

INFLAMACION - REPARACION

*Departamento de Anatomía Patológica
Universidad de Chile - Facultad de Medicina*

Dr. Iván Retamales C.

Introducción

Aspectos históricos de la inflamación

Un papiro egipcio describió 3.000 a.C. los signos de inflamación

Celsus (siglo I d.C.) describió los cuatro signos cardinales: rubor (enrojecimiento), tumor (tumefacción), calor y dolor

Virchow en el siglo 19 añadió el quinto signo, pérdida de la función

Hunter (1793): “la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica”

Cohnheim (siglo 19): realizó excelentes descripciones del proceso inflamatorio

Metchnikoff (1882) descubrió la fagocitosis

Ehrlich: desarrolla la teoría humoral

Lewis: estableció el postulado que diversas sustancias inducidas localmente por la lesión, mediaban los cambios vasculares en la inflamación

Resumen de mediadores en inflamación

Desde que Lewis sugirió la existencia de un mediador como la histamina, un sinnúmero de sustancias involucradas en el proceso inflamatorio han sido descritas, las cuales participan en las distintas fases y manifestaciones de la inflamación, tales como: vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular, edema, quimiotaxis (activación de leucocitos), fiebre, dolor y lesión de tejidos.

Tabla 3-7. MEDIADORES MÁS PROBABLES EN LA INFLAMACIÓN

Vasodilatación
Prostaglandinas
Óxido nítrico
Incremento de la permeabilidad vascular
Aminas vasoactivas
C3a y C5a (a través de la liberación de aminas)
Brdicininina
Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
PAF
Sustancia P
Quimiotaxis, activación de leucocitos
C5a
Leucotrieno B ₄
Quimiocinas
Productos bacterianos
Fiebre
IL-1, IL-6, TNF
Prostaglandinas
Dolor
Prostaglandinas
Brdicininina
Lesión tisular
Enzimas lisosomales de neutrófilos y macrófagos
Metabolitos del oxígeno
Óxido nítrico

Definición

Es una reacción biológica compleja, en el tejido conectivo vascularizado y de carácter protector, que permite destruir, atenuar o mantener localizado al agente patógeno.

La respuesta inflamatoria está muy relacionada con el proceso de reparación, este último permite que el tejido lesionado, sea sustituido por *regeneración* de las células parenquimatosas nativas, por proliferación de tejido fibroblástico (*cicatrización*) o con mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos.

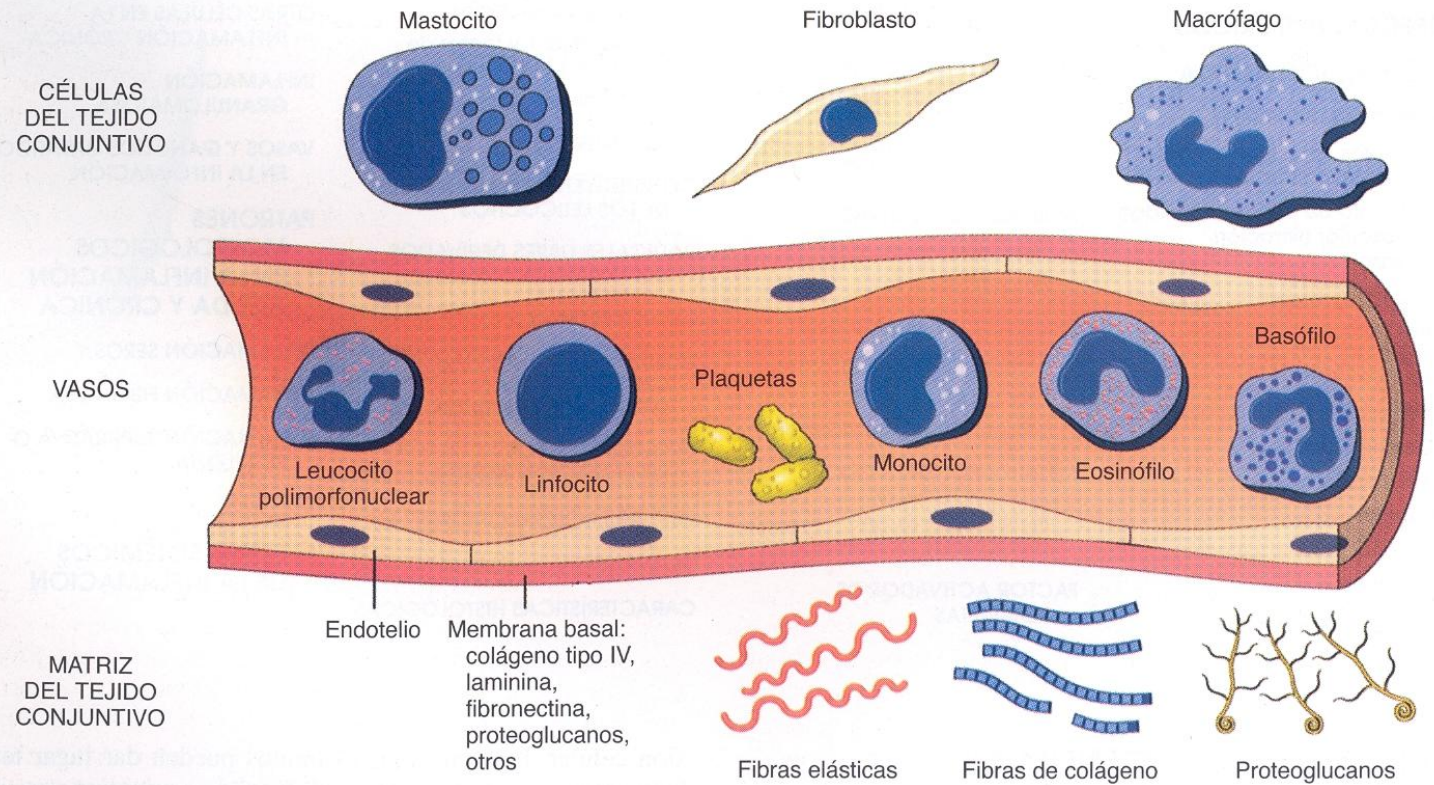


Figura 3-1

Células intravasculares y células y matriz del tejido conjuntivo implicados en la respuesta inflamatoria.

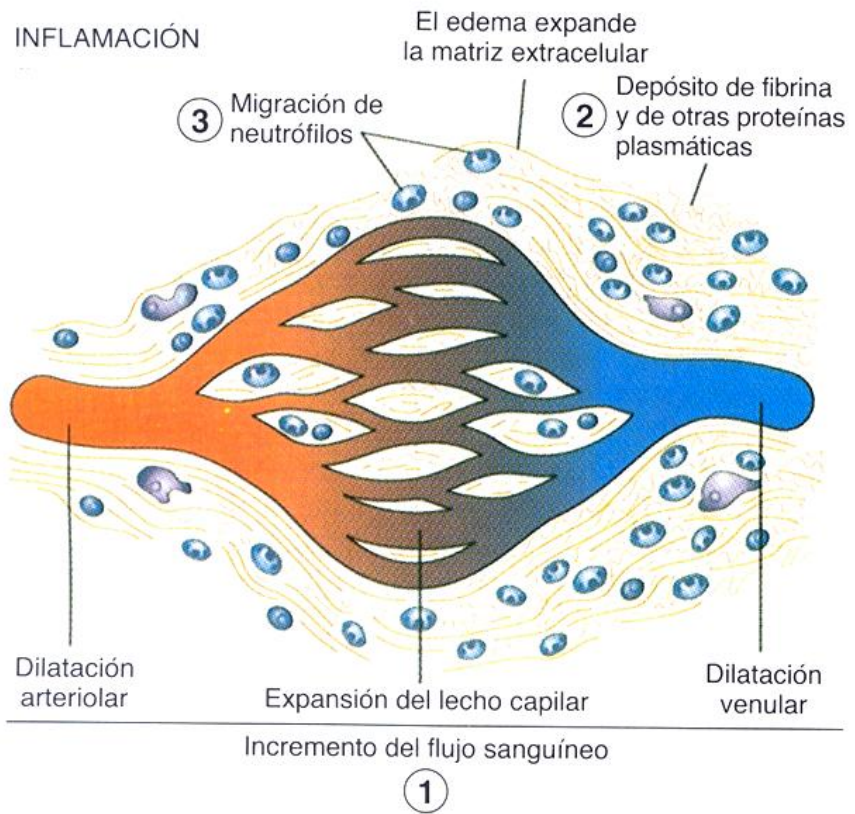
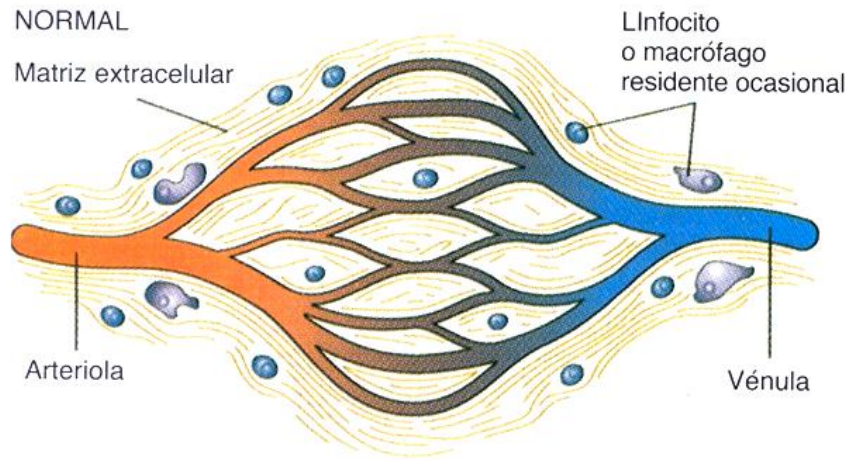
La respuesta inflamatoria ocurre en el tejido conectivo vascularizado e involucra: plasma, células circulantes, vasos sanguíneos y, constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo.

Inflamación aguda:

Es una respuesta inmediata o inicial al agente injuriante. Es el marcador de los tejidos de los mamíferos a la noxa. Esta respuesta es relativamente inespecífica y sus funciones primordiales son: eliminar tejidos muertos, proteger frente a la infección local y facilitar el acceso del sistema inmunitario al área afectada

Principales (3) componentes de la respuesta inflamatoria aguda

- a) Modificaciones en el calibre de los vasos, originando aumento del flujo sanguíneo**
- b) Alteraciones en la estructura de la microvasculatura, permitiendo la salida desde la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos y,**
- c) Migración de leucocitos desde el punto de salida de la microcirculación al foco inflamatorio, bajo la influencia de factores quimiotácticos, donde se acumulan. Posteriormente, los leucocitos fagocitan y eventualmente, eliminan el agente lesivo. Tanto durante la quimiotaxis como la fagocitosis, se puede originar lesión tisular por acción de metabolitos tóxicos y proteasas liberadas al extracelular.**



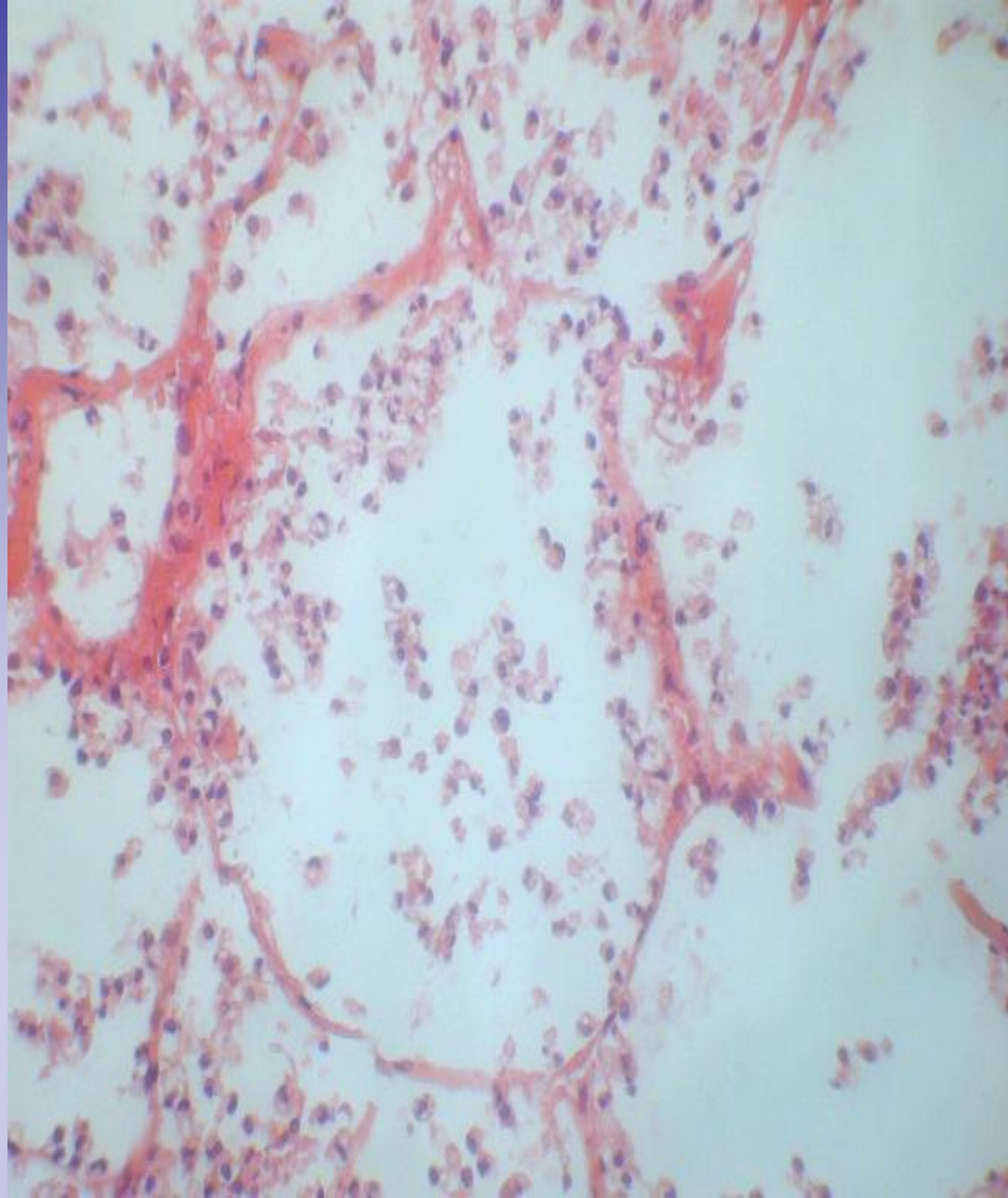
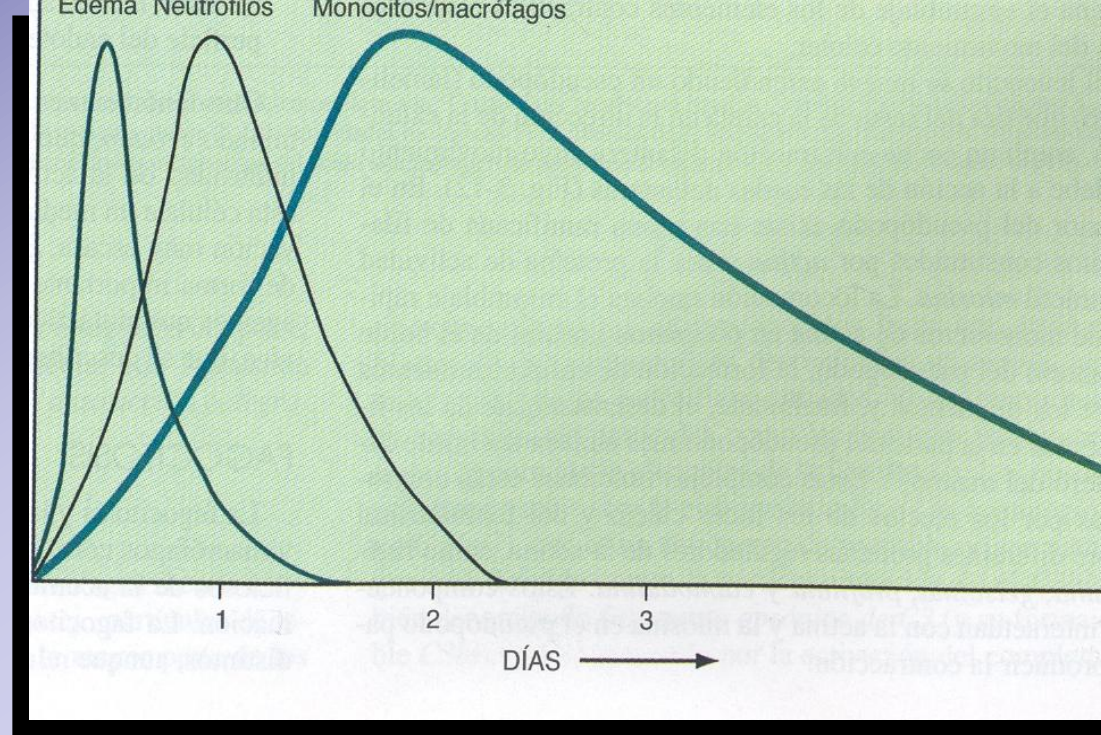


Tabla 3-6. RESUMEN DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

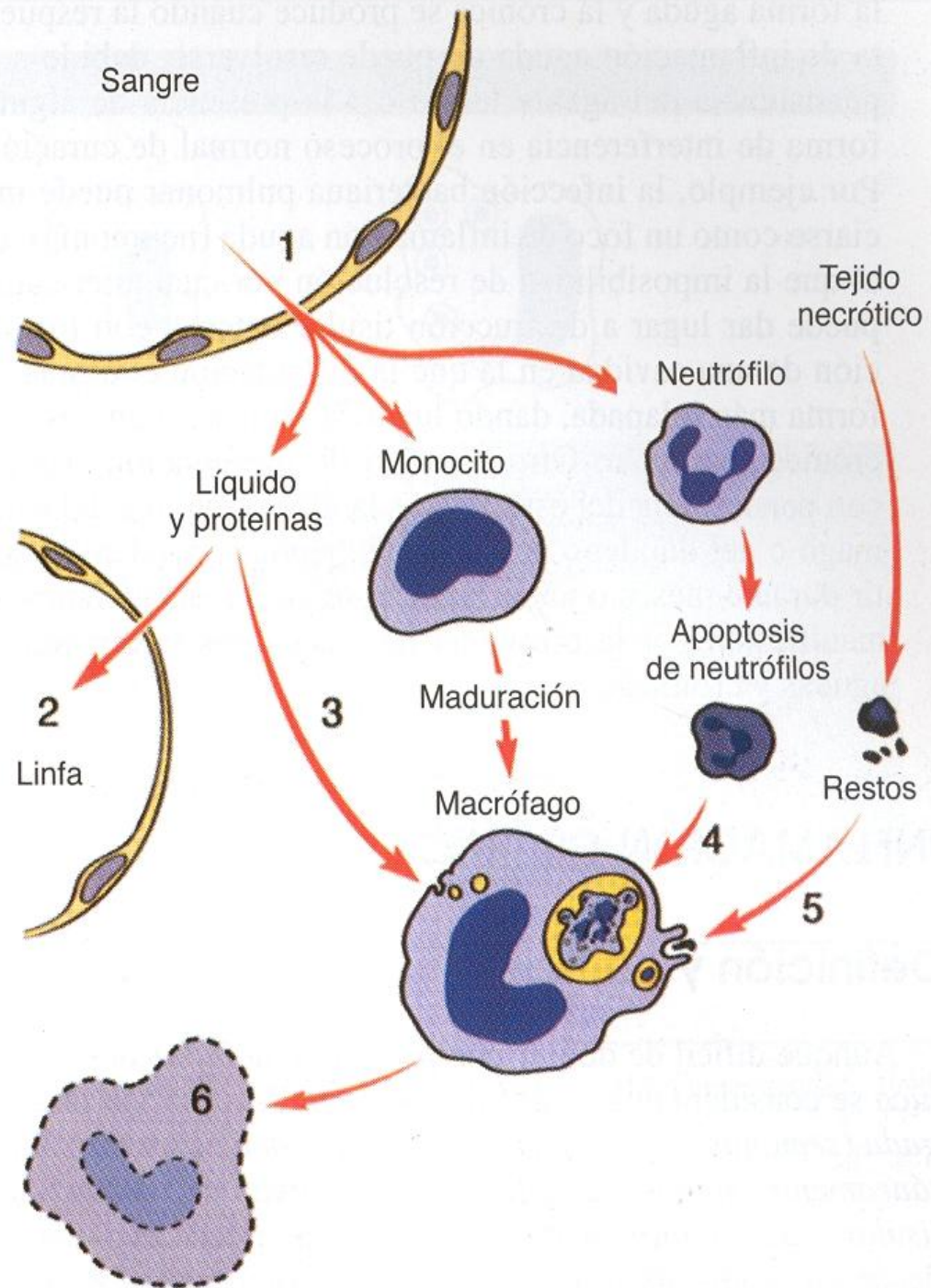
Mediador	Origen	Acción		
		Permeabilidad vascular	Quimiotaxis	Otras
Histamina y serotonina	Mastocitos, plaquetas	+	-	
Bradicinina	Sustrato plasmático	+	-	Dolor
C3a	Proteína plasmática a través del hígado	+	-	Fragmento opsónico (C3b)
C5a	Macrófagos	+	+	Adhesión leucocitaria, activación
Prostaglandinas	Mastocitos, de los fosfolípidos de membrana	Potencia otros mediadores	-	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrieno B ₄	Leucocitos	-	+	Adhesión leucocitaria, activación
Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄	Leucocitos, mastocitos	+	-	Broncoconstricción, vasoconstricción
Metabolitos del oxígeno	Leucocitos	+	-	Lesión endotelial y tisular
PAF	Leucocitos, mastocitos	+	+	Broncoconstricción, cebado de leucocitos
IL-1 y TNF	Macrófagos, otros	-	+	Reacciones de fase aguda, activación endotelial
Quimiocinas	Leucocitos, otros	-	+	Activación leucocitaria
Óxido nítrico	Macrófagos, endotelio	+	+	Vasodilatación, citotoxicidad



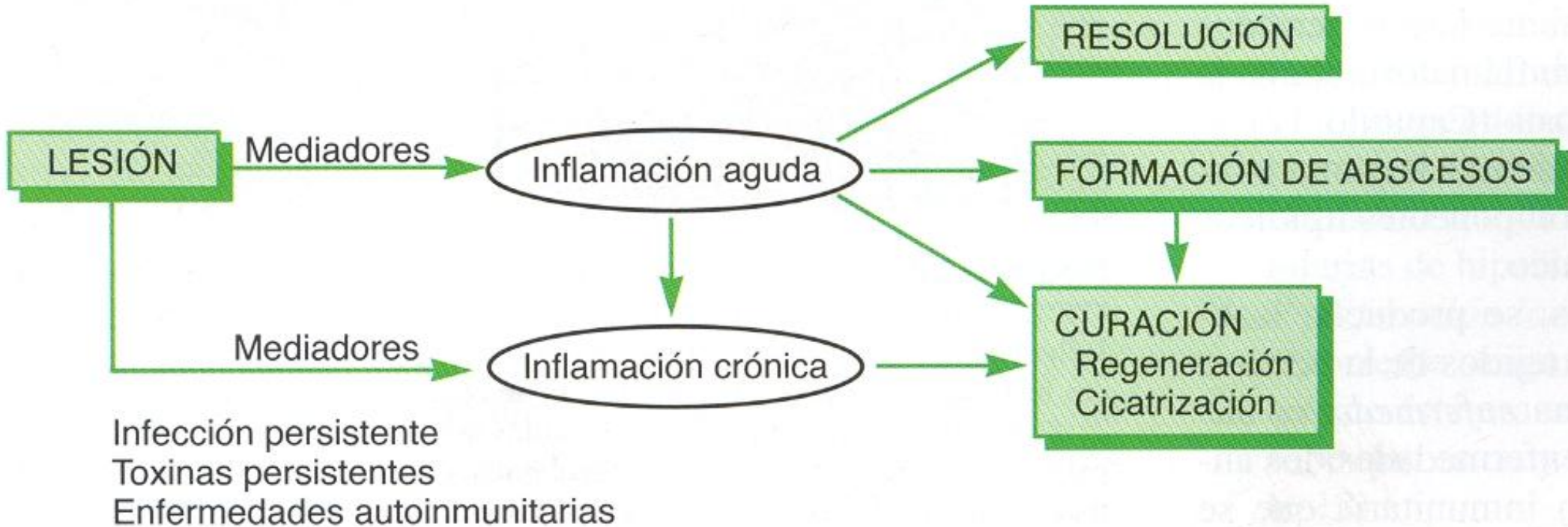
El tipo de leucocito en migración, es dependiente de la etapa de evolución de la inflamación y del tipo de estímulo injuriante. Así, los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio entre las primeras 6 a 24 horas, siendo reemplazados por monocitos/macrófagos a las 24 a 48 horas.

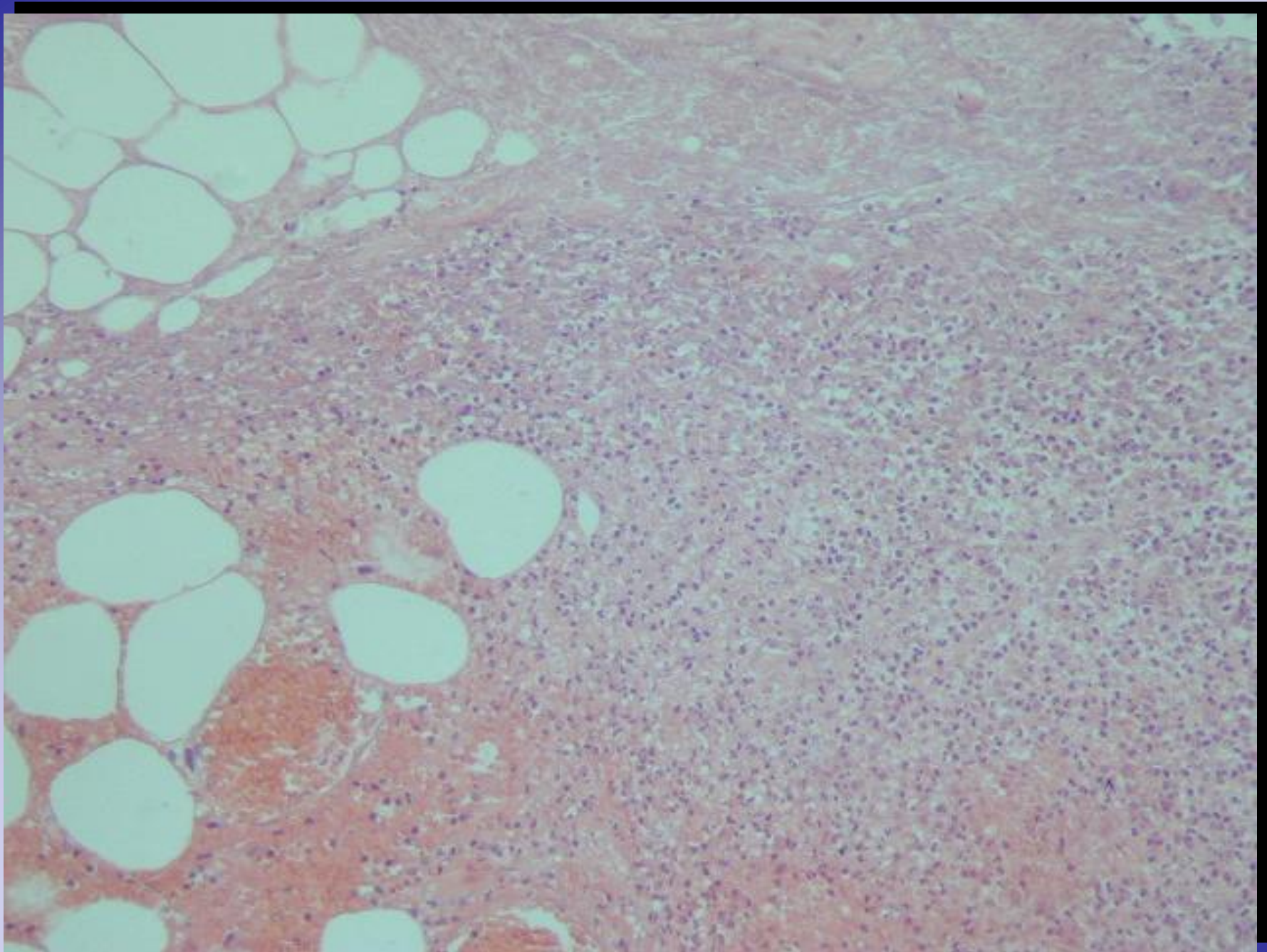
Resolución completa en inflamación en aguda:

corresponde a la finalización del proceso inflamatorio, una vez controlado el agente o estímulo injuriante, hay un restablecimiento de la estructura normal del tejido (el cual puede ser “ad integrum”) donde se produjo la inflamación, lo que implica: neutralización de mediadores químicos (permeabilidad vascular normal), interrupción de infiltrado leucocitario, muerte de neutrófilos y eliminación de diversos componentes (líquido de edema, proteínas, leucocitos, cuerpos extraños y restos necróticos).



Evolución de la inflamación aguda





Resumen de la respuesta inflamatoria aguda

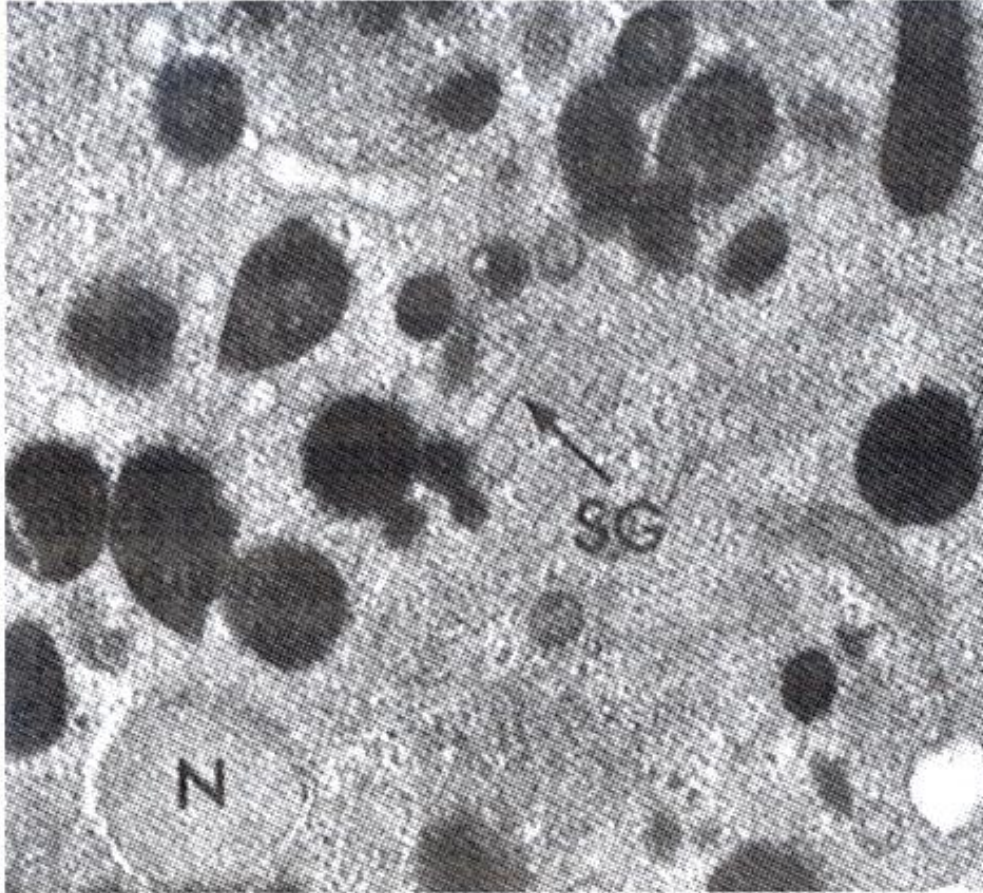
1.- Cambios vasculares → aumentan el aporte sanguíneo en el área de lesión, debido a: dilatación arteriolar y, apertura de lechos capilares

2.- Aumento de permeabilidad vascular → acumulación de líquido extravascular rico en proteínas (exudado), estas últimas dejan los vasos por las uniones intercelulares endoteliales o por lesión directa de las células del endotelio.

3.- Leucocitos: al inicio predominan los PMNs neutrófilos, los cuales se unen al endotelio mediante las moléculas de adhesión (tal como P- selectina, E - selectina, ICAM - 1), transmigran a través de éste y migran al área lesional influenciados por factores quimiotácticos

4.- Fagocitosis del agente injuriante (con potencial muerte del microorganismo).

Los leucocitos activados en la fase 3 y 4 (quimiotaxis y fagocitosis, respectivamente), pueden liberar al medio extracelular, metabolitos tóxicos y proteasas, los que potencialmente pueden ser causa de daño tisular.



GRÁNULOS ESPECÍFICOS

Lactoferrina
Lisozima
Fosfatasa alcalina
Colagenasa de tipo IV
Moléculas de adhesión leucocitaria
Activación del plasminógeno
Fosfolipasa A₂

GRÁNULOS AZURÓFILOS

Mieloperoxidasa
Lisozima ← Factores bactericidas
Proteínas catiónicas
Hidrolasas ácidas
Elastasa
Colagenasa inespecífica
BPI
Defensinas
Captasina G
Fosfolipasa A₂

Definición de inflamación crónica

Es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses) y en la que puede observarse simultáneamente, signos de inflamación activa, de destrucción tisular e intentos de curación por cicatrización. Ella puede surgir:

A) Como *cuadro evolutivo de una inflamación aguda*.

B) Como un *evento insidioso*, de respuesta solapada y de baja (expresión) y, a menudo asintomática (como puede ser vista en artritis reumatoide, aterosclerosis, tuberculosis y neumopatías crónicas).

Una *inflamación crónica* puede ser observada en los siguientes contextos:

- 1.- Infecciones persistentes producidas por ciertos microorganismos (algunas bacterias y hongos)**
- 2.- Exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos o endógenos (partículas en silicosis, componentes lipídicos plasmáticos tóxicos y aterosclerosis)**
- 3.- Autoinmunidad (enfermedades autoinmunitarias, donde antígenos propios inducen una reacción inmunitaria que se mantiene a sí misma y da lugar a varios cuadros inflamatorios crónicos comunes).**

Células participantes en una inflamación crónica

1.- Macrófago (M ϕ): Así, como en la inflamación aguda el PMN neutrófilo, es la célula más importante y predominante. En la inflamación crónica la figura central es el macrófago, en especial, por la gran cantidad de sustancias biológicamente activas, que puede secretar como ya ha sido visto.

Características histológicas en la inflamación crónica

Como fue visto en una inflamación aguda, los rasgos que la caracterizan son: alteraciones vasculares, edema e infiltración por polimorfonucleares neutrófilos. En cambio, una inflamación crónica muestra los siguientes características:

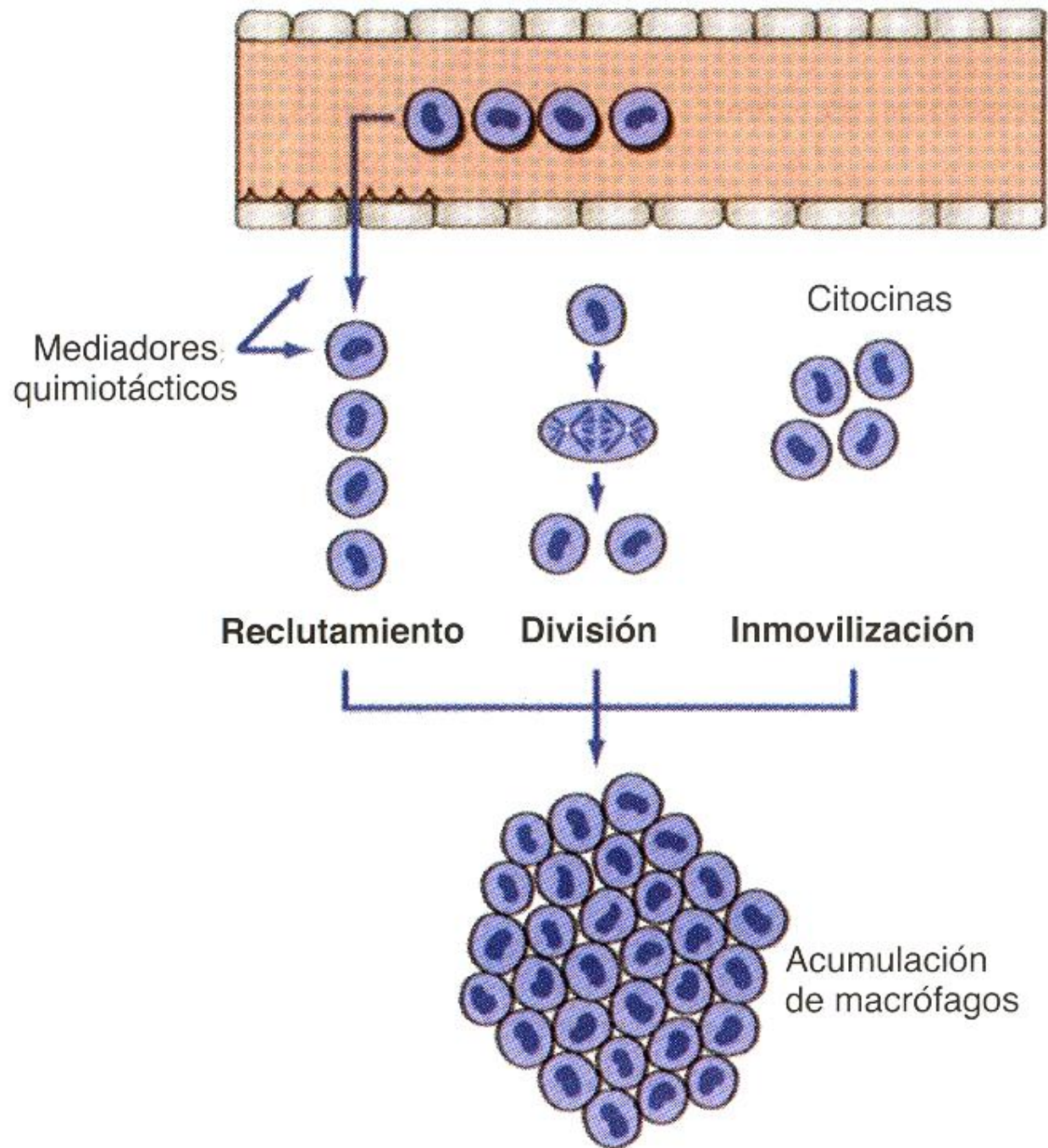
A) Infiltración por células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (reacción persistente a la noxa)

B) Destrucción tisular (por productos de células inflamatorias)

C) Intentos de reparación del tejido lesionado por tejido conectivo, con angiogénesis de pequeño calibre y especialmente fibrosis

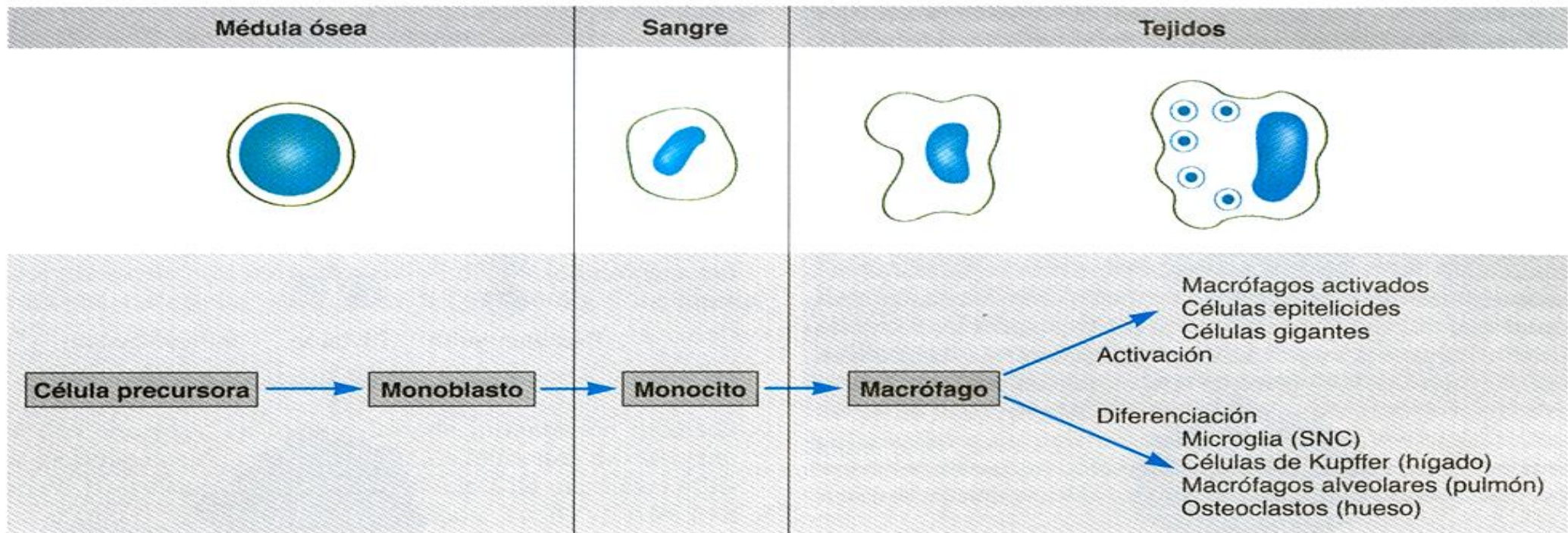
Tabla 3-8. PRODUCTOS LIBERADOS POR LOS MACRÓFAGOS

Enzimas
Proteasas neutras
Elastasa
Colagenasa
Activador del plasminógeno
Hidrolasas ácidas
Fosfatasas
Lipasas
Proteínas plasmáticas
Componentes del complemento (p. ej., C1 a C5, properdina)
Factores de la coagulación (p. ej., factores V, VIII, factor tisular)
Metabolitos reactivos del oxígeno
Eicosanoides
Citocinas, quimiocinas (IL-1, TNF, IL-8)
Factores de crecimiento (PDGF, EGF, FGF, TGF- β)
Óxido nítrico



El macrófago es uno de los componentes del denominado sistema monocítico-macrofágico (ex-sistema reticuloendotelial) y es considerada la célula central de la inflamación crónica, dado que posee un gran número de sustancias biológicamente activas

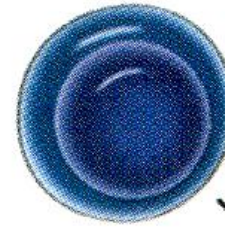
El precursor putativo, el monocito sanguíneo, tiene una vida media de alrededor de 1 día y los macrófagos tisulares, varios meses



Los macrófagos son activados mediante dos tipos de estímulos

- Por células T activadas (a través de IFN γ) y,
- Por estímulos no inmunológicos como: endotoxina y otros mediadores químicos

Célula T activada



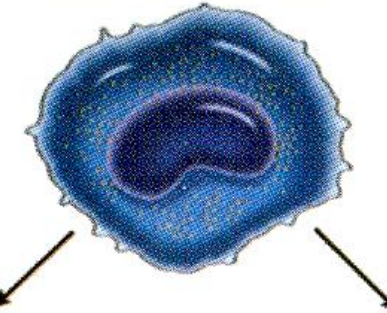
Citocina (IFN- γ)

ACTIVACIÓN
NO INMU-
NOLOGICA
(endotoxina,
fibronectina,
mediadores
químicos)



Monocito/
macrófago

Macrófago activado



LESIÓN TISULAR

- Metabolitos tóxicos del oxígeno
- Proteasas
- Factores quimiotácticos para neutrófilos
- Factores de la coagulación
- Metabolitos del AA
- Óxido nítrico

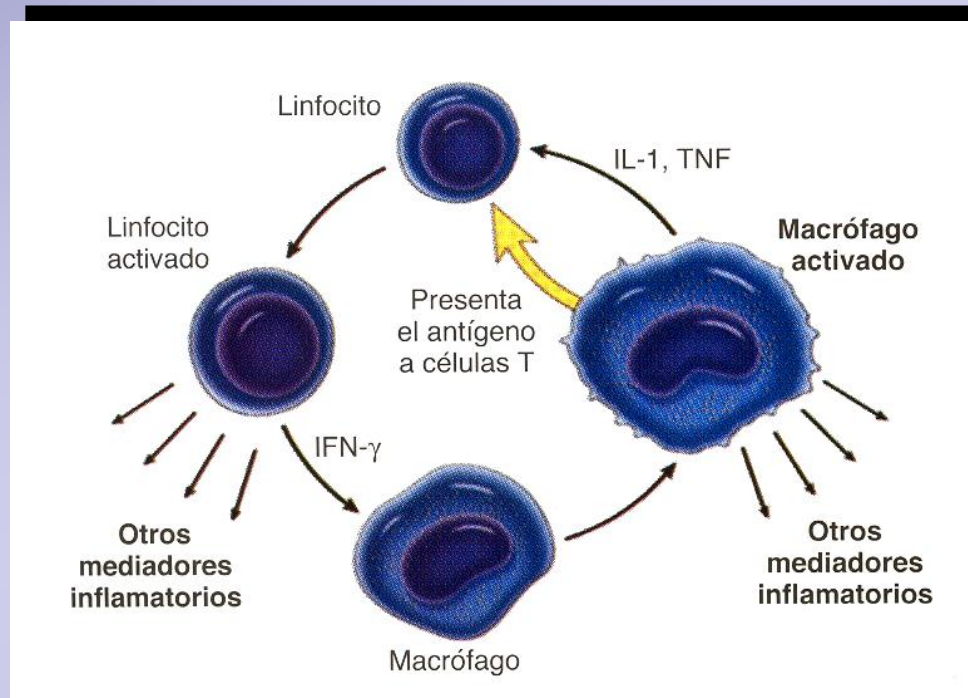
FIBROSIS

- Factores de crecimiento (PDGF, FGF, TGF β)
- Citocinas fibrogénicas
- Factores de angiogénesis (FGF)
- Colagenasas de «remodelación»

Otras células participantes en la inflamación crónica

1.- Linfocitos: pueden ser de 2 tipos (T y B) y según su estado (activados o células de memoria)

Las interacciones recíprocas entre linfocitos y macrófagos y, la secreción por ambos de mediadores inflamatorios, establecen las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria.



Las células plasmáticas (efectoras de la línea de linfocitos B), elaboran anticuerpos contra el antígeno presente en el área inflamatoria o dirigido a componentes tisulares alterados.

2.- Mastocitos: tienen una distribución amplia y participan tanto en reacciones inflamatorias agudas y persistentes. Están involucrados en reacciones anafilácticas y en respuesta a parásitos.

3.- Eosinófilos: su actividad inflamatoria es dirigida por una particular quimiocina denominada *eotaxina*. Los eosinófilos secretan una proteína catiónica (proteína básica principal), la cual es tóxica para parásitos y también para células epiteliales.

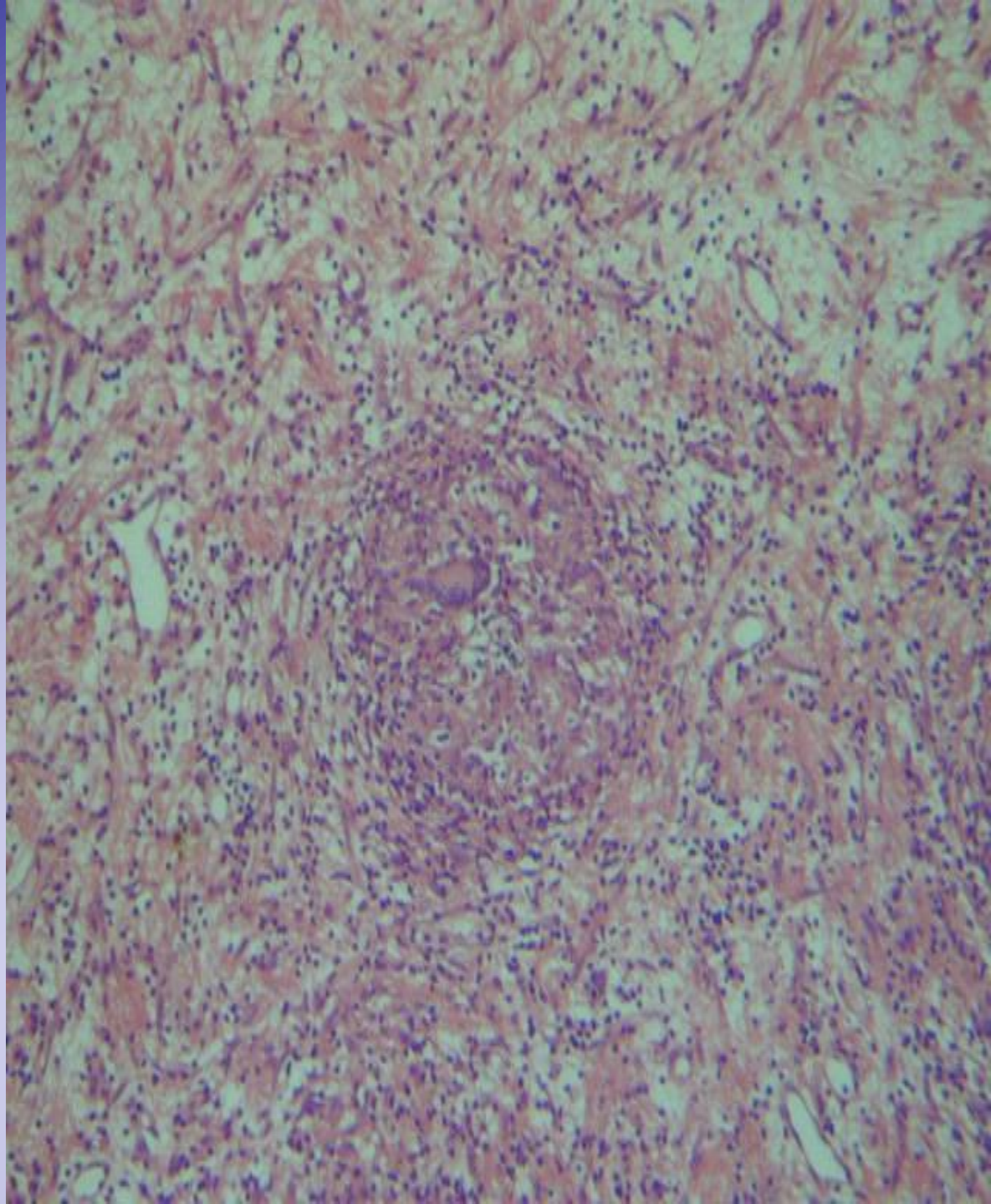
4.- Neutrófilo: célula característica de la inflamación aguda, puede ser vista en un proceso inflamatorio crónico, cuando hay persistencia bacteriana, por acción de mediadores producidos por macrófagos o por células necróticas (por ejemplo, en osteomielitis crónica y acción de cigarrillo en pulmón).

Tipos morfológicos de la inflamación crónica

a) Inflamación crónica inespecífica: se expresa como una difusa acumulación de macrófagos y linfocitos en el área afectada. Posteriormente, los macrófagos estimulan la proliferación fibroblástica, con formación de una cicatriz que reemplaza el tejido normal o funcional

b) Inflamación granulomatosa:

Es un importante subtipo de inflamación crónica y denominada inflamación crónica de tipo específica (en la cual con mayor o menor precisión de puede reconocer el agente causal). La presencia de ella indica algún grado de capacidad inmune. Está caracterizada por los denominados granulomas, que corresponden a agregados o acúmulos de macrófagos modificados (células epitelioides), linfocitos y células gigantes multinucleadas, los cuales son producto de una reacción inmune de hipersensibilidad retardada de tipo IV.



La inflamación granulomatosa es inducida por diversos agentes infecciosos y no infecciosos. El ejemplo más notable de este tipo de inflamación, es la tuberculosis, pero hay otras también de causa bacteriana, algunas infecciones micóticas y no infecciosas (sarcoidosis, beriliosis, acción de sustancias lipídicas irritantes) y cuerpos extraños (talco, suturas y fibras no fagocitadas)

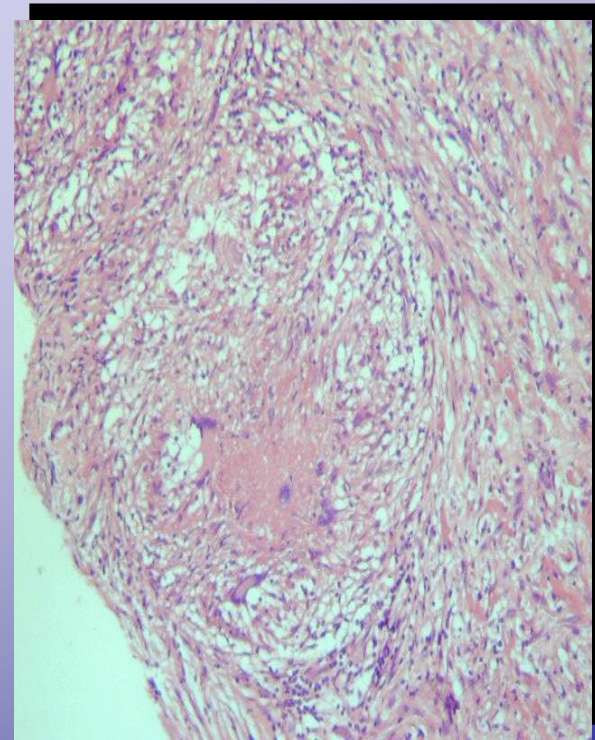
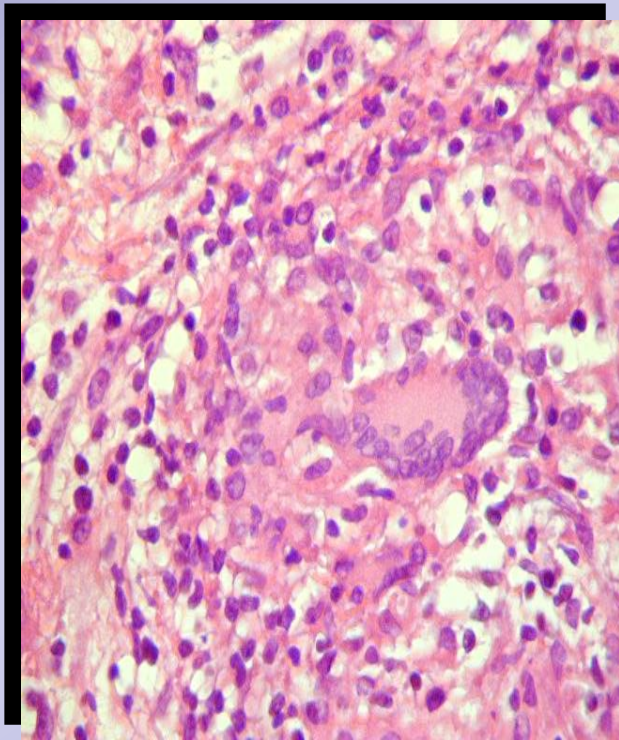
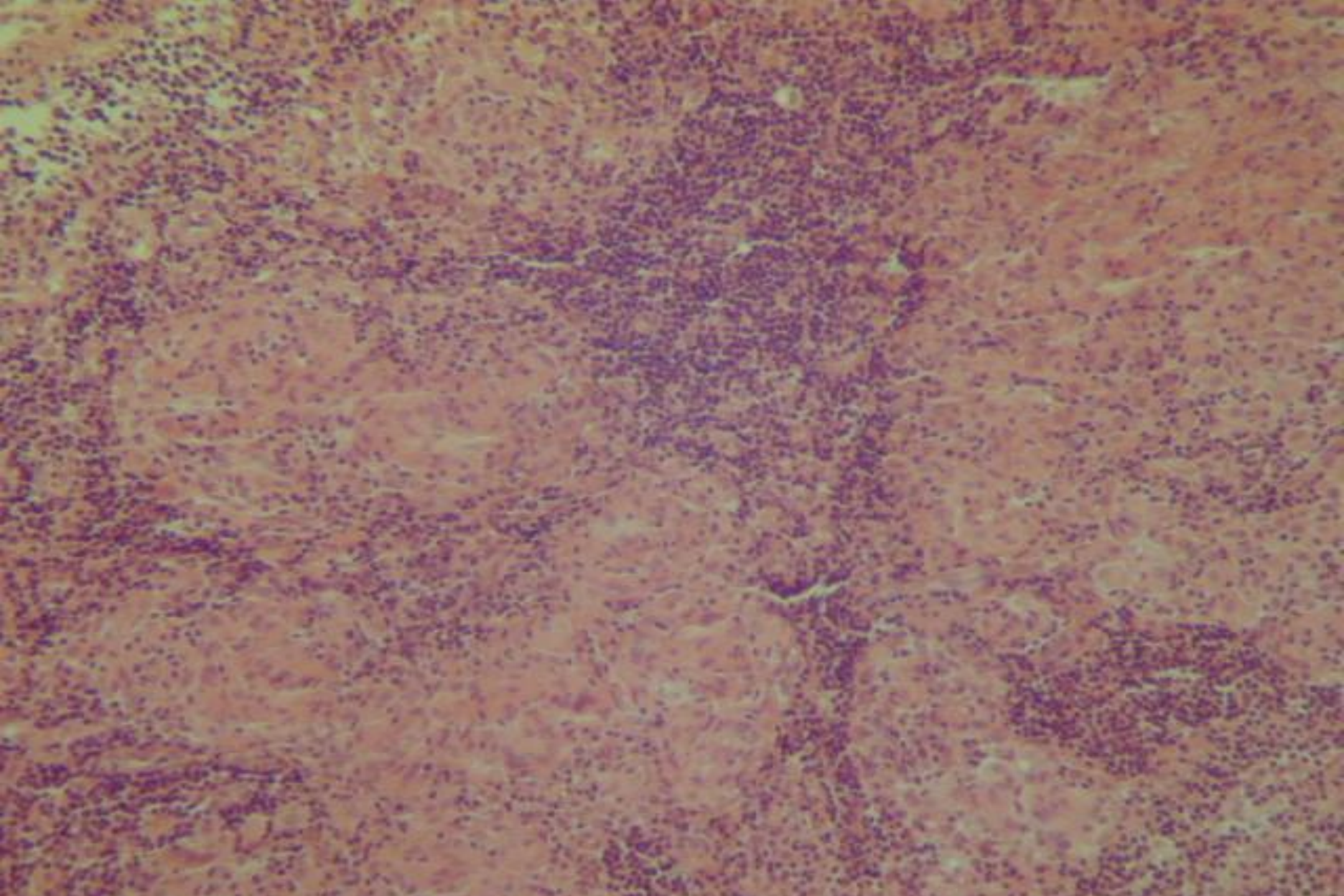


Tabla 3-9. EJEMPLOS DE INFLAMACIONES GRANULOMATOSAS

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tubérculo no caseificante (prototipo de granuloma): un foco de células epiteloides rodeado por fibroblastos, linfocitos, histiocitos y ocasionales células gigantes de Langhans; tubérculo caseificante: restos granulares amorfos centrales, pérdida de todo el detalle celular; bacilos acidorresistentes.
Lepra	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos ácido-alcohol resistentes en los macrófagos; granulomas y células epiteloides.
Sífilis	<ul style="list-style-type: none">• <i>Treponema pallidum</i>	Goma: lesión microscópica o macroscópicamente visible rodeada por una pared de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas; las células de la zona central son necróticas sin pérdida del contorno celular.
Enfermedad por arañazo de gato	<ul style="list-style-type: none">• Bacilo gramnegativo	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes infrecuentes.



Patrones morfológicos en inflamación crónica y aguda

Ellos corresponden a variaciones morfológicas de los cuadros básicos de la respuesta inflamatoria.

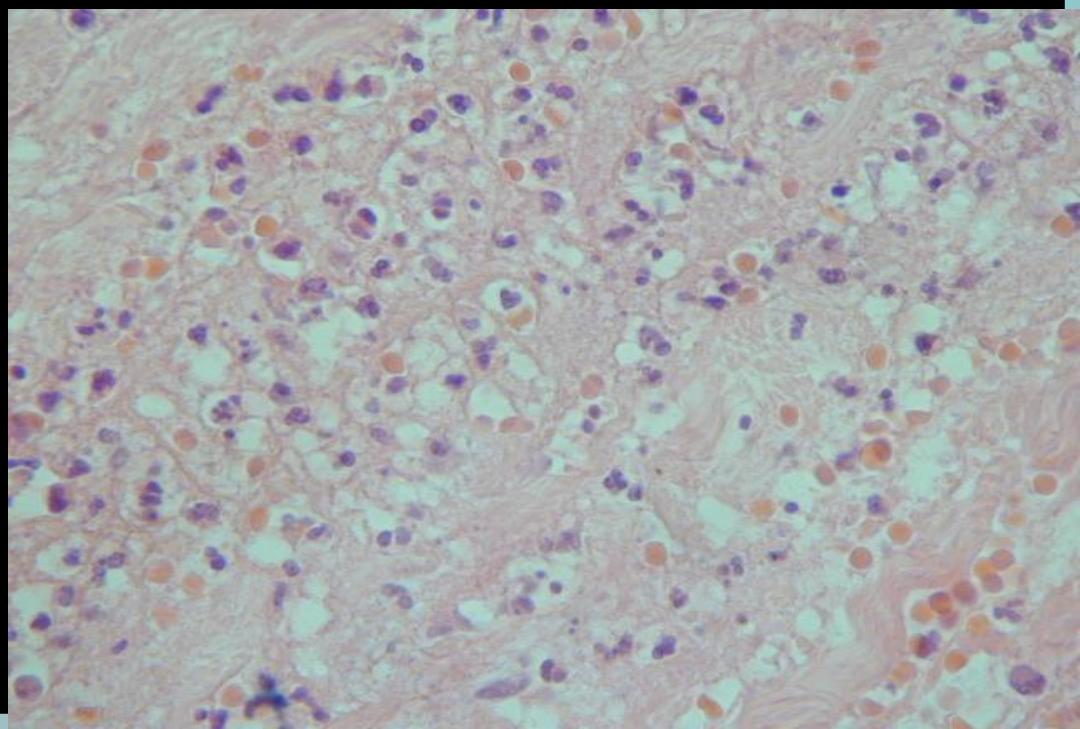
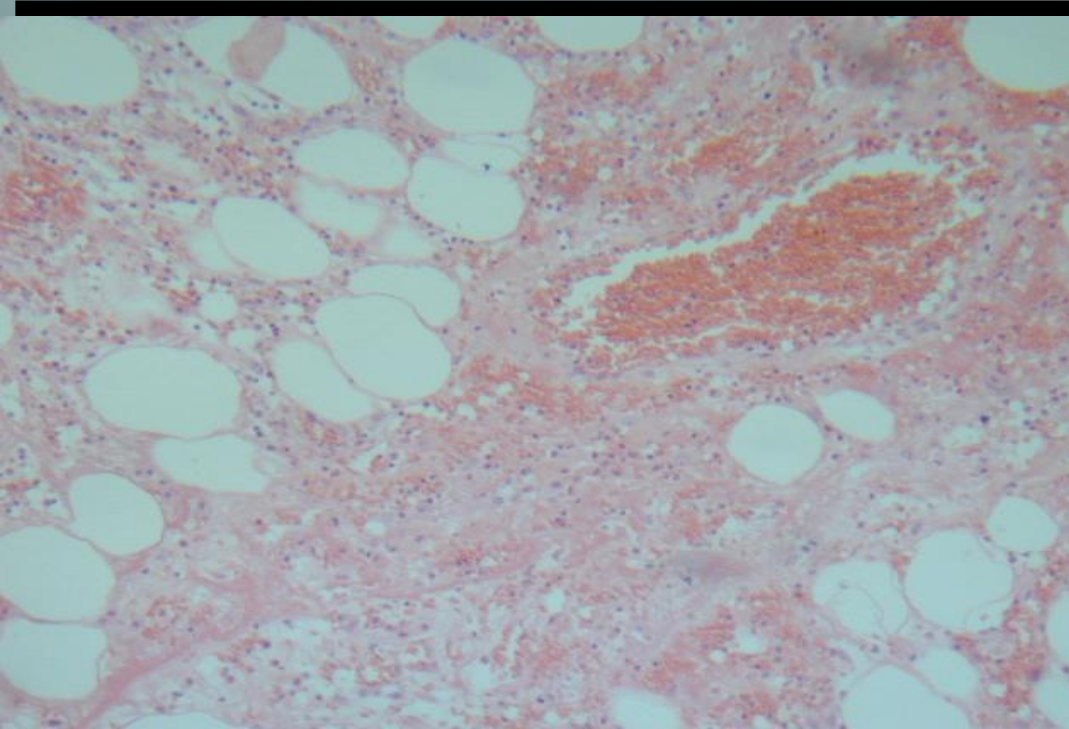
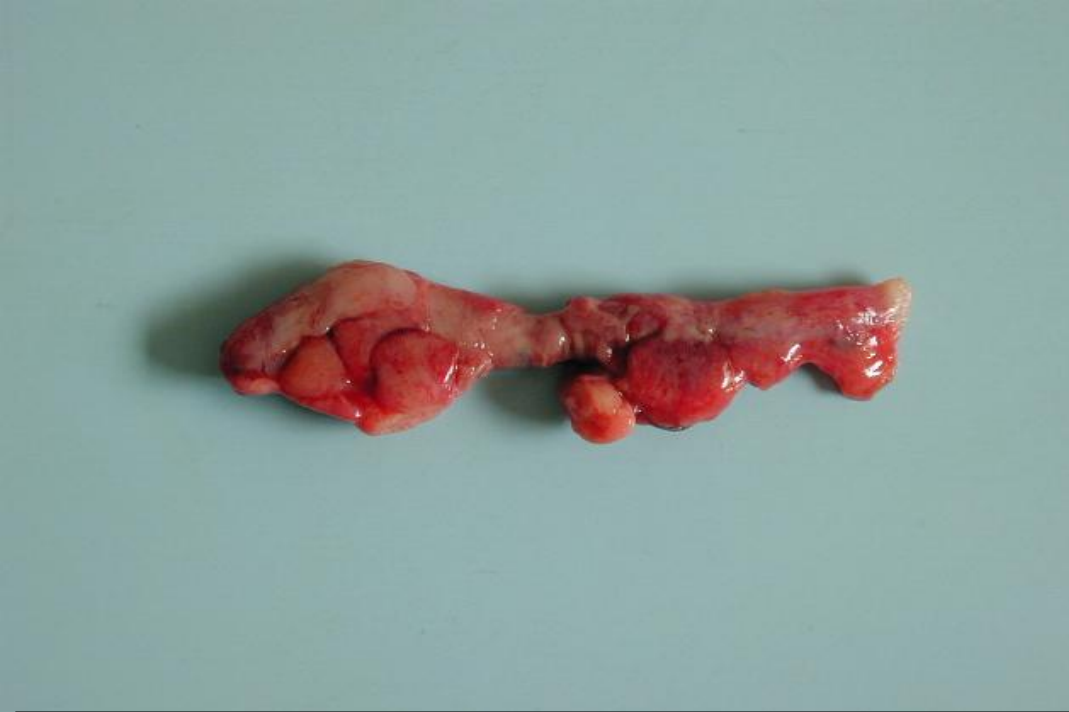
1.- Inflamación serosa: fluido ligero derivado plasma sanguíneo o de secreción por células mesoteliales de peritoneo, pleura y pericardio (derrame). También, contienen líquido seroso en epidermis o más profundo en piel (quemadura o infecciones virales).

2.- Inflamación fibrinosa

ocurre cuando el aumento de la permeabilidad vascular es suficiente para permitir la salida de grandes moléculas, como la fibrina. El exudado fibrinoso también se puede originar en el intersticio, por acción de un estímulo procoagulante. El exudado inflamatorio fibrinoso es característico de pleura y pericardio. Histológicamente, la fibrina tiene la apariencia de una trama fibrilar eosinófila, la cual es eliminada por fibrinólisis y los restos celulares por macrófagos (resolución), de lo contrario se produce organización del exudado.

3.-Inflamación purulenta o supurativa

se caracteriza por la producción de pus o exudado purulento, por acción de las denominadas bacterias piógenas (productoras de pus, por ejemplo, estafilococos). Un forma frecuente de este tipo inflamatorio supurativo agudo, es la apendicitis aguda.

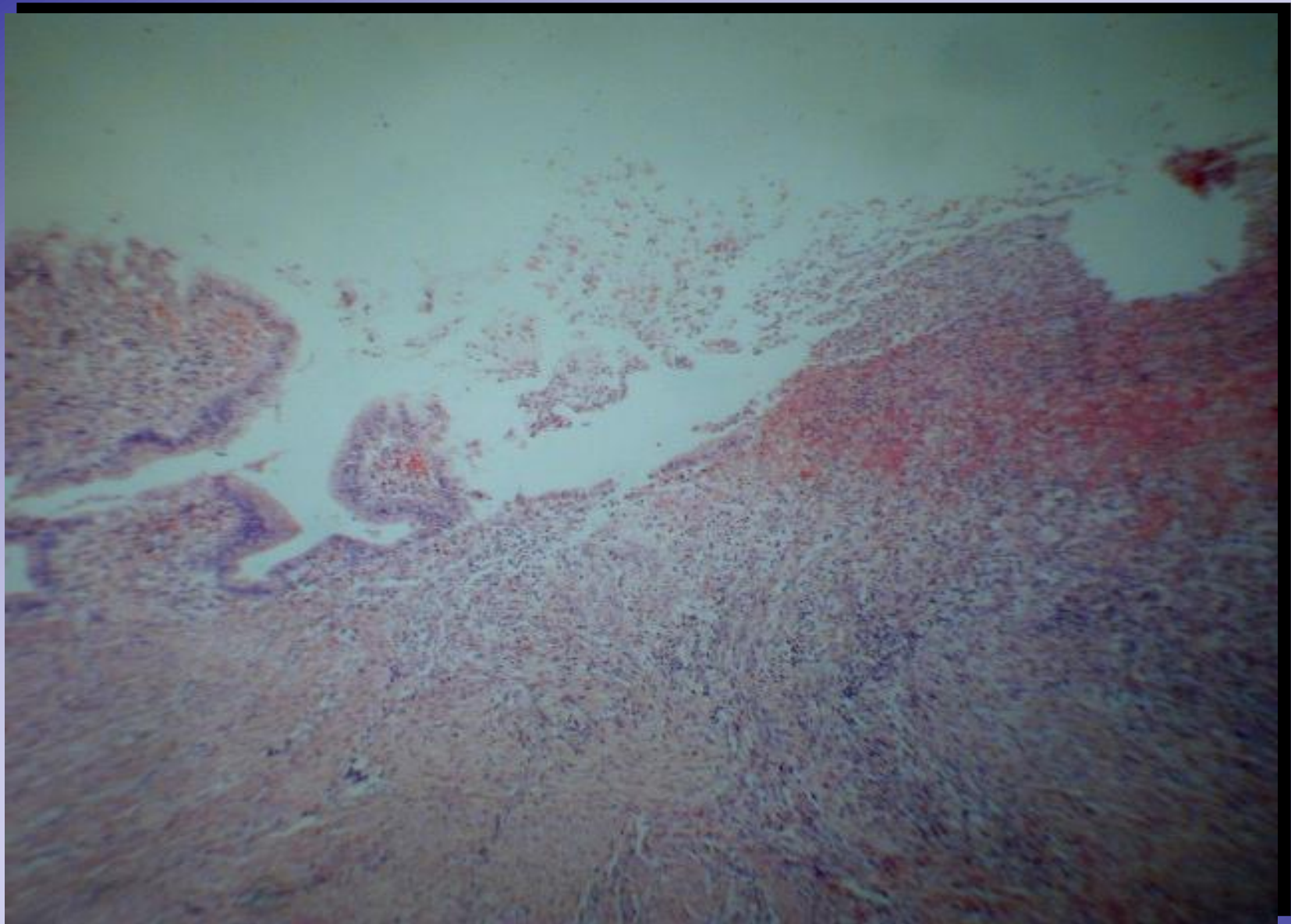


4.-Ulceras

es un defecto local (solución de continuidad) o excavación en un órgano o tejido, secundario a la descamación (o desprendimiento del tejido inflamatorio necrótico). Ellas son más frecuentemente vistas:

- a) Necrosis inflamatoria de mucosa bucal, estómago e intestino (constituyendo el mejor ejemplo de estas lesiones la úlcera péptica gástrica y duodenal) y aparato genitourinario.**
- b) Inflamaciones subcutáneas de extremidades inferiores (en anomalías de la circulación)**

En la fase aguda de estas lesiones, hay un prominente infiltrado polimorfonuclear y dilatación vascular marginal en la solución de continuidad. Mientras que en la crónica, se observa proliferación fibroblástica, cicatrización y acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos



5.- Inflamación catarral

indica un tipo de exudado que se forma en membranas mucosas, caracterizado por un alto contenido mucoso, como ocurre en rinitis y bronquitis.

Vasos y ganglios linfáticos en inflamación

Vasos y ganglios linfáticos (y sistema monocítico-macrofágico), constituyen la segunda barrera de contención en la respuesta inflamatoria (por ejemplo, impidiendo la diseminación de una infección).

Los vasos linfáticos drenan el líquido de edema, durante la inflamación, así como también, leucocitos y detritus celulares.

Los vasos linfáticos y ganglios linfáticos, pueden presentar una inflamación secundaria (linfangitis y linfadenitis, respectivamente).

Otras manifestaciones sistémicas:

Leucocitosis (con desviación a izquierda)

Neutrofilia

Linfocitosis

Eosinofilia

Leucopenia

Los productos derivados de monocitos/macrófagos y de otros tipos de leucocitos, pueden producir efectos deletéreos. Por lo tanto, en una evolución persistente e incontrolada, el propio infiltrado inflamatorio se convierte en nocivo y provoca daño tisular, convirtiéndose en un mecanismo patogénico básico en enfermedades humanas agudas y crónicas.

Tabla 3-2. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LESIÓN INDUCIDA POR LEUCOCITOS

Aguda

Crónica

Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Rechazo agudo de trasplante
Asma
Glomerulonefritis
Lesión por reperfusión
Shock séptico
Vasculitis

Artritis
Asma
Aterosclerosis
Neumopatía crónica
Rechazo crónico
Otros

Infecciones oportunistas

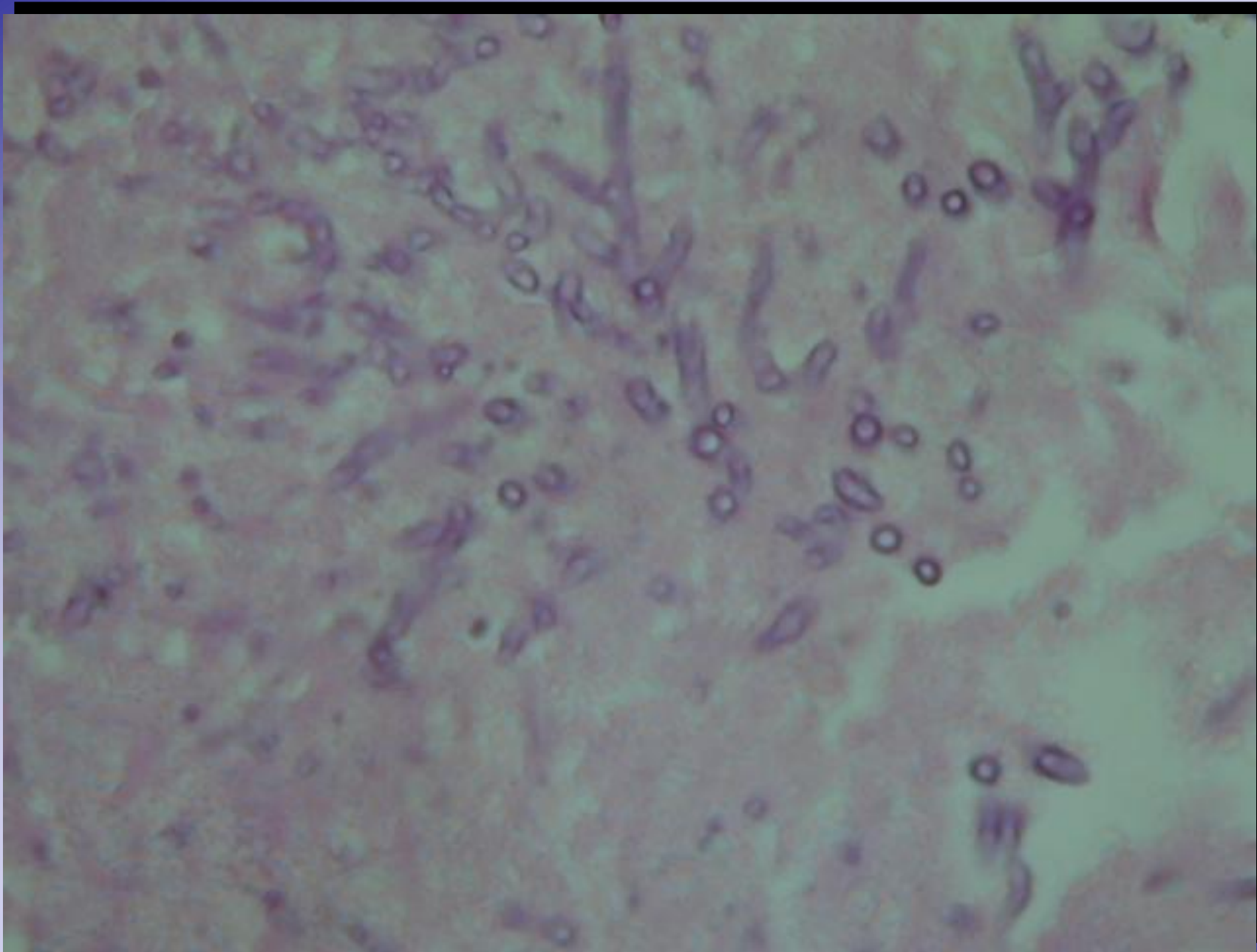
Corresponden a infecciones que habitualmente son inocuas o latentes en sujetos normales (competentes inmunológicamente). Ellas afectan con frecuencia a huéspedes comprometidos por inmunodeficiencias genéticas o adquiridas. Entre estas condiciones podemos mencionar:

1.- Tratamientos citotóxicos (neoplasias malignas)

2.- Utilización de inmunosupresores (transplantes tisulares o enfermedades autoinmunitarias)

3.- SIDA

Entre estas infecciones oportunistas hay de tipo viral (Citomegalovirus), bacterianas (Pseudomonas, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes), micóticas (Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, Mucor) y parasitarias (Pneumocystis carinii, aunque hay estudios que sugieren que se trataría de un hongo; Cryptosporidium parvum, Cyclospora cayetanensis, Toxoplasma gondii).



REPARACION

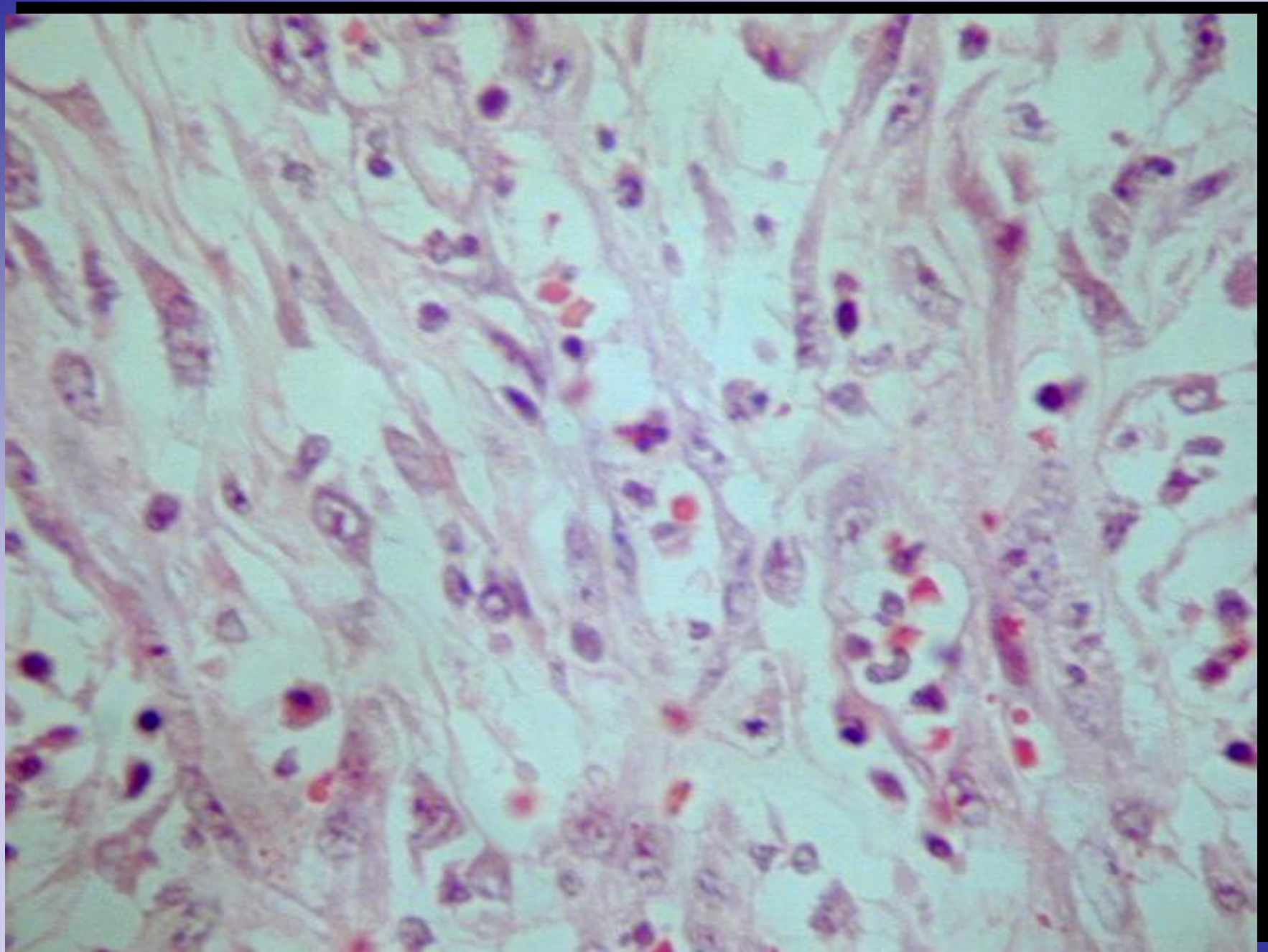
En inflamaciones necrosantes, la destrucción del tejido daña tanto células parenquimatosas como el estroma (o armazón, el cual posibilita la regeneración normal de las células nativas del tejido)) y es característico de la inflamación crónica. De este modo, la reparación no puede lograrse exclusivamente por regeneración celular parenquimatosa, aún en órganos con esta capacidad. Por lo tanto, la reparación del daño tisular se obtiene por sustitución de las células parenquimatosas no regeneradas por componentes del tejido conectivo, lo que evolutivamente da lugar a fibrosis y cicatrización. Este evento comprende cuatro fenómenos:

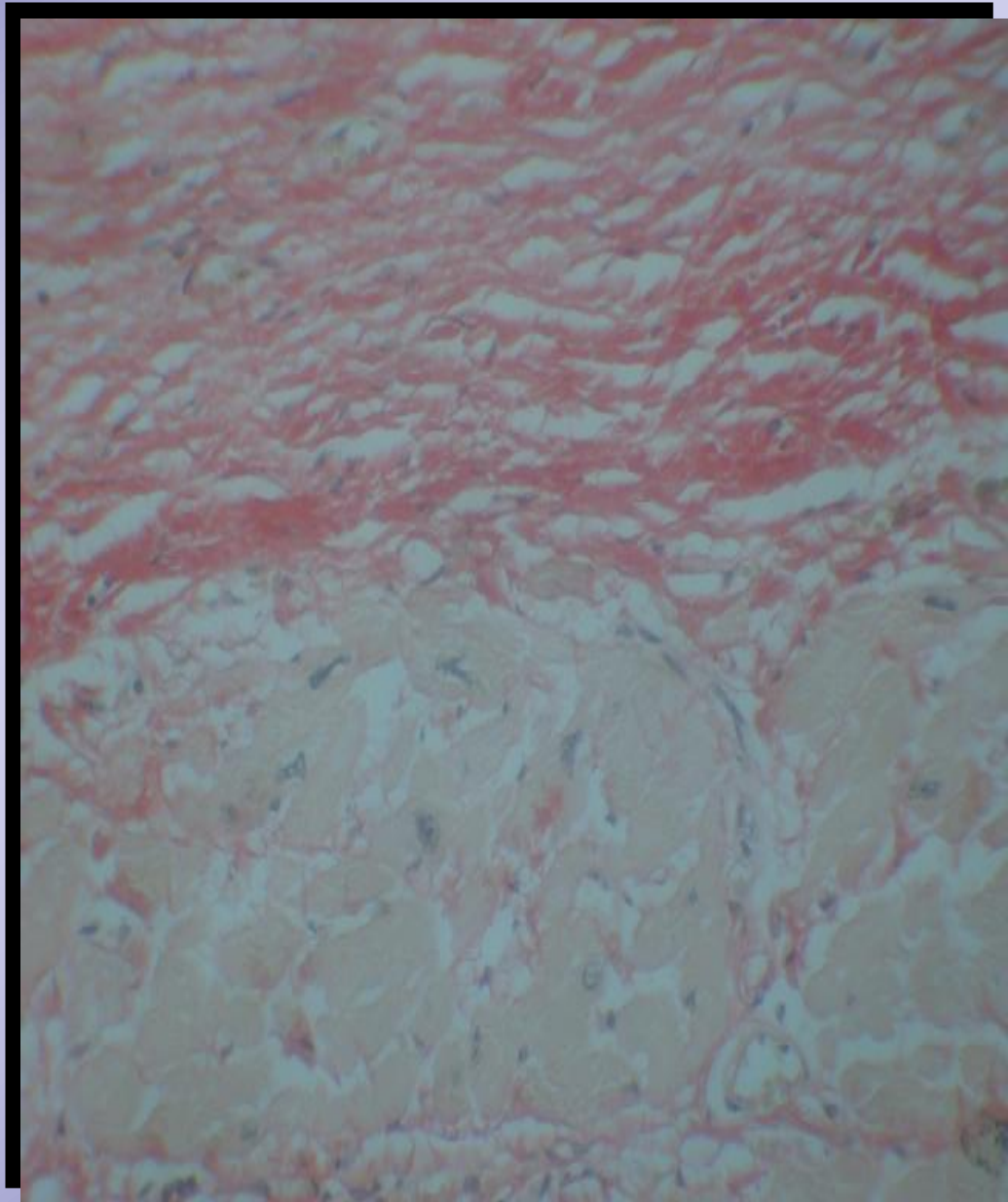
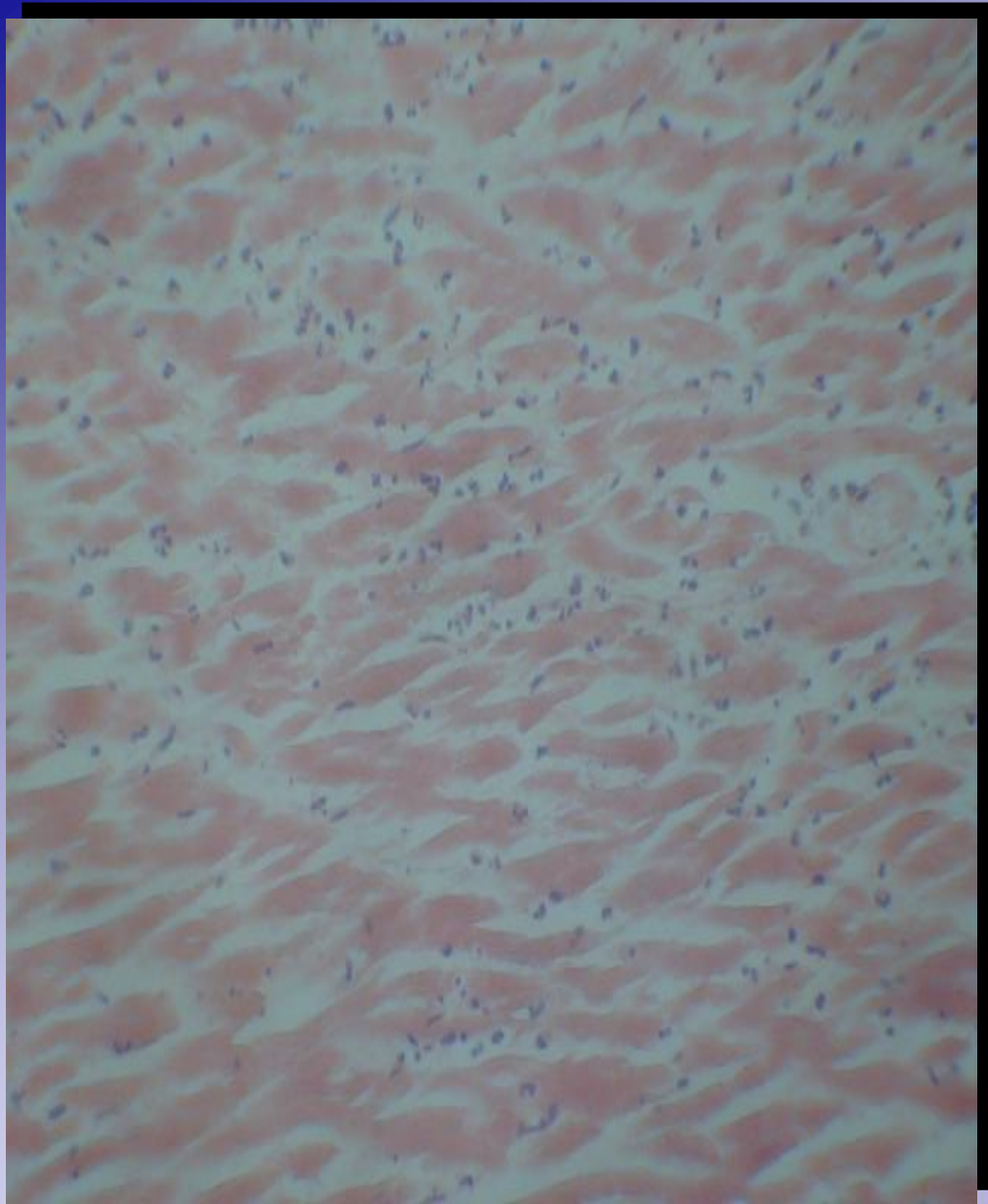
- 1.- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)
- 2.- Migración y proliferación de fibroblastos
- 3.- Depósito de matriz extracelular
- 4.- Desarrollo y organización del tejido fibroso (remodelación)

La reparación de los tejidos en un proceso inflamatorio, puede ser muy rápida incluso a 24 horas del inicio de la injuria, de no existir resolución proliferan fibroblastos y células endoteliales, dando origen en 3 a 5 días a un tejido especializado y sello de la curación (tejido de granulación \longrightarrow fibrosis). De esta manera, la reparación involucra dos procesos distintos:

- a) **Regeneración:** reemplazo de las células lesionadas, por otras de la misma extirpe, en ocasiones sin evidencias residuales de la lesión previa. Ello requiere conservación de la trama conectiva estructural.

- b) **Cicatrización:** sustitución por tejido conectivo (fibroplasia o fibrosis), lo cual deja una cicatriz permanente



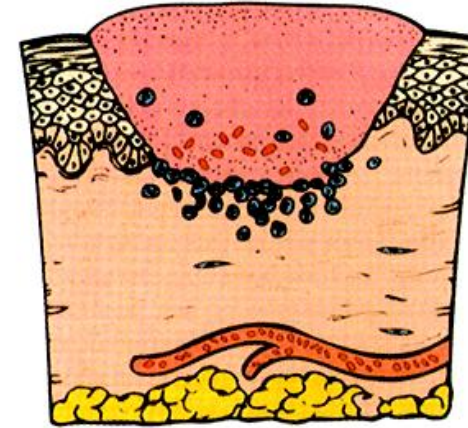
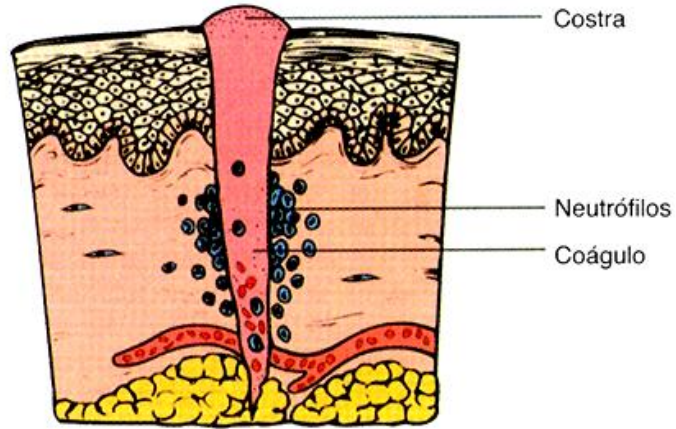


En la mayoría de los casos, ambos eventos contribuyen a la reparación de los tejidos. Por otra parte, cuando ha ocurrido la injuria celular y tisular, la reparación depende del tipo celular que está estructurado el tejido, ya sea, por células lábiles (células en división constante, por ejemplo, células epidérmicas), células estables o quiescentes (células con escasa actividad mitótica, pero ante ciertos estímulos pueden dividirse rápidamente y reconstruir el tejido, como los hepatocitos) y células permanentes (no divisibles, las cuales abandonaron el ciclo celular en la etapa postnatal, por ejemplo, neuronas y cardiomiocitos).

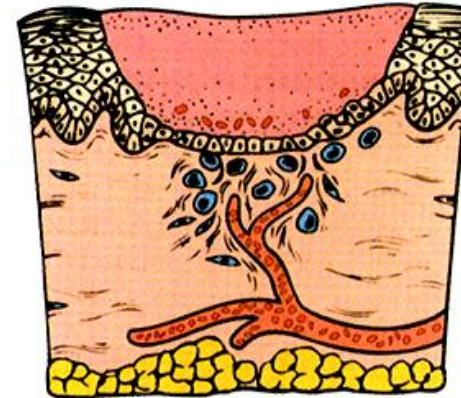
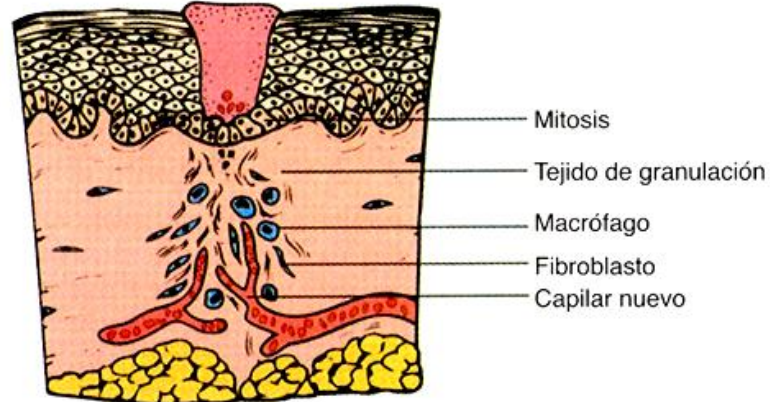
CURACIÓN POR PRIMERA INTENCIÓN

CURACIÓN POR SEGUNDA INTENCIÓN

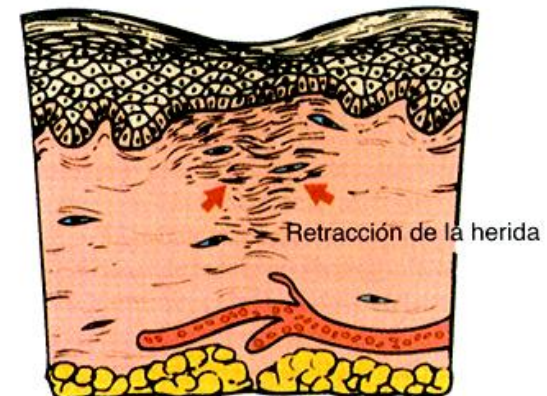
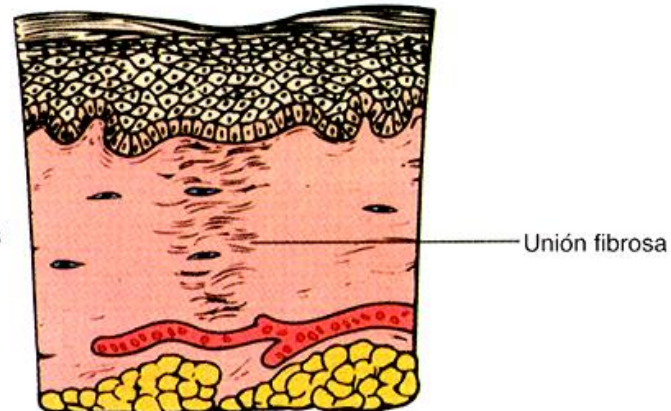
A las 24 horas



A los 3 a 7 días



Semanas después



a) Cicatrización por primera intención

Poca pérdida de tejido

Bordes superpuestos

Tejido de granulación en pequeña cantidad

Cicatriz pequeña

Evolución rápida

b) Cicatrización por segunda intención

Gran pérdida de tejido

Bordes tortuosos

Abundante tejido de granulación

Evolución lenta

Anormalidades en la reparación de heridas: La curación de las heridas puede complicarse, al alterarse cualquiera de los eventos de la reparación. Las anomalías de la cicatrización pueden ser agrupadas de la siguiente forma:

a) Formación deficiente de la cicatriz: por formación insuficiente de tejido de granulación . Complicaciones: dehiscencia y ulceración de la herida

b) Formación excesiva de los componentes de la reparación: la acumulación excesiva de colágeno, puede dar lugar a cicatrices excesivas (queloides y cicatrices hipertróficas). Por otra parte, existe la formación en exceso de tejido de granulación (granulación exuberante). Finalmente, en raras ocasiones hay una proliferación anormal de fibroblastos y otros elementos del tejido conectivo, que pueden recurrir después de la extirpación (desmoides o fibromatosis agresiva)

c) Aparición de contracturas: la retracción exagerada de una herida, puede producir deformidades de ella y de los tejidos circundantes