

INFLAMACION Y REPARACION

Dr. Jaime Madariaga B.

La condición que diferencia a los seres vivos de la materia inerte, es la capacidad de reaccionar ante los estímulos del medio ambiente.

La inflamación es la reacción de los tejidos vivos a cualquier forma de lesión, e implica respuestas vasculares, neurológicas, humorales y celulares, que ocurren en el sitio dañado. Su objetivo es destruir, diluir o contener al agente causante del daño.

Si bien, se trata de una respuesta defensiva frente a la agresión, bajo condiciones extraordinarias, también puede implicar lesión potencial para el individuo.

Junto con esta respuesta, se propicia además un segundo fenómeno desarrollado en forma paralela: la reparación. En este proceso, las células destruidas son remplazadas por células vivas.

Históricamente, la inflamación fue una de las primeras observaciones médicas de la antigüedad. Celso (siglo I DC) describió los 4 signos clásicos de la inflamación aguda: dolor, calor, rubor y tumor. Virchow (siglo XIX) describió la incapacidad funcional conocida ahora como el quinto signo.

La inflamación es un fenómeno evolutivo, que gradualmente busca cumplir su objetivo valiéndose de recursos desde los más simples a los más complejos, de acuerdo a las características del agresor.

Tradicionalmente se han reconocido al menos dos etapas bien definidas: inflamación aguda e inflamación crónica. Sin embargo, la transición entre lo agudo y lo crónico ocurre en un momento no bien definido, pudiendo sobreponerse elementos agudos en un cuadro de evolución crónica.

INFLAMACION AGUDA

Es la reacción inflamatoria inmediata ante un agente agresor. Su duración es relativamente corta, desde horas hasta algunos días. Su intensidad y extensión dependerán tanto de la gravedad de la lesión, como de la capacidad reactiva del individuo. En este proceso intervienen numerosos mediadores químicos encargados de su regulación. Independiente del agente causal, los mediadores químicos que regulan la respuesta son los mismos, por lo tanto, inicialmente cualquier noxa recibe la misma respuesta por parte del individuo.

El agresor externo puede ser de naturaleza biológica (bacteria, virus, hongo, protozoo), física (calor, frío, radiación), química (ácidos y bases), o mecánico (traumatismos). En todos estos casos, el producto de la agresión se traduce en destrucción celular y necrosis, y frente a estos, el organismo responde con inflamación.

La necrosis es el principal estímulo para la inflamación.

MEDIADORES QUIMICOS

En la destrucción celular hay liberación de fosfolípidos de la membrana citoplasmática, que bajo la acción de la fosfolipasa, dan origen al ácido araquidónico, elemento esencial en la producción de prostaglandinas y leucotrienos, que van a modular la respuesta inflamatoria. Por otra parte, la rotura de mastocitos tisulares da salida a histamina, que aumenta la permeabilidad capilar. Al haber daño vascular, el factor de Hageman (factor XII de la coagulación) toma contacto con el tejido conectivo, activa a la calicreína, que a su vez actúa sobre el cimógeno de alto peso molecular para transformarlo en bradicinina. El sistema del complemento puede ser activado directamente por polisacáridos bacterianos o endotoxinas (vía alternativa), o por complejos antígeno-anticuerpo (vía clásica).

Prostaglandina E2 produce dolor y potencia el efecto de la bradicinina.

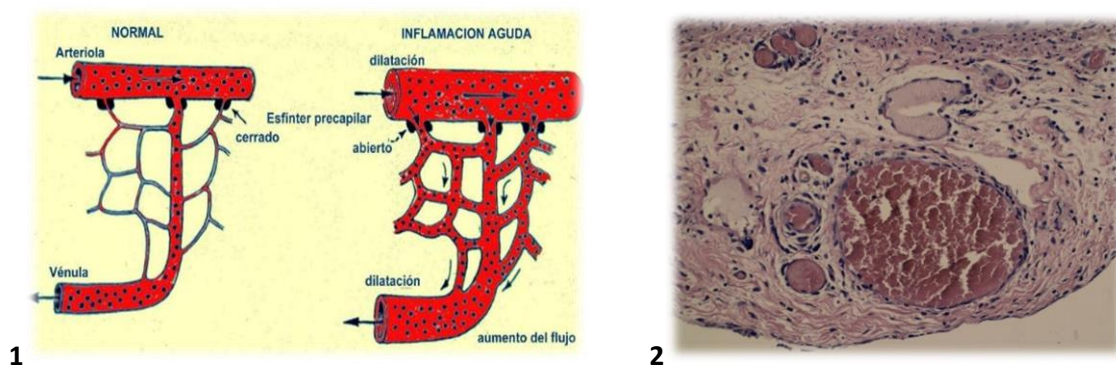
MECANISMOS DE LA INFLAMACION AGUDA

Una serie de eventos se desencadenan al inicio de la respuesta inflamatoria, los ordenamos en cambios vasculares y celulares.

CAMBIOS VASCULARES

Aumento del flujo sanguíneo:

Inicialmente hay un breve intervalo de vasoconstricción, seguido de vasodilatación. La acción de mediadores químicos tales como histamina, bradicinina, factores del complemento C3C5a, prostaglandina E2 y prostaciclina, producen dilatación arteriolar, apertura de los esfínteres precapilares, por lo tanto aumenta el flujo en los capilares funcionantes, se abren los lechos capilares inactivos, se dilatan las vénulas postcapilares y se llenan de sangre (imagen 1). El resultado es congestión de la microvasculatura, llamada hiperemia (imagen 2).



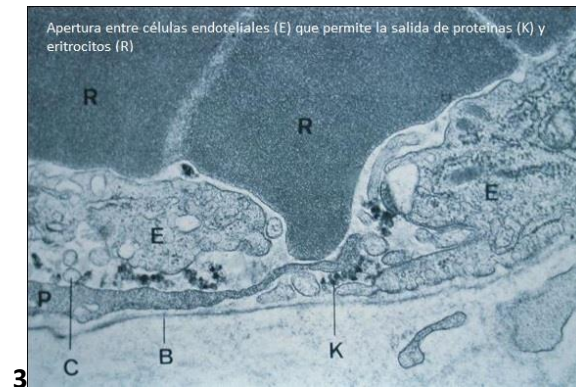
El aumento del flujo sanguíneo lleva a la lentificación del torrente, éstasis, pérdida del flujo axial y aumento de la presión hemostática.

La cronología del cambio vascular depende de la gravedad de la lesión: dilatación arteriolar en pocos minutos, lentitud y estancamiento en 10 a 30 minutos.

Aumento de la permeabilidad vascular:

La acción de mediadores químicos como histamina, bradicinina, C3C5a y leucotrienos C4 y D4 son responsables del aumento de la permeabilidad vascular. Producen un cambio estructural donde las uniones interendoteliales se separan, permitiendo la salida de grandes moléculas

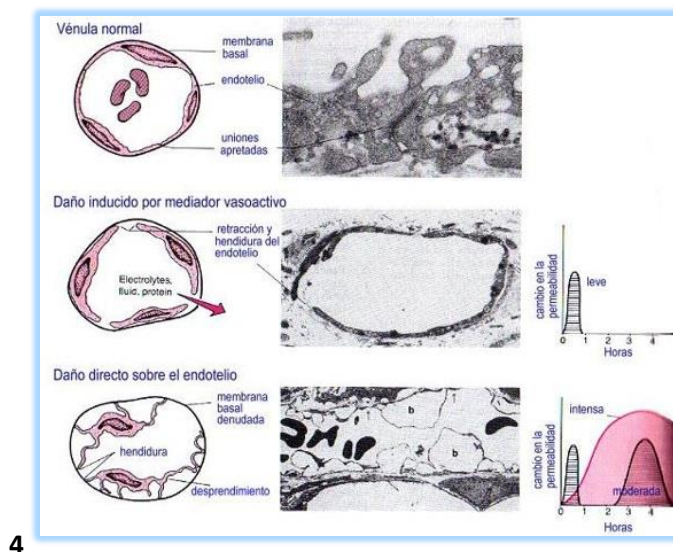
protéicas, tales como fibrinógeno, así como de eritrocitos. El aumento de la presión hemostática los expulsa hacia el intersticio en forma pasiva, a través de los espacios interendoteliales (imagen 3).



Dependiendo de la gravedad de la lesión, se identifican 3 patrones de permeabilidad vascular aumentada. Esto se ha establecido experimentalmente en cobayos sometidos a una lesión térmica de intensidad graduada (imagen 4):

- Reacción inmediata transitoria: Lesión leve. La permeabilidad aumenta en 1 a 2 minutos y desaparece en 15 a 30 minutos. Mediada por histamina y bradicinina. La microscopía electrónica muestra células endoteliales venulares contraídas, con brechas de 0,5 a 1 mm, que permiten la salida de proteínas. No hay efecto sobre capilares. La contracción endotelial sería efecto de histamina.
- Reacción tardía prolongada: Lesión de moderada intensidad. Se inicia después de 30 minutos a 10 horas. Alcanza un máximo entre 4 a 24 horas. Hay compromiso de capilares y vénulas. Hay daño endotelial seguido por retracción pasiva, no mediado por histamina. El ejemplo típico es la quemadura solar (imagen 5).
- Reacción inmediata prolongada: Lesión grave. El aumento de la permeabilidad alcanza un máximo temprano, similar a la reacción inmediata, y permanece en una meseta alta similar a la reacción tardía. La lesión causa muerte y disgregación de células endoteliales en arteriolas, capilares y vénulas.

Las lesiones clínicamente importantes producen la reacción inmediata prolongada.

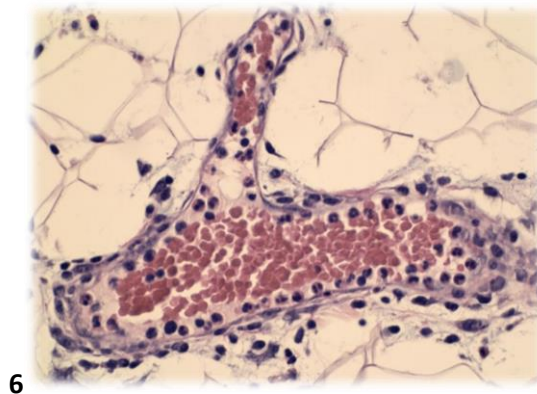


CAMBIOS CELULARES

En la inflamación aguda hay aglomeración de leucocitos, principalmente neutrófilos y monocitos, en el sitio de la lesión, cuya función es fagocitar partículas de materia extraña, bacterias y células necróticas, así como colaborar en la respuesta defensiva liberando enzimas lisosómicas. En la acción leucocitaria se identifican 4 fenómenos:

Marginación y pavimentación:

El estancamiento del flujo produce agregación de eritrocitos, los que ocupan el centro del flujo, desplazando a los leucocitos hacia la periferia, donde toman contacto con el endotelio, se adhieren y pavimentan la superficie endotelial (imagen 6).

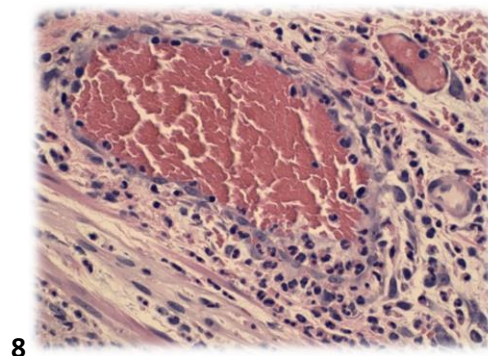
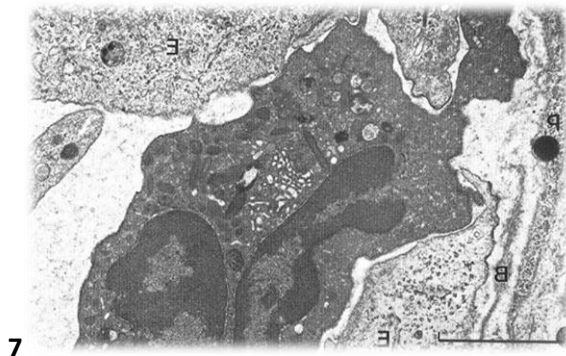


Leucotrieno B4 y factor del complemento C5a aumentan la adhesión de leucocitos al endotelio y sirve de quimioatrayente para más leucocitos.

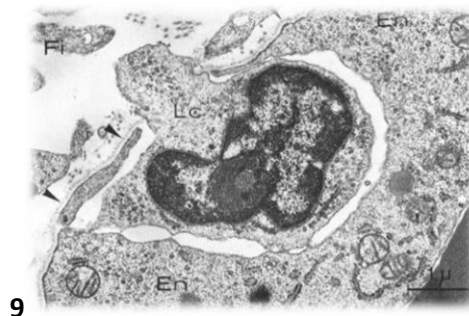
Los corticoides reducen o bloquean el fenómeno de pavimentación. Actúan inhibiendo la síntesis de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de membranas, lo que afecta la producción de leucotrieno B4.

Migración:

Hay salida hacia el intersticio de leucocitos y eritrocitos, por distintos medios. Los leucocitos migran fuera de los vasos por un proceso activo, mediante movimientos ameboides, ya que están dotados de microfilamentos de actina y miosina en su citoplasma. Todos los leucocitos tienen movilidad, pero los más activos son los neutrófilos y monocitos. Esta migración ocurre especialmente a través de las uniones interendoteliales que han sido ensanchadas por retracción del endotelio, pero además puede ocurrir a través de uniones inalteradas (ver microscopía electrónica de un neutrófilo migrando a través de la brecha interendotelial en imagen 7). Los leucocitos se detienen temporalmente bajo la membrana basal y luego la atraviesan para salir al intersticio (imagen 8).



Los más lentos son los linfocitos, quienes además pueden migrar por emperipolesis: son englobados dentro de vacuolas citoplasmáticas del endotelio, y a través de ellas cruzan la pared vascular (imagen 9).

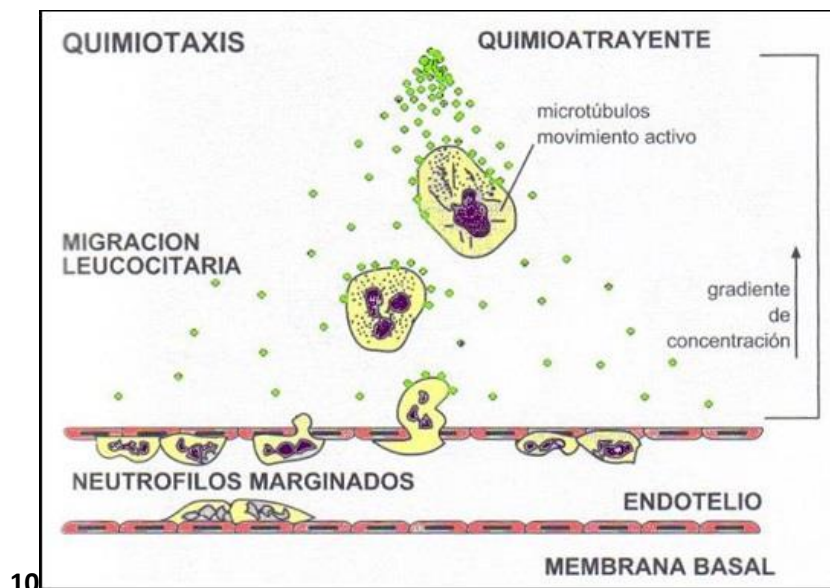


Los primeros en llegar al sitio de la lesión son los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, que en el intersticio pueden sobrevivir 24 a 48 hrs. y predominan en esta etapa de la inflamación. Los monocitos, al llegar al intersticio, completan su maduración transformándose en macrófagos, los que pueden sobrevivir desde semanas a varios meses.

Quimiotaxis:

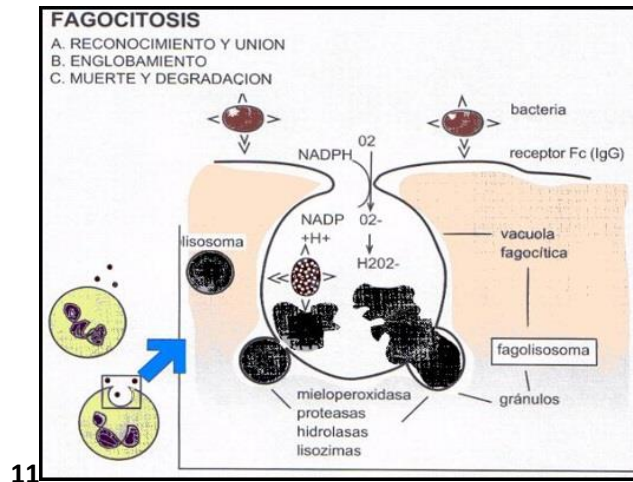
La migración leucocitaria está mediada por factores químio-atrayentes difusibles. Los más reactivos a este estímulo son los neutrófilos y monocitos. Los linfocitos reaccionan muy poco. Estos factores pueden ser endógenos (factor del complemento C5a, leucotrieno B4, fibronectina) o exógenos (productos bacterianos de St. aureus, E. Coli, etc.), pueden actuar sobre distintos tipos de leucocitos o ser selectivos (linfocinas actúan sobre macrófagos, factor quimiotáctico de la anafilaxia actúa sobre eosinófilos, etc.).

Los leucocitos poseen receptores de membrana para la sustancia quimioatrayente, que al unirse con ella, producen entrada de Calcio a la célula, elemento clave para la movilización. Así, son capaces de "percibir" la gradiente de concentración del quimioatrayente y dirigirse hasta el sitio desde donde emana (imagen 10).



Fagocitosis:

Eficiente mecanismo para eliminar agresores exógenos y limpiar el sitio de la lesión de desechos necróticos. Considera 3 etapas (imagen 11) :

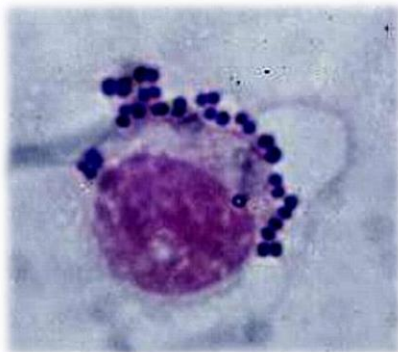


-Reconocimiento y unión: puede ser inespecífico, pero se favorece si la bacteria o partícula extraña está cubierta por opsoninas (ej: IgG, C3b), la que se une a los receptores de membrana que poseen los neutrófilos y macrófagos.

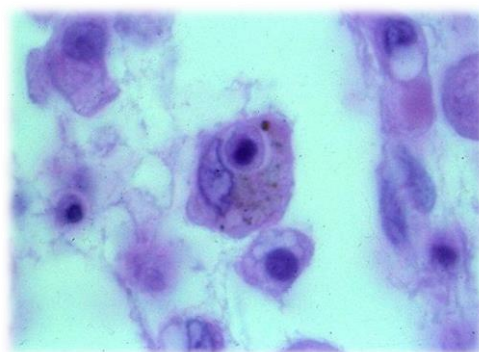
-Englobamiento: la partícula extraña es englobada por invaginación de la membrana citoplasmática, formando una bolsa profunda. La boca de esta bolsa se cierra quedando convertida en una vacuola citoplasmática llamada fagosoma. Es un proceso activo que requiere la presencia de Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, y de microfilamentos y microtúbulos para el cierre de la membrana.

Los neutrófilos poseen gránulos citoplasmáticos (por esto también son llamados "granulocitos") del tipo azurófilos o primarios. Estos son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, proteasas neutras, proteínas catiónicas, mieloperoxidasa y lisozima, también hay gránulos específicos o secundarios que contienen lisozima y lactoferrina solamente. Al formarse el fagosoma, estos gránulos se unen a él y descargan su contenido enzimático (degranulación), para digerir al agente extraño. Si la degranulación ocurre cuando aún no está cerrado el fagosoma, hay salida de estas enzimas hacia el intersticio. Este fenómeno se llama regurgitación, favorece el proceso inflamatorio por liberación de sustancias que sirven de mediadores, y también produce destrucción de tejidos normales por liberación de enzimas lisosómicas.

- Muerte y degradación: Casi todas las partículas y microorganismos englobados son destruidos fácilmente por los fagocitos, así como células necróticas y apoptóticas (imagen 12: un macrófago fagocita bacterias; imagen 13: un macrófago fagocita una célula necrótica).



12



13

Sin embargo, algunos microorganismos de alta virulencia pueden destruir al leucocito (ej: virus), y otros pueden sobrevivir englobados por el macrófago en un ciclo de vida latente intracelular (ej: micobacterias de tuberculosis y lepra). Hay diversos mecanismos para lograr la muerte y degradación del agente extraño. Además de la acción directa de las enzimas lisosómicas, la unión neutrófilo-agente extraño induce a la activación de la enzima NADPHoxidasa, que oxida el NADPH a $\text{NADP}^+ + \text{H}^+$ y en el proceso reduce el oxígeno al anión superóxido. Dentro del fagosoma el anión superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno por dismutación. Superóxido y peróxido de hidrógeno tienen acción microbicida moderada, pero en presencia de mieloperoxidasa reaccionan con Cl^- para formar hipoclorito, que es un poderoso antimicrobiano.

Los neutrófilos tienen gran capacidad bactericida inespecífica, los monocitos pierden su contenido de mieloperoxidasa al transformarse en macrófagos, por lo tanto su acción bactericida es menor. Sin embargo, pueden ser estimulados intensamente por linfocinas, siendo más eficaces en la depuración del sitio lesionado.

In vivo, los cambios vasculares y celulares no siguen un orden cronológico, sino que ocurren más o menos simultáneamente.

EXUDADO INFLAMATORIO

El aumento del flujo sanguíneo, el estasis, el aumento de la presión hidrostática vascular, la salida pasiva de eritrocitos y proteínas de alto peso molecular, la salida activa de leucocitos neutrófilos y monocitos, finalmente origina la acumulación de un fluido denso e hiper celular que se acumula en el intersticio: el exudado inflamatorio, que macroscópicamente es evidente en la forma de un aumento de volumen o edema en el sitio de la lesión, con enrojecimiento, calor local, dolor e incapacidad funcional.

RESOLUCION

La Resolución del proceso inflamatorio ocurre cuando los mecanismos defensivos logran contener y eliminar al agente agresor, se reabsorbe el exudado, los macrófagos fagocitan los tejidos dañados y partículas extrañas, y se restablece la estructura y función mediante mecanismos reparativos. Si no es posible eliminar al agresor, el proceso se torna crónico.

Patrones de Inflamación aguda:

Inflamación serosa: Ocurre en lesiones leves, con exudación de bajo contenido protéico, que se reabsorbe con lentitud. Ejemplo: la piel que sufre quemadura solar, con formación de vesículas de contenido acuoso (imagen 14).



Inflamación fibrinosa: Hay una lesión más extensa, mayor daño celular, gran aumento de la permeabilidad que permite la salida de proteínas de alto peso molecular como el fibrinógeno, el que se fragmenta en fibrillas. Se forma fibrina, que es una red de fibrillas eosinófilas, que engloba eritrocitos, leucocitos, partículas extrañas y sirve de base para la llegada de fibroblastos. El proceso evoluciona hacia la resolución mediante fibrinolisis.

Si no se elimina la fibrina, ocurre la organización del proceso, con estimulación del crecimiento de fibroblastos, vasos sanguíneos, y formación de fibrosis.

Este tipo de inflamación ocurre en las serosas pleural (imagen 15), pericárdica y peritoneal (imagen 16). La organización de este proceso conduce a adherencias con fusión de las hojas visceral y parietal, engrosamiento por fibrosis y formación de bridas.



15



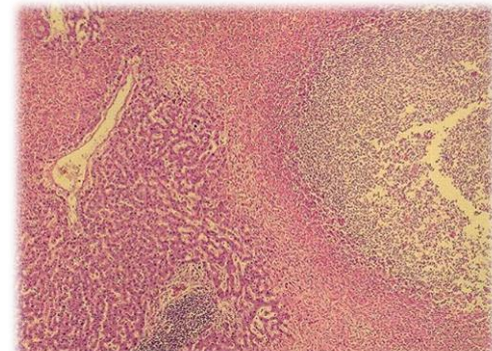
16

Inflamación supurativa o purulenta: Este tipo de inflamación es inducido como respuesta a la agresión de bacterias "piógenas" tales como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Klebsiellas*, *Pseudomonas*, *Proteus*, etc. El exudado es característico: pus o supuración. Se forma por un daño intenso en los tejidos con necrosis de licuefacción, gran salida de líquido rico en proteínas, migración masiva de neutrófilos que fagocitan bacterias, bacterias muertas y neutrófilos muertos anucleados que adoptan forma globulosa (glóbulos de pus o piocitos).

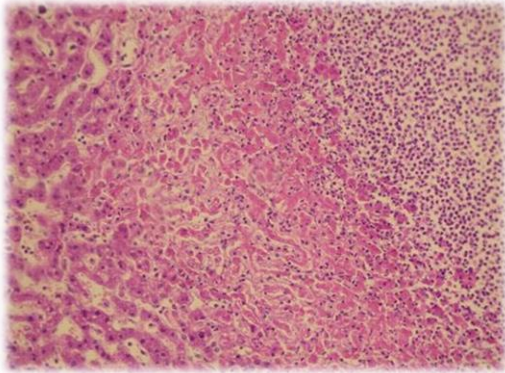
Inflamación supurativa localizada: El **absceso** es la acumulación localizada de pus en un órgano sólido, con destrucción del parénquima. Vea las imágenes macroscópicas de un absceso hepático piógeno (imagen 17), y la histología correspondiente donde se observa destrucción del parénquima hepático (imagen 18), necrosis de hepatocitos y acumulación de pus (imagen 19 y 20).



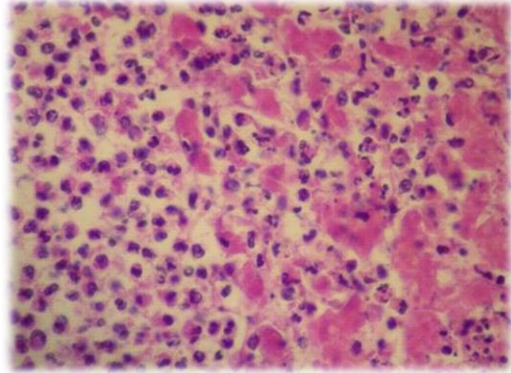
17



18



19



20

El **empiema** también es una supuración localizada, pero a diferencia del absceso, es una colección de pus en una cavidad corporal (pleural, pericárdica, peritoneal) o en un órgano hueco, por ejemplo, el empiema de vesícula biliar (imagen 21).



21

Inflamación supurativa difusa o flegmonosa: El **flegmón** es un proceso supurativo difuso infiltrativo, sin límites definidos, intensamente hiperémico y edematoso, que se desplaza a través de los planos de declive y espacios anatómicos. Ejemplo clásico es la erisipela causada por el *Estreptococo β-hemolítico Grupo A*, que produce hialuronidasas, fibrinolisin y lecitinas, capaces de destruir la matriz intersticial fundamental, fibrina y membranas celular, respectivamente (imagen 22).

Hay predisposición para afectar los vasos linfáticos con **linfangitis** siguiendo un trayecto hacia los ganglios linfáticos de drenaje (imagen 22a), e invadir el torrente sanguíneo conformando una **bacteremia**.

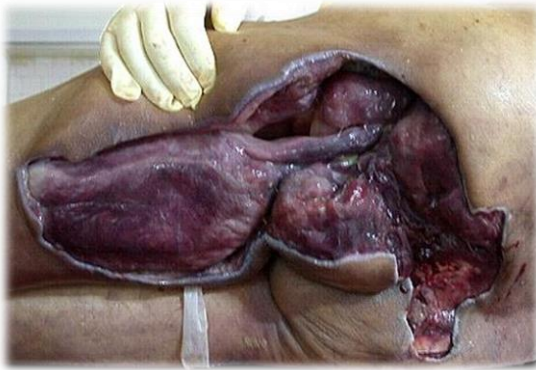


22

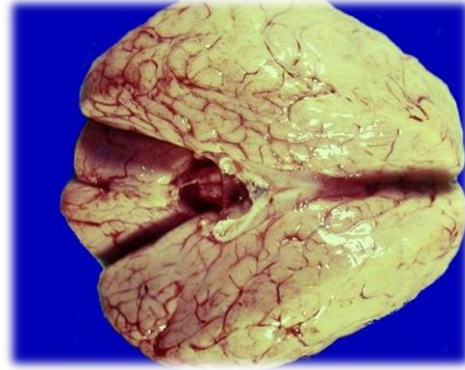


22a

Formas graves en que se expresa este tipo de inflamación son la fasciitis necrotizante (imagen 23) y las meningitis bacterianas (imagen 24).



23



24

La apendicitis aguda es un clásico ejemplo de inflamación supurativa difusa. Observe los cambios macroscópicos del apéndice comenzando con edema y congestión vascular (imagen 25), flegmón (imagen 26), rotura de la pared y colección supurada periapendicular (imagen 27). La histología muestra necrosis de la mucosa (imagen 28), y el exudado inflamatorio supurativo que infiltra la pared y ocupa el lumen (imagen 29, y 30).



25

B-02102-2003



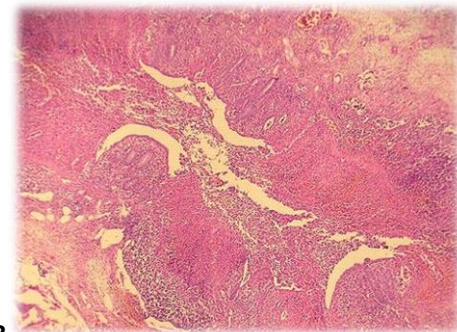
26

B-12171-2002

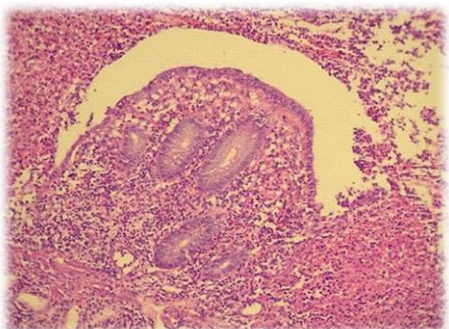


27

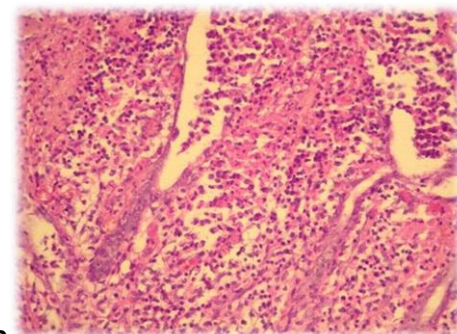
B-12171-2002
U. de. C.



28



29



30

Inflamación membranosa o pseudomembranosa: Es una reacción inflamatoria característica de las mucosas, en que se encuentra una costra dura adherente de aspecto membranoso, producida por la desecación de un exudado rico en fibrina, tejidos necróticos, leucocitos y bacterias. Ocurre en bucofaringe, tráquea, bronquios y tracto digestivo. El ejemplo clásico es la difteria, la exotoxina del *Corynebacterium Diphtheriae* produce necrosis extensa de la mucosa faringoamigdalina, con pseudomembranas duras que al desprenderse obstruyen la vía aérea (ver imagen 31).

La enterotoxina del *clostridium difficile*, es causante de la colitis pseudomembranosa (imagen 32).



31



32

II. INFLAMACION CRONICA:

Es la respuesta inflamatoria mantenida en el tiempo, como consecuencia de una agresión persistente, durante semanas, meses o años. Puede ocurrir bajo 2 circunstancias:

a. Continuación de una inflamación aguda: Ocurre cuando la inflamación aguda no es capaz de resolver la agresión, por persistencia del agente causal o por interferencia en el proceso normal de reparación (ej.: la úlcera péptica).

b. Reacción de tipo crónico desde el principio de la agresión: En este caso se trata de agentes de baja toxicidad, algunos de los cuales inducen una respuesta inmunológica:

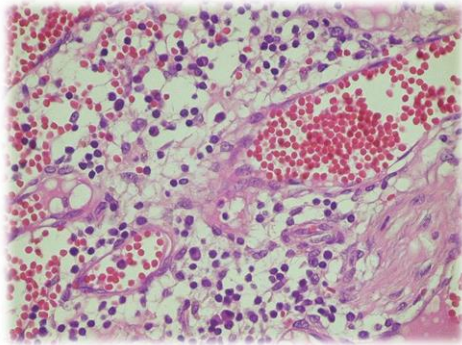
- Infección persistente por microorganismos intracelulares: Tuberculosis, sífilis, micosis, etc.
- Exposición prolongada a material inerte no degradable: Silicosis, material de sutura, cuerpos extraños diversos, etc.
- Enfermedades autoinmunes: Lupus eritematoso, artritis reumatoide, etc.

Aspecto histológico de la inflamación crónica:

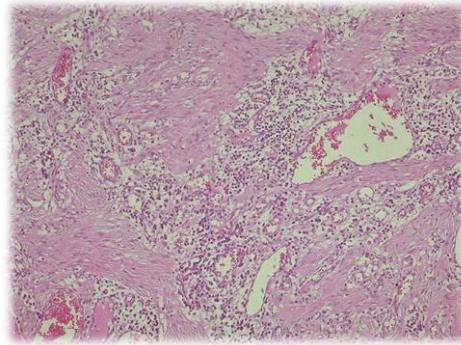
Cuando se prolonga una reacción inflamatoria, los fenómenos "agudos" comienzan a atenuarse, principalmente por inactivación de los mediadores químicos que indujeron los cambios vasculares. Además hay una modificación en la conformación del exudado, que pasa a ser mononuclear.

Los leucocitos polimorfonucleares disminuyen drásticamente o desaparecen después del segundo día. Los macrófagos permanecen en alto número, en ocasiones hay fusión de varios macrófagos para formar células gigantes multinucleadas. Además, se suma un número variable de linfocitos y células plasmáticas (imagen 33). A esto se agregan fenómenos propios de la reparación de tejidos, como fibrosis, por proliferación de fibroblastos que sintetizan bandas de

colágeno, y angiogénesis con formación de nuevos capilares por gemación desde el endotelio capilar preexistente (imagen 34).



33

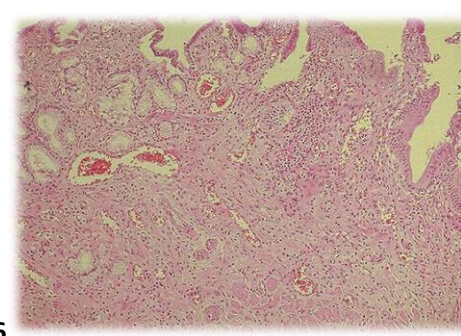


34

Vea el ejemplo de la colecistitis crónica litiasica (imagen 35). El traumatismo reiterado del cálculo sobre la mucosa produce inflamación aguda sobreagregada en un contexto de inflamación crónica con reacción frente al contacto de los tejidos con la bilis y fragmentos de cálculo. Hay atrofia de la mucosa, fibrosis y calcificación, que deforman la pared vesicular (imagen 36).

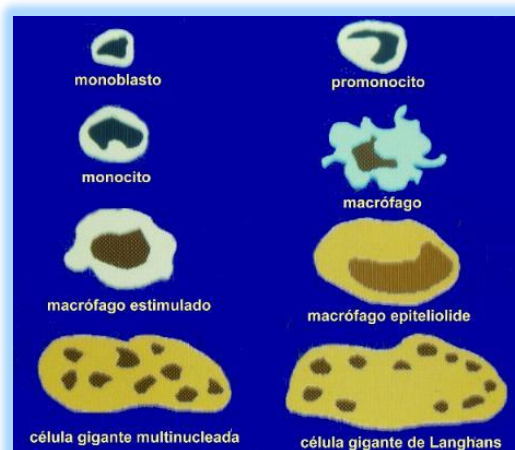


35



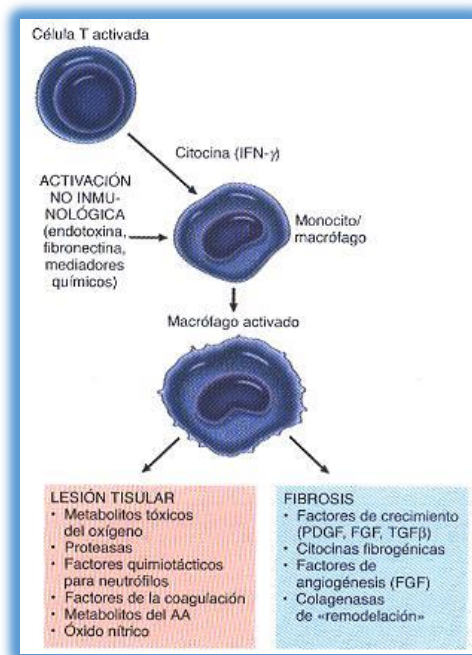
36

El exudado mononuclear: Es el exudado inflamatorio formado por macrófagos, linfocitos y plasmocélulas, independiente del predominio de cualquiera de ellos en particular. Los macrófagos forman parte del sistema mononuclear fagocítico, disperso difusamente en el bazo, el hígado, ganglios linfáticos, pulmones y tejidos conectivos. Tienen un precursor común en la médula ósea, el monoblasto. En la forma de monocito circula en la sangre por 1 día, hasta que sale al intersticio para completar su maduración. En su forma madura, como macrófago, la vida media es de varios meses, y son susceptibles de sufrir cambios en su estructura y función, dependiendo de la naturaleza del agente agresor que deban enfrentar (imagen 37).



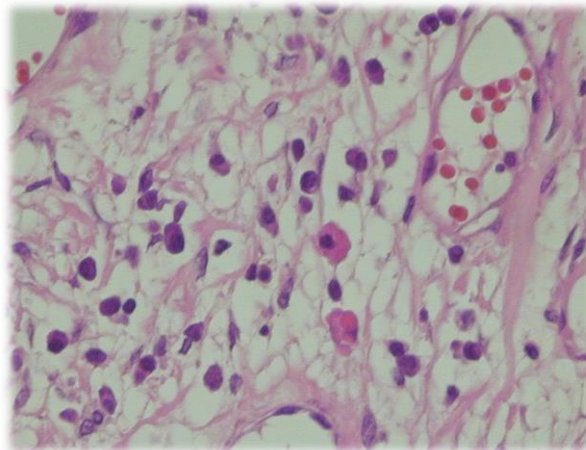
37

Uno de estos cambios es la activación: Esto ocurre por acción de linfocinas (ej.: interferón gamma) secretadas por linfocitos T sensibilizados presentes en el sitio de la lesión, también puede ocurrir por estímulo directo de toxinas bacterianas, o por fragmentos de fibronectina. El macrófago activado pasa a ser un organizador del proceso inflamación-reparación: aumenta su tamaño y actividad metabólica, logrando mayor producción de enzimas lisosómicas con mayor capacidad fagocítica. Tiene capacidad para secretar gran cantidad de sustancias biológicamente activas con actividad bactericida (enzimas proteolíticas, metabolitos reactivos del oxígeno), secreta mediadores de la inflamación (proteínas del complemento, interleucina 1), y factores de crecimiento celular mediadores de fenómenos reparativos, tales como factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento angiogénico (imagen 38).



38

La aparición de linfocitos sensibilizados, junto con plasmocélulas que contienen vacuolas ocupadas por inmunoglobulinas (células de Mott) y glóbulos de inmunoglobulinas (cuerpos de Russell) de apariencia fuertemente eosinófila, son la confirmación morfológica de que los estímulos que originan la inflamación crónica también son antigénicos y que los mecanismos de la inflamación se entrelazan con la respuesta inmune (imagen 39).



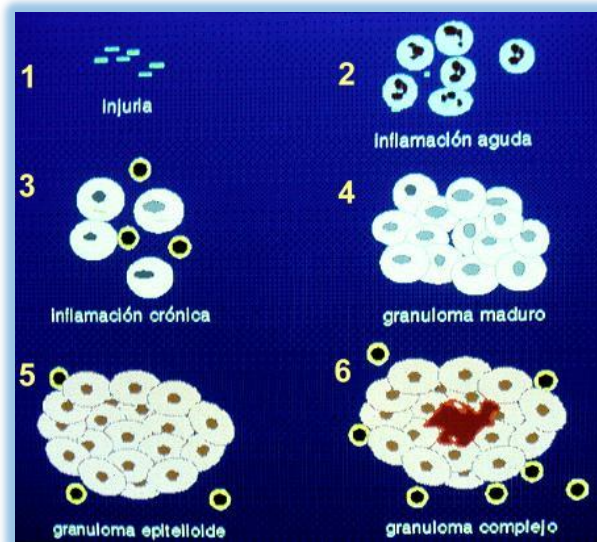
39

PATRONES MORFOLOGICOS DE INFLAMACION CRONICA

Inflamación crónica granulomatosa

La característica distintiva de este tipo de inflamación crónica es el granuloma: una acumulación compacta y organizada de macrófagos maduros, rodeados por linfocitos, y ocasionalmente por plasmocélulas. En ocasiones también hay células gigantes multinucleadas de 40 a 50 micras de diámetro. Se le considera una forma de respuesta específica y eficiente contra un determinado agente extraño.

Formación del granuloma: La persistencia del agente agresor en altas concentraciones, que ha tolerado la acción de los neutrófilos y macrófagos activados, induce una agregación de gran cantidad de macrófagos alrededor del 3er a 7º día para conformar un granuloma maduro. Un granuloma complejo es aquel que tiene necrosis central. Cuando no hay necrosis se le llama granuloma puro (imagen 40).

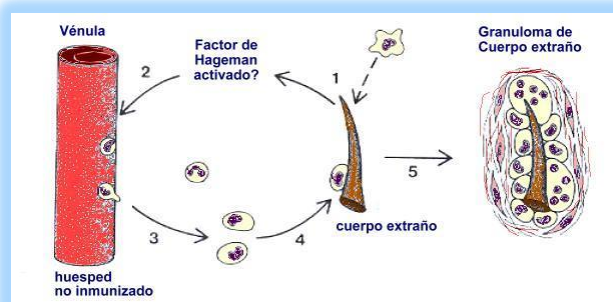


40

La forma y evolución del granuloma depende del agente causante, que puede ser inerte o causante de una respuesta inmune.

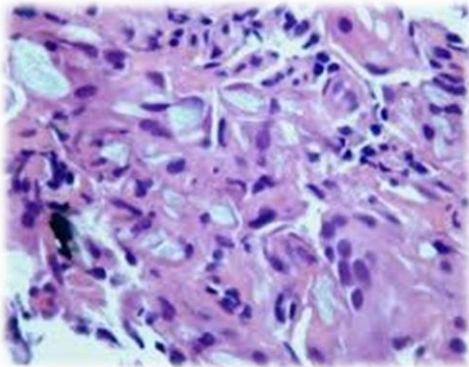
Granuloma por cuerpo extraño inerte:

Aquí pueden observarse macrófagos con el agente extraño fagocitado e incluso macrófagos fusionados en células gigantes multinucleadas (imagen 41). Estas células contienen sus núcleos dispersos irregularmente en todo el citoplasma, a veces adoptan la forma de la partícula que fagocitan cuando ésta es demasiado grande.

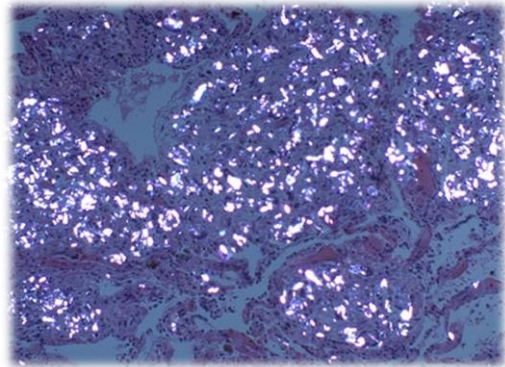


41

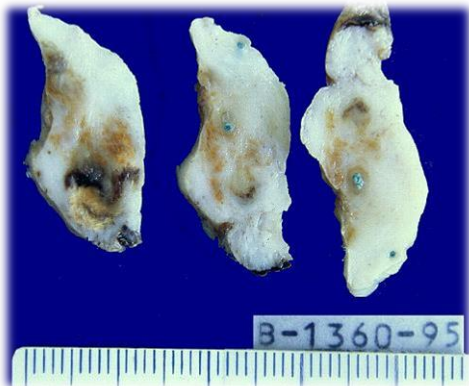
Este es el caso de los granulomas de cuerpo extraño por cristales de talco (imagen 42 y con luz polarizada imagen 43), por material de sutura (ver piel con hilos de sutura en imagen 44 y la microscopía en imagen 45 y 46), también por fragmentos de pelo y queratina, entre otros. Alrededor del granuloma hay formación variable de fibrosis, que encapsula la lesión. El proceso que intenta eliminar el cuerpo extraño es lento y a veces sin éxito, sin embargo, el agresor queda contenido dentro del granuloma y aislado del resto del organismo, como se ve en la compresa que queda abandonada dentro de la cavidad abdominal (imagen 47).



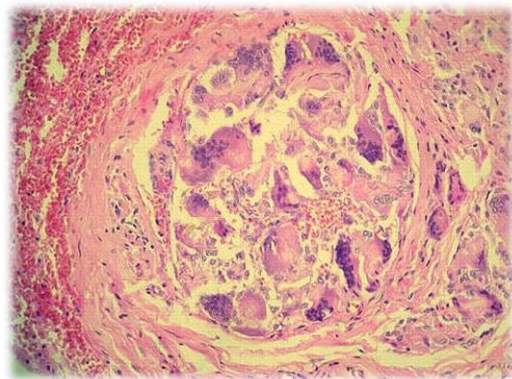
42



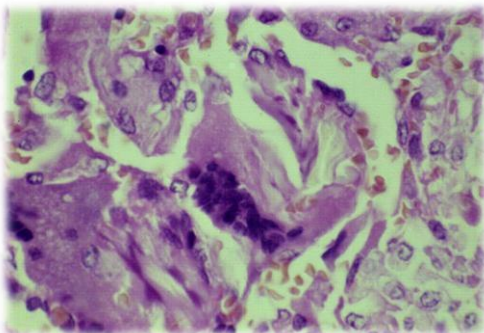
43



44



45



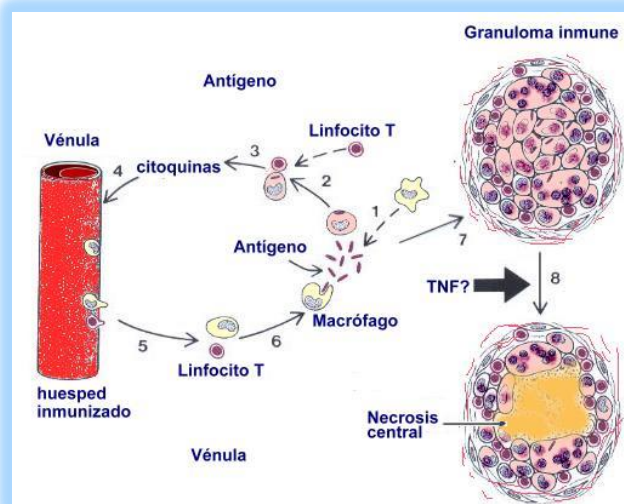
46



47

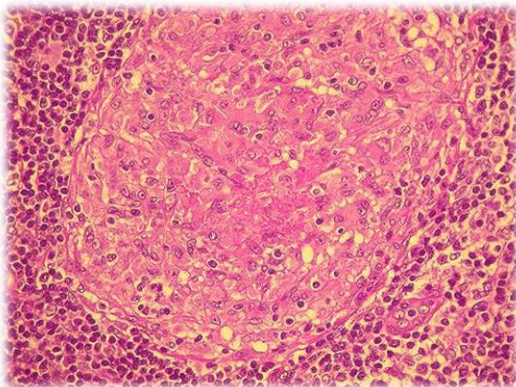
Granuloma por microorganismos o Granuloma inmune:

Si el agente agresor es un microorganismo capaz de sobrevivir dentro del macrófago, los antígenos que contienen son identificados por el sistema de vigilancia inmunológica (imagen 48).

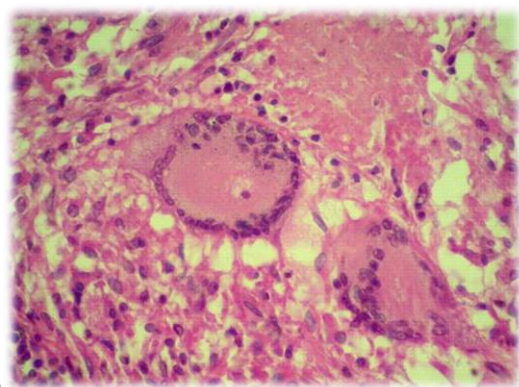


48

Linfocitos T sensibilizados liberan linfoquinas que atraen, inmovilizan y activan macrófagos. A partir del 7º día, en que se ha formado el granuloma maduro, los macrófagos comienzan a sufrir una transformación epiteliode: el citoplasma aumenta, rico en mitocondrias y se ve rosado pálido granular, con límites celulares mal definidos, a veces parecen fusionarse entre si, los núcleos son ovalados y vesiculares con pliegues en la carioteca. Son poco fagocíticas, pero con alto poder secretor y bactericida. En la 3ª a 4ª semana ya se disponen muy cerca unos de otros simulando una "disposición epitelial", en esta condición se le denomina **granuloma epiteliode** (imagen 49). La fusión de macrófagos epiteliodes origina células gigantes multinucleadas que concentran su citoplasma en el centro de la célula y los núcleos se desplazan a la periferie: son las células gigantes de Langhans (imagen 50).

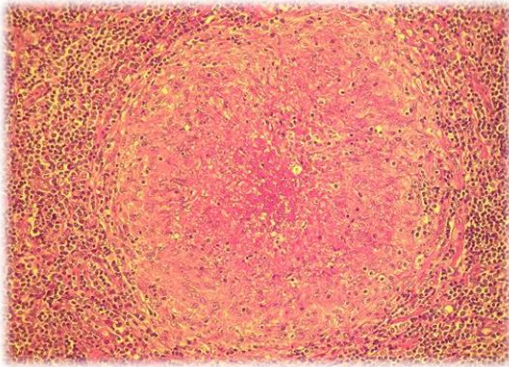


49

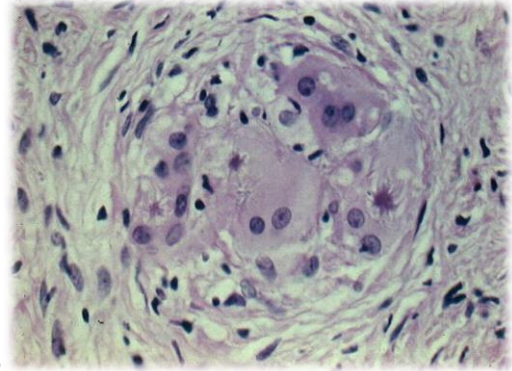


50

La necrosis que aparece en el centro de algunos granulomas epiteliodes es dependiente de una reacción de hipersensibilidad tipo IV inducida por la persistencia del agente microbiano, como ocurre en la tuberculosis (imagen 51). Al contrario, la sarcoidosis, se caracteriza por generar granulomas epiteliodes sin necrosis (imagen 52).



51



52

Fibroblastos y bandas de colágeno comienzan a rodear el granuloma en la medida en que perdura en el tiempo. Al envejecer, el granuloma va perdiendo celularidad que se reemplaza por fibrosis, hasta formar un nódulo fibroso que puede calcificarse.

Ejemplos de enfermedades granulomatosas:

Tuberculosis, lepra, sífilis, linfogranuloma venéreo, rasguño de gato, brucelosis, micosis profundas, enfermedad de Crohn, toxoplasmosis.

Úlceras: Se definen como la pérdida de continuidad en la superficie de piel o mucosas, que no muestra tendencia hacia la curación. Esta última característica la distingue de otras heridas. Encontramos ejemplos en la úlcera péptica gástrica (imagen 53) y esofágica (imagen 54).

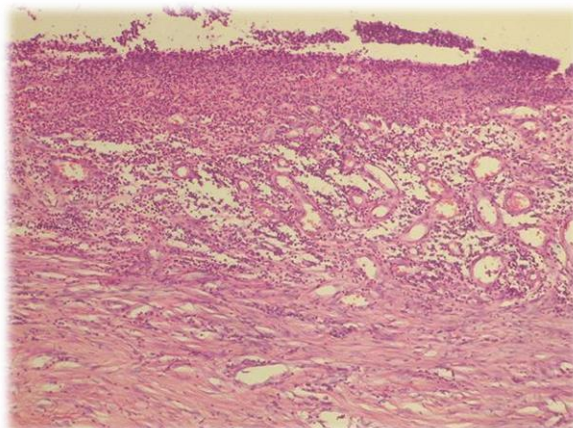


53



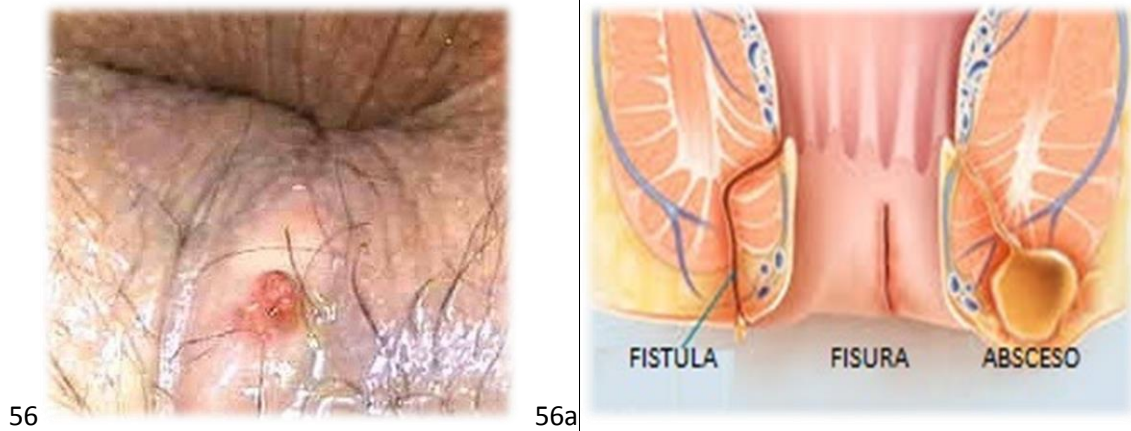
54

Clásicamente se describe cuatro capas características: capa superficial de exudado fibrinoleucocitario, capa de necrosis, capa de tejido de granulación y capa profunda de fibrosis (imagen 55).



55

Fístulas: Son trayectos inflamatorios que comunican vísceras huecas entre si, o con el exterior. Por ejemplo, la fístula perianal (imagen 56 Y 56a).



Senos: Son trayectos inflamatorios en que uno de sus extremos termina en fondo de saco ciego. Por ejemplo el seno pilonidal sacrocoxígeo (imagen 57).



III. REPARACION DE TEJIDOS

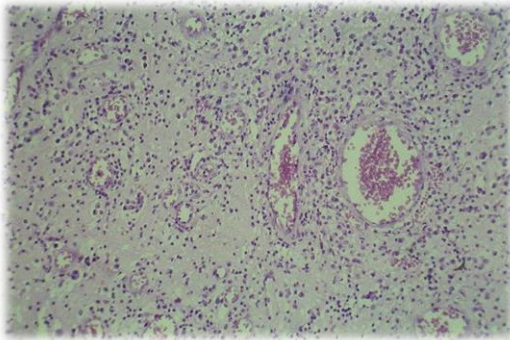
Es la sustitución de células muertas por células viables. Indispensable para restituir la estructura dañada por la agresión y la respuesta inflamatoria. No siempre es posible restituir la función. Comienza casi junto con la inflamación aguda, pero solo se completa cuando el agente agresor ha sido destruido o neutralizado. La restauración de los tejidos se logra con la integración de tres mecanismos complementarios y prácticamente simultáneos: Reparación, Contracción y Regeneración.

Reparación: Es el proceso organizado por el cual una herida es eventualmente remplazada por una cicatriz. La estructura fundamental involucrada en el proceso es la formación del **tejido de granulación**. Macroscópicamente puede identificarse como un tejido carnoso blando rosado o rojizo brillante que llena el lecho de una herida reciente (ver tejido de granulación sobre infarto de miocardio en imagen 58).

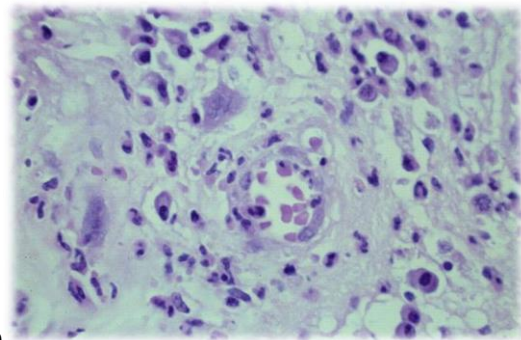


58

Histológicamente, se observa un tejido conectivo laxo edematoso, altamente vascularizado por capilares finos neoformados (imagen 59). También contiene células mononucleares, principalmente macrófagos y linfocitos, y abundantes fibroblastos (imagen 60). Está destinado a rellenar el defecto producido por la destrucción de tejidos y servir de sostén para la reparación definitiva. En su formación hay angiogénesis a partir de capilares cercanos al sitio de la lesión. Los capilares neoformados crecen formando redes anastomosadas, las que son evidentes a simple vista como "granos" intensamente rojizos (de ahí el nombre de "granulación")

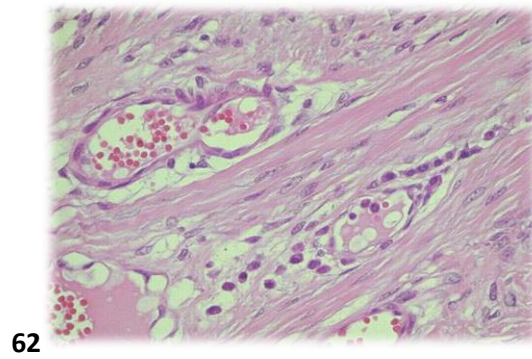


59

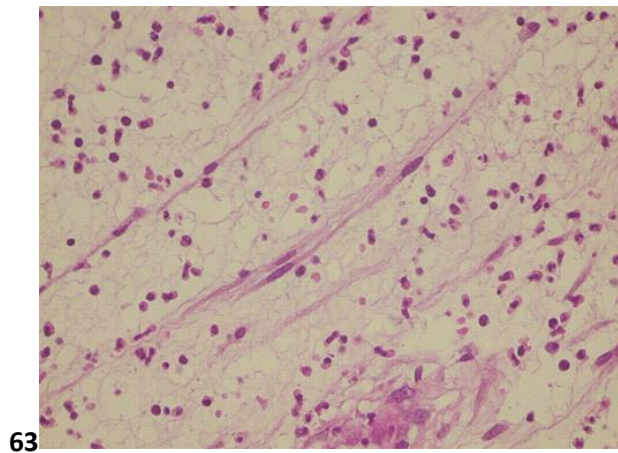


60

En este proceso están involucrados los macrófagos que secretan factores de crecimiento. Hay llegada y proliferación de fibroblastos, capaces de producir componentes de la matriz extracelular, tales como fibronectina, proteoglicanos y colágeno tipos I y III. Este crecimiento está mediado por factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y derivados de plaquetas (PDGF), entre otras. La síntesis de colágeno comienza dentro de las primeras 24 hrs de la lesión, aparece el tejido de granulación después de 4 días y se hace evidente al 7º día. Inicialmente predomina el colágeno tipo III (susceptible de ser degradado por proteasas inespecíficas), pero luego es reemplazado por colágeno tipo I, más resistente, que dará forma a la cicatriz definitiva. La síntesis de colágeno alcanza su máximo a los 2 a 3 meses, su fuerza tensora continúa aumentando, aunque nunca alcanza la resistencia del tejido normal, permaneciendo como una zona de defecto (imágenes 61 y 62). En la medida que la cicatriz madura hay involución de la red vascular, hasta finalmente formar una cicatriz avascular.



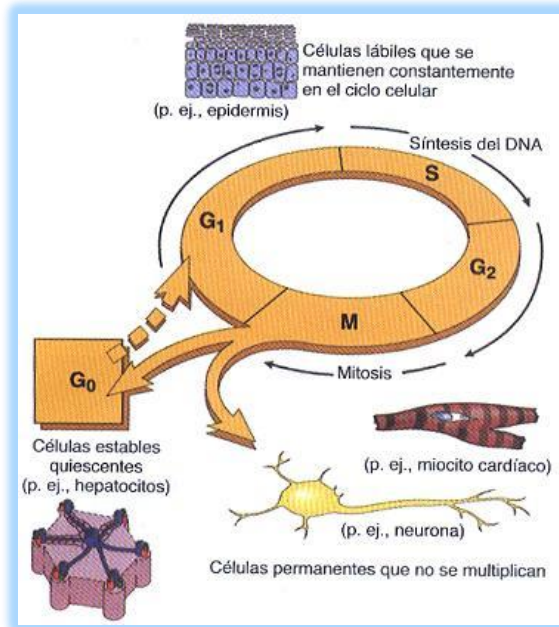
Contracción: Es la reducción en el tamaño de la lesión que debe ser reparada, debido principalmente a la acción de los **miofibroblastos**. En algunos casos esta contracción puede reducir el tamaño del defecto hasta un 70%. Permite una cicatrización más rápida. Los miofibroblastos son células mesenquimáticas modificadas con características intermedias entre fibroblasto y músculo liso, ya que contienen filamentos de actina y miosina en su citoplasma, fácilmente identificados por microscopía electrónica. Estos tienen la facultad de migrar, para formar una red de extremo a extremo en el sitio de la lesión, y contraerse, acercando los bordes de la herida para afrontarlos y cerrarla (imagen 63).



Regeneración: Consiste en el remplazo de las células parenquimatosas muertas, por células idénticas que mantengan la integridad de la función, originadas desde el parénquima vecino no dañado. La capacidad para regenerar está relacionada a la actividad proliferativa y de remplazo celular que ocurre en condiciones fisiológicas en cada tejido en particular. En base a estas características se distinguen 3 grupos:

- a. Células lábiles: Normalmente se encuentran en un proceso de remplazo continuo, por lo tanto hay excelentes posibilidades de regeneración. Ej.: epidermis, epitelio de superficies mucosas, la médula ósea.
- b. Células estables: Normalmente sus necesidades de remplazo son mínimas, por lo tanto la capacidad para reproducirse permanece latente o estable. Mantiene su capacidad para proliferar en respuesta a una lesión. Ej.: hígado, glándulas endocrinas.

c. Células permanentes: Son células que debido a su alto grado de especialización han perdido su capacidad para reproducirse. Por lo tanto, frente a una lesión, las células y su función no se recuperan, y la estructura se repara solo con cicatriz. Ej.: neuronas, músculo esquelético, miocardio (Ver imagen 64).

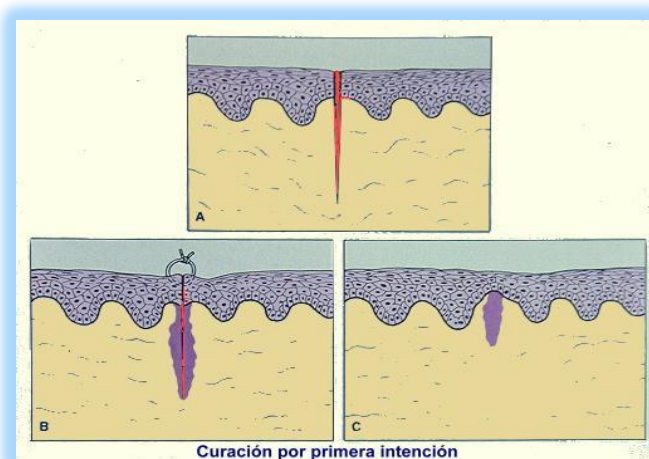


64

Cicatrización por primera intención (o unión primaria)

Ocurre en heridas limpias, con escasa pérdida de tejidos, y mínima destrucción de tejidos. El ejemplo concreto es la herida quirúrgica suturada.

Inmediatamente de producida la herida quirúrgica, es llenada por sangre que coagula junto con células muertas. A las 2 a 3 hrs. se identifica inflamación aguda en los bordes (hiperemia e infiltrado leucocitario). A los 2 a 3 días los macrófagos se encuentran removiendo el coágulo, comienza la actividad fibroblástica y la regeneración epitelial. Al 5º día hay tejido de granulación laxo altamente vascularizado, con bandas de colágeno. Al final de la primera semana se completa la reepitelización, los bordes están unidos, pero todavía es débil. Algunas semanas después la cicatriz se mantiene levemente hiperémica, la unión fibrosa va aumentando su tensión. Meses y años después la cicatriz es pequeña y avascular (imagen 65).

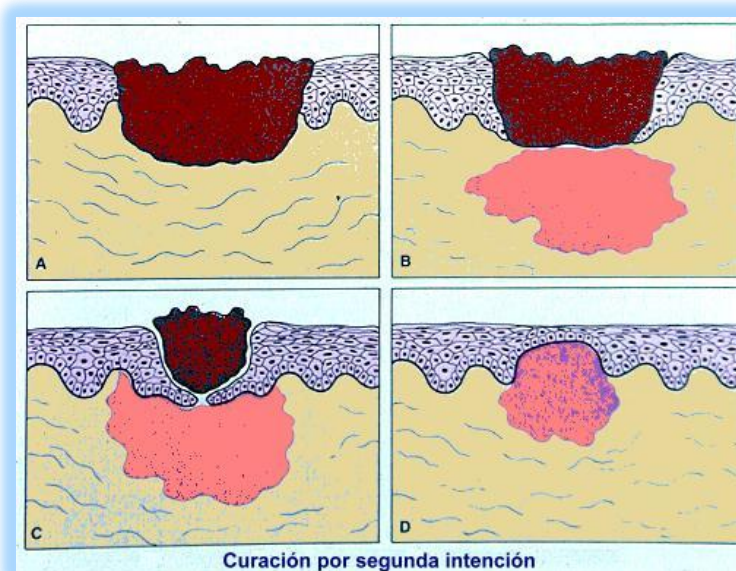


65

Cicatrización por segunda intención (o unión secundaria)

Ocurre en heridas abiertas donde ha ocurrido una gran pérdida de tejidos, necrosis, infección o quemadura profunda.

Inicialmente el gran defecto en el tejido es ocupado por un coágulo sanguíneo que incluye gran cantidad de células muertas, y comienza inflamación aguda en los bordes. Pocos días después, bajo la costra formada por sangre y células muertas hay tejido de granulación que se extiende por la base y bordes de la lesión, comenzando la contracción de la herida. Una semana después, el epitelio regenera creciendo sobre el tejido de granulación, la contracción es mayor y se elimina la costra. En el lecho de la lesión se observan los "granos" rojizos del tejido de granulación. A las 2 semanas hay regeneración epitelial completa, hay bandas de colágeno y disminuyen los vasos en el tejido de granulación. Varios meses después hay una gran cicatriz avascular, con mayor pérdida de fuerza tensil comparada al tejido normal y mayor defecto de la función del órgano (imagen 66).



66

Defectos de la Cicatrización

- Tejido de granulación exuberante (mal llamado "granuloma inflamatorio"): Ocurre cuando el tejido de granulación crece sobrepasando los límites de la lesión, pudiendo emerger desde la herida como una lesión polipoídea parcialmente revestida por epitelio regenerado. Interfiere con el afrontamiento de los bordes, por lo tanto debe ser removido quirúrgicamente (imagen 67). Cuando se asocia a proliferación bacteriana y exudado supurativo se le llama granuloma piógeno.



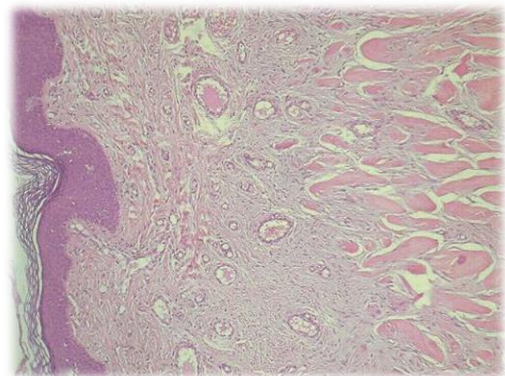
67

- Cicatriz retráctil: Cicatriz producto de una segunda intención, habitualmente por quemadura extensa, en que el mecanismo de contracción es mantenido por bandas de colágeno engrosadas y acortadas. Causa daño cosmético y funcional, en particular sobre articulaciones. En casos leves se trata con medidas locales de compresión. Los casos graves requieren cirugía reparadora.

- Cicatriz Hipertrófica y Queloides: Son voluminosas, duras, causa daño cosmético y a veces daño funcional. Hay excesiva formación de colágeno que crece desmesuradamente provocando deformidad. En la cicatriz hipertrófica el crecimiento está limitado a los bordes de la lesión que lo origina. Los queloides ocurren más frecuentemente en la raza negra. Hay formación excesiva de bandas de colágeno que se entrelazan firmemente, con hialinización y expansión más allá de los bordes de la herida, en ocasiones de aspecto pseudotumoral (imagen 68 y 69).



68



69