

Inflamación y Reparación

◆ La inflamación no es en sí una enfermedad, sino una reacción saludable consecuencia de violencia o de enfermedad ◆ John Hunter, 1794

1. Definición y Perspectiva histórica

La inflamación como proceso patológico se conoce desde algunos papiros egipcios fechados en 2700 a.C.1, 2 Cornelius Celcius en el s.I en sus escritos De medicina denota los signos cardinales de la inflamación como: “notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor cum calore et dolore”.1,2,3,4,5,6 En muchas culturas antiguas principalmente en la griega y en toda la medicina precientífica precedente al s.XVIII, se consideró al proceso inflamatorio como el proceso propio de enfermedad, las personas tenían el mal de inflamación e inclusive de la antigua medicina griega el tratamiento e inclusive la prevención para curar de la inflamación eran sangrías.2,3

Fue hasta 1794 que el cirujano escocés John Hunter en su tratado “On the Blood, Inflammation and Gunshot wounds”, observó que la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica.2,4,7 En 1859 Rudolf Virchow, considerado el padre de la patología moderna, en su tratado Cellular Pathology relata que los “corpúsculos del pus” tiene morfología similar a los leucocitos y posiblemente pasen muchos años antes de que los leucocitos sanguíneos se convierta en pús,2 el también establece la relación de los cambios vasculares con los signos cardinales de la inflamación y establece un quinto signo que es la pérdida de la función.5,6,7 Posteriormente su alumno Julius Cohnheim en 1867, estudió y realizó la primera descripción microscópica del proceso inflamatorio, denotando la vasodilatación, los cambios de flujo sanguíneo, la producción de edema y la emigración leucocitaria por diapedesis en membranas como la lengua de rana o el mesenterio.2,4,5,7 Así pues para finales del s.XIX estaba entendido el fenómeno de inflamación, sin embargo aún tendría mucho que aportar al proceso de inflamación otros famosos personajes, comenzando por Ellie Metchnikoff quien en 1880, descubre el proceso de fagocitosis y propone que la finalidad del proceso de inflamación era la de llevar fagocitos al sitio de lesión; sin embargo una década después Paul Erlich contraponiendo el trabajo de la teoría celular de la inflamación menciona en su teoría humoral que “la finalidad de la inflamación es llevar anticuerpos y no células al sitio de inflamación”, finalmente en 1908 a ambos se les concede el premio Nobel reconociendo que ambos tenían razón.2,3,4,5 Es también Paul Erlich quien en 1876 descubre las diferencias de afinidad tintorial de los granulocitos, asignándoles el nombre de neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Finalmente en 1927 Sir Thomas Lewis a través de un modelo de inflamación cutánea estableció el concepto de “las sustancias químicas liberadas localmente tras la agresión, son las que influyen en los cambios vasculares de la inflamación”4,5 Estos son los personajes más prominentes que han ayudado a esclarecer la inflamación, sin embargo una basta cantidad de microbiólogos e inmunólogos de los últimos 100 años han colaborado en gran parte al conocimiento de los fenómenos de inflamación y reparación en los diferentes sistemas.

Etimológicamente, inflamación significa flama del griego phlox, de donde proviene el término flogístico, denotación antigua de la inflamación. 2 La definición actual es: La inflamación es una respuesta del tejido vivo vascularizado una agresión local.2,4,5,6,7,8 La reacción inflamatoria es la respuesta biológica de respuesta inespecífica de mayor complejidad y en donde participan una gran cantidad de células y mediadores químicos que interactúan entre sí con el objetivo de eliminar, diluir o

aislar el agente etiológico que le dio origen con la finalidad de curar y reparar el tejido dañado; sin embargo una reacción inflamatoria excesiva puede ser perjudicial para el organismo.

2. Terminología de la Inflamación

En medicina se usan frases cortas para describir procesos complejos en pocas palabras. El proceso inflamatorio es denominado con base al órgano afectado, al tipo de exudado o proliferación, a la duración, a la distribución o extensión de la lesión y a la gravedad o severidad.

a) Órgano: al sufijo griego o latino con que se denomina el órgano se le agrega la terminación itis con lo cual se hace denotar la inflamación. La excepción a esta regla es el término neumonía, el cual es utilizado para denotar la inflamación del pulmón como sinónimo de pulmonitis o neumonitis.^{2,5,6,7}

b) Exudado o Proliferación: son varias los factores que determinan el tipo de exudado por el cual se clasificará la inflamación y cada uno de ellos lo tocamos en el punto de exudados inflamatorios, solamente aquí diremos que el exudado se define como la extravasación de plasma, proteínas y leucocitos e implica agente, duración del proceso, daño a vasos sanguíneos, órgano afectado entre otros.^{2,4,5,6,7}

c) Duración: debido a la complejidad del proceso en patología solamente se utilizan los términos agudo y crónico, el primero para denotar un proceso que va desde minutos hasta 1 ó 2 días; y el término crónico para un proceso de varios días hasta años.^{2,4,7} Existe el término crónica activa o crónica aguda para denominar un proceso crónico que presenta una reacción superpuesta de inflamación aguda.^{5,6}

d) Distribución: la distribución de la lesión se calcula de acuerdo al órgano afectado y puede ser focal (un solo sitio con bordes bien delimitados), multifocal (varios sitios separados entre sí por tejido no afectado), zonal (indica una región grande del órgano sin llegar a afectar la mitad del órgano) y difusa (afecta la mayor parte del órgano en mayor o menor grado).^{5,6}

e) Grado: la asignación de la severidad es subjetiva y depende mucho de la experiencia del patólogo. La asignación más utilizada es la de leve, moderada y severa.⁶

De esta forma, una persona puede sin necesidad de haber observado la lesión imaginársela con tan solo decirle el diagnóstico completo.

3. Causas de la inflamación

Como ya se dijo en la definición de la inflamación, esta es una reacción a alguna agresión; esta agresión o etiología la podemos agrupar en alguna de las 4 siguientes categorías:

< Agentes infecciosos:

En esta categoría encontramos a todos aquellos microorganismos que por la relación que establecen con el hospedero son potencialmente dañinos o patógenos para el organismo incluidas aquí las bacterias, hongos, protozoarios, helmintos, artrópodos, virus, priones, así como sus secreciones o

toxinas.6,7

< Agentes físicos

En esta categoría encontramos a una amplia variedad de agresiones al organismo tales como lesiones traumáticas, quemaduras, lesiones por electricidad o por radiaciones.6,7

< Agentes químicos:

Aquí encontramos sustancias que por sus características químicas pueden irritar el tejido por contacto con la piel o mucosas, así como sustancias tóxicas que viajando en la sangre alcanzan órganos internos provocando lesión6,7

< Reacciones inmunopatológicas:

Aquí la reacción inflamatoria es iniciada por el propio organismo que reacciona inmunológicamente contra él mismo en diferentes circunstancias como las hipersensibilidades o las enfermedades autoinmunes. 6,7

4. Células Inflamatorias.

En la complejidad que representa la inflamación participan de forma activa, células denominadas inflamatorias por su participación en este proceso entre las que destacan 10 tipos diferentes de células tanto de origen sérico como tisular, las cuales se comunican entre sí y con otras células de los tejidos afectados a través de los mediadores químicos que estudiaremos adelante. No todas las células participan al mismo tiempo ni en todas las ocasiones, existen algunas células que responden a estímulos específicos para ser atraídas a la zona.

a) Neutrófilos

Los neutrófilos, denominados por Metchnikoff como micrófagos, son células que se originan en la médula ósea, normalmente se encuentran en circulación siendo los leucocitos más abundantes, en la mayoría de los mamíferos ocupan cerca del 50% de los leucocitos, tienen vida corta (12-20hrs) en circulación aunque su maduración toma 2 semanas. Son células esféricas de 10-12mm de diámetro, con un característico núcleo multinucleado (2-5 lobulaciones) y abundantes gránulos (2000 aprox.) clasificados en azurófilos y específicos. En el proceso inflamatorio son las primeras células en llegar al sitio tanto por su abundancia en la sangre, tamaño como por los receptores que posee que permite detectar inespecífica o específicamente al agente agresor. Debido a sus altas reservas de glucógeno puede realizar su trabajo en zonas pobremente oxigenadas. Son atraídos hacia la zona dañada por diversos mediadores químicos de las propias bacterias (péptidos formilmetionylados), de los tejidos dañados o de otras células inflamatorias (Il-8, C3a, C5a, C5b67, fibrinopéptidos, prostaglandinas y leucotrienos). En su superficie posee receptores para la fracción C3b del complemento y para la fracción Fc de los anticuerpos. Se especializan en eliminar bacterias a través de la fagocitosis, la fagocitosis neutraliza y destruye la partícula ingerida a través de sus gránulos entre los que se encuentran lisozimas, lactoferrina y cobalofilina (sustancias bactericidas) así como otras enzimas que actúan sobre carbohidratos, proteínas, lípidos, ácidos nucleicos (sustancias componentes de células o microorganismos). También genera sustancias que funcionan como factores quimiotácticos de

neutrófilos y macrófagos y activan al complemento y a las plaquetas; estas sustancias eliminan al tejido dañado y a los agentes invasores, sin embargo también dañan a células que no presentan daño. La acumulación de células muertas, fluidos y neutrófilos, en su mayoría de 5 lobulaciones (piocitos) forman lo conocemos como pus o exudado purulento.^{2,5,7,8,9}

b) Macrófagos

Descubiertos a finales del s.XIX por Metchnikoff, los macrófagos tienen su origen en la médula ósea, circulan como monocitos en la sangre aproximadamente 6 días y posteriormente migran hacia los tejidos en donde permanecen por tiempo diverso hasta varios meses, dependiendo su actividad y el órgano en el que se localicen. Los macrófagos también reciben el nombre histiocitos, en hígado se les nombra como células de Kuffer, en los alvéolos reciben el nombre de neumocitos III, en el riñón son células mesangiales y son parte del denominado sistema retículo endotelial o sistema mononuclear fagocítico (MPS) que incluye a todas las células fagocíticas del organismo. Es una célula ameboide de aprox. 20µm, con núcleo arrionado y contiene muchos lisosomas en su citoplasma. Dentro de los leucocitos sanguíneos hay un 4-6% pero por su abundancia en los tejidos es la segunda célula que llega al foco inflamatorio y su presencia es de vital importancia para el proceso. Son células fagocíticas con mejor desempeño que los neutrófilos y está capacitadas para eliminar a la mayor parte de las bacterias intracelulares. Para mejorar el proceso de fagocitosis el macrófago puede transformarse en células epitelioides especializada en producir citocinas, estas citocinas tenderán a la producción de células gigantes a partir de otros macrófagos; estos macrófagos modificados son característicos de las reacciones granulomatosas. Además de la fagocitosis, el macrófago es una célula muy versátil, la cual juega un papel muy importante dentro del proceso inflamatorio ya que produce varias citocinas que estimulan la angiogénesis, la fibrosis, la formación de coágulos, produce factores como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-1 que inducen la fiebre y ayudan a la eliminación de neoplasias, entre otras actividades. El macrófago actúa como célula presentadora de antígeno, por lo que puede iniciar la respuesta inmune específica. ^{2,5,7,8,9}

c) Eosinófilos

Los eosinófilos son particularmente abundantes en sitios de inflamación ocasionados por helmintos y protozoarios o en reacciones alérgicas. Los eosinófilos son células que tienen su origen en la médula ósea, posteriormente circulan en sangre por aprox. 4 días y pueden permanecer durante algunas semanas en los tejidos principalmente en las mucosas; la cantidad que se encuentra en sangre es muy baja en comparación con los neutrófilos (1-2% de los leucocitos). También es una célula esférica de aprox. 14µm de diámetro, con núcleo multilobulado (2-3 lobulaciones), posee gránulos aprox. 200 con aptencia tintorial eosinofílica, por ello su nombre. Los eosinófilos son atraídos a la zona por factores bacterianos solubles, componentes del complemento, histamina, factor derivado de los linfocitos y factor quimiotáctico de eosinófilos de las células cebadas y basófilos. Posee capacidad fagocítica pero son mucho menos eficientes que los neutrófilos aunque durante la explosión respiratoria produce el doble de aniones superóxidos. Los gránulos de los eosinófilos son: proteína básica mayor (MBP) cuya actividad es provocar perforaciones en la cutícula de los parásitos, neutralizar la heparina y degradar histamina, proteína catiónica eosinofílica (ECP) la cual también provoca perforaciones en los parásitos y disminuye el tiempo de coagulación; y otras enzimas que actúan desactivando algunas sustancias generadas por otras células como la histaminasa para la histamina, la arilsulfatasa B para los

leucotrienos y la fosfolipasa D la cual inactiva al PAF. Los eosinófilos pueden causar lesiones a los tejidos como en el caso del asma o de síndrome hipereosinofílico o en la úlcera eosinofílica. No producen exudado, su proliferación es denominada como inflamación eosinofílica. 2,5,6,7,8,9

d) Células cebadas/Basófilos

Estas dos células poseen algunas diferencias, sin embargo por la similitud de sus acciones en el proceso inflamatorio se tratarán juntas. Ambas provienen de la médula ósea, el basófilo se localiza en la sangre, en tanto que la célula cebada se localiza en los tejidos alrededor de los vasos sanguíneos sin embargo una no proviene de la otra; por la presencia de núcleo lobulado el basófilo es catalogado dentro de los polimorfonucleares, la célula cebada posee un núcleo esférico central. Ambas tienen receptores para la fracción Fc de las IgE en su membrana citoplasmática así como gránulos en su citoplasma que se tiñen con colores básicos de allí el nombre de basófilo que les asignó Paul Ehrlich; los gránulos de estas células poseen otra característica tintorial, son metacromáticos, es decir se tiñen de rojo azul con azul de toluidina debido a que contienen mucopolisacáridos sulfatados como la heparina. Los gránulos además del anticoagulante heparina contienen histamina (potente amina vasoactiva), PAF, TNF, proteasas y factores quimiotácticos. Estas células tienen la capacidad de degranularse o inclusive de romperse en procesos traumáticos y liberar el contenido de sus gránulos participando activamente en la fase histaminodependiente de la inflamación así como en procesos de hipersensibilidad tipo I. En últimos estudios se han identificado diferentes tipos de células cebadas con gránulos de diferentes tipos. 2,5,7,8,9

e) Linfocitos T, B y Células NK

Los linfocitos constituyen del 20-40% de los leucocitos y el 99% de las células en la linfa, son capaces de circular en sangre, de permanecer en los tejidos linfoides o de estar en los demás tejidos, gran cantidad de linfocitos inmaduros son eliminados antes de terminar su proceso de maduración, sin embargo existen muchos linfocitos cuya vida es de varios años. Los linfocitos están siendo ampliamente estudiados desde hace 3 décadas. 70-75% de los linfocitos son linfocitos T, 10-15% son linfocitos B y 5-10% son células NK. En microscopía óptica con tinciones de rutina los diferentes tipos de linfocitos son indistinguibles; son células pequeñas (6µm), redondas, móviles, no fagocíticas con escaso citoplasma, provenientes de linfoblastos localizados en órganos linfoides primarios. Los linfocitos constituyen la parte de inmunidad específica de la inflamación y generalmente se asocian a procesos crónicos denominados como linfoproliferativos. 2,5,7,8,9

Los linfocitos T maduran en el timo, reconocen antígenos presentados a través del MHC clase I o II, El linfocito T CD4⁺ es una célula fundamentalmente productora de citocinas que estimularán o suprimirán la acción citotóxica de los linfocitos T CD8⁺, así como la actividad de otras células incluyendo los linfocitos B y las células plasmáticas. 2,5,7,8

Los linfocitos B poseen en su membrana a IgD, las cuales captarán los antígenos, los cuales serán

procesados directamente por el linfocito B, que con señales internas comenzará a dividirse para dar origen a células de memoria y a células plasmáticas caracterizadas por la presencia de retículo endotelial necesario para la producción de inmunoglobulinas de diferentes tipos, activando de este modo la respuesta humoral específica dentro del proceso inflamatorio. 2,5,7,8

Las células asesinas (NK o LGL) fueron identificadas en 1973 por su habilidad de matar células cancerígenas aún antes de una sensibilización previa, también se ha observado participa de la destrucción de células modificadas por virus o de células infectadas por microorganismos intracelulares a través de la citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC) 2,8

Además de proporcionar la inmunidad específica celular y humoral, dentro del proceso inflamatorio los linfocitos participan también con la producción de citocinas que activan y atraen a otras células inflamatorias al foco de inflamación, provocan la degranulación de las células cebadas, modulan la producción de colágeno por parte de los fibroblastos y promueven la fiebre.2

f) Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos de la célula megacariocitos que se localiza en médula ósea y rara vez en circulación, se localizan en circulación y su principal función es preservar la integridad del endotelio además evitar las hemorragias a través de la formación del tapón plaquetario y de la activación del factor XII, VI y VIII de la cascada de coagulación y del sistema fibrinolítico. Dentro de la inflamación las plaquetas participan con la secreción de aprox. 19 sustancias diferentes entre las que destacan serotonina, factor activador de plaquetas (PAF), tromboxano A2, PDGF, 12-HETE, factor plaquetario 4 (PF-4), estos actúan como vasoconstrictores, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan la proliferación de fibroblastos de la angiogénesis.2,5

g) Células endoteliales

Las células endoteliales son la barrera que tiene que cruzar los leucocitos para llegar a los tejidos, para ello los leucocitos deberán de adherirse a moléculas que el endotelio expresa como las moléculas de adhesión celular (CAM) y las selectinas. 2,5 Por otro la capacidad proliferativa de los endotelios permite jugar un papel muy importante en la reparación de los tejidos.5

h) Fibroblastos

Estas células mesoteliales participan de forma importante en la reparación de tejidos dañados, responden a estímulos quimiotácticos y tiene una gran capacidad proliferativa, acciones mediadas por diferentes citocinas. Tienen la capacidad de sintetizar colágeno, elastina y glucosaminas para formar al tejido conectivo. No requiere de grandes cantidades de oxígeno para poder llevar a cabo su función. En caso de abundante destrucción de tejido tenderá a fibrosas la parte afectada.^{2,5}

5. Mediadores químicos

Los mediadores químicos son sustancias de muy diverso origen y composición, a través de los cuales el proceso inflamatorio se ve modulado,² pudiendo interactuar todas las células que participan en el momento requerido, estas señales también sirven para alertar al organismo de la entrada de agentes infecciosos, de la terminación de la infección y del inicio de la reparación. Los mediadores pueden ser elementos plasmáticos los cuales se encuentran en forma inactiva, o puede estar preformados dentro de las células inflamatorias, las células dañadas o inclusive los propios microorganismos o ser de nueva formación, generalmente por el estímulo de otro mediador.^{4,5,6} Debido a que la mayoría de los mediadores son de origen endógeno se ha propuesto el termino de autocoide que significa autodroga, es decir sustancias con acción farmacológica secretadas durante un proceso inflamatorio diferentes de los neurotransmisores de las hormonas.¹⁰ Entre sí, los mediadores pueden tener relaciones sinérgicas o antagonistas dependiendo de sus concentraciones, de los tejidos o hasta de las especies por lo que no se pueden generalizar las reacciones de los mediadores.²

A continuación se hará una descripción de cada uno de los principales mediadores conocidos, cabe hacer notar que estos elementos de la inflamación, apenas descubiertos a principios del s.XX son los más estudiados en la actualidad por sus posibilidades de uso farmacológico y para comprender mejor el proceso con fines académicos y terapéuticos.

a) Aminas vasoactivas

En este punto se consideran dos sustancias con efectos farmacológicos parecidos, la histamina y la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), considerados como los mediadores químicos en la fase activa inmediata, es decir, es primer mediador en ser secretado y que produce los cambios vasculares, por lo que la primera fase de la inflamación es considerada como histaminodependiente. Estos mediadores son preformados y almacenados en los gránulos de las células cebadas, basófilos y plaquetas en el caso de la histamina y en el caso de la serotonina en los gránulos de las plaquetas. La degranulación de las células cebadas es producida por muchos diferentes estímulos entre los que destacan los traumatismos, el frío, los fragmentos C3a, C4a y C5a del complemento, Il-1, factores liberadores de histamina de macrófagos, neutrófilos y plaquetas así como la unión de un antígeno con la IgE unida a la superficie de estas células y el contacto de las plaquetas con complejos Ag-Ac, colágeno o trombina.^{2,4,5,6}

La acción de estas aminas en el proceso inflamatorio es sobre los receptores H1 provocando la contracción del músculo liso(contracción arterial), dilatación arteriolar, incremento de la permeabilidad

vascular (venular), además la histamina provoca dolor y la serotonina vasoespasmo y estimulación de los fibroblastos. 2,4,5,6 La concentración de la histamina disminuye dentro de los primeros 60 min.; la histamina es degradada por la histaminasa de los eosinófilos y la serotonina por la monoamina de los monocitos y los endotelios.2,4

b) Péptidos vasoactivos

Los péptidos vasoactivos proviene de cuatro sistemas diferentes que tienen en común que sus elementos circulan en el plasma en forma inactiva y activarse por sistemas enzimáticos en forma de cascada. El factor Hageman o XII además de iniciar con los eventos de la coagulación activa al sistema de las cininas, al sistema fibrinolítico y al sistema del complemento, a su vez el factor Hageman se activa por el contacto con sustancias con carga negativa como la colágena, las membranas basales, cristales de urato, cartílago, o con otras sustancias como tripsina, calicreína, plasmina, liposacáridos bacterianos y complejos inmunes.4,6

I. Sistema de Cininas

El cininógeno es la molécula precursora que se localiza en el plasma que por la acción de la calicreína, la cual es activada a su vez por la acción del factor XII, produce el factor activador del plasminógeno y la bradicinina.2,4,5,6 La bradicinina (cinina de lenta acción) es un nonapéptido que produce al igual que la histamina, contracción del músculo liso, dilatación arteriolar e incremento de la permeabilidad venular, también produce dolor aunque en mayor proporción que la histamina por la estimulación de las terminaciones nerviosas. 2,4,5,6 También tiene actividad quimiotáctica de neutrófilos4 y de adhesión de leucocitos al endotelio.6 La vida media de la bradicinina es de un minuto en circulación ya que rápidamente es degradada por la cininasas principalmente a nivel pulmonar.2,4,6

II. Sistema del Complemento

Es un sistema formado por aproximadamente por 30 proteínas y glicoproteínas membranales y plasmáticas que participan en una cascada enzimática altamente regulada que facilitan la eliminación de los antígenos (opsonización), provocan la lisis de células bacterias y virus a través de un complejo de ataque macromolecular productor de poros e inducen el proceso inflamatorio.8

El sistema puede seguir tres vías, la vía clásica, la vía alterna y la vía de las manosas. La vía clásica es iniciada por complejos antígeno-anticuerpo solubles que activan las subunidades de C1 (C1qr2s2) que se escinde en C4 y C2 los cuales al fraccionarse dejan libre a C4a y C2b y se forma el complejo C4b2a (C3 convertasa). El C3 convertasa es una importante enzima donde converge la vía clásica y la alterna, el C3 convertasa escinde a C3 es C3a y C3b, este último forma el complejo C4b2a3b (C5 convertasa), el cual actúa sobre C5 separando el C5a, el C5b interacciona con C6, C7, C8 y C9 formando completando el complejo de ataque de membrana (MAC) C5b6789.4,8 En la vía alterna el C3 es activado directamente por endotoxinas bacterianas, polisacáridos complejos, toxinas, agregaciones de IgA e IgG y plasmina; en este caso la C3 convertasa es formada por C3b y la interacción de los factores B, D y la properdina (C3bBb).4,8 En la vía de las manosas, este carbohidrato de algunas bacterias, levaduras y virus se une a la lectina sérica la cual a su vez escinde

directamente el C3.8

Finalmente los efectos en la inflamación de los diferentes fragmentos del complemento con actividad biológica son los siguientes:

- ? Degranulación de células cebadas y basófilos por C3a, C4a y C5a denominadas como anafilotoxina por inducir la secreción de histamina.2,4,5,6,8,11
- ? Degranulación de eosinófilos por C3a y C5a 8
- ? Extravasación y quimiotaxis de leucocitos por C3a, C5a, C5b67 4,5,6,8
- ? Agregación plaquetaria por C3a y C5a 8
- ? Inhibición de la migración de macrófagos por Bb 8
- ? Liberación de enzimas hidrolíticas de los neutrófilos por C5a 5,6,8
- ? Liberación de prostaglandinas por los leucocitos por C5a 4,11
- ? Oponización por C3b, C4b, C3bi 2,4,8
- ? Neutralización viral por C3b, MAC 8
- ? Solubilización y eliminación de complejos inmunes a través del C3b 8
- ? Lisis celular MAC 4,5,6,8

III. Sistemas de coagulación y fibrinolítico

Con la finalidad de resguardar la integridad del endotelio vascular y evitar las hemorragias, el factor XII activa al sistema de la coagulación con el resultado final de la formación de los coágulos, sin embargo la persistencia del coágulo podría también ocasionar disturbios en la circulación por lo que la mismo tiempo se activa el sistema fibrinolítico con la función de destruir al coágulo. Los dos procesos combinados generan mediadores químicos como los fibrinopéptidos y la plasmina los cuales incrementan la permeabilidad vascular, promueven la liberación de histamina por parte de las células cebadas y actúan como quimioatrayentes para los leucocitos; además la plasmina es capaz de activar al factor Hageman en forma de retroalimentación y el sistema del complemento por su vía alterna.2,4

c) Eicosanoides

Los metabolitos del ácido araquidónico son denominados eicosanoides por provenir de una ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (eikosi=veinte), el cual es parte de los fosfolípidos de la membrana celular.2,4,5,6 Los leucocitos y otras células como las plaquetas tras estímulos mecánicos, físicos,

químicos o por otros mediadores como C5a^{2,4,5}, e Il-12 liberan el ácido araquidónico, una vez liberadas pueden seguir la vía de la ciclooxigenasa que produce prostaglandinas (PG) y tromboxanos(TX) o la vía de la lipooxigenasa que produce ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE) y leucotrienos (LT).^{2,4,5,6}

La PGE₂ producida por los macrófagos y la PG₁ o prostaciclina producida por el endotelio vascular tiene actividad de vasodilatación, incrementa el flujo sanguíneo, promueven la exudación de plasma y leucocitos y disminuyen la agregación plaquetaria.^{2,4,5,6} La PGE₂ además produce dolor y piroxia.^{2,4} En contraposición a las prostaglandinas, el TXA₂, producidos por las plaquetas es un potente agregador de plaquetas y vasoconstrictor^{2,4,5,6}

Por otra parte los leucotrienos son producidos por leucocitos, células cebadas y el epitelio bronquial, jugando un papel muy importante en los mecanismos alérgicos del pulmón.² Anteriormente a LTC₄ y LTD₄ se les denominaba sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A).^{2,6} El LTB₄ y el HETE son quimiotácticos para neutrófilos. Los LT C₄, D₄ y E₄ producen aumento de la permeabilidad venular, vasoconstricción arterial, vasoespasmo y D₄ especialmente provoca broncoespasmo.^{2,4,5,6}

c) Factor activador de plaquetas (PAF)

El PAF o AGEPC, es un fosfolípido que se genera tras la estimulación de células cebadas, basófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos, endotelios, plaquetas y algunas células epiteliales.^{2,4,5} Produce vasoconstricción y broncoconstricción, incremento de la permeabilidad venular, agregación, exudación y quimiotaxis leucocitaria, activación de las plaquetas, síntesis de eicosanoides, ^{2,4} producción de anión superóxido por los fagocitos.²

d) Citocinas

Las citocinas son secreciones de bajo peso molecular de las células del sistema inmune para comunicarse entre sí, con acciones autocrinas, paracrina y endócrina e inducen la activación, la proliferación y/o la diferenciación de otras células, aunque también pueden inhibirse. Al inicio fueron descubiertas en los linfocitos por lo que se les nombraron linfocinas y a las de los macrófagos monocinas, sin embargo al ver que todos los leucocitos eran capaces de producirlas las reunieron bajo el nombre de interleucinas, más aún se han descubierto estas sustancias en otras células por lo que ahora se denomina citocinas, sin embargo el término de interleucina (Il) aún se conserva para muchas de ellas.^{4,8} En la actualidad existe cerca de 50 citocinas diferentes pero solo se anotan las que sus efectos en la inflamación han sido mejor estudiados.

ü Interleucina 1 (Il-1)

Es producida por casi todos los tipos de células, su producción es estimulada por endotoxinas, complejos inmunes, toxinas, lesiones físicas. Su acción dentro del proceso inflamatorio es la activación de linfocitos T y B, producción de anticuerpos, inducción y síntesis de moléculas de adherencia en los endotelios, incrementa la permeabilidad vascular, inducción de la síntesis de prostaglandinas y del PAF y de otras citocinas, promueve la proliferación de los fibroblastos y la producción de colágeno, estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea e induce la respuesta de fase aguda en el hígado lo que provoca fiebre, somnolencia, disminución del apetito, aumento del catabolismo proteico,

hipotensión, síntesis de la proteína C reactiva, inducción del complemento y neutrofilia.2,4,5,7,8

ü Interleucina 2 (IL-2)

Producida por los linfocitos TH1, induce la proliferación de linfocitos T y B activados así como la activación de células NK.7,8

ü Interleucina 3 y 4 (IL-3 e IL-4)

Secretada por linfocitos T, NK y células cebadas induce el crecimiento y diferenciación de los precursores hematopoyéticos.7,8

ü Interleucina 5 (IL-5)

Secretada por los linfocitos Th2 y las células cebadas estimulan la proliferación de los linfocitos B y promueven el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos.7,8,12,13

ü Interleucina 6 (IL-6)

Producida por monocitos, macrófagos, linfocitos Th2, y células cebadas y fibroblastos, inducen el crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B y de los precursores hematopoyéticos así como la inducción de las proteínas de la fase aguda.7,8

ü Interleucina 8 (IL-8)

Producida por macrófagos es quimiotáctica para neutrófilos y linfocitos.7,8

ü Interleucina 10 y 13 (IL-10 e IL-13)

Producida por linfocitos T inhiben la producción de citocinas por parte del macrófago, por lo cual son importantes reguladores de la respuesta inflamatoria. 8

ü Interleucina 16 (IL-16)

Producida por los linfocitos T CD8+, induce la síntesis de citocinas en linfocitos CD4+ y es quimiotáctica para linfocitos, eosinófilos, y monocitos. 8

ü Factor de necrosis tumoral (TNF)

Este factor es producido por linfocitos T, macrófagos y células cebadas, es citotóxico ya que induce la apoptosis, aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos, induce el choque endotóxico, promueve la secreción de otras citocinas e induce la respuesta de fase aguda en el hígado. 2,4,5,7,8

ü Interferón gamma (IFN-g)

Producido por linfocitos T y células NK aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos e induce la formación de reacciones de hipersensibilidad retardada. 7,8

ü Factores estimulantes de colonias

Los factores estimulantes de colonias como GM-CSF que estimula la proliferación de granulocitos y macrófagos, el G-CSF que estimula el crecimiento de granulocitos, el M-CSF que estimula el crecimiento de macrófago así como las IL-3, IL-6 e IL-7; promueven la proliferación de leucocitos para poder llegar al foco de inflamación. 7,8

e) Constituyentes lisosómicos

Los neutrófilos, macrófagos y plaquetas poseen gránulos que al ser liberados durante la fagocitosis o a la destrucción de la célula contribuyen con la respuesta inflamatoria. Las proteínas catiónicas aumentan la permeabilidad vascular, inhiben el movimiento de neutrófilos y eosinófilos y atraen a los macrófagos. 2,4,5,6

f) Mediadores exógenos

Las bacterias producen sustancias como el lipopolisacárido (LPS) u otras las endotoxinas las cuales actúan como potentes quimioatrayentes y activadores de la respuesta inmune.

6. Inflamación aguda

La inflamación aguda se define como la respuesta del tejido vivo vascularizado una agresión local, la cual ocurre en minutos y puede durar hasta dos días. Sus principales características son la exudación de líquidos y proteínas plasmáticas (edema) y la emigración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos, con la consecuente formación de exudados.4,5,6,7,8

Los signos cardinales de la inflamación fueron descritos por Celsus como rubor, calor, tumor, dolor y el quinto signo clínico introducido por Virchow: pérdida de la función. El rubor (enrojecimiento) y el calor están dados por la dilatación de las arteriolas por efecto de los mediadores vasoactivos y de los impulsos nerviosos y la hiperemia provocada en la zona de lesión.2,4 El tumor se da como resultado de la trasudación de plasma hacia el tejido intersticial así como por la exudación de célula inflamatorias y la proliferación de ellas en la zona por lo que el foco de inflamación presentará un aumento en el tamaño. Ambos eventos están precedidos y favorecidos por los cambios hemodinámicos de la sangre durante el proceso inflamatorio.2,4 El dolor ocurren por la estimulación de las terminaciones nerviosas por algunos mediadores químicos principalmente la bradicinina y las prostaglandinas, en algunos casos el dolor es mínimo.2,4,5,6 La pérdida de la función se da como resultado de los otros cuatro signos cardinales, ya que la zona inflamada disminuirá su función durante el proceso inflamatorio.4

7. Patogenia de la inflamación aguda.

a) Eventos Vasculares de la Inflamación

Cuando un tejido es dañado en primera instancia existe vasoconstricción pasajera de las arteriolas por lo que se produce palidez transitoria en el área dañada. Este fenómeno se da por un reflejo axonal que tiene el músculo liso ante el estímulo agresor, sin embargo no siempre ocurre, principalmente se ha observado en las quemaduras.^{4,6}

Posteriormente o en primera instancia según sea el caso, el siguiente evento es la vasodilatación de las arteriolas dando como resultado hiperemia y ello origina parte de los signos cardinales (rubor y calor). La vasodilatación se da por efecto de histamina y serotonina proveniente de células cebadas y de las prostaglandinas I₂, E₂ y D₂.^{4,5,7,6}

Al mismo tiempo la histamina y la serotonina provocan la contracción de las células endoteliales con amplitud de 1-2mm en las uniones de las vénulas menores a 100mm de diámetro provocando el aumento de la permeabilidad, este aumento de la permeabilidad se da durante la primera hora mediado por la histamina, posteriormente los demás mediadores químicos como el PAF, los leucotrienos, Il-1, TNF, IFN γ y las anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a) mantendrán el aumento de la permeabilidad hasta las primeras 12 hrs, después de este tiempo las proteínas catiónicas de los neutrófilos y las prostaglandinas mantienen el aumento de la permeabilidad; además de que de las 12 a las 72hrs de iniciado el proceso ocurre también el aumento de la permeabilidad en los capilares por persistencia de la respuesta inflamatoria, probablemente inducido por citocinas de los macrófagos.^{2,4}

Debido al aumento de la permeabilidad y a que la dilatación arteriolar incrementa la presión hidrostática el resultando en la exudación de plasma (edema inflamatorio), lo que su vez resulta en incremento de la viscosidad sanguínea y pérdida del flujo laminar (estasis sanguínea).^{4,5,6}

b) Eventos Celulares de la Inflamación

Debido a los cambios vasculares la salida de plasma se da en pocos segundos, sin embargo la salida de los leucocitos tarda varios minutos. El proceso de migración de los leucocitos hacia el área dañada se conocen como eventos celulares de la inflamación y se divide en los siguientes procesos:

- Quimiotaxis. Se define como la atracción ejercida sobre las células libres desde las bacterias hasta los espermatozoides, incluidos los leucocitos para desplazarse hacia la sustancia atrayente.² Otros autores los definen como la locomoción orientada según un gradiente químico.^{4,5,6,7} La quimiotaxis aunque es un proceso que no se ha entendido por completo se plantea que lo primero es la presencia de

receptores específicos para los agentes quimiotácticos en las membranas celulares de los leucocitos. Tanto sustancias endógenas (IL-1, TNF, trombina, fibrinógeno, plasmina, C3a, C4a y C5a, LTB₄, colágeno, elastina entre otros quimioatrayentes), como exógenas (como el LPS o el fMLP bacterianos) pueden actuar como factores de atracción algunos son específicos para algún tipo celular pero la mayoría activan a neutrófilos, monocitos y en menor grado a linfocitos, eosinófilos y basófilos.^{2,4,5,6,7} Dentro de los eventos celulares, el proceso de quimiotaxis participa de alguna forma en forma conjunta con otros eventos como la adhesión, la migración y la llegada de los leucocitos al foco inflamatorio.

- **Marginación.** Este fenómeno comienza propiamente con la estasis sanguínea, ya que al perderse el flujo laminar los eritrocitos tienden a agregarse en forma de rouleaux y ocupan el centro del de los vasos sanguíneos dejando a los leucocitos la periferia del vaso colocándose en contacto con el endotelio.^{2,4,7} Cuando el endotelio aparece tapizado por leucocitos se denomina pavimentación.^{4,5}

- **Adhesión.** El proceso de adhesión a su vez lo podemos dividir en rodamiento, activación por estímulos quimiotácticos y propiamente la adhesión.⁸ Una vez que se marginan las células comienzan a rodar sobre las células endoteliales adhiriéndose laxamente las mucinas (selectina L y PSGL-1) de los leucocitos con las selectinas E y P y con el GlyCAM-1 que expresa el endotelio por acción de las citocinas. En tanto por acción de los quimioatrayentes (en forma importante LPS, fMLP, IL-8, PAF y C5a) los leucocitos comienzan a expresar en su superficie integrinas (LFA-1 y Mac-1, VLA-4 y 6), las cuales se unen al endotelio a través de las moléculas de adhesión endotelial (GMP-40, ELAM-1, ICAM-1, 2 y 3 [molécula de adhesión intercelular], VCAM-1 [molécula de adhesión endotelial] expresadas por acción de IL-1, TNF y IFN γ .^{2,7,8}

- **Emigración o diapedesis.** En este paso el leucocito una vez adherido firmemente al endotelio se extravasa hacia los tejidos perivasculares, Los leucocitos por acción de los quimioatrayentes comienzan a alterar su citoesqueleto para que de esta forma puedan desplazarse introduciendo pseudópodos entre las uniones endoteliales de las vénulas que sufrieron contracción de los endotelios, sin embargo permanece entre el endotelio y la membrana basal por un tiempo y posteriormente la atraviesa, sin que hasta el día de hoy se sepa como lo realiza, aunque se cree secreta enzimas.^{2,4} Este proceso toma de 3-9 minutos según un estudio de 1965 o de 11-49 min. en otro estudio de 1992.² Una vez que las células y las proteínas plasmáticas atraviesan la vénula por quimiotaxis localizan en el lugar y comienzan a acumularse, preparándose para opsonizar, lisar o fagocitar.⁵

- **Fagocitosis.** Esta fase es llevada a cabo por los macrófagos, los neutrófilos y muy escasamente por los eosinófilos. Este proceso tiene varios pasos:

§ **Reconocimiento y adherencia.** Primero reconoce al antígeno extraño o al tejido necrosado previamente opsonizado por C3b o por inmunoglobulinas (IgG) o por opsoninas no específicas como el

factor Hageman, la fibronectina o la proteína C reactiva.^{2,4,5,6,7} También puede existir fagocitosis sin opsonización como en el caso del macrófago alveolar pero es un mecanismo poco entendido.²

§ Englobamiento. Procede al proceso de englobamiento por medio de la formación de pseudópodos que van a rodear a la partícula hasta formar el fagosoma. A través de la fusión de membranas es internalizada la partícula y posteriormente este se une al lisosoma que contiene toda la variedad de enzimas con lo que se forma el fagolisosoma. Después se produce la descarga de enzimas.^{2,4,5,6,7}

§ Degradación. En este paso se da la degradación se da con la utilización de oxígeno denominada explosión respiratoria que comprende alto consumo de oxígeno, incremento en el metabolismo de la glucosa vía de la hexosa monofosfato y las producción de metabolitos reactivos de oxígeno (peróxido de hidrógeno[H₂O₂] y anión superóxido [O₂]) altamente tóxicos y con capacidad bactericida,^{2,7,4} aquí también puede participar la mieloperoxidasa de neutrófilos) que se transforma en un oxidante más potente.⁴ También en ausencia de oxígeno se puede destruir las partículas mediante las enzimas de los gránulos.⁴

Durante el proceso de fagocitosis en ocasiones se da lugar a la liberación de enzimas leucocitarias al exterior lo que también sirve para eliminar al agente, pero mata a células adyacentes. Puede ser que la vacuola fagocítica haya quedado abierta antes del cierre del fagolisosoma permitiendo el escape de hidrolasas (regurgitación).⁴ También puede ocurrir que el macrófago cuando encuentra al antígeno sobre una superficie lisa como el endotelio, no pueda englobar a una partícula potencialmente fagocitable y entonces las enzimas son liberadas al medio (fagocitosis frustrada o endocitosis inversa).^{2,4} O puede darse la liberación citotóxica cuando los neutrófilos mueren y sus enzimas escapan al medio.^{4,12,13}

8. Exudados inflamatorios

El exudado es un producto distintivo del proceso inflamatorio agudo y se trata de una mezcla de células y líquidos con contenidos variables de proteínas y en ocasiones detritus celulares.^{2,7} el exudado fue diseñado por la evolución como fluido antibacterial, ya que los fluidos diluyen las toxinas bacterianas y disminuyen la oxigenación de los tejidos; los leucocitos fagocitan las bacterias y el detritus celulares y si es requerida una respuesta inmune específica los macrófagos son capaces de iniciarla, las proteínas del exudado proveen mecanismos por los cuales opsonizan o lisan las bacterias o las células afectadas por otros microorganismos, la fibrina tiende a atrapar a los microorganismos.²

a) Tipos de exudados

El tipo de exudado que se forme dependerá del agente y de la severidad de los daños producidos así como del órgano en donde se produce,⁷ la diferencia entre ellos es importante para el diagnóstico por la interpretación que se hace del origen y la patogenia del proceso.⁶

8 Exudado Seroso

Este exudado es básicamente un edema inflamatorio es decir un fluido que contiene proteínas y escasos leucocitos.^{2,4,5,6,7} Es una manifestación común del inicio de una reacción inflamatoria aguda, con un patrón de lesiones leves. Se observan en quemaduras, enfermedades vesiculares, problemas inflamatorios de membranas serosas y mucosas.^{4,5,6,7} Dependiendo de la cantidad de proteína, microscópicamente solo se observará una sustancia amorfa de color rosa pálido.⁷ Generalmente no produce dolor y el fluido es prontamente reabsorbido.⁷

8 Exudado Fibrinoso

Este tipo de exudación se caracteriza por tener grandes cantidades de fibrinógeno que forma precipitados de fibrina, además de los componentes de cualquier exudado. Ocurre en membranas serosas y en mucosas y particularmente frecuente en el saco pericárdico. ^{2,4,5,6,7} Histológicamente la fibrina se identifica como una maraña filamentososa o como grandes masas amorfas eosinofílicas. La presencia de este exudado indica daño vascular grave.⁶ Este exudado puede ser reabsorbido sin embargo generalmente favorece el desarrollo de tejido de granulación formando adherencias. ^{2,4,5,6,7}

8 Exudado Purulento (pus)

Este es un exudado rico en células (neutrófilos) y detritus celulares. El pus se observa como una sustancia de apariencia cremosa de color blanquecino amarillento o verde. Es causado por un grupo de bacterias que por originar pus se denominan piógenas. Si el agente es eliminado rápidamente el material necrótico es fagocitado por macrófagos de lo contrario el foco exudativo es rodeado por tejido de granulación para formar un absceso^{2,4,5,6,7}

8 Exudado Hemorrágico

Se caracteriza por la extravasación de grandes cantidades de eritrocitos. Este exudado implica daño vascular,^{2,4,5,6,7} generalmente ocasionado por microorganismos endoteliotrópicos. La gastritis y la enteritis hemorrágicas son las manifestaciones más comunes.⁷

8 Exudado Catarral o Mucoso

Este exudado solo se presenta en las mucosas y se caracteriza por la hiperproducción de moco por parte de las células productoras de moco y a diferencia de los anteriores no es una extravasación. El aspecto es una sustancia líquida a viscosa transparente.^{5,6,7}

9. Inflamación Crónica

La inflamación crónica puede seguir a una inflamación aguda por persistencia del estímulo o por alguna interferencia con el proceso de curación normal. Sin embargo también puede comenzar como una respuesta prolongada de bajo grado sin episodio agudo sintomático por infecciones persistentes por microorganismos intracelulares, por exposición a sustancias no degradables o por reacciones inmunes principalmente en las enfermedades autoinmunes.^{2,4,5,6,7} es una respuesta de tipo proliferativa por lo que el dolor y el tumor permanecen, pero el rubor y el calor disminuyen casi a desaparecer debido a que los cambios vasculares se terminan.²

Las características histológicas de la inflamación crónica son:

- Infiltración de células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) ^{2,4,5,6,7}
- Proliferación de fibroblastos y en muchos casos de angioblastos^{2,4,5,6,7}
- Incremento de tejido conectivo (fibroplasia) ^{2,4,5,6,7}
- Destrucción tisular^{2,4,5,6,7}

El macrófago es una figura central en la inflamación crónica debido a que ya desde el inicio del proceso inflamatorio agudo está presente y para las 48 hrs. es el tipo celular predominante y debido a la gran cantidad de sustancias quimiotácticas que las atraen, a la capacidad de permanecer en diferentes medios ya sea a diferentes pH o a diferentes concentraciones de oxígeno, además de puede proliferar en el sitio de lesión o tiene una gran capacidad para migrar a través de los tejidos; también es capaz de iniciar una respuesta inflamatoria con lo que atrae la presencia de linfocitos B para la formación de células plasmáticas y la producción de anticuerpos y linfocitos T para la activación de la respuesta celular específica ^{2,4,5,6,7}

a) Tejido de granulación

El desarrollo del tejido de granulación es una característica del proceso inflamatorio crónico. Ya que el proceso inflamatorio se lleva a cabo en el espacio intersticial, después de dos días de inflamación aguda, el tejido conectivo responde a los estímulos produciendo fibroblastos, fibras de tejido conectivo y nuevos vasos sanguíneos, es decir nuevo tejido, al principio este tejido conectivo está lleno de células principalmente macrófagos y carece de grandes cantidades de colágena, los neocapilares exudan un

poco de plasma. Estas características le dan el aspecto que se observa en lesiones cutáneas como si formara gránulos. 2,4,7 Las adherencias que son conexiones patológicas entre dos superficies serosas, durante la inflamación aguda se establecen como adhesiones fibrinosas dependientes de fibrina, pero si estas no son resueltas pueden organizarse con tejido de granulación resultando en una adhesión fibrosa firme, la cual puede producir dolor y disminución de la función del órgano, pero también constituye una forma de reparación profesional de las vísceras a partir del omento.2

10. Inflamación Granulomatosa

Un tipo de inflamación crónica es la inflamación granulomatosa, la cual se desarrolla por partículas de difícil eliminación o pobremente solubles o degradables.2,4,5,6,7 La inflamación se caracteriza por la presencia de abundantes macrófagos y de células epitelioides, las cuales pueden llegar a formar un granuloma que mide desde 0.5mm, como característica la mayoría de los granulomas no contienen vasos sanguíneos.2

Existen dos tipos de granulomas. Los granulomas de cuerpo extraño y los granulomas inmunológicos o de hipersensibilidad. Los granulomas de cuerpo extraño se desarrollan alrededor de una partícula extraña pero no antigénica como las suturas, alrededor de las estructuras se comienzan a reclutar macrófagos y células epitelioides muy probablemente por estimulación del factor Hageman, las células epitelioides son macrófagos modificados los cuales se dedican a producir citocinas que favorecerán el desarrollo de células gigantes de cuerpo extraño por la fusión de macrófagos y mitosis internas. La célula gigante fagocita los cuerpos extraños, sin embargo si son demasiado grandes, una serie de células gigantes rodearán a la partícula sobre sus superficies. Posteriormente los fibroblastos comenzarán a proliferar alrededor.2

Los granulomas inmunes son causados por partículas insolubles que son percibidas como antigénica y que son capaces de inducir una respuesta inmune de hipersensibilidad retardada, entre ellos tenemos al *Mycobacterium*, *Actinomyces*, helmintos, ácido úrico, Ig de artritis reumatoide.2 El macrófago presenta el antígeno a los linfocitos T CD4+, los cuales se activan generando la producción de linfocitos TH1 (TDTH), los cuales a través de la secreción de IFN α , TNF β , IL-2, IL-3 y GM-CSF promueven la llegada de más macrófagos y su activación perpetuando el proceso; también hay la proliferación de fibroblastos.2,8. En algunos de estos granulomas (tuberculomas, gummata de sífilis y nódulos reumatoides) por efecto del TNF se produce necrosis de tipo caseosa en el centro de los granulomas. En los procesos granulomatosos en los que se encuentran implicados algunos helmintos también podemos encontrar eosinófilos (granuloma eosinofílico) y en los que se encuentran hongos como el *Coccidioides immitis* se pueden encontrar algunos neutrófilos (piogranuloma).2

11. Absceso

El absceso un pus dentro de una cavidad formada por tejido de granulación por lo que se trata de una

proceso crónico. Da inicio por la entrada de bacteria piógenas, las cuales desencadenan un proceso inflamatorio agudo con infiltración de abundantes neutrófilos los cuales forman un microabsceso y comienzan con la producción de necrosis licuefactiva; 2-3 días después del inicio, alrededor del microabsceso comienza la proliferación de tejido de granulación por estímulo de los macrófagos allí presentes, los neocapilares seguirán proveyendo de neutrófilos a la zona hasta que todas las bacterias sean eliminadas y el estímulo quimiotáctico disminuya y los macrófagos fagociten el detritus. De no existir resolución de la infección el absceso puede expandirse para dar cavidad a la producción de pus o puede fistulizarse hacia una cavidad o hacia el exterior y drenar el pus.²

12. Fibrosis

La fibrosis se define como la producción excesiva de tejido fibroso, derivado de los fibroblastos por estimulación de citocinas producidas por casi todos los leucocitos, tales como TNF, IL-1, factores de crecimiento y de activación de fibroblastos (FGF y FAF) se considera una consecuencia de la inflamación crónica. Los componentes del tejido fibrótico son los fibroblastos, miofibroblastos y grandes cantidades de colágeno tipo I y III y en el caso del hígado participan también células Ito. La cicatrización ocurre más comúnmente en hígado por hepatitis con destrucción de la membrana basal, en casos de neumoconiosis y en riñón por lesiones tubulares hipóxicas.² Las lesiones isquémicas favorecen la producción de colágena ya que el ácido láctico favorece su síntesis.¹⁴ Cuando las lesiones fibróticas avanzan, las fibras de colágena se van entrelazando más con lo que es virtualmente imposible su reabsorción y provocan interferencia con la función. Cuando provocan enfermedad se les denomina escleroderma.²

13. Reparación

La reparación es el proceso por medio del cual se restituye la continuidad y en ocasiones la morfología y la función de órganos que han sido lesionados.⁶ Los intentos del organismo para reparar las lesiones inducidas comienzan junto con el proceso inflamatorio.^{4,7} La reparación puede llevarse a cabo por la regeneración o por cicatrización del tejido dañado.^{4,6}

En general la relación de inflamación y reparación con sus posibles consecuencias para el organismo es la siguiente: una vez que el agente lesivo se introduce en el organismo y provoca respuesta inflamatoria aguda con la formación de su exudado, la respuesta puede ser favorable y el estímulo destruido o puede permanecer. Cuando es precozmente destruido la necrosis es mínima o nula y el exudado puede ser resuelto y se establece la estructura normal del órgano afectado o se puede organizar y se forma una cicatriz. En el caso de que el estímulo no sea destruido precozmente la necrosis será severa y la reparación dependerá del tipo de célula afectada; si está formado por células permanentes el tejido se cicatrizará, si está formado por células lábiles o estables dependerá de la conservación de la membrana basal, si se conserva el tejido se regenerará y se recuperará la estructura normal pero si no se conserva la membrana basal se provocará una cicatriz.⁴

a) Regeneración

La regeneración es la sustitución de las células lesionadas por otras células parenquimatosas del mismo tipo a veces sin residuos de lesión previa, se lleva a cabo cuando la destrucción es mínima, las

membranas basales se conservan y las células a regenerar son lábiles o estables.4,5,6

b) Cicatrización

El proceso de cicatrización es la sustitución de las células lesionadas por tejido conectivo originado de tejido de granulación. La cicatrización se da en tejidos con necrosis severa de tejido con destrucción de la membrana basal o en tejidos con células permanentes como las neuronas o las musculares esqueléticas.4,5,6

La cicatrización ha sido ampliamente estudiada en las heridas cutáneas que por sus características dividen a la cicatrización en:

◁ Cicatrización por primera intención. Para que se pueda producir esta cicatrización se requiere que el tejido destruido sea mínimo de tal modo que los bordes puedan ser adosados, además sea una herida aséptica. Este tipo de herida es la que produce una incisión quirúrgica. Dentro de los primeros minutos se inicia el proceso de hemostasis con la formación de una costra que cubre la herida, al mismo tiempo se activa la inflamación con el objeto de eliminar los detritus celulares y las pocas bacterias presentes, este proceso que ocurre dentro de las primeras 24 horas, en el que participan neutrófilos no es capaz de formar pus debido a que la cantidad de leucocitos son pocos debido a las señales quimiotácticas también son escasas. Para el día 2-3 la cantidad de macrófagos supera a los neutrófilos y comienza la formación del tejido de granulación en tanto que las células epiteliales a través de procesos de mitosis logran producir una capa epitelial basal continua. En el plazo de 7-10 días el tejido de granulación ha logrado unir firmemente ambos bordes y continua el proceso de regeneración de la epidermis de forma que la costra es desprendida y se observa un tejido rosáceo y los apéndices cutáneos como el pelo y las glándulas comienzan a desarrollarse.2,4 Ya sin cambios visibles en un lapso de 1 mes a 2 años se lleva a cabo la maduración de la cicatriz con la formación de tejido conectivo y el sitio de la lesión se hace indistinguible del demás tejido.2

◁ Cicatrización por segunda intención. Este tipo de cicatrización proviene de una herida con destrucción amplia de tejido de tal manera que los bordes no son adosados perfectamente o existe algún objeto o sustancia que se interpone entre los bordes, esa sustancia puede ser exudado purulento producto de una herida séptica. La cicatrización por segunda intención sigue los mismos pasos de la primera sin embargo debido a la contaminación el proceso inflamatorio durará más tiempo y el exudado aumentará el tejido lesionado con la consecuente separación de los bordes, la formación de tejido de granulación es más lenta y abundante y con la intención de acercar los bordes proliferan miofibroblastos con la consecuente contracción de la cicatriz.2,4 La regeneración de la capa epitelial puede ser muy pobre a través de la reepitelización.7

Algunas aberraciones que se presentan durante la cicatrización son la formación de una cicatriz hipertrófica en la que por repetidos procesos de cicatrización en la misma zona el tejido de granulación crece más allá de los márgenes bloqueando con ello la reepitelización. Las cicatrices queloides son una anomalía en la que está alterado el balance de síntesis y degradación de la colágena debido a factores genéticos, produciéndose una cicatriz grande, prominente de aspecto neoplásico.4,6

14. Inflamación y Reparación de Hueso

En el hueso los tejidos que son susceptibles a sufrir procesos inflamatorios con sus componentes blandos (periostio, canalículos vasculares y médula ósea). La matriz ósea no se inflama. 4,15

a) Periostitis: es la inflamación del periostio. Esta puede ser aguda o crónica y puede ser de origen aséptico (traumatismos, presiones sobre las superficies óseas no protegidas por músculos [caballos de salto], enfermedad pulmonar que cause hipoxia) o séptico por bacterias que ingresan por heridas (*Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *S. albus*). Los signos son los de cualquier inflamación y el exudado comienza como seroso pero pronto se transforma en purulento variando en extensión y grado. La forma crónica generalmente es consecuencia de la aguda; se inicia la reabsorción ósea por medio de los osteoclastos, al mismo tiempo se comienza a formar tejido óseo nuevo (entretelado) y se produce hueso esponjoso. La superficie del hueso se vuelve rugosa e irregular (exostosis). Cuando cesa la acción del agente irritante, las neoformaciones pueden desaparecer, pero si el daño es extenso permanece. La periostitis osificante en ocasiones puede provocar sinostosis (unión de huesos adyacentes) o anquilosis (unión anormal de huesos que normalmente unidas por una articulación). 4,15

b) Osteomielitis: es la inflamación de la médula ósea. Por lo general es de origen infeccioso (*S. pyogenes*, *S. albus*, *S. aureus*, *C. pyogenes*, *S. pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum*, *E. coli*, *Erisipelotrix*, *Mycobacterium*, *Salmonella*, *Brucella*, *Pasteurella*, *Actinomycosis*, *Coccidioides immitis*). La vía de entrada es penetración directa en lesiones traumáticas (común en cerdos ociosos), vía linfática o vía hematogena. La osteomielitis se presenta con mayor frecuencia en los individuos jóvenes en crecimiento. El exudado que se forma es de tipo purulento, el cual se distribuye en forma difusa (flegmón) o en forma de abscesos por el canal medular; posteriormente penetra al sistema canalicular formando émbolos en los vasos del sistema de Havers con la consecuente necrosis. El proceso puede llegar hasta el periostio afectando en forma completa al hueso (osteítis). La osteomielitis purulenta se caracteriza por la presencia de polimorfonucleares, piocitos, detritus celulares, células plasmáticas, fibrina, secuestro óseos y osteoclasia. Conjuntamente en el tejido óseo se observa neoformación del hueso trabecular fibroso (entretelado) a partir de células osteogénicas del periostio, del endostio y de las capas de osteoblastos que tapizan canales de Havers no destruidos. 4,15

c) Reparación La fractura (solución de continuidad del tejido óseo la cual ocurre cuando se ha excedido el límite de la resistencia a tensiones del hueso), desencadena una serie de eventos que se denomina reparación ósea y que termina cuando es restablecida la función biomecánica del tejido óseo. El proceso de reparación ósea sigue un patrón similar al proceso inflamatorio y los eventos se suceden en forma de cascada, con el objetivo de remover detritus tisulares, restablecer la irrigación sanguínea y de formar tejido óseo nuevo. Académicamente el proceso se divide en tres fases: 4,15

8 Fase inflamatoria:

A consecuencia del traumatismo que causó la fractura se comienza la fase inflamatoria con la formación inmediata de un hematoma que llena el defecto y rodea el área de la lesión, éste será invadido en especial por macrófagos que fagocitan la fibrina y liberan factores mitogénicos para osteoblastos y condrocitos (se ha comprobado que el hematoma no es indispensable dentro del proceso de reparación). La fractura inmovilizada comienza la fase de reparación a las 12 horas de ocurrido el evento, comenzado con la proliferación de las células osteoprogenitoras de las 2 capas del periostio y de los fibroblastos de su capa externa, así como de las del endostio y las de la capa celular de los canaliculos de Havers. A las 72 hrs. Se aprecia que las células de todas las capas han sido activadas y han proliferado, una vez que la densidad celular es óptima se inicia la secreción de colágeno específica del cartilago, formando finalmente una estructura comparable a un puente óseo externo llamado callo provisional o precallo. 4,15

8 Fase de reparación.

A los 9 días si las condiciones microambientales (aporte de oxígeno y nutrientes desde los vasos del periostio) son adecuadas y si las células osteógenas son sometidas a cierto grado de compresión pero no sufre tracción, el cartilago presente será reabsorbido y posteriormente reemplazado por hueso a través del proceso de osificación endocondral; al hueso que se forma inicialmente se llama hueso entretejido ya que no presenta osteocitos dispuestos en laminas concéntricas formando el osteón y si se observan fibras de colágeno y trabéculas óseas orientadas al azar. La formación de trabéculas será mayor con el tiempo y estas se irán calcificando por acción de la precipitación de calcio y fósforo. A los 21 días se forma un verdadero puente bastante sólido que une los extremos óseos (callo óseo) y que con el tiempo se hace más compacto y resistente. (La inmovilización perfecta provocan que se forme el hueso en forma más rápida ya que el callo que se forma es mínimo). 4,15

8 Fase de remodelación

Esta es la fase más prolongada (puede durar hasta un año), al término de éste se vuelve a reestablecer la forma tubular del hueso sin dejar huella radiográfica de la fractura. La remodelación del callo está a cargo de la osteólisis osteocítica (desintegración y desmineralización de los osteocitos viejos) y la osteoclasia (fagocitosis por los osteoclastos del tejido óseo), gracias a ambos procesos se remodela constantemente el tejido óseo y se mantiene el nivel del calcio de la sangre (en forma fisiológica). 4,15

Los factores que limitaran la reparación ósea son: hemorragia profusa, necrosis severa del hueso, distanciamiento de los extremos óseos, denervación del miembro fracturado, exposición excesiva de rayos X, aplicación de corticoesteroides, falta de inmovilización, infecciones secundarias, diabetes mellitus, hipovitaminosis A y D, osteodistrofia fibrosa, osteomalasia, raquitismo. 4,15

15. Inflamación y Reparación del Encéfalo

El parénquima cerebral está formado por neuronas, neuroglia y microglia. Para comprender las diferencias con el proceso inflamatorio y de reparación que se da en los demás órganos, analizaremos la función de cada una de sus células dentro del proceso inflamatorio y de reparación haremos una revisión de ellos.

a) Neuroglia.

La neuroglia forma una matriz especializada de mantenimiento en la que se sitúan las neuronas. Está formada por astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias. Los dos primeros tipos provienen del ectodermo y son las que participan en el proceso inflamatorio y de reparación.^{16,17}

Los astrocitos son células de forma estrellada con numerosas prolongaciones. Se clasifican en protoplasmáticos que se caracterizan por poseer prolongaciones cortas y ramificadas (su localización principal es en la sustancia gris); y en fibrosos los cuales tienen prolongaciones largas (se localiza en sustancia blanca y en la superficie externa de la corteza cerebral). Las funciones conocidas de estas células son la provisión de un soporte físico y bioquímico, el aislamiento de la superficie receptiva de las neuronas, establecimiento y mantenimiento de la barrera hematoencefálica.^{16,17} En el cerebro lesionado, los astrocitos actúan como lo hacen los fibroblastos en el resto del cuerpo, y producen cicatrices gliales en un proceso denominado gliosis (proliferación de astrocitos fibrosos con formación de una trama reticular de prolongaciones celulares), sin embargo no se produce en este proceso colágeno, pero si el daño es demasiado extenso, aparecen fibroblastos a partir de células mesoblásticas de la piamadre. Los astrocitos que aparecen en las primeras fases del proceso pierden su citoplasma denominándose (gemistocitos). La proliferación de astrocitos protoplasmáticos se asocia a agentes tóxicos y desarreglos metabólicos.¹⁷

Los oligodendrocitos son células más pequeñas que los astrocitos, sus prolongaciones son finas y se localizan asociados al soma neuronal en la sustancia gris o entre las fibras de la sustancia blanca formando hileras siguiendo la trayectoria de los axones. Su función principal es la producción y mantenimiento de la mielina en el sistema nervioso central (al igual que las células de Schwann en el sistema nervioso periférico).^{16,17} Cuando existe un daño al axón y a la mielina, se desorganiza formando conglomerados en el sitio de la lesión alrededor del axón afectado.¹⁷

b) Microglia.

La microglia es el representante del sistema mononuclear fagocítico. Son células más pequeñas que la neuroglia, de origen mesodérmico, localizadas principalmente en la neurópila de la sustancia gris,

encontrándose aisladas o como satélites de vasos sanguíneos y de neuronas. En respuesta a la lesión tisular, la microglia prolifera y desarrolla un núcleo elongado (células en bastón) dando lugar a pequeños acúmulos alrededor de focos de necrosis o de neuronas muertas (satelitosis) por la acción de IL-1, mitógenos microgliales de las células endoteliales o de las propias células de la microglia; tras una destrucción amplia las células microgliales son capaces de asumir la forma y función fagocítica (neuronofagia) de los macrófagos (células Gitter)^{16,17}. Una vez que han fagocitado emigran al espacio de Virchow Robin donde presentan al antígeno a los linfocitos y quedan en la neurópila por bastante tiempo. En caso necesario los neutrófilos y los macrófagos pueden ayudar al proceso fagocítico. ¹⁷

Barrera hematoencefálica.

Está constituida por la unión anatómica del astrocito con la neurona y los vasos sanguíneos. Se considera un sistema de control y protección del medio ambiente celular considerándolo un órgano inmunológicamente privilegiado sin embargo en caso de infecciones principalmente de origen viral en el espacio de Virchow Robin se acumulan linfocitos (Infiltrado linfocitario perivascular [ILP]).¹⁷

Referencias.

1. Majno G. The healing hang. Man and wound in the ancient world. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
2. Majno G y Jonis I. Cells, Tissues, and Disease. Principles of general pathology. Ed. Blackwell Science, Massachusetts, 1996.
3. Pérez-Tamayo R, De la medicina primitiva a la medicina científica. FCE, México, 1995.
4. Cotran R, Kuman V, Robbins S, Patología estructural y Funcional, 6ª ed. Ed. Interamericana, México, 1999.
5. Slauson DO y Cooper BJ. Mechanism of Disease. A textbook of Comparative General Pathology. 2ª ed., Ed. Williams & Wilkins, Maryland, 1990.
6. Trigo F, Patología general veterinaria, 2ª ed. McGraw-Hill, México, 1993
7. Jones TC, Hunt RD y King NW, Veterinary pathology. 6ª ed. Ed. Williams & Wilkins, Maryland, 1997.
8. Kuby J. Immunology, 3ra ed. Ed. W.H Freeman, New York, 1997
9. Stenberg SS. Histology for pathologists, 2ª ed. Ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
10. Thorgeirsson G. Endothelial autacoids. Acta Med Scand 1985;217:453-6.
11. Hugli TE. Structure and function of the anaphylotoxins. Springer Semin Immunopathol 1984;7:193-219
12. Meeusen E.N.T y Balic A. Do eosinophils have a role in the killing helminth parasites? Parasitol Today 2000;16:95-101
13. Rainbird M.A. et al. Eosinophil-mediated killing of Haemonchus contortus larvae: effect of eosinophil activation and role of antibody, complement and IL-5. Parasite Immunol., 1998;20:93-103.
14. Svalainen ER, Leo Ma, Timpl R, lieber CS. Acetaldehyde and lactate stimulate collagen synthesis of cultured baboon liver myofibroblasts. Gastroenterology 1984;87:777-87.
15. Shunenmann AA y Casaubon HT. Sistema músculo esquelético. En Trigo F. patología sistémica veterinaria, 3ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 1998.
16. Ramírez LJ. Sistema nervioso En Trigo F. patología sistémica veterinaria, 3ª ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 1998.
17. Summers BA, Cummings JF y Lahunta A. Veterinary neuropathology, Ed. Mosby, Missouri, 1995.