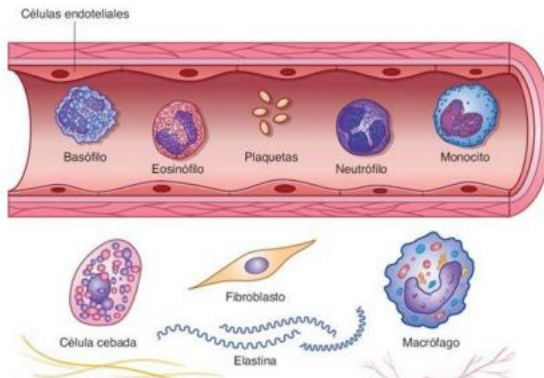


Inflamación aguda

Es la reacción temprana (casi inmediata) de los tejidos locales y sus vasos sanguíneos a la lesión. De manera típica, se presenta antes de que se desarrolle la inmunidad adaptativa y se dirige sobre todo a la eliminación del agente lesivo y la limitación de la extensión del daño tisular. La inflamación aguda puede desencadenarse por distintos estímulos, entre otros, infecciones, reacciones inmunitarias, traumatismos contusos o penetrantes, agentes físicos o químicos (p. ej., quemaduras, lesión por congelamiento, radiación, químicos cáusticos) y necrosis tisular por cualquier causa.

Células inflamatorias

La inflamación aguda incluye 2 componentes principales: las fases vascular y celular^{1 a 3}. Muchos tejidos y células participan en estas reacciones, como las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, los leucocitos circulantes, las células del tejido conectivo (células cebadas, fibroblastos, macrófagos tisulares y linfocitos) y componentes de la matriz extracelular (MEC) (figura 14-1). La MEC está constituida por proteínas fibrosas (colágeno y elastina), glucoproteínas adhesivas y proteoglicanos. En el nivel bioquímico, los mediadores inflamatorios, que actúan juntos o en secuencia, amplifican la respuesta inicial e influyen sobre su evolución al regular las respuestas vasculares y celulares subsecuentes.



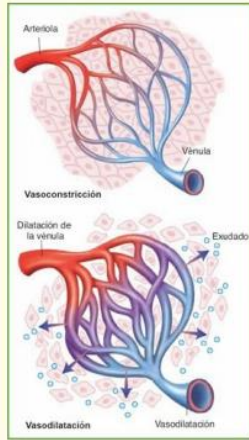
Comprensión

Proceso de inflamación aguda

La inflamación aguda es la respuesta inmediata y temprana a un agente lesivo. La respuesta, que sirve para controlar y eliminar a las células afectadas, los microorganismos y los antígenos, se da en 2 fases: (1) la fase vascular, que deriva en un incremento del flujo sanguíneo y en cambios en los vasos sanguíneos pequeños de la microcirculación, y (2) la fase celular, que conduce a la migración de los leucocitos a partir de la circulación y su activación para eliminar al agente lesivo. La función primordial de la respuesta inflamatoria es limitar el efecto dañino del agente patológico y retirar los componentes del tejido lesionado, con lo que permite que tenga lugar la reparación tisular.

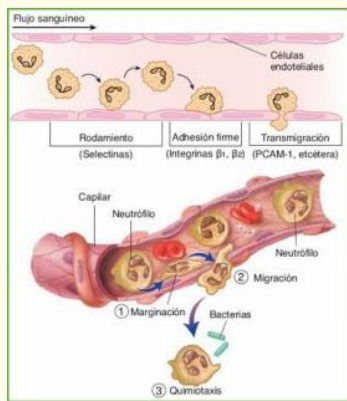
Fase vascular

La fase vascular de la inflamación aguda se caracteriza por cambios en los vasos sanguíneos pequeños en el sitio de la lesión. Comienza con una vasoconstricción momentánea, a la que sigue con rapidez la vasodilatación. La vasodilatación afecta a las arteriolas y a las vénulas con un incremento secundario del flujo sanguíneo capilar, que genera calor y eritema, 2 de los signos cardinales de la inflamación. Éstos se acompañan de un aumento de la permeabilidad vascular, con escape de fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de proteínas reduce la presión osmótica capilar e incrementa la presión osmótica intersticial. Esto, aunado al incremento de la presión capilar, genera un flujo de salida intenso del fluido y su acumulación en los espacios tisulares, lo que produce tumefacción, dolor y anomalías de la función que corresponden a los otros signos cardinales de la inflamación aguda. Al tiempo que el fluido se desplaza hacia fuera de los vasos sanguíneos, se presentan la estasis del flujo sanguíneo y la coagulación. Lo anterior ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infectantes.



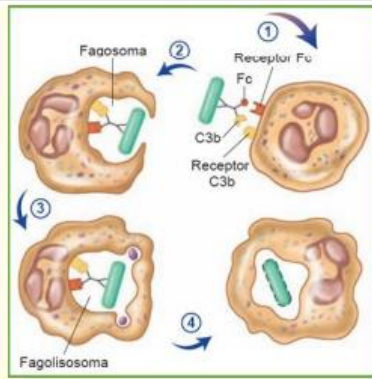
Fase celular: marginación, adhesión y migración leucocitarias

La fase celular de la inflamación aguda implica la provisión de leucocitos, en especial neutrófilos, hacia el sitio de la lesión, de manera que puedan realizar sus funciones normales de defensa del hospedero. El proceso de llegada y activación de los leucocitos puede dividirse en los siguientes pasos: adhesión y marginación, migración (o transmigración) y quimiotaxis. El reclutamiento de los leucocitos hacia las vénulas precapilares, desde donde salen de la circulación, se facilita por la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y la marginación a lo largo de la superficie del vaso. La adhesión y la migración de los leucocitos a partir del espacio vascular hacia el tejido extravascular la facilitan moléculas de adhesión complementarias (p. ej., selectinas, integrinas) en las superficies del leucocito y el endotelio. Después de la extravasación, los leucocitos migran por los tejidos hasta el sitio de la lesión mediante quimiotaxis o locomoción orientada, siguiendo un gradiente químico.



Activación leucocitaria y fagocitosis

Una vez que se da la lesión tisular, los productos que genera desencadenan distintas respuestas leucocitarias, entre otras, fagocitosis y eliminación celular. La opsonización de los microbios (1) por el factor C3b del complemento y los anticuerpos facilita su reconocimiento por los receptores C3b y Fc del anticuerpo en los neutrófilos. La activación de los receptores (2) desencadena la señalización intracelular y el ensamblaje de actina en el neutrófilo, lo que conduce a la formación de pseudópodos que circundan al microbio al interior de un fagosoma. El fagosoma (3) se funde entonces con un lisosoma intracelular para constituir un fagolisosoma, en el que se liberan (4) enzimas lisosómicas y radicales de oxígeno para matar y degradar al microbio.



Células endoteliales. Las células endoteliales constituyen el único recubrimiento epitelial de los vasos sanguíneos^{1, 4, 5}. Producen agentes antiplaquetarios y antitrombóticos que mantienen la permeabilidad del vaso, así como vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el flujo sanguíneo. Las células endoteliales también son protagonistas clave en la respuesta inflamatoria y experimentan patologías significativas en personas con alteraciones inflamatorias. Las células endoteliales funcionales proporcionan una barrera con permeabilidad selectiva para los estímulos inflamatorios exógenos (microbianos) y endógenos, regulan la extravasación leucocitaria por medio de la expresión de moléculas de adhesión celular y receptores, contribuyen a la regulación y la modulación de las respuestas inmunitarias por medio de la síntesis y la liberación de mediadores inflamatorios, y regulan la proliferación de células inmunitarias por efecto de la secreción de factores estimuladores de colonias (FEC) hematopoyéticos. Las células endoteliales también participan en el proceso de reparación que acompaña a la inflamación por medio de la producción de factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la síntesis de MEC^{3 a 5}. Las células endoteliales circulantes pueden utilizarse como un indicador de tendencia de la disfunción vascular en personas con lupus eritematoso sistémico (LES), incluso en personas con esta enfermedad que carecen de un diagnóstico de enfermedad cardiovascular⁶.

Plaquetas. Las plaquetas o trombocitos son fragmentos celulares que circulan en la sangre y participan en los mecanismos celulares de la hemostasia primaria. Las plaquetas activadas también liberan cierto número de mediadores inflamatorios potentes, con lo que incrementan la permeabilidad vascular y alteran las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas de las células endoteliales^{7, 8}. Cuando una plaqueta se activa, se liberan más de 300 proteínas. Si bien sólo se ha identificado un fracción pequeña de éstas, al parecer, un número significativo corresponde a mediadores inflamatorios⁷. La asociación entre las plaquetas y las enfermedades inflamatorias adquiere relieve a partir del número de procesos patológicos inflamatorios (p. ej., aterosclerosis, cefalea migrañosa, LES) en los que se ha confirmado una asociación con la activación plaquetaria⁷.

Neutrófilos y monocitos/macrófagos. Los neutrófilos y macrófagos son leucocitos fagocíticos que existen en gran número, y en pocas horas se hacen evidentes en el sitio de la inflamación. Los 2 tipos de leucocitos expresan distintos receptores de superficie y moléculas que participan en su activación. Incluyen a los receptores de manosa, que se unen a las glucoproteínas de las bacterias; receptores tipo *Toll*, que responden a distintos tipos de microbios y sus componentes; receptores para comunicación celular, que reconocen citocinas y quimiocinas específicas que se sintetizan en respuesta a las infecciones y a la lesión tisular; moléculas de adhesión celular, que afectan la adhesión leucocitaria, y receptores del complemento, que reconocen fragmentos degradados del mismo en la superficie microbiana (figura 14-2).

El **neutrófilo** es el fagocito principal; llega en forma temprana al sitio de la inflamación, por lo general, en el transcurso de 90 min luego de que se presenta la lesión¹. Estos leucocitos cuentan con un núcleo que está dividido en 3 a 5 lóbulos. De esta forma, con frecuencia se denominan *neutrófilos polimorfonucleares (NPM)* o *neutrófilos segmentados*. Un leucocito que se identifica por gránulos citoplásmicos distintivos se denomina granulocito. Los gránulos citoplásmicos de los granulocitos, que se resisten a la tinción y conservan un color neutral, contienen enzimas y material antibacteriano que se utilizan para destruir a los microbios y al tejido muerto endocitados⁹. Los neutrófilos son capaces de generar productos de oxígeno (peróxido de hidrógeno) y nitrógeno (óxido nítrico, ON), que facilitan la destrucción de los detritos endocitados⁹.

El conteo de neutrófilos en la sangre con frecuencia se incrementa en gran medida durante el proceso inflamatorio, en particular en las infecciones bacterianas. Después de liberarse de la médula ósea, los neutrófilos circulantes tienen un período de vida cercano a tan sólo 10 h, por lo que deben ser sustituidos de manera constante para que su número siga siendo apropiado. Lo anterior requiere el incremento de los leucocitos circulantes, condición denominada *leucocitosis*, que a menudo aumenta con las infecciones bacterianas y la lesión tisular¹. Ante la demanda excesiva de fagocitos, se liberan de la médula ósea formas inmaduras de neutrófilos. Estas células inmaduras se denominan muchas veces *bandas*, dada la configuración en herradura de sus núcleos.

Los monocitos circulantes, que tienen un núcleo único con forma de riñón y son los leucocitos circulantes de mayor tamaño, constituyen entre el 3% y el 8% del conteo leucocitario. Los monocitos se liberan de la médula ósea para actuar como macrófagos^{1, 9}. Las células mononucleares llegan al sitio de la inflamación poco después que los neutrófilos y llevan a cabo sus funciones fagocíticas durante varios días¹.

Los monocitos y los macrófagos sintetizan mediadores vasoactivos potentes, entre otros, prostaglandinas y leucotrienos, factor activador de las plaquetas (FAP), citocinas inflamatorias y factores de crecimiento que promueven la regeneración de los tejidos. En comparación con los neutrófilos, los macrófagos endocitan porciones y cantidades mayores de material extraño. Estos fagocitos con vida más prolongada ayudan a destruir al agente causal, facilitan los procesos de señalización de la inmunidad, sirven para resolver el proceso inflamatorio y contribuyen al inicio de los procesos de cicatrización. También desempeñan un papel importante en la inflamación crónica, en la que pueden rodear con una pared al material extraño que no puede digerirse.

Eosinófilos, basófilos y células cebadas. Los eosinófilos, los basófilos y las células cebadas producen mediadores lipídicos y citocinas que inducen inflamación. Aunque los 3 tipos celulares tienen características específicas, contienen gránulos citoplásmicos que derivan en inflamación. Son en particular importantes en la inflamación que se asocia con reacciones de hipersensibilidad inmediatas y con alteraciones alérgicas.

Los eosinófilos circulan en la sangre y son reclutados hacia los tejidos, en un proceso similar al que se da con los neutrófilos. Estos granulocitos aumentan en la sangre durante las reacciones

alérgicas y las infecciones parasitarias. Los gránulos de los eosinófilos, que adquieren un tono rojo con la tinción ácida eosina, contienen una proteína muy tóxica para los gusanos parásitos grandes que no pueden fagocitarse. También tienen una participación importante en las reacciones alérgicas al controlar la liberación de mediadores químicos específicos.

Los basófilos son granulocitos de la sangre con similitudes estructurales y funcionales a las células cebadas del tejido conectivo. Derivan de progenitores de la médula ósea y circulan en el torrente sanguíneo. Los gránulos de los *basófilos*, que adquieren un color azul con una tinción básica, contienen histamina y otros mediadores bioactivos de la inflamación. Tanto los basófilos como las células cebadas se unen a un anticuerpo, la inmunoglobulina E (IgE), que secretan las células plasmáticas, por medio de receptores en su superficie celular¹⁰. La unión de la IgE desencadena la liberación de la histamina y de agentes vasoactivos a partir de los gránulos basófilos.

Las células cebadas derivan de las mismas células troncales hematopoyéticas de los basófilos, pero no se desarrollan hasta que dejan la circulación y se alojan en los espacios tisulares. La activación de las células cebadas da lugar a la liberación de los contenidos preformados de sus gránulos (histamina, proteoglicanos, proteasas y citocinas como el factor de necrosis tumoral α [FNT- α] y la interleucina [IL] 16), a la síntesis de mediadores lipídicos derivados de precursores de la membrana celular (metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas y el FAP), y a la estimulación de la síntesis de citocinas y quimiocinas a cargo de otras células inflamatorias, como los monocitos y los macrófagos. Las células cebadas participan en las reacciones desencadenadas por IgE y en las infecciones causadas por helmintos¹¹.

Fase vascular

Los cambios vasculares que se presentan con la inflamación afectan las arteriolas, los capilares y las vénulas de la microcirculación. Estos cambios comienzan poco después de la lesión y se caracterizan por vasodilatación, alteraciones en el flujo sanguíneo, incremento de la permeabilidad vascular y escape del fluido hacia los tejidos extravasculares¹.

La vasodilatación, una de las manifestaciones más tempranas de la inflamación, sigue a una constricción transitoria de las arteriolas que dura unos cuantos segundos. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y luego da origen a la apertura de los lechos capilares en el área. Como consecuencia, la región se congestiona y genera enrojecimiento (eritema) y aumento de la

temperatura relacionados con la inflamación aguda. La vasodilatación es inducida por la acción de distintos mediadores, como la histamina y el ON.

Pronto, la vasodilatación es seguida por un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, con el escape de un fluido rico en proteínas (exudado) hacia los espacios extravasculares. La pérdida de fluido origina un incremento en la concentración de los constituyentes de la sangre (eritrocitos, leucocitos, plaquetas y factores de la coagulación), la estasis del flujo y la coagulación de la sangre en el sitio de la lesión. Esto ayuda a limitar la diseminación de los microorganismos infecciosos. La pérdida de las proteínas plasmáticas reduce la presión oncótica intracapilar e incrementa la presión oncótica del fluido intersticial, lo que hace que el líquido se desplace hacia los tejidos y se generen la tumefacción (es decir, edema), el dolor y el deterioro de la función, que constituyen los signos cardinales de la inflamación aguda. El exudado de fluido hacia los espacios tisulares también sirve para diluir al agente agresor.

El incremento de la permeabilidad que caracteriza a la inflamación aguda deriva de la formación de brechas endoteliales en las vénulas de la microcirculación. La unión de los mediadores químicos a los receptores del endotelio provoca la contracción de las células endoteliales y la separación de las uniones intercelulares. Éste es el mecanismo más común de la fuga vascular, y es inducido por histamina, bradicinina, leucotrienos y muchas clases más de mediadores químicos.

Patrones de respuesta vascular. Con base en la gravedad de la lesión, los cambios vasculares que se observan en la inflamación siguen 1 de 3 patrones de respuesta². El primer patrón es *una respuesta inmediata transitoria*, que se presenta con una lesión menor. Se desarrolla con rapidez después de la lesión y suele ser reversible y de corta duración (15 min a 30 min). De manera típica, esta clase de fuga afecta a las vénulas de 20 µm a 60 µm de diámetro, pero no a los capilares ni a las arteriolas². Si bien se desconoce el mecanismo preciso para restringir este efecto en las vénulas, podría depender de una mayor densidad de receptores en el endotelio de las vénulas. También se sugiere que los sucesos leucocitarios posteriores de la inflamación (es decir, adhesión y migración) se presentan de manera predominante en las vénulas de la mayoría de los órganos.

El segundo patrón es *una respuesta sostenida inmediata* que tiene lugar en lesiones más graves y persiste varios días. Afecta arteriolas, capilares y vénulas, y, por lo general, se debe al daño directo del endotelio. Los neutrófilos que se adhieren a éste, también pudieran lesionar a las células endoteliales.

El tercer patrón es *una respuesta hemodinámica tardía* en la que se presenta aumento de la permeabilidad de vénulas y capilares. Una respuesta tardía es común en lesiones por radiación, como la quemadura solar. El mecanismo de la fuga se desconoce, pero podría derivar del efecto directo del agente lesivo, lo que conduce al daño tardío en las células endoteliales.

Fase celular

La fase celular de la inflamación aguda está marcada por cambios en el recubrimiento de células endoteliales de la vasculatura y el desplazamiento de los leucocitos fagocíticos hacia el área de lesión o infección. Si bien se ha concentrado la atención en el reclutamiento de los leucocitos a partir de la sangre, una respuesta rápida también hace necesaria la liberación de mediadores químicos a partir de las células tisulares (células cebadas y macrófagos), que ya se encuentran ubicadas en los tejidos. La secuencia de sucesos en la respuesta celular a la inflamación incluye:

1. Marginación y adhesión leucocitarias al endotelio.
2. Migración leucocitaria a través del endotelio.
3. Quimiotaxis leucocitaria.

4. Activación leucocitaria y fagocitosis^{1, 3}.

Marginación, adhesión y migración. Durante las fases tempranas de la respuesta inflamatoria, los leucocitos se concentran a lo largo de la pared endotelial. El intercambio de información entre los leucocitos de la sangre y el endotelio vascular define un suceso inflamatorio definitivo y garantiza una adhesión y detención seguras de los leucocitos a lo largo del endotelio¹². Como consecuencia, los leucocitos reducen su velocidad de migración, se adhieren con intensidad al endotelio y comienzan a desplazarse a lo largo de la periferia de los vasos sanguíneos. Este proceso de acumulación de los leucocitos se conoce como *marginación*. La liberación subsecuente de moléculas para comunicación celular, denominadas **citosinas**, hace que el recubrimiento de células endoteliales de los vasos exprese moléculas para adhesión celular, como las *selectinas*, que se unen a los carbohidratos que se encuentran en los leucocitos¹⁰. Esta interacción reduce su velocidad de flujo y hace que los leucocitos se desplacen a lo largo de la superficie de las células endoteliales con un movimiento de rodamiento para, por último, detenerse y adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular (MAC), con lo que se fijan al endotelio^{1, 3, 10}. La adhesión hace que las células endoteliales se separen, lo que permite a los leucocitos extender pseudópodos y *migrar* a través de la pared del vaso sanguíneo y luego, bajo la influencia de factores quimiotácticos, migrar hacia los espacios tisulares.

En el reclutamiento de los leucocitos participan varias familias de moléculas de adhesión, entre otras, selectinas, integrinas (VLA-5) y la superfamilia de las inmunoglobulinas^{12 a 14}. Las selectinas son una familia de 3 proteínas con relación estrecha (selectina P, selectina E y selectina L), que difieren en cuanto a distribución celular, pero actúan todas en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. La superfamilia de la integrina está conformada por 30 proteínas con similitud estructural que promueven las interacciones entre una célula y otra, y entre la célula y la MEC. El nombre *integrina* deriva de la hipótesis de que coordinan (integran) señales de los ligandos extracelulares con la motilidad dependiente del citoesqueleto, el cambio de configuración y las respuestas fagocíticas de las células inmunológicas. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas incluyen la MAC-1, MAC-2 y la molécula de adhesión vascular (MAV)-1; todas ellas interactúan con las integrinas y los leucocitos para mediar su reclutamiento.

Quimiotaxis. Es el proceso dinámico y controlado mediante energía de la migración celular dirigida¹. Una vez que los leucocitos salen del capilar, vagan por el tejido orientados por un gradiente de quimioatrayentes secretados, como quimiocinas, detritos bacterianos y celulares, y fragmentos proteicos generados por la activación del sistema del complemento (p. ej., C3a, C5a). Las quimiocinas, un subgrupo importante de citocinas quimiotácticas, son proteínas pequeñas que dirigen el tránsito de los leucocitos durante las fases tempranas de la inflamación o la lesión¹⁵. Varias células inmunitarias (p. ej., macrófagos) y no inmunitarias secretan estos quimioatrayentes para asegurar el movimiento dirigido de los leucocitos hacia el sitio de la infección.

Activación leucocitaria y fagocitosis. Durante la fase final de la respuesta celular, monocitos, neutrófilos y macrófagos tisulares se activan para endocitar y degradar a las bacterias y a los detritos celulares en un proceso denominado **fagocitosis**¹. Ésta incluye 3 pasos distintos: (1) reconocimiento y adhesión, (2) endocitosis y (3) eliminación intracelular. La fagocitosis comienza por el reconocimiento y la unión de partículas a receptores específicos en la superficie de las células fagocíticas. Esta unión es esencial para atrapar al agente, lo que desencadena su endocitosis y activa el potencial de eliminación de la célula. Los microbios pueden unirse en forma directa a la membrana de las células fagocíticas mediante distintos tipos de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej.,

receptores tipo *Toll* y de manosa) o de manera indirecta por receptores que reconocen a los microbios recubiertos con lectinas de unión a carbohidratos, anticuerpos o complementos. El recubrimiento de un antígeno con anticuerpo o complemento para facilitar su unión se denomina **opsonización**. La endocitosis mediada por receptores se desencadena por medio de la opsonización y la unión del agente a los receptores de superficie celular del fagocito. La endocitosis se logra mediante la formación de extensiones citoplásmicas (seudópodos) que circundan y encierran a la partícula en una vesícula fagocítica limitada por una membrana o *fagosoma*. Una vez dentro del citoplasma celular, el fagosoma se funde con un lisosoma citoplásmico, que contiene moléculas y enzimas antibacterianas que pueden matar y digerir al microbio.

La eliminación intracelular de patógenos se logra por medio de varios mecanismos, lo que incluye productos tóxicos del oxígeno y el nitrógeno, lisozimas, proteasas y defensinas. Las vías del estallido metabólico, que generan productos tóxicos de oxígeno y nitrógeno (p. ej., ON, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso), necesitan oxígeno y enzimas metabólicas como la mieloperoxidasa, la oxidasa del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH, por sus siglas en inglés) y la sintetasa del ON. Las vías independientes de oxígeno generan varios tipos de enzimas digestivas y moléculas antimicrobianas (p. ej., defensinas). Las personas que nacen con defectos genéticos en algunas de estas enzimas presentan condiciones de inmunodeficiencia que les hacen susceptibles a la infección bacteriana repetida.