Muerte Celular y Necrosis

Dr. Rodrigo Klaassen

Cada célula es un verdadero universo, en este caso un microcosmo, en constante actividad, que se modifica en su estructura y función según sea la necesidad, para mantener un equilibrio o hemostasis. Si los requerimientos patológicos son mayores que la normalidad, la célula sufre una adaptación, que puede consistir en atrofia, hiperplasia o hipertrofia. Si la célula no puede responder a la injuria o stress mediante la adaptación se produce un daño o alteración celular, la cual puede ser reversible o irreversible.

Un buen ejemplo de lo anterior es lo que ocurre con el corazón; cuando éste está sometido a un stress como es la hipertensión arterial, se adapta, es decir se hipertrofia. Por otro lado, si se produce una hipoxia parcial por una oclusión coronaria incompleta y transitoria, la célula presentará alteraciones reversibles; o bien, si la oclusión es total y prolongada, la célula tendrá un daño irreversible.

Las causas que producen una injuria celular son variadas, siendo las más frecuentes e importantes la hipoxia, los agentes químicos, físicos y microbiológicos, las drogas, las reacciones inmunológicas, los defectos genéticos y las alteraciones nutricionales.

I. ALTERACIONES CELULARES REVERSIBLES O SUBLETALES

Se refieren a lesiones celulares que no significan un riesgo vital para la célula, pero que implican alteraciones funcionales, metabólicas y morfológicas importantes.

La alteración más común es el aumento de volumen celular o tumefacción celular, que se puede dividir, según la extensión o grado de lesiones y según sea el compartimento citoplasmático u organelo comprometido en tumefacción turbia, degeneración microvacuolar, degeneración hidrópica vacuolar y degeneración hidrópica vesicular

1. **Tumefacción turbia:** Fue descrita por primera vez por Rudolph Virchow, para indicar que algunos órganos como el hígado y el riñón estaban levemente aumentados de volumen (tumefactos) y opacos (turbios), especialmente en los pacientes fallecidos por enfermedades infecciosas graves (ver imagen Nº 1).

1

La tumefacción turbia se produce por una injuria que altera la regulación del volumen celular, es decir del mecanismo que controla la concentración de iones en el citoplasma. Esta regulación, particularmente del sodio, se produce en tres niveles:

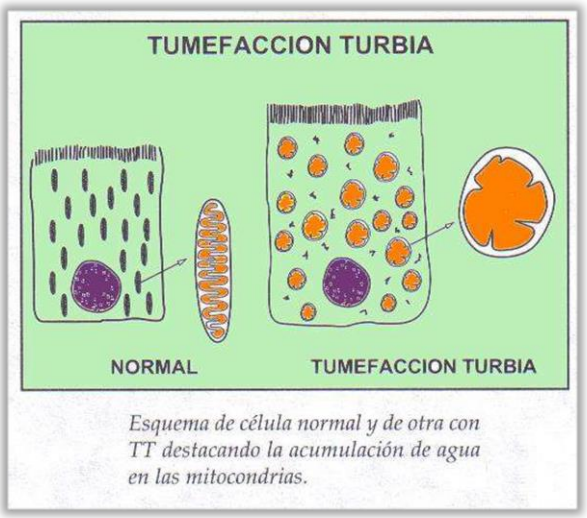
(1) la membrana citoplasmática,

(2) la bomba de sodio de la membrana citoplasmática y

(3) aporte de adenosin trifosfato (ATP).

La membrana citoplasmática impide la entrada del sodio y el escape del potasio. Esta barrera es imperfecta, y esta debilidad relativa al ion sodio permite la entrada pasiva de éste a la célula. Para compensar esto, la bomba de la membrana citoplasmática expele el sodio fuera de la célula, y su funcionamiento requiere de la energía de ATP.

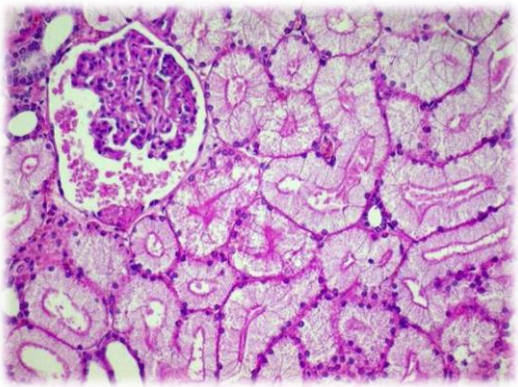
Diversas noxas pueden alterar este delicado equilibrio, (1) aumentando la permeabilidad de la membrana citoplasmática al sodio, excediendo la capacidad de la bomba para expeler el sodio; (2) dañando la bomba directamente; o (3) interfiriendo con la síntesis de ATP. Así, la acumulación del sodio dentro de la célula lleva a un aumento del contenido de agua intracelular para mantener el equilibrio osmótico, con lo cual la célula se pone tumefacta, se hincha, sufriendo lo que se conoce como oncosis. La acumulación de agua, en la tumefacción turbia, se produce a nivel de las mitocondrias (ver imagen Nº 2).



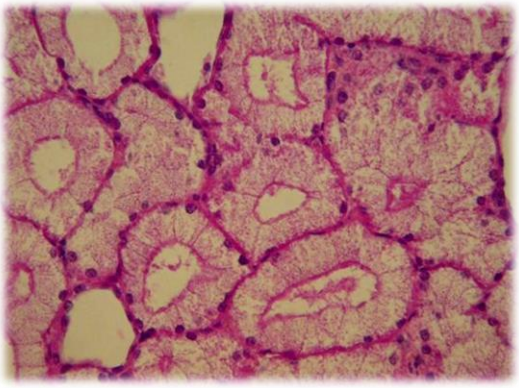
Esquema de célula normal y de otra con TT destacando la acumulación de agua en las mitocondrias.

2

Microscópicamente se observa oncosis, es decir aumento del volumen celular o tumefacción, (ver imagen Nº 3) y opacidad o turbidez del citoplasma por la presencia de gránulos en el citoplasma, que corresponden a las mitocondrias afectadas (ver imagen Nº 4).



3

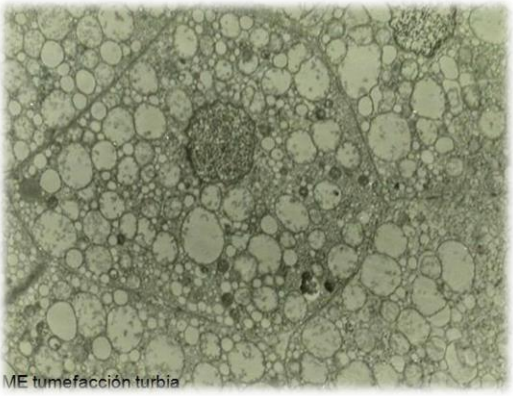


4

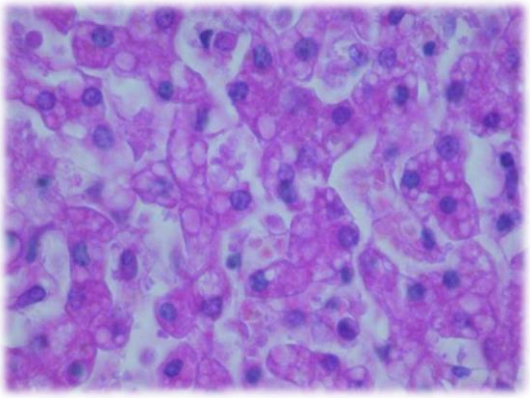
2. Degeneración microvacuolar: la persistencia de la causas de la tumefacción turbia lleva a daños más graves en la célula, pero aún reversibles, como la degeneración microvacuolar, en

que la acumulación de agua mitocondrial produce la rotura de las crestas mitocondriales o cristolisis, con aumento del tamaño mitocondrial de hasta cinco veces el tamaño normal. Esta lesión mitocondrial solo se puede observar con el microscopio electrónico; es una lesión más grave pero aún reversible (ver imagen Nº 5).

3. Degeneración hidrópica vacuolar: Corresponde a una acumulación de agua en el retículo endoplásmico, la que se observa al microscopio de luz en forma de pequeñas, medianas o grandes vacuolas. En esta etapa el daño es avanzado pero aún reversible (ver imagen Nº 6).

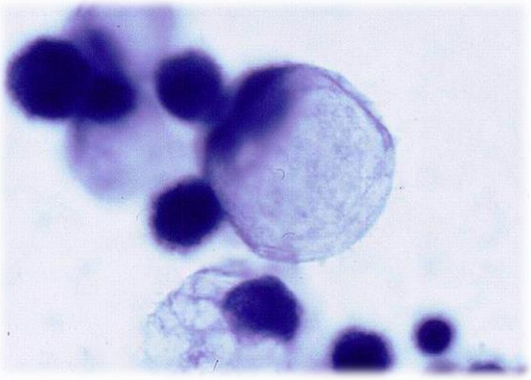


5



6

4. Degeneración hidrópica vesicular: cuando la noxa persiste y el daño celular es mayor, la lesión se hace irreversible, con roturas de las membranas de organelos como mitocondrias y del retículo endoplásmico, lo que se observa al microscopio de luz como un gran espacio vacío, es la degeneración hidrópica vesicular, en que todo el citoplasma es una sola vesícula de agua. El núcleo puede presentar alteraciones importantes y habitualmente hay signos de necrosis. En esta etapa el daño es irreversible (ver imagen Nº 7).



7

II. ALTERACIONES CELULARES IRREVERSIBLES: MUERTE CELULAR.

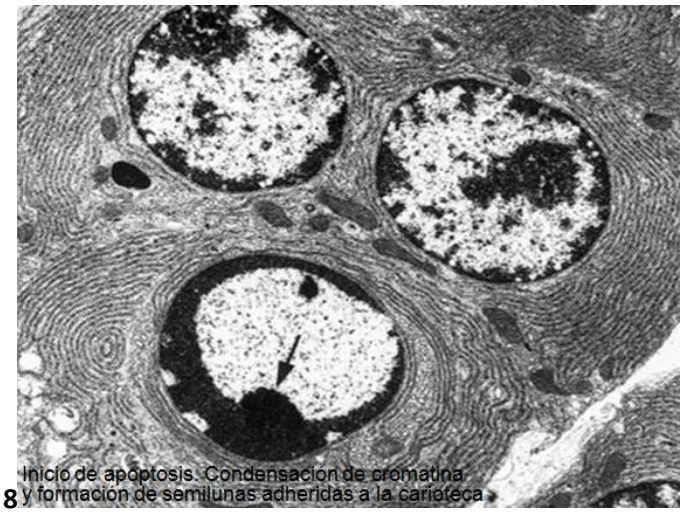
1. APOPTOSIS

La apoptosis es la muerte celular programada, controlada genéticamente, que ocurre en un organismo vivo, y que controla numerosos mecanismos fisiológicos, adaptativos y patológicos. También se le ha denominado como muerte celular por suicidio y fue descrita por Kerr en 1972. Esta forma de muerte celular produce la destrucción de células durante la embriogénesis permitiendo el desarrollo y la maduración normal de los tejidos que se están formando. También controla delicados mecanismos en el adulto, tales como la descamación del endometrio durante

el ciclo menstrual y la involución mamaria post lactancia. Es el mecanismo que controla el activo recambio celular de la mucosa del tubo digestivo, la necrosis de leucocitos durante una inflamación y la muerte celular en las neoplasias, entre otros.

La apoptosis está genéticamente determinada y tiene gran importancia biológica. Es un proceso activo en la regulación del tamaño y modelación de los órganos durante la morfogénesis y en la remoción de células infectadas o genéticamente dañadas, cuya presencia pondría en peligro al organismo.
La necrosis, por el contrario, es un proceso accidental que resulta en la destrucción de células y/o tejidos después de un daño irreversible producido por isquemia, traumatismo y otras causas. Por su naturaleza la necrosis no tiene un rol en la fisiología y desarrollo celular normal.

Las manifestaciones microscópicas de la apoptosis son mejor apreciadas con el **microscopio electrónico**. Lo primero que se observa es la condensación de la cromatina con formación de masas circunscritas y densas en forma de semilunas pegadas a la carioteca (ver imagen Nº 8).



8 Inicio de apoptosis. Condensación de cromatina y formación de semilunas adheridas a la carioteca

Simultáneamente con los cambios nucleares, la célula apoptótica se desprende de las células vecinas normales, los desmosomas se rompen y desaparecen estructuras de superficie especializadas, como las microvellosidades. Disminuye el volumen celular, aumenta la densidad celular, se compactan los organelos y las células se retuercen deformando su forma original, se produce la rotura y fragmentación del núcleo, con sus semilunas de cromatina. Las alteraciones citoplasmáticas dependen del tipo de célula afectada; es posible observar acúmulos de filamentos del citoesqueleto, de ribosomas y formación de anillos concéntricos por el retículo endoplásmico rugoso. Ocasionalmente se pueden observar vacuolas en el retículo endoplásmico liso. En la superficie celular se producen vesículas y protuberancias las que se rompen y separan del cuerpo celular para formar cuerpos apoptóticos de diverso tamaño, formados por trozos del cuerpo celular con fragmentos del núcleo, membrana citoplasmática y citoplasma con organelos intactos. Este tipo de lesiones es mejor observada en las células con abundante citoplasma. Los cuerpos apoptóticos son fagocitados casi inmediatamente de formados por células epiteliales adyacentes y/o macrófagos. Luego de su fagocitosis son degradados por enzimas lisosomales de la célula que lo fagocitó y eventualmente son reducidos a cuerpos residuales con material electrodenso amorfo, gotas lipídicas y figuras mielínicas.

Con **microscopía de luz** se observa retracción celular y aspecto en convoluto de la superficie con protuberancias o vesículas que se desprenden para formar cuerpos apoptóticos.

A la histología con microscopio de luz y con tinción de Hematoxilina-Eosina los cuerpos apoptóticos aparecen como masas eosinofílicas redondeadas y ovales de citoplasma con o sin material nuclear.

Los llamados cuerpos de Councilman en el hígado y los cuerpos tingibles en los centros germinales de los folículos linfáticos son ejemplos de cuerpos apoptóticos.

Métodos de detección.

La morfología con sus características al microscopio electrónico y microscopio de luz es el método característico para la identificación de apoptosis. En los preparados histológicos el mejor marcador citológico de la apoptosis es la cariorrexis del núcleo. También puede ser detectada mediante electroforesis del DNA en gel de agarosa, mediante citometría de flujo y por medio de inmunohistoquímica mediante las técnicas de TUNEL (terminal deoxytransferase-mediated bio-dUTP nick and labeling) y de ISEL (in situ end labeling). Estas dos técnicas reconocen la cromatina fragmentada en los cuerpos apoptóticos.

Etapas de la Apoptosis:

La manera de cómo se producen las distintas etapas de la apoptosis es bastante compleja y sólo recientemente se han conocido en detalle algunas de ellas (ver imagen 9).

9

La retracción celular se produce por pérdida de agua y de sodio por inhibición del sistema de transporte de electrolitos. No se conoce el mecanismo que produce los brotes del citoplasma y la fragmentación del núcleo, pero se ha detectado actividad intracelular de transglutaminasas. Estas son enzimas que hacen insolubles a proteínas esenciales de la célula, las que van a situarse como una coraza rígida en la superficie interna de la membrana celular.

La cariorrexis o fragmentación del núcleo se produce porque el ADN se fractura en segmentos múltiples de aproximadamente 185 bp (pares de bases), debido a puntos de clivaje específicos entre nucleosomas.

El mecanismo celular que regula a la apoptosis es aún más complejo y es objeto de una intensa investigación.

Gran parte del conocimiento actual acerca del programa genético comprometido en la regulación de la apoptosis proviene de los estudios realizados en el nematode *ceanorhabditis elegans*, en el cual la muerte celular programada ha sido dividida en 4 etapas diferentes, cada una de ellas controlada por un grupo específico de genes identificados como **ced** (cell death defective o muerte celular defectuosa).

Estas etapas son: señales que inician la apoptosis; control e integración en que se toman decisiones genéticas tales como si la célula va a morir o no; ejecución de la muerte celular propiamente tal y, fagocitosis y degradación de la célula muerta.

Las señales son estímulos externos tales como hormonas, factores de crecimiento y citoquinas que se transmiten a través de la membrana celular hasta moléculas regulatorias intracelulares, e internos tal como la unión de glucocorticoides a receptores nucleares. El control e integración se realiza por proteínas que conectan las señales con el programa de ejecución de la muerte celular, pudiendo activar o inhibir el sistema de muerte. Un grupo de estas proteínas es la llamada familia de proteínas bcl-2, reguladas por el gen bcl-2. El bcl-2 es un protooncogén que codifica una proteína de 26 kD asociada a membranas intracelulares, especialmente de mitocondrias, retículo endoplásmico y membrana perinuclear; pertenece a una familia de genes que incluyen los genes bax y bcl-x. El bcl-2 inhibe la apoptosis y promueve la sobrevida celular, mientras que el bax acelera la apoptosis. Otros genes participantes, distintos de la familia del bcl-2, son el p53 y el c-myc.

El p53 participa en la respuesta celular al daño del DNA. Cuando se produce este daño la expresión de la proteína p53 induce la detención en la fase G1 del ciclo celular, permitiendo que se produzca la reparación del daño del DNA. Alternativamente el p53 puede producir la apoptosis cuando fallan los mecanismos de reparación del DNA, funcionando como un regulador superior.

En el capítulo de neoplasias se tratarán mayores detalles de estos mecanismos celulares. La activación de estas proteínas bcl-2 produce alteraciones en la permeabilidad mitocondrial con formación de poros en la pared y reducción del potencial de membrana. La ejecución es producida por la acción de proteasas que pertenecen a la familia de las caspasas cuya acción catalítica simultáneamente inicia y ejecuta la muerte celular por medio de la rotura del citoesqueleto y del núcleo.

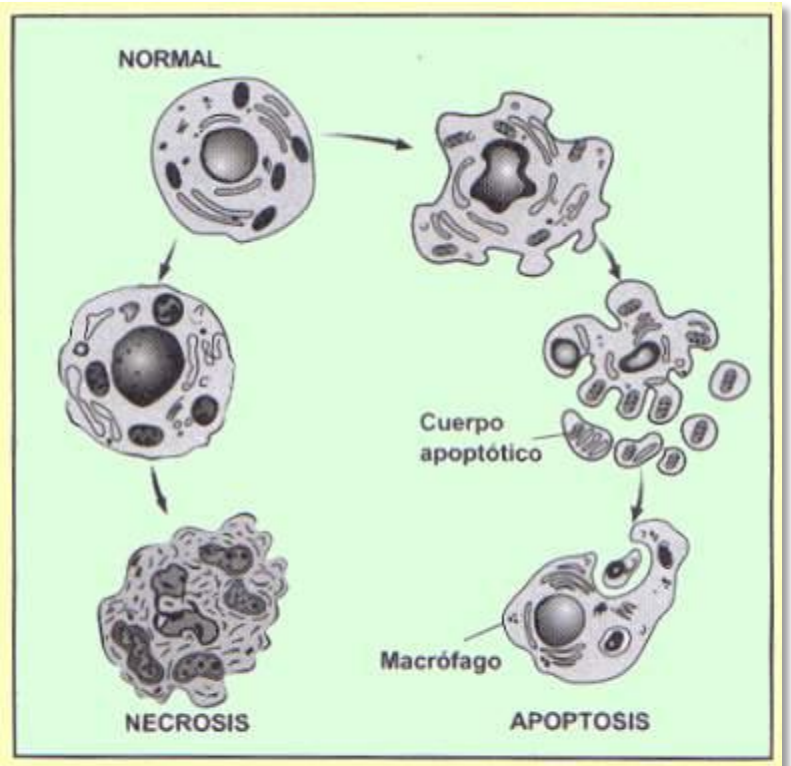
La fagocitosis es inducida por el reconocimiento de las moléculas de superficie de la célula muerta por parte de macrófagos y/o células adyacentes de una manera tan rápida y eficaz que no se produce una inflamación.

En la apoptosis no hay tumefacción de las mitocondrias ni de otros organelos, a diferencia de lo que ocurre en las lesiones celulares subletales y en las primeras etapas de la necrosis, en las que se produce cierto grado de oncosis o tumefacción celular.

Diferencias morfológicas y bioquímicas entre apoptosis y necrosis celular inducida:

	APOPTOSIS	NECROSIS
Distribución tisular	Células únicas	Grupos de células
Reacción tisular	Fagocitosis	Inflamación
Morfología	Retracción celular Organelos intactos Cromatina marginada y condensada Brotes citoplasmáticos Membrana citoplasmática intacta	Tumefacción Daño de organelos Cromatina fragmentada Citoplasma fragmentado Membrana fragmentada
Bioquímica	Activación endonucleasas Clivaje del DNA internucleosomal	Destrucción bomba de energía Activación enzimas lisosomales

Ver imagen Nº10.



Esquema de diferencias entre necrosis y apoptosis.
Modificado de Robbins Pathologic Basis of Diseases. Ramzi S. Cotran, Vinay Kumar and Tucker Collins, Sixth Edition W.B. Saunders Company 1999

10

¿Qué importancia y qué utilidad tiene todo este conocimiento acerca de la muerte celular? El mayor impacto del estudio de la apoptosis ha sido el descubrimiento de nuevos genes y de nuevos efectos de genes ya conocidos que regulan, modifican o sirven como efectores para este tipo especial de muerte celular, lo que ha permitido conocer mejor los procesos de la carcinogénesis humana.

Además, la apoptosis es actualmente motivo de grandes investigaciones en el campo del control del ciclo celular que puedan servir como nuevas formas de tratamiento del cáncer mediante la inducción de apoptosis de células tumorales. Es conocido, por ejemplo, que las neoplasias malignas con un alto índice de apoptosis tienen un mejor pronóstico que aquellas que tienen un bajo recuento de células apoptóticas.

2. NECROSIS

Durante años la patología general ha reconocido a la necrosis como una forma de muerte celular que ocurre en un organismo vivo.

Esta necrosis tiene un aspecto morfológico bien establecido, con modificaciones nucleares y citoplasmáticas precisas.

Este término es usado frecuente y corrientemente, pero no es del todo apropiado debido a que no indica la forma o la etiología de la muerte celular, sino que se refiere a los cambios irreversibles nucleares y en el citoplasma, que se producen independiente de su mecanismo o etiología, ya sea por isquemia, calor, toxinas, traumatismos y apoptosis.

Necrosis es la muerte celular accidental, local o focal, no apoptótica, producida por una enfermedad o injuria que ocurre en un organismo vivo. La necrosis y muerte celular son cosas diferentes ya que, por ejemplo, en los cortes histológicos el tejido está muerto (preservado con métodos especiales para ser examinado) pero no necrótico.

La muerte celular se produce mucho antes que los cambios de la necrosis puedan reconocerse en el microscopio de luz.

La necrosis se caracteriza por alteraciones irreversibles en el núcleo y en el citoplasma. En el núcleo se observa **picnosis**, **cariolisis** y **cariorrexis**, y en el citoplasma se observa condensación e intensa eosinofilia, pérdida de la estructura y fragmentación.

Etiología de la necrosis

Los agentes que producen necrosis pueden clasificarse en cinco tipos:

1. isquemia o anoxia
2. agentes físicos
3. agentes químicos
4. agentes biológicos
5. hipersensibilidad

Todos estos agentes pueden producir, dependiendo de la duración y/o intensidad de su acción, alteraciones metabólicas pasajeras que no sobrepasen la capacidad de respuesta y de

adaptación celular, recobrándose la función celular, o bien pueden producir la necrosis celular cuando la capacidad de la célula es sobrepasada.

La distribución de las lesiones celulares y la extensión de la necrosis producida por estos agentes dependen de las características propias de cada agente, de la duración de su acción y de la susceptibilidad de las células comprometidas.

La anoxia, por ejemplo, tiene acción destructora sobre las células del sistema nervioso, mientras que los agentes químicos producen pocos efectos en el tejido nervioso, pero grandes alteraciones en el hígado o en los riñones.

1. Hipoxia e isquemia: la disminución de la cantidad de sangre, y por consiguiente de oxígeno, produce una necrosis isquémica o infarto, a menos que se produzca una circulación colateral suficiente e inmediata.

2. Agentes físicos: los traumatismos, el frío, el calor y la energía eléctrica, entre otros, son algunos ejemplos de agentes físicos que pueden causar necrosis celular. Estos agentes pueden actuar directamente sobre la célula, o bien indirectamente, produciendo alteraciones en el aporte de oxígeno y de nutrientes.

La energía radiante produce necrosis por ionización de los elementos celulares, con alteraciones del equilibrio físicoquímico del citoplasma.

La energía eléctrica produce cambio de temperatura en el sitio de entrada y de salida de la descarga, y también alteraciones de la ionización celular.

El frío produce necrosis por disminución del riego sanguíneo y por cristalización del citoplasma. El calor produce necrosis por combustión celular, por inactivación enzimática y por hipermetabolismo con acumulación de residuos ácidos.

El traumatismo directo destruye las membranas celulares, alterando la integridad celular.

3. Agentes químicos: las sustancias endógenas y exógenas pueden producir necrosis. Sustancias normalmente inocuas como la sal y la glucosa pueden producir necrosis si actúan en concentraciones elevadas, alterando la osmolaridad celular.

Los gases usados en la guerra, como la mostaza nitrogenada, producen necrosis en el tracto respiratorio, es decir en el sitio de entrada.

El tetracloruro de carbono produce necrosis en el hígado, luego de su absorción, y otros lo hacen durante su eliminación o excreción, como el mercurio, a nivel de los túbulos renales.

4. Agentes biológicos: las bacterias, virus, protozoos, etc, producen necrosis por elaboración de toxinas, como en el caso de las bacterias, o por lesión celular directa como en el caso de los virus.

5. Hipersensibilidad: es el tipo de necrosis producido por mecanismos inmunológicos de reacción antígeno-anticuerpo como ocurre en la sensibilidad a drogas o en enfermedades como la enfermedad reumática, periarteritis nodosa y tiroiditis, entre otras.

Aspectos morfológicos de la necrosis

Estos son producidos por las alteraciones metabólicas y enzimáticas del medio celular como consecuencia de la noxa recibida.

Mediante el microscopio de fase contrastada y la microcinematografía se ha podido estudiar paso a paso el desarrollo de los fenómenos celulares después de la muerte celular. Si nos imaginamos a una célula injuriada y dañada en sus funciones fisiológicas, desde un punto de vista solamente práctico y con fines exclusivamente didácticos, que permitan comprender medianamente la sucesión de eventos que ocurren desde las lesiones subletales hasta la muerte celular, se podría, teóricamente, dividir el fin de la vida de una célula en varios períodos:

1o. período de alteraciones subletales en el cual las células presentan alteraciones reversibles o compatibles con una sobrevida prolongada (tumefacción celular, degeneración hidrópica).

2o. período de agonía en el que el daño celular es irreversible (degeneración vesicular).

3o. período inicial de la necrosis. Este es muy difícil de determinar ya que no se reconocen alteraciones específicas al microscopio de luz en las primeras horas.

Un criterio citológico que permite reconocer la necrosis celular es la coloración difusa del citoplasma y del núcleo por colorantes vitales, lo cual expresa que la célula no se opone más a la penetración de estos colorantes debido a graves alteraciones en la integridad de la carioteca y de la membrana citoplásmática. A este período tambíen se denomina como etapa de **necrobiosis** y dura entre 6 a 8 horas.

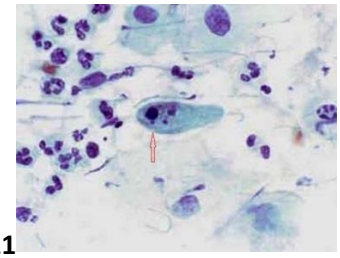
4o. período de necrosis establecida en que se reconocen alteraciones del nucleo: picnosis, cariorrexis y cariolisis, y del citoplasma: eosinofilia intensa y pérdida de las estructuras normales, como por ejemplo, las estriaciones transversales de las células miocárdicas. A este período se le denomina etapa de **necrofanerosis**.

La picnosis (del griego pyknos, que significa grueso, denso) es la retracción del núcleo con condensación de la cromatina. Este se ve de menor tamaño, muy denso e intensamente basófilo o hematoxilínico (ver imagen Nº11).

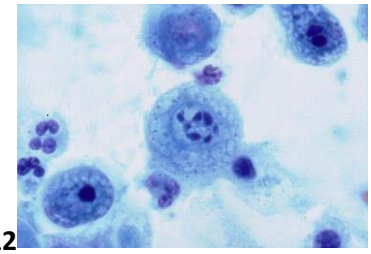
La cariorrexis (del griego karyon: nucleo y rexis: romper) es la fragmentación del núcleo con trozos pequeños de cromatina condensada (ver imagen Nº12)**.**

La cariolisis (del griego lisis o disolución) es la disolución del núcleo (ver imagen Nº13).

11



12



13

La necrolisis es la desintegración, disolución y remoción de la célula necrótica, generalmente mediante una respuesta inflamatoria con fagocitosis de la célula necrótica.

La autolisis es la disolución o digestión de los tejidos por acción de las enzimas intracelulares. Después de la muerte, prácticamente todos los tejidos del organismo sufren autolisis si sus enzimas hidrolíticas no han sido destruidas. El período de autolisis es muy variable. El tejido

conjuntivo se autolisa muy lentamente. En el páncreas y en la mucosa gástrica en cambio, la digestión autolítica es rápida debido a la gran cantidad de enzimas proteolíticas. En una posición intermedia están el hígado, el bazo, el riñón y músculo esquelético.

Si los tejidos autolíticos son invadidos por bacterias, se agrega la putrefacción, que a su vez es catalizada por enzimas bacterianas.

TIPOS DE NECROSIS

1. Necrosis de coagulación:

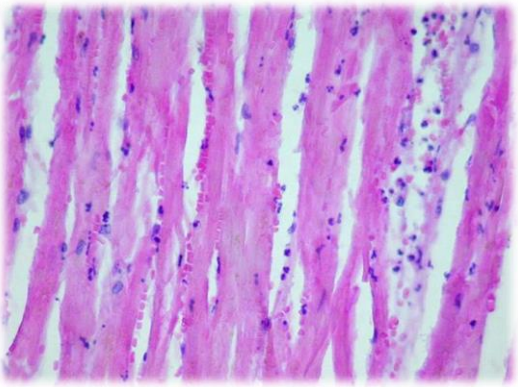
Este tipo de necrosis es típico de la hipoxia inducida por isquemia mantenida, como ocurre en tejidos privados de suministro de sangre por oclusión arterial en circulación terminal, o infartos de la mayoría de los tejidos y órganos, a excepción del infarto cerebral. También se observa en tumores malignos de crecimiento rápido.

Ver infarto cardíaco en imagen Nº14 y en Nº15**.**

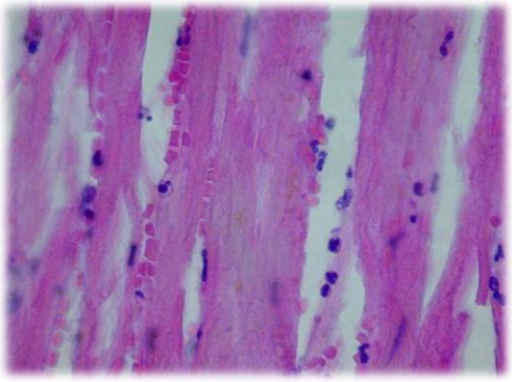
14

15

Al microscopio se observa picnosis nuclear o ausencia de núcleos y acidofilia o eosinofilia citoplasmática (ver imagen Nº16 y Nº17) Se aprecia la arquitectura general del órgano por las siluetas de las células necrosadas, por lo que a este tipo de necrosis también se le conoce como necrosis estructurada

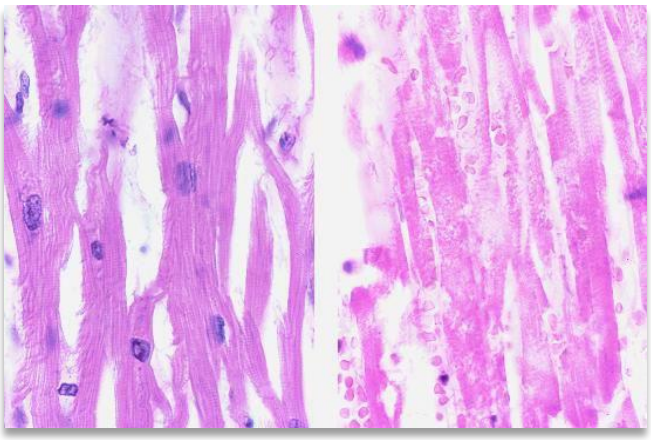


6



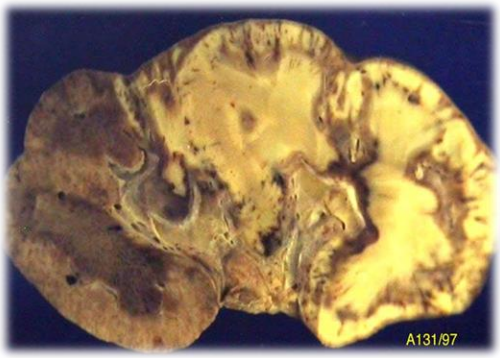
17

(ver comparación entre miocardio normal y con necrosis estructurada en imagen Nº18).

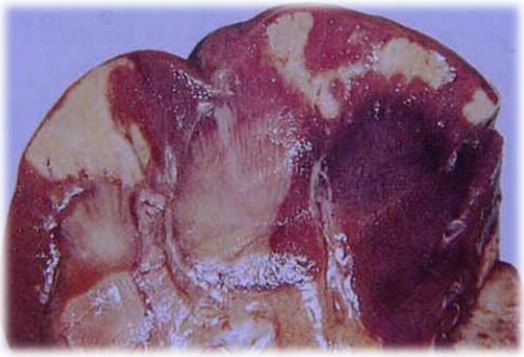


18

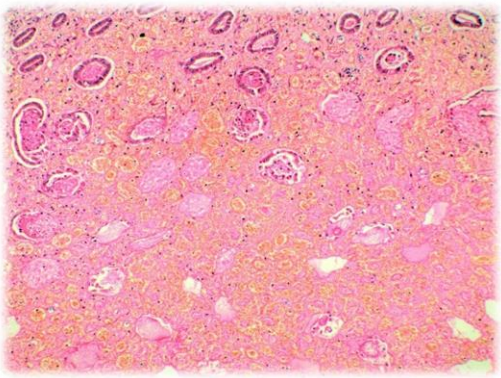
Ver infarto renal en imagen Nº19 y Nº20. Al microscopio destacan la intensa acidofilia del citoplasma, ausencia de núcleos y el característico aspecto estructurado que recuerda la arquitectura renal (ver imagen Nº21 y Nº22).



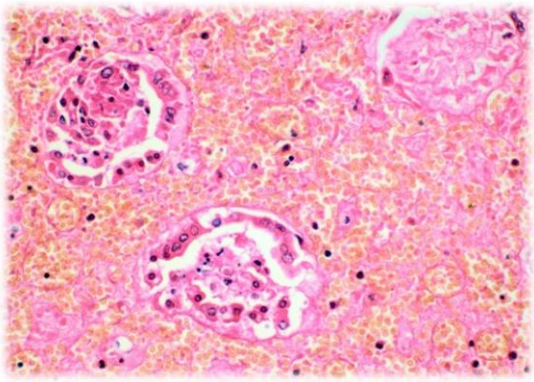
19



20



21



22

Ver infarto esplénico en imagen Nº23 y Nº24.

23

24

Se conocen, además, dos variedades de necrosis de coagulación: la necrosis de caseificación y la necrosis cérea o de Zenker. Ambas tienen una etiología distinta de la necrosis de coagulación isquémica, pero se consideran como variedades de esta debido a que el aspecto macroscópico y microscópico es similar: aspecto blanquecino amarillento a la macroscopía, e intensa eosinofilia a la microscopía, respectivamente.

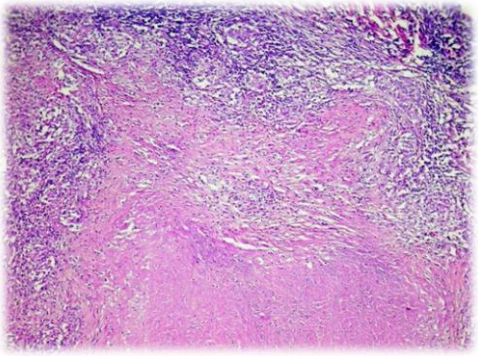
- **Necrosis de caseificación:** es una forma de necrosis típica de la tuberculosis exudativa. El término caseoso deriva del aspecto macroscópico del tejido, el cual es blando y blanquecino, parecido al queso "*caseum"* (ver tuberculosis renal en imagen Nº25 y tuberculosis ganglionar en imagen Nº26).

25

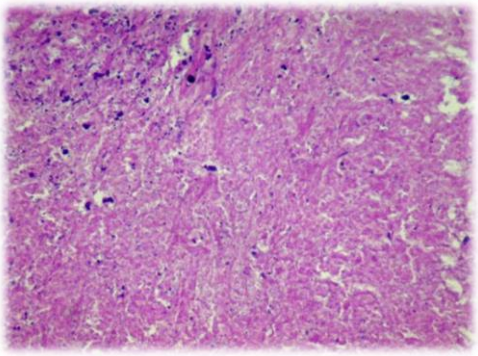
26

El aspecto macro y microscópico particular de este tipo de necrosis de coagulación se debe a la mezcla de proteínas y de sustancias grasas de la pared del bacilo.

Al microscopio el tejido necrótico es amorfo, grumoso y eosinofílico. No se reconoce la estructura del tejido afectado por lo que es una necrosis no estructurada (ver imagen Nº27 y Nº28).



27



28

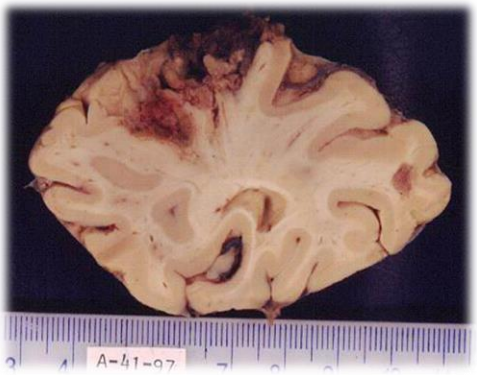
La lesión histológica básica de la TBC es el tubérculo o granuloma tuberculoso, en cuyo centro ocurre este tipo de necrosis, atribuída a una reacción de hipersensibilidad tardía contra macromoléculas complejas de peptidoglicolípidos de la pared de la bacteria. A diferencia de la necrosis de coagulación por isquemia, el producto de la necrosis no sufre lisis, y no desaparece, sino que permanece indefinidamente como un material blanquecino amorfo grumoso y friable.

- **Necrosis cérea:** tiene aspecto morfológico similar a la cera, con focos amarillentos opacos y homogéneos. La lesión se observa en la musculatura esquelética en enfermedades infecciosas como la difteria. Al microscopio el citoplasma tiene eosinofilia intensa y el núcleo es picnótico. Este tipo de necrosis es muy rara de observar en la actualidad ya que la difteria prácticamente es una enfermedad del pasado.

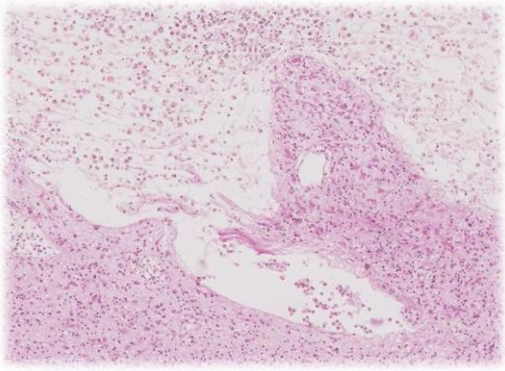
2. Necrosis de licuefacción:

Es un tipo de necrosis frecuente de encontrar en los infartos cerebrales (ver imagen Nº29 y Nº30). Se trata de una necrosis con digestión muy rápida de los tejidos, debido a una actividad enzimática lisosomal e hidrolítica intensa que licua al tejido afectado.

Al microscopio, en el infarto cerebral se observan detritus celulares grumosos mezclados con macrófagos que fagocitan mielina degradada lo que le da aspecto espumoso al citoplasma. Estas células también fagocitan hemosiderina en el foco de necrosis.



29



30

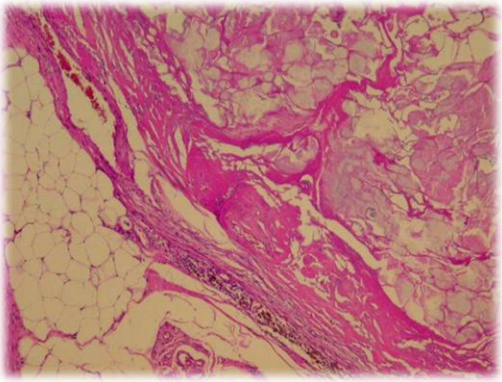
También es el tipo de necrosis de los abscesos, en que el tejido necrótico es infectado por bacterias generando una reacción inflamatoria supurativa (ver absceso hepático en imagen Nº31).

3. Esteatonecrosis o necrosis grasa

Afecta específicamente al tejido adiposo, comunmente por pancreatitis o traumatismo. Las características de este tipo de necrosis están determinadas por la presencia de triglicéridos en el tejido adiposo. El proceso comienza cuando enzimas digestivas, normalmente encontradas

solo en los conductos pancreáticos y en el intestino, son liberadas desde las células acinares pancreáticas dañadas hacia el espacio extracelular. Fosfolipasas y proteasas atacan la membrana citoplasmática de los adipocitos liberando los triglicéridos almacenados en estas células. La lipasa pancreática hidroliza a los triglicéridos produciendo ácidos grasos libres, los que precipitan como sales de calcio, en el proceso llamado saponificación. Macroscópicamente la necrosis grasa se observa como áreas blanquecino amarillentas (ver imagen Nº32). Microscópicamente se ve como depósitos basófilos amorfos en la periferie de los focos de adipocitos necróticos (ver imagen Nº33).

32



33

En el caso del traumatismo directo del tejido adiposo se supone que triglicéridos y lipasas son liberados desde los adipocitos alterados.

4. Necrosis fibrinoidea.

Se produce especialmente en la pared de los vasos arteriales dañados, en los cuales la insudación y acumulación de proteínas plasmáticas produce una intensa eosinofilia del área alterada. Este tipo de necrosis es característico de enfermedades tales como la poliarteritis nodosa, lupus eritematoso diseminado y enfermedad reumática.

5. Gangrena

La gangrena es una forma particular de necrosis, condicionada por microorganismos que actúan sobre algunas proteínas, especialmente la hemoglobina, lo que le da el color característico a los tejidos. Se reconoce una gangrena isquémica y una gangrena infecciosa.

La gangrena isquémica afecta la piel y tejidos blandos de las extremidades inferiores debido a necrosis isquémica, especialmente por obstrucción arterial por ateroesclerosis y trombosis.

En la **gangrena seca** no hay sobreinfección bacteriana y se produce desecación de la piel comprometida, la cual tiene un aspecto momificado, seco, acartonado y negruzco en un área bien delimitada que señala el nivel de la arteria afectada (ver imagen Nº34 y Nº35)

34

35

En la **gangrena húmeda** sí se produce sobreinfección bacteriana, hay edema de los tejidos y humedad de la piel, los gérmenes pueden penetrar a los tejidos adyacentes al área necrótica. El área afectada no es bien delimitada y tiene coloración verde violácea y aspecto húmedo por la acción de licuefacción de las bacterias e inflamación supurativa difusa (ver imagen Nº36 y N°37)

36

37

La forma de **gangrena infecciosa**, es altamente tóxica y es producida por microorganismos anaeróbicos que sobreinfectan a órganos que han sufrido una inflamación necrotizante, como el apéndice cecal, vesícula biliar e intestino. Los órganos comprometidos están reblandecidos, friables y crepitantes por el gas producido por los gérmenes.