

APUNTE COMPLEMENTARIO DE INFLAMACIÓN

Dr. Juan Pablo Aitken – Dr. Gabriel Rojas

Esta información basada en el libro Robbins, debe ser considerado material complementario.

El contenido entregado en el PDF de la clase, además de la discusión generada en la misma, debiese ser suficiente para asimilar conceptos y responder las preguntas de la prueba.

¡Suerte en el estudio!

INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta defensiva del huésped ante invasores extraños y tejido necrótico, aunque, por sí misma, también puede ser capaz de ocasionar lesiones tisulares.

Los elementos fundamentales de la inflamación incluyen una respuesta vascular y celular, ambas desencadenadas por mediadores derivados de proteínas plasmáticas y diversas células. Los pasos de la respuesta inflamatoria pueden recordarse mediante las cinco R:

- 1) Reconocimiento del agente lesivo
- 2) Reclutamiento de leucocitos
- 3) Retirada del agente
- 4) Regulación de la respuesta
- 5) Resolución del proceso (implica la reparación de los tejidos afectados)

La inflamación es una respuesta esencial del organismo para combatir invasores y reparar tejidos dañados. Participan células del huésped, vasos sanguíneos, y mediadores como proteínas, tratando de eliminar la causa de la lesión y promover la reparación. Aunque necesaria, la inflamación puede causar daño si no se controla adecuadamente, especialmente en casos de intensidad, duración o regulación inadecuada. Puede ser aguda o crónica, con características distintas, y está mediada por diversos mediadores producidos en respuesta a estímulos lesivos, activando la respuesta inflamatoria. Esta puede manifestarse clínicamente **con calor, rubor, hinchazón, dolor y pérdida de función**. La inflamación es usualmente autolimitada y controlada, pero si persiste, puede tener graves consecuencias patológicas.



INFLAMACIÓN AGUDA

La inflamación aguda permite una rápida llegada de leucocitos y proteínas plasmáticas al sitio de la lesión. Tiene dos componentes principales: cambios vasculares que aumentan el flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, y eventos celulares que incluyen la migración y activación de leucocitos para eliminar agentes dañinos. Esta respuesta puede ser desencadenada por infecciones, traumatismos, necrosis tisular, cuerpos extraños y reacciones inmunitarias. Aunque los estímulos varían, las reacciones inflamatorias comparten características básicas. Se reconocen estímulos inflamatorios, se describen las reacciones inflamatorias agudas y sus características morfológicas, y se identifican los mediadores químicos involucrados.

Las células del organismo detectan la presencia de agentes dañinos mediante receptores de reconocimiento de patrones. Entre estos receptores, los de tipo Toll (TLR) destacan como importantes sensores de microbios y daño tisular, activando la producción de proteínas y mediadores de la respuesta inmunitaria. Los TLR se hallan en las membranas plasmáticas y endosomas de diversas células, desempeñando un papel crucial en la inmunidad innata del organismo contra las infecciones. Estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y a daño tisular (alarminas).

Durante la inflamación aguda, se producen cambios significativos en los vasos sanguíneos para facilitar la llegada de células y proteínas sanguíneas al sitio de la lesión. Estos cambios incluyen vasodilatación arteriolar, aumento de la permeabilidad vascular y congestión de los lechos capilares. Esto resulta en eritema y calor en el área afectada. Además, la microvasculatura se vuelve más permeable, lo que conduce a la extravasación de líquido rico en proteínas hacia los tejidos circundantes, causando estasis sanguínea. Durante la estasis, los leucocitos, especialmente los neutrófilos (PMNN), se acumulan en la superficie endotelial vascular en un proceso llamado marginación, preparándose para migrar a los tejidos intersticiales.

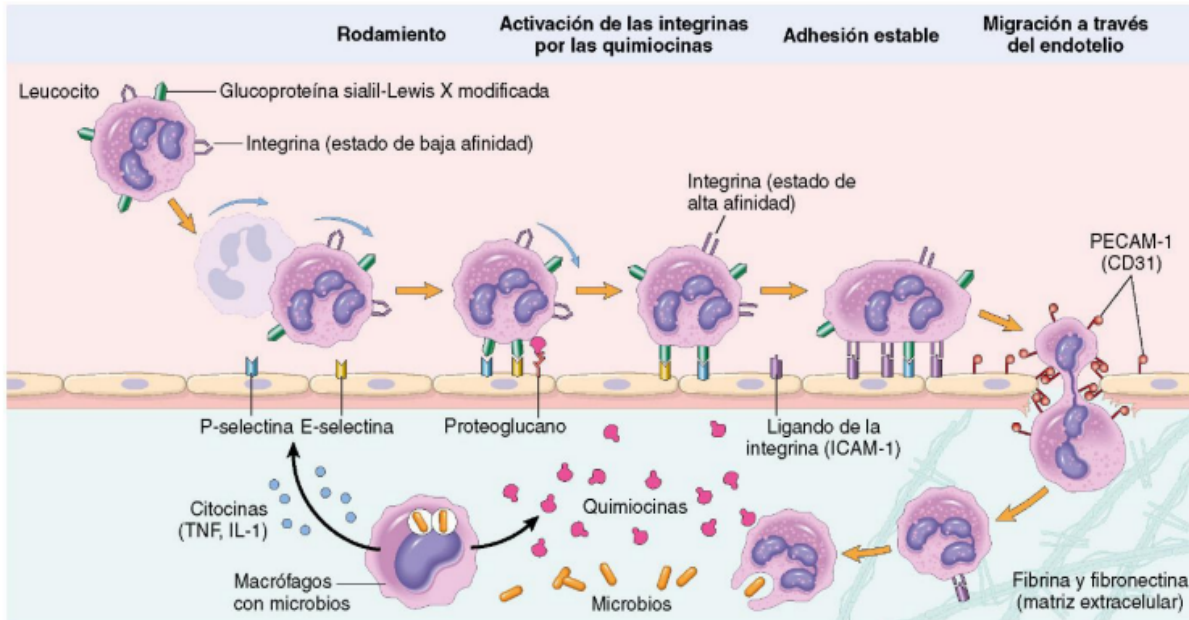
Reclutamiento de PMNN (Polimorfos Nucleares Neutrófilos) a los focos de inflamación

Los PMNN son reclutados desde la sangre hacia los tejidos extravasculares, donde pueden encontrarse patógenos infecciosos o tejidos lesionados, y se activan para llevar a cabo sus funciones.

El reclutamiento de PMNN es un proceso escalonado que involucra la unión laxa y el rodamiento sobre el endotelio (mediado por las selectinas), seguido por la unión firme al endotelio (mediada por las integrinas), y finalmente la migración a través de los espacios interendoteliales.

Diversas citocinas inducen la expresión de selectinas y ligandos de integrina en el endotelio (como el TNF, IL-1), aumentan la afinidad de las integrinas por sus ligandos (quimiocinas) y estimulan la migración dirigida de los leucocitos (también quimiocinas). Muchas de estas citocinas son secretadas por los macrófagos tisulares y otras células en respuesta a los patógenos o tejidos lesionados.

Mecanismos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos



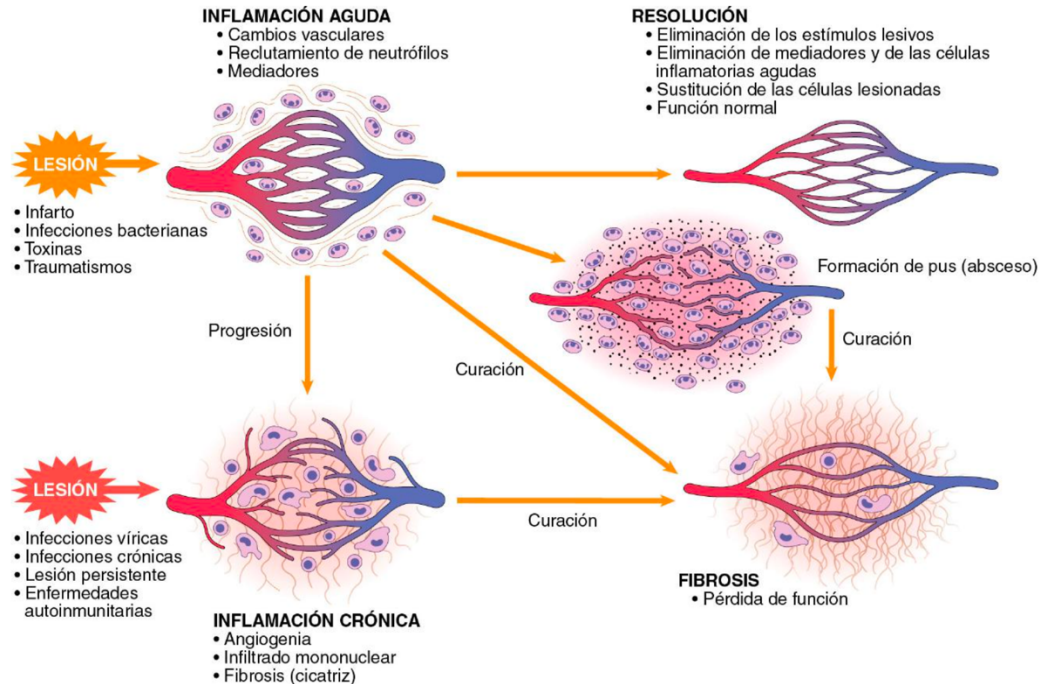
Mecanismos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos: los leucocitos (en la imagen se muestran neutrófilos) primero ruedan, luego se activan y se adhieren al endotelio, para, posteriormente, transmigrar a través del endotelio, atravesar la membrana basal y migrar hacia las sustancias quimiotácticas que se originan en la fuente de lesión. Distintas moléculas juegan papeles predominantes en los distintos pasos del proceso: las selectinas en el rodado, las quimiocinas (que se suelen presentar ligadas a los proteoglicanos) en la activación de los neutrófilos para aumentar la avidéz de las integrinas, las integrinas en la adhesión firme y cD31 (pecaM-1) en la transmigración. icaM-1, molécula de adhesión intercelular 1; il-1, interleucina 1; pecaM-1, molécula de adhesión entre las plaquetas y las células endoteliales 1; tnF, factor de necrosis tumoral.

Los PMNN inician su movimiento con un proceso de rodadura, seguido por su activación y adhesión al endotelio. Posteriormente, atraviesan el endotelio, modificando brevemente su estructura en un proceso llamado diapedesis, para finalmente migrar hacia las sustancias quimiotácticas que provienen de la fuente de lesión. En cada etapa, diferentes moléculas desempeñan roles específicos: las selectinas facilitan el rodado, las quimiocinas activan a los neutrófilos para aumentar la adhesión mediante las integrinas, estas últimas permiten la adhesión firme, y la molécula CD31 (PECAM-1) facilita la transmigración. Ejemplos de estas moléculas incluyen ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), IL-1 (interleucina 1), PECAM-1 (molécula de adhesión entre plaquetas y células endoteliales 1) y TNF (factor de necrosis tumoral).

La inflamación aguda puede evolucionar de tres formas principales:

1. **Resolución:** Después de una lesión limitada y breve, o cuando el tejido puede regenerarse, la respuesta inflamatoria disminuye gradualmente. Se limpian los restos celulares y se inicia el proceso de reparación, que implica la formación de nuevos vasos sanguíneos, la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno para restaurar la estructura y función del tejido.
2. **Inflamación crónica:** Puede seguir a la inflamación aguda si el agente causante no se elimina o si la lesión persiste. Dependiendo de la extensión y persistencia de la lesión inicial, la inflamación crónica puede resultar en recuperación completa o cicatrización.

3. **Cicatrización:** Ocurre después de una destrucción importante del tejido o cuando la inflamación afecta a tejidos que no pueden regenerarse, como en el caso de tejidos ocupados por tejido conjuntivo. Puede llevar a la formación de cicatrices o fibrosis, lo que puede afectar significativamente la función del órgano.



Resultado de la inflamación aguda: resolución, curación mediante cicatrización (fibrosis) o inflamación crónica

Secuencia de eventos en la inflamación aguda:

1. **Cambios vasculares:** Se caracterizan por un aumento del flujo sanguíneo debido a la dilatación de arteriolas y capilares, manifestándose como eritema y calor. El incremento de la permeabilidad vascular permite la extravasación de un exudado rico en proteínas hacia los tejidos, causando edema.
2. **Adhesión y migración de leucocitos:** Inicialmente, los leucocitos, principalmente neutrófilos (PMNN), se adhieren al endotelio mediante moléculas de adhesión y luego abandonan los vasos sanguíneos para migrar hacia los sitios de lesión, influenciados por agentes quimiotácticos.
3. **Fagocitosis y destrucción del agente agresor:** Una vez en el sitio de la lesión, los leucocitos realizan la fagocitosis, destruyendo y degradando al agente causante.
4. **Consecuencias:** Defectos en la función leucocitaria, ya sean genéticos o adquiridos, pueden predisponer a infecciones recurrentes. La inflamación aguda puede evolucionar hacia la resolución, donde se elimina el exudado y se restaura la arquitectura normal del tejido; hacia la inflamación crónica; o hacia la destrucción tisular extensa con formación de cicatrices.

La evolución de la inflamación aguda puede ser eliminación del estímulo nocivo, seguida de una reducción de la reacción y reparación del tejido lesionado o de daño persistente con inflamación crónica

La inflamación puede manifestarse de diferentes maneras:

1. **Inflamación serosa:** Caracterizada por la acumulación de un líquido acuoso, pobre en proteínas, derivado del plasma o de las secreciones celulares en cavidades como la pleural o peritoneal. Ejemplos incluyen ampollas cutáneas por quemaduras o infecciones virales, como Virus Herpes Simple.
2. **Inflamación fibrinosa:** Ocurre en lesiones más graves, con mayor permeabilidad vascular, resultando en la salida de moléculas más grandes como el fibrinógeno. Histológicamente, se observa acumulación de fibrina fuera de los vasos sanguíneos, especialmente en cubiertas de cavidades corporales como las meninges o pleura.
3. **Inflamación supurativa y abscesos:** Se caracterizan por la acumulación de pus, compuesto por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Los abscesos pueden formarse por la siembra de gérmenes piógenos en tejidos o como infecciones secundarias de focos necróticos, con tendencia a la cicatrización con el tiempo.
4. **Úlcera:** Defecto local en la superficie de un órgano o tejido, causado por la necrosis de células con desprendimiento de estas células necróticas e inflamatorias. Se forma cuando la necrosis del tejido y la inflamación secundaria afectan una superficie o están cerca de ella. Las úlceras suelen encontrarse en la mucosa de la boca, estómago, intestinos o tejidos subcutáneos de las extremidades inferiores en ancianos con problemas circulatorios. Un ejemplo destacado son las úlceras pépticas gástricas o duodenales, que presentan tanto inflamación aguda como crónica. Durante la fase aguda, hay infiltración intensa de PMNN y dilatación vascular en los bordes de la úlcera. Con el tiempo, los márgenes y la base de la úlcera cicatrizan, con acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

Principales mediadores de la inflamación derivados de células:

- **Aminas vasoactivas** como la histamina y la serotonina: Provocan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

Los macrófagos tisulares, mastocitos, células endoteliales y leucocitos producen varios mediadores de la inflamación, incluyendo aminas vasoactivas como la histamina y la serotonina. La histamina se libera principalmente de los mastocitos en respuesta a diversos estímulos, provocando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La serotonina, presente en plaquetas, induce vasoconstricción durante la coagulación y es producida también por algunas neuronas y células intestinales.

- **Metabolitos del ácido araquidónico**, como las prostaglandinas y leucotrienos: Estos compuestos están implicados en reacciones vasculares, quimiotaxis de leucocitos y otras respuestas inflamatorias.
- **Citocinas:** Proteínas producidas por diversos tipos celulares que tienen efectos a corto plazo, especialmente en el reclutamiento y migración de leucocitos. Entre las citocinas más importantes en la inflamación aguda se encuentran el TNF, la IL-1, la IL-6 y las quimiocinas.

Las citocinas son polipéptidos que actúan como mediadores en la inflamación e inmunidad. Diferentes tipos intervienen en respuestas inmunitarias tempranas y tardías, estimulando la producción de leucocitos y regulando la comunicación entre células. Destacan el TNF, IL-1, IL-6 y quimiocinas en la inflamación aguda, mientras que el IFN- γ y la IL-12 son relevantes

en la crónica. Además, IL-17, producida por linfocitos T, influye en el reclutamiento de neutrófilos y defensa ante infecciones. TNF e IL-1, elaborados por macrófagos y otras células, activan el endotelio, promoviendo la adhesión de leucocitos y la producción de otras citocinas. Pueden entrar en la circulación, causando reacciones sistémicas asociadas a enfermedades infecciosas. Las quimiocinas, proteínas que actúan como agentes quimiotácticos para leucocitos, reclutan estas células a focos inflamatorios y regulan su organización en tejidos linfoides.

- **Especies reactivas de oxígeno (ERO):** Estas participan en la destrucción microbiana y la lesión tisular.
- **Óxido nítrico (NO):** Destaca por sus efectos en la vasodilatación y la destrucción microbiana.
- **Enzimas lisosomales:** Contribuyen a la destrucción microbiana y la lesión tisular.

La vía del complemento desempeña un papel crucial en la inflamación aguda, contribuyendo a diversos procesos:

- **Efectos vasculares:** Los productos del complemento como C3a y C5a aumentan la permeabilidad vascular y causan vasodilatación al inducir la liberación de histamina. Además, C5a activa la vía de metabolismo del ácido araquidónico en los neutrófilos y macrófagos, aumentando la liberación de mediadores inflamatorios.
- **Activación, adhesión y quimiotaxis de los leucocitos:** C5a y en menor medida C3a y C4a activan los leucocitos (especialmente PMNN), promoviendo su adhesión al endotelio y actuando como potentes factores quimiotácticos para diversos tipos de leucocitos.
- **Fagocitosis:** Los productos del complemento como C3b actúan como opsoninas, aumentando la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos al unirse a superficies microbianas.
- **Complejo de ataque a membrana (MAC):** Formado por C5b, C6, C7, C8, destruye algunas bacterias de forma directa, mediante la creación de poros que alteran el equilibrio osmótico.

La activación del complemento está estrictamente controlada por proteínas reguladoras para proteger a las células normales de daños indebidos.

Resumen Mediadores de la inflamación derivados de las proteínas plasmáticas:

- **Proteínas del complemento:** La activación del sistema del complemento por microbios o anticuerpos genera productos que influyen en la quimiotaxis de leucocitos, opsonización, fagocitosis y destrucción celular.
- **Proteínas de la coagulación:** El factor XII activado estimula las cascadas de la coagulación, las cininas y el complemento, además de activar el sistema fibrinolítico.
- **Cininas:** Producidas por la degradación proteolítica de precursores, tienen efectos en las reacciones vasculares y el dolor.

Inflamación Crónica

La inflamación crónica, que puede durar semanas o años, se caracteriza por inflamación mantenida, lesión tisular y cicatrización, usualmente con fibrosis. Se distingue de la inflamación aguda por una infiltración de células mononucleares, destrucción tisular y reparación. Puede surgir cuando la respuesta aguda no se resuelve, como en el caso de úlceras pépticas recurrentes, o puede ser el resultado de infecciones persistentes, enfermedades autoinmunes, exposición a agentes tóxicos o procesos neurodegenerativos. Estas enfermedades pueden presentar una combinación de inflamación aguda y crónica y suelen ser crónicas e intratables debido a la imposibilidad de eliminar los estímulos iniciales.

Características de la inflamación crónica:

- Es una respuesta prolongada del cuerpo ante un estímulo persistente.
- Puede ser causada por microbios resistentes a la eliminación, respuestas inmunitarias contra antígenos propios o ambientales, y ciertas sustancias tóxicas como la sílice. Es la base de muchas enfermedades importantes.
- Se caracteriza por inflamación persistente, daño tisular, intentos de reparación con formación de cicatrices y una respuesta inmunitaria activa.
- El infiltrado celular está compuesto principalmente por macrófagos activados, linfocitos y células plasmáticas, a menudo acompañado de fibrosis.
- La mediación de esta inflamación se realiza a través de citocinas producidas por los macrófagos y linfocitos, especialmente los linfocitos T, lo que resulta en una respuesta inflamatoria prolongada y amplificada, facilitada por las interacciones bidireccionales entre estas células.

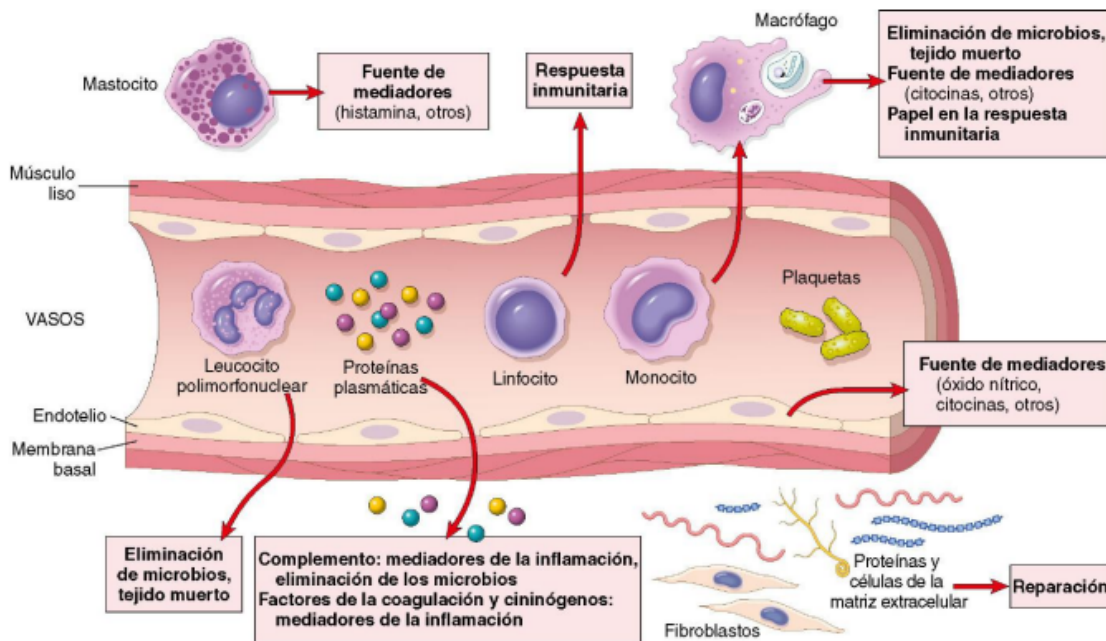
La inflamación crónica implica una combinación de inflamación prolongada, destrucción tisular y fibrosis, que involucra diversas poblaciones celulares y mediadores. Los macrófagos son las células predominantes en esta respuesta. Los macrófagos realizan funciones clave en la defensa del huésped y la respuesta inflamatoria, incluyendo la eliminación de microbios y tejidos muertos, la iniciación de procesos de reparación y la secreción de mediadores inflamatorios. Además, presentan antígenos a los linfocitos T, lo que contribuye a la regulación de la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos, fundamentales en la inflamación, responden a diversos estímulos tanto en infecciones como en inflamación no inmunitaria, y juegan un papel destacado en enfermedades autoinmunitarias y crónicas. Su activación forma parte de la respuesta inmunitaria adaptativa, donde los linfocitos B y T migran hacia los focos inflamatorios usando moléculas de adhesión y quimiocinas. Los linfocitos T CD4⁺ secretan citocinas que inducen inflamación, como el IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13 e IL-17, que desencadenan distintos tipos de reacciones inflamatorias. Estos subtipos de linfocitos participan en defensas contra microbios, enfermedades autoinmunitarias y alergias. Además, interactúan con los macrófagos, estimulándose mutuamente y manteniendo la inflamación crónica.

Los linfocitos T CD4⁺ son capaces de estimular a linfocitos T CD8⁺ (que eliminan células propias con alteraciones) y a Linfocitos B (que se diferencian a plasmocitos y que producen anticuerpos).

FIGURAS (EXTRAIDAS DE LIBRO ROBBINS, CAPÍTULO 2)

1. Componentes de las respuestas inflamatorias agudas y crónicas, y sus principales funciones. En este capítulo se describe la implicación de estas células y sus moléculas en la inflamación



2. Principales mediadores de la inflamación

Tabla 2-5 Acciones de los principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuente(s)	Acciones
Elaborado por células		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasoconstricción
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia, adhesión y activación leucocítica
Factor activador de las plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión leucocítica, quimiotaxia, desgranulación, estallido oxidativo
Especies reactivas del oxígeno	Leucocitos	Destrucción de los microbios, lesión tisular
Óxido nítrico	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular; destrucción de los microbios
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	<i>Local:</i> activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión) <i>Sistémica:</i> fiebre, alteraciones metabólicas, hipotensión (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxia, activación de los leucocitos
Derivados de proteínas plasmáticas		
Complemento	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxia y activación de leucocitos, destrucción directa de diana (MAC), vasodilatación (estimulación de los mastocitos)
Cininas	Plasma (producidas en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasas activadas durante la coagulación	Plasma (producidas en el hígado)	Activación endotelial, reclutamiento de leucocitos

IL, interleucina; MAC, complejo de ataque de la membrana; TNF, factor de necrosis tumoral.