

01421  
155



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FUNCIÓN DE INTEGRINAS Y SELECTINAS  
EN LA INFLAMACIÓN**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

NANCY JAZMÍN HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

*V.Bo*  
*[Handwritten signature]*

DIRECTORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL  
ASESORA: MTRA. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# ÍNDICE

<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo I</b>	
<b>Inflamación Aguda .....</b>	<b>3</b>
1.1 Modificación de flujo y calibre .....	4
1.2 Cambios celulares .....	5
1.3 Quimiotaxia .....	7
1.4 Mediadores químicos de la inflamación .....	9
1.5 Sistema de complemento .....	10
1.6 Sistema de cininas .....	14
1.7 Sistema de la coagulación .....	15
1.8 Inflamación crónica .....	18
<b>Capítulo II</b>	
<b>Elementos celulares que participan en el proceso</b>	
<b>inflamatorio .....</b>	<b>19</b>
2.1 Leucocitos .....	19
2.2 Neutrófilos .....	22
2.3 Basófilos .....	23
2.4 Eosinófilos .....	24
2.5 Linfocitos .....	25
2.6 Monocitos y macrófagos .....	31
2.7 Plaquetas .....	35

### Capítulo III

<b>Membrana celular .....</b>	<b>38</b>
<b>3.1 Características de la membrana .....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Composición química de la membrana .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Proteínas de la membrana celular .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Glúcidos de la membrana celular .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5 Transporte de micromoléculas .....</b>	<b>46</b>
<b>3.6 Transporte de macromoléculas .....</b>	<b>48</b>

### Capítulo IV

<b>Moléculas de la inflamación .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Cadherinas .....</b>	<b>53</b>
<b>4.2 Superfamilia de las inmunoglobulinas .....</b>	<b>53</b>
<b>4.3 Proteoglucanos .....</b>	<b>55</b>

### Capítulo V

<b>Integrinas y selectinas .....</b>	<b>56</b>
<b>5.1 Beta 1 .....</b>	<b>59</b>
<b>5.2 Beta 2 .....</b>	<b>61</b>
<b>5.3 Beta 3 .....</b>	<b>62</b>
<b>5.4 Selectinas .....</b>	<b>62</b>
<b>5.5 L-Selectina .....</b>	<b>65</b>

5.6 E-Selectina .....	65
5.7 P-Selectina .....	66
CONCLUSIÓN .....	68
REFERENCIAS .....	70
GLOSARIO .....	72

## INTRODUCCIÓN

La inflamación es uno de los procesos más frecuentes e importantes en la práctica odontológica. En algunas de sus múltiples formas y manifestaciones, la inflamación se oculta tras la causa más importante de la muerte: la infección<sup>(1)</sup>.

La respuesta inflamatoria se origina cuando un agente nocivo de origen físico, químico o infeccioso compromete algún tejido vascularizado, desencadenando cambios vasculares y tisulares inducidos por moléculas provenientes del sistema inmune o de otros sistemas como la coagulación, las quininas y el sistema de complemento<sup>(2)</sup>.

La inflamación es útil para destruir, para atenuar o mantener localizado al agente patógeno, al mismo tiempo inicia un proceso de curación y reconstrucción del tejido lesionado (dentro de lo posible).

La inflamación por lo cual es como una respuesta de carácter protector cuyo objetivo final es librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular y las consecuencias de la misma.

La respuesta inflamatoria tiene lugar en el tejido conjuntivo vascularizado, e implica al plasma, células sanguíneas, las paredes vasculares y los constituyentes celulares y extracelulares del tejido conjuntivo<sup>(3)</sup>.

El primer evento que ocurre frente a una lesión es una inflamación aguda; ésta inflamación puede seguir tres vías principales. Si la lesión es mínima, no se produce daño tisular y finalmente se tiene una resolución. En el segundo caso cuando ocurre una lesión mayor se va a producir una reparación de

tejido a través de tejido de granulación y cicatriza. Y por último si la enfermedad es de gravedad y persiste se va a producir una inflamación crónica <sup>(4)</sup>.

La inflamación aguda tiene una evolución con una duración de minutos, horas y hasta 5 días; sus características principales son la exudación de líquido y de proteínas plasmáticas (edema), y la migración de leucocitos, predominantemente neutrófilos al sitio de lesión <sup>(3)</sup>.

La inflamación crónica tiene una duración mayor, de meses o años, y puede llegar a destruir y/o producir la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado, histológicamente se caracteriza por la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación de vasos sanguíneos y necrosis tisular <sup>(3,5)</sup>.

La inflamación es fundamental para que la respuesta inmune pueda ser eficaz <sup>(2)</sup>.

Si no existiera el proceso de la inflamación, las infecciones se propagarían de forma incontrolada, las heridas nunca se curarían y los órganos lesionados presentarían lesiones supurativas permanentemente <sup>(6)</sup>.

Cuando existe una infección o herida, los glóbulos blancos que van por el torrente sanguíneo identifican el daño a través de una interacción de moléculas especiales denominadas "moléculas de adhesión", y que se encuentran presentes en el endotelio y en la membrana de los leucocitos <sup>(7)</sup>.

La supervivencia de todos los organismos, exige que sus células sean capaces de responder adecuadamente a los estímulos. Esta capacidad implica la presencia de unos receptores en la membrana celular <sup>(8)</sup>.

Los receptores de adhesión implicados pertenecen a cinco familias de moléculas: las selectinas, las integrinas, las cadherinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y proteoglucanos <sup>(9)</sup>.

# CAPÍTULO I

## INFLAMACIÓN

Aunque los signos de la inflamación ya aparecían descritos en un papiro egipcio (3000 a. de C.), fue Celsius, un escritor romano del siglo I d. de C., el primero que describió los cuatro signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor (enrojecimiento, tumefacción, calor y dolor). Posteriormente Virchow añadió el quinto signo clínico de la pérdida de la función <sup>(3)</sup>.

La inflamación es una respuesta del hospedero a una gran variedad de lesiones tisulares, caracterizada por el movimiento de células y fluidos desde la sangre hacia los tejidos extravasculares en el lugar en el que se ha iniciado el estímulo nocivo, bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente. Los tipos celulares implicados dependerán del tipo de lesión <sup>(5)</sup>.

La inflamación es fundamental para que la respuesta inmune pueda ser eficaz <sup>(2)</sup>.

### INFLAMACIÓN AGUDA .

El primer evento que ocurre frente a una lesión es una inflamación aguda que es la respuesta temprana en reacción frente al agente lesivo, que se caracteriza por una evolución breve, de duración de minutos, horas o pocos días, de exudación de fluido y proteínas plasmáticas (edema) así como la emigración de leucocitos (principalmente neutrófilos) <sup>(3,4,10)</sup>.

Los tres principales componentes de la inflamación aguda son:

1. Modificaciones del calibre de los vasos que provocan un aumento del flujo sanguíneo.

2. Alteraciones en la estructura de la microvasculatura que aumentan la permeabilidad (salen proteínas y leucocitos).
3. Emigración de los leucocitos, desde la sangre al punto de infección o alteración.

## **MODIFICACIÓN DE FLUJO Y CALIBRE**

1. Vasoconstricción arteriolar inicial transitoria (pocos segundos de 2 a 3).
2. Vasodilatación de arteriolas y posteriormente apertura de nuevos lechos capilares. Esto último provoca aumento del flujo sanguíneo y con ello enrojecimiento y calor <sup>(10)</sup>.

Intervienen mediadores como histamina, bradicinina, prostaglandinas E2, las fracciones C3a, C5a <sup>(11)</sup>.

Luego existe una disminución en la circulación, por el aumento de la permeabilidad, con salida de exudado.

Por la salida de líquido se concentran los hematíes, y eso hace que aumente la viscosidad sanguínea, lo que provoca estasis.

En la estasis, hay marginación leucocitaria, y después salen del endotelio los leucocitos <sup>(10)</sup>.

El aumento de la permeabilidad es la característica más específica de la inflamación aguda, esto se ve favorecido por acción de mediadores químicos como la histamina, bradicinina, C3a, C5a, serotonina, prostaglandinas, leucotrienos C4 y D4 <sup>(10,11)</sup>.

El aumento de la permeabilidad disminuye la presión osmótica intravascular, y aumenta la presión osmótica intersticial <sup>(10)</sup>.

La vasodilatación, el aumento del flujo sanguíneo más el aumento de la permeabilidad vascular incrementan el paso de líquido desde los vasos hacia

el tejido. Si el líquido no es totalmente drenado por los linfáticos se produce el edema <sup>(11)</sup>.

## CAMBIOS CELULARES

Después de los cambios vasculares se encuentra la segunda fase de la respuesta inflamatoria aguda, que es la acumulación de leucocitos polimorfos nucleares. El objetivo de estas células en el foco inflamatorio es fagocitar al agente agresor, como también los restos de tejidos dañados, entonces cumplen una función defensiva <sup>(11)</sup>.

La secuencia en el transporte de leucocitos hacia el sitio de la lesión es la siguiente (ver fig. 1):

1. Marginación, rodamiento y adhesión <sup>(11)</sup>.
2. Transmigración <sup>(3)</sup>.
3. Quimiotaxis.
4. Fagocitosis y degradación intracelular <sup>(11)</sup>.

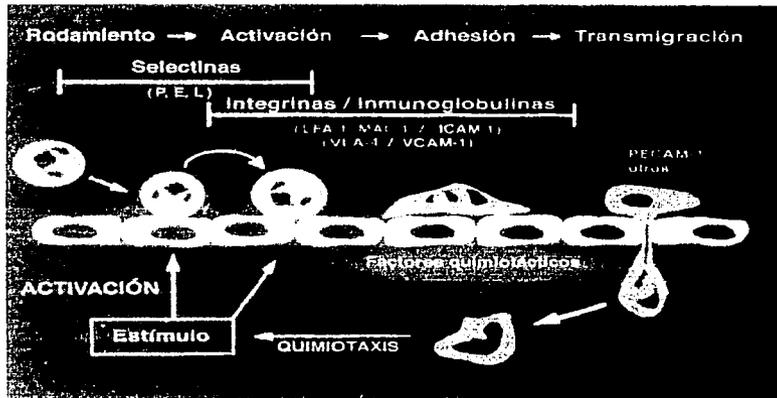


Fig. 1  
Secuencia de los acontecimientos leucocitarios en la inflamación, referidos a los neutrófilos en el esquema. En primer lugar, los leucocitos presentan rodamiento, más tarde son activados y se adhieren al endotelio, después presentan una transmigración a través del endotelio, atraviesan la membrana basal y migran hacia los factores quimiotácticos que proceden de la fuente de lesión. Se observa el papel de las selectinas en el rodamiento; los factores quimiotácticos en la activación de los neutrófilos para incrementar la fuerza de unión de las integrinas (en verde); ICAM-1 y VCAM-1 en adhesión firme, y PECAM-1 en transmigración.

Fuente: Kumar/Cotran/Robbins. Patología Estructural y Funcional Pág.60.

**Marginación.** Debido al aumento de la permeabilidad y a la estasia sanguínea se producen cambios de la corriente laminar de la sangre. Los eritrocitos se apilan uno sobre otros, como una pila de monedas (Roleux) y ocupan la zona central de la corriente laminar, por leyes físicas, se desplazan los leucocitos desde la zona central hacia la periferia de la corriente laminar; este proceso se conoce como *marginación leucocitaria*; es decir, la acumulación de leucocitos en la periferia, a lo largo de la superficie endotelial.

Una vez marginados, los leucocitos ruedan por el vaso hasta llegar al endotelio donde se adhieren y van quedando uno al lado del otro, revistiendo así todo el endotelio, este proceso se conoce como *pavimentación* <sup>(3,11)</sup>.

Existen varios factores que influyen sobre la adhesión como:

- Moléculas de adhesión
- Ión calcio y magnesio
- Leucotrieno B4 (LTB4)
- Interleucina1 (IL-1)
- Fracción del complemento C5a

Los iones calcio y magnesio son cationes bivalentes necesarios en la etapa de adhesión, se piensa que modifica las cargas de superficie.

El leucotrieno B4 aumenta la adhesión del leucocito a la célula endotelial.

La interleucina 1 es una citocina que induce la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de la célula endotelial.

La C5a estimula la adhesión leucocitaria por la inducción de la síntesis o por el aumento de la expresión de moléculas de adhesión <sup>(11)</sup>.

**Migración.** La migración de los leucocitos se hace a través del endotelio de las vénulas post capilares. Los leucocitos emigran hacia el sitio de la lesión atraídos por factores quimiotácticos <sup>(11)</sup>.

Este mecanismo de salida lo utilizan los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos y los basófilos <sup>(3)</sup>.

**Quimiotaxis.** Es el movimiento unidireccional de los leucocitos una vez que han salido del vaso hasta alcanzar la zona de lesión; es la locomoción orientada por un gradiente químico <sup>(3,11)</sup>.

La secuencia en el proceso de movilización de las células inflamatorias hacia el foco de infección es:

1. Los neutrófilos y los monocitos tienen en su superficie receptores para el factor quimiotáctico.
2. Cuando se produce la unión del receptor con el agente quimiotáctico, entra calcio a la célula.
3. Los leucocitos y macrófagos pueden percibir dónde está la mayor concentración de la sustancia quimiotáctica. Se mueven y colocan su frente de avance en dirección al foco. Esta capacidad para moverse en una dirección específica se debe a la presencia de microtúbulos, que poseen en el citoplasma los neutrófilos y macrófagos.
4. Los fagocitos se desplazan por movimientos ameboides, lo que está regido por microfilamentos de actina y miosina, ubicados en el citoplasma de estas células más la acción del calcio.

**Fagocitosis.** La función más importante de los macrófagos es la fagocitosis que consiste en un proceso por el cual se elimina el agente lesivo y se limpia el foco lesional, se retiran todos los tejidos destruidos y necróticos <sup>(6,11)</sup>.

Los fagocitos deben seleccionar el material que fagocitan; de otra forma, se ingerirían algunas células y estructuras normales del cuerpo <sup>(6)</sup>.

La fagocitosis y la liberación de enzimas por los neutrófilos y macrófagos constituyen dos de los principales efectos benéficos de la acumulación de leucocitos en el foco de la inflamación (ver fig.2).

La fagocitosis se lleva a cabo a través de tres pasos distintos <sup>(3)</sup>:

1. Reconocimiento y contacto. Los microorganismos son reconocidos cuando se cubren de opsoninas que se unen a receptores específicos de leucocitos.
2. Englobamiento, después de la fijación de la partícula opsonizada por pseudópodos.
3. Destrucción o degradación. Principalmente por mecanismos dependientes de oxígeno <sup>(10)</sup>.

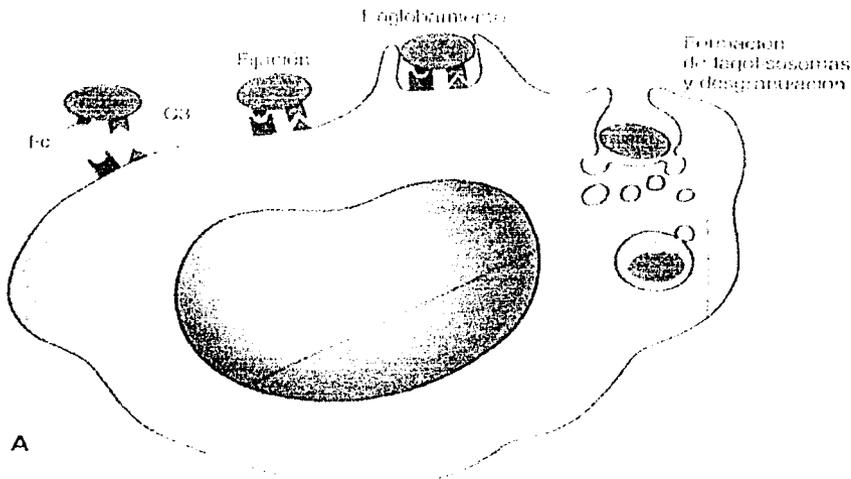


Fig.2

La Fagocitosis de una partícula implica la fijación y unión de Fc y C3b a receptores situados en la membrana leucocitaria, el englobamiento y la fusión de los gránulos (en rojo) con las vacuolas fagocíticas, seguido de la degranulación. Se puede observar que, durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos puede ser liberado al medio extracelular.

Fuente: Kumar/Cotran/Robbins. Patología Estructural y Funcional. Pág 67

## MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Los mediadores químicos de la inflamación son sustancias que tienen acción directa sobre las células inflamatorias y vasos sanguíneos, o que intervienen en reacciones químicas que van a dar como resultado un compuesto que actuará sobre las células inflamatorias.

Los mediadores químicos se originan ya sea a partir del plasma o de células <sup>(11)</sup>.

Los mediadores derivados del plasma están presentes en el plasma en *formas precursoras* que deben ser activadas, habitualmente a través de una serie de fragmentaciones proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas. Los mediadores derivados de las células permanecen normalmente almacenados en *gránulos intracelulares* <sup>(3)</sup>.

### MEDIADORES QUÍMICOS PROVENIENTES DE LAS CÉLULAS

Los mediadores químicos de la inflamación provenientes de las células se dividen en:

- ◆ *Preformados en los gránulos de secreción.* A este grupo pertenecen la histamina, la serotonina y las enzimas lisosomales.
- ◆ *Mediadores recién sintetizados.* Grupo al cual pertenecen las prostaglandinas, los leucotrienos, el factor activador de plaquetas, especies activadas del oxígeno, el óxido nítrico y las citocinas <sup>(3)</sup>.

**Histamina.** La histamina es liberada por estímulos físicos, químicos e inmunológicos <sup>(12)</sup>.

Existen receptores para la histamina, que son el receptor H1 y el receptor H2.

La histamina es un mediador no lipídico de bajo peso molecular, es producido preferentemente por las células cebadas o mastocitos que se

encuentran distribuidas en el tejido conjuntivo de todo el organismo, rodeando a los vasos sanguíneos, vénulas, arteriolas y capilares.

La histamina puede ser secretada por células sanguíneas como los basófilos y las plaquetas.

La histamina tiene como función:

- ◆ Contraer la musculatura lisa.
- ◆ Aumentar la permeabilidad venular.
- ◆ Aumentar la secreción de ácido gástrico.
- ◆ Producir vasodilatación cutánea <sup>(11)</sup>.
- ◆ Poseer receptores de membrana para Fc que ligan IgE.

**Serotonina.** La serotonina es un mediador vasoactivo cuyas acciones son similares a las de la histamina <sup>(3)</sup>.

En el ser humano se produce serotonina en las plaquetas, su función es:

- ◆ Contracción del músculo liso.
- ◆ Aumenta la permeabilidad de la vénula
- ◆ Su función principal es ser neurotransmisor <sup>(11)</sup>.

## **MEDIADORES QUÍMICOS PROVENIENTES DEL PLASMA**

- ◆ Sistema de Complemento
- ◆ Sistema de Quininas o Cininas
- ◆ Sistema de la Coagulación <sup>(11)</sup>.

### **SISTEMA DE COMPLEMENTO**

El sistema de complemento es el principal efector humoral en la inflamación y en la defensa del huésped contra infecciones <sup>(13)</sup>.

Se define como un sistema funcional multiprotéico con más de 30 componentes, en su mayoría proteínas plasmáticas, que interactúan entre

sí formando una cascada enzimática, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral.

La activación y fijación del complemento a microorganismos facilita la eliminación del antígeno y genera una respuesta inflamatoria <sup>(14,15)</sup>.

Al penetrar una partícula extraña o un microorganismo al cuerpo, se produce la activación del complemento y su amplificación (ver fig.3) <sup>(15)</sup>.

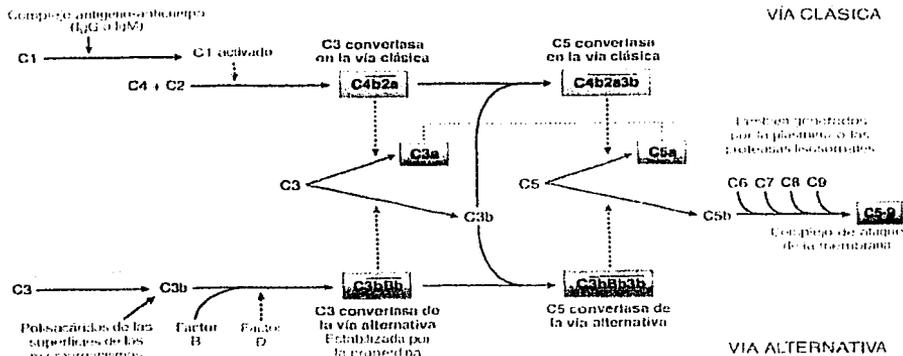


Fig.3

Visión general de las vías de activación del complemento. La vía clásica se inicia por la unión de C1 a los complejos antígeno-anticuerpo, mientras que la vía alternativa se inicia por la unión de C3b a diferentes superficies de activación, como las paredes celulares de los microorganismos. El C3b implicado en la iniciación de la vía alterna puede ser sintetizado por varios mecanismos, que pueden ser la vía clásica o la propia vía alternativa.

Ambas vías confluyen y conducen a la formación de mediadores inflamatorios del complemento (C3a y C5a) y al complejo de ataque de membrana.

Esquema tomado de Kumar/Cotran/Robbins. Patología Estructural y Funcional Página 71.

## FUNCIONES DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

1. Defensa contra microorganismos (los lisa a través del "complejo de ataque de membrana" MAC)
2. Produce aumento de la permeabilidad <sup>(10)</sup>.
3. Aumento de la quimiotaxis sobre los fagocitos y funcionan como anafilotoxinas en el control de la respuesta inmune.

4. Aumento de la opsonización con la consiguiente mejora de la fagocitosis y destrucción <sup>(14)</sup>.
5. Las proteínas se encuentran inactivadas en el plasma (de C1 a C9).
6. Lo más importante es la activación y posterior fragmentación de C3 en C3a y C3b.
7. C3b posteriormente participa en la fragmentación de C5 para dar C5a e iniciar el ataque de membrana.

- ◆ **Vía Clásica** conecta con el sistema inmune adaptativo por medio de su interacción con los inmunocomplejos <sup>(14)</sup>.

La activación ocurre a través de las moléculas C1, C2, C3 y C4; la molécula C1 es la responsable de iniciar ésta forma de activación del complemento al unirse al Fc de los anticuerpos que se han unido a antígenos pertenecientes a los microorganismos <sup>(2,15)</sup>.

El C1 activado es capaz de activar a C4 y al C2 por proteólisis limitada, dando lugar a la formación de C3 convertasa, que es muy lábil pero que logra activar numerosas moléculas de C3 <sup>(15)</sup>.

- ◆ **La vía alternativa** conecta con el sistema de inmunidad natural o inespecífica, interaccionando directamente con la superficie del microorganismo.

Opera varios días antes de que entre en acción la ruta clásica (la clásica tiene que esperar a que se hayan producido anticuerpos) <sup>(14)</sup>.

Esta activación está constituida por los componentes C3, factor B, factor D y por las proteínas reguladoras factor H e I y la properdina.

Esta vía de activación no requiere anticuerpos, se produce normalmente por hidrólisis espontánea de las moléculas C3, que se combinan con el factor B y

ésta unión es escindida por el factor D y da lugar a la convertasa C3, que hidroliza al C3, activándose para unirse a los inmunocomplejos o a las partículas extrañas.

El C3 activado es capaz de unirse a toda partícula extraña y células no propias, pero puede llegar incluso a atacar a las células normales del organismo, la regulación que ejercen las proteínas reguladoras factor H e I es lo que impide que esto suceda <sup>(15)</sup>.

♦ **Vía de las lectinas** es una especie de variante de la ruta clásica, pero que se inicia sin necesidad de anticuerpos, y por lo tanto pertenece al sistema de inmunidad natural.

Esta ruta consiste esencialmente en una forma distinta de activar los componentes C2 y C4 de la ruta clásica.

La ruta comienza por la acción de las lectinas que se unen a manosa(MBP). Se trata de un componente parecido estructuralmente a C1q: hexámeros con 18 cadenas polipeptídicas idénticas enrolladas de tres en tres. Los hexámeros de MBP se pueden unir con dos unidades C1r y dos de C1s, pero parece que va acompañada de su propia serín-proteasa (MASP), que muestra casi 40% de homología con C1r o C1s.

La MBP se une preferentemente a los extremos de manosa, fucosa y glucosamina de polisacáridos o glicoproteínas de membrana de gran variedad de bacterias. De modo similar a lo que ocurre con el complejo C1, cuando la MBP se engarza con esos carbohidratos, sufre un cambio conformacional que a su vez activa a su serín-proteasa (MASP).

Una vez activada, la MASP actúa secuencialmente sobre C4 y C2, para producir una C3 convertasa de la ruta clásica <sup>(14)</sup>.

## EFECTOS

1. C3a y C5a liberan histamina y producen vasodilatación con ayuda de ésta.
2. También activan el metabolismo del ácido araquidónico (C5a) en neutrófilos y monocitos, lo que causa un aumento en la liberación de mediadores de la inflamación <sup>(10)</sup>.
3. Adhesión leucocitaria por aumento de la síntesis de moléculas de adhesión, quimiotaxis y activación leucocitaria: CSA es un potente quimiotáctico de neutrófilos, basófilos, eosinófilos y monocitos <sup>(10,11)</sup>.
4. Oponinas (C3b y C3b1) se unen a la pared bacteriana, hacen que la fagociten <sup>(10)</sup>.

Hace muy poco se hablaba de dos rutas de activación del complemento (la clásica y la alternativa), pero recientemente se ha descubierto una tercera vía, denominada "*vía de las lectinas*".

Las tres rutas comparten las últimas fases, consistentes en el ensamblaje, sobre la superficie del microorganismo del denominado CAM <sup>(14)</sup>.

Un sistema efector tan potente como el complemento requiere de una regulación muy precisa para garantizar su efectividad y proteger a su vez a las células del huésped de un daño accidental por dicha activación <sup>(15)</sup>.

## SISTEMA DE CININAS

El sistema de cininas genera péptidos vasoactivos a partir de proteínas plasmáticas denominadas **cininógenos** y mediante proteasas específicas llamadas **calicreínas** <sup>(3)</sup>.

El sistema de cininas es una cascada enzimática, cuya activación requiere de cuatro proteínas principales que son el Factor XII (Hageman), el factor XI

de la coagulación la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. El factor XII se activa cuando se pone en contacto con superficies cargadas negativamente, como por ejemplo la colágena, las membranas basales, la heparina entre otros <sup>(3,16,17)</sup>.

Se produce un fragmento del factor XII (XIIa), que es una proteína de baja actividad enzimática y que es capaz de romper otras proteínas plasmáticas de bajo peso molecular. El XIIa es un potente inductor de reacciones inflamatorias y aumenta la permeabilidad vascular <sup>(3,17)</sup>.

El factor XIIa convierte la precalicreína plasmática en una forma proteolítica activa, la enzima calicreína; ésta última fragmenta una glucoproteína plasmática precursora, el cininógeno para producir bradisinina.

La acción de la bradisinina es de corta duración debido a que es rápidamente inactivada por una enzima denominada **cinasa** <sup>(3)</sup>.

Las bradisininas que resultan al final de la activación en cascada de los diversos componentes del sistema de las cininas tienen varias actividades biológicas cuyo significado biológico todavía no está aclarado completamente.

Las bradisininas provocan la contracción de músculos lisos y aumentan la permeabilidad capilar <sup>(17)</sup>.

## SISTEMA DE LA COAGULACIÓN

Su función principal es la hemostasia <sup>(11)</sup>.

El Sistema de la coagulación se divide en dos vías que confluyen, culminando en la activación de la trombina y en la formación de fibrina.

La vía intrínseca de la coagulación comprende una serie de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el factor de Hageman, una proteína sintetizada por el hígado que circula en forma inactiva hasta que establece contacto con el colágeno o la membrana basal.

Más adelante, el factor XII sufre una modificación en su configuración, convirtiéndose en factor XIIa, exponiendo un centro de serina activa que posteriormente puede fragmentar sustratos protéicos y activar diversos sistemas mediadores (ver fig. 4).

Dos componentes específicos del sistema de la coagulación activado actúan como enlace entre la coagulación y la inflamación:

1. *Trombina*. La activación del sistema de la coagulación da lugar a la activación de la trombina (factor IIa) a partir de la protombina precursora (factor II), que, a su vez fragmenta el fibrinógeno soluble circulante para generar un coágulo insoluble de fibrina.

La trombina también presenta propiedades inflamatorias, como las que dan lugar a un aumento de la adhesión leucocitaria y en la proliferación de fibroblastos.

2. *Factor Xa*. Las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación convergen en el punto en el que el factor X se convierte en factor Xa. Esta proteasa de la coagulación, al unirse al receptor efector de la proteasa celular-11, actúa como un mediador de la inflamación aguda, causando un aumento de la permeabilidad vascular y la exudación leucocitaria.

Al mismo tiempo que el factor XIIIa induce la coagulación, también puede activar el sistema fibrinolítico. Ésta cascada contrarresta la coagulación al fragmentar la fibrina, solubilizando de ésta manera el coágulo de fibrina <sup>(3)</sup>.

El producto final de este sistema es la **plasmina**, obtenida por proteólisis del plasminógeno, enzima encargada de remover los coágulos de fibrina del tejido dañado. Los productos de la actividad proteolítica de la plasmina son quimioatrayentes de neutrófilos; además, la plasmina contribuye a la respuesta inflamatoria activando la vía clásica del complemento <sup>(16)</sup>.

El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación a través de varias vías <sup>(3)</sup>.

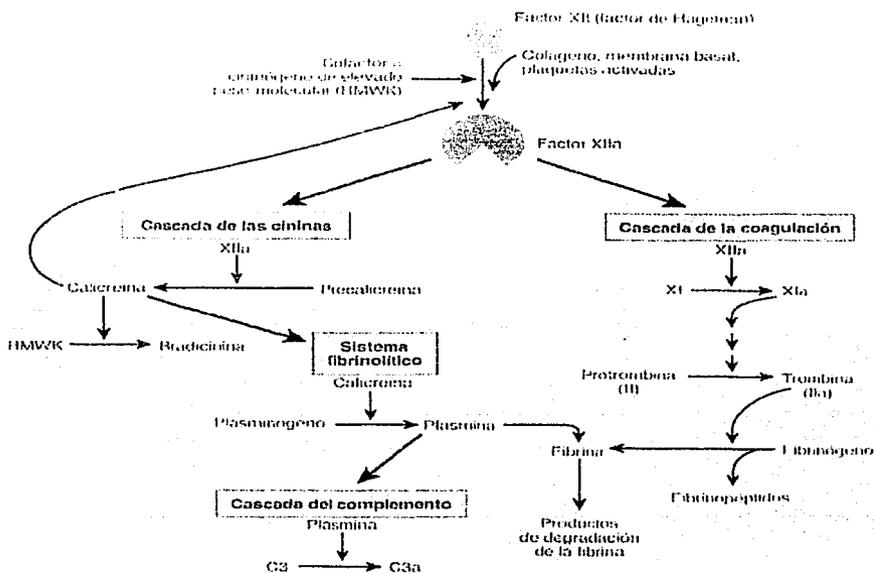


Fig.4  
Relaciones entre los cuatro sistemas mediadores plasmáticos iniciados por la activación del factor XII (factor Hageman).

Fuente Kumar/Cotran/Robbins. Patología Estructural y Funcional. Pág.72

## **INFLAMACIÓN CRÓNICA**

**La inflamación crónica se considera que es una inflamación de duración prolongada (semanas o meses), en la que se pueden observar simultáneamente signos de inflamación activa, de destrucción tisular y de intentos de curación <sup>(3)</sup>.**

**La inflamación crónica se manifiesta por:**

- 1. Infiltración de células mononucleares (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas), lo que refleja una reacción persistente de la lesión.**
- 2. Destrucción tisular inducida principalmente por las células inflamatorias.**
- 3. Intentos de reparación mediante sustitución por tejido conjuntivo (angiogénesis y fibrosis) <sup>(10)</sup>.**

## CAPÍTULO II

### ELEMENTOS CELULARES QUE PARTICIPAN EN EL PROCESO INFLAMATORIO

Entre las células sanguíneas que participan en este proceso se encuentran (ver fig.5):

- ◆ Leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos, eosinófilos).
- ◆ Leucocitos mononucleares (linfocitos T y B, monocitos, macrófagos).
- ◆ Eritrocitos
- ◆ Plaquetas

Entre las células del tejido conjuntivo se encuentran:

- ◆ Célula endotelial
- ◆ Célula cebada o mastocito
- ◆ Fibroblasto
- ◆ Histiocito <sup>(11)</sup>.

### LEUCOCITOS O GLÓBULOS BLANCOS

Reciben el nombre de leucocitos por la etimología: leuco (blanco) - cito (célula) dado el color que presentan <sup>(18)</sup>.

Los leucocitos son las unidades móviles del sistema de protección del organismo. Se forman en parte en la médula ósea (granulocitos y monocitos y algunos linfocitos) y en parte en el tejido linfático (los linfocitos y las células plasmáticas).

Tras su transformación, son transportados en la sangre hasta las diferentes partes del cuerpo donde actúan.

La verdadera utilidad de los leucocitos reside en que la mayoría se transportan de forma específica a zonas de infección e inflamación intensas proporcionando así una rápida y potente defensa frente a cualquier agente infeccioso potencial <sup>(6)</sup>.

## LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

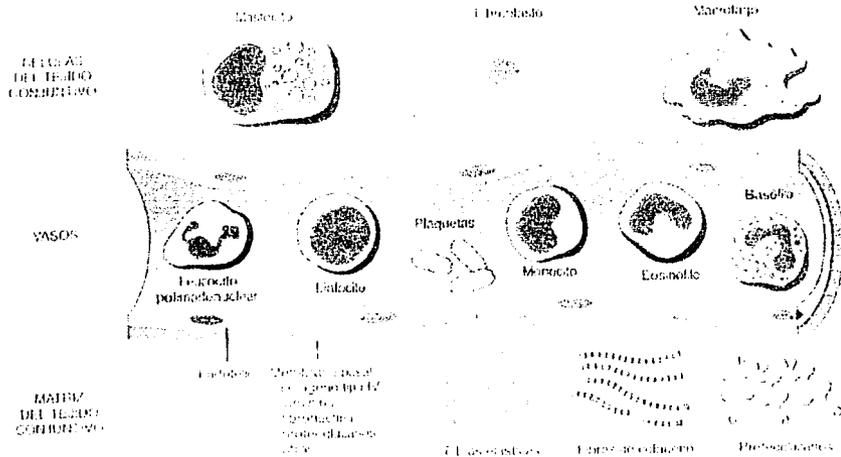
Son células fagocíticas, denominadas también granulocitos porque presentan un aspecto granular <sup>(19)</sup>.

Se distinguen de los fagocitos mononucleares porque tienen un núcleo multilobulado (de allí su nombre de polimorfonucleares) y una vida media mucho más corta.

Los leucocitos PMN son células incapaces de proliferar, sus actividades pueden ser estimuladas y, al mismo tiempo, su vida media puede prolongarse por la acción de varias citocinas producidas por otras células del sistema inmunitario.

Los leucocitos PMN también pueden liberar las enzimas proteolíticas que utilizan para digerir el material fagocitado. La liberación de enzimas proteolíticas pueden ser un riesgo para las células sanas que están en las cercanías donde se acumulan los leucocitos PMN, cuando éstos son atraídos quimiotácticamente en el curso de las reacciones inflamatorias. Ésto sería algo sumamente grave cuando los leucocitos PMN mueran por necrosis y liberen al exterior el contenido de su citoplasma, entonces la reacción inflamatoria y el daño tisular puede ser extenso y grave.

Sin embargo, normalmente los leucocitos PMN no mueren por citolisis, es decir, no rompen sus membranas ni estallan por aumento de la presión osmótica. En las personas sanas, los leucocitos PMN mueren por apoptosis y la fragmentación de su citoplasma, que se convierte en un conjunto de vesículas, no provoca una reacción inflamatoria a su alrededor, ya que las células no liberan los productos que tienen en su citoplasma <sup>(19)</sup>.



**Fig. 5**  
**Células intravasculares y células y matriz del tejido conectivo implicados en la respuesta inflamatoria**  
 Fuente: Kumar/Cotran/Robbins. Patología Estructural y Funcional. Pág.54

## TIPOS DE LEUCOCITOS

La sangre contiene en condiciones normales seis tipos de leucocitos:

- ◆ los polimorfonucleares neutrófilos
- ◆ los polimorfonucleares eosinófilos
- ◆ los polimorfonucleares basófilos
- ◆ los monocitos
- ◆ los linfocitos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- ◆ las células plasmáticas <sup>(6)</sup>.

## NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos y los macrófagos son los principales responsables del ataque y destrucción de las bacterias, los virus y otros agentes nocivos. Los neutrófilos son células maduras que atacan y destruyen las bacterias, incluso en la sangre circulante <sup>(6)</sup>.

Los neutrófilos son los leucocitos granulares más abundantes, representan cerca de 25 000 millones en toda la circulación. Tienen 7 micrómetros de diámetro en la sangre. Los neutrófilos maduros son fáciles de reconocer por su núcleo característico, que presenta de dos a cuatro lóbulos unidos entre sí por puentes estrechos.

Los neutrófilos inmaduros, que acaban de entrar en la circulación desde la médula ósea, no tienen más que un único núcleo alargado, y se le conoce como formas en banda.

El citoplasma de los neutrófilos contiene numerosos gránulos de pequeño tamaño, que pueden ser de dos tipos: gránulos específicos, que tienen escasa afinidad por los colorantes, y un pequeño número de gránulos azurófilos, que son algo más grandes y se tiñen con mayor intensidad.

Los neutrófilos se encuentran en la primera línea de defensa del organismo frente a la invasión bacteriana. Su movilidad les permite dirigirse a los sitios de infección donde fagocitan y digieren las bacterias <sup>(20)</sup>.

## BASÓFILOS

Son los menos numerosos de todos los granulocitos, y no representan más que el 0.5% del total de glóbulos blancos. Tienen un tamaño aproximadamente igual al de los neutrófilos.

Su núcleo es menos heterocromático que el de los otros leucocitos, y tiene forma de "U" o de "J", por lo que parecen bilobulados en los cortes histológicos <sup>(20)</sup>.

Son leucocitos PMN los que tienen el citoplasma lleno con abundantes granulaciones o vacuolas similares de las células cebadas <sup>(21)</sup>.

Los basófilos también liberan histamina, y cantidades menores de bradicinina y serotonina, al igual que enzimas y óxido nítrico <sup>(6,21)</sup>.

Sin embargo, ellos no son fagocitos, de modo que su actividad como un mecanismo defensivo asociado al sistema inmune depende de su capacidad para liberar sustancias biológicamente activas que son promotoras de reacciones inflamatorias.

Tienen sobre su membrana receptores FcER, para la porción Fc de las IgE y que, por lo tanto, son células involucradas en la patogenia de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata <sup>(21)</sup>.

La liberación masiva del contenido de sus gránulos puede causar un shock anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado <sup>(18)</sup>.

## EOSINÓFILOS

Constituyen normalmente el 2% de todos los leucocitos sanguíneos <sup>(1)</sup>.

Su núcleo es bilobulado y su cromatina forma masas menos gruesas que la de los neutrófilos. Los gránulos específicos son el componente más característico del citoplasma <sup>(20)</sup>.

Los eosinófilos tienen actividad fagocítica, es decir, que "se comen" a los agentes extraños al organismo. Sus gránulos tienen sustancias para degradar aquello que incorporan <sup>(18)</sup>.

Abundan en los exudados provocados por reacciones alérgicas. Ésto significa que son células móviles que pueden migrar desde la sangre al tejido intersticial vecino.

Los eosinófilos derivan de las mismas células progenitoras que, en la médula ósea, dan lugar a la formación de los basófilos. Durante el desarrollo embrionario, aparecen después de los neutrófilos y casi al mismo tiempo que los linfocitos. La eosinopoyesis requiere la estimulación por diferentes factores, entre ellos IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) que actúan sobre las células precursoras más inmaduras <sup>(22)</sup>.

Tras su incorporación a la sangre desde la médula ósea, los eosinófilos circulan durante sólo unas 6 a 8 h antes de emigrar al tejido conjuntivo, donde pasan el resto de su vida que dura de 8 a 10 días.

Una de sus principales funciones parece ser la de captar y eliminar complejos de antígeno-anticuerpo formados en enfermedades alérgicas <sup>(20)</sup>.

Una vez atraídos quimiotácticamente hacia el sitio donde ha ocurrido la unión alérgeno-IgE sobre la membrana de las células cebadas, endocitan los

complejos antígeno-anticuerpo y se degranulan vaciando al exterior el contenido de sus vacuolas. La fagocitosis de los complejos reduce la activación de las células cebadas y la consiguiente liberación de histamina.

Por otra parte, las sustancias contenidas en las vacuolas también son moduladoras de la reacción alérgica porque bloquean las actividades biológicas de la histamina, serotonina, de los leucotrienos y del factor quimiotáctico para los eosinófilos. De éste último modo también reducen la reacción inflamatoria y la migración de nuevos eosinófilos hacia el sitio donde se localizan los alergenos <sup>(22)</sup>.

Además contienen tres proteínas catiónicas que no se encuentran en los lisosomas de otros tipos celulares. Se trata de la proteína basófila principal (MBP), la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) y la neurotoxina derivada de los eosinófilos.

Se piensa que éstas proteínas tienen importancia para la actividad de los eosinófilos en las reacciones alérgicas y en la defensa frente a las infecciones parasitarias <sup>(20)</sup>.

## LINFOCITOS

Los linfocitos son, después de los neutrófilos, la clase de leucocitos más numerosa, y representan del 20 al 35% de todos los glóbulos blancos circulantes <sup>(20)</sup>.

Los linfocitos son células esféricas o ligeramente ovoides cuyo núcleo ocupa el 90% de la célula.

El linfocito bajo ciertos estímulos químicos endógenos puede dividirse y crear muchas células hijas para defender al cuerpo liberando anticuerpos <sup>(18)</sup>.

Actualmente se sabe que existen dos tipos de linfocitos fundamentales, los **linfocitos T** y los **linfocitos B**, que a su vez, constan de diversas

subpoblaciones que pueden ser diferenciadas en virtud de características inmunológicas, enzimáticas, morfológicas y funcionales. Además existe una tercera variedad de linfocitos que por carecer de marcadores objetivables, se le denomina **célula nula o células U** (unknow=desconocido) <sup>(23)</sup>.

Los linfocitos T y B difieren por su origen, su longevidad y sus funciones. Son morfológicamente indistinguibles, pero presentan unas moléculas características en la superficie de la membrana que sirven como marcadores específicos de cada tipo.

Los linfocitos son los principales agentes de la respuesta defensiva humoral del organismo a la invasión de bacterias y virus <sup>(20)</sup>.

Los linfocitos T y B abandonan el tejido hematopoyético de la médula ósea de los huesos largos, pasan a la sangre, circulan por los vasos sanguíneos y se distribuyen por todo el cuerpo. Los linfocitos se localizan principalmente en órganos linfoides como el timo, los ganglios o las placas de Peyer.

Los linfocitos T y B sintetizan una gran cantidad de moléculas diferentes. Algunas de ellas son insolubles y tienen funciones de receptores, mientras unos son utilizados para el reconocimiento de los antígenos, otros son utilizados para la adhesión del linfocito a otras células.

Los linfocitos T y B tienen distintos receptores para reconocer antígenos. Otras moléculas insolubles que se encuentran en la membrana de los linfocitos son las de **adhesión intercelular**. Ayudan al linfocito para hacer contacto con las células endoteliales de los capilares y salir de los vasos sanguíneos, ayudan también para unir su membrana a la de las células que presentan antígenos y solo así poder reconocer los epítopes propios o

extraños y, finalmente, también ayudan para reconocer los epitopes extraños, de microorganismos o sustancias tóxicas, que se encuentran sobre la membrana de las células que el sistema inmune debe destruir <sup>(24)</sup>.

## LINFOCITOS B

Constituyen la minoría de la población linfocitaria (10-20%) <sup>(23)</sup>.

Los linfocitos B viven normalmente varios meses, y durante ese período circulan muchas veces por la sangre, ganglios linfáticos, bazo y linfa <sup>(20)</sup>.

Los linfocitos B maduran en la médula ósea, reconocen el antígeno a través de receptores de membrana que están constituidos por inmunoglobulinas.

La diferencia del reconocimiento antigénico entre los linfocitos T y B es que el T no reconoce directamente al antígeno sino a una fracción del antígeno degradada por otras células.

La capacidad de los linfocitos B de funcionar como células presentadoras de antígenos constituye la base de la colaboración T/B para la respuesta mediada por anticuerpos <sup>(15)</sup>.

Los linfocitos B producen los anticuerpos que resisten la infección.

La unión entre antígeno (Ag) y el anticuerpo es específico (Ac), esto se debe a la organización estructural singular de los aminoácidos en las fracciones variables de las cadenas ligeras y pesadas; esta unión provoca <sup>(25,6)</sup>:

- ◆ La activación del complemento por la ruta clásica.
- ◆ Opsonización (recubrimiento) de los fagocitos con complejos Ag-Ac, lo cual facilita la fagocitosis.
- ◆ Neutralización directa de ciertas toxinas y virus por la simple unión Ag-Ac <sup>(25)</sup>.

Cuando el anticuerpo es muy específico, existen tantos lugares de unión que la pareja antígeno-anticuerpo adquiere enorme fuerza y se mantiene unida

mediante enlaces hidrófobos, puentes de hidrógeno, atracciones iónicas y fuerzas de Vander Waals <sup>(6)</sup>.

Los anticuerpos son los mediadores de la inmunidad específica humoral, son globulinas gamma llamadas inmunoglobulinas <sup>(25,6)</sup>.

Las inmunoglobulinas consisten en una unidad básica de cuatro cadenas, dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos cadenas ligeras idénticas (L), adoptan una configuración espacial de Y. Las cadenas H tienen diferentes clases y subclases mientras que hay solo dos cadenas L (Kappa y lambda).

Cada unidad molecular básica de inmunoglobulina es divalente tiene dos sitios de unión al antígeno idénticos que pueden unirse simultáneamente a dos determinantes antígenos iguales <sup>(15)</sup>.

Existen cinco clases de anticuerpos, llamados IgM, IgG, IgA, IgD e IgE.

**IgG.** La IgG constituye una defensa importante contra virus y bacterias. Es el único anticuerpo que atraviesa la placenta, y por lo tanto, es la inmunoglobulina más abundante en el recién nacido <sup>(26)</sup>.

**IgM.** La IgM se presenta en la superficie de casi todas las células B no restringidas.

Es la inmunoglobulina más eficaz en la aglutinación, la fijación del complemento, y también es importante como defensa en contra de bacterias y virus.

**IgA.** Es la inmunoglobulina principal en secreciones como leche, saliva y lágrimas, y en las secreciones vías respiratorias, gastrointestinal y genital.

Protege a las membranas mucosas de ataques por bacterias y virus <sup>(26)</sup>.

**IgE.** Interviene especialmente en la alergia, puesto que la concentración de IgE aumenta en forma notable; ésta inmunoglobulina puede aparecer en secreciones externas <sup>(6,26)</sup>.

**IgD.** Es posible que actúe como un receptor de antígeno, cuando está presente en la superficie de algunos linfocitos B en la sangre del cordón fetal <sup>(26)</sup>.

## LINFOCITOS T

Los linfocitos T de la sangre periférica forman una población mononuclear mayoritaria <sup>(23)</sup>.

Los linfocitos T reconocen antígenos a través del receptor TCR, por medio de las moléculas del complejo de histocompatibilidad <sup>(27)</sup>.

En la sangre periférica se distinguen cuatro tipos de linfocitos T <sup>(23)</sup>:

1. linfocitos T colaboradores
2. linfocitos T citotóxicos
3. linfocitos T supresores
4. linfocitos T de la hipersensibilidad retardada <sup>(20,23)</sup>

**Linfocitos T colaboradores (TH).** Constituyen habitualmente más de las tres cuartas partes de todos los linfocitos T; como su nombre lo indica, colaboran en las funciones del sistema inmunitario <sup>(6)</sup>.

Los linfocitos T colaboradores liberan moléculas señalizadoras para atraer y activar los linfocitos B <sup>(20)</sup>.

Ayudan a los linfocitos B a identificar agentes extraños contra los que éstos producen anticuerpos.

Éstos linfocitos también activan los macrófagos mejorando la función de la fagocitosis para eliminar ciertos agentes extraños <sup>(28,29)</sup>.

Las células T colaboradoras forman una serie de mediadores protéicos, llamados linfocinas, que actúan sobre otras células del sistema inmunitario. Entre las linfocinas importantes secretadas por las células T colaboradoras se encuentran la interleucina-2 a la interleucina-6, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y el interferón-gamma.

Cuando faltan las linfocinas de las células T colaboradoras, el resto del sistema inmunitario casi se paraliza <sup>(6)</sup>.

**Linfocitos T citotóxicos.** Los linfocitos T citotóxicos en reposo, al activarse apropiadamente, terminan diferenciándose a los linfocitos T citolíticos (CTL), que son células de ataque directo capaz de destruir microorganismos y, a veces, incluso las bacterias del propio organismo. Por esta razón, en ocasiones éstas células se denominan células agresoras o citolíticas <sup>(6,29)</sup>.

Los linfocitos T citotóxicos producen sustancias responsables de inducir o provocar la muerte de otras células vecinas que deben ser eliminadas por que son células extrañas, células que están dañadas o células que han envejecido <sup>(24)</sup>.

Tras la unión al antígeno específico, la célula T citotóxica secreta proteínas formadoras de agujeros, llamadas *perforinas*, que literalmente taladran grandes agujeros redondos en la membrana de la célula atacada. Casi de forma inmediata, ésta aumenta de tamaño para disolverse poco después.

Las células citotóxicas también desempeñan un importante papel en la destrucción de células cancerosas, las células de trasplantes cardíacos u otros tipos de células ajenas al propio organismo <sup>(6)</sup>.

**Linfocitos T supresores.** Se sabe que suprimen las funciones de las células T citotóxicas y colaboradoras y evitan reacciones inmunitarias excesivas que podrían resultar sumamente nocivas para los tejidos del organismo. Por ésta razón, las células supresoras se clasifican, junto con las células T colaboradoras, dentro del grupo de las células T reguladoras.

El sistema de las células T supresoras limita de forma esencial la capacidad del sistema inmunitario de atacar a los propios tejidos corporales, lo que se conoce como tolerancia inmunitaria <sup>(6)</sup>.

## MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Los monocitos son células fagocíticas con gran capacidad bactericida. Ante estímulos de sustancias químicas siguen a los neutrófilos en la reacción inflamatoria <sup>(18)</sup>.

Entre los factores quimiotácticos más importantes para los monocitos se encuentran:

- ◆ C5a
- ◆ Leucotrieno B4
- ◆ Productos bacterianos
- ◆ Factores producidos por neutrófilos
- ◆ Citocinas IL-1
- ◆ Fragmentos de fibronectina <sup>(11)</sup>.

Los monocitos representan del 3 al 8% de todos los leucocitos circulantes.

Su núcleo es excéntrico y redondo o más frecuentemente arrañonado.

Los monocitos se originan en la médula ósea y circulan por la sangre de 1 a 4 días antes de pasar al tejido conjuntivo. Ahí se diferencian en macrófagos tisulares, que son células fagocíticas muy activas que digieren células viejas,

restos celulares y cualquier cuerpo extraño, incluidas las bacterias invasoras<sup>(20)</sup>.

Los monocitos disponen de un tránsito breve en la sangre (de 10 a 20 hrs), antes de salir a los tejidos a través de las membranas capilares. Atraviesan los poros de los vasos sanguíneos por diapédesis, aunque el tamaño del poro es mucho menor que el de las células, éstas se deslizan de forma progresiva, contrayéndose momentáneamente a medida que atraviesan el poro para adaptarse a su tamaño.

Una vez en los tejidos, adquieren un tamaño mucho mayor hasta convertirse en macrófagos tisulares y en esta forma pueden vivir durante meses, salvo que se destruyan al ejecutar su función fagocítica <sup>(6)</sup>.

Los monocitos son indispensables en la respuestas inmunitarias humorales al procesar los antígenos y presentarlos a los linfocitos para iniciar la producción de anticuerpos <sup>(20)</sup>.

Los monocitos y macrófagos son células efectoras de la respuesta del sistema inmunitario, capaces de una defensa que confiere inmunidad, pero también capaces de provocar la lisis de células blanco <sup>(30)</sup>.

Los macrófagos comienzan su vida como monocitos sanguíneos que una vez que entran en los tejidos, su diámetro puede quintuplicarse hasta 60 a 80 micrómetros y la célula se torna casi visible. Además aparece un número muy elevado de lisosomas en el citoplasma, lo que le confiere el aspecto de una bolsa llena de gránulos. Estas células se denominan entonces macrófagos y poseen una gran capacidad para combatir los agentes patógenos intratisulares <sup>(6)</sup>.

Inicialmente se distinguieron dos subpoblaciones de macrófagos. Los primeros son aquellos que están "preparados" para presentar antígenos y fagocitar microorganismos porque han sido estimulados por varias citocinas. Los segundos son los que, habiendo sido "activados" por endotoxinas, pueden causar la muerte de otras células del cuerpo porque producen radicales libres o sustancias inductoras de apoptosis <sup>(30)</sup>.

Los macrófagos pueden ser activados porque tienen sobre su membrana un receptor (antígeno CD14) para los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas.

Los macrófagos activados aumentan su expresión de receptores para la porción Fc de las IgG (CD16) sobre su membrana, por esta razón, tienen la capacidad de matar varias clases de células blanco cuando éstas se encuentran cubiertas por anticuerpos que han reaccionado específicamente con sus antígenos de membrana.

Su actividad citotóxica inespecífica ayuda a sostener la inmunidad y proporciona protección contra numerosos microorganismos infectantes de localización intracelular. Sin embargo, los macrófagos tienen la capacidad de liberar al exterior varias citocinas que participan activamente en la modulación de la respuesta del sistema inmune y en la inducción de reacciones inflamatorias.

Además de ser citotóxicos, los macrófagos también tienen una actividad bactericida muy importante que les permite dar muerte a los microorganismos del exterior que después de haber atravesado la piel o las mucosas, han sido fagocitados y quedan localizados en sus fagolisosomas.

Ésta actividad bactericida la pueden ejercer como células preparadas y/o activadas. La ingestión de los microorganismos puede ser facilitada por los anticuerpos (opsoninas) <sup>(30)</sup>.

Los tejidos poseen muchas sustancias químicas diferentes que atraen a los macrófagos, este fenómeno se conoce como *quimiotaxis*.

Cuando un tejido se inflama, se forman al menos una docena de productos diferentes que determinan una quimiotaxis hacia la zona inflamada; estas son:

- 1) Algunas toxinas bacterianas o víricas.
- 2) Los productos degenerativos de los propios tejidos inflamados.
- 3) Varios productos de reacción del complejo del complemento, que se activa en los tejidos inflamados.
- 4) Diversos productos de reacción producidos por la coagulación del plasma en el área inflamada <sup>(6)</sup>.

La quimiotaxis depende del gradiente de concentración de la sustancia quimiotáctica. La concentración es máxima cerca de su origen.

### **SISTEMA MONOCITO-MACRÓFAGO (SISTEMA RETÍCULOENDOTELIAL)**

Existe otra gran porción de monocitos que, al entrar en los tejidos y tras convertirse en macrófagos, se unen a los tejidos y permanecen en éste estado durante meses o incluso años hasta que son requeridos para realizar funciones protectoras locales concretas.

Al igual que los macrófagos móviles, tienen la capacidad de fagocitar grandes cantidades de bacterias, virus, tejidos necróticos u otras partículas extrañas del tejido; asimismo, cuando se estimula de forma apropiada,

pueden liberarse de sus uniones y convertirse de nuevo en macrófagos móviles que responden a la quimiotaxis y a otros estímulos relacionados con el proceso inflamatorio. De este modo, el organismo cuenta con un extenso "sistema monocito-macrófago" en casi todas las áreas tisulares.

La combinación de monocitos, macrófagos móviles y tisulares fijos y algunas células endoteliales especializadas de la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos, se denomina sistema retículo-endotelial <sup>(6)</sup>.

## PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos, son unos diminutos corpúsculos incoloros y anucleados que se encuentran en la sangre de todos los mamíferos. Son unos discos delgados y ovoides de unas 2 a 3 micrómetros de diámetro <sup>(20)</sup>.

La plaqueta es un fragmento celular que contiene por lo menos tres tipos bien definidos de gránulos:

- a) Gránulos densos ricos en serotonina, histamina, calcio y adenosina difosfato (ADP).
- b) Gránulos alfa que contienen fibrinógeno, proteínas de la coagulación, factor de proliferación derivado de las plaquetas (PDGF) y otros péptidos y proteínas.
- c) Lisosomas que contienen hidrolasas ácidas <sup>(31)</sup>.

En los seres humanos se encuentran en cantidades que van de las 150 000 a las 300 000 mm<sup>3</sup> de sangre <sup>(20)</sup>.

Una de las funciones de las plaquetas es ayudar a la coagulación de la sangre en los sitios donde se produce una lesión de los vasos sanguíneos, y de esta forma ayudan a impedir una pérdida excesiva de sangre.

Las plaquetas circulantes patrullan de forma constante por el sistema vascular por si hubiera una lesión endotelial.

Normalmente no muestran ninguna tendencia a adherirse entre sí ni a la pared vascular, pero si se detecta cualquier interrupción en la continuidad del endotelio, se adhieren entre sí y al lugar de la lesión para iniciar la coagulación de la sangre, lo que limita la pérdida de ésta e inicia el proceso de reparación <sup>(20)</sup>.

Las plaquetas se adhieren rápidamente al colágeno expuesto en el lugar de la lesión mediante una proteína de su membrana que se liga a aquél, puede ocurrir además de la adhesión, agregación y degranulación de las plaquetas <sup>(31)</sup>.

La adherencia activa las plaquetas y hace que liberen una glucoproteína de adhesión y ADP, que es un potente inductor de la agregación plaquetaria. Ésto da lugar a la adherencia de muchas más plaquetas a las que ya están unidas al colágeno. Éstas nuevas plaquetas son activadas a su vez, y sus productos contribuyen a una nueva agregación plaquetaria, lo que tiene por resultado la formación de un *trombo plaquetario* que ocluye la luz vascular.

Una sustancia llamada *tromboplastina tisular*, liberada por las células endoteliales lesionadas, inicia una serie de reacciones en el plasma sanguíneo, que convierten la protrombina en trombina. Ésta a su vez, cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina, que polimeriza para formar una red de finas fibrillas entre las plaquetas agregadas.

Éstas fibrillas atrapan a los eritrocitos para formar un coágulo sanguíneo gelatinoso <sup>(20)</sup>.

La degranulación se asocia con liberación de serotonina e histamina, mediadores que directamente inducen cambios en la permeabilidad vascular. Además se produce tromboxano A<sub>2</sub>, metabolito del ácido araquidónico que desempeña una función clave en la segunda ola de agregación plaquetaria (31).

## CAPÍTULO III MEMBRANA CELULAR

La célula está rodeada por una membrana, denominada "membrana plasmática". La membrana delimita el territorio de la célula y controla el contenido químico de la célula.

La membrana plasmática representa el límite entre el medio extracelular y el intracelular. Es de gran importancia para los organismos, ya que a través de ella se transmiten mensajes que permiten a las células realizar numerosas funciones. En ella se localizan las moléculas de adhesión celular, que son necesarias para el reconocimiento y adherencia celular <sup>(32)</sup>.

Las membranas que engloban los diferentes organelos dividen las células en compartimientos independientes y permiten localizar los procesos bioquímicos particulares en organelos específicos. Muchos de los procesos celulares vitales tienen lugar en el interior o en la superficie de las membranas de las organelas <sup>(33)</sup>.

La membrana plasmática es tan fina que no se puede observar con el microscopio óptico, siendo sólo visible con el microscopio electrónico <sup>(32)</sup>; la membrana plasmática tiene un grosor de 75 angstrom <sup>(34)</sup>.

Vista al microscopio se observa como dos bandas oscuras que están separadas por una banda clara, a esto se le llama *unidad de membrana* <sup>(35)</sup>.

La mayoría de las membranas biológicas presentan diversas características comunes. Sin embargo, de acuerdo con su diversibilidad, su composición y estructura difiere de una célula a otra, así como las pertenecientes a una misma célula <sup>(33)</sup>.

## CARACTERÍSTICAS DE LA MEMBRANA

La membrana plasmática presenta las siguientes características:

- ◆ Es una estructura continua que rodea a la célula y mantiene su integridad <sup>(36)</sup>.

Por un lado está en contacto con el citoplasma (medio interno) y, por el otro, con el medio extracelular (medio externo).

- ◆ Contiene receptores específicos que permiten a la célula interactuar con mensajeros químicos y emitir la respuesta adecuada.

En la composición química de la membrana forman parte los lípidos (40%), proteínas (50%) y glúcidos (10%) (ver fig. 6) <sup>(32)</sup>.

- ◆ Es una estructura dinámica <sup>(36)</sup>.
- ◆ Su composición es asimétrica: La asimetría de la membrana hace referencia a la composición lipídica de las dos mitades, la cual es diferente. La capa externa está formada principalmente por el fosfolípido, fosfatidilcolina, mientras que en la capa interna encontramos fosfatidilserina y fosfatidiletanolamida. A esta asimetría también contribuyen las proteínas y los carbohidratos.
- ◆ Presenta permeabilidad selectiva: Ésta característica le permite a la membrana plasmática controlar el paso de sustancias a través de ella; algunas sustancias la atraviesan fácilmente, otras lo hacen con lentitud y algunas más definitivamente no pueden pasar. Esta selectividad, depende de las interacciones moleculares que se presenten entre los componentes moleculares de la membrana y las sustancias que intentan pasar a través de dicha membrana.
- ◆ Es una membrana fluida: De acuerdo con el modelo de mosaico fluido, la membrana celular es una estructura que presenta fluidez, debido al movimiento de las moléculas de fosfolípidos. Estos se difunden

libremente a través de la doble capa de lípidos utilizando cuatro movimientos característicos: difusión lateral, rotación sobre el eje mayor, flexión y flip-flop.

La fluidez de la membrana, depende del tipo de ácidos grasos y de la cantidad de colesterol presentes en la composición de la bicapa.

Los ácidos grasos saturados incrementan la viscosidad de la membrana, mientras que el colesterol le da estabilidad; a mayor cantidad de colesterol, la membrana será más rígida <sup>(35)</sup>.

La fluidez también depende de la temperatura, aumenta al aumentar la temperatura <sup>(32)</sup>.

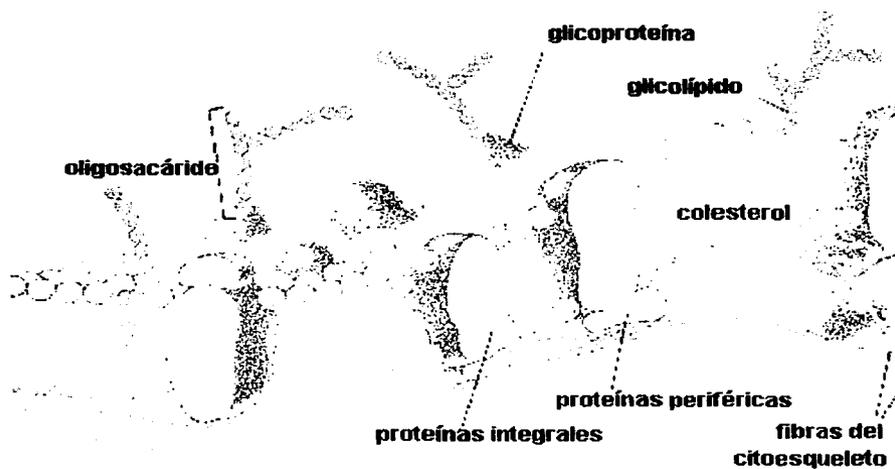


Fig.6  
Esquema de la composición química de la membrana celular (lípidos, proteínas y glúcidos).  
Fuente:<http://www.arrakis.es/luengo/membrana.html>

## COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA MEMBRANA

### LÍPIDOS DE LA MEMBRANA

Los principales lípidos que constituyen a las membranas son los fosfolípidos, glucolípidos y colesterol <sup>(32,35)</sup>.

Todos tienen carácter anfipático; es decir que tienen un doble comportamiento, parte de la molécula es hidrófila y otra parte es hidrófoba por lo que cuando se encuentra en un medio acuoso se orientan formando una *bicapa lipídica* <sup>(32)</sup>.

Los lípidos son importantes ya que participan en los procesos de reconocimiento y comunicación intercelular <sup>(35)</sup>.

La membrana plasmática no es una estructura estática, sus componentes tienen posibilidades de movimiento, lo que le proporciona una cierta fluidez (ver fig.7).

Los movimientos que pueden realizar los lípidos son:

- ◆ De rotación: Es como si girara la molécula en torno a su eje. Es muy frecuente y el responsable en parte de los otros movimientos.
- ◆ De difusión lateral: las moléculas se difunden de manera lateral dentro de la misma capa. Es el movimiento más frecuente.
- ◆ Flip-Flop: Es el movimiento de la molécula lipídica de una monocapa a la otra gracias a unas enzimas llamadas *flipasas*. Es el movimiento menos frecuente, por ser energéticamente más desfavorable.

- ♦ De flexión: son los movimientos producidos por las colas hidrófobas de los fosfolípidos <sup>(32)</sup>.

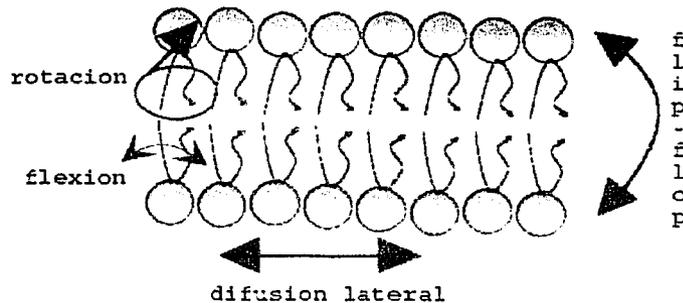


Fig.7  
 Representación esquemática de los movimientos de los componentes de la membrana.  
 Fuente: <http://www.arrakis.es/luengo/membrana.html>

Las observaciones con el microscopio electrónico han conducido al desarrollo del modelo de la doble capa lípida también designado con el nombre de "modelo mosaico fluido".

**Fosfolípidos.** La molécula más común del modelo es el fosfolípido, que tiene una cabeza (hidrofílica) polar y dos colas (hidrofóbicas) no polares. Éstos fosfolípidos están alineados cola a cola de manera que las áreas no polares forman una región hidrofóbica entre las cabezas hidrofílicas en las superficies internas y externas de la membrana. Ésta membrana es denominada bicapa <sup>(37)</sup>.

La bicapa de fosfolípidos es responsable principalmente de las propiedades de permeabilidad pasiva de la membrana <sup>(33)</sup>.

**Colesterol.** Otro tipo de lípido en la membrana es el colesterol.

El colesterol es un constituyente fundamental de las membranas plasmáticas, y su núcleo esteroideo se dispone paralelo a las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana, la cantidad del mismo puede variar con el tipo de membrana <sup>(37,33)</sup>.

El colesterol funciona como un tampón fluidificante en la membrana plasmática, en la que su presencia tiende a mantener en un rango intermedio la fluidez de la región de cadenas acílicas de la bicapa de fosfolípidos en presencia de ciertos agentes, como los alcoholes y los anestésicos generales, que tienden a fluidificar las membranas biológicas <sup>(33)</sup>.

## PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA CELULAR

Son los componentes de la membrana que desempeñan las funciones específicas tales como <sup>(32,35)</sup>:

- ◆ Transporte de moléculas hacia el interior o exterior de la célula.
- ◆ Forman parte del citoesqueleto celular, receptores específicos de señales químicas del medio ambiente externo.
- ◆ Enzimas catalizadoras de reacciones asociadas con la membrana.
- ◆ Las moléculas de proteínas contribuyen a la asimetría de la membrana celular <sup>(35)</sup>.

Las proteínas de la membrana están suspendidas en forma individual o en grupos dentro de la estructura lipídica, formando los canales por los cuales entran a las células, en forma selectiva ciertas sustancias <sup>(38)</sup>.

Al igual que en el caso de los lípidos, las proteínas pueden girar alrededor de su eje y muchas de ellas pueden desplazarse lateralmente por la membrana <sup>(32)</sup>.

La composición protéica de las membranas puede ser simple o compleja. Las membranas plasmáticas que realizan muchas funciones, pueden tener más de 100 constituyentes protéicos distintos. Las proteínas de membrana incluyen enzimas, proteínas transportadoras y receptores para hormonas y neurotransmisores <sup>(33)</sup>.

Las proteínas de membrana se clasifican en:

- ◆ **Proteínas integrales:** están unidas a los lípidos íntimamente, suelen atravesar la bicapa lipídica una o varias veces, por esta razón se les llama *proteínas de transmembrana*.
- ◆ **Proteínas periféricas:** se localizan aun lado y otro de la bicapa lipídica y están unidas débilmente a las cabezas polares de los lípidos de la membrana u a otras proteínas integrales por enlaces de hidrógeno <sup>(32)</sup>.

## GLÚCIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR

Se encuentran en la parte externa de la membrana celular, contribuyendo también a la asimetría de la membrana <sup>(35)</sup>.

Estos glúcidos son oligosacáridos unidos covalentemente a los lípidos (glucolípidos), o a las proteínas (glucoproteínas) <sup>(32)</sup>.

Los glucolípidos no son abundantes, pero desempeñan importantes funciones, su porción correspondiente a los hidratos de carbono sobresale desde la superficie externa de la membrana. La parte de hidratos de carbono de los glucolípidos funciona frecuentemente como receptor o antígeno.

Al igual que los glucolípidos, las glucoproteínas con cadenas colaterales de hidratos de carbono unidas covalentemente se localizan casi exclusivamente sobre la superficie extracelular de las membranas plasmáticas <sup>(33)</sup>.

Ésta cubierta de glúcidos constituye la cubierta celular o glucocálix a la que se le atribuyen funciones fundamentales como:

- ◆ Protege la superficie de las células de posibles lesiones.
- ◆ Confiere viscosidad a las superficies celulares, permitiendo el deslizamiento de células en movimiento, como por ejemplo, las sanguíneas.
- ◆ Presenta propiedades inmunitarias.
- ◆ Intervienen en los fenómenos de reconocimiento celular, particularmente importantes durante el desarrollo embrionario
- ◆ En los procesos de adhesión entre óvulo y espermatozoide <sup>(32)</sup>.

## **FUNCIONES DE LA MEMBRANA**

- ◆ Regula el paso de sustancias hacia el interior de la célula y viceversa. Esto quiere decir que incorpora nutrientes al interior de la célula (proceso de absorción) para llevar a cabo sus funciones metabólicas y permite el paso de desechos hacia el exterior (proceso de excreción), así como la salida de algunas sustancias que la célula produce; permitiendo el paso de ciertas sustancias e impidiendo el paso de otras <sup>(35,36)</sup>.
- ◆ Las membranas sirven como barreras de permeabilidad que separan a la célula del medio extracelular <sup>(33)</sup>.

Esta barrera permite el mantenimiento de grandes diferencias de concentración entre el citoplasma y el líquido extracelular para muchas sustancias.

El paso de moléculas importantes a través de las membranas en cantidades controladas es fundamental para la vida de la célula <sup>(33)</sup>.

- ◆ Aísla y protege a la célula del medio externo <sup>(36)</sup>.

## TRANSPORTE DE MICROMOLÉCULAS

Como ya se mencionó la membrana celular se caracteriza por su permeabilidad selectiva, es decir, la capacidad para controlar el paso de sustancias a través de ella. El transporte de moléculas pequeñas se lleva a cabo a través de dos mecanismos llamados **transporte activo y transporte pasivo** en tanto que para las macromoléculas se utilizan dos procesos específicos denominados **endocitosis y exocitosis** <sup>(35)</sup>.

**Transporte Pasivo.** Es un proceso de difusión a través de la membrana que se caracteriza por un desplazamiento de sustancias desde un lugar de mayor concentración a otro de menor concentración, sin gasto de energía, es decir, que se produce siempre a favor del gradiente <sup>(35,39)</sup>.

La *difusión simple*, *difusión facilitada* y *ósmosis* son ejemplos de este tipo de transporte <sup>(35)</sup>.

- ◆ **Difusión simple.** Es el paso de pequeñas moléculas a favor del gradiente, es decir, el desplazamiento de partículas desde una zona de mayor

concentración a otra de menor concentración; puede realizarse a través de la bicapa lipídica o a través de canales protéicos.

a) **Difusión simple a través de la bicapa.** Así entran moléculas lipídicas como las hormonas esteroideas, anestésicos y fármacos liposolubles. Y sustancias apolares como oxígeno y nitrógeno atmosférico.

Algunas moléculas polares de muy pequeño tamaño, como el dióxido de carbono, el etanol y la glicerina.

b) **Difusión simple a través de canales.** Se realiza mediante las proteínas de canal. Así es como entran iones como el sodio, calcio, potasio y cloro. Las proteínas de canal son proteínas con un orificio o canal interno, cuya apertura está regulada, por ejemplo por ligando, el receptor de la proteína de canal sufre una transformación estructural que induce la apertura del canal <sup>(39)</sup>.

◆ **Difusión facilitada.** Permite el paso de iones, carbohidratos, aminoácidos y muchos metabolitos celulares, que al no poder atravesar la bicapa lipídica, requieren que proteínas transmembranas faciliten su paso. Estas proteínas reciben el nombre de proteínas transportadoras o permeasas que, al unirse a la molécula a transportar sufren un cambio en su estructura que arrastra a dicha molécula hacia el interior de la célula <sup>(35,39)</sup>.

◆ **Ósmosis.** El agua, es un compuesto básico en el metabolismo de la célula; entra a ella por ósmosis, que es el proceso de difusión de un solvente a través de una membrana semipermeable, desde una zona de mayor concentración a otra de menor concentración. El agua, que es el

solvente celular, entra a la célula e iguala a su concentración dentro y fuera de ella, para ello, ejerce una presión llamada "presión osmótica". El agua deja de entrar a la célula cuando la presión osmótica se iguala a la presión en el interior de la célula <sup>(35)</sup>.

**Transporte Activo.** El transporte activo se define como el paso de una sustancia a través de una membrana semipermeable, desde una zona de menor concentración a otra de mayor concentración (en contra del gradiente electroquímico), con gasto de energía <sup>(35,39)</sup>.

En este proceso también actúan proteínas de membrana, pero éstas requieren de energía, en forma de ATP, para transportar las moléculas al otro lado de la membrana <sup>(39)</sup>.

Como ejemplo de transporte activo tenemos a la bomba Na/K, la cual desempeña un papel importante durante la producción y transmisión del impulso nervioso. Durante este proceso, el Na es bombeado hacia el exterior de la célula, mientras que el potasio es bombeado hacia el interior de la célula. En el exterior de la célula existe una mayor concentración de sodio que en su interior, por lo tanto, el sodio es expulsado de la célula contra un gradiente de concentración. En el caso del potasio, su concentración externa es menor que en el interior, sin embargo, la célula bombea potasio hacia el interior <sup>(35)</sup>.

## TRANSPORTE DE MACROMOLÉCULAS

Para el transporte de este tipo de moléculas existen tres mecanismos principales: **endocitosis**, **exocitosis** y **transcistosis** (ver fig.8) En cualquiera de ellos es fundamental el papel que desempeñan las vesículas

revestidas. Estas vesículas se encuentran rodeadas de filamentos proteicos de clatrina <sup>(39)</sup>.

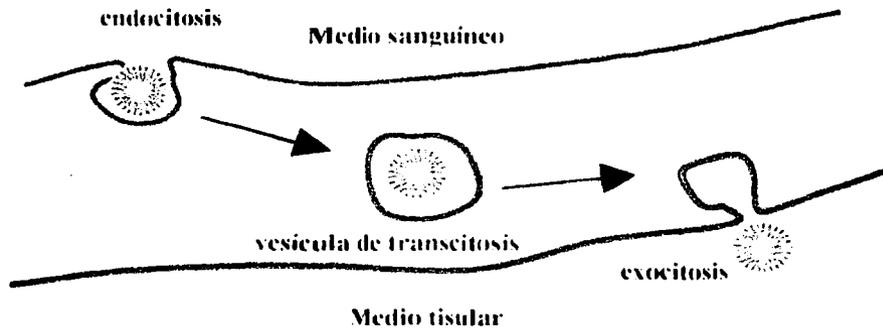


Fig.8

Proceso de endocitosis, transcitosis y exocitosis. En la endocitosis y exocitosis se puede observar la deformación de la membrana.

Fuente: <http://www.arrakis.es/lluengo/transporte.html>

◆ **Endocitosis.** Es un proceso mediante el cual la célula toma moléculas grandes o partículas de su medio externo, mediante la invaginación de la membrana celular en la que se engloba la partícula a ingerir y la posterior formación de vesículas intracelulares. Como ejemplos de éste tipo de procesos tenemos a la **pinocitosis y fagocitosis** <sup>(35,39)</sup>.

1. **Pinocitosis:** Pino=beber. Es un proceso mediante el cual la célula obtiene macromoléculas solubles que generalmente presentan dificultades para atravesar la membrana celular. Para "beber estos fluidos, la célula forma una serie de proyecciones denominadas pseudópodos, en cuyo interior existen canales muy finos. Pequeñas cantidades de fluido extracelular penetran a la célula por estas estructuras: una vez cerrados los

pseudópodos, forman una vacuola la cual posteriormente se rompe y el contenido se incorpora al citoplasma celular.

2. **Fagocitosis:** Fago=comer. Es un proceso que le permite a la célula ingerir partículas de gran tamaño como los microorganismos y restos de otras células. Los glóbulos blancos son ejemplo de células que utilizan la fagocitosis para eliminar de nuestro organismo partículas o agentes infecciosos que pudieran causarnos alguna enfermedad. Las vesículas o vacuolas que se forman se llaman fagosomas, los cuales se fusionan con los lisosomas y constituyen el fagolisosoma, que es el encargado de degradar el material ingerido <sup>(35)</sup>.
  
- ◆ **Exocitosis.** Es el mecanismo por el cual las macromoléculas contenidas en vesículas citoplasmáticas son transportadas desde el interior celular hasta la membrana plasmática, para ser vertidas al medio extracelular. Esto requiere que la membrana de la vesícula y la membrana plasmática se fusionen para que pueda ser vertido el contenido de la vesícula al medio. Mediante este mecanismo, las células son capaces de eliminar sustancias sintetizadas por la célula, o bien sustancias de deshecho <sup>(39)</sup>. Como ejemplo de células que realizan este proceso tenemos a las del sistema nervioso, páncreas, tiroides, etc <sup>(35)</sup>.
  
- ◆ **Transcitosis.** Es el conjunto de fenómenos que permiten a una sustancia atravesar todo el citoplasma celular desde un polo al otro de la célula. Implica el doble proceso endocitosis-exocitosis. Es propio de células endoteliales desde el medio sanguíneo hasta los tejidos que rodean los capilares <sup>(39)</sup>.

## CAPÍTULO IV

# MOLÉCULAS DE LA INFLAMACIÓN

Las células de un organismo multicelular se reconocen entre sí y se adhieren específicamente; este proceso está basado en la presencia de moléculas específicas, denominadas "**Moléculas de Adhesión Celular**" (CAMS), las cuales forman parte de un conjunto muy complejo cuyas funciones van más allá del simple reconocimiento y adherencia celular y que poseen enorme importancia en múltiples procesos biológicos como embriogénesis, la reparación tisular, adhesión celular, procesos inflamatorios, la diferenciación, crecimiento, comunicación y movilización celular además de procesos patológicos<sup>(9,40)</sup>.

Los CAMS son glucoproteínas ubicadas en la superficie celular que constituyen receptores celulares, también se encuentran en la matriz tisular, mediante las cuales se efectúan las interacciones específicas célula-célula y célula matriz, facilitando las interacciones celulares y la migración de ellas por los diferentes tejidos y además transducen señales reguladoras de la transcripción celular luego de la interacción con sus ligandos <sup>(9,40)</sup>.

Las CAMS son proteínas que atraviesan la membrana, están unidas al citoesqueleto celular, de modo que la célula pueda realizar tracción sobre otra célula. Las moléculas de adhesión actúan como una llave en un candado <sup>(11)</sup>.

Éstas glucoproteínas tienen en un extremo un grupo carboxilo (carboxilo terminal) que se encuentra fijo en el citoplasma y en el cito-esqueleto.

Inmediatamente después del carboxilo terminal se encuentra la región transmembrana, que atraviesa la membrana celular.

El resto de la glicoproteína se ubica extracelularmente y termina en un grupo amino-terminal que da la especificidad a la molécula para unirse a otras CAMS.

De acuerdo al número de cadenas las CAMS pueden ser:

- ◆ Monoméricas. Formadas por una sola cadena de glicoproteína.
- ◆ Diméricas. Constituidas por dos cadenas idénticas.
- ◆ Heterodiméricas. Ambas cadenas son diferentes.

En cuanto a las características generales de las CAMS pueden ser "*homofilicas*" o "*heterofilicas*". Son homofilicas aquellas que se unen específicamente a otras CAMS idénticas a ellas mismas, y heterofilicas las que lo hacen con otros receptores o CAMS diferentes.

Hay CAMS que son constitutivas de una célula y otras que requieren activación previa antes de expresarse <sup>(9)</sup>.

Estructuralmente existen cinco familias de las CAMS:

- 1.- Cadherinas
- 2.- Del supergen inmunoglobulinas
- 3.- Integrinas
- 4.- Selectinas
- 5.- Proteoglucanos <sup>(9)</sup>

## CADHERINAS

Las cadherinas son una familia de moléculas de adhesión que permiten la asociación homofílica entre las células, manteniendo así la integridad del tejido <sup>(41)</sup>.

Son moléculas monoméricas cuyos receptores homofílicos se unen a cadherinas idénticas expresadas en células heterotípicas para establecer contacto célula-célula.

En una célula puede expresarse más de una cadherina. Se conocen al menos doce de ellas, pero las más estudiadas son tres:

1. E-Cadherina, presente en epitelios de diferentes tejidos como hígado y riñón.
2. N-Cadherina, propia del tejido neural, se expresa en el cerebro pero también en el músculo cardíaco.
3. P-Cadherina encontrada en la placenta.

La acción de las cadherinas permite la persistencia de los espacios intercelulares, el desarrollo embrionario, el crecimiento embrionario, la implantación de los blastómeros y la morfogénesis <sup>(9)</sup>.

## SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Son receptores celulares que incluyen un gran número de proteínas, con diversas funciones y distribución tisular. Todas comparten una región de 60 a 100 aminoácidos entre dos cisternas, que están dispuestos en dos bandas antiparalelas unidas por puente disulfuro.

Estas bandas forman un pliegue de inmunoglobulina que constituye un dominio.

Algunas de estas CAMS son secretadas y dejan de ser receptores de superficie.

Las CAMS de este grupo pueden ser monoméricas, diméricas o heterodiméricas. Respecto a las moléculas a las que se unen, pueden ser homofílicas o heterofílicas y pueden reaccionar con células homotípicas o heterotípicas.

Entre las CAMS integrantes de esta familia están:

- ◆ Las inmunoglobulinas (anticuerpos).
- ◆ El receptor de las células T (TCR).
- ◆ El receptor CD3 que se asocia al TCR en el reconocimiento del antígeno en los linfocitos T.
- ◆ El Complejo Mayor de Histocompatibilidad HLA de clase I y II.
- ◆ Las N CAMS que se encuentran en las neuronas.
- ◆ La PE-CAM-1 ubicada en plaquetas y endotelio.
- ◆ El receptor del factor activador de plaquetas.
- ◆ La ICAM-2 (Inter cellular adhesion molecule).
- ◆ La VCAM-1, (V por vascular) se expresa en endotelios activados por factor de necrosis tumoral (INF) en la inflamación vascular. Su ligación es una beta-1 integrina, presente en leucocitos activados produciendo adhesión firme y migración leucocitaria.
  
- ◆ Múltiples receptores presentes en los diferentes tipos de linfocitos. En este grupo se ubican CD-1, CD-2, CD-3, CD-4, CD-7, CD-8, CD-19, CD-22, CD-28, CD-31, CD-54, CD-58.

La mayor función de la superfamilia de las inmunoglobulinas es el reconocimiento célula-célula y la unión con el antígeno.

Éstas CAMS intervienen en procesos biológicos vitales, como las reacciones inmunológicas antígeno-dependientes y antígeno-independiente, en el desarrollo neuronal, en el crecimiento y diferenciación celular y en la inflamación.

Algunas sirven como receptores virales <sup>(9)</sup>.

## PROTEOGLUCANOS

Ésta familia de proteínas tiene en común la presencia de una o más cadenas laterales glucosa-amino-glicano mediante las cuales interactúan con las proteínas de la matriz y con los factores de crecimiento.

Los proteoglicanos forman parte de la matriz colágena, pero también existen algunos que se expresan en superficies celulares y permiten que ellas se unan a la matriz. Entre estas células se encuentra el Syndecan.

El Syndecan se ubica en la superficie de las células epiteliales, permitiendo su unión al colágeno y estabilizando los epitelios <sup>(9)</sup>.

En ésta revisión, nos enfocaremos básicamente en dos moléculas de adhesión que son, las **integrinas** y las **selectinas**.

## **CAPÍTULO V**

### **INTEGRINAS Y SELECTINAS**

#### **INTEGRINAS**

Las integrinas son una familia extensa de glucoproteínas transmembranas que se manifiestan funcionalmente en la superficie y en los gránulos citoplasmáticos de muchas células.

Funcionan también como receptores celulares para la MEC e intervienen en una gran cantidad de procesos tras su interacción con diferentes ligandos; median interacciones célula-célula y célula matriz <sup>(9,40,42)</sup>.

El término integrina refleja su capacidad para conectar el medio extracelular con el intracelular, generando señales en ambos sentidos <sup>(15)</sup>.

Las integrinas se expresan constitutivamente en los leucocitos en reposo, pero no se adhieren a sus ligandos apropiados en tanto los leucocitos no sean activados por agentes quimiotácticos u otros estímulos (células lesionadas en el sitio de la lesión y células endoteliales) <sup>(42)</sup> (ver figura 9).

Las integrinas son moléculas de adhesión intercelular que los leucocitos utilizan durante sus interacciones con el endotelio de los vasos sanguíneos y con muchas otras células <sup>(43)</sup>.

Su activación depende de una gran difusión en la membrana celular para formar agrupamientos que facilitan su función adhesiva. Las integrinas interaccionan a nivel intracelular con proteínas del citoesqueleto (como la actina y talina) para integrar la información del medio extracelular con la actividad de la célula, función de la cual deriva su nombre <sup>(40)</sup>.

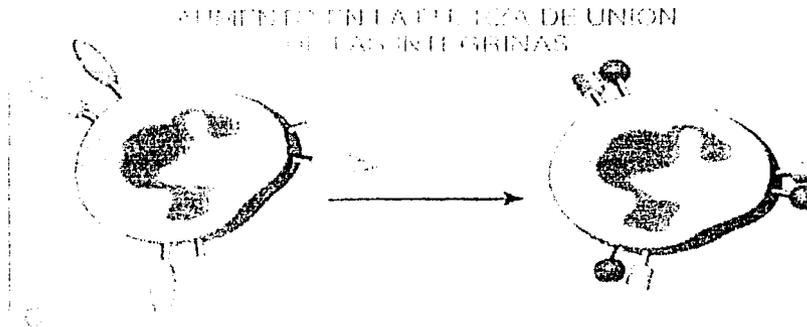


Fig.9

Mecanismo en donde las integrinas actúan como mediador en la adhesión de los leucocitos. Se representa el incremento en la fuerza de unión de las integrinas.

Fuente: Kumar/Cotran/Robbins. Patología estructural y funcional. Pág 62

Las integrinas están formadas por dos cadenas peptídicas asociadas de manera no covalente, llamadas cadenas alfa y cadenas beta <sup>(9,43)</sup> (ver figura 10).

Según las características antigénicas de las cadenas beta, las integrinas fueron clasificadas inicialmente en tres grandes subfamilias: las beta-1, beta-2 y las beta-3 integrinas. Pero más adelante se descubrieron nuevas cadenas beta y fue posible distinguir más subfamilias.

Hasta ahora se han identificado por lo menos 21 cadenas alfa diferentes y 8 diferentes cadenas beta <sup>(43)</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

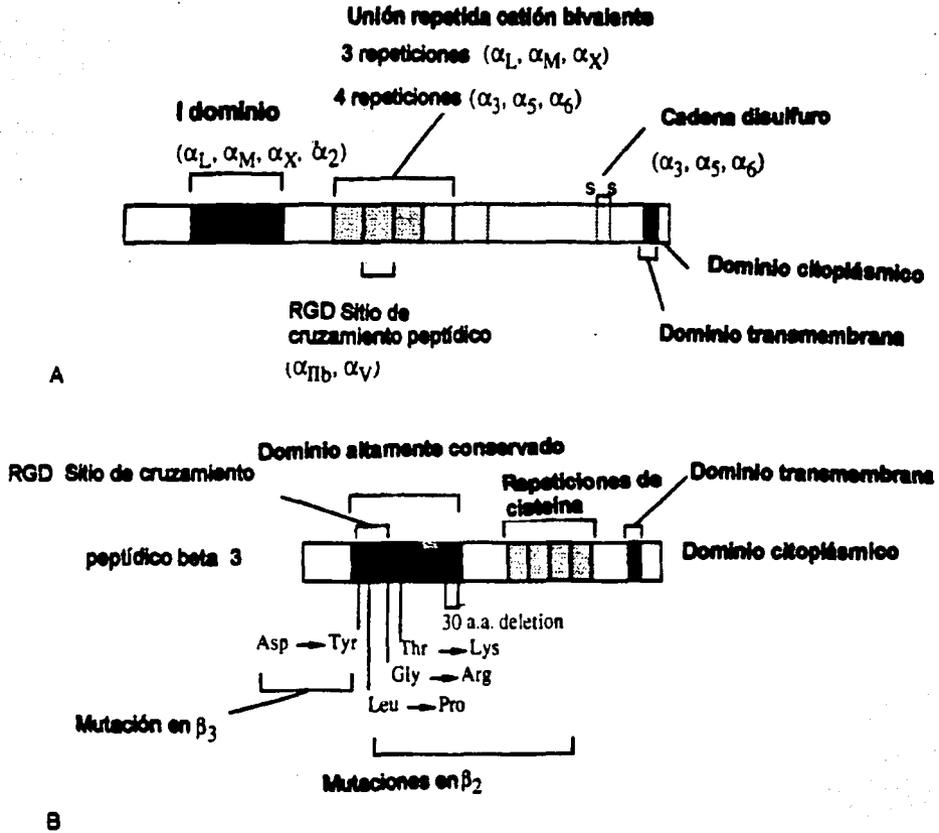


Fig. 10

Estructura de la cadena alfa de la integrina (A) y cadena beta (B)

Fuente: Gallin/Goldstein/Snyderman. Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlatos. Pág.355

- ◆ Beta 1-integrinas llamadas también VLA o "Very late activation antigens".
- ◆ Beta 2-integrinas denominadas también LeuCAM.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- ◆ Beta 3-integrinas.
- ◆ Beta 4-integrinas.
- ◆ Beta 5-integrinas.
- ◆ Beta 6-integrinas.
- ◆ Beta 7-integrinas.
- ◆ Beta 8-integrinas.

De éstas ocho familias las más conocidas son las tres primeras. Se sabe que de las Beta 6, una de ellas, la Beta 6,4 alfa, al parecer se encuentra sólo en las células epiteliales.

Las Beta 7 se ubican en los linfocitos y en las células epiteliales y cumplirían su función en el alojamiento de los linfocitos en las placas de Peyer y en la inmunidad a nivel de mucosas <sup>(9)</sup>.

**Beta 1-integrinas o VLA.** Son moléculas que funcionan como receptores para algunas proteínas que se encuentran en la matriz extracelular (MEC) o en la superficie de otras células. Las proteínas de las MEC más conocidas son la fibronectina, la laminina y la colágena. El principal antígeno de la cadena Beta de las Beta 1-integrinas se ha identificado como el CD29 .

Actualmente se conocen varias Beta 1-integrinas, que han sido denominadas como las moléculas de activación muy tardía( VLA-1, VLA-2, etc). Todas las VLA tienen en común al antígeno CD29 de las cadenas Beta, pero poseen cadenas alfa diferentes. Se expresan tardíamente sobre la membrana de los leucocitos, varios días después que éstos han comenzado a migrar a través del endotelio de los vasos sanguíneos.

Éstas integrinas no son exclusivas de los leucocitos y pueden encontrarse en las células de muchos otros tejidos.

Las VLA de los leucocitos parecen ser importantes para controlar la localización de estas células en los tejidos donde se desarrollan reacciones inflamatorias.

La VLA-4 parece ser la excepción porque se encuentra en los leucocitos en reposo y tiene como ligando otra molécula de adhesión que está presente sobre la membrana de las células endoteliales (VCAM-1) de las vénulas poscapilares <sup>(43)</sup>.

Su expresión está regulada por la diferenciación celular y por el estímulo inflamatorio.

Las Beta 1-integrinas median interacciones entre células y uno o más componentes de la matriz intercelular, permitiendo la unión de la célula a la matriz y modulando funciones celulares específicas, como el crecimiento, la maduración, migración, proliferación, citotoxicidad y fagocitosis.

Entre ellas se encuentran la Beta 1-2 alfa integrina conocida como glicoproteína Ia/IIa, la cual se expresa en la superficie plaquetaria y que permite la unión de la plaqueta al colágeno y cuya deficiencia es causa de alteraciones de la coagulación.

También algunas Beta 1-integrinas median la adhesión célula-célula, como la Beta 1-4 alfa integrina que media la agregación entre linfocitos homotípicos, la adhesión linfocito B-linfocito T, la adhesión entre célula endotelial T y la unión firme entre leucocitos y endotelio al ligarse con la VCAM-1 de éstos <sup>(9)</sup>.

Las alfa 4-integrinas han sido relacionadas con mayor frecuencia con el "rolling" de los linfocitos, monocitos y eosinófilos. Todos ellos la expresan en abundante cantidad sobre la superficie de la membrana y la utilizan para

interaccionar con sus ligandos que se expresan sobre la superficie de las células endoteliales de los capilares, después de su activación por quimiocinas u otras citocinas <sup>(43)</sup>.

**Beta 2-integrinas o Leu-CAM o CD11/CD18.** Estas moléculas se expresan solamente en los leucocitos. Su cadena alfa es la CD11 y la cadena beta es la CD18. Según la estructura del CD11 forman tres grupos:

1. Leu-CAM CD 11 a/CD 18
2. Leu-CAM CD 11 b/CD 18
3. Leu-CAM CD 11 c/CD 18

Las Leu-CAM CD11 a/CD 18 leucocitarias tienen dos ligandos, ambos pertenecientes a las CAMS de la familia supergen inmunoglobulinas.

Las Leu -CAM CD 11 b/CD 18 se expresan exclusivamente en los granulocitos, NKs y monocitos.

Ellas son las integrinas más abundantes en los neutrófilos, donde se encuentran almacenadas en los gránulos intracelulares y son expresados en la superficie leucocitaria después de la activación celular.

Pueden actuar con varios ligandos, como el C3 el C3b inactivo, y con factores de la coagulación, como el fibrinógeno y el Factor X. Éstos receptores también median la unión de los macrófagos a diversos parásitos.

Las Beta 2-integrinas tienen importancia fundamental en las funciones leucocitarias. Permiten la quimiotaxis de los fagocitos, la adhesión de leucocitos a diferentes sustratos actúan en la fagocitosis de bacterias y hongos opsonizados por el C3 . Intervienen en la adhesión de leucocitos al

endotelio activado previamente por citocinas y son indispensables en la extravasación de fagocitos en los procesos inflamatorios.

Actúan también en la proliferación de los linfocitos y NK. Sin embargo, su ausencia congénita en los linfocitos no produce alteraciones funcionales, probablemente porque su función es compensada por otras CAMS como las Beta 1-integrinas <sup>(9)</sup>.

**Beta 3-integrinas o Citoadhesinas.** Se encuentran sobre la membrana de las células endoteliales, las plaquetas, los megacariocitos y los monocitos <sup>(43)</sup>.

Según las características de la cadena alfa hay tres tipos de Beta 3-integrinas:

1. Las Beta 3, alfa-2b-integrinas, llamadas también IIb/IIIa, ubicadas en las plaquetas y que median la adhesión plaquetaria al colágeno y entre ellas. Son proteínas cuantitativamente importantes en las plaquetas, constituyendo el 2% total. Su deficiencia resulta de la alteración de la coagulación debido a la falta de agregación plaquetaria en respuesta a la activación.
2. Las Beta 3, alfa-V-integrinas o Vitronectina
3. Las Beta 3, alfa-R presentes en los leucocitos y que promueven la fagocitosis en los neutrófilos y monocitos <sup>(9)</sup>.

## SELECTINAS O LEC-CAMS

Las selectinas son glucoproteínas transmembrana estructuralmente relacionadas y que reconocen carbohidratos <sup>(42)</sup>.

Su expresión es altamente regulada a varios niveles por citocinas <sup>(16)</sup>.

Éstas moléculas están selectivamente expresadas en células relacionadas con la vasculatura y que contienen un dominio lectina <sup>(40)</sup>.

Las selectinas tienen tres dominios extracelulares:

1. Unas unidades de repeticiones de consenso cortas similares a las proteínas reguladoras del complemento.
2. Un dominio tipo Factor de Crecimiento Epidérmico.
3. Un dominio aminoterminal tipo lectina-C, dependiente del calcio, que le confiere la especialidad de unión al ligando (ver figura. 11).

Las selectinas desempeñan un papel fundamental en las etapas iniciales de la adhesión de linfocitos, monocitos, neutrófilos del endotelio y plaquetas <sup>(15)</sup>.

Aunque las selectinas tienen un corto dominio intracelular, ellas pueden transducir señales regulatorias que afectan la función de las integrinas y la producción de citocinas <sup>(40)</sup>.

Esta familia está formada por tres glucoproteínas diferentes:

- ◆ L-selectina
- ◆ E-selectina
- ◆ P-selectina

El prefijo indica el lugar donde fueron identificadas inicialmente (leucocitos, endotelio y plaquetas respectivamente).

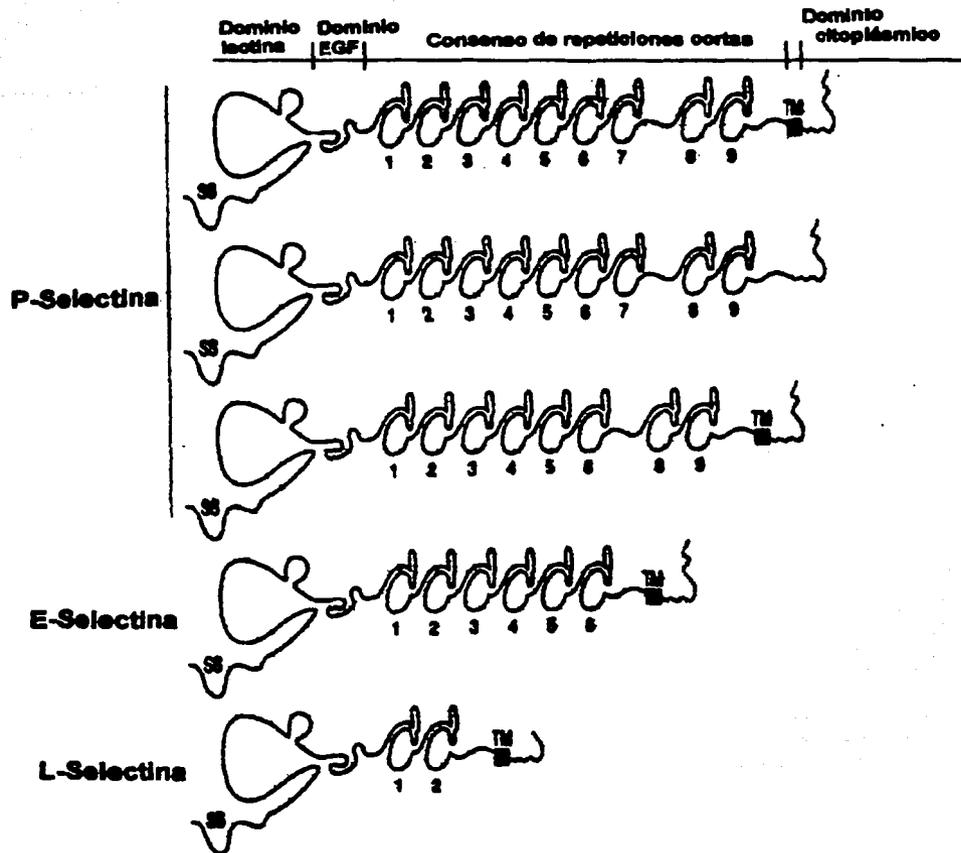


Fig. 11

Estructura de los miembros de la familia de las selectinas y sus dominios extracelulares: unas unidades de consenso de repeticiones cortas (short consensus repeats), un dominio tipo Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y un dominio aminoterminal tipo lectina C (lectin domain).

Fuente: Gallin/Goldstein/Snyderman. Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlatos. Pág.410

Las selectinas que pueden expresarse como moléculas de superficie son la E y L selectinas, pueden ser almacenadas en los gránulos de las plaquetas y las P-selectinas en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, o actuar como moléculas solubles como la L-selectina <sup>(40)</sup>.

**L-Selectina**, denominada también LEC-CAM1, MEL14, LAM-1 Leu-8 o LY-22. Se localiza exclusivamente en los leucocitos <sup>(9,40)</sup>.

Es una selectina con afinidad por carbohidratos que se concentra en las microvellosidades citoplasmáticas linfocitarias <sup>(44)</sup>.

Entre sus funciones está el alojamiento de los linfocitos en los ganglios periféricos.

También interviene en la adhesión y acumulación de neutrófilos al endotelio inflamado <sup>(9)</sup>.

La L-selectina sirve como ligando para las P y E-selectinas y su expresión no es dependiente de la activación de los leucocitos <sup>(16)</sup>.

**E-Selectina** o LEC-CAM-2 o ELAM-1. Las selectinas endoteliales se encuentran en concentraciones bajas o no se encuentran en condiciones normales. Con los estímulos se regulan por mediadores específicos. Esto permite un grado de especificidad de unión restringida a sitios en donde está ocurriendo la lesión <sup>(42)</sup>.

Los leucocitos se adhieren de forma firme a la superficie endotelial (adhesión) antes de deslizarse entre las células y atravesar la membrana basal hacia el espacio extravascular (diapédesis) <sup>(42)</sup>.

Se expresa de manera transitoria en los endotelios vasculares en respuesta a la IL 1 en los procesos inflamatorios. Permite la adhesión de macrófagos y neutrófilos al endotelio inflamado.

**P-Selectina** o LEC- CAM-3. Se encuentra presente en las plaquetas y células endoteliales <sup>(9)</sup>.

La P-selectina se encuentra en los corpúsculos intracelulares de Weibel-Palade de las células endoteliales, después de unos minutos de exposición a la histamina, a la trombina o al factor activador de plaquetas, la P-selectina se distribuye en la superficie celular, facilitando la unión de los leucocitos <sup>(42)</sup>.

Mediante esta MAC se adhieren los fagocitos a las plaquetas activadas y a las células endoteliales.

Las tres selectinas tienen relación con la interacción célula-célula entre leucocitos y células endoteliales.

Su rol más importante está en la adhesión inicial, de neutrófilos y monocitos, al endotelio activado por citocinas que permite la quimiotaxis mediada por integrinas y la migración transendotelial <sup>(9)</sup>.

En la inflamación hay diferentes etapas en que intervienen las CAMS (ver fig. 12).

1. Adhesión laxa de los leucocitos al endotelio vascular, activado por citocinas, y su deslizamiento a lo largo de él. Ella se efectúa a través de las selectinas E, L y P

2. Activación de las integrinas leucocitarias, especialmente de la Beta 1-alfa 4-integrina .
3. Adhesión firme de los leucocitos al endotelio mediante la unión Beta 1-alfa 4-integrina leucitaria activada a la VCAM-1 endotelial
4. Migración de los leucocitos al intersticio, guiada también por la integrina unida a la VCAM-1 <sup>(9)</sup>.

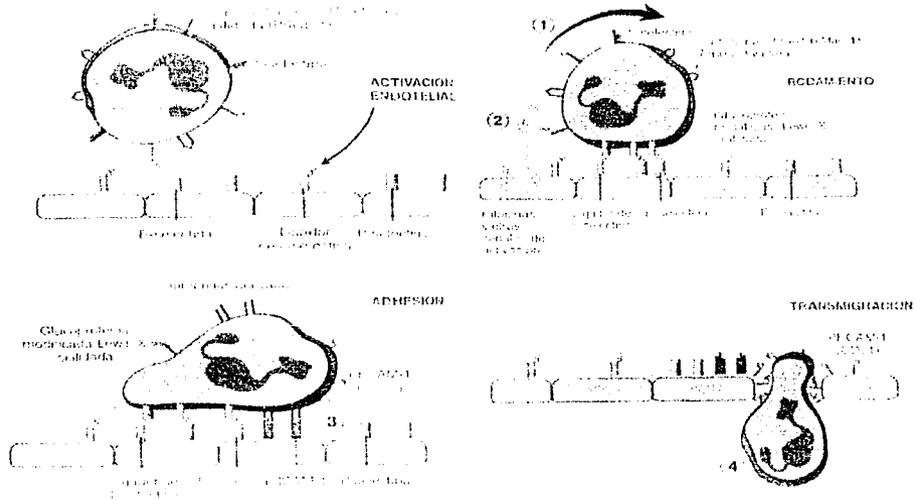


Fig.12

Moléculas que actúan como mediadores en los diferentes pasos de extravasación de neutrófilos en el proceso de interacción endotelio-neutrófilos. Parte superior, Activación endotelial: los mediadores inflamatorios han estimulado la expresión de E y P selectinas en la célula endotelial. Rodamiento: E y P-selectinas se unen a Lewis X sialidada sobre ligadores específicos, como PSGL-1 y ESL-1, mientras que L-selectina de los leucocitos se une a carbohidratos del ligador expresado en la célula endotelial. Adhesión firme: los leucocitos son activados por las quimiocinas e incrementan la fuerza de unión de sus integrinas beta2 para ICAM-1 expresado por las células endoteliales. Parte inferior, Transmisión: los leucocitos atraviesan entre las células endoteliales adyacentes utilizando PECAM-1 y otras moléculas. Las bolas de color representan azúcares, y los diferentes receptores muestran un código de color.

## CONCLUSIÓN

La inflamación es un proceso inespecífico del cuerpo humano que se manifiesta al haber una injuria en el organismo.

El proceso de la inflamación se lleva a cabo en el tejido conectivo e involucra varias células, entre ellas se encuentran los leucocitos polimorfonucleares, a los leucocitos mononucleares y a las células sanguíneas.

Durante el mecanismo de la inflamación hay una acumulación de leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos principalmente) que tratarán de defender al organismo de la agresión, para que esto suceda, los leucocitos necesitan llegar al sitio de la lesión y así poder realizar su función.

Para que el primer mecanismo de transporte de leucocitos hacia el lugar del daño se presente (marginación, rodamiento, adhesión y transmigración) necesita a las "moléculas de adhesión celular" localizadas en la membrana cuya permeabilidad selectiva permite o no el paso de moléculas a través de ella.

Como sabemos las moléculas de adhesión son las cadherinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas, los proteoglicanos, las integrinas y las selectinas, básicamente en ésta revisión nos enfocamos a estas dos últimas moléculas.

La relevancia de las integrinas y las selectinas radica en que ambas median la adhesión celular de leucocitos al endotelio.

Las integrinas por su parte al activarse ocasionan una fijación firme de leucocitos al endotelio así como una migración guiada de los leucocitos al intersticio.

Las selectinas intervienen en el rodamiento de las células durante la fase aguda de la inflamación, al igual que intervienen en la adhesión endotelial. Sin estas CAMS no existiría una adhesión intercelular y cómo podría empezar la secuencia leucocitaria para iniciar una resolución adecuada de la inflamación.

Si el proceso de la inflamación no se presentara las infecciones evolucionarían y ocasionarían enfermedades más graves y tal vez incurables.

## REFERENCIAS

1. Pérez, Tamayo, Ruy. Introducción a la Patología, Mecanismos de la Enfermedad. 2ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 1987.
2. <http://www.encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler103-01papel.htm>
3. S. Cotran, Ramzi. Kumar, Vinay. Collins, Tucker. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. 2000.
4. <http://www.lafaçu.com/apuntes/medicina/inflamacion/default.htm>
5. [http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol39\\_2\\_00/med07200.pdf](http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol39_2_00/med07200.pdf)
6. C. Guyton, Arthur. Tratado de Fisiología Médica. 10ª Ed. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 2001.
7. <http://www.biomedicas.unam.mx/html/period/mar5.htm>
8. <http://www.arrakis.es/lluengo/reconocimiento.html>
9. <http://www.udec.cl/ofem/remedia/VOL1/cams.htm>
10. <http://www.medmayor.cl/apuntes/fisiopatologia/resumeninflamacion.htm>
11. <http://www.idap.com.mx/Apuntes/Patologia/INFLAMACION.doc>
12. <http://www.medmayor.cl/apuntes/fisiologia/inflamación.htm>
13. <http://www.imbiomed.com.mx/CDP/CDv4n3/espanol/Wcd53-01.html>
14. [http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap\\_16.htm](http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap_16.htm)
15. [http://www.galenored.com/vsaludable/reportajes/sangre/sistema\\_inmune.htm](http://www.galenored.com/vsaludable/reportajes/sangre/sistema_inmune.htm)
16. <http://www.endotelio.com/consideraciones.htm>
17. [http://www.fmedic.unr.edu.ar/catedras/inmunologia/inmuno/cap\\_9\\_101.html](http://www.fmedic.unr.edu.ar/catedras/inmunologia/inmuno/cap_9_101.html)
18. <http://orbita.starmedia.com/>
19. <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/capi-3/celula4-4.htm>
20. W. Fawcett, Don. P. Jensch, Ronald. Compendio de Histología. 1ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana de España S.A. U.1999.
21. <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/capi-3/celula4-5.htm>
22. <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/capi-3/celula4-6.htm>
23. <http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/leuc/linf/dcha.htm>
24. <http://www.fmedic.unr.edu.ar/catedras/inmunologia/inmuno/celulas-1.htm>

25. [http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap\\_01.htm](http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap_01.htm)
26. Jawetz, Ernest. Microbiología Médica. México, D.F. Editorial El Manual Moderno, S.A de C.V. 1996.
27. [http://www.imbiomed.com/Innsz/Nnv48n1/espanol/Wnn61\\_10.html](http://www.imbiomed.com/Innsz/Nnv48n1/espanol/Wnn61_10.html)
28. [http://www.aidsmap.com/spanish/factsheets/fs\\_08.asp](http://www.aidsmap.com/spanish/factsheets/fs_08.asp)
29. [http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap\\_13.htm](http://fai.unne.edu.ar/inmunologia/cap_13.htm)
30. <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/capi-3/celula4-3.htm>
31. Rubin, Emanuel. L. Farber, John. Patología. Editorial Médica Panamericana. 1990.
32. <http://www.arrakis.es/lluengo/membrana.html>
33. M. Berne, Robert., N. Levi, Matthew. . Fisiología. 3ª Ed. Madrid España. Ediciones Harcourt S.A. 2001.
34. [http://wikipedia.org/wiki/Membrana\\_plasm%Etica](http://wikipedia.org/wiki/Membrana_plasm%Etica)
35. [http://mx.geocites.com/avolaje/Lacelula\\_b1/cubiertascelulares\\_b1.html#membrana](http://mx.geocites.com/avolaje/Lacelula_b1/cubiertascelulares_b1.html#membrana)
36. [http://icarito.tercera.cl/enc\\_virtual/c\\_nat/celula/celula3.html](http://icarito.tercera.cl/enc_virtual/c_nat/celula/celula3.html)
37. [http://ar.geocites.com/moni2201/membrana\\_celular.htm](http://ar.geocites.com/moni2201/membrana_celular.htm)
38. <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c1-2-1.html>
39. <http://www.arrakis.es/lluengo/transporte.html>
40. <http://www.encolombia.com/alergia8399moleculas17.htm>
41. [http://www.imbimed.com.mx/INER/Inv10n1/espanol/Win71\\_1.html](http://www.imbimed.com.mx/INER/Inv10n1/espanol/Win71_1.html)
42. <http://www.cirugest.com/Revisiones/Cir02-02/02-02-01.htm>
43. <http://www.fmedic.unr.edu.ar/catedras/inmunologia/inmuno/timo-11.htm>
44. <http://www.aeu.es/Ponencias/carballido/Cap2/trafico.htm>

## GLOSARIO

**Anticuerpo:** Sustancia específica de la sangre y líquidos de los animales producida como reacción a la introducción de un antígeno y que ejerce una acción antagonista específica sobre la sustancia por cuya influencia se ha formado. Es el agente de la inmunidad.

**Antígeno:** Término general para toda sustancia que, introducida en el organismo, provoca una respuesta inmune.

**Corpúsculo:** Cuerpo o masa pequeños.

**Edema:** Acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular debido a diversas causas.

**Endógeno:** Originado dentro del organismo, independientemente de los factores externos.

**Exudado:** es un líquido extravascular de carácter inflamatorio que presenta una concentración elevada de proteínas, abundantes restos celulares y un peso específico superior a 1.020.

**Granulación:** Reducción de un cuerpo o masa a partículas pequeñas o gránulos.

**Hidrólisis:** Reacciones químicas que consisten en la adición de agua a una sustancia compleja con la subsiguiente descomposición de ésta en otras más sencillas.

**Hipersensibilidad:** Estado anafiláctico o alérgico en el que el organismo reacciona a los agentes extraños más energéticamente que de ordinario.

**Infección:** implantación y desarrollo en el organismo de seres vivientes patógenos, y acción morbosa de los mismos y reacción orgánica consecutiva.

**Proteólisis:** Conversión de las proteínas por hidrólisis en peptonas y otros productos solubles.

**Quiescente:** En estado de reposo.