



2030
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

IZTACALA — U. N. A. M.

CARRERA DE CIRUJANO DENTISTA

**IMPORTANCIA Y ANALISIS DEL PROCESO
INFLAMATORIO**

ROSALIA MONTIEL RUIZ

San Juan Iztacala, México

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- I.- Historia
- II.- Algunos conceptos sobre inflamacion
 - 2.1 Historia del quinto signo
- III.- Eventos vasculares
 - 3.1 Cambio en el flujo y calibre vascular
 - 3.2 Cambio en la permeabilidad vascular
 - 3.2.1 Lesión vascular directa e indirecta
 - 3.2.2 Ultraestructura de la secreción vascular:
Destrucción endotelial; Formación de esp
acios por la apertura rápida de la unión
endotelial; Secreción transcelular; trans
porte activo incrementado; Otras posibles
fuentes de exudado inflamatorio.
 - 3.2.3 Patrones funcionales de la secreción vascu
lar.
 - 3.2.4 Secreción inmediata transitoria
 - 3.2.5 Secreción inmediata prolongada
 - 3.2.6 Secreción retardada prolongada
- IV.- Eventos celulares (infiltración leucocítica)
 - 4.1 Ataque leucocítico
 - 4.2 Migración leucocítica
 - 4.3 Tiempo apropiado de la infiltración leucocí
tica y tipo de células participantes.
 - 4.4 Quimiotaxis
 - 4.5 Fagocitosis
 - 4.5.1 Fase de enlace de la fagocitosis
 - 4.5.2 Fase de ingestión de la fagocitosis
 - 4.5.3 Procesos que conducen a la descomposición
de partículas dentro de la vacuola fagocítica.

4.6 Defectos de la función leucocítica

4.6.1 Neutropenia

4.6.2 Desórdenes de fagocitosis: Ataque defectuoso: Ingestión disminuida; Pérdida de granulocitos deterioradas.

4.6.3 Desórdenes de migración y quimiotaxis: La función motora leucocítica: Deficiencias de factores quimiotácticos.

4.6.4 Desórdenes del mecanismo microbiológico.

V.- Efectos Sistémicos

5.1 Fiebre

5.2 Leucocitosis

VI.- Mediadores

6.1 Sistema Endócrino

6.2 Factores liberados del plasma

6.3 Sistema complementario: Permeabilidad vascular aumentada: Atracción quimiotáctica de leucocitos: Otros efectos.

6.4 Sistema de coagulación

6.5 Interacciones entre los derivados del plasma

6.6 Mediadores productores del sistema de la red tisular

6.6.1 Edema Angioneurótico Hereditario

6.7 Factores liberados de los tejidos

6.7.1 Lípidos ácidos; Substancias de acción lenta: Acción de Anafilaxia; Prostaglandinas; Componentes lisosómicos; Proteínas catiónicas; Proteasas ácidas; Proteasas neutras; Productos linfocíticos; Factor inhibitorio de la migración; Factores quimiotácticos; Linfotoxinas; Factores reactivos de la piel

6.7.3 Factor Mitogénético; Otros mediadores derivados del tejido.

VII.- El papel que desempeñan los mediadores responsables de la inflamación

VIII.- Conclusiones.

Bibliografía.

HISTORIA

Dentro de la historia de la inflamación podemos remontarnos hasta tiempos muy antiguos, ya que al hablar de este término podemos irnos hasta los orígenes de la medicina. Encontramos indicios de los diferentes términos con que se referían a la inflamación en casi todas las grandes culturas del pasado, como en las escrituras cuneiformes de Mesopotamia, donde muchos términos médicos pueden ser traducidos: inflamado o inflamación; una por ejemplo significa "la cosa caliente" y es utilizada en un contexto que sugiere otro tipo de calor local (inflamación o fiebre). Otra palabra que significa inflamado se derivó del verbo napahu, "golpear", así, un dedo inflamado debió haberse llamado "dedo golpeado". Esta peculiar expresión se vuelve lógica si nos detenemos a considerar que el fuego, en aquellos días se hacía mediante el giro de una vara contra otra: un proceso que implicaba el soplar mucho para encender las primeras chispas hasta lograr una flama.

En el antiguo Egipto de nuevo encontramos varias palabras que pueden ser traducidas como inflamación. Cuando estas palabras se encuentran escritas en los jeroglíficos originales, su significado se vuelve obvio, estas palabras están seguidas por jeroglíficos llamados determinativos. Este signo no era pronunciado y sirvió para comunicar la idea general de la palabra precedente. Como beref y shemet, hay un bracero flameante, simboliza la acepción "cosa caliente".

El término griego para la inflamación era phlegmone "la cosa ardiente" (phlov=flama). Los estudiantes

de medicina de la antigüedad debieron haberse preguntado, esta condición ardiente podría provenir de phlegm, el humor frío y húmedo (por lo tanto se tiene el término phlegmatie). La contradicción no fue explicada aún en los tiempos antiguos.

Dentro de la historia de la inflamación un punto de importancia por tratarse, es el origen del quinto signo , el cual no se encontraba mencionado por Galeno como sostiene la tradición. Fue L. Rother ⁽¹⁴⁾ quien primeramente indicó que Galeno nunca adiciono el quinto signo; claro que hubiera tenido que estar contra la corriente para hacerlo, por que era tan griego de corazón que tenía poco tiempo para ocuparse de un autor romano, sin mencionar que este escribió en la lengua del latín vulgar. A través de sus monumentales escritos, nunca menciona, ni critica a Celsus. Se cree que Virchow en su Patología Celular (1858) ^(13,15) fue el que empezó a nombrar el término. Los conceptos de Virchow iban en camino de ser aceptados como conocimientos puros, como verdades permanentes. Así que se olvidó temporalmente de la observación que era el tiempo ideal para introducir un quinto signo cardinal de acuerdo a las escuelas modernas. Tomo solo unos cuantos años para que el quinto signo se convirtiera en el concepto estándar en los libros de Patología; otros años después se convirtió inexplicablemente en una verdadera afirmación ancestral. Esta historia es también un excelente ejemplo para demostrar como las leyendas médicas aparecen y como los libros de texto las llevan de generación en generación.

ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE INFLAMACION

El concepto de inflamación y algunos de sus términos colaterales, como aguda y crónica, han sido transmitidos desde la antigüedad y traen consigo, una idea muy vaga e imprecisa de lo que realmente significa.

Por lo tanto creo conveniente definir lo mas ampliamente posible algunos de ellos.

La mayoría de las definiciones dadas por patólogos coinciden en que la inflamación representa una respuesta del tejido vivo a una lesión local; esto guía a la acumulación local de células y fluidos sanguíneos; y que todo el proceso nos muestre una amplia perspectiva de evolución. Siendo esta el primer paso de la defensa contra invasores microscópicos.

Otro de los términos confundidos con frecuencia son los de inflamación y lesión; como lesión entenderemos los cambios pasivos que inducen agentes nocivos. Estos cambios pueden afectar a las células, los líquidos extracelulares o ambos; del area de lesión aparecen signos, químicos y probablemente físicos, y que llamaremos aquí reacción inflamatoria.

Los términos agudo y crónico, que se aplican a las alteraciones en general y a la inflamación en particular han sobrevivido bien hasta la actualidad. Es fácil usarlos independientemente especialmente en contextos clínicos pero más difícil definir su significado en términos de la ciencia biológica moderna.

Sobre este concepto existen en la actualidad dos diferentes opiniones. Algunos patólogos^(17,18) la mayoría, creen firmemente que la inflamación crónica y aguda repre

7
sentan dos aspectos distintos de la reacción inflamatoria; otros dicen que la inflamación es como una entidad única, la cual no puede dividirse en base al curso de su evolución.

Lo que se puede deducir es que la terminología ha hachado raíces en la biología e histología y sus hechos, y por lo tanto debe retenerse; y se usara, sin embargo se analizaran algunos calificativos.

Es obvio que las reacciones locales de todos los ti-pos de lesión inducen una respuesta inmediata aguda, la cual es básicamente la misma no importando el agente; esta respuesta inmediata esta liberada por una variedad de mediadores químicos, que pueden aparecer dentro de los tejidos en cuestión de segundos y que actuan primeramente - en la microcirculación, con dos efectos principales: a) exudado de fluido y b) exudado de leucocitos y células de la sangre, primeramente leucocitos polimorfonucleares.

Esto es en esencia un esteriotype de respuesta no específica. Es un muy bien formado plan de defensa, con multiples reacciones que guian a efectos similares, no im - porta la causa.

Si seguimos examinando los focos típicos de la inflamación crónica, como por ejemplo los causantes de tubercu - losis, notaremos que en primer lugar se acumulan las células mononucleares. Se ha visto que algunos de los aspec - tos histológicos se infiltran de una manera completamente incierta; algunas células son específicamente informadas y programadas, como los linfocitos y células plasmáticas (macrofaeos solamente tienden a retener una función no especializada). Estemos por lo tanto, tratando con una e - norme respuesta específica.

Por lo que podemos deducir que es verdaderamente propio llamar aguda y crónica a las fases de la inflamación aún y cuando estos términos no nos llevan por sí mismos a la implicación biológica que considere su especificidad.

Todo lo que se ha dicho, y los siguientes calificativos son de suma importancia para recordarlos:

1.- La respuesta aguda, como se definió anteriormente, puede ser considerada como un mecanismo inmunológico pero su principal característica es que puede ser activa por cualquier agente patológico. Esto se ha mantenido con su evolucionario papel de defensa generalizada.

2.- Aunque la respuesta aguda es básicamente un estereotipo, no debe ser interpretada con absoluta invariabilidad, una visión al grado de modulación dependiendo directamente del agente lesivo puede ser esperada.

3.- La forma crónica representada en la mayoría de los casos una respuesta inmunológica, por ejemplo: una respuesta antigénica; en estos casos los linfocitos y las células plasmáticas predominan. Cuando el irritante es un antígeno, así como una sustancia extraña al cuerpo, los macrófagos predominan (con o sin células gigantes).

4.- Una respuesta aguda no necesariamente evoluciona a una respuesta crónica típica, con un complemento total de todos los tipos de células mononucleares. Un ejemplo típico es la alergia urticariosa; aquí la respuesta aguda se desencadena sin ninguna consecuencia crónica, excepto por unos cuantos macrófagos que se requieren para limpiar los desechos del exudado celular.

Una respuesta natural, es que las células plasmáticas no pertenecen al curso normal de sanar la herida séptica - mente⁽²⁰⁾. La razón es que el desafío antigénico es mínimo y la mayoría de los mononucleares responden y es tarea de fagocitosis removedora por macrófagos.

5.- El concepto de leucocitos polimorfonucleares - llevan el mensaje de inflamación aguda, considerando que las células morfonucleares, significan inflamación crónica.

6.- Es preferible hablar de respuestas agudas y crónicas, como fases, por que la última palabra implica una secuencia obligatoria, excluyendo una transferencia.

7.- La terminología de la respuesta inmunológica incluye inmediata y mediata. El tipo inmediato de respuesta inmunológica (aunque los antígenos sean muy específicos por si mismos) se libera la rutina, una respuesta inesperada inflamatoria; la respuesta tardía esta basada en la especificidad, el infiltrado celular crónico inflamatorio.

8.- Las infecciones virales contribuyen a las respuestas crónicas. En muchas de estas las células de la inflamación no son atraídas por los virus, sin embargo en otros casos las células infectadas por el virus ha sido demostrado que producen agentes quimiotácticos para - neutrófilos y macrófagos⁽²¹⁾, el virus induce a la necrosis y pueden tener un efecto similar.

Las células gigantes características de la inflamación crónica pueden formar agudización, en cuestión de horas por el proceso de fusión celular,⁽²²⁾ así como en la

rubéola, y pueden ser epiteliales así como mesenquimatosas. Además el infiltrado linfocítico puede desarrollarse tan rápidamente como para competir con la clásica respuesta aguda. En un estudio efectuado⁽²³⁾ en el cual se produce una gastroenteritis viral aguda en humanos voluntarios, se encontró que la linfopenia periférica estuvo paralizada por un pesado infiltrado linfocítico de la mucosa yeyunal. Este infiltrado se desarrolló en 48 horas de la administración oral de la inoculación; esto fue interpretado como una redistribución de la población linfocítica^(24, 25) y puede ser una característica común de infección viral aguda, acompañada de linfopenia transitoria, o sea que ahí existe infiltrado linfocítico que desarrolla agudización, si tomamos como evento agudo el proceso que se desarrolló en 48 horas.

9.- Si comparamos el uso clínico e histológico de los términos agudo y crónico inflamatorio, se puede observar que los eventos histológicos se evolucionan más rápido que el cuadro clínico.

Un infiltrado agudo denso puede presentarse histológicamente antes de la aparición de los síntomas clínicos; y después de 4 ó 5 días el brote puede parecer extremadamente agudo, mientras que por el momento histológicamente incluye ya un componente crónico mayor.

EVENTOS VASCULARES

Los cambios vasculares que se llevan a cabo en el proceso inflamatorio no han sido esclarecidos totalmente. Lo que se puede concluir después de gran tiempo de investigaciones esta expresado en lo que conocemos como "triple respuesta de Lewis".

Si se frota energicamente la piel con un instrumento romo, en aproximadamente un minuto aparece una línea roja mate que corresponde a la línea de compresión. En breve, un halo rojo brillante o eritema rodea al sitio de frotamiento, lo cual va seguido de la aparición de ronchas edematosas siguiendo la línea del daño original. Lewis postulo que se libera alguna substancia química, como la histamina que producía la marca roja original al causar dilatación vascular. Se sugirió que el eritema circundante era neurógeno, posiblemente mediado por inhibición refleja de impulsos vasoconstrictores en la zona local. La roncha se atribuyo a la acción más lenta de la histamina. De esta manera se introdujo la teoría de mediadores químicos como la vía común de todos los estímulos lesivos.

Para observar estos eventos vasculares hay que tomar en cuenta muchos factores, tales como la gran variedad de agentes capaces de producir la reacción inflamatoria, la secuencia ordenada de los eventos que la constituyen, la influencia recíproca de algunos fenómenos y la independencia aparente de otros.

En la triple respuesta de Lewis podemos observar 2 fases de vasodilatación; el enrojecimiento del area irritada y la aparición de una zona vecina de eritema. Estas corresponden a dos fenómenos microscópicos distintos debiéndose la línea roja a la dilatación capilar y venular, no tiene relación con el sistema nervioso. El eritema es el resultado de la dilatación arteriolar dependiendo de la integridad de las estructuras nerviosas locales.

Por medio de investigaciones⁽²⁶⁾ se demostro que en la piel denervada por más de seis dias ya no se observa el eritema, mientras que la línea roja continua apareciendo cada vez que se irrita la piel, pero si la prueba se hace en piel denervada antes que las fibras distales a la sección hayan degenerado, el eritema si se presenta. Esto demuestra que en estas fases de la triple respuesta - hay un mecanismo reflejo que no requiere los centros nerviosos para actuar; este mecanismo es el reflejo de axón. Los nervios sensoriales llevan el estímulo desde el sitio irritado hasta la bifurcación de la fibra nerviosa y de ahí es conducido antidrómicamente hasta la arteriola periférica, en donde produce vasodilatación.

Otra explicación de la vasodilatación del area lesionada es que la lesión libera una substancia capaz de producir las alteraciones vasculares y esta no puede ser eliminada mientras la circulación este detenida, abandonando los tejidos lesionados a través de los vasos en cuanto queda restablecida la circulación⁽²⁶⁾. Lewis sugirio que en los tejidos se libera histamina o una substancia muy semejante la substancia H. Ultimamente se ha pensado que la liberación local o activación de varios peptidos

vasoactivos explicaría la dilatación arteriolar prolongada y otros fenómenos vasculares. Se necesita una concentración mayor para aumentar la permeabilidad que para producir una vasodilatación de modo que es posible que el aumento en permeabilidad constituya una fase mas avanzada de una reacción cuyos estadios iniciales corresponden a la vasodilatación.

Cambios en el flujo circulatorio

La mayor velocidad del flujo sanguíneo es debida a la vasodilatación arteriolar. Existen otros dos cambios que requieren análisis y son la redistribución del flujo sanguíneo dentro de los vasos finos y la lentitud circulatoria que sobreviene después de la aceleración inicial, y que puede terminar en el paro completo de la corriente circulatoria. Sabemos que en los vasos finos normales se reconocen dos zonas distintas de flujo, el axial y la marginal, que se invierten durante la inflamación. Se ha demostrado que los elementos más pesados circulan siempre en el centro y si bien normalmente los leucocitos son mayores que los globulos rojos, al iniciarse el proceso inflamatorio los eritrocitos se adhieren unos a otros formando pilas que sobrepasan en tamaño a los leucocitos y los desplazan a la periferia.

Poco después de la lesión se desarrolla estasis sanguinea en los vasos vecinos, los globulos rojos forman rouleaux, se pegan al endotelio y constituyen una masa que crece progresivamente y va ocluyendo la luz del vaso. Este fenómeno se puede explicar con el hecho que la permeabilidad vascular aumentada facilita el paso de líquidos al espacio intersticial con el consecuente aumento en la viscosidad del contenido intravascular. Esta eleva

ción en la viscosidad no es directamente proporcional a la cantidad de líquido perdido, sino que aumenta cada vez más conforme volúmenes iguales de líquido abandonan el vaso.

La mayor viscosidad se opone a la acción de bombeo del corazón, aumentando la resistencia periférica; además, es posible que el endotelio dañado presente una mayor resistencia al flujo sanguíneo, y el aumento en la presión tisular extravascular debido a la presencia del exudado, limitara todavía más la capacidad de perfusión sanguínea en los vasos dilatados. Algunas observaciones sugieren que puede existir otros factores involucrados en la estasis y formación de trombos en los vasos finos durante la inflamación aguda. Se ha observado que los vasos paralizados inmediatamente después de la lesión dejan escapar muy escaso colorante adherido a las proteínas plasmáticas; estos vasos son los directamente afectados por la lesión, de modo que es posible que el agente causal haya alterado profundamente la pared vascular. No se encuentra relación temporal entre las estasis y el aumento de la permeabilidad, especialmente en casos que dejan salir gran cantidad de colorantes absorbidos a las proteínas, ya que algunos muestran estasis dos o tres horas después de la lesión y otros continúan revelando salida de colorantes y permanecen sin estasis por cuatro a ocho horas más. Si la pérdida de líquido fuera la única o la más importante razón para el desarrollo simultáneo de este fenómeno en todos los vasos afectados de la misma manera y al mismo grado y esto no ocurre; por tanto se puede concluir que el aumento de la permeabilidad vascular no es el único factor que determina la estasis sanguínea.

La idea de que la pared vascular funciona como una inerte y semipermeable, cuando menos en relación con el intercambio de líquidos y electrolitos en los tejidos, - fue expresado por Starling⁽²⁹⁾ como una hipótesis que junto con otros creía que las células endoteliales poseían actividades secretoras, lo que interesa es que normalmente las paredes de la porción terminal del aparato circulatorio son libremente permeables al agua y a los electrolitos y solo dejan escapar cantidades mínimas de proteínas. Por lo tanto un aumento en la permeabilidad vascular significa un aumento en la permeabilidad a las proteínas - del plasma, pueden salir de los vasos a través del citoplasma de las células endoteliales o a través del cemento intercelular. Cuando los vasos finos aumentan su permeabilidad a las proteínas, las moléculas abandonan la luz de los vasos a tal velocidad y por un periodo tan largo que parecería imposible que ninguna célula, por más ampliamente especializada que fuera, sobreviviría esta dramática transformación de su medio interno; además, este intercambio de líquidos y electrolitos durante la normalidad, y el paso de proteínas durante la inflamación, se lleva a cabo a través de los espacios interendoteliales.

Un análisis⁽³⁰⁾ del paso de las moléculas a través de la pared vascular, en el que se concluye que las proteínas abandonan los vasos finos a través de canales llenos de agua presentes en la pared de los vasos, y que estos canales no constituyen más del 0.2% de la superficie capilar. Además los canales son de diámetro uniforme y se pueden encontrar en la unión de las células endoteliales fácilmente.

El tamaño de los poros es mayor que el tamaño molecular de las proteínas, y sin embargo estas substancias son filtradas muy lentamente, esto puede explicarse por el concepto de difusión restringida; este concepto se refiere a una serie de factores limitantes del libre paso de proteínas a los tejidos tales como la tensión viscosa entre la molécula protéica y las paredes del canal, y la inhibición estérica, que significa que las proteínas moleculares pasaran a través de los poros si no toca antes en los margenes del canal.

El aumento en la permeabilidad del vaso se debería a la desaparición de los factores que determinan la difusión restringida; por ejemplo, la apertura de nuevos canales o alteraciones en la carga a nivel de los poros. En procesos inflamatorios leves, el aumento en la permeabilidad vascular ocurre no en los capilares sino a nivel de las vénulas. La diferencia entre estos dos segmentos de la porción terminal del árbol circulatorio se aprecia por que la pared de la vénula tiene grado mayor de complejidad en su estructura que el capilar normal. El aumento de permeabilidad vascular producido por la histamina y la serotonina se debe a la aparición de huecos o separaciones a nivel de las uniones intercelulares endoteliales de las vénulas: Se ha observado que poco tiempo después de la aplicación de histamina o serotonina aparecen areas localizadas de separación en los sitios en donde se reúnen 3 ó más células endoteliales de vénulas, y que a través de estos huecos sale no solo plasma sino plaquetas y quilomicrones. Esto ha sido comprobado en estudios sobre inflamación como el fenómeno de Arthus y otros agentes físicos.

Por lo tanto se hace caso de las modificaciones anatómicas que acompañan al cambio en la permeabilidad de los vasos durante el proceso inflamatorio no debe hablarse ya de aumento en la permeabilidad capilar, sino aumento en la permeabilidad venular.

El transporte de agua o de plasma a través del citoplasma de las células endoteliales podría llevarse a cabo por medio del proceso de la pinocitosis; este también ha sido señalado como uno de los mecanismos que explicarían el aumento en la permeabilidad vascular durante el proceso inflamatorio. En algunos casos se ha observado mayor número de vesículas pinocíticas en las células endoteliales de capilares durante la inflamación, la magnitud del fenómeno no alcanza a explicar la cantidad de líquido que se acumula en los espacios intersticiales durante las primeras fases del proceso. Algunos procesos inflamatorios y especialmente aquellos que tienen una base alérgica, la velocidad con que los tejidos intersticiales se infiltran de edema sobrepasa mucho la cantidad de líquido que pudiera atravesar las células en forma de vesículas. Por lo tanto, aunque el transporte de líquidos a través del citoplasma por medio de la pinocitosis podría desempeñar cierto papel en el edema inflamatorio, lo más probable es que sea de importancia secundaria y que la mayor parte del líquido salga a través de las aperturas descritas entre las células endoteliales.

El estímulo que produce el aumento en la permeabilidad vascular en la inflamación se ha postulado como de naturaleza humoral. Esa idea implica que la lesión liberadora o activa sustancias endógenas que serían las responsables de los cambios en la pared vascular. Este tipo de mecanismo no explica solo el aumento en la permeabili

dad vascular, sino que además muchos de los demás fenómenos que constituyen el proceso inflamatorio también se consideran mediados por factores humorales. De este modo la inflamación sería un problema de autofarmacología, y la influencia del agente causal exógeno sería subsidia -
ria, una especie de mecanismo de iniciación.

EVENTOS VASCULARES

1.- Ataque leucocítico

El ataque leucocítico es uno de los primeros pasos del proceso inflamatorio y para que este se inicie tendrá que haber cambiado el flujo circulatorio y por lo tanto la presión hidrostática intercapilar. También tendrá que haber aumentado la adhesividad de los leucocitos de la pared endotelial, y habrá debilidad de las células endoteliales que permitieran la salida de los elementos formes. Estando presentes estos fenómenos los leucocitos se adhieren al endotelio, se deslizan por el durante un trecho pequeño, para después iniciar los movimientos que finalmente lo depositan fuera del vaso. Al hacer esto - los leucocitos parecen pavimentar las superficies endoteliales de los microvasos lesionados. También pueden adherirse plaquetas y eritrocitos, pero al ocurrir lo anterior suele formarse un coágulo que ocluye por completo el vaso. Esta disposición en capa de leucocitos puede observarse en vasos con sangre que fluye activamente en la columna central. Se cree que este mecanismo se lleva a cabo al perderse el líquido y aumentar la viscosidad de la sangre, disminuye la rapidez del flujo sanguíneo y - hay conglomeración consiguiente de células en pilas, que a veces se llama aglutinación intravascular.

También se cree que al haber distensión de la pared vascular produciera cambios en el revestimiento vascular que resultarían en una mayor adhesividad de las células endoteliales ⁽³¹⁾, la observación directa del tejido vivo durante la inflamación aguda ha demostrado que la adherencia leucocitaria frecuentemente ocurre en vasos sin

umento de calibre, o en aquellos que se encuentren contraídos.

Otra de las hipótesis es que las alteraciones en las cargas eléctricas de la superficie son responsables de la adherencia de los leucocitos pero esto es puramente especulativo en vista de que no se han hecho mediciones directas que apoyen tal hipótesis,^(31,32) la demostración de que el endotelio aórtico cambia de electronegativo a electropositivo después de la lesión muestra que este cambio es inmediato, mientras que la adhesión de leucocitos es aparente 10 a 15 minutos de la lesión. Algunos investigadores piensan que el mecanismo de la coagulación sanguínea se encontraba involucrado en la adhesión de los leucocitos al endotelio; esto fue sugerido cuando se observó la aparición de un precipitado gelatinoso intravascular que aparecía inpatible, una adhesividad aumentada tanto al endotelio como a los elementos celulares de la sangre. Estudios mas recientes han demostrado que la activación de la fibrinolisina in vivo por la estreptocinasa no impide la adherencia de los globulos blancos; además, después de varios intentos el fibrinogeno circulante se eliminó por inyecciones de tromboplastina, estreptocinasa y trombina y en tales condiciones se siguió observando el mismo grado de adherencia de los leucocitos; estos resultados indican que la fibrina aparentemente no esta relacionada con el aumento de la adhesividad de leucocitos y células endoteliales.

Los leucocitos voluminosos, que por lo regular tendrían sitio central en la corriente de movimiento rápido, son desplazados por los conglomerados mayores de eritrocitos. Esta adhesividad de los leucocitos aparecen ini -

cialmente en las vénulas, pero pronto se torna patente en los capilares.

Se postula que el primer cambio debe ser alteración en las células endoteliales producidas por la lesión que quizá sera mediada por algunas de las sustancias químicas vasoactivas.⁽³¹⁾ En muchas ocasiones se ha observado - que los leucocitos tienden a adherirse a la superficie en dotelial más cercana al sitio de lesión. Por lo anterior se cree que tal vez la adhesividad se deba algún cambio en la pared vascular. Se habla también de la conocida co mo, "peluza" endocapilar o tunica extraña que pudiera ser útil para producir la adhesividad. Cabe suponer que esta substancia experimente alguna modificación química que la torne pegajosa, pero esto solo es una hipótesis.⁽³³⁾

2.- Migración leucocítica.

Después de que los leucocitos iniciaron su ataque a dhirriendose a la pared vascular estos tienden a emigrar por un fenómeno de fluir entre las células endoteliales. Poco después por una vía desconocida, escapan a la barrera de membrana basal y llegan a los espacios tisulares. La manera en que escapan de la barrera de la membrana no esta aún muy esclarecida, no se sabe realmente si es un transporte activo o pasivo el que utiliza el leucocito. En relación con las fuerzas que producen el paso de los leucocitos a través de la pared vascular, se acepta, en general, que se trata de un fenómeno amiboideo activo y, en realidad una vez que han salido del vaso, los granulocitos pueden seguir moviendose incluso con gran rapidez.⁽³⁴⁾ Se ha visto que de cuando en cuando algunos eritrocitos pueden pasar por la pared vascular detras del leucocito que previamente la atraveso. Este movimien

to de eritrocitos es llamado diapédesis, se considera pasivo y resultante de la presión hidrostática que impulsa los revestimientos delgados por un defecto pequeño.

Se puede pensar que ya que la diapédesis de los eritrocitos es un movimiento pasivo, pudiera ser pasiva también la migración leucocitaria. Pero como sabemos la diapédesis solo se presenta en casos de inflamación crónica o algo significativa, mientras que la migración leucocitaria se presenta aún en insignificantes lesiones. Por lo que podemos pensar que los dos fenómenos tienen mecanismos diferentes, los leucocitos se activan como respuesta a algún estímulo desconocido, en tanto que los eritrocitos que utilizan un mecanismo pasivo son usados contra su voluntad.

No se sabe exactamente que es lo que empieza la migración, se sospecha relación con el aumento de la permeabilidad capilar, aunque es considerada la idea de que los mediadores intervengan de manera importante.⁽³⁵⁾

3.- Tiempo aproximado de la infiltración leucocítica y tipo de células participantes.

Los leucocitos polimorfonucleares son los que tienen los movimientos más activos, una vez fuera de los vasos se acumulan en gran número allí donde hay células muertas, restos celulares, hematíes, cuerpos extraños, bacterias, etc.

Debido a la inflamación que se acompaña siempre de fenómenos vasculares con migración leucocitaria se comprende que sean los leucocitos los elementos más comunes en los exudados inflamatorios. Ha sido discutida la posibilidad de que no todos los leucocitos presentes en la

inflamación tengan origen en la sangre circulante, pudiendo proceder algunos del tejido conjuntivo local. (31, 32, 35)

El número de leucocitos puede ser muy elevado, y este dato es uno de los datos histológicos característicos de la respuesta inflamatoria. En esta zona existe una contienda con el invasor, en la cual mueren gran número. Si el agente lesivo tiene intensidad o virulencia suficientes causarían la muerte de los leucocitos inmigrantes al igual que de las células originales. Al ser destruidos los leucocitos, se liberan las catalasas lisosómicas, lo cual contribuye a producir muerte de las células del foco lesionado y también de los leucocitos aún supervivientes. Estas enzimas catalíticas pueden tener papel importante en la destrucción del agente lesivo, sobre todo cuando es de origen biológico y, por ello, susceptible a factores líticos potentes.

En varios experimentos se ha intentado determinar la posibilidad de que las sustancias que ocasionan la emigración en los vasos sanguíneos fuesen liberadas en los tejidos lesionados. (25, 30) Se emplearon varias técnicas en las cuales se trató de demostrar que las sustancias inyectadas ocasionaban o no emigración leucocitaria. La emigración era promovida por una sustancia o sustancias existentes en extractos de piel quemada, en leucocitos polimorfonucleares y en el suero incubado con ciertos tejidos. Se creía que el sistema que causaba la emigración consistía en un precursor presente en el suero, un activador presente en algunos tejidos y el principio activado. Este último podrá ser distinguido de las sustancias que aumentan la permeabilidad y se creía que era una proteína. Pero no pudo probarse nada concreto. (36, 37, 38)

Dentro de los leucocitos contenidos en los exudados es común encontrar las bacterias causantes de la inflamación así como también restos celulares; pigmentos hemáticos y otras sustancias.

A veces los leucocitos presentan vacuolas citoplasmáticas generalmente escasas y pequeñas, y a su contenido anormal en grasas se debe el color amarillo del pus. Los leucocitos se destruyen por autólisis con relativa facilidad sobre todo en el exudado purulento muy rico en polimorfonucleares.

4.- Quimiotaxis

La mayoría de las células que se acumulan en un proceso inflamatorio, tienen la capacidad de trasladarse; los leucocitos emigran hacia el sitio exacto de la lesión a esta capacidad se le conoce como quimiotaxis. Hay discusión si este es un movimiento dirigido y encaminado a un propósito el cual es estimulado por el agente lesivo, o si representa un movimiento al azar con inmovilización solamente de las células que se ponen en íntima cercanía con la lesión.

Se habla que dentro de la quimiotaxis pueden existir dos tipos; la positiva, cuando el movimiento de las células es hacia la sustancia estimulante, y la negativa cuando la dirección del desplazamiento es opuesta o sea que los leucocitos son repelidos, alejándose del estímulo.

Después de llegar al sitio de la lesión, las células polimorfonucleares y los monocitos engloban partículas, como bacterias, complejos inmunológicos y otros cuerpos microscópicos o restos.

Una de las fases más importantes y de gran complejidad es la fagocitosis. Fagocitar significa literalmente "comer células". Si el agente lesivo extraño se presenta en formas de partículas, es eliminada de los tejidos, al ser englobado por fagocitos. Muchas células de la economía tienen la capacidad de fagocitar, pero las principales a tratar son los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos.

Las células parecen fluir parcialmente alrededor de las partículas para crear una especie de bolsa profunda. La membrana plasmática de la célula aún se encuentra íntegra. Este es un manto de citoplasma transparente que se acerca a la partícula que será absorbida y flota alrededor de ella, formándose paulatinamente una invaginación de la membrana externa; este proceso dura de 3 a 5 minutos. Después la partícula aparece totalmente encajonada en el interior de una vacuola fagocitaria, situada en el citoplasma de la célula.

La actividad fagocitaria de los leucocitos puede ser modificada por muchos factores; el más importante es la presencia de anticuerpos o fracciones de complemento - que reciben el nombre de opsoninas.⁽³⁹⁾ Hay opsoninas en estado normal en el suero, pero se presentan en mayor concentración en reacciones inmunitarias específicas. Las opsoninas revisten bacterias y las tornan susceptibles a la fagocitosis. Tienen importancia particular en la fagocitosis de algunos microorganismos virulentos. Aún no se ha dilucidado cómo actúa la opsonina.⁽⁴⁰⁾

Puede modificar la superficie de la bacteria, inactivar sustancias tóxicas o servir como coloide que faci-

lita la adherencia del fagocito y el cuerpo extraño.

6.- Defectos de la función leucocítica

En años recientes, un gran interés se ha provocado por la evolución de ciertos pacientes con infecciones recurrentes que probablemente tengan defectos leucocíticos.^(41,42,43) Por ejemplo, los neutrófilos pueden no trasladarse normalmente, o pueden mostrar respuestas quimiotácticas pobres o habilidad fagocitaria deficiente; o peor que eso, pueden tener una capacidad bactericida muy disminuida.

No es raro que más de uno de estos defectos puedan ser encontrados en un solo paciente. La tabla que se pone a continuación puede mostrarnos la mayor parte de las formas en que la función leucocítica puede estar significativamente trastornada y enlista algunos síndromes clínicos que parecen atacar a estos desórdenes.

Defecto funcional

Síntomas clínicos funcionales

Neutropenia

Leucemia

Agranulocitosis inducida
por fármacos

Neutropenia cíclica

Desórdenes de

Disfunciones celulares
intrínsecas

Migración y

S. de Chediak-Higashi

Quimiotaxis

S. de leucocitos lentos

Defectos congénitos quimio-
tácticos.

S. del trabajo

Acción neutrófila anormal

	Diabetes Mellitus
	Infección bacteriana severa
	Inhibidores de la locomoción
	Inhibidores de serum
	Fármacos como corticoesteroides
	Deficiencia de factores químicotáticos
	Deficiencia de los complementos
	Factor quimiotáctico inactivador del serum.
Desórdenes de fagocitosis	Deficiencias en las opsoninas
importancia, ingestión y degranulación	Hipogammaglobulinemia
	Deficiencia del complemento (C3)
	Alteración del ciclo celular
	Ingestión irregular
	Fármacos (análogos de la morfina)
	Degranulación irregular
	Fármacos (corticoesteroides, anti malaria)
	S. de Chediak - Higashi
Desórdenes de los mecanismos bactericidas	Producción irregular de H_2O_2
	Enfermedad granulomatosa crónica
	Deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa
	Fármacos (hidrocortisona, sulfonamidas)
	Deficiencia de mieloperoxidasa

Neutropenia

Apegándose a los términos, ésta es una reducción del número de células más que un defecto funcional. Las causas más comunes son las leucemias o las agranulocitosis inducidas por fármacos. Una rara y obscura condición es la neutropenia periódica en la cual la cuenta neutrófila es baja y ocurre cada 21 días, asociada con el desarrollo de infecciones en la piel, y la artritis, así como otitis.

Alteraciones de transporte y quimiotaxis

Este grupo comprende los defectos resultantes de la pobre movilización de células a los sitios de inflamación. La mayoría de estos defectos se deben a factores intrínsecos o extrínsecos que afectan la locomoción celular, aunque se ha asegurado que ciertos pacientes pueden mostrar un defecto selectivo en el arribo al endotelio de los leucocitos o que los leucocitos puedan ser específicamente incapaces de reconocer y responder apropiadamente al gradiente quimiotáctico.

Los principales síntomas clínicos en este grupo pueden ser clasificados en términos de :

- a) Defectos en las células por sí mismas (disfunciones intrínsecas como ejemplo)
- b) Defectos debidos a la presencia de inhibidores de la locomoción.
- c) Defectos resultantes de la falta de factores quimiotácticos.

Normalidades celulares intrínsecos de la locomoción leucocítica.

Estas alteraciones son las siguientes: el síndrome de Chediak-Higashi, una enfermedad autosómica recesiva

caracterizada por la presencia de granulos de azuforil - gigante (conteniendo peroxidasa) en los leucocitos y una susceptibilidad aumentada a los procesos infecciosos; el síndrome de leucocitos lentos, mostrando característicamente locomoción defectuosa de los leucocitos, neutropenia (tal vez por que la hipomotilidad de las células detiene el egreso de células de la médula ósea), y las infecciones repetitivas; y aparentemente defecto congénito de quimiotaxis, en la cual la susceptibilidad a la infección fue correlacionada con respuestas quimiotácticas deficientes, a pesar de la demanda normal de locomoción; el síndrome del trabajo en el cual las mujeres con niveles altos de inmunoglobulina E, sufrían repetidas infecciones y abscesos de estafilococos; y una condición descrita recientemente en la cual las infecciones repetidas fueron atribuidas a una acción anormal de los neutrófilos.

Los leucocitos de pacientes con diabetes mellitus - han sido reportados mostrando respuestas quimiotácticas deficientes^(44,45) este defecto puede ser corregido aparentemente, por medio de incubación de células en medios que contengan insulina y glucosa.

Una disminución de la locomoción leucocítica ha sido encontrada también en pacientes que estuvieron enfermos con severas infecciones bacterianas⁽⁶⁰⁾. En cada condición los defectos de locomoción fueron encontrados por pruebas de células en la cámara quimiotáctica de Boyden: un número pequeño de células se dirigió lentamente hacia dentro o a través del filtro en respuesta a una solución quimiotáctica. La inhibición de las respuestas en este sistema tiene que ser interpretada usualmente como un reflejo defectuoso de quimiotaxis.

En la mayoría de los casos, sin embargo, una irregularidad de la locomoción no ha sido rigurosamente excluida. Puede decirse que esto es un punto sin importancia, el causar quimiotaxis irregular. Sin embargo, en la búsqueda de la comprensión de este problema y probablemente corrigiendo los defectos de estos pacientes es axiomático que el mecanismo primario puede ser delineado claramente.

Un excitante descubrimiento reciente ha sido la demostración de Snyderman y Stahl^(45, 46, 60) de los defectos de quimiotaxis monocítica (como en el sistema de Boyden) en pacientes con enfermedad neoplásica, el Síndrome de Wiskott-Aldrich, o candidiasis mucocutánea. En muchos de los pacientes con tumores, la inmunoterapia con BCG o la remoción del tumor, restauró respuestas de los monocitos.

Inhibidores de la locomoción leucocítica. Estos inhibidores han sido encontrados en el serum de ciertos pacientes, así como los inhibidores también disminuyeron la locomoción de células in vitro de individuos normales. Este efecto ha sido detectado con serum de pacientes con artritis reumatoide (posiblemente debido a un mediador histamínico y su acumulación del ciclo AMP en los leucocitos). Dos de los casos reportados en este grupo, sin embargo, presentaron solamente un antecedente de infecciones recurrentes; en el primero se sostuvo que el serum causó un defecto en las respuestas quimiotácticas, pero un estudio más completo del otro caso (midiendo la longitud por medio de registros fotográficos de los tramos migratorios de las células observadas en el sistema de cubierta deslizante de Harris) claramente revela una marcada depresión de la locomoción. Se ha asegurado también que ciertos fármacos de uso clínico, como corticoesteroi

des, quinolinas y sus derivados, fenilbutazona, pueden irrregularizar el movimiento leucocítico.

Deficiencia de los factores quimiotácticos.

Estas pueden ocurrir en pacientes con alteraciones genéticas o anormalidades de los factores de complemento especialmente el sustrato C3 y C5 (se mencionan en el siguiente capítulo). El significado de estas deficiencias con respecto a la quimiotaxis leucocítica no es claro. Tales pacientes pueden mostrar una susceptibilidad aumentada a la infección. Pero esto puede ser probablemente atribuido a un defecto en la capacidad de las opsoninas - del serum así como una falta de agentes quimiotácticos. Las proteasas bacterianas pueden liberar fragmentos quimiotácticos del C3 y C5, pero es más verosímil que los leucocitos son atraídos a sitios de infección por factores quimiotácticos exógenos liberados por las mismas bacterias.

Un desarrollo interesante reciente ha sido la identificación en serum, ⁽⁴⁶⁾ de inactivadores del factor quimio-tácticos (CFI) el cual inactiva a los fragmentos quimio-tácticos de C3 y de C5, del complejo C567, y al factor quimiotáctico bacteriano (47).

Cantidades pequeñas de CFI son detectables en el serum humano normal; considerablemente elevados los niveles han sido reportados pacientes con la enfermedad de Hodg-kin, o el tipo de agammaglobulinemia de Bruton. (47, 48)

Alteraciones de la Fagocitosis (evolución, ingestión y degranulación)

Evolución defectuosa. La evolución defectuosa y la reproducción de microorganismos es usualmente explicada por una opsonización deficiente. Esto puede deberse a la falta de anticuerpos (por ejemplo en hipogammaglobulinemia) o en una anomalía del sistema de complemento (especialmente en ciertos pacientes con deficiencia de C₃). En la enfermedad de ciclo celular, parece que la susceptibilidad a la septicemia neumocócica y a la meningitis se debe a la ausencia específica de opsoninas neumocócicas.

Ingestión disminuida. Esta ha sido también atribuida a una deficiencia de tuftsina,⁽⁴⁹⁾ y se dice que se presenta también como una alteración hereditaria o subsecuente a una esplenectomía.^(49,50) Además ciertos fármacos (ejemplo análogos de la morfina) pueden causar ingestión irregular.

Degranulación irregular. En los neutrófilos y monocitos de pacientes con síndrome de Chediak-Higashi, los granulos citoplasmáticos gigantes fallan para fusionarse con fagosomas normalmente, resultando en la degranulación defectuosa y la descarga disminuida del contenido de los gránulos dentro de las vacuolas fagocíticas. El proceso de degranulación pueden también ser afectados por fármacos ejm. colchicina, corticoesteroides, medicamentos antimalaria. Otra de las más interesantes fallas del fagosoma+ granular ocurre cuando los macrófagos ingieren al microbacterium tuberculosis o al toxoplasma gondi; éste fenómeno no se explica entonces porque favorece la supervivencia de parásitos en huéspedes normales.^(50, 51, 54)

Alteraciones de los mecanismos bactericidas.

La manera de funcionar de la H_2O_2 - mieloperoxidasa en la función destructora de microorganismos se enfatiza cuando examinamos síndromes clínicos asociados con ambas irregularidades: producción de H_2O_2 o deficiencia de mieloperoxidasa. (52, 53, 54, 55)

La más importante y dramática producción de H_2O_2 es la enfermedad granulomatosa crónica (CGD). Esta fue primeramente reconocida como una entidad clínica distinta en 1957 y fue identificada como debida a un defecto bactericida leucocítico en 1966.

La enfermedad granulomatosa crónica es una alteración hereditaria que típicamente afecta a los hombres; y comunmente causa la muerte de los niños antes de los 7 años de edad. Niños con esta alteración usualmente se presentan con múltiples infecciones granulomatosas recurrentes, en la piel y nódulos linfáticos y a menudo desarrollan neumonía, abscesos hepáticos y osteomielitis.

Parece que no hay alteraciones en el ataque y atrapamiento de organismos por los leucocitos. Para la degranulación, sin embargo, el cuadro es menos claro; una alteración ha sido encontrada por algunos colaboradores y refutada por otros; una investigación reciente sugiere que ninguna irregularidad de la degranulación (como fue encontrada por la descarga externa de enzimas lisosómicas) ocurre solamente en estadios tempranos seguidos de fagocitosis y no ninguna diferencia de lo normal es encontrada en 36 minutos.

Parece que la mayor deficiencia en CGD se apoya en la inhabilidad de los leucocitos para responder con el deapendamiento de la actividad metabólica que usualmente acompaña a la fagocitosis, tal vez debida a la falta

de NADH oxidasa (aunque la identidad de la enzima deficiente es discutida). Estos resultados en la falla de las células para formar H_2O_2 y por lo tanto esto conduce a la falla del sistema H_2O_2 mieloperoxidasaldehído ; además la producción neutrófila de superóxido es deficiente en CGD. Como los microorganismos que más comúnmente producen severas infecciones en estos pacientes con producción de catalasa bacteriana por ejm. estafilococo aureus, son la mayor parte ya que la producción de H_2O_2 catalizadora de la bacteria negativa, como el neumococo, no causa problemas significativos. La enzima catalizadora de la bacteria negativa crónicamente contribuye a su propia disminución por medio de proveer suficiente H_2O_2 mieloperoxidasa para funcionar efectivamente dentro de la vacuola fagocítica. Por otra parte, la catalasa producida por la bacteria positiva destruye pequeñas cantidades de H_2O_2 que la bacteria debe producir y de esta forma se previene la muerte.

Este concepto ha sido expuesto por JOHNSTON y BAEHNER quienes demostraron que una eliminación mejorada del estafilococo aureus y la serratia marcescens puede ser inducido en la enfermedad granulomatosa crónica si las células permiten también la fagocitosis de las esferulas de latex cubiertas con glucosa oxidada (la cual actúa como un agente generador de H_2O_2 reaccionando con la glucosa intracelular).

Un procedimiento diagnóstico importante para CGD es el tetrazolium nitro azul (NBT). Cuando se añade oxidasa amarilla a los neutrófilos fagocíticos, cuando la tintura entra entre las vacuolas fagocíticas y es reducido a una forma azul oscuro; el mecanismo de esta reducción de NBT no ha sido identificado. Bechner y Nathan

descubrieron que los neutrófilos de la enfermedad granulomatosa crónica CGD muestran una reducción defectuosa de H_2O_2 durante la fagocitosis.

Otra causa potencial de la producción defectuosa de H_2O_2 en las células es la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Los pacientes con esta deficiencia muestran una actividad bactericida anormal y una susceptibilidad incrementada a la infección, pero solo si la G6PD esta en nivel cero. La exposición de leucocitos y de hidrocortisona inhibe el consumo de oxígeno, la producción de H_2O_2 , y la actividad de NADH oxodasa y causa una disminución intracelular de la capacidad bactericida. Esto puede ser un factor en la predisposición a la infección durante una prolongada terapia con corticosteroides. Algunas sulfonamidas han sido reportadas también como interferentes en la función bactericida dependiente de H_2O_2 leucocítico.

De lo que hemos dicho acerca de la importancia H_2O_2 mieloperoxidasa en su sistema, los leucocitos con una deficiencia de mieloperoxidasa en su sistema pueden esperarse que muestren un defecto bactericida. Aunque como un defecto ha sido encontrado en asociación a infecciones recurrentes, la mayoría de los individuos con deficiencia de mieloperoxidasa puede permitir la acumulación intracelular de cantidades incrementadas de H_2O_2 bactericida directamente.

Antes de terminar con las alteraciones de la función leucocítica hablaremos brevemente de un ejemplo especial. Infantes recién nacidos, especialmente si son prematuros tienen una susceptibilidad incrementada a la infección. Esto ha sido atribuido primeramente a la capacidad opsonisante ineficiente, posiblemente debida, en parte a deficiencias en los componentes complementarios del serum.

(C3); ningun defecto bactericida leucocítico ha sido demostrado convincentemente.

CAPITULO V

EFECTOS SISTEMICOS

Pacientes que han presentado enfermedad inflamatoria nos muestran varios signos. Los más estudiados son la fiebre y la leucocitosis. Otros cambios bien conocidos son la velocidad de sedimentación incrementada de los eritrocitos, atribuida principalmente a una alteración en la composición de la proteína plasmática que comunmente disminuye, posiblemente porque se libera apolactoferrina lisosomal neutrófila; ésta mueve al hierro de la transferrina plasmática para formar Fe-lactoferrina, la cual entonces es selectivamente tomada por los monocitos sanguíneos y por los macrófagos hepáticos, bazo y pulmones. Debido a que el hierro es requerido para el crecimiento microbiano, ha sido propuesto que los niveles bajos de hierro en el plasma, confieren una ventaja propia en la lucha contra la infección.

Fiebre

La fiebre, una temperatura corporal alta y anormal, es un signo clínico característico de la enfermedad inflamatoria, si se debe a infecciones, necrosis de los tejidos o reacciones de hipersensibilidad.

La temperatura normal del cuerpo es mantenida por un balance apropiado del calor perdido (regulado por vasodilatación dérmica y por el sudor).

Este balance está controlado por un termorregulador hipotalámico el cual regula los cambios de la temperatura en el torrente sanguíneo. De este modo, cuando el hipotálamo registra una falla en el control de la temperatura, un mecanismo automático induce vasoconstricción periféri

ca. Esto produce un cambio, una baja en la temperatura de la piel, los sensores localizados en los termorreceptores dérmicos y una estimulación somática de los nervios motores a los músculos esqueléticos. Esto da como resultado una producción de calor al escalofrío.

Un panorama alentador de la patogénesis de la fiebre ha emergido en la pasada década, a los largo de los estudios de Wood y Atkins, y sus colegas. Parece que la fiebre puede ser atribuida principalmente al desencadenamiento de factores endógenos pirógenos de las propias células sanguíneas. Estos factores usan sus efectos por medio de una acción central en el hipotálamo, así como los descritos anteriormente para la respuesta al frío, - por ejemplo; la respuesta a la vasoconstricción dérmica, escalofrío y la inapropiada elevación de la temperatura central. La manera de actuar de los pirógenos endógenos en el hipotálamo es aún desconocida, así como sus indicaciones, esas prostoglandinas pueden actuar como transmisores neurohumorales locales, la síntesis de prostaglandinas puede actuar como transmisores, esta puede ser inhibida por la aspirina, endometacina, etc. Esto nos da una explicación válida para los efectos antipiréticos así como los fármacos. Los pirógenos endógenos fueron considerados en un principio como desencadenados solo por neutrófilos, pero estudios subsiguientes nos han demostrado claramente que también pueden ser derivados de los monocitos sanguíneos, macrófagos peritoneales, macrófagos pulmonares, eosinófilos, y células fagocíticas del hígado (células de Kupffer), bazo y nódulos linfáticos. Por supuesto ha sido demostrado que los monocitos y los macrófagos peritoneales producen grandes cantidades de piro-

pero que los neutrófilos.

Los pirógenos endógenos parecen ser proteínas, trabajos recientes demuestran que los pirógenos de los monocitos humanos es mayor (peso molecular 38000) y más acidófilos que los pirógenos de los humanos (peso molecular 15000).

Las causas que provocan el desencadenamiento de pirógenos endógenos son: el pirógeno liberado de los leucocitos es el liberador que sigue a la exposición de células a varios estímulos; a) fagocitosis, b) endotoxinas bacteriales, c) complejos antígeno- anticuerpo (que requiere complemento para pirogenicidad si el antígeno se excede), d) ciertos virus, e) linfoquina pirogénica (un producto liberado de linfocitos sensitivos tratados con antígenoespecífico), f) ciertos esteroides y ácidos biliares.

Se ha asegurado que el pirógeno neutrófilo es una proteína catiónica lisosomal, pero esto ha sido discutido, otros investigadores han demostrado que una muy pequeña preformación, activa al pirógeno y se presenta una desestimulación celular - más poca que puede ser destacada, ha sido localizada en la fracción supernatante de los granulos.

La estimulación apropiada in vitro, de los neutrófilos sanguíneos humanos desencadenan una cantidad detectable de pirógenos dentro de un término de 2 horas, y esto continua por cerca de 12 horas. La liberación es inhibida si las células son tratadas en las primeras 2 horas con inhibidores de RNA sintetizados, o glicolisis; como los inhibidores no tienen efecto si se aumentan 2 horas después de la estimulación celular.

Más pirogeno aparece cuando las células son suspendidas en grandes volúmenes o son localizadas en un medio fresco, indicando que algún tipo de inhibición retrospectiva puede regular la liberación. Curiosamente los corticosteroides y los estrógenos suspenden el pirogeno endógeno liberado in vitro, tal vez explicando por lo menos parte de su efecto antipirético in vivo.

En resumen; la fiebre puede generalmente ser explicada por la acción de pirógenos endógenos en el hipotálamo. Estos factores son liberados dentro de la sangre de parte de neutrófilos intactos y fagocíticos mononucleares la liberación ocurre después de la fagocitosis o de la exposición de endotoxinas o de complejos antígeno-anticuerpo. Es razonable que algunos procesos son envueltos en estados inflamatorios clínicamente, así es porque el cuerpo debe escoger la respuesta a su manera y aún no es clara. En circunstancias aisladas, la elevación de la temperatura corporal parece tener un efecto favorable para combatir la infección, por ejemplo en la sífilis o en la uretritis gonococcal, de otra manera la fiebre provoca bastante susceptibilidad a la acción letal de las endotoxinas bacterianas.

Leucocitosis

Los pacientes con enfermedad inflamatoria aguda, particularmente debida a una infección bacteriana, nos muestran una elevación de los niveles de neutrófilos en sangre que son presumiblemente engranados para proveer una abundante cantidad de células fagocíticas para mantener las defensas corporales. Así como se demostró lo bien conocido sistema (caracterizado por la presencia de formas circulatorias, metamielocitos y algunas veces mielocitos)

Los neutrófilos en algunos pacientes pueden también presentar distintas facies citoplasmáticas (cuando fuerón examinados con la tinción de Stein), por ejem. cuerpos de Dehle (inclusiones amorfas azules, identificadas como agregados del retículo endoplásmico turbias), "gránulos tóxicos" (usualmente no grandes gránulos de azútofil), y vacuolización.

Después de discutir los mecanismos que pueden verse envueltos en la leucocitosis, nos permiten considerar brevemente como los neutrófilos y sus precursores son normalmente distribuidos en el cuerpo. El precursor primitivo de la proliferación celular en la médula ósea, da una elevación hacia la expansión progresiva de líquido mitótico, consistente en mieloblastos, promieloblastos y mielocitos.

Después de que la división celular cesa la maduración celular, procede en el seno de la médula ósea, "reserva neutrófila" (normalmente conteniendo más de diez veces el total del número de neutrófilos presentes en la sangre). Estudios cinéticos muestran que más de la mitad de neutrófilos sanguíneos están usualmente "marginados" adheridos a las paredes de pequeños vasos sanguíneos, particularmente en pulmones. El tiempo medio de desaparición de la cantidad de la circulación es acerca de 6 horas para neutrófilos, y su tiempo de regreso (reflejándose en la fuente en vía sanguínea o la pérdida en tejidos es alrededor de 10 células por día.

Miebre - Factores que provocan la liberación de pirógenos.

Fagocitosis

Endotoxinas

Complejos - antígeno- anticuerpo

Ciertos virus

Linfoquina Piogénica

Ciertos esteroides (ejem. etioconalona)

Leucocitosis - Factores que influyen en el número de neutrofilos circulantes.

Factores	Mayor efecto en neutrófilos
Ejercicio, epinefrina	Liberados del líquido marginal por ejem. en pulmón
Factores liberados de neutrofilos p. ejem. factor inductor de leucocitos fragmento C3	Liberados de la reserva neutrofilos p. ejem; médula ósea
Factor estimulante de la Colonia (CSF)	Estimulación de la formación de colonias en médula ósea.
Calona Granulocítica	Inhibición de los precursores neutrófilos en médula ósea.

La estimulación de la granulopoyesis en médula ósea ocurre en respuesta al factor de colonización estimulado (CSF). Se llama así porque específicamente estimula la proliferación de células mielógenas, las células formadoras de colonias (esto incluye a los precursores de granulocitos y monocitos). Cuando las células de médula ósea son suspendidas en un medio de cultivo tisular, se hacen semisólidas en un medio por la inclusión de agar o de metilcelulosa, la proliferación no ocurre hasta que CSF es incorporado a los cultivos; el cultivo de células en ausencia de CSF por 24 horas conduce a la muerte o pérdida de la capacidad proliferativa. CSF es una glicoproteína encontrada en el serum y en la orina. Puede ser extraída de las glándulas salivales, del pulmón, el timo y otros diferentes tejidos, las células responsables de generación de CSF in vivo no han sido identificadas, así como macrófagos, fibroblastos, o células endoteliales se ha sugerido como fuentes posibles, pero con ninguna base firme. El factor estimulador de la colonia también es liberado de muchas zonas celulares en un medio de cultivo, y también ha sido encontrado que CSF es liberado por linfocitos después de la estimulación con antígeno o mitógenes.

Los factores que se cree se ven envueltos en la irregularidad del número de neutrófilos circulantes (se enlistan en la tabla anterior). El ejercicio o la epinefrina inducen la liberación de leucocitos de su marginación, produciendo una elevación rápida en la maduración de neutrófilos circulantes en el torrente sanguíneo. En contraste, grandes cantidades de células inmaduras aparecen en la circulación dentro de pocas horas de haber inyectado varios factores liberadores de neutrófilos. En

te fenómeno que aparentemente resulta de la movilización de células preformadas de la reserva neutrófila de la médula ósea, ocurre en respuesta a la inyección de plasma de: a) ratas sujetas a un lavado peritoneal repetitivo (lavando grandes cantidades de neutrófilos), b) perros que se volvieron leucopénicos por un tratamiento con vinblastina sulfática o nitrógeno o c) animales inyectados 4 horas antes con endotoxinas o antígenos bacterianos. Gordon y sus colegas sugieren que el principio activo (factor inductor de leucocitosis LIF) presentado en su experimento causó un incremento del flujo sanguíneo a través de la médula ósea y además guiando a la liberación liberación leucocítica.

Sin embargo, el modo de actuar, así como la naturaleza del origen del principio sugerido se vuelve incierto. Una investigación interesante es el descubrimiento del factor de movilización activado en el fragmento C3 y proveniente del tercer componente del serum por la acción de la C42(enzima). Esto puede explicar porque ciertos pacientes con deficiencia de C3 fallan al mostrar la respuesta leucocitaria normal a la infección.

Cuando se inocula en animales, parcialmente puro - CSF no provoca liberación neutrófila de la reserva de médula ósea, pero estimula un incremento de la producción de granulocitos nuevos y monocitos en la médula ósea, con una consecuente disminución de estas células en la -sangre, máximo en 24 a 48 horas. Es confuso que la endotoxina y otros productos bacterianos induzcan un enorme registro de serum y niveles de CSF dentro de unos pocos minutos a partir de la inoculación. Por supuesto, ha sido propuesto, que los productos bacterianos pueden jugar un papel importante en la producción de CSF en el cu

erpo y conducir a la granulopoyesis.

Otro factor que puede contribuir a la regulación granulopoyetica es la calona granulopoyetica. Esta es una substancia, probablemente un polipeptido, presente en células maduras e inmaduras de series granulopoyéticas; se asegura que específicamente inhibe la proliferación de un precursor de células miélogenas en la médula ósea.

En resumen; el número de neutrófilos circulantes puede ser afectado por: a) factores etiológicos de la liberación de células maduras del líquido marginal a los tejidos (por ejm. ejercicio, epinefrina), b) factores etiológicos de la liberación de células inmaduras de la reserva neutrófila a la médula ósea (factores liberadores de neutrófilos ejm LIP, fragmento C3), o c) factores que afectan a la granulopoyesis, por médula ósea (por ejemplo, factor estimulante de la colonia, el cual induce a la proliferación de los precursores de granulocitos, y como la calona granulopoyetica la cual induce a la inhibición). Así mismo, los mecanismos no han sido claramente definidos, es presumible que los factores liberadores de neutrófilos y el factor estimulante de la colonia juegan un papel significativo en la leucocitosis sistémica de la enfermedad inflamatoria.

CAPITULO VI

MEDIADORES

Muchos de los procesos envueltos en la inflamación se atribuyen a agentes químicos llamados mediadores. Algunos productos bacterianos pueden causar fuga vascular o atracción leucocitaria, estos se incluyen entre los también llamados, mediadores exógenos y ciertamente juegan un papel importante en las respuestas a la infección bacteriana. Sin embargo los llamados mediadores endógenos, estos son aquellos que se derivan del huésped herido, son generalmente de mayor importancia. Estos pueden ser clasificados en dos grupos mayores: los del plasma y los de otros tejidos. (56)

Factores liberados del plasma

En el plasma existen tres mediadores interrelacionados:

- a) El sistema quinina
- b) El sistema de complemento
- c) El sistema de la coagulación

Sistema Quinina

En 1954, Amstrong⁽⁵⁷⁾ descubrió que la exposición de plasma a ciertas sustancias tales como el vidrio, conducían a la aparición de una sustancia que causaba dolor y estimulaba la contracción del músculo liso, un año después Miles y Wilhelm⁽⁵⁸⁾ descubrieron que el desarrollo de un factor que inducía a la permeabilidad, cuando el serum era diluido podría presentarse, esto fue llamado FPF, pero tan pronto como fue encontrado se vio que esto no dependía de la dilución de sí mismo, lo cual simplemente provoca la inhibición de Pf, sino sobre el contacto del serum con los tubos de vidrio en los cuales fue desarrollada la dilución^(59,60) Margolis entonces estableció que la activación del vidrio no dependía del factor desencadenante de Hageman o factor XII del sistema de la coagulación. Ahora se reconoce que esto guía a la producción de quininas activas farmacológicamente.^(59,61)

A lo largo de los trabajos de Wuepper y Cochrane, así como de Kaplan y Austen^(63,64) en los cuales sus empeños han sido el aislar, purificar y caracterizar los componentes individuales en la secuencia del esquema quinina, como se muestra en la figura y esto ha evolucionado. El factor de Hageman es activado por medio del contacto con sustancias que tienen cargas negativas superficiales, así como el vidrio, la caulina y con una variedad de materiales fisiológicos que incluyen el colágeno, la membrana basal, el sodio urato, en cristales y el cartilago.^(65,66) Además la activación ocurre cuando el factor de Hageman interactúa con la tripsina, la calicreína y un componente lento del sistema quinina, la plasmina fibrinolítica, el factor XI de la coagulación, los lipopo-

lisacéridos bacterianos o endotoxinas.

48

Se pretende que los complejos antígeno-anticuerpo - pueden activar directamente el factor de Hageman ^(67,68) pero esto ha sido refutado ⁽⁶⁹⁾. El factor de Hageman activa do tiene tres efectos:

- a) La desencadenación de la cascada de la coagula - ción por medio de la activación del factor XI.
- b) Desencadenación del sistema fibrinolítico por me - dio de la activación del plasminogeno o preacti - vador, para dar al plasminogeno convertido en - plasmina. ⁽⁷⁰⁾
- c) La activación de la precalicreína o PKA, ^(65,66,71,72) aparentemente un fragmento del factor de Hageman, ⁽⁷³⁾ el cual se activa de precalicreína para formar ca - licreína, ⁽⁷⁴⁾ la calicreína actúa como una quininogénica y se adhiere al quininogeno para formar o producir la qui - nina. ⁽⁷⁵⁾

Sobre esta activación del sistema quinina, la quini - na producida es bradiquinina o un no péptido, ⁽⁵⁹⁾ así como varias secreciones, la saliva, el jugo pancreático, el sudor, las lágrimas, las heces fecales y la orina, conte - niendo tejido de calicreína, el cual se adhiere al quini - nogeno para producir quinina decapeptida, llamada Kalidi - na, esto es que rápidamente se convierte de bradiquinina a aminopéptida del plasma. ⁽⁷⁵⁾

En un tiempo el PF fue pensado como responsable de la activación de la precalicreína, ^(59,75) sin embargo recientes trabajos han demostrado que el PF es una forma diferente del PKA ^(73,76,77) y así esta suposición en el sistema qui - nina es ahora realmente incierta. Esto puede representar actualmente una combinación funcional de varios factores

probablemente formas de la activación del factor de Hageman, así como especies moleculares específicas. (61)

Las quininas son rápidamente destruidas cuando las quininas actúan, las cuales son peptidasas presentes en el plasma y en los tejidos (75)

Virtualmente la inactivación completa de la bradiquinina ocurre durante el transcurso a través de la circulación pulmonar. El sistema quinina es también más tenido bajo control por medio de la acción de la calicreína y sus antagonistas en los tejidos y en el plasma (75). Uno de estos, en los tejidos de bovinos es marcado bajo el nombre de trasilol, Cl esterasa inhibidora, no solamente actúa contra la Cl esterasa del sistema del complemento, sino también inhibe el sistema quinina mediante la inhibición de los efectos del factor de Hageman activado y de la calicreína, así como de la plasmina (72, 78, 79). La bradiquinina es el mayor agente que efectúa labor en el sistema quinina, en dosis muy bajas causas:

- a) Contracciones lentas en cierto tipo de músculo liso in vitro
- b) Dilatación sistémica de los vasos sanguíneos in vivo, hasta inducir hipotensiones.
- c) Dolor cuando se aplica a la base de una ampolla o cuando se inyecta la piel.
- d) Incremento de la permeabilidad capilar seguido de una inyección local (75).

Esto no atrae a los leucocitos en el sistema de la quimiotaxis de Boyden (80), por otro lado se ha pretendido que la calicreína y el plasminógeno tiene actividad quimiotáctica para los neutrófilos y los fagocitos monocleares (81, 82). La calicreína se ha pensado que también es quimiotáctica a los basófilos. (83)

Sistema del Complemento

Cuando se inyecta a la circulación de un animal, se rum que ha sido previamente incubado con presipitados inmunológicos, causa una severa reacción que se semeja al shock anafiláctico, esto ha sido descrito por Friedberg en 1910⁽⁸⁴⁾; el atribuyo la reacción de la formación de anafilotoxina del serum y desde entonces así como el se - rum ha sido también encontrado como causante de la con - tracción de músculo liso in vitro⁽⁸⁵⁾, al inducir incremento local en la permeabilidad vascular si se inyecta dentro de la piel⁽⁸⁵⁾ y además de atraer a los leucocitos en el sistema de Boyden quimiotáctico; tal y como las propie - dades son debidas a varios productos generados de la in - teracción del complejo antígeno-anticuerpo con el sistema del complemento.⁽⁸⁸⁾

Los detalles de la cascada y los pasos en la clásica reacción de complemento derivan de la lista de eritrocitos en ovejas expuestas a anticuerpo de conejo^(72,86,87) Como se muestra en el esquema el C1, consistente de tres unidades C1q, C1r, y C1s, es activado por el complejo inmunológico para formar C1 esterasa la cual actúa en torno con el C4, y con el C2, guiando a la formación del - complejo o enzima C42, llamado también C3 convertasa, la C3 convertasa se adhiere al C3 y a los fragmentos de C3a los cuales son liberados dentro del medio, además los fragmento de C3b los cuales pueden unirse a la célula pa - ra formar la enzima C423; la unión de los fragmentos ob - sonicos C3 a la superficie de estos estados facilitan el enlace o adherencia inmunológico de las células fagocíti - cas⁽⁸⁹⁾ La enzima C423 interactúa con el C5, adhiriéndose a los fragmentos C5a; seguido esto del C6 y C7, aparecen - temente con la producción de C567; célula en este estado

muestra un incremento a la susceptibilidad de daño por los leucocitos. Finalmente hay una unión del C8 y C9 que conduce a daño de la membrana y lisis de la célula.

Después de años de controversia las propiedades del sistema descrito por Pillemer y asociados en 1954^(90,91) se han convertido en establecidas, como una patología alternativa de activación del sistema del complemento pasando por C1, C4 y C2, pero no obstante causando activación del C3 y, por lo tanto componentes del complemento^(72,87,92). Parece que recientemente se ha descrito el activador del C3 y es idéntico al sistema de la properdina^(92,94). Series de componentes del serum, por ejemplo properdina, factor B, factor D, han sido identificados como envueltos en el sistema, pero toda la activación y los sistemas de desencadenamiento no han sido precisamente delineados.^(80,92).

La clásica patología envuelta en C1, C4 y C2 con la producción de C3 convertasa es activada por la conversión antígeno-anticuerpo, así como los agentes no inmunológicos de plasmina a tripsina.⁽⁹⁵⁾

La patología alternativa es activada por medio de ciertos tipos de antígenos-anticuerpos, varios polisacáridos, lipopolisacáridos bacterianos o endotoxinas y veneno de cobre^(72,92).

El sistema de complemento se mantiene bajo control por medio de la inestabilidad inherente de ciertos de sus componentes enzimáticos y por la presencia en el serum de varios inactivadores o inactivadores, por ejemplo C1 esterasa, y el inactivador de C3b el cual destruye la adherencia immunohemolítica, y promueve la fagocitosis y sus propiedades en la superficie de la unión C3a a los fragmentos, también actúa como inhibidor de la patología al-

ternativa^(87,96).

El papel del sistema del complemento es la formación de productos activos fisiológicamente, los cuales pueden actuar como mediadores inflamatorios. Como se indica en la figura, los productos se producen como un resultado de la activación secuencial del sistema del complemento, también por la clásica patología alternativa o por la acción directa de varios intracomplementos enzimáticos como también el C3 y el C5, estos productos pueden incluir:

- a) Fragmentos C3, factores de bajo peso molecular liberados bajo la activación del complemento o durante la unión del C3 a la plasmina^(97,98) y tripsina y a las proteasas bacterianas⁽⁹⁹⁾ o por medio de la unión del C3, el cual se encuentra en varios tejidos^(98,100)
- b) C5 moléculas de bajo peso molecular liberadas bajo la activación del complemento o de la unión de C5 por medio de la tripsina⁽⁹⁸⁾, proteasas bacterianas o por medio de las enzimas C5 que se encuentran adheridas a los lisosomas, a los neutrófilos⁽¹⁰¹⁾ y a las plaquetas y probablemente a otro tipo de célula⁽¹⁰³⁾.
- c) Complejo C567, una molécula de alto peso molecular completa el C5, C6 y C7 resultando solo de la activación secuencial del sistema del complemento (clásica o alternativa); y probablemente
- d) Quinina- una quinina con un péptido posiblemente una división del producto de C2⁽¹⁰⁴⁾ aislado del plasma en pacientes angioneuróticos hereditarios.

Los efectos inflamatorios mayores del sistema del complemento por productos son como siguen:

Permeabilidad Vascular Incrementada. Esta ha sido atribuida a la formación de anafilotoxinas, las cuales actúan primeramente como la liberación de la histamina, así como algunas circunstancias, como en la contracción del músculo liso y estas pueden también actuar independientemente de la liberación de la histamina. La activación de la anafilotoxina ha sido descrita en ambas, fragmentos de C3a y fragmentos de C5a^(85,105,106) así como semejante a la anafilotoxina clásica, aparece en los conejillos de indias y en su serum como predominante C5a⁽¹⁰⁵⁾. En estudios recientes fue dificultoso demostrar que la anafilotoxina se formaba en todo el ser humano debido a la presencia de un inactivador de la anafilotoxina⁽¹⁰⁶⁾ pero ha sido vencido por medio de la inhibición de su activador, seguido a la inyección en la piel humana, estos fragmentos inducen eritema y fuga vascular^(106,107) y en algunos estudios se ha demostrado que C5a también casi siempre activa 1000 veces al C3a⁽¹⁰⁶⁾.

Atracción Quimiotáctica de los Leucocitos. En 1961 Hurley y Spector⁽¹⁰⁸⁾ demostraron una rápida y masiva infiltración de neutrófilos dentro de la dermis de ratas - inyectadas con serum, las cuales habían sido previamente incubadas con tejido destruido. Ellos atribuyeron esto a un principio activo derivado de la acción de un factor tisular en sustrato termico labil de serum. Un año después Boyden⁽⁸⁸⁾ publicó su método de filtro membranal para fijar la activación de las substancias quimiotácticas en solución. El mismo encontro que un factor quimiotáctico era producido cuando el serum no termico era incubado con complejos y precipitados antígeno-anticuerpo. Hurley⁽¹⁰⁹⁾

entonces demostro que el serum que habia sido incubado con tejido destruido fue solamente quimiotactico en el sistema de Boyden y fue subsecuentemente demostrado bajo observación directa y registro fotografico de la locomoción celular que los neutrófilos fuerón atraídos a través de los fragmentos tisulares, los cuales habian sido incubados en serum. Desde estos experimentos principales se ha aclarado, que los fragmento tisulares y los precipitados inmunológicos actuan sobre el complejo del sistema complemento para producir agentes quimiotacticos (98,110). Derivado de estudios en que se utiliza el sistema de Boyden, Ward y sus colaboradores⁽⁸⁰⁾ inicialmente propucieron que el mayor factor quimiotactico producido por la interacción del serum presipitados inmunológicos se componian de moléculas de alto peso molecular como el complejo c567. Esto fue contestado por otros grupos. Primero por Stecher y Sordin⁽¹¹¹⁾, los cuales reportaron que la activación quimiotactica podia desarrollarse en serum de C6 - deficiente incubado con precipitados inmunologicos. Subsecuentemente Snyderman^(112,113) encontro que el mayor factor quimiotactico formado en el serum y tratado con complejos inmunológicos preformados o con endotoxinas es de bajo peso molecular y tiene características como las de los fragmentos C5; ellos pudieron detectar una actividad no quimiotactica que pudiera ser atribuida al complejo c567. La explicación de estos resultados conflictivos no es clara. Puede recidir en diferencia de técnicas, así como el uso de filtros con diferentes tamaños de orificios y diferentes métodos de registro de resultados. Alternativamente los resultados de Stecher y Sorkin, pueden simplificarse y deberse a un mecanismo por medio del cual un componente del sistema puede

ser compensado por una deficiencia aislada debido al cierre del circuito o la producción de otro producto activo. Sin embargo los descubrimientos del grupo de Sydenman sugieren que una proyección significativa de la actividad primeramente atribuida a el complejo C567 puede deberse a la presencia o a la generación de fragmentos de C5 activos. Esto no es para negar que el fragmento C567 es una entidad que puede ser activada quimiotacticamente bajo ciertas circunstancias, así como otros efectos, como la participación de la lisis reactiva⁽¹¹⁴⁾, ejemplo la lisis de las células incensibles de bystander.; debido a la unión del complejo a la superficie celular, seguida de la unión de los complejos C8 y C9 con los resultados de daño para la membrana⁽¹¹⁵⁾.

Los factores quimiotacticos formados con el daño de tejidos interactuando con el serum, son probablemente derivados de dos complejos C3 y C5^(98,100,101,103)

Como ya se ha mencionado los resultados de la fragmentación son quimiotacticos y así como la anafilotoxina. (98) El significado biológico de estos resultados derivados del complemento ha sido registrado mediante el hallazgo de los fragmentos de C3 quimiotacticos en musculo cardiaco infartado⁽¹¹⁶⁾ y en fluidos sinoviales de la enfermedad de las artritis no reumaticas⁽¹¹⁷⁾ y también mediante los fragmentos quimiotacticos de C5 y los fluidos sinoviales de artritis reumatoide, así como los extractos de los tejidos que muestran vasculitis inmunológica⁽¹¹⁸⁾

Hasta ahora hemos considerado la atracción quimiotactica de los neutrófilos. Experimentos que utilizan el sistema de Boyden, indican que el complemento hasta ahora no caracterizado como factor labil térmico es un factor quimiotactico para la fagocitosis mononuclear^(119,120)

La actividad quimiotáctica de algunos complementos del serum es usualmente realizada mediante tratamientos con complejos inmunológicos^(120,121,222), la endotoxina, el veneno de cobra y así como los neutrófilos del mayor factor envuelto en alguna actividad marcada que probablemente se deba al factor C5^(121,123). Un hallazgo que puede ayudar a explicar la persistente infiltración de macrófagos en las lesiones tuberculosas, es la demostración de tratamientos en serum fresco con micobacterium tuberculo^{so} muerto por medio de calor y este conduce a la formación de actividad quimiotáctica mononuclear de los fagocitos⁽¹²⁴⁾, ha sido como ha sido quimiotáctico para los neutrófilos y fagocitos mononucleares, el serum que se incubaba con complejos inmunológicos se vuelve quimiotáctico para los eosinófilos^(122,125,126), además los fragmentos C5 pueden ser reportados como quimiotácticos para los basófilos⁽⁸³⁾. Recientemente se ha pretendido que el plasma activado con endotoxina es quimiotáctico para las células linfoblastoides B⁽¹²⁰⁾ humanas. Existía la duda que si las anafilotoxinas C3a y C5a eran idénticas a la actividad de los fragmentos quimiotácticos de C3 y C5. De esta duda se puede decir que la actividad quimiotáctica es comúnmente enlistada entre los efectos de la anafilotoxina y ha sido postulada por lo menos para C3a, que la anafilotoxina y la actividad quimiotáctica reside en diferentes regiones de la misma molécula, este concepto ha sido desafiado en series interesantes de estudios de Negler y sus colegas, quienes encontraron que la clásica anafilotoxina cristalizada probablemente C5a, con un peso molecular de 9500 no fue quimiotáctica como se había creído por sí misma.

Ellos entonces aislaron del complejo inmunológico - tratado con serum, un peptido basico, el cual ellos llamaron cocytotoxina con un peso molecular de 8500, esta tampoco era anafilotoxina, ni quimiotactica por si sola, pero cuando se combina con la anafilotoxina clásica en cocientes particulares formaron actividad quimiotactica para cada neutrófilo o eosinofilo o para ambos (pero no para los macrofagos). Un hallazgo particularmente importante fue el que la cocytotoxina puede ser remplazada en su sistema por varios nucleopeptidos fosfatados como adenosintrifosfato o ciclo AMP.

Pruebas en sistemas adecuados nos demuestran que el sistema del complemento por productos tiene efectos significativos, aparte de la inducción de fuga vascular o de la atracción leucocítica, por ejemplo ha sido encontrado que el factor de movilización leucocítica posiblemente envuelto en la producción de leucocitosis, es formado en el serum tratado con precipitados inmunológicos; este factor aparece como un factor no quimiotactico C3 (127) y además puede ser reportado que la estimulación de los complementos alternantes en patología, generan un factor de liberación enzimático lisosomal (LRP) tentativamente identificados como fragmento C5⁽¹²⁸⁾.

Sistema de la Coagulación

Los fibrinopeptidos liberados de las moléculas fibrinógenas mediante la acción de la trombina durante la coagulación son mediadores potencialmente inflamatorios, ellos han sido reportados como elevadores del efecto de la bradiquinina en músculo liso⁽¹²⁹⁾, que induce a la fuga vascular, y que causa atracción quimiotáctica de los neutrófilos⁽¹³⁰⁾. Biológicamente fragmentos activos pueden también ser liberados durante la proteólisis de fibrina a plasmina; y ha sido recientemente afirmado que durante la proteólisis o degradación de estos productos se eleva la permeabilidad vascular en la piel y que algunos neutrófilos quimiotácticos⁽¹³¹⁾.

La formación de mediadores como los fibrinopeptidos y la degradación de los productos de la fibrina pueden contribuir a la patogénesis de la inflamación en ciertos estados patológicos, que parecen ser inhibidos mediante el uso de anticoagulantes por ejemplo ciertos tipos de enfermedad glomerular y retraso de las reacciones hipersensitivas.

Interacciones entre los sistemas de producción de mediadores derivados del plasma y la red.

El factor de Hageman depende de sistemas concernientes a la coagulación, a la producción de quinina y a la fibrinólisis, interactúa con el sistema del complemento formando lo que Ratnoff probablemente llamaba una red. El componente que desencadena esta red es la plasmina, la enzima fibrinolítica generada del plasminogeno, así como la consecuente activación del factor de Hageman o mediante la acción de otros agentes, como factores bacterianos

o un factor urico, además como factores celulares por ej. los neutrofilos, ciertas células endoteliales, células mesenteliales o liberados de los macrofagos durante la fagocitosis. Se podría decir que la plasmina tienen cuatro efectos:

- a) Activación de Hageman (particularmente debido al sistema quinina)
- b) Digestión del fibrinógeno y de la fibrina, ejem. fibrinolisis.
- c) Activación del fragmento C1 esterasa en la clásica patología del complemento.
- d) Elevación o unión de C3 para dar anafilotoxina y fragmento de C3 quimiotacticos.

La importancia de la calicreína en estos sistemas se ilustra mediante el estudio de Fletcher como una deficiencia en su factor y una condición caracterizada mediante los defectos de la coagulación. Esto parece ser que es una deficiencia en el factor de Fletcher y actualmente representa una deficiencia de prelicreína. Así como la deficiencia del factor de Fletcher en el plasma incubado con coalina genera una no bradiquinina. El sistema defectuoso de la coagulación y de la fibrinolisis también ocurre debido a esta condición, porque la calicreína en el factor de Hageman se necesita para las patologías que dependen de este en el proceso de su normal liberación.

También como los efectos de la plasmina el fragmento C1 y C3, otros sustratos existen entre el factor de Hageman y el factor del complemento. Así la activación del sistema quinina produce un fragmento KP, que de alguna manera ayuda a la atracción de la C1 esterasa para mayor eficiencia durante la producción del fragmento C3 convertidos. Con tratamiento parece que también el siste-

ma del complemento puede afectar a la patología de la coagulación, debido a varias sustancias que se activan durante el complemento (como la inmunoglobulina agregada a la endotoxina) esto produce el desencadenamiento de la coagulación en sangre de conejo normal, pero no produce deficiencia de C6 en sangre. Ha sido propuesto que los hallazgos que se refieren al requerimiento de C6 en la plaqueta, liberan una reacción y como consecuencia liberan a factores de la coagulación. Esto ocurre en respuesta a la activación de agentes del complemento, todo lo que el mecanismo envuelve, como la promoción del sistema de la coagulación mediante la activación del sistema del complemento puede ser explicado mediante la coagulación intravascular y la deposición glomerular de la fibrina que ocurre en ciertas patologías renales inmunológicas.

Se debe enfatizar que la mayor parte de la información concerniente a estas patologías se ha obtenido mediante estudios in vitro. Directamente extrapolaciones in vivo no pueden ser validas, así que aunque el factor de Hageman y su deficiencia en plasma muestran un defecto en la coagulación, en tubos de vidrio, individuos con la deficiencia muestran usualmente una tendencia a la hemorragia. También puede notarse que la deficiencia en individuos que muestran respuestas normales a la inflamación, indica que la bradiquinina es un mediador insignificante en la inflamación humana, que la quinina y su activación en sistema de la coagulación puede de alguna manera ocurrir in vivo sin que falte el factor de Hageman ú otros mediadores pueden tomar cartas en el asunto, en estas circunstancias y compensar al papel de la quinina.

Varios componentes individuales de la red se han mostrado como efectos que inducen a la inflamación bajo ciertas condiciones, ejemplo, la calicreína, activador del plasminogeno, plasmina y Cl esterasa. Sin embargo bajo circunstancias normales los mayores productos que finalizan la inflamación son probablemente la bradiquinina, los productos del sistema del complemento, particularmente los fragmentos C3 y C5.

Edema Angioneurotico Hereditario o Deficiencia del Inhibidor de Cl esterasa.

Esta es una patología heredada como una característica autosómica dominante en la cual los pacientes sufren ataques de edema a menudo, iniciados mediante stress emocional^(78,79) el edema puede ser causante de afecciones a la piel y al tracto gastrointestinal causando distensión abdominal y frecuentemente precipita a la muerte, debido a la importante inflamación de la alringe. Como en pacientes que han sido demostrados como poseedores de una impresionante carencia de inhibidor de Cl esterasa en su serum⁽¹³²⁾ y paralelos a sus efectos en la Cl esterasa el inhibidor se ha mostrado como represor de la formación de la actividad de la calicreína y de la plasmina⁽⁷⁹⁾.

Ha sido sugerido que los ataques pueden reflejar episodios de activación de la plasmina guiando así a la activación del factor de Hageman y a una consecuente y restringida formación de bradiquinina. La plasmina debería también activar el factor Cl, así que guiando a la activación del complemento ayudado por el fragmento KP, con la producción de C quinina⁽¹³³⁾ con bradiquinina como activador y las anafilotoxinas C3a y C5a, así como el significado de la liberación de histamina causada cuando

por anafilatoxinas. Es dudosa que en esta situación resulte que los fármacos antistaminicos no aparezcan como cambiantes del curso clínico de estos ataques. Este concepto del papel central que juega la plasmina en la fisiología del edema angioneurótico hereditario se ha registrado como reportando que los ataques pueden ser prevenidos mediante tratamientos con ácido amino caproico (134), el cual inhibe la conversión de plasminógeno a plasmina. (135)

Factores Liberados de los Tejidos

Como de muestra en la figura, hay varios grupos distintos de mediadores potencialmente inflamatorios que pueden ser liberados de la células, Ellos pueden ser clasificados como sigue:

- a) aminas vasoactivas
- b) ácidos lípidos
- c) componentes lisosomales
- d) productos de los linfocitos
- e) otros.

Aminas vasoactivas (histamina, hidroxitriptamina)

La histamina se ha encontrado en los granulos de la célula basófila, en las plaquetas, y en la región parietal del estomago; la 5- hidroxitriptamina (o 5 HT o serotonina) se ha encontrado en la célula de rodones, así como en la mucosa cerebral e intestinal.

La amina se libera de las células y ocurre como una respuesta a; a) daño físico, ejemplo trauma mecánico, irradiación de calor(136); b) agentes químicos varios ejemplo veneno de serpiente, melitina del veneno de abeja, toxina, tripsina, así como sales biliares, dextrano, libera-

dores de la histamina y una proteína cationica lisosomal de los neutrofilos y e) procesos inmunológicos ejm. liberación antigenica de hemocitotropicos o de células sensitivas de anticuerpos, así como exposición a las anafilotoxinas, como la C3a y C5a(25).

La liberación de las plaquetas ocurre durante la liberación de la reacción o desencadenación mediante la estimulación como la trombina, la tripsina, el colageno, el polietileno o particulas de emulsiones de largas cadenas de acidos grasos, complejos antígeno-anticuerpo, gamaglobulina, superficies revestidas de compuestos, venenos de serpiente, epinefrina, así como ADP^(137,138) Además las aminas pueden ser secretadas de las plaquetas mediante procesos llamados, liberación dependiente de la histamina leucocítica (LDHR)^(139,140); la reacción al antígeno con inmunoglobulina E en la superficie de los basófilos circulantes causa la liberación de un factor de activación de las plaquetas (PAF) que en su turno induce a la liberación de aminas de las plaquetas. Se ha sugerido que el LDHR contribuye a la disposición de complejos inmunológicos circulantes en los tejidos, debido a que se induce el efecto de permeabilidad de las aminas vasoactivas liberadas⁽¹³⁹⁾.

Los mecanismos que envuelven la liberación de aminas y otros agentes farmacológicos de las células como los basófilos y las plaquetas han sido intensamente estudiados^(140,141,142). Un particular interés en este papel que juega el anticuerpo homocitotropico en la liberación de las reacciones de varios sistemas ejemplos de los fragmentos pulmonares, de los basófilos en sangre, de las células peritoneales y como muchas de las reacciones pueden explicarse en las protozoarias y sus modificaciones

nes de las reacciones anafilóticas. Se ha aclarado que la liberación depende de un mecanismo de secreción como el de la citotoxina. El antígeno y la red este forma en la célula cuando la inmunoglobulina se sensitiviza en el tejido pulmonar humano ha sido desafiado con el apropiado antígeno y seguido de una secuencia de eventos bioquímicos caracterizados por: a) una activación dependiente de calcio y de la serina esterasa que es sensitiva a DFP b) además activación autocatalítica de la esterasa, c) un requerimiento de energía, d) requerimiento de calcio EDTA o estado de inhibición, e) una fase inhibitoria de AMP que finalmente guía a la liberación de mediadores químicos. Los mediadores liberados en las mismas circunstancias pueden categoricamente ser clasificados en dos grupos:

1) mediadores preformados ejm. todos los presentes en la célula asociada con los gránulos y liberados en segundos mediante el desencadenamiento de las células por los antígenos, esto incluye la histamina y el factor quimiotáctico de los eosinófilos o anafilaxia (EPC/A), el cual es un ácido peptido con un peso molecular, de 500 y, 2) mediadores nuevamente formados, pequeños o no que han sido detectados después del cambio antigénico, pero rápidamente sintetizados y después liberados en pocos minutos después del desencadenamiento de los antígenos. Estos son sustancias de reacción lenta de la anafilaxis (SRSA) y la activación del factor de las plaquetas además es como otras sustancias se han liberados como las prostaglandinas⁽¹⁴²⁾, inhibición de SRS/A, causada por el incremento del ciclo intracelular AMP; el cual ocurre después del tratamiento con las células de catecolaminas ejm. isoproterenol, y ciertas prostaglandinas ejm. PGE⁽¹⁴³⁾. Como en

los efectos del ciclo intracelular AMP los niveles proveen de una explicación para la eficacia del isoprote-renol, de la teofilina y de drogas similares en el tratamiento de la hipersensibilidad inmediata a las drogas en el hombre⁽¹⁴³⁾. Además la histamina exógena produce un ciclo similar a AMP, ya sea en su inhibición o en su liberación⁽¹⁴³⁾. Esto prevee un importante potencial de control en el mecanismo.

Ambas histamina y el 5HT inducen a la contracción del músculo liso y al incremento de la permeabilidad vascular. Ninguno aparece como quimiotáctico a los neutrófilos. Y recientemente sin embargo se ha reportado que la histamina es específicamente quimiotáctica a los eosinófilos; así como la histamina y el ECF-A ambos liberados de la célula probablemente causan el influjo y localización de los eosinófilos en reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Mediadores potencialmente inflamatorios derivados o posiblemente derivados de las células.

Aminas vasoactivas o histamina 5-HT

Substancias de reacción lenta de la anafilaxia

Factores quimiotácticos de los eosinófilos de la anafilaxia

Factores activadores de las plaquetas

Substancias de contracción de la aorta en conejos

Prostaglandinas.

Ácidos Lipídicos

Substancias de reacción lenta de la anafilaxia. Este término fue empleado primeramente en 1938 por Feldber y Kellewey⁽¹⁴⁴⁾ para describir una substancia que aparecía fluyendo de los pulmones de conejillos de indias y

de gatos tratados con veneno de cobra. Esta sustancia se ra potencialmente caracterizada por su capacidad para provocar una más lenta y prolongada contracción de ciertos tipos de músculo liso, en preparaciones, que lo que hacia la histamina. Kellaway y Trethewei ⁽¹⁴⁵⁾ entonces descubrierón una sustancia muy similar farmacológicamente en la afluencia de tejido pulmonar de conejillos de indias tratados con un antígeno específico in vitro. Brocklehurst llamo despues a esta sustancia, sustancia de reacción lenta de la anafilaxis o SRS/A para distinguirla de la SRS liberada por mecanismos no inmunológicos.

SRS/A es un ácido sulfúrico que contiene lípidos (aproximadamente de peso molecular 400) ⁽¹⁴⁷⁾ que se genera y después se libera junto con la histamina, ECP-A, PAF, y prostaglandinas. De células que fuerón etecadas y sensibilizadas con antígeno, una muy similar sustancia SRS se recubre seguida de la afluencia en garras de gatos con el complemento 48/80 ⁽¹⁴⁸⁾, pero es probable que la mayor parte de otras sustancias de reacción lenta liberadas de tejidos por sustancias no inmunológicas pueden consistir de prostaglandinas y paralelo a sus efectos en musculo liso SRS-A puede inducir fuga vascular, pero esto exorta a la no atracción quimiotáctica de los leucocitos ⁽¹⁴⁹⁾.

Incidentalmente los eosinofilos humanos pero no los neutrófilos, contienen grandes cantidades de aryl sulfato B, la única enzima que se conoce hasta hoy que destruye al SRS-A; esto sugiere que la infiltración eosinófila en lesiones anafilacticas actua como un control del mecanismo para SRS-A.

Prostaglandinas

Estas son largas cadenas de C20 compuestas de células sintetizadas de los ácidos polinsaturados ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵¹⁾ grasos. Ellas pueden ser clasificadas en varios grupos o en base a su estructura. Parece ser que se presentan básicamente en todos los tejidos del cuerpo, pero los factores envueltos en su liberación y la significancia de estos agentes farmacológicamente hablando no está aún claramente definida. La información concerniente a su papel en la inflamación, es aún fragmentario y algunas veces conflictiva. Como las prostaglandinas y su actividad han sido detectadas en exudados inflamatorios ^(152,153) el PGF se libera de los neutrófilos durante la fagocitosis, además PGE y PGF₂₀ fueron encontrados que se liberan - junto con la histamina SRS-A y la sustancia de contracción de la aorta del tejido pulmonar de conejillos de india atacados con antígeno PGE₁ y PGE₂ ⁽¹⁵⁴⁾ evocan un incremento local de la permeabilidad vascular cuando se inyecta en piel de humanos o de ratas ^(155,156), algunos trabajadores creyeron que el PGE actúa mediante la liberación de la histamina de las células pero otros ⁽¹⁵⁶⁾ están a favor del efecto directo en la pared vascular. Hay muy pocos trabajos acerca de la actividad quimiotáctica del PGS aparte de la penetración de que el PGE₄ puede atraer a los neutrófilos en el sistema de Boyden ⁽¹⁵⁶⁾. Otros efectos de la inflamación relatados en el PGS incluyen: a) dilatación arteriolar-dilatación provocada por PGE₁ en el mesenterio de ratas y en el músculo ⁽¹⁵⁷⁾, b) dolor a las infusiones que inducen a dolor de cabeza por Pg y ha sido encontrado que PGE₁ y PGE₂ en dosis grandes pueden causar directamente dolor, cuando se inyecta en la piel.

de humano. sin embargo en bajas dosis puede aparecer como sensibilizador de los receptores de dolor a la estimulación por el tacto, la histamina, o la bradiquinina^(158, 159), c) fiebre- un incremento en la actividad de PG-ha sido detectado en el fluido cerebro espinal del tercer ventriculo de los gatos, con fiebre pirógena inducida por PGES ya que este induce la fiebre.

Entre más estudios se han encontrado en la literatura recientemente^(160,161,162) se dice que los siguientes componentes Pgl y Pg2 especialmente el primero, potencialmente producen edema y tienen una capacidad de acción como los de la histamina y la bradiquinina. Pgl disminuye aparentemente el umbral en la piel de humano para provocar el prurito que produce histamina y en las tatas inmovilizadas con prostaglandinas muestran una modesta pero significativa supresión del edema inflamatorio.

Una particular importancia contribuye a que todo el campo de mediadores en la inflamación fuera el descubrimiento de la aspirina y drogas similares a la aspirina ya que estas inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas en la célula libre de tejido pulmonar en los conejillos de india y aislada en las plaquetas de humano, así como en el bazo de perro y en varios sistemas. Recientemente se ha encontrado que los corticosteroides inhiben la liberación pero no la síntesis de prostaglandinas en la célula. Después de muchos años de uso empírico de estas drogas como los antiinflamatorios, analgésicos y agentes antipiréticos es reconfortante encontrar que existe una base científica para su acción terapéutica. Como los descubrimientos también enfatizaron el potencial signifi

cativo de los mediadores naturales de PGF, la inflamación y los eventos relativos de la inflamación.

Las prostaglandinas pueden no solo ser mediadores, pero pueden también inhibir algunos procesos envueltos en la inflamación. Como sus efectos pueden también resultar de la habilidad de ciertos componentes para estimular la acumulación del ciclo AMP dentro de las células mediante la activación del ciclo adenosínico, el cual convierte a la enzima ATP al ciclo AMP⁽¹⁴³⁾. Este proceso puede guiarnos por ejemplo, a la inhibición de la actividad fagocítica, inhibición de la liberación del mediador de las células y de inmediata hipersensibilidad en reacciones, así como en la inhibición de la enzima lisosomal y de su liberación de los neutrófilos durante la fagocitosis. Esto produce la obstrucción de las vías respiratorias altas y bajas que algunas veces ocurre cuando los asmáticos se tratan con aspirinas o drogas similares y puede ser explicado mediante un bloqueo en la síntesis de la modulación de la prostaglandina. Esta idea se ha soportado mediante la demostración de que también la indometacina suprime la acción antigénica de la inmunoglobulina E, mediante la liberación de la histamina y de la prostaglandina de tejidos sensitivos respiratorios en humano, la liberación de SRS-A se debe también a esto⁽¹⁴³⁾

Componentes lisosomales

Los mediadores potencialmente inflamatorios liberados de los lisosomas, particularmente por los neutrófilos pero también por otras células incluyendo las plaquetas son: a) proteínas catiónicas, b) proteínas ácidas y c) proteínas neutras^(120,163,164).

Proteínas Catiónicas. Las proteínas que característi

que las aminaciones catiónicas inducen a la fuga vascular indirectamente mediante la degranulación de las células en algunas especies (aunque probablemente no en humanos). Cuatro agentes inductores de la permeabilidad han sido identificados en las proteínas catiónicas de conejos, de ratas en sus lisosomas neutrófilos; uno de estos induce a la degranulación de las células, pero las otras actúan independientemente de la liberación de histamina. Un factor quimiotáctico para los fagocitos mononucleares ha sido extraído de los neutrófilos y estos también parece ser una proteína catiónica⁽¹⁶⁵⁾. Por otro lado la demanda de pirógenos endógenos es una proteína catiónica, neutrófila que no ha sido confirmada por otros colaboradores diferentes. Un factor de la inmovilización de los neutrófilos (NIF) ha sido extraído de neutrófilos humanos y en contrario que es una proteína catiónica, este factor inhibe la locomoción de neutrófilos humanos y de eosinófilos pero no de monocitos⁽¹⁶⁶⁾.

Proteasas Ácidas. Se ha encontrado que las proteasas ácidas de los conejos en sus lisosomas neutrófilos degradan las membranas basales y otras proteínas en pH ácidos in vitro⁽¹⁶⁷⁾. Sin embargo el significado de algunos efectos in vivo pueden permanecer desconocidos hasta que los niveles de pH se determinan en sitios de aposición entre neutrófilos y membrana basal vascular en estados de enfermedad.⁽¹⁶⁸⁾ Janof estuvo a favor de la afirmación que decía que algunas enzimas y su función primaria es la digestión intracelular de materiales fagocitados dentro de las vacuolas y que la responsabilidad de daño extracelular estaba principalmente con las protea-

zas neutras de los lisosomas. Otro efecto del propósito de las proteasas ácidas es la liberación de las también llamadas leucoquininas del plasma⁽¹⁶⁸⁾; estas son mediadores como las quininas que se activan farmacológicamente y generadas hasta ahora de una no caracterizada proteína plasmática (podía ser leucoquininogéno) por la acción de extractos de neutrófilos de conejos⁽¹⁶⁸⁾. Esta leucoquinina ha sido distinguida de la bradiquina del plasma, como sigue: a) la calicreína actúa neutra en su pH, y es inhibida por el trasilol, mientras que la leucoquininogénase actúa en un pH ácido y no ha sido inhibida por el trasilol; b) la bradiquina es un no péptido, mientras que la leucoquinina son largas cadenas de péptidos o polipéptidos consistentes de 21 aminoácidos⁽¹⁶⁸⁾. Incidentalmente en experimentos inicialmente designados a estudiar el sistema de la leucoquinina, Wintroub⁽¹⁶⁹⁾ ha descubierto recientemente un sistema diferentemente en el cual se activa biológicamente un péptido neutro y es dividido del plasma por un sustrato proteínico mediante la proteasa que aparentemente se presenta en la superficie de neutrófilos humanos; el péptido induce a la contracción de músculo liso pero parece distinto a la bradiquina; la proteasa es inhibida por una gama-antitripsina.

Proteasas Neutrales. Estas son probablemente de importancia considerable en la patogénesis de varios tipos de daño tisular, variando de simples abscesos a la formación de complejas condiciones como el fenómeno de Arthus⁽¹⁷⁰⁾ o la arteritis del serum⁽¹⁷¹⁾ o la nefritis nefrotóxica⁽¹⁷²⁾, así como varias formas de artritis y probablemente edema pulmonar^(163,173). Los efectos mayores de estas enzimas incluyen la degradación de colágeno, elastina membrana basal renal cartilago y fibrina^(165,174,175,163).

Ademas como se discutio antes las proteasas neutrales de los neutrofilos, asi como las plaquetas de otros tipos - de células han demostrado que genera fragmentos activos que iotacticamente del factor del complemento C5 y C3^(101,103) dividiendo a las enzimas que han sido también extraidas de varios tejidos^(98,100). Recientemente, Kovat y su grupo (178) ha presentado una evidencia de que las proteasas neutrales en humanos es capaz de liberar sustancias parecidas a la quinina como el quininogeno plasmatico, el grupo de Hayashi^(179,180) también reporto que el SH dependiente de las proteasas neutrales extraidas de una fracción de piel con fenomeno de Arthus puede incrementar la permeabilidad vascular, o puede actuar sobre la Ig G para producir la también llamada leucogresina, un factor que pretende ser una actividad quimiotactica para los neutrofilos.

Serum normal de humanos conteniendo un potente inhibidor de proteasa neutral es probable que su inhibidor sea la gama antitripsina, y juegue un papel en la limitación de la extención y el grado de daños tisulares en lesiones inflamatorias^(163,173). Se dice que el efisema pulmonar comunmente encontrados en pacientes con deficiencias geneticas determinados de gama-antitripsina resulta del no controlado efecto de las proteasas neutrales - derivadas de los neutrófilos, o de macrófagos alveolares en el pulmón^(163,173,181,182). No todos los pacientes con gama-antitripsina en su deficiencia desarrollan efisema, pero esto puede ser explicado por el hallazgo de que ciertos individuos de población general, tienen niveles no normales de elastasa en sus neutrófilos⁽¹⁸³⁾. Un factor

adicional puede ser que pacientes con emfisema y con deficiencia gamma-antitripsina han sido encontrados que también hay deficiencia de factor quimiotáctico inactivador en su serum ⁽¹⁸⁴⁾, esto puede contribuir a la proteolisis del tejido debido a la persistencia de cantidades super normales de factores quimiotácticos, guiando esto a una distribución desordenada de los neutrófilos y de sus enzimas lisosomales, a los sitios de inflamación en el pulmón.

Se cree que la mayor parte de los mecanismos envueltos en la liberación de los productos lisosomales ^(73,185) son:

a) liberación citotóxica que ocurre durante la morte celular, en todo caso debido a daño de la membrana de la célula, o la posibilidad que se deba a una perforación interna de la vacuola fagocítica y su membrana por la acción de ciertos materiales ingeridos, por ejemplo silico o cristales monouratados de sodio ⁽¹⁸⁵⁾ o b) la liberación de secreciones que ocurren durante la fagocitosis por parte de la célula, por ejemplo una gran globulina agregada, un complejo AG-AC, zinc etc. ^(187,188). Como la liberación fagocítica de los componentes lisosomales no se acompaña de la fuga de enzimas citoplasmáticas. Un tipo de secreción similar se libera de los constituyentes de los gránulos que proceden al efecto último de la citotóxica del leucodina (o un producto de los estafilococos) en neutrófilos y monocitos. En un modelo que puede ser análogo a la situación en donde los neutrófilos se encuentran adheridos a las membranas basales vasculares, Hanson ^(191,192) ha demostrado que la descarga activa de las enzimas lisosomales ocurre a partir de los neutrófilos que se ven aplastados contra los revesti-

agentes microscópicos con gamma-globulina agregada o con objetos patológicos, ha sido llamada fagocitosis frustrada o endocitosis reversible ⁽¹⁹³⁾. El ciclo AMP es probablemente de alguna manera un regulador activo de la liberación de las enzimas de algunos sistemas celulares. De tal modo que la exposición de agentes que incrementan los niveles intracelulares del ciclo AMP suprime la liberación de estos componentes ^(188, 187, 193, 192, 189). En contraste los componentes que incrementan el ciclo GMP causan una elevación en la fuga ^(189, 190). La influencia de la colchicina es un problema que debe ser discutido como una inhibición de la liberación debida al grupo de Weissman ^(188, 193, 194, 189), pero con Henson se encontró ⁽¹⁹²⁾ que tenía poco efecto. Por otro lado, ambos grupos de trabajadores se pusieron de acuerdo en que la citocralasina B eleva marcadamente la liberación ^(193, 192, 195). Ha sido reportado que el factor de liberación de la enzima lisosomal o LRF posiblemente un factor de C5 es generado cuando el complemento de la patología alternativa es desencadenada en serum fresco de humanos; este factor provoca liberación de la enzima a partir de la citocralasina tratada con neutrófilos en ausencia de partículas fagocíticas ⁽¹²⁸⁾.

Es apropiado mencionar aquí los factores derivados de neutrófilos pueden ser quimiotácticos a los neutrófilos. Algunos grupos de investigadores ^(196, 197, 198) han reportado que independientemente de la presencia de serum, los neutrófilos pueden liberar factores que estimulan la locomoción de quimiotaxis en los neutrófilos. La naturaleza de estos factores no es clara. Algunos pueden

ser lisosomales, en un origen liberados por que ocurren durante la fagocitosis así como durante la destrucción celular (199).

Productos Linfocíticos. Las respuestas de hipersensibilidad medidas por las células, como la reacción de la tuberculina es el prototipo, son caracterizadas por la destrucción del eritema local, induración, y con una infiltración con células mononucleares, predominantemente originadas de la médula ósea (200,201). Así como la mediación de estos eventos inflamatorios no han sido aclarados y, el descubrimiento de que la apropiada estimulación de los linfocitos pueden liberar productos activos biológicamente ha añadido una nueva dimensión al estudio de este tema. Estos productos linfocíticos, algunas veces llamados linfoquinas, son liberados cuando los linfocitos sintetizados se exponen a antígenos específicos in vitro; algunos son también producidos en respuesta al tratamiento con agentes mitogénicos, así como la concanavalina (202,203). Los efectos de estos agentes son múltiples. Algunos que nos conciernen son aquellos que tienen relación al retraso de la hipersensitividad inflamatoria en las respuestas, incluyendo los siguientes; la migración de los macrófagos y de su factor inhibitorio o MIF factores quimiotácticos, linfoquinas, factores que reaccionan en la piel y factores mitogénicos, además de que podemos tratar con el factor de la permeabilidad linfomodular o LMPF.

Factor Inhibitorio de la Migración. Ha sido uno de los estudios más intensamente realizados de todos los derivados de los leucocitos y sus mediadores. Es una glico

proteína la cual inhibe la migración de los macrófagos - de tal modo que retiene presuntamente a los monocitos estacionados en el área. Otros papeles del MIF pueden ser el causar una aglomeración de macrófagos como la agregación del factor de los macrófagos a la estimulación de estos para extenderse en la superficie de los vidrios o tubos de vidrio que muestran una elevación de la actividad de la membrana, fagocitosis y oxidación de la glucosa como en el factor de activación de los macrófagos. Resientemente un derivado de los leucocitos o factor inhibitorio de los leucocitos LIF aparentemente distinto al MIF ha sido reportado como inhibitorio de la migración de los neutrófilos (204).

Factores Quimiotácticos. Los linfocitos derivados de los factores quimiotácticos por los macrófagos y por los neutrófilos han sido descritos como utilizados en el sistema de Boyden^(122,205). Estos factores son distinguibles de algún otro y distintos al MIF^(122,205), Cohen y Ward⁽²⁰⁶⁾ también reportaría la generación de un factor quimiotáctico para los eosinófilos cuando el fluido que proviene de la estimulación de los antígenos en las células linfonodulares de conejillos de india es incubado con complejos inmunológicos específicamente, además también usando el sistema de Boyden, Ward y su grupo^(122,207) han encontrado que los linfocitos de ratas responden quimiotácticamente a los fluidos de linfocitos estimulados ya sean de humano o de conejillos de india. Esto es interesante porque resulta un requerimiento de confirmación a la actividad quimiotáctica para los basófilos, ha sido también detectada en la linfoquinina y preparaciones de esta⁽²⁰⁸⁾.

Linfotoxinas

Es un derivado de los linfocitos y un producto de ellos, probablemente una proteína que no es específica, citotóxica a otras células⁽²⁰⁹⁾. Parece ser distinta a MIF y de los macrófagos así como de neutrófilos y de factores quimiotácticos⁽²¹⁰⁾.

Factores que reaccionan en la piel. Bennett y Bloom⁽²¹¹⁾ encontraron que supernatales derivados de linfocitos estimulados así como de actividad de la MIF provocó un retraso en la hipersensibilidad de las reacciones cuando se inyectaba dentro de la piel de conejillos normales. Las lesiones se caracterizaban por la destrucción o atenuación de la induración en eritema y de infiltración de células mononucleares. La induración y el eritema fue aparentemente de 3 a 5 hrs. máximo de 8 a 12 hrs. y este desapareció alrededor de las 30 hrs. el examen histológico reveló que exclusivamente las células mononucleares infiltradas eran las que se encontraban dentro de las 14 a 16 hrs. números iguales de mononucleares y de neutrófilos se presentarían y una necrosis focal fue observada en algunas ocasiones. Los factores de reacción de la piel responden por estos eventos, pero no han sido precisamente identificados⁽²¹⁰⁾. Cohen encontró que extractos de algunas partes de la piel de reacciones de hipersensibilidad retrasada, causaban similares reacciones de los factores de la piel cuando se reinyectaba en la piel de conejillos de india normales. Además, como los extractos demostraron actividad quimiotáctica ante los macrófagos y algunas veces hacia los linfocitos, pero nunca hacia los neutrófilos; algunas reacciones supresivas fueron no detectadas como MIF⁽²¹²⁾.

Factor Mitogenético

Este factor al cual ocasiona un alarmante incremento en la trinidad y su incorporación hacia los linfocitos no sensibilizados^(213,214), puede ayudar a la ampliación de las reacciones inmunológicas en vivo, mediante la estimulación de la proliferación que de otro modo hubiera conseruido a las células de bystander.

Otras quininas que pueden tomar parte en la inflamación, incluyen un factor el cual desencadena los leucocitos a la liberación de pirogenos⁽²¹⁵⁾ endógenos y un factor el cual ha estimulado la colonización de factores que activan posiblemente envueltos en la granulopoyesis^(216,217) y un factor el cual actúa como formador leucoquinina y de sus enzimas. Recientemente se ha propuesto que los linfocitos derivados del factor transfer (capaz de producir un retraso en la hipersensibilidad hacia los donadores positivos de respuestas no positivas) han sido detectados como activador quimiotáctico de los leucocitos^(218,219).

Los también llamados factores de la permeabilidad linfonodular, primeramente aislados como extractos libre de membrana de las células linfonodulares fueron encontrados como provocadores del incremento de la permeabilidad vascular^(210,220), de la infiltración de leucocitos y de la aposición de fibrinoides y de sus materiales en el sitio de la inyección. LNPF parecía como ser distinto a las linfoquininas por que su liberación de los linfocitos es independientemente del antígeno. De hecho se ha encontrado que extractos de tejido no linfoide puede provocar actividad de LNPF⁽²²¹⁾. La naturaleza de LNPF consiste en una mezcla de factores y su significado de mediador aún no está claramente dilucidado. Es posible que

la liberación de LNPP de células muertas o por morir así como el origen del tejido linfóide o no, puede exacerbar una respuesta inflamatoria pero esto es solo una especulación.

Otros Mediadores Derivados de Tejidos

Ciertos mediadores permanecen aún no claramente estudiados como pertenecientes a los grupos antes mencionados, se incluye los siguientes.

Piregenos Endogenos. Son agentes que inducen la fiebre^(223,224,222) probablemente proteímas liberadas de los leucocitos.

Factores envueltos en la granulopoyesis y fagocitosis. El nivel de neutrófilos en sangre puede ser influenciado por varios mediadores; a) liberación de los factores neutrófilos capaces de inducir una liberación aguda de los niveles de sangre de los neutrófilos, mediante la liberación de células preformadas en médula ósea por ejm el factor que induce la leucocitosis o LIF⁽²²⁵⁾ y el fragmento C3 así como el factor movilizante de los leucocitos⁽²²⁶⁾; b) factores que estimulan la granulopoyesis, capaces de la estimulación y el incremento en la producción de los granulocitos y monocitos, por ejemplo, el factor que estimula a las colonias⁽²²⁷⁾; factor inhibidor de la granulopoyesis con el potencial de inhibición específica de la proliferación de los precursores de los granulocitos, por ejm. la colonia granulocítica⁽²²⁸⁾.

Substancia P, originalmente descrita por Von Euler y Gaddum en 1931⁽⁷⁸⁾ en extractos de cerebro y de intestino fue encontrado que provoca incremento de la permeabilidad vascular y broncoconstricción en conejillos de india⁽⁷⁹⁾, así como estimulación en la secreción salival.

Ha sido identificado como un decapeptido y ha sido descrita como una sustancia sintética P que induce la fuga vascular en muy bajas dosis en la piel de rata⁽⁸²⁾.

Neurotensina. Recientemente aislada del hipotálamo de bovino, es un tricapeptido con propiedades parecidas a la quinina⁽⁸³⁾. Induce a la vasodilatación y a la hipotensión y se administra intravenosamente, causa contracción del músculo liso in vitro. Si se inyecta localmente induce una inflamación inmediata, fuga vascular con un potencial comparable a la bradiquinina⁽⁸³⁾.

Tufina. Aparece como un tetrapeptido o fragmento de la gamma-globulina que actúa como un estimulante no específico de la actividad fagocítica que actúa como un estimulante de la actividad fagocítica de los neutrófilos⁽²³¹⁾.

Ciclo AMP (el cual se ha mencionado como envuelto en la regulación celular de los fagocitos y la liberación de mediadores de las células, así como la liberación de lisosomas a partir de los leucocitos) parece exacerbar el efecto quimiotáctico en neutrófilos con acción en el sistema de Boyden⁽¹⁸⁷⁾ e con deslizamiento en la preparación⁽²³²⁾.

El papel que desempeña la epinefrina y la norepinefrina en la inflamación se ha visto en algunos experimentos de Spector y Willoughby que demostraron que la administración de estos agentes y de sus precursores por ejemplo la dopa y dopamina o la monoamina oxidasa inhibitoria suprime el edema inflamatorio. Estos hallazgos implican que la epinefrina y la norepinefrina puede actuar normalmente como un antipermeabilizante de las hormonas y de -

alguna manera se convierte en inactivo durante la inflamación. Esto es interesante y de alguna manera ha motivado a que se realicen estudios posteriores.

CAPITULO VII

EL PAPEL DE LOS MEDIADORES EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Para sintetizar la mayor parte de los datos concernientes a los mediadores endógenos en la inflamación se han enlistado ciertos candidatos que son potencialmente respuestas a la fuga vascular y a la quimiotaxis de los leucocitos. Son todos los mediadores que realmente se en vuelven en la respuesta natural a la inflamación, según se ha visto en los últimos estudios. Esto se puede observar en las tablas que aparecen a continuación.

En la reacción inflamatoria usual el incremento de la permeabilidad vascular puede persistir por horas, pero cuando los factores que inducen la permeabilidad se inyectan dentro de un animal la respuesta normal puede durar solamente 10 a 20 minutos. Una posible explicación - entonces es la persistencia de la permeabilidad que puede deberse a su debida producción de la respuesta de los mediadores; pero esto trae otra lista desconcertante de conceptos ⁽³⁴⁾. Hay muy pocos experimentos concernientes a los efectos de la aplicación prolongada local de los mediadores. Se ha dicho que los vasos se vuelven no responsables a la histamina por días de varias horas después de la fuga vascular, pero hay solamente una evidencia de lo contrario, obtenida por medio de la clasificación de los mismos exudados vasculares con dos diferentes tipos de partículas coloidales. Otra posibilidad es que varios mediadores se presentan en sucesión por ejemplo la diuresa, que se ha especulado acerca de esto. En el edema las uninas vasoactivas, son activas en un estadio temprano ,

después las quininas por un corto periodo hasta que finalmente las prostaglandinas, elevan la producción de los exudados que retardan la fuga vascular.

Esto ha sido sugerido por varios colaboradores de los componentes del complemento que probablemente envuelven en estos experimentos. Es obvio que ningún caso se ha tenido completa satisfacción del riguroso criterio de Miles y de Wilhen⁽³⁴⁾ para la identificación de mediadores particularmente incluidos en la inflamación. Estos criterios son: a) el criterio que se comporta en la plausibilidad del papel de una sustancia natural y de su extensa distribución en varios tejidos y especies; su disponibilidad y capacidad de volverse a activar, su habilidad para inducir la apropiada respuesta en dosis pequeñas suficientes; la demostración de inhibidores que actúan al lugar naturalmente; b) el criterio de la mediación que provee, por ejemplo su aislamiento al tiempo de que se propone su acción y la supresión de la respuesta por antagonistas específicos por el agotamiento del mediador.

Si incluimos los factores exógenos (el incremento de la permeabilidad en resultado del daño vascular directo y la infiltración de leucocitos debida a efectos quimiotácticos de productos bacteriales) entonces la inflamación es más probablemente como sigue: 1) fuga vascular debida a las quininas vasoactivas aminas, histamina 5 HT y prostaglandinas, 2) infiltración leucocítica debida al sistema del complemento por productos específicamente fragmento C5 (quimiotáctico a los neutrófilos, fagocitos mononucleares y eosinófilos); neutrofilos lisosomales catiónicos y proteínas, quimiotácticos nada más los fagocitos mononucleares; histamina y ECP-A ambas

quimiotacticos a los eosinofilos, y 3) da~~n~~o tisular debido a los productos lisosomales de los neutrófilos, específicamente a las proteasas neutrales.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Haciendo una comparación de las dos partes más importantes de esta investigación literaria, eventos vasculares y celulares se puede observar que la mayor parte de los esfuerzos de la investigación en años recientes son concernientes a los eventos celulares y sus mecanismos químicos. Esto es una gran contribución a la inmunología. Otros avances mayores han sido hechos en el campo de los mediadores químicos: la "esencia" del exudado inflamatorio se ha tornado tan complicada que ningún individuo en la actualidad, puede afirmar conocer, como las docenas de componentes se relacionan unos con otros y cambian su función al mismo tiempo. Nos encontramos que los investigadores de este tema se localizan en la etapa de análisis; probablemente el próximo estudio nos reporte un síntesis. En la actualidad sólo un punto emerge claramente de esta imponente complejidad; la evolución ha asegurado que la inflamación aguda en su reacción tiene lugar a toda costa; y no por un mecanismo sino por muchos. Esta es una ventaja obvia en la evolucionaria lucha contra la infección; por otro lado esto complica enormemente el problema de la medicina farmacológica, la cual tiene la tarea de inhibir la inflamación cuando se presenta un efecto indeseable.

Con respecto al completo significado de la reacción inflamatoria, se ha mencionado repetidas veces en esta recopilación que la lucha contra las bacterias y otros invasores microscópicos es el propósito primario. Sin embargo, nuevos acontecimientos deben ser mencionados

aquí; los cuales pueden dar a la reacción inflamatoria una perspectiva aún más amplia. Se ha demostrado que los monocitos humanos son capaces de destruir células tumorales in vitro, y que los macrófagos activan, pero no así células normales.

Contradictoriamente existe un estudio de teratocarcinomas en boca- en el laboratorio de F. Jacob- en el cual demostró que células de este tumor maligno por sí mismo aparentemente empeora la reacción inflamatoria in vivo (87).

Las pocas estadísticas disponibles hasta la fecha parecen elevar el panorama hacia un nuevo problema: una batalla entre las células cancerosas y los macrófagos, independientemente de la reacción inmunológica de defensa. Si esto fuera así, entonces la reacción inflamatoria inespecífica adquiere un nuevo estatus, como un mecanismo de defensa antineoplásico, en comparación con la vigilancia inmunológica. Seguramente trabajos en los próximos años tendrán que determinar la efectividad de esta acción comparada con el tiempo probable de la función antibacteriana.

BIBLIOGRAFIA

- 2.- Alpre, CA, Rosen FS, Lachmann PJ: Inactivator of the third component of complement as an inhibitor in the properdin pathway Proc Natl Acad Sci USA 69:2910 - 2913 1972. (96)
- 2.- Appenzeller O, Mc Andrews EJ: The influence of the central nervous system on the triple response of Lewis J Nerv Dis 143:190,1966 (27)
- 3.- Armstrong D, Keele CA, Jepson JB, Stewart JW: Development of pain-producing substance in human plasma Nature 174:791,1954 (57)
- 4.- Austen KF: Chemical mediators of the acute inflammatory response in man. Progress in Immunology, First International response in man. Progress in Immunology. Edited by B Amos. New York Academic Press Inc, - 1971 pp 723-744 (66)
- 5.- Blose SH, Chacko S: In vitro behavior of guinea pig arterial and endothelial cells. Dev Growth-Diff 17: 153-165, 1975 (43)
- 6.- Brier AM, Synderman R, Mergenhagen SE, Notkins AL: Inflammation and herpes simplex virus: Release of a chemotaxis-generating factor from infected cells Science 170:1104-1106, 1970 (103)
- 7.- Borel Jf, Sorkin B: Differences between plasma and serum mediated chemotaxis of leucocytes. Experientia 25: 1333-1335, 1969 (119)
- 8.- Blose SH, Chacko S: In vitro behavior of guinea pig arterial and endothelial cells. Dev Growth- Diff 17:153-165, 1975 (43)
- 9.- Buckley IK, Ryan GB: Increased vascular permeability - The effect of histamine and serotonin on rat mesen -

- teric blood in vivo. Am J Pathol 55:329-347, 1969 (30)
- 10.- Cochrane CG, Revak SD, Wuepper KD: Activation of Hageman factor in solid and fluid phases: A critical role of kallikrein. J Exp Med 138:1583, 1973 (71)
- 11.- Cochrane CG, Revak SD, Wuepper KD, Johnston A, Morrison DC, Ulevitch R: Soluble mediators of injury of the microvasculature: Hageman factor and the kinin formin intrinsic clotting and the fibrinolytic systems Microvasc Res 8:112-121, 1974 (63)
- 12.- Cochrane CG, Revak SD, Aikin BS, Wuepper KD: The structural characteristics and activation of Hageman factors pp 119-154 (65)
- 13.- Cochrane CG, Wuepper KD: The first component of the kinin-forming system in human and rabbit plasma: Its relationship to clotting factor XII (Hageman factor) J Exp Med 134:986-1004, 1971 (77)
- 14.- Cochrane CG, Wuepper KD, Aiken BS, Revak SD, Spiegelberg HL: the interaction of Hageman factor and immune complex J Clin Invest 51:2736-2745, 1972 (69)
- 15.- Cochrane CG, Wuepper KD: The kinin forming system: delination an activation. Immunopathology, Sixth International Symposium. Immunopathology, Edited by PA Miescher Basel, Schwabe and Co, 1971 pp 220-235 (77)
- 16.- Contran RS: Studies on inflammation: Ultrastructure of the prolonged vascular response induced by Clostridium cedematiens toxin. Lab Invest 17:39-60 1967 (40)
- 17.- Contra RS, La Gattuta M, Majno G: Studies on inflammation: Fate of intramural vascular deposits induced by histamine. Am J Pathol 47:1045-1077, 1965 (33)
- 18.- Contran RS, Majno G: A light and electron microscopic analysis of vascular injury. Ann NY Acad Sci 116:750

764, 1964 (35)

- 19.- Cooke PH, Fay FS: Correlation between fiber lengthle
sion relationship of mammalian smooth muscle. J Cell
Biol 52: 105-116. 1972 (45)
- 20.- Friedbeger B: Weitere Untersuchungen uber Eiweiss-
na phylaxie. IV. Mitteilung Z Immunit Forsch 4:636 -
689, 1910 (84)
- 21.- Gallin JI, Kaplan AP: Mononuclear cell chemotactic
activity of kallikrein and plasminogen activator.
Fed Proc 33:631, 1974 (82)
- 22.- Goldstein I, Hoffstein S, Gallin J, J Weissmann G:
Mechanisms of lysosomal enzyme release from human
leukocytes: Microtubule assembly and membrane fusion
induced by a component of complement. Proc Natl Acad
Sci USA 70: 2916-2920, 1973 (128).
- 23.- G8tz O Muller Eberhard HJ: The C3- activator system:
An alternate pathway of complement avtivation J Exp
Med 134: 90s- 108s 1971 (93)
- 24.- G8tz O, Muller-Eberhard HJ: The role of properdin in
the alternate pathway of complement activation J Exp
Med 139:44-57, 1974 (94)
- 25.- Ham KN, Hurley JV: An electrin-microscope study of
the vascular response to mild thermal injury in the
rat. J Pathol Bacteriol 95:1975-1983, 1968 (47)
- 26.- Hammersen P: Endothelivl filaments and intercellular
gaps: A sufficienevidence for contractility Bibl Anat
12:159-164, 1973 (44)
- 27.- Hausman MS, Snyderman R, Mergenhagen SB: Humoral medi
ators of chemotaxis of mononuclear leukocytes J In -
fect Dis 125:595-602, 1972 (120)

- 28.- Hill JH, Ward PA: Extractable leukotactic factors in lesions of vasculitis. *Ped Proc* 30:452, 1971. (118)
- 29.- Hill JH, Ward PA: The phlogistic role of C3 leukotactic fragments in myocardial infarcts of rats *J Exp Med* 133:885-900, 1971 (100)
- 30.- Houck JC, Forscher BK: *Chemical Biology of Inflammation*. Oxford, Pergamon Press, 1968 (2)
- 31.- Hurley JV: *Acute Inflammation*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1972. (4)
- 32.- Hurley JV: Incubation of serum with tissue extracts as a cause of chemotaxis of granulocytes: *Nature* 198: 1212-1213, 1963 (109)
- 33.- Illig L: *Die terminale Strombahn*. Berlin, Springer, Verlag, 1961. (51)
- 34.- Jensen J: Anaphylatoxin in its relation to the complement system. *Science* 155:1122-1123, 1967 (105)
- 35.- Kaplan AP: The Hageman factor dependent pathways of human plasma. *Microvasc. Res* 8:97-111, 1974 (64)
- 36.- Kaplan AP, Austen KF: The fibrinolytic pathway of human plasma. Isolation and characterization of the plasminogen proactivator. *J Exp Med* 136:1378-1393, 1972 (70).
- 37.- Kaplan AP, Kay AB, Austen KF: A prealbumin activator of prekallikrein III. Appearance of chemotactic activity for human neutrophils by the conversion of human prekallikrein. *J Exp Med* 135:81-97, 1972 (81)
- 38.- Karnovsky ML: Chronic granulomatous disease: Pieces of a cellular and molecular puzzle. *Ped Proc* 32:1533 1973 (52)
- 39.- Kay AB, Austen KF: Chemotaxis of human basophil leukocytes. *Clin Exp Immunol* 11:557-563, 1972 (83)

- 40.- Kay AB, Pepper DS, Ewart MR: Generation of chemotactic activity for leukocytes by the action of thrombin on human fibrinogen. *Nature* 243:56-57, 1973 (130)
- 41.- Keller HU, Sorokin B: Studies on Chemotaxis XIII Differences in the chemotactic response on neutrophil and eosinophil polymorphonuclear leucocytes. *Int Arch Allergy* 35:279-287, 1969 (125)
- 42.- Klebanof SJ: Intraleukocytic microbicidal defects. *Ann Rev Med* 22:39-62, 1971 (52)
- 43.- Lachmann PJ Kay AB, Thompson RA: The chemotactic activity for neutrophil and eosinophil leucocytes of the trimolecular complex of the fifth, sixth and seventh components of human complement (C567) prepared in free solution by the "reactive lysis" procedure. *Immunology* 19:895, 1970 (114)
- 44.- Lachmann PJ, Thompson RA: Reactive Lysis: The complement-mediated lysis of un sensitized cells. 11. The characterization of activated reactor as C56 and the participation of C8 and C9 *J Exp Med* 131:643-657, - 1970 (115)
- 45.- Lepow IH: Permeability-producing peptide by product of the interaction of the first, fourth and second components on complement pp 205-215 (104)
- 46.- Lepow IH, Ward PA: *Inflammation: Mechanisms and Control* New York, Academic Press, Inc, 1972 (3)
- 47.- Lepow IH, Willms-Kretschmer K Patrick RA Rosen FS: Gross and ultrastructural observations on lesions produced by intradermal injection of human C3a in man. *Am J Pathol* 61:13-24, 1970 (107)
- 48.- Lewis T: *The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses*. London, Shum and Sons, 1927 (26)

- 49.- Majno G: The Healing Hand Wound in the Ancient. Cambridge, Mass, Harvard University Press. 1975 (5)
- 50.- Majno G: Ultrastructure of the vascular membrane. Handbook of Physiology, Sect 2, Vol 3 Edited by WF Hamilton, P Dow. Washington, DC, American Physiological Society, 1965, pp 2293-2375 (39)
- 51.- Majno G. Gilmore V, Leventhal M: On the mechanism of vascular leakage caused by histamine-type mediators: A microscopic study in vivo. Circ Res 21:833-847, - 1973 (29)
- 52.- Majno G. Leventhal M: Pathogenesis of "Histamine type vascular leakage. Lancet 2:99-100 (42)
- 53.- Majno G. Palade GE: Studies inflammation. I The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: An electron microscopic study, J Biophys Biophys Cytol 11:571-605, 1961 (38)
- 54.- Morilla Company, 4301 24 th Steet, Long Island City, New York 11101 (33)
- 55.- Osbahr AJ. Glander JA, Laki K: Studies on the physiological activity of the peptide released the fibrinogen-fibrin conversion. Biochim Biophys Acta 86:535 - 5-42, 1964 (129)
- 56.- Osler Ag. Sandberg AL: Alternate complement pathways Prog Allergy 17:51-92, 1973 (92)
- 57.- Pérez Tamayo R: Mechanisms of Disease: An Introduction to Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1961 (6)
- 58.- Pillemer L: The nature of the properdin system and its interaction with polysaccharide complexes. Ann NY Acad Sci 66: 233-23, 1956 (91)

- 59.- Pillemer L, Blum L, Lepow IH, Ross OA, Todd EW, Wardlaw AC: The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin and its role in immune phenomena. Science 120: 279-285. 1954 (90)
- 60.- Ratnoff OD: A Tangled web: The interdependence of mechanisms of blood clotting, fibrinolysis, immunity and inflammation. Thromb Diath Haemorrh Suppl 45:109-119. 1979 (79)
- 61.- Ratnoff OD: Some relationships among hemostasis, fibrinolytic phenomena, immunity, and the inflammatory response. Adv Immynol 10:145-227,1968. (78)
- 62.- Ratnoff OD. Noff GB: The conversion of C'Is to C'1 esterase by plasmin and trypsin J Exp Med 125:337-358 1967. (95)
- 63.- Root RK: Comparison of other defects of granulocyte oxidative killing mechanisms with chronic granulomatous disease pp 201- 226 (55)
- 64.- Rother K: Leukocyte mobilizing factor : A biological activity derived from the third component of complement of Bar J Immunol 2:550- 558, 1972 (127)
- 65.- Rowley DA: Venous constriction as the cause of increased vascular permeability produced by 5- Hydroxytryptamine, Histamine, bradykinin and 48/80 in the rat. Br J Exp Pathol 45: 56-67, 1964 (28)
- 66.- Rudy, S Gigli I, Austen Kf: The complement system of man. N Engl J med 287:489-495-549- 1972 (72)
- 67.- Ruddy S: The complement and properdin systems pp 113-140 (87)
- 68.- Ryan GB: Inflammation: Mediators of inflammation. Beitr Pathol 152: 272-291, 1974 (56)
- 69.- Ryan CB, Hurley JV: The drug inhibition of increased

- vascular permeability. *J Pathol Bacteriol* 96:371-379
1968 (46)
- 70.- Simionescu N, Simionescu M, Palade Ge: Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides: Evidence for the existence of patent transendothelial channels. *J Cell Biol* 64: 586-607, 1975 (36)
- 71.- Simionescu M, Simionescu N, Palade GE: Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium: The microvasculature. *J Cell Biol* 67:863-865, 1975 (37)
- 72.- Snyderman R, Phillips J, Mergenhagen SE: Polymorphonuclear leukocyte chemotactic activity in rabbit serum and guinea pig serum treated with immune complex. Evidence for C5a as the major chemotactic factor. *Infect Immunity* 1:521-525. 1970 (112)
- 73.- Snyderman R, Shin HS, Hausman MS: A chemotactic factor for mononuclear leukocytes. *Proc Soc Exp Biol Med* 138:387-390, 1971 (123)
- 74.- Snyderman R, Shin HS, Phillips JK, Gewurz H, Mergenhagen SE: A neutrophil chemotactic factor derived from C⁵ upon interaction of guinea pig serum with endotoxin. *J Immunol* 103:413-422, 1969 (113)
- 75.- Spector WG, Willoughby DA: Mediators of delayed hypersensitivity reactions. *Fifth International Symposium on Immunopathology*. Basel, Schwabe & Co, 1967 (48)
- 76.- Spragg J: The plasma kinin-forming system pp 85-111 (61)
- 77.- Stecher VJ, Sorokin E: Studies on chemotaxis XII Generation of chemotactic activity for polymorphonuclear leukocytes in sera with complement deficiencies. *Immunology* 16:231-239, 1969 (111)

- 78.- Symon DNK, Mc Kay IC, Wilkinson PC: Plasma-dependent chemotaxis of macrophages towards *Mycobacterium tuberculosis* and other organisms. *Immunology* 22:267-276 1972 (124)
- 79.- Thomas L Uhr JW, Grant L: Internatinal Symposium on Injury, Inflammation and Immunity Baltimore, Williams & Wilkins, 1964. (1)
- 80.- Vallota EH, Müller-Eberhard HJ: Formation of C3a and C5a anaphylatoxins in whole human serum after inhibition of the anaphylatoxin inactivator, *J Exp Med* 137: 1109- 1123, 1973 (106)