

## **INFLAMACIÓN**

**DEFINICIÓN:** Es una reacción compleja en el tejido conjuntivo vascularizado de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular (microorganismos patógenos-tóxicas.) y de las consecuencias (células- restos necróticos).

### **FINALIDAD DE LA INFLAMACIÓN:**

1. Destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno.
2. Iniciar una cadena de acontecimientos que ayuden a curar y reconstruyan el tejido lesionado.
3. Evitar que las infecciones se propaguen de forma incontrolada.

### **COMPONENTES DE LA REACCIÓN INFLAMATORIA:**

#### **1. COMPONENTE VASCULAR:**

- Vasos sanguíneos.
- Plasma.

#### **2. COMPONENTE CELULAR:**

- Neutrófilos.
- Monocitos.
- Eosinófilos.
- Linfocitos.
- Basófilos.
- Plaquetas.
- Mastocitos.(tej conjuntivo)
- Fibroblastos.(tej conjuntivo)
- Macrófagos.(tej conjuntivo)

#### **3. MATRIZ EXTRACELULAR:**

- Proteínas fibrilares.
- Proteínas estructurales.
- Glucoproteínas de adhesión y proteoglicanos.
- La membrana basal.

### **FASES DE LA INFLAMACIÓN.**

- Inflamación aguda.
- Inflamación crónica.

#### **1. INFLAMACIÓN AGUDA**

Es la respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo.

## FENÓMENOS VASCULARES

### 1-Cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos:

Los cambios en el flujo sanguíneo y en el calibre de los vasos se inician de forma muy rápida tras la lesión y evolucionan a un ritmo que depende de la intensidad de la misma.

- Inicialmente los vasos experimentan un período de **VASOCONSTRICIÓN** transitorio que suele durar algunos pocos segundos.
- Posteriormente la vasculatura experimenta una **VASODILATACIÓN** de los vasos que afecta inicialmente las arteriolas y que posteriormente da lugar a la apertura de nuevos lechos capilares en la zona de la lesión. La duración del este periodo de vasodilatación depende del propio estímulo.
- Al ocurrir el fenómeno de vasodilatación y el aumento de los lechos capilares se produce un **AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO**. lo cual produce el aumento del calor en la zona y enrojecimiento de la misma.
- **LENTIFICACIÓN O RETRASO DE LA CIRCULACIÓN** esta se debe al aumento de la permeabilidad de la microvasculatura con salida de líquido rico en proteínas desde la circulación hasta los tejidos extravasculares. La disminución del líquido en el comportamiento intravascular da lugar a la concentración de los hematíes en los vasos de pequeño calibre y a el aumento de la viscosidad sanguínea aumenta el retraso de la circulación.
- La lentificación o retraso de la circulación se refleja en la presencia de pequeños vasos dilatados y repletos de hematíes y es lo que se denomina **ESTASIS SANGUÍNEO**.

### 2-Aumento de la permeabilidad vascular:

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

## MECANISMOS QUE FAVORECEN EL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR.

### 1. FORMACIÓN DE ABERTURAS ENTRE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES EN LAS VÉNULAS.

Este es el mecanismo más común mediante el cual puede ser atravesado el endotelio activado por histaminas, bradiginina, leucotrienos y sustancia P. Esta forma de filtración vascular evoluciona rápidamente desde que se inicia la

exposición al mediador y suele ser reversible y de corta duración (respuesta inmediata transitoria). Afecta solo a las vénulas

sin ningún efecto sobre los capilares y las arteriolas. Las aberturas aparecen principalmente entre las células o en la proximidad de las uniones intercelulares y han sido atribuidas a la contracción de las células endoteliales. Otro mecanismo alternativo o adicional para la formación de estas aberturas es que puedan estar formadas por canales transcitoplasmáticos intracelulares cercanos y quizá con conexión con las uniones (trancitosis).

## 2. REORGANIZACIÓN DEL CITOESQUELETO (retracción endotelial).

Las células endoteliales sufren una reorganización estructural del citoesqueleto de manera que se retraen entre sí. Esta respuesta es ligeramente retardada y tiene una duración mayor. En estudios in vitro esta respuesta ha sido inducida por mediadores del grupo de las citocinas (interleucinas, factor de necrosis tumoral e interferón gamma) la hipoxia y la lesión subletal de las células endoteliales activan este mecanismo diferente de formación de brechas interendoteliales.

## 3. AUMENTO DE LA TRANCITOSIS A TRAVÉS DEL CITOPLASMA ENDOTELIAL.

La trancitosis se produce a través de canales formados por acumulaciones de vesículas y vacuolas sin envoltura, conectadas entre sí, en lo que se denominan organelas vesiculo-vacuolares, localizadas en las proximidades de las uniones intercelulares. El factor de crecimiento endotelial vascular y la histamina parecieran causar un incremento de la permeabilidad vascular al aumentar el número y el tamaño de estos canales.

## 4. LESIÓN ENDOTELIAL DIRECTA CON NECROSIS Y DESPRENDIMIENTO DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES.

Estas se deben a la lesión directa del endotelio por el estímulo lesivo, como ocurre por ejemplo en las quemaduras graves o en infecciones bacterianas de carácter lítico. En la mayor parte los de

casos la filtración se realiza inmediatamente tras la lesión y se mantiene con gran intensidad durante varias horas hasta que el vaso presenta trombosis y reparación (respuesta inmediata sostenida). Participan venulas, capilares y arteriolas.

## 5. FILTRACIÓN PROLONGADA RETARDADA.

Relativamente frecuente, se inicia de 2 a 12 horas, dura varias horas e incluso días y afecta vénulas y capilares, esta forma de filtración es producida por lesiones térmicas, los rayos x, radiaciones ultravioleta y ciertas toxinas bacterianas. El mecanismo de producción puede deberse al efecto directo del daño lesivo con lesión celular retardada (apoptosis)

#### 6. LESIÓN ENDOTELIAL MEDIADA POR LOS LEUCOCITOS.

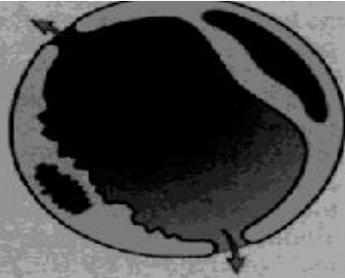
Los leucocitos pueden activar este proceso dando lugar a la liberación de formas tóxicas de oxígeno y enzimas proteolíticas que pueden producir lesión endotelial con desprendimiento celular. Esta lesión vascular está muy restringida a los capilares glomerulares y pulmonares.

#### 7. FILTRACIÓN A TRAVÉS DE VASOS NEOFORMADOS.

Durante la reparación proliferan las células endoteliales y forman nuevos vasos sanguíneos en un importante proceso denominado angiogénesis. Estas yemas capilares presentan permeabilidad a través de su pared hasta que las células endoteliales se diferencian y desarrollan las uniones intercelulares.

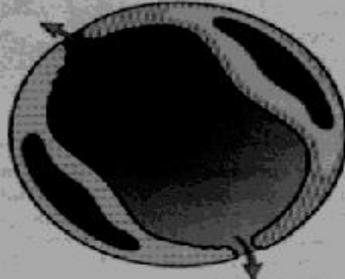
**Aberturas: contracción endotelial**

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



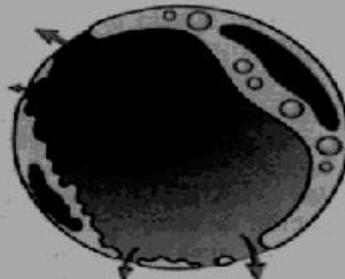
**Aberturas: reorganización del citoesqueleto**

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



**Lesión directa**

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



**Lesión dependiente de los leucocitos**

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



**Incremento de la transcitosis**

- Vénulas.
- VEGF; ¿otros mediadores?

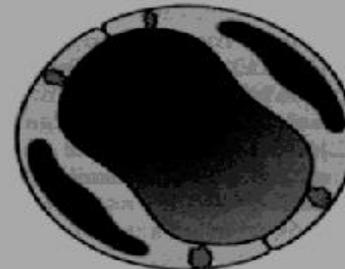


Figura 3-4

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

## FENÓMENOS CELULARES

Una de las funciones más características e importantes de la inflamación es el aporte de leucocitos a la zona de la lesión, los leucocitos fagocitan los agentes patógenos, destruyen bacterias y otros microorganismos y degradan el tejido necrótico y los antígenos extraños.

### FENÓMENOS CÉLULARES:

- 1) EN LA LUZ VASCULAR
  - Marginación.
  - Rodamiento.
  - Adhesión o pavimentación.
- 2) TRANSMIGRACIÓN A TRAVÉS DEL ENDOTELIO.
  - Diapédesis.
- 3) MIGRACIÓN EN LOS TEJIDOS INTERSTICIALES HACIA EL ESTÍMULO QUIMIOTÁCTICO .

#### 1-EN LA LUZ VASCULAR:

- **Marginación:** Cuando el flujo de sangre es normal en las vénulas, los eritrocitos permanecen confinados en una columna axial central y desplazan a los leucocitos hacia la pared del vaso . A medida que disminuye la velocidad del flujo sanguíneo en las fases iniciales de la inflamación(debido al incremento de la permeabilidad vascular) se modifican las condiciones hemodinámicas(disminuye la fuerza de cizallamiento sobre la pared) y un número cada vez mayor de leucocitos se sitúa a la periferia a lo largo de la superficie endotelial este proceso de acumulación se denomina marginación.
- **Rodamiento:** Más tarde ,los leucocitos ,de forma individual y en filas, se colocan sobre el endotelio y se adhieren al mismo de forma transitoria denominándose a este proceso rodamiento.
- **Pavimentación :** Finalmente descansan en un punto del endotelio al que se adhieren al mismo en forma transitoria denominándose a este proceso pavimentación.

#### 2-TRANSMIGRACIÓN A TRAVÉS DEL ENDOTELIO.

- **Adhesión y Transmigración:** Se sabe con certeza en la actualidad que la adhesión y transmigración de leucocitos están determinadas

**principalmente** por la fijación de moléculas complementarias de adhesión a la superficie de los leucocitos y células endoteliales y a mediadores químicos (factores quimiotácticos y ciertas citocinas) que influyen en estos procesos regulando la expresión de superficie y la intensidad de fijación de estas moléculas de adhesión. Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cuatro familias de moléculas:

- Las selectinas.
- Las inmunoglobulinas.
- Las integrinas.
- Las glucoproteínas de tipo mucina.

### Moléculas de adhesión leucocito-endotelio.

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

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

Según los resultados de estos estudios, la secuencia de acontecimientos actualmente aceptada para la adhesión y trans migración de neutrófilos en la inflamación aguda incluye los siguientes pasos:

**1-Activación endotelial:** En esta fase los mediadores presentes en el área de inflamación incrementan la expresión de selectinas E y P.

**2-Rodamiento:** Con una adhesión inicial rápida y relativamente laxa que se debe a las interacciones entre las selectinas y sus ligando de carbohidratos.

**3-Adhesión firme:** Cuando los leucocitos son activados por quimiocinas o por otros agentes para incrementar la intensidad de fijación de sus integrinas.

**4-Trans migración:** Mediada por las interacciones entre **ICAM /INTEGRINAS Y PECAM** sobre los leucocitos y células endoteliales.

La trans migración se produce fundamentalmente a través de las uniones intercelulares. Están implicadas ciertas moléculas de adhesión homófilas (es decir moléculas de adhesión que se unen entre sí), que están presentes en las uniones intercelulares del endotelio, una de ellas es miembro de la superfamilia de los genes codificadores de inmunoglobulinas y se denomina **PECAM-1**. La diapédesis leucocitaria se produce predominantemente en las vénulas. Después de atravesar las uniones endoteliales los leucocitos son retrasados temporalmente en su trayecto por la membrana basal y finalmente logran atravesarla por la secreción de colagenasas que degradan de dicha membrana.

El tipo de leucocito que presenta migración depende de la fase de evolución de la lesión inflamatoria y del tipo de estímulo lesivo. Los neutrófilos predominan durante las primeras 6 a 24 horas, y posteriormente son sustituidos por monocitos

a las 24 a 48 horas, esto se puede explicar por la activación de diferentes parejas de moléculas de adhesión o factores quimiotácticos específicos de las distintas fases de la inflamación.

### 3-MIGRACIÓN EN LOS TEJIDOS INTERSTICIALES HACIA EL ESTÍMULO QUIMIOTÁCTICO .

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

### **FACTORES QUIMIOTÁCTICOS**

- **AGENTES EXÓGENOS:**

Los más comunes son los productos bacterianos.

- **AGENTES ENDÓGENOS:**

1. Los componentes del sistema complemento.(c5)
2. Los productos de la vía de la lipoxigenasa.( leucotrieno b4).
3. Las citocinas.(quimiocinas).

Los leucocitos se mueven, extendiendo un pseudópodo que tira del resto de la célula en la dirección de la extensión. Los leucocitos que migran en los tejidos encuentran patrones complejos de múltiples señales de quimioatracción, algunas de ellas endógenas y otras procedentes de el agente causante de la lesión.

Además de estimular la locomoción, muchos factores quimiotácticos, especialmente con concentraciones elevadas de los mismos, inducen otras respuestas en los leucocitos, que se encuadran bajo la denominación común de activación leucocitaria.

### **FAGOCITOSIS**

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos beneficiosos de la acumulación de leucocitos en el foco de inflamación.

La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos.

## **PASOS DE LA FAGOCITOSIS**

### **1-Reconocimiento y fijación:**

En ocasiones ,los neutrófilos y los macrófagos reconocen y fagocitan bacterias y cuerpos extraños en ausencia de sueros, sin embargo , la mayor parte de los microorganismos no son reconocidos hasta que no están recubiertos de factores naturales denominados opsoninas.,que se unen a receptores específicos situados en los leucocitos, esta opsonización de partículas como bacterias incrementan de forma importante la eficiencia de la fagocitosis. Las opsoninas más importantes son:

- a)El fragmento fc de la inmunoglobulina g.
- b)El C3b (componente del complemento).
- c)Las proteínas plasmáticas de fijación de carbohidratos(lecitinas).

### **2-Englobamiento:**

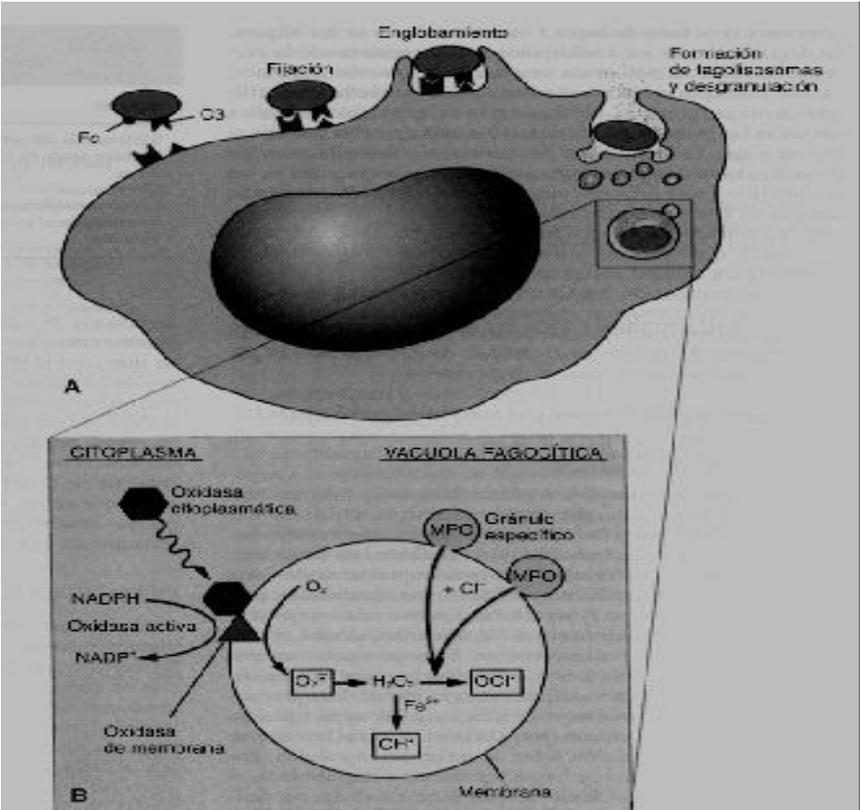
La fijación de la partícula opsonizada al receptor fc y r es suficiente para poner en marcha el englobamiento, proceso que se intensifica de forma importante en presencia de los receptores del

complemento. Durante el englobamiento, el citoplasma emite extensiones (PSEUDOPODOS) que rodean a la partícula que va a ser fagocitada, proceso que finalmente hace que la partícula quede incluida completamente en el interior de un fagosoma cuya membrana precede la membrana citoplasmática de la célula, posteriormente, la membrana limitante de esta vacuola fagocítica se fusiona con la de un gránulo lisosomal, de manera que el contenido de este último se descarga en el fagolisosoma.

### **3-Destrucción o degradación:**

El paso final en la fagocitosis de las bacterias es su destrucción y degradación. La destrucción de las bacterias se consigue principalmente por mecanismos dependientes del oxígeno a través del aumento de el consumo de oxígeno, la glucogenólisis, el aumento en la oxidación de la glucosa a través de la derivación hexosamonofosfato, y la producción de metabolitos reactivos del oxígeno. Además por mecanismos independientes del oxígeno como por la acción de sustancias contenidas en los gránulos de los leucocitos (proteínas bactericidas, la lactoferrina,,la proteína básica principal y las defensinas).Tras su destrucción ,las bacterias son degradadas en el interior de los fagolisosomas por acción de las hidrolasas ácidas de los gránulos azurófilos.

# PASOS DE LA FAGOCITOSIS



## ***ELEMENTOS CELULARES DE LA INFLAMACIÓN***

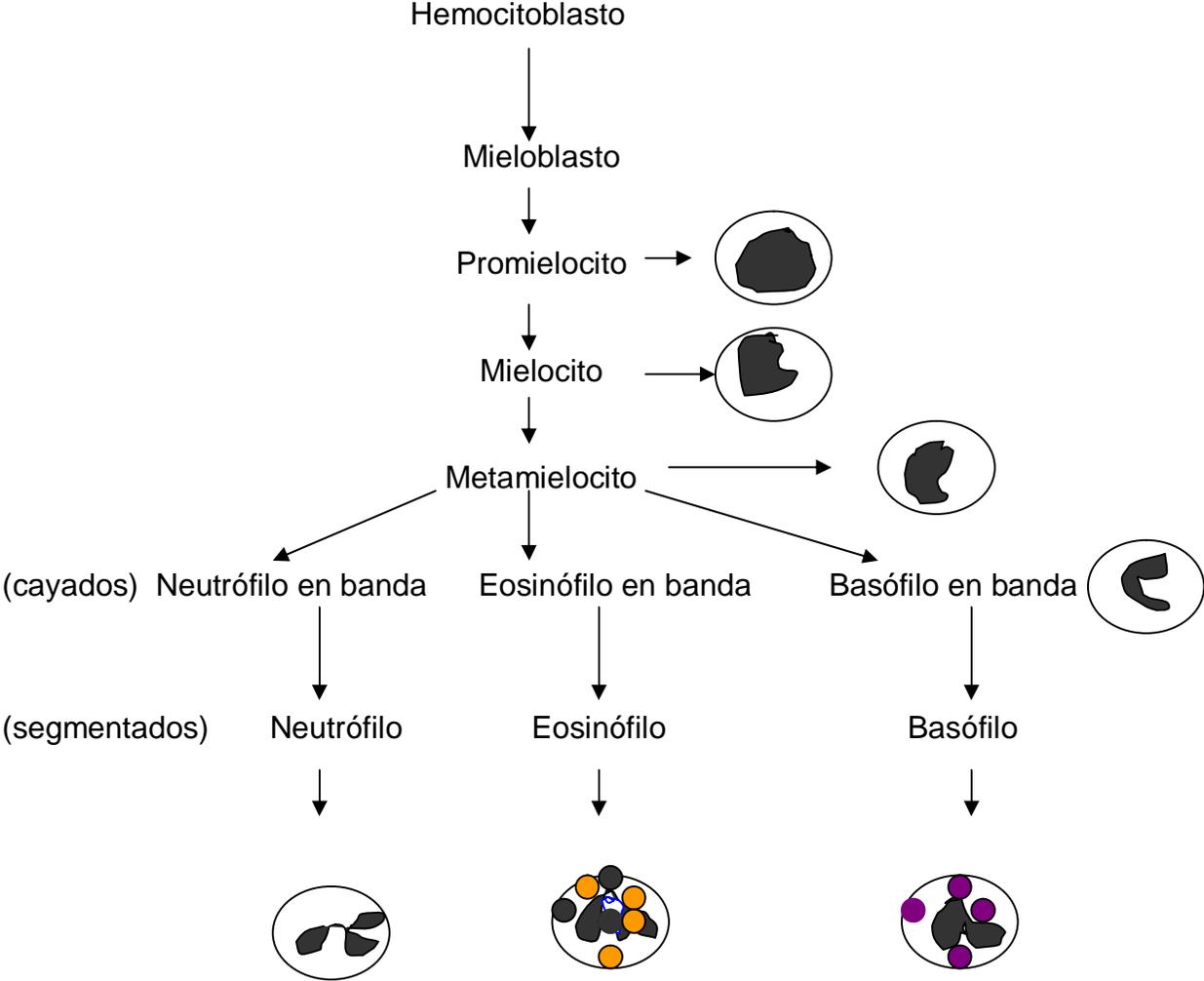
La conglomeración de células leucocitarias y macrófagos en los sitios de inflamación, es el carácter defensivo primario de la respuesta inflamatoria. La sucesión de acontecimientos, ya estudiada, de cómo llegan estas células al foco de lesión recordemos que entrañan los procesos de marginación, rodamiento, pavimentación, migración (diapédesis), quimiotaxis, conglomeración y fagocitosis.

Los Leucocitos fueron descubiertos por Hewson en 1770 (leucos: blanco) son elementos que carecen de color propio se encuentran en la sangre, linfa, órganos hematopoyéticos, líquido de las serosas y tejido conectivo.

Existen diferentes tipos de leucocitos que se han separado teniendo en cuenta su morfología:

- ❖ **Leucocitos polimorfonucleares o granulocitos:** Se caracterizan porque presentan un núcleo lobulado y granulaciones en su citoplasma, estos pueden ser:
  - Neutrófilos.
  - Eosinófilos
  - Basófilos.
  
- ❖ **Leucocitos mononucleares o agranulocitos:** Presentan un núcleo redondeado y un citoplasma hialino. Dentro de este grupo distinguimos:
  - Monocitos.
  - Linfocitos.
  - Macrófagos.
  - Células plasmáticas.

**Origen de los polimorfonucleares: Médula ósea.**



**Neutrófilos:** Constituyen la primera línea de defensa, son las primeras células en acumularse en la respuesta inflamatoria **aguda** comprenden aproximadamente el 60% de los leucocitos circulantes en el humano, tienen una vida media de 6-20 horas en sangre periférica.

Morfología: tienen un núcleo dividido en 2 a 5 lobulaciones unidas por hebras de cromatina que se tiñen de azul púrpuro, el citoplasma ocupa más espacio que el núcleo, es bastante uniforme con gránulos muy pequeños, estos gránulos contienen enzimas con actividad antibacteriana.

**Su principal función es la fagocitosis bacteriana, aumentan en inflamaciones agudas bacterianas.**

**Eosinófilos:** Representan del 2-5% de los leucocitos normales en sangre periférica, tienen una vida media de 8 a 12 días.

Morfología: El núcleo suele tener solamente dos lóbulos, el citoplasma está lleno de gránulos voluminosos de color anaranjado.

**Función: aumentan en las reacciones alérgicas y parasitosis, fagocitan complejos antígeno – anticuerpo.**

**Basófilos:** Constituyen del 0.5 a 1% de los leucocitos, su vida media es de 2 a 3 semanas.

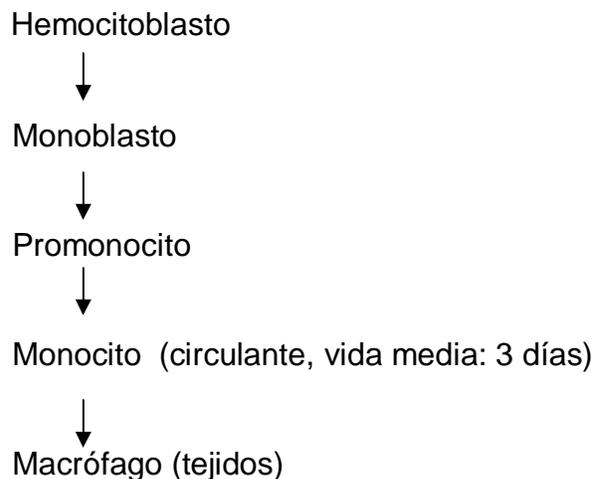
Morfología: núcleo segmentado de forma irregular, en el citoplasma hay gránulos grandes que se tiñen de azul oscuro y recubren al núcleo, estos gránulos contienen histamina y heparina.

**Participan en procesos de hipersensibilidad y alergia.**

**Mononucleares:**

**A) Monocitos y Macrófagos:** Pertenecen al llamado Sistema Fagocítico Mononuclear.

**Origen:**



**Monocitos:** Tienen un núcleo en forma de herradura, plegado o forma de habichuela, el citoplasma es abundante y comprende la mayor parte de la célula, tiene color gris pálido observándose en ocasiones gránulos finos de color lila. Son células móviles, emiten pseudópodos y pueden emigrar fácilmente a través de los capilares o vénulas para entrar en el tejido conectivo laxo.

**Macrófago:** es prácticamente idéntico al monocito pero posee más lisosomas, pseudópodos más grandes y se encuentran en diversos tejidos, órganos y cavidades serosas.

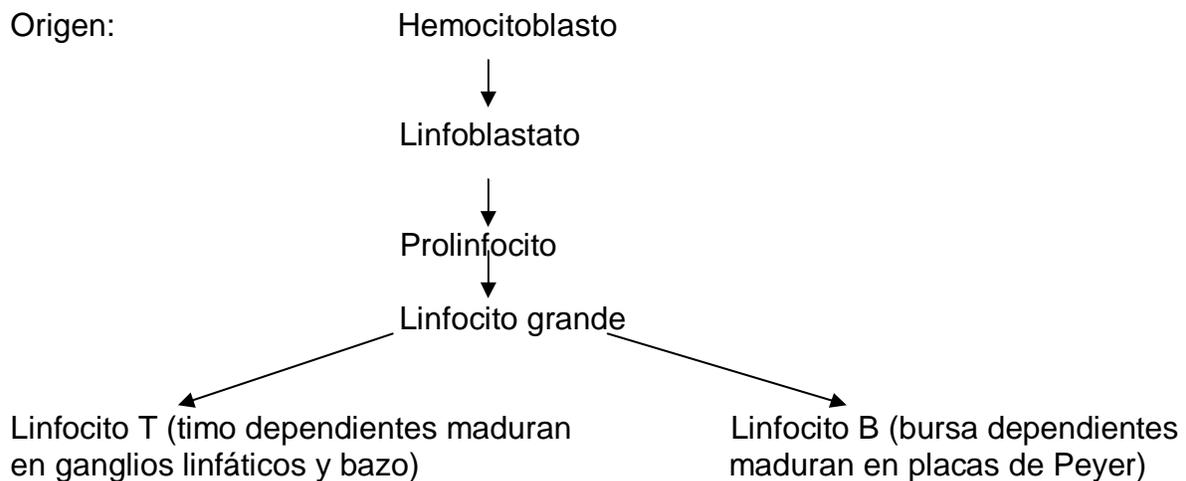
Pueden encontrarse normalmente en:

- Hígado (células de Kupffer)
- Tejido conectivo (histiocito).
- Ganglios linfáticos.
- Bazo.
- Médula ósea.
- Pleura y peritoneo.
- Hueso (osteoclastos).
- Tejido nervioso (células de la microglia).

Las principales funciones de los monocitos y macrófagos son la **fagocitosis y pinocitosis**, son capaces de fagocitosis inmunitaria y no inmunitaria, son activos para matar bacterias, hongos, células tumorales, partículas extrañas, sangre, detritus celulares etc. Cuando los cuerpos extraños son demasiado voluminosos para ser ingeridos por un macrófago, se fusionan varios y forman células multinucleadas las cuales pueden poseer hasta 50 núcleos pequeños (células de cuerpo extraño tipo Langhans) son células de **inflamación crónica**.

**Linfocitos:** Representan alrededor de 20-30% de los leucocitos en sangre periférica. El linfocito común se denomina linfocito pequeño, tienen un núcleo ovoide muy condensado y muy poco citoplasma (un halo) el núcleo ocupa casi la totalidad de la célula, su citoplasma es basófilo.

Origen:



Las dos clases de linfocitos tienen distintas capacidades funcionales.

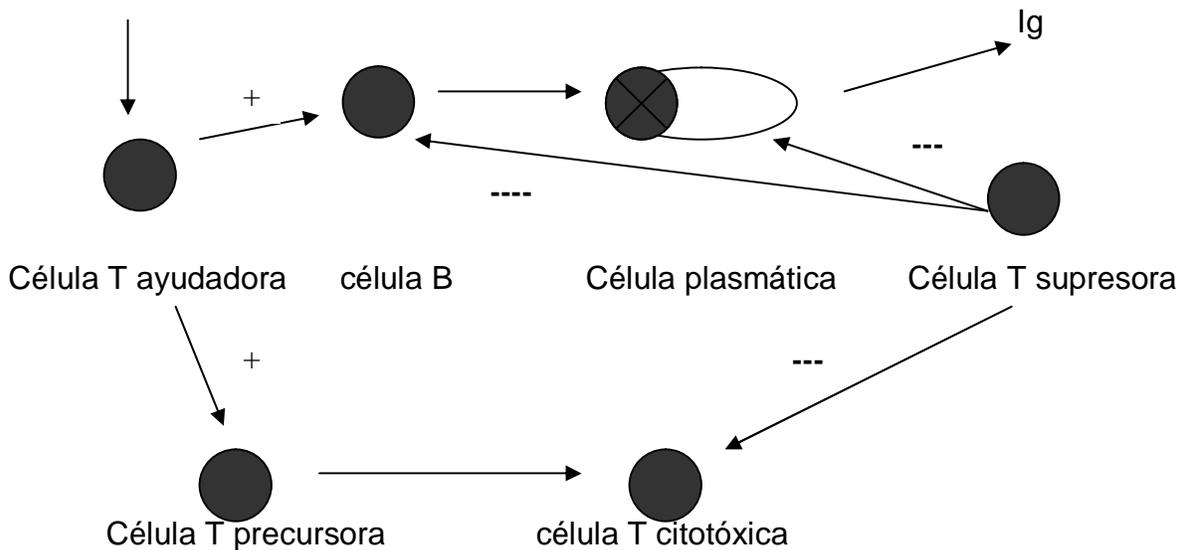
**Linfocitos T:** No producen anticuerpos y pueden ser:

- **T Reguladores:** ayudadores y supresores.
- **T Efectores:** actúan en reacciones inmunitarias mediadas por células como las respuestas de hipersensibilidad cutánea retardada, rechazo de injertos, de tumores y eliminación de células infectadas por virus, en estas últimas participan los llamados T citotóxicos o células asesinas.

**Linfocitos B:** Dan origen a las células que sintetizan y secretan toda clase de inmunoglobulinas ( IgM, IgG, IgA e IgE), estas son las células plasmáticas. También existen las células B de memoria que desarrollan respuestas inmunológicas rápidas en base al recuerdo.

### Mecanismo de acción:

Macrófagos (activación)



## Valores Normales de la cuenta y fórmula blanca:

Leucocitos totales: 5000 – 10000 X mm<sup>3</sup>

Segmentados Neutrófilos: 40 – 60 %

Eosinófilos : 2 – 5 %

Basófilos : 0,5 – 1 %

Linfocitos : 20 – 30 %

Monocitos : 4 – 8 %

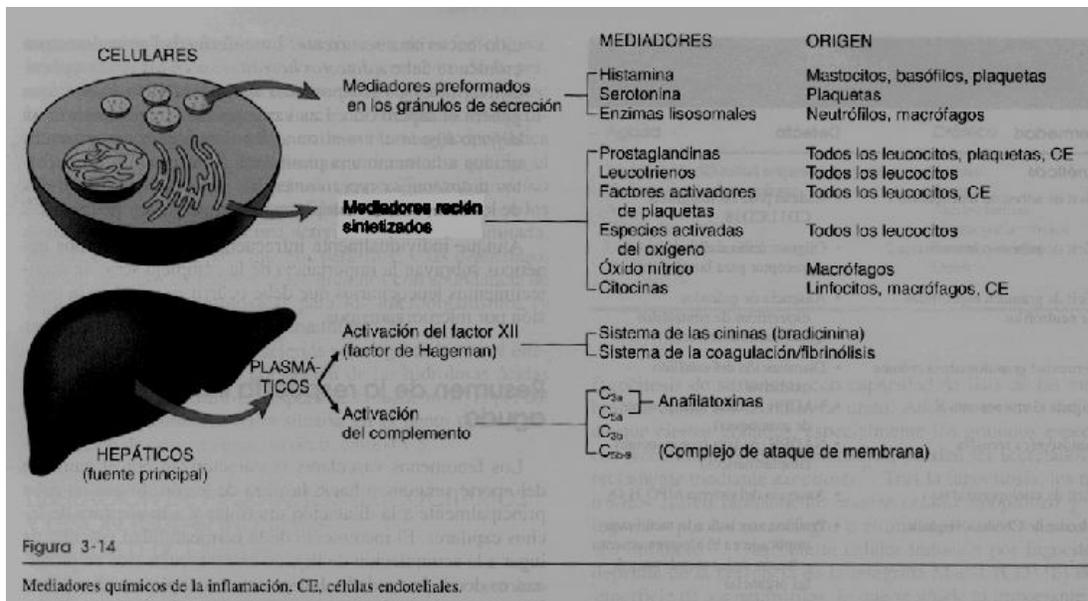
- **Leucocitosis:** aumento de los leucocitos totales.
- **Leucopenia:** disminución de los leucocitos totales: Pacientes con cáncer, TBC, inmunosuprimidos, algunas infecciones virales.
- **Neutrofilia:** aumento de los neutrófilos: infecciones bacterianas.
- **Linfocitosis:** aumento de los linfocitos: enfermedades virales como rubéola, parotiditis, tos ferina etc.
- **Eosinofilia:** aumento de los eosinófilos: enfermedades alérgicas, asma bronquial, parasitosis intestinales.

## MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN.

Tras haber descrito los acontecimientos de la inflamación aguda podemos comenzar a describir los mediadores químicos que son la causa de dichos acontecimientos.

### Origen de los mediadores químicos:

1. DERIVADOS DEL PLASMA:
2. DERIVADOS DE LAS CÉLULAS.



## A-AMINAS VASOACTIVAS:

Las dos aminas vasoactivas, histamina y serotonina, son especialmente importantes debido a que están disponibles en reservas preformadas y son los primeros mediadores liberados durante la inflamación.

### 1-HISTAMINA:

- Está ampliamente distribuida en los mastocitos, tejido conjuntivo adyacente a la pared de los vasos, basófilos y plaquetas.
- Se libera por estímulos físicos (frío, calor), reacciones inmunitarias (antígeno-anticuerpo).
- Su función es producir dilatación de las arteriolas e incremento de la permeabilidad vascular de las vénulas y vasoconstricción de las arterias de mayor calibre.
- Se considera que es el principal mediador de la fase inmediata de incremento de la permeabilidad vascular.

### 2-SEROTONINA:

- Se encuentra en las plaquetas, y células enterocromafines.
- Es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina.

## B-PROTESAS PLASMATICAS

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria están mediados por tres factores relacionados entre sí y derivados del plasma.

### 1-SISTEMA DE COMPLEMENTO:

El sistema de complemento está constituido por 20 proteínas, cuya concentración mayor se observa en el plasma. Este sistema actúa en los procesos inmunitarios

innatos y adaptativos de defensa frente a microorganismos y su objetivo es la lisis de los mismos a través del denominado complejo de ataque de membrana (**MAC**).

Los factores derivados del complemento afectan a diversos fenómenos en la inflamación tales como:

- **Fenómenos vasculares: C3a-C5a** (anafilotoxinas) y en menor medida **C4a** estos aumentan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación principalmente mediante la liberación de histamina desde los mastocitos.
- **Adhesión, quimiotaxis y activación de leucocitos: C5a** es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos.
- **Fagocitosis: C3b y C3b1:** cuando se fijan a la pared celular bacteriana, actúan como opsoninas y favorecen la fagocitosis por parte del neutrófilo y macrófagos.

## **2-SISTEMA DE LAS CININAS:**

El sistema de la cininas genera péptidos vasoactivos a partir de las proteínas plasmáticas denominadas cininógenos y mediante proteasas específicas llamadas calicreínas.

El sistema de las cininas produce la liberación del nonapéptido vasoactivo **bradiginina**, un potente agente que incrementa la permeabilidad vascular. La bradiginina también causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor, su acción es de corta duración ya que es inactivada rápidamente.

## **3-SISTEMA DE COAGULACIÓN:**

El sistema de la coagulación y la inflamación son procesos íntimamente conectados. El sistema de la coagulación se divide en dos vías que confluyen, culminando en la activación de la trombina y en la formación de fibrina. El factor de Hageman activado (factor XIIa) inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria:

1. El sistema de las cininas, que produce cininas vasoactivas.
2. El sistema de coagulación, que induce la formación de trombina, fibrinopéptidos y factor X todos ellos con propiedades inflamatorias.
3. El sistema fibrinolítico que produce plasmina y degrada fibrina.
4. El sistema del complemento que produce anafilatoxinas.

## **C-METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO:**

Cuando las células son activadas por diversos estímulos, los lípidos de sus membranas se remodelan rápidamente para generar mediadores lípidicos biológicamente activos que actúan como señales intra y extracelulares.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono localizado en la membrana como fosfolípido esterificado, que procede

directamente de la dieta o a partir de la conversión del ácido graso esencial ácido linoleico.

Los metabolitos de AA, también denominados eicosanoides, son sintetizados mediante dos clases de enzimas: **Ciclooxigenasas** (prostaglandinas) y **lipooxigenasas** (leucotrienos y lipoxinas).

#### **Vía de las ciclooxigenasas:**

##### **Da origen a las PROSTAGLANDINAS:**

- Pertenecen al grupo de mediadores de síntesis inmediata.
- Las prostaglandinas más importantes en la actividad inflamatoria son PG2-PGD2-PGF2-PGI2-TXA2.
- Se originan de leucocitos y plaquetas.
- Son consideradas un potente vasodilatador además participan en la patogenia del dolor y la fiebre.

#### **Vía de la lipooxigenasa:**

##### **Origina LEUCOTRIENOS:**

- Pertenecen al grupo de mediadores de síntesis inmediata.
- Se originan de los leucocitos.
- Los leucotrienos son potentes agentes quimiotácticos para los neutrófilos y activadores de respuestas funcionales de los neutrófilos, así como la agregación y adhesión de los leucocitos al endotelio venular, la generación de radicales libres de oxígeno y liberación de enzimas lisosomales., producen además vasoconstricción intensa, broncoespasmo y aumento de la permeabilidad vascular.

#### **D-. FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS**

- Es otro mediador bioactivo derivado de los fosfolípidos.
- Derivado de basófilos sensibilizados.
- Estimula la permeabilidad vascular y produce vaso y broncoconstricción.

#### **E-.CITOCINAS:**

- Son generadas por los fagocitos mononucleares (macrófagos) y linfocitos
- Las citocinas que actúan como mediadores inflamatorios son IL-1 (Interleuquina, TNF (factor de necrosis tumoral).
- Sus acciones más importantes en la inflamación son los efectos que produce sobre el endotelio induciendo la síntesis de moléculas de adhesión endotelial.
- El FNT da lugar a la agregación y cebado de neutrófilos causando respuestas aumentadas de estas células.
- Participan en las respuestas agudas del organismo como fiebre y pérdida del apetito.
- Las quimiocinas por su parte participan en la inducción de la quimiotaxis.

### **F-Óxido Nítrico:**

- Es un mediador pleiotrópico de la inflamación.
- Factor liberado por las células endoteliales cuya función es inducir la relajación del músculo liso, citotóxico para células tumorales y microorganismos con una duración de sus efectos de segundos.

### **G-CONSTITUYENTES LISOSOMICOS DE LOS LEUCOCITOS.**

### **H-RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXIGENO.**

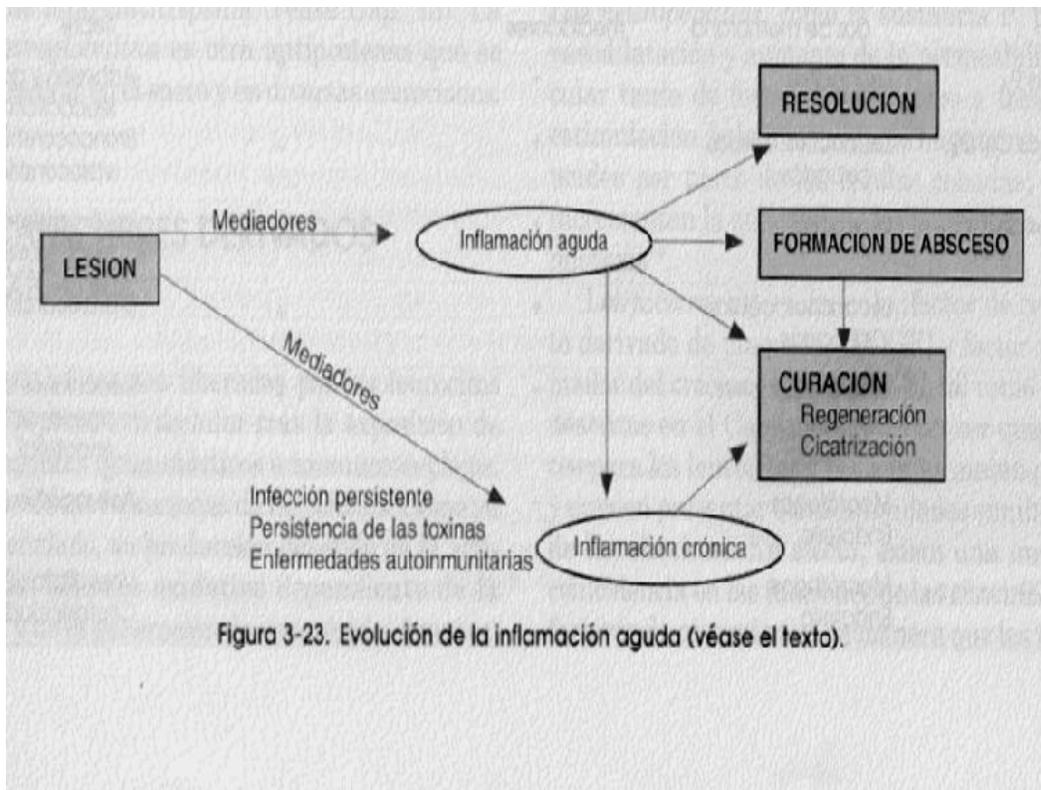
- Derivados de los leucocitos después de la fagocitosis, cuyas acciones son lesión celular endotelial y aumento de la permeabilidad vascular.

### **OTROS MEDIADORES:**

- Neuropeptidos.
- factores de crecimiento

## **EVOLUCION DE LA INFLAMACION AGUDA**

Debemos recordar que, aunque las alteraciones de la hemodinámica, de la permeabilidad y de los leucocitos se han descrito de forma secuencial-y su orden podría ser éste-, en la reacción inflamatoria establecida todos estos fenómenos se producen de forma simultanea, como en un circo de férrea organización aunque aparentemente caótico. Como era de esperar, existen muchas variables que pueden modificar este proceso básico, entre las cuales se incluyen la naturaleza e intensidad de la lesión, la zona y el tejido afectos, y el tipo de respuesta del huésped.



### LA INFLAMACION AGUDA PRESENTA CUATRO FORMAS DE EVOLUCION:

1. **Resolución completa:** Es la situación ideal y una vez que han permitido neutralizar el agente o estímulo lesivo, todas las reacciones inflamatorias deberían finalizar con el restablecimiento a la normalidad de las características del tejido en el que se produjo. Esta forma de evolución se denomina resolución y es la más habitual en los casos en los que la lesión es limitada y de corta duración, y en aquellos en los que la destrucción tisular ha sido escasa.
2. **Curación mediante sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis):** Es una forma de evolución que se produce en los casos en los que ha existido una destrucción tisular sustancial, en los que la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no regeneran o en los que se produce una abundante exudación de fibrina. Cuando el exudado fibrinoso de tejidos o de cavidades serosas (pleura, peritoneo) no puede ser reabsorbido de forma adecuada, prolifera tejido conjuntivo en la zona del mismo convirtiéndolo en una masa de tejido fibroso a través de un proceso que se denomina organización.
3. **Formación de abscesos:** Particularmente en las infecciones por microorganismos piógenos.

- 4. Progresión de la respuesta tisular hacia inflamación crónica:** La transición entre la forma aguda y la crónica se produce cuando la respuesta de inflamación aguda no puede resolverse debido a la persistencia del agente lesivo o a la presencia de alguna forma de interferencia en el proceso normal de curación.

## 2-INFLAMACION CRÓNICA

Aunque difícil de definir con precisión, la inflamación crónica se considera que es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación.

Esta clase de inflamación se observa en los siguientes contextos:

- **Infecciones persistentes:** producida por ciertos microorganismos como los bacilos de la tuberculosis, *treponema pallidum* (agente causal de la sífilis) y algunos hongos.
- **Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos.** Como ejemplo de estos agentes podemos citar los materiales inertes no degradables como las partículas de sílice que -inhaladas durante largos periodos de tiempo- producen una neuropatía inflamatoria llamada silicosis. En ciertas condiciones, se producen reacciones inmunitarias contra los propios tejidos de la persona que las padece, en lo que se denomina enfermedades autoinmunitarias.

Al contrario de lo que ocurre en la inflamación aguda, que se manifiesta a través de alteraciones vasculares, edema e infiltración por neutrófilos, la inflamación crónica se manifiesta por:

1. Infiltración por células mononucleares como macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, lo que refleja una reacción persistente a la lesión.
2. Destrucción tisular inducida principalmente por las células inflamatorias.
3. Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo, es decir, con proliferación de vasos de pequeño calibre (angiogénesis) y, en especial, fibrosis.

## INFLAMACION GRANULOMATOSA

La inflamación granulomatosa es un patrón característico de reacción inflamatoria crónica en el que el tipo celular predominante es un macrófago activado cuyo aspecto es de tipo epitelial modificado (epiteloide). Se puede observar en un número relativamente escaso de enfermedades inmunitarias e infecciosas crónicas de amplia difusión en la patología humana.

La tuberculosis es el arquetipo de las enfermedades granulomatosas aunque en este grupo se incluyen también otras enfermedades como la sarcoidosis, enfermedad por arañazo de gato, linfogranuloma inguinal, lepra, brucelosis, sífilis, algunas

Infecciones micóticas, beriliosis y reacciones a sustancias lipídicas irritantes.

**Un granuloma:** Es una zona focal de la inflamación granulomatosa. Consiste en una acumulación microscópica de macrófagos transformados en células epitelioides, rodeada por un collar de leucocitos mononucleares, principalmente linfocitos y, en ocasiones, células plasmáticas. Se observan además células gigantes constituidas por núcleos de pequeño tamaño dispuestos en la periferia (célula gigante de tipo Langhans) o en la parte central (célula gigante de tipo cuerpo extraño).

En las preparaciones habituales teñidas con hematoxilina y eosina, las células epitelioides presentan un citoplasma granular de coloración rosada pálida cuyo límite es impreciso, de manera que es frecuente observar imágenes de aparente fusión entre los mismos. El núcleo presenta una densidad de cromatina menor que del la de el linfocito (vesicular), tiene una forma ovalada o alargada y puede presentar pliegues en la membrana. Los granulomas mas evolucionados aparecen rodeados en su periferia por un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo. Con frecuencia –aunque no de forma invariable-, las células epitelioides se fusionan y forman células gigantes en la periferia de los granulomas y, en ocasiones, también en la parte central de los mismos. Estas células gigantes pueden alcanzar un diámetro de 40 a 50 um. Están constituidas por una gran masa de citoplasma que contiene 20 o más.

## TIPOS DE GRANULOMA

1. **Granulomas por cuerpo extraño**, secundarios a la presencia de cuerpos extraños relativamente inertes.
2. **Granulomas inmunitarios** existen dos factores que determinan la formación de los granulomas inmunitarios: la presencia de partículas de microorganismos no digeribles (por Ej., el bacilo de la tuberculosis) y la inmunidad mediada por células T frente al agente patógeno.
3. **En la tuberculosis**, el granuloma se denomina tubérculo y se caracteriza clásicamente por la presencia de necrosis caseosa central. Por el contrario, en otras enfermedades granulomatosas no es frecuente la necrosis caseosa.

## PATRONES MORFOLÓGICOS EN LA INFLAMACION AGUDA Y CRÓNICA

La intensidad de la reacción, su causa específica y el tejido y zona concretos implicados en la misma son los factores que dan lugar a las variaciones morfológicas en los patrones básicos de la inflamación aguda y crónica.

- **Inflamación serosa** La inflamación serosa se caracteriza por la salida de un fluido ligero que, dependiendo de la zona en la que se ha producido la lesión, procede del suero sanguíneo o de las secreciones de las células mesoteliales que revisten las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica (denominado en este caso derrame).
- **Inflamación fibrinosa** Cuando la lesión es más intensa y se produce un mayor incremento de la permeabilidad vascular, las paredes vasculares son atravesadas por moléculas de tamaño mayor como la fibrina.
- **Inflamación supurativa o purulenta** Esta forma de inflamación se caracteriza por la aparición de grandes cantidades de pus o exudado purulento constituido por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Ciertos microorganismos (p. Ej., los estafilococos) dan lugar a esta forma de supuración localizada y se denomina, por tanto, bacterias piógenas (productoras de pus). Los abscesos son acumulaciones localizadas y focales de tejido inflamatorio purulento, y se observan en los casos en los que la supuración está confinada en un tejido, órgano o espacio cerrado. Se deben a la implantación profunda de bacterias piógenas en un tejido. Los abscesos presentan una región central que aparece como una masa de leucocitos y células tisulares necróticas. Habitualmente, se puede observar una zona de neutrófilos preservados alrededor de este foco necrótico, y por fuera del mismo existe una región con dilatación vascular así como proliferación fibroblástica y parenquimatosa, lo que indica el inicio de la reparación. Con el paso del tiempo, el absceso puede quedar rodeado por tejido conjuntivo, limitándose de esta forma su diseminación.

### ULCERAS:

Una úlcera es un defecto o excavación local en la superficie de un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento) del tejido inflamatorio necrótico. La ulceración solo se puede producir cuando existe un área inflamatoria necrótica sobre o cerca de una superficie. Se observan con más frecuencia en:

1. La necrosis inflamatoria de la mucosa de la boca, estómago, intestino y aparato urinario.
2. En las inflamaciones subcutáneas de las extremidades inferiores de los individuos ancianos con alteraciones de la circulación que predisponen a extensas necrosis.

