

Apoptosis. Algunas consideraciones.

HOSPITAL UNIVERSITARIO COMANDANTE "FAUSTINO PÉREZ"
MATANZAS

Apoptosis. Algunas consideraciones.
Apoptosis. A few considerations.

AUTORES:

Dra. Mayrelly Manzano Serrano (1)
Dr. Alfredo Triolet Gálvez (1)
Dr. Pedro Manzano Serrano (2)
Dra. Carmen Sara Gómez Hernández (3)

(1) Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Diplomado de Cuidados Intensivos del Adulto. Hospital " Faustino Pérez". Matanzas.
(2) Doctor en Medicina. Policlínico " Antonio Guiteras". Agramonte. Matanzas.
(3) Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Verticalizada en Cuidados Intensivos del Adulto. Hospital Clínico-Quirúrgico " Calixto García" . Ciudad Habana.

RESUMEN

Apoptosis fue la designación dada para un tipo de muerte celular que ocurre durante el desarrollo de organismos vertebrados e invertebrados , sin embargo, no es hasta los últimos años en que se reconoce a la muerte celular por apoptosis como un proceso de relevante importancia en varios eventos tanto fisiológicos como patológicos .

Debido a que el médico, y en especial aquel que se dedica atender pacientes graves debe mantenerse en constante actualización sobre los procesos fisiopatológicos que en ellos ocurren , se impone la revisión de temas novedosos. La apoptosis se ha encontrado presente en varias enfermedades cuyo mecanismo de producción no ha estado totalmente esclarecido.

Los individuos pueden por varios mecanismos agresores llegar a un estado crítico como consecuencia de un derrumbe en el desencadenamiento secundario de una serie de estímulos patológicos que pueden alterar el proceso fisiológico de la apoptosis , la cual produciría y/o perpetuaría el daño y la muerte celular en los tejidos.

El estudio de la apoptosis puede abrir las puertas al diseño de nuevas estrategias terapéuticas mediante la manipulación de su regulación genética y con ello la posibilidad de modificar la evolución de las patologías y los estados en que éstas se alteran .

DESCRIPTORES (DeCS):

APOPTOSIS
APOPTOSIS/fisiología
HUMANO
ADULTO

INTRODUCCIÓN

Los conocimientos actuales permiten clasificar a la muerte celular en dos grandes grupos: Muerte celular accidental y Muerte celular programada (1,2). La necrosis es la suma de los cambios morfológicos que siguen a la muerte celular accidental en el tejido viviente, acompañándose de una reacción inflamatoria. El mecanismo clave de la muerte celular accidental es el daño de la membrana celular causado por estímulos nocivos que superan la capacidad adaptativa de las células, que van desde discreta alteración de los sistemas de transporte iónicos seguidos de un aumento de la permeabilidad de la bicapa fosfolipídica, hasta la destrucción física de la misma. (1)

La apoptosis es en realidad un tipo de muerte celular programada con características morfológicas y mecanismos de producción bien definidos. Otros tipos de muerte celular programada observada menos frecuente y sobre todo durante el desarrollo embriológico son la muerte autofágica y la citoplasmática. (2) La apoptosis se requiere durante muchos procesos fisiológicos normales en el desarrollo del organismo y en su estado adulto; aquí se incluye la embriogénesis, el recambio celular normal, la atrofia celular inducida por hormonas, la involución tímica, la involución del útero post-parto, la involución de la próstata después de la orquiectomía, la regulación de linfocitos y timocitos por esteroides. Por otra parte la regulación anómala de la apoptosis puede contribuir a la patogenia de diversas enfermedades: Así tenemos que una disminución de la apoptosis se ha encontrado en las neoplasias, en enfermedades infecciosas (ej: pacientes con SIDA que tienen disminución de linfocitos T), en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico y enfermedades víricas latentes. Un aumento de la apoptosis se ha evidenciado en enfermedades infecciosas (ej: pacientes con SIDA que tienen disminución de linfocitos T), en enfermedades degenerativas neurológicas (ej: Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Degeneración Cerebelosa, Retinitis Pigmentosa, Enfermedad de Huntington, Atrofia espinal infantil) y cardiovasculares (ej: Displasia arritmogénica del ventrículo derecho), en eventos hipóxicos- isquémicos (ej: Accidentes Cerebrovasculares, Status convulsivos) y enfermedades crónicas de empeoramiento progresivo (ej: Insuficiencia Cardíaca terminal) (2,3,4). La apoptosis es un fenómeno genéticamente determinado de eliminación celular que conduce a la desaparición de células aisladas de un modo ordenado y sin alteraciones del entorno celular. Algunos autores opinan que este programa de muerte celular está permanentemente bloqueado en las células sanas gracias a la acción de factores tróficos de diversa naturaleza y se activaría por efecto de estos factores. Morfológicamente se caracteriza por condensación del núcleo, pérdida de la membrana celular, fragmentación de la cromatina nuclear, condensación del citoplasma, invaginación de la membrana celular con integridad ultraestructural de los órganos intracelulares, y por último, desintegración en cuerpos apoptóticos y fagocitosis de los mismos por células adyacentes en ausencia de infiltrado leucocitario.(5)

MECANISMO CELULAR DE LA APOPTOSIS

La activación del programa de suicidio celular se puede producir por muy diversas señales, tanto del entorno como del interior celular. Estas señales de forma esquemática incluyen: retirada de factores de crecimiento, activación de receptores de muerte celular, alteración del DNA, anomalías del ciclo celular y anomalías del metabolismo celular (2). Se ha especulado que la apoptosis puede ser el resultado de una respuesta abortiva a un estímulo fisiopatológico que reactiva un programa de crecimiento fetal dormido en una célula que no es capaz de progresar a través de un ciclo celular. (2) Diversos genes han sido implicados en la regulación de la apoptosis, tanto

positivamente como negativamente. Si predomina el homodímero Bax ocurre muerte celular, mientras si prevalece el heterodímero Bax-Bcl-2, la célula puede sobrevivir. Se ha visto que en el corazón insuficiente una sobre expresión de Bcl-2 en ausencia de cambios en la cantidad de Bax, lo que sugiere que los mecanismos compensatorios son activados en el miocardio sobrecargado en un intento de mantener la supervivencia celular (5). Varios genes han sido implicados en la inducción de la apoptosis y existen proteínas proapoptóticas que pertenecen a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF): CD-40, TNFR-1 y fas-Apo-1 . (2) En la transducción de señales durante la apoptosis está involucrado el ión calcio. Una elevada concentración de calcio se ha visto ligada a la apoptosis de células tumorales y los bloqueadores de los canales de calcio han actuado como detenedores de la apoptosis. (1,3)

APOPTOSIS EN PACIENTE CRÍTICO

A pesar de que en humanos no se recoge observación directa en pacientes críticos con disfunción multiorgánica, sí en estudios recientes en animales han implicado a la apoptosis como un mecanismo que conduce a la muerte celular y a la lesión orgánica.

Se ha implicado a la apoptosis en el SDMO mediante cinco mecanismos posibles: 1- Se ha propuesto que la apoptosis es el mecanismo primario que conduce a la muerte celular en varios órganos con la resultante disfunción del mismo. 2-La apoptosis se ha propuesto como un mecanismo de muerte celular endotelial vascular conduciendo a cambios microvasculares, inflamación sistémica y SDMO. 3- Se ha propuesto como un mecanismo en la reparación y remodelación pulmonar después de una lesión aguda. 4-Se ha propuesto a la apoptosis de los timocitos y de los macrófagos como un mecanismo que conduce a la involución del timo, a la disfunción de macrófagos y al aumento de la susceptibilidad a infección en pacientes con SDMO. 5-La apoptosis de los leucocitos polimorfonucleares en los lugares de extravasación juega un papel fundamental en la resolución de los cambios inflamatorios sistémicos en el control de la lesión orgánica. (3,6) En animales se ha inducido apoptosis a hepatocitos en insuficiencia hepática aguda administrándole TNF a ratones sensibilizados por D-Galoactosamina. Estos resultados sugieren fuertemente que la apoptosis hepatocelular inducida por TNF puede ser un suceso temprano que conduzca al desarrollo de la insuficiencia hepática experimental desencadenada por estímulos inflamatorios. (3) En modelos murinos de reperfusión de isquemia renal, se observó apoptosis de las células tubulares renales. La muerte celular bajo estas condiciones fue distinta a la necrosis tubular producida por isquemia prolongada sin reperfusión. Estos resultados implican a la apoptosis como un mecanismo posible de daño tubular renal en la isquemia-reperfusión. Estos hallazgos pueden tener relevancia clínica en el desarrollo de la IRA, después de la reanimación del shock (3). También en las células miocárdicas humanas se ha reportado apoptosis después de injurias por isquemia reperfusión crónica en corazones con ICC avanzada. (5,7) Se ha logrado inducir apoptosis en las células endoteliales aórticas porcinas cuando se han asociado dosis subletales de polisacáridos a un shock cardiogénico (3). La remodelación pulmonar posterior a la lesión pulmonar aguda requiere la desaparición del tejido de granulación del espacio alveolar, el líquido de lavado broncoalveolar obtenido de los pacientes durante la fase de reparación pulmonar aguda, indujo muerte celular en las células endoteliales mediante apoptosis (3, 8, 9). La apoptosis parece ser un mecanismo potencial en la patogénesis de la disfunción mediada por células e inducida por sepsis, así como en la disfunción de los macrófagos y linfocitos inducida por sepsis (3,4). Otros estudios han evidenciado inducción de apoptosis en los linfocitos T maduros por el TNF(10, 11). Un componente mayor del proceso inflamatorio que conduce al SDM está mediado por los polimorfonucleares. La apoptosis juega un papel importante en la resolución de tal inflamación. La muerte de los PMN después de la extravasación en los sitios con

inflamación puede tener lugar tanto mediante la apoptosis como mediante la necrosis. La necrosis conlleva a la liberación de contenidos citotóxicos, lo cual promueve una mayor lesión. Por el contrario la apoptosis permite la fagocitosis de los PMN por los macrófagos y previene ulteriores cambios inflamatorios. Se ha demostrado que ocurre una reducción en el promedio de la apoptosis de los PMN in vitro mediante la exposición de mediadores inflamatorios como son lipopolisacáridos, C5a ya la IL6. Es posible que estos mediadores pudieran empeorar la disfunción orgánica mediante la prolongación del período de vida de los PMN y del proceso inflamatorio (3,12). En resumen se puede decir que son múltiples los insultos que pueden trastornar a la apoptosis, estando muchos de ellos presentes en el paciente crítico.

CONCLUSIONES

La apoptosis pudiera ser un proceso importante de muerte celular y de perpetuación de la inflamación en los pacientes críticos , sobre la cual , con un conocimiento más profundo , se pudiera intentar modos de adecuar su regulación .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Buja LM, Eigenbrodt ML, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis. Basic Types and Mechanisms of Cell Death. Arch Pathol Lab Med 1993; 1208-13.
2. Macaya A. Apoptosis en el sistema nervioso. Rev Neurol (Barc) 1996; 24(135):1356-60.
3. Beilman GJ, Liu TH, Abrams JH. La apoptosis es un concepto relevante clínicamente en el síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple. Curr Opin Crit Care 1996; 2(4):273-7.
4. Schroeder S, Lindemann C, Decker D, Klaschik S, Hering R, Putensen C, et al . Increased susceptibility to apoptosis in circulating lymphocytes of critically ill patients. Arch Surg 2001; 386(1):42-6.
5. Giorgio O, Abbi R, Quaini F. Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 1997; 336(16):1131-4.
6. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2001; 29(7 Suppl):S99-106.
7. Sarastre A, Voipo-Pulkki LM, Parvinen M. Apoptosis in the Heart. N Engl J Med 1997; 336(14):1025-6.
8. Liacos C, Katsaragakis S, Konstadoulakis MM, Messaris EG, Papanicolaou M, Georgiadis GG, et al. Apoptosis in cells of bronchoalveolar lavage: a cellular reaction in patients who die with sepsis and respiratory failure. Crit Care Med 2001; 29(12):2310-7.
9. Lesur O, Kokis A, Hermans C, Fulop T, Bernard A, Lane D. Interleukin-2 involvement in early acute respiratory Distress syndrome: relationship with polymorph nuclear neutrophil apoptosis and patient survival. Crit Care Med 2000; 28(12):3814-22.
10. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE Jr, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. J Immunol 2001; 166(11):6952-63.
11. Fanning NF, Kell MR, Shorten GD, Kirwan WO, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, et al. Circulating granulocyte macrophage colony-stimulating factor in plasma of patients with the systemic inflammatory response syndrome delays neutrophil apoptosis through inhibition of spontaneous reactive oxygen species generation. Shock 1999; 11(3):167-74.
12. Papanathanassoglou ED, Moynihan JA, McDermott MP, Ackerman MH. Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear

cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival. Crit Care Med 2001; 29(4):901-2.

SUMMARY.

A type of cellular death that takes place during the development of vertebrate and invertebrate organisms has been given the designation of Apoptosis, however it is not until recent years that cellular death due to apoptosis is recognized as a process of relevant importance in several physiological as well as pathological events. Since the physician, specifically that who is devoted to assist severely ill patients, should keep himself well and current informed about the physiologic processes occurring in them, a revision on latest themes is necessary. Apoptosis has been found in several diseases whose production mechanism has not been totally cleared.

Subjects may arrive to a critical state through several aggressive mechanisms as a result of a collapse in the secondary outbreak of many pathological stimuli that may alter the apoptosis physiologic process which would produce or perpetuate the tissue damage and cell death.

The apoptosis study can open the doors to the design of new therapeutics strategies by the manipulation of its genetic regulation and with it the possibility to modify the state and pathology evolution where those are altered.