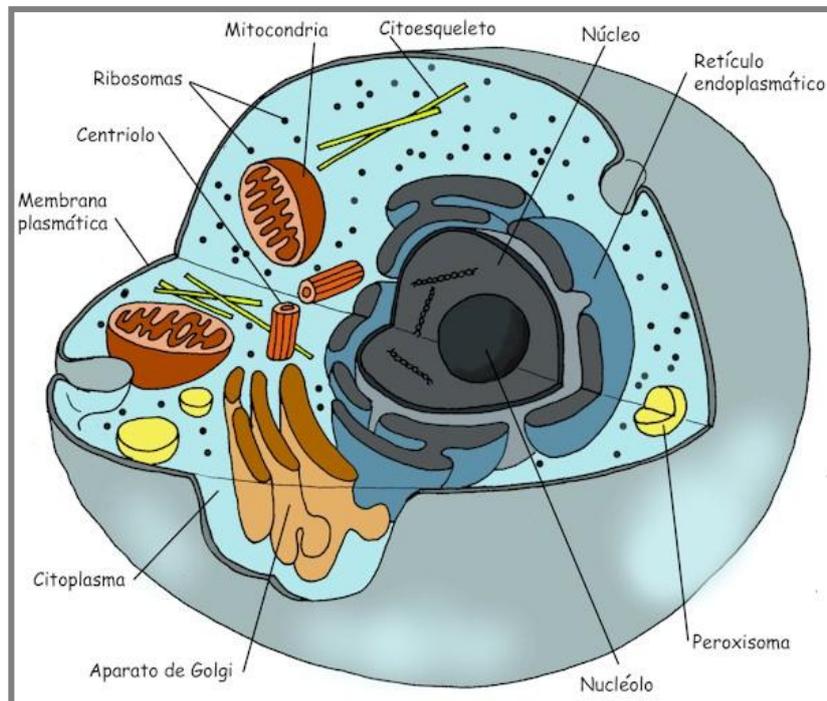


Universidad Central de Venezuela

Facultad de Odontología

Cátedra de Anatomía Patológica

Tema N° 2: Lesión y muerte celular



Profa. Yuli Moret de González

Noviembre 2008

# LESIÓN Y MUERTE CELULAR

## 1. LESIÓN CELULAR

La lesión celular es una alteración del equilibrio o la homeostasis celular producida por diversos mecanismos nocivos o dañinos.

## 2. CAUSAS

### 2.1. Causas externas

Físicas: Como los traumatismos, las radiaciones, la electricidad, el calor, el frío.

Químicas: Sustancias corrosivas sobre la piel, tóxicos y venenos.

Biológicas: Agentes infecciosos ya sean virus, bacterias o parásitos.

### 2.2. Causas internas

Hipoxia: Pérdida de riego sanguíneo

Estrés oxidativo: Especies reactivas de oxígeno

Trastornos inmunológicos: Enfermedades autoinmunes y reacciones de hipersensibilidad.

Enfermedades hereditarias

Malformaciones congénitas o del desarrollo

Trastornos metabólicos: Diabetes mellitus

Deficiencia nutricional: Malnutrición y las avitaminosis

### **3. CLASIFICACIÓN**

#### **3.1 Lesiones celulares reversibles**

Se considera que una lesión es reversible cuando el factor de estrés se elimina a tiempo, la célula es capaz de superar esa agresión y recupera su integridad estructural y funcional

#### **3.2 Lesiones celulares irreversibles**

Se considera que una lesión es irreversible cuando se somete a un estrés grave en cuanto a tiempo e intensidad y conduce a muerte celular.

#### **3.3 Punto sin retorno**

Momento en el cual una lesión reversible pasa a irreversible. Es imposible precisar este momento con exactitud y por eso se denomina punto sin retorno.

### **4. Tipos de lesiones reversibles**

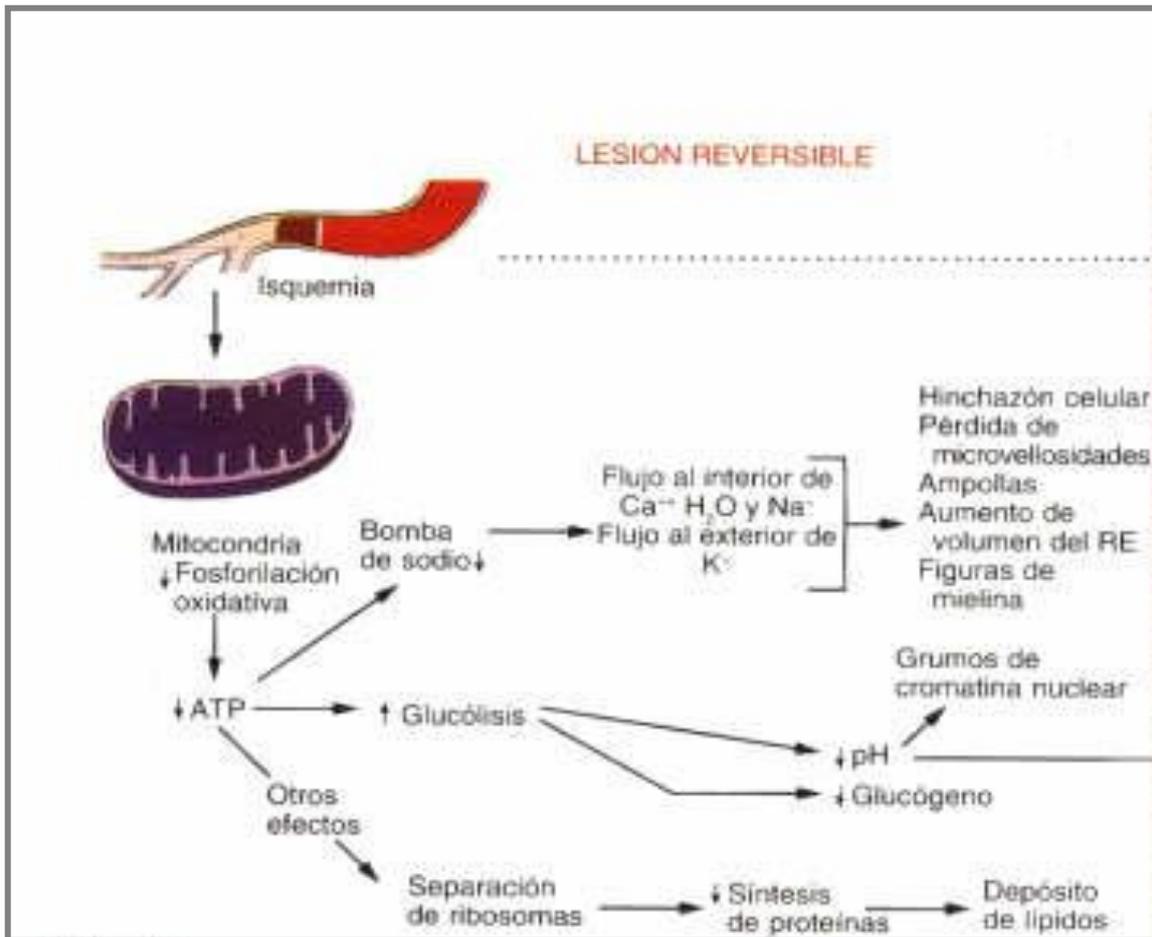
#### **4.1. Tumefacción celular**

Una de las causas de tumefacción celular es la hipoxia o ausencia de oxigenación lo que conlleva a la alteración de la respiración aeróbica de la célula, esto es, la fosforilación oxidativa por parte de la mitocondria. La generación de ATP se disminuye o se suspende y esto tiene efecto generalizado sobre muchos sistemas dentro de la célula. En particular disminuye la actividad de la ATPasa de la membrana celular, lo que origina insuficiencia de la "Bomba de Sodio" activa de la membrana, acumulación

intracelular de sodio y salida de potasio de la célula, la ganancia neta de solutos se acompaña de ingreso iso - osmótico de agua, produciendo **tumefacción celular aguda**.

La disminución en el ATP celular y el aumento concomitante de AMP estimulan la enzima fosfofructocinasa, lo que incrementa la Glucólisis Anaeróbica y por ende glucógeno para conservar las fuentes de energía celular, al regenerar ATP a partir de Glucógeno éste se agota con rapidez, fenómeno que puede observarse histológicamente con tinciones para glucógeno(Ácido Peryodico de Schiff. (PAS). La Glucólisis Anaeróbica provoca acumulación de Ácido Láctico y fosfatos inorgánicos y esto reduce el pH intracelular. El siguiente fenómeno es el desprendimiento de los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y la disociación de polisomas en monosomas. Si continúa la hipoxia, ocurren otras alteraciones y de nuevo hay indicios de aumento de permeabilidad de la membrana y de la disminución de la función mitocondria. Dentro del citoplasma o fuera de la célula se observan"figuras de mielina" que son laminas concéntricas derivadas de la membrana plasmática o de los orgánulos.

En este momento la mitocondria aparece normal o un poco aumentada de volumen, el retículo endoplásmico se dilata y toda la célula está notablemente agrandada. **Todos los trastornos anteriores son reversibles si se restituye la oxigenación.**



Si persiste la isquemia surgen

### **Lesiones irreversibles:**

Vacuolización intensa de mitocondrias.

Lesión excesiva de las membranas plasmáticas.

Lisosomas de mayor volumen

Entrada abundante de calcio a la célula.

**Estos son los datos tempranos de lesión irreversibles y pueden observarse desde los 30 a 40 minutos siguientes a la isquemia.**

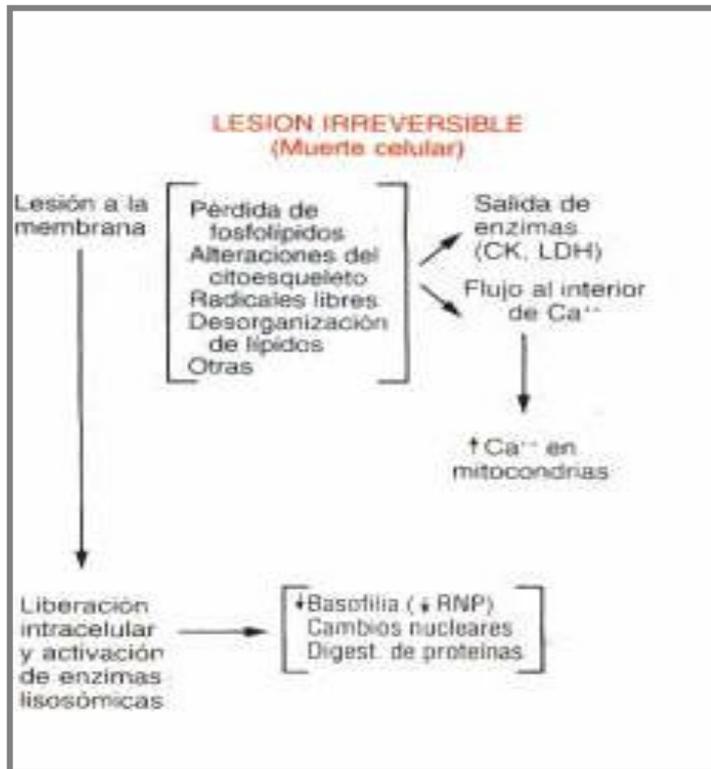
### **Después de la muerte de la célula:**

Hay degradación de sus componentes, se liberan enzimas al espacio extracelular y entran macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial.

La célula muerta puede ser sustituida por masas compuestas de fosfolípidos, en forma de "Figuras de Mielina", estas después son fagocitadas por otras células o degradadas aún más en ácidos grasos residuales, que pueden calcificarse y formar los llamados jabones calcicos.

### **Indicadores clínicos de muerte celular;**

La liberación de enzimas intracelulares hacia el suero sanguíneo a través de la membrana plasmática anormalmente permeable son indicadores clínicos de muerte celular. **Ejemplo:** El músculo cardíaco contiene transaminasa glutámica oxaloacética (TGO), transaminasa pirúvica, dehidrogenasa láctica (DHL), creatinquinasa (CK). Las concentraciones séricas elevadas de estas enzimas en pacientes son criterios clínicos para diagnosticar infarto de miocardio.



#### 4.2. Lesión isquémica / Reperfusión. Lesión por radicales libres.

Para la vida humana el oxígeno es indispensable, sin él la vida sería imposible, pero su metabolismo puede dar lugar a Especies de Oxígeno Reactivas (EOR) que reaccionan prácticamente con la totalidad de las moléculas con las que entran en contacto. Las EOR se han identificado como una causa de lesión celular, existen muchas situaciones por las que se pueden formar éstas: Procesos inflamatorios agudos y crónicos: pueden provocar una destrucción de los tejidos y en estos casos las EOR producidas por las células fagocíticas intervienen en la lesión celular.

Toxicidad producida por sustancias químicas

La radiación ionizante

## Envejecimiento biológico

### Concentraciones de oxígeno superior a lo normal

La lesión Isquémica / Reperfusión (I / R) es un problema clínico frecuente que se asocia a la enfermedad oclusiva cardiovascular y a otras circunstancias. El origen de la lesión guarda relación con la interacción entre la isquemia transitoria y el restablecimiento del flujo sanguíneo (Reperfusión). En un inicio, la isquemia produce un tipo de lesión celular que conduce a la formación de radicales libres, posteriormente la Reperfusión proporciona abundante oxígeno molecular, que se combina con los radicales libres para formar EOR.

Existen tres EOR intermedias entre el  $O_2$  y el  $H_2O$  que corresponden a transferencias de distintos números de electrones. Estas tres especies son:

**Anión Superóxido  $O_2^-$  (un electrón):** Se produce por escapes en el transporte mitocondrial de electrones o como parte de la respuesta inflamatoria.

**Peróxido de Hidrógeno  $H_2O_2$  (dos electrones):** Los aniones Superóxido son catabolizados por la Superóxido dismutasa para producir  $H_2O_2$ , también se produce por la acción de varias oxidasas de los peroxisomas citoplásmicos.

**Radical Hidroxilo  $\cdot OH$  (tres electrones):** Los radicales hidroxilos se forman por:

Radiolisis del agua

Reacción del  $\text{H}_2\text{O}_2$  con hierro ferroso (reacción de Fenton)

Reacción del  $\text{O}_2^-$  con el  $\text{H}_2\text{O}_2$  (reacción de Haber - Weiss)

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. 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 un segundo ácido graso insaturado, con lo que se inicia una serie de reacciones en cadena. Los peróxidos lípidos son inestables y se degradan a las moléculas más pequeñas. La destrucción de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de la membrana conlleva a la pérdida de integridad de la misma. **Este fenómeno se conoce como peroxidación de los lípidos o lipídica.**

**El radical hidroxilo puede afectar también las proteínas,** especialmente los aminoácidos que contienen azufre, cisteína, metionina, arginina, histidina y prolina, como consecuencia de su ataque las proteínas se fragmentan, establecen enlaces cruzados, se agregan y terminan por degradarse.

**El radical hidroxilo altera el ADN:** Las alteraciones estructurales que se producen en el ADN son: roturas de la cadena, modificación de las bases y de los enlaces cruzados entre las cadenas. En la mayoría de los casos, es posible reconstruir la integridad del genoma gracias a las vías de reparación del ADN, pero si la lesión oxidativa es extensa la célula muere.

### **Defensas celulares frente a las EOR:**

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

### **Enzimas Neutralizantes:**

**Superóxido Dismutasa:** Constituye la primera línea de defensa frente al Anión Superóxido  $O_2^-$  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 se evita su conversión a Radical Hidroxilo. (OH)

**Glutation Peroxidasa:** Cataliza la reducción de  $H_2O_2$  y de los peróxidos lípidos en las mitocondrias y el citosol.

## **Vitaminas antioxidantes;**

**Vitamina E:** 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:** Es hidrosoluble y reacciona directamente con el  $O_2 \cdot OH$  y algunos productos de la peroxidación de los lípidos. También actúa regenerando la forma reducida de la vitamina E.

**Retinoides:** Actúan como antioxidantes que rompen las cadenas

## **4. Muerte celular**

La muerte celular puede ser:

**4.1 Fisiológica:** Implica la activación de un programa interno de suicidio por el que la célula muere a través de un proceso denominado **apoptosis**.

**4.1.1 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. 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.

#### **4.1.1.1 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 ultra estructurales de las células apoptóticas son:

- 1) Condensación y fragmentación nuclear.
- 2) Separación de las organelas citoplásmicas en regiones distintas.
- 3) Vesículas de la membrana.
- 4) Fragmentos celulares rodeados de membrana que a menudo carecen de núcleo

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. Los fagocitos

mononucleares pueden contener restos celulares procedentes de estas células, pero es raro encontrar acumulaciones de neutrófilos o linfocitos. 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.

#### **4.1.1.2 Funciones de la Apoptosis**

##### **1. La apoptosis es importante en los procesos fisiológicos y del desarrollo**

El desarrollo fetal implica la aparición y regresión sucesivas de muchas estructuras anatómicas: Ej. 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. La apoptosis fisiológica afecta principalmente a 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.

##### **2. 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. 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.

### **3. La apoptosis elimina a las células mutantes**

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

### **3. La apoptosis protege contra la diseminación de la infección**

Cuando una célula detecta una replicación extracromosómica del ADN, 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 Virus DE Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus del Papiloma Humano (VPH), los adenovirus y muchos otros. En algunos casos, estas proteínas víricas se unen e inactivan a determinadas proteínas celulares importantes para la señalización de la apoptosis; en otros casos, actúan en diversos puntos de las vías de señalización que activan la apoptosis.

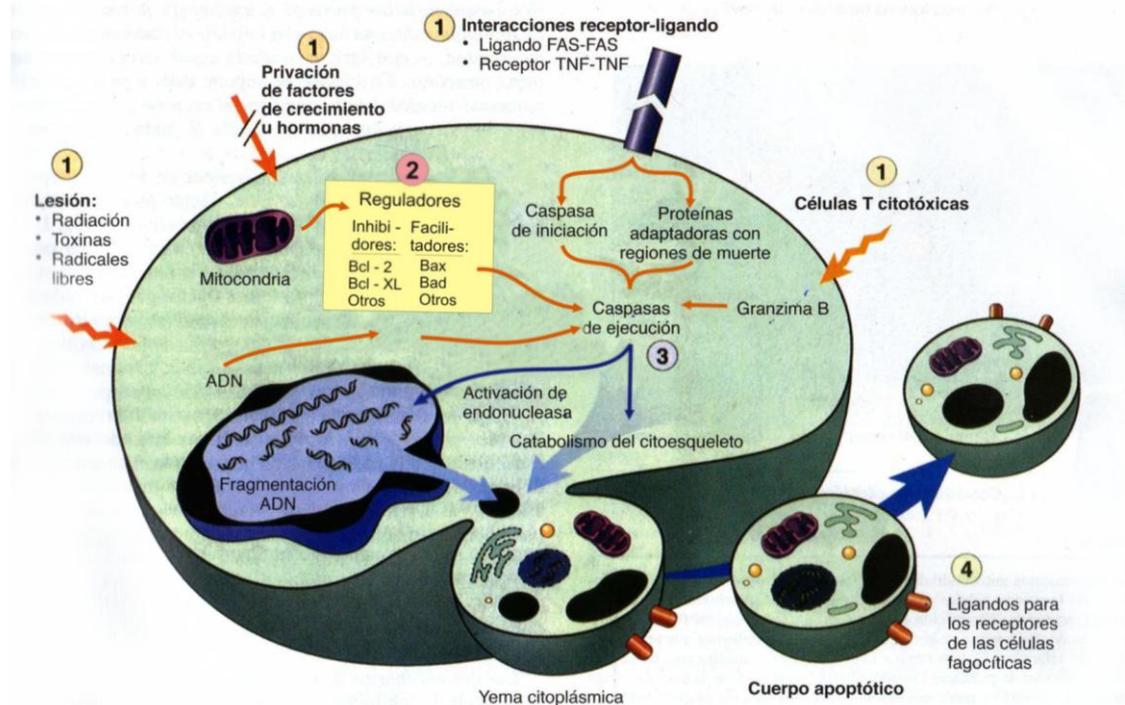
#### **4.1.1.3 Mecanismo de iniciación**

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 mejores conocidos de la apoptosis en la membrana celular son la unión del Factor de Necrosis Tumoral( TNF- $\alpha$ ) a su receptor (RTNF) y la del ligando Fas a su receptor (RFas). En la mayor parte de los casos, el TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  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 un andén para los dominios de muerte de otras proteínas

implicadas en el proceso de señalización que conduce a la apoptosis. 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, 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.



**4.2 Patológica:** 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 por ejemplo isquemia, quemaduras y toxinas. Cuando la agresión altera una estructura o una función vital de un orgánulo (membrana plasmática, mitocondrias, etc.) y no desencadena una cascada enzimática preexistente de apoptosis, el proceso resultante se denomina **Necrosis**.

**4.2.1 Necrosis:** Es el conjunto de cambios morfológicos que caracterizan a la muerte celular en tejido u órgano vivo y se debe a una lesión celular exógena que se refleja en áreas geográficas de muerte celular. La necrosis se caracteriza por tumefacción de

la célula y sus orgánitos, 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.

#### **4.2.1.1. Tipos de Necrosis**

##### **1. Necrosis coagulativa**

Se define como necrosis coagulativa el conjunto de alteraciones de una célula muerta o moribunda que pueden verse con microscopio óptico. Cuando una célula muere, su perfil se mantiene durante los primeros momentos y, si se tiñe con la combinación habitual de hematoxilina y eosina, el citoplasma de la célula necrótica se verá vacuolado y 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.
- **Cariorrhexis:** El núcleo picnótico se rompe en muchos fragmentos más pequeños que se dispersan por el citoplasma.
- **Cariólisis:** El núcleo 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. 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.

## 2. 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**, 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 del encéfalo debida a la oclusión de una arteria cerebral suele ir seguida de una rápida disolución del tejido muerto, pero en este caso, el mecanismo no puede atribuirse a la acción de una respuesta inflamatoria aguda. No se sabe por qué la necrosis coagulativa inicial 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. 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. 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, 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.

### **3. Necrosis caseosa**

La necrosis caseosa es una lesión característica de la tuberculosis. 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 coagulativa, 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, granulares y eosinófilos. A simple vista, estos restos son de color blanco grisáceo, blando y friable. 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 pared celular de las

micobacterias, rica en ceras complejas (peptidoglucolípidos) que ejercen potentes efectos biológicos.

#### **4. 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. 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.

#### **5. Necrosis Gangrenosa:**

No es un modelo diferente de muerte celular. Se considera una combinación de la tipo coagulativa y de licuefacción. Este tipo de necrosis es frecuente en extremidades cuando la irrigación sanguínea es deficiente, también puede desencadenarse en apendicitis y colecistitis agudas.

#### **Referencias bibliográficas**

1. Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. Patología Estructural. Fundamentos Clínico patológicos en

Medicina. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 4ta Edición.  
España. 2006. pp. 4-35

2. Ross M, Paulina W. Histología. Texto y Atlas color con biología celular y molecular. Editorial Médica Panamericana. 5ta Edición.  
Buenos Aires. 2007. pp. 89-101

3. Cotran R, Kumar V, Collins T. Patología Estructural y Funcional.  
Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 6ta Edición. México.  
2000. pp. 1-31