3

Inflamación aguda y crónica

Tucker Collins

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

ASPECTOS HISTÓRICOS

INFLAMACIÓN AGUDA

CAMBIOS VASCULARES

- Cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos
- Aumento de la permeabilidad vascular (filtración vascular)

ACONTECIMIENTOS CELULARES: EXTRAVASACIÓN Y FUNCIÓN DE FAGOCITOSIS DE LOS LEUCOCITOS

- Adhesión y transmigración
- Quimiotaxis
- Activación leucocitaria
- Fagocitosis
- *Reconocimiento y fijación*
- *Englobamiento*
- *Destrucción o degradación*
- Liberación de productos leucocitarios y lesión tisular inducida por leucocitos
- Defectos en la función leucocitaria

RESUMEN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

AMINAS VASOACTIVAS

- Histamina
- Serotonina

PROTEASAS PLASMÁTICAS

- Sistema del complemento
- Sistema de las cininas
- Sistema de la coagulación

METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO: PROSTAGLANDINAS, LEUCOTRIENOS Y LIPOXINAS

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

CITOCINAS Y QUIMIOCINAS

- Términos y definiciones
- Propiedades generales y clases funcionales
- Interleucina-1 y factor de necrosis tumoral
- Quimiocinas

ÓXIDO NÍTRICO

CONSTITUYENTES LISOSOMALES DE LOS LEUCOCITOS

RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO

NEUROPÉPTIDOS

RESUMEN DE LOS MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

INFLAMACIÓN CRÓNICA

DEFINICIÓN Y CAUSAS

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

INFILTRACIÓN POR MONONUCLEARES: CÉLULAS Y MECANISMOS

OTRAS CÉLULAS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

VASOS Y GANGLIOS LINFÁTICOS EN LA INFLAMACIÓN

PATRONES MORFOLÓGICOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA

INFLAMACIÓN SEROSA

INFLAMACIÓN FIBRINOSA

INFLAMACIÓN SUPURATIVA O PURULENTA

ÚLCERAS

EFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

En el Capítulo 1, hemos podido comprobar cómo los diferentes estímulos exógenos y endógenos pueden producir lesión celular. Estos mismos estímulos pueden dar lugar también a *una reacción compleja en el tejido conjuntivo vascularizado que se denomina inflamación*. Los invertebrados, que carecen de sistema vascular, los organismos unicelulares y los parásitos multicelulares desarrollan sus propias respuestas

frente a los estímulos lesivos locales. Entre éstas se incluyen: la fagocitosis del agente patógeno; el atrapamiento y digestión posterior de las sustancias irritantes por parte de células especializadas (hemocitos) en estas funciones, y la neutralización de los estímulos nocivos a través de la hipertrofia de la célula o de alguna de sus organelas. Todas estas reacciones han sido retenidas en el proceso evolutivo, aunque lo que caracteriza al proceso inflamatorio que son capaces de poner en marcha los seres vivos superiores es la *reacción de los vasos sanguíneos, que da lugar a la acumulación de líquido y leucocitos en los tejidos extravasculares*.

La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación. La inflamación es útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno y, al mismo tiempo, inicia una cadena de acontecimientos que (dentro de lo posible) curan y reconstruyen el tejido lesionado. El proceso de reparación se inicia durante las fases iniciales de la inflamación, aunque no finaliza hasta que se ha neutralizado el estímulo lesivo. Durante la reparación, el tejido lesionado es sustituido por la *regeneración* de las células parenquimatosas nativas, por la proliferación de tejido fibroblástico (*cicatrización*) o, con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

La inflamación es fundamentalmente una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular (p. ej., los microorganismos patógenos, las toxinas) y de las consecuencias de la misma (p. ej., las células y restos tisulares necróticos). Si no existiera el proceso de inflamación, las infecciones se propagarían de forma incontrolada, las heridas no se curarían nunca y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas de forma permanente. *No obstante, los procesos de inflamación y reparación pueden ser perjudiciales*. Por ejemplo, las reacciones inflamatorias constituyen el mecanismo patogénico básico de las reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales secundarias al efecto de picaduras de insectos, fármacos o sustancias tóxicas, y también lo son de algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes de la actualidad como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar. La reparación mediante fibrosis puede dar lugar a la aparición de cicatrices con desfiguración, y también a bandas de fibrosis que producen obstrucción intestinal o limitación de la movilidad articular. Ésta es la razón de que en nuestras farmacias abunden los fármacos antiinflamatorios, cuyo efecto ideal es el de potenciar los efectos saludables de la inflamación controlando al mismo tiempo sus secuelas nocivas.

La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica al plasma, las células circulantes, los vasos sanguíneos y los constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo (Fig. 3-1). Las células circulantes son los *neutrófilos*, *monocitos*, *eosinófilos*, *linfocitos*, *basófilos* y *plaquetas*. Las células del tejido conjuntivo son los *mastocitos*, que se sitúan alrededor de los *vasos sanguíneos*; los *fibroblastos* del propio tejido conjuntivo, y ocasionales *macrófagos* y *linfocitos residentes*. La matriz extracelular, descrita en el Capítulo 4, está constituida por proteínas fibrilares estructurales (*colágeno*, *elastina*), glucoproteínas de adhesión (*fibronectina*, *laminina*, *colágeno no fibrilar*, *tenascina* y otras) y proteoglucanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular, y está formada por glucoproteínas de adhesión y proteoglucanos.

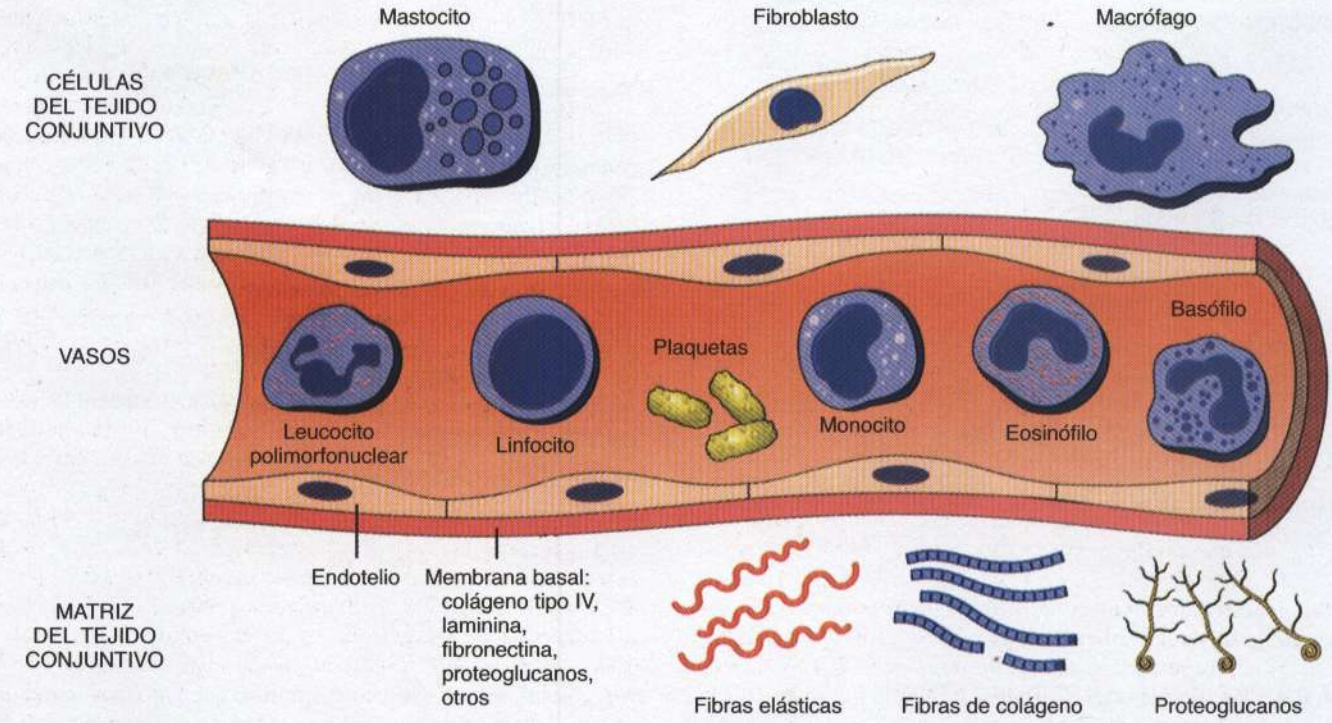


Figura 3-1 ■

Células intravasculares y células y matriz del tejido conjuntivo implicados en la respuesta inflamatoria.

La inflamación presenta dos fases bien diferenciadas, aguda y crónica. La *inflamación aguda* tiene una evolución relativamente breve, con una duración que oscila entre minutos, horas y pocos días; sus características principales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos (predominantemente neutrófilos). La *inflamación crónica* tiene una duración mayor y se caracteriza histológicamente por la presencia de linfocitos y macrófagos, la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular. Existen muchos factores que modifican la evolución y el aspecto histológico de las formas aguda y crónica de la inflamación; estos factores serán expuestos más adelante en este capítulo.

Las respuestas vascular y celular de las formas aguda y crónica de la inflamación están mediadas por factores químicos procedentes del plasma o de las células y que son activados por el propio estímulo inflamatorio. Estos mediadores actúan de formas aislada, secuencial o en combinación, y en fases posteriores amplifican la respuesta inflamatoria e influyen en su evolución. Las células y tejidos necróticos (cualquiera que sea la causa que haya producido la necrosis) también pueden activar por sí mismos la elaboración de los mediadores de la inflamación. Esto es lo que ocurre en los procesos de inflamación aguda secundarios al infarto de miocardio. La inflamación *termina* cuando se elimina el estímulo lesivo y desaparecen o quedan inhibidos los mediadores de la misma.

En este capítulo, describiremos en primer lugar la secuencia de acontecimientos que constituye la inflamación aguda, así como los mecanismos estructurales y moleculares que subyacen a los mismos, y posteriormente revisaremos las diferentes clases de mediadores específicos que contribuyen a que ocurran dichos acontecimientos. A continuación, expondremos la inflamación crónica. La inflamación tiene una larga historia, íntimamente asociada a las guerras, las heridas y las infecciones, por lo que revisaremos en primer lugar algunos de los momentos históricos culminantes relacionados con nuestros descubrimientos sobre este fascinante proceso [1,2].

ASPECTOS HISTÓRICOS

Aunque los signos de la inflamación ya aparecían descritos en un papiro egipcio (3000 a. de C.), fue Celsus, un escritor romano del siglo I d. de C., el primero que describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor*, *tumor*, *calor* y *dolor* (enrojecimiento, tumefacción, calor y dolor). Posteriormente, Virchow añadió el quinto signo clínico la pérdida de la función (*functio laesa*). En 1793, el cirujano escocés *John Hunter* destacó algo que en la actualidad consideramos obvio: que la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto *saludable* en el organismo en el que tiene lugar [3]. *Julius Cohnheim* (1839-1884) fue el primer investigador que utilizó el microscopio para observar vasos sanguíneos inflamados en membranas finas y translúcidas, como el mesenterio y la lengua de la rana. Tras la observación de las alteraciones iniciales en el flujo sanguíneo, el edema posterior secundario al incremento de la permeabilidad vascular y la característica emigración de los leucocitos, este autor realizó descripciones difícilmente superables del proceso inflamatorio [4].

El biólogo ruso *Elie Metchnikoff* descubrió el proceso de *fagocitosis* al observar la ingestión de espinas de rosal por los amebocitos de las larvas de estrellas de mar, y de bacterias por leucocitos de mamífero (1882) [5]. La conclusión de este investigador fue que el objetivo de la inflamación era el de hacer llegar las células con capacidad fagocitaria a la zona de lesión para que fagocitaran las bacterias invasoras. Al proponer esta hipótesis, Metchnikoff contradecía la teoría predominante que señalaba que el objeto de la inflamación era el de hacer llegar a la zona de lesión factores séricos cuya función sería la de neutralizar a los agentes infecciosos. No obstante, al poco tiempo quedó claro que tanto los factores celulares (fagocitos) como los factores séricos (anticuerpos) eran imprescindibles para la defensa frente a los microorganismos, y como reconocimiento por ello Elie Metchnikoff y Paul Ehrlich (que había desarrollado la teoría humoral) compartieron el Premio Nobel de Medicina en 1908.

A estos nombres se debe añadir el de *Sir Thomas Lewis* quien, mediante experimentos sencillos sobre la respuesta inflamatoria de la piel, estableció *el concepto de que diversas sustancias químicas inducidas localmente por el estímulo de una lesión, como la histamina, son factores mediadores de las alteraciones vasculares de la inflamación*. Este concepto fundamental constituye la base de los importantes descubrimientos de los mediadores químicos de la inflamación y de la posibilidad de utilización de los fármacos antiinflamatorios.

INFLAMACIÓN AGUDA

La *inflamación aguda* es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo. Debido a que los dos principales factores defensivos frente a los microorganismos (los anticuerpos y los leucocitos) son transportados normalmente por la sangre, no es sorprendente que los fenómenos vasculares desempeñen un papel decisivo en el proceso de inflamación aguda. Por tanto, la inflamación aguda presenta tres componentes principales: 1) *las modificaciones en el calibre de los vasos, que dan lugar al aumento en el flujo de sangre*, 2) *las alteraciones en la estructura de la microvasculatura, que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos*, y 3) *la emigración de los leucocitos desde el punto en el que abandonan la microcirculación hasta el foco de lesión en el que se acumulan* (Fig. 3-2).

Antes de describir las características específicas de la inflamación es necesario definir algunos términos. La salida de líquido, proteínas y células de la sangre desde el sistema vascular hasta el tejido intersticial o las cavidades del organismo se denomina *exudación*. Un *exudado* es un líquido extravascular de carácter inflamatorio que presenta una concentración elevada de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020. Su presencia implica que se ha producido una alteración significativa en la permeabilidad normal de los vasos de pequeño calibre de la zona de lesión. Por el contrario, el *trasudado* es un líquido con bajo contenido en proteínas (la mayor parte, albúmina) y un peso específico inferior a 1.012. Es esencialmente un ultrafiltrado del plasma sanguíneo y se debe al desequilibrio hidrostático a través del endotelio vascular. En esta situación, la permeabilidad del en-

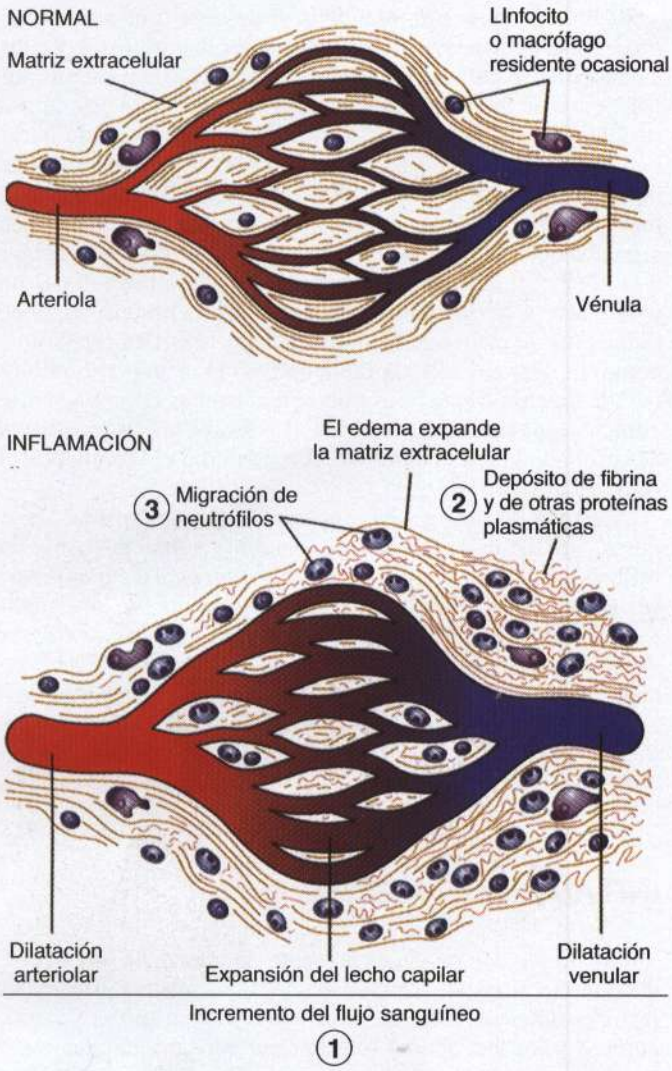


Figura 3-2 ■

Las principales manifestaciones locales de la inflamación aguda, en comparación con la normalidad. 1) Dilatación vascular (con eritema y calor), 2) extravasación de plasma y proteínas (edema) y 3) migración de leucocitos con acumulación de los mismos en la zona de lesión.

dotelio es normal. El término *edema* significa un exceso de fluido en el tejido intersticial o en las cavidades serosas; este fluido puede ser un exudado o un trasudado. El *pus*, un exudado *purulento*, es un exudado de origen inflamatorio rico en leucocitos (la mayor parte, neutrófilos) y en restos de células parenquimatosas.

Cambios vasculares

CAMBIOS EN EL FLUJO SANGUÍNEO Y EN EL CALIBRE DE LOS VASOS

Los cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos se inician de forma muy rápida tras la lesión y evolucionan a un ritmo que depende de la intensidad de la misma. El orden que siguen las alteraciones es el siguiente:

- Después de un período inconstante y transitorio (suele durar unos pocos segundos) de vasoconstricción arteriolar, se produce *vasodilatación,* que afecta inicialmente a las arteriolas y que posteriormente da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares en la zona de lesión. Ésta es la causa del *aumento del flujo sanguíneo*, que a su vez es la causa del enrojecimiento y del incremento de calor en la zona de lesión (Fig. 3-2). La duración del período de vasodilatación depende del propio estímulo; después de la misma se produce el siguiente acontecimiento, la lentificación o retraso de la circulación.
- *La lentificación o retraso de la circulación* se debe al *aumento de la permeabilidad de la microvasculatura*, con salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta los tejidos extravasculares, en un proceso que se describe con detalle a continuación. La disminución de líquido en el compartimiento intravascular da lugar a la concentración de los hematíes en los vasos de pequeño calibre y al aumento de la viscosidad sanguínea, lo que se refleja en la presencia de pequeños vasos dilatados y repletos de hematíes; es lo que se denomina *estasis*.
- A medida que evoluciona la *estasis,* se empieza a observar la orientación periférica de leucocitos, principalmente neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular, un proceso que se denomina *marginación leucocitaria*. Más adelante, los leucocitos se adhieren al endotelio, de forma transitoria al principio (rodamiento) y con mayor intensidad después, atravesando la pared vascular al cabo de un corto período de tiempo y dirigiéndose hacia el intersticio, por medio de una serie de procesos que se expondrán más adelante.

La cronología y duración de los cambios en el calibre de los vasos es variable. En los casos en los que el estímulo es leve, las distintas fases de la estasis pueden no aparecer hasta transcurridos 15 a 30 minutos, mientras que cuando el estímulo es intenso lo hacen al cabo de pocos minutos.

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR (FILTRACIÓN VASCULAR)

El *aumento de la permeabilidad vascular* que ocasiona la salida de un fluido rico en proteínas (exudado) hacia el intersticio *es la característica principal y de mayor especificidad de la inflamación aguda*. La pérdida de proteínas del plasma reduce la presión osmótica intravascular e incrementa la presión osmótica del líquido intersticial. Junto al aumento de la presión hidrostática secundaria a la vasodilatación, este mecanismo conduce a una importante *salida* y acumulación de líquido en el tejido intersticial (Fig. 3-3). Este incremento neto del líquido extravascular constituye el *edema*.

La normalidad del intercambio de líquido y de la permeabilidad microvascular dependen de forma crítica de la integridad del endotelio. Entonces, ¿cómo puede ser atravesado el endotelio en la inflamación? Se han propuesto los siguientes mecanismos (Fig. 3-4):

- *Formación de aberturas entre las células endoteliales en las vénulas*[6]. Éste es el mecanismo más común mediante el cual puede ser atravesado el endotelio, y es un mecanismo activado por la histamina, bradicinina, leucotrienos, sustancia P y otros muchos tipos de mediadores químicos. Esta

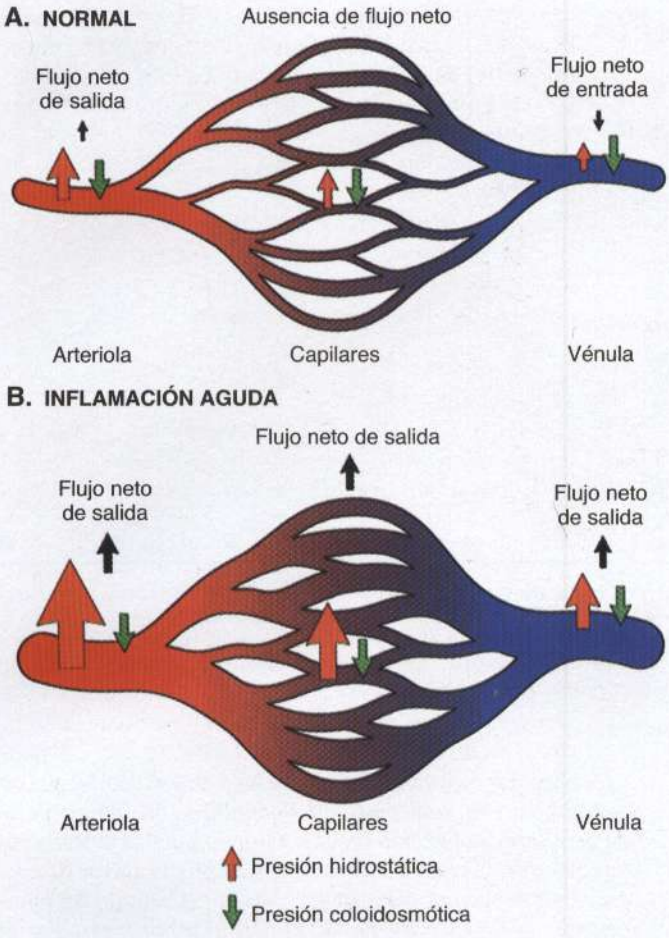


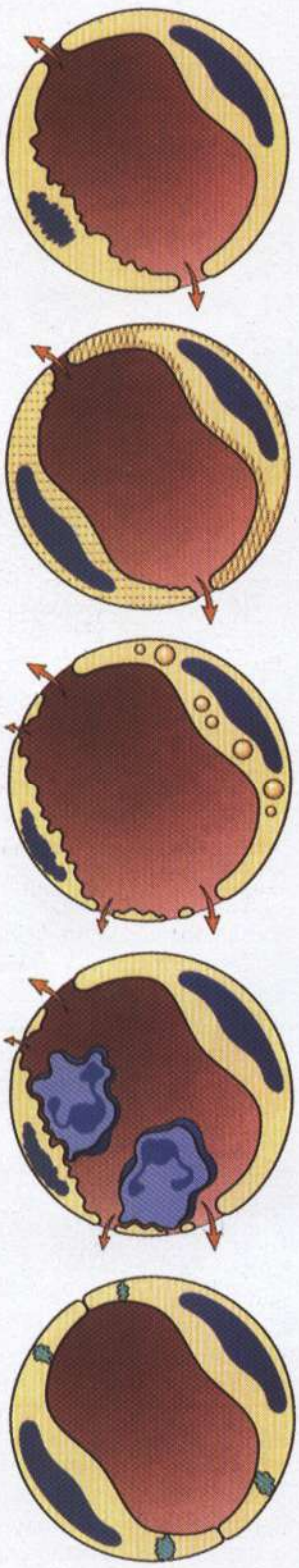
Figura 3-3 ■

Presión arterial y fuerzas coloidosmóticas plasmáticas en la microcirculación normal y con inflamación. *A*, La presión hidrostática normal (*flechas rojas*) es de aproximadamente 32 mm Hg en el extremo arterial de un lecho capilar, y de 12 mm Hg en el extremo venoso; la presión coloidosmótica media de los tejidos es de aproximadamente 25 mm Hg (*flechas verdes*), igual a la presión capilar media. Aunque el fluido tiende a abandonar la arteriola precapilar, retorna en cantidades similares a través de la vénula poscapilar, de manera que el flujo neto (*flechas negras*) de entrada o salida es cero. *B*, Inflamación aguda. La presión en la arteriola está aumentada hasta 50 mm Hg, la presión capilar media está aumentada debido a dilatación arteriolar, y la presión venosa aumenta hasta aproximadamente 30 mm Hg. Al mismo tiempo, la presión osmótica está reducida (promedio, 20 mm Hg) debido a la pérdida de proteínas a través de la vénulas. El resultado neto es un exceso de líquido extravasado.

forma de filtración vascular evoluciona rápidamente desde que se inicia la exposición al mediador, y suele ser reversible y de corta duración (15 a 30 minutos); por ello, se denomina *respuesta inmediata transitoria*.

Clásicamente, esta forma de filtración afecta sólo a las vénulas de 20 a 60 μm de diámetro, mientras que no tiene ningún efecto sobre los capilares y las arteriolas[7] (Fig. 3-5). No se sabe con certeza cuál es la razón de esta limitación a las vénulas, aunque en diversos estudios se ha sugerido que podría estar relacionada con una mayor densidad de receptores para el supuesto mediador (se ha demostrado en lo que se refiere a la histamina y a la sustancia P)[8] en el endotelio venular. De la misma forma, muchos de los acontecimientos posteriores de la inflamación en los que inter-

MECANISMOS DE INCREMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA INFLAMACIÓN AGUDA



Aberturas: contracción endotelial

- Vénulas.
- Mediadores vasoactivos (histamina, leucotrienos, etc.).

Aberturas: reorganización del citoesqueleto

- Principalmente vénulas; capilares.
- Citocinas (p. ej., interleucina-1 y factor de necrosis tumoral).
- Hipoxia.

Lesión directa

- Arteriolas, capilares y vénulas.
- Toxinas, quemaduras, sustancias químicas.

Lesión dependiente de los leucocitos

- Principalmente vénulas.
- Capilares pulmonares.
- Respuesta tardía.

Incremento de la transcitosis

- Vénulas.
- VEGF; ¿otros mediadores?

Figura 3-4 ■

Representación esquemática de cinco mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación (véase el texto).

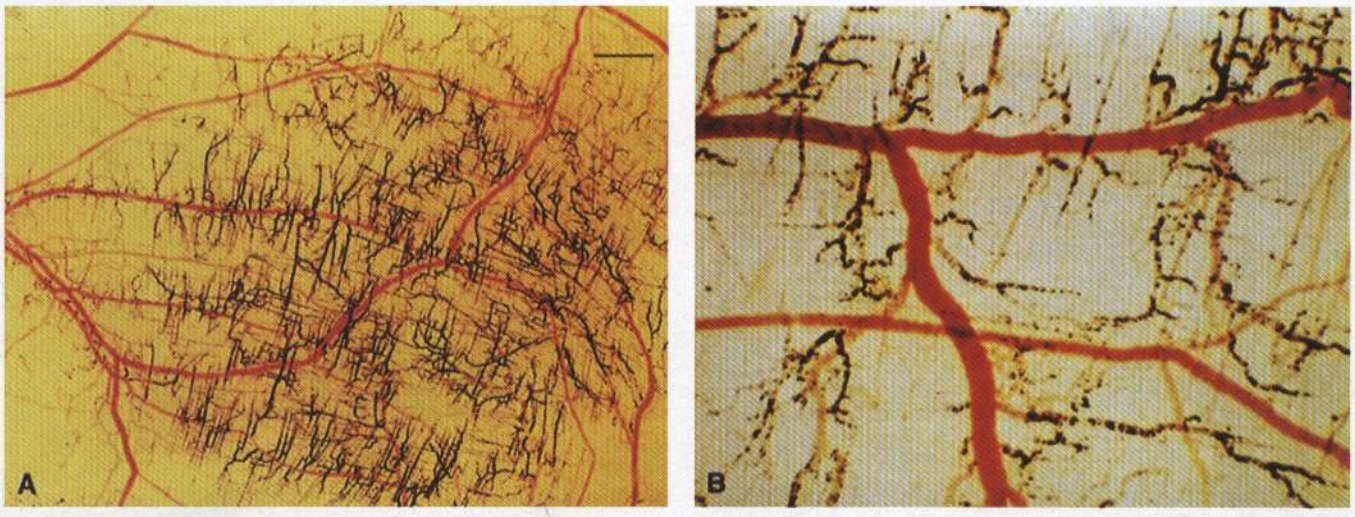


Figura 3-5 ■

A y *B*, Permeabilidad vascular inducida por la mayor parte de los mediadores químicos. Las imágenes corresponden a un músculo laminar de la rata (cremáster) fijado, incluido en glicerina y estudiado sin teñir mediante transiluminación. Una hora antes del sacrificio se inyectó bradicinina en el músculo, y al animal se le inyectó por vía intravenosa carbón coloidal. El plasma, cargado de carbón, salió de los vasos, aunque la mayor parte de las partículas de carbón quedó atrapada por la membrana basal de los vasos permeables, con el resultado de que quedaron «marcados» en negro. Obsérvese que no todos los vasos son permeables, sólo lo son las vénulas. En *B*, a mayor aumento, la trama capilar es débilmente visible de fondo. (Cortesía del Dr. Guido Majno.)

vienen los leucocitos, como la adhesión y la migración, afectan también de forma predominante a las vénulas en la mayor parte de los órganos. Las aberturas aparecen principalmente entre las células o en la proximidad de las uniones intercelulares y han sido atribuidas a la *contracción de las células endoteliales* inducida por agonistas, con separación de estas uniones. Un mecanismo alternativo, o adicional, para la formación de estas aberturas es que puedan estar formadas por *canales transcitoplásmicos intracelulares*, cercanos y quizá en conexión con las uniones (*transcitosis*)[9]. Cualquiera que sea su explicación, el proceso parece estar mediado por mecanismos intracelulares agonistas inducidos por receptor en los que está implicada la fosforilación de proteínas citoplásmicas y junto a las uniones, contráctiles y del citoesqueleto, de las células endoteliales[10].

- *Reorganización del citoesqueleto (retracción endotelial).* En preparaciones *in vitro*, los mediadores del grupo de las citocinas, como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF)[11] y el interferón gamma (IFN-γ), la hipoxia y la lesión subletal de las células endoteliales activan un mecanismo, aparentemente diferente, de filtración intercelular reversible, que da lugar a la aparición de aberturas o brechas interendoteliales. Las células endoteliales sufren una reorganización estructural del citoesqueleto, de manera que se retraen entre sí. Al contrario del efecto de la histamina, la respuesta está ligeramente retardada (4 a 6 horas) y tiene una duración mayor (24 horas o más). No se sabe con certeza cuál es la frecuencia con la que este mecanismo explica la permeabilidad vascular *in vivo*.
- *Aumento de la transcitosis* a través del citoplasma endotelial. Éste es otro posible mecanismo para explicar el aumento de la permeabilidad. La transcitosis se produce a través de canales formados por acumulaciones de vesículas y vacuolas, sin envoltura y conectadas entre sí, en lo que se denominan *orgánelas vesiculovacuolares*, la mayor parte de las cuales se localiza en la proximidad de las uniones intercelulares. Ciertos factores, por ejemplo, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Capítulo 4), parecen causar un incremento de la permeabilidad vascular al aumentar el número y quizá también el tamaño de estos canales[9]. Como ya se ha señalado, se ha propuesto que éste puede ser también un mecanismo de incremento de la permeabilidad inducida por la histamina y por la mayor parte de los mediadores químicos.
- *Lesión endotelial directa, con necrosis y desprendimiento de las células endoteliales*[12]. Este efecto se observa habitualmente en las lesiones necrotizantes y se debe a la lesión directa del endotelio por el estímulo lesivo, como ocurre, por ejemplo, en las quemaduras graves o en las infecciones bacterianas de carácter lítico. En la mayor parte de los casos, la filtración se inicia inmediatamente tras la lesión y se mantiene con gran intensidad durante varias horas, hasta que los vasos que han sido lesionados presentan trombosis o reparación. Esta reacción se denomina *respuesta inmediata sostenida*, y en ella *participan todos los niveles de la microcirculación, es decir, vénulas, capilares y arteriolas.* El desprendimiento de las células endoteliales se suele acompañar de adhesión plaquetaria y de trombosis.
- La *filtración prolongada retardada* es una curiosa, aunque relativamente frecuente, reacción de incremento de la permeabilidad que *se inicia transcurridas 2 a 12 horas, dura varias horas o incluso días, y afecta a vénulas y capilares.* Esta forma de filtración está producida, por ejemplo, por las lesiones térmicas de grado leve a moderado, los rayos X o la radiación ultravioleta, y ciertas toxinas bacterianas. Las quemaduras solares de aparición tardía constituyen un buen ejemplo de reacción retardada. No se conoce con certeza el mecanismo de esta forma de filtración. Puede deber-

se al efecto directo del agente lesivo, con lesión celular retardada (quizá por apoptosis), o bien al efecto de retracción endotelial a que dan lugar las citocinas, como ya se ha descrito.

- *Lesión endotelial mediada por leucocitos.* Los leucocitos se adhieren al endotelio en una fase relativamente inicial de la inflamación. Como se expondrá más adelante, los leucocitos se pueden activar en este proceso dando lugar a la liberación de formas tóxicas de oxígeno y de enzimas proteolíticas, que pueden producir la lesión o desprendimiento del endotelio, con el consiguiente aumento en la permeabilidad. En la inflamación aguda, esta forma de lesión está muy restringida a las zonas vasculares, como las vénulas y los capilares pulmonares y glomerulares, donde los leucocitos se adhieren al endotelio.
- *Filtración a través de los vasos neoformados.* Tal y como se describirá más adelante en el Capítulo 4, durante la reparación proliferan las células endoteliales y forman nuevos vasos sanguíneos, en un importante proceso que se denomina *angiogénesis*. Estas yemas capilares presentan permeabilidad a través de su pared hasta que las células endoteliales se diferencian y desarrollan las uniones intercelulares. Además, algunos de los factores que causan angiogénesis (p. ej., VEGF) también incrementan la permeabilidad vascular[9], y las células endoteliales de los focos de angiogénesis muestran un aumento de la densidad de receptores para mediadores vasoactivos[8]. Todos estos factores explican el edema característico de la fase de curación de la inflamación (Capítulo 4).

Aunque estos mecanismos son diferenciables, en la respuesta frente a un estímulo todos ellos pueden desempeñar algún papel. Por ejemplo, en las diferentes fases de una quemadura térmica, la filtración se debe a la contracción endotelial mediada por sustancias químicas y también a la lesión directa mediada por los leucocitos, así como a la filtración que presentan normalmente los capilares en regeneración durante la fase de curación. Esta superposición de efectos explica las pérdidas de líquido potencialmente mortales que presentan los pacientes con quemaduras graves.

Acontecimientos celulares: extravasación y función de fagocitosis de los leucocitos

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación es el aporte de leucocitos a la zona de lesión. Los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen las bacterias y otros microorganismos, y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños. Los leucocitos también pueden prolongar la inflamación e inducir lesión tisular al liberar enzimas, mediadores quimicos y radicales tóxicos del oxígeno.

La secuencia de acontecimientos que se produce desde que los leucocitos salen de la luz vascular hasta que alcanzan el tejido intersticial (extravasación) se puede dividir en los siguientes pasos:

1. En la luz vascular: marginación, rodamiento y adhesión.
2. Transmigración a través del endotelio (también denominada *diapédesis*).
3. Migración en los tejidos intersticiales hacia un estímulo quimiotáctico (Fig. 3-6).

Cuando el flujo de la sangre es normal en las vénulas, los eritrocitos permanecen confinados en una columna axial central y desplazan a los leucocitos hacia la pared del vaso[13] (Fig. 3-7). A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la inflamación (debido al incremento de la permeabilidad vascular), se modifican las condiciones hemodinámicas (disminuye la fuerza de cizallamiento sobre la pared) y un número cada vez mayor de leucocitos se sitúa en la periferia, a lo largo de la superficie endotelial. Este proceso de acumulación de leucocitos se denomina *marginación*. Más tarde, los leucocitos, de forma individual y en filas, se colocan sobre el endotelio y se adhieren al mismo de forma transitoria (un proceso que se denomina *rodamiento*) para, finalmente, descansar en algún punto en el que se adhieren firmemente al endotelio (con una imagen semejante a la de «guijarros sobre los que corre el agua del arroyo sin llegar a moverlos»). Con el tiempo, el endotelio puede quedar literalmente revestido por leucocitos, lo que se ha denominado *pavimentación*. Tras su adhesión firme al endotelio, los leucocitos dirigen sus pseudópodos hacia las uniones que existen entre las células endoteliales, se introducen apretadamente a través de las mismas, y quedan situados entre la célula endotelial y la membrana basal. Finalmente, atraviesan la propia membrana basal y salen al espacio extravascular. Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos. Se describirán a continuación los mecanismos moleculares de cada uno de estos pasos.

ADHESIÓN Y TRANSMIGRACIÓN

Se sabe con certeza en la actualidad que la adhesión y transmigración de leucocitos están determinadas principalmente por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales, y que los mediadores químicos (factores quimiotácticos y ciertas citocinas) influyen en estos procesos regulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión[13, 14]. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias de moléculas: las *selectinas*, las *inmunoglobulinas*, las *integrinas* y las *glucoproteínas de tipo mucina*. Las moléculas de adhesión más importantes de estas familias se muestran en la Tabla 3-1.

Las *selectinas*, cuya denominación se debe a que se caracterizan por presentar una región N-terminal extracelular relacionada con las lectinas de mamífero fiadoras de azúcares, son: la E-selectina (CD62E, previamente conocida como ELAM-1), que está confinada al endotelio; la P-selectina (CD62P, previamente denominada GMPl40 o PADGEM), que está presente en el endotelio y en las plaquetas; y la L-selectina (CD62L, previamente conocida con muchas denominaciones, como LAM-1), que se puede observar en la mayor parte de los tipos de leucocitos. Las selectinas se unen, a través de la región relacionada con la lectina, a las formas sialiladas de los oligosacáridos (p. ej., Lewis X sialilada), que, a su vez, están unidas de forma covalente a diferentes *glucoproteínas de tipo mucina* (GlyCAM, PSGL-1, ESL-1 y CD34).

La familia molecular de las *inmunoglobulinas* incluye dos moléculas de adhesión *endotelial*: ICAM-1 (molécula de ad-

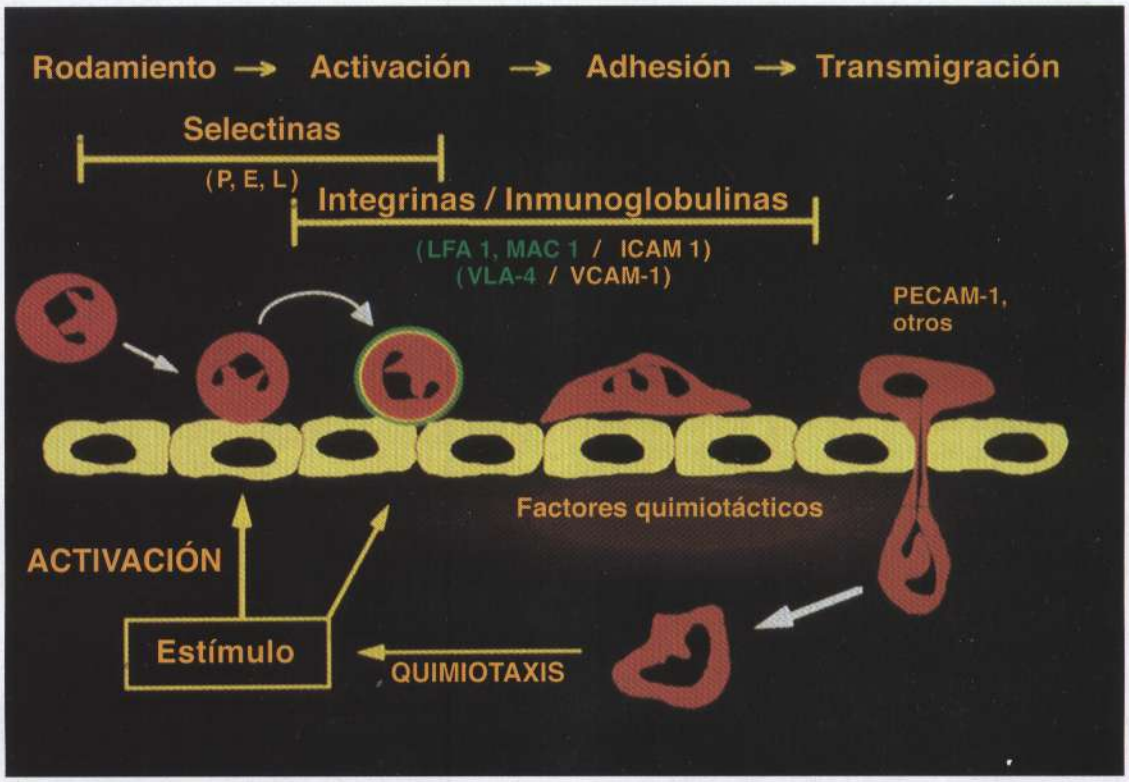


Figura 3-6 ■

Secuencia de los acontecimientos leucocitarios en la inflamación, referidos a los neutrófilos en el esquema. En primer lugar, los leucocitos presentan rodamiento, más tarde son activados y se adhieren al endotelio, después presentan una transmigración a través del endotelio, atraviesan la membrana basal y migran hacia los factores quimiotácticos que proceden de la fuente de lesión. Se pueden observar el papel de las selectinas en el rodamiento; los factores quimiotácticos en la activación de los neutrófilos para incrementar la fuerza de unión de las integrinas (en verde); ICAM-1 y VCAM-1 en adhesión firme, y PECAM-1 en transmigración.

hesión intercelular tipo l) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo l). Ambas moléculas interactúan con las *integrinas* de los leucocitos.

Las *integrinas* son glucoproteínas heterodiméricas de adhesión transmembrana, constituidas por cadenas α y β que también actúan como receptores de la matriz extracelular (Capítulo 4). Los principales receptores de integrina para la ICAM-1 son las β integrinas LFA-1 y MAC-1 (CD11a/CDl8 y CDllb/CDl8), mientras que para la VCAM-1 lo son las integrinas $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) y $\alpha_4\beta_7$.

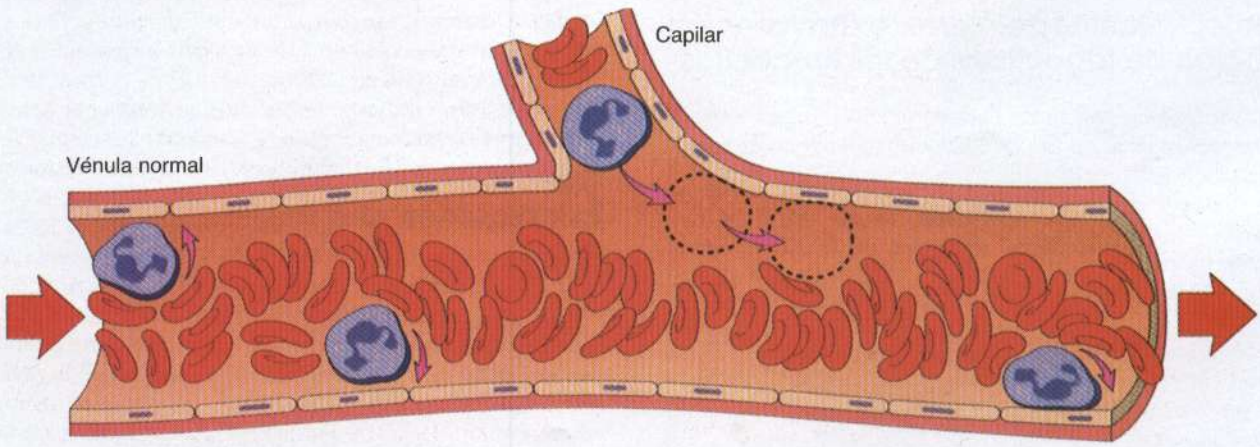


Figura 3-7 ■

El flujo sanguíneo laminar mantiene los leucocitos pegados a la pared de la vénula. (Modificado y redibujado de Majno G, Joris I: Cells, Tissues, and Disease. Principles of General Pathology. Cambridge, MA, Blackwell Science, 1966.)

Tabla 3-1. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN LEUCOCITO-ENDOTELIO

Molécula endotelial	Receptor leucocitario	Función principal
P-selectina	Lewis X sialidada PSGL-1	Rodamiento (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
E- selectina	Lewix X sialidada ESL-1, PSGL-1	Rodamiento, adhesión al endotelio activado (neutrófilos, monocitos, células T)
ICAM-1	CD11/CD18 (integrinas) (LFA-1, Mac-1)	Adhesión, detención, transmigración (todos los leucocitos)
VCAM-1	$\alpha_4\beta_1$ (VLA4) (integrinas) $\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)	Adhesión (eosinófilos, monocitos, linfocitos)
GlyCam-1 CD34	L-selectina	Alojamiento de los linfocitos en el endotelio venular Rodamiento de neutrófilos y monocitos

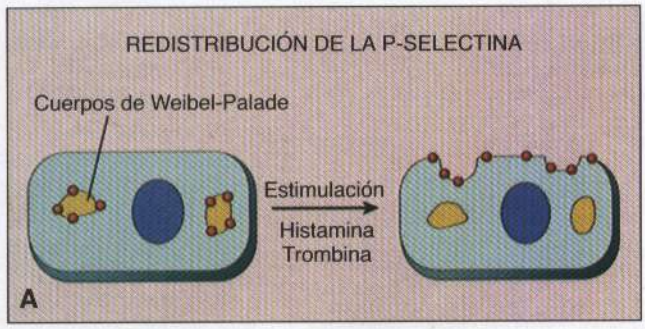
ICAM-1 y VCAM-1 pertenecen a la familia inmunoglobulínica de las proteínas; ESL-1, ligador de la E-selectina 1; PSGL, ligador glucoproteína de la P-selectina 1.

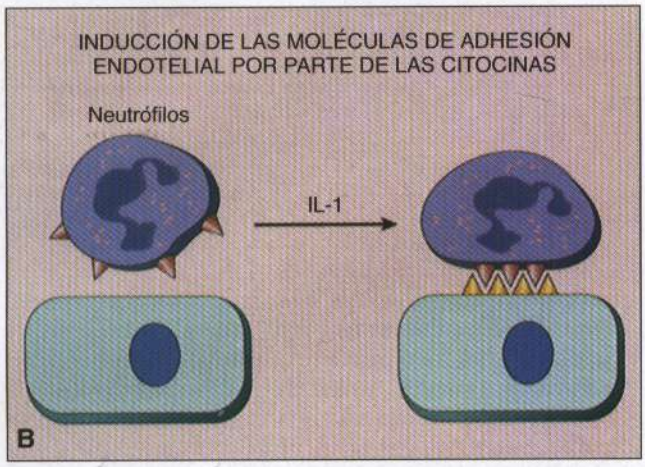
¿Cómo están moduladas estas moléculas para inducir la adhesión de los leucocitos en la inflamación? Existen varios mecanismos, que dependen de la duración de la inflamación, del tipo de estímulo inflamatorio y de las condiciones del flujo sanguíneo (Fig. 3-8).

1. *Redistribución de las moléculas de adhesión hacia la superficie celular* (Fig. 3-8*A*). La P-selectina, por ejemplo, existe normalmente en la membrana de gránulos intracitoplasmáticos endoteliales específicos, denominados *cuerpos de Weibel-Palade*. Al ser estimulada por mediadores como la histamina, la trombina y el factor activador de plaquetas (PAF), la P-selectina se redistribuye rápidamente hacia la superficie celular en donde puede fijar a los leucocitos [15]. Este proceso se lleva a cabo en unos minutos en la sangre circulante, y sirve para la liberación en poco tiempo de las moléculas preformadas de adhesión hacia la superficie celular. En diversos estudios se ha sugerido que este proceso puede ser especialmente importante en la fase inicial de *rodamiento* leucocitario sobre el endotelio.
2. *Inducción de las moléculas de adhesión sobre el endotelio.* Algunos mediadores de la inflamación, especialmente las citocinas (IL-1 y TNF), inducen la síntesis y expresión en superficie de las moléculas de adhesión endotelial (Fig. 3-8*B*). Este proceso requiere la síntesis de nuevas proteínas y se inicia habitualmente tras un retraso de aproximadamente 1 ó 2 horas [16]. Por ejemplo, la E-selectina, que no existe normalmente en el endotelio, es inducida por la IL-1 y el TNF, y actúa como mediador de la adhesión de neutrófilos, monocitos y ciertos linfocitos al unirse a sus receptores. Estas mismas citocinas también incrementan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, que en condiciones normales están presentes con niveles bajos en el endotelio.
3. *Aumento de la intensidad de fijación* (Fig. 3-8*C*). Éste es el mecanismo más importante para la fijación de las integrinas. Por ejemplo, LFA-1 existe normalmente en los leucocitos (neutrófilos, monocitos y linfocitos) pero no se adhiere a su ligador ICAM-1 sobre el endotelio. Para conseguir una adhesión firme, los neutrófilos deben ser activados, de manera que la LFA-1 pasa desde un estado de baja afinidad a un estado de alta afinidad de fijación por la ICAM-1, debido a que la molécula de integrina sufre una modificación de tipo configuracional. Los agentes principales que causan esta activación leucocitaria son los agentes quimiotácticos (entre ellos las quimiocinas, que se exponen más adelante) elaborados por el endotelio o por otras células que proceden de la zona de lesión. Durante la inflamación, el aumento en la afinidad de la LFA-1 situada en los leucocitos activados, junto al incremento de la expresión de la ICAM-1 en el endotelio debido al efecto de las citocinas, establece las condiciones necesarias para que se produzca una unión intensa entre la LFA-1 y la ICAM-1. La interacción LFA-1/VCAM-1 causa una *adhesión firme* al endotelio y también parece ser un requisito necesario para la posterior *transmigración a través* del endotelio.

Según los resultados de estos estudios, la secuencia de acontecimientos actualmente aceptada para la adhesión y transmigración de neutrófilos en la inflamación aguda incluye los siguientes pasos (Fig. 3-9) [17, 18]: 1) *activación endotelial*, de manera que los mediadores presentes en la zona de inflamación incrementan la expresión de las selectinas E y P; 2) *rodamiento*, con una adhesión inicial rápida y relativamente laxa, que se debe a las interacciones entre las selectinas y sus ligandos de carbohidrato; 3) *adhesión firme*, cuando los leucocitos son activados por quimiocinas o por otros agentes para incrementar la intensidad de fijación de sus integrinas, y 4) *transmigración*, mediada por las interacciones entre ICAM-1/integrinas y PECAM-1 sobre los leucocitos y células endoteliales (véase más adelante). El estado de activación de los leucocitos y el endotelio puede modular la capacidad de adhesión de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y diferentes tipos de linfocitos, que utilizan moléculas diferentes (aunque con solapamiento) para el rodamiento y la adhesión [18].

La prueba más eficaz para la demostración de la importancia de las moléculas de adhesión es la existencia de déficit genéticos clínicos en las proteínas de adhesión de los leucocitos, que se caracterizan por la disminución en la adhesión de estas células y por infecciones bacterianas recurrentes. En los casos de *déficit de adhesión leucocitaria de tipo 1*, los pacientes presentan un defecto en la biosíntesis de la cadena β_2 compartida por las integrinas LFA-1 y Mac-1 [19]. El *déficit de adhesión leucocitaria de tipo 2* es secundario a la ausencia de Lewis X sialidada (que es ligando de la selectina E) producida a su vez por un defecto generalizado en el metabolismo de la fucosa [20].





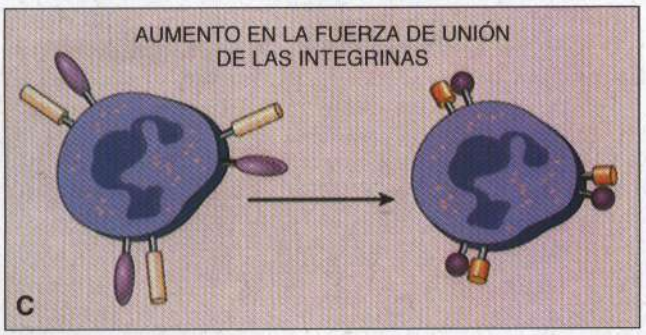


Figura 3-8 ■

Tres mecanismos que actúan como mediadores de la adhesión de los leucocitos al endotelio. *A*, Redistribución de P-selectina. *B*, Activación del endotelio por citocinas. *C*, Incremento en la fuerza de unión de las integrinas (véase el texto).

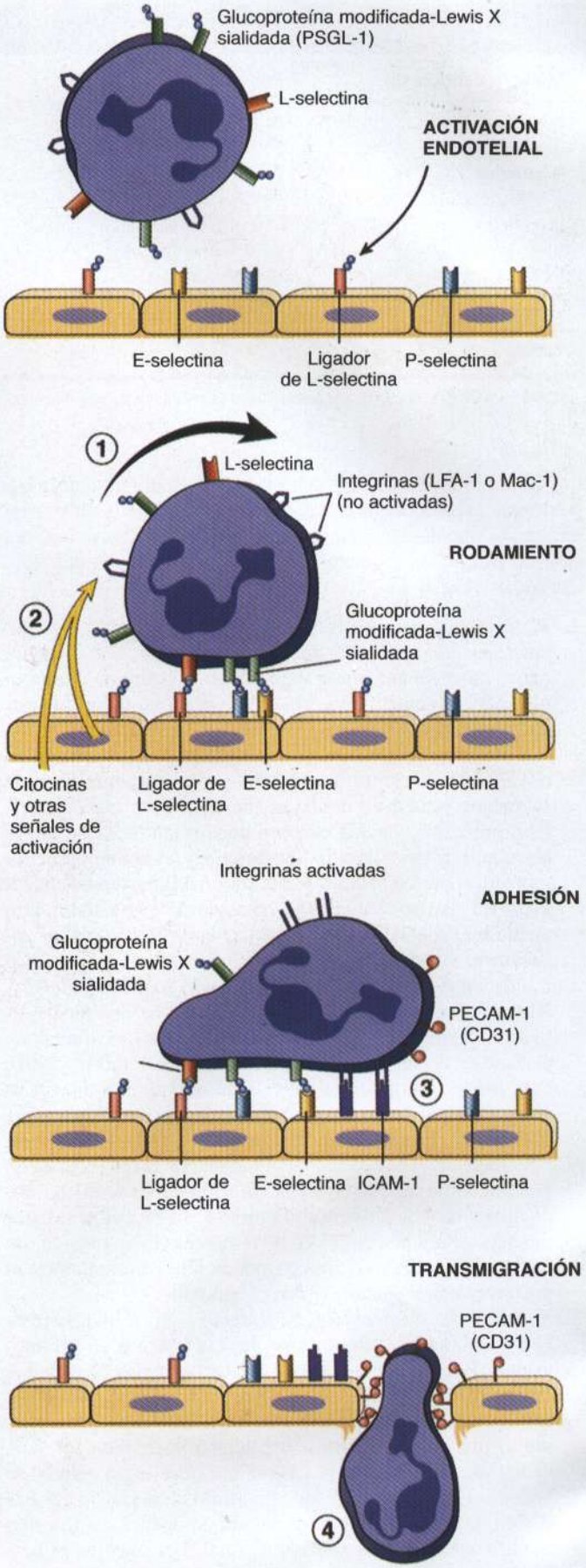


Figura 3-9 ■

Moléculas que actúan como mediadores en los diferentes pasos de extravasación de neutrófilos en el proceso de interacción endotelio-neutrófilos. *Parte superior, Activación endotelial*: los mediadores inflamatorios han estimulado la expresión de E y P-selectinas en la célula endotelial. *Rodamiento*: E y P-selectinas se unen a Lewis X sialidada sobre ligadores específicos, como PSGL-1 y ESL-1, mientras que L-selectina de los leucocitos se une a carbohidratos del ligador expresado en la célula endotelial. *Adhesión firme:* los leucocitos son activados por las quimiocinas e incrementan la fuerza de unión de sus integrinas β_2 para ICAM-1 expresado por las células endoteliales. *Parte inferior, Transmigración:* los leucocitos atraviesan entre las células endoteliales adyacentes utilizando PECAM-1 y otras moléculas. Las bolas de color representan azúcares, y los diferentes receptores muestran un código de color.

Además, los anticuerpos frente a las moléculas de adhesión neutralizan la extravasación de leucocitos en los modelos experimentales de inflamación aguda [21], y los ratones transgénicos con déficit en estas moléculas muestran una alteración en los procesos de rodamiento y extravasación de los leucocitos [22].

Aunque, en un modelo experimental [22a], se ha descrito una migración *intracelular* (a través del citoplasma de las células endoteliales), la transmigración se produce fundamentalmente a través de las uniones intercelulares. Están implicadas ciertas moléculas de adhesión homófilas (es decir, moléculas de adhesión que se unen entre sí), que están presentes en las uniones intercelulares del endotelio. Una de ellas es miembro de la superfamilia de los genes codificadores de inmunoglobulinas, y se denomina PECAM-1 (*platelet endothelial cell adhesion molecule*, molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial) o CD31 [23, 23a]. Los anticuerpos frente a esta molécula y las formas solubles de la misma inhiben la transmigración *in vitro* y en modelos animales experimentales [23a]. *La diapédesis leucocitaria, al igual que el incremento de la permeabilidad vascular, se produce predominantemente en las vénulas* (excepto en los pulmones, en los que también se puede observar en los capilares). Después de atravesar las uniones endoteliales, los leucocitos son retrasados temporalmente en su trayecto por la membrana basal continua; no obstante, al final logran atravesarla debido probablemente a la secreción de colagenasas que degradan dicha membrana basal.

El tipo de leucocito que presenta migración depende de la fase de evolución de la lesión inflamatoria y del tipo de estímulo lesivo. En la mayor parte de los casos de inflamación aguda, *los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6 a 24 horas, y posteriormente son sustituidos por monocitos a las 24 a 48 horas* (Fig. 3-10). Esta secuencia se puede explicar por la activación o inducción de diferentes parejas de moléculas de adhesión o de factores quimiotácticos específicos en las distintas fases de la inflamación. Además, los neutrófilos tienen una vida muy corta y desaparecen, por apoptosis, a las 24 a 48 horas, mientras que los monocitos sobreviven más tiempo. No obstante, existen

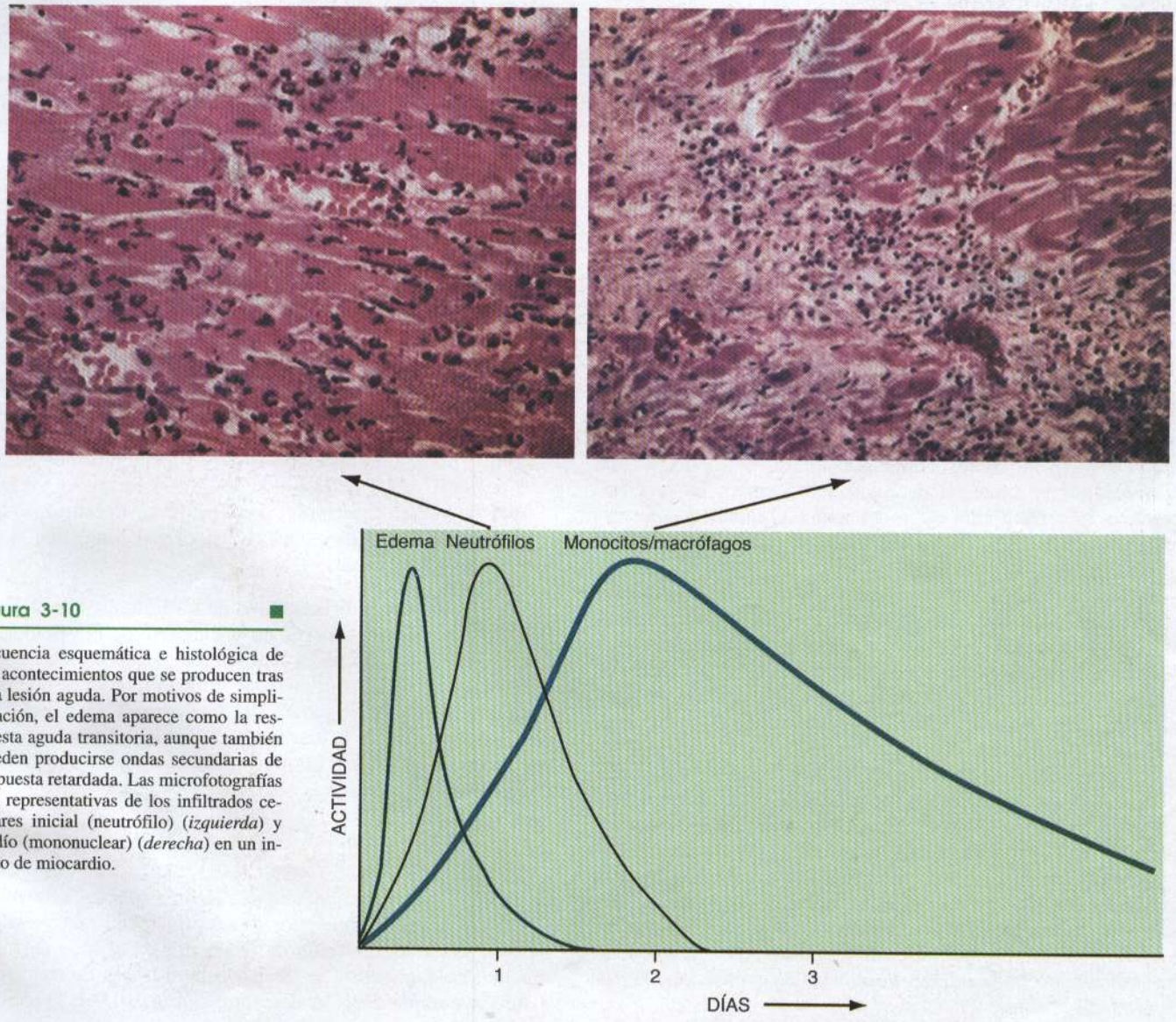


Figura 3-10 ■

Secuencia esquemática e histológica de los acontecimientos que se producen tras una lesión aguda. Por motivos de simplificación, el edema aparece como la respuesta aguda transitoria, aunque también pueden producirse ondas secundarias de respuesta retardada. Las microfotografías son representativas de los infiltrados celulares inicial (neutrófilo) (*izquierda*) y tardío (mononuclear) (*derecha*) en un infarto de miocardio.

excepciones a este patrón de exudación celular. En ciertas infecciones, por ejemplo, en las producidas por microorganismos del género *Pseudomonas*, los neutrófilos predominan durante 2 a 4 días; en las infecciones virales, los linfocitos son las células que pueden llegar en primer lugar a la zona de lesión; en algunas reacciones de hipersensibilidad, los granulocitos eosinófilos pueden ser el tipo celular principal.

QUIMIOTAXIS

Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos hasta alcanzar la zona de lesión, mediante un proceso que se denomina *quimiotaxis*, que se puede definir como la locomoción orientada según un gradiente químico. Todos los granulocitos, monocitos y, en menor grado, linfocitos responden a los estímulos quimiotácticos con grados diferentes de velocidad.

Diversas sustancias exógenas y endógenas pueden actuar como factores quimiotácticos. Los agentes exógenos más comunes son los *productos bacterianos*. Algunos de ellos son péptidos que poseen un aminoácido terminal *N*-formil-metionina. Otros tienen una naturaleza lipídica. Los mediadores químicos *endógenos*, que serán descritos con detalle más adelante, son: l) los *componentes del sistema del complemento*, especialmente C5a; 2) *los productos de la vía de la lipoxigenasa*, principalmente el leucotrieno B_4 (LTB_4), y 3) las *citocinas*, en particular las de la familia de las quimiocinas (p. ej., IL-8).

¿Qué es lo que hace que el leucocito *vea* (o *huela*) a los agentes quimiotácticos, y cómo estas sustancias son capaces de inducir el movimiento celular dirigido? Aunque no conocemos las respuestas a todas las preguntas, se han puesto en claro algunos importantes mecanismos y segundos mensajeros (Fig. 3-11) (Capítulo 4) [24]. La fijación de los agentes quimiotácticos a receptores específicos situados en la membrana celular del leucocito da lugar a la activación de la fosfolipasa C (efecto mediado por proteínas G exclusivas), lo que, a su vez, produce la hidrólisis del fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PIP_2) en inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG), así como la liberación de calcio; esta última se produce inicialmente a partir de las reservas intracelulares de calcio, y más adelante por la afluencia de calcio extracelular. Es precisamente el incremento del calcio citosólico el factor que desencadena el ensamblaje de los elementos contráctiles responsables del movimiento celular.

El leucocito se mueve extendiendo un pseudópodo (lamelipodo) que tira del resto de la célula en la dirección de la extensión, como un coche con tracción delantera cuyo movimiento se debe a la acción de las ruedas delanteras (Fig. 3-12). En el interior del pseudópodo existe una trama ramificada de filamentos constituidos por *actina* y por la proteína de actividad contráctil *miosina*. La locomoción implica el ensamblaje rápido de monómeros de actina en polímeros lineales en el borde delantero del pseudópodo, la formación de entrecruzamientos entre los filamentos y, finalmente, el desensamblaje de los filamentos en la parte del pseudópodo más alejada del borde delantero del mismo [25]. Estas complejas funciones están controladas por los efectos de los iones calcio y del fosfoinositol sobre diferentes proteínas reguladores de la actina, como la *filamina*, *gelsolina*, *profilina* y *calmodulina*. Estos componentes interactúan con la actina y la miosina en el pseudópodo para producir la contracción.

Los leucocitos que migran en los tejidos encuentran patrones complejos de múltiples señales de quimioatracción, algunas de ellas endógenas (p. ej., quimiocinas) y otras procedentes del agente causante de la lesión (p. ej., productos bacterianos). ¿Cómo resuelve el leucocito este difícil problema de navegación y es capaz de llegar hasta la localización extravascular correcta? Los leucocitos migran paso a paso en respuesta a un agonista después de otro, quedando determinada su posición por el patrón de *receptores* para las sustancias de atracción que expresan y por la secuencia de *gradientes* de quimiocinas que se encuentran. Además, las quimiotactinas procedentes del foco de lesión anulan los gradientes derivados del huésped, facilitando de esta manera la guía del movimiento hasta el estímulo original [26].

ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA

Además de estimular la locomoción, muchos factores quimiotácticos, especialmente con concentraciones elevadas de los mismos, inducen otras respuestas en los leucocitos, que se encuadran bajo la denominación común de *activación leucocitaria* (Fig. 3-11). Estas respuestas, que también pueden ser inducidas por la fagocitosis y por los complejos antígeno-anticuerpo, son las siguientes:

- *Producción de metabolitos del ácido araquidónico* a partir de los fosfolípidos, debido a la activación de la fosfolipasa A_2 por el DAG y al incremento del calcio intracelular.
- *Desgranulación y secreción de enzimas lisosomales, y activación del estallido oxidativo* (véase más adelante bajo el epígrafe Fagocitosis). Estos dos procesos están inducidos por la activación de la proteína cinasa mediada por el DAG. La activación de la fosfolipasa D intracelular debida al incremento de la afluencia de calcio contribuye a la acumulación mantenida de DAG.
- *Modulación de las moléculas de adhesión leucocitaria.* Ciertos factores quimiotácticos producen un incremento en la expresión de superficie y, como ya se ha señalado previamente, en la avidez de adhesión de la integrina LFA-1, lo que permite la adhesión firme de los neutrófilos activados a la ICAM-1 en el endotelio. Por el contrario, los neutrófilos liberan selectina L a través de su superficie, lo que les hace menos adherentes al ligador selectina L en la superficie del endotelio.

Otro fenómeno en la activación de los linfocitos es el denominado *cebado*, que consiste en el aumento de la velocidad e intensidad de la activación leucocitaria por la exposición de esta célula a un mediador que, por sí mismo, produce una activación muy escasa. En particular, la citocina TNF incrementa de forma importante la activación de los leucocitos por otros agentes quimiotácticos, lo que explica sus potentes efectos *in vivo*, que se describen más adelante en este capítulo.

FAGOCITOSIS

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación. La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos distintos, aunque relacionados entre sí (Fig. 3-13*A*): 1) *recono-*

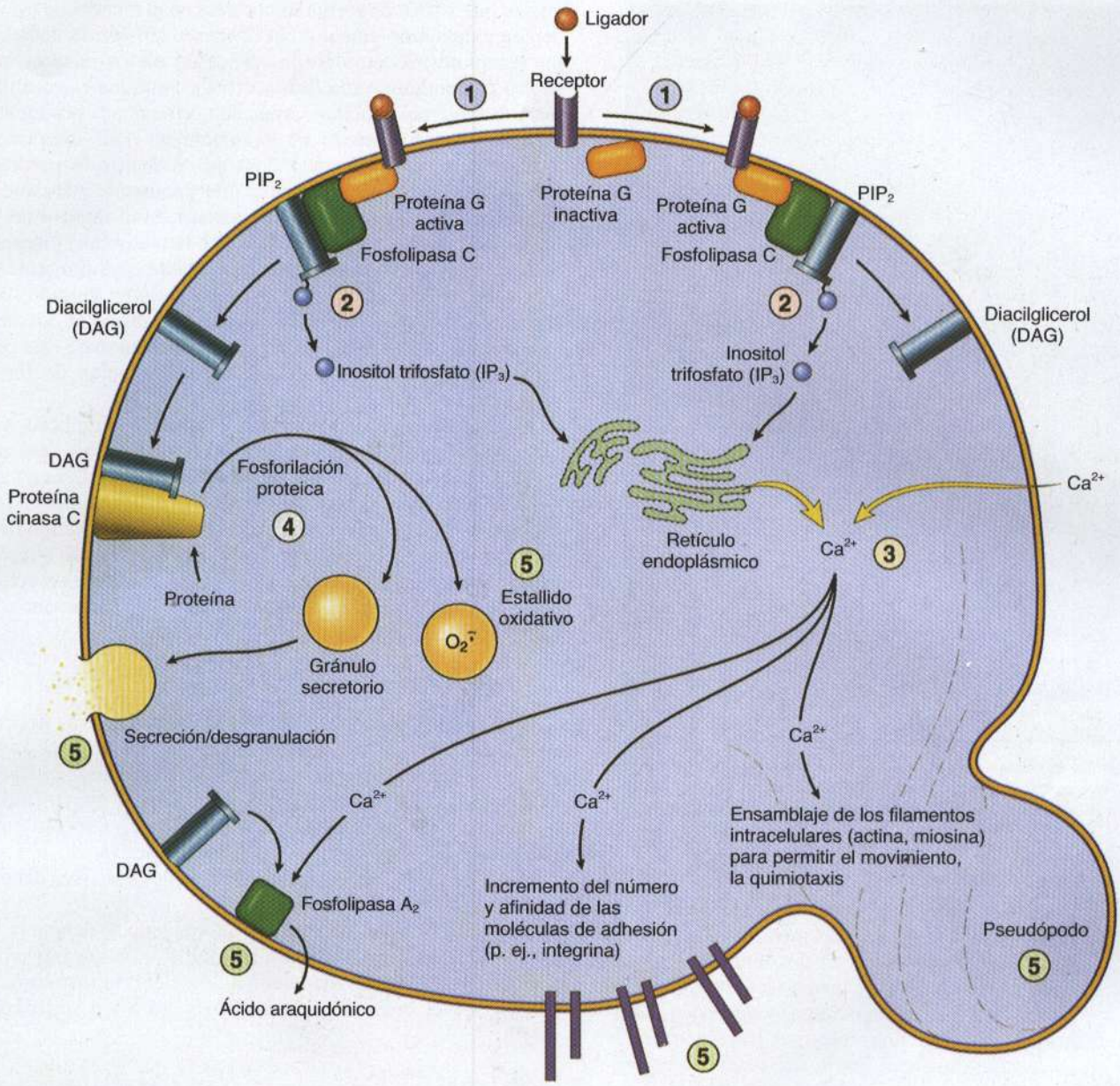


Figura 3-11

Acontecimientos bioquímicos en la activación leucocitaria. Los acontecimientos clave son: 1) unión del receptor al ligador, 2) activación de la fosfolipasa C, 3) incremento del calcio intracelular y 4) activación de la proteína cinasa C. Las actividades biológicas 5) resultantes de la activación leucocitaria son: la quimiotaxis, la regulación de las moléculas de adhesión, la elaboración de los metabolitos del ácido araquidónico, la secreción/desgranulación y el estallido oxidativo. PIP_2, fosfatidilinositol bisfosfato.

cimiento y *fijación* de la partícula que va a ser ingerida por el leucocito; 2) *englobamiento* de la partícula, con formación posterior de una vacuola fagocitaria, y 3) *destrucción* o *degradación* del material fagocitado [27].

Reconocimiento y fijación

En ocasiones, los neutrófilos y los macrófagos reconocen y fagocitan bacterias y cuerpos extraños (p. ej., partículas de látex) en ausencia de suero. Sin embargo, la mayor parte de los microorganismos no son reconocidos hasta que están recubiertos de factores naturales denominados *opsoninas*, que se unen a receptores específicos situados en los leucocitos. La opsonización de partículas como las bacterias incrementa de forma importante la eficiencia de la fagocitosis. Las opsoninas más importantes son: 1) el *fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG)*, que es un anticuerpo de probable origen natural y que está dirigido contra la partícula ingerida, 2) el *C3b*, también denominado *fragmento opsónico de C3* (y su forma estable *C3bi*), que es generado por la activación del complemento

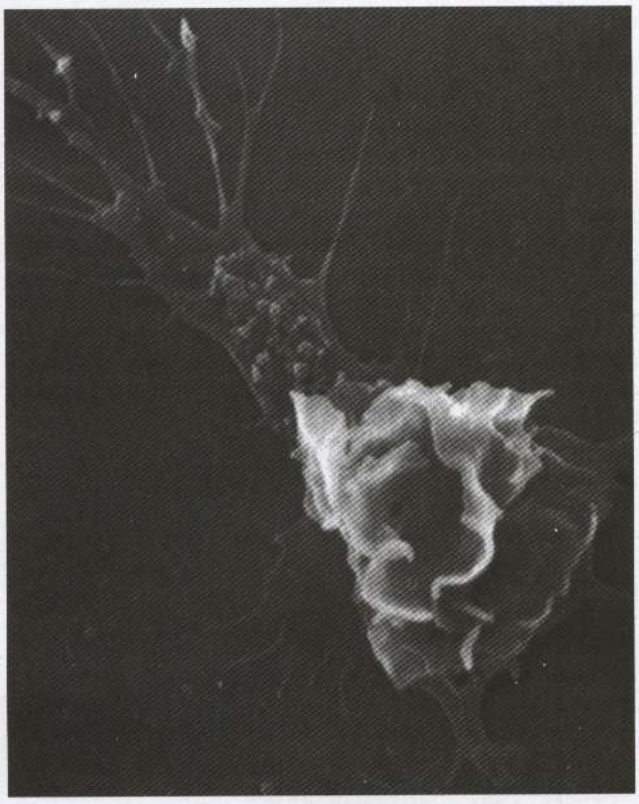


Figura 3-12 ■

Microfotografía de barrido en la que se observa un leucocito en movimiento, en cultivo, que muestra un pseudópodo (*parte superior izquierda*) y una cola de arrastre. (Cortesía del Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston.)

a través de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios, tal y como se describe más adelante, y 3) las proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos (lectinas) denominadas *colectinas*, que se unen a las paredes celulares de los microorganismos (p. ej., proteína de fijación de manosa) y que están implicadas en la inmunidad innata. Los receptores correspondientes situados en los leucocitos son: el FcγR, que reconoce el fragmento Fc de la IgG; los *receptores* del complemento *1*, *2* y *3* (*CR1, 2, 3*), que interactúan con C3b y C3bi; y los receptores C1q, que se unen a las colectinas [26a]. *CR3*, que reconoce a *C3bi, es un receptor especialmente importante; es idéntico al complejo integrina β_2-Mac-l (CD11b)*, que está implicado en la adhesión al endotelio. Este receptor fija ciertas bacterias debido a que reconoce los lipopolisacáridos bacterianos, y esta fijación la lleva a cabo sin la intervención de anticuerpos ni del complemento, en lo que se conoce como *fagocitosis no opsónica*. CR3/Mac-1 también fija los componentes de la matriz extracelular fibronectina y laminina. Además de implicar al ligador, las señales de los FcγR están implicadas en la activación metabólica de los fagocitos, incrementando la subsiguiente degradación intracelular del material ingerido así como la liberación de proteasas por estas células.

Englobamiento

La fijación de la partícula opsonizada al receptor FcγR es suficiente para poner en marcha el englobamiento, proceso que se intensifica de forma importante en presencia de los receptores del complemento. No obstante, la fijación aislada a los receptores C3 requiere la activación de los mismos, por su unión simultánea a la fibronectina y laminina extracelulares, o por ciertas citocinas, antes de que se pueda producir el englobamiento. Durante el englobamiento, el citoplasma emite extensiones (pseudópodos) que rodean a la partícula que va a ser fagocitada, proceso que finalmente hace que la partícula quede incluida completamente en el interior de un fagosoma cuya membrana procede de la membrana citoplásmica de la célula. Posteriormente, la membrana limitante de esta vacuola fagocítica se fusiona con la de un gránulo lisosomal, de manera que el contenido de este último se descarga en el fagolisosoma (Fig. 3-13*A*). En el transcurso de este proceso, el leucocito o el monocito se desgranulan de forma paulatina.

Muchos de los acontecimientos bioquímicos implicados en la fagocitosis y la desgranulación son similares a los descritos en la quimiotaxis (véase Fig. 3-11). El proceso se lleva a cabo a través de la fijación receptor-ligador, la activación de la fosfolipasa C, la producción de DAG y de IP_3, la activación de la proteína cinasa C y el incremento de la concentración citosólica de calcio; la proteína cinasa C y el calcio citosólico actúan como segundos mensajeros en la iniciación de la secuencia de acontecimientos celulares.

Destrucción o degradación

El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación. *La destrucción de las bacterias se consigue principalmente por mecanismos dependientes del oxígeno* (Fig. 3-13*B*) [28]. La fagocitosis estimula un fuerte incremento en el consumo de oxígeno, la glucogenólisis, el aumento en la oxidación de la glucosa a través de la derivación hexosamonofosfato, y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno.

La producción de metabolitos del oxígeno se debe a la activación rápida de una oxidasa (NADPH oxidasa), que oxida al NADPH (nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido) y, en el proceso, reduce el oxígeno a ion superóxido ($O_2^{\bullet-}$).

$$2\ O_2 + e^- \xrightarrow[\text{NADPH oxidasa}]{} 2\ O_2^{\bullet-} + NADP^+ + H^+$$

Posteriormente, el superóxido se convierte en H_2O_2, sobre todo mediante dismutación espontánea:

$$2\ O_2^{\bullet-} + 2\ H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

La NADPH oxidasa es un complejo sistema enzimático multiproteico constituido por al menos siete proteínas [29]. En los neutrófilos en reposo, estos componentes proteicos de la NADPH oxidasa se separan en compartimientos citoplásmicos y de la membrana plasmática. Durante el ensamblaje y la activación de la oxidasa, los componentes proteicos citosólicos se translocan hasta la membrana plasmática o la membrana del fagosoma, en donde se unen para formar el complejo enzimático funcional (Fig. 3-13*B*). Por tanto, *el peróxido de hidrógeno es producido en el interior del lisosoma*. Al separar los componentes de la oxidasa en localizaciones celulares diferentes, los fagocitos son capaces de impedir una activación

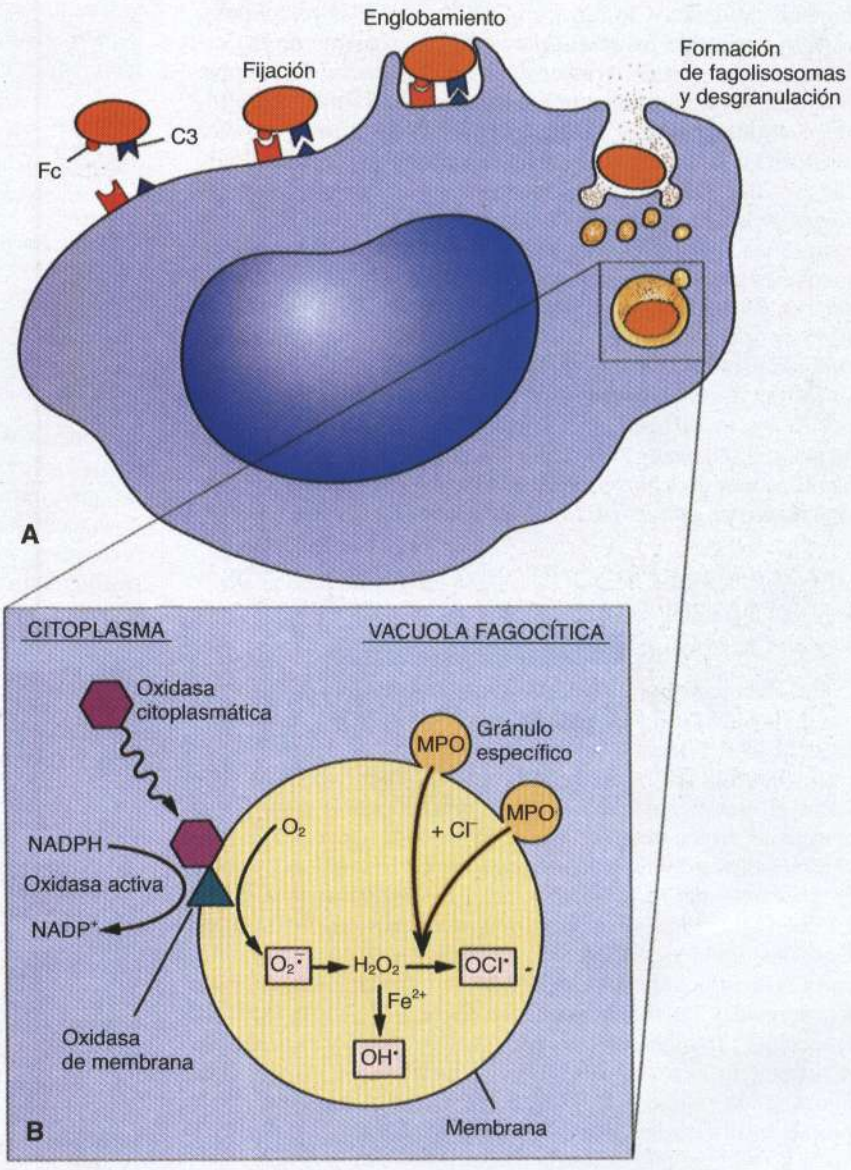


Figura 3-13 ■

A, La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica la fijación y unión de Fc y C3b a receptores situados en la membrana leucocitaria, el englobamiento y la fusión de los gránulos (*en rojo*) con las vacuolas fagocíticas, seguido de la desgranulación. Se puede observar que, durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos puede ser liberado al medio extracelular. En la inmunidad innata, las colectinas también actúan como opsoninas. *B*, Resumen de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno en el interior de la vacuola fagocítica, tal y como se describe en el texto.

inapropiada del sistema de la oxidasa y controlar el momento de aparición del estallido respiratorio. El complejo NADPH oxidasa de los fagocitos constituye un componente esencial de la respuesta inmunitaria y también participa en la lesión tisular inespecífica que se produce en muchas enfermedades inflamatorias, como se verá más adelante.

Las cantidades de H_2O_2 que se producen en el fagolisosoma son insuficientes para permitir el efecto de destrucción eficaz de las bacterias. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO) que, en presencia de un haluro como el Cl^-, convierte el H_2O_2 en HOCl. Este último es un agente antimicrobiano que destruye las bacterias mediante *halogenación* (en la que el haluro se une de forma covalente a los constituyentes celulares) o mediante la oxidación de las proteínas y lípidos (peroxidación lipídica). *El sistema H_2O_2-MPO-haluro es el sistema bactericida más eficaz de los neutrófilos*. Existe un mecanismo similar que también es eficaz frente a hongos, virus, protozoos y helmintos. La mayor parte del H_2O_2 es descompuesto finalmente por la catalasa en H_2O y O_2, mientras que una pequeña parte del mismo es destruida por acción de la glutatión oxidasa. Los microorganismos muertos son degradados más tarde por acción de las hidrolasas lisosomales.

Los leucocitos con déficit de MPO también son capaces de destruir las bacterias (aunque más lentamente que las células control), a través de la formación de superóxido, radicales hidroxilo y oxígeno monoatómico (Fig. 3-13). Es importante recordar que el peróxido de hidrógeno también puede ser reducido y convertido en el radical hidroxilo fuertemente reactivo ($^{\cdot}OH$) que, a su vez, da lugar a la formación de agua (Capítulo 1).

La destrucción de las bacterias también se puede conseguir por *mecanismos independientes del oxígeno*, por acción de sustancias contenidas en los gránulos de los leucocitos. Estas sustancias son: la *proteína bactericida por incremento de la permeabilidad* (BPI), que se localiza en los gránulos, es fuer-

temente catiónica y da lugar a la activación de la fosfolipasa, la degradación de los fosfolípidos y al incremento de la permeabilidad de la membrana externa de los microorganismos; la *lisozima*, que hidroliza el enlace ácido murámico-*N*-acetilglucosamina, y que se localiza en la cubierta glucopeptídica de todas las bacterias; la *lactoferrina*, una proteína que fija el hierro y que se localiza en gránulos específicos; la *proteína básica principal*, una proteína catiónica que se localiza en los eosinófilos y que presenta una actividad bactericida limitada, aunque es citotóxica para muchos parásitos; y las *defensinas*, que son péptidos catiónicos de los gránulos con abundancia de arginina y que son citotóxicas para los microorganismos (y también para ciertas células de mamífero) [30].

Tras su destrucción, las bacterias son degradadas en el interior de los fagolisosomas por acción de las hidrolasas ácidas de los gránulos azurófilos. Después de la fagocitosis, el pH del fagolisosoma disminuye hasta situarse en el punto óptimo para la acción de estas enzimas, es decir, entre 4 y 5.

LIBERACIÓN DE PRODUCTOS LEUCOCITARIOS Y LESIÓN TISULAR INDUCIDA POR LOS LEUCOCITOS

Las alteraciones que sufren el metabolismo y las membranas de los leucocitos durante la quimiotaxis, la activación y la fagocitosis dan lugar a la liberación de productos, no sólo hacia el interior del fagolisosoma, sino también, en ocasiones, hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias en los neutrófilos son: 1) *enzimas lisosomales*, presentes en los gránulos; 2) *metabolitos activos del oxígeno*, y 3) *productos del metabolismo del ácido araquidónico*, como las prostaglandinas y los leucotrienos. Estos productos son potentes mediadores de la lesión endotelial y tisular, y amplifican los efectos del estímulo inflamatorio inicial. Los productos derivados de monocitos/macrófagos y de otros tipos de leucocitos producen efectos perjudiciales adicionales, que se describen en la exposición sobre la inflamación crónica. Por ello, cuando evoluciona de forma persistente e incontrolada, el propio infiltrado leucocitario se convierte en el agente lesivo [31], de manera que la lesión tisular producida por los leucocitos constituye un mecanismo patogénico básico en muchas enfermedades agudas y crónicas del ser humano (Tabla 3-2). Estos mecanismos serán comentados más extensamente en la exposición de los trastornos específicos a lo largo de todo el libro.

La forma de secreción de los gránulos y enzimas lisosomales presenta variaciones. La liberación se puede producir si la vacuola fagocitaria permanece abierta hacia el exterior de forma transitoria antes del cierre completo del fagolisosoma (*regurgitación durante la alimentación*). En las células expuestas a materiales de muy difícil o imposible digestión —como los inmunocomplejos, en superficies planas (p. ej., la membrana basal glomerular), la unión de los inmunocomplejos al leucocito activa el movimiento de la membrana aunque, debido a la lisura de la superficie, no se produce la fagocitosis y las enzimas lisosomales se liberan hacia el medio (*fagocitosis frustrada*). Las hidrolasas lisosomales también pueden ser liberadas durante la *fagocitosis en superficie*, un mecanismo por el que los fagocitos facilitan la ingestión de bacterias y otros materiales extraños al mantenerlos atrapados contra una superficie resistente. La *liberación citotóxica* se observa después de la fagocitosis de sustancias con capacidad de lisis de las membranas, como los cristales de urato. Además, existen indicios de que ciertos gránulos, especialmente los gránulos específicos (secundarios) de los neutrófilos, pueden ser secretados directamente mediante *exocitosis* [32]. Tras la fagocitosis, los neutrófilos sufren rápidamente *muerte celular apoptótica* y son ingeridos por los macrófagos o eliminados a través de los vasos linfáticos [33]. Esta muerte celular inducida por fagocitosis depende de la presencia de la integrina Mac-1 (CD11b) en la superficie de los neutrófilos, lo que se añade al importante papel que desempeña esta molécula en los acontecimientos de la inflamación aguda [34].

Tabla 3-2. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LESIÓN INDUCIDA POR LEUCOCITOS

Aguda	Crónica
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Artritis
Rechazo agudo de trasplante	Asma
Asma	Aterosclerosis
Glomerulonefritis	Neumopatía crónica
Lesión por reperfusión	Rechazo crónico
Shock séptico	Otros
Vasculitis	

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN LEUCOCITARIA

De los datos que se acaban de exponer se puede deducir obviamente que los leucocitos desempeñan un papel crucial en las defensas del huésped. Por tanto, no es sorprendente el hecho de que los defectos en la función de los leucocitos, tanto genéticos como adquiridos, den lugar al aumento de la vulnerabilidad frente a las infecciones (Tabla 3-3). Se han observado casos de alteraciones en cada una de las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular hasta la actividad microbicida, y se ha descrito la existencia de déficit genéticos clínicos en cada uno de estos pasos críticos del proceso. Son los siguientes:

- *Defectos en la adhesión leucocitaria*. Ya se ha mencionado previamente los déficit genéticos en las moléculas de adhesión leucocitarias (LAD tipos 1 y 2). La LAD de tipo 1 se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes y trastornos en la curación de las heridas. En estos pacientes, existe un déficit de integrinas β_2 (CD18), que produce alteraciones en la adhesión, diseminación, fagocitosis y generación del estallido oxidativo por parte de los neutrófilos [19]. La LAD de tipo 2 es clínicamente más leve que la LAD de tipo 1, pero también se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes. El trastorno se debe a la ausencia de un carbohidrato (Lewis X sialidada), que representa el ligador en los neutrófilos necesario para la unión o fijación a las selectinas expresadas por el endotelio activado por las citocinas [20]. El defecto se atribuye a mutaciones en la fucosil transferasa correspondiente a la parte de carbohidratos.
- *Defectos en la fagocitosis*. Uno de estos trastornos es el *síndrome de Chédiak-Higashi*, una afección autosómica recesiva caracterizada por neutropenia (disminución del nú-