

GUÍA DE ESTUDIO 2011

UNIDAD TEMÁTICA III

Raúl Armando Claramunt

CÁTEDRA DE FISIOPATOLOGÍA HUMANA
Carrera de Bioquímica - Departamento Bioquímica Clínica
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.
Universidad Nacional de Misiones
(UNaM)

Raúl Armando Claramunt

Medico Especialista en Medicina General y de Familia, Profesor Adjunto a cargo de la asignatura FISIOPATOLOGÍA HUMANA del Departamento Bioquímica Clínica de la Carrera de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales; Universidad Nacional de Misiones.

GUÍA DE ESTUDIO 2011

UNIDAD TEMÁTICA III

Adaptaciones celulares, Lesiones celulares reversibles e irreversibles.

Acumulaciones intracelulares

Crecimiento y diferenciación celular: generalidades.

CÁTEDRA DE FISIOPATOLOGÍA HUMANA
Carrera de Bioquímica - Departamento Bioquímica Clínica
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales
Universidad Nacional de Misiones (UNaM)

DOCENTES DE LA CÁTEDRA

Profesor Adjunto:

Ded. Simple a cargo de la asignatura
Claramunt, Raul Armando

Jefes de Trabajos Prácticos:

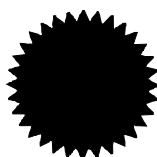
Dedicación Simple
Lorenzati, Maria Angelica

Semi Exclusiva

Afectación Parcial Simple
Martin Talavera, Bibiana Maria

Profesores Invitados:

Castro Olivera, Carlos
Martin Talavera, Cristina
Gomez Moreno, José Oscar
Gotti, Adriana Silvia



EDITORIAL UNIVERSITARIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

San Luis 1870
Posadas - Misiones
Tel-Fax: (03752) 428601

Correos electrónicos:
edunam-admini@arnet.com.ar
edunam-direccion@arnet.com.ar
edunam-produccion@arnet.com.ar
edunam-ventas@arnet.com.ar

Colección: Cuadernos de Cátedra

Coordinación de la edición: Claudio O. Zalazar

Armado de interiores: Francisco A. Sánchez

Claramunt, Raúl Armando
Guía de estudios fisio-patología humana: tema 3. - 1a
ed. - Posadas : EDUNAM - Editorial Universitaria de la
Universidad Nacional de Misiones, 2011.
Internet.

ISBN 978-950-579-198-9

1. Salud. 2. Enfermedad. I. Título.
CDD 617

Fecha de catalogación: 24/03/2011

ISBN: 978-950-579-198-9
Impreso en Argentina
©Editorial Universitaria
Universidad Nacional de Misiones
Posadas, 2011

ÍNDICE

Inflamación	9
<i>Concepto</i>	9
<i>Características generales de la inflamación</i>	10
<i>Clasificaciones</i>	13
Inflamación aguda	14
Respuesta vascular (cambios vasculares)	16
Acontecimientos celulares (extravasación y función de fagocitosis de los leucocitos, liberación de productos leucocitarios y lesión tisular inducida por los mismos).....	19
Defectos de la función leucocitaria	34
Mediadores químicos de la inflamación	35
Evolución de la inflamación aguda	55
Inflamación crónica	56
Características.....	56
Células y mediadores de la inflamación crónica	58
Patrones morfológicos de la inflamación aguda y crónica	73
Serosa. Fibrinosa. Supurativa o purulenta.	
Trasudados y exudados. Abscesos. Flemón.	
Exulceración. Ulceras. Inflamación necrotizante.....	74-76
Patrón específico: inflamación granulomatosa	77
Vasos y ganglios linfáticos en la inflamación; linfadenitis. Adenitis	79
Efectos sistémicos de la inflamación: síndrome sistémico de la respuesta inflamatoria (ssri)	83
Laboratorio de la inflamación	93
Reparación del tejido dañado: regeneración y cicatrización	94
<i>Conceptos generales: regeneración y cicatrización</i>	94
<i>La reparación por tejido conjuntivo (cicatrización)</i>	98
Angiogénesis o neovascularización	99
Sustitución por tejido conectivo (fibrosis).....	101
Curación de las heridas: por primera intención y por segunda	103
<i>Factores locales y generales que influyen en la curación de las heridas.</i>	
<i>Aspectos anormales en la reparación</i>	104

La presente guía pretende orientar al alumno de la carrera de Bioquímica en el estudio de una serie de modificaciones estructurales y funcionales que ocurren en las células y organelas subcelulares (incluyendo las modificaciones moleculares más relevantes). Estas modificaciones se manifiestan en el contexto de diversas patologías del ser humano. Su comprensión permite interpretar adecuadamente grupos de sucesos que, en algunas circunstancias, pueden expresarse a través de modificaciones en las determinaciones analíticas realizadas por el profesional de la bioquímica.

Este material (basado en fuentes bibliográficas secundarias) no constituye un instrumento útil para la consulta bibliográfica de postgrado ni pretende sustituir a la bibliografía recomendada por la cátedra (u otra a la que el estudiante pueda acceder) sino que ha de ser entendido como herramienta de orientación y de apoyo complementario para el alumno de grado.

Se incluyen los siguientes temas incorporados en el módulo II del programa de la cátedra.

Diversos conceptos vertidos en el presente trabajo corresponden a adaptaciones de diversos aportes realizados por el PROFESOR RENZO RAUL COMOLLI en su trayectoria docente en la cátedra de Patología de la Carrera Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la Universidad Nacional de Misiones.

INFLAMACIÓN

CONCEPTO

Del latín.

Su significado podría coincidir con dos raíces latinas posibles:

- “*Flamma*”: llama (de la que proviene inflamar; arder, etc.); raíz mas aceptada, debida al calor que caracteriza a la inflamación (“*inflammare*: encender fuego”). Al pasar “*inflammatio*” al español se redujo la doble *m* a una sola, con lo que “*flama*” quedó muy cerca de “*flamen*”.
- “*Flamen*”: viento, brisa; proveniente de “*flas*”, “*flare*”, que significa soplar (uno de cuyos resultados es inflar o hinchar), pudiendo interpretarse inflamación como hinchazón (otra de las características clásicamente descritas en la inflamación).

La inflamación es una **“respuesta protectora local del tejido vivo vascularizado ante diversos estímulos, destinada a eliminar, diluir, neutralizar o mantener localizada tanto a la causa inicial de la agresión como a las células y tejidos muertos a consecuencia de la lesión”**.

Si bien la bibliografía muestra distintas formas de conceptualizar la inflamación nos inclinamos a resaltar el concepto citado ya que el mismo permite destacar las siguientes ideas:

Su interpretación como **respuesta** (o reacción) deja a las claras que la inflamación corresponde a sucesos que ocurren como réplica u oposición del tejido ante los estímulos causales (“*reacción adaptativa de defensa*”) y no a los efectos lesionales directos del agente agresor.

Esta respuesta tiene un objetivo fundamentalmente **protector** (o defensivo) ante los estímulos agresivos. Su finalidad es **eliminar, diluir o neutralizar** a los agentes agresores. Sin esta respuesta el organismo perdería una de las más importantes posibilidades de defensa a la agresión.

Además, la reacción inflamatoria desarrolla conjuntamente procesos tendientes a la reparación de daños tisulares (permitiendo así que el tejido lesionado sea sustituido por regeneración de las células parenquimatosas nativas, por proliferación de tejido fibroblástico o, con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos): los tejidos dañados no podrían ser reparados (o sustituidos) en caso de no producirse la respuesta inflamatoria. Sin embargo el efecto de la inflamación puede ser potencialmente dañino e incluso puede conducir a la muerte de la persona.

Cuando se describe el proceso inflamatorio se hace referencia a las modificaciones **locales** que se producen en esta respuesta, es por ello que también se conoce a la inflamación como **“síndrome local de adaptación”**. Este concepto nos permite diferenciarla de otra respuesta (neurovascular endocrina y de carácter sistémico) conocida como **“síndrome general de adaptación”** (o **“stress”**). El proceso inflamatorio (local) se acompaña también de manifestaciones generales o sistémicas cuyo conjunto signo-sintomatológico es conocido como **“síndrome general de la inflamación o síndrome sistémico de la respuesta inflamatoria” (SSRI)**

La respuesta inflamatoria no recae en la reacción de una sola célula (*“las células aisladas o los organismos unicelulares no se inflaman”*), es por ello que decimos que la inflamación involucra una respuesta del **tejido**. El nivel de organización necesario para que pueda producirse la respuesta inflamatoria es lo que algunos autores denominan “histión”. Un tejido está conformado por una agrupación de células del mismo tipo, ya sea adosadas estrechamente (como en los epitelios) o reunidas por sustancias intercelulares (como el tejido conectivo). El “histión”, representa un nivel de organización superior al de una agrupación celular. El histión incluye al llamado tejido conectivo vascular y, además, a terminaciones nerviosas. Según este concepto los órganos están integrados por histiones específicos cuyo componente específico está dado por el parénquima del órgano correspondiente.

Este tejido debe estar **vascularizado** ya que gran parte de la respuesta inflamatoria depende de las modificaciones que ocurren en los vasos sanguíneos. Los tejidos avasculares (córnea, cartílago y válvulas cardíacas) carecen de capacidad de respuesta inflamatoria. Todos ellos, sin embargo, tienen en su vecindad tejido vascularizado (alrededor de la córnea está la conjuntiva; alrededor del cartílago el pericondrio, y la porción avascular de las válvulas tiene tejido vascularizado junto al anillo de inserción). Para que en ellos se desarrolle un proceso inflamatorio, primero debe producirse una neoformación vascular a partir de la zona vascularizada vecina. Una vez que estos vasos penetran en la zona avascular, se puede producir inflamación.

El tejido debe estar **vivo** ya que, para el desarrollo de la respuesta inflamatoria, es fundamental la existencia de flujo sanguíneo (el cual se modifica durante el proceso inflamatorio): *“los tejidos muertos no se inflaman”*.

Debe tenerse en cuenta que los estímulos capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria son **de muy diversa naturaleza**; pueden por ejemplo ser estímulos físicos (traumatismos, frío, calor, radiaciones, etc), químicos (ácidos, álcalis y otros), inmunológicos (como las reacciones de hipersensibilidad), infecciosos (bacterias, hongos, parásitos, virus) e incluso la necrosis celular.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN

Papiros egipcios de 3.000 años A.C. dan cuenta de las descripciones de inflamación más antiguas de las que se tiene conocimiento.

Celsus (siglo I D.C.) describió cuatro signos cardinales de la inflamación: **rubor** (enrojecimiento), **tumor** (tumefacción), **calor** y **dolor** (**tétrada de Celsus**); Virchow (siglo XIX) añadió a esta clásica descripción un quinto signo: **perturbación de la función** (*functio laesa*).

Hasta pasada la edad media la inflamación era considerada una enfermedad. Es John Hunter (1793) quien reconoció que se trata de una **reacción adaptativa de defensa** (no una enfermedad).

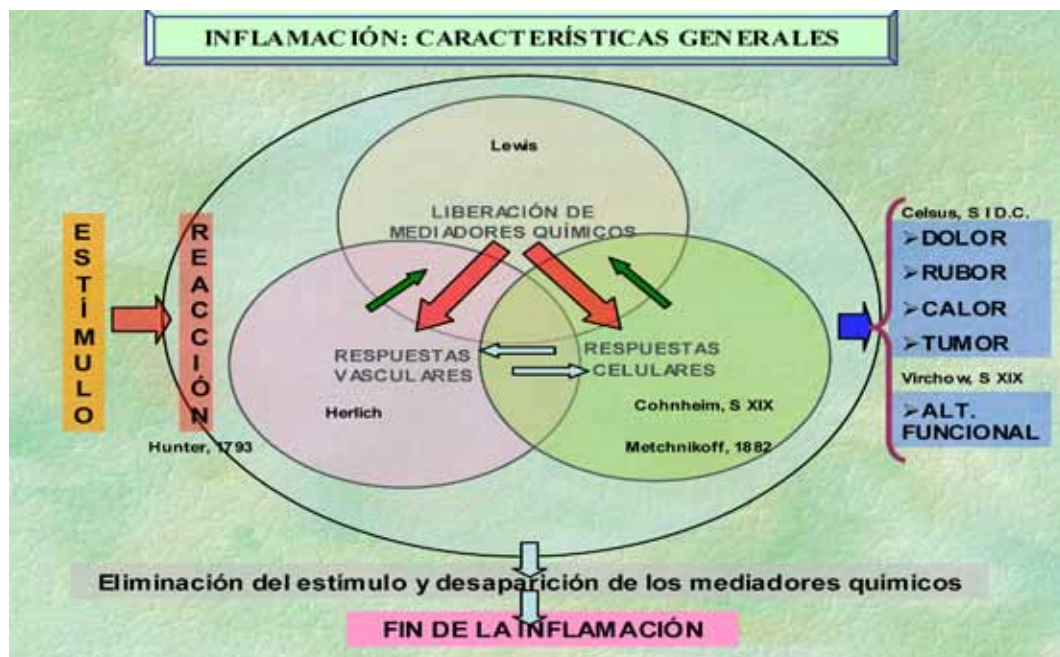
Cohnheim, en el siglo XIX, destacó la importancia de la modificación **circulatoria** en el proceso inflamatorio particularmente acompañado por un **trastorno en la permeabilidad vascular**.

Otro importante avance en el conocimiento de la inflamación está marcado por el descubrimiento de la fagocitosis (Metchnikoff, 1882). Se propuso entonces que el propósito de la inflamación es **llevar células hacia el sitio de agresión** (teoría “celular” de la inflamación). En oposición a esta teoría Herlich planteó que el propósito de la inflamación es **llevar plasma hacia el sitio de agresión** (teoría “humoral” de la inflamación). Comprobado que en la inflamación intervienen tanto aspectos celulares como humorales ambos recibieron en conjunto un Premio Nobel en el año 1908.

Lewis fue quien reconoció que diversas **sustancias inducidas localmente por la lesión mediaban los cambios** vasculares en la inflamación

A manera de resumen se puede describir el siguiente proceso:

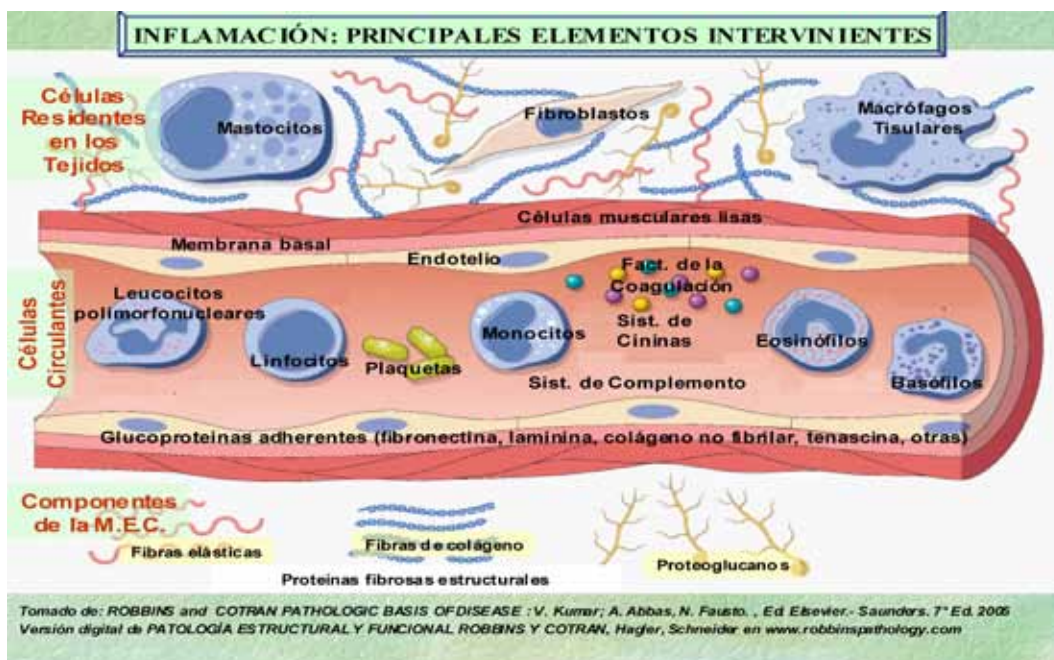
El estímulo desencadena la **activación de mediadores químicos** (a partir del plasma o de diversas células) que amplifican la respuesta y regulan **respuestas vasculares** y **respuestas celulares**. Estos tres elementos están íntimamente ligados entre sí y son dependientes unos de otros. Las modificaciones ocurridas a partir de estas respuestas explican las manifestaciones signo-sintomatológicas descritas por Celsus. El calor y el rubor se explican por la hiperemia activa que se produce, la tumoración por el líquido que se acumula en el sitio lesionado y el dolor por la irritación de las terminaciones nerviosas. Cuando el agente agresor es eliminado y los mediadores químicos se fragmentan o se disipan la inflamación concluye.



La respuesta inflamatoria ocurre en el tejido conectivo vascularizado e involucra a:

- **Células Circulantes:**
 - Leucocitos polimorfonucleares
 - Eosinófilos

- Basófilos
- Linfocitos
- Monocitos
- Plaquetas
- **Proteínas Circulantes:**
 - Factores de la Coagulación
 - Sistema de Cininas
 - Sistema de Complemento
- **Células Vasculares:**
 - Células endoteliales
 - Células musculares lisas
- **Células Residentes en los Tejidos:**
 - Mastocitos
 - Macrófagos Tisulares
 - Fibroblastos
 - Linfocitos
- **Componentes de la Matriz Extracelular (M.E.C.):**
 - Proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina)
 - Glucoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, colágeno no fibrilar, tenascina, otras)
 - Proteoglicanos
 - Membrana basal del vaso sanguíneo (constituida principalmente por glucoproteínas adherentes y proteoglicanos)



CLASIFICACIONES

- a. **De acuerdo al tiempo de evolución y las características históricas** que adopta la respuesta los distintos tipos de inflamación se pueden clasificar en:
- **Inflamaciones Agudas:**
Corresponden a la *respuesta inicial inmediata* a la agresión. Evolutivamente corresponden a inflamaciones de *corta duración* (minutos a días).
Están caracterizadas por:
-*alteraciones en el calibre vascular y el flujo sanguíneo*
-*exudación de líquidos y proteínas plasmáticas*
-y por la *acumulación de leucocitos* (sobre todo *polimorfonucleares*)
La respuesta histórica en las inflamaciones agudas es más o menos *estereotipada* (inespecífica) para todos los agentes causales.
 - **Inflamaciones Crónicas:**
Evolutivamente corresponden a inflamaciones de *duración prolongada* (semanas, meses, años).
Se caracterizan históricamente por presentar *simultáneamente*:
-*signos de inflamación activa,*
-*lesión tisular,*
-*infiltración mononuclear* (linfocitos, macrófagos, células plasmáticas),
-*signos de reparación* de tejidos (*proliferación vascular y fibrosis*)
 - **Inflamaciones Subagudas:**
Evolutivamente corresponden a estadios intermedios entre inflamaciones agudas y crónicas. Históricamente comparte características de ambos tipos.
- b. **De acuerdo a su etiología** las inflamaciones pueden ser clasificadas en:
- **Inflamaciones infecciosas.**
 - **Inflamaciones no infecciosas:**
-**Este grupo incluye a las Inflamaciones de origen inmunológico (podrían considerarse un grupo aparte).** Este grupo incluye algunos procesos inmunes de carácter post infecciosos.
- c. Clásicamente también se han clasificado las inflamaciones según las **características históricas que adopta la reacción** (reacciones estereotipadas, muy similares entre sí independientemente del agente causal o reacciones con características propias que permiten restringir las causas a un número limitado de entidades).
- **Inflamaciones Inespecíficas.**
Son inflamaciones en que las **respuestas tisulares** se manifiestan de formas **más o menos similares independientemente de la causa** productora de la reacción (respuesta histórica más o menos **estereotipada**).
Todas las inflamaciones agudas son inespecíficas. Aunque en algunas de ellas predominen algunos elementos sobre otros no resulta posible (a partir de la respuesta tisular) inferir el agente causal. Así por ejemplo las inflamaciones agudas virales se caracterizan por una respuesta linfocitaria rápida pero es imposible (a partir de esta característica) restringir el diagnóstico causal a un número limitado de virus.

– **Inflamaciones Específicas**

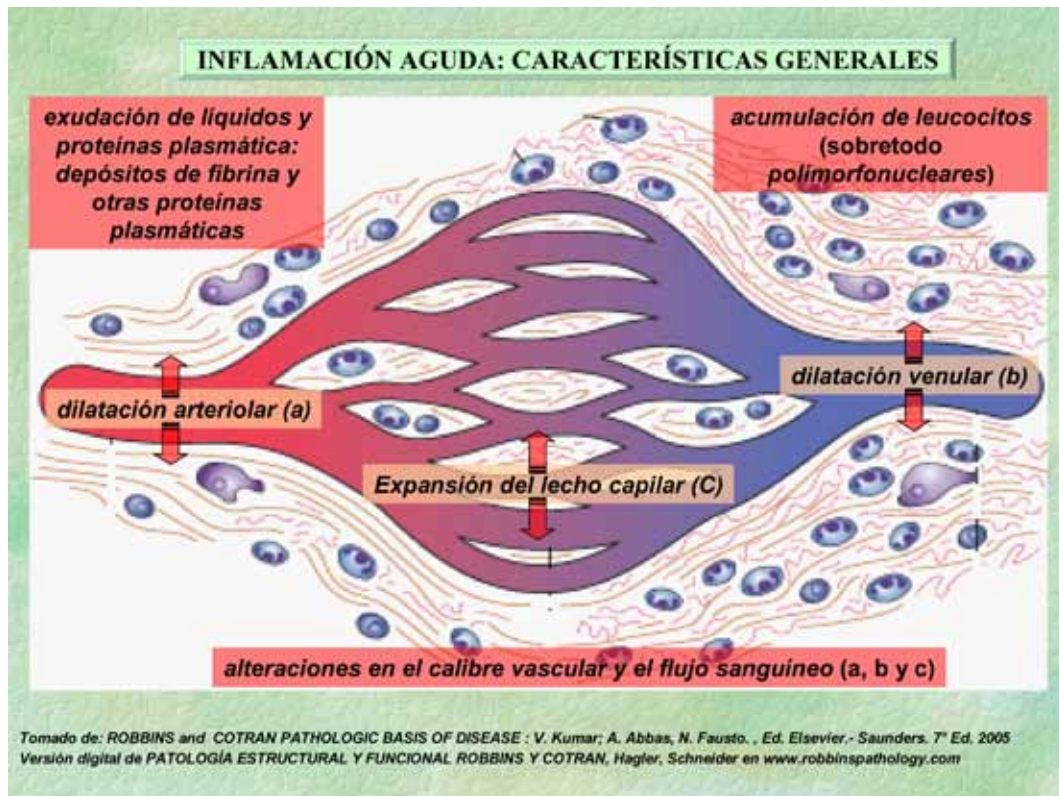
Corresponden a las inflamaciones en que el patrón morfológico de respuesta tisular observable presenta características tales que permiten acotar a un grupo restringido (con cierto grado de precisión) las causas posibles del proceso. El patrón morfológico representativo de estas inflamaciones es el de la inflamación granulomatosa (este tipo de respuesta restringe a un número limitado los agentes causales posibles y se produce exclusivamente en algunos tipos de inflamación crónica, aunque no todas las inflamaciones crónicas son específicas).



INFLAMACIÓN AGUDA

Se ha definido a la inflamación aguda como una inflamación que concierne a la **respuesta inicial inmediata** a la agresión, de **corta duración** (minutos a días) y que se caracteriza por **alteraciones en el calibre vascular y el flujo sanguíneo, exudación de líquidos y proteínas plasmática y por acumulación de leucocitos** (sobre todo **polimorfonucleares**).

También se ha descrito que en la inflamación aguda la respuesta hística es más o menos **estereotipada** para todos los agentes (es decir que **siempre es inespecífica**, aunque algunos agentes en particular pueden generar predominio de unos elementos hísticos sobre otros).



Son causas de inflamación aguda:

- Infecciones y toxinas microbianas
- Agentes físicos y químicos (traumatismos, calor, sustancias ácidas, etc.)
- Necrosis tisular
- Reacciones inmunitarias

La respuesta aguda se caracteriza por una multiplicidad de sucesos interrelacionados entre sí, muchos de los cuales se producen en forma mas o menos simultánea, de manera tal que su exposición se torna compleja. Con objetivos didácticos se procede a analizar a estos sucesos bajo una clásica descripción que los separa en tres componentes:

- **La respuesta vascular (o sea los cambios vasculares que acontecen)**
- **Los acontecimientos celulares**
- **Los mediadores químicos que intervienen en la inflamación**

Este tipo de exposición pretende además brindar un mínimo homenaje a aquellos investigadores que (haciendo hincapié en la importancia que cada uno de estos sucesos tenía en el proceso) permitieron la evolución de los actuales conocimientos sobre la inflamación. Se describirán estos sucesos separadamente y en forma esquemática, aunque se producen en forma simultánea.

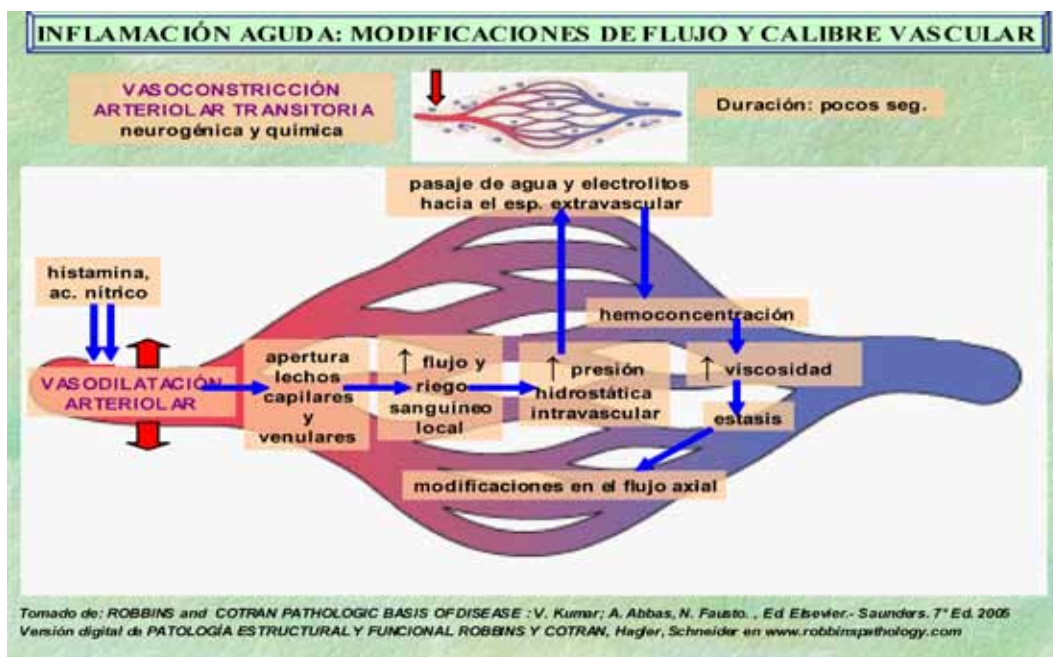
RESPUESTA VASCULAR

Los cambios vasculares de la inflamación aguda constan de:

- **Modificaciones del flujo y del calibre vascular**
- **Modificaciones de la permeabilidad vascular**

Modificaciones del flujo y del calibre vascular

- En un momento inicial se produce **vasoconstricción arteriolar transitoria** como respuesta a estímulos **neurogénicos y químicos** (pocos segundos de duración)
- Luego se produce **vasodilatación arteriolar** mediada por vasodilatadores como **Histamina y Ácido Nítrico**, con posterior apertura de lechos capilares y venulares;
- Como consecuencia de la vasodilatación se produce **aumento del flujo y del riego sanguíneo local** que, como manifestación clínica, producen aumento de la temperatura y enrojecimiento local (“eritema”) descritos por Celsus como “calor” y “rubor”.
- Se produce a partir de ello
 - **aumento de la presión hidrostática intravascular**
 - que induce **pasaje de líquido y electrolitos hacia el espacio extravascular**
 - con la consiguiente **hemoconcentración**
 - que **aumenta la viscosidad sanguínea local**
 - que produce un enlentecimiento del flujo sanguíneo local (“estasis”),
 - circunstancia que produce **modificaciones en el flujo axial**



Modificaciones de la permeabilidad vascular

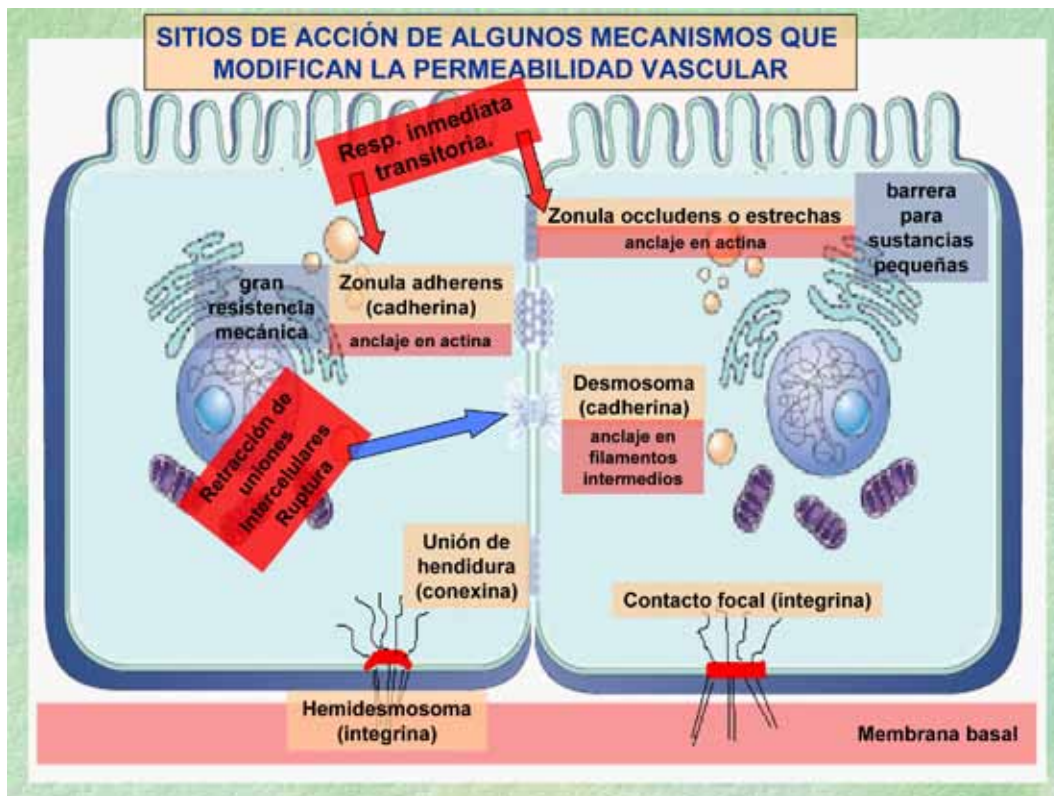
Distintos mecanismos causan un importante aumento de la permeabilidad vascular a los líquidos y a diversas moléculas (incluso a células) que van a acumularse en el tejido intersticial como un líquido rico en proteínas, de alta densidad (mayor a 1,020 –o 1,018 según otros autores-), característico de los procesos inflamatorios (“**exudado**”). Los líquidos acumulados con densidades menores se denominan **transudados** y aparecen en otros cuadros (ver edemas). La acumulación de líquidos en el intersticio aumenta el volumen de la zona afectada produciendo la característica “hinchazón” o “tumor” descripto por Celsus.

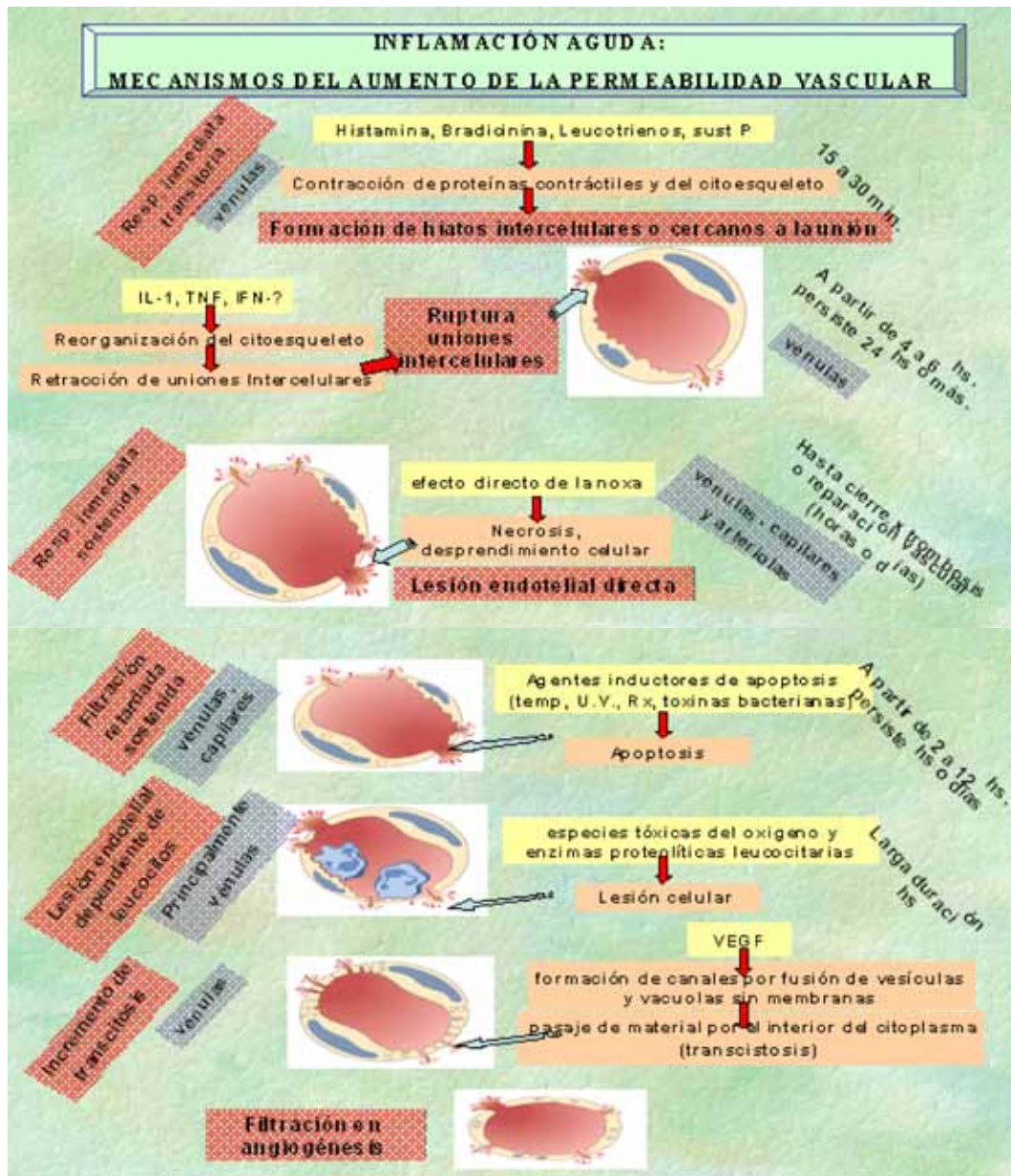
Los mecanismos fisiopatológicos implicados en este aumento de permeabilidad son diversos; el predominio de unos mecanismos sobre otros depende fundamentalmente del agente agresor. Algunos de estos mecanismos se presentan en etapas sucesivas, otros no se producen si la noxa no es capaz de inducirlos. Estos mecanismos son:

- **Formación de hiatos endoteliales venulares** en respuesta a mediadores (como **histamina, bradicinina, leucotrienos** y **neuropéptido P**) que, al unirse a receptores de la célula endotelial venular (las células endoteliales de otro tipo de vasos sanguíneos tendrían menor densidad de este tipo de receptores), estimulan la activación de señales capaces de inducir **fosforilación de proteínas contráctiles y del citoesqueleto** (como miosina) que produce **contracción** en la célula. Ante tal contracción se forman **hiatos intercelulares en las uniones** del endotelio venular (“**respuesta inmediata transitoria**”), Esta respuesta dura entre 15 y 30 minutos y **afecta principalmente a zonas de unión intercelular estrecha y adherens**.
- **Retracción de Uniones intercelulares del endotelio venular** producida por una reorganización del citoesqueleto que, respondiendo al efecto de mediadores como **interleucina I (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gamma (IFN- γ)**, “tiran” de las células entre si produciendo **ruptura de las uniones intercelulares**. Este mecanismo actúa a partir de 4 a 6 hs. y persiste 24 hs. o más. Afecta las uniones intercelulares a **nivel de los desmosomas**.
- **Lesión endotelial directa** por efecto directo de la noxa (como ocurre en **quemaduras graves o en infecciones líticas**) sobre las células endoteliales de **vénulas, capilares y arteriolas** en las que se produce necrosis y desprendimiento celular (“**respuesta inmediata sostenida**”). Su duración se mantiene hasta la aparición de trombosis que oblitera el flujo sanguíneo o hasta la reparación vascular (horas o días).
- **Lesión de células endoteliales por apoptosis** (producida por **agentes capaces de inducir apoptosis** tales como la agresión térmica de leve o moderada intensidad, las agresiones por radiaciones UV o Rx o por algunas toxinas bacterianas) o **por el efecto de algunas citocinas**. Se manifiesta en **vénulas y capilares**. Comienza de 2 a 12 horas luego de la agresión y dura horas a días (“**extravasación o filtración retardada sostenida**”).
- **Lesión endotelial dependiente de leucocitos** mediada por **especies tóxicas**

del oxígeno y por **enzimas proteolíticas derivadas de los leucocitos** que infiltran el tejido produciendo lesión y desprendimiento de células endoteliales venulares y capilares. Mecanismo lesional que se manifiesta sobretodo en tejido pulmonar y glomerular (son sitios de adherencia mas prolongada de los leucocitos).

- **Incremento de la transcitosis (pasaje de material por el interior del citoplasma** celular a través de **canales formados por la fusión de vesículas y vacuolas**, no revestidas por membranas, llamadas organelas vesiculovacuolares) mediada por efecto del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Se produce a nivel venular. (*en las neoplasias puede observarse en ocasiones el paso de células tumorales a través del citoplasma de otras células: imagen conocida como “emperopolesis”*).
- **Filtración por angiogénesis:** el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos durante la inflamación (*ver reparación*) requiere de la formación de **yemas vasculares en neoformación**; estas yemas son muy permeables inicialmente (hasta que las células endoteliales se diferencien lo suficiente como para tener uniones celulares maduras). Por otra parte estas células en maduración tienen **mayor concentración de receptores reactivos ante mediadores vasoactivos como histamina, sustancia P y VEGF**.





ACONTECIMIENTOS CELULARES

Durante la inflamación ocurre una serie de acontecimientos que involucran el pasaje de elementos celulares (fundamentalmente leucocitos) desde la luz vascular hacia el intersticio del tejido lesionado a objeto de fagocitar y/o eliminar por otros medios al agente agresor. Con algunas variaciones el camino recorrido es similar tanto para neutrófilos como para monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos.

Los sucesos que acontecen son los siguientes:

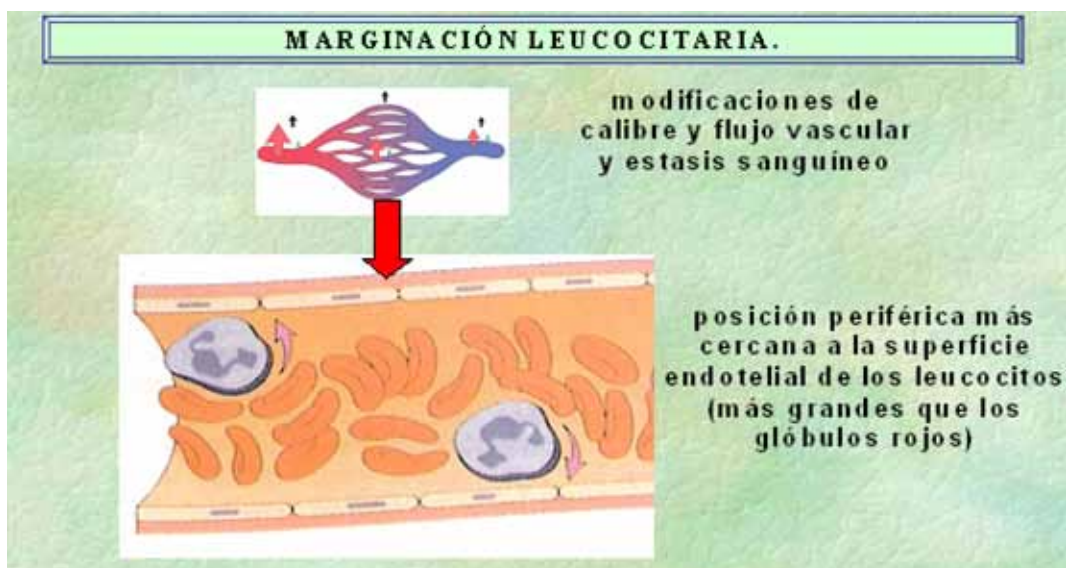
- **Marginación leucocitaria.**
- **Adhesión laxa y transitoria al endotelio; Rodamiento.**
- **Adhesión firme al endotelio y Pavimentación.**
- **Diapédesis y Trasmigración.**
- **Desplazamiento por quimiotáxis hacia el sitio de agresión.**

- **Activación leucocitaria.**
- **Fagocitosis y Destrucción (muerte o degradación) bacteriana.**
- **Liberación de productos leucocitarios.**



Marginación leucocitaria

Las modificaciones de calibre y flujo vasculares y el estasis sanguíneo ocasionado determinan una redistribución del flujo axial normal de las células de la sangre de manera tal que los leucocitos (más grandes que los glóbulos rojos) toman una posición periférica más cercana a la superficie endotelial.



Adhesión laxa, transitoria al endotelio y rodamiento

Se denomina **ADHESIÓN** al **proceso de unión de moléculas complementarias entre leucocitos y/o plaquetas y el endotelio.**

Este proceso está controlado por **diversos mediadores químicos que regulan la expresión en superficie (o la avidéz) de distintas moléculas de adherencia celular.**

Las **moléculas de adhesión (CAM: moléculas de adhesión celular)** que **inter-vienen** pueden agruparse como:

- **Moléculas de la Familia de las Selectinas.**
- **Moléculas de la Superfamilia de las Inmunoglobulinas.**
- **Moléculas de la Familia de las Integrinas.**
- **Familia de Glucoproteínas de Tipo Mucina y Cadherinas**

En la inflamación el primer proceso de adhesión que se establece entre leucocitos/plaquetas y endotelio se caracteriza por ser **transitorio y laxo.** Las principales **moléculas que median estas uniones iniciales y el rodamiento de leucocitos** que ocurre **sobre el endotelio** pertenecen a la **Familia de las Selectinas.**

Estas selectinas **se expresan en la superficie de leucocitos, de plaquetas y de células endoteliales.**

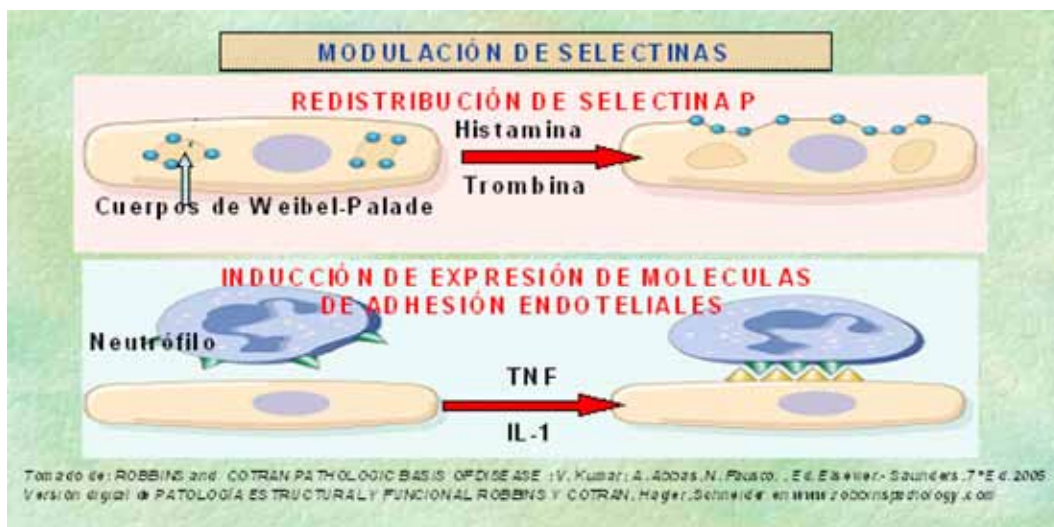
El aumento de concentración de las selectinas en la superficie celular está regulado mediadores químicos como Interleucina-1, Factor de Necrosis Tumoral, Histamina, Factor Activador Plaquetario y otros. Por ejemplo la selectina P que se encuentra en los cuerpos de Weibel Palade pasa, por efecto de la histamina o de la trombina, a ubicarse en la superficie celular.

Una vez expuestas en la superficie celular las selectinas se pueden fijar a sus **ligandos** (que pueden ser **moléculas oligo sialiladas y moléculas portadoras de gliadina**). Las **uniones** que así se producen **son de baja afinidad**; de manera tal que la **adhesión producida entre los leucocitos y las células endoteliales es laxa.**

A consecuencia de esta laxitud se produce rápidamente el **desprendimiento entre las células**, los leucocitos **se despegan (la unión es transitoria)**, **son movilizados por la corriente sanguínea**, y son **impulsados** en sentido del flujo **produciéndose una nueva fijación** (de esta manera se produce un “**rodamiento**” de los leucocitos a lo largo del endotelio).

En el cuadro que se presenta en la siguiente página se describen sintéticamente aspectos relevantes de algunas selectinas involucradas en este proceso.

SELECTINAS				
NOMBRE	OTROS NOMBRES	CÉLULAS EN QUE SE EXPRESA	MEDIADORES QUE MODULAN SU EXPRESIÓN	LIGANDOS
E	•ELAM-1 (molécula de adhesión de leucocitos en endotelio) •CD62E	Células endoteliales	IL-1; TNF y quimiocinas (secretados por macrófagos residentes, mastocitos y células endoteliales): inducen su expresión y su aumento de concentración en la superficie endotelial de vénulas	Complejo de grupos de Hidratos de Carbono sialilados relacionados con la flia. Lewis X o Lewis A (presentes en proteínas de la superficie de granulocitos, monocitos y linfocitos T)
P	•PADGEM •CD62P •GMP 140	Plaquetas (acumuladas en los gránulos secretores) Endotelio (acumalda en granulos llamados Cuerpos de Weibel-Palade)	Histamina, trombina y Factor Activador Plaquetario (PAF): estimulan la redistribución de selectina P desde gránulos hacia la superficie celular	Sialil Lewis X modificado (presente en leucocitos) Ligando glucoproteico 1 de selectina P (PSGL-1) (presente en leucocitos)
L	•LAM-1 (molécula de adhesión leucocitaria) •CD62L	Leucocitos (neutrófilos para unión a endotelio y linfocitos para unión a tej linfoides secundarios)		GlyCAM-1 (Molécula de adhesión celular portadora de gliadina-1) MadCAM-1 (Moléculas de adhesión células mucosa adreina-1) CD34 (presentes en la célula endotelial)



Adhesión firme al endotelio y pavimentación

Es un proceso en que la **adhesión entre los leucocitos y las células endoteliales adquiere mayor firmeza**. Esta adhesión intercelular (de mayor afinidad y estabilidad que la ofrecida por las selectinas) permite resistir la fuerza de la corriente sanguínea. Las principales **moléculas que intervienen en esta adherencia firme** pertenecen a la Superfamilia de las Inmunoglobulinas y a Moléculas de la Familia de las Integrinas (estas moléculas interactúan entre si o con otras moléculas).

Se producen de esta forma **uniones firmes de las integrinas leucocitarias a sus ligandos endoteliales** con lo cual los leucocitos dejan de rodar. Esto permite un aumento en el número de leucocitos depositados sobre la superficie del endotelio. La unión del ligando “activa” el dominio intracelular de la integrina provocando **interacciones con componentes del citoesqueleto** (vinculina, actina, tropomiosina y otros) dando como resultado que el leucocito se extienda sobre el endotelio tapizándolo (“**pavimentación**”).

Diversos mediadores químicos (TNF, IL-1, Quimiocinas) modulan este proceso.

Las Inmunoglobulinas de Adhesión se expresan en la superficie de las células endoteliales y en otras células y sirven como **ligandos** de moléculas de **integrinas expresadas en la superficie leucocitaria**. Aspectos relevantes de algunas inmunoglobulinas de adhesión se describen en el siguiente cuadro:

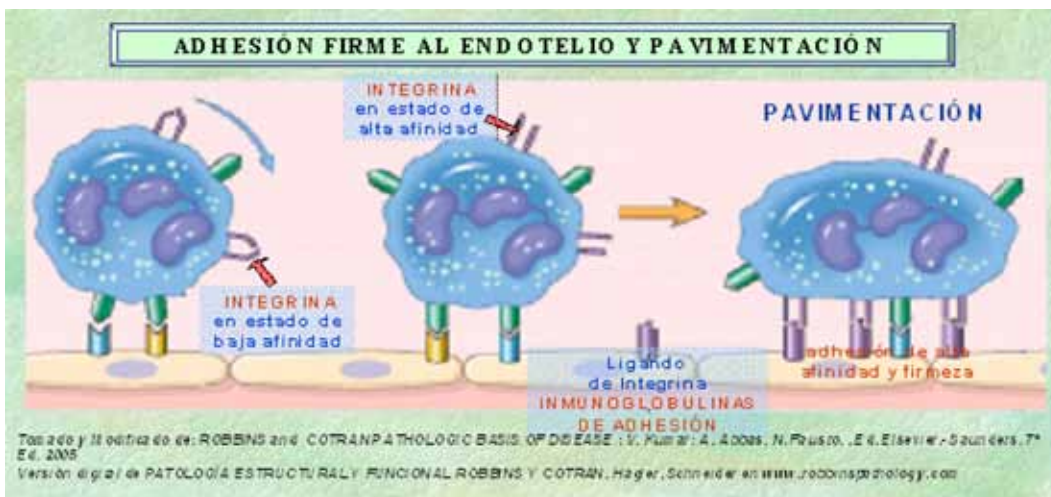
ALGUNAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN PERTENECIENTES A LA SUPERFAMILIA DE INMUNOGLOBULINAS			
NOMBRE	CÉLULAS EN LAS QUE SE EXPRESA	MEDIADOR QUE MODULA SU EXPRESIÓN	LIGANDOS CON LOS QUE INTERACTÚA
ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular 1) o CD54	Células endoteliales y otras	IL-1; TNF	Integrina $\alpha_5\beta_1$ (o LFA-1) Mac-1 (presentes en todos los leucocitos)
VCAM-1 (Molécula de Adhesión de la Célula Vasкуляр 1) o CD106	Células endoteliales y monocitos	IL-1; TNF	Integrina $\alpha_4\beta_1$ (o VLA-4) (presentes en eosinófilos, monocitos, linfocitos)
PECAM-1 o CD31 (Molécula de Adhesión Celular entre Plaquetas y Endotelio 1)	Células endoteliales, plaquetas y leucocitos		PECAM-1 (CD31) de leucocitos y plaquetas Intervienen en la diapédesis y trans migración

El TNF y la IL-1 inducen la expresión en la superficie endotelial de VCAM-1 e ICAM-1.

La Familia de las Integrinas está conformada por glucoproteínas que se unen, por su dominio extracelular, a ligandos como **glucoproteínas de la Matriz Extra Celular (MEC)**, a **componentes activados del Complemento** y a **proteínas de superficie de otras células**. Esta familia está compuesta por 4 subfamilias dependiendo de las cadenas que las conforman: Subfamilias β_1 , β_2 , β_3 y β_7 . Favorecen la interacción célula-célula y célula-matriz. Diversas **quimiocinas activan** a los leucocitos en rodamiento de manera tal que sus **integrinas** puedan **pasar de un estado de baja afinidad a otro de alta afinidad para sus ligandos**. El siguiente cuadro muestra características principales de algunas de ellas.

INTEGRINAS			
NO MBRE	OTROS NOMBRES	CÉLULAS EN LAS QUE SE EXPRESA	LIGANDOS CON LOS QUE INTERACTÚA
Integrina $\alpha_4 \beta_2$	LFA-1 (Familia del Antígeno 1 Asociado a la Función Leucocitaria) CD11a-c-CD18	Linfocitos y otros leucocitos	ICAM-1 Favorece la unión de linfocitos y otros leucocitos a células endoteliales Interviene en la trans migración También intervienen en la adhesión a Células Presentadoras de Antígeno (CPA)
Integrina $\alpha_4 \beta_1$	VLA-4	Leucocitos	VCAM 1 (Presentes en la célula endotelial)

MODULACIÓN DE INTEGRINAS



Las Glucoproteínas Tipo Mucina (ej. Heparán sulfato) actúan como **ligandos** en el tejido intersticial **para** algunas **moléculas de adhesión leucocitaria** (como CD44). Las cadherinas se analizarán más adelante en esta misma guía de estudio

Diapédesis y transmigración

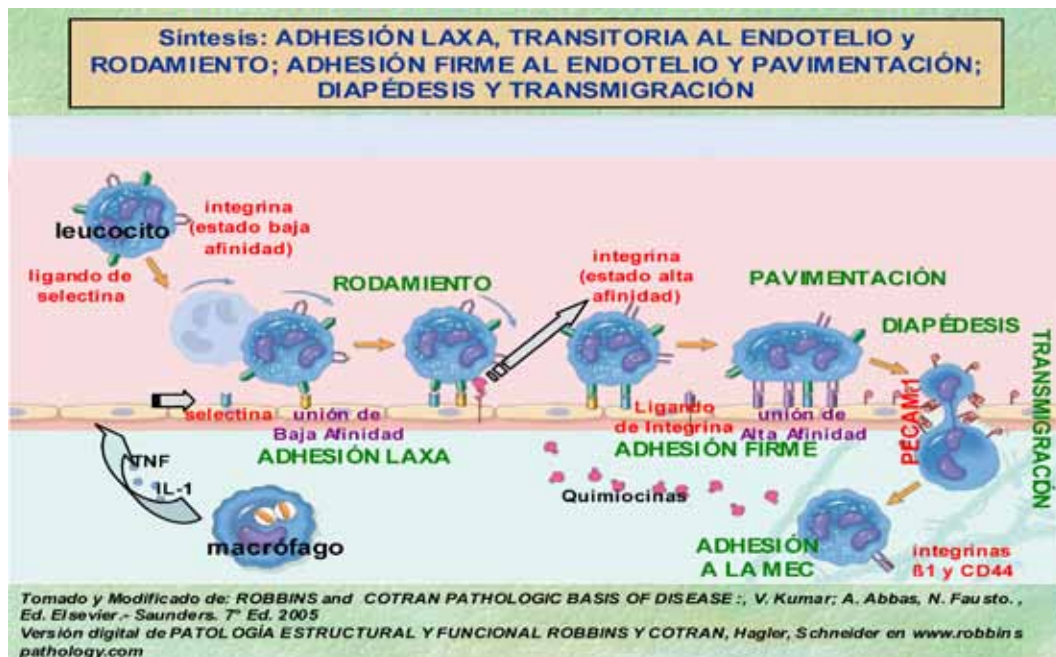
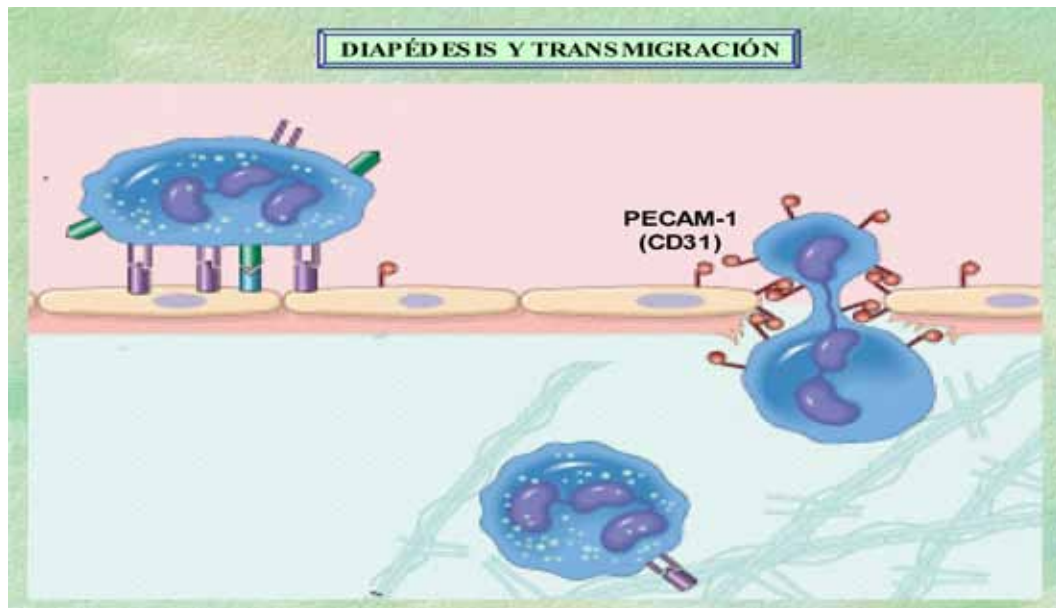
La quimiotaxis (ver más adelante) actúa sobre los leucocitos adherentes estimulándolos a migrar hacia el sitio de la agresión por un mecanismo de diapédesis a través de los espacios interendoteliales.

Este proceso (que se produce en vénulas sistémicas y en capilares pulmonares) está mediado por moléculas homofílicas (“se unen unas a otras”) presentes en la unión endotelial intercelular como por ejemplo la **Molécula de Adhesión Celular**

entre Plaquetas y Endotelio 1 (PECAM 1 o CD31).

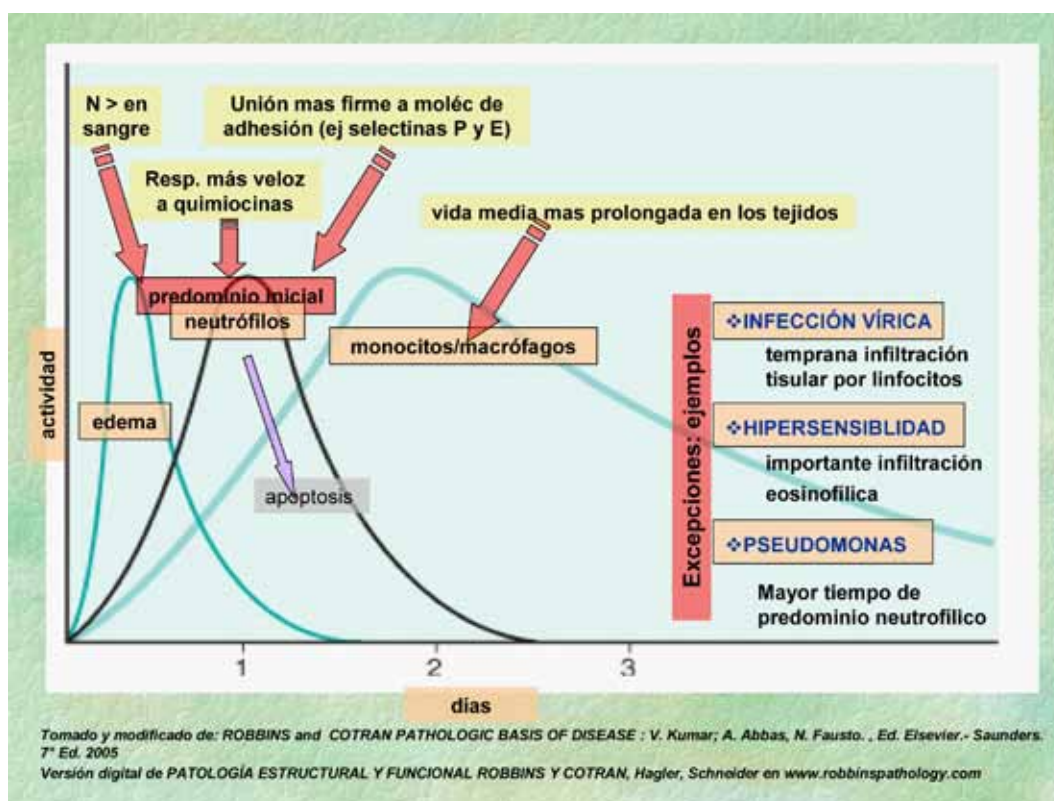
Luego de atravesar el endotelio los leucocitos **logran transponer la membrana basal** (probablemente **secretando colagenasas**).

Una vez en el tejido conectivo extravascular los leucocitos **se adhieren a las proteínas de la MEC** por medio de **Integrinas $\beta 1$ y CD44**, de esta forma quedan **retenidos en el sitio en que son necesarios**.



Por su **mayor cantidad en sangre**, por su **respuesta más rápida a ciertas quimiocinas** y porque se **unen mas firmemente a moléculas de adhesión** (como selectinas P y E) hay un **predominio inicial de neutrófilos** en el sitio de agresión (6-24 horas). La muerte por **apoptosis** de los neutrófilos y la **atracción de monocitos** (cuya **vida media es mas prolongada en los tejidos**) produce un **predominio posterior de estos últimos** (a las 24 a 48 horas) manteniéndose en el tejido como **macrófagos hísticos**.

Como **excepciones** a esta situación se puede citar, por ejemplo, que en las **infecciones víricas** se produce una **temprana infiltración** tisular por **linfocitos**, o que en las respuestas de **hipersensibilidad** se produce una **importante infiltración eosinofílica** o que en las **infecciones por pseudomonas** el **predominio neutrofilico** se mantiene mayor tiempo (2 a 4 días) que en otros procesos.



Quimiotaxis

La quimiotaxis es el **desplazamiento a lo largo de un gradiente de concentración de sustancias químicas**.

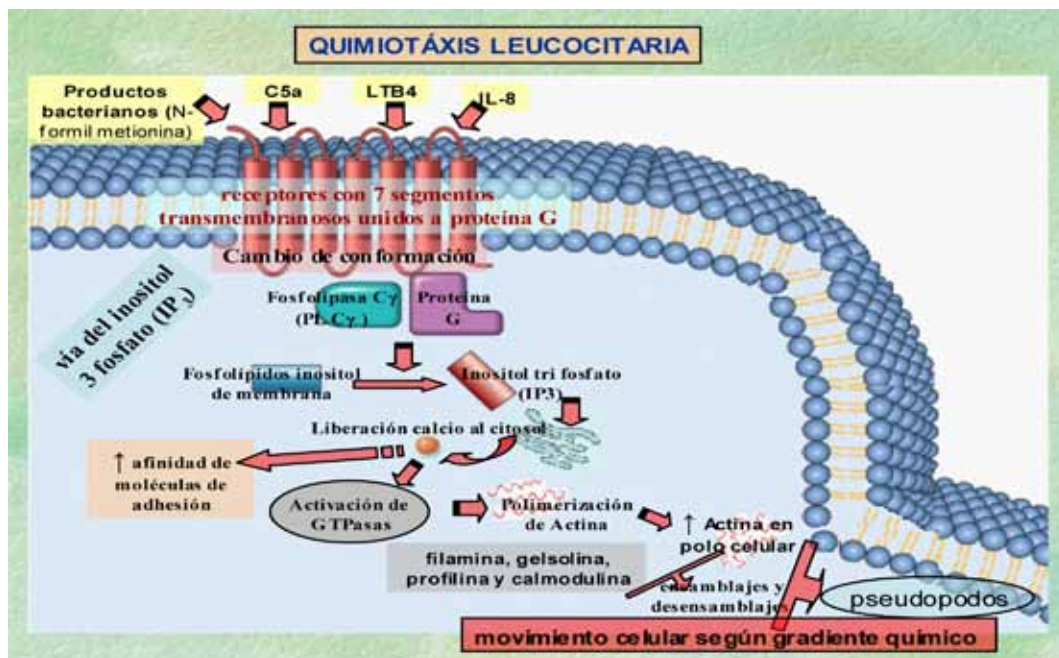
Las sustancias capaces de producir quimiotaxis de los leucocitos pueden ser:

- **Exógenas:** Productos bacterianos (generalmente péptidos que contienen N-formil metionina en sus extremos)
- **Endógenas:**
 - Componentes de la cascada del complemento (principalmente C5a).

- Productos del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipoxigenasa, principalmente leucotrieno B4 (LTB₄).
- Citocinas, principalmente Inter Leucina 8 (IL-8).

Estas sustancias se unen a **Receptores de la superficie leucocitaria del tipo “siete proteínas G transmembrana”** que producen **reclutamiento de proteínas G** y activación de **Fosfolipasas C (PLC γ)**, **FosfatidilInositol-3-cinasas (PI3K)** y **tirosinasas**. La **PLC γ** y **PI3K** actúan sobre los Fosfolípidos Inositol de Membrana produciendo **Inositol Trifosfato o IP₃** (a partir de Fosfatidil Inositol Bifosfato o IP₂).

El IP₃ induce el pasaje de **calcio** desde el ambiente extracelular y desde el interior del retículo endoplásmico **hacia el citosol**. El calcio activa GTPasas (de la familia Rac/Rho/cdc42) capaces de producir **polimerización de la actina** hecho que aumenta la concentración de esta en el polo celular conductor. Se producen ensamblajes y desensamblajes de los elementos contráctiles en los que interactúan proteínas reguladoras de la actina (como filamina, gelsolina, profilina y calmodulina). Se forman de esta manera pseudópodos que “tiran” del resto celular provocando movimiento celular de acuerdo al gradiente de concentración de la sustancia inductora.



Activación leucocitaria

Diversos elementos (microbios, complejos antígeno-anticuerpo, citocinas, productos de células necróticas) actúan como señales sobre receptores de distinto tipo expresados en la superficie leucocitaria (Receptores Tipo Toll, Receptores de 7 Proteínas G Transmembrana, Receptores especiales de Citocinas y de Oponinas). Una vez activados estos receptores inducen diversas respuestas intracelulares (aumento

del calcio citosólico, activación de enzimas como proteincinasa C y fosfolipasa A₂ y otras).

El resultado de estos sucesos permite a los leucocitos **distinto tipo de respuestas de defensa para intentar limitar al agente agresor (“activación”)**.

Estas respuestas incluyen:

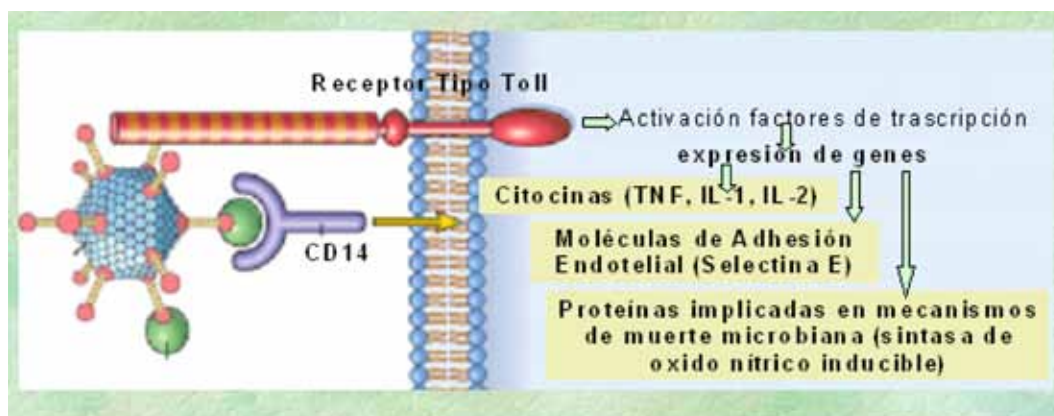
- **Producción de metabolitos del ácido araquidónico**
- **Degranulación y secreción de enzimas lisosomales**
- **Activación del “estallido oxidativo”**
- **Secreción de citocinas (cuya principal fuente está en los macrófagos aunque también contribuyen los mastocitos y otros leucocitos) que amplifican y regulan la reacción**
- **Modulación de moléculas de adhesión leucocitaria.**

Los **Receptores Tipo Toll (TLR)** que se encuentran en la superficie de macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células natural killer (NK), células epiteliales mucosas y células endoteliales son receptores capaces de responder a moléculas que no se expresan normalmente en células de mamíferos sino en agentes infecciosos (ej. a lipolisacáridos de agentes Gram negativos, a péptidoglucanos de gérmenes Gram positivos, a lipoproteínas bacterianas, a RNA de doble hebra y a la proteína 60 de choque térmico).

En algunas ocasiones para que se pueda producir la unión de esas moléculas al receptor TLR es necesaria una unión previa de esas sustancias a otras moléculas como, por ejemplo, a la molécula CD14.

Existen distintos TLR (numerados de TLR1 a TLR10), cada uno de los cuales responde a distintos agentes infecciosos.

Una vez producida la Unión Ligando/ Receptor se inician señales que activan factores de transcripción (sobretudo NF- κ B y, eventualmente, AP-1) los que inducen la expresión de genes codificadores de citocinas (Factor de Necrosis Tumoral, Interleucina-1, Interleucina-2), de moléculas de adhesión endotelial (Selectina E), y de proteínas implicadas en los mecanismos de muerte microbiana (sintasa de oxido nítrico inducible).





RECEPTORES TIPO TOLL (TLR)		
TLR	LIGANDOS CON LOS QUE INTERACTÚA	FUENTES MICROBIANAS
TLR 2	LIPOPROTEINAS PÉPTIDOGLUCANO ZIMOSÁN LPS ANCLAJE DEL GPI LIPOARABINOMANÁN FOSFATIDIL INOSITOL DIMANÓSIDO	BACTERIAS BACTERIAS G ^{pos} HONGOS LEPTOSPIRAS TRIPANOSOMAS MICOBACTERIAS MICOBACTERIAS
TLR 3	RNA DE DOBLE HEBRA	VIRUS
TLR 4	LPS HFS00	BACTERIAS G ^{neg} CLAMIDIAS
TLR 5	FLAGELINA	DIVERSAS BACTERIAS
TLR 6	NUCLEÓTIDOS CpG DNA	BACTERIAS, PROTOZOOS

Entre los receptores capaces de reconocer microbios y mediadores de la inflamación también encontramos receptores del tipo “**de siete proteínas G transmembrana**” presentes en la mayoría de los leucocitos. **Entre** los ligandos capaces de unirse a este tipo de receptores (específicos para los distintos ligandos) se encuentran los residuos de N-formil metionina, algunas quimiocinas, C5a, el factor activador de plaquetas, la prostaglandina E, el leucotrieno B₄ y otros. La activación de estos receptores produce, tal como se ha expresado anteriormente, aumento del calcio citosólico y activación de proteína cinasa C. Estos cambios inducen activación del estallido respiratorio con producción de sustancias microbicidas (*ver guía adaptaciones y lesiones celulares*) y modificaciones del citoesqueleto que inducen al movimiento celular con migración a través del endotelio.

La **activación mas importante de los macrófagos es mediada por el Interferón γ (IFN- γ)**. Este interferón (secretado por NK y por Linfocitos T activados) actúa como ligando de su receptor específico (un **receptor de citocinas**). Su importancia se verá mas adelante.

La activación leucocitaria también es inducida por efecto de la estimulación de **receptores de opsoninas**. Recordaremos que la **opsonización** es el **proceso de revestimiento de una partícula** (por ejemplo un microbio) **por distintas proteínas para transformarla en diana para la fagocitosis** y que las **opsoninas** son las **sustancias que producen tal revestimiento**. Existen distintos receptores celulares para opsoninas. Así por ejemplo el Receptor Fc γ de alta afinidad de los fagocitos (Receptor Fc γ RI) reconoce las partículas revestidas con subclases de anticuerpos IgG que presentan porciones Fc específicas para ese receptor (“*opsoninas especifi-*

cas”). El receptor de Complemento tipo I (CR I) reconoce partículas opsonizadas por fragmentos de C3 producidos en la activación de las vías clásica y alterna del complemento. También existen receptores para otras moléculas que son capaces de actuar como opsoninas tales como la Lectina Fijadora de Manosa, la Fibronectina, el Fibrinógeno y la Proteína C Reactiva



Fagocitosis

Es el proceso por el que la célula capta partículas grandes procedentes del medio extracelular.

Consta de tres pasos:

- **Reconocimiento y Unión**
- **Interiorización**
- **Muerte y degradación**

RECONOCIMIENTO Y UNIÓN:

Para poder interiorizar materias extrañas hacia el interior celular tanto los neutrófilos como los macrófagos deben proceder previamente a reconocer moléculas de dicha materia a través de receptores celulares (hay sustancias que no requieren de esta condición y pueden ser incorporadas a la célula sin necesidad de ser reconocidas, por ejemplo el látex).

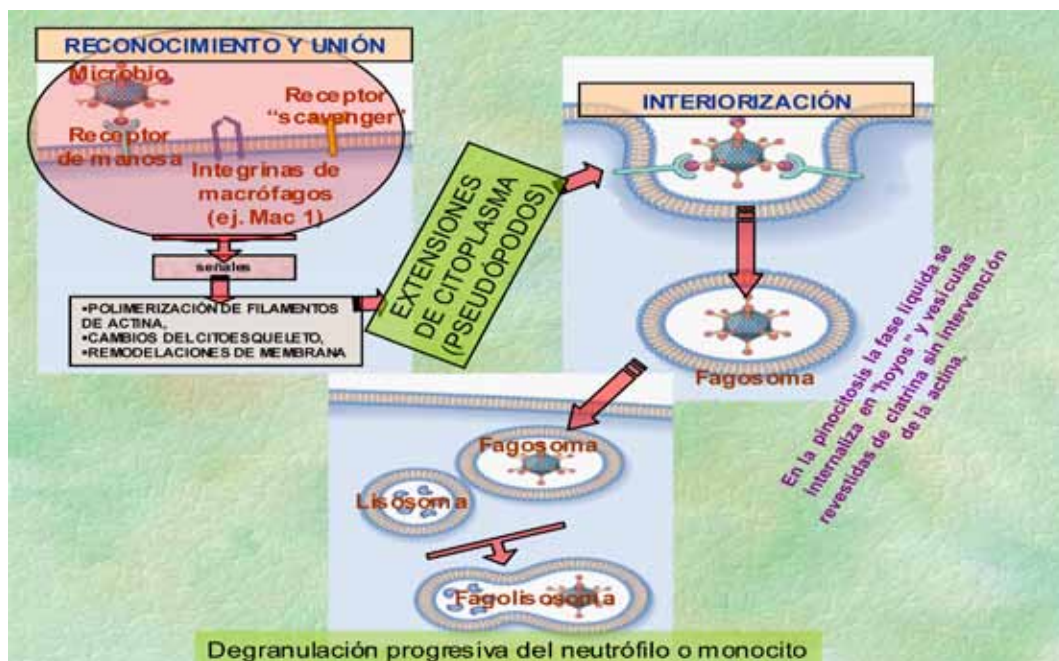
La eficacia de la fagocitosis se ve potenciada por la opsonización de la partícula a fagocitar.

En este proceso se reconocen los siguientes tipos de receptores:

- Receptores de manosa de los macrófagos (capaces de reconocer la manosa y la fucosa de las paredes microbianas)
- Receptores limpiadores (o “scavenger”) que reconocen glucoproteínas de baja densidad oxidadas y acetiladas (LDL que han dejado de ser reconocidas por el receptor convencional de LDL), así como distinto tipo de microbios
- Integrinas de los macrófagos (como Mac-1)

INTERIORIZACIÓN:

La unión de la partícula al receptor inicia señales que producen polimerización de los filamentos de actina, cambios del citoesqueleto y remodelaciones de la membrana celular. Se producen entonces extensiones del citoplasma (**pseudópodos**) que rodean la partícula encerrándola completamente formando entonces un **fagosoma** que se unirá a la membrana de lisosomas para conformar el **fagolisosoma**. Durante este proceso el neutrófilo o el monocito se degranulan progresivamente. En la pinocitosis la fase líquida se internaliza en “hoyos” y vesículas revestidas de clatrina sin intervención de la actina.



MUERTE Y DEGRADACIÓN:

La muerte y/o degradación de los agentes infecciosos y células necróticas incorporados en los neutrófilos y macrófagos se intenta ejecutar a través de:

- **Mecanismos dependientes del oxígeno;** entre ellos intervienen:
 - El sistema de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido oxidasa (**NADPH oxidasa**) con producción de **anión superóxido**, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo (**OH**).
 - La mieloperoxidasa (**MPO**) con producción de hipoclorito (**HOCl**) (“sistema H_2O_2 -MPO-haluro”)
 - Producción de óxido nítrico (**NO**)
- **Mecanismos independientes del oxígeno** por acción de:
 - **Proteína Bactericida de Aumento de Permeabilidad (BPI)**
 - **Lisozima**
 - **Lactoferrina**
 - **Proteína Básica Mayor**
 - **Defensinas**

- Otras enzimas de los gránulos de los neutrófilos como **Elastina, Hidrolasas ácidas del fagolisosoma**

Los estímulos activadores producen una traslocación de los componentes del complejo enzimático NADPH oxidasa (que en los neutrófilos en reposo se encuentran en la membrana plasmática y en el citoplasma) hacia la membrana plasmática o la membrana fagosómica, se organiza entonces el complejo enzimático activo de manera tal que sus productos se formarán dentro del lisosoma. El complejo oxida el NADPH, proceso en que el oxígeno se reduce a anión superóxido; este último, por dismutación espontánea, se convierte a H_2O_2 .

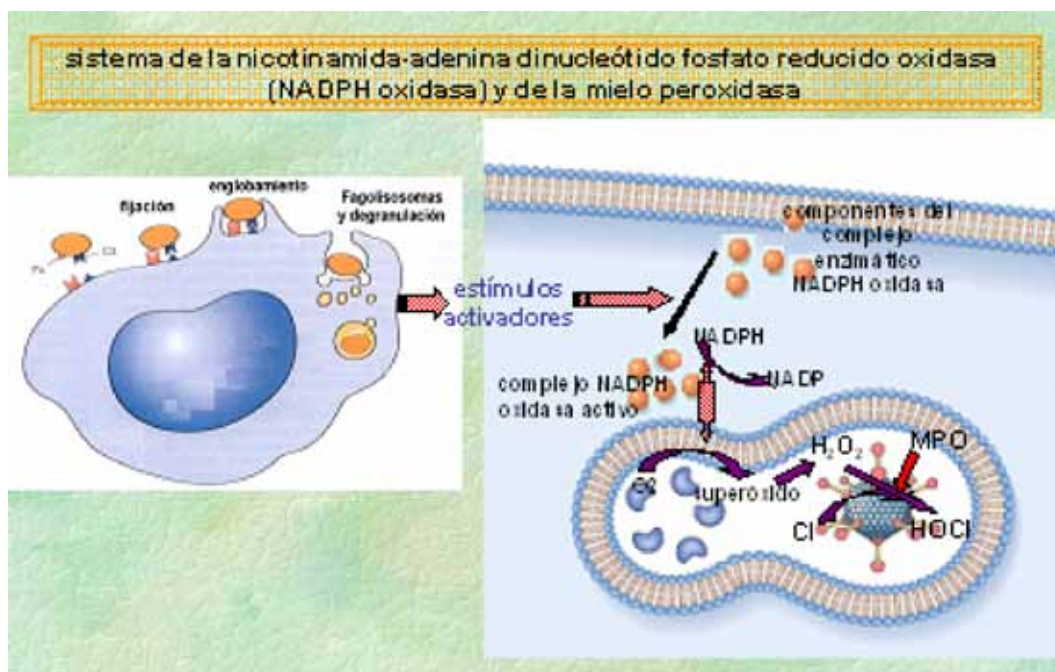
La mieloperoxidasa presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos en presencia de haluros como Cl convierte el H_2O_2 (poco eficaz para destruir microbios) en hipoclorito (altamente eficaz). Este sistema (“**sistema H_2O_2 -MPO-haluro**”) es el **sistema bactericida mas importante de los neutrófilos**.

La proteína bactericida de aumento de permeabilidad (BPI) que está asociada al gránulo leucocitario produce activación de fosfolipasas, estas producen degradación de los lípidos de membrana aumentando la permeabilidad de la membrana de los microorganismos.

La lisozima hidroliza la unión del ácido murámico N acetil glucosalina del revestimiento bacteriano.

La Proteína Básica Mayor es citotóxica para muchos parásitos.

Tras la muerte de los microbios las hidrolasas ácidas lisosomales los degradan



Luego de la fagocitosis los neutrófilos presentan apoptosis y son ingeridos por macrófagos.

Liberación de productos del leucocito

Durante la activación leucocitaria y la fagocitosis puede ocurrir liberación del contenido de los gránulos lisosomales (enzimas lisosomales, intermediarios reactivos del oxígeno y productos del ácido araquidónico) hacia el espacio extracelular. Estos productos pueden producir lesión endotelial y daño tisular.

Los mecanismos por los que puede ocurrir la mencionada liberación son:

- **“Regurgitación durante la alimentación”**: ocurre en el momento que la vacuola fagocítica permanece transitoriamente abierta al exterior antes del cierre completo del fagolisosoma.
- **“Fagocitosis frustrada”**: ocurre cuando los leucocitos no pueden fagocitar el material pero de todas formas se ha desencadenado la activación leucocitaria produciendo liberación de enzimas lisosomales al medio (ejemplo: depósito de inmunocomplejos en superficies planas como las de la membrana basal glomerular en ENFERMEDADES GLOMERULARES POR INMUNOCOMPLEJOS)
- **“Liberación citotóxica”**: ocurre cuando la sustancia fagocitada es potencialmente dañina para la membrana del fagolisosoma (ejemplo: cristales de urato en la GOTA)
- **“Exocitosis”**: ocurre durante el proceso de exocitosis de los gránulos leucocitarios (sobre todo los gránulos específicos secundarios de los neutrófilos)

INFLAMACIÓN AGUDA: ACONTECIMIENTOS CELULARES-RESUMEN

♦ MARGINACIÓN LEUCOCITARIA.

Producida por modificaciones vasculares de calibre y flujo y el estasis sanguíneo

♦ ADHESIÓN LAXA y TRANSITORIA AL ENDOTELIO; RODAMIENTO.

Interviene las familias de las selectinas

♦ ADHESIÓN FIRME AL ENDOTELIO Y PAVIMENTACIÓN.

Mediada principalmente por inmunoglobulinas y por integrinas

♦ DIAPÉDESIS Y TRANSMIGRACIÓN.

Intervienen factores de quimiotaxis, moléculas de adhesión de la unión endotelial intercelular y colagenasas

♦ DESPLAZAMIENTO POR QUIMIOTÁXIS HACIA EL SITIO DE AGRESIÓN.

Intervienen factores de quimiotaxis exógenos y endógenos que inducen polimerización de la actina con emisión de pseudópodos

♦ ACTIVACIÓN LEUCOCITARIA.

Intervienen moléculas que en unión a distintos tipos de receptores celulares inducen la producción de metabolitos del Ácido Araquidónico, degranulación y secreción de Enzimas Lisosomales, activación del "Estallido Oxidativo", secreción de Citocinas y modulación de las moléculas de Adhesión leucocitaria

♦ FAGOCITOSIS.

Incluye fases:

Reconocimiento y unión: moléculas que al ser reconocidas por sus receptores inducen polimerización de actina, cambios del citoesqueleto y emisión de pseudópodos

Interiorización con formación del fagosoma y el fagolisoma

Muerte y destrucción por mecanismos dependientes del oxígeno (sistema NADPH oxidasa, productos tóxicos del O₂, sistema de la MPO y NO) e independientes del mismo (BPI, PBM, Lisozima, Hidrolasas ácidas y otras enzimas)

♦ LIBERACIÓN DE PRODUCTOS LEUCOCITARIOS.

A través de mecanismo de regurgitación, fagocitosis frustada, liberación citotóxica y exocitosis

Además de la acción de las células reclutadas a partir de la circulación, desde el inicio de la inflamación actúan también células residentes en los tejidos tales como MASTOCITOS (que liberan histamina, leucotrienos, enzimas, IL-1, TNF y quimiocinas en respuesta a traumatismos físicos, productos del complemento, productos microbianos y neuropéptidos) y MACRÓFAGOS TISULARES.

DEFECTOS DE LA FUNCIÓN LEUCOCITARIA

En el siguiente cuadro se citan algunas entidades caracterizadas por defectos en la función leucocitaria:



DEFECTOS GENÉTICOS DE LA FUNCIÓN LEUCOCITARIA
DEFICIENCIA DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA TIPO I (LAD 1): defecto en la cadena $\beta 2$ de la integrina LFA 1 y Mac 1 → infecciones bacterianas recurrentes y defectos en la curación de heridas
DEFICIENCIA DE ADHESIÓN LEUCOCITARIA TIPO 2 (LAD 2): ausencia de Sialil Lewis X (ligando de selectina E) por defecto en la enzima fucosil transferasa que actúa en la unión de la fucosa al esqueleto proteico → cuadro mas leve que LAD 1
SIND. DE CHEDIAK-HIGASHI: defecto en un gen que codifica una proteína asociada al tráfico vesicular (acoplamiento y fusión de organelas) → reducción en la transferencia de enzimas lisosomales a las vacuolas fagocíticas, degranulación defectuosa, gránulos leucocitarios gigantes (por fusión aberrante de organelas, anomalías en melanocitos (con albinismo), anomalías plaquetarias (con hemorragias), anomalías en células nerviosas, afección de la secreción proteica de los gránulos de las células T citotóxicas
ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS CRÓNICAS: defectos hereditarios en genes que codifican distintos componentes de la NADPH oxidasa produciendo disminución del estallido oxidativo <ul style="list-style-type: none"> > Ligada a X > Autosómica recesiva
DEFICIENCIA DE MIELO PEROXIDASA: ausencia del sistema enzimático

MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Las investigaciones incrementan a ritmo vertiginoso el conocimiento sobre los mediadores químicos intervinientes en la inflamación. Por tal motivo resulta pretencioso intentar una descripción completa de todos estos conocimientos ya que

corre el riesgo de quedar prontamente desactualizada. El estudiante avanzado de la carrera de bioquímica se halla interiorizado con estos mediadores; por tal razón la presente guía de estudio realiza un recuerdo sintético y esquemático de los mismos.

Como características comunes pueden citarse que los mediadores que intervienen en la inflamación:

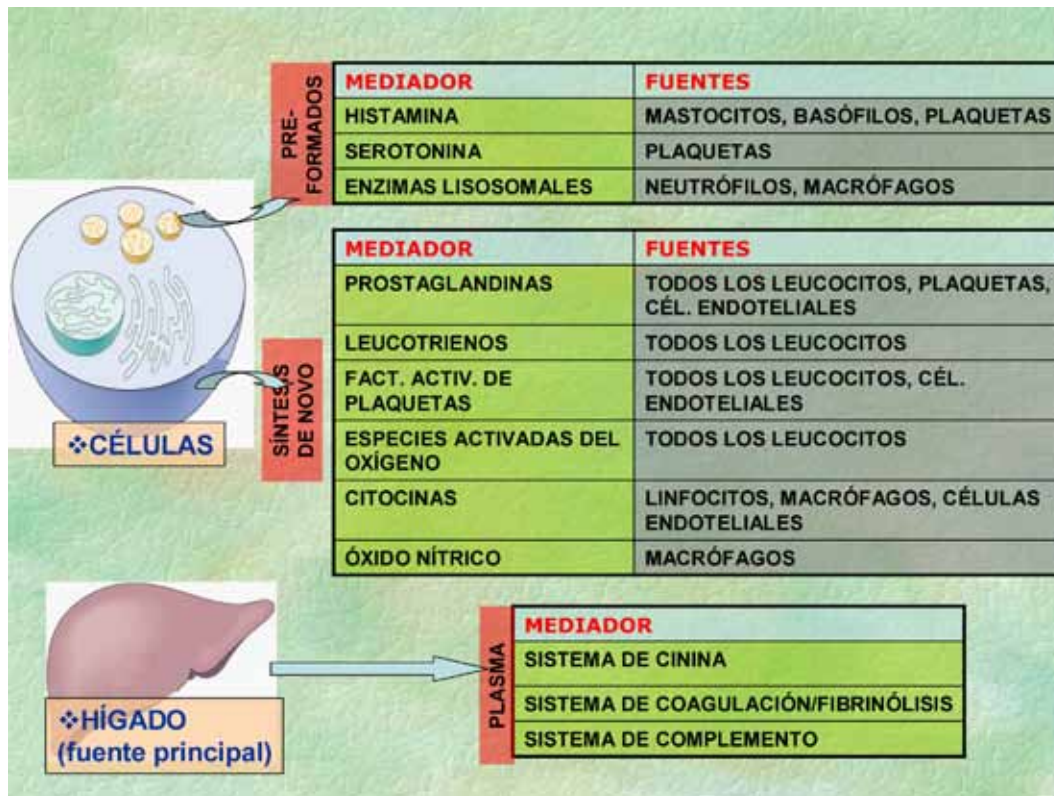
- se activan por productos microbianos o por proteínas del huésped (como complemento, cininas, sistema de la coagulación) que a su vez son activados por microbios o por tejidos dañados.
- desarrollan su acción por:
 - unión a receptores específicos de la célula diana
 - acción enzimática directa
 - mediando el daño oxidativo
- pueden estimular la activación o liberación de otros mediadores que amplifican o contrarrestan su efecto
- pueden determinar distintos efectos sobre distintos tipos celulares
- la mayoría de ellos puede producir efectos dañinos
- una vez liberados tienen por lo general una vida media corta

Los mediadores químicos más importantes que intervienen en la inflamación aguda son:

- **Aminas vasoactivas**
 - **Histamina**
 - **Serotonina**
- **Proteínas plasmáticas**
 - **Sistema de Complemento**
 - **Sistema de la Coagulación**
 - **Sistema de Cininas**
- **Ácido Araquidónico y sus metabolitos**
 - A través de la Vía de la Ciclo Oxigenasa (COX): **Prostaglandinas y Tromboxano**
 - A través de la vía de la lipoxigenasa: **Leucotrienos y Lipoxinas**
 - **Resolvinas**
- **Citocinas y Quimiocinas**
 - **Interleucinas**
 - **Interferones**
 - **Factor de Necrosis Tumoral**
 - **Factor de Transformación de Crecimiento**
 - **Factores Estimuladores de Colonias**
 - **Linfotoxina**
 - **Quimiocinas**
- **Neuropéptidos**
 - **Sustancia P**
 - **Neurocinina A**
- **Factor Activador de Plaquetas**

- **Óxido Nítrico**
- **Constituyentes lisosomales de los leucocitos**
 - **De Gránulos específicos (secundarios)**
 - Lisozima
 - Colagenasa
 - Gelatinasa
 - Lactoferrina
 - Fosfatasa Alcalina
 - Histaminasa
 - Activador de Palsminógeno
 - **De gránulos azurófiros (primarios)**
 - Mieloperoxidasa
 - Lisozima
 - Defensinas
 - Hidrolasas Acidas
 - Elastasa
 - Catepsina G
 - Colagenasas Inespecíficas
 - Proteinasa 3
- **Radicales libres derivados del oxígeno**

Los mediadores químicos que intervienen en la inflamación aguda pueden provenir de las células intervinientes en el proceso (ya sea en forma de sustancias preformadas almacenadas en gránulos intracelulares o por síntesis “de novo”) o bien pueden ser constituyentes del plasma circulantes en formas inactivas que pasan a activarse a consecuencia de la inflamación.



Aminas vasoactivas Histamina

Fuentes más importantes: mastocitos, basófilos, plaquetas (a partir de sustancia preformada y sustancia sintetizada “de novo”)

Estímulos para su liberación desde basófilos: agentes físicos (traumatismos, frío, calor), reacciones inmunitarias de hipersensibilidad tipo I (en las que anticuerpos tipo Ig E se unen a los mastocitos), C_{3a} y C_{5a} (“anafilotoxinas”), proteínas liberadoras de histamina liberadas por leucocitos, neuropéptidos (por ej. Sustancia P), citocinas (interleucina 1 e inteleucina 8)

Estímulos para su liberación desde plaquetas: agregación plaquetaria, complejos Ag/Ac, trombina, ADP.

Acción: dilatación arteriolar, aumento de permeabilidad en vénulas, contracción en grandes arterias.

Mecanismo de acción: Unión a Receptores H1 de las células endoteliales.

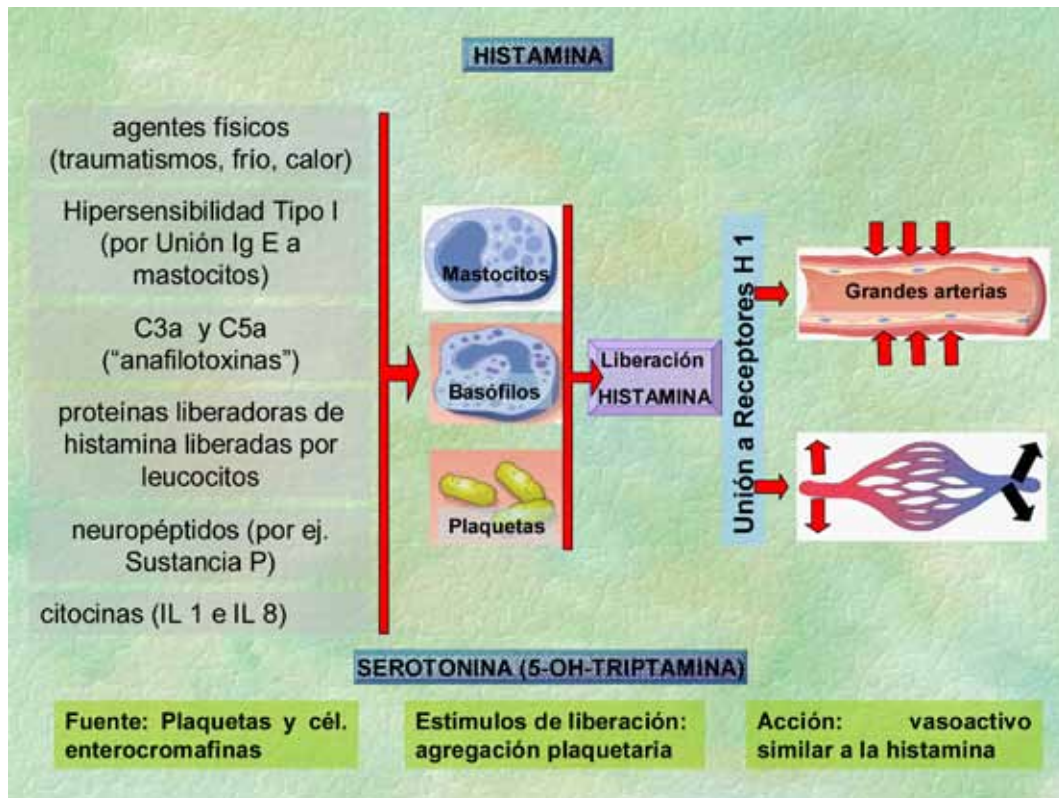
Serotonina (5 hidroxí triptamina)

Fuentes: Plaquetas y células enterocromafines (preformado)

Estímulos para su liberación: agregación plaquetaria (tras el contacto de las plaquetas con colágeno, trombina, adenosín di fosfato y complejos antígeno-anticuerpo, PAF derivado de mastocitos durante reacciones mediadas por Inmunoglo-

bulina E)

Acción: vasoactiva (similar a la histamina)



Sistema de complemento

Es un sistema proteico plasmático que actúa en la inmunidad innata y en la inmunidad de adaptación (descubierto a fines SXIX como componente del suero que "complementaba" las propiedades bactericidas de este). Tiene las siguientes vías de activación:

- **Vía Clásica:** desencadenada por la **fijación de complejos antígeno/ anticuerpo** (complejos Ag-IgM o Ag-IgG) a **C1**. Este proceso **requiere** que haya existido un **reconocimiento antigénico previo**, es un proceso **dependiente de iones calcio**. Se enlaza con el **sistema inmune adaptativo**. En esta vía la unión de C4b a C2 requiere de Magnesio. Es una vía que también sería activada por células apoptóticas.
- **Vía Alterna:** desencadenada por moléculas de la superficie microbiana (ej: endotoxina o LPS), polisacáridos complejos, IgA agregada y veneno de cobra (su activación **no requiere de anticuerpo**). Junto a la vía de las lectinas proporciona **inmunidad innata no específica, su activación requiere de iones magnesio (no requiere de calcio)**. Esta vía se encuentra en un estado constante de activación de bajo nivel ("de ralenti") y presenta un "bucle" de amplificación" con retroalimentación positiva.

- **Vía Lectina:** iniciada por la unión de **lectina fijadora de manosa** plasmática a moléculas bacterianas o virales

El C3 y el C5 también pueden activarse por plasmina, enzimas lisosomales de los neutrófilos y por otras enzimas del exudado inflamatorio.

Las 3 vías dan como resultado la formación de **complejos** que funcionan como **C3 convertasa**, molécula que **escinde a C3 en C3b** (que permanece unido a la superficie en que fue activado el complemento) y **C3a** (que se difunde).

El **C3b desencadena una cascada** que culmina con la producción de un complejo polimerizado: **Complejo de Ataque a la Membrana (CAM)**, capaz de **insertarse en la célula diana y formar canales en las membranas lipídicas**; estos canales permiten el ingreso de líquidos e iones al interior del germen lo que finalmente produce la **lisis bacteriana**.

Los fragmentos proteolíticos de la cascada de complementos inducen además otras respuestas:

- **C3a, C5a y C4a** estimulan la **liberación de histamina** desde los mastocitos (resultado final: vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular); como sus resultados son similares a la reacción de anafilaxia son llamados **anafilotoxinas**.
- **C5a activa la vía de la lipoxigenasa** en el metabolismo de ácido araquidónico, es **quimiotáctico** para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos, y **aumenta la adhesión leucocitaria** al endotelio.
- **C3b, C3b inactivo y C4 actúan como opsoninas** favoreciendo la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos.
- La opsonización y la unión del complejo Ag/Ac a C3b y de este compuesto (Ag/Ac/C3b) a un receptor eritrocitario específico permite su traslado a células de Kupfer y macrófagos esplénicos donde puede producirse la **aclaración de inmunocomplejos**.

El sistema de complemento está regulado por varias proteínas (generalmente ausentes en los microbios):

- algunas, como el Factor Acelerador de la Inactivación (DAF) o el Factor I, inhiben la actividad del complejo convertasa C3.
- otros, como la proteína plasmática C1 inhibidor (C1INH o “serpina”), interfieren con la actividad enzimática de proteínas del complejo C1;
- y otras, como CD59 (o Inhibidor de la membrana de la lisis reactiva) evitan la activación excesiva de CAM (evitan la formación de poros) y bloquean la unión del antígeno al anticuerpo.

Trastornos del sistema de complemento

Pueden existir déficits genéticos de distintos componentes del sistema de complemento y también se pueden producir déficits adquiridos (ya sea por consumo provocado por altos niveles de activadores o por déficits en las proteínas reguladoras).

Ciertos cuadros caracterizados por déficit de C3 y de proteínas de la vía alternativa determinan en el individuo alta susceptibilidad a las infecciones, circunstancia que puede incluso llegar a ser fatal.

El déficit de C1, C2 y C4 se asocia con enfermedades autoinmunes tales como Lupus Eritematoso Sistémico (tal vez debido a incapacidad para la eliminación de los inmunocomplejos).

Si hay déficit en los componentes que conforman el CAM se evidencia susceptibilidad aumentada a ciertas infecciones (principalmente por Gram negativos tales como *Neisserias*).

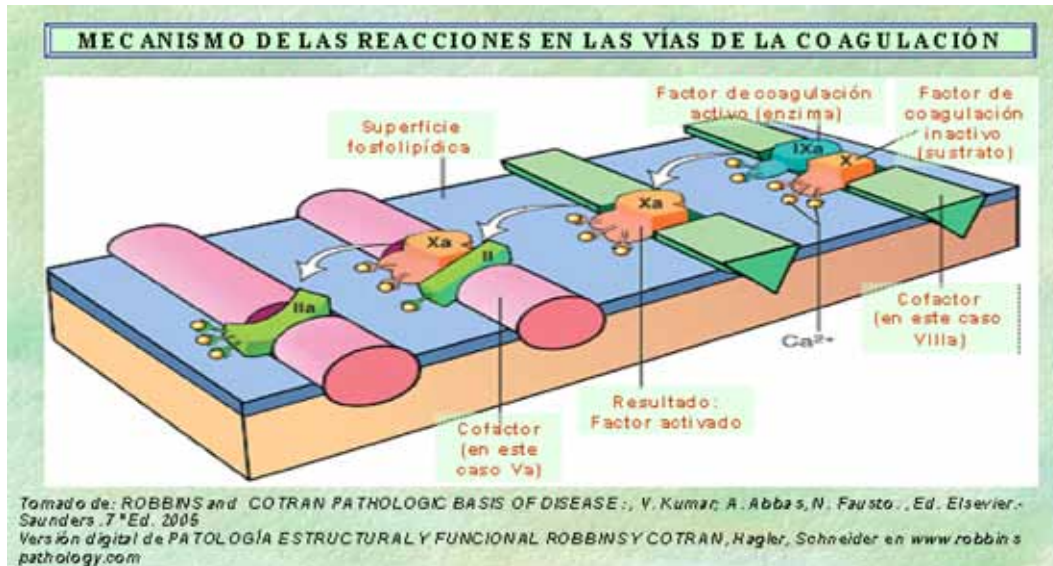
Mutaciones genéticas en las enzimas que actúan en las uniones fosfatidilinositol a las proteínas de membrana producen interferencia en la actividad de DAF y CD59 produciéndose entonces una activación incontrolada de complemento capaz de producir lisis de los hematíes dando por resultado Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

La deficiencia del C1 inhibidor se asocia al Edema Angioneurótico Hereditario (acumulaciones de edemas ante episodios emocionales o traumáticos) debido a una activación no controlada de cininas.

La determinación analítica de las distintas vías de activación de complemento o de los diferentes componentes permite el diagnóstico de estos cuadros.

Sistema de la coagulación

Las reacciones en las vías del sistema de la coagulación se deben al ensamblaje de un complejo compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (forma proenzimática del factor de coagulación) y un cofactor (que acelera la reacción). Estos componentes se ensamblan en un complejo fosfolipídico y quedan unidos a iones calcio, de esta manera el coágulo formado finalmente tiende a localizarse en aquellos sitios en que es factible que ocurra el ensamblaje (como en la superficie plaquetaria o el endotelio activado).



Las vías de activación del sistema son:

- **VÍA INTRÍNSECA:** desencadenada por acción del **colágeno, la membrana basal o por plaquetas activadas** sobre el **Factor Hageman (o XII**, proteína sintetizada en Hígado que circula inactiva en plasma) para activarlo.
- **VÍA EXTRÍNSECA:** desencadenada por el **Factor Tisular** (lipoproteína celular expuesta en los sitios de lesión), que produce activación del **Factor VII**.

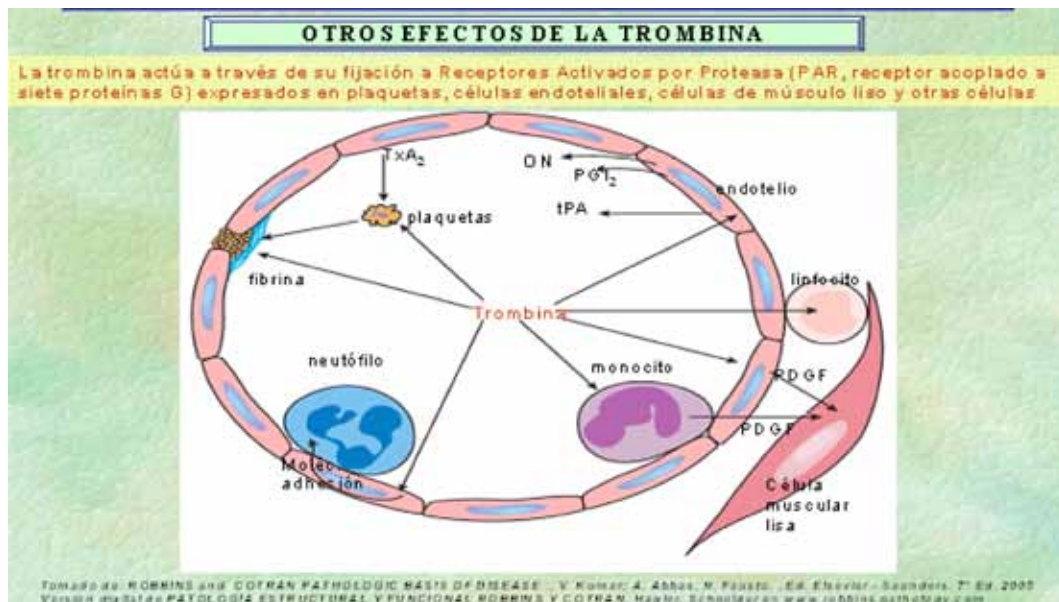
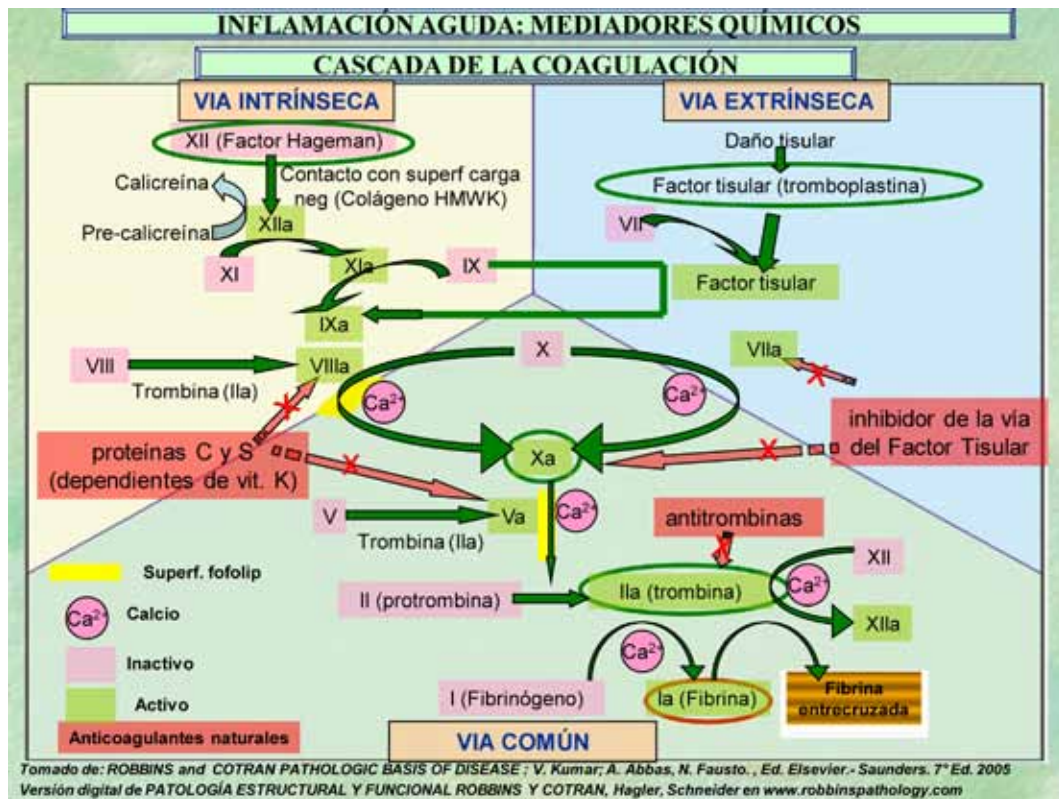
Ambas vías tienen interconexiones (ej: el complejo Factor Tisular-Factor VIIa también activa al Factor IX de la vía Intrínseca).

AMBAS VÍAS **convergen en la activación del Factor X** que, una vez activado, trasforma a la **protrombina (Factor II)** en el factor activado **trombina (Factor IIa)** para finalmente **dar lugar a la producción de fibrina (insoluble) a partir de la escisión del fibrinógeno soluble circulante**. Se produce entonces un coágulo de fibrina.

La **trombina** al fijarse y activar “Receptores Activados por Proteasa” (o “PAR”, del tipo de receptores acoplados a siete proteínas G, expresados en plaquetas, células endoteliales, células de músculo liso y otras células) **desencadena factores inflamatorios**. Entre estas respuestas (además de la escisión del fibrinógeno en fibrina) la trombina genera:

- Agregación y secreción plaquetaria (por ej. secreción de Tromboxano A₂).
- Activación del endotelio produciendo cambios de su configuración y expresión de moléculas de adhesión, mediadores fibrinolíticos (como tPA), vasoactivos (como Óxido Nítrico: NO), Prostaglandina I₂ (PGI₂) o citocinas (como PDGF).
- Movilización de selectina P.
- Inducción de ciclooxigenasa-2.
- Producción de PAF.
- La trombina también participa en la delimitación de la extensión de la

hemostasia.

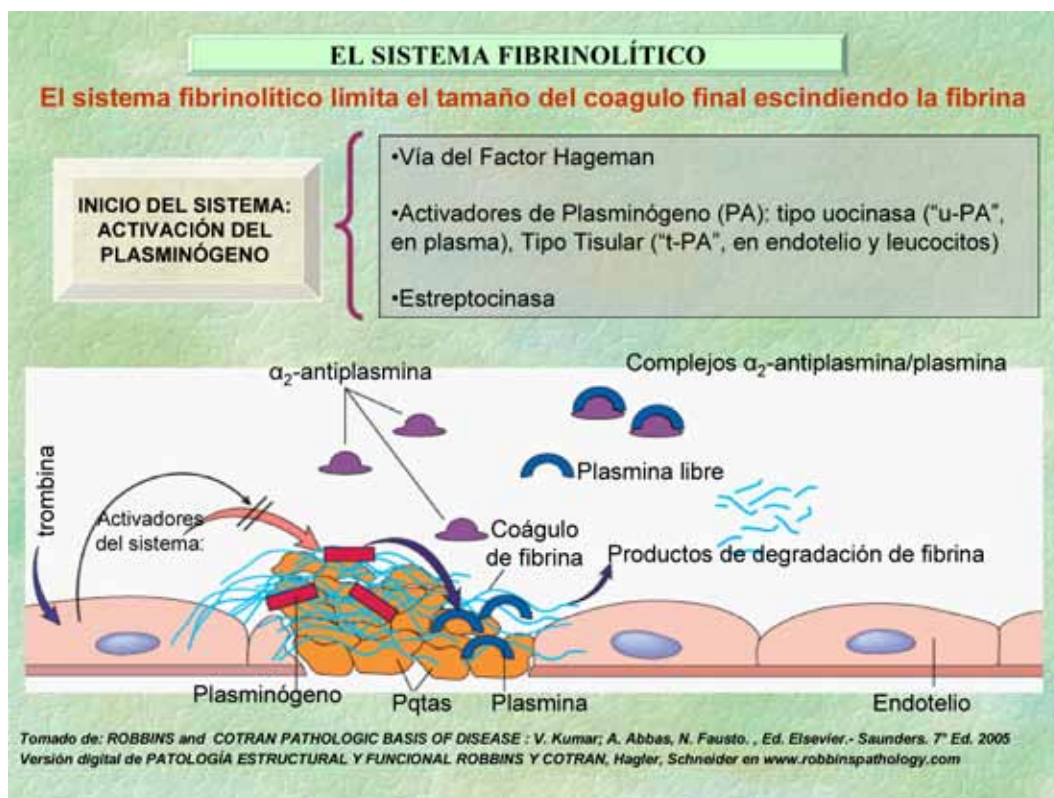


La misma cascada de coagulación pone también en marcha al **sistema fibrinolítico** destinado a limitar el tamaño del coágulo al escindir la fibrina. El sistema fibrinolítico se pone en marcha por:

- Vía del Factor Hageman
- Activadores de Plasminógeno (PA): PA de tipo urocinasa (“u-PA”, presente en forma inactiva en plasma y varios tejidos) y PA de Tipo Tisular (“t-PA”, liberados por leucocitos y, fundamentalmente, endotelio).
- Estreptocinasas

Estos elementos actúan sobre el plasminógeno produciendo **plasmina** la cual **actúa sobre la fibrina escindiéndola e interfiriendo en su polimerización**. La plasmina (que es inactivada por α_2 -antiplasmina) también es capaz de escindir C3 y de activar al Factor Hageman (desencadenando cascadas múltiples). **La escisión de fibrina da lugar a Productos de Degradación de la Fibrina (PDF)** que también producen efectos anticoagulantes e inducen permeabilidad vascular.

La cuantificación de estos productos (principalmente la *Fibrina D-dimero*) es útil en casos de estados trombóticos anormales como en la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y en el Tromboembolismo Pulmonar (TEP).



La acción del coágulo está regulada por tres tipos de anticoagulantes naturales:

- Las antitrombinas que inhiben la actividad de la trombina
- Las proteínas C y S (que dependen de la vitamina K) capaces de inactivar a los Factores Va y VIIIa

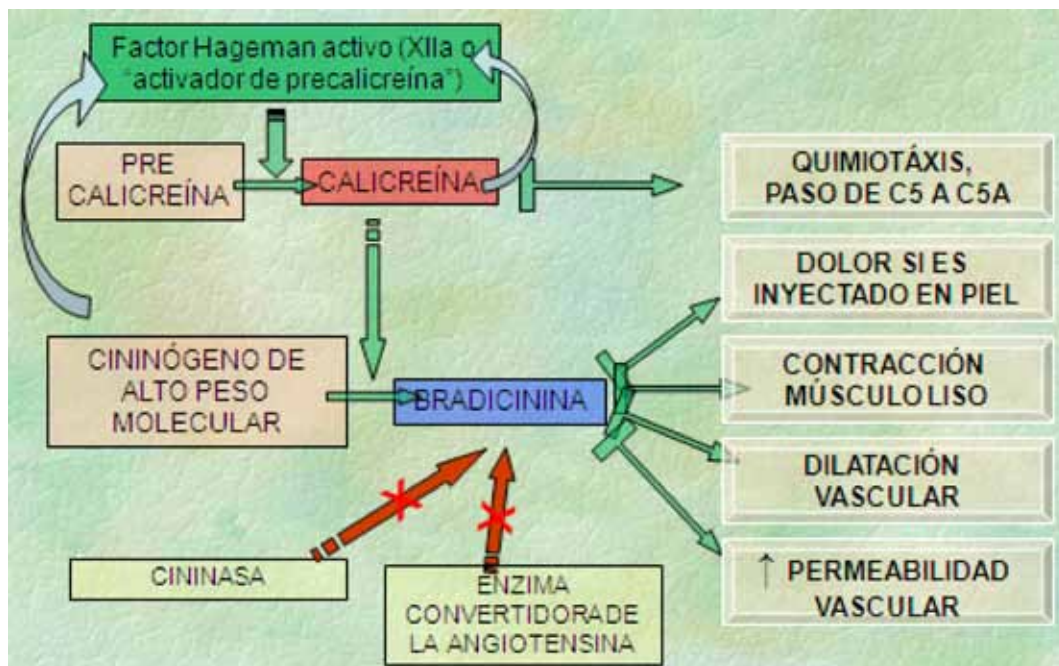
- El inhibidor de la vía del Factor Tisular producido por el endotelio capaz de inactivar a los Factores Xa y VIIa.

En resumen el sistema de la coagulación está implicado en el proceso inflamatorio por:

- Interactuar con el sistema de las cininas
- Formar trombina, fibrinopéptidos y Factor X que tienen propiedades inflamatorias
- Producir plasmina y PDF con actividades inflamatorias
- Interactuar con el sistema de complemento

Sistema de las cininas

El siguiente cuadro sintetiza los aspectos más relevantes del sistema de las cininas:



Ácido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas): “eicosanoides”

Efectos mecánicos, físicos, químicos y otros mediadores como C5a producen activación de **fosfolipasas** celulares (Ej: fosfolipasa A₂). Estas fosfolipasas inducen la **liberación** (desde los fosfolípidos de membrana) del **Ácido Araquidónico** (presente en la membrana celular, derivado de la conversión del ácido linoléico).

A partir del ácido araquidónico se producen, a través de dos vías diferenciales

(la vía de la ciclooxigenasa y la vía de la lipoxigenasa), distintos mediadores según el tipo celular en que se producen las reacciones (y según la expresión de diversas enzimas en cada célula).

A) vía de la ciclooxigenasa (cox)

Es iniciada por dos enzimas diferentes, la **Ciclooxigenasa 1** (“COX-1”, que es expresada constitutivamente en la mayoría de los tejidos y que actuaría en condiciones “homeostáticas” y durante los procesos inflamatorios) y la **Ciclooxigenasa 2** (“COX-2”, que es inducible por estímulos inflamatorios, encontrándose ausente en la mayoría de los tejidos en “reposo”). Esta vía dará lugar (luego de diversas transformaciones debidas a la acción de enzimas específicas sobre los intermediarios de la vía metabólica) a **Prostaglandinas** y a **Tromboxanos**.

Entre las **prostaglandinas relevantes del proceso inflamatorio** se puede citar a:

- **PGI₂ (o “prostaciclina”)**: producida en el endotelio (cuyas células poseen prostaciclino sintetasa); tiene efecto **vasodilatador**, **inhibidor de la agregación plaquetaria** y potenciador tanto de la **permeabilidad vascular** como de los efectos **quimiotácticos** de otros mediadores; su producto final estable es PGF_{1α}.
- **PGE₂** : producida en distintos tejidos, es **hiperalgésica**, está implicada en la **fiebre** inducida por citocinas en los procesos infecciosos; también produce **vasodilatación** y aumenta la **permeabilidad** de las vénulas.
- **PGD₂** : ampliamente producida en mastocitos, produce **vasodilatación** y aumenta la **permeabilidad** de las vénulas.
- **PGF_{2α}** : produce **vasodilatación** y aumenta la **permeabilidad** de las vénulas.
- **PGE₁: vasodilatador**

El **tromboxano (“TxA₂”)**, producido en plaquetas (por acción de la tromboxano sintetasa), es **agregador plaquetario y vasoconstrictor**; rápidamente pasa a su forma inactiva (TxB₂). Tiene por lo tanto un efecto opuesto al de la prostaciclina (desequilibrios entre ambos podrían ser acontecimientos precoces en la formación de trombos en los vasos coronarios y cerebrales).

B) vía de la lipoxigenasa

Sus productos iniciales derivan de la acción de diferentes enzimas lipoxigenasas (cada tipo celular manifiesta diferentes posibilidades de expresión de diferentes tipos de lipoxigenasas). De acuerdo a ello se producirán **Leucotrienos, Lipoxinas y/o Resolvinas**.

En los **neutrófilos** la acción de la **5-Lipoxigenasa** sobre el ácido araquidónico produce el intermediario **5-HPETE** que se transforma a **5-HETE**, de este derivará

una serie de compuestos llamados **leucotrienos**. Los efectos de los principales productos de estas transformaciones son:

- **5-HETE**: agente **quimiotáctico** para neutrófilos.
- **Leucotrieno B₄ (LTB₄)**: potente agente de **quimiotáxis** y **activación de neutrófilos**, interviene en la agregación, adhesión, generación de radicales libres del oxígeno y liberación de enzimas lisosomales.
- **Leucotrienos C₄, D₄ y E₄ (LTC₄, LTD₄ y LTE₄)**: producen **vasoconstricción**, potente **broncoespasmo** (mayor que el producido por histamina) y aumento de la **permeabilidad** vascular en vénulas. Son importantes intermediarios en la patogenia del asma.
- **Leucotrieno A₄ (LTA₄)**: será transformado a lipoxinas en las plaquetas.

A partir de la **interacción celular** (principalmente entre leucocitos y plaquetas) **derivados del 5-HPETE** son transformados a **lipoxinas**. Así el Leucotrieno LTA₄ derivado del neutrófilo es transformado por efecto de la **12-Lipoxigenasa** (plaquetaria), en **Lipoxinas A₄ y B₄ (LXA₄ y LXB₄)**. Estas inhiben el reclutamiento leucocitario (**inhiben la adhesión y quimiotaxis de neutrófilos**), cumpliendo un papel regulador negativo de la acción de leucotrienos.

Otros derivados del ácido araquidónico son las **resolvinas** que **inhiben la acción de citocinas reclutadoras y activadoras de leucocitos**.



Puntos de acción de algunos antiinflamatorios en el metabolismo del ácido araquidónico

Inhibición de la ciclooxigenasa: AAS y otros AINE

Inhibición de la COX2: “inhibidores de la COX2” (menos tóxicos que los inhibidores de COX1)

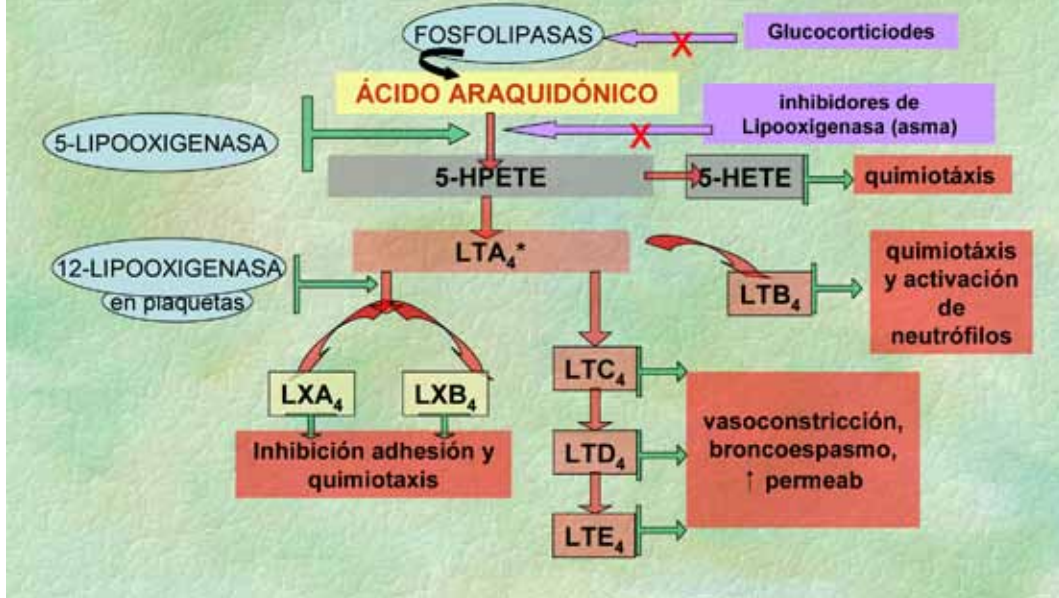
Inhibidores de la vía de lipoxigenasa: terapéuticos en el asma.

Inhibidores de amplio espectro: Glucocorticoides que producen **disminución en la expresión de genes codificadores de COX2**, de **fosfolipasa A₂**, y de **citocinas proinflamatorias como IL1 y TNF y ON sintasa**, **aumento en la expresión de genes que codifican proteínas antiinflamatorias como lipocortina-1** que inhibe la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos de membrana.

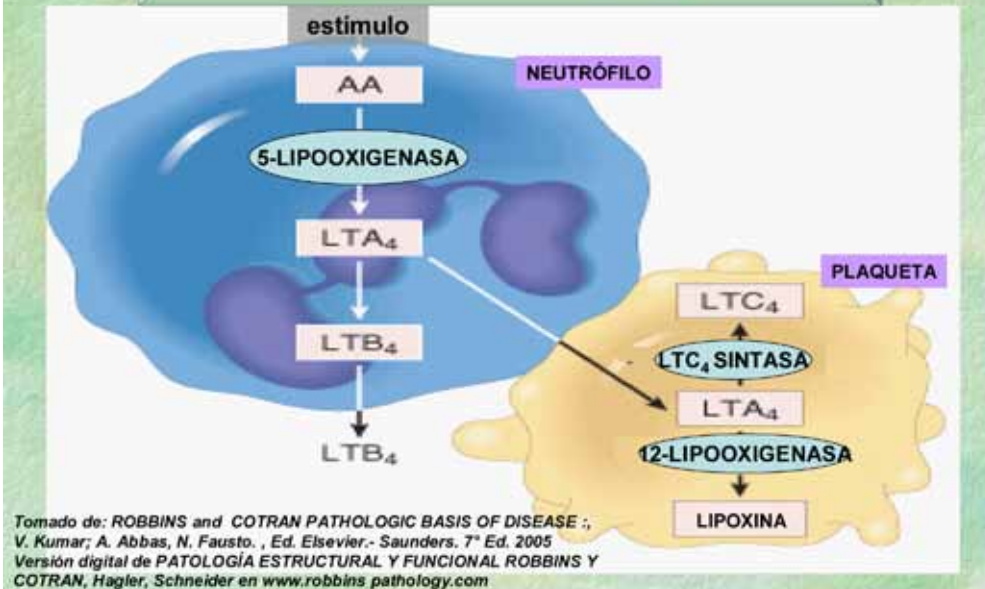
Malos sustratos para la conversión de metabolitos de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa: aceite de pescado



ACCIÓN DE LOS ANTINFLAMATORIOS en la VÍA DE LA LIPOOXIGENASA



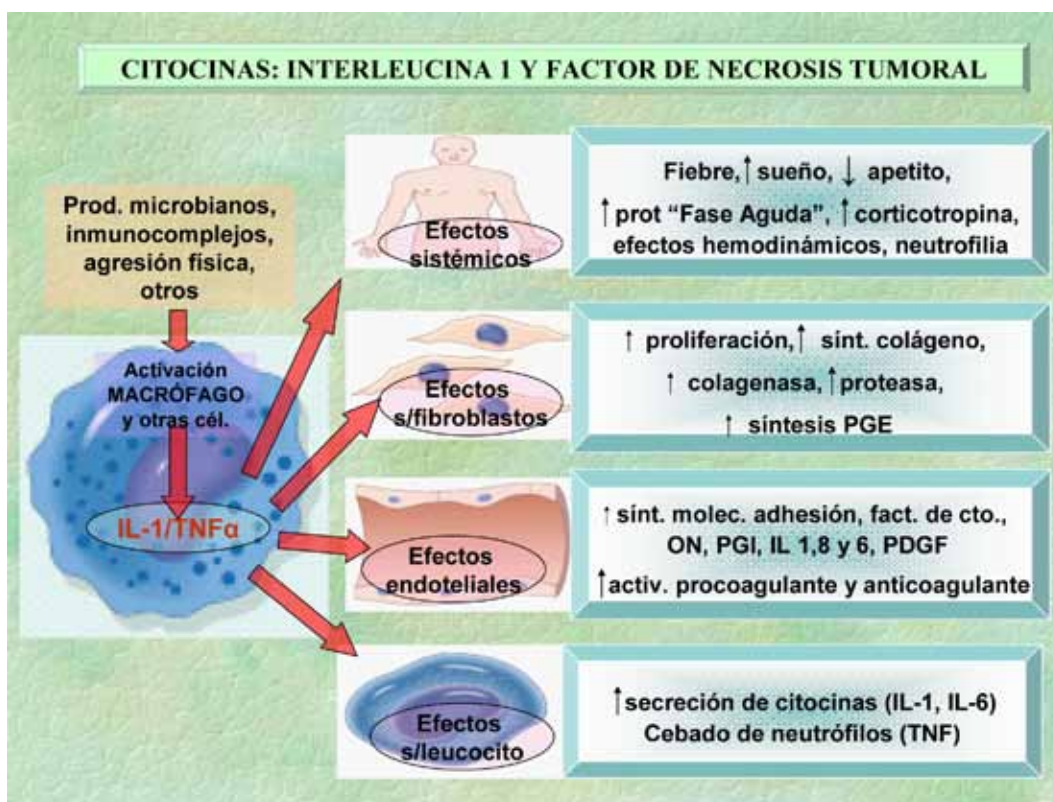
DERIVADOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO: FORMACIÓN DE LIPOXINAS EN PLAQUETAS A PARTIR DE LEUCOTRIENOS



Citocinas y quimiocinas

Citocinas: polipéptidos o proteínas producidos por distintas células que modulan las funciones de otros tipos celulares; actúan regulando respuestas inmunológicas, inflamatorias y reparativas. Son solubles y de acción corta. Incluyen a sustancias que fueron llamadas linfocinas (derivadas de linfocitos), monocinas (derivadas de monocitos), y a otras. Las que median la comunicación entre leucocitos se llaman interleucinas.

Las citocinas con mayor implicancia en el proceso inflamatorio son el Factor de Necrosis Tumoral (TNF o TNF α) y la Interleucina 1 (IL-1) secretados por macrófagos activados, y el FNTB producido por células T.



FUNCIONES MAS IMPORTANTES DE LAS CITOCINAS EN LA INFLAMACIÓN	
ACCIONES	CITOCINA
INMUNIDAD INNATA (NATURAL)	TNF (o TNF- α), IL-1, INF-1, IL-6
INMUNIDAD NATURAL Y ADQUIRIDA CONTRA MICROBIOS INTRACELULARES	IL-12, INF- γ
PROTECCIÓN CONTRA VIRUS	INTERFERONES
ACTIVACIÓN, DIFERENCIACIÓN Y REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO LINFOCITARIO	IL-2, IL-4, IL-12, IL-15, FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO- β (TGF- β)
FACTOR CRECIMIENTO DE CÉLULAS T	IL-2
DIFERENCIACIÓN DE LA VÍA T _H 2	IL-4
DIFERENCIACIÓN DE LA VÍA T _H 1	IL-12
ESTÍMULO CRECIMIENTO Y ACTIVIDAD DE CÉLULAS NK	IL-15
REGULACIÓN NEGATIVA DE RESPUESTA INMUNITARIA	IL-10, TGF- β
ACTIVACIÓN DE CÉLULAS INFLAMATORIAS	INF- γ (macrófagos), IL-5(eosinófilos), TNF y TNF γ (neutrófilos y cél.endoteliales)
FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS (CSF)	GM-CSF, G-CSF, FACTORES DE CÉLULAS MADRE (ligando c-kit)

Las citocinas también activan el endotelio vascular induciendo la síntesis de moléculas de adhesión, de óxido nítrico, de factores de crecimiento y de otras citocinas.

Quimiocinas: familia de proteínas pequeñas que actúan primariamente como quimioatrayentes para tipos específicos de leucocitos (son citocinas que afectan el movimiento leucocitario). Reclutan distintos tipos de leucocitos al sitio de inflamación. Son responsables de la localización anatómica de células T y B en órganos linfoides.

Existen las siguientes subfamilias:

- Quimiocinas C-X-C (o “ α ”), producidas en macrófagos activados y células tisulares, actúan primariamente sobre neutrófilos. Ej: IL-8 (quimiotáctico y activador de neutrófilos)
- Quimiocinas C-C (o “ β ”), producidas fundamentalmente en células T, generalmente atraen monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos (no neutrófilos). Ej: eotaxina, proteína quimioatrayente del monocito (MCP-1), proteína 1- α inflamatoria de macrófagos y RANTES.
- Quimiocinas C (o “ γ ”), relativamente específicas de linfocitos (ej: linfoatrina).
- Quimiocinas CX₃C (fractalcina), promueve la adhesión firme de monocitos y de células T.

Neuropéptidos

Producidos en sistema nervioso central y periférico. Se destacan la sustancia P y la neurocinina A.

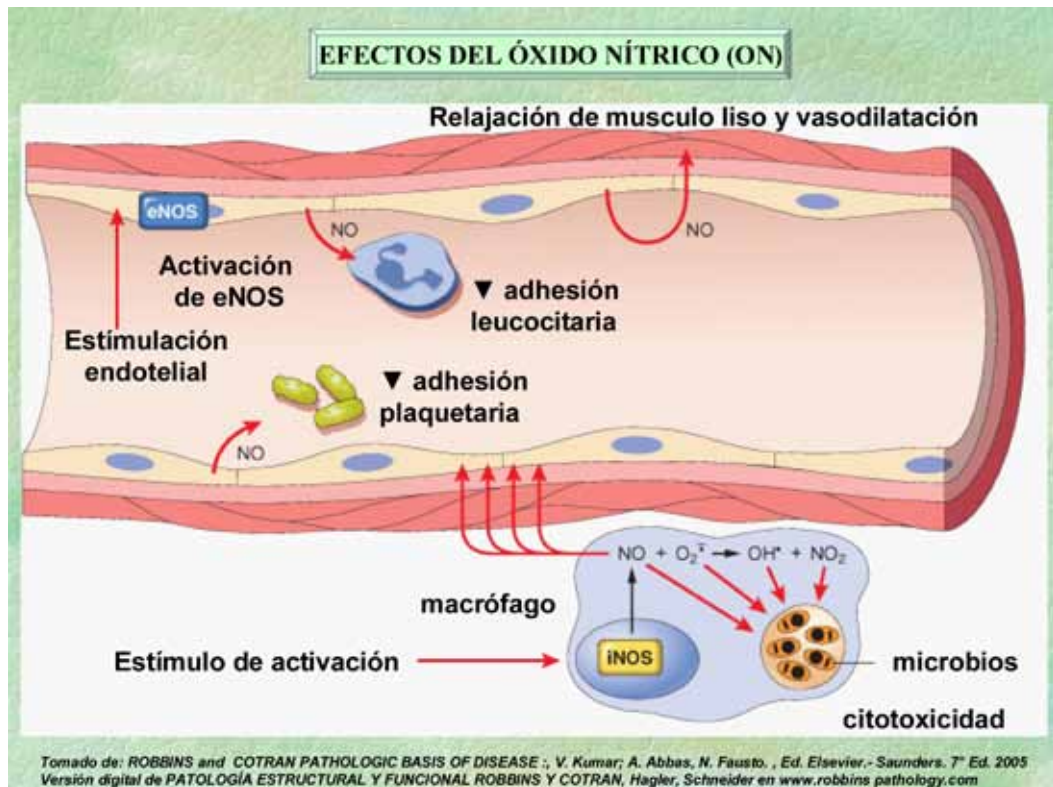
Sustancia P: transmite señales de dolor, interviene en la regulación de la presión sanguínea, estimula la secreción por parte de células endocrinas e induce aumento de la permeabilidad vascular.

Factor activador de plaquetas (paf)

Es liberado por distintas células: plaquetas, basófilos (y mastocitos), neutrófilos, monocitos/macrófagos y células endoteliales. Activa a las plaquetas, produce vaso y broncoconstricción (aunque a concentraciones muy bajas induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular), aumenta la adhesión del leucocito al endotelio a través de las integrinas, es quimiotáctico, estimula la degranulación y el estallido oxidativo y potencia la síntesis de otros mediadores como los eicosanoides. Media sus efectos por un receptor acoplado a una sola proteína G.

Óxido nítrico (on)

Inicialmente descubierto como factor liberado por células endoteliales, con capacidad de producir relajación del músculo liso vascular (*“factor relajante derivado del endotelio”*). Es producido también por macrófagos y algunas neuronas. Se sintetiza a partir de L-arginina por efecto de la óxido nítrico sintasa (NOS) que tiene formas de expresión constitutiva (eNOS o endotelial y nNOS o neuronal) y formas inducibles (iNOS, en macrófagos y otras células por efecto de citocinas como TNF e INF- γ). Actúa induciendo al GMP (guanosin monofosfato cíclico). Además de potente vasodilatador es inhibidor de la agregación y adhesión plaquetaria, reduce el reclutamiento leucocitario (reducción endógena de las respuestas inflamatorias), y tiene efecto microbicida. Su producción está alterada en patologías tales como aterosclerosis, diabetes e hipertensión.



Constituyentes lisosomales de los leucocitos

Sustancias contenidas en los gránulos de los neutrófilos:

- **Gránulos específicos (secundarios)** de menor tamaño, contienen:
 - **Lisozima, Colagenasa, Gelatinasa, Lactoferrina, Fosfatasa Alcalina, Histaminasa, Activador de Palsminógeno, Fosfatasa Alcalina, moléculas de adhesión**
- **Gránulos azurófiros (primarios)**, contienen:
 - **Mieloperoxidasa, Lisozima, Defensinas, Hidrolasas Acidas, Elastasa, Catepsina G, Colagenasas Inespecíficas, Proteinasa 3**

Este contenido puede vaciarse al interior de la vacuola fagocítica o liberarse al espacio extracelular.

El efecto de las proteasas está regulado por antiproteasas del suero como por ejemplo la α_1 - antitripsina (efecto antielastasa) y la α_2 - macroglobulina.

Los monocitos y macrófagos contienen: hidrolasas ácidas, colagenasas, elastasa y activador del plasminógeno.

Radicales libres derivados del oxígeno

Este tipo de mediadores ha sido descrito en la guía de estudio correspondiente a la unidad temática 2.

Los radicales libres del oxígeno cumplen diversos efectos durante el proceso

inflamatorio:

- Destrucción de microbios fagocitados.
- Su liberación extracelular induce aumento de la expresión de quimiocinas (como IL-8), citocinas y moléculas de adhesión.
- Daño de la célula endotelial.
- Inactivación de antiproteasas (como la α_1 - antitripsina).

Los mecanismos antioxidantes que se oponen a los efectos de estos radicales son:

- Ceruloplasmina
- Transferrina
- Superóxido dismutasa
- Catalasa
- Glutatión peroxidasa

INFLAMACIÓN AGUDA-MEDIADORES QUÍMICOS

❖AMINAS VASOACTIVAS: histamina y serotonina

Inducen dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad vascular

❖SISTEMA DE COMPLEMENTO.

Activado por 3 vías: clásica (por complejos Ag/Ac, dependiente Ca^{++}), alterna (no requiere Ac ni depende de Ca^{++}) y vía lectina. Puntos clave de la vía: escisión de C3 y de C5 y formación del CAM. Acciones relevantes: lisis bacteriana (CAM), opsonización (C3b), liberación de histamina (C3a, C5a), quimiotaxis (C5b), reclutamiento y activación leucitaria (C3a)

❖SISTEMA DE LA COAGULACIÓN.

Activado por 2 vías: intrínseca (sobre F. XII), extrínseca (sobre factor VII) que través de activación del F. X y de trombina para producir fibrina. Acciones relevantes: formación del coágulo de fibrina, agregación/secreción plaquetaria, activación endotelial, inducción de otras moléculas, inicio sistema fibrinolítico

❖SISTEMA DE LAS CININAS.

Iniciado por la formación de caliceína: induce quimiotaxis, escisión de C5 y formación de bradisinina que a su vez induce dolor, contracción de músculo liso, dilatación y aumento de permeabilidad vascular

❖P.A.F.

Capaz de producir activación plaquetaria, vaso y broncoconstricción, quimiotaxis.

❖ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y SUS METABOLITOS: PG, TX, LT, LX.

Activado por liberación del A.A. de la membrana, con producción de distintos metabolitos según la vía seguida: Vía COX (producción de prostaglandinas y tromboxanos), vía lipoxigenasa (producción de leucotrienos y lipoxinas). Los productos de estas vías ejercen múltiples efectos (sobre vasos sanguíneos, leucocitos, plaquetas, bronquios, etc.)

❖CITOCINAS.

Producidas por células para modular acciones en otras células. Sobresalen la IL-1 y el TNF con efectos sistémicos como fiebre e hiporexia, efectos de estimulación de fibroblastos y efectos de activación leucocitaria y endotelial.

❖QUIMIOCINAS.

Producidas por células para inducir quimiotaxis (Ej: eotaxina, linfotaxina).

❖ÓXIDO NÍTRICO

Producido por endotelio, macrófagos y algunas neuronas. Sintetizado por la óxido nítrico sintasa ("NOS", con formas constitutivas e inducibles por citocinas como TNF e $INF-\gamma$). Vasodilatador, inhibidor de la agregación y adhesión plaquetaria, reduce el reclutamiento leucocitario, efectos microbicidas.

❖CONSTITUYENTES LISOSOMALES DE LEUCOCITOS

Lisozimas, colagenasas, hidrolasas ácidas, fosfatasa alcalina, mieloperoxidas, y otros. Algunas reguladas por antiproteasas como α_1 - antitripsina y α_2 - macroglobulina .

❖RADICALES LIBRES DEL OXÍGENO

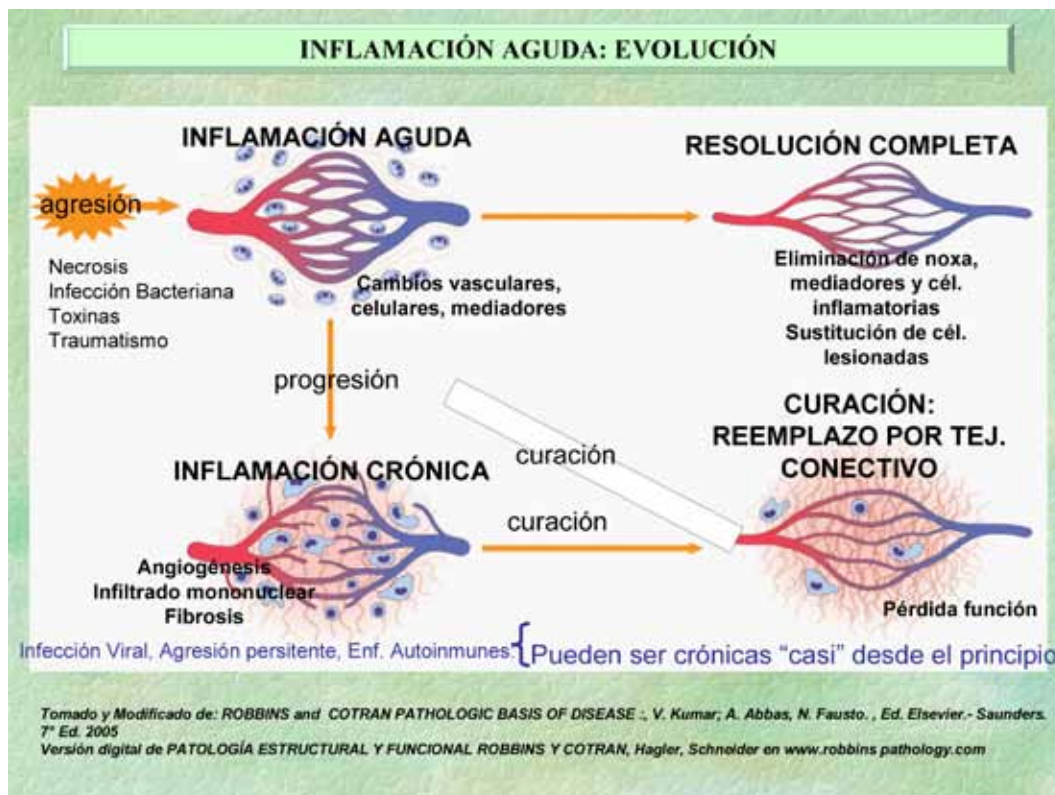
Efectos: Destrucción de microbios fagocitados, induce aumento de quimiocinas, citocinas, moléculas de adhesión, daño de célula endotelial, inactivación de antiproteasas como α_1 - antitripsina.

Estos mediadores químicos se producen en rápidos estallidos, tienen vidas medias cortas, se degradan después de su liberación, y son capaces de desencadenar mecanismos de “parada”.

EVOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

A través de la activación de los mecanismos expuestos la inflamación intenta, entre otros resultados:

- diluir toxinas por el líquido del exudado;
- aportar oxígeno y anticuerpos por el flujo vascular;
- remover metabolitos tóxicos a través del flujo líquido;
- formar redes de fibrina, que delimitan el proceso inflamatorio;
- estimular el proceso inmunitario por transporte de microorganismos y toxinas hacia los ganglios linfáticos a través del flujo del exudado;
- fagocitar agentes nocivos.



La resolución completa involucra el restablecimiento de la normalidad hística y funcional. En ella se produce:

- Eliminación o neutralización de los mediadores
- Normalización de la permeabilidad vascular
- Cese de la migración leucocitaria
- Apoptosis de los leucocitos extravasados
- Disminución del líquido por drenaje linfático e ingestión por macrófagos.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

CARACTERÍSTICAS

Puede definirse a la inflamación crónica como una inflamación de *duración prolongada* (semanas, meses o años) que presenta *simultáneamente signos de inflamación activa, destrucción tisular, e intentos de reparación*.

La inflamación crónica puede:

- seguir a la inflamación aguda a la cual continúa
- tener un comienzo insidioso con una progresión solapada, a veces asintomática
- algunas noxas (como infecciones víricas o respuestas inmunes) producen una respuesta con características crónicas desde tempranos momentos de la respuesta (“casi” desde el principio).

Son causas de inflamaciones crónicas:

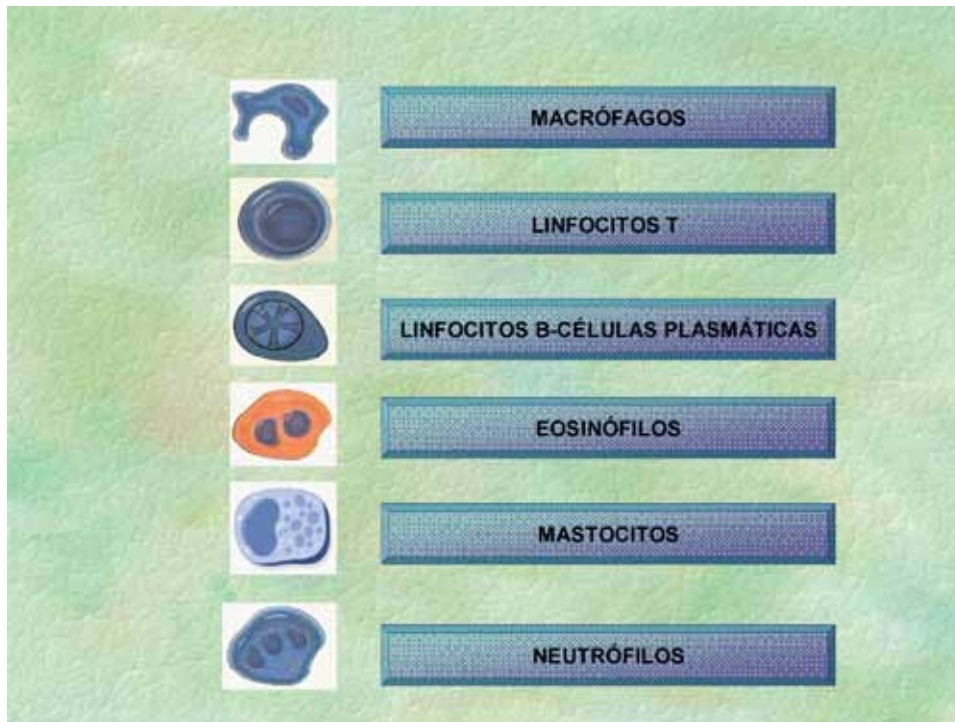
- **Infecciones persistentes**
 - Tuberculosis
 - Sífilis
 - Algunos virus
 - Hongos
 - Parásitos
- **Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos** (exógenos o endógenos)
 - Sílice
 - Colesterol y esteroides de colesterol (Aterosclerosis)
- **Autoinmunidad**
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Artritis Reumatoidea

Las características morfológicas de las inflamaciones crónicas son:

- Infiltración por **mononucleares** (macrófagos, linfocitos, células plasmáticas).
- **Destrucción Tisular** (inducida por el agente agresor o por las células inflamatorias)
- Intentos de **reparación** del tejido dañado, evidenciada por formación de nuevos vasos sanguíneos (**angiogénesis**) y por **fibrosis**. La descripción de la reparación será abordada mas adelante como tema particular

CÉLULAS Y MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

El infiltrado mononuclear de la inflamación puede estar constituido por los siguientes elementos celulares:

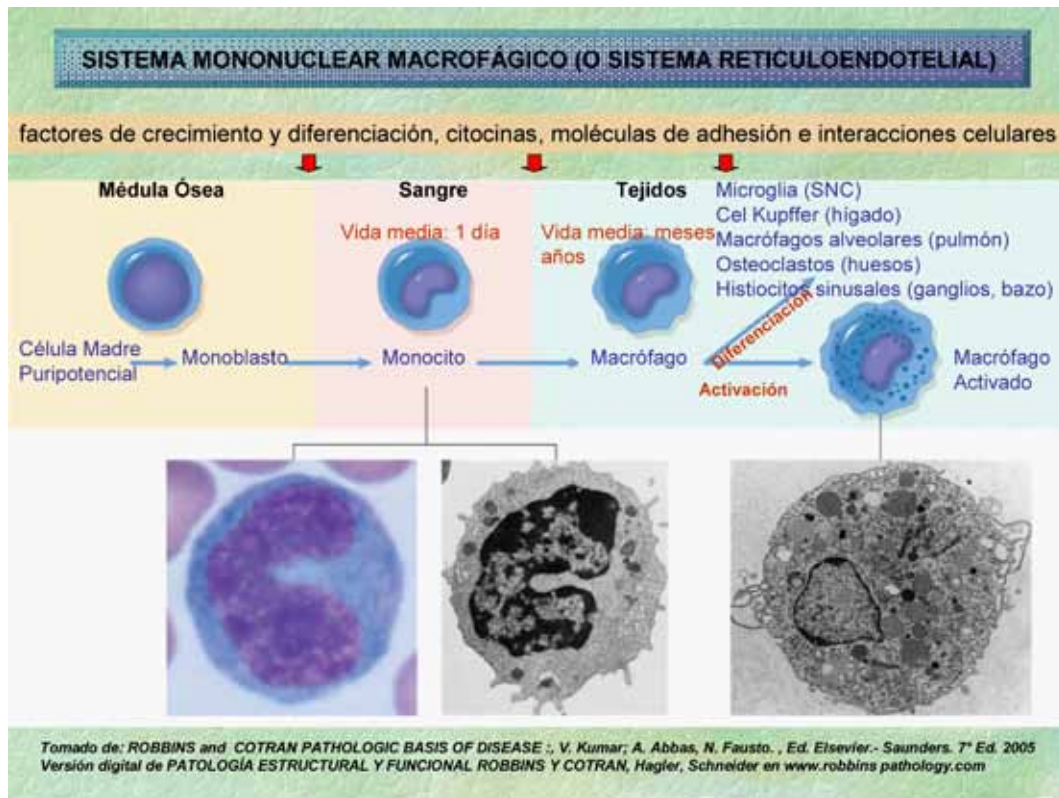


MACRÓFAGOS: constituyente primordial de la inflamación crónica.

Forman parte del **sistema mononuclear fagocítico** (o **sistema reticuloendotelial**) por lo que se analizan en el conjunto de este sistema.

Sistema mononuclear fagocítico: infiltración por mononucleares y sus mecanismos

El sistema mononuclear fagocítico (o sistema reticuloendotelial) está formado por **células estructuralmente relacionadas, derivadas de un precursor común en médula ósea (monoblasto)** a partir del cual se originan los **monocitos sanguíneos** (cuya vida media es de aproximadamente un día). Desde la sangre los monocitos migran a los tejidos (donde la vida media es de meses o años), allí se **diferencian a macrófagos titulares**; estos macrófagos están diseminados en el tejido conjuntivo (“histiocitos”) o se hallan localizados en órganos como el hígado (“células de Kupffer”), bazo y ganglios linfáticos (“histiocitos sinusales”), pulmones (“macrófagos alveolares”), hueso (osteoclastos). Este “camino” está regulado por factores de crecimiento y de diferenciación, citocinas, moléculas de adhesión y diferentes interacciones celulares.



La **extravasación** de los monocitos está **mediada por moléculas de adhesión y mediadores quimiotácticos**. Se inicia desde los primeros momentos de la inflamación pero a las 48 hs los macrófagos comienzan a constituir el tipo celular predominante.

La **activación de los macrófagos** está **mediada por citocinas como el IFN- γ (secretado por linfocitos T sensibilizados y por células NK: Natural Killer), por endotoxinas bacterianas y por otros mediadores como fibronectina**.

Como resultado de la activación de los macrófagos se produce **aumento de su tamaño, de su metabolismo, de la producción de sus enzimas lisosomales, de su capacidad de fagocitosis y aumento de la síntesis y liberación de otros productos biológicamente activos como: intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno, proteasas ácidas y neutras, plasminógeno, Factores de Complemento (C1 a C5), properdina, factores de la coagulación, citocinas (IL-1, FNT), factores quimiotácticos, factores de crecimiento (por ej. de fibroblastos y de angiogénesis)**. Estas sustancias sirven **para eliminar al agente agresor (sobre todo en organismos intracelulares) e iniciar el proceso de reparación; también ocasionan lesión tisular y fibrosis**. Además actúan como **células presentadoras de antígenos** procesando en su superficie a fragmentos antigénicos para así presentarlos a linfocitos.

Los macrófagos carecen de lactoferrina y de proteína catiónica bactericida.

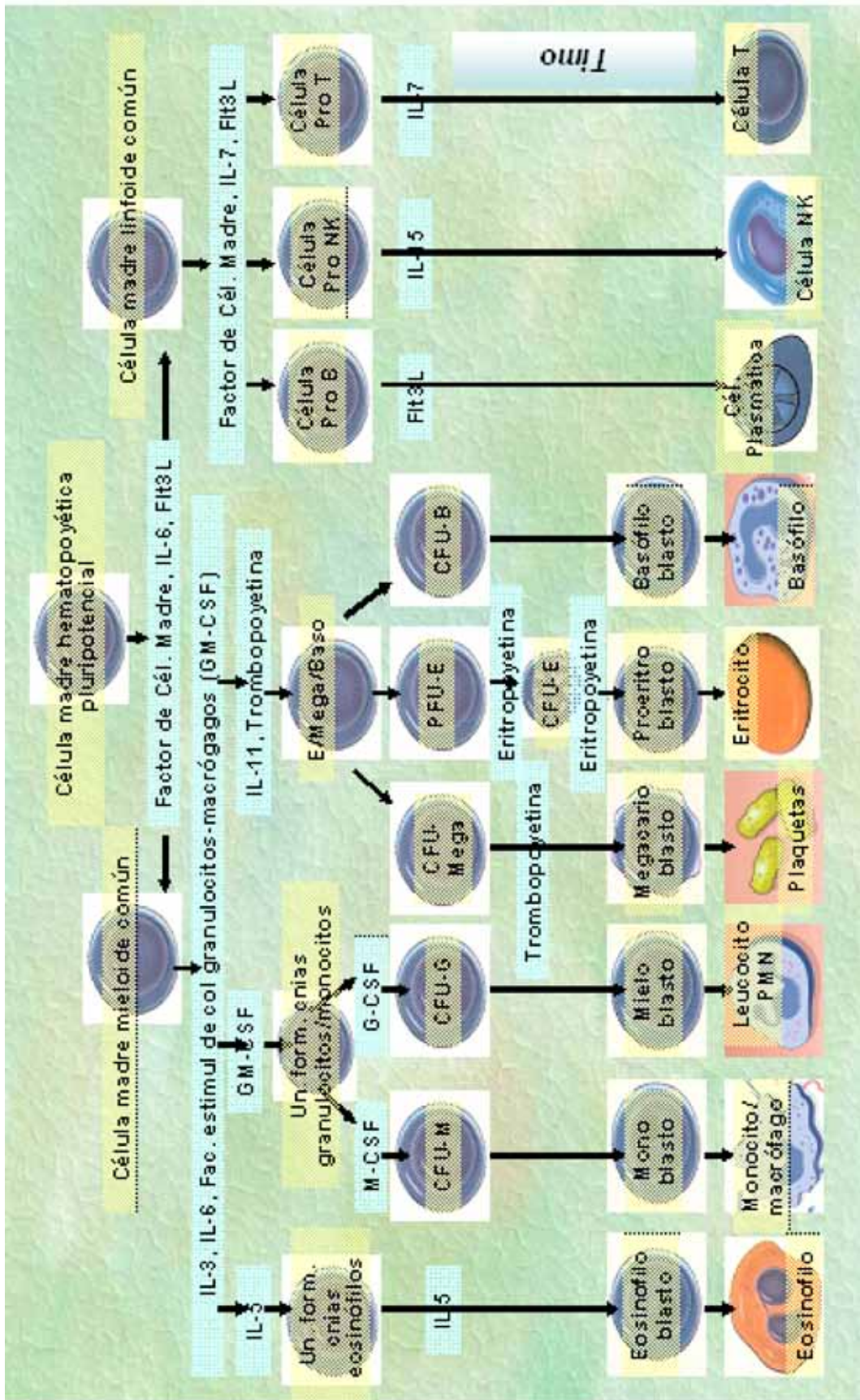
En la inflamación crónica los acúmulos de macrófagos persisten a consecuencia de:

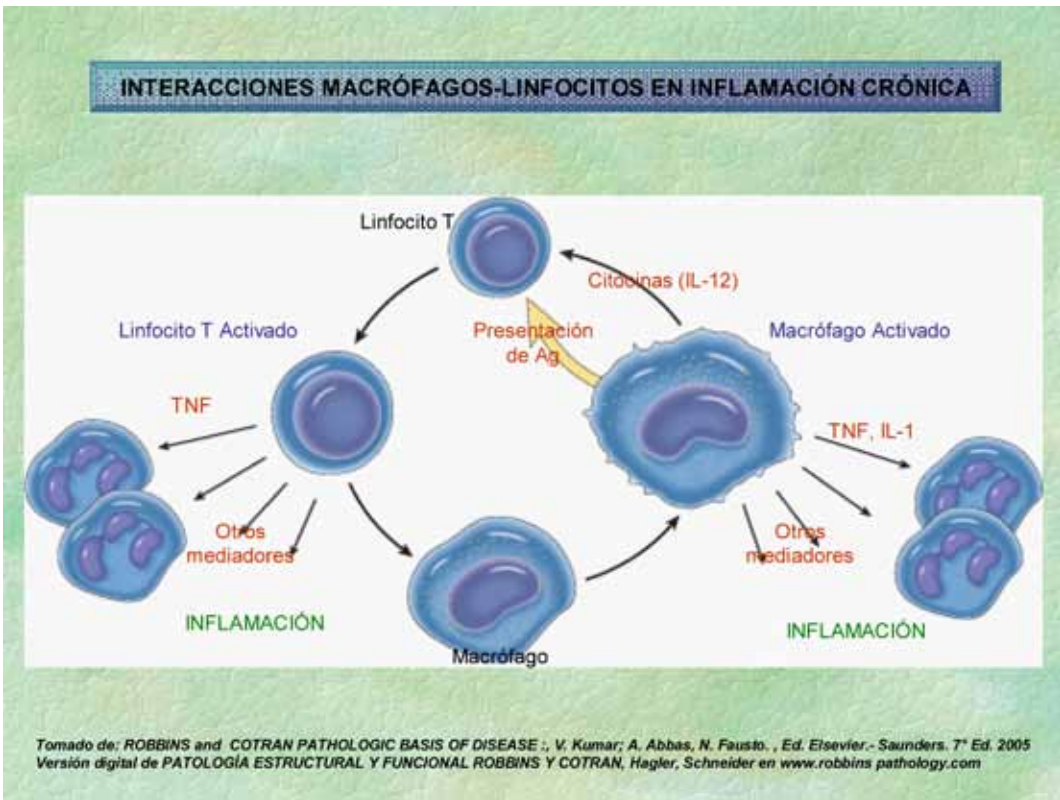
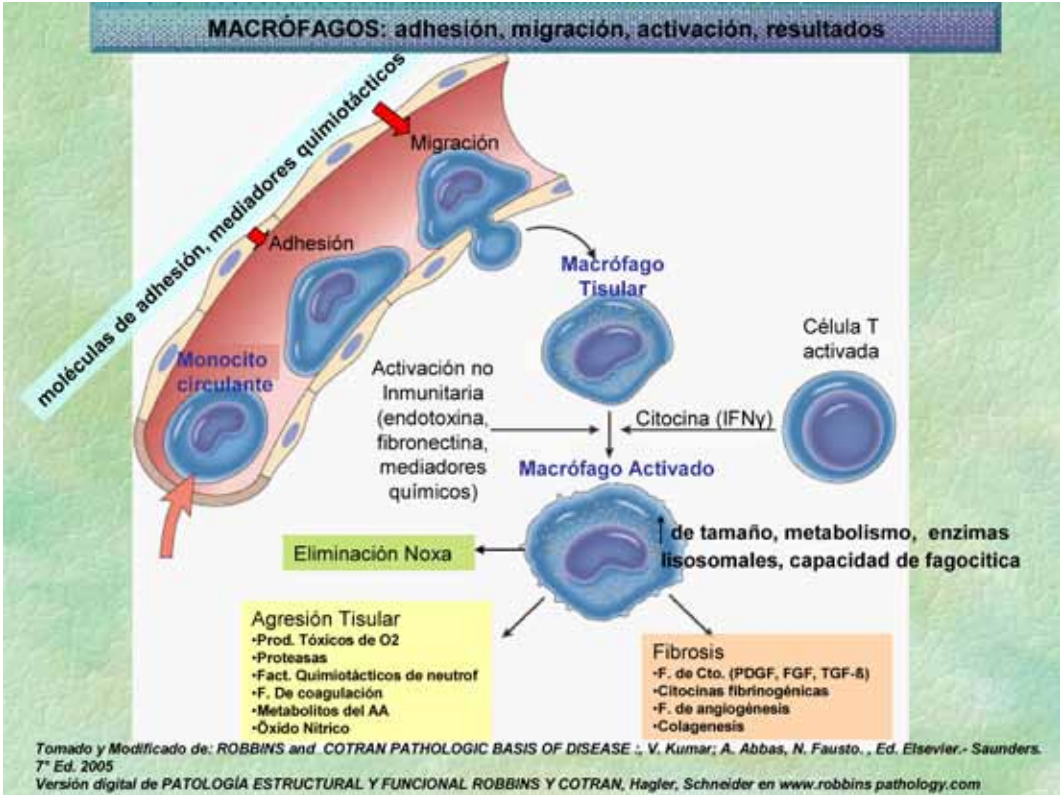
- **Reclutamiento de monocitos desde la circulación:** proceso en el que

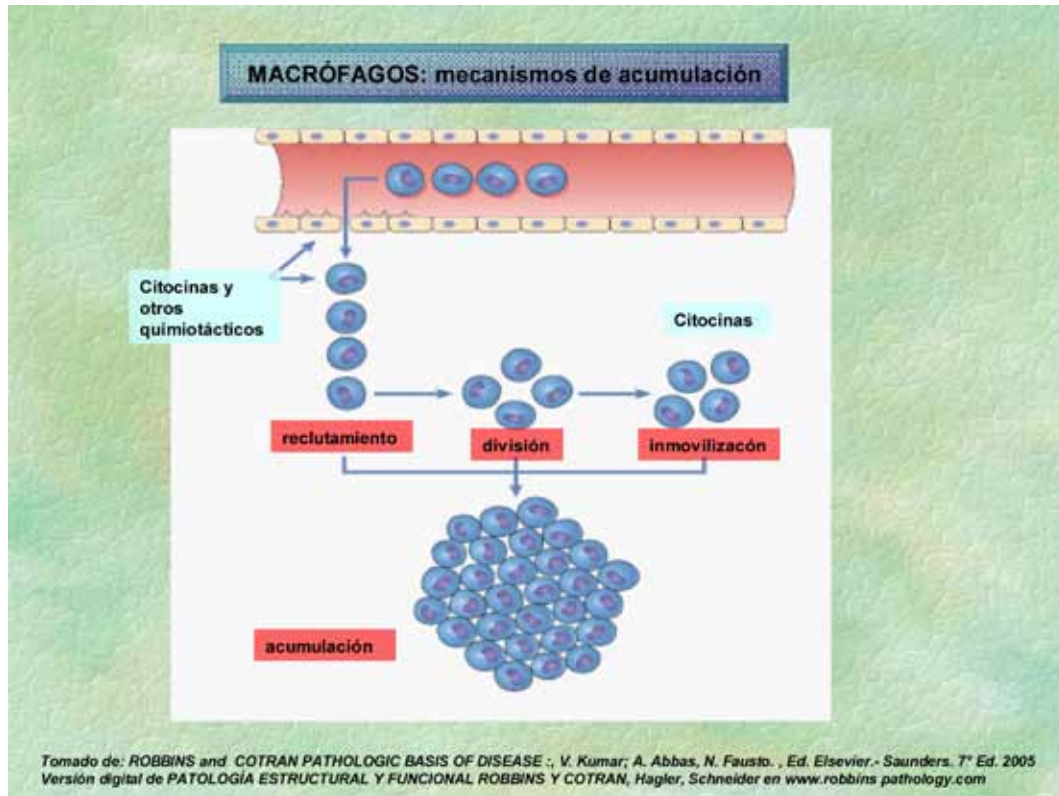
intervienen quimiocinas producidas por otros macrófagos activados, por linfocitos y por otras células (por ejemplo MCP-1), C5a, Fragmentos de degradación de colágeno, fibronectina, fibrinopéptidos y factores de crecimiento (Ej: Factor de Crecimiento derivado de plaquetas y factor de transformación de crecimiento β)

- ***Proliferación local de macrófagos***
- ***Inmovilización de los macrófagos que han llegado al sitio de agresión:*** producido por efecto de ciertas quimiocinas y lípidos oxidados (C5a, IL-8, PDGF, TGF β y otros)

Cuando se logra la eliminación de la noxa los macrófagos sufren apoptosis o son transportados por los linfáticos.





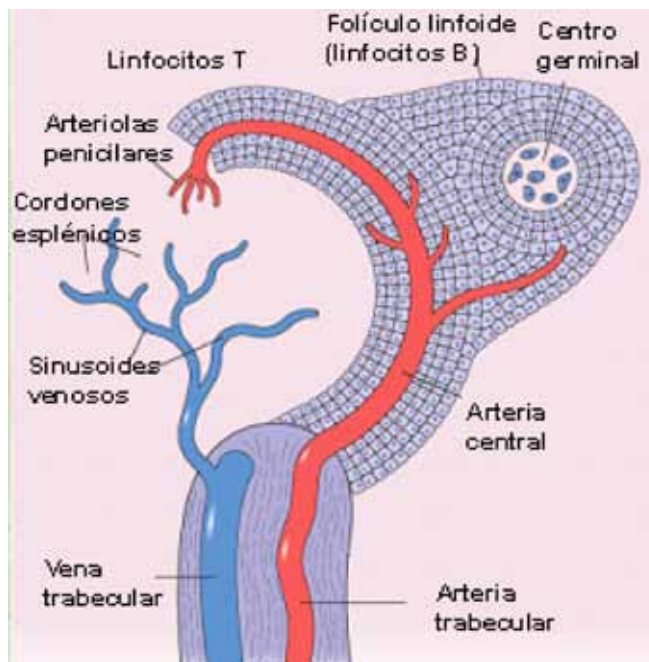
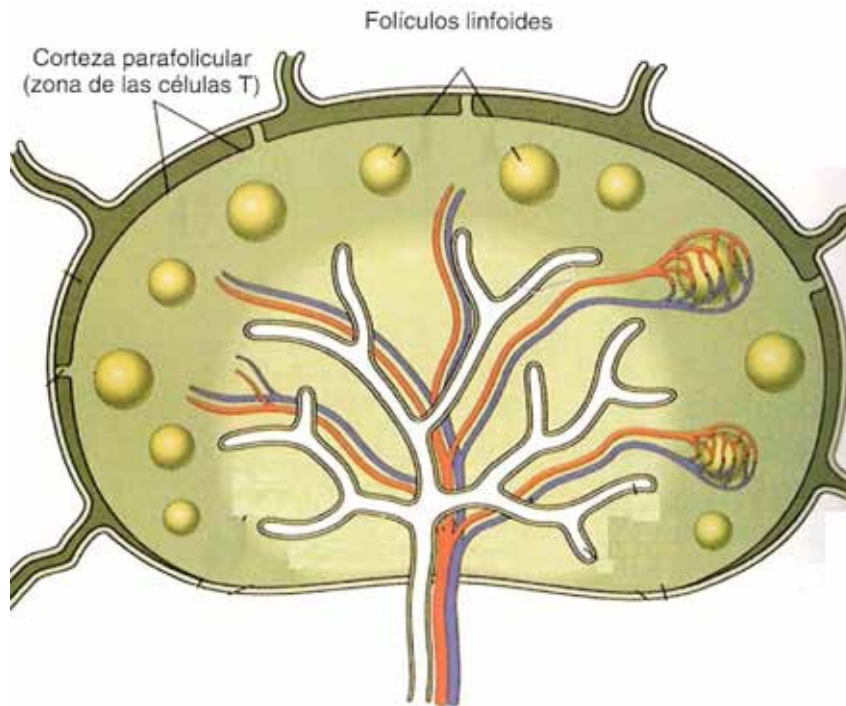


LINFOCITOS T:

Origen de los linfocitos T: se generan en timo a partir de precursores inmunitarios.

Sitios de distribución corporal: Los linfocitos T maduros vírgenes se encuentran en:

- Sangre (constituyen aproximadamente el 60 a 70% de los linfocitos circulantes).
- “Zonas de células T de órganos linfoides periféricos” como las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las capas periarteriolares de bazo. Estas localizaciones se deben a la producción local de quimiocinas que cumplen efecto quimiotácticos atrayentes para estos linfocitos.



Tomado y Modificado de: ROBBINS and COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE ;, V. Kumar; A. Abbas, N. Fausto. , Ed. Elsevier.- Saunders. 7° Ed. 2005

Versión digital de PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL ROBBINS Y COTRAN, Hagler, Schneider en www.robbins-pathology.com

Receptores de antígenos de los linfocitos T:

Cada célula T tiene una programación genética que le permite reconocer un Antígeno específico.

Cada célula T expresa receptores moleculares específicos para el Antígeno llamados Receptores de la Célula T (“TCR”). La diversidad de estos TCR está producida por el reordenamiento somático de los genes los codifican; cada célula somática tiene genes TCR en línea germinal; los reordenamientos de estos genes ocurren solamente en células T en su desarrollo en el timo.

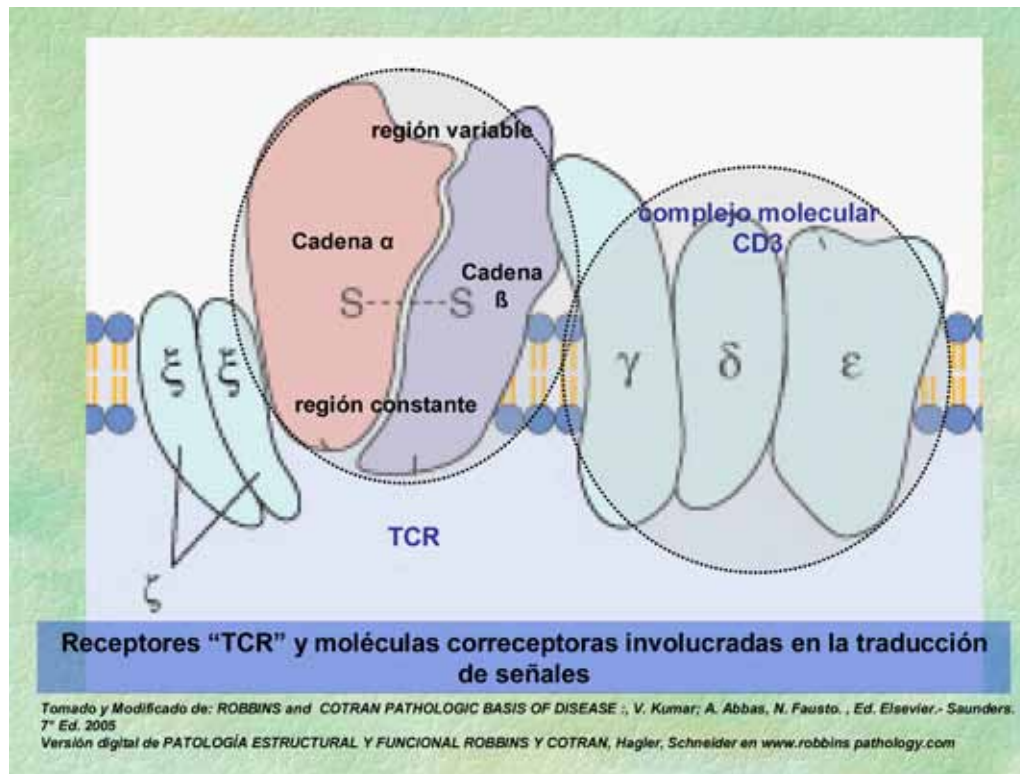
Como cada célula T tiene una redistribución única de DNA (de allí un único TCR) se pueden distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas) de las monoclonales (neoplásicas).

De acuerdo a la conformación de estos receptores TCR se reconocen los siguientes tipos de linfocitos T:

- ***Linfocitos T $\alpha\beta$*** : Es el tipo mayoritario de linfocitos T (aproximadamente 95% de ellos). Su TCR está formado por una cadena polipeptídica $\alpha\beta$ unida por sulfuro que tienen una región constante y una región variable (sitio de unión que liga al antígeno) de acuerdo al antígeno específico. Este tipo de TCR reconoce Antígenos expuestos mediante las Moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA). No pueden activarse por antígenos solubles (requieren de la presentación de antígenos procesados ligados a la membrana de las CPA y presentados por moléculas MHC para la inducción de la inmunidad celular).

El TCR se une por un lado a 3 moléculas (γ , δ y ϵ) que en conjunto conforman el complejo molecular CD3 y por otro lado se unen a un dímero de la cadena ζ ; ninguna de estas moléculas liga antígenos pero están implicadas en la trasducción de las señales después que el TCR se unió a antígeno.

- ***Linfocitos T $\gamma\delta$ o “células T $\gamma\delta$ ”***: en ellos el TCR está constituido por cadenas γ y δ . Son capaces de reconocer péptidos, lípidos y otras moléculas sin necesidad de ser presentados por proteínas del MHC. Este tipo de linfocitos tienden a ubicarse en superficies epiteliales de tracto respiratorio y gastrointestinal. No se conocen con exactitud sus funciones.
- ***“Células NK-T”***: expresan una diversidad muy limitada de TCR y tienen marcadores que no son expresados por las células citolíticas naturales (NK). Son capaces de reconocer glucolípidos presentados por moléculas CDI del MHC.



Otras moléculas expresadas en los linfocitos T:

Los linfocitos pueden expresar también otras moléculas accesorias: CD4, CD8, CD2, CD28 e integrinas.

Las moléculas CD4 y CD8 sirven como correceptores en la activación de la célula T y son necesarias para la activación del linfocito. Las poblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ que expresan CD4 no expresan CD8 y viceversa. Así encontramos:

- ***Linfocitos T CD4+***: corresponden a aproximadamente el 60% de las células T CD3 maduras. Las moléculas CD4 se unen a porciones de las moléculas MHC de clase II expresadas en las CPA al momento en que produce la unión de TCR al antígeno. Las células T colaboradoras (T helper) CD4+ **solo reconocen y responden a antígenos en contacto con moléculas MHC de clase II**
- ***Linfocitos T CD8+***: corresponden a aproximadamente el 30% de las células T. Las moléculas CD8 se unen a moléculas MHC de clase I. Así las células T citotóxicas CD8 **solo reconocen antígenos en asociación con moléculas MHC de clase I.**

Tipos de Señales de activación inmunológica de los linfocitos T:

Para poder activarse los linfocitos T necesitan 2 tipos de señales:

- ***Señal 1:*** generada por la **unión del antígeno (ligado al MHC) al TCR** y por la **unión de los correceptores CD4 o CD8 a las moléculas del MHC.**
- ***Señal 2:*** determinada por la **interacción de la molécula CD28 presente en la célula T con moléculas coestimuladoras presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos (moléculas B7-1 o CD80 y B7-1 o**

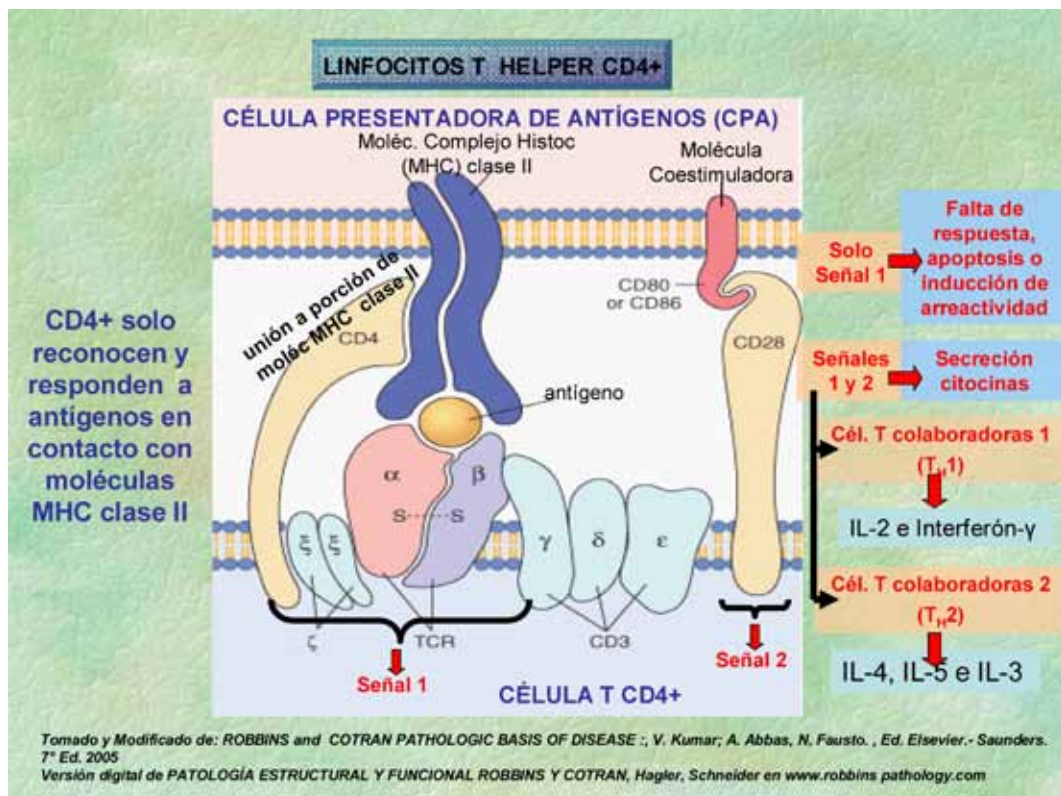
CD86). Si no existe esta señal las células T no responden, sufren apoptosis o se vuelven arreactivas.

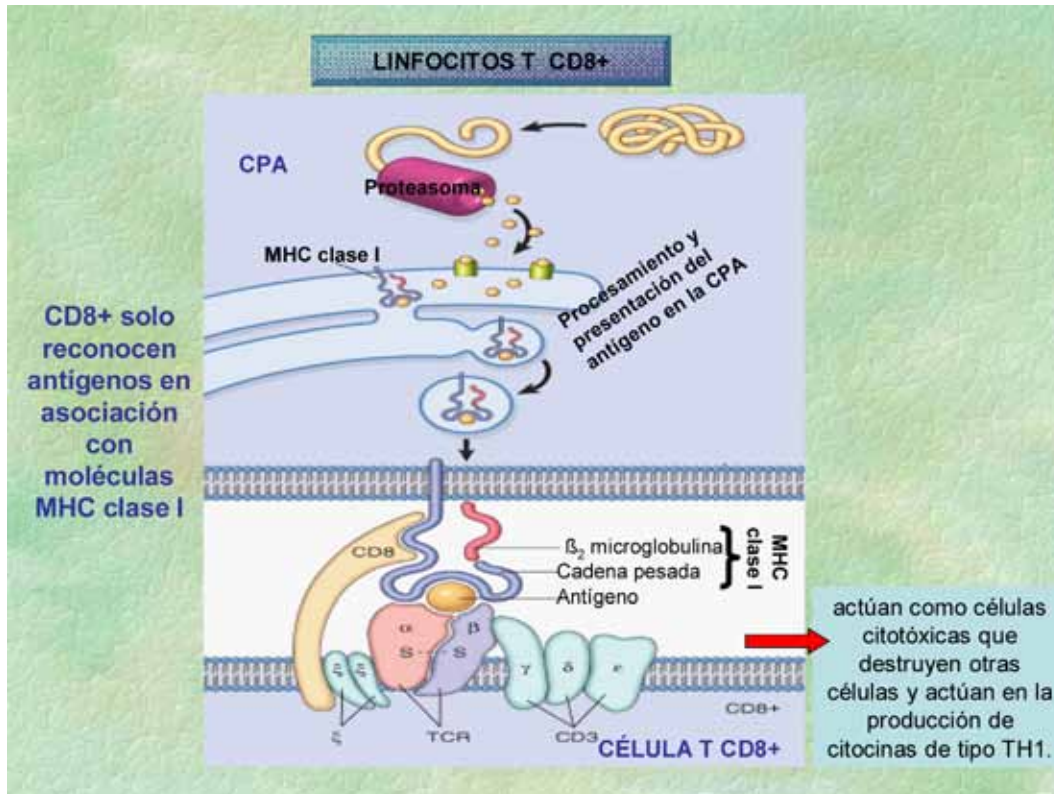
Cuando se producen las 2 señales los linfocitos T se activan para secretar citocinas.

Actividad de los linfocitos T:

Las células CD4+ y CD8 + inducen respuestas distintas:

- **Activación de células T CD4+:** al ser activadas secretan citocinas que influyen en la actividad de otras células del sistema inmunitario. Se conocen 2 subpoblaciones funcionalmente distintas de células CD4+ colaboradoras:
 - **células T colaboradoras 1 (T_H1)** que sintetizan y secretan IL-2 e Interferón-γ y facilitan la hipersensibilidad retardada, la activación de macrófagos, la síntesis de anticuerpos de opsonización y fijadores de complemento;
 - **células T colaboradoras 2 (T_H2)** que producen IL-4, IL-5 e IL-3 y favorecen la producción de otros anticuerpos (sobretudo IgE) y la activación de eosinófilos.
- **Las células T CD8+** actúan fundamentalmente como células citotóxicas que destruyen otras células y actúan en la producción de citocinas de tipo T_H1.

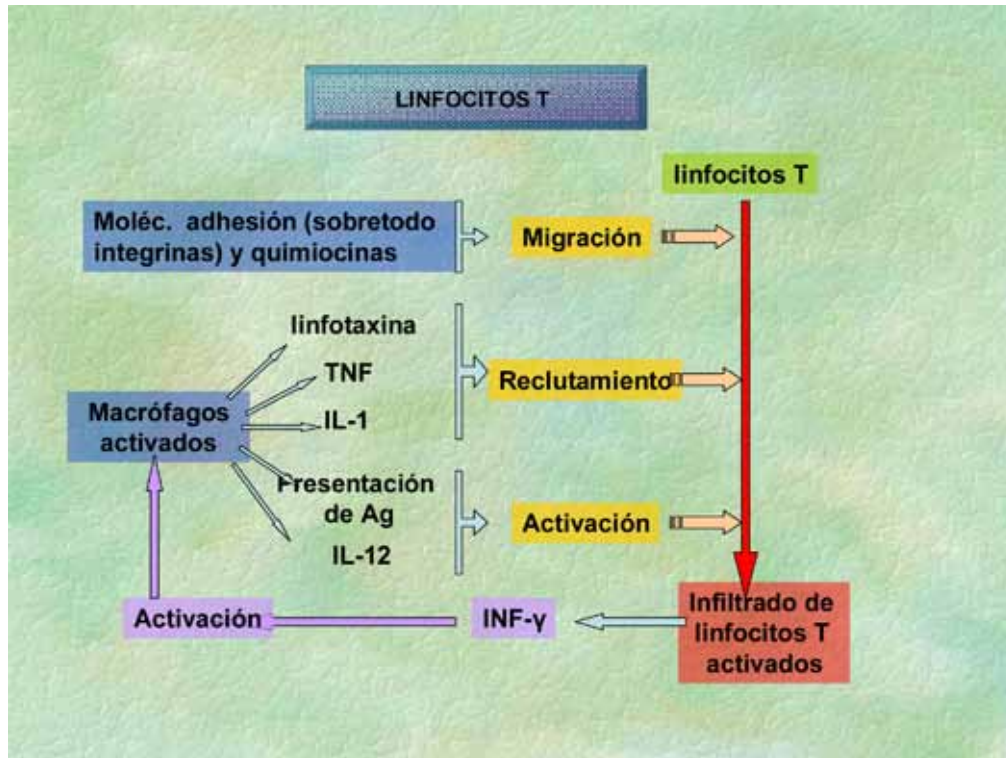




Los linfocitos T intervienen tanto en inflamaciones de origen inmunológicas como en aquellas que no lo son.

En su migración hacia el sitio de la lesión están involucradas moléculas de adhesión (sobre todo integrinas y sus ligandos) y quimiocinas. Los macrófagos activados son capaces de producir quimiocinas (como linfotaxina) y citocinas (como TNF e IL-1) que favorecen el reclutamiento de los linfocitos.

Además los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T y producen IL-12 y otras citocinas que estimulan la respuesta T. Los linfocitos T activados producen a su vez Interferón γ (IFN- γ) que es capaz de activar a macrófagos cerrando de esa forma un círculo de activaciones de "retroalimentación". Bajo la influencia de IL-2 las células T proliferan generando un gran número de linfocitos específicos para antígenos específicos: algunos de ellos se diferencian a células efectoras que intentan eliminar al antígeno y otros se transforman en células de memoria.



LINFOCITOS B-CÉLULAS PLASMÁTICAS:

Origen de los linfocitos B: se desarrollan a partir de precursores en la médula ósea.

Sitios de distribución corporal:

- Sangre (constituyen aproximadamente el 10 a 20% de los linfocitos circulantes).
- Tejidos linfoides: ganglios linfáticos (en folículos linfoides de la corteza), bazo (folículos de la pulpa blanca) y amígdalas. Se ubican en las zonas foliculares ya que expresan receptores para un tipo de quimiocina que se produce en estas zonas.
- Órganos extralinfoides como tracto gastrointestinal.

Receptores de antígenos de los linfocitos B:

Cada linfocito B presenta un Complejo Receptor de Antígenos formado por un Componente Fijador de Antígeno (IgM e IgD presentes en su superficie) y un heterodímero de proteínas transmembrana $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ (que no fijan el antígeno pero que cumplen, como el complejo CD3 de los linfocitos T, un papel importante en la trasducción de la señal).

Cada receptor tiene una única especificidad de antígeno derivada, en parte, del reordenamiento somático de los genes de las inmunoglobulinas.

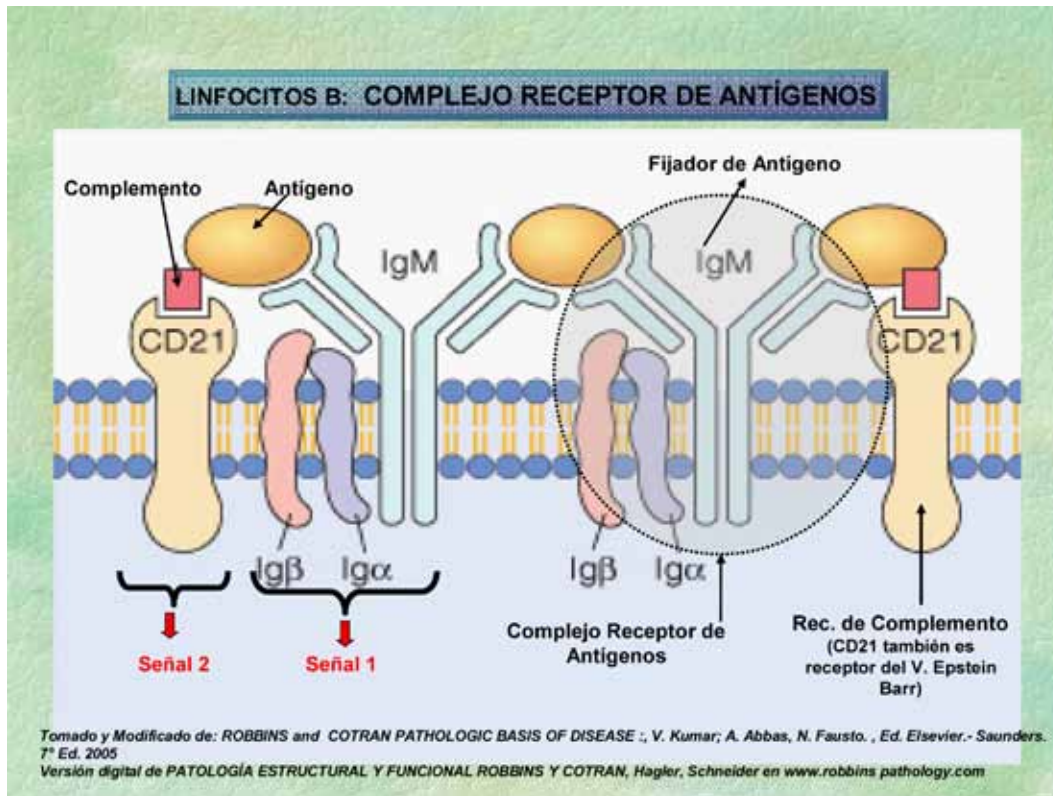
Otras moléculas expresadas en los linfocitos B:

Los linfocitos B también expresan otras moléculas esenciales en su función. Entre ellas:

- Receptores de complemento. El receptor 2 de complemento (CD21) también

es receptor del Virus de Epstein Barr (por ello este tipo de células es fácilmente infectada por este virus)

- Receptores de Fc y CD40.

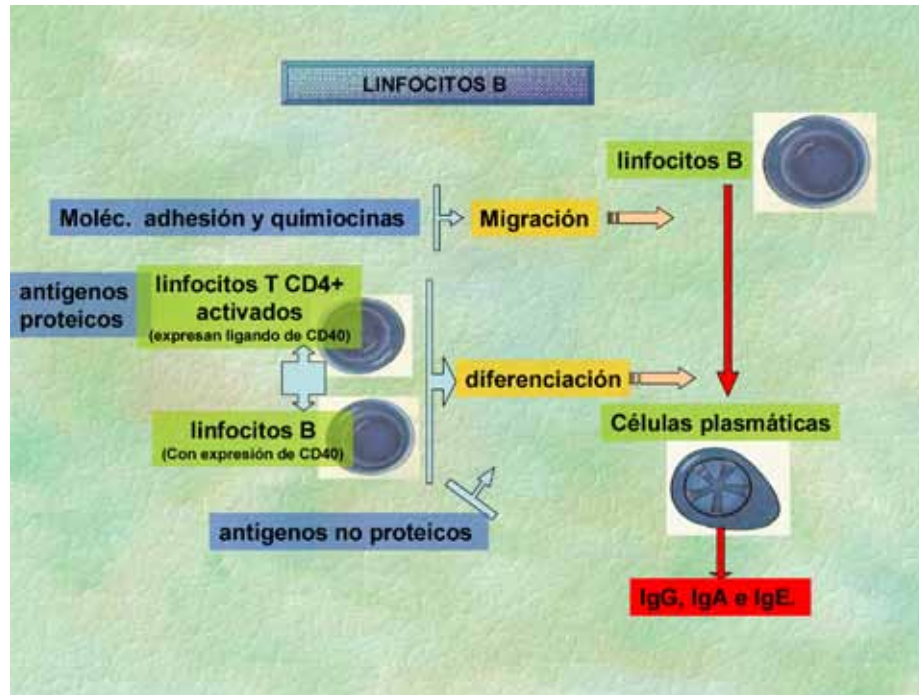


Actividad de los linfocitos B y Células Plasmáticas:

Quimioquinas y moléculas de adhesión permiten la migración de linfocitos B hacia el sitio de la lesión.

Los linfocitos B pueden ser activados por antígenos proteicos y no proteicos. La respuesta de las células B a antígenos proteicos requiere la colaboración de células T CD4+ activadas. Las células T CD4+ activadas expresan el ligando CD40 que se une al CD40 de la superficie de la célula B: esta interacción induce la maduración de la célula B. Tras la estimulación antigénica las células B se diferencian a células plasmáticas que segregan inmunoglobulinas IgG, IgA e IgE contra los antígenos persistentes o contra componentes alterados de los tejidos. La producción de distintas citocinas estimula a las células B para la producción de anticuerpos.

Las células plasmáticas residen en los órganos linfoides y en los tejidos mucosos; algunas pueden migrar a médula ósea e hígado y vivir durante años en estos tejidos.



EOSINÓFILOS:

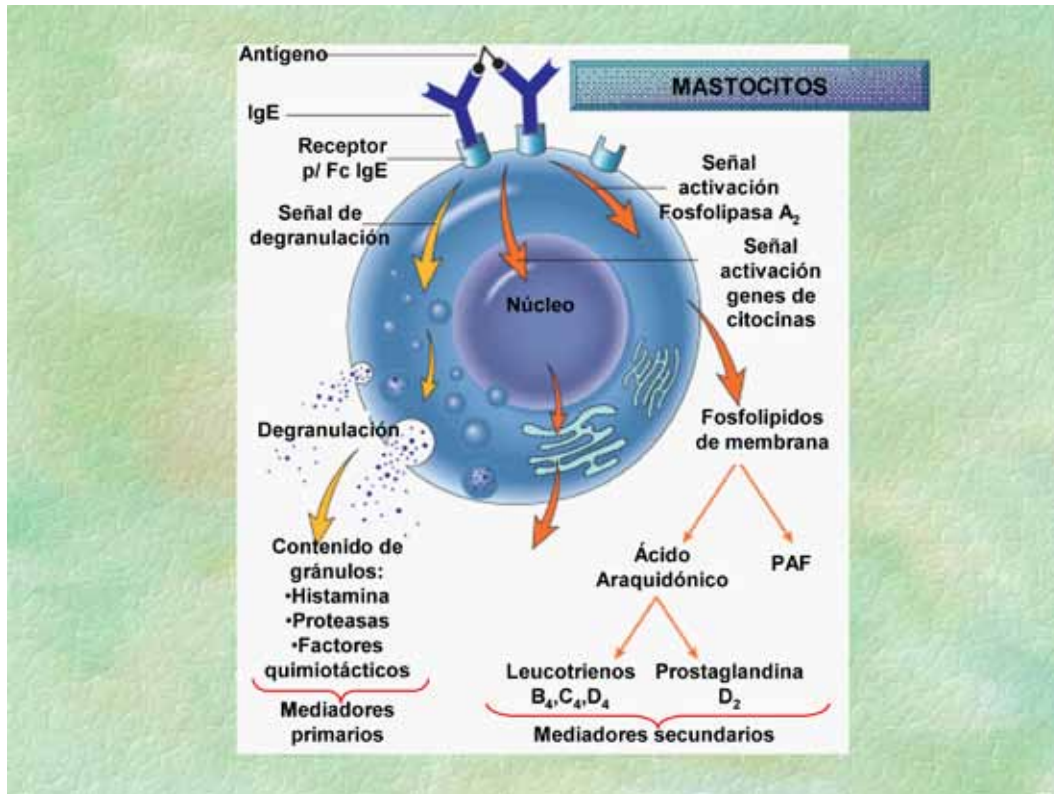
Abundan en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en infecciones parasitarias.

La quimiocina más importante en su reclutamiento es la eotaxina.

En sus gránulos presentan Proteína Básica Mayor (tóxica para parásitos pero también capaz de provocar lisis en células epiteliales), neurotoxina de eosinófilos y peroxidasa eosinofílica.

MASTOCITOS:

Participan tanto en inflamaciones agudas como crónicas. En su superficie expresan un receptor para la porción Fc de la IgE ("FCεRI"). La IgE unida al receptor es capaz de reconocer al antígeno induciendo la degranulación del mastocito y la consiguiente liberación de mediadores como histamina y productos del ácido araquidónico. Sus gránulos contienen también enzimas y proteoglicanos (heparina, condroitín sulfato)



NEUTRÓFILOS:

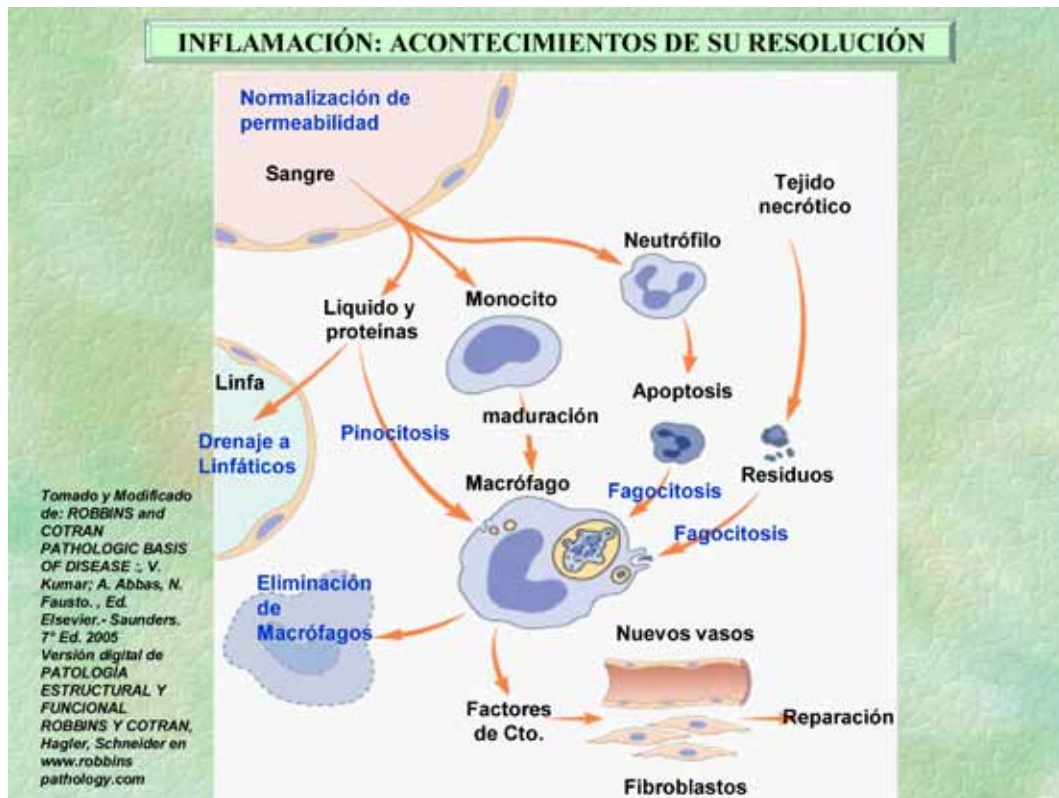
Si bien son característicos de la inflamación aguda también pueden manifestarse infiltrados de neutrófilos en las inflamaciones crónicas debido a la persistencia de microbios o debido al efecto de mediadores producidos por macrófagos y linfocitos.

Exudados neutrofilicos importantes pueden persistir varios meses (ej: osteomielitis).

INFLAMACIÓN: RESOLUCIÓN

La resolución del proceso inflamatorio involucra:

- la normalización de la permeabilidad vascular
- la disminución de los acúmulos líquidos y proteicos mediante el drenaje linfático y mediante pinocitos de los macrófagos
- la muerte por apoptosis de los neutrófilos con la fagocitosis de los cuerpos de apoptosis por parte de los macrófagos
- La fagocitosis de los residuos de material necrótico
- La regeneración y/o sustitución del tejido dañado



PATRONES MORFOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN

La morfología de las reacciones inflamatorias depende fundamentalmente de los cambios vasculares (y sus consecuencias) y de los cambios celulares que se presentan. En los procesos infecciosos las características histológicas de la respuesta inflamatoria está determinada por la interacción entre el microorganismo y el huésped. Un mismo microorganismo que en situaciones normales puede provocar una amplia respuesta leucocitaria puede producir rápida necrosis tisular y leve exudación leucocitaria en un paciente neutropénico.

Tal como se ha expresado con anterioridad la respuesta inflamatoria puede adoptar **patrones tisulares mas o menos estereotipados y parecidos entre si independientemente de la causa que desencadenó el proceso** (es decir **patrones “inespecíficos”**) o puede también adoptar patrones de reacción tisular que aparecen solo ante un **número restringido de causas permitiendo, a partir de la morfología reaccional, diferenciar estos procesos de otros** provocados por otro tipo de causas (**patrones “específicos”**).

Se a mencionado que todas las inflamaciones agudas son inespecíficas.

Las inflamaciones crónicas pueden presentar patrones inespecíficos y patrones específicos. El patrón específico por excelencia es la Inflamación Granulomatosa.

En ocasiones (aún en el grupo de las inflamaciones inespecíficas) el exudado, la proliferación de células hícticas o la necrosis en las superficies epiteliales adoptan características particulares. Basados en estas características esas inflamaciones re-

ciben distintas denominaciones, así podemos enumerar:

- **Patrones inflamatorios según el tipo de exudado o líquido predominante que se acumula:**
 - **Inflamaciones Serosas.**
 - **Inflamaciones Fibrinosas.**
 - **Inflamaciones Hemorrágicas.**
 - **Inflamaciones Catarrales.**
 - **Inflamaciones Pseudomembranosas.**
 - **Inflamaciones Supurativas o purulentas:**
 - Absceso.
 - Flemón.
 - Empiema.
 - **Inflamaciones Mixtas.**
- **Patrones inflamatorios según el tipo de defecto de superficie generado por la necrosis epitelial.**
 - **Úlceras**
 - **Exulceraciones**
- **Patrones morfológicos de acuerdo a la tipología de las células presentes.**
 - **Inflamación granulomatosa.**
 - **Inflamación citopática-citoproliferativa**

Inflamacion serosa

Caracterizada por la extravasación de **líquido acuoso, fluido, “ligero”, relativamente bajo en proteínas (transudado) derivado del suero** (como en el contenido de las ampollas por quemadura o en las vesículas o ampollas virales) **o de la producción secretora de las células mesenquimales que revisten la pleura, el pericardio o el peritoneo.**

Inflamacion fibrinosa

Propia de **inflamaciones con incrementos importantes de la permeabilidad vascular** (que permiten pasajes de gran cantidad de **moléculas de mayor tamaño, entre ellas fibrinógeno** capaz de transformarse en fibrina) **o bien en procesos que producen estímulos procoagulantes en el intersticio** (como es el caso de algunas células cancerosas). En los casos en que la fibrina no es eliminada se producen estímulos para el crecimiento de fibroblastos y de vasos sanguíneos provocándose formación de tejido cicatrizal el que puede fusionar o bloquear el espacio entre dos membranas. Estos acúmulos fibrinosos pueden presentarse en procesos inflamatorios que afectan a serosas como pericardio y la pleura. Como ejemplos pueden pericarditis fibrinosas que pueden aparecer a consecuencia de la **Fiebre Reumática** (“*pericarditis en pan y mantequilla*”), del Lupus Eritematoso Sistémico, del “Síndrome Urémico”, del Infarto de Miocardio o de la Irradiación Torácica.

Inflamación hemorrágica

Caracterizada por la presencia de **sangre en el líquido exudado**. Se puede encontrar este tipo de inflamación en situaciones tales como **infecciones bacterianas en pacientes con diátesis hemorrágicas, en infecciones tuberculosas, en traumatismos en la invasión de tejido por células neoplásicas malignas**.

Inflamación catarral

Caracterizada por el **acúmulo de los productos de células secretoras epitelios afectados por el proceso inflamatorio** (indica un tipo de exudado que se forma en membranas mucosas, caracterizado por un alto contenido de secreción mucosa).

Ejemplos: **inflamaciones catarrales del epitelio respiratorio, inflamación catarral apendicular**.

Inflamación pseudomembranosa

Caracterizado por la presencia de un **exudado mixto (fibrinosupurativo), coagulado, que forma una membrana o lámina superficial sobre un epitelio ulcerado por necrosis** (esta lámina solo simula ser un tejido pero no lo es); al desprenderse del tejido subyacente puede dejar un lecho hemorrágico importante. La producción de este tipo de pseudomembrana se observa ante la acción de las toxinas del *Corynebacterium diphtheriae*.

Inflamación supurativa (purulenta)

Caracterizada por la presencia de material purulento (“pus”). Favorecido por la presencia de gérmenes “piógenos”, aunque no necesariamente esta es la causa (ejemplo de inflamación purulenta no producida por gérmenes piógenos: inflamación purulenta a causa de aceite de trementina).

Pus: Exudado constituido por tejidos necróticos (con necrosis licuefactiva iniciada por inflamación) con presencia de leucocitos, piocitos (leucocitos con progresiva vacuolización, tumefacción de citoplasma y necrosis con cariorrexis), **detritus, otros restos celulares y eventualmente gérmenes**

De acuerdo a sus características y el tejido de localización de las colecciones purulentas se denominan:

- **Absceso:** Es el **acúmulo purulento localizado** (generalmente circunscrito por una pared fibroconectiva del huésped), **confinado en medio de un tejido, órgano o espacio cerrado**, Tiene **límites bastante definidos** y se ubica en **tejidos u órganos más o menos “macizos”**. Ejemplos: absceso hepático, absceso glúteo, absceso apendicular (ubicado en la pared del órgano), absceso pulmonar. Generalmente presentan una zona central de leucocitos y células

necróticas, y una zona periférica con leucocitos vitales rodeados por un tejido con vasos dilatados y proliferación fibroblástica

- **Flemón:** Es el **acúmulo purulento difuso en medio de un tejido, órgano o espacio cerrado, no tiene claramente definido sus límites**, y se ubica en **tejidos u órganos mas o menos “macizos”**. Ejemplos: flemón dentario, flemón en tejido muscular, en tejido celular subcutáneo, flemón apendicular (ubicado en la pared del órgano).
- **Empiema:** Es el **acúmulo purulento confinada en la cavidad un órgano hueco o entre las hojas de cavidades serosas**. Ejemplos: empiema pleural, empiema pericárdico, empiema apendicular (ubicado en la luz del apéndice), empiema vesicular.

En ocasiones estas nominaciones se usan en forma diferente a la aquí planteada (ej: es frecuente que se nominen como abscesos a las acumulaciones más o menos localizadas de material purulento ubicadas en cavidad peritoneal)

Inflamacion mixta

Caracterizada por la presencia de exudado con distintas combinaciones en su constitución (fibrinopurulentos, fibrinosanguinolentos, serosanguinolentos, mucopurulentos, etc.).

Úlcera

Defecto local o excavación (“solución de continuidad”) **en la superficie** de un órgano o tejido producido por el desprendimiento de tejido necrótico inflamatorio que **involucra al epitelio o mucosa y a la membrana basal subyacente**.

Exulceración

Se denomina de esta forma al **defecto o excavación en la superficie de un órgano o tejido que no involucra a la membrana basal subyacente**. La continuidad de la membrana basal permitirá (de no mediar otras circunstancias) la restitución ad integrum del epitelio lesionado.

Inflamacion citopática-citoproliferativa

Producidas generalmente por virus. Generalmente hay pocas células inflamatorias. Lesión caracterizada por necrosis celular o proliferación de células. Algunos virus pueden producir proliferación de células epiteliales (ej: HPV en el condiloma, poxvirus en el molusco contagioso), otros se replican y acumulan dentro de las células formando cuerpos de inclusión (herpes virus, adenovirus) u otros inducen fu-

sión de células que forman células multinucleadas (virus del sarampión o herpes)

Inflamación granulomatosa

Es el tipo de Inflamación específica por excelencia. Corresponde a un patrón distintivo de reacción inflamatoria crónica.

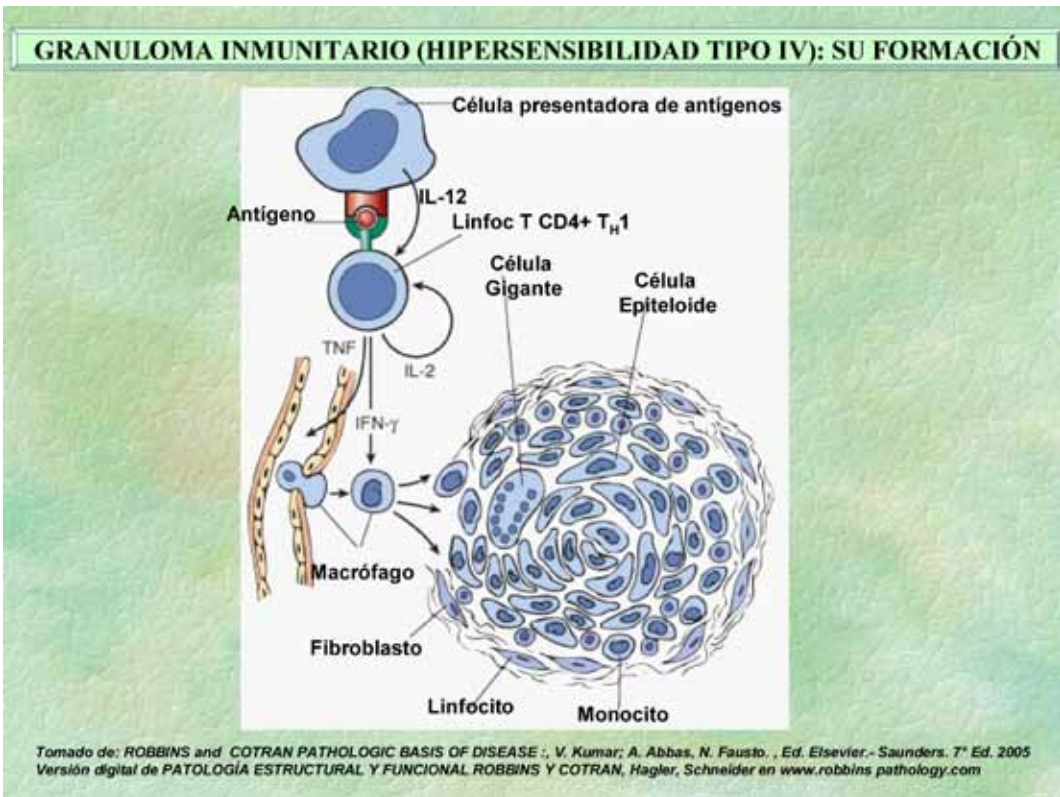
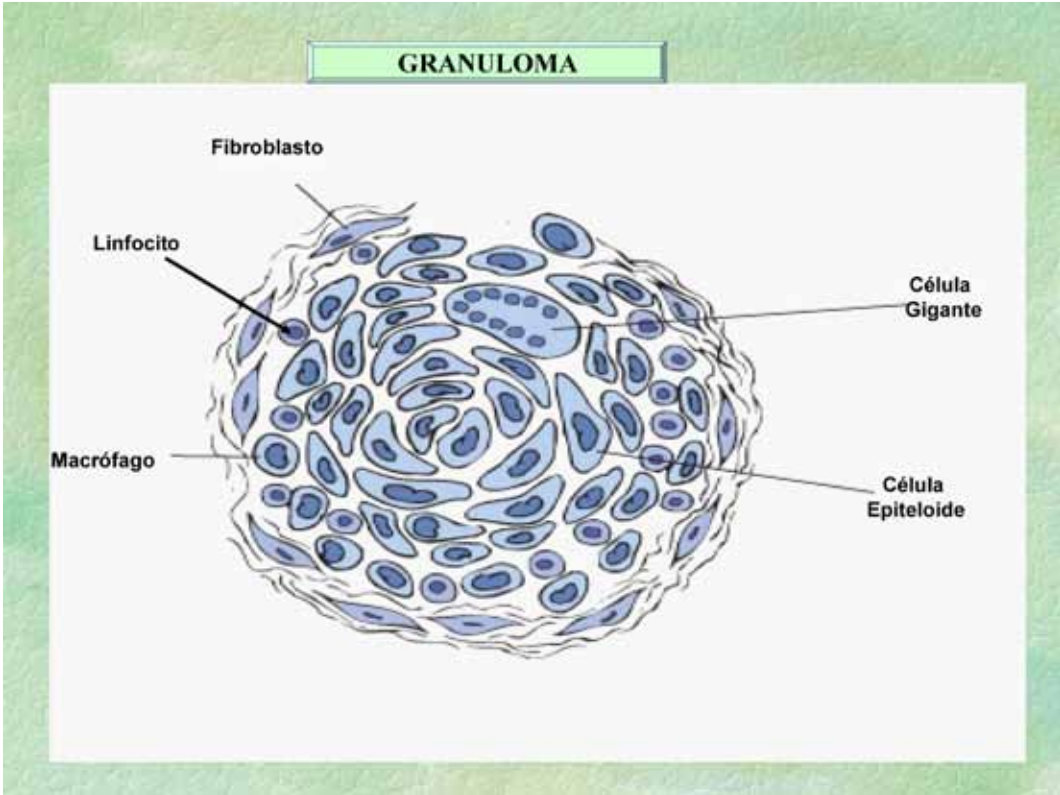
Se denomina **GRANULOMA** a un **foco de inflamación crónica** (de 1 a 2 milímetros de diámetro) formado por el agregado de **macrófagos activados y modificados** que desarrollan una **apariencia similar a la de las células epiteliales (“células epiteloideas”)** rodeado por un **collar de leucocitos mononucleares**, principalmente linfocitos y ocasionalmente células plasmáticas. La **célula característica es la célula epiteloide** que es un macrófago activado en el cual se produce aumento del tamaño de su citoplasma adquiriendo una tonalidad rosa pálida con las tinciones histológicas habituales.

Frecuentemente las células epiteloideas funden sus citoplasmas (representarían un sincicio) formando **células gigantes multinucleadas**. Los núcleos pueden estar dispuestos en la periferia celular (Células de Tipo Langhans) o al azar (células de Tipo Cuerpo Extraño).

El concepto de granuloma presentado aquí hace referencia a un patrón morfológico inflamatorio particular debiendo ser diferenciado del llamado “tejido de granulación” (que será estudiado los procesos de reparación tisular).

Los granulomas tienen dos orígenes fisiopatológicos distintos:

- Los **granulomas de cuerpo extraño**, provocados por cuerpos relativamente inertes, suficientemente grandes como para impedir la fagocitosis por un único macrófago; por lo que se forman células epiteloideas y gigantes que se superponen a la superficie y abarcan el cuerpo extraño sin presentar una respuesta inmunitaria particular.
- Los **granulomas inmunitarios**, que se producen por la **activación de una respuesta inmunitaria celular tipo IV**: los macrófagos ingieren el material extraño sin poder degradarlo adecuadamente, lo procesan y lo presentan a linfocitos T, una vez activados esos linfocitos T producen persistentemente citocinas capaces de activar a otros linfocitos e inducir (fundamentalmente a través de la producción de $\text{INF-}\gamma$) la transformación de los macrófagos en células epiteloideas y en células multinucleadas.



La respuesta granulomatosa se observa en un número limitado de afecciones. El prototipo de enfermedad granulomatosa es la tuberculosis.

Son enfermedades capaces de producir inflamaciones granulomatosas:

- Tuberculosis.
- Lepra.
- Goma Sifilítico.
- Enfermedad por Arañazo de Gato (“*Bartonella Henselae*”)
- Esquistosomiasis.
- Ciertas micosis (*Histoplasma Capsulatum*, *Blastomycosis*, *Criptococcus neoformans*, *Coccidioidis Immitis*).
- Silicosis.
- Beriliosis.
- Sarcoidosis.
- Cuerpos extraños: Hilo de sutura, Astillas, Implantes mamarios, Partículas de Talco, Injertos vasculares,
- Linfogramuloma Inguinal.
- Brucelosis.
- Reacciones ante lípidos Irritantes.

Algunos autores incluyen bajo la denominación de granulomas a nódulos con acúmulos de macrófagos aunque estos no hayan sufrido modificaciones epiteloideas (“granulomas de macrófagos jóvenes”). Bajo este concepto se podría incluir como granulomas a: los nódulos reumáticos y reumatoideos (en ocasiones hay células epiteloideas pero nunca multinucleadas), al Nódulo de Aschoff de la Fiebre Reumática (los macrófagos se transforman en Células de Anitschkow, a los granulomas de la Fiebre tifoidea (“tifoma”) y de la Listeriosis (“listeroma”).

VASOS Y GANGLIOS LINFÁTICOS EN LA INFLAMACIÓN

Se ha expresado ya que la inflamación corresponde a una respuesta tisular local ante la agresión y se han comentado las características generales de esta respuesta local. Sin embargo esta reacción tisular se acompaña también de modificaciones en otros sitios de la economía. Entre esas modificaciones a distancia, por lo general, la inflamación se acompaña de afectación de los vasos y ganglios linfáticos en los que drena territorialmente el sitio inflamado. Los vasos y ganglios linfáticos pasan a constituir de esa manera la segunda barrera de contención en la inflamación. Existen además patologías inflamatorias que afectan principalmente a los ganglios linfáticos.

Los vasos linfáticos están constituidos por un endotelio continuo, delgado, con uniones intercelulares laxas y una membrana basal muy delgada. La laxitud de las uniones permite que el líquido linfático establezca rápidos equilibrios con el líquido intersticial de manera tal que el líquido de edema pasa hacia el interior del vaso linfático. Pueden pasar también leucocitos, detritus celulares e incluso las noxas químicas o biológicas.

La afectación inflamatoria de los vasos linfáticos se denomina “LINFANGITIS”.

Es frecuente que se observen “líneas rojas” que parten desde el sitio inflamatorio local: corresponde a vasos linfáticos inflamados (la cultura popular considera erróneamente que “*si la línea roja llega al corazón la persona se muere*”).

La acumulación anormal de líquido intersticial en una zona afectada por oclusión del drenaje linfático se conoce como LINFEDEMA OBSTRUCTIVO. La persistencia de este tipo de edema conduce a incremento del tejido fibroso intersticial subcutáneo con induración y adquisición de un a “aspecto de piel de naranja”.

La rotura de vasos linfáticos obstruidos produce derrames linfáticos que, según el sitio, se denominan QUILOTÓRAX (en cavidad torácica), QUILOPERICARDIO (en cavidad pericárdica) y ASCITIS QUILOSA (en cavidad abdominal); generalmente se deben a obstrucciones por masas neoplásicas infiltrantes.

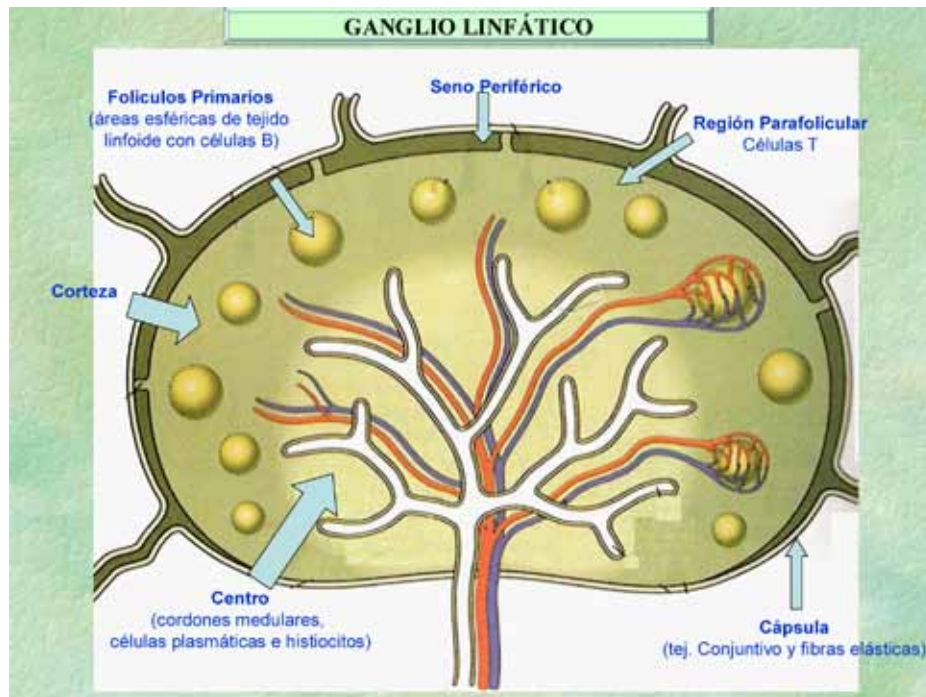
LINFADENITIS

CONCEPTO: Linfadenitis es la “**inflamación de los ganglios linfáticos**”. Terminología que suele ser sustituida por adenitis: adeno-- ἄδ-ήν/-ενος (gr. ‘glándula’) + -ítis (gr. ‘enfermedad’, ‘inflamación’) es decir “inflamación de las glándulas” (en general), particularmente usada para los ganglios linfáticos.

Al igual que todo proceso inflamatorio las linfadenitis podrán ser:

- a. **De acuerdo a su evolución y la característica de la respuesta celular/vascular**
 - **Linfadenitis Agudas:**
 - **Linfadenitis Crónicas:**
- b. **De acuerdo a su etiología:**
 - **Linfadenitis Infecciosas.**
 - **Linfadenitis no infecciosas**
- c. **Según las características reaccionales del tejido**
 - **Inflamaciones Inespecíficas.**
 - **Inflamaciones Específicas, con patrón granulomatoso.**

Las modificaciones inflamatorias en los ganglios linfáticos se harán evidentes según el componente inmunológico reaccional preferencial (linfocitos T, B o histiocitos) y la ubicación anatómica de estas células.



Las **inflamaciones agudas de los ganglios linfáticos** serán (como todo tipo de inflamación aguda) inespecíficas. La **LINFADENITIS AGUDA (INESPECÍFICA)** aparece como modificación reactiva ante la agresión de agentes microbianos o víricos, de productos tóxicos, restos celulares o de material extraño que llegan al ganglio a través de heridas o de la circulación linfática.

Estas adenitis pueden ser:

- **Localizadas** (cervicales, inguinales, axilares, mesentéricas, etc.): producidas a consecuencia del drenaje linfático de procesos tales como amigdalitis, inflamaciones dentarias, infecciones en miembros superiores o inferiores, procesos apendiculares o digestivos. Las linfaadenitis mesentéricas agudas pueden manifestarse como un cuadro clínico de Abdomen Agudo requiriendo entonces del correcto diagnóstico diferencial con otras afecciones capaces de producir un cuadro similar.
- **Generalizadas**: afectan a varios territorios ganglionares; pueden ser consecuencia (entre otras causas) de infecciones víricas sistémicas o de bacteriemias.

Las linfadenitis agudas se caracterizan por producir un estímulo reaccional del folículo linfoide con aparición de un centro germinativo folicular con múltiples mitosis y un infiltrado neutrofilico. Puede también aparecer necrosis y supuración capaz de involucrar a todo el ganglio.

Entre las **linfadenitis crónicas** encontraremos procesos inespecíficos y procesos específicos.

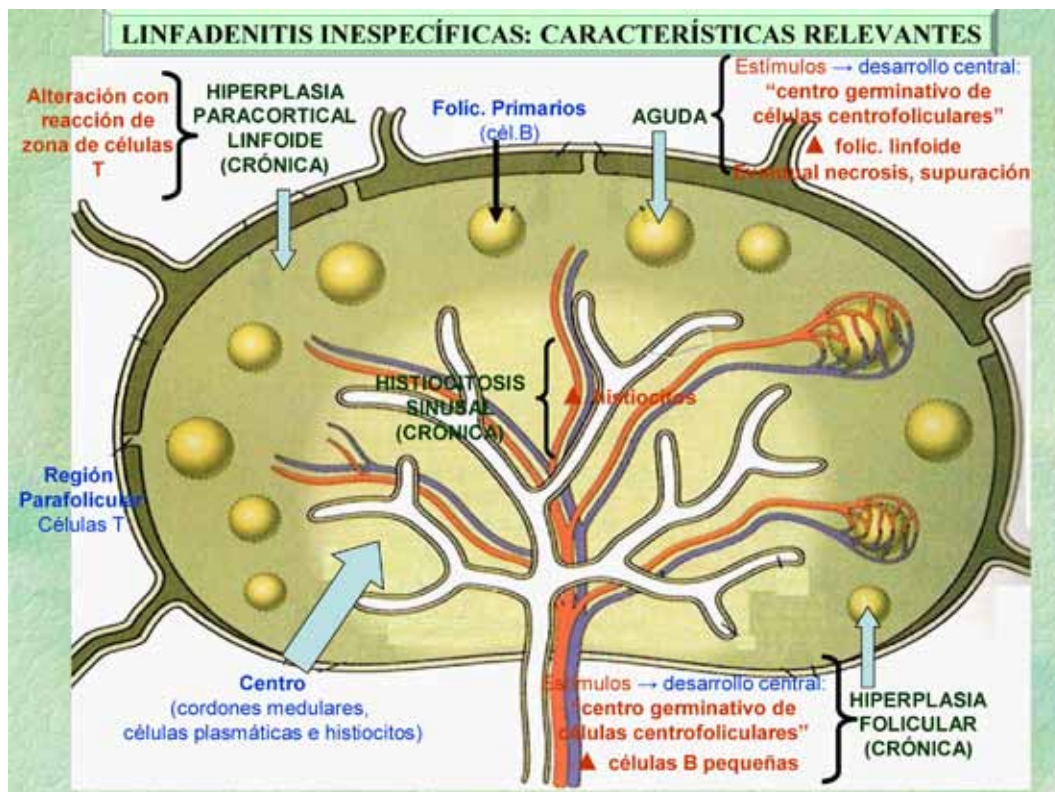
Las **LINFADENITIS CRÓNICAS INESPECÍFICAS** podrán manifestarse (según la noxa) como:

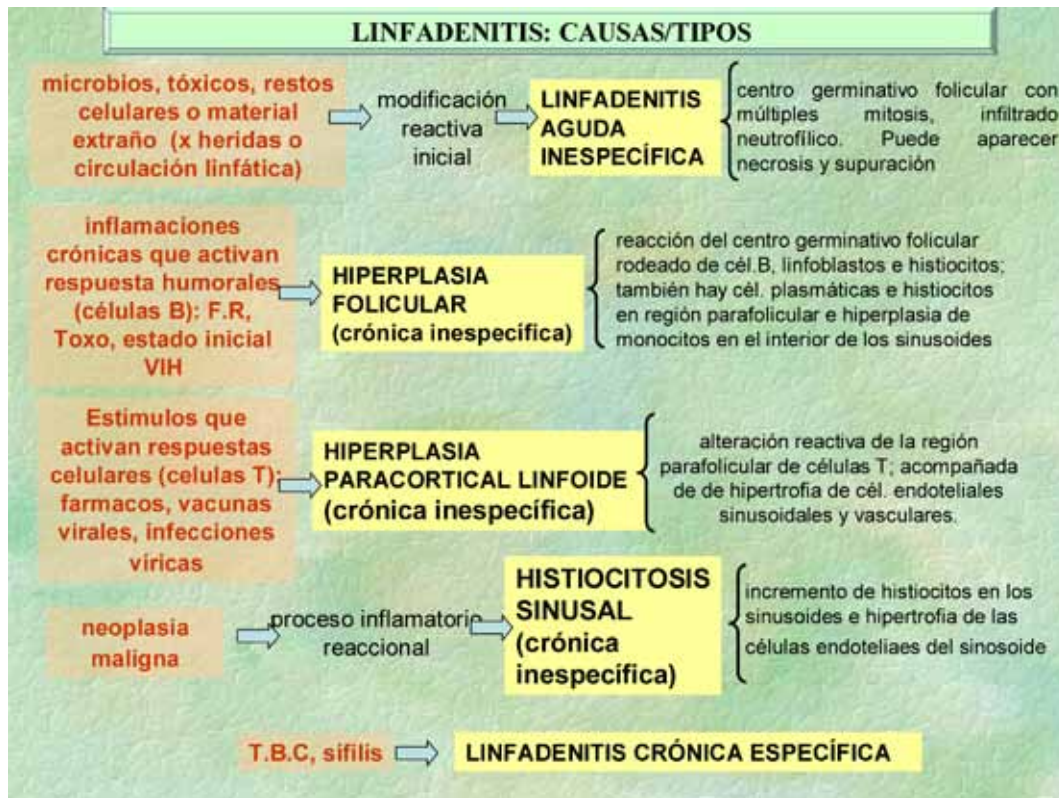
- **Hiperplasia Folicular**: Causada por inflamaciones crónicas que activan

linfocitos B (estímulos que activan respuestas humorales): Fiebre reumática, toxoplasmosis, estadios tempranos de infección por *V.I.H.* Se produce una reacción del centro germinativo folicular rodeado de células B pequeñas, linfoblastos e histiocitos; también se observan células plasmáticas e histiocitos en la región parafolicular e hiperplasia de monocitos en el interior de los sinusoides ganglionares.

- **Hiperplasia Paracortical Linfoide:** Causada por estímulos que desencadenan respuestas inmunes celulares tales como reacciones farmacológicas, vacunas virales e infecciones víricas. Caracterizada por una alteración reactiva de la región parafolicular de células T; se acompaña de hipertrofia de células endoteliales sinusoidales y vasculares.
- **Histiocitosis Sinusal:** Causada a consecuencia de un proceso inflamatorio reaccional ganglionar ante una neoplasia maligna en la zona de drenaje (produce aumento de tamaño ganglionar en la región de drenaje del tumor sin que necesariamente se haya producido una metástasis). Se caracteriza por incremento de histiocitos en los sinusoides e hipertrofia de las células endoteliales del sinusoide.

Entre las **LINFADENITIS CRÓNICAS ESPECÍFICAS** se puede nombrar a las linfadenitis granulomatosas de la tuberculosis y de la sífilis (se analizarán en el contexto de estas patologías).





EFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN: SÍNDROME SISTÉMICO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA (SSRI)

La respuesta local inflamatoria se acompaña también de modificaciones sistémicas que afectan a distintos sitios de la economía. Se acompaña de cambios endocrinos (aumento de glucocorticoides, hormona de crecimiento, glucagón y catecolaminas), metabólicos (aumento de la gluconeogénesis hepática, degradación de proteínas de origen muscular, producción de Proteínas de Fase Aguda como Proteína C reactiva, amiloide sérico A, etc).

Se conoce bajo el nombre de **SÍNDROME SISTÉMICO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA** al conjunto de manifestaciones sistémicas (signos y síntomas en distintos sitios de la economía) que se produce a consecuencia de una **reacción inflamatoria**. Este conjunto signosintomatológico es un cuadro compartido (en líneas generales) por todas las inflamaciones, es inespecífico y depende de las reacciones a distancia y sistémicas producidas a consecuencia del proceso inflamatorio.

MANIFESTACIONES DEL S.S.R.I.

Entre las manifestaciones que forman parte del Síndrome Sistémico de la Respuesta Inflamatoria (conocidas también como "*Respuesta de Fase Aguda*") se encuentran, por ejemplo: la **Hipotensión arterial**, el **aumento de la frecuencia del**

pulso, los escalofríos, la anorexia, la somnolencia, el malestar general y la aceleración en la degradación de las proteínas en el músculo esquelético.

Se realizará a continuación una descripción más detenida de las siguientes manifestaciones del S.S.R.I

- **la Fiebre**
- **la Reacción plasmática**
- **la Reacción Mielohematológica**

La incorporación del concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. (SRIS, consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, 1991) permitió zanjar discrepancias en las definiciones de sepsis y otros cuadros afines. Esta designación fue acuñada para señalar una respuesta clínica inespecífica frente a diferentes noxas (infección, trauma, quemaduras, reacciones inmunológicas, etc.) independiente de su causa.

Para el diagnóstico de SRIS se requiere cumplir con al menos dos de los siguientes criterios:

- 1°- *Temperatura > 38° ó < 36° C*
- 2°- *Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto*
- 3°- *Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / minuto o Pa CO₂ < 32mm Hg*
- 4°- *Leucocitos > 12.000/mm³ ó > 10% de formas inmaduras.*

Los conceptos diferenciales son:

- *Bacteremia: presencia de bacterias viables en la sangre.*
- *Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica provocada por una infección, independiente del tipo de germen (bacteria, virus, hongo o parásito), o de si éste se encuentra o no presente en la sangre.*
- *Shock Séptico: sepsis que cursa con hipotensión arterial, asociada a disfunción de órganos y elementos de hipoperfusión tisular (acidosis láctica, oliguria, alteración de conciencia, etc) en ausencia de otra causa conocida que explique dichas anomalías. Ver concepto de shock.*
- *Síndrome de disfunción multiorgánica (MODS): Corresponde a la alteración de la función de uno o más órganos o sistemas en un paciente agudamente enfermo, donde la homeostasis no puede ser mantenida sin efectuar alguna intervención.*

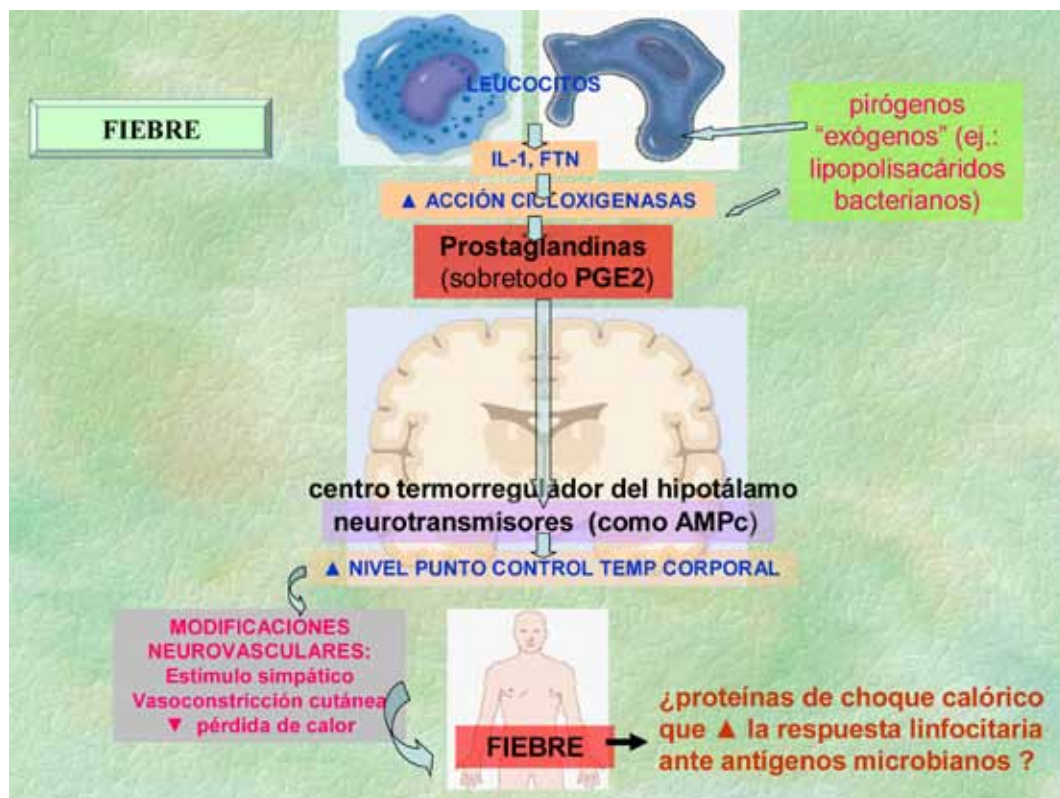
FIEBRE:

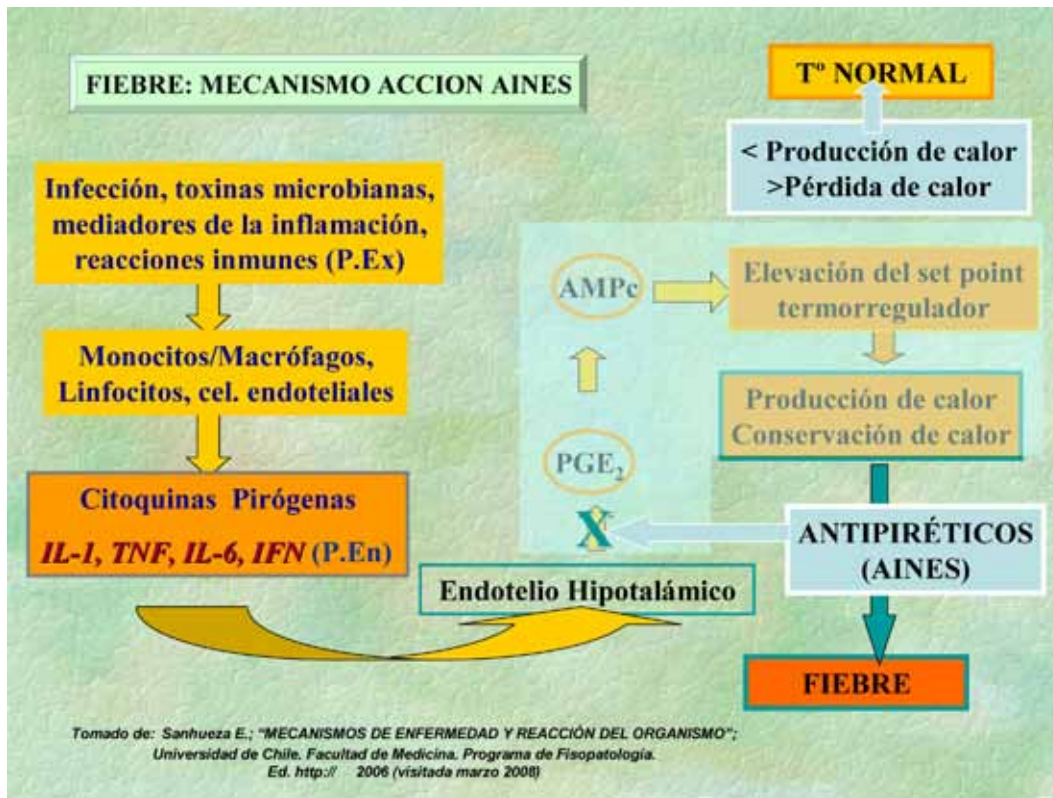
Citocinas inflamatorias como **IL-1** y **FTN** (pirógenos “endógenos”) liberados desde los leucocitos producen un incremento de la acción de las **ciclooxigenasas**; estas, al actuar sobre el **ácido araquidónico** (“activación de la vía de la ciclooxigenasa”), dan lugar a la producción de **prostaglandinas y tromboxanos**. El accionar de algunas prostaglandinas (sobretudo **PGE₂**) en el **centro termorregulador del hipotálamo** estimula la producción de ciertos **neurotransmisores (como AMPc)** que determinan el establecimiento en **un nivel superior al normal del punto de control de temperatura corporal**. Se genera entonces una respuesta endocrina y

vascular (estimulación simpática) que produce entre otros efectos redistribución del flujo sanguíneo por vasoconstricción cutánea, disminución de la pérdida de calor e incremento de la temperatura corporal con aparición de **FIEBRE** (temperatura corporal por encima de los rangos normales). Este síntoma se manifiesta, sobretodo (aunque no en forma excluyente), cuando el origen de la inflamación es infeccioso.

Además de los pirógenos endógenos descritos existen pirógenos “exógenos” (por ejemplo lipopolisacáridos bacterianos) capaces de provocar fiebre a través de la inducción para la producción de IL-1 y FTN o a través de otros mecanismos.

Probablemente el incremento de la temperatura corporal permitiría la aparición de “proteínas de choque calórico” las que darían lugar a un aumento de la respuesta linfocitaria ante antígenos microbianos.





REACCIÓN PLASMÁTICA:

Otro componente importante del SSRI es la aparición de una *“reacción plasmática”* caracterizada por un conjunto de modificaciones proteicas en el plasma. Estas modificaciones dependen de una modificación de la concentración plasmática de proteínas cuya síntesis se modifica (sobretudo a nivel hepático) como parte de la respuesta ante el estímulo inflamatorio (**“REACTANTES DE FASE AGUDA”**). Las **PROTEÍNAS DE FASE AGUDA** podrían definirse como un **grupo heterogéneo de proteínas plasmáticas cuya concentración se modifica en respuesta al estímulo inflamatorio**.

Algunos autores diferencian a estas proteínas en dos grandes grupos (no todos los autores mencionan esta diferenciación):

- Proteínas cuya concentración plasmática es superior al nivel basal: **proteínas o reactantes de fase aguda “positivas”**. Las principales son:
 - Proteína C reactiva (PCR): cuya producción hepática es estimulada sobretudo por **IL-6**; tiene función de **opsonina** y capacidad para producir **fijación de complemento**. Es capaz de opsonizar bacterias facilitando su fagocitosis, incrementar la actividad quimiotáctica y fagocítica de neutrófilos y macrófagos, incrementar la actividad de las células natural killer (NK) y la actividad tumoricida de los macrófagos e inactivar el factor activador de las plaquetas (PAF). Reconoce en el plasma la presencia de productos tóxicos liberados por los tejidos lesionados y unirse a ellos (tiene capacidad para unirse a lisofosfolípidos de membrana, cromatina, histonas y ribonucleoproteínas de pequeño tamaño) y eliminarlos o

facilitar su aclaramiento Sin embargo, es posible que la principal función in vivo de la PCR sea la activación del sistema del complemento por la vía clásica. Además estimula la síntesis de citocinas antiinflamatorias por parte de los macrófagos.

- Fibrinógeno: su producción hepática es estimulada por **IL-6**, su incremento plasmático favorece la **disposición en “pilas” de los eritrocitos** de manera tal que sedimentan mas rápidamente que los eritrocitos individuales (esto determina un **aumento del Volumen de Eritrosedimentación Globular**). Forma la matriz de fibrina, que limita la progresión del proceso inflamatorio y sirve para el anclaje de otras sustancias.
- Proteína Sérica Amiloide A (SAA): su producción hepática es estimulada por **IL-1** y **FTN**. Al igual que PCR tiene capacidad para **opsonizar** antígenos bacterianos y producir **fijación de complemento**. La SAA **sustituye a la apolipoproteína A** (es una apolipoproteína de pequeño tamaño) alterando el objetivo de las lipoproteínas de alta densidad desde células hepáticas a macrófagos, de esta manera los **macrófagos** pueden **utilizar las lipoproteínas de alta densidad como fuente de energía** (la SAA remodelaría a las lipoproteínas de alta densidad HDL3 actuando como señal para redirigirla de los hepatocitos a los macrófagos que podrían entonces fagocitar colesterol y restos lipídicos en los lugares de necrosis). Tal vez también produzca inhibición de la fiebre, inducción de PGE_2 mediada por **IL-1 β** y **TNF**, así como la activación del estallido respiratorio en los neutrófilos. Su producción excesiva y permanente puede generar amiloidosis secundaria, situación frecuente en los procesos inflamatorios crónicos (los depósitos en la amiloidosis secundaria están constituidos por la sustancia amiloide AA, cuyo precursor en el suero es precisamente la proteína SAA).
Otras proteínas de fase aguda “positivas” son:
- alfa 1- antitripsina: neutraliza la elastasa, también **neutraliza o inhibe la acción de** calicreína, trombina, plamina, factor XI y de proteasas liberadas desde leucocitos; induce la liberación de citocinas antiinflamatorias.
- alfa 1-antiquimiotripsina: antiproteasa que ejerce un efecto inhibitorio sobre la catepsina G (otra enzima proteolítica leucocitaria). La alfa-1-antitripsina y la alfa-1-antiquimiotripsina se depositan sobre las fibras elásticas controlando la remodelación del tejido conectivo.
- Haptoglobina: su incremento ocurre a consecuencia de la disminución de transferrina; fija la hemoglobina liberada en el foco inflamatorio.
- Glicoproteína ácida alfa-1 u orosomucoide: actúa en el transporte de hormonas o fármacos, interfiere la adhesión de los neutrófilos al endotelio y se fija sobre el colágeno favoreciendo el crecimiento de los fibroblastos.
- Ceruloplasmina: por incremento en la necesidad de cobre debido a la leucocitosis reactiva; ejerce acción antioxidante al poseer actividad superóxido dismutasa.
- Factores del complemento: ver mediadores químicos de la inflamación
- Proteínas cuya concentración plasmática disminuye: **proteínas o reactantes**

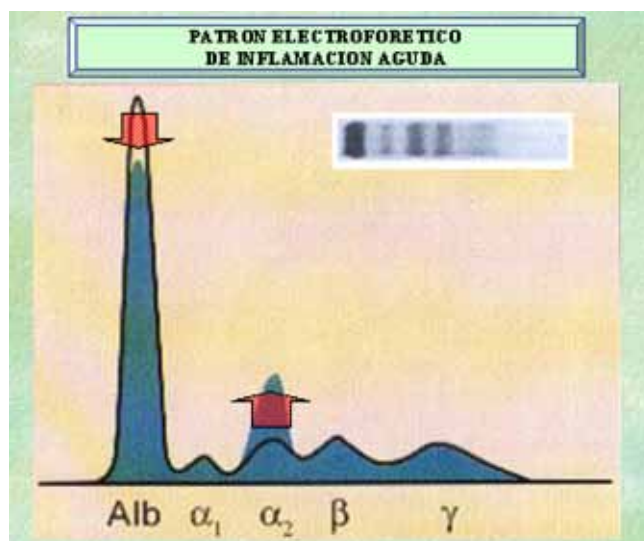
de fase aguda negativos (no todos los autores mencionan a este grupo como proteínas de fase aguda). Entre estas se encuentran:

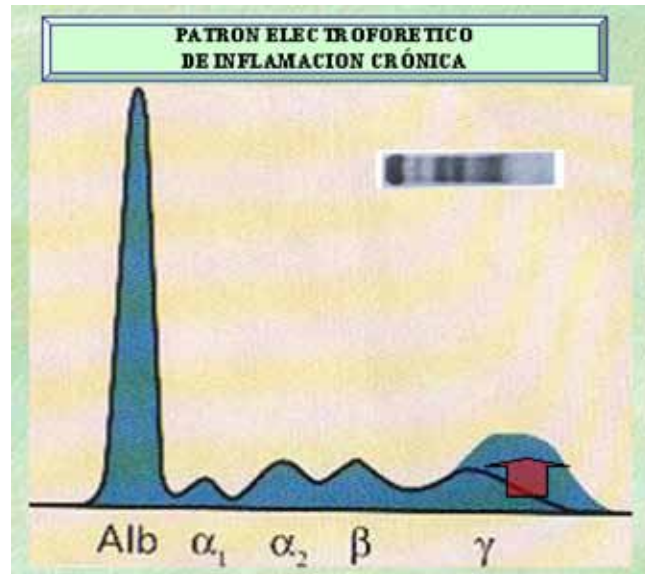
- Albúmina: por aumento del catabolismo y **Aumento de glucoproteínas**.
- Prealbúmina
- Apolipoproteína A1.
- Transferrina (por aumento catabólico)
- Fibronectina

Otras modificaciones que caracterizan a la reacción plasmática son:

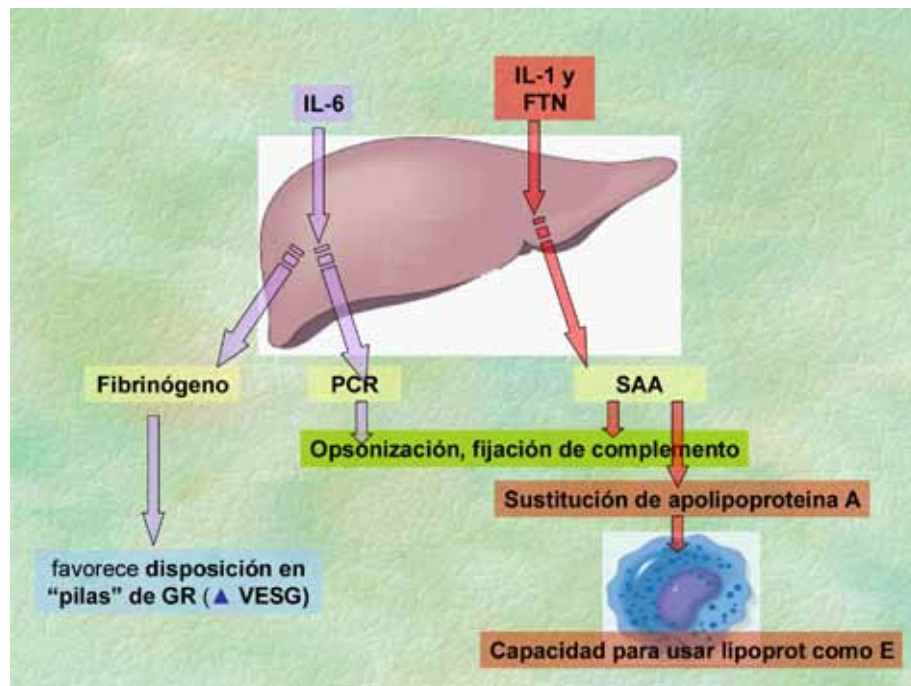
- **Disminución de las Proteínas Totales.**
- **Hiper alfa globulinemia** incremento moderado de alfa 1 globulina (sobretudo por aumento de glucoproteína ácida alfa 1 y alfa 1- antitripsina), y un importante incremento de alfa 2 globulina (sobretudo por incremento de haptoglobina, glucoproteína alfa 2, macroglobulina alfa 2 y ceruloplasmina)
- **Modificaciones de las gamma globulinas** (diferentes de acuerdo al momento evolutivo de la reacción inflamatoria y al tipo de respuesta inmune humoral).
- **Aumento del Factor VIII de la coagulación**
- **Aumento de la Velocidad de sedimentación globular (VSG o VESG) :** debidos aumento del fibrinógeno y de otros reactantes de fase aguda que disipan el efecto de repulsión entre los hematíes generado por las cargas negativas de su superficie.

El proteinograma permite comprobar la disminución de la albúmina y el aumento de las alfa globulinas, puesto que la mayor parte de las proteínas de fase aguda tienen movilidad electroforética alfa. Así la antitripsina, la antitripsina, la glucoproteína ácida u orosomucoide y la proteína SAA son alfa-1-globulinas. La ceruloplasmina y la haptoglobina se incluyen en las alfa-2-globulinas, y la transferrina y los factores del complemento en las betaglobulinas. La PCR migra en el grupo gamma en la electroforesis y puede formar una banda monoclonal independiente en pacientes que presenten una respuesta inmunitaria intensa.





La síntesis de las proteínas de fase aguda está regulada por varios tipos de sustancias. Las citocinas inflamatorias IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) y los glucocorticoides estimulan su síntesis, mientras que la insulina y otros factores de crecimiento la inhiben. El mecanismo por el que ejercen esta acción es diferente. Las citocinas actúan como estimuladores de la expresión de los genes de las proteínas de fase aguda y los glucocorticoides y los factores de crecimiento lo hacen como moduladores de la acción de estas citocinas.



Los reactantes de fase aguda participan (junto a otras sustancias) en la regulación fisiológica de la respuesta inflamatoria. Poseen capacidad para neutralizar al agente inflamatorio, limitan la progresión de la lesión tisular por su acción depuradora de los desechos celulares y productos tóxicos, y activan el proceso de reparación. Además muchos de ellos ejercen acción inmunomoduladora.

REACCIÓN MIELO-HEMATOLÓGICA:

El proceso inflamatorio induce también una repuesta que involucra a la médula ósea y a las células sanguíneas. De forma clásica se describe que el componente hematológico de esta reacción presenta las siguientes fases:

- **Fase de Lucha:** caracterizada por *leucocitosis neutrofílica, linfopenia y disminución o desaparición de eosinófilos; puede haber también “desviación hacia la izquierda” de la fórmula leucocitaria y aparición de granulaciones tóxicas.*
- **Fase de Dominio:** caracterizada por el *incremento de monocitos circulantes.*
- **Fase de Curación:** caracterizada por *linfocitosis y reaparición (o aumento) de los eosinófilos* en sangre periférica.

La modificación más relevante en la fase de lucha es el aumento del número de los leucocitos sanguíneos (**Leucocitosis**). La leucocitosis de origen inflamatorio ocurre **inicialmente** a consecuencia de una **liberación acelerada de células desde el contingente postmitótico en médula ósea** producido **por efecto de citocinas** (como **IL-1** y **FTN**). Este efecto se asocia a un incremento de **neutrófilos** inmaduros en sangre (“leucocitosis neutrofílica” con “desviación a la izquierda”). La **prolongación del cuadro** con la continuidad de la liberación de **IL-1**, **TNF** y otras citocinas desde el foco inflamatorio **estimula a las células del estroma y a células T de la médula ósea** para aumentar su **producción de Factores Estimulantes de Colonias (CSF)**. Los CSF **potencian la proliferación y diferenciación de precursores de granulocitos de la médula ósea** de manera tal que se mantiene o refuerza el incremento del número de neutrófilos en circulación.

La leucocitosis neutrofílica es la respuesta típica de la fase de lucha en cua-



ros inflamatorios causados por la mayoría de las infecciones bacterianas o en la inflamación secundaria a necrosis celular. Sin embargo esta reacción no ocurre en todas las circunstancias. Influyen también otros factores que pueden producir incremento de otro tipo de leucocitos: así por ejemplo la **IL-5 potencia el crecimiento, supervivencia y diferenciación de eosinófilos induciendo eosinofilia,** y la **IL-7 interviene en la linfopoyesis induciendo linfocitosis.** Entre los cuadros que no se caracterizan por leucocitosis neutrofilica encontramos:

- **Infecciones víricas** (como mononucleosis infecciosa, paperas, rubéola) o infección por *Bordetella pertussis* en las que se presenta leucocitosis por **linfocitosis** (con aumento en el número absoluto de linfocitos). La linfocitosis puede presentarse también ante **estímulos inmunológicos crónicos** como en tuberculosis y brucelosis.
- **Asma bronquial, fiebre del heno, pénfigo, dermatitis alérgica, otras inflamaciones con reacción inmunológicas de tipo I, infecciones parasitarias, reacciones farmacológicas** en las que por lo general se presenta **eosinofilia** (aumento del número absoluto de eosinófilos). La eosinofilia también puede manifestarse en la **Enfermedad de Hodgkin**, en algunos **Linfomas no Hodgkin**, en trastornos **colágeno-vasculares**, en **algunas vasculitis** y en la **enfermedad aterotromboembólica.**
- Algunas infecciones como **fiebre tifoidea, infecciones por virus, rickettsias, ciertos protozoos, dengue, Kala Azar o tuberculosis graves** se asocian a disminución de células blancas circulantes (**leucopenia**).
- **Infecciones neurotropas** (como tétanos), algunas **infecciones subagudas, algunos cuadros de tuberculosis graves y los primeros momentos de la inflamación** pueden que **no presenten leucocitosis (o que sea muy leve).**
- La leucocitosis como manifestación sistémica de los procesos inflamatorios **puede faltar en los extremos de la vida (niños y adultos).** De igual modo la respuesta puede no hacerse presente en **individuos con grave compromiso en su inmunocompetencia.**

En cuadros de **sepsis o en trastornos inflamatorios graves** la leucocitosis se puede acompañar de cambios morfológicos de los neutrófilos como por ejemplo la aparición de **granulaciones tóxicas** (bastos mas oscuros que los gránulos normales), **cuerpos de Döhle** (manchas de retículo endoplásmico dilatado) y **vacuolas citoplasmáticas.** En ocasiones el recuento leucocitario puede alcanzar elevaciones tan marcadas que, por su semejanza con los recuentos encontrados en las leucemias, se denominan “reacciones leucemoides”.

Las infecciones víricas agudas pueden inducir la aparición de linfocitos activados en sangre periférica (sobretudo en los niños) similares a células linfoides neoplásicas.

En afecciones crónicas graves pueden aparecer en sangre muchos granulocitos inmaduros simulando un cuadro de leucemia mielógena.

Los procesos inflamatorios crónicos se acompañan por lo general de anemia normocítica, normocrómica con hiposideremia y aumento del hierro reticular.

Además de la inflamación existen otros estados que inducen la aparición de un

recuento aumentado de leucocitos en sangre periférica (incluso pueden ocurrir **desviaciones hacia la izquierda** como ocurre en algunos casos de **acidosis diabética o urémica**, incluso pueden ocurrir aparición en sangre de **mielocitos** como en algunos casos de **intoxicación plúmbica**).

Este recuento depende:

- Del pool de células precursoras en médula ósea. El incremento de estos precursores y su paso a sangre incrementan el recuento leucocitario en sangre periférica. Esta situación es observable en infecciones o inflamaciones crónicas, en tumores y en trastornos mieloproliferativos. El pool mielóide neutrófilico en médula está formado por células maduras y formas ligeramente inmaduras (neutrófilos “en banda”).
- Del pool de almacenamiento mielóide y linfóide de médula ósea, circulación y tejidos periféricos y de la liberación de leucocitos desde estos compartimientos hacia la circulación (incrementos de esta liberación aumentan el conteo leucocitario en sangre, este mecanismo de producción de leucocitosis se observa en infecciones agudas y en cuadros de hipoxia).
- De la proporción de leucocitos adheridas a las paredes de los vasos sanguíneos o “compartimento de marginación” (una disminución de la marginación leucocitaria puede incrementar el conteo en las muestras en sangre periférica, esta situación se observa ante el ejercicio físico o ante estímulos con adrenalina).
- De la extravasación de células desde sangre hacia los tejidos (disminuciones de este proceso pueden incrementar el recuento, situación que aparece por efecto de los glucocorticoides).

LEUCOCITOSIS NEUTRÓFILA en la INFLAMACIÓN Y OTRAS CAUSAS	MECANISMO GENERAL DE PRODUCCIÓN
ENDOTOXEMIA, INFECCIÓN AGUDA, HIPOXIA	▲ LIBERACIÓN DE RESERVAS MEDULARES
EJERCICIO, ADRENALINA	▼ MARGINACIÓN
GLUCOCORTICIDES	▼ EXTRAVASACIÓN HACIA LOS TEJIDOS
INFECCIÓN O INFLAMACIÓN CRÓNICA, TUMORES, TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS, LITIO	▲ NÚMERO DE PRECURSORES MEDULARES

DISTINTO TIPO DE LEUCOCITOSIS Y SUS PROBABLES CAUSAS	
NEUTROFILIA	Infecciones bacterianas agudas, inflamación estéril por necrosis
ÉOSINOFILIA	Trastornos alérgicos (asma, fiebre del heno, pénfigo, dermatitis alérgica), infecciones parasitarias, Sind. de Löfller, reacciones farmacológicas (clorpromacina, sulfonamidas), enteritis eosinofílica, enf. de Hodgkin, algunos linfomas no Hodgkin, trastornos colágeno-vasculares (P.A.N, fascitis eosinofílica), algunas vasculitis, enfermedad aterotromboembólica, micosis (aspergilosis, criptococosis),
BASOFILIA	Rara, generalmente indica enfermedades mieloproliferativas (ej: leucemia mielóide crónica)
MONOCITOSIS	Mononucleosis Infecciosa, infecciones crónicas (ej: TBC), endocarditis bacteriana, brucelosis, rickettsiosis, paludismo, enfermedades colágeno-vasculares (ej: LES), artritis reumatoidea, enfermedades inflamatorias intestinales (ej: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
LINFOCITOSIS	Estímulos inmunológicos crónicas (ej: TBC, Bruselosis), infecciones víricas agudas (hepatitis, mononucleosis, citomegalovirus, etc), infección por <i>Bordetella pertussis</i>

El progreso de las modificaciones hematológicas desde la fase de lucha hacia las siguientes fases depende de la evolución del cuadro y de la capacidad de respuesta del huésped, pudiendo no seguir el patrón clásicamente descrito. Su estudio permite realizar evaluaciones pronósticas. Como ejemplos de cuadros evolutivos diferentes puede citarse que :

- Un cuadro con leucocitosis con neutrofilia creciente al inicio de un proceso inflamatorio puede ser la manifestación de una buena respuesta medular e inmunológica por parte del individuo afectado.
- La aparición de hiperleucocitosis con elevado número de leucocitos “en banda” pone de manifiesto un estado inflamatorio severo pero con cierto grado de capacidad de respuesta en el individuo y posibilidades de recuperación.
- Una proporción de neutrófilos en banda menor que la de formas más jóvenes con una proporción de ambas mayor que la de segmentados pone de manifiesto un cuadro muy grave.
- Cuadros evolutivos con descensos de la leucocitosis acompañados de incrementos en la desviación a la izquierda son indicadores de pronóstico desfavorable.

REACCIÓN MIELO-HEMATOLÓGICA: VARIETADES EN SU EVOLUCIÓN, PROBABLES SIGNIFICADOS	
Manifestación hematológica	Probable significado clínico
▲ LEUCOCITOSIS Y NEUTRÓFILIA EN MOMENTOS INICIALES DEL PROCESO	buena respuesta medular e inmunológica
▲ ▲ ▲ ▲ LEUCOCITOSIS CON ▲ NÚMERO DE LEUCOCITOS “EN BANDA”	estado severo, con cierta capacidad de respuesta
PROPORCIÓN DE NEUTRÓFILOS EN BANDA < QUE FORMAS MÁS JÓVENES; PROPORCIÓN DE AMBOS > QUE SEGMENTADOS	cuadro muy grave
▼ DE LEUCOCITOSIS CON ▲ EN DESVIACIÓN A LA IZQUIERDA	pronóstico desfavorable

EL LABORATORIO BIOQUÍMICO CLÍNICO EN LA INFLAMACIÓN: EVIDENCIAS EN LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Más allá de la utilidad del laboratorio en la investigación (que permite reconocer los mecanismos bioquímicos subyacentes en los procesos inflamatorios, investigar y desarrollar terapéuticas antiinflamatorias, etc) el laboratorio de bioquímica clínica tiene (en función de los procesos inflamatorios) utilidad fundamental en la práctica clínica cotidiana. Su utilidad se basa principalmente en:

- Apoyar el diagnóstico de “organicidad del proceso”: es decir permitir aseverar la existencia de un proceso orgánico inflamatorio subyacente. Esto es necesario, sobretodo, en cuadros clínicos en que, sin existir cuadro orgánico inflamatorio de base, existen signos o síntomas que (por sus características) requieren de un correcto diagnóstico diferencial.
- Apoyar la evaluación pronóstica del caso clínico.
- Inferir probables causas del proceso inflamatorio.

Las principales determinaciones analíticas que permiten estas valoraciones han sido descritas en el marco del estudio de las reacciones plasmáticas y mielohematológicas correspondientes al Síndrome Sistémico de la Respuesta Inflamatoria. El estudiante avanzado de la carrera de bioquímica se encuentra ampliamente familiarizado con el estudio detallado de estos componentes; por tal razón aquí solo se describieron escuetamente algunos de los conocimientos más relevantes al respecto.

Otros estudios (como la determinación de los distintos componentes del complemento u otros) permiten valorar el funcionamiento de cada uno de estos sistemas en particular llegando incluso al diagnóstico de déficit genéticos de determinados elementos imprescindibles para una respuesta adecuada.

Se puede agregar que la valoración de las concentraciones de citocinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-8) permite valorar la magnitud de la reacción.

NOMENCLATURA

La nomenclatura actual utiliza el sufijo “itis” para denominar a los estados inflamatorios.

Corresponde a un viejo sufijo: del femenino -itis [gr., ‘enfermedad’, ‘inflamación’] que se utilizó en medicina antigua para ‘*enfermedad que afecta a*’, en la nomenclatura moderna casi siempre significa ‘inflamación’ (hay términos con terminación “itis” cuyo significado no es “inflamación”, por ejemplo ascitis)

REPARACIÓN DEL TEJIDO DAÑADO: REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN

CONCEPTOS GENERALES: REPARACIÓN TISULAR, REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN

Las noxas que afectan a los tejidos pueden generar la muerte celular a causa de su propio efecto o a causa del efecto secundario de la inflamación que desencadenan. Desde el inicio de la respuesta inflamatoria se inician también una serie de mecanismos que intentan resolver este defecto tisular (“mecanismos de reparación de los tejidos”).

La **REPARACIÓN** puede considerarse entonces como la **serie de fenómenos en virtud** de los cuales el organismo **corrige el daño producido** por la lesión local

con reparación y reposición (de las células muertas o dañadas) por células y tejido sano.

La **REPARACIÓN** puede involucrar los siguientes mecanismos:

- **REGENERACIÓN PARENQUIMATOSA: sustitución de las células parenquimatosas nativas lesionadas por células parenquimatosas del mismo tipo** (es decir reposición de las células parenquimatosas muertas por células de características similares),
- **CICATRIZACIÓN O SUSTITUCIÓN POR TEJIDO CONECTIVO: Sustitución del tejido lesionado por un tejido distinto** al original (un estroma de tejido conectivo determinado por la proliferación de tejido **fibroblástico**: “**CICATRIZ**”),
- **MIXTO: conformada por proporciones variables de los dos procesos** (también denominada en alguna bibliografía como “**CURACIÓN**”).

REGENERACIÓN PARENQUIMATOSA

La regeneración parenquimatosa (sustitución del tejido lesionado por células parenquimatosas del mismo tipo) requiere de dos aspectos fundamentales:

- Que el tejido afectado presente **capacidad para regenerar células parenquimatosas** idénticas a las lesionadas.
- Un **andamio de tejido conectivo intacto**. Para la regeneración ordenada del tejido es necesario el sustento adecuado del tejido conectivo subyacente (“al modo de los cimientos para lograr la adecuada disposición de ladrillos en la construcción de una pared”). En el caso de la piel y las mucosas es necesaria la presencia intacta de la membrana basal, en otros casos (por ejemplo hepatocitos) el tejido conectivo que cumple funciones similares. La regeneración parenquimatosa que se produce sobre un tejido conectivo dañado no podrá disponerse de manera idéntica a la del tejido normal

Como se ha analizado en la guía de estudio correspondiente a la Unidad temática II (“Adaptaciones celulares...Crecimiento y diferenciación celular...etc.”) la multiplicación celular del tejido parenquimatoso a regenerarse depende, entre otros aspectos, de la capacidad **regenerativa celular** (según sean **tejidos lábiles, estables o permanentes**), del grado de **diferenciación celular del tejido**, del **pasaje** de las células a través de las distintas **fases del ciclo celular** y de la acción de **factores de crecimiento**. Esto diferenciará a tejidos que tienen capacidad de regeneración parenquimatosa y tejidos sin esta capacidad (o con capacidad restringida)

Si el tejido tiene capacidades suficientes la regeneración celular se producirá desde los bordes locales en que las células permanecen viables. Si la regeneración permite la sustitución total del área lesionada por tejido parenquimatoso idéntico al preexistente se habla de *REPARACIÓN AD INTEGRUM*, para ello se requiere de la indemnidad del “andamio” conectivo subyacente.

Recordaremos algunos aspectos de la matriz extracelular (MEC) y de la relación célula matriz:

La MEC es secretada localmente por los fibroblastos y en algunos tejidos como cartílago o hueso es secretada por células especializadas (condroblastos, osteoblastos). Entre sus funciones se pueden citar:

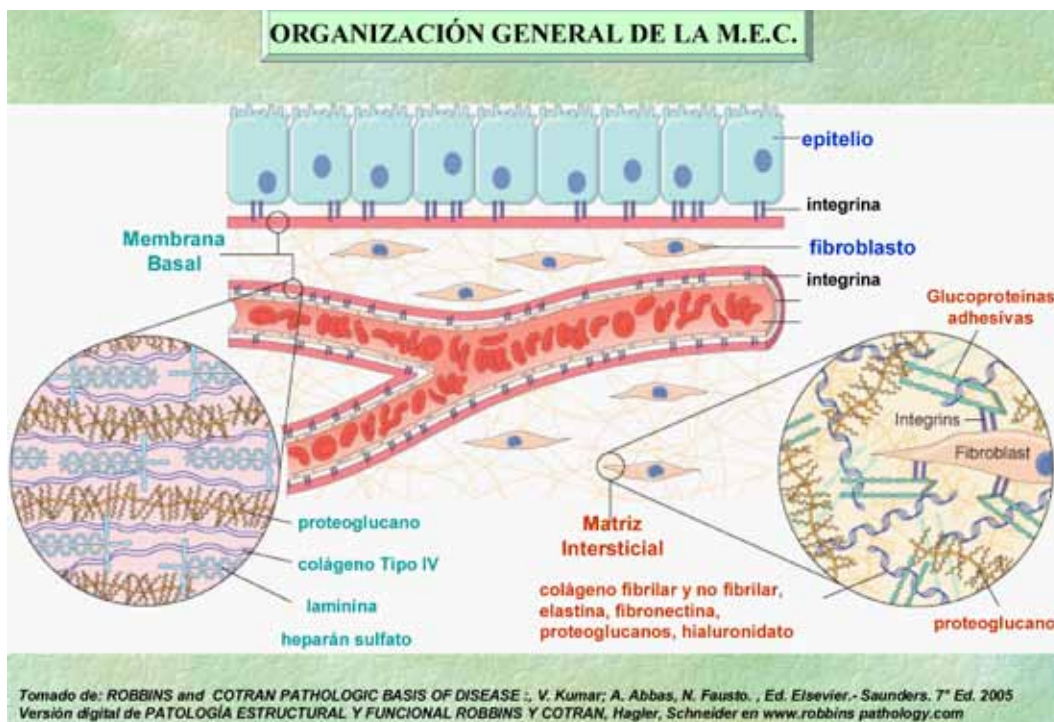
- aporta turgencia a tejidos blandos (por el secuestro de agua por parte de sus proteínas)
- proporciona rigidez a huesos (secuestro de minerales por parte de las proteínas de la MEC)
- sirve de reservorio de factores de crecimiento que controlan la proliferación celular
- interviene en la interacción célula-célula, aporta sustrato para la adhesión, migración y proliferación de células,
- modula la forma y función celular.

Las **macromoléculas** principales constituyentes de la MEC son:

- **Proteínas estructurales fibrosas (colágeno y elastina)**
- **Glucoproteínas adhesivas**
- **Proteoglucanos**
- **Ácido Hialurónico**

La MEC puede organizarse como (organización general):

- **Matriz Intersticial:** presente los espacios entre células epiteliales, endoteliales, células musculares y en tejido conectivo. Formada por **colágeno fibrilar y no fibrilar, elastina, fibronectina, proteoglucanos, hialuronidato** y otros componentes
- **Membrana Basal:** producida por las células epiteliales y mesenquimales, formada por **colágeno no fibrilar amorfo (sobretudo Tipo IV), laminina, heparán sulfato, proteoglucano** y otras **glucoproteínas**.



El **colágeno** es un componente básico de la MEC. Es el producto esencial de los **fibroblastos**. Proporciona fuerza de **resistencia a la tensión**. Su molécula está constituida por cadenas en triple hélice. Se conocen 27 tipos diferentes de colágeno.

- Los colágenos intersticiales o fibrilares son
 - Tipo I
 - Tipo II
 - Tipo III
 - Tipo V
 - Tipo XI
- Colágenos amorfos:
 - Tipo VI
 - Tipo VII
 - Tipo IX
 - Tipo XVII
 - Tipo XV
 - Otros
- Colágeno Tipo IV: es laminar

Las **fibras elásticas** brindan al tejido la capacidad de **recuperar la forma luego de la tensión** (estas fibras pueden estirarse y volver al tamaño original). Están formadas por un **núcleo central de elastina rodeado por microfibrillas de fibrilina**.

Entre los **proteoglucanos** mas importantes se encuentran el **heparán sulfato**, el **condriotín sulfato** y el **dermatán sulfato**. Actúan en la **regulación de la permeabilidad del tejido conjuntivo** (muy importante en la membrana basal glomerular donde constituyen estructuras con cargas eléctricas específicas con tamaño de poros convirtiéndose de esa manera en “coladores moleculares”) y algunos al unirse a otras proteínas y factores de crecimiento actúan **modulando el crecimiento y la diferenciación celular**.

El ácido **hialurónico** forma un **gel con el agua que aporta resistencia a la compresión, elasticidad y lubricación al tejido**, también **inhibe la adhesión célula a célula** y **facilita la motilidad celular**. Al unirse al CD44 de la superficie de células T **permite que estos sean retenidos en los tejidos**.

Las **proteínas de adhesión (CAM: moléculas de adhesión celular)** han sido analizadas ya en esta misma guía.

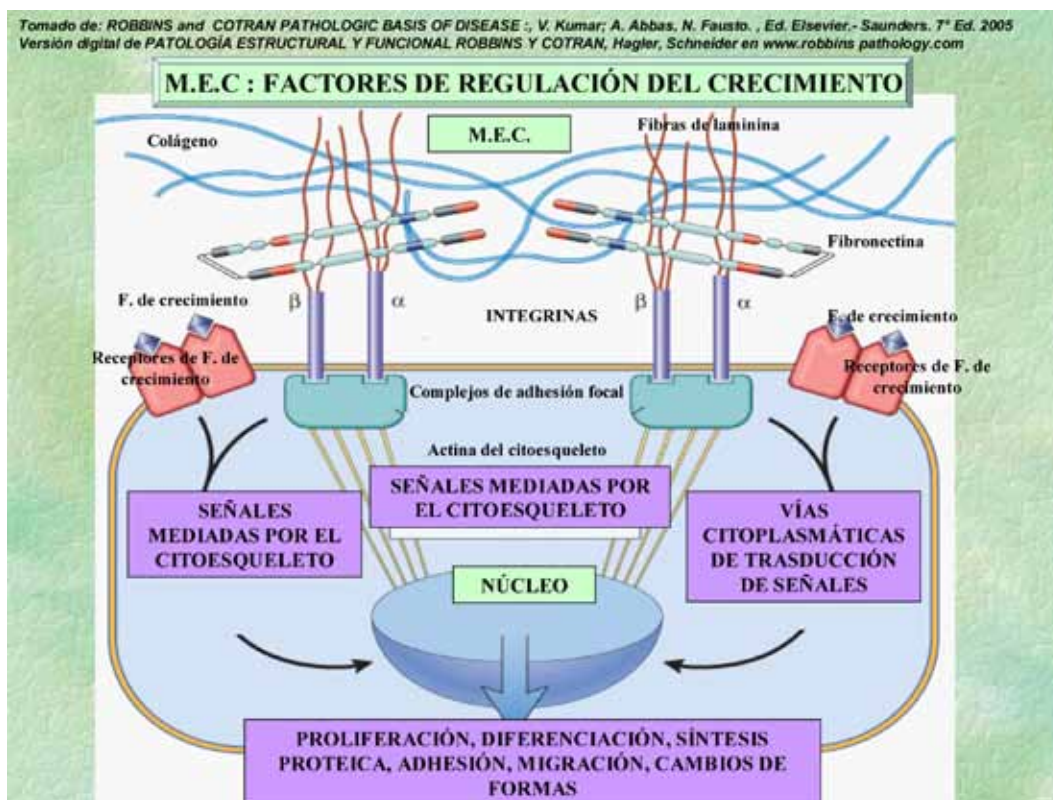
Entre otras acciones ya analizadas se señalan:

- **Cadherinas (proteínas de adhesión dependientes de calcio)**: actúan en interacciones homotípicas (entre células iguales). Se unen con el citoesqueleto a través de dos tipos de Cateninas (α y β). Estas uniones regulan motilidad, proliferación y diferenciación celular, tienen un importante rol en la inhibición de la proliferación celular por contacto. Conectan las células en dos tipos de uniones:
 - **Zonas adherentes**: uniones puntiformes cerca de la superficie apical celular.
 - **Desmosomas**: uniones mas fuertes presentes en epitelio y células

musculares

- **Moléculas de la Superfamilia de las Inmunoglobulinas:** participan tanto en uniones homotípicas como heterotípicas (entre células distintas).
- **Moléculas de la Familia de las Integrinas:** tienen amplia capacidad como ligandos, pueden unirse a fibronectina o a laminina (producen unión célula-MEC) o a proteínas adhesivas en otras células (contacto célula célula)
- **Moléculas de la Familia de las Selectinas.**

Las cadherinas y las integrinas unen la superficie celular con la actina y filamentos intermedios del citoesqueleto celular. Estas uniones actúan como receptores de distintas señales de proliferación celular, diferenciación y apoptosis.



”CURACIÓN” Y CICATRIZACIÓN

Se ha definido a la “curación” como un proceso mixto en que interviene la regeneración parenquimatosa y la cicatrización (o sustitución del tejido lesionado por un tejido conectivo)

Algunos tejidos pueden reconstituirse completamente luego del daño (regeneración epitelial sin daño de membrana basal, reparación ósea tras fractura). En otros casos la reparación del daño se logra con un “parche” de tejido conectivo (“cicatriz”).

La reparación está influida por distintos factores:

- Tipo de tejido afectado y extensión de la lesión
- Intensidad y duración de la noxa
- Presencia de trastornos que inhiben la reparación (como persistencia de cuerpos extraños, riego sanguíneo inadecuado, enfermedades o medicamentos que inhiben la reparación)

La curación involucra distintos procesos:

- Proceso inflamatorio
- Regeneración de células parenquimatosas con proliferación y migración de las mismas
- Migración y proliferación de células del tejido conectivo (fibroblastos)
- Síntesis y depósito de M.E.C.
- Formación de vasos sanguíneos nuevos (angiogénesis)
- Maduración y organización de tejido fibrosos (remodelación)
- Colagenización, contracción y reforzamiento de la herida.

La proliferación vascular y fibrosa da lugar a la formación de un tejido especializado característico de la curación: el **TEJIDO DE GRANULACIÓN** caracterizado por la **angiogénesis** (proceso que involucra aumento de permeabilidad vascular por lo que hay **edema**) y **por proliferación de fibroblastos**.

Excepcionalmente se forman cicatrices sin participación de tejido de granulación, como el caso de las cicatrices gliales en el sistema nervioso central.

ANGIOGÉNESIS O NEOVASCULARIZACIÓN

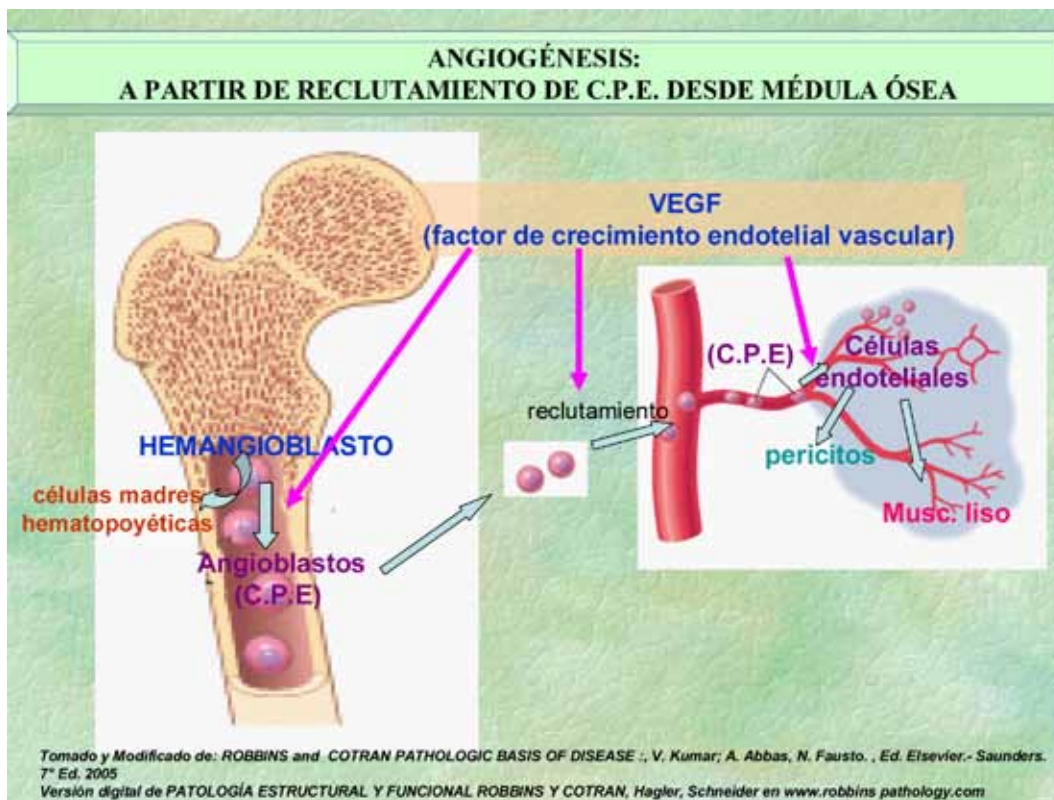
Es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos en adultos (durante el desarrollo embrionario el proceso de formación vascular se llama vasculogenesis)

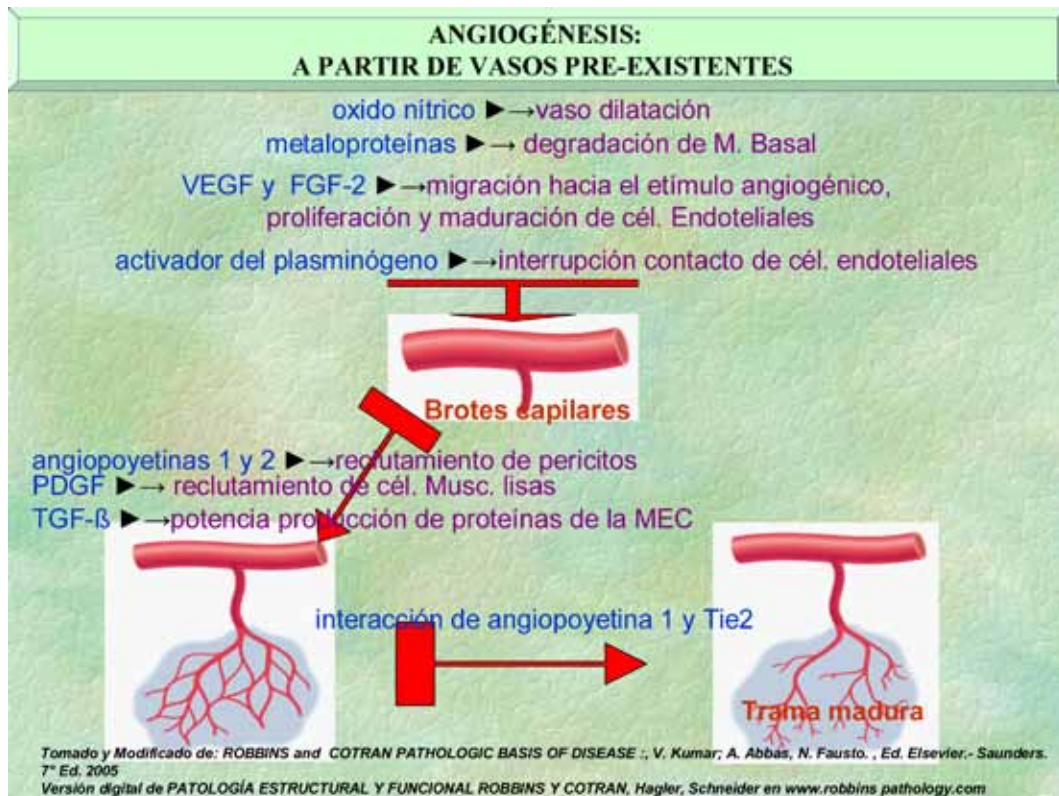
Se produce por dos posibles mecanismos:

- **Por reclutamiento de células precursoras endoteliales (CPE) desde médula ósea:** hemangioblastos (precursores comunes tanto de células madres hematopoyéticas como de angioblastos) se diferencian a angioblastos (en el adulto llamadas CPE) que proliferan en médula, son reclutadas hacia los sitios de lesión donde se diferencian a células endoteliales que formaran capilares, venas, arterias y vasos linfáticos; estas células también generan pericitos y células musculares lisas de la pared vascular que estabilizan al vaso sanguíneo. En el estímulo proliferativo, en el reclutamiento y en la diferenciación celular interviene el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) que es segregado por células mesenquimales y estromales (por inducción de TGF- β , PDGF, TGF- α , hipoxia), al activar al receptor de superficie celular (VEGFR) presente en células endoteliales y sus precursores.
- **A partir de vasos preexistentes:** proceso en que intervienen
 - óxido nítrico que induce vaso dilatación,
 - metaloproteínas que degradan la membrana basal,

- activador del plasminógeno que interrumpe el contacto entre células endoteliales
- VEGF y FGF-2 que estimulan la movilidad (migración hacia el estímulo angiogénico), la proliferación y la maduración de las células endoteliales locales.

Se forman así nuevos brotes vasculares frágiles. Estos brotes se estabilizarán por efecto de angiopoyetinas 1 y 2 (que reclutan pericitos), PDGF (que recluta células musculares lisas) y TGF- β (que potencia la producción de proteínas de la MEC). La maduración desde tubos endoteliales simples a estructuras vasculares complejas está estimulada por la interacción de angiopoyetina 1 y Tie2. Distintas proteínas de la MEC (integrinas, trombospondina, tenascina C, metaloproteinasas y otras) intervienen en la motilidad y migración de las células endoteliales y en el remodelado tisular en la invasión endotelial.





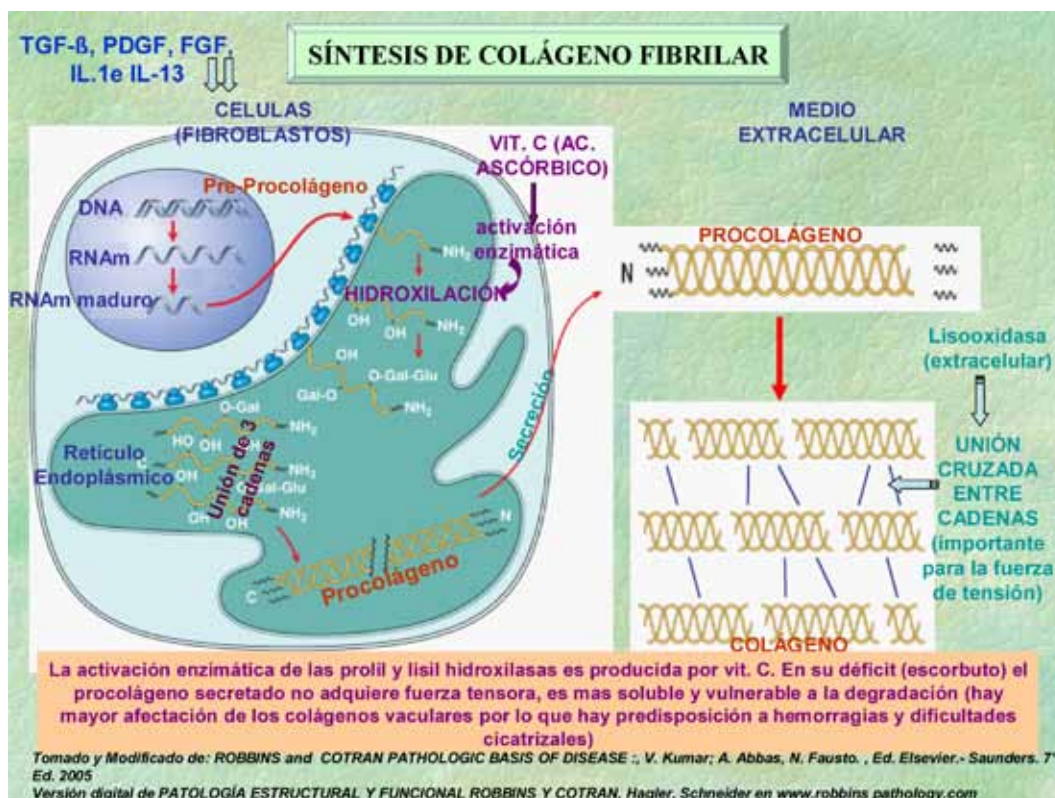
SUSTITUCIÓN POR TEJIDO CONECTIVO (CICATRIZACIÓN)

En la cicatrización (“sustitución del tejido lesionado por tejido conectivo” que da lugar a la formación de un “parche” de tejido conectivo) intervienen principalmente los siguientes procesos:

- **Migración y proliferación de fibroblastos:** El VEGF produce aumento de la permeabilidad vascular, esto produce exudación de proteínas como fibrinógeno y fibronectina. Las plaquetas, los macrófagos, el endotelio activado y otras células inflamatorias producen TGF-β, PDGF, EGF, FGF, IL.1 y TNF que inducen la migración de fibroblastos hacia el sitio de lesión y su proliferación.
- **Depósito de MEC:** 3 a 4 días después de la lesión los fibroblastos comienzan la sintetizar colágeno en respuesta a TGF-β, PDGF, FGF, IL.1e IL-13. Además ocurre disminución de su degradación con lo que ocurre una ganancia neta de tejido fibroso en el sitio produciéndose un tejido rico en fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC
- **Remodelación Tisular:** Distintos factores (PDGF, EGF, IL-1, TNF) inducen a fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales para que sinteticen propéptidos enzimas que serán activadas (por acción de plasmina) a metaloproteinasas de matriz dependientes de cinc (colagenasas intersticiales, gelatinasas, estreptomelisinias): estas metaloproteinasas degradan distintos componentes de la MEC. La producción

de las proenzimas metaloproteinasas es inhibida por TGF- β y por efecto de esteroides. Su acción está regulada por una familia de inhibidores tisulares específicos de metaloproteinasas. El equilibrio entre producción/degradación de componentes de la MEC produce la remodelación de la trama de tejido conectivo. En la acción de las metaloproteinasas también interviene la familia enzimática ADAM (familia con dominio y desintegrina metaloproteinasas).

*La bibliografía no es coincidente en el uso de algunos términos: así es que algunos autores denominan bajo el término de **reparación** a la substitución cicatrizal de tejidos, **regeneración** al proceso en que un tejido es restituido por otro de similares características, **organización** a un proceso en que se forma tejido fibroso donde antes no existía tejido (ej. inflamaciones fibrinosas serosas en que el tejido fibroso formado por organización tiende a hialinizarse o dentro de vasos con trombos en que el tejido fibroso tiende a tunelizarse) y **curación** a un proceso en que intervienen la regeneración, la reparación y la organización.*



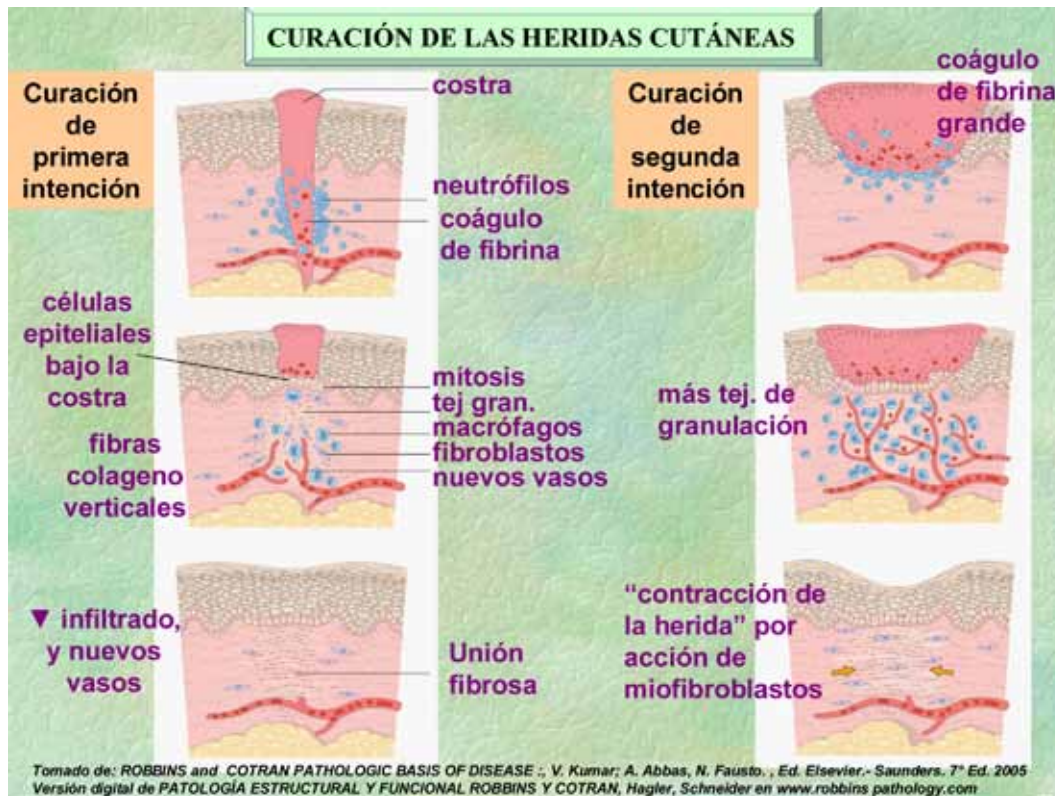


CURACIÓN DE LAS HERIDAS CUTÁNEAS

Las heridas cutáneas que involucran a la membrana basal pueden cicatrizar de dos maneras:

- **Cicatrización por primera intención (o “por primera” o “unión primaria”, *per primam intentionem* o simplemente *per primam*):** ocurre en situaciones en que la herida es limpia, no infectada, con escasa pérdida de tejido y células y con bordes de la herida aproximados entre sí (ej: incisión quirúrgica).
- **Cicatrización por segunda intención:** ocurre en heridas sucias o infectadas o con gran pérdida de tejido y células o en heridas cuyos bordes están separados.

La resistencia de la piel se incrementa por depósitos de colágeno. Llega a los 3 meses a un 70-80% de la resistencia de los tejidos normales, situación en que puede quedar por toda la vida.



FACTORES LOCALES Y GENERALES QUE INFLUYEN EN LA CURACIÓN DE LAS HERIDAS. ASPECTOS ANORMALES EN LA REPARACIÓN

La curación de heridas puede estar disminuida por:

- **Factores Generales (sistémicos):** Entre ellos:
 - Nutrición: las deficiencias proteicas y de vitamina C inhiben la síntesis de colágeno retrasando la curación
 - Riego sanguíneo inadecuado (várices, arteriosclerosis) ya que dificulta el flujo y/o drenaje de sangre.
 - Glucocorticoides: inhiben la síntesis de colágeno y otros aspectos del proceso inflamatorio
- **Factores Locales:** Entre ellos:
 - Persistencia de la infección
 - Factores mecánicos (ej. movilización de la herida) que rompan la herida
 - Presencia de cuerpos extraños
 - Grandes tamaños de las heridas
 - Forma de la herida
 - Sitio de localización (zonas menos vascularizadas tardan más que las muy vascularizadas).

La cicatrización puede tener complicaciones por formación excesiva de la misma; se pueden presentar en las siguientes situaciones:

- **Cicatriz hipertrófica:** caracterizada por acumulo de cantidades excesivas de colágeno.
- **Queloides:** acumulo excesivo de tejido cicatrizal que crece más allá de los bordes de la herida original y no regresa.
- **Granulación exuberante:** excesiva formación de tejido de granulación que sobresale por encima del nivel de la piel circundante y bloquea la reepitelización.
- **Desmoides o fibromatosis agresiva:** proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo capaces de recurrir luego de la extirpación (comportamiento tumoral).

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA SÍNTESIS DE COLÁGENO		
COLÁGENO	Distribución tisular	ALTERACIÓN GENÉTICA
I	TEJIDOS DUROS Y BLANDOS	S. EHLERS-DANLOS TIPO ARTROCALASIAS
III	ÓRGANOS HUECOS, TEJ. BLANDOS	S. EHLERS-DANLOS VASCULAR
V	TEJ. BLANDOS, VASOS SANGUÍNEOS	S. EHLERS-DANLOS CLÁSICO
II	CARTÍLAGO, DISCOS INTERVERTEBRALES, VITREO	ACONDROGENESIS TIPO II
IX	CARTÍLAGO, VITREO	S. STICKLER
IV	MEMBRANAS BASALES	S. ALPORT
VII	ANCLAJE DE UNIONES DERMOEPIDÉRMICAS	EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA DISTRÓFICA
XVII	TRANSMEMBRANA CÉLULAS EPIDÉRMICAS	EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA GENERALIZADA ATRÓFICA BENIGNA
IX	CARTÍLAGO, DISCOS INTERVERTEBRALES	DISPLASIAS EPIFISARIAS MÚLTIPLES
VI	MICROFIBRILLAS	MIOPATÍA DE BETHLEM

Tomado de: ROBBINS and COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE :, V. Kumar; A. Abbas, N. Fausto. , Ed. Elsevier.- Saunders. 7ª Ed. 2005
 Versión digital de PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL ROBBINS Y COTRAN, Hagler, Schneider en www.robbins-pathology.com

REPARACIÓN TISULAR, REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN-RESUMEN

❖ **REPARACIÓN** Corrección del daño local con reparación y reposición de células muertas o dañadas por células y tejido sano

➡ ❖ **REGENERACIÓN PARENQUIMATOSA**

Sustitución de las células parenquimatosas por células del mismo tipo. Depende de integridad del andamiaje de tej conectivo (membrana basal o simil) y de capacidad de regeneración celular. Intervienen moléculas de la MEC y otras que regulan el crecimiento.

➡ ❖ **CICATRIZACIÓN O SUSTITUCIÓN POR TEJIDO CONECTIVO.**

Sustitución del tejido lesionado por un tejido distinto (tejido conectivo)
Principales mecanismos involucrados:

• **ANGIOGÉNESIS:** "formación de nuevos vasos en adultos" x reclutamiento CPE desde médula ósea o a partir de vasos existentes

• **Migración y proliferación de FIBROBLASTOS** (por efecto de TGF- β , PDGF, EGF, FGF, IL-1 y TNF), **depósito de MEC** (fibroblastos sintetizan colágeno por efecto de efecto de TGF- β , PDGF, FGF, IL-1e IL-13), **REMODELACIÓN Tisular** (equilibrio metaloproteinasas dependientes de cinc/ inhibidores de metaloproteinasas)

➡ ❖ **CURACIÓN ("MIXTO")**

• **CURACIÓN O CICATRIZACIÓN DE PRIMERA INTENCIÓN**

• **CURACIÓN O CICATRIZACIÓN DE SEGUNDA INTENCIÓN**

BIBLIOGRAFÍA

- Kumar V., Abbas A.K, Fausto N.; “ROBBINS Y COTRAN: PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL”; 7º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier-Saunders; año 2005.
- Capítulos consultados:**
- Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 2: Inflamación aguda y crónica*; pag. 47-86.
 - Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.; *Cap. 3: Renovación y reparación tisular: regeneración, curación y fibrosis*; pag. 87-119.
 - McAdam A.J, Sharpe A.H.; *Cap. 8: Enfermedades infecciosas*; pag. 366-367
 - Abbas A. K.; *Cap. 6: Enfermedades de la Inmunidad*; pag. 197-207 y 219-222
 - Mitchel R.N.; *Cap.4: Trastornos Hemodinámicos*; pag. 126-132
- Robbins S. L., Cotran R.S, Kumar V.; “ROBBINS: PATOLOGÍA HUMANA”; 7º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier España; año 2004.
- Capítulos consultados:**
- Mitchell R.N., Cotran R.S; *Cap. 2: Inflamación aguda y crónica*; pag 33-59.
 - Mitchell R.N., Cotran R.S; *Cap. 3: Reparación de los tejidos: regeneración celular y fibrosis*; pag. 61-78.
- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; “PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL”; 3º Ed.; Mexico D.F.; Ed. Nueva Editorial Interamericana; año 1987.
- Capítulo consultado:**
- Robbins S. L.; Cotran R.S, Kumar V.; *Cap. 2: Inflamación y reparación*; pag 39-83.
- Arnal M.; INFLAMACIÓN ¿QUÉ ES LA INFLAMACIÓN?:
Ed. <http://www.elalmanaque.com/Medicina/léxico/inflamación>;
link http://www.arthritis.org/esppreguntas/faq_7.asp. (visitada marzo 2008)
- Gabaudan, F.C.; “DICCIONARIO MÉDICO-BIOLÓGICO (HISTÓRICO Y ETIMOLÓGICO) DE HELENISMOS”. Departamento de Filología Clásica e Indoeuropeo. Universidad de Salamanca. Ed. <http://www.dicciomed.es/> Junio 2004.
- Chuaqui B., Duarte I., Gonzales S. y Rosemberg H.; “MANUAL DE PATOLOGÍA GENERAL” Universidad Católica de Chile; 2º Ed ;
Ed. <http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral>. (visitada marzo 2008)
- Retamales Castro I.; “INFLAMACION-REPARACION”. Universidad de Chile - Facultad de Medicina. Unidad de Anatomía Patológica, Campus Occidente
Ed <http://www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2006/medicina> ; año 2006 (visitada junio 2007)
- Farreras Valentí P., Rozman C., Cardelach F.; “MEDICINA INTERNA”; 15º Ed.; Madrid- España; Ed. Elsevier España S.A.; año 2006.
- Capítulo consultado:**
- Sanchez-Madrid F., Gonzalez-Amaro R.; *Vol II, Cap 349: Integrinas y otras moléculas de adhesión*; pág. 2711-2717.

Kasper D. L., Braunwald E.; Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J.L., “HARRISON: PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA”; 16° Ed.; México D.F.- México; Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.(impreso en Chile por RR Donnelley); año 2006.

Capítulo consultado:

-Holland S.M., Gallin J.I.; *Vol I, Cap. 55: Trastornos de los granulocitos y monocitos; pag 393.*

Male D., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I.; “INMUNOLOGÍA”; 7° Ed.; Madrid-España; Ed. Elsevier- Mosby; año 2007.

Capítulos consultados:

-Paul Morgan B.; *Cap.4: El Complemento; pag. 87-104.*

-Male David; *Cap.6: Mecanismos de la inmunidad innata; pag. 127-144.*

Fainboin L., Geffner J.; “INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA HUMANA”; 5° Ed.; Buenos Aires- Argentina; Ed. Médica Panamericana; año 2005.

Capítulo consultado:

-Treviani A., Geffner J.; *Cap.2: Inmunidad innata: barreras naturales, mecanismos de reconocimiento y sistema de complemento; pag. 28-50.*

Janeway Jr CH. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J.;

“INMUNOBIOLOGÍA: EL SISTEMA INMUNITARIO EN CONDICIONES DE SALUD Y ENFERMEDAD”; 2° Ed.; Barcelona- España; Ed. Masson; año 2003.

Capítulos consultados:

-Janeway Jr CH. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. (Col: Lefkovits I., Vella A.T.); *Cap.2: Inmunidad innata; pag. 41-64.*

-Janeway Jr CH. A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. (Col: Rosen F., Weiss R.A.); *Cap.11: Fallos de los mecanismos de defensa; pag. 441-442.*

Chuaqui B., Duarte I., Gonzales S. y Rosemberg H.; “MANUAL DE PATOLOGÍA GENERAL” Universidad Católica de Chile; 2° Ed ;

Ed. <http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral>. (visitada marzo 2008)

Sanhueza E.; “MECANISMOS DE ENFERMEDAD Y REACCIÓN DEL ORGANISMO”; Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Programa de Fisopatología.

Ed. <http://> 2006 (visitada marzo 2008)

Losa García J.E., Martín de Cabo M.R., García Salgado M.J. , Sánchez Sánchez R., Laso Guzmán F.J. “MONOGRAFÍA: REACTANTES DE FASE AGUDA”. Publicación Oficial de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

Ed. <http://www.atencionprimaria.com>

Castro J, Mancilla C, Araya I, Le- Feuvre O, Quera R, Saez E.. MEDICINA CRÍTICA Revista Hospital Clínico Universidad de Chile Vol. 13 N° 4 año 2002 pag 310

Ed.http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/CONTROLS/NEOCHANNELS/Neo_CH6258/Deploy/arteupe.pdf (visitada agosto 2009)

El material adjunta imágenes modificadas de:
CD-ROM based electronic versión “PATOLOGÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIO-
NAL, ROBBINS Y COTRAN”. Kumar, Hagler y Schneider Ed. Elsevier Saunders
7° Ed. Web site ”ROBBINS & COTRAN PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE”.



Imagine there's no heaven
It's easy if you try
No hell below us
Above us only sky
Imagine all the people
Living for to-day.....

.....
Imagine there's no countries
It isn't hard to do
Nothing to kill or die for
And no religion too
Imagine all the people
Living life in peace.....