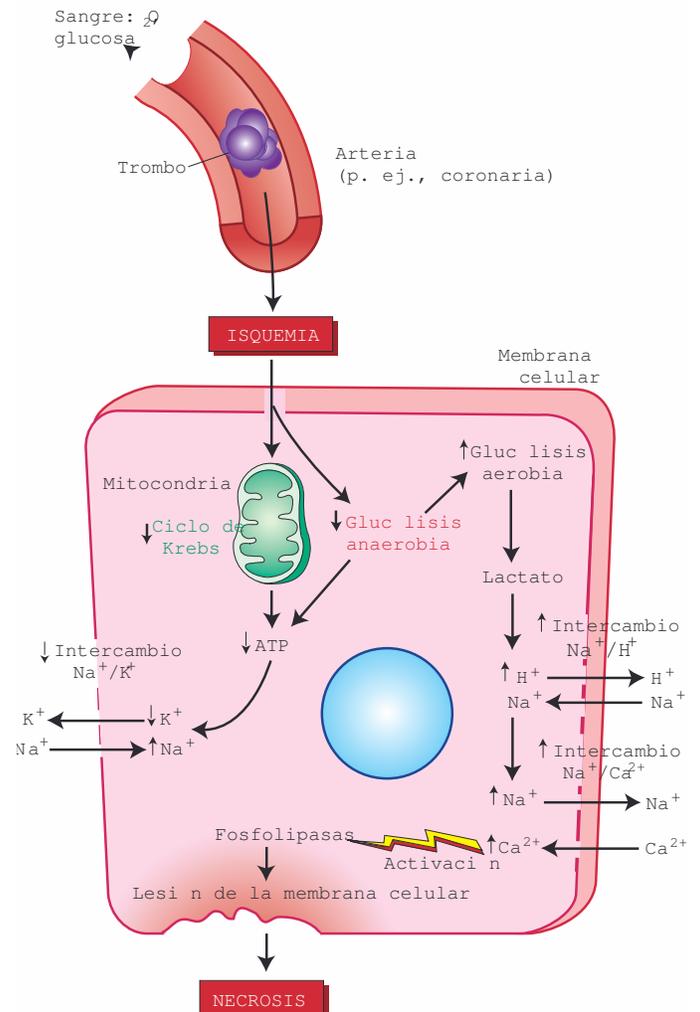


FIGURA 1-31 Mecanismos de la muerte celular en la isquemia.

acumula porque la falta de ATP impide el intercambio iónico Na^+/K^+ , un efecto que conduce a la activación del intercambiador iónico Na^+/H^+ . En condiciones normales, esta bomba permanece inactiva, pero ante la amenaza de acidosis intracelular, bombea H^+ hacia fuera de la célula e intercambia este ion por Na^+ para mantener un pH intracelular adecuado. A su vez, el incremento resultante de Na^+ intracelular activa al intercambiador iónico $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, favoreciendo la entrada de calcio en la célula. Lo normal es que la bomba de calcio expulse hacia el exterior el exceso de Ca^{2+} intracelular, pero esta bomba depende del ATP y, debido a la carencia de éste, el Ca^{2+} se acumula en la célula.

4. **La activación de la fosfolipasa A_2 y de las proteasas altera la membrana plasmática y el citoesqueleto.** Las altas concentraciones de calcio en el citosol de las células isquémicas activan a la fosfolipasa A_2 (FLA₂), lo que conduce a la degradación de los fosfolípidos de la membrana y a la consiguiente liberación de ácidos grasos libres y lisofosfolípidos. Estos últimos actúan como detergentes que disuelven las membranas celulares. Tanto los ácidos grasos como los lisofosfolípidos son, así mismo, mediadores potentes de la inflamación (véase el Capítulo 2), efecto que puede alterar aún más la integridad de una célula ya dañada.

El calcio activa también a diversas proteasas, que atacan al citoesqueleto y a sus uniones a la membrana celular. Cuando se pierden las interacciones entre las proteínas del citoesqueleto y la membrana plasmática, ésta forma burbujas que alteran la morfología de la célula. La combinación de desequilibrio electrolítico y aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática produce tumefacción celular, un preludio morfológico frecuente de la disolución de la célula.

5. **La carencia de O_2 altera el transporte de electrones en las mitocondrias, reduciendo la síntesis de ATP y facilitando la producción de EOR.** En condiciones normales, la proporción de oxígeno que interviene en el transporte de electrones en las mitocondrias y que se transforma en EOR es sólo del 3%. Durante la isquemia, la generación de EOR aumenta por 1) la menor disponibilidad de sustratos preferentes para la cadena de transporte de electrones, 2) la lesión de los componentes de la cadena y 3) la menor actividad de la SOD mitocondrial. Las EOR inducen la peroxidación de la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana característico de las mitocondrias y que es sensible a la lesión oxidativa a causa de su elevado contenido en ácidos grasos insaturados. Este ataque inhibe la función de la cadena de transporte de electrones y reduce la capacidad de formación de ATP.
6. **La lesión mitocondrial fomenta la liberación de citocromo c al citosol.** En las células normales, el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPM) se abre y cierra de forma esporádica. La lesión isquémica de las mitocondrias provoca la apertura permanente del PTPM, con la consiguiente pérdida de citocromo c en la cadena de transporte de electrones. Este proceso reduce aún más la síntesis de ATP y, en determinadas circunstancias, puede desencadenar también la muerte celular por apoptosis (véase más adelante).
7. **La célula muere.** Cuando la célula no puede seguir manteniendo su unidad metabólica, muere por necrosis. La línea que separa la lesión celular reversible de la irreversible (es decir, el «punto sin retorno») no está bien definida, pero es probable que alcance el momento en que se abren los PTPM. Aunque este acontecimiento no es necesariamente letal por sí mismo, cuando se produce la alteración de la cadena de transporte de electrones se ha hecho ya irreparable, por lo que la muerte celular necrótica es inevitable.

Numerosas pruebas procedentes de estudios experimentales y clínicos indican que la interferencia farmacológica con varios de los acontecimientos implicados en la patogenia de la necrosis celular puede conservar la viabilidad de la célula tras una agresión isquémica. El intercambiador Na^+/H^+ es hoy una interesante diana para las intervenciones terapéuticas dirigidas a mantener la viabilidad de los miocitos cardíacos durante una isquemia aguda. Los tratamientos que incrementan la captación de glucosa y reconducen al-

gunos de los desequilibrios iónicos pueden preservar la viabilidad de los miocitos en situaciones de isquemia. En realidad, ya se han publicado algunos resultados satisfactorios con la simple administración de una combinación de glucosa, insulina y potasio.

La apoptosis, también denominada muerte celular programada, es un mecanismo de suicidio celular

La apoptosis es una vía preestablecida de muerte celular, desencadenada por diversas señales intracelulares y extracelulares. Forma parte del equilibrio entre la vida y la muerte de las células, y hace que la célula muera cuando ha dejado de ser útil o cuando puede ser peligrosa para el resto del organismo. También es un mecanismo de autodefensa que destruye a las células infectadas por patógenos o a las que han sufrido alteraciones del genoma. En este contexto, muchos patógenos han desarrollado a lo largo de su evolución mecanismos de supervivencia capaces de inactivar a los componentes fundamentales de las cascadas de señalización apoptóticas. La apoptosis detecta y destruye a las células portadoras de mutaciones peligrosas, manteniendo así la continuidad genética y evitando el desarrollo del cáncer. Por el contrario, y al igual que los agentes infecciosos, determinados clones de células tumorales generan mecanismos para evitar la apoptosis.

Morfología de la apoptosis

Las células apoptóticas se reconocen por sus núcleos fragmentados y picnóticos y, en general, aparecen sobre un fondo de células viables. Es importante recordar que la apoptosis afecta a células individuales o a pequeños grupos de células, mientras que la necrosis suele afectar a zonas geográficas mayores. Las características ultraestructurales de las células apoptóticas son 1) condensación y fragmentación nuclear, 2) separación de los organitos citoplásmicos en regiones distintas, 3) vesículas de la membrana y 4) fragmentos celulares rodeados de membrana que a menudo carecen de núcleo (Fig. 1-32).

Las células que mueren por necrosis tienden a despertar fuertes reacciones inflamatorias. Sin embargo, en la vecindad de las células apoptóticas no suele verse inflamación (Fig. 1-33). Los fagocitos mononucleares pueden contener restos celulares procedentes de estas células, pero es raro encontrar acumulaciones de neutrófilos o linfocitos (véase el Capítulo 2). Teniendo en cuenta las numerosas funciones fisiológicas, de protección y relacionadas con el desarrollo que tiene la apoptosis, la ausencia de inflamación es claramente beneficiosa para el organismo.

La apoptosis es importante en los procesos fisiológicos y del desarrollo

El desarrollo fetal implica la aparición y regresión sucesivas de muchas estructuras anatómicas: algunos arcos aórticos no persisten, el mesonefros involuciona a favor del metanefros, los tejidos interdigitales desaparecen para permitir la separación de los dedos de manos y pies, y el exceso de neuronas se reduce en el encéfalo

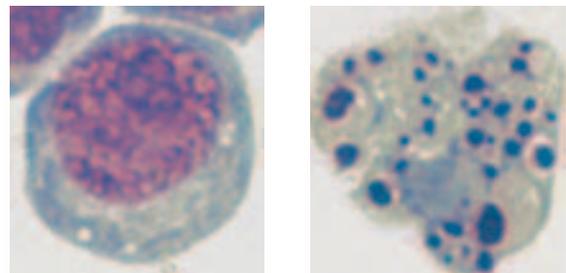
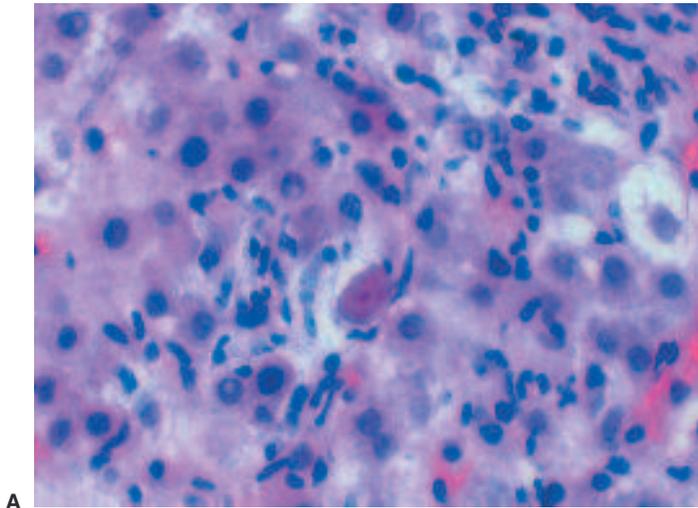


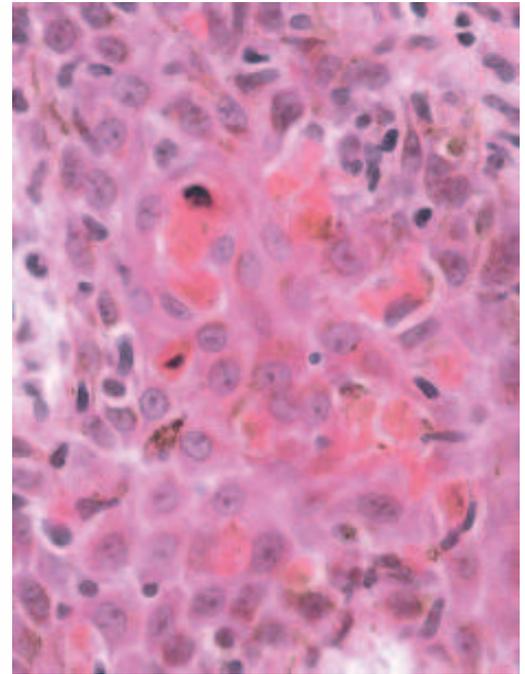
FIGURA 1-32 Apoptosis. Una célula leucémica viable (izquierda) contrasta con una célula apoptótica (derecha), en la que el núcleo se ha condensado y fragmentado.

FIGURA 1-33

Ejemplos histopatológicos de apoptosis hepática en la hepatitis vírica (A) y apoptosis cutánea en el eritema multiforme (B).



A



B

en desarrollo. En la generación de la diversidad inmunitaria, los clones de células que reconocen a los antígenos propios se pierden gracias a la apoptosis.

La apoptosis fisiológica afecta principalmente a la progenie de las células progenitoras que se mantienen en división continua (p. ej., células precursoras del sistema hematopoyético, de la mucosa gastrointestinal y de la epidermis). La apoptosis de células maduras de estos órganos evita la superpoblación de los compartimientos celulares respectivos, pues elimina a las células viejas mientras mantiene la arquitectura y el tamaño normal de los órganos.

La apoptosis elimina a las células obsoletas

Muchos órganos necesitan un recambio normal de sus células para mantener su tamaño y la función de sus compartimientos celulares. Por ejemplo, como el suministro de células a la sangre circulante es continuo, los leucocitos más viejos y menos funcionales deben ser eliminados para mantener la normalidad de ese compartimiento celular. De hecho, la acumulación patológica de leucocitos polimorfonucleares en la leucemia mieloide crónica se debe a una mutación que inhibe la apoptosis y permite la persistencia de estas células. En la mucosa del intestino delgado, las células emigran desde la profundidad de las criptas a los extremos de las vellosidades, donde sufren apoptosis y se descaman a la luz.

La apoptosis mantiene también el equilibrio entre las poblaciones celulares de los órganos que responden a estímulos tróficos como las hormonas. Un ejemplo de este efecto es la regresión de la hiperplasia de la lactancia en la mama de la mujer cuando deja de amamantar a su hijo. En el otro lado del ciclo reproductor, la mujer posmenopáusicas sufre una atrofia del endometrio cuando cesa el estímulo hormonal.

La apoptosis elimina a las células mutantes

La integridad de un organismo requiere el reconocimiento de las lesiones irreparables del DNA, que cuando se producen obligan a la eliminación de las células por apoptosis. La falta de fidelidad de las DNA polimerasas impone la existencia de un porcentaje finito de errores en la replicación del DNA. Además, los factores de estrés ambientales del tipo de la luz UV, la radiación ionizante o las sustancias químicas que se unen al DNA también pueden alterar la estructura de éste. Se conocen varios sistemas, de los que quizá el más importante sea p53, que permiten a la célula reconocer las anomalías genó-

micas y «valorar» si pueden ser reparadas. Si la alteración del DNA es tan grave que resulta irreparable, se pondrá en marcha la cascada de acontecimientos que conducen a la apoptosis y la célula morirá. Este proceso protege al organismo frente a las consecuencias de una población no funcional de células o de una que haya escapado al control de su propia proliferación (es decir, de células cancerosas).

La apoptosis protege contra la diseminación de la infección

Cuando una célula «detecta» una replicación episómica (extracromosómica) del DNA, como sucede en las infecciones víricas, tiende a iniciar la apoptosis. Este efecto puede considerarse como un sistema destinado a eliminar a las células infectadas antes de que puedan diseminar el virus. Muchos virus han desarrollado mecanismos de protección para manipular la apoptosis celular. En muchos de ellos se han identificado productos de genes que inhiben la apoptosis, como sucede en el VIH, el virus del papiloma humano, los adenovirus y muchos otros. En algunos casos, estas proteínas víricas se unen e inactivan a determinadas proteínas celulares (p. ej., p53), importantes para la señalización de la apoptosis; en otros casos, actúan en diversos puntos de las vías de señalización que activan la apoptosis.

La apoptosis requiere diversos estímulos

La apoptosis es un mecanismo efector final que puede desencadenarse por acción de muchos estímulos distintos, cuyas señales se propagan a través de diversas vías. A diferencia de la necrosis, la apoptosis es un proceso en el que intervienen las vías de señalización de la propia célula. En otras palabras, la célula que sufre apoptosis participa activamente en su propia muerte (suicidio). Casi todas las enzimas intermediarias que transportan las señales proapoptóticas pertenecen a una familia de cisteína proteasas llamadas *caspasas*.

La apoptosis se inicia gracias a las interacciones entre un receptor y un ligando en la membrana celular

Los iniciadores mejor conocidos de la apoptosis en la membrana celular son la unión del TNF- α a su receptor (RTNF) y la del ligando Fas a su receptor (Fas o receptor Fas). En la mayor parte de los casos, el TNF- α es una citocina libre, mientras que el ligando Fas se encuentra en la membrana plasmática de determinadas células, como en los linfocitos citotóxicos efectores.

Los receptores de TNF- α y del ligando Fas se activan cuando se unen a sus ligandos respectivos. Estas proteínas transmembranas poseen secuencias de aminoácidos en sus colas citoplásmicas denominadas *dominios de muerte*, que actúan como dárseas para los dominios de muerte de otras proteínas implicadas en el proceso de señalización que conduce a la apoptosis (Fig. 1-34A). Tras unirse a los receptores, estas últimas proteínas activan a las moléculas de señalización que actúan después, sobre todo a la procaspasa-8, que se convierte en caspasa-8. A su vez, la caspasa-8 inicia la cascada de activación de otras caspasas posteriores de la vía de la apoptosis. Estas caspasas (3, 6 y 7) activan a varias enzimas nucleares (p. ej., PARP [poli-ADP-ribosil polimerasa]), que interviene en la fragmentación nuclear de la muerte celular por apoptosis.

La activación de la señalización de las caspasas se produce también cuando los linfocitos citolíticos, especialmente los linfocitos T citotóxicos, reconocen a una célula como extraña. A su vez, estos linfocitos liberan perforina y granzima B. La perforina, como su nombre indica, hace agujeros en la membrana plasmática de la célula diana y a través de ellos penetra la granzima B, que activa directamente a la caspasa-8 (Fig. 1-34B).

La apoptosis depende de proteínas mitocondriales

La membrana de las mitocondrias es el regulador esencial del equilibrio entre la muerte y la supervivencia de la célula. Las pro-

teínas de la familia Bcl-2 residen en la membrana interna de la mitocondria y son proapoptóticas o antiapoptóticas (prosupervivencia). Las proteínas proapoptóticas de esta familia son Bax, Bak, Bad, y Bik, mientras que las antiapoptóticas son Bcl-2, Bcl-x y A1. Estos miembros de la familia Bcl-2 forman tanto homodímeros como heterodímeros en la membrana mitocondrial. El predominio de los heterodímeros formados por proteínas Bcl-2 proapoptóticas y antiapoptóticas, o de homodímeros de proteínas antiapoptóticas, favorece la supervivencia de la célula. Cuando el equilibrio se desvía hacia los homodímeros formados por proteínas proapoptóticas, se pone en marcha la cascada de la apoptosis (Fig. 1-34C).

Las EOR (p. ej., peróxido) provocan la apoptosis porque abren los poros de transmisión de permeabilidad mitocondrial, con la consiguiente liberación de citocromo c (véase anteriormente). La formación del radical óxido nítrico (NO•) tiene consecuencias similares. Las EOR también activan a la esfingomielinasa neutra, una enzima del citosol que libera ceramida a partir de la esfingomielina de la membrana plasmática. A su vez, la ceramida estimula las respuestas de estrés celulares (proteína cinasas activadas por el estrés), capaces de activar a la procaspasa-8.

La activación de p53 por la alteración del DNA o por otros medios también inicia la señalización apoptótica en las mitocondrias. Como factor de transcripción que es, p53 aumenta la producción de la proteína mitocondrial proapoptótica Bax y del FasR proapoptótico, pero también puede iniciar la apoptosis a través de un siste-

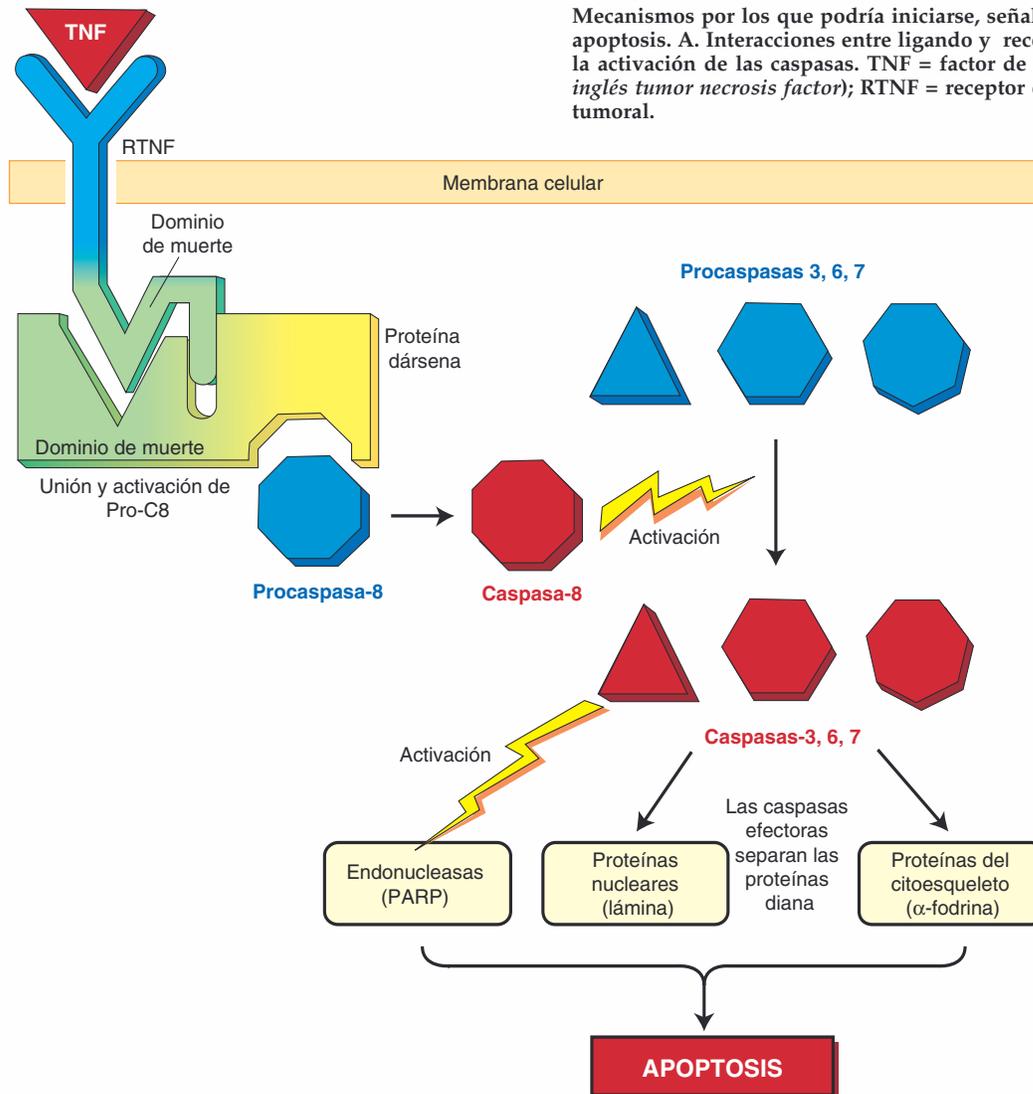


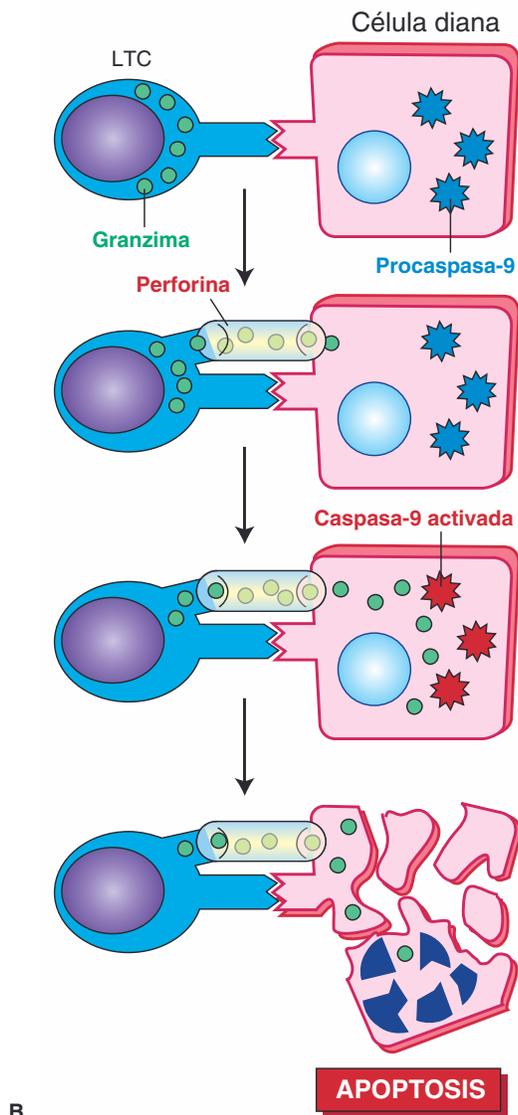
FIGURA 1-34
Mecanismos por los que podría iniciarse, señalizarse y ejecutarse la apoptosis. A. Interacciones entre ligando y receptor que conducen a la activación de las caspasas. TNF = factor de necrosis tumoral (*del inglés tumor necrosis factor*); RTNF = receptor del factor de necrosis tumoral.

ma no relacionado con la activación de la transcripción. Los mecanismos por los que las mitocondrias ejercen un efecto tan potente sobre la apoptosis se descubrieron en fechas recientes (Fig. 1-34C). Los dímeros de Bcl-2 de la membrana mitocondrial se unen a la proteína Apaf-1. Una sobreabundancia de componentes proapoptóticos de la familia Bcl-2 conduce a la liberación de Apaf-1. Al mismo tiempo, se abren los poros mitocondriales y el citocromo c sale a través de la membrana mitocondrial. El citocromo c activa a Apaf-1, que a su vez convierte a la procaspasa-9 en caspasa-9, y ésta activa a las caspasas que actúan más tarde (3, 6 y 7), de forma similar a la caspasa-8.

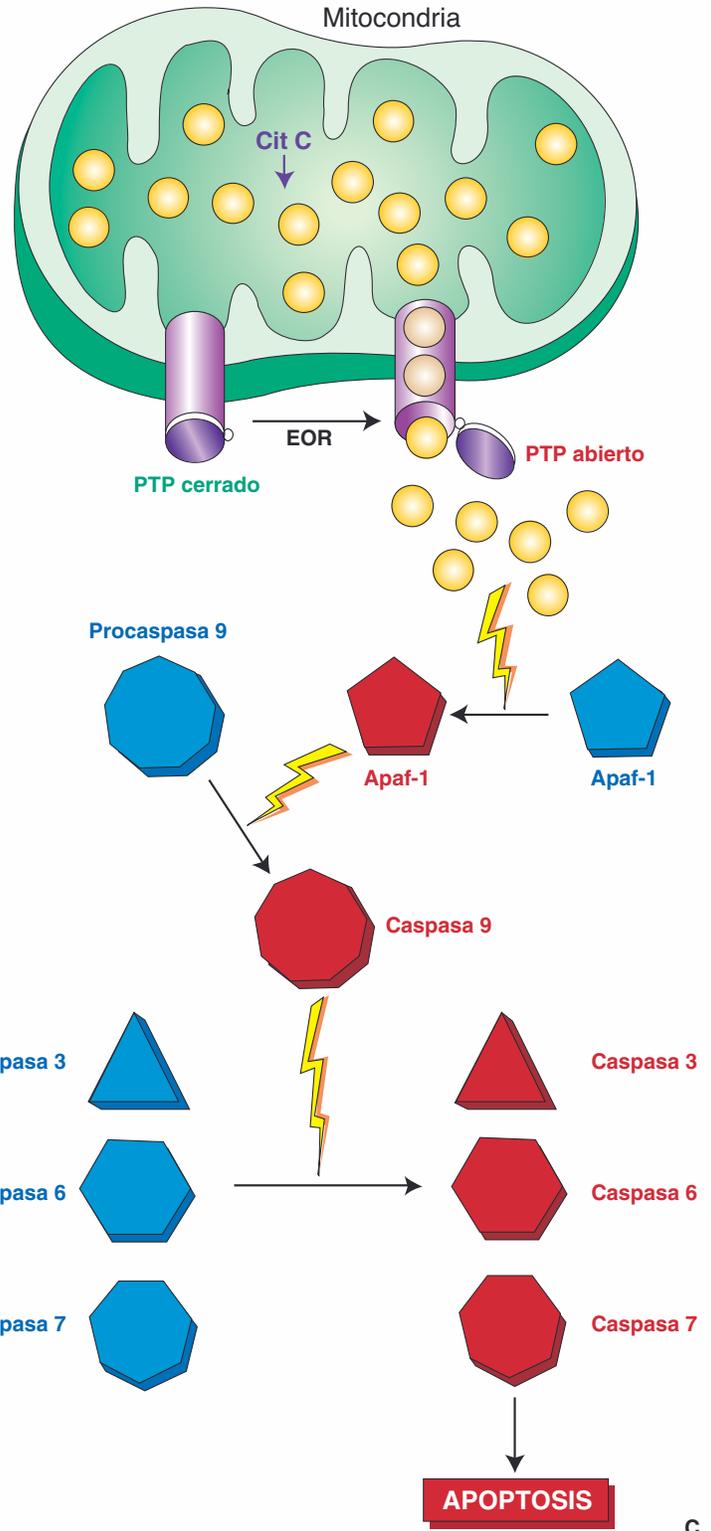
Las señales proapoptóticas y antiapoptóticas están en equilibrio

La apoptosis puede considerarse como una vía por defecto y la supervivencia de muchas células depende de la constancia de las señales antiapoptóticas (prosupervivencia). En otras palabras, la célula debe elegir activamente la vida en lugar de sucumbir a la desesperación de la apoptosis. Las señales de supervivencia se transmiten a través de los receptores vinculados a la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), la enzima que fosforiliza PIP₂ y PIP₃ (fosfatidil

inositol bifosfato y trifosfato). Oponiéndose a la apoptosis, PI3k desempeña una función esencial para la vitalidad de las células. Un receptor prototípico que envía sus señales a través de este mecanismo es el receptor del factor de crecimiento de tipo insulina 1 (IGFR, del inglés *insulin-like growth factor*). Paradójicamente, también RTNF activa a PI3k cuando se une a TNF- α . Así pues, el mismo receptor de



B



C

FIGURA 1-34 (continuación)

B. Reacción inmunológica en la que la liberación de granzima por los linfocitos citotóxicos da lugar a apoptosis. C. Apertura de los poros de transmisión de permeabilidad mitocondrial, con activación de Apaf-1 y puesta en marcha de la cascada apoptótica.

la membrana celular que induce la apoptosis en determinadas circunstancias puede iniciar la señalización antiapoptótica en otras.

PI3k ejerce sus efectos antiapoptóticos a través de mediadores intracelulares que favorecen la supervivencia por activación de la proteína quinasa B (PKB), también llamada Akt. A su vez, esta última inactiva a varias proteínas proapoptóticas importantes (p. ej., el miembro Bad de la familia Bcl-2) y, lo que es más importante, PKB activa a NFκB (factor nuclear κB), un importante factor de transcripción que fomenta la expresión de ciertas proteínas (A1, y Bcl-X_L), cuya función consiste en evitar la pérdida de citocromo c a partir de las mitocondrias y en favorecer la supervivencia celular. PKB estimula así mismo los mecanismos de señalización que activan la división celular.

p53 activa la apoptosis

Una molécula central en la danza de la vida y la muerte de la célula es la versátil proteína p53, que conserva la viabilidad de las células alteradas siempre que sea posible reparar su DNA, pero que las impulsa hacia la apoptosis cuando el daño es irreparable (p53 se estudiará con mayor detalle en el Capítulo 5).

Homeostasis de p53

Existe un delicado equilibrio entra la estabilización y la destrucción de p53. Así, p53 se une a varias proteínas (p. ej., mdm2) que fomentan su degradación a través de la ubiquitinación. La capacidad de p53 para evitar esta peligrosa asociación depende de determinadas modificaciones estructurales de la proteína en respuesta al estrés, a la alteración del DNA, etc. Estas modificaciones moleculares reducen su interacción con mdm2, lo que mejora la supervivencia de p53 y permite su acumulación.

Función de p53

Cuando se une a zonas de DNA alterado, p53 activa a las proteínas que detienen a la célula en la fase G1 del ciclo celular, dando tiempo para que se pueda reparar el DNA. También dirige a las enzimas reparadoras del DNA hacia el lugar de la lesión. Si la alteración del DNA es irreparable, p53 activará los mecanismos que acaban en la apoptosis.

Existen varias vías por las que p53 induce la apoptosis. Esta molécula reduce la transcripción de la proteína antiapoptótica Bcl-2, al mismo tiempo que aumenta la transcripción de los genes proapoptóticos *bax* y *bak*. Además, algunas DNA helicasas y otras enzimas se activan por el reconocimiento de la lesión del DNA mediado por p53, y este fenómeno hace que varias proteínas proapoptóticas de la membrana (p. ej., Fas) pasen al citosol.

También el estrés provoca la acumulación de p53. La activación de determinados oncogenes, como *c-myc*, aumenta la cantidad de una proteína de unión a mdm2 (p14^{arf}), protegiendo así a p53 frente a la destrucción inducida por mdm2. Otras formas de estrés que favorecen la acumulación de p53 son la hipoxia, el agotamiento de ribonucleótidos y la pérdida de la adherencia intercelular durante la oncogénesis.

Inactivación de p53

Las proteínas de varios virus oncógenos se unen a p53 y la inactivan. De hecho, p53 se identificó primero como una proteína celular que coprecipitaba con determinadas proteínas transformadoras víricas. Las mutaciones que inactivan a p53 son las alteraciones más frecuentes del DNA en el cáncer humano, lo que subraya una vez más su importancia como factor que permite la reparación del DNA pero que desencadena el suicidio celular cuando comprueba que la reparación es imposible.

Análisis cuantitativos de la apoptosis

Las células apoptóticas pueden detectarse mediante la demostración del DNA fragmentado. Un método popular consiste en la

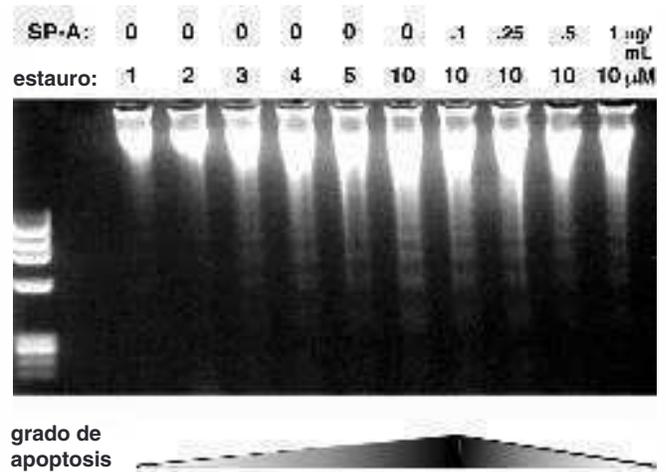


FIGURA 1-35

Fragmentación del DNA en la apoptosis. Electroforesis en gel de agarosa del DNA aislado a partir de células epiteliales pulmonares tratadas con distintas concentraciones de estaurosporina, que induce la apoptosis, y con diferentes cantidades de proteína-A tensioactiva (SP-A), que protege a las células frente a la apoptosis. El esquema inferior ilustra la magnitud de la apoptosis observada en estas células en función de las concentraciones de estos dos agentes. Con concentraciones bajas de estaurosporina, o concentraciones elevadas de SP-A, el DNA genómico aparece poco fragmentado, por lo que permanece en la parte superior del gel. Por el contrario, la división internucleosómica del DNA, característica de la apoptosis, se refleja en los múltiples fragmentos de DNA genómico que se disponen en intervalos regulares, parecidos a una escalera. Este fenómeno se denomina «escalonamiento».

demostración del «escalonamiento» nucleosómico. Este patrón prácticamente diagnóstico de degradación del DNA, característico de la muerte celular por apoptosis, se debe a la separación del DNA cromosómico de los nucleosomas por las endonucleasas activadas. Como los nucleosomas ocupan espacios regulares a lo largo del genoma, cuando los fragmentos de DNA celular se separan mediante electroforesis, puede verse un patrón de bandas periódicas (Fig. 1-35).

También se utilizan otros métodos para detectar y cuantificar la apoptosis. Uno de ellos es el análisis TUNEL (*terminal deoxyribonucleotidyl transferase [TdT]-mediated dUTP-digoxigenin nick end labeling*), en el que la TdT transfiere un nucleótido fluorescente a puntos de roturas expuestos del DNA. Las células apoptóticas que incorporan el nucleótido marcado se visualizan con un microscopio de fluorescencia o con citometría de flujo. El contenido diploide de las células apoptóticas que han expulsado una parte del DNA es inferior al normal. La medición automatizada de la cantidad de DNA de las células individuales con un citómetro de flujo reproduce la distribución de la población según su contenido en DNA (citofluorografía). Otros métodos para detectar la apoptosis dependen de la cuantificación de las formas activadas de las enzimas que intervienen en la señalización de esta vía, entre ellas las proteínas nucleares PARP y lamina A.

En resumen, las células se encuentran en equilibrio entre la supervivencia y la apoptosis, y su destino depende del balance entre poderosas fuerzas intracelulares y extracelulares, cuyas señales actúan constantemente sobre ellas, contrarrestándose unas a otras. En muchos casos, la apoptosis es un mecanismo programado de autoprotección que conduce a la célula al suicidio cuando se considera que su supervivencia será nociva para el organismo. En otros casos, la apoptosis es un proceso patológico que contribuye a muchos trastornos y que forma parte de las enfermedades degenerativas. Por tanto, la manipulación farmacológica de la apoptosis es una frontera activa para el desarrollo farmacológico.

ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

La vejez es una consecuencia de la civilización y una situación que rara vez se encuentra en el reino animal o en las sociedades primitivas. Desde una perspectiva evolutiva, el proceso de envejecimiento presenta dificultades conceptuales. Puesto que los animales salvajes no alcanzan su longevidad máxima, ¿cómo se ha producido el desarrollo evolutivo de la longevidad? Las consecuencias del envejecimiento surgen después del período reproductor, por lo que no influyen en la evolución.

El envejecimiento debe distinguirse de la mortalidad, por una parte, y de la enfermedad, por otra. La muerte es un acontecimiento aleatorio; una persona vieja que no sucumba a la causa más frecuente de muerte fallecerá a causa de la segunda, la tercera, o a la décima más común. Aunque la mayor vulnerabilidad a la enfermedad de las personas ancianas es un problema interesante, la enfermedad es, en sí misma, un proceso totalmente distinto al envejecimiento.

La esperanza de vida máxima no ha cambiado

Hace milenios, el salmista que vivía en una era de civilización alfabetizada cantó una esperanza de vida de 70 años, que con vigor podría extenderse hasta los 80. Por el contrario, se calcula que la edad habitual de la muerte de los seres humanos del Neolítico oscilaba en torno a los 20 ó 25 años, y aun hoy, la esperanza de vida media en algunas regiones del mundo es apenas 10 años mayor.

La diferencia entre los seres humanos que habitan en entornos primitivos y civilizados es análoga a la que se observa entre los animales cuando están en su hábitat natural o en los zoológicos (Fig. 1-36). En los animales salvajes, tras la mortalidad elevada inicial durante la maduración, se observa una disminución lineal progresiva de la supervivencia que acaba en la esperanza de vida máxima para cada especie. Esta disminución constante del número de animales maduros no depende de su envejecimiento, sino que más bien se debe a acontecimientos esporádicos tales como encuentros con depredadores, traumatismos accidentales, infecciones, inanición, etc. Por otra parte, la supervivencia en el ambiente protegido de un zoológico se caracteriza por un desgaste lento hasta llegar a una edad avanzada, momento en el que la brusca disminución de la población puede atribuirse al proceso de envejecimiento. **Es interesante señalar que un ambiente protegido no altera de forma significativa la esperanza de vida máxima de una especie.** Los estudios sobre la mortalidad del ser humano llegan a conclusiones

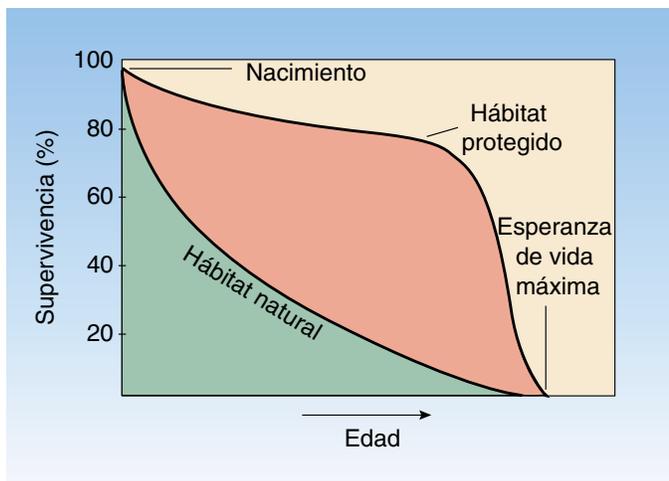


FIGURA 1-36 Esperanza de vida de los animales en su medio natural, comparada con la registrada en un hábitat protegido. Obsérvese que la esperanza de vida máxima es la misma en las dos curvas.

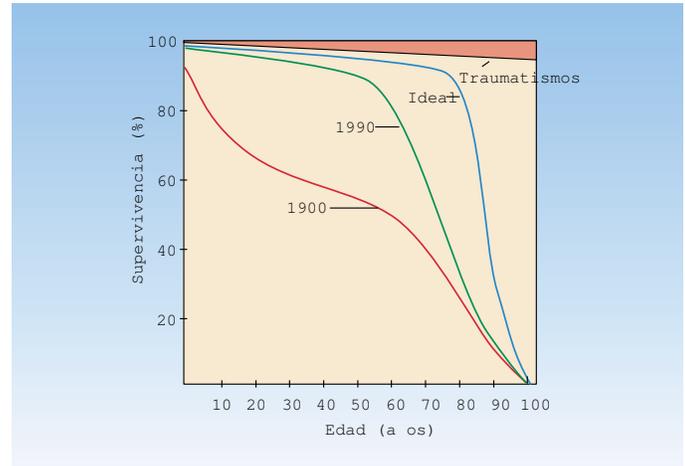


FIGURA 1-37 Esperanza de vida humana ideal comparada con las cifras registradas en 1900 y en 1990. Obsérvese que también en todos los casos la esperanza de vida máxima es la misma.

parecidas (Fig. 1-37). Hace menos de un siglo, la inclinada pendiente lineal de la mortalidad de los adultos se debía principalmente a accidentes e infecciones aleatorias. Con el progreso de la seguridad y de la higiene, el desarrollo de los antibióticos y otros fármacos específicos, las transfusiones de sangre más seguras y los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos, la incidencia de la muerte en edades medias ha experimentado una disminución sustancial. La tasa de muerte ajustada a la edad en Estados Unidos descendió un 40% desde los años 1970, y en 2002, la esperanza de vida al nacer era de 80 años para las mujeres blancas, y de 75 años para los varones blancos. A los 50 años, la esperanza de vida era, respectivamente, de otros 32 y 28 años.

Sin embargo, la curva de mortalidad de las edades avanzadas sigue siendo inclinada y la esperanza máxima de vida humana permanece estabilizada en unos 110 años. ¿Qué sucedería si se lograra eliminar las enfermedades asociadas al envejecimiento, como las enfermedades cardiovasculares y el cáncer? Tales logros conducirían a una **curva de supervivencia ideal** (véase la Fig. 1-37), en la que sólo se produciría un modesto aumento de la esperanza de vida media. Un largo período de buena salud y baja tasa de mortalidad iría seguido, inevitablemente, de un aumento brusco de la mortalidad debido al propio envejecimiento; desde un punto de vista práctico, la esperanza de vida sigue aproximándose a los 100 años. Teniendo en cuenta la esperanza de vida actual, la prevención o la curación de las causas de muerte prematura tendrán escaso impacto sobre la longevidad media.

¿Por qué las mujeres viven más que los varones? La relación varón-mujer es de 106:100 al nacer, pero a partir de ese momento, la supervivencia es mayor en las mujeres que en los varones de cualquier edad, de forma que a los 75 años, la relación varón-mujer es 2:3. Conviene señalar que la mayor longevidad femenina es casi universal en el reino animal. En el plano celular, las células somáticas con genotipo femenino no son más fuertes que las de patrón masculino. Los factores que intervienen en la diferencia de la longevidad media humana son la mayor tasa de mortalidad masculina por causas violentas, y una mayor susceptibilidad a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la cirrosis en las edades media y avanzada. Las diferencias históricas entre los dos sexos en cuanto al tabaquismo y al consumo de alcohol son también importantes para la diferencia de longevidad. De hecho, se ha calculado que sólo el tabaco es el responsable de un diferencial sexual de longevidad al nacer de 4 a 7 años. Es decir, que si los varones eludieran estos peligros, la diferencia de longevidad entre los sexos se reduciría progresivamente a medida que avanzara la edad, hasta llegar a sólo 1 año a partir de los 85.

Modificaciones funcionales y estructurales que acompañan al envejecimiento

Los efectos insidiosos del envejecimiento pueden detectarse en personas que, por lo demás, están sanas. Los mayores saltos de imaginación efectuados por físicos y matemáticos teóricos son competencia casi exclusiva de la juventud, y en su cuarto decenio de vida, un atleta puede ser considerado un «viejo». Incluso en ausencia de enfermedades o alteraciones vasculares concretas, al comenzar el cuarto decenio de la vida se inicia el declive progresivo de muchas funciones fisiológicas (Fig. 1-38), entre ellas parámetros tan fáciles de medir como la fuerza muscular, la reserva cardíaca, el tiempo de conducción nerviosa, la capacidad vital pulmonar, la filtración glomerular y la elasticidad vascular. Este deterioro funcional va acompañado de modificaciones estructurales. La masa magra del cuerpo disminuye, y la proporción de grasa aumenta. Los componentes de la matriz del tejido conjuntivo comienzan a establecer enlaces cruzados. El pigmento lipofuscina («de desgaste») se acumula en órganos tales como el encéfalo, el corazón y el hígado.

Las características más notables del envejecimiento son tanto una disminución de la capacidad funcional basal como una reducción de la capacidad de adaptación al estrés ambiental. Aunque el pulso en reposo no cambia, con la edad disminuye el máximo aumento con el ejercicio y el tiempo necesario para volver a una frecuencia cardíaca normal se prolonga. De igual forma, los ancianos muestran una alteración de la respuesta adaptativa a la ingesta de hidratos de carbono. Su glucemia en ayunas suele ser normal cuando se compara con la de las personas más jóvenes, pero el ascenso de la glucemia tras una comida rica en hidratos de carbono es mayor, y su descenso es más lento.

La base celular del envejecimiento se estudia en cultivos

Aunque las bases biológicas del envejecimiento siguen siendo oscuras, se admite que para dilucidarlas, al igual que en todas las condiciones patológicas, debe investigarse el nivel celular. Se han propuesto varias teorías sobre el envejecimiento celular, pero las pruebas aducidas por cada una de ellas son, en el mejor de los casos, indirectas y, a menudo, proceden de datos obtenidos de cultivos celulares. Una teoría adecuada debe ser parsimoniosa, compatible con las diferencias específicas de las especies en lo que se refiere a la esperanza de vida, y compatibles con el hecho de que la mayoría de las células que no entran en el ciclo celular, como las neuronas y los miocitos, sufren un declive funcional lineal y relativamente uniforme con la edad. En la exposición siguiente, se revisan las principales consideraciones sobre este discutido campo de la investigación.

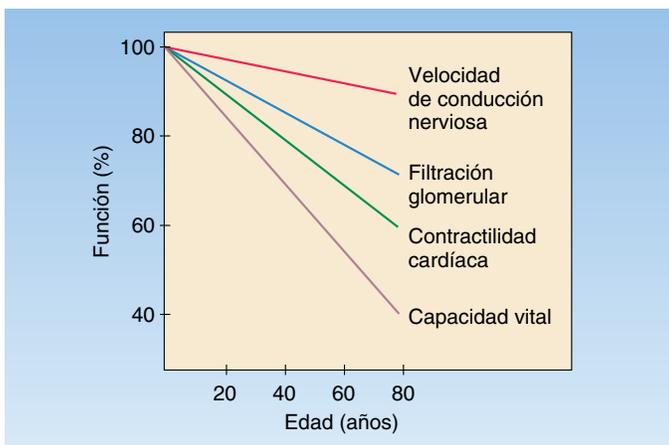


FIGURA 1-38 Disminución de la capacidad fisiológica humana en función de la edad.

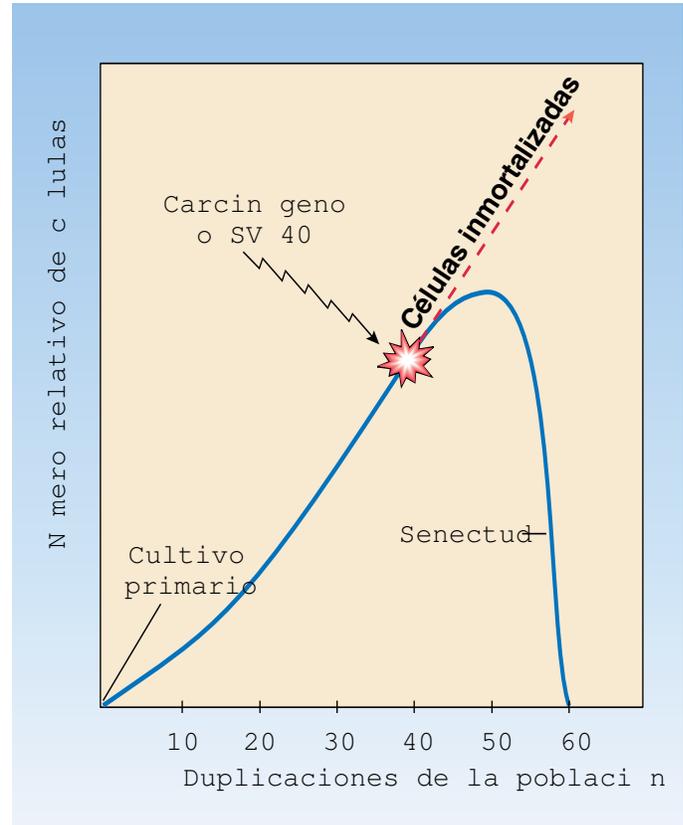


FIGURA 1-39 Senescencia celular de los fibroblastos humanos cultivados. Número de células cultivadas en función del número de las duplicaciones de la población. Tras unas 50 duplicaciones, las células dejan de dividirse y el cultivo muere. Sin embargo, si un virus o una sustancia química transforman a las células, no se observará senectud celular, pues las células se habrán «inmortalizado» y continuarán dividiéndose de forma indefinida.

El apoyo al concepto de que la esperanza de vida tiene una base genética procede de estudios sobre células que se replican en cultivos de tejido. A diferencia de las células cancerosas, las normales que se mantienen en cultivo no tienen una capacidad de replicación ilimitada. Los fibroblastos humanos cultivados sufren alrededor de 50 duplicaciones de población, y después se detienen de forma irreversible en la fase G₁ del ciclo celular, sin dividirse más (Fig. 1-39). Cuando las células se exponen a un virus oncogénico (p. ej., SV40) o a un carcinógeno químico, continúan replicándose y se transforman, en cierto sentido, en inmortales. En varias especies se ha descrito una correlación aproximada entre el número de duplicaciones de la población de fibroblastos y la esperanza de vida. Por ejemplo, el número de duplicaciones de los fibroblastos de rata es considerablemente menor que en el ser humano. Además, las células procedentes de personas con un síndrome de envejecimiento precoz del tipo de la progeria (véase más adelante), también muestran un número mucho menor de duplicaciones de la población *in vitro*.

No existe una modificación demostrable *in vivo* relacionada con el envejecimiento de la capacidad de replicación de las células que tienen un ciclo celular rápido (p. ej., células epiteliales del intestino). Por tanto, estamos ante la aparente paradoja de que las células que se replican en cultivo tienen una esperanza de vida limitada, mientras que, al parecer, el envejecimiento *in vivo* afecta sobre todo a la capacidad funcional de las células que ya han hecho la mitosis. En otras palabras, las personas no envejecen porque las células de su aparato digestivo o de su sistema hematopoyético dejen de replicarse. Sin embargo, si se admite que una de las funciones de las células *in vitro* es la proliferación, deberá aceptarse que, sin

duda, esta capacidad funcional está muy disminuida y en muchos estudios se utilizan células cultivadas como modelo para la investigación del envejecimiento.

En la mitología griega, los descendientes de uniones entre dioses inmortales y seres humanos mortales, como Hércules, también eran mortales. De igual forma, la senectud celular *in vitro* es un rasgo genético que parece ser dominante. La prueba de ello es la demostración de que los híbridos entre células humanas normales *in vitro*, que muestran un número limitado de divisiones celulares, y células immortalizadas con una capacidad de división indefinida, envejecen. Este hallazgo demuestra la superioridad de la senectud sobre la inmortalidad. En varios cromosomas humanos se han identificado genes relacionados con el envejecimiento replicativo, pero por el momento no se conocen las funciones precisas que codifica cada uno de ellos.

Telomerasa y senectud

Una atractiva explicación del envejecimiento celular *in vitro* se centra en los elementos genéticos situados en el extremo de los cromosomas, a los que se denomina *telómeros*. Están formados por secuencias cortas y repetidas de nucleótidos (TTAGGG en los vertebrados), de tamaño variable entre 70 en *Tetrahymena* y 2000 en el ser humano. Como la DNA polimerasa no puede copiar toda la línea de los cromosomas hasta su extremo, los telómeros tienden a acortarse con cada división celular, hasta alcanzar una disminución crítica de su tamaño que interfiere con la replicación. Además, el estrés oxidativo induce una lesión en el DNA telomérico de cadena única, defecto que no puede repararse en los telómeros.

Para superar este problema de «replicación terminal», la mayoría de las células eucariotas usan una enzima de tipo ribonucleoproteína denominada *telomerasa*, que puede ampliar los extremos de los cromosomas. Este hallazgo llevó a proponer que el acortamiento de los telómeros actuaría como un reloj molecular («replímetro»), inductor de la senectud tras un número definido de divisiones celulares *in vitro*. En este contexto, la expresión ectópica de telomerasa invierte el fenómeno de senescencia. Cuando se consigue la immortalización de las células *in vitro*, se comprueba también la actividad de la telomerasa.

La senescencia funciona también como mecanismo oncosupresor, pues limita la capacidad de replicación de las células *in vivo*. Este concepto implica que la senectud replicativa relacionada con el acortamiento de los telómeros no ha evolucionado para producir el envejecimiento, sino que es, más bien, una característica accidental de un dispositivo biológico de función oncosupresora. Por tanto, el acortamiento de los telómeros hasta una longitud crítica activa al sistema de punto de comprobación dependiente de p53 en el ciclo celular. Los ratones mutantes con una forma de p53 activada muestran una aparición precoz de fenotipos asociados al envejecimiento, tales como acortamiento de la esperanza de vida, atrofia generalizada de los órganos, osteoporosis, y disminución de la tolerancia a distintos tipos de estrés. Estos datos concuerdan con la observación de que los ratones mutantes que carecen de telomerasa tienen concentraciones elevadas de p53 activada, y también una longevidad menor y fenotipos asociados a una senectud precoz. Parece que el acortamiento de los telómeros activa así mismo a otros genes oncosupresores y se acepta que los inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina (p16, p21 y p27) son los efectores clave del envejecimiento replicativo. Se han obtenido igualmente datos que sugieren una vía de terminación del crecimiento en el ser humano independiente de los telómeros. Con esta base, las hipótesis actuales sostienen que la terminación del crecimiento suprime la tumorigénesis, pero que los cambios funcionales contribuyen al envejecimiento.

Factores genéticos que influyen en el envejecimiento

Los invertebrados, incluidos los nematodos y las moscas, representan un grado de complejidad biológica superior al conseguido en los cultivos de tejidos. Los cortos tiempos de generación de estos organismos permiten estudiar las influencias genéticas sobre el envejecimiento y la longevidad.

Caenorhabditis elegans es un gusano en el que se han identificado mutaciones de un solo gen que amplían la esperanza de vida. Una variedad de estas mutaciones (las mutaciones *Age*) amplía la longevidad del nematodo en hasta cinco veces, un incremento mayor del observado en cualquier otro modelo. Por ejemplo, las llamadas mutaciones reloj (*clk*) reducen la velocidad de gran parte de las funciones relacionadas con el índice metabólico general (progresión del ciclo celular, natación, bombeo de alimentos, etc.). Las mutaciones *Age* también confieren resistencia frente a factores estresantes, tanto ambientales (extrínsecos) como intrínsecos, entre ellos los radicales libres de oxígeno, el shock por calor, y la radiación ultravioleta. Así pues, los genes que prolongan la vida de *C. elegans* parecen actuar recortando la acumulación de «lesiones» celulares capaces de alterar los mecanismos de la homeostasis y, por tanto, de acortar la esperanza de vida.

En experimentos con *Drosophila* resulta fácil obtener cepas longevas, usando las moscas de mayor edad como progenitoras. En estos estudios, la mejor salud de las moscas viejas se asocia a una «negociación», por la que las moscas jóvenes tienen una forma física peor, puesta de manifiesto por su menor actividad y fertilidad, en comparación con los insectos originales. Por tanto, la población debió tener un conjunto de alelos que determinaban una forma física mejor en la juventud y un deterioro de la misma a edades más avanzadas, fenómeno denominado «pleiotropía antagonista». Esta doctrina se aplica también a la protección frente al cáncer por mecanismos oncosupresores a costa del fomento de los procesos de envejecimiento.

Enfermedades de envejecimiento prematuro

En el ser humano, la modesta correlación de longevidad entre personas emparentadas y la excelente concordancia de la esperanza de vida entre gemelos idénticos llevó a aceptar el concepto de que los factores genéticos influyen en el envejecimiento. La existencia de enfermedades hereditarias asociadas a un envejecimiento prematuro respalda esta idea. Todo el proceso del envejecimiento se condensa en un síndrome genético llamado **progeria** de Hutchinson-Guilford, con una esperanza de vida inferior a 10 años, y caracterizado por manifestaciones tales como calvicie de patrón masculino, cataratas y cardiopatía isquémica. Por el momento, no se conocen las bases biológicas de esta enfermedad.

El **síndrome de Werner (SW)** (Fig. 1-40) es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por cataratas precoces, caída del cabello, atrofia de la piel, osteoporosis y aterosclerosis. Los afectados corren también mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer y suelen fallecer hacia el quinto decenio de sus vidas, como consecuencia de un cáncer o de una enfermedad cardiovascular. El fenotipo de los pacientes con SW refleja un envejecimiento prematuro. El gen del SW, localizado en el brazo corto del cromosoma 8, codifica una DNA helicasa, enzima que desenrolla los dúplex de DNA para permitir el acceso al molde a las proteínas que se unen al DNA. Por tanto, las helicasas son esenciales para el mantenimiento de la estabilidad genómica. Las células de los pacientes con SW muestran deleciones, inversiones y translocaciones recíprocas de los cromosomas (véase el Capítulo 6). Se cree que el envejecimiento prematuro de esta enfermedad se debe a la acumulación progresiva de lesiones genéticas, con las consiguientes pérdidas funcionales.

El envejecimiento podría estar relacionado con la acumulación de alteraciones somáticas

El estrés oxidativo es una consecuencia invariable de la vida en una atmósfera rica en oxígeno. Una hipótesis importante sostiene que la pérdida de función característica del envejecimiento se debe a la acumulación progresiva e irreversible de lesiones oxidativas. Estas lesiones se manifestarían como 1) peroxidación de los lípidos de las membranas, 2) modificaciones del DNA (roturas de la cadena, alteraciones de bases, enlaces cruzados DNA-proteínas) y 3) oxidación de las proteínas (pérdida de grupos sulfhidrilo, carbonilación). En las células normales, el estrés oxidativo no es trivial,



FIGURA 1-40
Progeria. Niña de 10 años con las características típicas del envejecimiento prematuro asociado a la progeria.

pues hasta el 3% del consumo total de oxígeno se destina a la generación de aniones superóxido y de peróxido de hidrógeno. Se calcula que una sola célula sufre alrededor de 100 000 agresiones diarias a su DNA por parte de los radicales libres de oxígeno, y que en cualquier momento, 10% de las moléculas proteicas están modificadas por complejos carbonilo. Así pues, las defensas antioxidantes no son totalmente eficientes y la lesión oxidativa progresiva de la célula podría ser responsable, al menos en parte, del proceso de envejecimiento.

La velocidad de generación de especies de oxígeno reactivas es proporcional a la velocidad global del metabolismo de un organismo. La teoría de que el envejecimiento está relacionado con el estrés oxidativo se basa en varias observaciones: 1) los animales de mayor tamaño suelen tener esperanzas de vida superiores que los más pequeños, 2) la velocidad metabólica es inversamente proporcional al tamaño corporal (cuanto mayor es un animal, más lento es su metabolismo) y 3) la generación de especies de oxígeno activadas es inversamente proporcional al tamaño del cuerpo.

Los experimentos realizados con *Drosophila*, en los que la sobreexpresión de los genes de la SOD o la catalasa prolongan de forma significativa la esperanza de vida, confieren importancia al estrés oxidativo como génesis del envejecimiento. Además, como se señaló anteriormente, la práctica totalidad de los gusanos y las moscas longevos presentan defensas antioxidativas mayores. También se ha descrito que la actividad de la SOD en el hígado de distintos primates es directamente proporcional a la esperanza de vida máxima. La demostración de que la lesión oxidativa de los lípidos, las proteínas y el DNA en los animales viejos es un dato adicional favorable a la correlación entre la lesión oxidativa y el envejecimiento.

Otra prueba del aumento progresivo de la lesión oxidativa con el envejecimiento es el depósito del pigmento lipofusina, sobre todo en las células posmitóticas de órganos como el encéfalo, el corazón y el hígado. Este pigmento pardo se acumula en los lisosomas y contiene productos de la peroxidación de los ácidos grasos insaturados. Aunque esta acumulación no produce alteraciones funcionales directas, se ha propuesto que la presencia del pigmento reflejaría la peroxidación continua de los lípidos de las membranas celulares, debida a la insuficiencia de las defensas frente al estrés provocado por el oxígeno activado.

De igual forma, se ha propuesto que la lesión oxidativa de las mitocondrias desempeñaría también un papel importante en el envejecimiento. La respiración aeróbica de las mitocondrias es la fuente principal de especies de oxígeno reactivas en la célula. El DNA mitocondrial es muy sensible a la lesión producida por el radical hidroxilo y, progresivamente, a lo largo de la vida humana se producen más de 100 deleciones distintas del DNA. A su vez, estos defectos del DNA podrían dar lugar a nuevos aumentos de la generación de especies tóxicas de oxígeno en las mitocondrias, con la consiguiente creación de un círculo vicioso.

Desde hace más de medio siglo se sabe que la **restricción calórica** en los roedores y otras especies inferiores aumenta la longevidad. Sin embargo, esta prolongación de la esperanza de vida mediante la restricción calórica no se ha confirmado en los primates ni en el ser humano. Según ciertos estudios, la ampliación de la esperanza de vida en los roedores mediante restricción calórica se asocia a un esta-

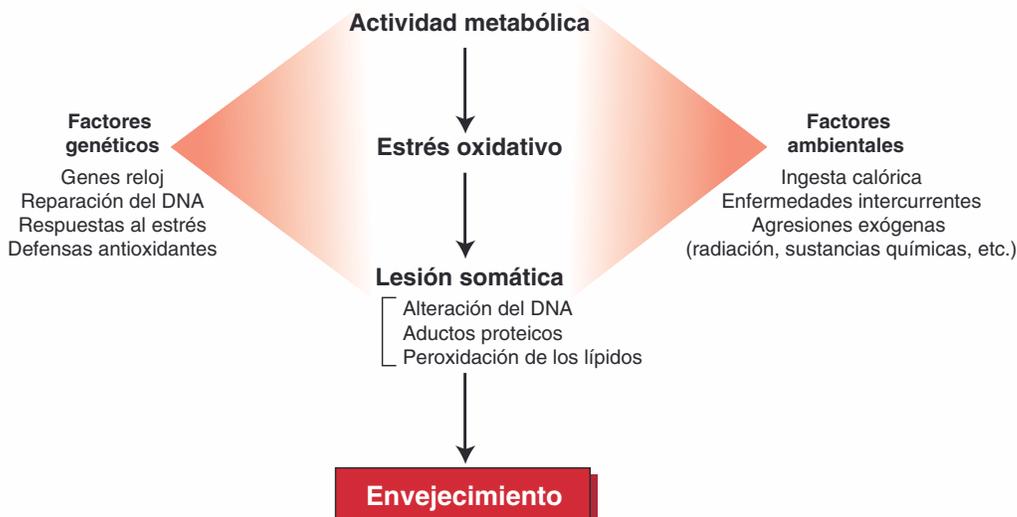


FIGURA 1-41
Factores que influyen en el desarrollo del envejecimiento biológico.

do hipometabólico, análogo al efecto de la mutación «reloj» en *C. elegans*. En estos animales sometidos a restricción calórica, el aumento, relacionado con la edad, de la velocidad de generación de especies de oxígeno reactivas en las mitocondrias está amortiguado, la acumulación de lesiones oxidativas es menor, y hay menos signos de peroxidación de lípidos y de alteraciones oxidativas de las proteínas.

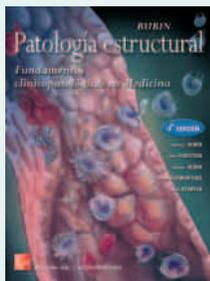
Resumen de las hipótesis sobre el envejecimiento

Una vez superado el período reproductor, la evolución pierde el interés por el individuo y abandona al organismo a los acontecimientos frente a los cuales la naturaleza no proporciona protección. Como se expuso anteriormente, la doctrina de la pleiotropía antagonista postula la existencia de genes que son beneficiosos durante el desarrollo y el período reproductor, pero que ejercen influencias funestas en las etapas posteriores de la vida. La hipótesis alternativa de la acumulación de mutaciones sostiene que la supresión evolutiva de los genes que son peligrosos para los individuos jóvenes de una especie crea una presión que favorece a los alelos que retrasan la consecución de un fenotipo nocivo hasta pasado el período reproductor. Por último, la principal teoría no genética defiende que es la simple acumulación de varias lesiones celulares la que termina por conducir a la senectud. Los datos de que hoy se dispone indican que todas estas hipótesis podrían no ser incompatibles entre sí y que todos los mecanismos postulados podrían contribuir al envejecimiento (Fig. 1-41). Según este concepto, aunque el envejecimiento está sometido en cierto modo al control genético, **es poco probable que exista un programa genético predeterminado de envejecimiento**. Lo más probable es que los efectos combinados de varios genes acaben por dar lugar a la acumulación de mutaciones somáticas, deficiencias de la reparación del DNA, acopio de lesiones oxidativas de las macromoléculas, y otros efectos diversos de la función celular, todo lo cual culminaría en la insuficiencia progresiva de los mecanismos homeostáticos característica del envejecimiento. Como dijo Maimónides «Las fuerzas que actúan al nacer y durante la existencia temporal del hombre son las mismas que actúan para su destrucción y muerte».

LECTURAS RECOMENDADAS

- Baldwin KM, Haddad F: Skeletal muscle plasticity: cellular and molecular responses to altered physical activity paradigms. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 81:540-51, 2002.
- Bohr VA: Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radical Biology & Medicine*. 32:804-12, 2002.
- Copin MC, Buisine MP, Devisme L, Leroy X, Escande F, Gosselin B, Aubert JP, Porchet N: Normal respiratory mucosa, precursor lesions and lung carcinomas: differential expression of human mucin genes. *Frontiers in Bioscience*. 6:D1264-75, 2001.
- Faragher RG: Cell senescence and human aging: where's the link? *Biochemical Society Transactions*. 28:221-6, 2000.
- Granger MP, Wright WE, Shay JW: Telomerase in cancer and aging. *Critical Reviews in Oncology-Hematology*. 41:29-40, 2002.
- Greider CW: Cellular responses to telomere shortening: cellular senescence as a tumor suppressor mechanism. *Harvey Lectures*. 96:33-50, 2000-2001.
- Harkema JR, Wagner JG: Non-allergic models of mucous cell metaplasia and mucus hypersecretion in rat nasal and pulmonary airways. *Novartis Foundation Symposium*. 248:181-97, 2002.
- Henry CJ: Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*. 54 Suppl 3577-91, 2000.
- Higami Y, Shimokawa 1: Apoptosis in the aging process. *Cell & Tissue Research*. 301:125-32, 2000.
- Hodes Rj, Hathcock KS, Weng NP. Telomeres in T and B cells. *Nature Reviews. Immunology*. 2:699-706, 2002.
- Holleyman CR, Larson DF. Apoptosis in the ischemic reperfused myocardium. *Perfusion*. 16:491-502, 2001.
- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC: Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annual Review of Medicine*. 54:131-52, 2003.
- Jaeschke H: Molecular mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and preconditioning. *American journal of Physiology-Gastrointestinal & Liver Physiology* 284:G15-26, 2003.
- Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML: The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology Letters*. 144:279-88, 2003.
- Jassem W, Fuggle SV, Rela M, Koo DD, Heaton ND: The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury. *Transplantation*. 73:493-9, 2002.
- Jenkins GJ, Doak SH, Parry JM, D'Souza FR, Griffiths AP, Baxter JN: Genetic pathways involved in the progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma. *British journal of Surgery*. 89:824-37, 2002.
- Karninski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial Wj: Oxidative stress and neutrophil activation-the two keystones of ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 86:41-59, 2002.
- Kolesnick R, Fuks Z: Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene*. 22:5897-906, 2003.
- Kowald A: The mitochondrial theory of aging. *Biological Signals & Receptors*. 10:162-75, 2001.
- Lalu MM, Wang W, Schulz R: Peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Heart Failure Reviews*. 7: 359-69, 2002.
- Lawen A: Apoptosis-an introduction. *Bioessays*. 25:888-96, 2003.
- Li C, Jackson RM: Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 282:C227-41, 2002.
- Liaudet L, Szabo G, Szabo C: Oxidative stress and regional ischemia-reperfusion injury: the peroxynitrite- poly(ADP-ribose) polymerase connection. *Coronary Artery Disease*. 14:115-22, 2003.
- McBride WH, Iwamoto KS, Sy1juasen R, Pervan M, Pajonk F: The role of the ubiquitin/proteasome system in cellular responses to radiation. *Oncogene*. 22:5755-73, 2003.
- Mentzer RM Jr., Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M: Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Annals of Thoracic Surgery*. 75:S700-8, 2003.
- Murphy E, Cross HR, Steenbergen C: Is Na/Ca exchange during ischemia and reperfusion beneficial or detrimental? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 976:421-30, 2002.
- Nieminen AL: Apoptosis and necrosis in health and disease: role of mitochondria. *International Review of Cytology*. 224:29-55, 2003.
- Ostler EL, Wallis CV, Sheerin AN, Faragher RG: A model for the phenotypic presentation of Werners syndrome. *Experimental Gerontology*. 37:285-92, 2002.
- Piper HM, Meuter K, Schafer C: Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Annals of Thoracic Surgery*. 75:5644-8, 2003.
- Rensing L, Meyer-Grahe U, Ruoff P: Biological timing and the clock metaphor: oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiology International*. 18:329-69, 2001.
- Ryazanov AG, Nefsky BS: Protein turnover plays a key role in aging: *Mechanisms of Ageing & Development*. 123:20713, 2002.
- Sack MN, Yellon DM: Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 41:1404-7, 2003.
- Salvemini D, Cuzzocrea S: Superoxide, superoxide dismutase and ischemic injury. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 3:886-95, 2002.
- Saretzki G, Von Zglinicki T: Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 959:24-9, 2002.
- Sax JK, El-Deiry WS: p53 downstream targets and chemosensitivity. *Cell Death & Differentiation*. 10:413-7, 2003.
- Schmidt-Ullrich RK, Dent P, Grant S, Mikkelsen RB, Valerie K: Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiation Research*. 153:245-57, 2000.
- Schultz DR, Harrington WJ Jr.: Apoptosis: programmed cell death at a molecular level. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 32:345-69, 2003.

RESUMEN DE CONTENIDO DE: Patología estructural de Rubin, 4ª ed.



- **CAPÍTULO 1** Lesión celular.
- **CAPÍTULO 2** Inflamación.
- **CAPÍTULO 3** Reparación, regeneración y fibrosis.
- **CAPÍTULO 4** Inmunopatología.
- **CAPÍTULO 5** Neoplasia.
- **CAPÍTULO 6** Enfermedades genéticas y del desarrollo.
- **CAPÍTULO 7** Trastornos hemodinámicos.
- **CAPÍTULO 8** Patología ambiental y nutricional.
- **CAPÍTULO 9** Enfermedades infecciosas y parasitarias.
- **CAPÍTULO 10** Vasos sanguíneos.
- **CAPÍTULO 11** El corazón.
- **CAPÍTULO 12** Aparato respiratorio.
- **CAPÍTULO 13** El aparato digestivo.
- **CAPÍTULO 14** El hígado y las vías biliares.
- **CAPÍTULO 15** El páncreas.
- **CAPÍTULO 16** El riñón.
- **CAPÍTULO 17** El tracto urinario inferior y el sistema reproductor masculino.
- **CAPÍTULO 18** El aparato genital femenino.
- **CAPÍTULO 19** La mama.
- **CAPÍTULO 20** Hematopatología.
- **CAPÍTULO 21** El sistema endocrino.
- **CAPÍTULO 22** Diabetes mellitus.
- **CAPÍTULO 23** La amiloidosis.
- **CAPÍTULO 24** La piel.
- **CAPÍTULO 25** Cabeza y cuello.
- **CAPÍTULO 26** Huesos y articulaciones.
- **CAPÍTULO 27** El músculo esquelético.
- **CAPÍTULO 28** El sistema nervioso.
- **CAPÍTULO 29** El ojo.
- **CAPÍTULO 30** Citopatología.

www.mcgraw-hill.com.mx

ARGENTINA, URUGUAY, PARAGUAY Y

BOLIVIA
Torre Alem Plaza
Av. L.N. Alem 855, piso 3
C1001AAD, Buenos Aires, Argentina
Tel: (54-11) 4891-2150
Fax (54-11) 4891-2151

CHILE

Carmencita Núm. 25, Oficina 51, Comuna de Las Condes, Santiago de Chile
Tel. (562) 661 3000
Fax (562)661 3020
martin_chueco@mcgraw-hill.com

COLOMBIA

McGraw-Hill Interamericana Colombia
Carrera 11 No. 93-46 Ofc. 301
Bogotá - Colombia
Tel: (571) 600 38 00 / 600 38 31
Fax: (571) 600 38 22 / 600 38 11
Rolando_padilla@mcgraw-hill.com

COSTA RICA

Curridabat, de Plaza Freses 500 N 100 E
Aptos Andrea # 2.
Tel. (506) 283-5561 / 253-3182
Fax. (506) 281-2878
jarturo_Fonseca@mcgraw-hill.com, Cel.
(506) 371-8791

ECUADOR

Avenida 6 de diciembre No. 37 - 351 y El telégrafo
Edificio García Ayala No.2, Piso 2, Ofc. 203
Quito - Ecuador
Tel. (009) 593 - 2 - 243 21 32 / 225 13 77
frank_monge@mcgraw-hill.com

EL SALVADOR

Información no disponible por el momento
roberto_navas@mcgraw-hill.com

ESPAÑA

Basauri,17 Edif. Valrealty
28023 Aravaca (Madrid) España
Tels: 91 180 31 59 / 902 92 90 19
Fax: 91 372 84 67
ccsalud@mcgraw-hill.com

GUATEMALA

11 calle 0-65, Sona 10, Edificio Vizcaya,3er. nivel Guatemala, Guatemala
Tel. (502) 332 8079 al 84
Fax. (502) 332 8114
mario_ruiz@mcgraw-hill.com

HONDURAS

Información no disponible por el momento
bertha_silva@mcgraw-hill.com

MÉXICO

Corp. Punta Santa Fe Torre A
Prolongación Paseo de la Reforma
No. 1015 - piso 17
Col. Desarrollo Santa Fe
C.P. 01376 Mexico D.F. Tel:(0155)1500 5050
Lada sin costo:01800 522 5010
mxcsalud@mcgraw-hill.com

NICARAGUA

Iglesia El Carmen ½ c. al norte. Clínica el Carmen 2do piso.
Managua, Nicaragua
Tel:(505) 268-3605, (505) 268-7433
Engels_hurtado@mcgraw-hill.com
Celular: (505) 875-2234

PANAMÁ

Calle 52 Elvira Méndez, Edificio Vallarino,
1 er. nivel, Panamá, República de Panamá
Tel. (507) 269 0111 / 269 7776
Fax (507) 269 2057
garleen_pastor@mcgraw-hill.com

PERÚ

Avenida Javier Prado Este, Núm. 996,
oficina 301,Edificio Capricornio San Isidro, Lima, Perú
Tel./Fax (511) 442 1232
eduardo_pardo@mcgraw-hill.com

PUERTO RICO

Ave. Muñoz Rivera Núm. 1121,Rio Piedras,
00925, Puerto Rico
Tel. (787) 751 2451 / 751 3451
Fax: (787) 764 1890
victor_coira@mcgraw-hill.com

REPÚBLICA DOMINICANA

Fantino Falco #48
Edif. Amelia González
Ens. Naco, Sto.. Dgo. Republica Dominicana
Telf. (809) 227-9267
Fax (809) 227-9406
rosa_imbert@mcgraw-hill.com

VENEZUELA

Av. Francisco de Miranda con Calle San Ignacio de Loyola, Torre Metálica, Piso 5
Chacao, Caracas, Venezuela
Telf. 0800 6247200
ramon_alvarez@mcgraw-hill.com