



ADAPTACIÓN CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Citar el propósito general de los cambios en la estructura y función celular que ocurren como resultado de los procesos de adaptación normales.
- Describir los cambios celulares que ocurren con la atrofia, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia y displasia, y mencionar las condiciones generales bajo las que ocurren los cambios.
- Comparar la patogénesis y los efectos de las calcificaciones distróficas y las metastásicas.

Las células se adaptan a los cambios en el ambiente interno, igual que el organismo total se adapta a cambios en el ambiente externo. Las células se adaptan mediante cambios en su tamaño, número y tipo. Estos cambios que ocurren uno por uno o en combinación en ocasiones conducen a:

- Atrofia.
- Hipertrofia.
- Hiperplasia.
- Metaplasia.
- Displasia.

Las respuestas de adaptación celular incluyen también acumulaciones intracelulares y almacenamiento de productos en cantidades anómalas¹.

Existen numerosos mecanismos moleculares que median la adaptación celular, que incluyen factores producidos por otras células o por ellas mismas. Estos mecanismos dependen en gran medida de señales transmitidas mediante mensajeros químicos que ejercen sus efectos alterando la función de los genes. En general, los genes que se expresan en todas las células caen dentro de 2 categorías:

- Genes operantes que son necesarios para el funcionamiento normal de la célula.
- Genes que determinan las características de diferenciación de un tipo particular de célula.

En muchas respuestas de adaptación celular, se altera la expresión de los genes de diferenciación, mientras que los genes operantes permanecen sin afectarse. Es por ello que la célula es capaz de cambiar de tamaño o forma sin comprometer su función normal. Una vez que los estímulos de adaptación son eliminados, el efecto sobre la expresión de los genes de diferenciación desaparece y la célula vuelve a su estado previo de función especializada. El que los cambios de adaptación celular sean normales o anómalos depende de que la respuesta sea mediada por un estímulo adecuado. Las respuestas de adaptación normales ocurren en respuesta a la necesidad y a un estímulo adecuado. Después que se ha eliminado la necesidad, cesa la respuesta de adaptación.

PUNTOS CLAVE

ADAPTACIONES CELULARES

- Las células son capaces de adaptarse a demandas crecientes de trabajo o amenazas a su

supervivencia mediante el cambio de tamaño (atrofia e hipertrofia), número (hiperplasia) y forma (metaplasia).

- La adaptación celular normal ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa una vez que la necesidad de adaptación ha desaparecido.

Atrofia

Cuando confrontan una disminución de las demandas de trabajo o condiciones ambientales adversas, la mayoría de las células es capaz de revertirse a un tamaño menor y a un nivel de funcionamiento más bajo y más eficiente que es compatible con la supervivencia. Esta disminución en el tamaño celular se denomina **atrofia** y se ilustra en la figura 5-1 con respecto a atrofia del endometrio. Las células atrofiadas reducen su consumo de oxígeno y otras funciones celulares mediante la disminución del número y tamaño de sus organelos y otras estructuras. Tienen menos mitocondrias, miofilamentos y estructuras del retículo endoplásmico. Cuando un número suficiente de células está afectado, el tejido o músculo completo se atrofia.

El tamaño celular, en particular en el tejido muscular, está relacionado con la carga de trabajo. Conforme la carga de trabajo de una célula disminuye, se reduce el consumo de oxígeno y la síntesis de proteínas. Además, la masa muscular adecuada se mantiene mediante niveles suficientes de insulina y el factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (FCI-1)². Cuando las concentraciones de insulina y de FCI-1 son bajas o están presentes señales catabólicas, ocurre atrofia muscular mediante mecanismos que incluyen la reducción de los procesos de síntesis, aumento de la proteólisis mediante el sistema de ubiquitina-proteasoma o ubiquitina-complejo endopeptidásico multicatalítico y la apoptosis o muerte celular programada³. En el sistema de ubiquitina-complejo endopeptidásico multicatalítico, las proteínas intracelulares destinadas para destrucción se unen por covalencia a una proteína pequeña llamada *biquitina* y después se degrada mediante pequeños organelos citoplásmicos denominados *proteasomas* o *complejo endopeptidásico multicatalítico*³.

Las causas generales de la atrofia se agrupan en 5 categorías:

1. Desuso.
2. Desnervación.
3. Pérdida de la estimulación endocrina.
4. Nutrición inadecuada.
5. Isquemia o disminución del flujo sanguíneo.

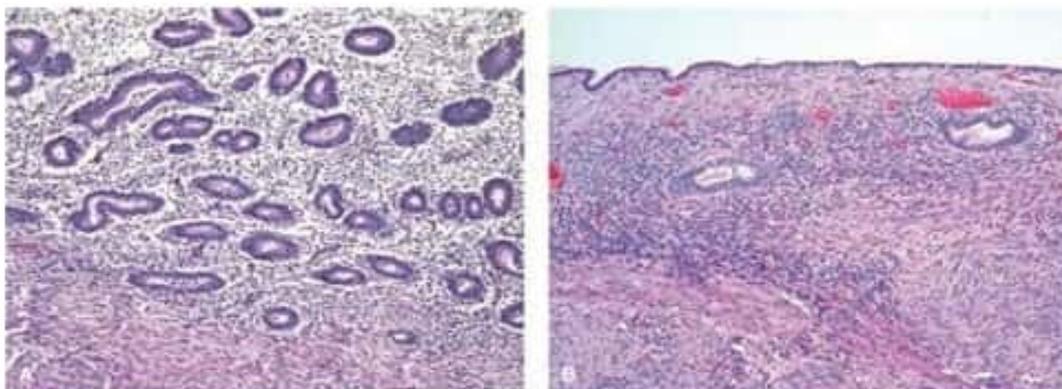


FIGURA 5-1 • Atrofia de las células del endometrio. (A) Esto ilustra un corte de una mujer en edad reproductiva que tiene un endometrio de grosor normal. (B) Este corte de endometrio es de una mujer de 75 años de edad que muestra células atróficas y

glándulas quísticas (ambas laminillas se tomaron con el mismo aumento) (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., figura 1-2, p. 3). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La atrofia por desuso ocurre cuando existe una reducción en la utilización del músculo esquelético. Un ejemplo extremo se observa en los músculos de las extremidades en las que se colocan aparatos de yeso para inmovilización. Debido a que la atrofia es adaptativa y reversible, el tamaño del músculo se restablece después de que se quita la férula de yeso y se reanuda el empleo del músculo. La atrofia por desnervación es una forma de atrofia por desuso que ocurre en los músculos de las extremidades paralizadas. La falta de estimulación endocrina produce una forma de atrofia por desuso. En las mujeres, la pérdida de estimulación estrogénica durante la menopausia provoca cambios atroficos en los órganos reproductores. Con la desnutrición y disminución del riego sanguíneo, las células reducen su tamaño y los requerimientos de energía como un medio de supervivencia.

Hipertrofia

La hipertrofia representa un aumento en el tamaño de la célula y, por tanto un aumento en la cantidad de masa de tejido funcional (figura 5-2). Es el resultado de un aumento en la carga de trabajo impuesta sobre el órgano o la parte del cuerpo, y se observa con frecuencia en los tejidos musculares cardíaco y esquelético, los cuales no se adaptan al aumento en la carga de trabajo a través de la división mitótica y la formación de un mayor número de células¹.

La hipertrofia implica un aumento en los componentes funcionales de la célula que permite lograr un equilibrio entre la demanda y la capacidad funcional. Por ejemplo, conforme se hipertrofian las células musculares, se sintetizan filamentos adicionales de actina y miosina, enzimas celulares y trifosfato de adenosina (ATP)^{1, 4}. La hipertrofia ocurre como resultado de condiciones fisiológicas normales o patológicas anómalas. El aumento en la masa muscular relacionado con el ejercicio es un ejemplo de hipertrofia fisiológica. La hipertrofia patológica ocurre como resultado de padecimientos y es de adaptación o de compensación. Ejemplos de hipertrofia de adaptación son el engrosamiento de la vejiga urinaria por obstrucción prolongada del flujo de salida urinario y la hipertrofia del miocardio, que es provocada por cardiopatía valvular o hipertensión. La hipertrofia compensatoria es el crecimiento del remanente de un órgano o tejido después de que se ha extirpado quirúrgicamente una porción o se ha desactivado. Por ejemplo, si se extirpa un riñón, el que queda crece para compensar la pérdida.

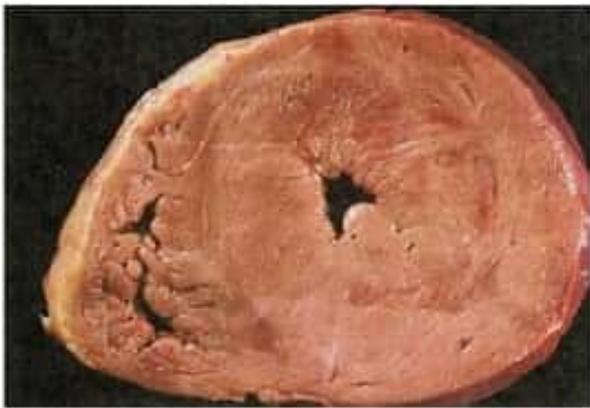


FIGURA 5-2 • Hipertrofia del miocardio. Corte transversal del corazón con hipertrofia ventricular izquierda (de Rubin R., Strayer D. (2012). *Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine* (6ª ed., p. 4). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

Los signos iniciales de la hipertrofia parecen ser complejos y estar relacionados con la disminución de ATP, fuerzas mecánicas como estiramiento de las fibras musculares, activación de los productos de degradación celulares y factores hormonales⁴. En el caso del corazón, los signos iniciales se dividen en 2 categorías amplias:

1. Mecanismos biomecánicos y sensibles al estiramiento.
2. Mecanismos neurohumorales que se relacionan con la liberación de hormonas, factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas⁵.

Los receptores internos sensibles al estiramiento para las señales bioquímicas y un conjunto de receptores unidos a la membrana para ligandos neurohumorales específicos, como el FCI-1 y el factor de crecimiento epidérmico (FCE), activan vías de transducción de señales específicas⁵. Estas vías controlan el crecimiento del miocardio mediante la alteración de la expresión del gen para aumentar la síntesis de proteína y reducir la degradación proteínica, con lo que se causa un crecimiento hipertrófico del corazón. Con el tiempo, se llega a un límite más allá del cual el crecimiento de la masa tisular ya no es capaz de compensar el aumento de demanda de trabajo. Es posible que los factores limitantes para la hipertrofia continua estén relacionados con limitaciones en el flujo sanguíneo. En la hipertensión, por ejemplo, el aumento de la carga de trabajo requerida para bombear la sangre en contra de la presión arterial elevada en la aorta provoca un aumento progresivo en la masa muscular del ventrículo izquierdo y la necesidad de flujo sanguíneo coronario.

Aún existe interés en las vías de señalización que controlan el arreglo de los elementos contráctiles en la hipertrofia del miocardio. La investigación indica que ciertas moléculas de señalización alteran la expresión del gen que controla el tamaño y disposición de las proteínas contráctiles en las células hipertrofiadas del miocardio. Por ejemplo, las células del miocardio hipertrofiadas de atletas bien entrenados tienen un aumento proporcional a lo ancho y largo. Esto contrasta con la hipertrofia que se desarrolla en la miocardiopatía dilatada, en la que las células hipertrofiadas tienen un aumento relativamente mayor de longitud que de anchura. En la sobrecarga de presión, como ocurre en la hipertensión, las células hipertrofiadas son más anchas que largas⁵. Se espera que las explicaciones más profundas sobre las vías de señalización que determinan las características de adaptación y de no adaptación de la hipertrofia cardíaca conducirán a nuevas metas de tratamiento.

Hiperplasia

La **hiperplasia** se refiere a un aumento en el número de células en un órgano o tejido. Ocurre en los tejidos con células que son capaces de división mitótica, como la epidermis, el epitelio intestinal y el tejido glandular¹. Ciertas células, como las neuronas, rara vez se dividen y, por lo tanto, tienen poca capacidad de crecimiento hiperplásico. Existen pruebas de que la hiperplasia implica la activación de genes que controlan la proliferación celular y la presencia de mensajeros intracelulares que controlan la replicación y crecimiento celular. Al igual que con otras respuestas de adaptación normales, la hiperplasia es un proceso controlado que ocurre en respuesta a un estímulo adecuado y cesa después de que el estímulo desaparece.

Los estímulos que inducen hiperplasia son fisiológicos o no fisiológicos. Existen 2 tipos de hiperplasia fisiológica: la hormonal y la compensadora. El crecimiento de mamas y útero durante el embarazo son ejemplos de una hiperplasia fisiológica provocada por estimulación estrogénica. La regeneración del hígado que ocurre después de hepatectomía parcial (es decir, la extirpación parcial

del hígado) es un ejemplo de hiperplasia compensadora. La hiperplasia es también una respuesta importante del tejido conectivo en la cicatrización de heridas, durante la cual la proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos contribuye a la reparación de la herida. Aunque la hipertrofia y la hiperplasia son 2 procesos distintos, en ocasiones ocurren juntos y a menudo los desencadena el mismo mecanismo¹. Por ejemplo, el útero gestante sufre tanto hipertrofia como hiperplasia como resultado de la estimulación estrogénica. La mayoría de las formas de hiperplasia no fisiológica se deben a estimulación hormonal excesiva o a los efectos de factores de crecimiento sobre los tejidos blanco². Las personas parecen percatarse de que un hallazgo de laboratorio que incluye el término hiperplasia, por lo general es algo que se debe tomar en serio. Por ejemplo, la producción excesiva de estrógenos causa hiperplasia endometrial y sangrado menstrual anómalo. La hiperplasia endometrial se considera un factor de alto riesgo de desarrollar cáncer endometrial y es un padecimiento que debe vigilarse con cuidado⁶. La hiperplasia prostática benigna (HPB) la cual es un trastorno frecuente de los varones mayores de 50 años de edad, está relacionada con la acción de los andrógenos. La HPB es un padecimiento benigno que causa síntomas de vías urinarias inferiores. La HPB en ocasiones evoluciona a cáncer de próstata^{2, 7}. Las mujeres con hiperplasia atípica de mama se vigilan también con cuidado, ya que tienen un riesgo 4 veces mayor de desarrollar carcinoma ductal *in situ* o cáncer invasor de mama⁸. Las verrugas de la piel son otro ejemplo de hiperplasia causada por factores de crecimiento producidos por ciertos virus, como los virus del papiloma.

Metaplasia

La metaplasia representa un cambio reversible en el que una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimatoso) es reemplazada por otra célula de tipo adulto. Se cree que la metaplasia implica la reprogramación de células troncales indiferenciadas que están presentes en el tejido que sufre los cambios metaplásicos¹.

La metaplasia suele ocurrir en respuesta a una irritación e inflamación crónicas y permite la sustitución de células que son mejores para sobrevivir bajo circunstancias en las que un tipo de célula más frágil tal vez sucumba. Sin embargo, la conversión de los tipos de células nunca sobrepasa los límites del tipo de tejido primario (p. ej., un tipo de célula epitelial tal vez se convierta en otro tipo de célula epitelial, pero no en una célula de tejido conectivo). Un ejemplo de metaplasia es la sustitución adaptativa de células epiteliales pavimentosas estratificadas por células epiteliales columnares ciliadas en la tráquea y las vías respiratorias grandes en el fumador habitual. El esófago de Barret es un padecimiento premaligno que ocurre en el esófago de personas con enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico (RGEC). Se caracteriza por epitelio pavimentoso normal en el esófago inferior que se transforma en epitelio de revestimiento columnar. El esófago de Barret es el principal factor de riesgo de desarrollar adenocarcinoma del esófago⁹.

Displasia

La displasia se caracteriza por un crecimiento celular desordenado de un tejido específico que da como resultado células de diversos tamaños, formas y organización. Los grados menores de displasia están relacionados con irritación crónica o inflamación. El patrón se encuentra con más frecuencia en áreas de epitelio pavimentoso metaplásico de las vías respiratorias y el cérvix uterino. Aunque la metaplasia es anómala, es adaptativa en cuanto a que es potencialmente reversible después de que se elimina la causa de la irritación. La displasia está implicada fuertemente como precursor del cáncer¹. En los cánceres de las vías respiratorias y el cuello uterino, se han encontrado cambios

displásicos adyacentes al foco de transformación cancerosa. Mediante el empleo de un frotis de Papanicolau (Pap), se ha comprobado que el cáncer del cérvix uterino se desarrolla en una serie de cambios epiteliales que van en incremento desde una displasia grave hasta cáncer invasor. Sin embargo, la displasia es un proceso de adaptación y como tal no conduce necesariamente al cáncer.

Los recién nacidos prematuros que se ventilan mecánicamente durante largos períodos debido a su prematuridad y falta de sustancia tensioactiva, y los lactantes de término que requieren incubación y ventilación con oxígeno en el primer mes de vida a menudo desarrollan displasia broncopulmonar (DBP)¹⁰. En realidad, hoy en día un mayor número de prematuros que sobreviven, de manera que es más evidente la DBP. Cerca del 20% de los lactantes nacidos antes de las 30 semanas de gestación y que pesan menos de 1 500 g desarrolla DBP¹⁰. Aunque existe un excelente tratamiento que ha disminuido algunos de los padecimientos pulmonares negativos presentados por los lactantes con DBP, muchos de los lactantes que desarrollan DBP presentan efectos a largo plazo de destrucción alveolar el resto de su vida^{1, 10}.



LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Después de terminar esta sección del capítulo, el lector será capaz de cumplir con los siguientes objetivos:

- Describir los mecanismos por los cuales los agentes físicos, como traumatismo contuso, fuerzas eléctricas y temperaturas extremas, producen lesión celular.
- Diferenciar entre los efectos de la radiación ionizante y la no ionizante en términos de su capacidad de causar lesión celular.
- Mencionar los mecanismos y manifestaciones de lesión celular relacionada con intoxicación por plomo.
- Relacione la formación de radicales libres y el estrés oxidativo con la lesión y muerte celular.

celular. Con calor más intenso, ocurre la coagulación de los vasos sanguíneos y las proteínas tisulares. La exposición al frío aumenta la viscosidad de la sangre e induce vasoconstricción mediante acción directa sobre los vasos sanguíneos y a través de la actividad refleja del sistema nervioso simpático. La disminución del riego sanguíneo resultante conduce a lesión tisular hipóxica, dependiendo del grado y la duración de la exposición al frío. Es probable que la lesión por congelamiento sea el resultado de una combinación de formación de cristales de hielo y vasoconstricción. La reducción del flujo sanguíneo conduce a estasis capilar y trombosis arteriolar y capilar. El edema es resultado del aumento de la permeabilidad capilar.

Lesiones eléctricas. Las lesiones eléctricas afectan el cuerpo a través de amplias lesiones tisulares y la interrupción de los impulsos neurales y cardíacos. El voltaje tipo de corriente, amperaje, trayecto de la corriente, resistencia del tejido y el intervalo de la exposición determinan el efecto de la electricidad en el cuerpo¹⁵.

La corriente alterna (CA) suele ser más peligrosa que la corriente directa (CD) porque causa contracciones musculares violentas, evita que la persona se libere de la fuente eléctrica, y en ocasiones, provoca fracturas y dislocaciones. En las lesiones eléctricas, el cuerpo actúa como conductor de la corriente eléctrica¹⁵. La corriente entra al cuerpo desde la fuente de electricidad, como un alambre expuesto, y pasa a través del cuerpo para salir por otro conductor, como la humedad del suelo o un trozo de metal que la persona esté sosteniendo. El trayecto de la corriente es crucial porque la energía eléctrica trastorna los impulsos en los tejidos excitables. El flujo de corriente a través del cerebro interrumpe los impulsos desde los centros respiratorios en el tallo cerebral y el flujo de corriente a través del tórax causa una arritmia cardíaca mortal.



FIGURA 5-5 • Quemadura de la piel por electrocución. La víctima se electrocutó después de intentar evitar caerse de una escalera sujetándose de un cable de alto voltaje (de McCormell T., Hulk. [2011]). *Human form human function: Essential of anatomy & physiology* (p. 58). PH: Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins).

La resistencia al flujo de corriente en los circuitos eléctricos transforma la energía eléctrica en calor. Ésta es la razón por la cual los elementos en los calentadores eléctricos están hechos de metales muy resistentes. Gran parte del daño tisular producido por las lesiones eléctricas es causado por la producción de calor en los tejidos que tienen la mayor resistencia eléctrica. La resistencia a la corriente eléctrica varía de mayor a menor en hueso, grasa, tendones, piel, músculos, sangre y nervios. La lesión tisular más grave suele ocurrir en los sitios de la piel por donde entra la corriente y por donde sale (figura 5-5). Después de que la electricidad ha penetrado la piel, pasa con rapidez a través del cuerpo a lo largo de las líneas de menor resistencia, a través de los líquidos corporales y nervios. Es posible que ocurra degeneración de las paredes de los vasos y que se formen trombos conforme fluya la corriente a lo largo de los vasos sanguíneos. Esto causa amplias lesiones musculares y de tejidos profundos. La piel gruesa y seca es más resistente al flujo de electricidad que

la piel húmeda y delgada. Se cree que, por lo general, a mayor resistencia de la piel, mayor la cantidad de quemadura local de la piel, y a menor resistencia, mayores son los efectos profundos y sistémicos.

Lesión por radiación

La radiación electromagnética comprende un amplio espectro de energía propagada en ondas, que va desde los rayos γ y ionizantes hasta las ondas de radiofrecuencia (figura 5-6). Un fotón es una partícula de energía de radiación. La energía de radiación por arriba del rango ultravioleta (UV) se denomina *radiación ionizante* porque los fotones tienen suficiente energía para desprender electrones de los átomos y moléculas. La *radiación no ionizante* se refiere a la energía de radiación en frecuencias menores que las de la luz visible. La *radiación UV* representa la porción del espectro de radiación electromagnética justo por arriba del rango visible¹⁵. Contiene rayos energéticos con suficiente poder para interrumpir las uniones intracelulares y causar quemaduras por sol.

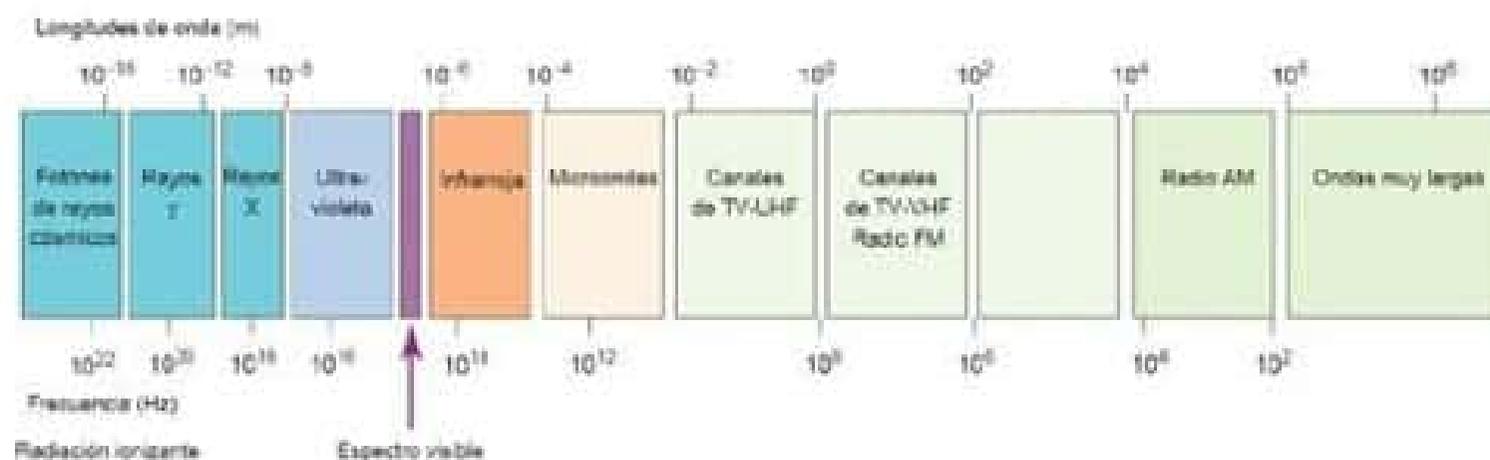


FIGURA 5-6 • Espectro de la radiación electromagnética.

Lesión por químicos

A todo nuestro derredor hay químicos capaces de dañar las células. La contaminación del aire y el agua que contiene químicos son capaces de lesión tisular, como el humo del tabaco y algunos alimentos procesados o en conserva. En nuestro ambiente existen algunos de los químicos más dañinos, que incluyen gases como el monóxido de carbono, insecticidas y metales pesados como el plomo.

Los agentes químicos lesionan la membrana celular y otras estructuras celulares, bloquean vías enzimáticas, coagulan las proteínas celulares, y trastornan el equilibrio osmótico e iónico de la

célula. Las sustancias corrosivas como los ácidos y bases fuertes destruyen las células cuando entran en contacto con el cuerpo. Otros químicos lesionan células en el proceso de metabolismo o eliminación. El tetracloruro de carbono (CCl_4), por ejemplo, causa poco daño hasta que las enzimas hepáticas lo metaboliza y se forma un radical libre altamente reactivo (CCl_3^*). El tetracloruro de carbono es extremadamente tóxico para las células hepáticas²⁰.

Fármacos/drogas. Muchas sustancias, alcohol, fármacos de prescripción, fármacos de venta libre y fármacos callejeros, son capaces de directa o indirectamente dañar tejidos. El alcohol etílico daña la mucosa gástrica, el hígado, al feto en desarrollo y otros órganos. Los fármacos antineoplásicos e inmunodepresores lesionan en forma directa a las células. Otros fármacos producen metabolitos que son tóxicos para las células. El acetaminofén o paracetamol, un fármaco de consumo frecuente y venta libre como analgésico, se desintoxica en el hígado, donde pequeñas cantidades del fármaco se convierten en un metabolito altamente tóxico. El metabolito se desintoxica mediante una vía metabólica que utiliza una sustancia (es decir, glutatión) que normalmente está presente en el hígado. Cuando se ingieren grandes cantidades del fármaco, esta vía se sobrecarga y se acumulan los metabolitos tóxicos, lo que causa una necrosis masiva del hígado.

Intoxicación por plomo. El plomo es un metal particularmente tóxico. Se acumulan pequeñas cantidades hasta alcanzar concentraciones tóxicas. Existen innumerables fuentes de plomo en el ambiente, como pintura escurapela, polvo y suelos contaminados, tubérculos contaminados, tubos de agua de plomo o uniones soldadas, barniz de cerámica, tinta del periódico y juguetes fabricados en países extranjeros. Los adultos a menudo encuentran el plomo a través de su exposición laboral. Los niños están expuestos al plomo a través de la ingestión de pintura con plomo que se escurapela, al respirar el polvo de pintura con plomo o jugar en suelos contaminados. Existe una disminución en las concentraciones de plomo en sangre tanto en los adultos como en los niños desde que se eliminó el plomo en las gasolineras y en las latas soldadas para alimentos²¹. Sin embargo, las altas concentraciones de plomo en sangre aún son un problema, en particular entre los niños. Sólo en Estados Unidos, existen cerca de 250 000 niños entre 1 y 5 años de edad que tienen concentraciones de plomo mayores a $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ²². La prevalencia de concentraciones elevadas en sangre fue más alta en niños que vivían en áreas urbanas. Por casta y etnia, los niños de etnia afroamericana no hispana que residían en las ciudades del centro con una población de un millón o más tuvieron la proporción más alta de concentración de plomo elevada en sangre.

El plomo se absorbe a través del tubo digestivo o los pulmones hacia la sangre. Una insuficiencia de calcio, hierro o zinc aumenta la absorción de plomo. En los niños, la mayor parte del plomo se absorbe a través de los pulmones, aunque su ingesta sea igual o menor, la absorción en los lactantes y niños es mayor; es por ello que son más vulnerables a la intoxicación por plomo²². El plomo cruza la placenta, lo que expone al feto a concentraciones de plomo comparables a las de la madre. El plomo se almacena en el hueso y se elimina a través de los riñones. Aunque la vida media del plomo es de horas a días, los depósitos en hueso sirven como un almacén desde el cual se mantienen las concentraciones en sangre. En un sentido, el hueso protege a otros tejidos, pero el recambio lento mantiene las concentraciones en sangre durante meses y años.

La intoxicación por plomo está relacionada con sus múltiples efectos bioquímicos. Tiene la capacidad de desactivar enzimas, compite con el calcio para su incorporación al hueso, e interfiere con la transmisión nerviosa y desarrollo cerebral. Los principales blancos de la intoxicación por plomo son los eritrocitos, el tubo digestivo, los riñones y el sistema nervioso.

La anemia es un signo cardinal de intoxicación por plomo. El plomo compite con las enzimas que se requieren para la síntesis de hemoglobina y con las enzimas relacionadas con la membrana

que evitan la hemólisis de los eritrocitos. Los eritrocitos resultantes son hipocrómicos y presentan un punteado grueso, parecido a lo que se observa en la anemia por insuficiencia de hierro. La vida del eritrocito también se disminuye. El tubo digestivo es la principal fuente de síntomas en el adulto. Éstos se caracterizan por el «cólico del plomo», una forma de dolor abdominal agudo mal localizado. En el margen de las encías aparece una línea formada por la precipitación de sulfito de plomo. La línea de plomo rara vez se observa en los niños. El plomo causa un daño renal difuso que con el tiempo lleva a insuficiencia renal. Aun sin signos francos de daño renal, la intoxicación por plomo lleva a hipertensión.

En el sistema nervioso, la intoxicación por plomo se caracteriza por desmielinización de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, y la muerte de células corticales. Cuando esto ocurre en la niñez temprana, afecta el desarrollo neuroconductual y provoca niveles más bajos en el CI y un mal desempeño en el aula¹¹. La neuropatía periférica desmielinizante ocurre en los adultos. La manifestación más grave de intoxicación por plomo es la encefalopatía aguda. Se manifiesta sustancia como vómito persistente, ataxia, convulsiones, papiledema, alteración del estado de conciencia y coma. La encefalopatía aguda se manifiesta de forma repentina o en ocasiones va precedida de otros signos de intoxicación por plomo como los cambios de conducta o molestias abdominales.

Debido al déficit cognitivo y neuroconductual de larga evolución que ocurre en los niños aun con concentraciones de plomo moderadamente elevadas, los Centers for Disease Control and Prevention han publicado recomendaciones para la detección de plomo en la niñez²². Aún no se tiene certeza de la cantidad segura de plomo en sangre. En algún momento se consideró que 25 µg/dl era seguro. Las encuestas han mostrado CI irregulares bajos en niños con concentraciones de plomo desde 10 µg/dl a 15 µg/dl.

La detección de intoxicación por plomo implica el empleo de sangre capilar obtenida mediante una punción del dedo para medir la protoporfirina eritrocitaria (PE) libre. Las concentraciones elevadas de PE son el resultado de la inhibición, que el plomo provoca, de las enzimas que se requieren para la síntesis de heme en los eritrocitos. La prueba de PE es útil en la detección de concentraciones altas de plomo aunque no suele detectar las concentraciones menores de 20 µg/dl a 25 µg/dl. Por ello, los valores de la prueba de detección capilar mayor de 10 µg/dl deben confirmarse con las determinaciones en una muestra de sangre venosa. Debido a que los síntomas de intoxicación por plomo suelen ser vagos, a menudo se retrasa el diagnóstico. La anemia proporciona las primeras claves del padecimiento. Se requiere de pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico. El tratamiento implica eliminar la fuente de plomo y, en casos de intoxicación grave, la administración de un agente quelante. Los niños asintomáticos con concentraciones sanguíneas de 45 µg/dl a 69 µg/dl suelen recibir tratamiento. Un equipo de salud pública debe evaluar la fuente de plomo ya que se requiere de una eliminación meticulosa.

Intoxicación por mercurio. Durante cientos de años se ha utilizado el mercurio con propósitos médicos e industriales. El mercurio es tóxico, y son bien conocidos los riesgos laborales y accidentales relacionados con la exposición al mercurio. En la actualidad el mercurio y el plomo son los metales más tóxicos. El mercurio es tóxico en 4 formas principales: vapor de mercurio, mercurio divalente inorgánico, metil mercurio y etil mercurio²³. Dependiendo de la forma de exposición al mercurio, es posible que ocurra intoxicación que comprometa el sistema nervioso central y los riñones.

En el caso de las oclusiones dentales (amalgamas), la inquietud surge del vapor de mercurio que se libera hacia la boca. Sin embargo, la cantidad de vapor de mercurio liberada desde las oclusiones es muy pequeña. La principal fuente de exposición a metil mercurio es por el consumo de peces de

larga vida como el atún y el pez espada. Los peces concentran el mercurio proveniente del sedimento en el agua. Sin embargo, sólo ciertos tipos de peces representan un riesgo potencial y algunos tipos como el salmón tienen cantidades minúsculas o nada de mercurio. Debido a que el cerebro en desarrollo es más susceptible al daño inducido por mercurio, se recomienda que los niños pequeños y las mujeres embarazadas o en lactancia eviten el consumo de pescado que se sabe tiene un alto contenido de mercurio. Timerosal es un conservador que contiene etil mercurio que ayuda a evitar el crecimiento de microorganismos en la vacunas. Debido a las inquietudes que rodean a este conservador, en Estados Unidos casi nunca se utiliza.

Lesión por agentes biológicos

Los agentes biológicos difieren de otros agentes nocivos en que son capaces de replicarse y continuar produciendo sus efectos nocivos. Estos agentes van desde los virus submicroscópicos hasta los parásitos más grandes. Los agentes biológicos lesionan las células a través de diferentes mecanismos. Los virus entran a la célula y se incorporan a su maquinaria de síntesis de ADN. Ciertas bacterias elaboran exotoxinas que interfieren con la producción celular de ATP. Otras bacterias, como los bacilos gramnegativos liberan endotoxinas que causan lesión celular y aumento de la permeabilidad capilar.

Lesión por desequilibrios nutricionales

Los excesos nutricionales y las insuficiencias nutricionales predisponen a las células a sufrir lesión. Se piensa que obesidad y las dietas con alto contenido de grasas saturadas predisponen a las personas a aterosclerosis. El cuerpo requiere de más de 60 sustancias orgánicas e inorgánicas en cantidades que van desde microgramos hasta gramos. Estos nutrientes incluyen minerales, vitaminas, ciertos ácidos grasos y aminoácidos específicos. Las insuficiencias en la dieta ocurren en forma de inanición, en la cual existe una insuficiencia de todos los nutrientes y vitaminas, o debido a insuficiencia selectiva de un nutriente o vitamina. La anemia por insuficiencia de hierro, el escorbuto, el beriberi y la pelagra son ejemplos de lesión causada por la falta de vitaminas o minerales específicos. Las insuficiencias de proteínas y calorías que ocurren con la inanición causan un daño tisular diseminado.

Las células se lesionan de muchas maneras. El grado al cual el agente nocivo causa lesión y muerte celular depende en gran medida de la intensidad y duración de la lesión, y el tipo de célula afectada. La lesión celular suele ser reversible hasta cierto punto, después del cual ocurre lesión irreversible y muerte celular. Que una agresión específica cause lesión celular irreversible o reversible depende de la intensidad de la agresión y de variables como el riego sanguíneo, estado nutricional y capacidad de regeneración. La lesión y muerte celular son procesos constantes, y en el estado de salud están equilibradas con la renovación celular.

PUNTOS CLAVE

LESIÓN CELULAR

- Las células se dañan de varias maneras, como traumatismo físico, temperaturas extremas, lesión eléctrica, exposición a químicos dañinos, daño por radiación, lesión por agentes biológicos y factores nutricionales.
- Los agentes más nocivos ejercen sus efectos dañinos a través de la producción no controlada de radicales libres, deterioro del transporte o utilización del oxígeno, o los efectos destructivos de la liberación no controlada de calcio intracelular.

Causas de lesión celular

El daño celular ocurre de muchas maneras. Con propósitos de análisis, las formas por las cuales las células se lesionan se han agrupado en 5 categorías:

1. Lesión por agentes físicos.
2. Lesión por radiación.
3. Lesión química.
4. Lesión por agentes biológicos.
5. Lesión por desequilibrios nutricionales.

Lesión por agentes físicos

Los agentes físicos responsables de lesión celular y tisular incluyen fuerzas mecánicas, temperaturas extremas y fuerzas eléctricas. Éstas son causas frecuentes de lesiones provocadas por exposición ambiental, accidentes laborales y de transportación, así como violencia física y asaltos.

Fuerzas mecánicas. La lesión o traumatismo provocado por fuerzas mecánicas ocurre como resultado del impacto del cuerpo contra otro objeto. El cuerpo o la masa está en movimiento o, como sucede en ocasiones, ambos están en movimiento al momento del impacto. Este tipo de lesiones abre y desgarran el tejido, fracturan huesos, lesionan vasos sanguíneos y trastorna el flujo sanguíneo.

Temperaturas extremas. El calor y el frío extremos causan daño a la célula, sus organelos y sus sistemas de enzimas. La exposición a calor de baja intensidad (43 °C a 46 °C), como ocurre con las quemaduras de grosor parcial y golpe de calor grave, causa lesión celular al inducir lesión vascular, lo que acelera el metabolismo celular, desactiva las enzimas termosensibles y afecta la membrana