

25 Inflamación

A. Celada

►Tipos | Mecanismos ►Celulares ►Moleculares ►Manifestaciones ►Reparación

INTRODUCCIÓN

Cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno. Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina *inflamación*. Este complejo proceso produce el acúmulo de fluidos y leucocitos en el espacio extravascular. La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados. Tras un proceso inflamatorio puede ocurrir lo siguiente:

1. Resolución con retorno a una estructura y función normales
2. Supuración con formación de absceso
3. Hinchazón con regeneración de tejido especializado o fibroso formando una cicatriz y
4. Persistencia del agente causante, haciéndose el proceso crónico ([Figura 25.1](#)).

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y constituyentes celulares y extracelulares del tejido conectivo. Entre las células circulantes se incluyen los neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conectivo son los mastocitos, que rodean los vasos sanguíneos y los fibroblastos. La matriz extracelular consiste en proteínas fibrosas estructurales (colágeno, elastina), glicoproteínas adherentes (fibronectina, laminina, entactina, tenascina y otras) y proteoglicanos. La membrana basal es un componente especializado de la matriz extracelular que consiste en glicoproteínas adhesivas y proteoglicanos.

Los *cuatro signos cardinales* de la inflamación fueron descritos por Paracelso (30 AC al 38 DC) y son:

1. *rubor* (coloración roja)
2. *tumor* (hinchazón)
3. *calor*
4. *dolor*.

Posteriormente, Galeno (130-200) añadió un quinto signo: *pérdida de función*. La coloración y el calor se deben a un aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas. Los cambios de la microcirculación son inducidos por mediadores químicos. Estos mediadores, además, aumentan la permeabilidad capilar con lo que los líquidos y las células sanguíneas pasan al espacio extravascular provocando la hinchazón y un aumento de la presión local que es el que origina el dolor.

TIPOS DE INFLAMACION

La inflamación según su duración se divide en aguda y crónica. La aguda es de duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días), se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos. La inflamación crónica dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza histológicamente por el infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo

Inflamación aguda

Los cambios que se producen tras la lesión tisular se deben a tres procesos:

1. Cambios en el flujo y calibre vascular, que hacen que aumente el flujo sanguíneo
2. Cambios estructurales en los vasos sanguíneos que aumentan la permeabilidad vascular e inducen la formación de exudado inflamatorio
3. Paso de los leucocitos del espacio vascular al extravascular alcanzando así el foco de las lesiones.

El resultado de todo ello es el acúmulo de un fluido rico en proteínas, fibrina y leucocitos.

En los primeros 10-15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas y vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia un líquido rico en proteínas sale de los vasos sanguíneos originando el exudado inflamatorio.

Inflamación crónica

Si la inflamación dura semanas o meses se considera crónica, y tiene dos características importantes:

1. El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas
2. La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas: a) progresión de una inflamación aguda; b) episodios recurrentes de inflamación aguda y c) inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelulares (tuberculosis, lepra, etc).

Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados (células epitelioides y gigantes), linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.

Inflamación crónica granulomatosa

Algunas formas de inflamación crónica tienen una histología peculiar que consiste en el acúmulo de macrófagos modificados llamados epitelioides formando unos agregados nodulares llamados granulomas. Las células epitelioides reciben ese nombre porque se asemejan a células epiteliales. Tienen un núcleo vesicular y abundante citoplasma eosinófilo y segregan el enzima convertidor de angiotensina (Kininasa II), la fosfatasa ácida y mucopolisacáridos. Además, los macrófagos pueden fusionarse por efecto del IFN-g y formar células gigantes que contienen hasta 100 núcleos.

MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN LA INFLAMACION

Migración leucocitaria

Inicialmente, en la inflamación aguda se acumulan predominantemente los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, los monocitos y macrófagos. Hay tres fases para el reclutamiento de las células en la región dañada, es decir, la extravasación o salida de las células desde la luz del vaso al espacio intersticial. En el capítulo dedicado al estudio de las moléculas adhesión se analiza la función de las mismas en los procesos de migración leucocitaria.

Normalmente las células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto

con el endotelio. Al aumentar la permeabilidad vascular, el flujo sanguíneo se enlentece, lo que permite a los leucocitos acercarse al endotelio vascular. Este proceso se denomina marginación y se debe a los cambios hemodinámicos producidos en la inflamación ([Figura 25.2](#)).

Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento ameboide activo. Cuando los leucocitos entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular inter-endotelial. Durante su paso desde la luz vascular al tejido extravascular, el leucocito rompe las uniones inter-endoteliales y la membrana basal probablemente a través de la secreción de colagenasa.

El tipo de leucocito que migra depende mucho del tiempo que dura la inflamación y del tipo de estímulo. En la mayoría de los casos, en la inflamación aguda los neutrófilos son las células predominantes durante las primeras 24 horas. Estas células empiezan a acumularse en los primeros minutos tras la lesión, mientras que los monocitos y macrófagos se acumulan más tarde, tras 24 horas. Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos a los lugares donde se ha producido la lesión mediante el proceso de quimiotaxis.

Células que intervienen en la inflamación

En la inflamación intervienen multitud de células pero entre ellas destacan los granulocitos neutrófilos y los fagocitos mononucleares. La vida de los neutrófilos es muy corta, sólo de 3 a 4 días. Algunos de los productos de los gránulos son bactericidas, mientras que otros son capaces de degradar la matriz proteica extracelular ([Tabla 25.1](#)). Muchos de los neutrófilos mueren en los lugares de inflamación liberando los enzimas que pueden dañar las células o las proteínas de la matriz extracelular.

Los fagocitos mononucleares se diferencian en prácticamente todos los tejidos del organismo de distinta manera según el tejido que ocupan, dando lugar a macrófagos. Los macrófagos tienen una producción autocrina de factores de crecimiento tales como el GM-CSF o el M-CSF que hacen que proliferen localmente en los tejidos. Para llevar a cabo sus funciones, los macrófagos necesitan ser activados por el IFN-g.

Moléculas que intervienen en la inflamación

Además de las células directamente implicadas en la inflamación, como son los neutrófilo macrófagos y linfocitos, los basófilos, mastocitos, plaquetas y células endoteliales también producen mediadores químicos ([Tabla 25.2](#)). Hay dos tipos, los mediadores tisulares y los mediadores plasmáticos de la inflamación.

Mediadores tisulares de la inflamación

La activación de los mastocitos, basófilos y plaquetas estimula el metabolismo del ácido araquidónico con la consiguiente síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos ([Figura 25.3](#)).

La histamina y la serotonina, segregadas por mastocitos, basófilos y plaquetas, producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular. El PAF es un complejo lisofosfolípido-acetilado que induce la agregación plaquetaria y la degranulación. Además, aumenta la permeabilidad vascular, induce la adhesión leucocitaria y estimula la síntesis de derivados del ácido araquidónico. Estos derivados incluyen las prostaglandinas y los leucotrienos.

El ácido araquidónico es un ácido graso derivado del ácido linoleico que se encuentra en la membrana celular y bajo estimulación puede ser liberado al exterior de la célula por una fosfolipasa ([Figura 25.4](#)). El óxido nítrico se produce por las células endoteliales, macrófagos y neuronas del cerebro.

Mediadores plasmáticos de la inflamación

El factor XII de la coagulación (Factor Hageman) se activa por superficies extrañas cargadas negativamente, tales como la membrana basal, enzimas proteolíticas o lipopolisacáridos. Una vez activado, el factor XII puede activar el sistema de la coagulación, el de la fibrinólisis y el de las kininas-kallicreína.

MANIFESTACIONES SISTEMICAS DE LA INFLAMACION

Las manifestaciones sistémicas se conocen de forma colectiva como respuesta de la fase aguda (*acute phase response*). Al llegar un agente que produzca una lesión hay un ajuste rápido en la composición de las proteínas plasmáticas y la concentración de algunas aumenta, mientras que la de otras disminuye. Una de las que aumenta es la proteína C reactiva, que funciona como opsonina de bacterias, la α -2-macroglobulina y otras antiproteinasas, el fibrinógeno del sistema de la coagulación y el amiloide sérico A, cuya función se desconoce. La albúmina y la transferrina disminuyen. La mayoría de estos cambios se producen por alteraciones en la síntesis de estas proteínas por los hepatocitos.

La inflamación produce fiebre a través de pirógenos externos (endotoxina generalmente) que estimulan la producción de pirógenos endógenos como la IL1 o el TNF. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior, donde se encuentra el termostato central del organismo e inducen la producción de PGE2 que hace aumentar la temperatura corporal. Además, en la sangre periférica se puede observar una leucocitosis, es decir, un aumento del número de leucocitos (dos o tres veces). Este aumento se debe sobre todo a los neutrófilos, entre los que aparecen algunas formas inmaduras (cayados).

REPARACION DE LA INFLAMACION

En la inflamación se produce una destrucción de las células del parénquima y de las del estroma. El tejido lesionado se repara mediante tejido conectivo que va a producir la fibrosis y la escaificación. En este proceso intervienen los componentes siguientes:

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
2. Migración y proliferación de fibroblastos
3. Depósito de matriz extracelular
4. Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación).

El proceso de reparación empieza a las 24 horas tras la lesión. Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis).

BIBLIOGRAFÍA

1. Muller, W.A. *Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response*. Lab. Invest. 2002. 82: 521-533.
2. Underhill, D.M. y A. Ozinsky. *Phagocytosis of microbes: complexity in action*. Annu. Rev. Immunol. 2002. 20: 825-852.
3. Coleman, J.W. *Nitric oxide in immunity and inflammation*. Int. Immunopharmacol. 2001. 1: 1397-1406.
4. Hawiger, J. *Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm*. Immunol. 2001 Res. 23: 99-109.
5. Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, Caruso C. *Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases*. Immun Ageing. 2005, 2: 8.
6. Ziegler HK. *The role of gamma/delta T cells in immunity to infection and regulation of inflammation*. Immunol Res. 2004, 29: 293-302.

7. Aderem A, Smith KD. A systems approach to dissecting immunity and inflammation. *Semin Immunol.* 2004, 16: 55-67.
8. McGeer PL, McGeer EG. Innate immunity, local inflammation, and degenerative disease. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2002.