



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CICATRIZACIÓN ÓSEA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JONATHAN MÚGICA MARTAGÓN

TUTORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

ASESORA: MTRA. MARIA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO

MÉXICO D. F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dios:

Gracias por morar dentro de mí. Por siempre bendecirme, ponerme en el camino. Y ser el mejor papá que pude haber tenido.

Mamá:

Eres lo mejor que me ha dado Dios. Gracias por darme la vida, enseñarme, guiarme y protegerme durante este tiempo. Siempre serás parte de mí. Eres única, Te Amo.

Luis:

Gracias hermano por tu amor, tu apoyo, tus consejos. Y ser un ejemplo a seguir. Te Amo. Gaby gracias por tu apoyo y cariño.

Abuelita:

Gracias por ser el tronco de esta familia y tu cariño tan especial.

A mis hermanos Aitzi y Etien:

Gracias Isy por el juego de enseñarnos a aprender y ser mi guía. Ete eres el ejemplo de cómo ser un buen hombre responsable. Gracias a ambos por mis nuevos hijos.

Tía Araceli y Julio:

Gracias por el apoyo incondicional, los consejos y ser parte de este proyecto.

A tí:

Por llegar a tiempo. Gracias por enseñarme que se puede crecer y sentir juntos.

A mis amigos:

Por permitirme hacerlos mi otra familia, gracias por la oportunidad de crecer juntos.

Dra. Lila:

Dios no se equivoca en ponernos a las personas que están para ayudarnos. Gracias por todos estos años de apoyo en mi formación profesional.

UNAM:

Gracias por ser mi hogar y prepararme para ser un profesionalista de gran calidad. Es un orgullo ser parte de tu historia.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.	4
1.- HUESO.	
1.1. Generalidades.	5
1.2. Aspectos histológicos.	5
1.3. Tipos de hueso.	7
1.4. Fisiología.	9
2.- INFLAMACIÓN.	
2.1. Concepto.	11
2.2. Aspectos macroscópicos.	11
2.3. Aspectos microscópicos.	12
2.4. Participación celular y vascular.	22
2.5. Mediadores químicos.	29
3.- CICATRIZACIÓN ÓSEA.	
3.1. Concepto.	48
3.2. Señalización intercelular.	51
3.3. Factores de crecimiento.	53
3.4. Factores que modifican la cicatrización.	63
3.5. Reparación ósea.	66
3.6. Remodelado óseo.	69
CONCLUSIONES.	76
REFERENCIAS.	77

Introducción.

Si consideramos que el ser humano está expuesto a un ambiente altamente agresor debido a que continuamente está sufriendo pequeñas lesiones que ponen en riesgo su continuidad dérmica y de las mucosas, es muy importante conocer los mecanismos en que se defiende el organismo y los mecanismos que utiliza para mantener la integridad de sus funciones. Como bien sabemos, todo organismo que tiene vascularización es susceptible de responder con fenómeno inflamatorio ante una lesión, y es éste increíble proceso que lleva al ser humano a generar una respuesta de cicatrización que resultaría imposible de entender sin considerar todos los procesos que incluye, por ello en éste trabajo tratamos de hacer una revisión de conocimientos básicos para el cirujano dentista, tales como la inflamación, cicatrización y reparación ósea. El dominio de dichos conocimientos es vital para el profesionalista general, ya que de ahí se pueden entender los diferentes procesos que ocurren el paciente cuando se le realizan diferentes tipos de tratamiento desde una extracción, hasta un ortodóntico.

Es importante reconocer que todos éstos mediadores y procesos que se mencionan cada día se van modificando con respecto a nuevas funciones que se experimentan y mayores conocimientos que se obtienen de su interrelación por lo cual es recomendable promover la actualización aunque no es desdeñable el conocimiento de forma básica y esencial.

HUESO.

Generalidades.

El hueso es un tejido vivo muy activo. Cumple tres funciones principales: de soporte para el sistema musculoesquelético; de protección para órganos vitales (cerebro, corazón, pulmones) y como reserva metabólica en la hematopoyesis y en la homeostasis del calcio. El sistema esquelético está formado por 206 huesos de diferente forma y tamaño, asimismo están interconectados por diversas articulaciones que permiten realizar los diferentes movimientos lo que hace mantener la estabilidad estructural.

Aspectos histológicos.

Histológicamente el hueso está formado por tres diferentes tipos de células: a) osteoblastos b) osteocitos y c) osteoclastos. (fig1)

- a) Los osteoblastos son derivados de las células mesenquimatosas remanentes en el tejido conjuntivo de la médula ósea, periostio y endostio que recubren por dentro y por fuera a los huesos. Son células que se encargan de producir la sustancia fundamental y las fibras colágenas de la matriz orgánica, las cuales rodean la célula que de este modo queda encerrada en una cavidad que tiene comunicación con otras similares.
- b) El osteocito es la *verdadera célula ósea*⁽¹⁾. Se originan a partir de osteoblastos que quedan atrapados en la matriz ósea recién formada durante el proceso de formación de hueso, intervienen en el mantenimiento de la calidad del tejido óseo.
- c) Los osteoclastos son células gigantes, multinucleadas, derivadas de monocitos de la sangre o de macrófagos de la médula ósea. Su función es la destrucción del hueso por medio de la disolución de las sales inorgánicas y la hidrólisis de las proteínas de la sustancia intersticial.

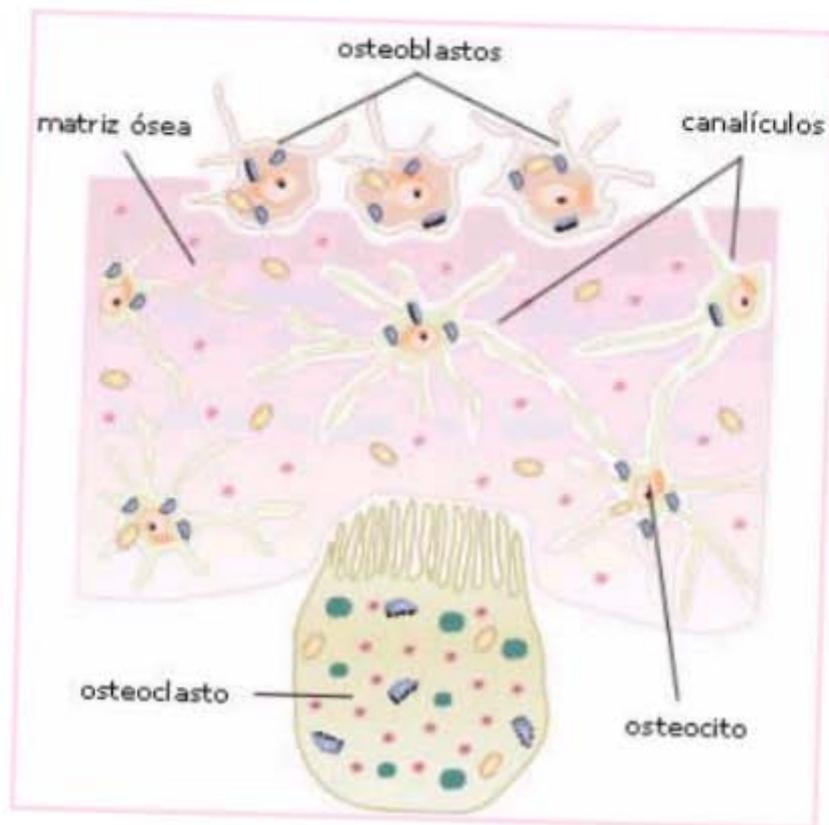


Fig.1 Diferentes tipos de células que forman al hueso.

El hueso es un tejido conectivo que consiste en una matriz extracelular mineralizada y como se mencionó anteriormente por células especializadas. El principal componente orgánico de la matriz es el colágeno tipo I, que forma alrededor del 90%; el 10% restante lo componen una serie de proteínas no estructurales de menor tamaño⁽⁸⁾, entre las que se encuentran la osteocalcina (importante en la formación de hueso, la formación de ésta depende de las vitaminas K y D), la osteonectina (actúa como un complejo con la fosfatasa ácida que une colágeno, calcio e hidroxapatita), algunas fosfoproteínas, sialoproteínas, factores de crecimiento y proteínas séricas. La fase inorgánica está compuesta por minúsculos cristales de un mineral de carácter alcalino, la hidroxapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Estos cristales se incrustan entre las fibras de colágeno para formar un material que reúne las características adecuadas de rigidez, flexibilidad y resistencia.

Tipos de Hueso.

De acuerdo a la organización de los elementos que conforman el tejido óseo, el hueso puede dividirse a grandes rasgos en dos tipos: Compacto o cortical y trabecular o esponjoso (fig2).

- a) Hueso Compacto: es el que predomina en el esqueleto (85%)⁽⁹⁾. Constituye la diáfisis o cuerpo de los huesos largos (miembros superiores e inferiores) y las cubiertas externas e interna de los huesos planos (bóveda del cráneo, esternón, costillas) y la envoltura exterior de las vértebras. Los diferentes elementos del tejido óseo forman láminas, apuestas y soldadas paralela y sucesivamente constituyendo tubos concéntricos⁽⁹⁾; alrededor de diez, rodeando un conducto central (conducto de Havers). En este conducto, de posición vertical, como láminas paralelas, existen vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y médula ósea; su luz comunica con las prolongaciones de las cavidades donde se alojan los osteocitos, y a través de éstas con el espacio intersticial. Para perfeccionar el sistema, existen conductos de dirección horizontal y oblicua que comunican los conductos verticales o de Havers, llamados conductos de Volkmann. En su interior existe el mismo contenido. El conjunto de todas estas estructuras recibe el nombre de osteón o sistema de Havers⁽⁹⁾. El hueso compacto de la diáfisis rodea un conducto central, el canal medular donde se encuentra médula ósea, vasos y nervios, comunica con los conductos de Havers y de Volkmann.

- b) Hueso Trabecular: ocupa el 15% del esqueleto, constituye la mayor parte de los huesos planos y cortos, donde recibe el nombre de díploe. Este tejido se estructura en forma de trabéculas de variada dirección que se entrecruzan con otras constituyendo redes en cuyos espacios existe médula ósea, vasos y nervios; este conjunto semeja una esponja. Como cada trabécula aporta superficies de intercambio con la médula ósea,

superior a la superficie que proviene del hueso cortical, constituye la porción donde se realizan los fenómenos metabólicos de remodelación y recambio con mayor intensidad.

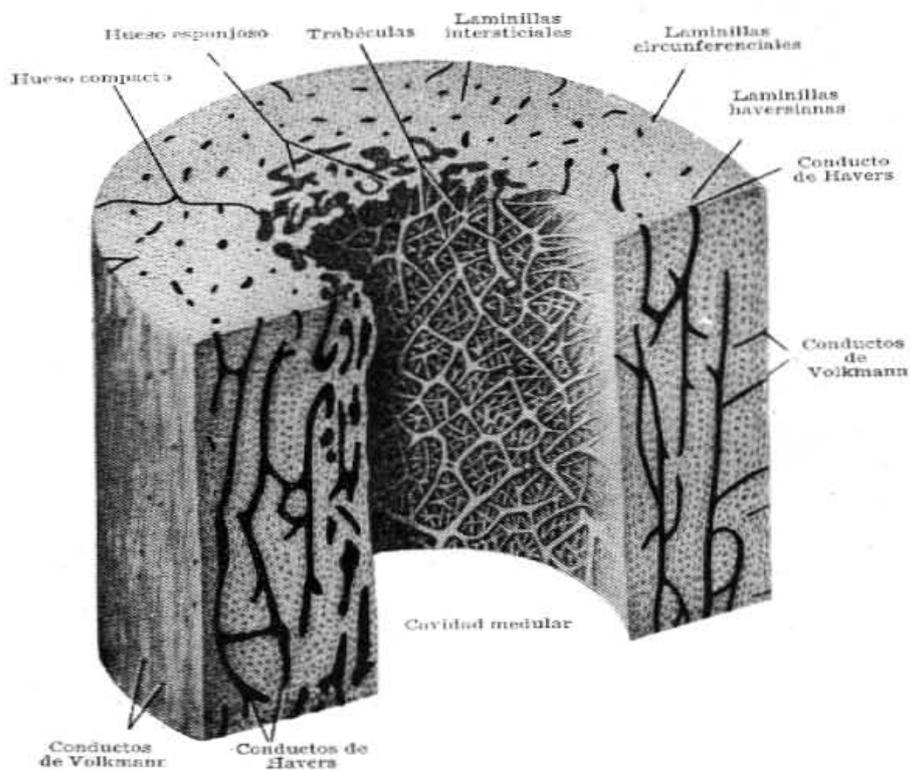


Fig.2 Tipos de hueso.

Fisiología.

Para poder cumplir con su función metabólica y evitar las alteraciones derivadas por la función de sostén, los huesos sufren cambios que lo renuevan durante toda la vida. Estos cambios reciben, en conjunto, el nombre de remodelación ósea⁽⁹⁾ y consisten en el reemplazo de osteonas y trabéculas maduras o viejas por otras nuevas que se disponen en la misma forma

repitiendo igual estructura que antes de la remodelación; es decir, que los huesos no cambian de forma ni tamaño a pesar de destruir y formar tejido propio permanente. La remodelación es un proceso localizado y secuencial que puede ser uni o polifocalmente, y se inicia cuando en las superficies de intercambio aparecen osteoclastos; su actividad osteolítica forma una cavidad (Laguna de Howship) en forma de túnel en el hueso compacto mientras que en las trabéculas del hueso esponjoso es de poca profundidad y gran anchura; luego son desalojados o mueren. El fondo y paredes de la laguna, son tapizados por osteoblastos que proliferan y depositan osteoide que luego se va calcificando. La zona que ha sufrido estos cambios y los elementos que intervienen constituyen la unidad de remodelación ósea. El volumen de tejido óseo renovado en un tiempo determinado se denomina recambio o "turn over" y depende de la rapidez de osteoclastos u osteoblastos o del número de unidades de remodelación en actividad en ese periodo.

Existen dos clases de factores que influyen en el remodelado y recambio de los huesos. Según su origen se clasifican en locales y generales:

Factores generales: lo forman las siguientes hormonas: paratiroidea, calcitonina, calcitriol (vitamina D), estrógenos, glucocorticoides, somatotrofina, hormonas tiroideas y la insulina.

Factores locales: producidos localmente en los huesos son las citoquinas, factores de crecimiento y prostaglandinas. Un factor local, de naturaleza mecánica, la carga o peso que soporta el hueso durante el movimiento produce un efecto piezoeléctrico en la hidroxiapatita (al rozarse los cristales generan corriente eléctrica) que estimula la actividad osteoblástica.

INFLAMACIÓN.

Concepto.

La inflamación es la respuesta coordinada del organismo al daño o lesión tisular originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Es una reacción vascular de los tejidos, con migración y activación de leucocitos que tiene como finalidad eliminar los agentes lesivos y los tejidos lesionados y que habitualmente termina con la reparación⁽¹⁾.

La importancia de la reacción inflamatoria en Patología se justifica porque en casi en dos tercios de la totalidad de las enfermedades intervienen mecanismos patogénicos propios de la respuesta inflamatoria.

Aspectos Macroscópicos.

Las manifestaciones macroscópicas de la inflamación aguda fueron descritas hace más de 20 siglos por Celsus y comprenden 4 datos principales: calor (aumento de la temperatura local), rubor (enrojecimiento), tumor (aumento de volumen) y dolor⁽⁴⁾. Durante muchos siglos, la inflamación fue considerada una enfermedad en sí misma, hasta que John Hunter, a finales del siglo XVIII, sugirió que la inflamación aguda era una respuesta a la agresión beneficiosa para el individuo. En el siglo XIX Virchow añade a los signos clásicos de inflamación un nuevo dato: functiolaesa (pérdida de función).

Todos estos datos macroscópicos tienen su base patogénica en varios datos microscópicos que serán detallados posteriormente. Así, el calor y el rubor dependen del incremento de sangre en el área inflamada, el tumor depende de la acumulación de líquido, el dolor es debido a la liberación de sustancias químicas que estimulan las terminaciones nerviosas y la pérdida de función se debe a la combinación de los datos anteriores.

Un aspecto de especial interés es la ausencia de uno o varios de estos signos macroscópicos, dependiendo de la localización de la inflamación. Así, en tejidos internos (normalmente bien irrigados), no tiene lugar el incremento de temperatura que se detecta en la piel (con una temperatura local baja). Por otro lado, en tejidos que no poseen terminaciones sensibles al dolor (por ejemplo, el parénquima pulmonar), la inflamación no se acompaña de dolor⁽⁴⁾.

Aspectos Microscópicos.

La respuesta inflamatoria es una reacción del tejido conectivo-vascular, no de los epitelios o parénquimas. El repertorio de respuestas de los epitelios y de las células de los diferentes parénquimas a la agresión es muy limitado, siendo las dos formas principales la degeneración y la hiperplasia (neoplásica o benigna). Como se indicará más adelante, la reacción inflamatoria precisa de forma

inexcusable la presencia de vasos y leucocitos, por lo que los tejidos avasculares (por ejemplo, la córnea), para reaccionar con este mecanismo patogénico, deben ser neovascularizados previamente.

Tradicionalmente, la inflamación se divide en aguda y crónica. La aguda es de corta duración, desde unos minutos hasta 1 ó 2 días. Característicamente, se debe a la acumulación de líquido, proteínas plasmáticas y células inflamatorias, principalmente leucocitos polinucleares neutrófilos. Independientemente del agente etiológico que la ponga en marcha, la inflamación es una reacción bastante estereotipada desde el punto de vista morfológico. La crónica tiene una mayor duración y es más heterogénea morfológicamente, aunque suele asociarse a la infiltración tisular por células redondas (macrófagos y linfocitos) y a la proliferación vascular y de tejido conjuntivo. Además de estas formas polares, existen formas mixtas de inflamación (inflamación crónica supurativa e inflamación aguda recurrente).

En los momentos inmediatos a la acción de un agente lesional e independientemente de la naturaleza del mismo, tiene lugar una respuesta vasoconstrictora de breve duración⁽⁴⁾. A continuación se produce una dilatación arteriolar, con apertura de los esfínteres precapilares, lo que da lugar a 2 fenómenos simultáneos: un incremento de flujo en los capilares previamente funcionales y la apertura de lechos capilares, que se encontraban cerrados antes del inicio del proceso inflamatorio. El efecto común de ambos fenómenos es el desarrollo progresivo de hiperemia, a la que se asocia un incremento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas (fig3). Como consecuencia del escape de líquido rico en proteínas, aumenta la viscosidad de la sangre, lo que supone un retraso de su flujo. La suma de estos fenómenos, incremento en el aporte sanguíneo y disminución de la evacuación conduce a un incremento de

la presión hidrostática, lo que también contribuya a la exudación de líquido al espacio extravascular. Por lo tanto, se desarrollan tres fenómenos:

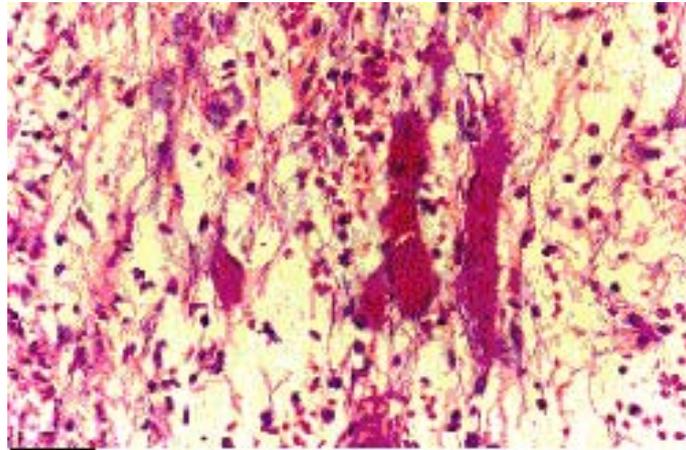


Fig.3 Congestión e hiperemia de pequeños vasos. Se observa exudado y leucocitos.

Hiperemia.

Exudación proteica (por la lesión de la permeabilidad y el aumento de la presión hidrostática).

Alteración de la relación espacial de las células sanguíneas, ya que, al enlentecerse el flujo sanguíneo, los hematíes adoptan una posición central en el vaso, mientras que los leucocitos se disponen en la periferia.

La base patogénica de estos fenómenos es doble: un reflejo axonal local y la liberación de mediadores inflamatorios. Este hecho fue demostrado por Thomas Lewis a principios de siglo al analizar la respuesta de la piel a la

irritación mecánica (fenómeno de la triple respuesta), comprobando que la mayor parte de la respuesta inflamatoria era debida a mediadores químicos.

Respuesta leucocitaria inicial.

Los leucocitos (principalmente los polinucleares neutrófilos y los monocitos), confinados en la periferia del vaso por los fenómenos vasculares, se adhieren rápidamente a las superficies endoteliales (fig4). Esta fase reviste una especial importancia en la inflamación, en una segunda fase (emigración), las células inflamatorias atraviesan las uniones intercelulares endoteliales, sobre pasando la membrana basal por un proceso activo. Una vez en el tejido, los leucocitos polinucleares y los macrófagos se dirigen hacia el lugar donde se ha producido la lesión, a favor de un gradiente de concentración de sustancias con capacidad para inducir la migración (atractantes). Este proceso se denomina quimiotaxis y su base es la interacción de atractantes específicos con receptores celulares. En el foco inflamatorio, las células inflamatorias se adhieren a los agentes patógenos reconociendo tanto a algunos elementos del mismo (por ejemplo, monosacáridos manosa-fucosa de la pared bacteriana) como a determinadas proteínas del individuo lesionado (porción FC de las inmunoglobulinas, fracciones del sistema de complemento) que actúan como detectores de la inflamación, convirtiendo al agente causal en más apto para ser reconocido. Este último proceso se denomina opsonización y, en general, requiere un contacto previo del agente inflamatorio con el individuo, ya que precisa una reacción inmunológica frente al agente que genere moléculas detectoras. Además de estos mecanismos “específicos” o receptoriales, los leucocitos pueden ingerir los agentes causales de forma inespecífica. Esta fase, es decir, la ingestión de los agentes causales en el foco inflamatorio, se denomina fagocitosis. Una vez fagocitado el agente lesivo por los leucocitos, se produce el vertido de enzimas lisosomales sistema oxígeno-independiente y la activación del complejo enzimático generador de radicales oxígeno sistema oxígeno dependiente en el seno de la vacuola de fagocitosis que llevan, en la mayor parte de los casos, a la destrucción del agente causal de la inflamación.

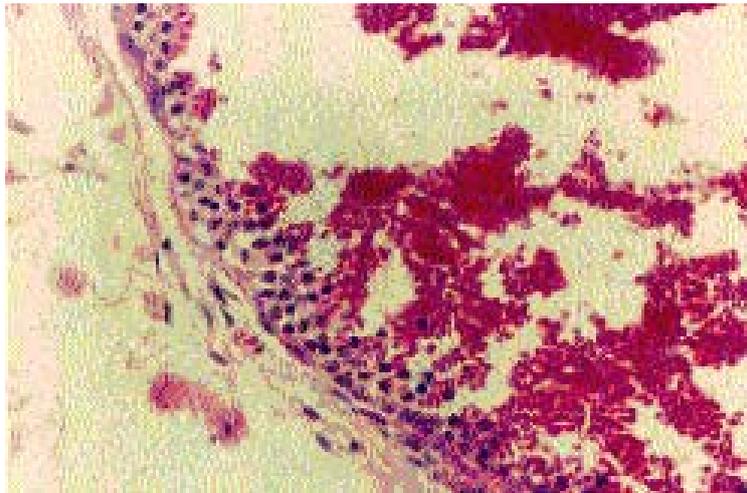


Fig.4 Marginación leucocitaria y adherencia a las paredes vasculares.

Respuesta leucocitaria tardía.

Los leucocitos polinucleares neutrófilos sucumben el foco inflamatorio, liberando sus componentes al medio extracelular. Muchos de estos productos poseen capacidad para lesionar al propio organismo, circunstancia que amplifica la respuesta inflamatoria. En términos mercantiles sería el “precio a pagar” para destruir al agente causal. Los macrófagos, sin embargo, no son destruidos y amplifican el proceso inflamatorio gracias a su participación en la respuesta inmune. Así, tras la fragmentación del agente causal (“antígeno”), generan epítomos que son exteriorizados a la membrana y puestos en contacto con los antígenos de histocompatibilidad de clase II. A estos procesos se les denomina en términos inmunológicos procesamiento y presentación antigénica. El reconocimiento por los receptores para el antígeno de las células T de estos epítomos, unido a la producción de citocinas por los macrófagos, ponen en marcha la respuesta inmune, una de cuyas finalidades es la producción de

inmunoglobulinas específicas y células activadas que, por sí mismas o por favorecer la acción de los macrófagos (opsonización) llevarán a la destrucción total del agente causal. Estos fenómenos conducen, en el supuesto más favorable, a la eliminación del agente productor de la inflamación.

Variedades morfológicas de la inflamación aguda.

Las características morfológicas descritas en los apartados anteriores, en las que existe una acumulación importante de leucocitos polinucleares neutrófilos (fig5), corresponden a la inflamación aguda clásica, cuyo ejemplo paradigmático es la infección bacteriana. Otros agentes lesivos (por ejemplo virus y rickettsias), pueden desencadenar una respuesta inflamatoria aguda en ausencia de neutrófilos, caracterizándose el exudado inflamatorio por linfocitos y células plasmáticas. La respuesta inflamatoria alérgica, secundaria a un mecanismo de hipersensibilidad tipo 1, se caracteriza por un edema intenso y la infiltración por eosinófilos. Otro tipo morfológico de inflamación aguda es la forma serosa, inducida por quemaduras o infecciones bacterianas que se localizan en las cavidades corporales y se caracteriza por una exagerada secreción de líquido. La inflamación catarral aparece en algunas infecciones (por ejemplo, catarro común) o reacciones alérgicas (fiebre del heno) que afectan membranas mucosas y se caracteriza morfológicamente por la acusada secreción de moco. La forma fibrinosa de inflamación aguda, definida por la excesiva formación de fibrina, surge en muchas infecciones bacterianas virulentas. La inflamación necrotizante o hemorrágica es debida a organismos muy virulentos y asocia a los datos típicos de inflamación aguda un componente de necrosis tisular y hemorragia. La inflamación pseudomembranosa es una variedad de la inflamación necrotizante que se presenta como consecuencia de la afectación de membranas mucosas por toxinas (por ejemplo, en la difteria o en la infección por *C. difficile*).

La inflamación supurativa se define por la acumulación exagerada de neutrófilos y la necrosis por licuefacción del parénquima, producida habitualmente por bacterias piogénicas.

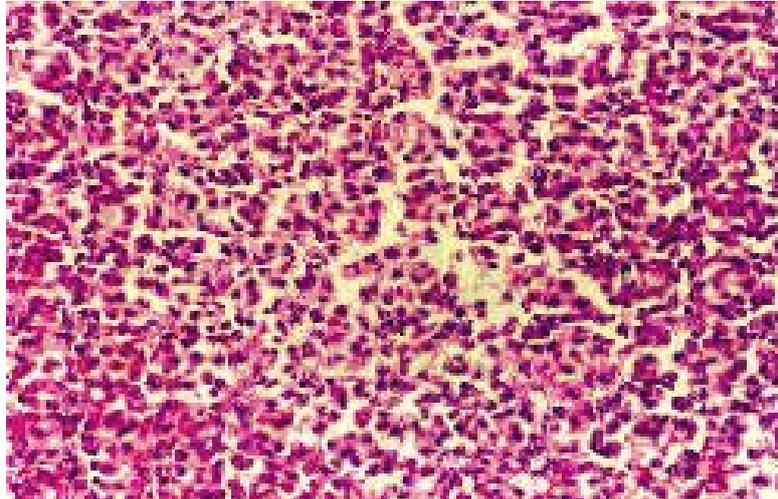


Fig.5 Exudado inflamatorio agudo. Se observan leucocitos polinucleares y macrófagos con una disposición irregular.

Evolución de la inflamación.

La evolución más favorable de la respuesta inflamatoria consiste en la destrucción del agente causal y la reparación de las lesiones tisulares generadas. Los mecanismos de reparación del tejido destruido son diferentes en las células parenquimatosas y en el tejido conectivo. Así, el reemplazamiento de células “nobles” depende, de forma fundamental, de la capacidad regenerativa de las mismas ⁽⁴⁾. Atendiendo a esta prioridad, las células se clasifican en lábiles (epitelios o células hematopoyéticas), que son aquellas que continúan dividiéndose durante toda la vida del individuo; estables

(parénquimas glandulares), que son las que retienen la capacidad de dividirse, pero que no lo hacen en condiciones normales, y permanentes (neuronas y músculo estriado), cuya capacidad de replicación es mínima o nula. Evidentemente, cuando el proceso inflamatorio afecta a alguno de los dos primeros tipos celulares, el componente lesional parenquimatoso puede curar con *restitutio ad integrum*, pero no así en el caso de las células permanentes. De todas formas, la reparación del tejido parenquimatoso depende, en gran parte, de la integridad de la estroma, por cuanto si no se mantiene ésta lo más probable es que la regeneración tisular adopte un patrón desordenado que conduzca a alteraciones funcionales del órgano afectado (ejemplo típico: cirrosis hepática). La reparación del tejido conectivo, excepto en lesiones mínimas en la que se conserva la arquitectura del mismo, suele llevar al desarrollo de una cicatriz por la acumulación de fibroblastos y la producción de colágeno (fig6). Este proceso se denomina fibrogénesis y su consecuencia patológica, fibrosis. Las consecuencias funcionales de la fibrosis pueden ser mínimas o, por el contrario, conducir a graves manifestaciones estenosis de órganos tubulares (digestivo, genitourinario), e insuficiencia en órganos sólidos (corazón, pulmón).

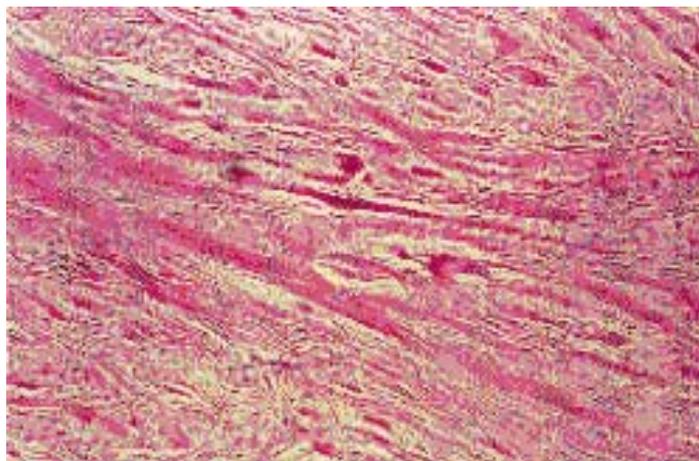


Fig.6 Fibrosis. Se observan haces de fibroblastos entre las cuales existen bandas gruesas de colágeno.

Inflamación Crónica.

La inflamación crónica es el conjunto de fenómenos morfológicos debidos a la respuesta tisular a agentes agresores persistentes. Aunque los fenómenos patogénicos son diferentes atendiendo al tipo de inflamación crónica, en general pueden distinguirse varios componentes: a) respuesta inmune al agente agresor, caracterizada por la presencia de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas; b) necrosis, de mayor o menor extensión, y c) reparación, caracterizada por neoformación de vasos, proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno.

Desde el punto de vista patogénico, la inflamación crónica puede deberse a agentes antigénicos (exógenos o autoantígenos) o a agentes de gran tamaño, inertes y no antigénicos⁽⁴⁾.

Los agentes antigénicos pueden desencadenar dos tipos de respuestas morfológicas diferentes: una inflamación granulomatosa y formas no granulomatosas. La inflamación crónica granulomatosa (fig7) se caracteriza por la presencia de células epitelioides (macrófagos modificados) debido a la estimulación de citocinas linfocitarias, que en ocasiones se fusionan dando lugar a células gigantes multinucleadas (por ejemplo, células de Langhans con núcleos periféricos). Habitualmente los granulomas están rodeados por linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos. Al principio la formación de granulomas es un proceso microscópico, aunque en presencia de material persistente se produce la fusión, pudiendo llegar a formar grandes masas. En ocasiones, el centro del granuloma puede experimentar dos tipos morfológicos de necrosis: necrosis caseosa (por ejemplo, en la tuberculosis) o necrosis gomosa (por ejemplo, en la sífilis). La inflamación crónica no granulomatosa se define por la presencia difusa en el parénquima de linfocitos activados, células plasmáticas y macrófagos.

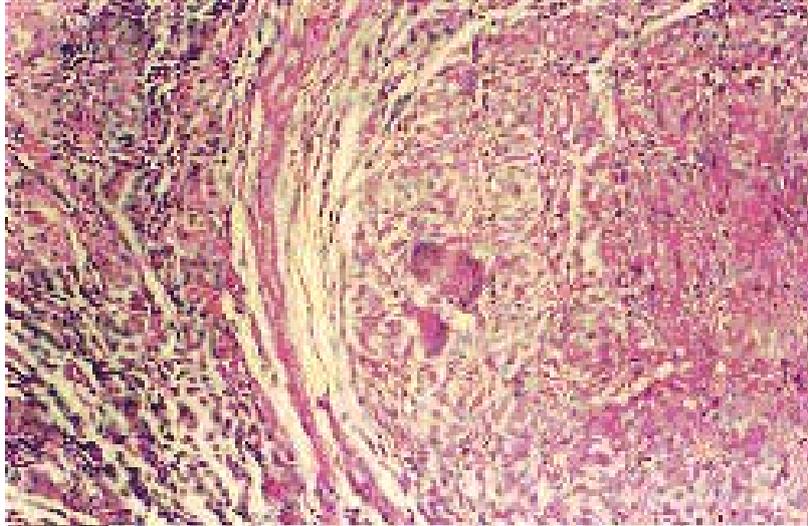


Fig.7 Inflamación crónica granulomatosa.

En algunos casos (infecciones virales crónicas, enfermedades autoinmunes o enfermedades crónicas tóxicas) predomina un patrón de infiltración linfocitaria y de células plasmáticas (fig8). En otras ocasiones, el defecto de linfocitos T lleva a la acumulación de macrófagos con numerosos microorganismos citoplasmáticos (por ejemplo, lepra). Finalmente, las infecciones por helmintos o las reacciones de hipersensibilidad de tipo I recurrentes se asocian a un infiltrado en que el predominan los eosinófilos.

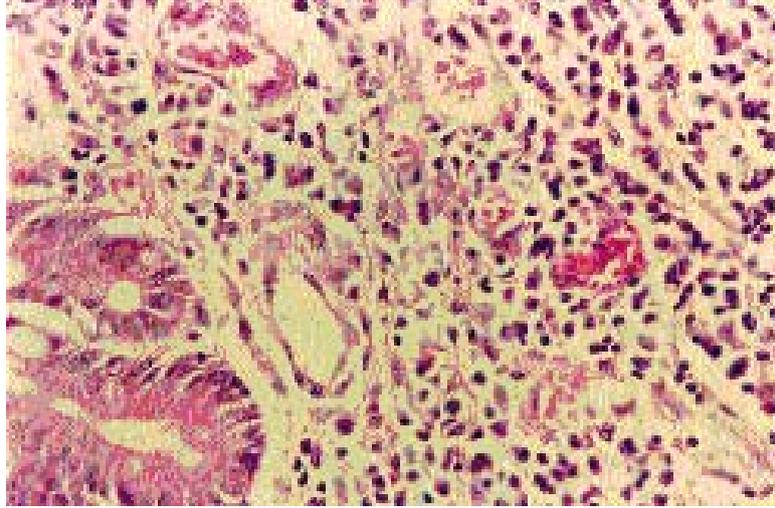


Fig.8 Inflamación crónica no granulomatosa.

La presencia continuada de material extraño no antigénico (por ejemplo, talco, fibras inertes) da lugar a la agregación de macrófagos en torno al material que se denomina granuloma de cuerpo extraño. La presencia de células gigantes multinucleadas (con núcleos dispersos en el citoplasma, en lugar del patrón periférico típico de las células de Langhans), la presencia de material extraño en el granuloma y la ausencia de necrosis son datos que permiten diferenciarlos de los granulomas por hipersensibilidad previamente descritos.

Participación Celular y Vascular.

Moléculas de adhesión e Inflamación.

Conceptos y tipos.

De forma genérica se denomina adhesinas a un conjunto de moléculas que median la unión física entre las células o entre éstas y elementos del tejido conectivo. Desde el punto de vista estructural, se distinguen tres grandes grupos de adhesinas: selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las selectinas son moléculas que se expresan en el endotelio y/o los leucocitos cuya función es promover una adhesión intercelular débil en las áreas de la inflamación. Estructuralmente están formadas por 3 elementos: un dominio lectina, una región homóloga al EGF (epitelial growth factor) y varias SCR (short consensus repeat). La confusa nomenclatura de este grupo de sustancias se ha simplificado enormemente, distinguiéndose en la actualidad 3 tipos de selectinas:

CD 62-E o E-selectina (selectina endotelial), denominada previamente ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1). Las células endoteliales no expresan basalmente esta proteína, aunque durante la inflamación, y fundamentalmente debido a la acción de citocinas inflamatorias, se expresa durante un breve período de tiempo. Esta selectina reconoce en los leucocitos a hidratos de carbono con residuos de ácido siálico del grupo Lewis^x y de su isómero Lewis^a.

CD 62-P o P-selectina (selectina plaquetar), denominada previamente GMP-140 o PADGEM. La selectina P se almacena en los gránulos de Weibel-Palade de las células endoteliales y en los gránulos de las plaquetas, movilizándose hasta la membrana plasmática por diversos estímulos inflamatorios (por ejemplo, trombina o histamina). Esta molécula es capaz de unirse a residuos mucoides de un contrarreceptor leucocitario denominado PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand), definido recientemente como CD162.

CD 62-L o L-selectina (selectina leucocitaria), reconocida por los anticuerpos monoclonales Mel-14, Leu 8 o TQ 1. La selectina L se expresa en la mayor parte de los leucocitos circulantes (con una excepción de una subpoblación de linfocitos memoria). Esta selectina es capaz de unirse a 3 tipos de moléculas: GLyCAM-1 (glycosilation-dependent cell adhesion molecule) una proteína de membrana que puede ser segregada; CD₃₄ y MAdCAM (mucosal adressin cell

adhesion molecule). Esta última glucoproteína constituye un ligando tanto de selectinas como de integrinas.

Las integrinas son moléculas cuya denominación deriva de la propiedad de “integrar” el medio intracelular (citoesqueleto) con el medio extracelular. Desde el punto de vista funcional, estas moléculas están involucradas en la adhesión intercelular, así como en la interacción de células con elementos de la matriz extracelular. Estructuralmente están compuestas por 2 tipos de cadenas: cadena β (común a cada familia). Solo se mencionarán las características principales de las familias clásicas de integrinas.

Las integrinas β -1 forman la familia VLA (very late activation antigens), denominadas de esta forma porque se describieron inicialmente en la superficie de los linfocitos activados tras varias semanas de cultivo. Posteriormente se observaron en plaquetas y en células del sistema mononuclear fagocítico, y más tarde en múltiples estirpes celulares. Su función principal es la unión de las células con elementos del tejido conectivo (laminina, colágeno, fibronectina o fibrinógeno), con un mayor o menor grado de selectividad. En la figura 9 se señalan los principales ligandos de cada tipo de VLA. Las integrinas celulares (y particularmente la familia VLA) pueden encontrarse en diversos estadios de activación debidos a factores intracelulares (por ejemplo, estímulo por citocinas) o extracelulares (unión de la integrina a los ligandos).

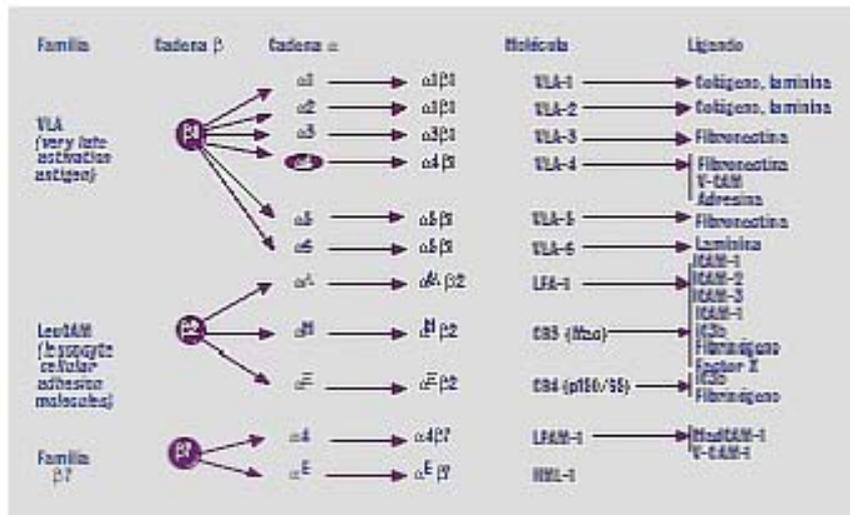


Fig.9 Clasificación de las integrinas.

Las integrinas β-2 forman la familia Leu-CAM (leucoadhesinas), un grupo de moléculas que poseen una localización restringida (leucocitos) y sirven para la unión a otras células (LFA-1) o a superficies recubiertas de complemento (CR₃ y CR₄). La molécula LFA-1 posee como principales contrarreceptores las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas denominadas ICAM (intercellular adhesion molecules). El segundo miembro de la familia Leu-CAM es la molécula CD_{11b}/CD₁₈, denominado también CR₃ (receptor para fragmentos de C₃ tipo 3). Esta molécula se expresa de forma restringida en las células mieloides (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y en las células NK, siendo capaz de unirse a antígenos recubiertos por iC_{3b}, así como a residuos glucídicos presentes en el lipopolisacárido, Leishmania, hongos y bacterias. La molécula CD_{11c}/CD₁₈ es el CR₄ (receptor para fragmentos del C₃ tipo 4) presente en leucocitos y con la misma capacidad para unirse a los ligandos que el CR₃.

Las integrinas β-3 forman la familia de las citoadhesinas, moléculas relacionadas con la activación plaquetaria y otros fenómenos hemostáticos.

Las integrinas β-7 desempeñan un papel esencial en la recirculación linfocitaria.

Las adhesinas de la superfamilia de las inmunoglobulinas poseen como elemento estructural común, la presencia de elementos similares a la región constante de las inmunoglobulinas. Las más interesantes en lo que respecta a la inflamación son las proteínas ICAM y la molécula VCAM-1.

Familia ICAM. Estas moléculas poseen un número variable de dominios tipo inmunoglobulinas. La proteína mejor caracterizada del grupo es ICAM-1, que posee 5 ligandos: LFA-1, CR₃, CD43, rinovirus y Plasmodium falciparum. El ligando habitual de ICAM-2 e ICAM-3 es LFA-1.

La regulación de la expresión de las moléculas ICAM es totalmente diferente, lo que implica una función particular para cada una de ellas. Así, ICAM-1 se expresa en las células endoteliales en respuesta a la citocinas macrofágicas, siendo esencial en la migración celular durante el proceso inflamatorio. ICAM-2 se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales, y se postula que interviene en la recirculación leucocitaria normal. ICAM-3 se expresa curiosamente en la superficie de los leucocitos y no aparece en el endotelio.

Molécula VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) es el ligando endotelial de la molécula leucocitaria VLA-4. De forma similar a ICAM-1, la expresión de VCAM-1 en el endotelio es estimulada por la citocinas inflamatorias alcanzando un máximo de expresión en torno a las 24 horas. Hay diferencias entre la expresión de VCAM-1 y de ICAM-1; por ejemplo, la interleucina 4 induce la expresión de VCAM-1 y reprime la de ICAM-1.

Participación de las moléculas de adhesión en la inflamación.

Aunque el conocimiento de las diferentes moléculas de adhesión y su regulación cronológica es incompleto, con los datos existentes puede

establecerse un modelo provisional de los elementos básicos implicados en el inicio de la fase leucocitaria precoz.

La presencia de un agente inflamatorio en un determinado tejido va a ocasionar la liberación de mediadores químicos, responsables en un primer momento de los fenómenos vasculares descritos antes. Sin embargo, muchas de las alteraciones son totalmente inespecíficas y no discriminan entre los diferentes tipos de leucocitos. En contraste, la expresión de diferentes moléculas de adhesión proporciona un medio de reclutamiento selectivo de los diferentes leucocitos. De esta forma, la génesis de citocinas macrofágicas daría lugar inicialmente a un incremento de la expresión de selectinas endoteliales, lo que favorecería la adhesión de los neutrófilos circulantes (fig10). Si el estímulo persiste más de 6 horas disminuiría la expresión de estas selectinas incrementándose la de VCAM-1 y/o ICAM-1 atendiendo al tipo y valores de citocinas linfocitarias. La consecuencia lógica es una menor adherencia de los neutrófilos y una mayor unión de los linfocitos T memoria al endotelio, variando por lo tanto el tipo de infiltrado presente.

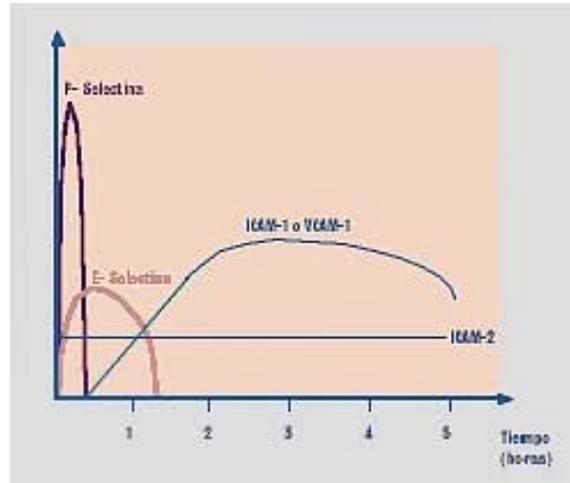


Fig.10 Expresión de diferentes moléculas de adhesión en las primeras fases de la respuesta inflamatoria.

Estos fenómenos focalizan la respuesta inflamatoria en el endotelio, y aunque poseen un gran interés, dejan sin explicar muchos aspectos clave de la

respuesta inflamatoria. En las figuras 11 y 12 se indica esquemáticamente la probable participación de las moléculas inflamatorias en la evolución del proceso.

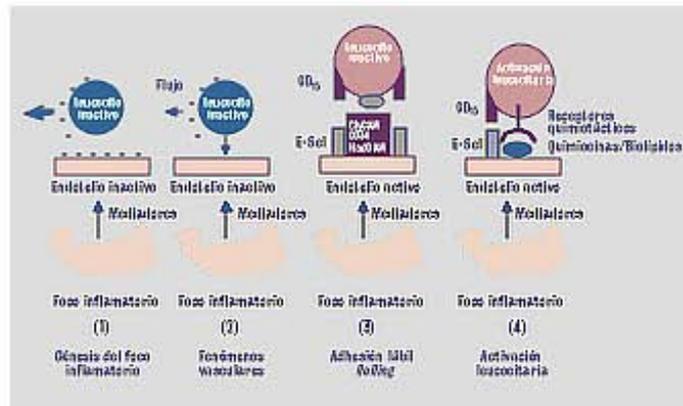


Fig.11 Participación de las moléculas de adhesión en la inflamación (I).

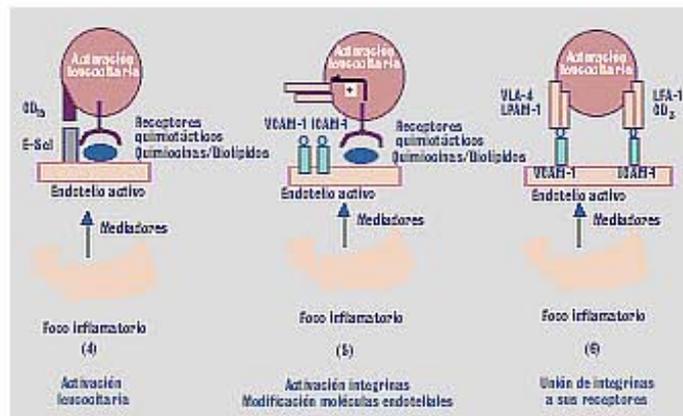


Fig.12 Participación de las moléculas de adhesión en la inflamación (II).

Mediadores Químicos.

Aunque las fases iniciales de la inflamación (vasoconstricción) parecen estar mediadas por mecanismos neurogénicos, la práctica totalidad de los fenómenos inflamatorios están mediados por agentes químicos presentes en el plasma o en las células inflamatorias⁽⁵⁾. En general se trata de moléculas con una gran actividad biológica, por lo que su acción debe de limitarse para evitar, en lo posible, la autoagresión. Para este fin el organismo se sirve de algunas de sus características: a) muchos suelen ser moléculas de vida media corta; b) con frecuencia se encuentran sometidos a sistemas de aclaramiento muy ubicuos y potentes, y c) habitualmente se almacenan en formas inactivas: como formas precursoras en el plasma como proenzimas o “empaquetados” en el interior celular, bien en el citoplasma o rodeados de membranas intracelulares (en vesículas o lisosomas)⁽⁵⁾. En general, los mediadores inflamatorios van a iniciar cascadas moleculares de transmisión de señales, bien sobre un receptor de membrana o una cascada enzimática extracelular, que desencadenan los fenómenos que conllevan a la inflamación.

Aminas Vasoactivas.

Incluyen la histamina y la serotonina (5-hidroxitriptamina), que se encuentran habitualmente en los mastocitos (células cebadas) y plaquetas. Son moléculas claves en las fases iniciales de la inflamación, por lo que su liberación es desencadenada por estímulos múltiples e inespecíficos. Entre ellos se incluyen los traumatismos, el calor, las anafilotoxinas (factores del complemento C3_a y C5_a), las enzimas lisosomales o reacciones de hipersensibilidad. Ejercen su acción a través de receptores de membrana específicos. Su efecto sobre la fibra muscular lisa vascular favorece la presentación de edema por

vasodilatación y aumento de la permeabilidad, mientras que sobre la fibra muscular lisa bronquial e intestinal producen constricción. La histamina interviene además en la patogenia del prurito.

Proteasas Plasmáticas.

Las proteasas plasmáticas constituyen un grupo de sistemas moleculares (sistema plasmático de la coagulación y fibrinólisis, sistema de las cininas y sistema del complemento) organizados en cascadas enzimáticas que interaccionan entre sí, de modo que la activación de uno supone la de los demás en mayor o menor medida. El principal punto de confluencia de las proteasas plasmáticas lo constituye el factor XII de la coagulación, que participa en la fase de contacto y que es capaz de activar todas los demás sistemas proteásicos. A pesar de su papel central, curiosamente el déficit de factor XII sólo produce alteraciones de laboratorio, pero no tiene consecuencias clínicas. Ello se atribuye a múltiples sistemas de redundancia en la activación de las distintas vías como se mostrará más adelante.

Sistema de las Cininas.

El sistema de las cininas está constituido por 2 precursores plasmáticos: el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) y la precalicreína. El HMWK es convertido en bradicinina, sustancia activa del sistema, por acción de la calicreína, enzima que a la vez resulta de la actuación del factor XII de la coagulación activado sobre la precalicreína. La bradicinina actúa en las

primeras fases del proceso inflamatorio, de forma sinérgica con las aminas vasoactivas, produciendo vasodilatación, edema y contracción del músculo liso extravascular. Además es uno de los mediadores fundamentales que estimulan las terminaciones nerviosas generando dolor.

Sistema plasmático de la coagulación y fibrinólisis.

La lesión tisular promueve la activación del sistema plasmático de la coagulación debido a la unión del factor XII al colágeno subendotelial y a las membranas basales. El factor XII activado incrementa los fenómenos inflamatorios a expensas, como hemos visto, de una activación del sistema cininérgico y a la transformación de plasminógeno en plasmina, sustancia capaz de activar por vía enzimática al sistema de complemento.

Sistema del Complemento.

Esta constituido por un conjunto de proteínas séricas termolábiles, presentes en el plasma en forma inactiva y que activándose de forma secuencial por diversos estímulos específicos producen diferentes acciones biológicas (fig13). Estas proteínas migran a la fracción beta y se comportan como reactantes de fase aguda. Aunque la mayor parte se sintetizan por los hepatocitos, localmente durante la inflamación, el sistema mononuclear fagocítico desempeña un papel importante en la secreción de proteínas del complemento. En la activación de cada factor se generan 2 fragmentos: un fragmento grande que queda unido al activador, y que se denomina con el subíndice "b", y un fragmento pequeño, que se libera al plasma y que se denomina con el subíndice "a", excepto en el caso de C2, en el que el C2_b es el fragmento pequeño que queda libre y el C2_a el grande que queda unido al activador.

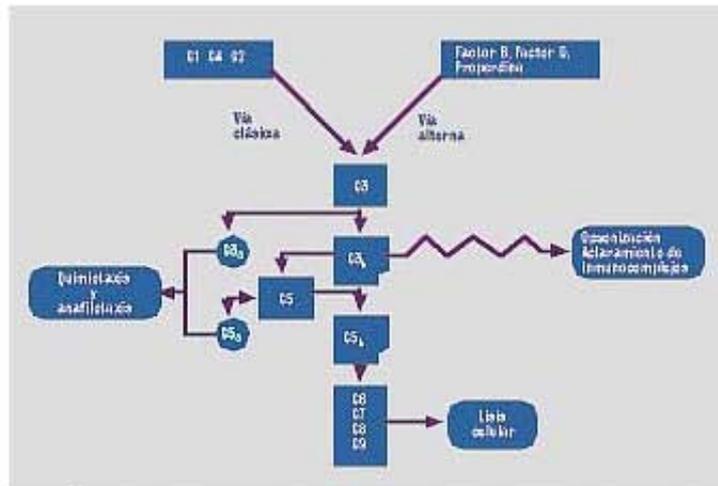


Fig.13 Sistema del complemento.

Teniendo en cuenta la secuencia de activación del sistema, estas proteínas se clasifican en 4 grupos:

Elementos centrales

Son el factor C3 y el C5. La activación del factor C5 se lleva a cabo por convertasas en las que interviene el factor C3 activado (C3_b). A su vez el factor C3, que es que se encuentra en mayor concentración en el suero, se activa por convertasas generadas por dos vías: la clásica y la alterna

Vía clásica

Esta compuesta por 3 proteínas. C1, C4 y C2, que se activan de forma secuencial y generan una convertasa del C3. El principal estímulo que activa la vía clásica del complemento son los inmunocomplejos. Es importante recordar que la inmunoglobulina aislada nunca puede activar el sistema del complemento. Únicamente inmunocomplejos con determinados isotipos de

inmunoglobulina son capaces de activar el complemento por la vía clásica. Estos isotipos ordenados de mayor a menor potencia de activación son: IgM, IgG₃, IgG₁ e IgG₂. Entre otros activadores de la vía clásica se encuentran la proteína C reactiva, proteínas de la coagulación y fibrinólisis (plasmina) y moléculas polianiónicas como ADN, heparina o condroitín sulfato.

Vía alterna

Esta compuesta por 3 proteínas: properdina, factor B y factor D, cuya activación lleva a la generación de una convertasa de C3. La vía alterna es más lenta y menos eficiente que la clásica. Su activación tiene 2 fases: una primera que tiene lugar al azar, independientemente de la presencia de factores activadores y una amplificación, que actúa exclusivamente en las superficies activadoras, mientras que en las superficies del propio organismo es controlada por factores inhibidores. Múltiples superficies biológicas caracterizadas por la ausencia de factores reguladores del complemento son capaces de amplificar la activación del complemento por la vía alterna. Entre ellas destacan: bacterias gramnegativas (a través de su lipopolisacárido), polisacáridos altamente repetitivos como el zimosán o la inulina e inmunocomplejos cuya inmunoglobulina sea IgA o IgG₄.

Vía de las lectinas.

La activación se inicia por la unión de una lectina ligadora del manán (MBL). Esta vía hace parte de la inmunidad innata y actúa de inmediato, no requiere del “aprendizaje” en la formación de Acs. Las MBL actúan a través de proteasas de serina de las cuales se conocen dos: La MASP-1 y la MPS-2, que estructuralmente son similares a los factores C1q y C1R de la vía clásica.

Complejo de ataque a la membrana (MAC).

Todas las vías del complemento desembocan finalmente aquí para destruir al agente agresor.

Esta formada por C6, C7, C8 y C9. Tras la activación del factor C5 se produce la agregación secuencial de estos factores, que lleva a la formación de un complejo de ataque a la membrana, responsable de la lisis celular osmótica mediante la formación de un canal transmembrana.

Además de las proteínas que se activan de forma secuencial, existen múltiples inhibidores, que son las proteínas encargadas de la regulación de la activación del complemento, y por tanto de evitar una acción excesiva y lesiva del mismo. Pueden ser solubles o adheridos a membranas y actuar, bien como fijadores o bien como proteasas, sobre la vía clásica, la alterna, la común o sobre los mediadores solubles⁽⁵⁾.

Varias acciones del sistema del complemento se ejercen por la unión de los factores derivados de la activación del complemento a receptores celulares específicos, que esquemáticamente pueden dividirse en 2 grupos: a) los receptores para C3 activado (C3_b) o sus fragmentos (CR1, CR2, CR3, CR4 y CR5), y b) los receptores para fragmentos solubles (C3_aR y C5_aR).

El sistema de complemento ejerce fundamentalmente 3 tipos de acciones:

Lisis osmótica de las células

Se lleva a cabo por la activación secuencial del complemento de ataque a la membrana. Las bacterias grampositivas son más resistentes a la acción lítica del complemento debido a la presencia en su pared de peptidoglicano.

Activación de la inflamación

Se lleva a cabo por la generación de fragmentos solubles que poseen actividad quimiotáctica (atracción de leucocitos a la región inflamada) y anafilotóxica (capacidad para degranular mastocitos). Estos fragmentos del complemento son el C3_a y el C5_a. El C3_a induce la degranulación de basófilos y mastocitos con la consiguiente liberación de aminas vasoactivas, estimula la contracción de la fibra muscular lisa y aumenta la permeabilidad muscular. El C5_a tiene las mismas acciones, pero es al menos 20-200 veces más potente que el C3_a. Además aumenta la adhesividad al endotelio y ejerce acción quimiotáctica sobre los polinucleares y células del sistema mononuclear fagocítico, estimula el metabolismo oxidativo de estos fagocitos y aumenta la liberación de enzimas lisosomales e interleucina-1 por el sistema mononuclear fagocítico. Existen otros fragmentos del complemento, C3_e y C3_{dk}, que se originan por la acción de la tripsina sobre C3 y de la calicreína sobre iC3_b, y que inducen leucocitosis por movilización del compartimiento medular.

Solubilización

Limitación de tamaño y aclaramiento de inmunocomplejos y opsonización (capacidad para facilitar la fagocitosis) de organismos extraños.

Estas acciones se basan en primer lugar en la capacidad de los fragmentos $C3_b$ y sus derivados inactivos de permanecer unidos físicamente a los antígenos, y en segundo lugar en la existencia en varias estirpes celulares de hasta 5 tipos de receptores para los mismos.

Lípidos Bioactivos.

La unión de los correspondientes ligandos a los receptores quimiotácticos o a los involucrados en la fagocitosis, por una parte, y las proteasas liberadas en el foco inflamatorio, por otra, son estímulos capaces de activar la fosfolipasa A_2 . Esta enzima actúa sobre los fosfolípidos de membrana liberando al citoplasma ácido araquidónico y lisofosfolípidos. El ácido araquidónico es el sustrato en las células inflamatorias de dos vías metabólicas que generan eicosanoides (metabolitos de éste ácido):

Vía ciclooxigenasa

Genera las prostaglandinas (PG) clásicas y los tromboxanos. Los mastocitos generan PGD_2 con acción vasodilatadora, estimuladora del dolor y broncoconstrictora. Las células del sistema mononuclear fagocítico generan PGE_2 con acción inmunoreguladora (disminuye la actividad T colaboradora de tipo 1 y aumenta la 2 e inhibe la producción de IL-1). Las células del endotelio vascular sintetizan PGI_2 o prostaciclina, potente vasodilatador que aumenta la permeabilidad vascular.

Vía de la lipooxigenasa

Genera los leucotrienos. Los mastocitos generan los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, que constituyen lo que se conocía como “sustancia de reacción lenta de la anafilaxia” (SRS-A), que actúa incrementando intensamente la permeabilidad vascular y la secreción mucosa, además de inducir la contracción del músculo liso extravascular, por ejemplo en el bronquio. Las células del sistema mononuclear fagocítico generan el leucotrieno B₄, que es un potente quimio-attractante de células inflamatorias.

Los lisofosfolípidos son el sustrato de otra vía enzimática que genera el factor activador de las plaquetas o PAF, cuyas acciones en la respuesta inflamatoria son múltiples: agregación plaquetar, vasodilatación, broncoconstricción y quimiotaxis.

Enzimas Lisosomales.

La fagocitosis macrofágica y la destrucción de polinucleares neutrófilos en el foco inflamatorio conducen a la liberación de gran número de enzimas, entre las cuales se encuentra la colagenasa, la elastasa, el activador del plasminógeno, la lisozima e hidrolasas ácidas como la fosfatasa ácida, la catepsina B, la betaglucoronidasa y la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa. De forma global estas sustancias ejercen dos tipos de acciones: por un lado, tienen una importante capacidad destructiva del tejido conectivo (elastasa, colagenasa, catepsina); por otro, tienen la propiedad de activar otros sistemas, caso de las cininas (paso de la precalicreína a calicreína) y el complemento. Por ejemplo, el activador del plasminógeno convierte éste en plasmina, una proteína con actividad similar a la tripsina capaz no sólo de degradar fibrina, sino de activar el complemento y generar cininas.

Radicales Libres.

Un radical libre es una molécula que contiene uno o más electrones desapareados en su orbital externo, por lo que posee una gran reactividad química. Esta propiedad les confiere dos características: por un lado resultan altamente tóxicos y, por otro, al ser inestables, tiene una vida media muy corta. Debemos distinguir entre radicales libres de oxígeno y radicales libres de nitrógeno.

Radicales libres de Oxígeno.

Su formación tiene lugar en las vacuolas de fagocitosis, donde el oxígeno molecular es forzado a aceptar un electrón extra en su órbita externa por acción de la NADPH oxidasa, complejo enzimático que precisa varias coenzimas (flavoproteína, ubiquinona y citocromo b 558). El radical superóxido, así constituido, es altamente tóxico y es neutralizado por la superóxido dismutasa, enzima que genera una forma menos tóxica: el peróxido de hidrógeno, que ejerce su acción lítica por 2 mecanismos. Uno consiste en utilizar la mieloperoxidasa y los haluros (cloro, yodo, bromo), mientras el otro consiste en generar radicales hidroxilo a través de reacciones enzimáticas en las que el hierro libre desempeña un importante efecto catalítico.

En lo que se refiere a sus acciones, a través de la peroxidación de los fosfolípidos de membrana, aumentan la permeabilidad capilar y generan factores quimiotácticos de leucocitos. Además son capaces de producir daño

directo sobre macromoléculas como ADN, colágeno y ácido hialurónico, y de inactivar la alfa-1-antitripsina.

Radicales libres de Nitrógeno

Las células inflamatorias, sobre todo los macrófagos, generan además radicales del nitrógeno, concretamente el óxido nítrico, sintetizado a partir de la L-arginina por la sintetasa del óxido nítrico (ON), de la cual existen dos tipos:

Constitucional

Se denomina así porque se expresa basalmente en algunas células del organismo, sobre todo las endoteliales. Es una enzima calciodependiente que produce pequeñas cantidades de ON durante períodos cortos de tiempo. Estos pulsos de ON ejercen acciones fisiológicas: el ON es una molécula vasoactiva que explica la acción del factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Representa un poderoso mecanismo vasodilatador a través de la relajación de la fibra muscular lisa, interviniendo de esta forma en la regulación fisiológica del flujo y de la presión arterial. La disminución de la producción de ON puede desempeñar un papel en la patogenia de la hipertensión y de la aterosclerosis. Los nitrovasodilatadores, caso de la nitroglicerina y el nitroprusiato, actúan imitando la acción del ON endógeno.

Inducible

Se denomina así porque no se expresa constitucionalmente, sino cuando se activan determinadas células, caso de los macrófagos. Esta enzima es calcioindependiente y produce grandes cantidades de ON durante períodos más largos de tiempo. El ON a altas concentraciones tiene acciones tóxicas, siendo capaz de deprimir la función mitocondrial, inhibir la aconitasa y otras enzimas con el grupo SFe y lesionar el ADN. El ON liberado por los macrófagos activados tiene una función efectora citotóxica muy importante en la defensa antitumoral y contra las infecciones por microorganismos parásitos intracelulares. Células no inmunes pueden liberar grandes cantidades de ON cuando se activan, debido a la inducción de esta enzima, por ejemplo las células endoteliales (además de expresar la forma constitutiva). La liberación de grandes cantidades de ON puede estar involucrada en la vasodilatación del shock séptico y en la lesión de los tejidos por los procesos inflamatorios. La inducción de esta enzima es inhibida por los corticoides.

Citocinas.

Las citocinas son sustancias proteicas solubles con capacidad efectora, reguladora o de crecimiento sobre las células. Desde el punto de vista químico, son proteínas o glucoproteínas de tamaño pequeño o medio, activas a bajas concentraciones y producidas por múltiples estirpes celulares, incluidas células no inmunes⁽⁵⁾. En general poseen una importante pleiotropía, en el sentido de que actúan sobre múltiples órganos y sistemas, y una gran capacidad redundante, ya que varias citocinas actúan sobre un mismo tejido provocando efectos similares. También poseen una gran capacidad interactiva, de tal forma que unas citocinas actúan sobre las síntesis de otras. Pueden ejercer efectos autocrinos (sobre la propia célula productora), paracrinos (sobre las células

vecinas) o endocrinos (a distancia). Su secreción es un fenómeno breve y autolimitado, pero sus efectos son tardíos (horas) ya que requieren la activación de genes, su transcripción a ARN mensajero y la traducción de éste a proteínas. Precisamente estos efectos se ejercen tras la unión a receptores específicos presentes en gran número de células. Las acciones de las citocinas se desarrollan sobre tres grandes áreas: a) estímulo del crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas; b) modulación y regulación de la activación linfocitaria y los efectos que de ella se derivan, y c) mediación de la respuesta inflamatoria.

Las citocinas más importantes en la reacción inflamatoria son las liberadas por las células del sistema mononuclear fagocítico: interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (caquectina, TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y otras intercrinas o quimiocinas y la interleucina-12. Aunque su principal fuente de producción son los macrófagos activados en el foco inflamatorio, también pueden producirse por otras células como las endoteliales, fibroblastos, linfocitos y epiteliales. Por estas razones, estas citocinas se denominan citocinas inflamatorias o macrofágicas. La síntesis de la mayoría de ellas es estimulada por los antígenos o alguno de sus componentes (especialmente el lipopolisacárido) y otras citocinas como el interferón o la IL-2. Incluso, debido a su capacidad interactiva, unas citocinas inflamatorias estimulan las síntesis de otras; así por ejemplo el TNF- α es un potente estímulo de la síntesis de IL-1 e IL-6, y la IL-1, a su vez, lo es de la síntesis de IL-6, por lo que en la reacción inflamatoria se produce una oleada secuencial de citocinas inflamatorias. Por el contrario, la producción de estas citocinas, en general, es inhibida por la IL-4, por la IL-10 y por los glucocorticoides.

IL-1

Se produce principalmente por las células del sistema mononuclear fagocítico, pero prácticamente todas las células nucleadas pueden sintetizarla. Existen dos tipos de IL-1: IL-1 α e IL-1 β . Ambas se sintetizan como proteínas precursoras que posteriormente son fragmentadas para dar lugar a los péptidos activos. Habitualmente la IL-1 α queda en la membrana, donde parece que desempeña un mecanismo autorregulador de la producción de IL-1, mientras que la IL-1 β es segregada al medio extracelular. Recientemente se ha descrito que las propias células del sistema mononuclear fagocítico sintetizan y liberan una proteína con homología con la IL-1, con la que compiten por la unión a su receptor, razón por la que se le ha denominado antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra). La IL-1 tiene efectos sobre diferentes aspectos biológicos:

Maduración leucocitaria

Ejerce una acción coestimuladora en el desarrollo de progenitores mieloides (neutrofilia) y linfoides. Por esta razón anteriormente se la conocía como hemopoyetina 1.

Activación linfocitaria

Coestimula la activación de los linfocitos T, induciendo la síntesis de IL-2 y estimula la proliferación de los linfocitos B.

Respuesta inflamatoria

Induce la producción por endotelio y macrófagos de otras citocinas inflamatorias como la IL-6 e IL-8, aumenta la capacidad procoagulante endotelial y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria (neutropenia transitoria), activa los neutrófilos por vía indirecta al inducir la síntesis de IL-8 por el sistema mononuclear fagocítico y endotelio, y finalmente estimula la fibrogénesis.

Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

Es la citocina inflamatoria que se libera en primer lugar y en mayor cantidad en el contexto de una respuesta inflamatoria. Además estimula la producción de otras citocinas inflamatorias. Por estas razones, algunos autores lo consideran como el principal mediador de la respuesta inflamatoria, en especial a nivel sistémico. Inicialmente se traduce una proteína precursora que se localiza en la membrana, cuya proteólisis da lugar a monómeros que se asocian en hom trímeros para dar lugar a la forma circulante. La autorregulación de TNF puede ejercerse a través de la existencia de receptores solubles circulantes. Las acciones del TNF- α son dependientes de su concentración.

A bajas concentraciones actúa localmente como inmunorregulador y modulador inflamatorio. Así, en la maduración linfocitaria inhibe la respuesta de progenitores a varios factores estimulantes de colonias. En la activación linfocitaria ejerce un efecto coestimulador inicial de la activación de los linfocitos T y activador de la proliferación de los linfocitos B. Cabe destacar, que tanto la IL-1 como la IL-6 son citocinas más potentes en lo que respecta a las acciones sobre la

activación linfocitaria. En cuanto a sus acciones sobre la respuesta inflamatoria, aumenta la expresión de receptores de adhesión por el endotelio e incrementa la expresión de integrinas por los neutrófilos, lo que contribuye su secuestro en el foco inflamatorio, que puede justificar la neutropenia transitoria de las fases iniciales de la inflamación; además activa los sistemas de defensa intracelulares, sobre todo radicales libres de oxígeno, y aumenta la expresión de antígenos de histocompatibilidad clase I.

IL-6

Antiguamente se denominaba factor estimulante de tipo 2 de la célula B (BSF-2) o factor diferenciador de la célula B (BCDF). Una vez sintetizada, experimenta modificaciones postranscripcionales de tipo glucosilación y fosforilación. Ejerce diferentes acciones sobre las células inmunológicas. En la hematopoyesis es un cofactor importante en la maduración inicial de la serie mieloide. Sobre la maduración linfocitaria aumenta la presencia de timocitos CD4+/CD8- y CD4+/CD8+. Interviene en la activación linfocitaria a diferentes niveles. En el caso de los linfocitos B es el principal factor que actúa en las fases finales de su diferenciación, induciendo la producción de inmunoglobulinas. También participa en las fases iniciales de la activación de los linfocitos T, ya que su papel fundamental es llevar estas células de la fase G0 a la fase G1 inicial. Tras la acción conjunta de la IL-1 y la IL-6 el linfocito T aumenta la expresión del receptor de la IL-2 y progresa a fase S. Finalmente la IL-6 induce la diferenciación de las células del sistema mononuclear fagocítico.

Interquinas o quimiocinas.

Son citocinas de bajo peso molecular cuya principal acción es la estimulación de la migración de los leucocitos hacia el foco inflamatorio y su activación. Poseen 4 residuos de cisteína, importantes en la estructura terciaria por la formación de puentes disulfuro y por tanto en su actividad funcional. Según la disposición de los dos primeros residuos de cisteína en la estructura primaria (secuencia de aminoácidos) se distinguen 2 familias:

Interquinas alfa o quimiocinas C-X-C

Los dos primeros residuos de cisteína están separados por un aminoácido. La más conocida es la IL-8 (o proteína activadora de neutrófilos tipo-1, NAP-1), cuya función principal es la quimiotaxis y activación de polinucleares neutrófilos. Otras son el factor 4 plaquetar y la betatromboglobulina, que atraen y activan fibroblastos, ENA-78 (proteína activadora de neutrófilos derivada de células epiteliales).

Interquinas beta o quimiocinas C-C

Los dos primeros residuos de cisteína están adyacentes. La más conocida es la proteína quimiotáctica de monocitos tipo-1 (MCP-1), cuya función principal es la quimiotaxis y activación de monocitos. Otras son el MIP (proteína inflamatoria macrofágica).

Recientemente, se ha descrito una nueva quimiocina denominada linfotactina que constituiría una tercera subfamilia al presentar la característica diferencial

de tener sólo 2 residuos de cisteína y actuar de forma selectiva sobre la quimiotaxis de los linfocitos.

IL-12

Actúa sobre los linfocitos T citotóxicos y las células NK, y por eso anteriormente era conocida como factor de maduración de los linfocitos T citotóxicos o factor estimulador de las NK. Entre sus acciones destaca la estimulación de la producción de IFN por las células NK y linfocitos T. Por tanto regula la activación de los macrófagos por el IFN. Además induce la diferenciación de los linfocitos T colaboradores de tipo 1 e inhibe la diferenciación de los linfocitos T colaboradores de tipo 2. Así pues esta citocina tiene un significado especial ya que constituye un punto de relación entre la defensa natural (células NK) y la inmunitaria (linfocitos T).

Sistemas Amplificadores y Redundantes de la Respuesta Inflamatoria.

Después de revisar los diferentes mediadores de la respuesta inflamatoria, se puede ver que ésta se caracteriza por la existencia de mecanismos amplificadores y redundantes. Los principales sistemas amplificadores de la respuesta inflamatoria son: a) la relación entre el sistema del complemento, el de las cininas y el de la hemostasia y fibrinólisis a través del factor XIIa, b) la interacción entre las citocinas, y c) la conexión de la inflamación con la respuesta inmune.

La redundancia se lleva a cabo a dos niveles. Por un lado, varios mediadores de la inflamación llevan a un mismo fenómeno biológico y, por otro, algunos sistemas biológicos implicados en la inflamación pueden activarse, por diferentes vías, como ocurre con la coagulación y el sistema del complemento.

REPARACIÓN, REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN.

Concepto.

Reparación.

Consiste en la sustitución del tejido dañado por otro de morfología y funcionalidad diferente e inferior. En este proceso interviene el tejido conectivo que se caracteriza por ser el más resistente con el cual cuenta el organismo de primera mano⁽³⁾. Tiene lugar en determinadas circunstancias:

- Muerte de células permanentes
- Lesiones severas o extensas de tejidos con capacidad regenerativa
- Lesiones en la que existe destrucción del armazón conjuntivo
- Necesidad de delimitación (encapsulación y secuestro)

Regeneración.

Es la sustitución de las células dañadas por nuevas células estructural y funcionalmente idénticas a las originales. Se origina en determinadas circunstancias:

- Tejido con capacidad de regeneración
- Lesión leve o moderada
- Poca cantidad de exudados
- Persiste armazón conectivo y células originales sin dañar

Fibrosis.

Es la sustitución del tejido dañado por tejido conjuntivo o fibroplasia. Cuatro componentes caracterizan a este proceso ordenado:

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), que se extienden por la herida
- Emigración y proliferación de los fibroblastos, que rellenan la herida y unen sus bordes
- Depósito de EMC (matriz extracelular)
- Maduración y reorganización del tejido fibroso para dar lugar a la formación de una cicatriz

El grado de desarrollo que alcanza un determinado grupo celular en los tejidos del adulto depende de la magnitud de la proliferación y diferenciación celular, y de la muerte por apoptosis (fig14). Las lesiones, las fuerzas mecánicas que actúan sobre los tejidos, o la muerte celular pueden estimular la diferenciación celular. Los factores más importantes que regulan la proliferación celular son los que reclutan a las células estables o quiescentes y las incorporan al ciclo celular.

Las células se dividen en tres grupos según su capacidad proliferativa y su relación con el ciclo celular:

1. Células lábiles: en condiciones normales continúan dividiéndose para permitir el reemplazo por otras que son destruidas, como las que forman los epitelios superficiales, las células de la médula ósea y las células hematopoyéticas. La capacidad de regeneración es casi ilimitada siempre que persista cierta cantidad de tejido normal.

2. Células estables: en adultos no se dividen o tienen índices muy bajos de división, pero que son capaces de dividirse rápidamente al ser estimuladas, como las células del hígado y los riñones, los fibroblastos, las células musculares lisas y las células endoteliales.
3. Células permanentes: son células muy diferenciadas que han perdido su capacidad de regeneración en la vida posnatal, como son las neuronas, las células del músculo esque lético y las del músculo cardíaco.

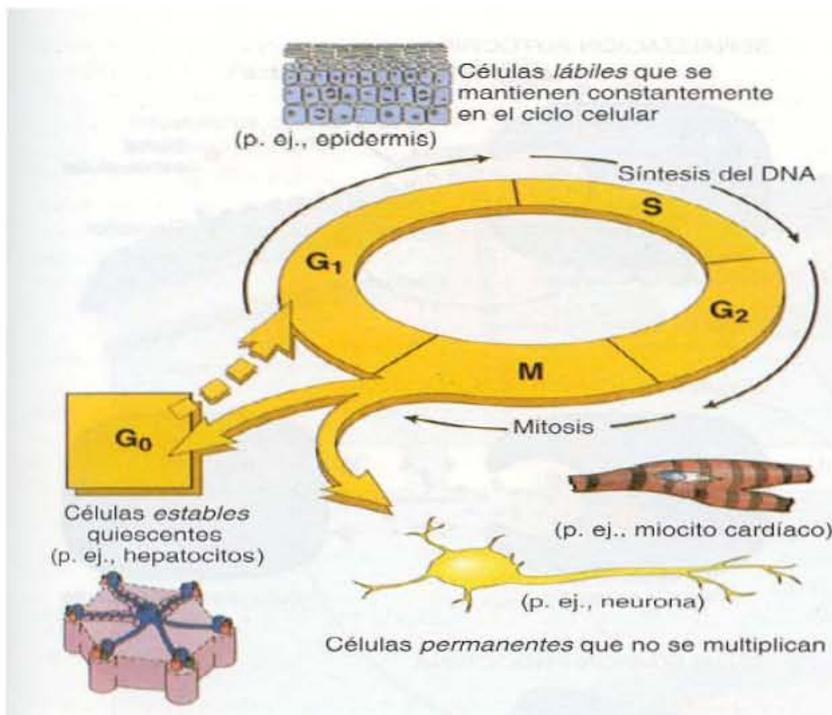


Fig.14 Regeneración fisiológica.

Fenómenos moleculares del crecimiento celular.

La mayoría del conocimiento que se tiene acerca de los fenómenos moleculares que regulan el crecimiento celular, provienen en gran parte del descubrimiento de que los factores del crecimiento estimulan la proliferación celular modificando la expresión de los genes que intervienen en los mecanismos que regulan el crecimiento normal.

Señalización intercelular.

Existen tres mecanismos generales de señalización intercelular que son importantes para regular la proliferación celular:

1. La señalización autocrina: las células responden a sustancias de señalización que ellas mismas secretan.
2. La señalización paracrina: una célula produce sustancias que afectan solamente a una célula diana situada en sus inmediaciones.
3. La señalización endocrina: las células de los órganos endocrinos sintetizan hormonas, y éstas actúan sobre células diana situadas a distancia del lugar donde se producen.

Receptores de la superficie celular.

El crecimiento celular se inicia al unirse un agente de señalización a un receptor específico que suele estar localizado en la membrana citoplasmática. Entre las clases más importantes de receptores de superficie celular tenemos:

- 1) Receptores con actividad intrínseca de cinasa: la mayoría de los receptores de factores de crecimiento tienen actividad intrínseca de tirosina cinasa, que se activa al unirse al ligando. La activación del receptor genera sitios de unión para una serie de proteínas citosólicas, que conectan el receptor a la vía de señalización de Ras, a la vía de la

3-cinasa de fosfoinosítido, a la fosfolipasa $C\alpha$ de la vía de la proteína cinasa C y a los componentes de la familia Src de las cinasas. En conjunto, estos sistemas de señalización producen una cascada de respuesta que obligan a la célula a incorporarse al ciclo celular.

- 2) Receptores sin actividad intrínseca de cinasa: son otros receptores que se asocian a las cinasas de proteínas citosólicas y las activan, a este grupo pertenecen muchas citocinas.
- 3) Receptores ligados a la proteína G: los receptores unidos a la proteína G contienen siete unidades que cruzan la membrana, por lo que se le denominan receptores de siete tramos. Se les asocia a varias funciones importantes y abarca a los receptores de las quimiocinas. Al unirse al ligando, se activa una señal que se transmite al complejo de la proteína G, la cual, activa un sistema efector que genera los segundos mensajeros intracelulares.

Sistema de transmisión de señales.

La transmisión de las señales es el proceso por el cual las señales extracelulares son detectadas, y se convierten en señales intracelulares, estos sistemas están dispuestos en forma de redes de proteínas cinasas sucesivas.

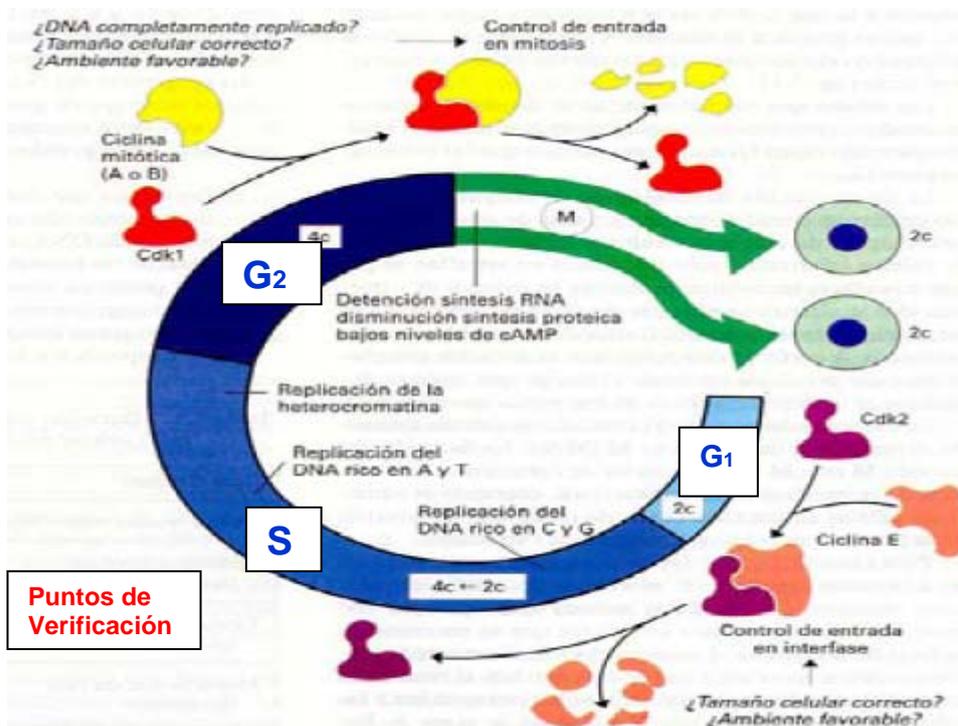
1. Vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP): el receptor de la cinasa de tirosina, una vez activado, se une a proteínas adaptadoras, que activan al Ras. El Ras activado se une al Raf, y éste fosforiliza a una familia de cinasas, las cuales en conjunto se denominan MAP. El resultado final de esta vía es la activación de una cascada de fosforilación de proteínas, que amplifica la señal y estimula a las células quiescentes a incorporarse al ciclo celular.

Factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento actúan mediante señales endocrinas, paracrinas o autocrinas, además de participar en el crecimiento, actúan en los movimientos, la contractilidad y la diferenciación celular, procesos que son importantes para la curación de las heridas (fig15). Los principales factores de crecimiento son:

- 1) El EGF (factor de crecimiento epidérmico), y el TGF- α (factor de transformación del crecimiento alfa), tienen una amplia homología y se unen a un mismo receptor celular, el c-erb-B1. Estos factores son mitógenos para las células epiteliales y los fibroblastos.
- 2) El PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), además de encontrarse en plaquetas, este factor se forma en las células endoteliales, los macrófagos y las fibras musculares lisas. Produce la migración y proliferación de los fibroblastos y de las células musculares lisas, tiene una participación importante en la angiogénesis.
- 3) Los FGF (factor de crecimiento fibroblástico), son una familia de factores de crecimiento compuestos de un grupo ácido y otro básico, se les relaciona en la angiogénesis, reparación de las heridas, desarrollo y en la hematopoyesis.
- 4) El VEGF (factor de crecimiento de las células endoteliales de los vasos), es una familia de proteínas que favorece la formación de vasos sanguíneos en las primeras fases del desarrollo, tiene participación en la angiogénesis.
- 5) El TGF- α (factor de transformación de crecimiento beta), esta encargado de varias funciones, es producido por varias clases de células, como las plaquetas, las células endoteliales, las células T y los macrófagos, entre sus funciones encontramos el inhibir el crecimiento de la mayoría de las células epiteliales, pero la más importante es que provoca la fibrosis.

6) Las citocinas son proteínas producidas principalmente por los macrófagos y linfocitos activados, se les considera factores de crecimiento, ya que muchas de ellas favorecen el crecimiento de varias células. Existen dos tipos que participan como factor de crecimiento y son: Interleucina 1 (IL1), encargada de la proliferación de fibroblastos, aumentando la regulación de síntesis de colágeno por los fibroblastos. Y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interactúa con la fibrina siempre que haya una herida presente, ligándose al TGF- β , en la acción con el interferón α , y en la acción con endotoxinas.



Del crecimiento: TGF-alfa, epidérmico, etc.; citoquinas

Factores de estimulación del crecimiento: TGF-alfa, epidérmico, etc.; citoquinas

Inhibidores del crecimiento: contacto, TGF-beta

Fig.15 Factores de crecimiento e inhibidores del crecimiento.

Matriz extracelular.

La matriz extracelular (ECM) es fundamental en el crecimiento y funcionamiento de las células. Esta formada por proteínas estructurales fibrosas (colágeno) y glucoproteínas de adhesión incrustadas en un gel de proteoglucanos y hialuronanos. Estas macromoléculas se estructuran para formar una matriz intersticial, en los espacios intercelulares, o una membrana basal, próxima a la membrana citoplasmática de algunas células.

Colágeno.

Existen 14 clases de colágeno: los tipos I, II y III son los colágenos fibrilares, y los tipos IV, V y VI son amorfos, y se encuentran en el tejido intersticial y en las membranas basales. La mayor parte del tejido del adulto es del tipo I. La síntesis del colágeno, inicia, con la síntesis de las cadenas α en los ribosomas, seguida de varias hidroxilaciones enzimáticas, que son necesarias para mantener unidas a las tres cadenas α . La proteólisis de un fragmento carboxiterminal de la molécula de procolágeno que tiene lugar durante o poco después de ser secretada por los fibroblastos y por las células musculares lisas da lugar a la formación de las fibrillas. La oxidación extracelular lisil hidroxilisil genera uniones cruzadas entre las cadenas α de las moléculas adyacentes, y esto contribuye a la resistencia a la tensión del colágeno (dependiente de la vitamina C) (fig16).

Elastina.

La elastina proporciona a los tejidos su elasticidad o capacidad de distensión y acortamiento ulterior. Las fibras elásticas constan de un núcleo central de elastina rodeado por una red periférica de fibrilina.

Glucoproteínas.

La laminina es una glucoproteína en forma de cruz que se extiende por la membrana basal; esta unida también a las células por unos receptores específicos, así como al colágeno de tipo IV y a la heparina, e interviene en la fijación, locomoción y crecimiento celular.

Proteoglucanos y hialuronano.

Los proteoglucanos están formados por un núcleo proteínico unido a uno o más polisacáridos llamados glucosaminoglucanos, los cuales son largos polímeros repetidos de disacáridos modificados. Los proteoglucanos pueden encontrarse también en las proteínas de la membrana. El hialuronano es una molécula enorme formada por varias moléculas de disacáridos repetidos; funciona como un ligando de las proteínas del núcleo y de los receptores de la superficie celular; fija grandes cantidades de agua, que sirve para dar turgencia al tejido conjuntivo y para comunicarle resistencia frente a fuerzas de compresión.

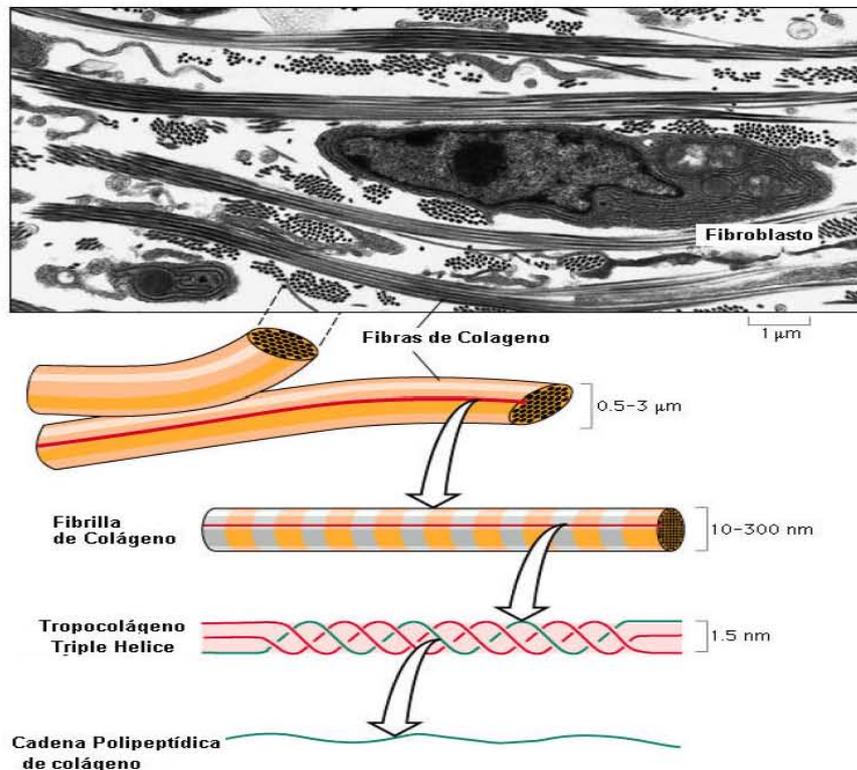


Fig.16 Síntesis de colágeno.

Reparación de los tejidos.

La curación de las heridas es un fenómeno complejo, pero ordenado, iniciando con la inflamación, seguido por un estadio de fibroplasia caracterizada por el desarrollo del tejido de granulación, y después por el depósito de EMC, remodelación tisular y formación de la cicatriz (Fig17).

La cicatrización restaura la continuidad del tejido dañado, pero no así la función de su parénquima. Según la cantidad de tejido perdido, estas heridas pueden ser reparadas por cicatrización en primera intención (ej. incisión quirúrgica con poca pérdida tisular), o en segunda intención (ej. Herida traumática con apreciable pérdida de tejido, como en un infarto, úlcera y formación de un absceso).

La secuencia de eventos en una cicatrización en heridas de primera y segunda intención es la siguiente:

1. Daño tisular, pérdida de células epidérmicas, rotura de vasos.
2. Formación de un coagulo sanguíneo que posteriormente se deshidrata y origina una costra.
3. Reacción inflamatoria: afluencia de gran cantidad de PMNn y macrófagos; inicio de la regeneración de la epidermis (+/- 24 hrs).
4. Formación de tejido de granulación (+/- tercer día).
5. Inicio de la maduración (+/- segunda semana).
6. Aumento de la fuerza tensora de la cicatriz (+/- primer mes).

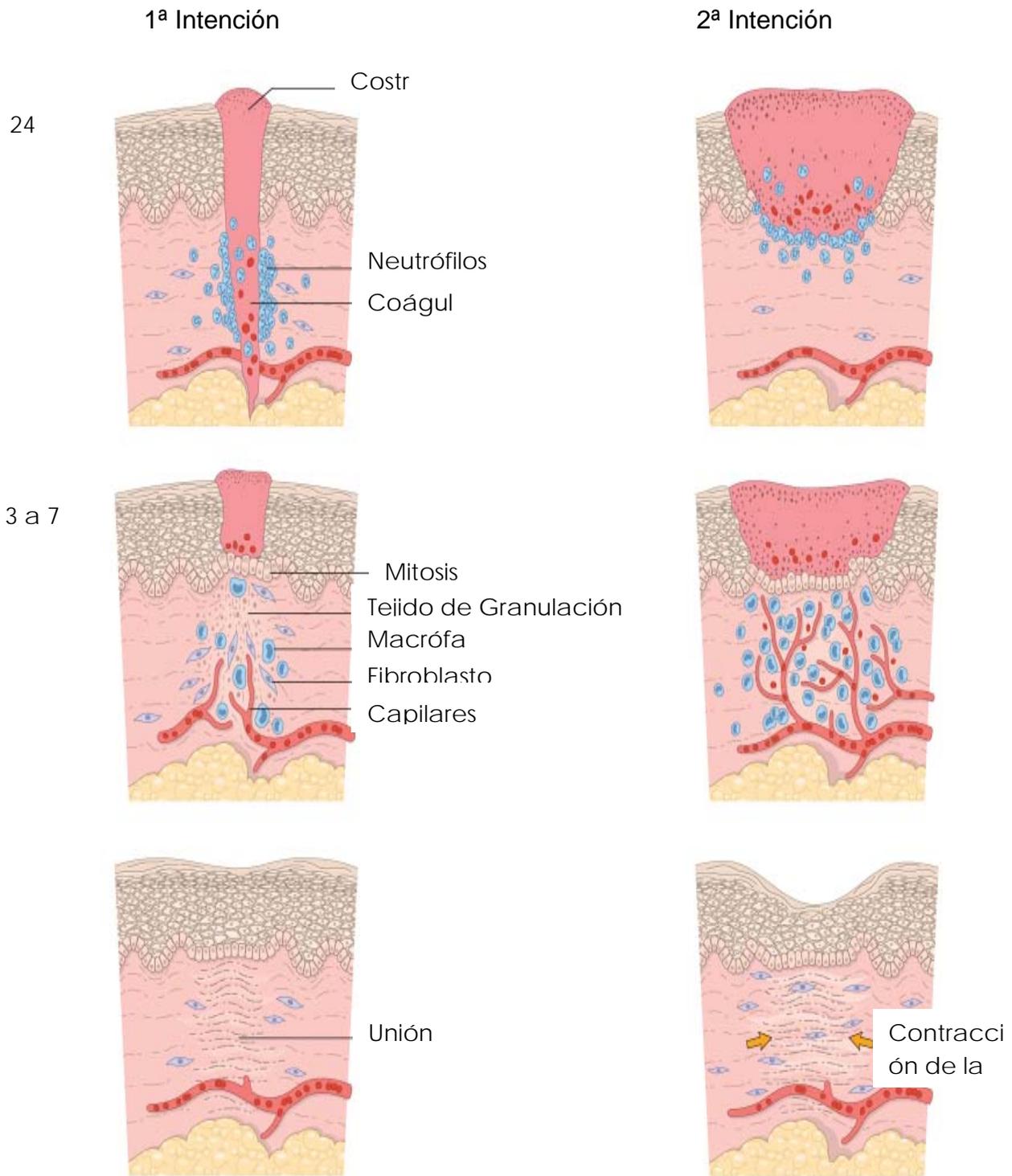


Fig.17 Cicatrización de primera y segunda intención.

En la cicatrización por segunda intención se observa un crecimiento de abundante tejido de granulación a partir de los bordes, sirviendo para rellenar el defecto, pero al mismo tiempo la herida se retrae; es decir, que disminuye mucho el tamaño original del defecto, originada por la acción de los miofibroblastos.

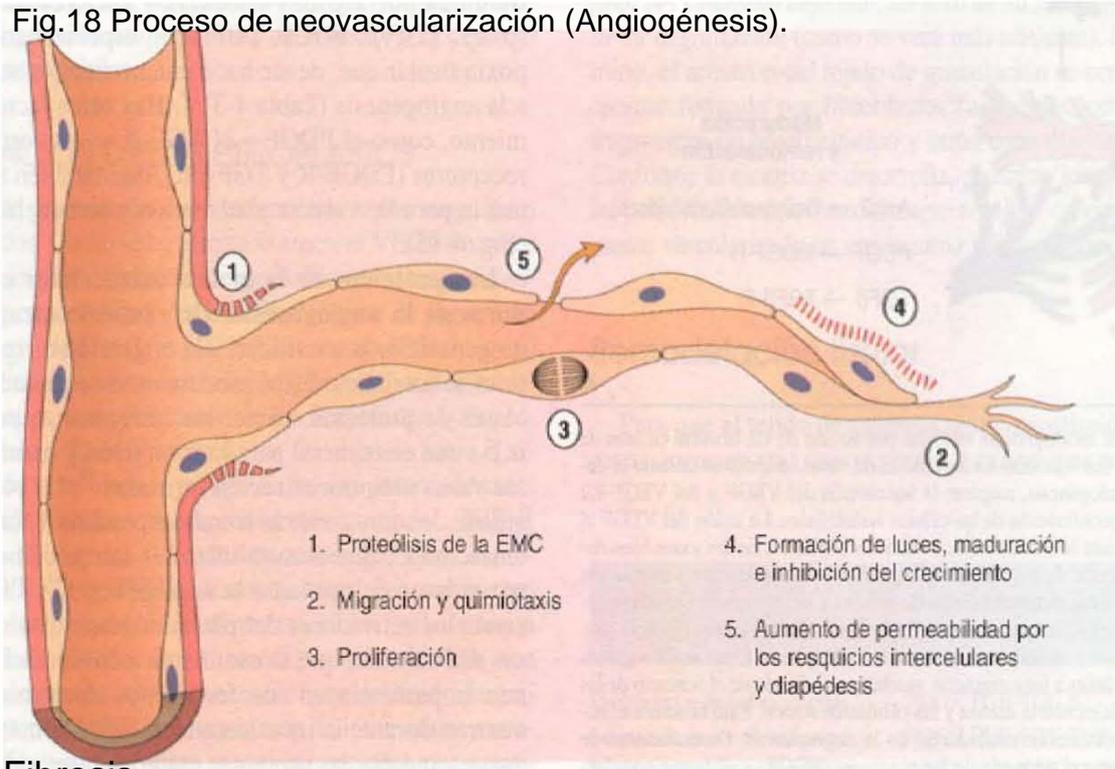
Angiogénesis.

La angiogénesis o neovascularización (fig.18). Es el proceso en el cual los vasos preformados generan brotes capilares y producen así nuevos vasos sanguíneos. Comprende muchas etapas, la degradación proteolítica de la membrana basal de los vasos originales; la emigración de las células endoteliales y la formación de un retoño capilar, la proliferación y maduración de las células endoteliales, incluida la remodelación de los conductos capilares; y el reclutamiento de células periendoteliales, entre ellas los pericitos, para formar los pequeños capilares, y células musculares lisas para formar vasos de mayor calibre, que sirven para sustentar los tubos endoteliales. La formación, el mantenimiento y remodelación de los vasos sanguíneos están regulados por los siguientes elementos:

- 1) Los factores de crecimiento y los receptores: muchos factores de crecimiento tienen propiedades angiogénicas, pero el VEGF y las angiopoyetinas (Ang) son importantes para formar y mantener los neovasos sanguíneos. El PDGF y sus receptores tienen importancia para reclutar a las células periendoteliales.
- 2) Las proteínas de la EMC: la motilidad celular y la emigración dirigida de las células endoteliales que se producen durante la angiogénesis son reguladas por las integrinas, por las proteínas de la matriz celular y por proteasas.

- 3) Los inhibidores de la angiogénesis: estos factores regulan a la baja el desarrollo de neovasos y comprenden a ciertas citocinas (interferón α), los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, algunas proteínas matricelulares (tromboespondina) y factores derivados de los tumores, como la angiostatina y la endostatina.

Fig.18 Proceso de neovascularización (Angiogénesis).



Fibrosis.

La fibrosis se produce en el armazón del tejido de granulación que se forma en el lugar de la reparación y comprende dos procesos:

- 1) Emigración y proliferación de los fibroblastos (fig.19): el aumento de la permeabilidad vascular va seguido del depósito de proteínas plasmáticas, como la fibronectina y el fibrinógeno. La emigración de los fibroblastos y su posterior proliferación también están mediadas por factores de crecimiento como el PDGF, EGF y TGF- β , y por las citocinas fibrógenas IL-1 y TNF- α .
- 2) Depósito de EMC: a medida que avanza la reparación, disminuye el número de fibroblastos y de células endoteliales en proliferación. Los

fibroblastos adquieren más capacidad de síntesis y depositan mayor cantidad de colágeno y otros componentes de la EMC.

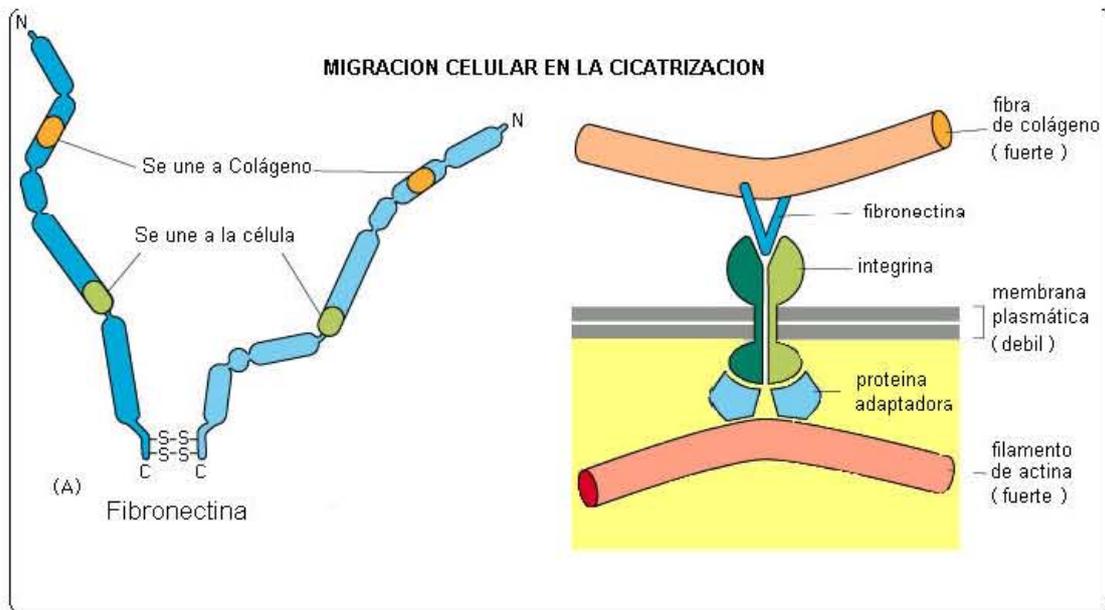


Fig.19 Fibrosis.

Remodelación tisular.

Existen células progenitoras, indiferenciadas, en estado de quietud en los tejidos, cuando son estimuladas proliferan y producen células que se diferencian en los tejidos requeridos. La sustitución del tejido de granulación por una cicatriz produce cambios en la composición de la ECM. Algunos de los factores de crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas del tejido conjuntivo modulan la síntesis y activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), enzimas que sirven para degradar estos componentes de la ECM. La consecuencia final de la síntesis y de la degradación de la ECM es el desbridamiento de los sitios lesionados y la remodelación de la malla de los tejidos conjuntivos.

Resistencia de las heridas.

La resistencia de la herida al final de la primera semana es de un 10% de lo normal, depende en gran parte de la sutura quirúrgica y de la adhesión tisular. Hay un aumento de entre un 70 y 80% de resistencia al estiramiento hacia el tercer mes, dicho aumento se asocia a una síntesis de colágeno más intensa que supera a su degradación, y por lo tanto se acompaña de un mayor entrecruzamiento y aumento de tamaño de las fibras colágenas.

Factores que modifican la cicatrización.

a) Factores sistémicos:

- i. Edad: aunque algunos autores manejan que los individuos de edad avanzada tienen una cicatrización más lenta, el hecho no está comprobado experimentalmente y es controvertido.
- ii. Nutrición: el estado nutritivo del individuo tiene una gran influencia en la reparación. En estados de desnutrición proteica, especialmente cuando faltan los aminoácidos metionina y cisteína, se produce una cicatrización lenta y defectuosa. De gran importancia es la deficiencia de vitamina C, la cual es necesaria para la hidroxilación de las cadenas alfa que conforman la triple hélice de procolágeno. Una deficiencia de zinc también retrasa la cicatrización, se le relaciona con las metaloproteasas que participan en la degradación del colágeno.
- iii. Alteraciones hematológicas: las neutropenias y las alteraciones funcionales de fagocitos de cualquier causa, se traducen en una persistencia de bacterias contaminantes de la herida o de tejido dañando, los cuales impiden que se inicie el proceso reparativo. Asimismo, desórdenes de la coagulación facilitan la contaminación y retrasan la reparación.
- iv. Diabetes: los diabéticos presentan alteraciones en la quimiotaxis y fagocitosis, siendo más susceptibles a padecer infecciones de larga duración que influyen negativamente en la reparación. Son especialmente susceptibles a padecer úlceras que no cicatrizan y se infectan, presentándose con mayor incidencia en las extremidades inferiores.
- v. Glucocorticoides: son antiinflamatorios que aumentan la síntesis de lipocortina, inhibiendo a la fosfolipasa A2, bloqueándose la síntesis de ácido araquidónico, leucotrieno, tromboxano y prostaglandina, produciendo una disminución de la síntesis de colágeno.

b) Factores locales:

- i. Infección: la presencia de microorganismos en una herida impide que se inicie la reparación. De ahí la importancia de un adecuado tratamiento tendiente a mantener la asepsia en las heridas quirúrgicas y traumáticas.
- ii. Alteración del aporte sanguíneo local: una vascularización adecuada es un factor importante tanto para la inflamación como para la reparación. Alteraciones que limiten el aporte sanguíneo (por ej. placas de ateroma), o su drenaje (estasis venoso), limitan las posibilidades reparativas.
- iii. Presencia de cuerpos extraños y suturas: facilitan la infección y retardan la cicatrización. Su eliminación puede ser por vía enzimática, por células gigantes multinucleadas, por expulsión o por extracción quirúrgica.

Aspectos anormales de la curación de las heridas.

La curación de las heridas puede complicarse si se altera cualquiera de los procesos básicos de la reparación. Estas alteraciones pueden ser de tres clases:

1. Formación de cicatriz deficiente

- Dehiscencia de la herida: la herida se abre; se puede producir debido a esfuerzo físico, infecciones, mal estado metabólico o en neoplasias.
- Eventración: protrusión o hernia del tejido subyacente, común en vísceras abdominales que salen a través de una cicatriz.
- Ulceración: vascular, debida a falta de aporte sanguíneo y neuropática, por disminución de la sensibilidad.

2. Formación de cicatriz excesiva

- Cicatrización hipertrófica: formación exagerada de tejido cicatricial que compromete sólo la zona de la herida.
- Cicatrización queloide: se extiende más allá de la zona de la herida, es una proliferación excesiva de tejido conectivo.

3. Retracción de cicatriz excesiva

- Contracción excesiva de la cicatrización debido a los miofibroblastos; se produce en quemaduras cutáneas, estenosis esofágica, etc.

Reparación Ósea.

En general, en los huesos largos. La reparación depende de:

1. Factores generales: Edad, estado general, estado nutricional y calidad de la irrigación.
2. Factores locales: Tipo de fractura, lugar de fractura, grado de lesión en tejidos blandos, fuerza mecánica sobre la fractura y tipo de hueso.

Tipo de fractura.

De acuerdo al compromiso de otras estructuras:

-Simples: sólo afectan a tejido óseo.

-Complicadas: afectan también vasos, nervios, órganos, músculos.

De acuerdo al rango de fracturas:

-Completas: toda la extensión del hueso.

-Incompletas: Comprometen parcialmente el hueso; puede ser en forma de fisura, hundimiento (por fuerzas de compresión), o en tallo verde (en hueso de niños).

De acuerdo al número de fracturas:

-Única o simple

-Doble (múltiple)

-Conminuta o multifragmentaria: se da en todos los huesos papiráceos (ej. Frontal y temporal), se hacen astillas, son varios pedazos de hueso.

A medida que la fractura se va complicando, la reparación se hace más lenta. En una fractura se produce un coágulo que será inducido, por las células que lo rodean, a formarse en hueso. En este proceso ocurren tres etapas que van en forma casi simultánea:

1. Organización del coágulo (pre-callo)
2. Formación de un callo fibrocartilaginoso
3. Formación del callo óseo

Organización del coágulo (pre-callo).

Al producirse la fractura hay ruptura de vasos al interior del hueso, ruptura de periostio y de tejidos blandos adyacentes. Todo esto determina un coágulo muy grande que va más allá de los bordes de la fractura.

El tejido óseo adyacente a la fractura sufre necrosis por interrupción del aporte sanguíneo. La formación del coágulo es similar al normal. El coágulo es rico en fibrina, fibronectina; luego es invadido por células inflamatorias, los macrófagos comienzan a fagocitar restos del tejido necrótico; las células mesenquimáticas indiferenciadas se transforman en fibroblastos que sintetizan colágeno tipo I y III; también hay proliferación de células endoteliales. Por tanto, el callo se presenta ya a los 2 ó 3 días.

Formación de un callo fibrocartilaginoso.

Se produce la diferenciación a tejido óseo, pues el coágulo organizado comienza lentamente a presentar zonas de cartílago y tejido osteoide. Hay muchos fibroblastos y condrocitos que se encargarán de madurar el coágulo.

Formación del callo óseo.

La parte externa del precallo está bajo la inducción del periostio que aportara la irrigación y las células tipo osteoblastos que lentamente comienzan a invadir el callo. La parte interna del precallo esta bajo la inducción del endostio y de células indiferenciadas de la médula ósea. A nivel cortical, la transformación del callo se produce en base a los conos de corte, que son tunelizaciones corticales realizadas por osteoclastos, seguidos por osteoblastos y un vaso sanguíneo.

Al finalizar la primera semana se comienza a mineralizar el tejido óseo y se comienza la formación de tejido óseo maduro. Al finalizar el mes, el callo óseo es muy voluminoso, siendo remodelado por la acción de músculos y tendones, fuerzas y tensiones que inciden sobre este callo y lo van remodelando hasta que adquiere las mismas características del tejido óseo antes de la fractura. El proceso de remodelación puede durar varios meses o años. Esto equivale a una cicatrización por segunda intención. Es posible que los fragmentos sean llevados a una posición de íntima relación por medios de osteosíntesis (alambres, placas y tornillos de acero o titanio), aquí el coágulo que se forma están mínimo, que la formación del tejido óseo comienza inmediatamente después de producida la fractura, siendo éste un tipo de reparación ósea por primera intención.

En las metáfisis, el crecimiento óseo se asocia a fenómenos de reabsorción en la superficie externa y de formación en la interna, mientras que, en las diáfisis, ocurre lo contrario⁽⁷⁾. Este proceso se denomina modelado óseo y permite que los distintos huesos conserven su forma durante el proceso de crecimiento. Asimismo el modelado óseo es el mecanismo que permite una renovación constante del esqueleto antes de que cese el crecimiento. Las alteraciones del modelado pueden causar deformidades óseas.

El modelado esta programado genéticamente pero es probable que existan factores mecánicos de carácter local que pueden influir sobre el mismo. En

este sentido existen datos experimentales que sugieren que la tensión que ejerce el manguito perióstico sobre ambos extremos óseos es un factor que contribuye a que aparezcan osteoclastos sobre la superficie externa del cono metafisario.

Remodelado Óseo.

En el adulto, cerca de un 8% del tejido óseo es renovado anualmente. Esta cifra es superior en jóvenes e inferior en el anciano. El remodelado óseo se lleva a cabo mediante la acción sucesiva (acoplamiento) de osteoclastos y osteoblastos sobre una misma superficie ósea. Cada ciclo de remodelado consta de tres fases: reabsorción, reposo o inversión y formación (fig.20)

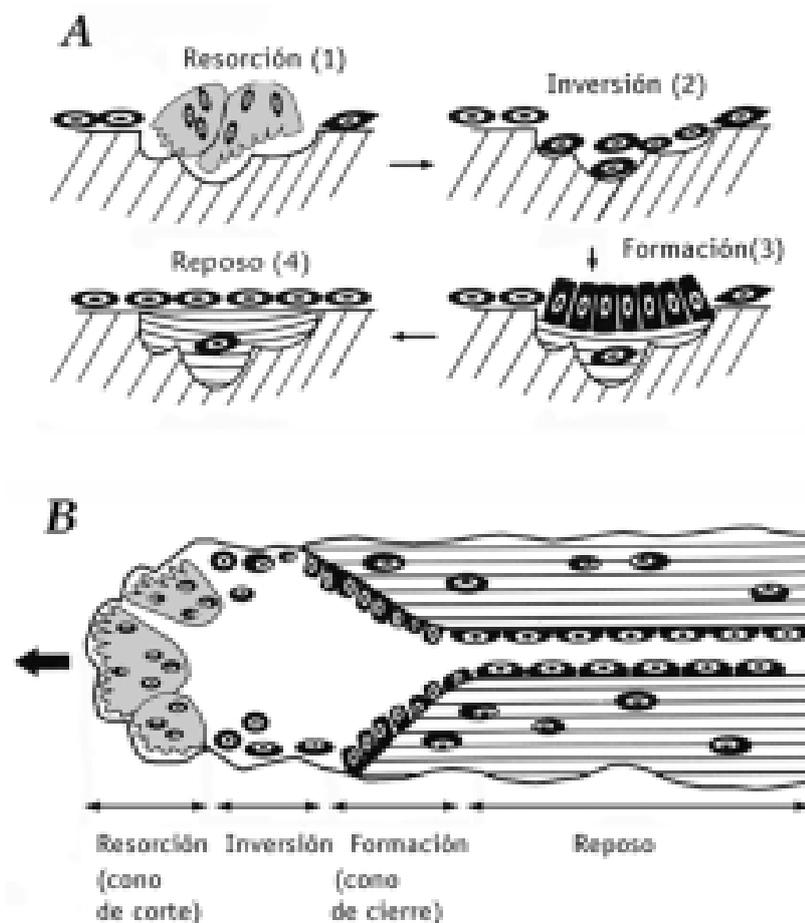


Fig.20 A: Remodelado en el hueso trabecular; B: Remodelado en el hueso cortical compacto.

En la fase de reabsorción, un grupo de osteoclastos se diferencia a partir de sus precursores y erosiona una superficie ósea dando lugar a imágenes en sacabocados conocidas como lagunas de Howship⁽⁷⁾. Una vez finalizada la reabsorción los osteoclastos son eliminados por apoptosis. La fase de reposo o inversión es un periodo de aparente inactividad.

Durante la fase de formación un grupo de osteoblastos se diferencia a partir de sus precursores y rellena con hueso nuevo la zona excavada por los osteoclastos. Los osteoblastos depositan en primer lugar matriz ósea no mineralizada que forma una capa de unas 10 micras de espesor denominada ribete de osteoide (fig.21). Entre el depósito de osteoide y su mineralización existe un tiempo de demora de unos 10 a 20 días. Durante este periodo la matriz ósea sufre cambios en su composición y estructura que la hacen apta para el depósito de mineral (maduración de la matriz). La mineralización se inicia en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado preexistente y avanza hacia la superficie a lo largo de un plano de barrido de 2 a 3 micras de espesor.

Este plano, integrado en parte por mineral amorfo, se denomina frente de mineralización (fig.22). A medida que este frente se desplaza va dejando tras de sí matriz ósea mineralizada en forma de cristales de hidroxapatita. Una vez completado el depósito de hueso los osteoblastos que no se han incorporado a la matriz se aplanan y pasan a formar parte del endostio.

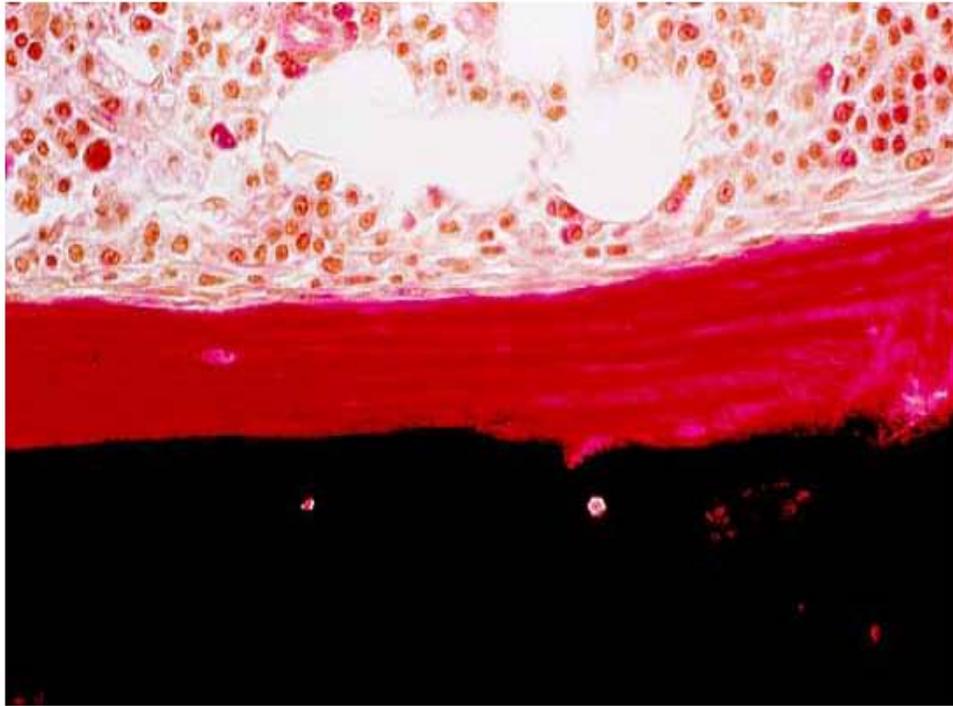


Fig.21 Ribete de osteoide (color rojo) sobre hueso mineralizado (color negro).

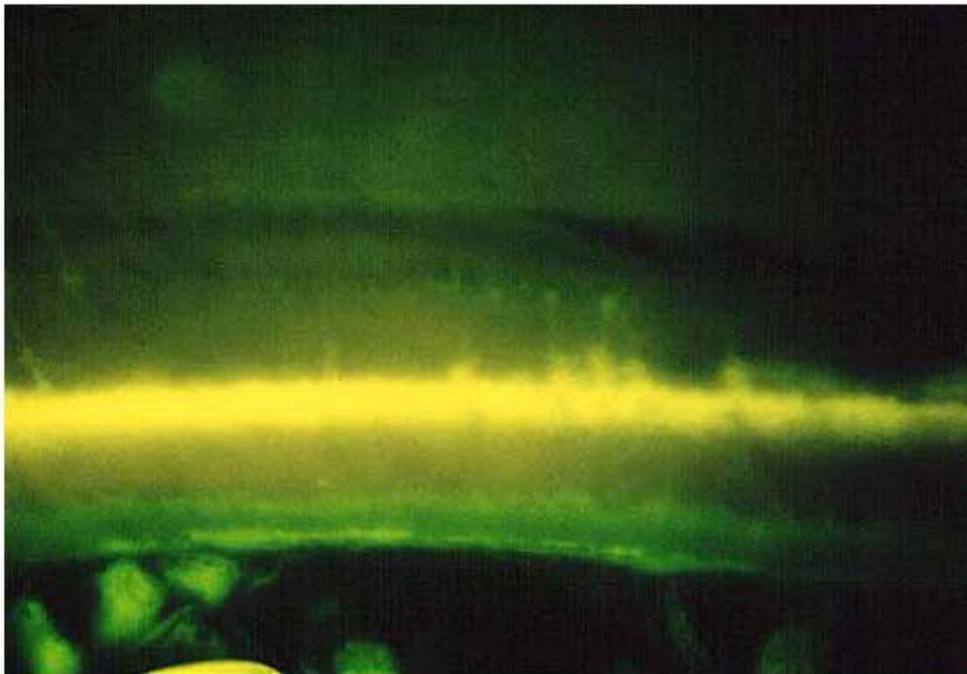


Fig.22 El frente de mineralización aparece como una línea fluorescente de color amarillo.

El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que de manera coordinada actúan en una superficie ósea durante un ciclo de remodelado recibe el nombre de unidad multicelular básica (BMU). Las BMU se activan de manera asincrónica, por lo que mientras unos ciclos de remodelado se hallan en fase de reabsorción, otros se encuentran en fase de reposo o de formación. El nuevo segmento de tejido óseo que resulta de la acción de cada BMU se denomina unidad estructural ósea (BSU).

El límite entre el hueso preexistente y la nueva BSU es identificable morfológicamente como una línea ondulada y recibe el nombre de superficie de inversión o de cemento⁽⁷⁾ (fig.23). En la remodelación del hueso compacto los osteoclastos, partiendo de un canal de Havers o de Volkmann, excavan un túnel de sección circular. Por esta razón las BSU corticales, llamadas también osteonas, tienen forma cilíndrica. En la remodelación del hueso esponjoso los osteoclastos labran, en la superficie de las trabéculas, excavaciones poco profundas y de base ancha. Por estas razón las BSU trabeculares llamadas también paquetes trabeculares tienen forma de lente plano-convexa.

Se denomina recambio óseo (bone turnover), al volumen total de hueso que es renovado por unidad de tiempo mediante el remodelado. El recambio óseo es directamente proporcional al número de ciclos de remodelado en curso o, lo que es lo mismo, al número de BMU activas⁽⁷⁾. La diferencia entre el volumen de hueso formado y el de hueso reabsorbido, por unidad de tiempo, se denomina balance óseo. Si la reabsorción y la formación son idénticas, el balance es igual a cero y el volumen total de hueso (masa ósea), no variará en función del tiempo. Si la formación y reabsorción no son iguales, la masa ósea se modificará en sentido positivo o negativo. El balance óseo corresponde a la

suma aritmética del hueso ganado o perdido en cada ciclo de remodelado. Así pues, una vez instaurado un balance positivo o negativo la velocidad a la que se perderá o ganará masa ósea será directamente proporcional al número de BMU activas. La máxima masa ósea se alcanza a los 30 años de edad y depende de factores genéticos (gen del receptor de la vitamina D), y ambientales (ingesta de calcio, ejercicio físico). De los 30 a los 40 años el balance óseo es igual a cero y la masa ósea permanece estable. A partir de los 40 años se instaura un balance negativo y la masa ósea disminuye de manera progresiva. En el hombre, la pérdida se realiza a una velocidad constante (un 0,5% anual), mientras que en la mujer se acelera durante los años de la menopausia.



Fig.23 Unidades estructurales óseas corticales (izq.) y trabeculares (der.); se hallan separadas por líneas ligeramente onduladas (superficie de cementación).

El remodelado óseo está sometido a un control sistémico (hormonas), y a un control local (factores locales). Los mecanismos de control de acción sistémica regulan el ritmo de activación de las BMU y la actividad funcional de las células que las integran. Son especialmente importantes la hormona paratiroidea y la vitamina D pero interviene también las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales, los glucocorticoides, la insulina y la hormona del crecimiento. La calcitonina aunque in vitro es capaz de modular la función de las células óseas parece que in vivo carece de importancia fisiológica. Algunas de estas hormonas tiene una acción directa sobre las células óseas; otras actúan de manera indirecta modulando la síntesis o la actividad de factores locales. El control local del remodelado óseo se lleva a cabo a través de una serie de factores de crecimiento y citocinas, de acción autocrina o paracrina. Estos factores locales son producidos por las células óseas y las células medulares adyacentes (células hematopoyéticas, linfocitos, macrófagos).

Los factores locales intervienen en el control de la actividad funcional de las células de las BMU y son clave para el acoplamiento entre los osteoclastos y osteoblastos. Las células de linaje osteoblástico a través de la producción de factores locales (IL-6 y IL-11), son capaces de activar a los osteoclastos y de esta manera contribuir al inicio de los ciclos de remodelado. A su vez, ciertos

factores liberados por los osteoclastos o por la matriz ósea bajo la acción de estas células son capaces de activar a los osteoblastos⁽⁷⁾. Es probable que este fenómeno constituya el sustrato molecular para el acoplamiento entre la reabsorción y la formación dentro de los ciclos de remodelado.

CONCLUSIONES.

La inflamación es la respuesta que presenta todo ser vivo vascularizado frente a una agresión local, provocando la destrucción de los microorganismos invasores inactivando sus toxinas, permitiendo posteriormente una cicatrización y reparación del tejido dañado.

Es vital el proceso inflamatorio y los fenómenos que ocurren después de una agresión, ya que sin la existencia de estos fenómenos las infecciones evolucionarían causando enfermedades más graves y tal vez incurables.

Por ello es muy importante que todo profesional de la salud, en este caso el Cirujano Dentista, domine los conocimientos básicos de la inflamación, cicatrización y reparación ósea. Pues todos los días dentro de la práctica general se realizan diferentes tratamientos donde se observa la presencia de dichos procesos. Desde una odontoxesis, una extracción; y ya en el plano de especialidad los movimientos de ortodoncia.

Dado que los conocimientos evolucionan de forma continua es necesario repasar lo conocido hasta hoy para entender cada parte que se desarrolla en el presente y evolucionará al futuro. Ningún conocimiento está totalmente estático ya que nuestro organismo es cambiante por su dinámica natural.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Kumar-Abbas-Fausto; Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional, 7ª Edición, España, Editorial Elsevier, 2005. pp 48-85, 89-116.
2. Neville Woolf. Cell Tissue and Disease. The Basis of Pathology, 3ª Edición, Reino Unido, Editorial W. B. Saunders, 2000. pp 105-129.
3. Robbins, Stanley L; Cotran y Kumar. Manual de Patología Estructural y Funcional, 6ª Edición, México, Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2002. pp 64-76.
4. http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pid=ent=3950
5. http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pid=ent=3951
6. http://www3.unileon.es/personal/wwdmavpp/pdf/Tema_25_Esquemas.pdf
7. <http://www.conganat.org/iicongreso/conf/018/dinamica.htm>
8. <http://departamentos.unican.es/med&psiq/MI/Capitulo%2001.pdf>
9. <http://med.unne.edu.ar/revista/revista110/osteoporosis.htm>