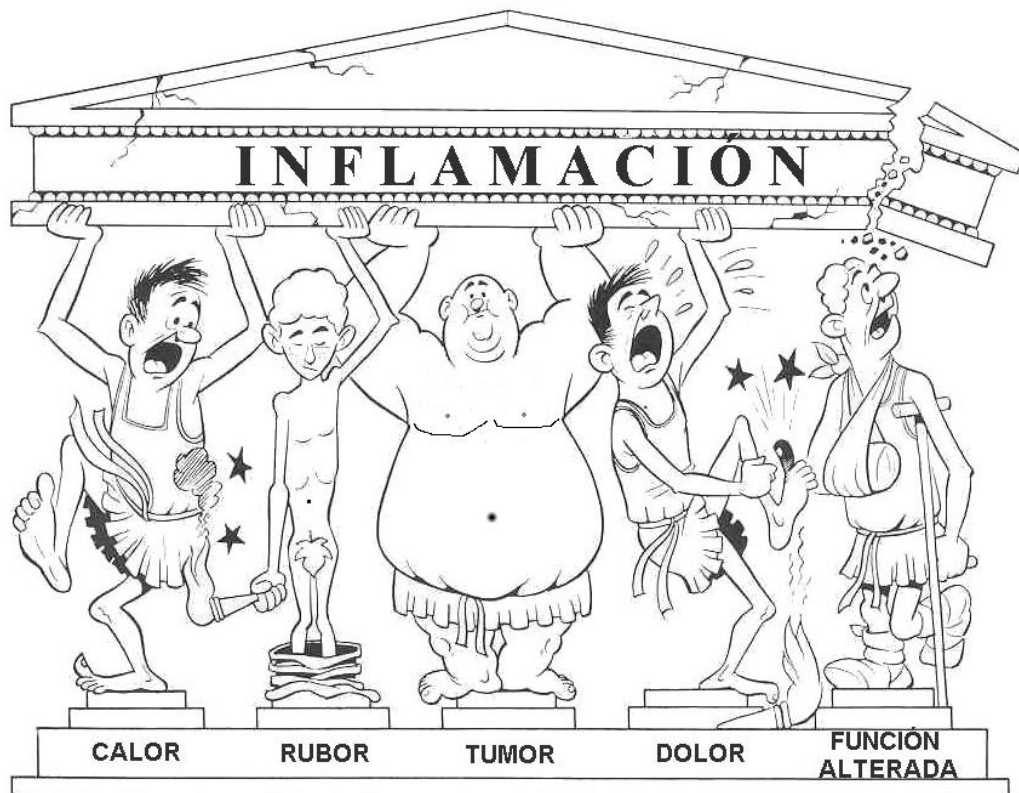


Capítulo 4

INFLAMACIÓN

- *Los signos cardinales*
- *Características generales*
- *Inflamación aguda*
- *Inflamación crónica*



• Los signos cardinales

La inflamación fue conocida por los griegos como *phlogosis*, y por los romanos como *inflammatio*. Ellos pudieron establecer sus características clínicas (signos clínicos), pero no lograron explicar sus bases químicas y fisiológicas.

El escritor romano Cornelius Celsus (178 A.C.), hizo la primera descripción escrita de los cuatro signos, llamados “signos cardinales”, que caracterizan los aspectos clínicos de la

Capítulo 4
Inflamación

inflamación aguda. Estos signos son: *rubor et tumor cum calore et dolore* (rubor y tumor con calor y dolor). Más tarde, Rudolf Virchow (1821-1902) agregó un quinto signo, la *functio laesa* (función alterada).

En la actualidad estos signos siguen siendo válidos y se toman en cuenta para el diagnóstico clínico externo de la inflamación, pero no son útiles cuando se aplican a órganos internos. Los descubrimientos posteriores sobre las características esenciales microscópicas y bioquímicas de la inflamación, han proporcionado otro tipo de evidencias a las de los signos clínicos, lo que ha permitido un diagnóstico más preciso en cualquier tipo de tejido.

Los primeros cuatro signos de la inflamación están íntimamente ligados a fenómenos vasculares, químicos, tisulares y celulares.

- **Rubor:** se debe a la hiperemia activa local aguda.
- **Tumor:** se debe al edema, que consiste en la presencia de líquidos, proteínas y células que salen de los vasos en áreas lesionadas, formándose un abultamiento en la zona que corresponde al edema inflamatorio.
- **Calor:** se explica por el aumento del metabolismo en el área lesionada y también por la mayor cantidad de sangre presente en los vasos de la zona (hiperemia), por lo que aumenta la temperatura de la misma.
- **Dolor:** se explica por la presión directa y/o estímulo de algunos mediadores químicos sobre las terminaciones nerviosas de la zona afectada.



Rubor et tumor cum calore et dolore

Las características esenciales de la inflamación fueron encontrándose mediante el estudio de las modificaciones microscópicas y bioquímicas de los tejidos (siglos XVIII, XIX y principios del XX) en los trabajos de:

Capítulo 4
Inflamación

- Rudolf Virchow (1821-1902), observó que antes de que se presentara la inflamación, existía un daño celular y tisular y que los cambios vasculares se desarrollan después del daño tisular.
- Julius Cohnheim (1839-1884), describió detalladamente los fenómenos vasculares y de la emigración leucocitaria.
- Elie Metchnikoff (1845-1916), descubrió la fagocitosis y sus implicaciones en la eliminación de bacterias infectantes.
- Thomas Lewis (1927), presentó la evidencia de que los fenómenos vasculares de la reacción inflamatoria son iniciados por la histamina u otras sustancias similares. Este concepto fundamental sirvió de base para los descubrimientos posteriores de los mediadores químicos de la inflamación.

• Características generales

La inflamación es sin duda uno de los procesos más importantes y fundamentales dentro del estudio y la práctica de la patología y medicina, puesto que su cabal comprensión permite valorar y comprender una gran variedad de trastornos fisiopatológicos.

En forma resumida el proceso inflamatorio tiene las características distintivas siguientes:

- Existe una reacción de los vasos de la red microcirculatoria, que conduce a la acumulación de líquidos, proteínas y leucocitos en los tejidos adyacentes a dichos vasos.
- Se produce fundamentalmente como una respuesta defensiva contra los agentes exógenos y endógenos que provocan daños a los tejidos.
- Está estrechamente asociada con los procesos de reparación de los tejidos lesionados.

Con base en lo anterior una buena definición de inflamación es: *“La reacción de los tejidos vivos frente a un irritante, que implica una serie de cambios en el lecho microvascular sanguíneo y en los tejidos conectivos, los cuales detienen y aíslan la lesión, destruyen al microorganismo invasor e inactivan toxinas, permitiendo la reparación y cicatrización del tejido dañado”*.

Órganos y tejidos inflamados

Todos los tejidos vivos son susceptibles de inflamarse; aunque existen tejidos más susceptibles debido a que están localizados en posiciones más vulnerables, y por lo mismo están más expuestos a diferentes agentes etiológicos, la piel es un ejemplo de un tejido que es muy vulnerable.

Los órganos y tejidos inflamados se denominan con la raíz de su propio nombre más la terminación *itis*, como en los ejemplos siguientes:

Capítulo 4
Inflamación

- Articulación - artritis
- Bazo – esplenitis
- Boca – estomatitis
- Ciego - tiflitis
- Colon - colitis
- Encéfalo – encefalitis
- Encía – gingivitis
- Esófago – esofagitis
- Estómago – gastritis
- Glándula mamaria - mastitis
- Hígado - hepatitis
- Hueso y médula ósea – osteomielitis
- Intestino - enteritis
- Nariz - rinitis
- Médula espinal – mielitis
- Músculo – miositis
- Oído – otitis
- Ojo - oftalmitis
- Ovario – ooforitis
- Párpado - blefaritis
- Piel - dermatitis
- Pulmón – neumonía o neumonitis
- Pene y clítoris – balanitis
- Prepucio – postitis
- Riñón – nefritis
- Tendón - tendinitis
- Testículo – orquitis
- Útero - metritis

Causas de la inflamación

Las causas de la inflamación son múltiples y se pueden resumir en: a) factores biológicos b) factores físicos y c) factores químicos.

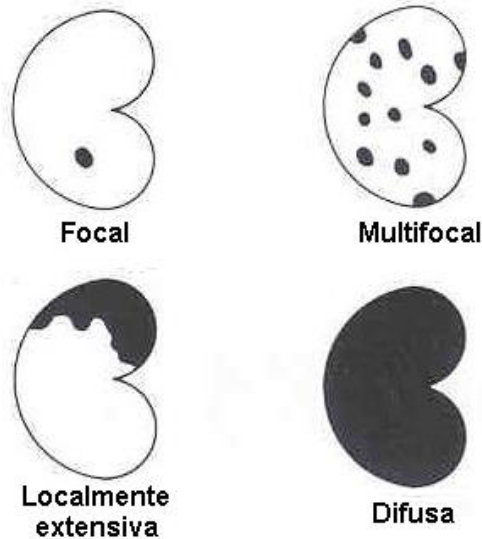
- **Factores biológicos:** Están los virus, las bacterias, los hongos, los protozoarios, y los helmintos redondos y planos, que a través del proceso infeccioso provocan inflamaciones en los tejidos de los animales superiores. A pesar de que los priones son agentes infecciosos (proteínas), no son capaces de inducir la respuesta inflamatoria. También están las hipersensibilidades, que son reacciones inmunes patológicas, que inducen la liberación de mediadores químicos responsables de la respuesta inflamatoria. Como por ejemplo, anafilaxia, hipersensibilidad retardada, enfermedad del suero, reacción de Arthus.
- **Factores físicos:** Las quemaduras por calor, electricidad, luz y radiaciones, traumatismos, frío excesivo, presiones mecánicas, etc.
- **Factores químicos:** Son las sustancias o compuestos químicos que lesionan a las células y a los tejidos en general, además de tener la capacidad de modificar la estructura y función de los mismos, ejemplos; ácidos, álcalis, venenos o toxinas, etc.

Distribución y tipos de inflamación

Mientras que todos los tipos de respuestas inflamatorias tienen una base mecánica similar en lo que respecta a las células participantes, al fenómeno vascular y a los mediadores químicos envueltos, el resultado en el tejido no siempre se ve igual. Muchos factores relacionados tanto al agente incitante como al huésped modifican la evolución y apariencia de la reacción, la naturaleza del exudado local, la distribución en el tejido, el tiempo de la reacción, y su severidad.

Distribución

Con frecuencia es de utilidad evaluar la respuesta inflamatoria sobre las bases de su distribución dentro del tejido involucrado. Tales designaciones generalmente son usadas para descripciones macroscópicas de las lesiones, pero ellas también pueden ser histológicamente útiles. Las lesiones pueden ser focales, multifocales, localmente extensivas, o difusas.



Distribución de la inflamación en un órgano o tejido

La lesión focal es comúnmente una anomalía solitaria o área inflamada dentro del tejido; a tal área se le llama foco de inflamación. Esta puede ser una lesión muy pequeña de un milímetro o menos, o también pueden ser de un centímetro o más grandes. Está rodeada por tejido relativamente normal.

Las lesiones multifocales representan varios o muchos focos esparcidos de inflamación dentro del tejido; el tamaño puede ser variable, pero cada foco de inflamación está separado de otros focos inflamados por una zona intermedia de tejido relativamente normal. Tales lesiones frecuentemente tienen una base vascular para su distribución.

Las lesiones localmente extensivas involucran una zona considerable de tejido dentro del órgano inflamado. Ellas pueden alcanzarse desde reacciones severas locales con dispersión dentro del tejido normal adyacente, o puede formarse por la coalescencia de focos en una reacción multifocal; tales lesiones frecuentemente tienen una etiología bacteriana.

Las lesiones difusas involucran todo el tejido de un órgano en el cual se encuentra la inflamación; pudiendo haber variaciones en su severidad dentro del tejido inflamado difusamente, pero todo el tejido exhibe la inflamación. Las lesiones de tal distribución son frecuentemente de etiología viral, aunque también los tóxicos pueden producir un patrón similar.

Grado de severidad

La inflamación puede ser ligera, moderada, o severa. Las reacciones ligeras pueden incluir poca o ninguna destrucción de tejido y evidencia ligera del involucramiento vascular (hiperemia y edema), además de poca exudación. En las reacciones moderadas es común algún daño al tejido, habiendo una reacción fácilmente visible, la cual se manifiesta por acumulación de leucocitos y la presencia del fenómeno vascular. Las reacciones severas son una extensión de las reacciones moderadas, en las cuales una considerable cantidad de tejido dañado está presente con una abundante exudación.

Tipos de inflamación

La respuesta inflamatoria es una sola en cuantos a sus procesos fundamentales, pero puede manifestarse de varias maneras, dependiendo de la clase, intensidad, y tiempo de permanencia del estímulo inicial. De esta manera la inflamación puede ser, hiperaguda, aguda, subaguda y crónica.

La inflamación hiperaguda se manifiesta muy rápidamente después de su inicio, quizá en solo unos pocos segundos, y usualmente es causada por un potente estímulo. Debido a esto la respuesta en general es ligera y apenas. Por lo que los únicos marcadores visibles son edema, hiperemia y hemorragia ligeros. Este tipo de lesión es poco común en relación a la respuesta aguda.

La inflamación aguda usualmente empieza entre pocos minutos a 4-6 horas y puede permanecer por varios días bastante constante en su apariencia, dependiendo del iniciador. Aquí, es rápidamente visible la evidencia de involucramiento vascular. Los vasos están repletos de sangre, dilatados y ocasionalmente contienen trombos. La hemorragia y edema local pueden estar presentes. Macroscópicamente los tejidos están hinchados, calientes, dolorosos y enrojecidos.

La inflamación subaguda usualmente está caracterizada por una declinación de la contribución vascular (edema e hiperemia). La inflamación subaguda puede cubrir un considerable tiempo de duración entre la reacción verdaderamente aguda y aquella en la cual la evidencia de cronicidad es aparente. Es un tiempo intermedio que puede variar desde unos pocos días a unas pocas semanas, dependiendo de la naturaleza del estímulo incitante.

La inflamación crónica va acompañada de una respuesta reparativa tisular. Existen ciertas características claves de la cronicidad: a) frecuentemente es causado por estímulo inflamatorio persistente, en el cual el huésped ha fallado para librar completamente al tejido del invasor; b) la respuesta inflamatoria usualmente es acompañada por una respuesta inmune debido en parte a la duración de la agresión y en parte a la persistencia del invasor; c) es usualmente destacado por la evidencia del tejido del huésped en términos de respuesta reparativa; pudiendo ser ésta por regeneración parenquimal, pero la fibrosis permanece como el criterio más seguro de la cronicidad; d) está caracterizada histológicamente por un infiltrado de células mononucleares, principalmente macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, además de células del tejido conectivo, tales como fibroblastos; pudiendo haber

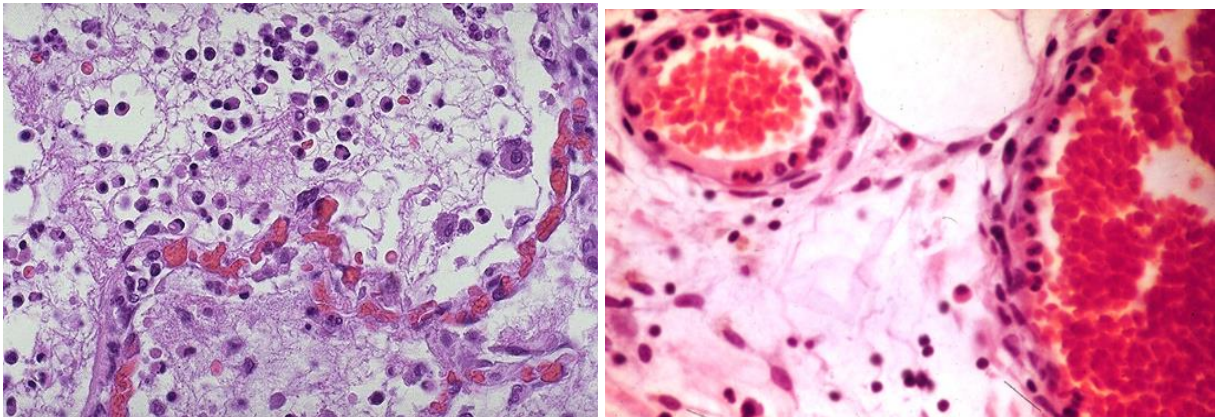
Capítulo 4
Inflamación

una proliferación de pequeños vasos sanguíneos (angiogénesis); y e) destrucción del tejido del huésped.

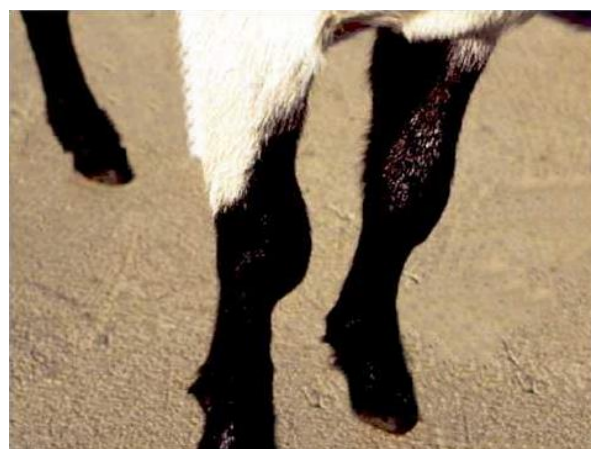
• Inflamación aguda

Las principales características de la inflamación aguda son la exudación de líquidos y proteínas del plasma (edema) y la emigración de leucocitos, predominantemente neutrófilos. Para explicar lo anterior, se requiere conocer los dos principales tipos de acontecimientos, sucesos, eventos o fenómenos que intervienen, los vasculares y los celulares.

- **Eventos vasculares.** a) El aumento en el calibre de los vasos del lecho microcirculatorio, los cuales conducen a un aumento en el flujo de la sangre. b) El aumento de la permeabilidad de la pared de los mismos vasos que favorece a los líquidos y proteínas del plasma, además de los leucocitos abandonar la circulación.
- **Eventos celulares.** Son los procesos que permiten a los leucocitos abandonar la microcirculación hasta su acumulación en el foco del daño.



Hiperemia activa local aguda, incremento de la permeabilidad vascular y salida de líquidos y células inflamatorias a los intersticios tisulares



Signos cardinales de la inflamación aguda en la conjuntiva ocular (conjuntivitis) y en la articulación del carpo (artritis)

Capítulo 4
Inflamación

Macroscópicamente los tejidos están hinchados, calientes, dolorosos y enrojecidos. La contribución leucocítica es variable, puesto que al principio es escasa, desarrollándose en uno o dos días. Los neutrófilos usualmente son predominantes aunque en algunos casos las células mononucleares pueden estar presentes en grandes números. El edema y la hiperemia resultan muy prominentes también.

Eventos vasculares

La mayoría de los signos locales de la inflamación provienen de los cambios en el lecho microcirculatorio de la zona afectada. Las alteraciones hemodinámicas son una cadena integrada de eventos activados por mediadores químicos pero quizá transitoriamente iniciados por mecanismos neurógenos. Estos eventos vasculares se manifiestan en el siguiente orden:

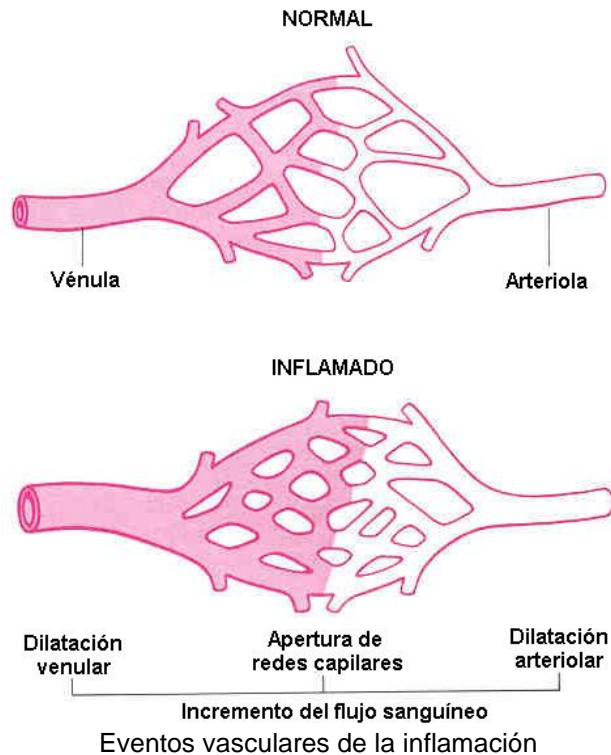
- Dilatación arteriolar, aunque algunas veces precedida por vasoconstricción transitoria.
- Incremento en la cantidad del flujo de la sangre a través de las arteriolas (hiperemia activa local aguda).
- Apertura de nuevas redes capilares y venulares en el área afectada.
- Aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, lo que produce un aumento en la salida de líquidos exudados dentro de los tejidos extravasculares.
- Concentración de eritrocitos en capilares y vénulas.
- Alentamiento o detenimiento del flujo sanguíneo en estos pequeños vasos.
- Orientación periférica de los leucocitos en los capilares (marginación).

Como primer cambio en los vasos sanguíneos, se observa una vasoconstricción momentánea, al ponerse en contacto un irritante con los tejidos y células del organismo, produciendo una ligera isquemia, llegando al colapso completo algunos vasos. Inmediatamente después de esto, se presenta la dilatación arteriolar, lo que aumenta la circulación en forma considerable, llenándose inclusive los vasos capilares del lecho microcirculatorio inactivo.

Este fenómeno de vasodilatación se debe a impulsos nerviosos y a sustancias conocidas como mediadores químicos de la inflamación, de las cuales tenemos como ejemplos importantes a la histamina, bradicinina y serotonina. Junto con la vasodilatación y debido en gran parte a la acción de estas sustancias vasoactivas, se presenta un aumento en la permeabilidad del endotelio vascular, lo que permite el paso a través de la pared del vaso, de líquidos y proteínas plasmáticas, además de leucocitos y algunas veces de eritrocitos.

El otro cambio circulatorio o vascular, es la alteración en la distribución normal de los elementos que constituyen la sangre. Normalmente, la sangre circula en la porción arteriolar, en dos corrientes diferentes, una central o axial, en donde se encuentran los leucocitos, eritrocitos y plaquetas; y la otra corriente es periférica o marginal, ocupada por el plasma. Durante la inflamación aguda, estas dos corrientes (la axial y la marginal), se invierten, debido a que la fuerza centrípeta, que mantenía la corriente axial al dominar sobre la fuerza centrífuga, desaparece por la vasodilatación, pues con ella ha cambiado también la velocidad del flujo.

Capítulo 4
Inflamación



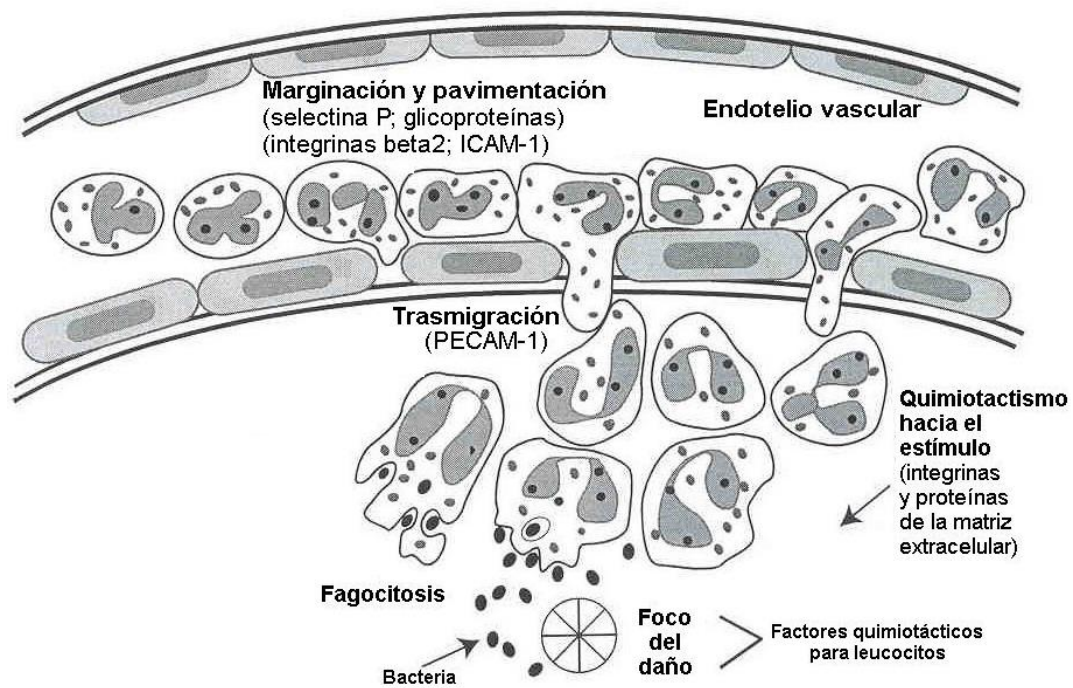
La primera alteración en el flujo sanguíneo es la aceleración o mayor velocidad, la cual se debe a la vasodilatación, lo que genera la redistribución de los elementos sanguíneos dentro de la corriente. Lo más importante es que después de esta aceleración del flujo, viene un retardo que puede llegar a ser un paro completo de la circulación en el área lesionada; este retardo en la velocidad del flujo, favorece que los líquidos pasen con mayor facilidad al espacio extravascular. Después de la salida de líquidos, empieza a presentarse otro fenómeno, la hemoconcentración, por retención y aglomeración de células y proteínas dentro del vaso sanguíneo; de ésta manera la sangre se vuelve más viscosa, por lo que disminuye más la velocidad del flujo de la sangre.

Eventos celulares

La aparición de los leucocitos fagocitarios, principalmente los neutrófilos y macrófagos, y la manera como ellos se pueden acumular en los sitios de inflamación, forman el primer rasgo defensivo de la inflamación; tales fagocitos son ricos en enzimas que al liberarse destruyen o al menos reducen la capacidad de invasividad de las partículas extrañas. La secuencia de acción de estos eventos celulares son como sigue:

- **Marginación y pavimentación.**
- **Trasmigración.**
- **Quimiotactismo de leucocitos.**
- **Fagocitosis.**

Capítulo 4
Inflamación



Acontecimientos celulares de la inflamación

Marginación y pavimentación

Como producto de la redistribución de las corrientes normales dentro de los vasos arteriolares, los leucocitos toman una orientación periférica (marginación), recubriendo la pared interior de las arteriolas (pavimentación). En la pavimentación los leucocitos se adhieren al endotelio arteriolar, mediante las moléculas de adhesión.

Cascada de adhesión de los leucocitos

Esta es una secuencia de eventos de adhesión y activación que terminan con la extravasación de los leucocitos, por medio del cual las células ejercen sus efectos sobre el sitio inflamado. Por lo menos existen cuatro pasos en la cascada de adhesión: Captura, Rodamiento, Rodamiento lento, y Adhesión firme.

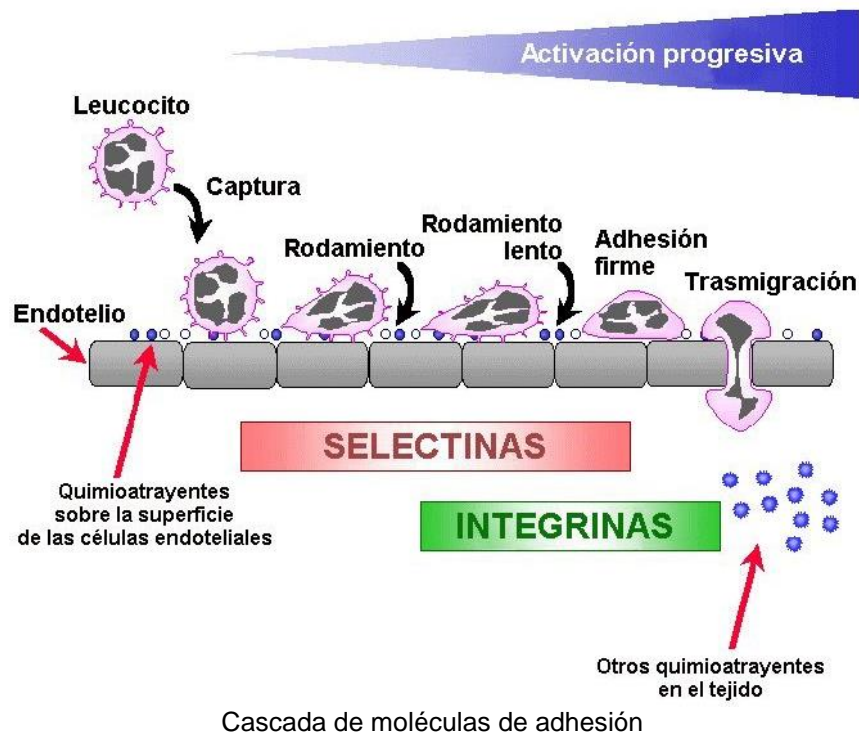
Cada uno de estos cinco pasos parece ser necesario para el reclutamiento efectivo de leucocitos, ya que si existe un bloqueo de cualquiera de los cinco puede reducir severamente la acumulación de leucocitos en el tejido. Estos pasos no son fases de la inflamación misma, pero representa la secuencia de eventos desde la perspectiva de los leucocitos.

Las moléculas de adhesión llamadas selectinas que se encuentran sobre la superficie del endotelio arteriolar (selectina-P y selectina-E [CD62P y CD62E]) y sobre los leucocitos (glicoproteínas y selectina-L [CD62L]), interactúan primeramente, para que el leucocito sea capturado mediante una adhesión ligera al endotelio e iniciar el rodamiento a lo largo de su superficie. En un segundo paso, una unión mucho más firme se presenta a través de la

interacción de otra clase de moléculas de adhesión llamadas integrinas, (ej.: Integrinas- β 2 de los neutrófilos e ICAM-1, -2, -3 del endotelio).

Trasmigración

Una vez adheridos fuertemente al endotelio, los leucocitos se detienen y entonces pueden emigrar a través de los espacios adyacentes entre las células endoteliales después de adherirse a otras moléculas (PECAM-1 [CD31]) que les permiten pasar, secretando al mismo tiempo proteinasas para atravesar la membrana basal hasta los espacios intersticiales perivasculariales, a este proceso se le llama diapédesis.



Quimiotactismo

Estos leucocitos extravasados se dirigirán hacia el sitio lesionado, atraídos por mediadores quimiotácticos o quimiotaxinas formadas en esa misma área como son las citocinas y quimiocinas, desplazándose en primer término los neutrófilos y posteriormente los monocitos; a esto se le denomina quimiotaxis o quimiotactismo.

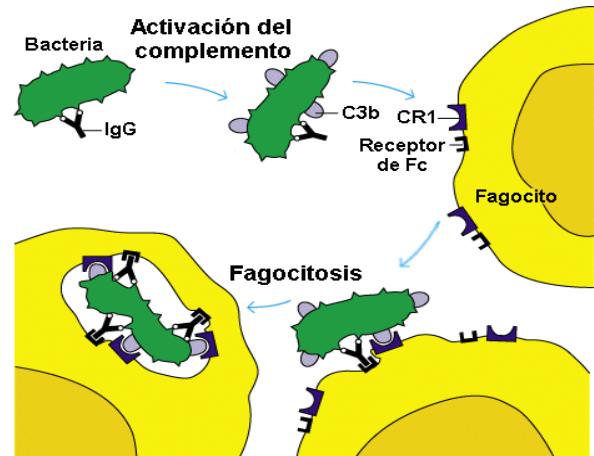
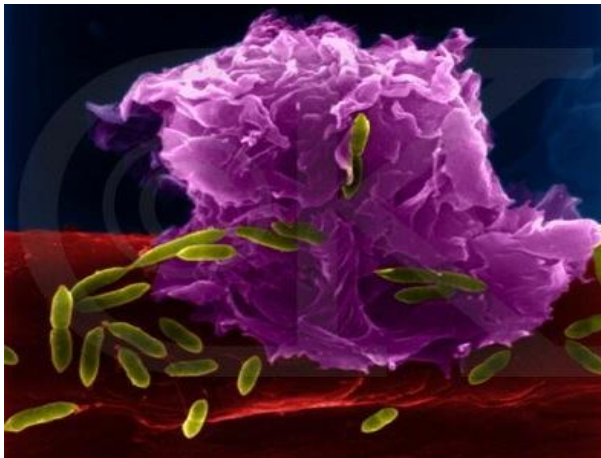
Fagocitosis

Al llegar dichos leucocitos al área lesionada, se acumulan alrededor de la lesión, procediendo por último a fagocitar a cualquier agente extraño o a los detritus celulares.

En la fagocitosis se reconocen los siguientes pasos:

Capítulo 4
Inflamación

- Acoplamiento a los receptores de superficie de los leucocitos de las opsoninas C3b, C3bi, C4b y de la Fc de las IgG, las cuales ya se encuentran recubriendo a la partícula extraña a ser fagocitada.
- Engolfamiento por pseudópodos que envuelven a la partícula a ser fagocitada, creando un fagosoma.
- Fusión de los lisosomas primarios (gránulos azurófilos) con el fagosoma, conduciendo a la formación del fagolisosoma o lisosoma secundario, poniendo en contacto las enzimas lisosomales con la partícula extraña.
- Muerte y degradación de bacterias, en donde existen dos tipos de mecanismos bactericidas: a) los mecanismos dependientes del oxígeno, que dependen de la “explosión” del oxígeno que ocurre durante la fagocitosis, siendo la porción más bactericida el ácido hipocloroso (HOCl), pero el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el anión superóxido (O₂⁻) y los radicales hidroxilos (OH•) también tienen gran importancia en la muerte bacteriana; y b) los mecanismos independientes del oxígeno, que incluyen proteínas bactericidas por incremento de la permeabilidad, lisozima, lactoferrina y la proteína básica mayor de los eosinófilos. Los organismos muertos son degradados por las hidrolasas y otras enzimas en los lisosomas.



Fagocitosis

Células inflamatorias

Las células inflamatorias comprenden a todos los leucocitos de la sangre y a otras células presentes en los tejidos. Estas células juegan un papel especial y diferente dentro de la respuesta inflamatoria, de acuerdo a su propia naturaleza y a estímulos específicos. Se pueden agrupar de acuerdo a ciertas características, de esta manera tenemos a los:

- Granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
- Células cebadas o mastocitos.
- Células mononucleares fagocitarias (monocitos, macrófagos tisulares, etc.).
- Células mononucleares inmunitarias o células linfoides (linfocitos T y B, células plasmáticas).
- Plaquetas o trombocitos.

Granulocitos

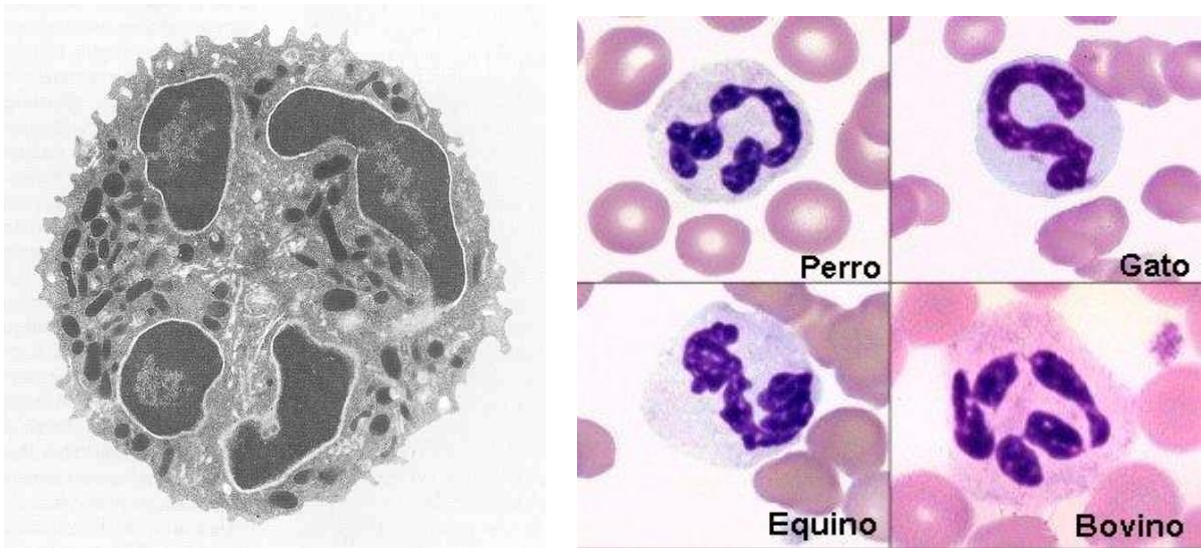
El término granulocito deriva del hecho que estas células tienen gránulos reconocibles en su citoplasma. El eosinófilo tiene gránulos que se tiñen de color rojo, como resultado de su afinidad por el colorante ácido eosina. El basófilo tiene gránulos basofílicos que se tiñen de color azul, como resultado de su afinidad por los colorantes básicos o alcalinos. El neutrófilo tiene gránulos que no se tiñen con ninguno de estos colorantes, es decir son neutrales, de aquí su nombre. Lo anterior es correcto para los neutrófilos humanos y las de algunos animales, pero existen otras especies animales que poseen neutrófilos cuyos gránulos pueden teñirse con la eosina, aunque con menos avidez que los eosinófilos. Dentro del grupo de los granulocitos, los neutrófilos son los más importantes en el trabajo de fagocitosis.

A estas células también se les conoce como “leucocitos polimorfonucleares” debido a su núcleo multilobulado, en contraste con los linfocitos, monocitos y células plasmáticas cuyos núcleos son redondos, denominándoseles “células mononucleares”.

Neutrófilos: Generalmente son las primeras células en acumularse en el foco del daño en la respuesta inflamatoria aguda para jugar un papel clave. Sus características morfológicas son: de 10 a 12 μm de diámetro, tienen núcleos polimórficos y contienen abundantes gránulos que no son eosinofílicos ni basofílicos, es por esto la designación de neutrófilos.

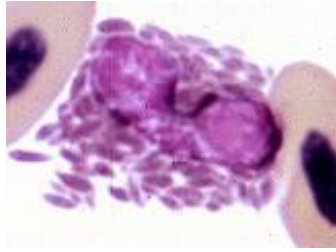
Las aves, los conejos, anfibios y reptiles tienen heterófilos. En contraste a los gránulos no visibles de los neutrófilos, los gránulos en los heterófilos son grandes y se pueden teñir de un color naranja fuerte a rojo.

Se han identificado dos grandes clases de gránulos, los específicos y los azurófilos, cada uno de los cuales tienen enzimas relativamente distintas. Todas las enzimas son esencialmente hidrolíticas, y se puede decir que todos los gránulos representan formas de lisosomas.



Neutrófilos

Capítulo 4
Inflamación



Heterófilo de ave

Entre las principales enzimas lisosomales están: fosfatasa alcalina, proteasa, DNAasa, RNAasa, y beta-glucuronidasa. En adición estos gránulos contienen fagocitina y lisozima, las cuales tienen actividad antibacteriana específica. Los extractos de los lisosomas de los neutrófilos derivados de respuestas inflamatorias, han mostrado contener proteínas básicas catiónicas que incluye a factores de la permeabilidad y posibles pirógenos.

La función principal de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria involucra su participación en la fagocitosis, la liberación de sus enzimas lisosomales líticas, y la formación de factores quimiotácticos. Ciertos componentes del complemento son activados por dos esterasas neutrofílicas para producir un atrayente para neutrófilos, de esta manera provee una reacción cíclica. Además, las células mononucleares responden a lisados de neutrófilos, posiblemente la respuesta es a los péptidos catiónicos liberados, de origen lisosomal. Los neutrófilos con sus enzimas son por lo tanto cruciales para todo el proceso inflamatorio.

Cuando los neutrófilos ingieren partículas, los gránulos forman fagolisosomas y en este proceso ellos se degranulan. En forma relativa la mayoría del contenido de los gránulos específicos son liberados dentro del medio ambiente durante la fagocitosis, mientras que más del contenido de los gránulos azurófilos están asociados con los fagolisosomas.

Algunos autores piensan que los neutrófilos tienen una acción bactericida sin necesidad de efectuar la fagocitosis. Asumiéndose que existe un marcado incremento en la liberación externa de los metabolitos reactivos del oxígeno.

Los neutrófilos se desarrollan en la médula ósea, produciéndose a partir de una población de células mononucleares pequeñas. La maduración, que dura unas dos semanas pero puede ser más rápida si existe una alta demanda de neutrófilos en la corriente sanguínea, empieza con los mieloblastos y prosigue a promielocito, formas juveniles o en banda y eventualmente neutrófilos maduros o segmentados (con núcleo segmentado). Los neutrófilos maduros tienen una expectativa de vida muy corta; se ha establecido que tienen un promedio de vida de menos de un día en promedio en la circulación, pero al emigrar a los tejidos pueden sobrevivir uno o dos días.

Existen normalmente dos grupos funcionales de neutrófilos en la sangre, un grupo marginado (o marginal) que consiste de células dentro del lumen de los vasos sanguíneos pero cercanamente apostados a las paredes, y un grupo circulante, que es de flujo libre. La marginación es un evento dinámico a lo largo de la pared de los vasos, primariamente en la microcirculación y especialmente en las vénulas poscapilares. Algunos leucocitos se adhieren transitoriamente y ruedan a lo largo de la superficie endotelial, interacción controlada por

Capítulo 4
Inflamación

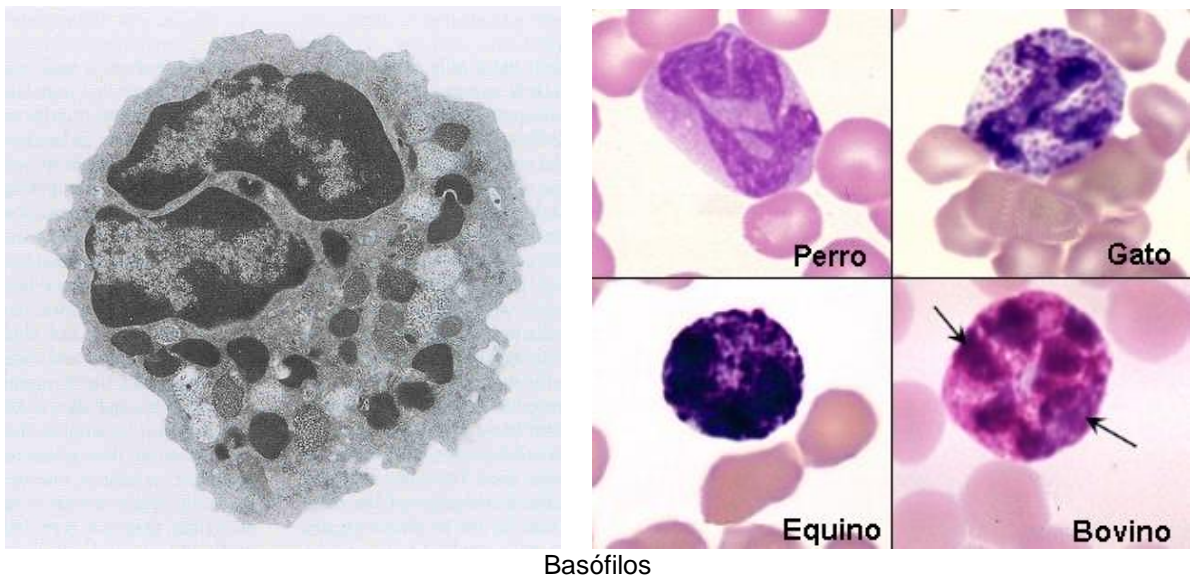
moléculas de adhesión. A partir de aquí pueden emigrar a los tejidos (en el caso de que exista inflamación) o liberarse rápidamente y regresar a la corriente principal del flujo de sangre.

La principal función de los neutrófilos es la fagocitosis. Pudiendo ingerir materiales extraños tales como carbón, pigmentos, restos celulares, y lo más importante, bacterias. El propósito de la fagocitosis es el de ingerir, neutralizar, y siempre que sea posible, destruir la partícula ingerida. Para poder ingerir a las bacterias se requiere que éstas estén opsonizadas, es decir recubiertas por ciertas proteínas plasmáticas (por ejemplo, anticuerpos opsonisantes y la fracción del complemento C3b). Las funciones de neutralización y destrucción son completadas con la ayuda de enzimas intracelulares localizadas dentro de los gránulos de los neutrófilos. Debido a su capacidad de ingerir pequeñas partículas, Metchnikoff les denominó microfagos del cuerpo.

Basófilos: Los basófilos son células redondeadas cuyo tamaño oscila entre 10 y 13 μm . Se forman en la médula ósea y se encuentran en la sangre circulante en cantidades mínimas, aproximadamente en el 1% del total de todos los leucocitos circulantes.

El núcleo, de cromatina densa, posee generalmente dos o tres lóbulos unidos por puentes cromatínicos, en ocasiones difíciles de visualizar dada la presencia de las numerosas granulaciones basófilas propias de esta célula.

Apoyan el trabajo del sistema inmune, particularmente las respuestas inflamatorias provocadas alrededor de los antígenos extraños. Tienen función en los estados alérgicos en la hipersensibilidad retardada.



Basófilos

Los gránulos basófilos se disponen encima del núcleo. La granulación basófila, de tamaño entre 0.2 y 1 μm , adquiere una coloración rojo-violáceo oscura con las tinciones panópticas y tiene una forma poligonal. En ocasiones, los gránulos basófilos se disponen en el interior de vacuolas citoplasmáticas, imagen óptica que traduce la disolución parcial de estos gránulos tras las maniobras de fijación. La característica principal de los gránulos basófilos es

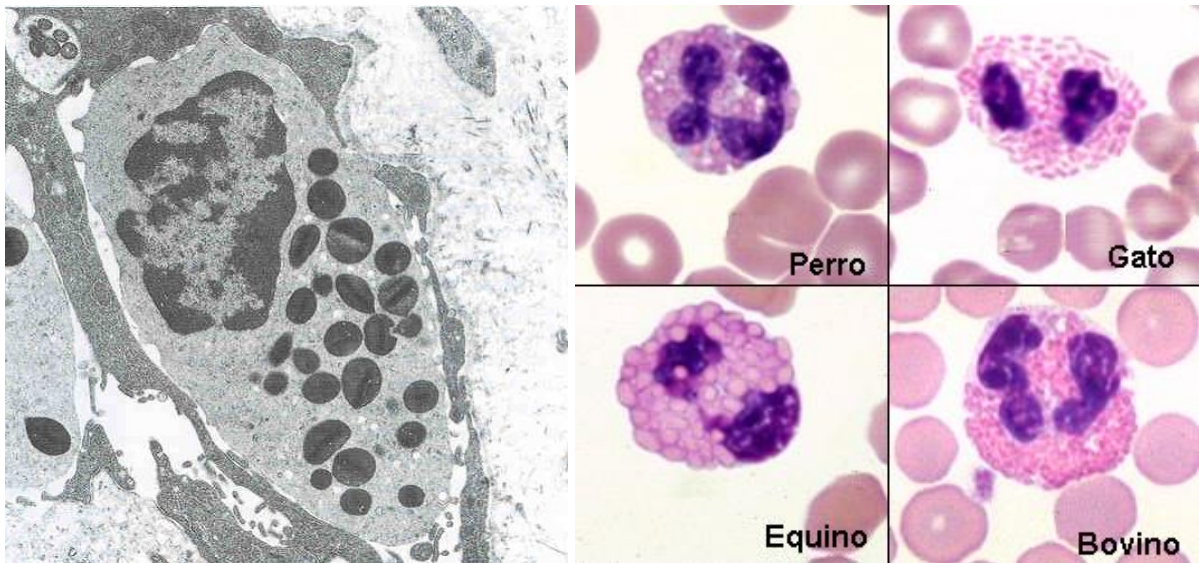
Capítulo 4
Inflamación

su metacromasia con los colorantes azules (azul de metileno, azul de toluidina), con los que adquiere una tonalidad rojiza, mientras que el resto de las estructuras celulares se tiñen de color azul.

La metacromasia se debe a la riqueza de estos gránulos en mucopolisacáridos ácidos sulfatados. Son células con funciones muy parecidas a los mastocitos, ya que sus granulaciones contienen heparina, histamina, serotonina, enzimas proteolíticas y varias otras sustancias mediadoras de reacciones inflamatorias. A diferencia de los mastocitos, no contienen cloroacetatoesterasa; tampoco tienen fosfatasa alcalina. Otra característica diferencial entre los gránulos basófilos y los del mastocito es la hidrosolubilidad de los primeros, por lo que el citoplasma del basófilo aparece, a veces, con numerosas vacuolas que no son más que gránulos parcialmente extraídos.

Sobre su membrana, los basófilos tienen receptores para la porción Fc de las IgE que se forman en el curso de las respuestas inmunes contra los antígenos llamados alérgenos. El contacto con los antígenos (alérgenos) provoca la degranulación de los basófilos y la salida al exterior del contenido de sus granulaciones. No hay mucha diferencia entre las sustancias que liberan los basófilos y las células cebadas. Algunas sustancias farmacológicas, como los esteroides, inhiben la degranulación de los basófilos, pero no la de las células cebadas. La liberación masiva del contenido de sus gránulos puede causar un choque anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado.

Eosinófilos: Los eosinófilos son leucocitos polimorfonucleares, de núcleo comúnmente bilobulado, cuyo tamaño en fresco y posterior a la tinción oscila entre 9 μm y 12 a 18 μm de diámetro, respectivamente, que se diferencian del resto de leucocitos polinucleares por presentar, tras tinción vital (ej. Giemsa), granulaciones específicas intracitoplasmáticas, de color anaranjado, de 0.2 a 0.7 μm . A diferencia de los gránulos basófilos nunca se disponen por encima del núcleo. Tienen una esperanza de vida de pocos días y no tienen la capacidad de dividirse.



Eosinófilos

Capítulo 4
Inflamación

Desde el punto de vista ultraestructural, los eosinófilos poseen distintos tipos de granulación.

- Granulación primaria, donde se localiza la lipofosfolipasa, también denominada proteína del cristal de Charcot Leyden. Estos gránulos no tienen centro cristalino y constituyen aproximadamente un 5% de la granulación del eosinófilo.
- Una granulación secundaria, con centro cristalino, que representa más del 95% de la granulación en el eosinófilo maduro, que contiene a la “proteína básica principal”.
- Microgránulos o estructuras tubulovesiculares que son ricos en fosfatasa ácida y proteínas catiónicas.

Citoquímicamente se caracterizan por poseer gran cantidad de mieloperoxidasa, fosfatasa ácida y arilsulfatasa. La peroxidasa se dispone fundamentalmente en la matriz del gránulo y posee características diferenciales bioquímicas, antigénicas y ontogénicas con respecto a la peroxidasa de la serie neutrófila. También contienen proteínas catiónicas y mucosustancias sulfatadas; poseen, asimismo, un alto contenido en fosfolipasa y lisofosfolipas. Por el contrario, está desprovisto de fosfatasa alcalina y lactoferrina.

Los eosinófilos se caracterizan funcionalmente por:

- Participar en el control de las reacciones de hipersensibilidad del tipo I (anafilaxia) inhibiendo los productos proinflamatorios de los mastocitos.
- Intervenir en los fenómenos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos sobre blancos no fagocitables (particularmente helmintos parásitos).
- Aumentar la reacción inflamatoria durante una reacción de hipersensibilidad inmediata.
- Actuar como células fagocitarias en forma limitada.

Su papel biológico principal es el de modulador de la reacción anafiláctica al ser capaces de inactivar sustancias liberadas por los mastocitos y el control de la infección por ciertos parásitos, cuyo ataque no tiene lugar por mecanismos de fagocitosis, sino por adherencia y subsiguiente citotoxicidad al segregar diversas sustancias nocivas “proteína básica principal”, proteínas catiónicas, etc.).

La eosinofilia como signo biológico de una enfermedad parasitaria se produce en las helmintiasis y miasis, aunque también es posible observar dicho fenómeno en algunas infecciones por protozoarios (ej. amibiasis, giardiasis, isosporosis, toxoplasmosis).

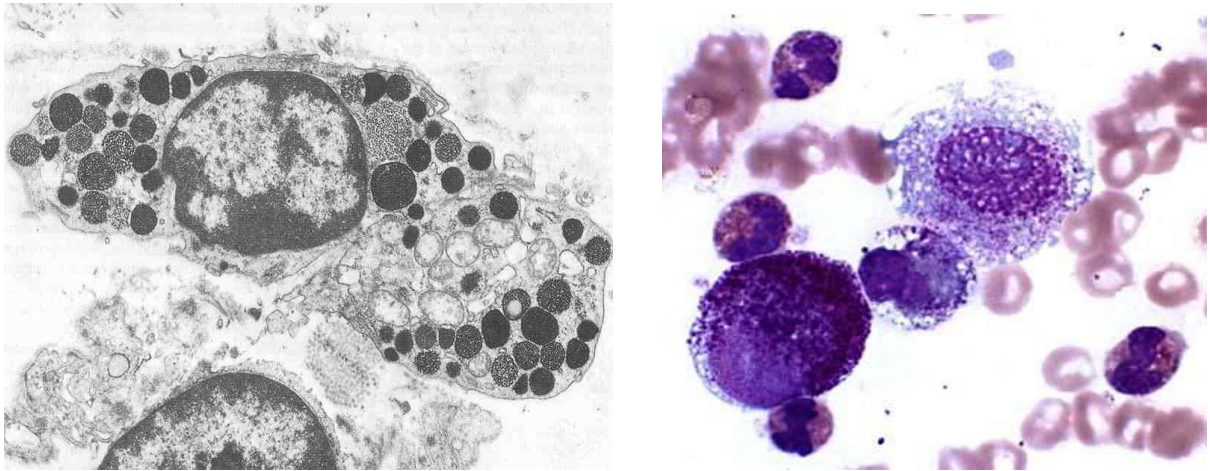
Células cebadas

Se encuentran infiltradas en numerosos tejidos, particularmente en el tejido conectivo de las submucosas y en la dermis. Su migración desde la médula ósea es estimulada por la interleucina-3 (IL-3) que liberan los linfocitos.

Las células cebadas se caracterizan porque su citoplasma está lleno de granulaciones que contienen heparina, histamina, anafilotoxinas y varias sustancias más que son agentes

Capítulo 4
Inflamación

inflamatorios y factores quimiotácticos para los eosinófilos. Las células cebadas liberan el contenido de sus gránulos en el curso de las reacciones alérgicas.



Células cebadas

Los mastocitos, lo mismo que los basófilos, tienen sobre su membrana receptores de alta afinidad (FceRI) para la porción distal (Fc) de las IgE. Además, tienen receptores para las anafilotoxinas C5a y C3a, que son fragmentos liberados de los componentes activados del sistema del complemento.

De todos modos, las funciones más conocidas de las células cebadas son las que tienen relación con las respuestas alérgicas. Cada vez que ciertos antígenos, denominados alérgenos, penetran al cuerpo se inicia la síntesis de anticuerpos IgE contra sus determinantes.

Las IgE son anticuerpos citotrópicos que unen su porción distal (el fragmento Fc) a los receptores de alta afinidad FceRI que se encuentran sobre la membrana de las células cebadas. Cada célula cebada puede tener 104-106 FceR sobre su membrana. Cuando las IgE se unen a los FceRI, las células cebadas quedan sensibilizadas. Posteriormente, una vez que el mismo individuo vuelve a estar en contacto con los alérgenos a los cuales se ha sensibilizado, ocurre la unión de los antígenos a los sitios activos de los anticuerpos IgE que están depositados sobre la membrana de las células cebadas. Como una consecuencia ocurre el desplazamiento de los gránulos citoplásmicos hacia la membrana.

En esos gránulos que se desplazan hacia la membrana se encuentran preformadas una serie de moléculas (aminas biogénicas, citocinas y enzimas) que, una vez liberadas al exterior, son las responsables de las reacciones inflamatorias que caracterizan la alergia. Sin embargo, la célula cebada también genera otra serie de mediadores que no se encuentran preformados en las vacuolas sino que derivan de los lípidos de su membrana.

Todas las sustancias liberadas por las células cebadas son inductores de potentes de reacciones inflamatorias, las cuales aparecen generalmente en el curso de algunas parasitosis o de enfermedades alérgicas.

Capítulo 4
Inflamación

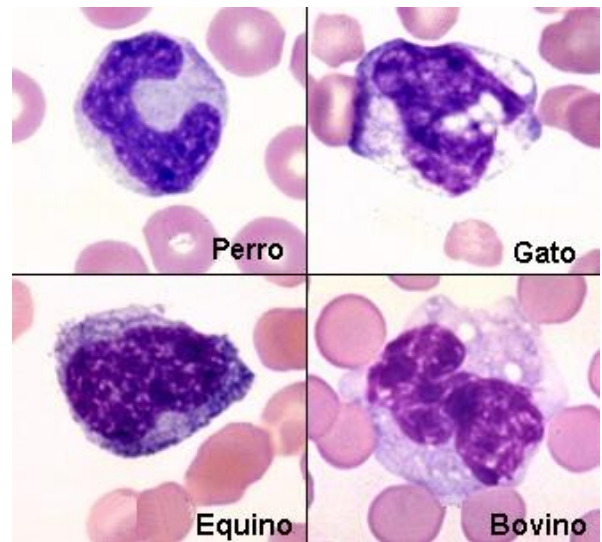
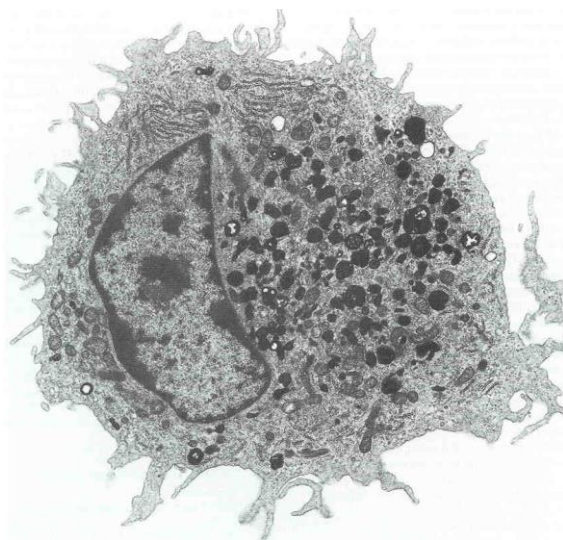
Las reacciones inflamatorias que provocan las células cebadas son inmediatas y, según el tejido de choque, se caracterizan por una vasodilatación, broncoespasmos, un aumento de la permeabilidad capilar y un flujo de leucocitos PMN, neutrófilos y eosinófilos, hacia el sitio en donde las células cebadas se degranulan.

También son importantes las reacciones inflamatorias que dependen de la liberación al exterior del TNF α y algunas interleucinas como IL-1 e IL6. La respuesta inflamatoria que provocan las células cebadas representa un mecanismo defensivo que protege al cuerpo, principalmente contra las parasitosis. El TNF producido por las células cebadas puede estimular la actividad respiratoria de los leucocitos PMN e incrementar su adherencia y capacidad para fagocitar, así como la producción de radicales libres.

Sin embargo, cuando los parásitos o los alérgenos persisten dentro del cuerpo del hospedero, la respuesta de las células cebadas se puede traducir en reacciones inflamatorias perjudiciales para la salud. En estos casos, la respuesta se denomina reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I. La mayoría de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad tipo I están focalizadas en la piel y la mucosa de las vías respiratorias.

Células mononucleares fagocitarias

Los fagocitos mononucleares son conocidos en general como poblaciones de células fagocíticas que existen en la sangre y en los tejidos de prácticamente todos los órganos. Entre estas células figuran los monocitos sanguíneos, los macrófagos alveolares en los pulmones, los macrófagos peritoneales, las células de Kupffer en los sinusoides del hígado, las células Gitter de la microglía en el sistema nervioso, y los histiocitos de los tejidos conectivos de todo el organismo. Estas células son identificadas por sus núcleos no segmentados, su citoplasma relativamente abundante y su función fagocitaria.



Monocitos

Las evidencias recientes sugieren la existencia de subpoblaciones de macrófagos dotados de distintas características funcionales y morfológicas. Las células precursoras, los

Capítulo 4
Inflamación

monoblastos y los promonocitos, se originan en la médula ósea pasando a la circulación como monocitos y después migran a los tejidos donde se alojan como macrófagos “hísticos”, es decir histiocitos. En los pulmones, hígado y bazo, una gran cantidad de macrófagos pueblan los sinusoides y capilares para formar un eficaz sistema filtrante que elimina células desgastadas y partículas extrañas de la sangre.

A este sistema celular se le conocía antes como sistema reticuloendotelial, actualmente se le prefiere llamar sistema mononuclear fagocitario. Además de su actividad de limpieza de restos de células muertas, las células de este sistema cumplen un papel primordial en la inducción de la respuesta inmune ya que sirven como presentadoras del antígeno a los linfocitos que inician dicha respuesta inmune, además del mantenimiento y resolución de las reacciones inflamatorias.

Los macrófagos son células accesorias importantes en virtud de que expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II. Fagocitan y procesan antígenos en forma activa para presentarlos a las células T junto con antígenos de clase II. Las respuestas posteriores por parte de las células T son amplificadas aún más por las monocinas derivadas de los macrófagos. Una de las mejor caracterizadas es la interleucina-1 (IL-1) (antes conocida como factor de proliferación de células T), que promueve la expresión del receptor de interleucina-2 (IL-2) por parte de las células T, acentuando así la proliferación de las mismas por el estímulo de la IL-2. La IL-1 también ejerce un amplio espectro de efectos sobre otros tejidos y, en general, prepara al cuerpo para combatir la infección; por ejemplo, induciendo la fiebre y promoviendo el metabolismo catabólico.

Los macrófagos tienen una participación predominante en las reacciones inflamatorias subagudas y crónicas. Durante la inflamación se reclutan grandes cantidades de monocitos de la médula ósea que, por influencias quimiotácticas, migran hacia los sitios de inflamación y al madurar se convierten en macrófagos. Los macrófagos reclutados y los del tejido local participan y proliferan en estos focos. Entre los productos secretorios de los macrófagos que actúan en los sitios de inflamación se encuentran: proteínas (enzimas, proteínas plasmáticas, monocinas), lípidos (productos del metabolismo del ácido araquidónico), nucleótidos y metabolitos reactivos del oxígeno. Funcionalmente estas moléculas son digestivas, opsónicas, citotóxicas, promotoras del crecimiento o inhibitoras de éste. Por lo tanto los macrófagos son células ideales para generar y dirigir fenómenos inflamatorios locales y sistémicos.

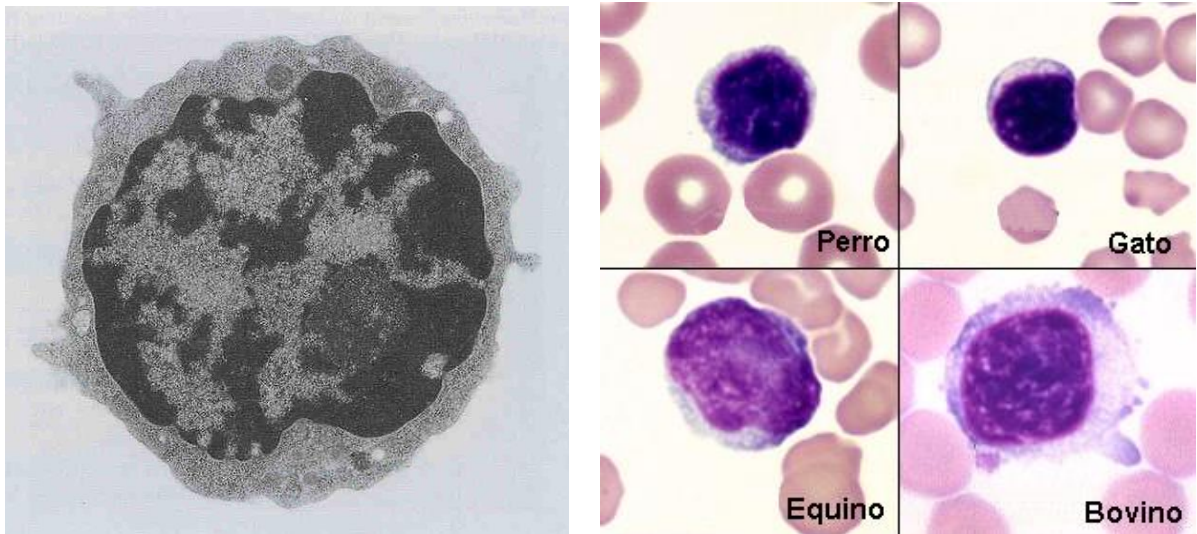
La actividad funcional de los macrófagos y el espectro de moléculas que producen son regulados por factores externos como las linfocinas derivadas de los linfocitos T. Los macrófagos expuestos a estos factores se “activan”, es decir, adquieren mayor capacidad para liberar metabolitos del oxígeno y destruir células neoplásicas y microbios intracelulares.

Linfocitos

Los linfocitos identifican sustancias extrañas y gérmenes (bacterias o virus) en el cuerpo y producen anticuerpos y células específicas contra ellos. A los linfocitos les toma desde varios días a semanas para reconocer y atacar una nueva sustancia extraña.

Capítulo 4
Inflamación

Actualmente se sabe que existen dos tipos linfocitarios fundamentales, los linfocitos T y linfocitos B, que a su vez, constan de diversas subpoblaciones, las cuales pueden ser diferenciadas en virtud de características inmunológicas, enzimáticas, morfológicas y funcionales. Además existe una tercera variedad de linfocitos que por carecer de marcadores objetivables, se la denomina célula nula o células U (*unknown* = desconocido). Sin embargo, todos los tipos linfocitarios están dotados de especialización inmunocompetente.



Linfocitos

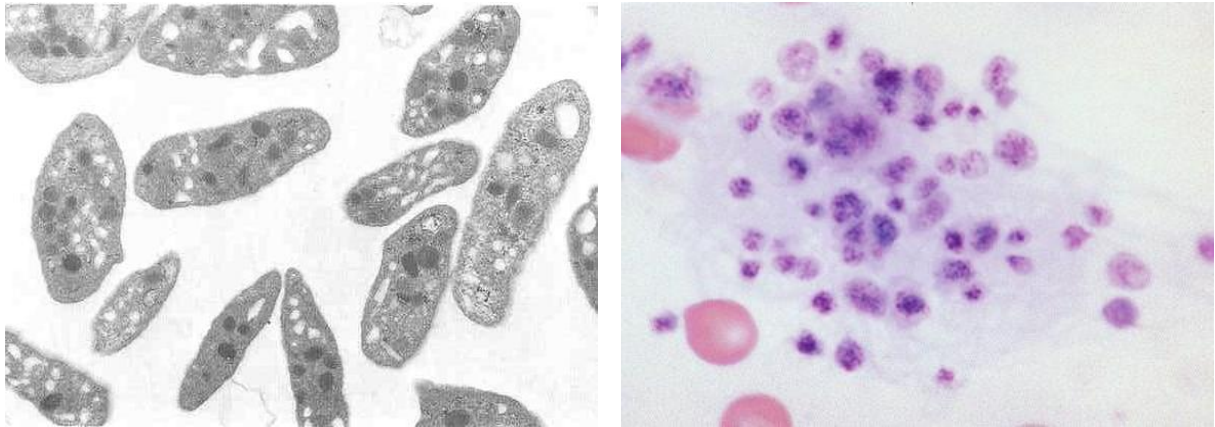
Los linfocitos B producen anticuerpos específicos, que son proteínas que ayudan en la destrucción de sustancias extrañas. Los linfocitos T atacan células somáticas infectadas con virus, tejido extraño, y células cancerosas, además de producir numerosas sustancias que regulan la respuesta inmune.

Los linfocitos son las células de menor tamaño de la serie blanca de la sangre. También se les puede encontrar en cualquier tejido y órganos linfoides como son los nódulos linfáticos, tonsilas, timo, bazo y placas de Peyer. Tienen generalmente un tamaño ligeramente mayor al de los eritrocitos. Morfológicamente se caracterizan porque tienen un núcleo redondo grande, intensamente teñido, y un pequeño anillo de citoplasma agranular ligeramente basófilo que lo rodea. La expansión del citoplasma varía en función de la actividad de la célula. Generalmente predominan los linfocitos pequeños, no obstante podemos encontrar también linfocitos de mediano tamaño o algunos más grandes.

Más allá de su importancia obvia en la generación de la respuesta inmune, los linfocitos son también una consecuencia de a la respuesta inflamatoria en varias formas. Los anticuerpos constituyen una de las principales opsoninas y de esta manera contacta directamente con las células fagocitarias. También los linfocitos TH1 representan las fuentes celulares de las potentes linfocinas γ -IFN, α -TNF e IL-2 que pueden modular y expandir las reacciones inflamatorias locales.

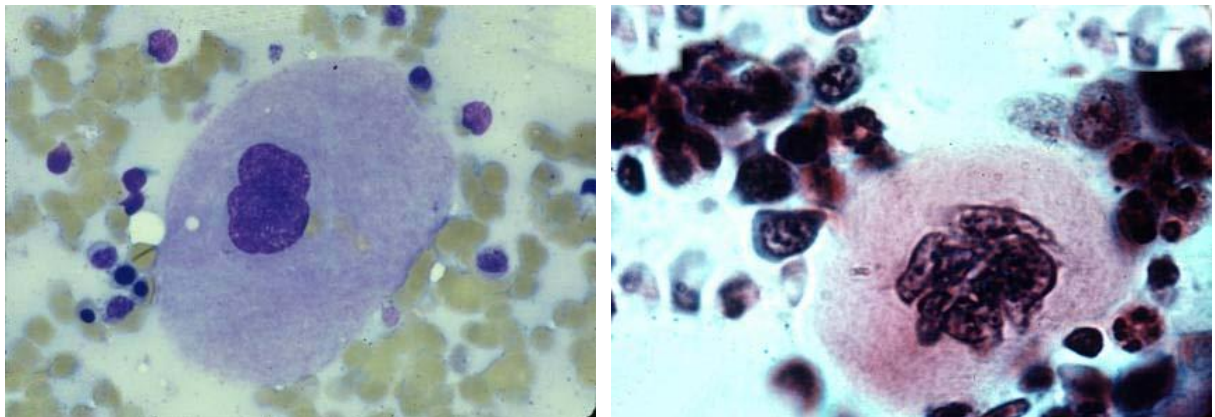
Plaquetas

Las plaquetas o trombocitos no son verdaderas células, más bien son fragmentos citoplasmáticos de una célula muy grande de la médula ósea, el megacariocito. La porción central de una plaqueta teñida de púrpura con la tinción de Wright se le refiere como granulómero, y a la porción periférica clara se denomina como hialómero.



Plaquetas

Las plaquetas tienen dos tipos de gránulos, los gránulos alfa y los cuerpos densos, cuyos contenidos se encuentran involucrados en la respuesta inflamatoria: difosfato de adenosina, serotonina, factor plaquetario 4, factor activador de plaquetas, fibrinógeno, tromboxano A₂, y muchos otros factores. También contienen factores de crecimiento, como son el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos y los factores de crecimiento de transformación, los que participan en estimular los procesos de cicatrización.



Megacariocitos

En la hemostasis, la activación plaquetaria se presenta cuando una lesión a un vaso sanguíneo expone los componente subendoteliales, especialmente el colágeno. Las plaquetas se adhieren al área dañada y se cohesionan a otras plaquetas. Esta agregación conduce a la formación de un tapón plaquetario, que evita que la hemorragia permitiendo al mismo tiempo que empiece la reparación.

Aparentemente, las plaquetas también contribuyen a la acumulación neutrofílica subsiguiente en los sitios de daño vascular mediante la molécula de adhesión selectina-P que los obliga a permanecer en el sitio del daño vascular y tisular.

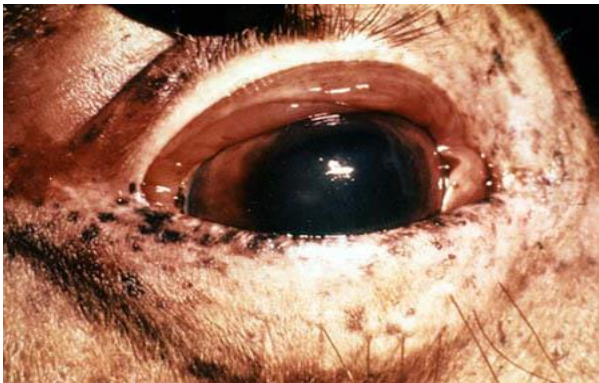
Formación del exudado

La exudación se refiere al escape del líquido plasmático, proteínas y células sanguíneas desde la red microvascular dentro del intersticio tisular o dentro de las cavidades naturales del cuerpo durante el proceso inflamatorio. El exudado es un líquido extravasado por filtración que constituye un edema inflamatorio, que tiene una alta concentración de proteínas plasmáticas, restos celulares y una gravedad específica arriba de 1.020. En contraposición el trasudado es un líquido con un bajo contenido de proteínas y una gravedad específica de menos de 1.012; es esencialmente un ultrafiltrado del plasma sanguíneo y resulta del imbalance hidrostático y coloido-osmótico a través del endotelio vascular, por lo que es simplemente un edema no inflamatorio.

Existen tres mecanismos que contribuyen al incremento en la permeabilidad vascular y exudación: 1) Cambios en el flujo sanguíneo; 2) Incremento en la presión hidrostática y filtración; 3) Alteraciones de la pared vascular.

A consecuencia de la vasodilatación, del cambio en el flujo axial, de las modificaciones de la permeabilidad de los vasos y por los fenómenos quimiotácticos, los componentes de la sangre empiezan a salir fuera de los vasos, formándose en el tejido lesionado un exudado. Este exudado tiene características variables, según la intensidad del proceso inflamatorio, lo que a su vez depende del agente causal.

Exudado seroso: Se produce en procesos inflamatorios muy leves, se observa que lo que sale del compartimiento vascular es agua y electrolitos, con escasas moléculas de proteína, constituyendo lo que se conoce como exudado seroso. Integrado sobre todo por un líquido claro. El edema debido a lesión de vasos se podría considerar una forma de exudación serosa. La irritación suave de una superficie serosa o mucosa aumentaría la exudación fluida. La localización del exudado seroso puede estar dentro de órganos o en superficies. Es generalmente aguda y es un reflejo de una lesión vascular. La hiperemia puede o puede no estar presente.



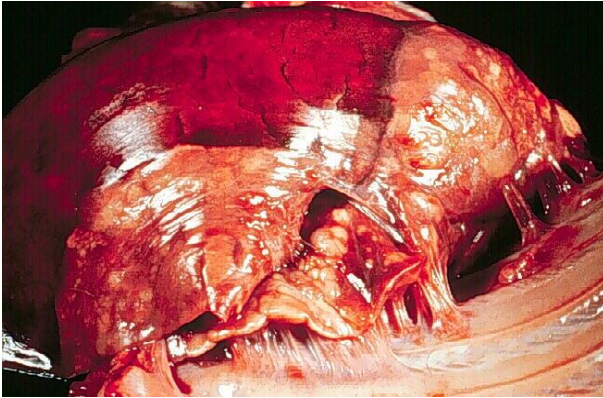
Blefaritis serosa difusa aguda



Edema subcutáneo en la fosa supraorbitaria

Capítulo 4
Inflamación

Exudado fibrinoso: Al sufrir más daño el endotelio vascular, se observa mayor cantidad de proteínas en el exudado, en especial fibrinógeno, el cual coagula una vez fuera del vaso, formando el exudado fibrinoso.

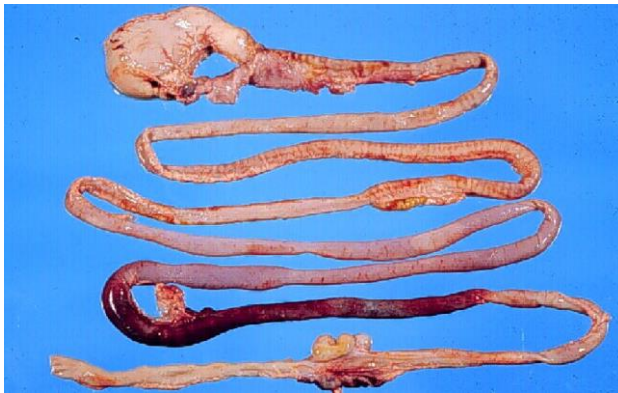


Pleuritis fibrinosa difusa crónica
en proceso de reparación

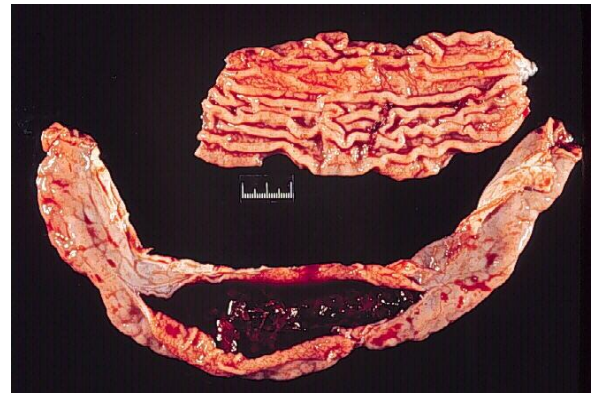


Pleuroneumonía fibrinosa difusa aguda
por *Pasteurella spp*

Exudado hemorrágico: Los exudados en los que predominan los glóbulos rojos que han salido por diapédesis desde el vaso, o por que éste haya sufrido rexis, se describen con el nombre de exudado hemorrágico.



Enteritis hemorrágica localmente extensiva
aguda en un perro infectado con parvovirus



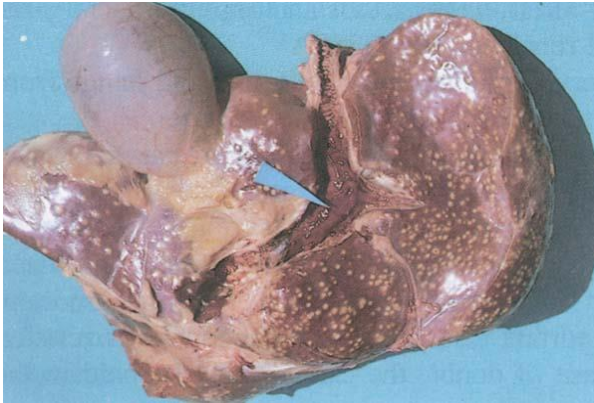
Enteritis hemorrágica difusa aguda en
un cerdo infectado con *Campylobacter sp*

Exudado supurativo: Cuando el mecanismo de la quimiotaxis es intenso, se encuentran numerosos neutrófilos extravasados, muchos de ellos mueren en el lugar de la lesión y otros fagocitan gérmenes y detritus celulares y luego serán transportados por vía linfática a los ganglios más cercanos. Este exudado rico en neutrófilos, se designa con el nombre de exudado purulento o supurativo.

Absceso: Es una colección de pus localizada en una cavidad formada por la desintegración de tejidos (necrosis licuefactiva) y rodeada por una cápsula de tejido fibroso cicatrizal.

Capítulo 4
Inflamación

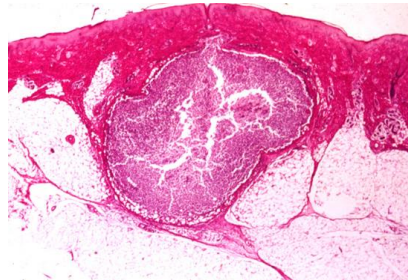
Después de unas 24 horas, se observan numerosos monocitos en los tejidos lesionados, la mayoría de estos provienen de la sangre; otros son macrófagos tisulares llamados histiocitos. La razón por la que después de las primeras 24 horas se observan más monocitos o macrófagos, que neutrófilos en el tejido lesionado, es de que en él se llevan a cabo destrucciones tisulares que contribuyen a que el pH se vuelva ácido; los neutrófilos no desempeñan bien su función en el medio ácido, pero los monocitos sí pueden hacerlo.



Hepatitis supurativa multifocal aguda
en un becerro

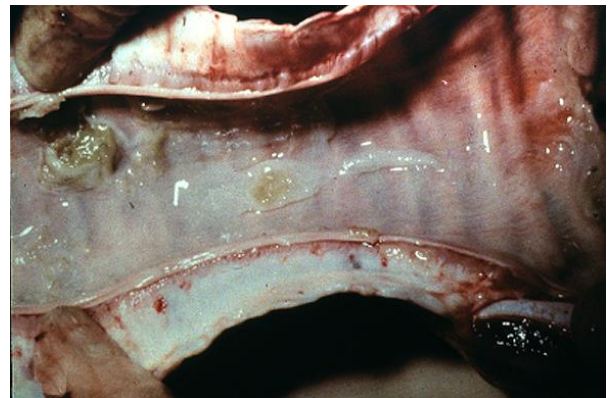
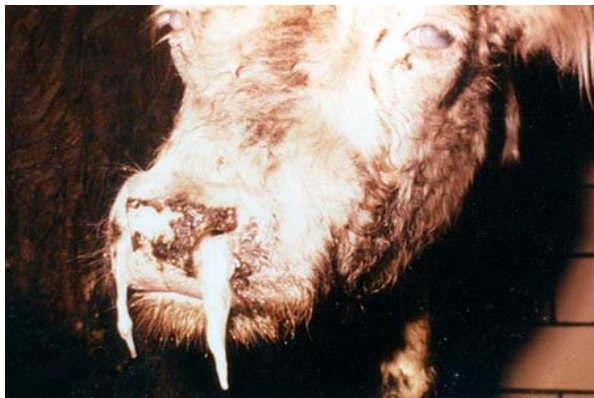


Endometritis supurativa difusa crónica
(piometra) en una coneja infectada
con *Pasteurella multocida*



Absceso

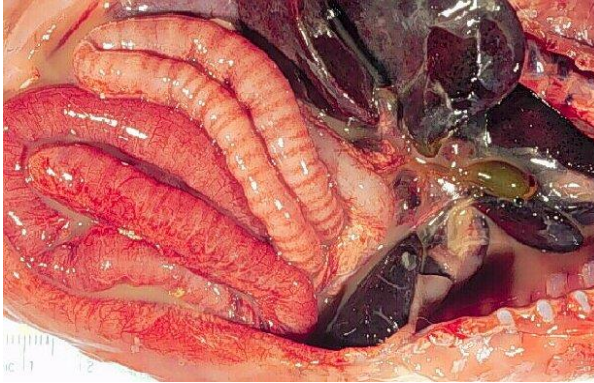
Exudado mucoso: En los aparatos respiratorios, digestivo y genital, suele encontrarse durante las primeras fases inflamatorias, un exudado mucoso o catarral, debido a que las células caliciformes de sus epitelios, responden a irritantes aumentando su secreción mucosa.



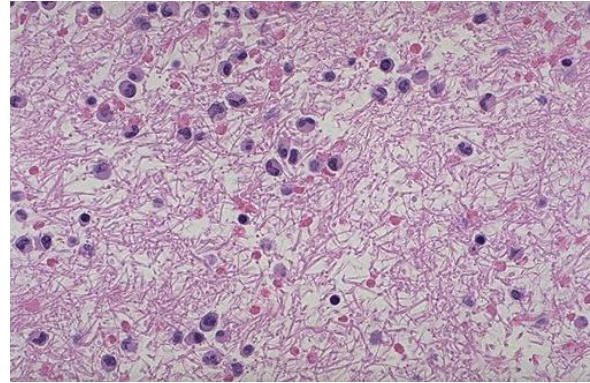
Rinitis catarral aguda y traqueitis mucopurulenta difusa aguda en bovino
infectado con el virus de la fiebre catarral maligna

Capítulo 4
Inflamación

Exudados mixtos: Es frecuente encontrar varios de los componentes de los exudados descritos hasta ahora al mismo tiempo, y en cantidades variables, entonces se habla de exudados mixtos, como por ejemplo, los exudados serofibrinoso, serosanguinolento, fibrinohemorrágico y fibrinopurulento.

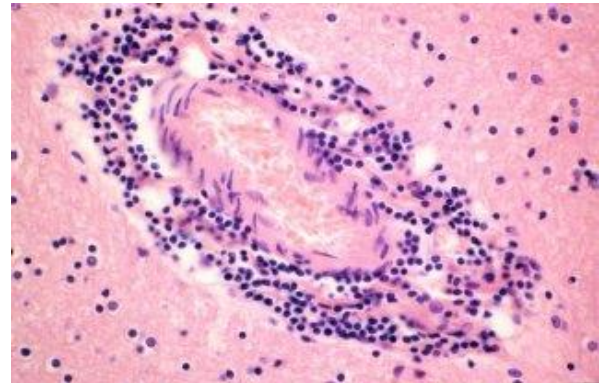
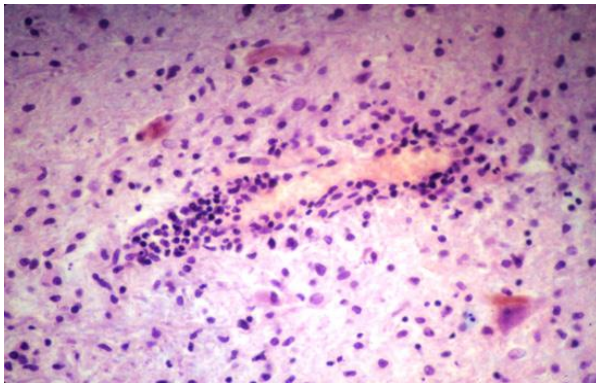


Peritonitis fibrinopurulenta
difusa aguda en un perro



Exudado fibrinopurulento

Exudado linfocitario: Un tipo de exudado que no se reconoce macroscópicamente, es el exudado linfocitario, el cual se caracteriza por grandes cantidades de linfocitos en los espacios perivasculares o peribronquiales. Su presencia en términos generales indica infecciones virales o irritación con toxinas débiles. En las encefalitis virales (rabia, encefalitis equina, cólera porcino, etc.), se encuentra el exudado linfocitario perivascular en los espacio virtuales de Virchow-Robin del tejido nervioso, alrededor de capilares sanguíneos. En la neumonía de los becerros, causada por clamidias o micoplasmas, este tipo de exudados es peribronquial.



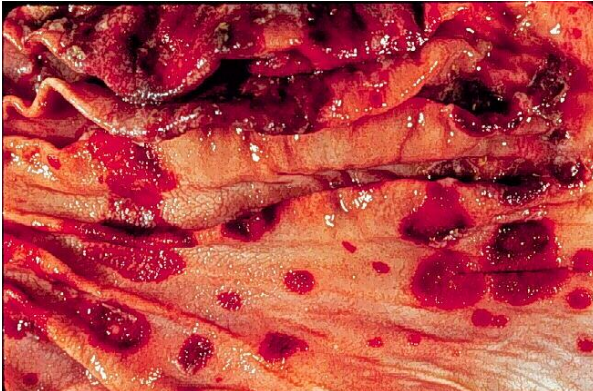
Encefalitis linfocitaria focal crónica de origen viral (manguito perivascular)

Los cinco tipos de exudados mencionados, seroso, catarral, fibrinoso, hemorrágico, purulento y las formas mixtas, son característicos de los procesos inflamatorios agudos, los cuales son de corta duración.

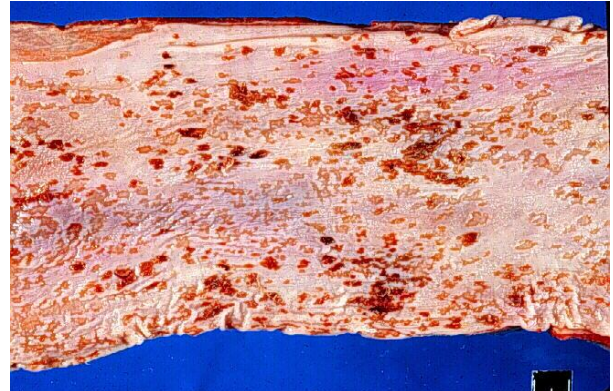
Inflamación necrotizante o necrótica: El exudado está dominado por la acumulación o inducción de necrosis tisular sin apreciable exudación de líquidos o células. Esta inflamación

Capítulo 4
Inflamación

se puede observar en muchos daños por tóxicos en el conducto gastrointestinal o en enfermedades que inducen trombosis arterial como en la omasitis micótica. Cuando la reacción inflamatoria necrotizante se presenta sobre una superficie epitelial, puede producir una alteración en el epitelio a nivel de la membrana basal. Esta es una erosión y la reacción inflamatoria que resulta en esta lesión debe ser referida como erosiva (ej. estomatitis erosiva). Cuando las alteraciones se presentan debajo de la membrana basal, son referidos como úlceras y la correspondiente reacción inflamatoria es referida como ulcerativa (ej. estomatitis ulcerativa).

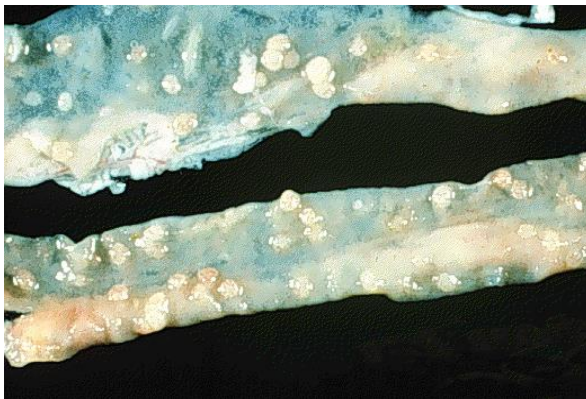


Abomasitis necrotizante y hemorrágica multifocal aguda por micosis en una cabra

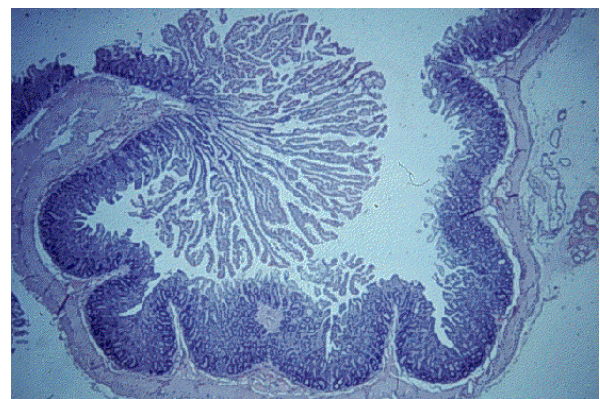


Esofagitis erosiva y ulcerativa multifocal aguda por infección con el virus de la diarrea viral bovina

Inflamación proliferativa o hiperplásica: Está caracterizada por proliferación de elementos epiteliales y/o mesenquimales. Puede observarse en muchas reacciones inflamatorias subagudas o crónicas.



Enteritis hiperplásica multifocal subaguda en un ovino debido a coccidiosis entérica



Epitelio hiperplásico (protuberancia arborescente en el lumen intestinal)

Mediación química de la inflamación

Las reacciones inflamatorias están controladas por varios grupos de mediadores tales como:

- Aminas vasoactivas.

Capítulo 4
Inflamación

- Proteasas del plasma.
- Metabolitos del ácido araquidónico.
- Factor activador de las plaquetas
- Citocinas.
- Óxido nítrico.
- Constituyentes lisosomales de los leucocitos.
- Radicales libres derivados del oxígeno.

La significancia relativa de los diferentes mediadores varía un poco dependiendo de: a) la especie animal, b) la localización en el cuerpo, y c) la naturaleza de los agentes dañinos. Aunque los mediadores difieren ampliamente en su estructura química y en los mecanismos de liberación o de activación, ellos tienen una característica general en común, que es su amplia distribución dentro del cuerpo y su liberación o activación local en el foco inflamatorio.

Aminas vasoactivas

Histamina

La histamina está ampliamente distribuida en los tejidos, las fuentes más ricas son las células cebadas o mastocitos, que se localizan en forma normal en el tejido conectivo adyacente a los vasos sanguíneos. A esta sustancia también se le puede encontrar en los basófilos y plaquetas de la sangre. La histamina preformada está presente en los gránulos de las células cebadas y es liberada por degranulación de estas células a causa de una diversidad de estímulos tales como:

- Daño físico inducido por trauma, frío, o calor.
- Reacciones inmunes que involucran la unión de anticuerpos IgE a las células cebadas.
- Fragmentos del complemento llamados anafilotoxinas (C3a y C5a); d) las proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos.
- Neuropeptidos (ej. sustancia P).
- Algunas citocinas (IL-1, IL-8).

Existen tres clases de receptores (H1, H2 y H3) para la histamina. El primero está en los vasos sanguíneos y los bronquios. El segundo se encuentra principalmente en el estómago y tiene relación con producción de ácido clorhídrico. El H3 está relacionado con la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico.

La histamina causa dilatación de las arteriolas e incrementa la permeabilidad vascular de las vénulas. Se le considera ser el principal mediador en la fase inmediata del incremento de la permeabilidad vascular, causando contracción endotelial y ampliación de las uniones celulares interendoteliales. La mayor parte de la histamina liberada es inactivada rápidamente por la actividad de enzimas metil-transferasas e histaminasas.

Por otra parte, las enzimas proteasas liberadas por las células cebadas pueden actuar sobre el tercer componente del sistema complemento (C3) y provocar la formación del

Capítulo 4
Inflamación

fragmento quimiotáctico C3a. Otra actividad de estas enzimas es convertir la angiotensina I en angiotensina II. Los dos proteoglicanos que liberan las células cebadas (heparina y condroitín sulfato E) pueden tener efectos anticoagulantes y bloquear la activación del sistema complemento, pero sus principales actividades biológicas son estabilizadoras de las enzimas que contienen los gránulos de las células cebadas.

La liberación de histamina modula la producción de las citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α). Varios estudios experimentales han demostrado que, a concentraciones fisiológicas, la histamina puede inhibir o facilitar la transcripción de los genes que codifican para la síntesis de esas citocinas y, además, estimular la expresión del receptor para IL-6. Aparentemente, la unión de la histamina a receptores H1 induce efectos facilitadores, mientras que la unión a receptores H2 da como resultado efectos inhibidores.

Aunque las células cebadas y los basófilos son los principales productores de histamina, este mediador puede ser sintetizado en muchas otras células, bajo el control de varias citocinas. Es probable que la histamina no solo tenga una función local como responsable de los efectos inflamatorios de las respuestas alérgicas, sino que, además, actúe como un modulador de la respuesta de fase aguda.

Serotonina

La serotonina (5-hidrotriptamina) es un segundo mediador vasoactivo preformado con acciones similares a las de la histamina. Está presente en las plaquetas y en las células enterocromafines, además de estar presente en las células cebadas de los roedores.

La liberación de serotonina (e histamina), desde las plaquetas es estimulada cuando las plaquetas se agregan después del contacto con el colágeno, con la trombina, con el difosfato de adenosina (ADP), y con los complejos antígeno-anticuerpo. Las acciones de agregación y de liberación plaquetaria son estimuladas por el factor activador de plaquetas (PAF) derivado de las células cebadas durante las reacciones mediadas por las IgE. De esta forma, la reacción de liberación plaquetaria resulta en un incremento de la permeabilidad vascular durante las reacciones inmunológicas. Además, el PAF por sí mismo tiene muchas otras propiedades inflamatorias.

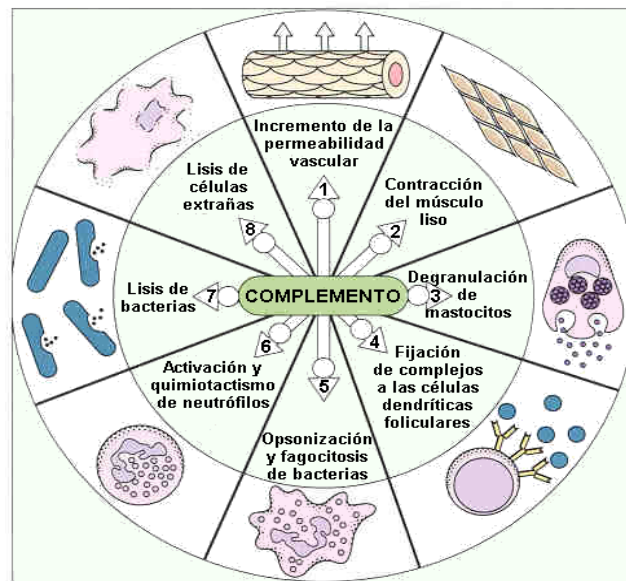
Proteasas del plasma

Una diversidad de fenómenos en la respuesta inflamatoria son mediados por tres factores interrelacionados que se derivan del plasma:

- Sistema del complemento.
- Sistema de las cininas.
- Sistema de la coagulación.

Sistema del complemento

El sistema del complemento está compuesto de 20 proteínas (incluyendo a sus productos desdoblados), los cuales se les encuentra en grandes concentraciones en el plasma. Este sistema funciona en la inmunidad para la defensa contra agentes microbianos, culminando en la lisis de los microbios por el, así denominado, complejo de ataque de membrana (CAM). Durante el proceso, se elaboran una variedad de componentes del complemento que causan incremento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, y opsonización.



Actividades del complemento en la inflamación aguda

Los componentes del complemento presentes como formas inactivas en el plasma están numerados desde C1 hasta C9. El paso más crítico en la elaboración de las funciones biológicas del complemento es la activación del tercer componente, C3. El desdoblamiento de C3 puede presentarse por la vía clásica, la cual es disparada por la fijación de C1 a un anticuerpo (IgM o IgG) combinado con antígeno, o a través de la vía alterna, la cual puede ser disparada por las superficies microbianas, IgA agregada, polisacáridos complejos, endotoxinas, etc.

La vía alterna involucra la participación de un conjunto distinto de componentes del suero llamado el sistema properdina (la properdina P y los factores B y D). Cualquiera que sea la vía involucrada, la convertasa de C3 divide C3 en dos fragmentos críticos, C3a que es liberado, y C3b. Junto con otros elementos (C4b2a), C3b forma la convertasa de C5, la cual interactúa con C5 para liberar C5a e iniciar el ensamble del complejo de ataque de membrana (C5b-C9). El CAM provoca la lisis por la formación de canales transmembranales.

Los factores derivados del complemento afectan una variedad de fenómenos en la inflamación aguda:

Capítulo 4
Inflamación

- **Fenómeno vascular.** Los fragmentos C3a, C5a y un poco de C4a (denominados anafilatoxinas) son los productos de la división de los componentes del complemento correspondiente. Ellos incrementan la permeabilidad vascular y causan principalmente dilatación por la liberación de histamina de las células cebadas. C5a también activa la vía de la lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico (AA) en los neutrófilos y monocitos, provocando liberación adicional de mediadores inflamatorios.
- **Adhesión, quimiotaxis, y activación de leucocitos.** El fragmento C5a es un poderoso agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos, eosinófilos, y basófilos. También incrementa la adhesión de leucocitos al endotelio por activación de los leucocitos e incremento de la avidéz de las integrinas de la superficie a su ligando endotelial.
- **Fagocitosis.** Las fracciones C3b y C3bi, cuando están fijadas a la pared de las células bacterianas, actúan como opsoninas y favorecen las fagocitosis llevada a cabo por los neutrófilos y macrófagos, los cuales tienen receptores celulares de superficie para C3b.

Entre los componentes del complemento, C3 y C5 son los más importantes mediadores inflamatorios. Su significado es adicionalmente realzado por el hecho que, en adición a los mecanismos discutidos antes, C3 y C5 pueden ser activados por varias enzimas proteolíticas presentes dentro del exudado inflamatorio. Estas incluyen a la plasmina y a las enzimas lisosomales derivadas de los neutrófilos. Así, el efecto quimiotáctico del complemento y el efecto de activación del complemento por los neutrófilos puede establecer un ciclo de perpetuación de la emigración de neutrófilos.

Sistema de cininas

El sistema de cininas es disparado directamente por la activación por contacto (superficie) del factor de Hageman (factor XII de la vía intrínseca de la coagulación). El sistema de cininas resulta en la liberación última del nonapéptido vasoactivo bradicinina, un mediador potente que incrementa la permeabilidad vascular. La bradicinina también causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos, y dolor cuando es inyectado dentro de la piel.

La cascada se dispara por la activación del factor de Hageman por contacto con superficies cargadas negativamente, tales como colágeno y membranas basales. Se produce entonces un fragmento del factor XII (el activador de la prekalikreína, o factor XIIa), el cual convierte la prekalikreína del plasma en una forma proteolítica activa, la enzima kalikreína. Esta enzima desdobra al precursor denominado cininógeno de alto peso molecular (CAPM), que es una glicoproteína del plasma, en bradicinina, (el CAPM también actúa como un cofactor o catalítico en la activación del factor de Hageman).

La acción de la bradicinina es corta debido a que es inactivada rápidamente por una enzima llamada cininasa. Es importante señalar que la kalikreína por sí misma es un potente activador del factor de Hageman, permitida por la amplificación autocatalítica del estímulo inicial. La kalikreína tiene actividad quimiotáctica, y también convierte directamente C5 a C5a.

Sistema de la coagulación

El sistema de la coagulación también activado por el factor de Hageman, culmina en la conversión de fibrinógeno a fibrina por efecto de la trombina y la liberación de fibrinopéptidos, los cuales incrementan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los neutrófilos y macrófagos. La trombina también tiene propiedades inflamatorias, incluyendo un incremento de la adhesión de los leucocitos y la proliferación de fibroblastos.

Metabolitos del ácido araquidónico

Los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico (AA), llamados eicosanoides, afectan a una variedad de procesos biológicos, incluyendo a la inflamación y a la hemostasis. Ellos están considerados como autacoides, u hormonas de corto rango, los cuales son formados rápidamente, ejercen su efecto localmente, y se desintegran progresivamente en forma espontánea o son destruidos espontáneamente.

El AA es un ácido graso polinsaturado de 20 carbonos que se deriva directamente de las fuentes alimenticias o por conversión a partir del ácido linoleico que es un ácido graso esencial. No se presenta libre en la célula, estando esterificado en los fosfolípidos de la membrana. El metabolismo del AA puede darse por cualquiera de dos vías posibles:

- Vía de la cicloxigenasa que conduce la generación de prostaglandinas, las cuales incluyen a PGE₂, PGD₂, PGF₂- α , PGI₂ (prostaciclina), y tromboxano TxA₂.
- Vía de la lipoxigenasa, que permite la generación de 5-HETE, el cual es quimiotáctico para neutrófilos, y se convierte en una familia de compuestos denominados colectivamente leucotrienos, que son: LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄.

Las acciones inflamatorias de los eicosanoides se resume así:

- Vasoconstricción: tromboxano A₂, leucotrienos C₄, D₄, E₄.
- Vasodilatación: PGI₂, PGE₂, PGD₂.
- Incremento en la permeabilidad vascular: leucotrienos C₄, D₄, E₄.
- Quimiotaxis: leucotrieno B₄, HETE.

Factor activador de plaquetas

El factor activador de plaquetas (FAP, o PAF por sus siglas en inglés), es producido por las células cebadas, basófilos, neutrófilos, monocitos y células endoteliales, posterior a su estimulación por diferentes agentes, incluyendo reacciones con IgE. El PAF provoca la liberación y la agregación plaquetaria, broncoconstricción, vasodilatación a concentraciones muy bajas, incremento en la permeabilidad vascular con una potencia 100 a 10,000 veces más grande que la de la histamina. El PAF también causa incremento en la adhesión de leucocitos y en la quimiotaxis de los leucocitos. En realidad el PAF puede elicitar la mayoría de las características cardinales de la inflamación.

El PAF actúa directamente sobre las células blanco vía receptores específicos, pero también promueve la síntesis de otros mediadores, particularmente los eicosanoides, por parte de los leucocitos y otras células.

Citocinas

Las citocinas son factores polipéptidos producidas por muchos tipos de células (pero principalmente por linfocitos activados y macrófagos), que modulan la función de otro tipo de células. Conocidas por estar involucradas en la respuesta inmune celular, estos productos tienen efectos adicionales que juegan papeles importantes en la respuesta inflamatoria. Las principales citocinas que median la inflamación son la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis de tumor (TNF, alfa y beta), y la familia de la interleucina-8 (IL-8).

La IL-1 y el TNF comparten por igual muchas propiedades biológicas. La IL-1 y el TNF- α son producidos por macrófagos activados, el TNF- β por células T activadas, y la IL-1 también por muchos otros tipos de células. Su secreción puede ser estimulada por endotoxina, complejos inmunes, toxinas, daño físico, y una variedad de procesos inflamatorios. Ellas inducen sus efectos en tres formas: ellas pueden actuar sobre la misma célula que las produjo, (un efecto autócrino); sobre las células en la vecindad inmediata como en los nódulos linfoides y espacios articulares (un efecto parácrino); o sistemáticamente, parecido al de las hormonas (efecto endócrino).

Sus más importantes acciones en la inflamación son sus efectos sobre el endotelio, leucocitos, y fibroblastos, y la inducción de las reacciones de fase aguda sistémica. En el endotelio, ellas inducen un espectro de cambios, la mayoría regulados a nivel de la transcripción de genes, referido como activación endotelial. En particular, las citocinas inducen la síntesis de moléculas de adhesión endotelial, otras citocinas, factores de crecimiento, eicosanoides, e incremento de la trombogenicidad de superficie del endotelio y óxido nítrico. El TNF también provoca agregación y activación de neutrófilos, conduciendo a una respuesta aumentada de estas células a otros mediadores, y la liberación de enzimas proteolíticas de las células mesenquimales, de esta manera contribuyen al daño tisular.

La IL-8 es un pequeño polipéptido secretado por macrófagos activados y otros tipos de células (ej. células endoteliales) que es un poderoso quimio-atrayente y activador de neutrófilos, con actividad limitada sobre los monocitos y los eosinófilos. Sus más importantes inductores son otras citocinas, principalmente IL-1 y TNF-alfa.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es un relativamente "nuevo" mediador de la inflamación. La vasodilatación que puede ser inducida por la acetil-colina sobre un endotelio intacto provoca que las células endoteliales produzcan un factor de corta actividad, el factor relajante derivado del endotelio (FRDE) que relaja el músculo liso vascular. Subsecuentemente se ha demostrado que el endotelio vascular produce óxido nítrico (ON), y este gas tiene las propiedades físicas y biológicas del FRDE de producir relajación del músculo liso vascular (vasodilatación).

Además reduce la agregación y adhesión plaquetaria. El ON no solamente lo producen las células endoteliales, sino también los macrófagos y neuronas específicas en el cerebro.

Constituyentes lisosomales de los leucocitos

Los neutrófilos exhiben dos grandes tipos de gránulos; los específicos, que contienen lactoferrina, lisozima, fosfatasa alcalina y colagenasa; y los azurófilos, que contienen mieloperoxidasa, proteínas catiónicas, hidrolasas ácidas y proteasas neutras. Los gránulos de los monocitos contienen hidrolasas ácidas, elastasa, colagenasa y activador del plasminógeno.

Las proteínas catiónicas incrementan la permeabilidad vascular y causan quimiotaxis. Las proteasas neutras degradan las matrices extracelulares. Las proteasas son detenidas por antiproteasas, que incluyen al α -1-antitripsina y al α -2-macroglobulina.

Radicales libres derivados del oxígeno

Estos incluyen al peróxido de hidrógeno (H_2O_2), al anión superóxido (O_2^-), y a los radicales hidroxilos ($OH\cdot$), los cuales causan: a) daño celular endotelial con resultante incremento de la permeabilidad vascular, b) inactivación de antiproteasas, conduciendo así a una falta de oposición a la actividad de proteasa, c) lesión a una variedad de tipos de células (células tumorales, eritrocitos, células parenquimales).

Los metabolitos del oxígeno son detoxificados por antioxidantes, los cuales incluyen a las proteínas séricas ceruloplasmina y transferrina, y enzimas tales como la dismutasa de superóxido, catalasa y peroxidasa de glutatión. Los efectos netos de daño tisular de los metabolitos del oxígeno dependen del balance entre su producción y su inactivación.

• Inflamación crónica

Los acontecimientos que ocurren en el lugar de la lesión local, durante las primeras 24 a 48 horas, determinan el curso del proceso inflamatorio. Por ejemplo, si se resuelve por medio de la cicatrización, o si la herida toma un curso crónico. Los monocitos que emigran al área después de las primeras 12 horas, fagocitan los *debris* resultantes de la primera reacción inflamatoria; lo que determina si el proceso se resuelve favorablemente o si prosigue a la fase crónica, será el agente causal de la inflamación. Quiere decir, que si el agente causal de la inflamación se elimina rápidamente, será un proceso inflamatorio agudo, pero si el agente no se elimina, estará presente para inducir la inflamación crónica.

En el caso de que tal agente causal no pueda ser eliminado y permanezca en los tejidos, sus características antigénicas estimularán al sistema inmunocompetente para que produzcan una respuesta inmune humoral; o sea, la presencia permanente del agente inducirá a que el organismo produzca anticuerpos en contra de ese agente. Dichos anticuerpos llegarán por vía circulatoria al lugar de la inflamación, y si estos anticuerpos logran unirse a todo el antígeno, lo inactivarán y podrá empezar la reparación del tejido. En caso de que el agente antigénico

Capítulo 4
Inflamación

siga presente en el foco inflamatorio, el proceso crónico podrá persistir durante mucho más tiempo.

Aunque es difícil definir con precisión, la inflamación crónica se considera ser una inflamación de duración prolongada (semanas a meses) en la cual la inflamación activa, la destrucción tisular, y los intentos de cicatrización son acciones simultáneas.

La inflamación crónica va acompañada de una respuesta reparativa tisular. Existen ciertas características claves de la cronicidad:

- Frecuentemente es causada por un estímulo inflamatorio persistente, en el cual el huésped ha fallado para librar completamente al tejido del invasor.
- La respuesta inflamatoria frecuentemente se acompaña por una respuesta inmune debido en parte a la duración de la agresión y en parte a la persistencia del invasor.
- En términos de respuesta reparativa, puede regeneración parenquimal, pero la fibrosis es el criterio más seguro de cronicidad.
- Está caracterizada histológicamente por un infiltrado de células mononucleares, principalmente macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, además de células del tejido conectivo, tales como fibroblastos; pudiendo haber una proliferación de pequeños vasos sanguíneos (angiogénesis).
- Destrucción del tejido del huésped inducida principalmente por las células inflamatorias.

La inflamación crónica puede estar acompañada de exacerbaciones agudas, en las cuales los tejidos exhiben todas las características de cronicidad, sobre las que están sobrepuestas las características de agudeza. Tales lesiones usualmente se les designa como inflamación crónica-activa, implicando que han ocurrido episodios repetidos de inflamación, presentándose sobrelapados en sus ciclos evolutivos, o que la falla de las defensas del huésped para una contención adecuada del invasor conduce a episodios de reaparición local de nuevas respuestas agudas.

El macrófago es la célula más importante en la inflamación crónica. Los macrófagos son uno más de los componentes del sistema fagocitario mononuclear, denominado antiguamente como sistema reticuloendotelial. El sistema fagocitario mononuclear consiste de células estrechamente relacionadas que se originan en la médula ósea, incluyendo a los monocitos sanguíneos y a los macrófagos tisulares. Estos últimos están esparcidos difusamente en el tejido conectivo o agrupados en algunos órganos, tales como el hígado (células de Kupffer), bazo y ganglios linfáticos (histiocitos de los senos), pulmones (macrófagos alveolares), etc. Todos se originan de un precursor común en la médula ósea, el cual da origen a los monocitos sanguíneos. Desde la sangre, los monocitos migran dentro de varios tejidos y se transforman en macrófagos. El tiempo medio de vida de los monocitos sanguíneos es de alrededor de un día, mientras la esperanza de vida de los macrófagos tisulares es de varios meses.

En la inflamación aguda, los monocitos empiezan a emigrar relativamente pronto y a las 48 horas estas células son las que predominan. La extravasación de monocitos es

Capítulo 4
Inflamación

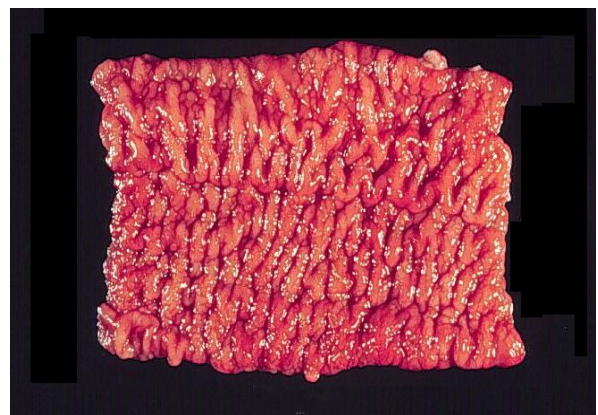
gobernada por los mismos factores involucrados en la emigración de neutrófilos, como son las moléculas de adhesión y los mediadores quimiotácticos con propiedades activantes y quimiotácticas.

Cuando los monocitos alcanzan el tejido extravascular sufren una transformación a células fagocitarias más grandes, el macrófago. Además del trabajo de fagocitosis, los macrófagos tienen el potencial de ser "activados", un proceso que resulta en un incremento del tamaño de la célula, incremento en los niveles de enzimas lisosomales, más actividad metabólica, y gran habilidad para fagocitar y matar a los microbios ingeridos.

Las señales de activación incluye a las citocinas (ej.: gama-interferón) secretadas por linfocitos T sensibilizados, endotoxinas bacterianas entre otros mediadores químicos, y proteínas ECM parecidas a fibronectina. Después de la activación, los macrófagos secretan una amplia variedad de productos biológicamente activos que son mediadores importantes en la destrucción tisular, proliferación vascular, y fibrosis característica de la inflamación crónica.

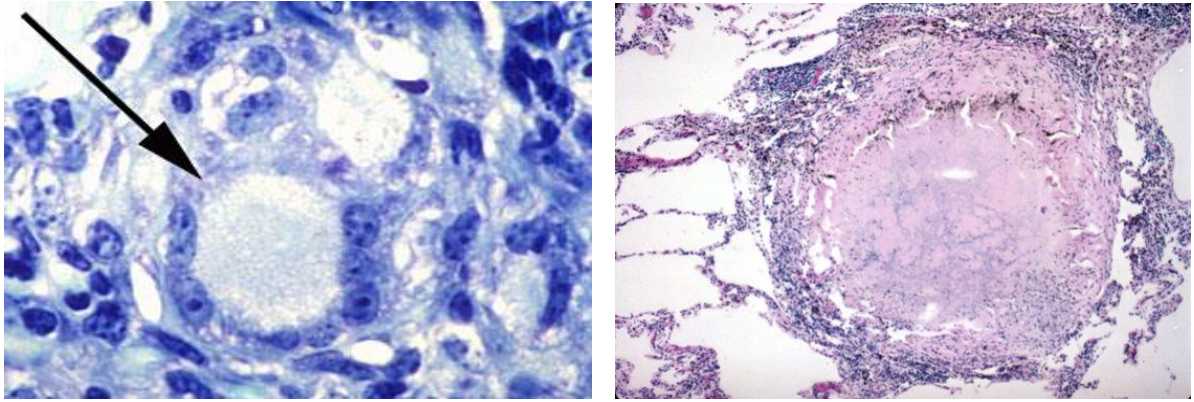
Una forma de inflamación crónica está caracterizada por el granuloma, que es una pequeña colección de macrófagos activados modificados. Los macrófagos modificados adquieren un abundante citoplasma rosado y se les denomina células epitelioides. Las células epitelioides pueden coalescer para formar células gigantes multinucleadas, las cuales tienen una gran masa de citoplasma conteniendo 20 o más núcleos pequeños arreglados periféricamente (células gigantes tipo Langhans), o puestos en desorden (células gigantes tipo cuerpo extraño). Los linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y necrosis central pueden también estar presentes en un granuloma.

Los granulomas pueden formarse por estímulo de agentes infecciosos y no infecciosos. Como ejemplos están las enfermedades causadas por agentes infecciosos particulares como en la tuberculosis, en la aspergilosis, y en muchas infecciones por hongos, o por larvas y quistes parasitarios, o en enfermedades causadas por polvos minerales, como en la silicosis. Existen dos tipos de granulomas.



Enteritis granulomatosa difusa crónica en rumiantes con infección por *Mycobacterium avium* var. *paratuberculosis*

Capítulo 4
Inflamación



Granulomas debidos a infecciones por *Mycobacterium spp*

Granulomas de cuerpo extraño: Formados por estímulos de cuerpos extraños relativamente inertes.

Granulomas inmunes: Dos factores determinan la formación de granulomas inmunes: la presencia de partículas de organismos indigeribles (ej.: el bacilo tuberculoso), y la inmunidad mediada por células T contra el agente estimulante. Los productos de los linfocitos T activados, principalmente gama-IFN, son importantes en la transformación de los macrófagos a células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

En la tuberculosis, el granuloma es denominado como tubérculo. Los granulomas tuberculosos se caracterizan por un centro necrótico (necrosis caseosa), y en él se encuentran a los agentes causales en abundancia, pudiendo estar calcificado parte de este centro. Alrededor de este centro se agrupan células grandes con citoplasma muy acidófilo, y un núcleo pálido, estas células son los macrófagos tisulares, pero debido al parecido que tienen con células epiteliales se les denomina células epitelioides. Tanto en las células epitelioides, como las células gigantes tipo Langhans, es posible encontrar al bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Entremezclados con las células epitelioides y las gigantes se observan linfocitos. Finalmente, se observa un tejido fibroso que separa al granuloma del tejido sano.