

103
57

Facultad de
ODONTOLOGIA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Odontología

FISIOPATOLOGIA DE LA INFLAMACION

T E S I S

Que para obtener el título de
CIRUJANO DENTISTA

P r e s e n t a n :

ALMA DE M. ARAMBULA VILLEGAS
RODOLFO NERI COUTIÑO GUILLEN
JORGE REZA GONZALEZ

MEXICO, D. F.

1979

14442



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.

INDICE

	<i>Pág.</i>
INTRODUCCION	12
Historia y definición	13
Problema biológico de la inflamación	20
INFLAMACION	22
Aspectos macroscópicos	22
Aspectos microscópicos	24
a) Cambios hemodinámicos	28
b) Aumento de la permeabilidad	30
Mecanismos	33
Fases	35
c) Alteración de los glóbulos rojos	37
d) Cambios en los elementos formas de la sangre	38
e) Fenómenos leucocitarios	39
Migración	41
f) Migración celular selectiva	43
a) Exudado inflamatorio	44
Componentes líquidos	45
Células del	47
Polimorfonucleares	47
Linfocitos	51
Células plasmáticas	51
Monocitos y macrófagos	52
Mediadores y Patogenia de los leucocitos	55
PAPEL DE LOS GANGLIOS Y SISTEMA RETICULOENDO- TELIAL	56
QUIMIOTACTISMO Y FAGOCITOSIS	59
Quimiotactismo	60
Fagocitosis	63
BIOQUIMICA DE LA INFLAMACION	73
Mediadores	77

	<i>Pág.</i>
Kininas	77
Sistema de complemento	80
Sistema de coagulación	83
Histamina y serotonina	85
Lípidos ácidos	87
Prostaglandinas	87
Sistema enzimático lisosomal	90
Factores linfocitarios	93
 FACTORES QUE MODIFICAN LA REACCION INFLAMATORIA	 99
Agente atacante	100
Potencia, cantidad y duración de la exposición	100
Carácter del agente invasor	101
Factores que limitan la diseminación de microorganismos	102
Resistencia a la fagocitosis	103
Huésped	104
Estados fisiológicos	104
 CLASIFICACION DE LA INFLAMACION	 107
Según su duración	108
Por su exudado	111
Según el agente etiológico	114
Por su duración	124
 REPARACION	 128
Por tejido conectivo	134
Unión secundaria	137
Integración de regeneración con cicatrización	140
Estímulos para la proliferación celular	142
Factores que rigen la formación de colágena y desarrollo de fuerza de la herida	145
Factores que modifican la calidad de la respuesta de reparación	148
 CONCLUSION	 155
 BIBLIOGRAFIA	 157

FISIOPATOLOGIA DE LA INFLAMACION

INTRODUCCION

Uno de los problemas médico-dentales más apasionantes es la **INFLAMACION**, esta reacción es básica en patología, y participa en afecciones de origen muy diverso: infecciones, acción de irritantes físicos y químicos, traumatismos, en patogenia de enfermedades de etiología incierta (como las del tejido conjuntivo).

Su definición resulta difícil porque no se trata de un fenómeno estático y porque tiende a considerársele como mecanismo de defensa, aunque no siempre lo sea.

El concepto de Hunter acerca de que la inflamación es un mecanismo favorable del organismo que se manifiesta en diversas enfermedades aún sigue siendo válido, por otro lado se tienen las experiencias de Arthus que demuestran que la inflamación por sí misma conduce a necrosis tisular, con lo que se introduce el concepto de que la inflamación puede ser nociva y preceder a la muerte tisular; sin embargo puede decirse que es un conjunto de alteraciones estructurales y funcionales con que reacciona un tejido que es atacado por un agente irritante, en este proceso participan inicialmente las células directamente agredidas, el tejido conjuntivo local y sobre todo la microcirculación de la región próxima al lugar donde a ocurrido la agresión.

Se denominan agentes flogógenos a los que actúan sobre un tejido y originan una reacción inflamatoria, siendo éstos de diversa índole agrupándose en dos clases:

1.—AGENTES VIVOS

- a) Bacterias.
- b) Virus.
- c) Hongos.

d) *Parásitos (protozoarios y metazoarios).*

II.—*AGENTES NO VIVOS.* a) *Físicos (trauma mecánico, cambios térmicos, radiaciones).*

b) *Químicos (caústicos, etc.)*

c) *Privación del riego sanguíneo (infarto).*

d) *Alergenos.*

La inflamación aparece tardamente en la evolución, en la escala zoológica se presenta a partir de los vertebrados y para que ésta ocurra el animal debe poseer estromas. En la inflamación hay dos tipos de fenómenos que aparecen simultáneamente: vasculares y celulares, que para que ocurran es necesaria la presencia de tejido conjuntivo.

El proceso inflamatorio puede tener distintas soluciones: una de ellas es la restitución a la integridad, como sucede en la picadura de un insecto o con la pápula de urticaria, en otras ocasiones la recuperación se lleva a cabo por cicatrización, como sucede en la estenosis mitral consecuente de una pancarditis reumática donde la recuperación acarrea serias consecuencias para el individuo.

Por último, la reacción inflamatoria puede dar origen a extensas zonas de destrucción tisular como en lesiones cavitadas producidas por la tuberculosis o la muerte del sujeto como sucede en la meningitis piógena.

Desde hace muchos años se ha reconocido este doble papel de la inflamación, por consiguiente se ha recurrido a múltiples procedimientos para acelerar o inhibir la respuesta inflamatoria, ya sea desde la simple aplicación de compresas calientes para lograr la maduración de un absceso o debridación quirúrgica, hasta el empleo de fármacos que van de la aspirina hasta los corticoides.

El hecho de que muchas enfermedades afectan al aparato estomatológico y provocan inflamación así como las manipulaciones realizadas por el Cirujano Dentista la producen, esto nos ha motivado a conocer más a fondo los cambios anatómofuncionales que produce en el organismo y son tema del presente trabajo.

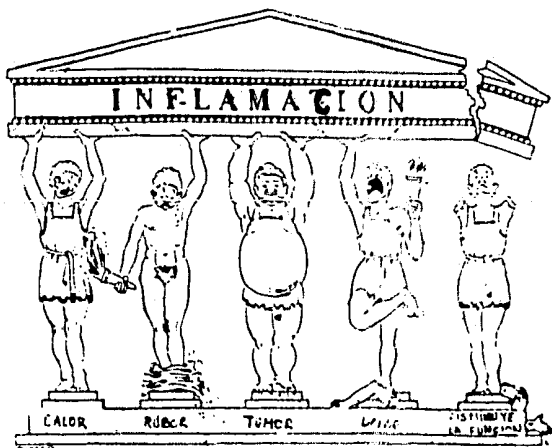
**HISTORIA, DEFINICION Y PROBLEMA BIOLÓGICO
DE LA INFLAMACION**

La inflamación es tan antigua como la historia del hombre, así se encuentra en el esqueleto de uno de nuestros más remotos antepasados, hace dos millones de años, ya presenta artritis crónica en la espina dorsal, este hecho también se presenta en el esqueleto del Hombre de Java y Lansing, quienes vivieron hace quinientos mil años; se conoce el caso de un gran reptil acuático que existió hace cien millones de años, el Platicarpo, que presenta artritis múltiple.

Los egipcios son los primeros en investigar algunos de los aspectos de la inflamación, tales como la formación del pus, que fueron discutidos ya en el segundo milenio A.C., según algunos de sus papiros encontrados.

Los médicos de la antigüedad la consideran una enfermedad caracterizada por los cuatro signos cardinales o fundamentales: rubor, calor, dolor y tumor. Estas manifestaciones fueron descritas por el romano Aurelio Cornelio Celso en el primer milenio A.C.; un quinto signo fue agregado por Galeno y es la disminución de la capacidad funcional.

Este concepto no varió durante muchos siglos, y es hasta 1794 en que John Hunter publica un libro titulado "Un tratado sobre la Sangre, la Inflamación y las Heridas de Bala", en el que dice: "La inflamación no debe ser considerada como una enfermedad, sino como una operación saludable, consecuencia de alguna violencia o padecimiento... La inflamación no es sólo frecuentemente la causa de enferme-



dad sino también una manera de curación, ya que con frecuencia produce la resolución de las partes induradas, cambiando la acción patógena en una saludable, si la resolución es posible”.

Con esto Hunter no sólo cambió la idea sobre que la inflamación no era una enfermedad específica sino un proceso reactivo inespecífico, señaló también que las consecuencias no siempre eran desfavorables para el organismo; recordemos que hasta entonces la inflamación era considerada como una enfermedad y los cinco signos eran señalados como síntomas que permitían identificarla y tratarla.

Observaciones ulteriores terminaron por completar el concepto de la inflamación, incluyéndola dentro de los mecanismos biológicos de defensa.

Existen tres maneras de enfocar los conceptos acerca de la inflamación, los cuales trataremos de definir de una manera somera.

a).—PRAGMATICO.

b).—ANTROPOMORFICO.

c).—DESCRIPTIVO.

El concepto conocido como pragmático o utilitario nos presenta la descripción de los diferentes componentes del fenómeno inflamatorio representan su fisiología; y su función son las consecuencias para el organismo.

El antropomórfico o finalista ve a la inflamación como un mecanismo de defensa; pero va más allá. Los fenómenos que la constituyen (dilatación, aumento en la permeabilidad vascular, infiltración de células fagocíticas, etc.), ocurren para defender al organismo de los agentes patógenos, o sea, que los vasos y leucocitos tienen una finalidad definida, que es la eliminación del enemigo, ("malo"), que en la mente del pueblo se identifica con el demonio.

Obviamente los agentes biológicos, físicos y químicos capaces de producir enfermedades son los malos.

Una tercera corriente es la descriptiva o no comprometida, que se limita a describir y enumerar cada una de los fenómenos que en conjunto se conocen como inflamación.

Estos conceptos tienen defensores prominentes como puede observarse al examen de un grupo de libros de patología.

En estas condiciones, es indudable que cada uno tiene algo de razón, el análisis que sigue pretende que un concepto aceptable sobre inflamación debe contener algo de cada uno de ellos.

El concepto descriptivo como se ha dicho, se limita a describir los fenómenos que ocurren en la inflamación. Este presenta dos puntos débiles que dan lugar a importantes críticas.

1.—Pone en duda la existencia de la inflamación como un complejo integrado de reacciones orgánicas.

2.—La sola descripción de un proceso biológico es incompleta, porque olvida su significado funcional.

Thomas (1973), dice que la creencia general de que la inflamación es una entidad de mecanismos biológicos, coordinados, encaminados de tal modo que el huésped sea protegido contra un adversario extraño, minimice el daño de sus propios tejidos, limpie y haga las reparaciones del sitio afectado, no existe en realidad y que en su lugar existen muchos mecanismos independientes y separados, cada uno de ellos diseñados para la defensa de un organismo contra la incursión de otro y que estos tienen probablemente otras funciones no relacionadas con la defensa; pero no hay duda acerca de su utilidad individual cuando los tejidos son atacados. Describe también los fenómenos que concurren así mismo en la inflamación aguda como la dilatación, el aumento en la permeabilidad, presencia de células fagocíticas, etc. menciona que cada uno ocurre en forma separada e independiente de las demás y que cuando acontece en forma simultánea ya no pueden ser consideradas como defensa, sino más bien como enfermedad, y que es lo que originalmente se conoce como inflamación y pensó que se trataba de una serie de fenómenos programados e integrados. Todo esto muestra claramente el concepto descriptivo de la inflamación.

Thomas no niega que estos fenómenos puedan presentarse juntos, lo que enfatiza es que el concepto de inflamación es una superestructura que no existe en la naturaleza sino que ha sido creado, porque se cree que se trata de la realidad objetiva de un proceso biológico individual, los cuales están compuestos por diversos elementos y cada uno tiene funciones diferentes, pero cuando concurren juntos adquieren una nueva función y ésta con frecuencia es la destrucción y no la defensa del organismo. De ahí concluye que probablemente lo que ha sido seleccionado por la presión evolutiva no es la inflamación sino cada uno de los mecanismos biológicos de defensa que la constituyen.

Esto aparentemente es cierto, pero para saber si el proceso inflamatorio tiene una existencia real o no, hay que ver que la inflamación es un hecho objetivo y basta examinar lo publicado por otros investigadores que han podido demostrar experimentalmente, que los dis-

tintos fenómenos del proceso inflamatorio están conectados entre sí por mecanismos detectables y la secuencia en que ocurren obedece a un mensaje definido y la integración del proceso tiene una base específica ya que los diferentes mediadores humorales han sido identificados.

Otro aspecto de la crítica de Thomas es que la inflamación más parece enfermedad que defensa, lo cual analizaremos al desglosar el concepto pragmático.

La 2a. crítica al concepto descriptivo indica que es incompleto, totalmente válido, porque omite el significado funcional dentro del organismo.

El concepto pragmático o utilitario describe a la inflamación como un medio de defensa del organismo. Fritz Kahn (1923), en su libro "La Vida del Hombre", habla de la lucha en un estado celular entre bacterias invasoras y células móviles defensoras; explica que las bacterias han penetrado por una herida en la piel y que sus venenos son captados por las células móviles que las buscan y fagocitan destruyéndolas, esto explica claramente dicho concepto. La crítica que se le hace es lo que llamamos defensa, porque somos nosotros (humanos) los que tenemos el don de la palabra, ya que si las bacterias hablaran no llamarían a la inflamación defensa sino agresión, cualquiera que sea el punto que se adopte, no se agregará nada a nivel biológico con las consideraciones sobre si la inflamación es defensiva o agresiva.

Thomas considera que los componentes individuales del proceso inflamatorio tiene valor en la supervivencia, ya que de otra manera no hubieran resistido la selección natural; pero el proceso inflamatorio en sí, más parece enfermedad que defensa, cayendo en el error de los sostenedores del concepto pragmático que insisten en ver su función a nivel de individuo, y no son los individuos los que evolucionan sino las poblaciones, el concepto de defensa debe ser buscado no en forma individual, sino en la suma de muchos individuos dentro de una especie o en la especie misma, cuando la escala temporal es lo suficientemente amplia.

Describir a la inflamación como mecanismo de defensa es igno-

rar el grupo más grande de situaciones en las que ocurre, y sólo concretarse a las producidas por infección; aun aquí el papel protector fracasa en muchos casos, por lo que postular que la inflamación es defensiva no agrega nada a la comprensión del proceso, aunque no puede negarse que en ciertas ocasiones el resultado es favorable al organismo.

La inflamación no agrega nada a los tejidos donde ocurre, excepto la lesión, ya que no se crean mecanismos especiales que desempeñen un nuevo papel, sólo da como resultado una actividad fisiológica exagerada de una área, donde los estímulos y respuestas se suceden en secuencia igual que en los tejidos normales, el hecho de que esta actividad funcional resulte en acumulación extravascular, es un accidente que actúa ciegamente, algunas veces en favor del huésped y otras en contra, es decir en favor del agresor si éste es un agente biológico. Entonces ¿cómo puede ser considerada como defensa?

Dubos ha escrito lo siguiente al respecto: "Aunque la inflamación tiene frecuentemente efectos desfavorables sobre el individuo probablemente ayuda a vencer la infección más de lo que favorece a la enfermedad".

Si los resultados pudieran expresarse estadísticamente, con seguridad se encontraría que la inflamación favorece la supervivencia de la especie; del mismo modo que en otros procesos patológicos o fisiológicos, en las enfermedades infecciosas la sabiduría de la naturaleza no se preocupa por el bienestar de un individuo en un momento dado, sino que facilita reacciones que permiten a la colectividad sobrevivir, funcionar y reproducirse en un medio dado, de donde la importancia de la misma sólo puede medirse en la escala de la evolución.

Por último nos resta por analizar el concepto antropomórfico o finalista el cual se caracteriza por suponerle un propósito a la inflamación o una finalidad que sería la destrucción de los agentes agresores, pues es una idea generalizada querer buscar e identificar propósitos en la naturaleza, propósitos impregnados de un carácter ético.

Reconocemos en ello la expresión de una mentalidad infantil, ya que no pueden encontrarse propósitos en todo lo que nos rodea y en especial en lo que forma parte del mundo biológico; no hay propó-

sitos en la inflamación como no los hay en la naturaleza; el leucocito no sale de los vasos para fagocitar a las bacterias, las células no hacen juicio éticos sobre su comportamiento y el de los agentes biológicos de la enfermedad.

Lo que existe es un programa derivado de la interacción entre el medio ambiente y DNA a lo largo de 3,000 millones de años, y los organismos vivos se comportan de acuerdo a ese patrón genético.

John George Adami (1896) escribió al respecto: "El suponer que en la inflamación, los vasos se dilatan y causan aumento en el exudado para eliminar al irritante, es una idea equivocada y sin base, más bien durante la evolución sobrevivieron aquellos individuos que por accidente, manifestaban esta reacción en sus vasos sanguíneos en respuesta a determinados estímulos, mientras que los que no lo hacían quedaron colocados en un sitio menos favorable y sucumbieron".

Los sobrevivientes comunicaron esta misma capacidad a sus descendientes, quienes por lo tanto poseían una ventaja sobre los incapaces de ejecutar esta reacción, así puede concebirse una raza que posee los mecanismos para enfrentarse a un estímulo dado con una reacción específica, que una raza que ha hecho provisión para manejar un orden de eventos; entonces observamos que lo que fue primariamente accidental se convierte secundariamente en útil y beneficioso a través de la supervivencia del mejor dotado y de la herencia de adquisiciones defensivas, con lo cual los tejidos se preparan para responder a ciertas alteraciones en su medio ambiente.

Todo el proceso inflamatorio ejemplifica la adaptación.

EL PROBLEMA BIOLÓGICO DE LA INFLAMACIÓN:

El progreso acerca de los conocimientos sobre la inflamación es una excelente ilustración de la investigación en el campo biológico.

Se hace una tentativa de presentar un panorama del proceso inflamatorio el cual puede observarse como una estratificación o superimposición de conocimientos, los cuales en el último siglo se han desenvuelto independientemente unos de otros y en algunas ocasiones

en franca oposición, lo que obliga a una constante investigación del tema.

Los conocimientos que han emergido y se han integrado, resultan incompletos en muchos aspectos, por ejemplo: en la patogénesis aún nos encontramos en los linderos para proporcionar una visión satisfactoria del proceso inflamatorio y de sus múltiples componentes y enfoques.

Esta diversidad de enfoques de los diversos autores es observada tanto en su filosofía cuanto en su metodología, y se ha ido abriendo paso por el camino de los conocimientos actuales; de este tipo son los conceptos sobre morfología celular de Virchow y la reconstrucción dinámica de Maximov, basados en los estudios sobre ultraestructura de Florey y Marchesi, los que caminan del brazo con los conceptos sobre fisiopatología de Conheim y el desarrollo de la investigación del Majno y Palade, incluyendo el enfoque bioquímico y farmacológico de Lewis y Menkin que influenciaron los trabajos de Silva y Rocha, Spector, Miles y Wilhelm por hacer mención de los más notables investigadores.

En la interpretación básica también hay diversas opiniones, como ocurre con la tesis del fenómeno vasculo-humoral-celular y la largamente controvertida teoría de Metchnikoff.

Así, a medida que se acrecientan los conocimientos sobre la inflamación, crece la interrelación con otras disciplinas, especialmente con la bacteriología y la inmunología, lo que obliga a la sistematización ordenada de conocimientos sobre el proceso inflamatorio, que aumentan la claridad de los conocimientos sobre las respuestas siempre uniformes y las fases reguladas recíprocamente por series de complejos mecanismos de control.

Consecuentemente, se encuentra que algunos conceptos tienen definiciones erróneas, así tenemos que el término "inflamación" resulta inadecuado para definir las características del fenómeno y que debe ser acuñada a una terminología más acorde con las necesidades actuales de la práctica médica y las exigencias de la enseñanza.

En épocas pasadas la INFLAMACION era presentada como una entidad simple, pero ahora se diferencian tres entidades distintas del fenómeno:

- 1.—**INFLAMACION AGUDA:** Consiste en la integración de respuestas vasculohumorales celulares.
- 2.—**INFLAMACION HISTOGENICA DE TIPO CRONICO:** La alergia juega un papel importante en la patogénesis y esta debe ser considerada más como rama de la inmunología que de la patología celular convencional.
- 3.—**EL COMPLEJO FENOMENO DE REPARACION:** Ligado íntimamente a los procesos inflamatorios agudos y crónicos, es la expresión de los diferentes mecanismos biológicos que representan otro tipo estandar de reacción, como es la neoformación de tejidos conectivos.

Se pueden aplicar estas distinciones en la interpretación de los diferentes aspectos de la inflamación, para ordenar y describir los complejos y algunas veces sobrepuestos fenómenos en forma apropiada de acuerdo con la unidad patógena y explicar los mecanismos que se vienen diferenciando en el curso de la evolución, ya que es en el curso de la misma, donde la naturaleza ha producido estas distinciones; reacciones de tipo celular que progresan con alto grado de evolución, pobremente diferenciadas y rápidamente progresivas, de acuerdo a su localización topográfica y al agente nocivo.

El proceso de naturaleza vascular está caracterizado por la rápida integración de la respuesta vasculohumoral celular convergiendo en fases sucesivas y aumentadas, esto es lo que se define como la armazón de la reacción local.

Los mecanismos de la respuesta inflamatoria son en extremo complejos y pueden evolucionar produciendo una reacción rápida, circunscrita en términos de tiempo y espacio que puede afectar una zona localizada o todo el cuerpo y la reconstrucción tisular está de acuerdo con el tejido afectado, obviamente la capacidad de reconstrucción de tejidos diferenciados está en razón inversa al grado de complejidad y de diferenciación funcional del tejido afectado.

La reacción de tipo crónico está basada en la sensibilización alérgica y se desenvuelve en otras líneas pero partiendo de igual reacción histológica.

ASPECTOS DE LA INFLAMACION
ASPECTOS MACROSCOPICOS

Las alteraciones vasculares son el fenómeno central de la inflamación, cuando el estímulo no es muy intenso, de hecho sólo éstas son observadas.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación que ocurre en la piel y tejido subcutáneo se caracteriza por cinco signos cardinales o fundamentales: calor, rubor, tumor, dolor y disminución de capacidad funcional.

Se debe a Lewis una de las más notables descripciones sobre los cambios vasculares ocurridos en la piel cuando ésta es firmemente estimulada con un objeto romo aparece una línea roja en la zona irritada, la cual adquiere después un tinte azuloso, esta línea es producida por la dilatación de los capilares y vénulas pequeñas de la piel, considerada en principio a la dilatación primaria de éstos y coincidentemente con la dilatación arteriolar terminal correspondiente; la línea roja es pronto seguida por un eritema que la rodea de color rojo más brillante y con límites irregulares, esto se debe a la dilatación arteriolar y es de naturaleza refleja, la línea inicial puede aumentar de volumen y formar una roncha de urticaria más o menos marcada, esto es un edema localizado.

Durante la etapa roja, la pápula y el eritema que la rodean muestran palpitaciones, pronto ambos se ponen pálidos pero la pápula permanece prominente.

Con este experimento Lewis reproduce cuatro signos de la inflamación: rubor, tumor, dolor y calor; este último es apreciable cuando la temperatura se compara con áreas vecinas. Si la irritación es fuerte y sobre la piel que cubre una articulación, la tumefacción y

el dolor pueden impedir los movimientos apareciendo así el quinto signo: disminución de la capacidad funcional.

En conclusión se puede observar que los cambios vasculares constituyen la base del proceso inflamatorio, el aumento del riego sanguíneo explica el enrojecimiento (rubor), la elevación de la temperatura (calor), la acumulación del exudado inflamatorio origina la hinchazón (tumor) y la irritación de nervios por metabolitos producidos en el lugar de la injuria y la compresión de tales terminaciones nerviosas en los tejidos adematosos produce dolor, esto a su vez provoca la limitación de la actividad (disminución de la función, lesión funcional).

Aunque muchas enfermedades no muestran los signos clásicos, son inflamatorias por naturaleza, no sólo en las enfermedades que afectan piel o articulaciones que son accesibles a la exploración clínica, sino también en procesos que afectan órganos y tejidos de difícil acceso físico como: corazón, pulmones, riñones, etc.

ASPECTO MICROSCOPICO:

La relativa simplicidad de los signos macroscópicos de la inflamación, adquieren una gran complejidad al estudiarlos microscópicamente.

El estudio a este nivel ha utilizado preparaciones vivientes en la que se observa directamente la microcirculación. De los modelos experimentales, el más útil es el de la técnica de oreja de conejo, descrita por Sandison, perfeccionada por Clark, Florey y otros autores, esta preparación permite observar por largos períodos las ramas pequeñas del lecho circulatorio con el microscopio de luz; utilizando diferentes estímulos se lesiona la microcirculación y se provoca la inflamación.

La lesión tisular desencadena reacciones localizadas en la red terminal o microcirculación, cuyos componentes son: arteriolas, capilares y vénulas; los vasos mencionados son cilindros de pequeño calibre, tienen una capa aplanada de células endoteliales adyacentes a la

1. Arteriola
2. Precapilares
3. Vénula
4. Vena
5. Microcirculación
6. Esfínter precapilar
7. Células nerviosas
8. Fibras nerviosas eferentes

Flujo capilar en las terminales arteriales y venosas

Anastomosis arteriovenosa

Circuito vascular capilar corto



Representación Gráfica de la Red Terminal.

sangre que fluye, sostenidas por la membrana basal, contienen fibras de reticulina y colágena, en alguno que otro sitio células reticuloendoteliales o pericitos, también fibras musculares lisas y en algunos sitios células de Schwan que acompañan a las fibras nerviosas vasomotoras.

Estos vasos difieren poco entre sí, excepto que las arteriolas y vénulas son de mayor calibre y poseen más colágena, en las arteriolas además se encuentran mayor número de fibras musculares localizadas en forma difusa y formando especie de nódulos en la unión con el capilar, esto es el esfínter precapilar y se considera que aquí se efectúa el último control neuromuscular.



1. Arteriola
2. Esfínter precapilar
3. Fibra nerviosa eferente
4. Células nerviosas
5. Endotelio
6. Membrana basal
7. Red de fibras precolágenas
8. Pericito (célula de Rouget)
9. Fibrocito
10. Mitocondrias
11. Retículo endoplasmático
12. Aparato de Golgi
13. Monocito macrófago
14. Fibras elásticas

Representación morfológicofuncional de los capilares

Sin embargo en diferentes sitios de la economía corporal se llegan a encontrar algunas diferencias estructurales tales como: las vénulas pueden carecer de membrana basal, como ocurre en los sinusoides hepáticos, o que esta membrana sea delgada como en los pulmones, gruesa en piel y sistema nervioso central y muy variable en músculos. Los vasos linfáticos carecen de esta membrana y a menudo presentan soluciones de continuidad en los bordes endoteliales.

Para terminar la explicación de la estructura fina de la microcirculación se debe hablar de la membrana basal, se conoce muy poco de ésta, la cual sirve de sostén a las células endoteliales; según los conocimientos actuales parece ser una malla de fibras y filamentos que constituyen una capa ininterrumpida en donde no se han descubierto poros y defectos; partículas marcadoras del tipo de la peroxidasa del rábano picante introducidas en la circulación son lo suficientemente pequeñas para atravesar libremente la membrana basal, partículas más grandes como las del carbón y ferritina cuando escapan por las uniones intercelulares anormalmente ensanchadas quedan

atrapadas en dicha membrana, finalmente algunas partículas atraviesan esta capa; pero se desconoce el mecanismo que rige este fenómeno.

Se considera que la membrana basal actúa como filtro pasajero, ya que detiene las partículas en tanto que el líquido escapa hacia los espacios perivasculares. Las células sanguíneas también salen de los vasos por estos intersticios y al parecer son exprimidas o emigran activamente por sus propios movimientos a lo largo de la membrana basal hasta encontrar un sitio de salida hacia el espacio perivascular.

CAMBIOS HEMODINAMICOS VASODILATACION

Los acontecimientos se suceden siguiendo un orden previsible, después de la lesión hay un corto período de vasoconstricción con la interrupción casi total del riego sanguíneo, esta reacción momentánea y refleja, probablemente sea una respuesta adrenérgica del músculo liso de las arteriolas al traumatismo agudo, después de cinco a diez minutos el flujo sanguíneo vuelve a los vasos debido a la relajación de los esfínteres precapilares, con lo cual la circulación aumenta no sólo por el mayor calibre de los vasos, sino también por la apertura de muchos capilares previamente inactivos, de esta manera los tejidos lesionados reciben un mayor aporte sanguíneo, esto a su vez provoca un aporte más abundante al sistema venoso produciendo un estancamiento sanguíneo y congestión de los vasos periféricos.

La dilatación arteriolar continúa por períodos prolongados hasta de veinticuatro horas, el flujo sanguíneo se mantiene con volumen y presión aumentada, la pulsación arteriolar se transmite a capilares y vénulas, de manera que toda el área inflamada se observa pulsátil en la vecindad inmediata a la lesión el flujo sanguíneo sufre los mismos cambios y la circulación se hace lenta y después de unas horas puede detenerse y la luz vascular está ocupada por un trombo. Durante el resto del proceso, la circulación se mantiene aumentada en la periferia, mientras que en el centro de la lesión casi no existe flujo sanguíneo.

1. Fibrocitos
2. Monocitos
3. Célula plasmática sanguínea
4. Fibra elástica
5. Fibras colágenas
6. Pericito
7. Agregación eritrocitaria
8. Granulocito emigrante
9. Edema del endotelio.
10. Mediadores de inflamación
11. Pericito desprendible



**Tendencia a formar microtrombos
a nivel capilar**

Al descubrir los aspectos macroscópicos de una irritación sobre la piel con un objeto como aparecen como respuestas dos zonas diferenciadas: la enrojecida o irritada y el eritema que rodea a la primera. Estas dos fases corresponden a fenómenos microscópicos distintos, la primera onda de dilatación es venular y capilar y corresponde al enrojecimiento primario, no parece tener relación con el sistema nervioso; la segunda ola es arteriolar y depende de la integridad de las estructuras locales, Lewis y Grant demostraron que en la piel desnervada por más de 10 días ya no se observa la segunda ola de enrojecimiento (eritema), después de la irritación repetida, tampoco se presenta cuando se inyecta cocaína localmente ya que paraliza las terminaciones nerviosas; pero sí se presenta en piel desnervada, antes de que las fibras nerviosas distales hayan degenerado, por lo tanto

se considera que hay un mecanismo reflejo de los centros nerviosos para actuar, éste es el reflejo axónico.

Además del factor nervioso hay otro de tipo humoral que explica la vasodilatación del área lesionada; si la circulación de un brazo se detiene con el manguito de un esfigmomanómetro y se deja libre la del otro brazo y en ambos se provoca una irritación localizada, la respuesta (enrojecimiento y eritema), desaparece después diez minutos en el brazo con la circulación intacta, en el otro persiste mientras no haya circulación, la respuesta desaparece del brazo ligado aproximadamente diez minutos después de que la circulación ha vuelto a la normalidad, por lo que se concluye que los tejidos lesionados liberan sustancias capaces de producir alteraciones vasculares que no pueden eliminarse si la circulación está detenida.

La inyección local de histamina reproduce los aspectos macroscópicos que pueden ser obtenidos por diferentes métodos de irritación, Lewis sugirió que en los tejidos se libera histamina o una sustancia semejante. Recientemente se han acumulado pruebas acerca de la liberación de péptidos vasoactivos que explican mejor la dilatación arteriolar prolongada; estas sustancias serán revisadas en la bioquímica de la inflamación. La dilatación del lecho vascular terminal es producida por estas sustancias, que también aumentan la permeabilidad a las proteínas, de hecho se necesita una mayor concentración de dichas sustancias para producir la permeabilidad, que las que se necesitan para la vasodilatación, de modo que es posible que el aumento de la permeabilidad sea una fase más avanzada de la reacción, cuyos estadios iniciales corresponden a la vasodilatación.

AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD:

El nombre de permeabilidad se le da al paso de coloides, sobre todo de las proteínas plasmáticas, pero también es aplicable a iones, electrolitos y agua.

En la permeabilidad de los vasos participa la estructura física, las propiedades de la membrana y el transporte celular activo por mecanismos de bombeo a nivel molecular; observaciones recientes valiéndose del microscopio electrónico, sugieren que los capilares y vé-

nulas son cedazos y no tubos íntegros que muestran espacios entre las células endoteliales. La presencia de burbujas pequeñas con material transportado en las mismas células, y la presencia de poros permeables que comunican en un sentido y otro a través de las células de revestimiento hacen pensar en mecanismos de transporte del interior de los vasos a los espacios extracelulares: por ejemplo en la membrana basal se observó una red de filamentos con un grosor de 500 a 600 Å con una matriz homogénea y electrónicamente densa de ácido hialurónico y otros mucopolisacáridos. Las invaginaciones con torsión de la membrana celular y la presencia de vesículas de 500 a 700 Å a lo largo de esta membrana celular interna y externa, a menudo con orificios que conducen hacia el interior de las vesículas o hacia los espacios extracelulares indican que la célula es funcionalmente porosa, lo que permite la entrada y salida de líquidos así como de compuestos y partículas; los poros tienen un diámetro de 90 a 150 Å, son oblicuos e interdigitados, con muchas superposiciones entre los bordes adyacentes.

En estudios realizados sobre la piel de cerdos de Guinea, G. Favilli y G. Prodi mencionan: "Si un estímulo térmico de 54°C. se aplica por veinte segundos, se observa una onda de permeabilidad que aparece después de cinco minutos de haberse aplicado dicho estímulo y desaparece después de diez minutos, una segunda onda aparece después de dos a cuatro horas y desaparece después de diez horas, es decir que la permeabilidad es bifásica".

Si un estímulo de igual temperatura es aplicado sólo cinco seg., aparece sólo la primera onda, pero si el estímulo es excesivo las dos ondas coinciden y la respuesta es aparentemente monofásica.

La apropiada graduación del estímulo produce este carácter bifásico de permeabilidad, independientemente de la naturaleza del estímulo. Este patrón bifásico puede ser producido por: estafilococo estreptococo, rayos ultravioleta, rayos X, ultrasonido, toxinas como la alfa toxina del *Clostridium Welchii*; también se ha demostrado que ocurre después de trauma o aplicación de irritantes químicos como el benceno, cloroformo, etc.

Todavía se desconoce el significado real de la reacción bifásica

de la permeabilidad en relación con las enfermedades tanto en el hombre como en los animales.

En la primera etapa se piensa que el exudado precoz del plasma que sigue al traumatismo, sirve para proporcionar factores humorales a los tejidos extravasculares, ya que a menos que haya una verdadera ruptura del revestimiento endotelial serán pocos los elementos celulares transportados por la sangre.

Durante la segunda etapa cuya evolución es lenta, la permeabilidad aumentada permite la salida continua de plasma, esto ocasiona la distensión del tejido perivascular, con la formación de edema y acumulación apreciable de proteínas, inclusive fibronógeno, también se observa la migración leucocitaria, principalmente granulocitos y en menor grado monocitos y linfocitos, desde la sangre a tejidos circundantes.

El conocimiento de estos hechos es de gran interés si se toma en cuenta que algunos fármacos son capaces de interferir con la acción de ciertas sustancias que favorecen la permeabilidad y son útiles experimental y clínicamente como inhibidores o antagonistas de la reacción inflamatoria, especialmente en las reacciones agudas de complemento antígeno anticuerpo, que pueden encontrar su culminación en el fenómeno de anafilaxia que puede ser mortal si no se administra un tratamiento rápido a base de antihistamínicos poderosos que ayuden a bloquear las alteraciones producidas por la histamina liberada a partir de los tejidos lesionados.

Se piensa que las vénulas son las que primero presentan cambios en la permeabilidad cuando el tejido es lesionado, y se necesitan lesiones más drásticas de cualquier índole, para que los capilares sean afectados, cuando esto pasa puede haber ruptura de vasos y membrana basal saliendo sangre entera, es decir, se producen hemorragias diminutas; mientras la membrana basal conserva su integridad, permitirá el paso de plasma filtrado así como el exudado característico de la inflamación aguda.

Para demostrar el aumento en la permeabilidad a partículas grandes, se necesita fotografiar marcadores coloidales o partículas de sulfuro de mercurio, cuando salen de los vasos en los que se han inyectado; la mayor parte de estas partículas se ve en los intersticios

interendoteliales y en los espacios que separan estas células de la membrana basal.

Quizá sea incorrecto hablar de un espacio intercelular, lo más probable es que éste ocupado por mucopolisacáridos ácidos amorfos y permeables al agua, secretados por las células endoteliales; se ha descubierto material semejante que reviste la superficie de las células endoteliales en la parte que mira hacia la luz del vaso sanguíneo, esta glucoproteína parece ser análoga a la cubierta externa de muchas células, como las que revisten al intestino, la existencia de hendiduras interendoteliales representan los poros necesarios para explicar el aumento de la permeabilidad. En el paso de recambio de líquidos entre las células endoteliales se tiene el papel pasivo del endotelio.

Se ha postulado un mecanismo activo de transporte que depende de energía, las células endoteliales presentan en la superficie que mira hacia la luz pequeñas invaginaciones que se despegan para crear diminutas vesículas endocitóticas que contienen plasma, dicho transporte se realiza a través de las células endoteliales con expulsión del contenido de la vesícula en la porción basal, sin embargo estudios realizados con marcadores de carbono y ferritina no indican un transporte importante por este mecanismo, y el que ocurre desde luego no basta para explicar los volúmenes que se presentan en el recambio normal de líquidos, es posible que el transporte vesicular contribuya al paso limitado de macromoléculas voluminosas de proteínas características del líquido intersticial normal.

MECANISMOS DEL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD

El recambio normal de líquidos ocurre a través de las paredes capilares; en el extremo anterior de la sangre tiene una presión hidrostática de 40 a 45 mm. de Hg., la cual es mayor a la presión oncótica ejercida por las proteínas plasmáticas donde ésta es de 35 mm. de Hg. aproximadamente, por ello el agua, los electrolitos y pequeñas cantidades de albúmina pueden ser expulsados del comportamiento vascular y pasar a los espacios perivasculares. En el espacio terminal de los capilares la presión hidrostática disminuye a 15 mm. de Hg. por que la presión oncótica del plasma es mayor y el líquido vuelve al comportamiento vascular, sin embargo el balance no es per-

fecto y hay una pérdida ininterrumpida de líquido hacia los espacios extravasculares que es drenado por los conductos linfáticos.

Landis ha comprobado que la presión en los capilares dérmicos en el extremo arteriolar aumenta después de la inyección de histamina lo que obliga a la salida de líquidos de los vasos siendo este un filtrado del plasma, comparativamente libre de proteínas puede salir algo de albúmina, pero no lo suficiente para formar un exudado característico, esto se conoce como: trasudación. Al aumentar la permeabilidad en la microcirculación después de la trasudación sigue la exudación. Este mecanismo hidrostático puede explicar la aparición del edema en la inflamación aguda.

Hablar de permeabilidad aumentada es hablar de un aumento en el paso de las proteínas plasmáticas a través de los espacios interendoteliales.

Hay un análisis teórico acerca del paso de moléculas a través de la pared vascular, el que dice: las proteínas abandonan los vasos finos a través de canaliculos llenos de agua presentes en dicha pared que constituyen no más del 0.02% de la superficie capilar, que pueden encontrarse en las uniones de las células endoteliales; el tamaño de los canaliculos es mayor que las proteínas; sin embargo, éstas son filtradas lentamente lo cual se explica por la difusión restringida. Esta se refiere a una serie de limitantes al libre paso de proteínas a los tejidos, tales como la tensión viscosa entre la molécula proteínica y la pared del canal, y la inhibición estérica (la molécula proteínica pasará a través de los poros si no toca alguno de los márgenes del canal). El aumento de permeabilidad del vaso se deberá a la desaparición de estos factores limitantes, v.gr.: la apertura de nuevos canales o alteraciones en la carga eléctrica a nivel de poros.

El aumento de la permeabilidad vascular también puede ser producido por la inyección de histamina y serotonina. Un estudio realizado con microscopio electrónico muestra que se debe a la aparición de huecos o separaciones a nivel de las uniones interendoteliales de las vénulas se observó que poco tiempo después de la inyección de dichas sustancias aparecen áreas de ensanchamiento localizadas en los sitios donde se unen tres o más células endoteliales, esto es producido por contracción de las células endoteliales venulares, ya

que poseen miosina y miofibrillas dando una explicación verosímil de la contracción observada; a través de estos ensanchamientos sale no sólo el plasma sino plaquetas y otros elementos celulares.

Concluyendo se puede decir que en el aumento de la permeabilidad en la inflamación aguda concurren tres mecanismos:

El primero es puramente hidrostático.

El segundo es el transporte activo a través de la célula o pinocitosis.

El tercero está dado por la liberación de mediadores químicos.

FASES DEL AUMENTO EN LA PERMEABILIDAD

La comprensión de los detalles de la exudación fue posible con técnicas sutiles para demostrar la permeabilidad de los vasos, en este método se emplean marcadores de tamaño graduado como el azul de tripano y carbón que se unen a las proteínas plasmáticas, particularmente a la albúmina. Los complejos colorante-albúmina no escapan de los vasos normales, pero cuando hay aumento en la permeabilidad pasan al espacio extravascular y tiñen los tejidos perivasculares. Valiéndose de esta técnica se encuentran cuadros variables de ascenso y descenso de permeabilidad aumentada al exponer la piel de cobayo a estímulos térmicos graduados llamados: fase inmediata, tardía y continuada de permeabilidad vascular.

Las curvas de tiempo-respuesta varían algo, según la especie estudiada, el carácter del estímulo y el daño celular.

FASE INMEDIATA

La respuesta a la lesión térmica benigna aparece de uno a diez minutos y persiste hasta treinta; se considera mediada por histamina o sustancia tipo histamina, inhibiéndose con antihistamínicos.

Estudios ultraestructurales han comprobado que los vasos que participan en esta reacción son las vénulas, los capilares aparecen comparativamente no afectados y estas respuestas no van más allá. Desde el punto de vista clínico se advierte enrojecimiento y algo de

edema, (sin embargo la anchura de las brechas interendoteliales no parecen guardar relación con la lesión.

RESPUESTA TARDIA

Se encuentra en lesiones térmicas más graves; después de una oleada de permeabilidad, hay otro período de permeabilidad lenta que aparece después de dos a diez horas y puede durar de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. En este modelo la permeabilidad es bifásica donde la técnica de marcadores demuestra que los sitios de escape se encuentran en vénulas y capilares, dicho escape está mediado por sustancias químicas en los bordes menos atacados del foco de lesión o sea el origen de la respuesta inmediata, en la parte central del foco donde el daño es más grave se presenta la fase tardía que tiene como factor subyacente la lesión directa de células endoteliales, vénulas y capilares. Microfotografías electrónicas apoyan este hecho.

Clinicamente se observa el área enrojecida adematosa y pulsátil.

REACCION CONTINUADA

Se observa en lesiones graves con muerte celular inmediata: en los bordes de esta necrosis aparece un aumento inmediato y persistente de la permeabilidad, la cual permanece tan duradera como en la fase tardía de lesiones menos graves. Todos los niveles de la microcirculación están afectados, hay necrosis de células endoteliales de vasos de pequeño calibre, con frecuencia se advierten coágulos intravasculares y hemorragias extravasculares, en este caso el aumento de la permeabilidad se debe al daño que sufren las paredes vasculares; el exudado inflamatorio es rico en: leucocitos, proteínas; este puede contener concentraciones proteínicas idénticas a la del plasma. En modelos experimentales se observa el patrón bifásico de permeabilidad, en humanos no se aprecia debido a la gravedad de la lesión.

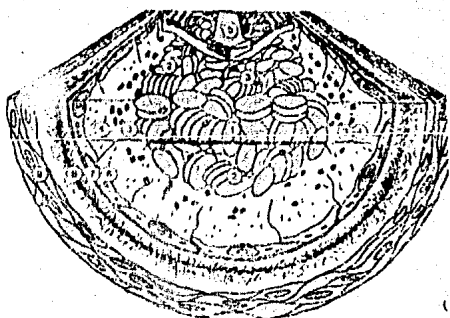
En la etapa máxima de respuesta inflamatoria en la membrana basal no se identifican alteraciones, sin embargo cuando las células endoteliales son dañadas pueden separarse de dicha membrana, dado que estas células son las encargadas de la formación y conservación de la misma.

dispersión cuando hay alteración en la cubierta proteínica o en la superficie celular, es reciente la noción de este delicado equilibrio homeostático que mantiene la estabilidad de la dispersión celular.

ALTERACIONES DE LOS GLOBULOS ROJOS

Al ocurrir la pérdida del plasma durante la lesión aguda, los eritrocitos se agrupan en forma de pilas de monedas o rollos, éste es un signo acompañante de la estasis, conforme aumenta esta los rollos se aprietan formando una masa homogénea de color rojo intenso que ha perdido todo detalle de la estructura celular, que no significa que la aglutinación sea irreversible; cuando la lesión es temprana o de mediana intensidad, los eritrocitos acarreados por el flujo sanguíneo más allá del área lesionada, pierden su adhesividad y aparecen completamente normales, cuando la lesión es grave o ha pasado algún tiempo, permanecen adheridos acumulándose en la luz hasta que la circulación se interrumpe por completo.

- 1.—Flujo sanguíneo central
- 2.—Agrupación de eritrocitos en pilas de monedas
- 3.—Plaquetas
- 4.—Margen del flujo sanguíneo
- 5.—Perfil de flujo aplastado
- 6.—Endotelio
- 7.—Membrana basal
- 8.—Fibrina interna
- 9.—Células profundas de la media.



El depósito de fibrina no parece influir en la acumulación de eritrocitos durante la estasis.

COMPORTAMIENTO DE PLAQUETAS

En la reacción inflamatoria se observan cambios en el comporta-

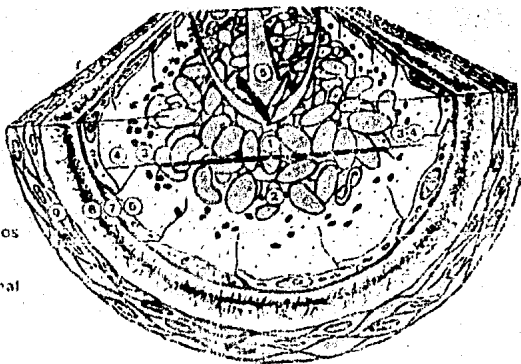
Clinicamente se observan todas las manifestaciones de la inflamación.

CAMBIOS EN LOS ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

Simultáneamente con la salida de proteínas plasmáticas hacia el espacio extravascular, se observan acontecimientos en los elementos formes de la sangre y en el flujo sanguíneo.

La sangre circula en la porción terminal del lecho vascular en dos corrientes diferentes: una central o axial, donde están los eritrocitos, leucocitos y plaquetas; la otra, periférica o marginal ocupada por el plasma. Durante la inflamación aguda estas dos zonas de flujo tienden a invertirse.

- 1.--Flujo sanguíneo central
- 2.--Agrupación laxa de eritrocitos (movilización libre entre sí)
- 3.--Plaquetas
- 4.--Margen del flujo sanguíneo
- 5.--Perfil de flujo parabólico
- 6.--Endotelio
- 7.--Membrana basal
- 8.--Elástica interna
- 9.--Células profundas de la media.



Normalmente cada partícula fluye al azar en los conductos vasculares sin tocar el endotelio, salvo en contactos casuales con las proyecciones puntiformes. La capa del plasma que cubre las superficies endoteliales y otros elementos de la circulación forman una almohadilla delgada que probablemente ayuda a estabilizar la dispersión de estas partículas al crear una carga eléctrica negativa sobre la superficie de cada célula. Se puede modificar la superficie y alterar la

miento de las plaquetas sanguíneas o trombocitos, éstos se adhieren sobre las zonas lesionadas del endotelio formando acúmulos gelatinosos en forma de velo que son arrastrados por la circulación. Las masas de plaquetas se própagan rápidamente y al mismo tiempo se desmoronan debido a su fragilidad, los fragmentos arrastrados por la circulación venosa pueden llegar a focos distantes: hasta los pulmones. Estas acumulaciones pueden llegar a ser tan grandes que obstaculicen el flujo sanguíneo, y son factor dominante de la reacción. Desde el punto de vista patogénico, la adherencia leucocitaria y plaquetaria ocurren simultáneamente en la misma región sin haber relación entre sí, hay pruebas que señalan diferencias en su comportamiento morfológico y bioquímico de cada uno de ellos.

FENOMENOS LEUCOCITARIOS

Los cambios leucocitarios sobre una sucesión de acontecimientos que puede dividirse así; a).—Marginación y pavimentación, b).—Migración o diapédesis, c).—Quimiotaxis, d).—Fagocitosis.

MARGINACION Y PAVIMENTACION

Al hablar de los cambios hemodinámicos se mencionó la marginación de los leucocitos o disposición periférica de estos en la sangre en movimiento. Cuando la sangre fluye de manera normal, los leucocitos y veritrocitos ocupan el centro de la corriente axial que deja una capa de plasma relativamente libre de células en contacto con la pared vascular. Al sobrevenir la lentitud o estancamiento del flujo, desaparece ese flujo laminar, los leucocitos se desprenden de la columna central y se ponen en contacto con el endotelio, valiéndose del microscopio de fase se observa que estas células parecen rodar lentamente siguiendo la pared de capilares y vénulas para quedar en reposo en algún sitio; con el tiempo el endotelio toma el aspecto de estar revestido prácticamente por estas células, a este fenómeno se le llama pavimentación.

El desplazamiento de los leucocitos del centro de la corriente está regido por leyes físicas. En el flujo sanguíneo lento se lleva a cabo la aglutinación intravascular que forma un conglomerado mayor que los leucocitos; en cualquier columna en movimiento de líquidos, los

objetos más grandes ocupan el eje central más rápido de la corriente, es menos patente el motivo por el cual estos se adhieren a las paredes endoteliales, sin embargo hay tres posibles explicaciones para dicha adherencia:

- 1.—El endotelio se torna pegajoso de alguna manera.
- 2.—Los leucocitos se tornan adherentes.
- 3.—Una sustancia extraña actúa como pegamento.

Numerosos estudios apoyan las tres posibilidades. Se ha observado repetidamente que los leucocitos en una corriente lenta se adhieren intermitentemente al endotelio, éstos son arrastrados y ruedan cierta distancia para adherirse nuevamente pudiendo alejarse del foco de la lesión, este curso de tumbos sugiere que el cambio ocurre en el leucocito. en apoyo de esto se observa que el daño por micropunción en leucocitos aislados los torna más adherentes.

En condiciones normales los leucocitos y endotelio se repelen por cargas electronegativas, se cree que la lesión suprime o neutraliza estas cargas repelentes; después de la lesión los leucocitos pierden su forma esférica y presentan pequeñas prolongaciones o pseudópodos y las células endoteliales a veces presentan invaginaciones; ambos elementos se entrelazan, por lo que se supone que una especie de pegamento quizá fibrina cubre la superficie endotelial atrapando cualquier célula con la que se ponga en contacto, una capa de esta índole se ha visto al microscopio electrónico.

Los pseudópodos tienen menos cargas negativas que los hacen menos repelentes permitiendo de esta manera sitios primarios de contacto. La superficie endotelial posee en abundancia radicales carboxilo de carga negativa por lo que la adherencia de leucocitos se atribuye a fuerzas electroquímicas que actúan en la superficie celular, lo más probable es que los polimorfonucleares deban su carga negativa a radicales básicos a pH fisiológico.

La capacidad de los polimorfonucleares para unirse a las superficies adyacentes depende de un enlace cruzado con otros enlaces carboxilo por puentes de Ca, proteínas plasmáticas o por ambos, una fuerza adicional se debe al enlace de hidrógeno entre radicales car-

bonilo de la superficie celular y proteínas plasmáticas o entre radicales carbonilo y amino. La fuerza de un enlace de hidrógeno quizá no es muy grande, pero la suma de muchos enlaces de este tipo sí lo es, esta hipótesis tiene la ventaja de que el enlace depende del carácter químico de la superficie celular, lo que explica las variaciones de adhesividad que se observan en distintas clases de células.

Otra alternativa sería que la adherencia dependiese de la disminución de la energía de rechazo entre las superficies celulares por aumento de la superficie descubierta resultante de la formación de los seudópodos mencionados.

En la segunda es posible que hayan cambios endoteliales: en la capa amorfa que reviste a las células endoteliales llamada glucocalix que la hace más pegajosa. Se ha observado que los leucocitos tienden a adherirse a la pared de los vasos más cercanos a la lesión, lo que sugiere que los cambios en las células endoteliales participen en esta adherencia.

En la tercera posibilidad debe tenerse en cuenta que un componente del plasma modificador: el complejo trimolecular C_3 , α y γ , fije a los leucocitos al endotelio ya que tiene este papel en algunas reacciones inmunológicas; participan en la adherencia leucocitaria; el endotelio, leucocitos y factores adicionales del complemento; sea como sea en todas las reacciones inflamatorias agudas en su etapa temprana, los leucocitos pavimentan primero el endotelio venular y después los capilares del área lesionada. Esta etapa de pavimentación puede bloquearse en vivo mediante la administración de corticoides suprarrenales en dosis altas, se puede pensar en este medio para inhibir la reacción inflamatoria y a su vez explicar el por qué de las infecciones bacterianas que a menudo se agravan con la administración de estas hormonas.

MIGRACION LEUCOCITARIA

La migración es el fenómeno por el cual los leucocitos pasan de la corriente sanguínea a los espacios perivasculares producida por una acción amiboidea totalmente diferente a la extravasación de los eritrocitos, los cuales son expulsados violentamente hacia los tejidos

extravasarse cuando las presiones hidrostáticas son lo suficientemente altas para forzar a estas células hacia los tejidos; la salida de los dos tipos de células puede suceder al mismo tiempo.

En estado normal hay una migración pequeña pero constante de leucocitos de los vasos de menor calibre a los espacios tisulares, en ésta participan: los polimorfonucleares y los monocitos; esta migración es notable sobre todo en piel, tejido subcutáneo y paredes del aparato digestivo; con la lesión la migración aumenta.

Los leucocitos se desplazan al azar, aparentemente en busca de una salida, al encontrarla escapan de los vasos sanguíneos a los tejidos perivasculares, utilizan la misma vía; los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, esta travesía dura quince minutos aproximadamente.

Para atravesar el vaso las células móviles introducen sus pseudópodos a través de las hendiduras entre las células endoteliales, reptan por éstas hasta adoptar una posición entre las células endoteliales y la membrana basal, después por algún camino desconocido atraviesan la barrera impermeable de esta membrana hasta alcanzar el espacio extravascular. Las observaciones con el microscopio electrónico han demostrado la gran plasticidad de los leucocitos, comparativamente voluminosos que reptan por los espacios entre las células endoteliales contraídas, este fenómeno es de movilidad activa y no expulsión pasiva por la presión hidrostática, aunque no se puede negar su influencia.

Al observar la migración leucocitaria son notables dos oleadas: la primera se produce en forma masiva en vénulas después de treinta a cuarenta minutos de la lesión, la segunda ocurre en capilares y vénulas horas después; en la primera escapan neutrófilos y monocitos, en la segunda el reclutamiento continuado de monocitos excede al de neutrófilos. La migración de monocitos es inducida por un factor derivado de los neutrófilos, cuando existe neutropenia en un animal se inhibe la migración de monocitos. Las dos oleadas parecen coincidir cronológicamente con la respuesta bifásica de permeabilidad, sin embargo estos dos fenómenos son independientes.

Se ha demostrado que la oleada temprana puede inhibirse en los vasos a pesar de que son sumamente permeables y de los cuales escapa

exudado proteínico, parece que los factores quimiotéticos participan en la migración o por lo menos están íntimamente relacionados.

La diapédesis invertida, es decir, la vuelta de las células de los tejidos a la corriente sanguínea es poco frecuente, en cambio la entrada en los conductos linfáticos de leucocitos provenientes de la corriente sanguínea es más frecuente. Los leucocitos atraviesan sin dificultad el endotelio linfático laxo y sin membrana basal; sin embargo el mecanismo de la penetración celular en estas estructuras no ha sido esclarecido aún.

MIGRACION CELULAR SELECTIVA

En ésta hay movilización de: polimorfonucleares, monocitos y linfocitos; el predominio de cada una de estas variedades va a dar un caracter específico al proceso inflamatorio.

Las etapas iniciales de la mayor parte de las inflamaciones se caracterizan por el predominio de la migración de polimorfonucleares. muy importante cuando la inflamación depende de bacterias piógenas, al ceder esta reacción los mononucleares son más numerosos que los polimortenucleares aunque esto varía cuando la inflamación persiste por días y en distintas zonas de la reacción, ejem.: un absceso crónico presenta una acumulación de polimorfonucleares en algunos sitios e infiltración monocítica en las zonas de organización, esto se presenta en todas las etapas, desde tejido de granulación hasta fascículos de colágena mal vascularizados. Este cuadro es modificado en determinadas circunstancias: en algunas infecciones bacterianas especialmente tuberculosis, brucelosis y tifoidea, los polimorfonucleares no se observan en las lesiones establecidas por estos microorganismos, aún cuando aparecen en sus etapas incipientes.

Los monocitos tisulares aumentan de volumen después de la celulares en estas enfermedades, el origen de éstos es discutible.

Los macrófagos tisulares aumentan de volumen después de la lesión sin experimentar división mitótica ni proliferación para formar macrófagos, por otra parte muchos mononucleares de los tejidos inflamados guardan semejanza con los monocitos de la sangre de manera especial durante las etapas incipientes de la reacción. Se ha infor-

mado de la transformación de monocitos en macrófagos inflamatorios; se han hecho estudios con monocitos sanguíneos tratados con colorantes vitales o con isótopos radiactivos que demuestran esto. Se discute sobre la acumulación selectiva de monocitos ya que reaccionan a los mismos estímulos que los polimorfonucleares; ambos salen de los vasos simultáneamente; sin embargo los polimorfonucleares desaparecen ya que se mueven con mayor rapidez que los monocitos y tienen menor longevidad, en tanto los monocitos permanecen en los tejidos por que viven semanas.

La acumulación de linfocitos ha sido comprobada en los casos de inflamación crónica del tipo de la tuberculosis y de la sífilis. En las infecciones venéreas a menudo se observan linfocitos en la etapa de curación cuando la reacción ha terminado, éstos son característicos en las lesiones virales y reacciones inmunitarias, en relación a esto se les atribuye la producción de anticuerpos. Hasta donde se sabe no hay quimiotácticos específicos para linfocitos.

Los linfocitos difieren de las otras células sanguíneas en: que no se adhieren a ninguna superficie, que sus movimientos son más lentos porque su citoplasma es escaso lo que dificulta la formación de seudópodos y líneas curvas de menor radio, por la tanto es difícil para éstos atravesar campos eléctricos de superficies celulares opuestas como la del endotelio vascular y acercarse lo suficiente para formar puentes de calcio o de otras clases de los cuales pudiera depender la adherencia. Estas propiedades sugieren que los linfocitos se adhieren al endotelio cuando hay disponible un mecanismo específico, como la unión antígeno anticuerpo, v.gr.: los linfocitos se acumulan en el sitio de la inyección del antígeno apropiado cuando está saliendo la migración de neutrófilos, en cambio los linfocitos marcados, no sensibilizados no se acumulan. Las acumulaciones de linfocitos en granulomas infecciosos es atribuida a reacciones antígeno anticuerpos; sin embargo lo observado en cicatrices se debe a la producción de proteínas locales y la afinidad de éstas hacia la superficie celular de los linfocitos.

EXUDADO INFLAMATORIO

Todos los cambios descritos hasta ahora llevan a un fin común:

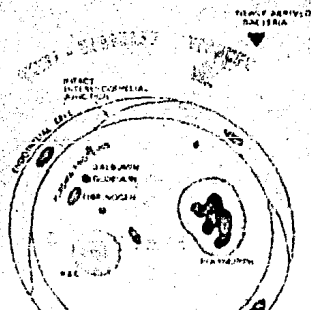
la acumulación de elementos circulatorios líquidos y celulares al área lesionada.

La secuencia de estos fenómenos se resume de la siguiente manera: un aspecto del daño tisular es la liberación o activación de metabolitos que inducen a la dilatación y aumento de la permeabilidad de la porción terminal del lecho vascular, la dilatación capilar resulta de la dilatación arteriolar con aumento del flujo sanguíneo, esto a su vez es debido al reflejo axónico por el daño tisular o por mediadores químicos. La dilatación capilar y arteriolar produce aumento en la presión hidrostática y a su vez aumento en la permeabilidad que obliga al líquido y proteínas a salir de los vasos sanguíneos, hacia los espacios intersticiales. La disminución en el líquido intravascular aumenta en forma desproporcionada la viscosidad de la sangre, que junto con la formación rouleaux y otros factores son responsables de la estasis y trombosis subsecuente en los vasos. La obstrucción parcial de las vénulas distales del foco inflamatorio aumentará la presión hidrostática favoreciendo la salida de más líquido con proteínas al espacio intersticial. Dependiendo del agente causal, de la intensidad de la lesión, el sitio del proceso y otros factores del exudado que se acumula durante la inflamación tendrá predominancia de uno u otro de los elementos sanguíneos, esta predominancia ha sugerido nombres como: inflamación serosa, fibrinosa, pseudomembranosa, hemorrágica, o purulenta, en éstas se describen los principales componentes líquidos y celulares del exudado inflamatorio independientemente, sin olvidar que su acumulación es simultánea.

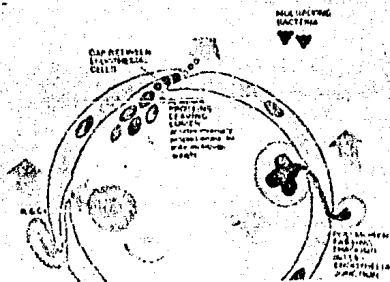
COMPONENTES LIQUIDOS DEL EXUDADO INFLAMATORIO

El plasma contiene una gran cantidad de sustancias de tamaño, forma y peso molecular variable; las características más importantes del líquido que se acumula en las zonas intersticiales se debe al alto contenido de proteínas, de hecho existe una división entre exudado y trasudado ya que en este último hay menos de 2.5 gr. de albumina, esta distinción es artificial y tiene numerosas excepciones. El elevado contenido de proteínas es de importancia fundamental ya que en esta fracción del plasma se encuentra la mayor parte de los anticuerpos,

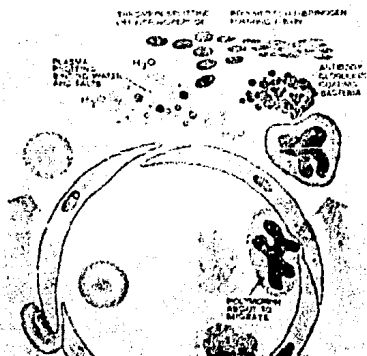
1 Normal venule



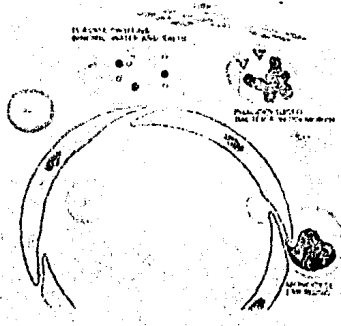
2 Plasma proteins, polymorphs and RBC's migrate through wall of venule



3 The formed acute inflammatory exudate



4 Invading bacteria are ingested and destroyed. Monocytes emerge, become macrophages and remove debris



Principales fases de la inflamación aguda, proceso curativo y defensivo vital con ciertos efectos laterales indeseables: 1. Vénula normal. 2. Emigración de proteínas plasmáticas, polimorfonucleares y hematias a través de la pared de la vénula. 3. Formación del exudado inflamatorio agudo. 4. Fagocitosis y destrucción de las bacterias invasoras. Aparición de monocitos, que se convierten en macrófagos y eliminan los restos celulares.

que van a desempeñar un papel esencial en la inflamación, se encuentra además fibrinógeno, que se transforma en fibrina formando una malla fibrilar que bloquea capilares linfáticos.

CELULAS DEL EXUDADO INFLAMATORIO

Los tipos básicos de leucocitos que participan en la reacción inflamatoria son:

- 1.—Leucocitos polimorfonucleares o granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos).
- 2.—Monocitos.
- 3.—Linfocitos.
- 4.—Células plasmáticas.

Todos estos leucocitos excepto las células plasmáticas se encuentran en estado normal en la sangre circulente.

En el adulto normal el número de leucocitos varía entre cuatro mil y once mil por mm^3 , con la congruente distribución diferencial de 50 a 75% de neutrófilos, de 1 a 5% de eosinófilos, y de 0 a 1% de basófilos, de 30 a 40% de linfocitos y de 4 a 8% de monocitos.

El número total de leucocitos en las proporciones relativas de cada uno de ellos modifican la respuesta inflamatoria en forma importante, cada tipo celular tiene un papel definido en la respuesta inflamatoria.

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES

Se distinguen tres grupos de éstos según la tinción de su citoplasma (granulaciones): neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

NEUTROFILOS

Se usará la palabra polimorfonucleares como sinónimo de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, que son los más abundantes e importantes. Miden de 10 a 12 μ en cuanto a la tinción de su cito-

plasma con azul de metileno y eosina, toman un color rosa pálido o azul sin dar una tinción franca eosinófila o basófila, presentan un grado mínimo de punteado o gránulos citoplasmáticos; éstos corresponden a lisosomas unidos a la membrana citoplasmática, poseen enzimas líticas y propiedades de membrana, el núcleo varía como su nombre lo indica: poliformo nuclear, en la evolución de éstas células a partir de los mielocitos, el núcleo pasa por fases de ovalado arriñonado hasta forma de herradura, esta última no segmentada se le conoce como en "banda", suele aparecer en los tejidos inflamados, porque la médula ósea se ve obligada a liberarlos en la corriente sanguínea en mayor número que el habitual, cuando éstos maduran el núcleo se segmenta para formar dos, tres y hasta cinco lóbulos. Dadas las características de movilidad y capacidad fagocitaria, los neutrófilos son el punto primario de defensa, esta movilidad les permite llegar en pocas horas al sitio inflamado, en consecuencia es el tipo celular que se encuentra en primer lugar y en mayor cantidad en la inflamación aguda.

Se han identificado en los neutrófilos tres tipos de gránulos que tienen un tipo definido de enzimas, todas éstas catalíticas en esencia, por lo que los gránulos corresponden a formas lisosomales. Entre éstas se encuentra la fosfotasa alcalina, proteasas, desoxirribonucleasa, ribonucleasa, la beta glucocoronidasa, etc., estos gránulos poseen fagocitina y lisozima que tienen actividad antibacteriana específica. Los extractos de lisosomas obtenidos de respuestas inflamatorias contienen proteínas catiónicas que constituyen un factor de permeabilidad, sin embargo su importancia en la misma está en relación con su capacidad de fagocitar, de liberar enzimas líticas lisosomáticas y la formación de factores quimiotácticos.

El complejo trimolecular ($C_{3,0,7}$) es activado por esterases de neutrófilos, éste produce un factor que atrae a los eosinófilos. Además los mononucleares responden a productos de neutrófilos, posiblemente a los péptidos catiónicos de origen lisosómico. El neutrófilo con sus lisosomas es un factor de suma importancia en el fenómeno inflamatorio.

EOSINOFILOS

Estos son abundantes particularmente en enfermedades de origen inmunológico o parasitario.

Los eosinófilos se caracterizan por la afinidad de sus gránulos citoplasmáticos a un colorante ácido: la eosina; tienen una vida breve (de 8 a 12 días) de la cual pasan la mayoría en la médula ósea de la que derivan, el resto lo pasan en los tejidos, particularmente en la piel, pulmones y aparato digestivo; su paso por la sangre puede ser breve, incluso de una hora. El número de éstos varía en el curso del día: las concentraciones máximas se encuentran en horas vespertinas siendo influidas por las hormonas esteroides suprarrenales, las concentraciones altas de estas hormonas producen neutropenia, la variación diurna del número de eosinófilos se atribuye al ritmo circadiano de la secreción de estas hormonas.

En circunstancias normales sólo del 1 al 2% de los leucocitos circulantes son eosinófilos, este número aumenta por infestación de parásitos y reacciones alérgicas hasta más del 50% del total. En general se piensa que el eosinófilo es fagocitario ya que responde a las mismas señales quimiotácticas que el neutrófilo como factores bacterianos solubles y componentes activados de complemento, también reacciona a complejos antígeno-anticuerpos, ésta se ha comprobado cuando se ha inyectado en la parte carnosa de la pata de un cobayo un antígeno, en término de minutos aparecen eosinófilos en el sitio de la inyección, lo cual se interpreta como la síntesis local rápida de anticuerpos y formación de complejos quimiotácticos antígeno-anticuerpo, esta respuesta es muy breve siendo posible que el antígeno sea por sí mismo quimiotáctico para el eosinófilo.

Los gránulos lisosomales poseen numerosas enzimas catalíticas que son semejantes a las del neutrófilo excepto en que falta la lisozima y la fagocitina, algunos autores sostienen que el eosinófilo degrada la histamina por lo que éste representa una especie de mecanismo de control en la producción de histamina, quizá esta acción antagónica corresponda a una regulación por retroalimentación de la liberación de histamina, después de la fagocitosis el eosinófilo libera enzimas lisosomales y un sustrato proteínico que cristaliza para formar los cristales de Charcott Leyden que son como dos pirámides

unidas por su base, estos son necrosantes y pueden ser observados en el esputo de pacientes con asma bronquial o enfermedades respiratorias de origen alérgico.

Cuando el eosinófilo aparece en la inflamación debe sospecharse una causa alérgica o inmunitaria. Se acepta que los eosinófilos emigran de la sangre cuando ya ha empezado el proceso de curación de una reacción inflamatoria inespecífica, en consecuencia su aparición en el cuadro inflamatorio indica la resolución o curación.

BASOFILOS Y CELULAS CEBADAS

Estas dos formas celulares tienen bastante semejanza entre si, estas son: citoplasma lleno de gránulos, con colorantes normales para sangre se tornan azul negruzco, también son metacromáticos ya que se tiñen de azul con colorantes del tipo de azul de toluidina a causa de su contenido en polisacáridos sulfatados y heparina. El basófilo se origina en la médula ósea y es un miembro raro de la población de leucocitos de la sangre circulante, la forma del núcleo es semejante al del neutrófilo, constituyen menos del 1% en la fórmula diferencial.

Las células cebadas son células granulares que se encuentran en el tejido conectivo de casi todos los tejidos de la economía corporal, son más abundantes cerca de los vasos de pequeño calibre y en las serosas, son mayores con citoplasma más abundante y núcleo más polimorfo que del basófilo.

En el ser humano, el basófilo y las células cebadas son consideradas glándulas de secreción interna unicelular, sus gránulos poseen heparina, histamina y otras enzimas proteolíticas, algunas semejantes a la quimi tripsina. Al liberar estas sustancias presentan desgranulación, en algunos animales se encuentra también serotonina pero en humanos no.

Estas células participan en la patogenia de algunas enfermedades inmunológicas, pues la liberación de histamina desencadena muchas de las reacciones que resultan de la contracción del músculo liso y la formación de edema.

LINFOCITOS

El linfocito es menor que el polimorfonuclear, mide de 8 a 10 M. La mayor parte la constituye el núcleo que es voluminoso y redondo y contiene cromatina. Con colorantes normales se tiñe de azul pálido y no presenta granulaciones.

Estos se producen en los ganglios linfáticos y en algunos órganos linfoides como amígdalas, intestino y médula ósea, constituyen del 25 al 30% en la fórmula diferencial de la sangre circulante, los movimientos del linfocito son al azar por lo que no se acumulan en las etapas iniciales de la reacción; son características de la inflamación crónica, particularmente notables en la tuberculosis, sífilis y enfermedades granulomatosas.

Estas células poseen cierta capacidad fagocitaria y neutralizan productos de la actividad bacteriana, sin embargo la actividad del linfocito más importante en la inflamación es la liberación de anticuerpos. Los linfocitos fijos y circulantes son regulados por hormonas esteroideas suprarrenales, al aumentar los niveles de estas hormonas por la alarma que creó la lesión tisular los linfocitos presentan lisis y los que se han acumulado en el foco inflamatorio liberan gran cantidad de anticuerpos.

CELULAS PLASMATICAS

Se acepta que la célula plasmática guarda estrecha relación de origen con el linfocito pues se cree que tienen un progenitor común o que las células linfoides inmaduras forman plasmoblastos los que a su vez originan células plasmáticas. Esta célula es ovalada y mayor que el linfocito, mide de 10 a 12 M, el núcleo es redondeado y tiene localización excéntrica; el citoplasma es basófilo y tiñe de azul negro con colorantes normales para sangre, la cromatina se dispone en proyecciones de bastoncitos cortos y gruesos alrededor del núcleo formando una especie de carátula de reloj o rueda de rayos. Este tipo de células se encuentra normalmente en los tejidos y no en la sangre circulante, aparece en el período tardío de la reacción inflamatoria lo que da un dato histológico de cronicidad, especialmente en sarcoidosis y sífilis.

Pueden encontrarse mezclados linfocitos y células plasmáticas en la periferia de un foco inflamatorio activo, en un absceso se disponen en la región fibroblástica que rodea el foco necrótico central. Las células plasmáticas son la fuente primaria de anticuerpos, por medio de técnicas histoquímicas e inmunológicas se ha demostrado la concentración alta de gama globulina y RNA en su citoplasma. Las células plasmáticas son notables en la inflamación por sensibilización y en reacciones inflamatorias que dependen de la reacción inmunológica.

FAGOCITOS MONONUCLEARES (MONOCITOS) Y MACROFAGOS

Los macrófagos (histiocitos, plasmocitos, células retículoendoteliales) y los monocitos guardan íntima relación en cuanto a morfología y función, derivan de distintas fuentes y se presentan en distintos sitios. Los monocitos son del 4 al 6% de los leucocitos y es raro observarlos en tejidos, ambos viven largo tiempo. Se ha observado la transformación de monocitos sanguíneos en macrófagos, y en determinadas circunstancias el linfocito también puede llegar a convertirse en macrófago. El monocito suele presentar un núcleo encorvado o arriñonado, citoplasma abundante, y granulaciones finas, mide de 17 a 29 M de diámetro. Esta célula y el macrófago tienen morfología casi idéntica, cuando coexisten en proceso patológico se distinguen valiéndose de una tinción fina para gránulos de oxidasa, los monocitos son oxidasa positivos, lo que hace suponer que provienen de una célula madre de médula ósea.

Los macrófagos (macrófagos errantes o migratorios de Metchnikoff) derivan de las células reticuloendoteliales de los senos linfoides de hígado, bazo y médula y de células primitivas del tipo de fibroblasto. Se observan en todo tejido conectivo, no se sabe en que medida se transforman a partir de linfocitos. Los macrófagos no poseen gránulos de oxidasa; éstos y los monocitos tienen capacidad fagocitaria, en el foco inflamatorio modifican su forma por los desechos que ingieren, el citoplasma se torna granular, vacuolado y en ocasiones globuloso por las bacterias, células necróticas, polimorfonucleares que han fagocitado y por los restos adiposos de citoplasma degenerados. Estas células son móviles, emiten pseudópodos y emigran hacia el foco in-

flamatorio al azar, cuando están cerca de la lesión se mueven con mayor rapidez por lo que abundan en la reacción inflamatoria.

Los monocitos emigran desde la sangre circulante hasta el tejido lesionado, los macrófagos se originan en la región adyacente por proliferación y diferenciación de células reticuloendoteliales o de elementos linfocíticos, estos dos tipos celulares constituyen la segunda línea de defensa, en la inflamación aguda ocupan una posición periférica con relación a los polimorfonucleares, como estas células conservan su actividad a un pH por debajo de 6.8 persisten cuando los polimorfonucleares han sido destruidos por la acidosis creciente, en el período tardío puede verse que fagocitan a polimorfonucleares muertos, así es que pueden verse en la etapa tardía de la lesión aguda y persisten en la etapa crónica.

Los mononucleares forman dos tipos de células gigantes: células gigantes de Langhans y células gigantes de cuerpo extraño, alcanzan un tamaño de 60 a 100 M, tienen forma redonda u ovalada, probablemente se forman por fusión de muchos mononucleares o por división amitótica de células que no se separan. El tipo de células gigante parece ser producida por influencia del medio ambiente local. En la tuberculosis suele aparecer la células gigante tipo Langhans que posee muchos nucleos apiñados en la periferia dispuesta en forma de círculo incompleto o herradura con citoplasma central abundante y claro: las células gigantes de cuerpo extraño se producen en una zona inflamatoria que contenga restos o cuerpos extraños demasiado voluminosos para ser fagocitados por mononucleares corrientes. Estas células gigantes poseen nucleos esparcidos por todo el citoplasma, por lo demás su morfología es idéntica a las tipo Langhans, sin embargo la influencia ambiental no es estricta ya que siempre se observan formas intermedias. De cuando en cuando en infecciones distintas a la tuberculosis se observan células de Langhans, a la inversa en la tuberculosis pueden observarse células de cuerpo extraño.

También es función de los mononucleares la digestión proteolítica de los residuos proteínicos, al ser fagocitados experimentan digestión enzimática intracelular.

Al morir los mononucleares y dejar en libertad enzimas ocurre también la digestión extracelular, es decir que efectúan la digestión

donde la dejaron los polimorfonucleares, no se ha aclarado el papel de los monocitos y macrófagos en la producción de anticuerpos pero parece que pueden contribuir a ella.

CAMBIOS GENERALES DE LOS LEUCOCITOS

Si los estados inflamatorios tienen la gravedad suficiente para causar signos generales como fiebre y malestar, modifican la población leucocitaria en la sangre, la mayor parte desencadena un aumento en el número absoluto de leucocitos que pueden llegar hasta 40 000 por mm^3 . de sangre y en casos extremos alcanzar cifras hasta de 100 000 por mm^3 ., estas elevaciones exageradas son consideradas como leucemoides, porque semejan el número de leucocitos en la leucemia.

Los linfocitos en la inflamación aguda dependen del aumento del número de neutrófilos. La mayor parte de las inflamaciones bacterianas producen neutrofilia, la mononucleosis infecciosa, tos ferina, paperas, rubeola y fiebre ondulante son excepciones y producen leucocitosis por aumento en el número de linfocitos (linfocitosis). En general el aumento de linfocitos es compensado por la disminución del número de neutrófilos.

En un grupo de enfermedades como asma bronquial, fiebre del heno e infestaciones parasitarias así como en la angitis necrosamente generalizada hay un aumento en el número de eosinófilos en la circulación (eosinofilia).

En términos generales la magnitud de la eosinofilia basta para aumentar la proporción de las células en la fórmula diferencial, pero no para producir un aumento importante en el total de leucocitos por mm^3 .

Algunas enfermedades generales como tifoidea y paratifoidea, infecciones por virus y rickettsias y algunos protozoarios disminuyen el número de leucocitos; también se observa leucopenia en infecciones muy graves o en pacientes debilitados con cáncer diseminado o tuberculosis miliar difusa. Se piensa que el ataque masivo al cuerpo disminuye la leucopoyesis.

MEDIADORES Y PATOGENIA DE LOS LEUCOCITOS EN ESTADOS INFLAMATORIOS

Durante casi una centuria se han buscado estimulantes humorales con poco éxito, se han sugerido factores como la leucopoyetina, leucopoyetina G y otros más para estimular la leucopoyesis pero, no se ha comprobado que actuen en estados inflamatorios. Las únicas influencias humorales comprobadas sobre los leucocitos circulantes son los esteroides suprarrenales o ACTH en animales con suprarrenales íntegras, disminuye el número de linfocitos y eosinófilos en la circulación. No obstante el mecanismo de acción de los corticoesteroides sobre los glóbulos blancos, pero los linfocitos dentro de los ganglios linfáticos y los que están en circulación presentan pignosis, cariorresis e inhibición de la mitosis, después de la administración de esteroides suprarrenales. El efecto de estos agentes sobre los eosinófilos se ha atribuído al alargamiento de la mitosis y del ciclo intermeyótico con los que se torna más lenta su producción. Queda de manifiesto que los agentes humorales pueden destruir los leucocitos pero no se conoce con certeza que alguno estimule la producción de globulos blancos, por lo tanto se desconocen las causas de la leucocitosis relacionada con reacciones inflamatorias generales.

**PAPEL DE LOS GANGLIOS LINFATICOS Y SISTEMA
RETICULOENDOTELIAL EN LA INFLAMACION**

La mayoría de los tejidos está dotado de una extensa red linfática que corre paralela a los vasos venosos y arteriales. Funciona como vía importante para la eliminación de líquidos tisulares. Los linfáticos son conductos delicados y difíciles de observar en cortes histológicos corrientes porque se colapsan fácilmente, están revestidos de células endoteliales fenestradas o de un endotelio continuo con uniones muy laxas, no tienen membrana basal o si la tienen es muy escasa lo cual favorece a la penetración de líquidos y células móviles, sólo la gran vena linfática y el conducto torácico tienen integridad muscular suficiente para poder ser aisladas por disección.

Había sido un misterio el por qué los linfáticos que sólo dependen para su sosten de los tejidos perilinfáticos no se colapsan bajo la presión del edema, estudios recientes han demostrado que fibrillas delicadas unidas perpendicularmente a la pared de los conductos linfáticos se extienden a los tejidos adyacentes y que cuando el exudado se pone en libertad en los espacios extravasculares aumenta la presión del líquido y hace tracción sobre estas vías lo cual conserva la permeabilidad de los vasos linfáticos, la tracción puede ensanchar las uniones interendoteliales y facilitar el acceso de macromoléculas y células. Los linfáticos en la cercanía del foco inflamatorio se llenan de un líquido rico en proteínas, leucocitos y restos celulares, el drenaje está favorecido por las válvulas situadas en forma estratégica, lo que favorece el flujo en forma centrípeta, desde los tejidos periféricos hacia los ganglios regionales donde se hace la filtración del material extraño. El sistema de linfáticos y ganglios linfáticos filtran y limpian los líquidos extravasculares, el sistema reticuloendotelial tiene este mismo papel en la sangre.

Los conductos linfáticos y linfoides de todos los tejidos participan en la reacción inflamatoria. Cuando el ataque es mínimo no se manifiesta clínicamente, en estas condiciones el drenaje puede ser in-

significante, no contiene microorganismos ni desencadena reacción en los conductos linfáticos ni en los ganglios en los que drenan.

En daños más severos, particularmente en ataque por microorganismos estas líneas secundarias de defensa participan de tal manera que pueden producir signos y síntomas clínicos. En este tipo de lesiones el líquido puede poseer el agente atacante ya sea químico o bacteriano. Microorganismos virulentos como el estreptococo B hemolítico puede propagarse más allá del foco de la lesión y llegar a estas estructuras. Los linfáticos pueden presentar inflamación secundaria (linfagitis), igual sucede con los ganglios linfáticos regionales (linfadenitis), así pues no es raro que en infecciones estreptocócicas de mano se observen estrias rojas que van por el brazo y llegan a la axila siguiendo los conductos linfáticos, acompañados por aumento de volumen y por lo mismo los ganglios linfáticos axilares se vuelven dolorosos lo cual es debido a una hipertrofia e hiperplasia de los linfoblastos y las células del retículo en los folículos corticales, estos centros germinativos crecen y a menudo los fagocitos que contienen engloban leucocitos dañados, restos celulares y bacterias. Las células reticuloendoteliales que revisten los senos de los ganglios linfáticos crecen de manera análoga y adquieren actividad fagocitaria. A estos cambios histológicos ganglionares se les conoce como: linfadenitis reactiva.

Esta segunda barrera de defensa puede ser vencida y los microorganismos drenan por conductos cada vez de mayor calibre hasta llegar a la circulación sanguínea, con lo cual se produce una bacteremia o septicemia.

La bacteremia puede producir siembras en todos los órganos de la economía, siendo los más afectados: válvulas cardíacas, meninges, riñones, aurículas, etc., de esta forma suele producirse la endocarditis bacteriana, meningitis, pielonefritis, artritis séptica igual que los abscesos metastásicos de cualquier otro tejido. En el curso de esta propagación participan todos los tejidos linfoides, con lo cual se causa la linfadenitis generalizada, aumento del volumen del bazo (esplenitis aguda), del hígado con alteración de las células de Kupper, esta propagación es sumamente grave ya que pone en peligro la vida, a menos que se trate en forma inmediata y eficaz.

QUIMIOTACTISMO Y FAGOSITOSIS

El sistema reticuloendotelial tiene un papel defensor en la bacteremia y otros ataques sépticos, está definido como un sistema disperso de células fagocitarias, que captan partículas de la sangre, que se encuentran dispersas en el tejido conectivo de todo el cuerpo dentro del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos, siendo más abundante en bazo, médula ósea y ganglios linfáticos.

Algunos investigadores incluyen a los linfocitos y células plasmáticas dentro del sistema reticuloendotelial, fundándose en que tienen precursores mesenquimatosos comunes y que guardan relación con las células reticuloendoteliales fijas, sin embargo dado que los linfocitos y las células plasmáticas pueden ser menos fagocitarias no se consideran elementos reticuloendoteliales ya que la función de este sistema es la eliminación por fagocitosis de elementos que flotan en la sangre incluyendo eritrocitos viejos o lesionados, leucocitos, plaquetas, bacterias, productos de coagulación, complejos antígeno-anticuerpo, moléculas extrañas como lípidos, carbohidratos, complejos sintetizados por las células de diferentes tejidos como errores innatos de metabolismo (que pueden producir enfermedades por almacenamiento), fagocitosis de elementos extraños introducidos intencionalmente (carbón y ferritina).

Las células de Kupper del hígado son las más activas del sistema reticuloendotelial; cuando se introducen pigmentos como carbón y ferritina en animales de laboratorio, aproximadamente el 80% es eliminado por las células hepáticas. Es notable la capacidad de este sistema para reconocer partículas extrañas. Cuando se revisten eritrocitos con anticuerpos son filtrados selectivamente por dicho sistema aunque las células no tengan alteraciones morfológicas, este sistema es muy activo en algunas anemias hemolíticas y en reacciones inflamatorias.

En algunas ocasiones puede sobrecargarse el sistema reticuloendotelial produciendo bloqueo reticuloendotelial, esto ocurre si la sobrecarga fagocitaria es continuada e intensa ya que estos fagocitos pueden digerir todas las sustancias capaces de degradación biológica, sin embargo mientras dure este estado tiende a extenderse el foco infeccioso que estaba confinado a un lugar determinado. Con esto se elimina la última barrera exponiendo a los tejidos del cuerpo al agente invasor.

Es por esto que se dice que el sistema linfático y reticuloendotelial son defensas dispuestas cuando la respuesta local ha sido excedida.

QUIMIOTACTISMO

Este ha sido definido como una reacción direccionalmente positiva a un estímulo químico, la quimiotaxis no implica mayor velocidad de desplazamiento celular, sólo se refiere a la dirección, cuando el movimiento de las células es hacia la substancia estimulante la quimiotaxis es positiva, si la dirección es opuesta, negativo y cuando es indiferente no hay tal. Responden a éstos estímulos: los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos y en menos grado linfocitos, el estímulo puede nacer del agente mismo bacteriano, químico o de las células después de lesión, de manera semejante a como se producen los mediadores en la reacción vascular.

Para precisar estos factores fue necesario el advenimiento del filtro millipore de Boyden. Los leucocitos pueden encerrarse en una parte de la cámara separados por un filtro millipore de una sustancia quimiotáctica, así puede estimarse cualitativa y cuantitativamente al migración de los leucocitos a través del filtro como respuesta a un factor quimiotáctico, se observa cuando hay concentraciones distintas de factor quimiotáctico en los dos lados del filtro, los leucocitos migran hacia donde está la mayor concentración, esta respuesta a determinados gradientes de concentración de factor quimiotáctico, explica el por que estas células llegan hasta el centro de la lesión.

Algunos factores quimiotácticos actúan solamente sobre polimorfonucleares otros sobre mononucleares y solamente pocos afectan a ambas clases de células. Está comprobado que tienen acción sobre los polimorfonucleares los siguientes factores:

1. Complejo trimolecular activado de complemento (C₃,₅,₇).

2. Fragmento de C_3 que se descubre después del desdoblamiento por proteasas tisulares.
3. Un fragmento desdoblado por plasmina de C_3 .
4. Factores bacterianos que pueden encontrarse de filtrados de diversos microorganismos que incluyen *stafilococo dorado*, *diplococos pneumoniae* *e. coli*, *proteus mirabilis* *pseudomonas aeruginosa* y *streptococos hemolíticos alfa, beta*; de manera global estas bacterias representan los patógenos principales para el ser humano.

Un estudio reciente sugiere que un producto de fragmentación del quinto componente de C_5 también, puede atraer a los polimorfonucleares.

Un factor obtenido de suero tratado con complejos inmunitarios es específicamente activo para monocitos y macrófagos, pero no para neutrófilos, dicho factor no es el complejo trimolecular ni productos de lisis de polimorfonucleares.

Un factor soluble quimiotáctico para monocitos y macrófagos se obtiene de linfocitos sensibilizados cuando son activados por liberación de un antígeno, esto pudiera explicar la conglomeración de mononucleares en reacciones de hipersensibilidad.

Los factores a los cuales responden los dos tipos de células son:

- 1.—Productos séricos del desdoblamiento de plasmina.
- 2.—Factores bacterianos solubles.

El complemento tiene un papel muy importante en la acumulación de leucocitos en el foco inflamatorio, las influencias quimiotácticas dependen de manera importante de los polimorfonucleares.

En la neutropeniagráfica no presenta acúmulos de mononucleares en el foco inflamatorio en sus períodos agudos.

Un dato de interés que guarda relación con el complejo trimolecular activado ($C_5, 6, 7$) es que puede ser activado por complejos inmunitarios que desencadenan interacción sucesiva de los primeros

componentes del complemento; sin embargo éste puede ser activado por esterasas contenidas en los polimorfonucleares, estas enzimas están unidas a gránulos y se presentan en los lisosomas de éstos.

Los glucocorticoides del tipo prednisona e hidrocortisona tienen un efecto antiinflamatorio, es probable que esto se deba a la estabilización de la membrana de los lisosomas con que se bloquea la liberación de enzimas que participan en la activación del complemento.

Los factores quimiotácticos para linfocitos son poco conocidos, en realidad no se ha observado movimiento dirigido en línea recta de linfocitos, ni sustancias que los atraigan; sin embargo si éstos son sensibilizados a algunas células, se acumulan alrededor de las células blanco cuando ambos elementos se mezclan en matraces de cultivo. Se desconocen las bases de este acercamiento ya que no se han encontrado sustancias quimiotácticas para linfocitos que actúen a través de un filtro en la cámara millipore de Boyden. Es importante hacer notar que hay que ser prudentes en cuanto a extrapolar a los sistemas in vivo, las observaciones in vitro.

El quimiotáctismo no tiene ninguna influencia sobre la capacidad fagocitaria, solamente aumenta las probabilidades de contacto entre los fagocitos y las partículas, determinando la dirección de los movimientos celulares y aumentando el número de células que emigran hacia el área lesionada.

FAGOCITOSIS

La culminación de la reacción celular en la inflamación es la inmovilización de las partículas irritantes extrañas a los tejidos, ya sean bacterianas, células muertas o sustancias como pigmentos o polvos.

La capacidad de ingerir y digerir partículas, es un mecanismo básico de protozoarios y algunos metazoarios, como se asciende en la escala animal se constituyen órganos especiales cuya función es preparar a las sustancias alimenticias para que sean utilizadas por todas las células del organismo, con lo cual pierden la capacidad de fagocitar; sin embargo quedan algunas que conservan esta función y pueden ser clasificadas como fagocitos fijos y móviles, aunque es seguro que los fijos pueden movilizarse en determinadas circunstancias. Los

macrófagos tipos constituyen parte del sistema reticuloendotelial el cual depende íntimamente de la capacidad fagocitaria. Los fagocitos de la reacción inflamatoria generalmente son de origen sanguíneo.

En la inflamación la fagocitosis depende principalmente de los polimorfonucleares, aunque los monocitos y quizá los linfocitos tienen lugar especial en esta acción colectiva.

En la fagocitosis la célula se acerca a la partícula extraña y emite un pseudópodo que la engloba y la introduce en citoplasma donde se forma una vacuola; si la célula fagocitaria es un polimorfonuclear simultáneamente con la ingestión de la partícula hay una rápida degranulación citoplasmática.

Las opsoninas hacen a las bacterias o sustancias extrañas más susceptibles a la fagocitosis, se incluyen entre estas sustancias: Ig. G, Ig. M, componentes de complemento, factores termolábiles que no son complemento y algunos polipéptidos (lisozima y poliaminoácidos básicos).

En realidad para algunas especies de bacterias y partículas se necesitan opsoninas especiales, los anticuerpos actúan como tales, lo cual explica en parte la defensa más eficaz contra microorganismos a los cuales se ha adquirido inmunidad.

Wood y colaboradores mencionan que los macrófagos no fagocitan bacterias cuando se les suspende en una gota de suero sin opsoninas. Pueden hacerlo cuando se cambian las condiciones experimentales como introducir bridas de fibrina, papel filtro o fragmentos de bronquios o pulmón; entonces se observa que las bacterias son atrapadas entre la superficie y el macrófago que la fagocita, esto ha sido observado en tejidos celular subcutáneo y se le denomina fagocitosis de superficie.

Otros autores sostienen que el fenómeno no es mecánico sino químico, ya que la fagocitosis puede ocurrir aun en ausencia de opsoninas y este hecho es muy importante aunque no se haya determinado su importancia en los procesos infecciosos en el hombre, por lo tanto puede decirse que existen dos tipos generales de fagocitosis:

- 1.—La que requiere la presencia de macrófagos, opsonina, partícula y contacto entre estos elementos y la superficie.
- 2.—La que requiere un obstáculo físico o químico al desplazamiento de la partícula que favorezca la fagocitosis por parte de la célula.

Para examinar el proceso de incorporación del material al citoplasma de las células fagocitarias, conviene distinguir tres formas: absorción, pinocitosis y fagocitosis.

La absorción está representada por la penetración de partículas de pequeño tamaño a través de las caveolas intracelulares hasta el retículo endoplásmico, esto parece ser puramente pasivo y no requiere gasto de energía.

La pinocitosis es una absorción con la variante de tamaño molecular de las sustancias que penetran a la intimidad de las cisternas del retículo endoplásmico, son de tamaño mayor y por lo tanto requiere un reacomodamiento de las proteínas que constituyen las paredes de la estructura, lo que probablemente requiera un consumo de energía.

La fagocitosis está constituida por el transporte desde las cisternas del retículo endoplásmico a la intimidad del citoplasma requiriendo un consumo de energía; entonces se puede decir que ésta es el mecanismo por el cual una célula es capaz de ingerir moléculas o partículas del microambiente que la rodea hacia su citoplasma, este fenómeno se considera inespecífico, sin embargo su íntima relación con el sistema inmunitario le da cierta especificidad.

Una vez dentro del citoplasma el destino de la partícula ingerida va a depender de su naturaleza; pero existen cuatro posibilidades: la primera es que la célula digiera a la partícula, la segunda la elimine al exterior, la tercera desarrolla una simbiosis en la que no parece influir una sobre la otra, la cuarta es que la partícula destruye a las células y vuelve a tomar una posición intersticial en los tejidos.

Si la célula digiere a la partícula es debido a las enzimas intracitoplásmicas (ver cuadro enzimas).

ENZIMAS DE LOS FAGOCITOS

FOSFATA ACIDA	Arisulfatasa (A,B.)
RIBONUCLEASA ACIDA	Colagenasa.
CATEPSINA (B, C, D)	Elastasa.
B-GLUCORONIDASA	Lisozima.
B-GALACTOSIDASA	Enzimas quinino-proyecticas.
N-ACETIL-B-GLUCOSAMINIDASA	Fagocitina.
c-L FUCOSIDASA	Factor quimiotactico.
c-1-4-GLUCOSIDASA	Proteína catónica antibacteriana.
a-MANOSIDASA	Proteína catiónica inflamatoria.
N-ACETIL-GLUCOSAMINIDASA	Activador del plasminógeno.
N-ACETIL-GALACTOSAMINIDASA	Hemolisina.
HIALURONIDASA	Mucopolisacáridos.
FOSFOLIPASA	Glicoproteínas.
LIPASA ACIDA	

Estas enzimas se han encontrado en polimorfonucleares y macrófagos, desde luego no todas intervienen en la digestión de partículas ya que otros factores que intervienen en el resultado final de la digestión; entre las que han estudiado más a fondo están la lisozima y fagocitina, esta última es una enzima muy activa contra bacilos gram negativos intestinales. En el citoplasma del polimorfonuclear se encuentran las granulaciones que desaparecen durante la fagocitosis, por lo que se piensa que durante este proceso son liberados para que se efectúe su acción sobre las partículas fagocitadas.

Las granulaciones citoplasmáticas leucocitarias son los equivalentes a los lisosomas y contienen numerosas enzimas con pH ácido que participa en la desintegración de la partícula ingerida; sin embargo el mecanismo de la digestión intracelular es poco conocida aun cuando se observa que la bacteria fagocitada pierde sus cualidades tintoriales y en algunos casos su integridad estructural. Es posible que

la membrana que rodea a la bacteria constituyendo la vacuola fagocítica, se ponga en contacto con las granulaciones citoplasmáticas y éstas vacíen su contenido enzimático en la vacuola, también influye la autólisis de las bacterias mismas. La célula fagocitaria también puede reacomodar sus sistemas enzimáticos produciendo situaciones nuevas incompatibles con la supervivencia de la bacteria ingerida.

Cuando la partícula ingerida es eliminada, como ocurre en el estreptococos, se favorece la supervivencia de gérmenes patógenos.

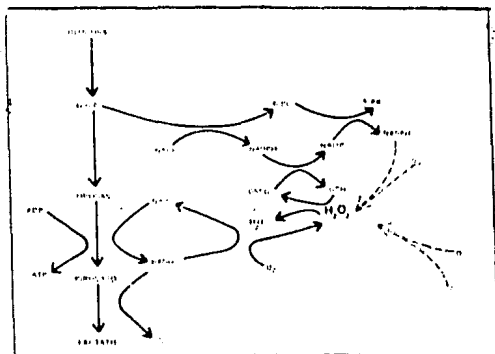
Es muy importante la simbiosis que se efectúe entre el macrófago y la partícula ingerida, adquiere implicaciones graves en el caso de enfermedades infecciosas, ya que la posición intracelular protege a la bacteria de la acción de otras células o de los factores humorales como: anticuerpos y de las sustancias terapéuticas introducidas al organismo como: antibióticos, el microorganismo no sólo está protegido sino que es transportado por la célula a cualquier lugar del organismo con lo cual se disemina la infección, esto puede ser observado en el caso de la tuberculosis y otras enfermedades.

La bacteria finalmente puede destruir al fagocito como ocurre con el bacilo de Koch, con lo cual el microorganismo vuelve a tomar una posición intersticial.

Hay otros factores que favorecen o inhiben la fagocitosis: los cambios de temperatura que tienen un efecto claro en ésta, que aumenta hasta un cien por ciento entre 38 y 40 °C. Si la temperatura se eleva más la fagocitosis disminuye mucho. Estudios hechos *in vitro* parecen ser confirmados *in vivo*, esto es interesante para comprender la importancia de la fiebre en la resistencia a las infecciones. La opsonización bacteriana es importante pero no puede ser exagerada si se toman en cuenta los factores capsulares que inhiben la fagocitosis, conocidos como agresinas o antifaginas que parecen ser diferentes para cada tipo de bacterias, por ejemplo para el estreptococo es el ácido hialurónico, en el Alfa estreptococo la proteína M, en el estafilococo es la leucocidina, en la *Pasteurella pestis* es la fracción I, etc. afortunadamente estos factores son altamente antigénicos, por lo tanto estimulan la formación de anticuerpos específicos que los inhiben, favoreciendo su ingestión por los macrófagos.

La fagocitosis tomando por ejemplo al polimorfonuclear se realiza en cuatro etapas que son: la migración dirigida o quimiotaxis, la opsonización, la ingestión y procesamiento intracelular, y la degradación de lo ingerido o digestión. Para esta digestión el leucocito posee varios sistemas: Producción de ácido, Lactoferrina, proteínas catiónicas, peróxido de hidrógeno, catalatasa y lisozima.

El más importante es el sistema de la mieloperoxidasa, enzima que cataliza la interacción del peróxido con un sustrato para formar yodo o cloro ambos elementos bactericidas.



Vía metabólica utilizada por leucocitos polimorfonucleares.

Este proceso tiene un papel importantísimo en la defensa del organismo de los agresores externos, bacterias, hongos, etc. por lo que la alteración en la cantidad y funciones de las células capaces de hacerla se traduce en el desarrollo de infecciones. El proceso de degradación o digestión se lleva a cabo por acción de enzimas proteolíticas contenidas dentro de los gránulos lisosómicos, si estas enzimas son liberadas al medio ambiente que rodea a la célula, la actividad enzimática puede ocasionar lesiones.

La ingestión de moléculas o partículas es un proceso activo y como tal requiere de energía que es obtenida por la degradación de ATP, el cual a su vez proviene de la degradación de glucosa por la vía de la glucólisis anaerobia. El leucocito inicia la fagocitosis evi-

denciando un aumento en el consumo de oxígeno en forma peróxido de hidrógeno, aumenta la utilización de la vía lateral de los fosfatos de pentosa como otro de los resultados de la glucolisis anaerobia y la generación de nicotin-adeninucleotido reducido (NADH) el cual utilizando al oxígeno como aceptor se oxida formando peróxido de hidrógeno (H_2O_2) el cual a su vez va a oxidar al glutatión reducido (GSH) e interviene a su vez como aceptor de hidrógeno del (NADAPH) el cual estimula al quedar oxidado, la vía colateral de los fosfatos de pentosa.

Si para oxidarse el (NADAPH) utiliza como aceptor final al oxígeno también será una fuente en la producción de peróxido, de la misma manera los aminoácidos pueden colaborar en dicha formación. El peróxido formado no interviene en los procesos de oxidación mencionados que dan lugar a la formación de agua que puede difundir el microambiente externo o pasar a las vacuolas digestivas donde reacciona con la mieloperoxidasa e inones de yodo con lo que se inicia la lesión del agente ingerido (bacterias, hongos, etc.) lo cual permite que ejerzan su efecto, el resto de enzimas lisosómicas, teniendo como resultado final la lisis y muerte bacteriana.

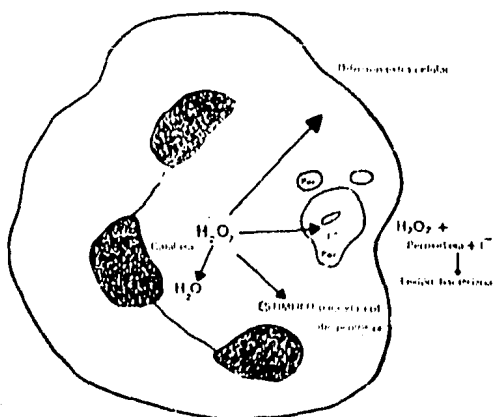


Figura 2.—Mecanismo de lisis bacteriana.

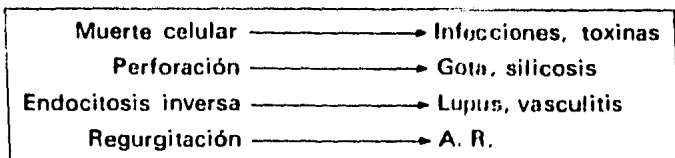
En la enfermedad granulomatosa crónica, se encuentra un defecto metabólico que es la falta de NAHP oxidasa, que hace no se produzca el peróxido de hidrógeno, como consecuencia de la falta del estímulo para la utilización de la vía colateral de los fosfatos de pentosas y falla el mecanismo que lesiona a las bacterias, con lo cual los leucocitos en pacientes con este trastorno son capaces de fagocitar a las bacterias pero tendrán dificultad para destruirlas, sobre todo si las bacterias son productoras de catalasa.

Otras alteraciones enzimáticas son la deficiencia de la glucosa o fosfato deshidrogenasa que interviene también en la inducción de la vía colateral de los fosfatos de pentosas, lo que hace que los pacientes que tienen estos defectos metabólicos tengan dificultades semejantes en la destrucción bacteriana a los que tienen la enfermedad granulomatosa crónica.

Existen también casos raros de pacientes deficientes en mieloperoxidasa lo que se traduce en defecto en la iodación y muerte bacteriana.

Las sulfas tienen un efecto inhibitor de la peroxidasa pero aun no se tienen datos de su correlación en la clínica.

Los pacientes con el síndrome de Chediak-Higashi el defecto en la fagocitosis conduce a una mayor susceptibilidad a infecciones, parece depender más que defectos enzimáticos a alteraciones en el proceso de desgranulación que es el que permite la salida de las proteínas lisosomales a la vacuola fagocítica.



Mecanismos de liberación de enzimas lisosomales.
y tipos de lesión tisular.

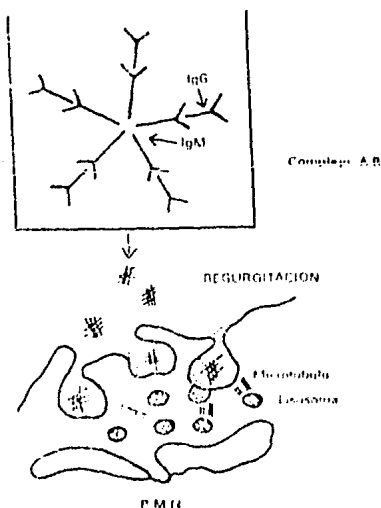
Estas enzimas lisosómicas pueden liberarse no hacia la vacuola sino que pasa al microambiente interno, actuando entonces como mediadores de procesos inflamatorios agudos o crónicos, entre estos pro-

cesos se pueden presentar: la muerte celular, perforaciones o soluciones de continuidad en la membrana de la vacuola fagocítica; un fenómeno inverso de la fagocitosis es la exocitosis o endocitosis inversa y regurgitación.

La muerte celular puede ocurrir en forma masiva en un sitio determinado como resultado de agresiones a las células por medio de agentes infecciosos, toxinas o experimentalmente con detergentes o ciclos de descongelación y congelación, etc.

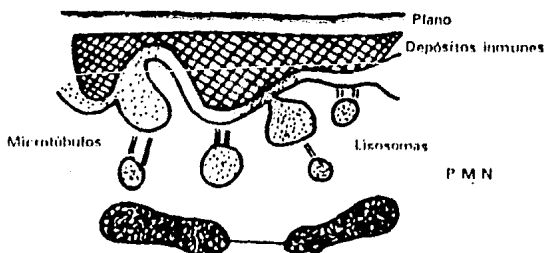
La perforación puede ocurrir por lesión mecánica de los cristales y el ejemplo clásico de esto lo tenemos en la gota en cuyo fenómeno intervienen cargas eléctricas que permiten un estrecho contacto entre la membrana y el cristal.

En la regurgitación ocurre la salida de enzimas al medio externo por medio de filtraciones en las vacuolas fagocíticas incompletamente cerradas, este fenómeno se muestra en la fagocitosis de un complejo antígeno-anticuerpo, en este caso la IgM-anti IgG, que ejemplificaría uno de los mecanismos de la lesión en la artritis reumatoide.



-- Mecanismo de regurgitación.

En el mecanismo de la exocitosis el polimorfonuclear libera enzimas lisosómicas, en una fagocitosis frustrada por encontrarse el elemento a ingerir adosado a un plano (endotelio o membrana basal) lo que causa la liberación de enzimas hacia el medio externo y no hacia la vacuola. Un ejemplo lo tenemos en un mecanismo terminal de la glomerulonefritis, vasculitis, etc.



Exocitosis (endocitosis inversa)

Los microtúbulos y microfilamentos juegan un papel importante en el fenómeno de liberación de enzimas lisosómicas, por lo que los agentes que intervengan modificando el comportamiento de éstos pueden modular en cierto modo la respuesta inflamatoria, entre éstos tenemos: el AMP cíclico y agentes que modifican la cantidad de éste en el medio celular (adeniciclasa, prostaglandinas, teofilina, etc.)

Las drogas que actúan sobre los microfilamentos como la cito-calacina B, aumentarían la liberación de las enzimas lisosómicas; sin embargo esta acción no puede atribuirse exclusivamente al efecto sobre los microfilamentos ya que ésta tiene otras funciones celulares.

La colchicina y vinblastina actúan sobre los microtúbulos y afectan en forma variable al proceso, pueden inhibir o aumentar la liberación de enzimas.

Estos datos sugieren que la fagocitosis requiere del gasto de energía derivada de la degradación de la glucosa y que además los cambios de tensión superficial en general involucran al proceso modificaciones fundamentales en el metabolismo celular.

BIOQUIMICA DE LA INFLAMACION

A ésta la hemos dividido en tres partes para su estudio:

- 1.—Significado biológico de los mediadores químicos.
- 2.—Enumeración de los mediadores y los sistemas a que pertenecen.
- 3.—Mecanismos moleculares de acción y su relación con otros mensajeros químicos en organismos multicelulares.

La biología molecular del proceso inflamatorio apenas se empieza a examinar, si bien los primeros intentos se hicieron hace unos treinta años cuando Valy Menkin describió la "leucotaxina, la necrosina, el factor estimulante de la leucopoyésis, así como otros componentes del exudado inflamatorio", todos con efectos fisiopatológicos bien definidos.

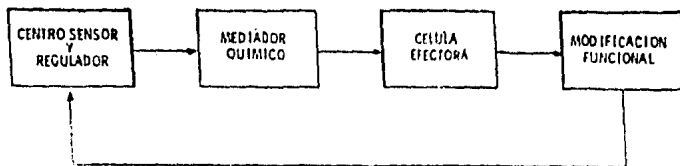
El postulado de Menkin era que el proceso inflamatorio es demasiado complejo para representar la suma anárquica de una serie de reacciones inconexas y sin control y dicho control estaba mediado por mensajes humorales y que la respuesta tisular provocada por el agente inflamatorio cualquiera que éste fuera íntegra a los distintos participantes a través de señales moleculares solubles y específicas. Esto condiciona que la respuesta básica sea siempre la misma: con los mismos actos fundamentales de vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, formación del exudado, destrucción tisular, neoformación de vasos sanguíneos, etc.; así mismo las sutiles diferencias producidas por la naturaleza del agente patógeno, la intensidad y duración de su acción y el tejido afectado. En la actualidad esto resulta impecable.

En el estudio de los mediadores químicos la iniciación, mantenimiento y terminación de muchos o todos los distintos fenómenos que integran el proceso inflamatorio depende de señales específicas, mensajes cifrados en moléculas solubles cuya presencia, concentración y vida representan la razón de ser y explican completamente la patogenia de los distintos fenómenos celulares y vasculares así como el mecanismo último de control.

Esto en parte es hipótesis todavía, los datos que la apoyan son numerosos pero casi ninguno está libre de controversia.

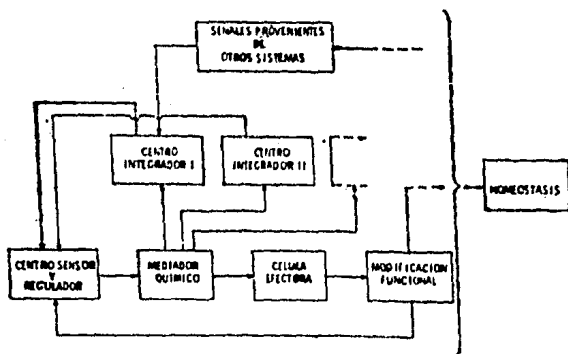
Hasta hace poco tiempo se limitaba a presentar una lista de sustancias aisladas de los tejidos inflamados que poseen la capacidad de reproducir uno o más fenómenos del complejo inflamatorio cuando se inyectan en los tejidos sanos; sin embargo existen observaciones sobre los sistemas responsables de la producción de los mediadores endógenos de la inflamación y hasta las posibles interrelaciones entre tales sistemas.

Antes de enumerar y describir los mediadores químicos de la respuesta inflamatoria se mencionará algo sobre los mecanismos de control. Un esquema simplificado de los componentes de un sistema biológico es el que representa integrados en una estructura asimétrica o vectorial, es decir con un flujo de información en un solo sentido pero con mecanismos de autorregulación, actuales o potenciales, a distintos niveles en función con el cambio efectuado.



En organismos multicelulares esto resulta muy complejo en vista de que las estructuras asimétricas relacionadas con un fenómeno reaccional específico no ocurre aislado sino en medio de muchísimas otras con las que no sólo coinciden sino que se integran formando redes de procesos interconectados cuya comprensión es imposible si no es com-

pleta, por esto antes de intentar manipular los mediadores químicos de la inflamación ya sea inhibiendo o favoreciendo sus efectos locales se debe conocer aunque sea en hipótesis de una manera aceptable sus interconexiones con otros niveles de organización, sobre todo más complejos.



Además de su gran heterogenicidad química y de la amplia variación en la naturaleza de sus efectos tisulares destacan dos hechos interesantes: los mediadores químicos conocidos son de dos orígenes: plasmático y tisular, que independientemente de sus funciones normales en el organismo desempeñan una acción específica en el proceso inflamatorio.

A todos los mediadores se les reconocen otras acciones fisiológicas: Los péptidos y aminas vasoactivas participan en la regulación del flujo circulatorio y de la permeabilidad vascular normal, el sistema de complemento y los productos linfocitarios son importantes en la vigilancia inmunológica, las enzimas lisosomales son indispensables en la digestión intracelular, parte del catabolismo de sustancias orgánicas insolubles, etc.

Una coincidencia afortunada es que el organismo cuente con las sustancias precisas y específicas en el sitio y en las concentraciones necesarias para transformar una serie de funciones inconexas en una secuencia rígida de fenómenos que en conjunto se conoce como proceso

inflamatorio y cuya consecuencias finales son facilitar la afluencia de los elementos somáticos que se oponen a la invasión y/o establecimiento de entidades extrañas al organismo. Los mediadores químicos han sido identificados y su relación con ciertos fenómenos específicos ha sido establecida para lo cual siguiendo el cuadro lo revisaremos en forma resumida.

MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

PLASMA

Sistema de las Kininas

bradikina

kalidina

Sistema de complemento

C_{3a}

C_{5a}

C₅₆₇ (complejo trimolecular)

C-kinina

Sistema de la coagulación

fibrinopéptidos

plasma

plaquetas

TEJIDOS

Aminas vasoactivas

histamina

serotonina

Lípidos ácidos

SRS-A

prostaglandinas

Componentes lisosomales

proteínas catiónicas

proteasas ácidas

proteasas neutras

Productos linfocitarios

FIM-factor de inhibición de la migración

factores quimiotácticos

linfotoxina

FB-factor blastogénico

Otros.

Así observamos que en los de origen plasmático hay tres sistemas principales: el de las kininas, el del complemento y el de la coagulación sanguínea.

K I N I N A S

Este sistema fue descubierto en forma accidental al observar que el plasma sanguíneo puesto en contacto con vidrio, con ciertas enzi-

mas proteolíticas o bien por simple dilución con suero fisiológico generaba sustancias que aumentaban la permeabilidad vascular.

En la actualidad se sabe que las kininas son polipéptidos naturales que actúan como hormonas tisulares: sobre la musculatura lisa, las terminaciones nerviosas sensitivas al dolor o algorreceptores y a los vasos sanguíneos; éstas son liberadas como precursores plasmáticos inactivos llamados kininógenos.

El sistema es activado por el factor de Hageman o factor XII de coagulación, el cual a su vez es activado por dos mecanismos diferentes:

- 1.—Por contacto del plasma con diferentes materiales como: kaolin, vidrio, cristales de urato de sodio, colágena, membranas basales, etc.
- 2.—Por interacción entre tripsina, kalikreina, plasmina o el factor XI de coagulación. Los complejos antígeno-anticuerpos no activan al factor de Hageman.

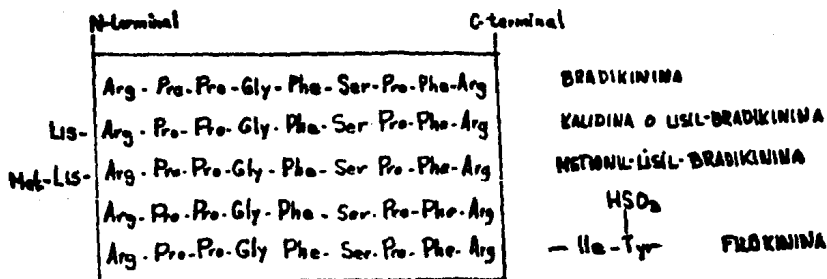
El Factor de Hageman activado tiene tres acciones:

- 1.—Inicia el proceso de coagulación sanguínea (por activación del factor XI).
- 2.—Desencadena el sistema fibrinolítico (transforma el fibrinógeno en plasmina con ayuda de un cofactor).
- 3.—Activa la prekalikreina y la transforma en kalikreina, una kinigenosa que degrada el kininógeno y forma kinina (bradikinina).

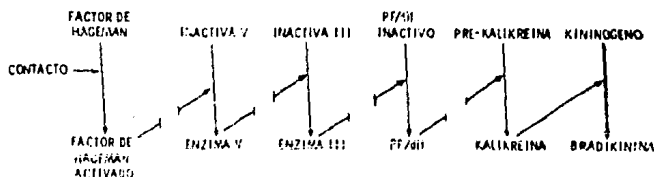
El que más interesa es el tercero ya que produce kininas. Las cuales pueden ser activadas por intervención de la plasmina y el factor C₁ activado del complemento y productos de degradación de la fibrina.

Cuando el sistema se activa a través del factor de Hageman se produce la bradikinina, en cambio las kalikreinas tisulares (que se encuentran en secreciones como saliva, orina, jugo pancreático), hidrolizan los kininógenos para producir un decapeptido, la kilidina que a su vez se convierte en bradikinina por acción de una peptidasa plasmática.

Hay varios tipos de kininas:



También se han descrito tres variedades de kininógenos, todos producidos por el hígado: la activación de la prekalikreína por el factor de Hageman es a través de una serie de pasos, de los que se conocen sólo tres.



El sistema de las kininas está regulado por tres mecanismos:

- 1.—Antagonista de la acción de la kalikreína, presentes tanto en el plasma como en los tejidos.
- 2.—Inhibidor de la C₁ esterasa, que también inhibe, al factor de Hageman activado y a las proteasas kalikreína y plasmina.
- 3.—Las kininasas, peptidasas plasmáticas que hidrolizan rápidamente a las kininas, cuya vida media es de sólo 15 seg.

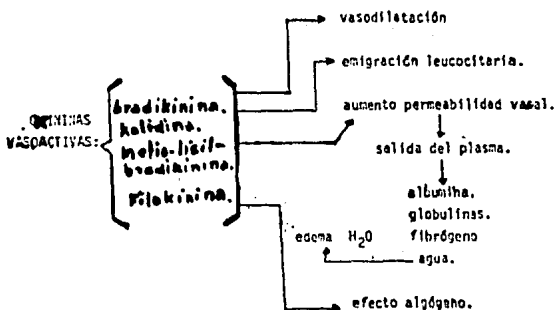
Las acciones principales de las kininas son:

- 1.—Contracción lenta de algunos tipos de músculo liso *in vitro*.

2.—Dilatación del lecho vascular sistémico in vivo.

3.—Dolor cuando se inyecta en la base de una ampolla.

4.—Aumento en la permeabilidad vascular local cuando se inyecta o pone en contacto con los tejidos. Este último efecto se debe a la concentración de las células endoteliales, que se separan una de otras creando poros que permiten el paso de macromoléculas y elementos celulares.



SISTEMA DE COMPLEMENTO

Da origen a varios mediadores químicos de la inflamación, es un factor citolítico presente en el suero constituido por una cadena de nueve enzimas. Recientemente ha sido demostrado que C_1 es un complejo macromolecular constituido por tres elementos denominados C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} ; se piensa que el sistema de complemento en el hombre está constituido por once componentes numerados en forma progresiva y son derivados de globulinas alfa, beta, delta, que actúan en secuencia de una sobre otra.

Antes se pensaba que la activación del sistema sólo era posible

cuando se incubaba suero con complejo antígeno-anticuerpo; hoy se sabe que también puede activarse a través de mecanismos no inmunitarios; en efecto se ha indicado una vía alternativa de activación del complemento mediante el llamado "sistema activador del C_3 " el cual a su vez, puede ser activado por endotoxinas o proteínas modificadas (producidas en el foco inflamatorio).

1.—Inyectado intravenosamente a cobayos produce una reacción grave semejante a choque anafiláctico (Friedberger, 1910), atribuido a la formación de una anafilotoxina.

2.—Induce la contracción del músculo liso *in vitro*.

3.—Si se inyecta en la piel produce un aumento en la permeabilidad vascular local.

4.—Tiene un efecto quimiotáctico sobre leucocitos polimorfonucleares *in vitro* (en cámara de Boyden).

Estas propiedades se deben a sustancias generadas como productos colaterales que la activación de la fracción C_1 lleva a la activación del C_3 y C_5 , ya sea por activación clásica o vía alterna, estos productos colaterales son:

1.— C_{3a} , fragmentos de bajo peso molecular derivados de la activación secuencial (clásica o alterna) del complemento o por hidrólisis de C_3 por plasmina, tripsina, proteasas bacterianas u otras enzimas presentes en tejidos o en lisosomas de leucocitos polimorfos.

2.— C_{5a} , también fragmento de bajo peso que se forma por los mismos factores mencionados para el C_3 .

3.—Un complejo trimolecular C_{567} de alto peso molecular que se produce por activación del complemento (clásica o alterna).

4.—Posiblemente una C-kinina que parece derivada de C_2 y se obtiene en pacientes con edema angioneurótico hereditario.

EFECTOS INFLAMATORIO DEL COMPLEMENTO

1. Aumento en la permeabilidad vascular (anafilotoxina)

C_{3a}

C_{5a}

2. Acción quimiotáctica positiva para leucocitos y monucleares.

C_3

C_5

Complejo trimolecular C_5 , C_6 , C_7 . (C_{567}).

3. Movilización de leucocitos.

C_7 .

Estos mediadores de la inflamación tienen dos efectos principales:

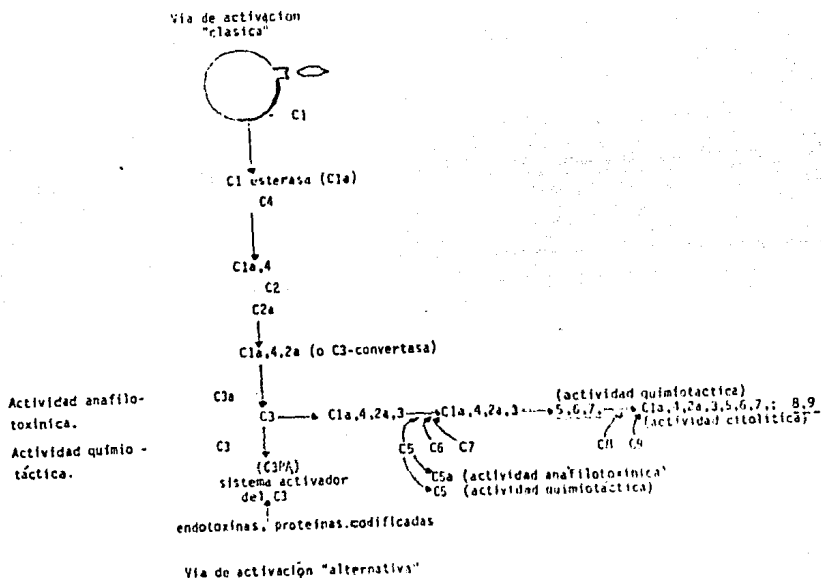
1.—Aumento en la permeabilidad vascular debida a dos mecanismos distintos, uno a través de la liberación de histamina, y otro directo, induciendo la contracción de las células endoteliales. Tanto C_{3a} como C_{5a} es 1000 veces más activo que C_{2a} .

2.—Acción quimiotáctica positiva sobre polimorfonucleares atribuido a C_{567} , esto aún sujeto a controversia, también se ejerce quimiotactismo positivo sobre leucocitos eosinófilos y monocitos, este efecto depende probablemente de C_5 o algún fragmento de esta proteína.

Aún no se ha aclarado si los fragmentos de C_{3a} y C_{5a} con efecto sobre la permeabilidad vascular, son los mismos con acción quimiotáctica sobre los diferentes tipos celulares, o si se trata de entidades separadas; se ha postulado que las propiedades quimiotácticas y vasoactivas están en el mismo fragmento pero en diferentes regiones de la molécula.

El sistema del complemento tiene gran influencia en el proceso inflamatorio, además de los factores directamente derivados de éste, indirectamente activa otros mediadores, como el del sistema de las kininas, las cuales pueden producirse como consecuencia de la activación de la primera fracción del complemento (C_1 esterasa) y las prostaglandinas, que potencialmente pueden formarse con la actividad complementaria. Podemos concluir diciendo que el complemento es un sistema generador de intermediarios de la respuesta inflamatoria y que desempeña un papel importante en todas las fases del proceso.

ACTIVACION DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO



SISTEMA DE COAGULACION

Las relaciones entre el desarrollo del proceso inflamatorio y los factores de la coagulación, aun no se han aclarado completamente; sin embargo se han podido establecer interesantes correlaciones, entre los factores que tienen importancia en la dinámica de la respuesta inflamatoria, está la fibrina y sus productos de degradación, la plasmina, el factor XII de Hageman y las plaquetas.

LA FIBRINA Y SUS PRODUCTOS

plasmática, su presencia indica que se ha verificado la cadena de reactivación del fibrinógeno que sale de los vasos junto con otras proteínas

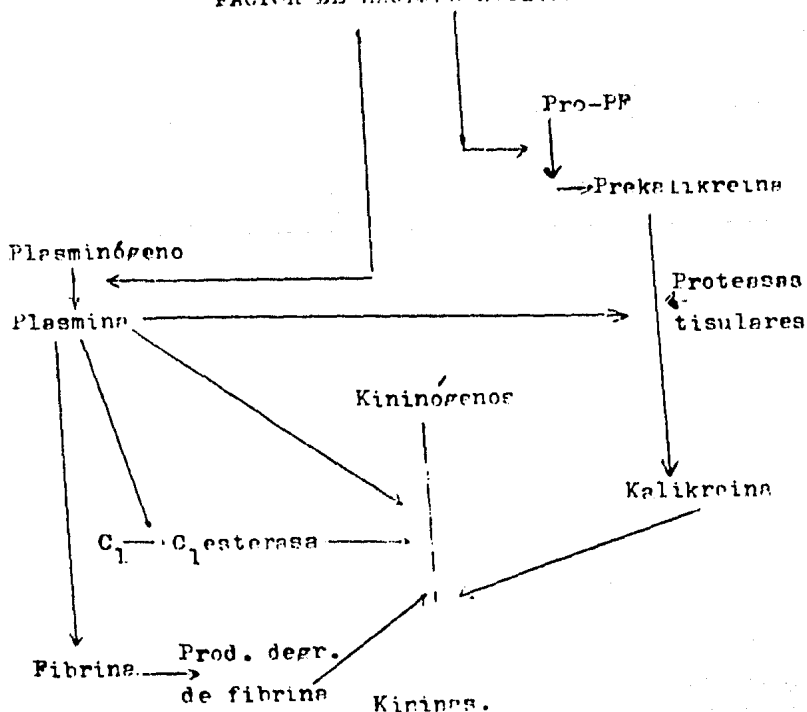
La fibrina es un elemento característico del foco inflamatorio y ciones del sistema de coagulación, a partir del factor de Hageman, como de la tromboplastina tisular.

Se ha postulado que algunos de los productos de degradación del complejo fibrinógeno-fibrina son capaces de aumentar la permeabilidad vascular y ejercer acción quimiotáctica positiva sobre leucocitos neutrófilos, estos productos de degradación promueven la activación del sistema de las kininas.

FACTORES DE HAGEMAN

La interacción entre los sistemas que dependen del factor de Hageman, que llevan a la coagulación, formación de kininas, fibrinolisis y el complemento, es de tal complejidad que ha sido descrito por Ratnoff como la "red enmarañada". Tal interacción se efectúa a través del plasminógeno y su conversión en plasmina.

FACTOR DE HAGEMAN ACTIVADO.



PLASMINA

La plasmina, es una enzima proteolítica generada del plasminógeno por el factor de Hageman activado, así como por otros mecanismos; tiene varias acciones:

- 1.—Digestión de la fibrina y el fibrinógeno.
- 2.—Activación del factor de Hageman (especialmente del sistema de las kininas, directamente o a través de la transformación de la prekalikreina en kalikreina).
- 3.—Activación de C₁ esterasa, en la activación clásica del complemento.
- 4.—Hidrólisis de C₃, de los que resultan los fragmentos vaso-activo y quimiotáctico de C₃.

PLAQUETAS

En los últimos años se ha despertado un gran interés por el estudio de la participación de las plaquetas en el proceso inflamatorio.

Después de la agregación plaquetaria, se liberan numerosas sustancias de importancia en el desarrollo de la reacción inflamatoria, entre las que tenemos: la histamina, serotonina y las prostaglandinas.

En la inducción del proceso de agregación y lisis plaquetaria, desempeña un papel importante: la trombina, colágena, péptidos derivados de la colágena por acción de la colagenasa, el ADP, las bacterias y los complejos antígeno-anticuerpo.

Examen de los mediadores químicos derivados de los tejidos; aminas vasoactivas entre las que tenemos la histamina y serotonina.

HISTAMINA

Es una amina muy difundida en el organismo, se sintetiza partiendo del aminoácido histidina por acción de la enzima histidin Descarboxilasa.

LESION DE LA PARED VASCULAR.

Exposición de fibras
colágenas

Liberación de tromboplasti
na tisular

quimiotáxis
+ perm. vascular

XII

kininas

XI

IX

VII

Ca⁺⁺

VIII

Ca⁺⁺

plaquetas:
adhesión
secreción
liberación

histamina
serotonina
prostaglandinas

factor pla-
quetario 3

X

V

protrombina

trombina

XIII

fibrinógeno

fibrina

quimiotáxis

ELASMOGELO

ELASMINA

FIBRINOLISIS

quimiotáxis
+ perm. vas-
cular

activador

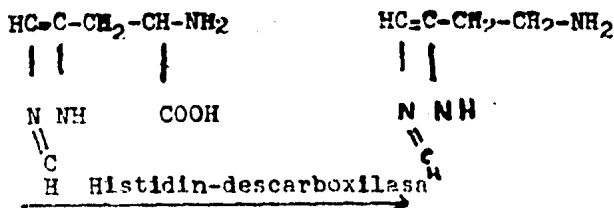
complemento

kininas

XII

proactivador

kininas

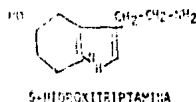
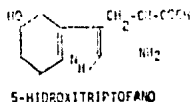
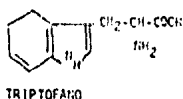


La histamina se halla distribuida en la mayor parte de los tejidos y de los fluidos corporales, especialmente en la células cebadas, en los polimorfonucleares basófilos y en las plaquetas.

SEROTONINA

La serotonina o 5-hidroxitriptamina también está muy difundida en el organismo, sobre todo a nivel de tracto intestinal (en células cromafines); en la circulación (en las plaquetas), en sistema nervioso central (sobre todo en la zona hipotalámica). A diferencia de lo que ocurre en ratas y ratones, las células cebadas no poseen cantidades significativas de serotonina.

La 5-HT, se sintetiza a partir del triptófano.



Tanto la histamina como la serotonina son agentes bien conocidos que actúan aumentando la permeabilidad vascular durante la inflamación aguda; ninguna de las dos posee actividad quimiotáctica.

La liberación de aminas vasoactivas por las células cebadas puede deberse a trauma, radiación, calor o por efecto de ciertas sustancias químicas (toxinas, venenos de serpientes, tripsina, detergentes, alquil-aminas, dextrano compuesto 40/80 y una proteína citónica lisosomal de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos), también por

mecanismo inmunológico como el contacto de células sensibilizadas con anticuerpos homocitotrópicos con antígeno, o bien la exposición de fragmentos de C_{3a} y C_{5a} .

La liberación de la histamina por los leucocitos, depende de la reacción antígeno anticuerpo por la IgE localizada en la superficie de los leucocitos polimorfonucleares basófilos, esta reacción produce un factor activador de las plaquetas que a su vez induce la liberación de histamina y serotonina por parte de éstas.

LIPIDOS ACIDOS

Los lípidos ácidos derivados de los tejidos que participan como mediadores de la inflamación son: la SRS-A, o sustancias de reacción lenta en la anafilaxia, y las prostaglandinas.

La SRS-A se libera de células, o bien, puede recuperarse de miembros perfundidos con el dextrano 40/80: el efecto es aumento de la permeabilidad vascular, su acción sobre músculo liso de los bronquios es muy importante en sujetos asmáticos.

PROSTAGLANDINAS

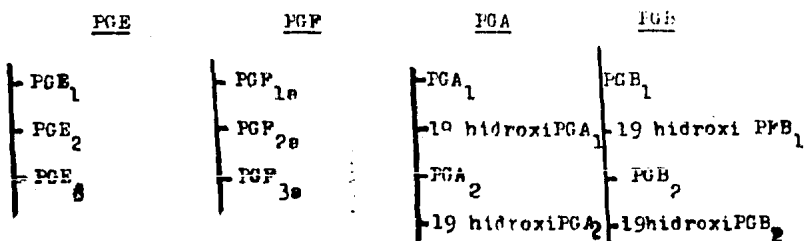
En los últimos años las prostaglandinas han despertado un notable interés por sus múltiples efectos fisiológicos y farmacológicos en los diferentes tejidos y órganos, estos efectos reales o potenciales son tantos que parecen increíbles, se han realizado muchos estudios, por lo tanto los conocimientos relativos a las prostaglandinas, se han ido ampliando y profundizando enormemente.

Las prostaglandinas (PG) son hidroxiácidos insaturados cíclicos con 20 átomos de carbono reductible a la estructura del ácido prosta-noico, se sintetizan a partir de ácidos grasos poli-insaturados.

Fórmula estructural de las prostaglandinas.



Se encuentran en todos los tejidos, según los diversos substituyentes que se encuentran en el anillo ciclopentánico; se distinguen cuatro grupos:



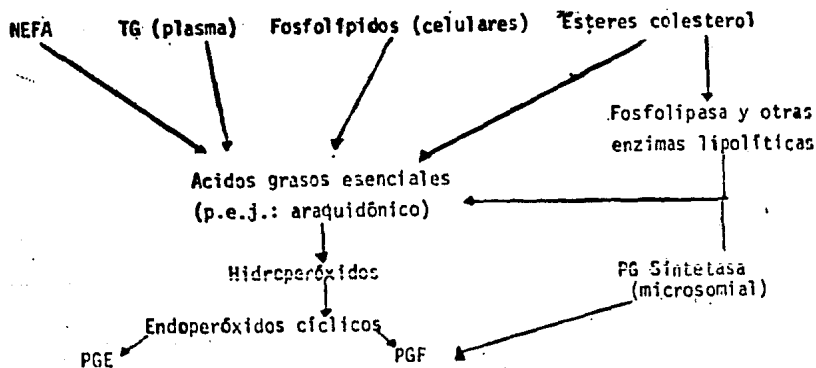
En relación con el proceso inflamatorio las que más interesan son la PGE y las PGF.

A diferencia de otros mediadores, las PG no se encuentran en depósitos celulares o tisulares en forma inactiva, sino que después de estimulaciones ya sean éstas mecánicas, físicas, químicas o patológicas, se sintetizan inmediatamente a partir de ácidos grasos esenciales; como el ácido araquidónico, linoleico y otros.

Son llamados esenciales porque su ausencia provoca una serie de trastornos biológicos entre los que destacan la esterilidad masculina y femenina.

Por intervención de la fosfolipasa A y de otras enzimas los fosfolípidos celulares, los ésteres del colesterol, los triglicéridos plasmáticos y los NEFA, se degradan produciendo ácidos grasos esenciales. Estos últimos bajo la acción de un sistema multienzimático (prostaglandinosintetasa), se transforman en endoperóxidos y luego en PGE y PGF.

La fosfolipasa A, parece ser el factor principal de regulación en la biosíntesis de las prostaglandinas, su eficiencia sólo se ve limitada por la cantidad de sustrato disponible. Durante el proceso inflamatorio, la fuente de fosfolipasa A se encuentra en los lisosomas leucocitarios, por lo tanto, la liberación de éstas durante la fagocitosis, es determinante para la síntesis de prostaglandinas, otra fuente se encuentra en las plaquetas.



Es importante hacer notar que la sintetasa (o por lo menos una de sus fracciones protéicas) se presenta con características diferentes en los diversos tejidos; es decir que para el sistema prostaglandino-sintetasa existe una serie de isoenzimas localizadas en los diversos tejidos que catalizan, las mismas reacciones, pero con propiedades inológicas, electroforéticas y químicas diferentes.

Aunque desde el punto de vista químico difieren poco entre sí, influyen de manera distinta y a veces antagonica sobre la actividad de numerosos órganos y aparatos.

ACTIVIDAD DE LAS PGE Y LAS PGF EN LA INFLAMACION

La participación de las PG en el proceso inflamatorio resulta importante, ya que si bien la histamina desempeña un papel inicial y transitorio, al que la actividad igualmente transitoria de las kininas, las prostaglandinas participan en las fases finales del proceso, determinando su evolución.

Se ha dicho que la presencia de prostaglandinas en el área lesionada, está condicionada por los leucocitos que por quimiotaxis son atraídos al foco inflamatorio. En realidad, durante la fagocitosis se libera el contenido lisosómico y con él, la fosfolipasa A necesaria para la síntesis de prostaglandinas.

Otra fuente de prostaglandinas, está dada por las plaquetas que en la fase de agregación liberan numerosos mediadores del proceso inflamatorio, entre los cuales están las mismas prostaglandinas.

Se sugiere que en la génesis de prostaglandinas está relacionado también el sistema de complemento.

Las prostaglandinas tipo E y F están implicadas en la dinámica del proceso inflamatorio y actúan de manera antagónica, las PGE tienen las siguientes acciones:

1.—Actividad quimiotáctica (PGE₁).

2.—Aumento de la permeabilidad (PGE₁ y PGE₂), este efecto puede ser directo por acción sobre las células endoteliales, e indirecto por inducción de la liberación de histamina.

3.—Acción sensibilizante de los alorreceptores (PEG, y PGE₂) ya que el efecto alógeno de las kininas es potencializado por las PGE, con la consiguiente hiperalgesia. (Las PGF_{2a}, en cambio ejercen una actividad antiinflamatoria que se opone al aumento de la permeabilidad vascular y a la liberación de histamina.

Estudios recientes demostraron que las relaciones entre PGF_{2a}, se modifican profundamente durante el proceso inflamatorio, más que los niveles absolutos de prostaglandinas, sería interesante el valor de la relación PGE/PGF_{2a}.

Teniendo PGE₁ poder quimiotáctico, a diferencia de PGE₂, la relación PGE/PGF_{2a}, desarrollaría una actividad de regulación leucocitaria, por lo tanto el proceso inflamatorio estaría caracterizado por una disminución de la producción de PGF en favor de PGE.

Tomando en cuenta la complejidad de su acción, dicho compuesto, más que mediadores con actividad transitoria como la histamina y kininas, hoy se presentan como factores de regulación del proceso inflamatorio.

Se ha demostrado que la PGE₂ y la PGF_{2a}, pueden reducir los niveles intracelulares de AMP cíclico en las plaquetas y en los fagocitos, en cambio PGE₁ aumenta dichos niveles, más adelante se discutirá el significado de estas acciones.

SISTEMA ENZIMATICO LISOSOMAL

Los lisosomas son gránulos citoplásmicos con diámetro de 0.2 a

0.4 M que contienen enzimas capaces de degradar numerosos substratos biológicos.

Por lo tanto estos gránulos junto con otras estructuras vacuolares, forman el sistema digestivo intracelular que degrada sustancias exógenas y endógenas. Se encuentran en todas las células, (sobre todo en polimorfonucleares y macrófagos) cuando se inicia la actividad digestiva, los lisosomas descargan su contenido en las vacuolas fagocíticas, llamadas genéricamente fagosomas.

La actividad enzimática de los lisosomas es potencial, ya que éstas se encuentran contenidas en los gránulos y se hallan separadas del citoplasma celular por una membrana. (Membrana lisosomal).

Las enzimas lisosomales se liberan de las células en dos tipos de circunstancias:

1.—En la muerte celular, debida a agentes que dañan la membrana externa o bien que alteran la permeabilidad de la membrana lisosomal, como:

A.—La irradiación ultravioleta, ciclos de congelación y descongelación.

B.—Uratos y otras sustancias microcristalinas, gránulos de almidón, zymosan y latex.

C.—Productos de reacciones inmunitarias.

2.—En la fagocitosis, en donde se identifican enzimas lisosomales en el medio sin que aparezcan otras enzimas citoplasmáticas, esto puede ser observado en la endocitosis inversa o fagocitosis frustrada, como los leucocitos se encuentran adheridos a las membranas basales, y en experimentos in vitro donde los leucocitos se aplanan contra membranas de miliporos revestidas con gamaglobulina agregada o complejos inmunes, liberando al medio sus enzimas lisosomales.

Entre las enzimas lisosomales identificadas hasta hoy se encuentran: proteasa, peptidasa, nucleasa, fosfatasa, enzimas que degradan o hidolizan glucoproteínas, glucolípidos, glucosaminoglicanos; aunque el contenido enzimático lisosomal varía según el tipo de células del que proceden, algunas enzimas como, la fosfatasa ácida, la ribonu-

cleasa ácida, la B-glucoronidasa, la colagenasa y la catepsina se han encontrado en numerosos tipos de células.

Inclusive se han encontrado otros componentes como: fosfolípidos, nucleotidos, glucolípidos, mucolisacáridos, etc.

Se puede decir que las más conocidas se refieren a leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y los componentes lisosomales que son mediadores de algunos efectos inflamatorios son proteínas catiónicas, proteasas neutras y proteasas ácidas.

Entre las proteínas catiónicas hay varias que producen aumento en la permeabilidad vascular en forma directa o a través de la liberación de histamina. Un factor quimiotáctico para macrófagos obtenido de polimorfonucleares es posiblemente una proteína catiónica.

Las proteasas ácidas tienen como efecto principal la digestión intracelular el material fagocitado; y la degradación de sustratos como membrana basal y otras proteínas a pH ácido, entre 3.5 y 5.0. Este efecto se ha demostrado in vitro, pero mientras el pH en los sitios de aposición entre neutrófilos y membranas basales no se conozca, no será posible valorar su importancia en la enfermedad.

Recientemente se ha observado que los extractos de muchos tipos diferentes de células (neutrófilos, macrófagos, linfocitos, hepatocitos y hasta células neoplásicas) son capaces de generar kininas vasoactivas a partir de una proteína plasmática aun no determinada. A estas kininas se les han denominado "leukokininas" y la proteína plasmática de donde derivan "leukokininogenos". Las diferencias principales entre el sistema generador de bradikinina y este sistema son:

1.—La kalikreina actúa en pH neutro y es inhibida por antagonistas de la kalikreina en plasma y tejidos, mientras la leukokininogenasa actúa a pH ácido y no es inhibida por antagonistas de la kalikreina.

2.—La bradikinina es nonapéptido mientras que las leukokininas son mayores, entre 21 a 25 aminoácidos.

La proteasas neutras tienen mayor interés en la inflamación porque pueden ser responsables de daño tisular en procesos como el fenómeno de Arthus, varios tipos de artritis, la arteritis en la enferme-

dad del suero, etc. Estas proteasas son capaces de degradar colágena, elastina, membrana basal glomerular y fibrina, ya se ha mencionado que liberan factores quimiotácticos a partir de C₃. Las proteasas neutras son inhibidas por la Alfa antitripsina (la colagenasa es inhibida por la Alfa macroglobulina), lo que puede representar uno de los mecanismos de control de daño tisular.

FACTORES LINFOCITARIOS

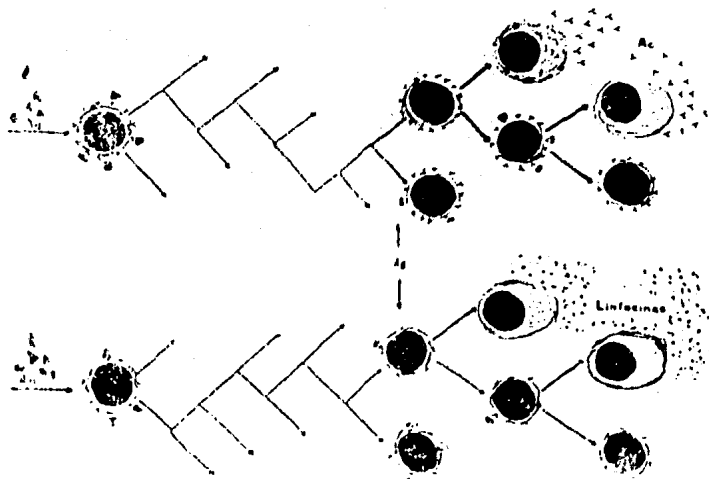
Uno de los mayores avances en el conocimiento de los mecanismos de la inflamación, ha sido el de la participación que en éstos tiene la respuesta inmune de tipo celular, ya que si bien la reacción de hipersensibilidad era conocida desde antes, en 1925 Zinsser hace la separación entre hipersensibilidad inmediata transferible con suero, y la hipersensibilidad tardía no transferible con éste.

El estudio de los anticuerpos avanzó con rapidez, en tanto que el estudio de la hipersensibilidad tardía fue lento y difícil, por la falta de métodos para el estudio del fenómeno *in vitro*.

En la actualidad se tiene una idea general acerca de la dinámica de los aspectos celulares de la respuesta inmune y sus mecanismos efectores.

Sin duda el descubrimiento más importante ha sido el de la existencia de dos tipos de linfocitos, de aspecto idéntico, cada uno responsable de un tipo diferente de respuesta inmune, se les ha dado el nombre de T y B, porque al estudiarlo en aves, se encontró que el llamado T adquiere su inmunocompetencia en el timo, y el B lo adquiere en la Bursa de Fabricio. Los linfocitos T son los responsables de la respuesta de tipo celular y los B de la respuesta humoral.

Cuando penetra un antígeno a un organismo inmunocompetente, puede activar uno o los dos sistemas, dependiendo de la presencia de células receptoras para ese antígeno.

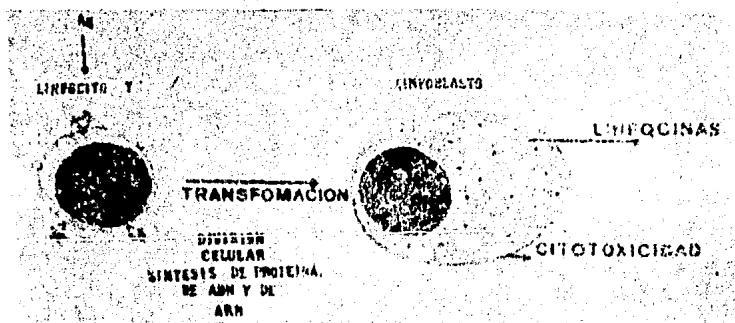


La célula activada por el antígeno sufre una serie de divisiones, en las cuales las células hijas no difieren de la primera. Esta fase puede pasar desapercibida, pues las células producen muy reducidas cantidades de receptores. Al final de esta fase hay un número elevado de células capaces de reaccionar con el antígeno que inició el proceso, sin haber diferencia entre la respuesta humoral y la celular. Ahora, una nueva estimulación con el antígeno ya sea que persista.

Si la respuesta es humoral, hay formación de células plasmáticas, las cuales producen grandes cantidades de anticuerpos con la especificidad que tenía el receptor original.

Si se trata de una respuesta de tipo celular, la segunda estimulación del antígeno, genera mediante transformación células afectoras equivalentes a las plasmáticas, que no producen anticuerpos, sino otro tipo de moléculas.

La transformación consiste, en la división del linfocito estimulado, con gran actividad en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas; la modificación morfológica de algunos de éstos a células de mayor tamaño llamados "linfoblastos". Y la producción de una serie de factores a los que han llamado genéricamente "linfocinas".



Las linfocinas, son las moléculas producidas por los linfocitos en una respuesta de inmunidad celular, e interesan por ser causantes del cuadro inflamatorio que se conserva en una respuesta de hipersensibilidad tardía.

LINFOCINA:	CELULA SOBRE LA CUAL ACTUA:	EFECTO SOBRE LA CELULA DE ALTO:
FACTORES QUIMIOFACTIVOS (CF)	MACROFAGOS P.M.N.	ADAPACION HACIA LA CELULA PRODUCTORA
FACTOR DE INHIBICION DE LA MIGRACION (IAM) (FAM) (FRP)	MACROFAGOS P.M.N.	INMOVILIZACION ACTIVACION METABOLICA
FACTOR REGENERADOR FACTOR MITOGENICO (F.R., F.M)	LINFOCITOS NO INMUNES	INDUCCION DE DIVISION CELULAR P. INCORPORACION A LA RESPUESTA
LINFOTONINA	VARIOS TIPOS DE CELULAS	INHIBICION DEL METABOLISMO, MUERTE
INTERFERON	CUALQUIER TIPO DE CELULA	INHIBICION DE LA REPLICACION VIRAL

Hay grandes dificultades para el estudio de estas moléculas dado que se producen en cantidades pequeñas, tanto que ninguna ha podido ser purificada, ni se conoce con detalle sus características fisicoquímicas. Esta baja concentración explica el fracaso de los intentos de transferencia con suero o productos celulares: nunca se alcanza la concentración adecuada. También hay dificultad para el estudio in vivo, ya que no pueden localizarse en la lesión inflamatoria.

Casi todo lo que se sabe de las linfocinas, es por actividad *in vitro*, con la ayuda de algunos datos experimentales es posible extrapolar hacia su papel en el cuadro inflamatorio el cual puede ser el siguiente. La primera inmunización genera una amplia población de células capaces de reconocer al antígeno, las cuales se distribuyen por todo el organismo. Al inyectar una pequeña dosis del antígeno en piel, se estimulan las pocas células sensibilizadas que se encuentran en la región, dando lugar al proceso de transformación, con los cambios metabólicos y morfológicos que ésta trae consigo.

Las linfocinas que se producen son:

1.—FQ, atracción de células fagocíticas por los factores quimiotácticos, de los que se han descrito dos: una que actúa sobre macrófagos y otro que lo hace sobre polimorfonucleares.

2.—FIM—FAM—FRP. Retención de estas células fagocíticas en el sitio de activación, por el factor de inhibición de la migración. Este factor aumenta la fagocitosis y por lo tanto el metabolismo de los fagocitos.

3.—FB, FM. Los factores blastogénicos y mitogénicos producidos como resultado de la estimulación específica de una célula por el antígeno, que activan otros linfocitos no específicos ampliando así la reacción.

4.—LT. Producción de linfotoxinas, que resulta en lisis de las células presentes en la zona de reacción.

5.—Alguno o algunos de los factores producidos causan cambios en la permeabilidad vascular, los cuales aunque ligeros, permiten el paso de líquidos y células al tejido.

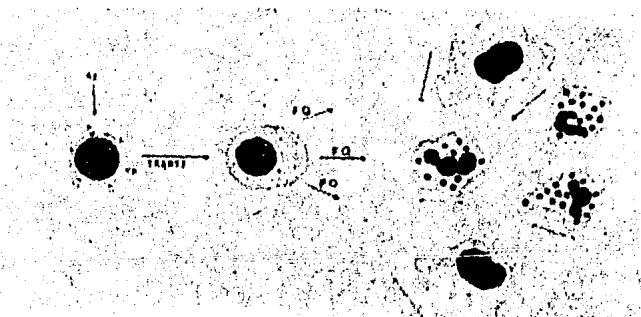
Entre los pocos datos comprobados *in vivo*, se encuentra el hecho de que si se inyecta FIM en la piel de un animal normal, se produce una reacción idéntica a la que produciría el antígeno en un animal sensibilizado.

En conclusión se dice que el concepto formulado por Metchnikoff en 1880, sobre la importancia de la fagocitosis como mecanismo de defensa, ha sido plenamente confirmado por los conocimientos actuales. La respuesta inmune funciona principalmente como un siste-

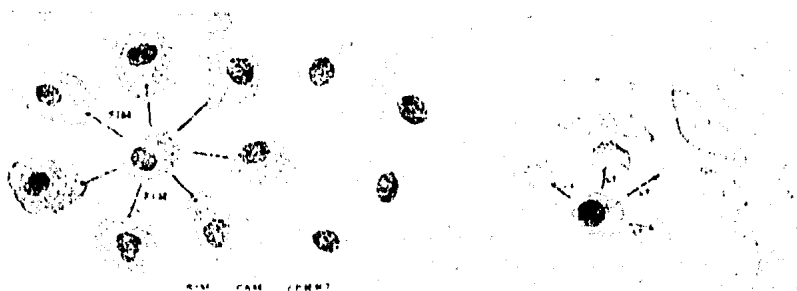
ma que aumenta la eficiencia de la fagocitosis modificando el tipo de células y la actividad de éstas en la zona de inflamación.

Así se tiene que la fagocitosis inespecífica aumenta considerablemente mediante la opsonización debida a anticuerpos y a C₃, por otra parte la activación de los fagocitos por linfocinas resulta en una eliminación mejor y más rápida de agentes patógenos, sean exógenos como bacterias, virus, etc. o endógenos, como células parasitadas o neoplásicas.

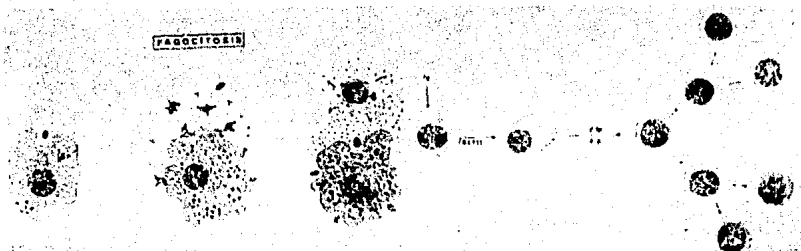
Recientemente se ha demostrado que no sólo los linfocitos son capaces de producir factores humorales con diversos efectos sobre otras células, ya que también los macrófagos lo hacen, se han identificado dos factores de estos: inhibidor y estimulador, derivado de macrófagos peritoneales.



Factor quimiotáctico



Liberación del factor inhibidor de la migración



Factor Mitogénico o Blastogénico

Respecto a los mecanismos moleculares de acción de los mediadores y su relación con otros mensajeros, el AMP participa en muchas de las funciones tisulares y algunos de los mediadores actúan en las células a través de este nucleótido. Observaciones recientes sugieren que los agentes que liberan mediadores químicos de la inflamación como histamina, enzimas lisomales, prostaglandinas (PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$) actúan estimulando la síntesis de AMP cíclico.

El AMP cíclico desempeña un papel importante en la respuesta inflamatoria, ya que un aumento de éste en los leucocitos, reduce la migración y la movilidad impidiendo la liberación de enzimas lisomales y leucocitarias, en las plaquetas el AMP deprime la agregación y liberación de histamina por los mastocitos.

Se puede decir que el AMP cíclico disminuye la magnitud de la producción de mediadores, con lo que limita un proceso más intenso. Con esto se da por terminada la revisión de los mediadores químicos de la inflamación, los cuales son numerosos y la interrelación entre los diferentes sistemas es tal, que, estrictamente hablando en la actualidad no se puede establecer extensión de su participación individual en el proceso inflamatorio.

FACTORES QUE MODIFICAN LA REACCION INFLAMATORIA

FACTORES QUE MODIFICAN LA REACCION INFLAMATORIA

A pesar de la relativa uniformidad de las modificaciones descritas en la reacción inflamatoria inicial; la extensión del daño tisular, el cambio en la morfología de las alteraciones que en definitiva ocurren, se ven modificados por factores relacionados con el huésped y con el agente atacante.

Estos factores rigen el curso y desenlace de todas las lesiones, v. gr. de ellos dependen que una cortadura en la piel cure pronto después de la inflamación inicial o que la contaminación bacteriana origine infección y daño tisular más extenso.

FACTORES RELACIONADOS CON EL AGENTE ATACANTE

Las lesiones pequeñas producen una reacción inflamatoria menor que las grandes; condicionan la extensión del daño un conjunto de influencias que incluyen: cantidad, penetración, resistencia a la neutralización y potencial patógeno del invasor, esta última variable entraña la virulencia del agente microbiológico, la toxicidad de los fármacos y sustancias químicas, citotoxicidad o penetración de la energía radiante.

POTENCIA, CANTIDAD Y DURACION DE LA EXPOSICION

La magnitud de la lesión producida por un agente agresivo está en relación directa a su toxicidad inherente y el tiempo que actúa so-

bre el huésped, así se tiene que unas bacterias son más patógenas que otras, y pueden desencadenar infección con un número menor de ellas que el que se necesitaría con bacterias menos virulentas, los microorganismos poco patógenos y con poca resistencia a la fagocitosis pueden abrirse paso a los tejidos en gran número, a pesar de ello, pueden ser destruidos causando reacción escasa, sin embargo un número mayor permitiría que algunas sobrevivan y desencadenen infección, en cambio, un sólo bacilo tuberculoso puede desencadenar enfermedad aún en sujetos en buen estado físico.

La duración de la exposición es también un factor determinante, ejem.: una picadura con un alfiler desencadena una reacción inflamatoria insignificante, pero una astilla no extraída ocasiona inflamación persistente y molesta, la celulosa de la astilla resiste la digestión enzimática que es manejada por secuestro por las células gigantes de cuerpo extraño que protegen a los tejidos de agentes levivos, la persistencia de un ataque de esta índole facilita la invasión bacteriana secundaria y así se explica que en este caso la respuesta inflamatoria sea mayor que la producida por el alfiler, aunque inicialmente pudo haber lesionado el mismo número de células.

CARACTER DEL AGENTE INVASOR

Muchos agentes invasores tienden a producir alteraciones morfológicas específicas, de manera que una forma plenamente desarrollada de reacción inflamatoria depende en gran medida del agente.

Las bacterias piógenas suelen producir acumulación abundante de polimorfonucleares y causar necrosis tisular local por las enzimas proteolíticas que poseen, los virus no ocasionan dicha necrosis pero sí reacción intersticial difusa con edema, infiltrado mononuclear, las rickettsias pueden producir lesiones típicas por su capacidad de lesionar vasos sanguíneos, caracterizándose por hemorragias intensas que en la piel producen un aspecto manchado, desafortunadamente en la mayor parte de las inflamaciones el agente atacante no puede ser identificado de manera concluyente por el estudio de las lesiones que producen pues la reacción es inespecífica sugiriéndose en algunos casos grupos de agentes tales como: virus o bacterias piógenas.

CAPACIDAD INVASORA DEL AGENTE ATACANTE

La capacidad que tienen los agentes agresores de penetrar y difundirse en los tejidos modifica el carácter de la reacción inflamatoria lo cual es básico para que la lesión permanezca localizada o se extienda a los tejidos adyacentes, si bien ésta es una característica aplicable particularmente a las bacterias, también se encuentra en lesiones de otro tipo y v.gr. la radiación secundaria posee una escasa facultad de penetración y produce su efecto principal en la piel; sin embargo la primaria atraviesa los tejidos superficiales y lesionan al máximo estructuras profundas.

FACTORES QUE LIMITAN LA DISEMINACION DE MICROORGANISMOS

Bloqueo linfático. Los estafilococos entre otros microorganismos promueven la formación de trombos de fibrina en los linfáticos lo que ocurre desde el primer día cuando la infección es grave y la necrosis intensa lo que ocasiona en una hora un bloqueo de las vías de drenaje e impide que la infección se disemine permitiendo que la invasión estafilocócica quede localizada con producción de absceso, otros microorganismos producen fibrinolisinias que disuelven el exudado fibrinoso y éstas no quedan atrapadas en las mallas de fibrina coagulada, simultáneamente el bloque linfático se retrasa. El estreptococo hemolítico produce enzimas de esta clase lo que le da mayor capacidad invasora y se caracteriza por producir una inflamación diseminada y difundirse ampliamente, el bloqueo puede observarse después de cuarenta y cinco horas de establecida la inflamación lo cual es contrastante con el estafilococo.

Bloqueo vascular. En toda lesión o inflamación hay ruptura de vasos sanguíneos en número suficiente para permitir la entrada de microorganismos en la sangre, el bloqueo temprano de estos vasos es importante para impedir la diseminación de la infección, pero a su vez entraña un peligro por la posibilidad de producir una bacteremia cuando el coágulo se infecta y desprende ya que puede ser llevada por la corriente a áreas lejanas.

Factores de difusión. Algunos microorganismos como: estreptococos, estafilococos, clostridium, etc., elaboran factores solubles que aumentan la permeabilidad tisular, entre éstos está la hialuronidasa que lisa mucopolisacáridos del tejido conectivo tornándolo más fluido y permeable, esta destrucción de la integridad física de los tejidos aumenta la diseminación de la infección.

RESISTENCIA A LA FAGOCITOSIS

Algunos microorganismos rechazan a los leucocitos, al hacerlo evitan su destrucción, otros como el bacilo de la tuberculosis, son fagocitados fácilmente pero resisten la digestión intracelular, permaneciendo viables y proliferando. Los fagocitos pueden atravesar los linfáticos y vasos sanguíneos, de esta forma las células defensoras pueden llevar al bacilo a sitios alejados, y la fagocitosis que es esencialmente un fenómeno beneficioso, puede ayudar a difundir la infección.

De manera análoga puede describirse la susceptibilidad de los microorganismos a los fármacos, los estreptococos son altamente susceptibles a las penicilinas y quimioterápicos, en estas condiciones la infección puede controlarse rápidamente junto con la reacción inflamatoria concomitante. En cambio la terapia para la tuberculosis debe continuarse por meses. La aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos influye de manera importante en la persistencia del agente y la gravedad de la reacción inflamatoria, los estafilococos son el ejemplo más importante de microorganismos que han adquirido la capacidad para hacerse resistente a la terapia antimicrobiana de uso corriente, por lo que las infecciones estafilococcicas rebeldes son formas graves de enfermedades inflamatorias.

La duración del tiempo de exposición del agente atacante modifica la extensión y el carácter de la respuesta inflamatoria; algunos de estos factores están relacionados con el huésped y pueden ser clasificados como locales y generales, y modifican la respuesta inflamatoria y de reparación, se cuentan entre estos; la edad, el estado nutricional, trastornos hematológicos y enfermedades generales subyacentes como: diabetes mellitus, tratamientos con antibióticos y esteroides, suficiencia del riego sanguíneo.

Se puede decir que la magnitud del daño resultante del ataque, depende no sólo de los factores destructivos sino también de las fuerzas de resistencia que tienden a neutralizar al agente patógeno y disminuir el daño producido.

ESTADO FISIOLÓGICO DEL HUESPED

Se refiere a la edad, nutrición, tono fisiológico de las estructuras corporales: en general los jóvenes tienen mayor capacidad para resistir los daños y agresiones. En sujetos de edad avanzada con enfermedades vasculares como arteroesclerosis, se encuentra notablemente disminuida la capacidad de adaptación vascular a las lesiones.

La deficiencia de proteínas y vitaminas tiene gran importancia en la resistencia tisular, las células con deficiencias proteínicas son más sensibles a muchos agentes patógenos. Ej. cuando hay deficiencia proteínica las células hepáticas en animales de laboratorio y en humanos son más sensibles a hepatoxinas como el cloroformo, cuando se restablece la nutrición la misma concentración de toxinas puede resultar inocua, la carencia de vitamina C predispone a lesión tisular debido a una formación defectuosa de vasos sanguíneos y tejido conectivo en el paciente con escorbuto.

INMUNIDAD

Los anticuerpos naturales o adquiridos modifican de manera importante la resistencia del huésped a la infección ya que tornan a las bacterias más susceptibles a la fagocitosis y eliminación. Cuando la exposición previa al agente patógeno ha producido inmunidad activa, los anticuerpos específicos actúan desde el comienzo de la reacción inflamatoria, aumentan las probabilidades de destrucción rápida del agente atacante, pueden incluso prevenir reacción de importancia clínica, cuando no hay inmunidad desde el principio, su desarrollo en el curso de la inflamación ayuda a dominar la reacción y favorece el restablecimiento temprano.

HORMONAS

La secreción de hormonas de la corteza suprarrenal, del tipo de la cortisona modifican la reacción inflamatoria, se ha discutido sobre

si actúan del lado del invasor o del de defensa, en la actualidad se piensa que actúan del lado defensor.

ENFERMEDADES METABOLICAS

En algunas enfermedades como la diabetes mellitus, el paciente suele presentar reacciones inflamatorias graves, aunque la invasión patógena sea pequeña, aun no se ha dilucidado la causa de esta vulnerabilidad, pero es posible que resulte de muchos factores como: la tendencia a trastornos vasculares, con la consiguiente disminución del riego sanguíneo en áreas lesionadas, metabolismos de los alimentos trastornado con el desequilibrio consiguiente en el cuerpo celular, mayor neoglucogénesis en el área lesionada que proporcionan nutrición abundante a los microorganismos atacantes, formación insuficiente de anticuerpos. Estos factores pueden ser la causa que favorezcan las lesiones graves en el diabético, sobre todo las infecciones bacterianas que tienden a producir lesiones extensas.

INFLUENCIA DEL RIEGO SANGUINEO

Los tejidos que poseen un riego sanguíneo abundante, resisten mejor las infecciones y son capaces de contener al agente atacante, en cambio tejidos poco vascularizados son menos eficaces para reaccionar a los estímulos inflamatorios, cuando un tejido a vascularizado como cornea ha sido invadido reacciona con mayor lentitud y en menor grado que los tejidos más vascularizados.

Los vasos esparcidos crean espacios intervascuales amplios por lo que puede ocurrir la lesión lejos de la corriente circulatoria, de manera que se necesita más tiempo para la difusión de líquidos y exudado para la migración de leucocitos al área dañada. Ésto es importante en clínica y explica el porque de la susceptibilidad a infección grave y daño tisular extenso en extremidades isquémicas en arterioescleróticos.

LOCALIZACION

Fundamentalmente la evolución de la reacción inflamatoria depende en gran medida de su localización en el organismo, los tejidos

densos o compactos resisten la diseminación de la infección mejor que los laxos o fibrosos como, el celular subcutáneo que posee grandes cavidades y planos de despegamiento, que potencialmente permiten la diseminación de agentes o sustancias perjudiciales, con lo que se lesionan grandes áreas de tejido y la reacción inflamatoria es mucho mayor, las cavidades peritoneales, pericárdicas, pleural y articulares son ejemplo de lugares en que se favorece la diseminación de la inflamación.

La infección bacteriana en un sólo foco de estos espacios corporales tiende a generalizarse, afectando toda la estructura. En la inflamación de piel y mucosa intestinal pueden eliminarse fácilmente los restos necróticos, lo que favorece la eliminación del agente patógeno, en los tejidos profundos donde la reacción inflamatoria se prolonga por persistencia de elementos extraños, puede aumentar la presión notablemente y facilitar la diseminación del proceso infeccioso.

CLASIFICACION DE LA INFLAMACION

La inflamación, de acuerdo con las variables relacionadas con el huésped y el agente lesivo, se clasifican según la:

- 1.—Duración del proceso inflamatorio.
- 2.—Carácter del exudado, que manifiesta la gravedad y la etiología de la lesión.
- 3.—Etiología, causa específica de la lesión.
- 4.—Sitio de la lesión.

Al hablar de pericarditis reumática aguda fibrinosa, el sitio se menciona con pericarditis, la etiología con reumática, aguda su duración, fibrinosa por el tipo de exudado. Esta definición especifica la reacción inflamatoria individual y las modificaciones que se observan en cada uno de estos tipos.

CLASIFICACION SEGUN SU DURACION

La respuesta inflamatoria puede ser breve con reacción inmediata o persistir meses o años, en consecuencia puede clasificarse como aguda, crónica o subaguda.

La inflamación aguda puede tornarse subaguda o persistir y convertirse en crónica, sin embargo no todas las inflamaciones crónicas provienen de un reacción aguda, estímulos bajos o agentes microbianos poco virulentos pueden desencadenar reacciones subagudas o crónicas, sin provocar la reacción aguda, en consecuencia se puede decir que la división de estos grupos es arbitraria y corresponden a periodos clásicos que han alcanzado su máximo desarrollo y diferenciación.

INFLAMACION AGUDA

En la inflamación aguda las manifestaciones principales son: vasculares y exudativas, se caracteriza por presentarse rápidamente y por el predominio de los fenómenos vasculares como vasodilatación, edema e infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, con pocos macrófagos. Existen excepciones a la regla en el predominio de los polimorfonucleares, como ocurre en la tifoidea y en ciertas virosis, en las que predominan linfocitos y macrófagos desde el principio.

En algunas ocasiones la inflamación aguda persiste por semanas, hay entonces la disociación del concepto clínico, del anatomopatológico ya que en estos casos la ausencia de signos histológicos de reparación es un punto de vista importante, y la clasificación de inflamación aguda por el anatomopatólogo se refiere exclusivamente a la imagen histológica y no a una duración determinada.

Cuando no cede la inflamación aguda y se acumula gran número de linfocitos, puede considerarse que la inflamación ha entrado en la fase crónica, en la cual la imagen es esencialmente una mezcla de fenómenos vasculares y exudativos en las que se presentan reparación.

INFLAMACION CRONICA

Desde el punto de vista morfológico la reacción crónica se caracteriza por la respuesta proliferativa fibroblástica, no exudativa, la respuesta vascular continua, cambia la naturaleza de las células inflamatorias y ésta es predominantemente mononuclear, predominando linfocitos y macrófagos sobre los polimorfonucleares, aparecen células fibroblásticas, histiocitos y otras células conjuntivas, suele haber proliferación de fibroblastos en el estroma atacado que origina aumento de la celularidad de los bordes junto con la neovascularización, la persistencia del agente irritante, ocasiona una reacción neutrófila en el centro del daño, rodeada de reacción crónica proliferativa.

Las reacciones crónicas pueden ir seguidas de cicatrización, con la consiguiente deformación, adherencias cuando ocurre en superficies serosas o sustitución fibrosa permanente de los elementos parenquimatosos dañados.

INFLAMACION GRANULOMATOSA CRONICA

La inflamación granulomatosa crónica es fácil de describir pero difícil de interpretar. Desde un punto de vista patogénico, se trata esencialmente de un proceso crónico, con fenómenos vasculo-exudativos y reparadores, pero al mismo tiempo presenta características especiales que la separan de la inflamación crónica simple o común.

Existe un cambio en la morfología de las células que dan lugar a unos elementos llamados epiteloides gigantes, que se organizan en forma de nódulos de morfología diferente según el tipo de proceso o de agente etiológico, pero característicos de la enfermedad en que ocurren. Muchas enfermedades infecciosas crónicas en el hombre, caen dentro de este grupo, como la tuberculosis, sífilis, lepra, brucelosis, algunas micosis y otras enfermedades inflamatorias de etiología desconocida; como fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis de Boeck, etc.

La formación de acumulos en forma de nódulo es la responsable del nombre, no debe confundirse con el tejido de granulación que se forma en la cicatrización, ya que ésta está caracterizada por la neoformación vascular, etc.

La inflamación granulomatosa se caracteriza por respuesta del sistema reticuloendotelial a nivel local y por el desarrollo de hipersensibilidad generalizada.

La primera parte de esta característica se debe a que muchos de los padecimientos infecciosos con formación de granuloma son causados por gérmenes intracelulares como: el *Microbacterium tuberculosis*, *M. leprae*, *B. suis*, etc., siendo las células del sistema reticuloendotelial las encargadas de fagocitarlas, estas enfermedades presentan hipersensibilidad generalizada.

Histológicamente el granuloma se caracteriza por conglomerados focales vascularizados con histiocitos y fibroblastos hipertroficados que adoptan forma redonda u ovalada, con abundante citoplasma por lo que se asemejan a las células epiteliales derivando así su nombre de células epiteloides recordando sobre toda a las de la capa espinosa del estrato de Malpighi, pero éstas no muestran epiteliofibrillas. Las cé-

lulas epiteloideas ocupan la porción central del granuloma que está rodeada por una formación fibroblástica circunscrita por un anillo de infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos y células plasmáticas, los vasos sanguíneos son escasos o faltan por completo, de cuando en cuando el foco está rodeado por un anillo fibroso, en el centro o en la periferia se llegan a observar células gigantes multinucleadas del tipo Langhans o de cuerpo extraño.

La presencia de un granuloma en algunas infecciones permite el diagnóstico, tal es el caso de los nódulos de Aschoff de la fiebre reumática; sin embargo la mayoría de éstos sólo sugiere la etiología.

Este tipo de inflamación constituye un ejemplo claro de un concepto biológico que dice: "los tejidos tienen una capacidad limitada de reacción morfológica", en otras palabras el organismo sólo reacciona con un número reducido de formas, mientras que los agentes responsables pueden ser muchos. De esto deriva que aspectos iguales no son producidos necesariamente por la misma causa ya que en la inflamación granulomatosa el estudio morfológico no siempre revela la causa.

INFLAMACION SUBAGUDA

Este término está en desuso por su vaguedad, se describe después de la inflamación crónica porque presenta un grado intermedio entre las formas aguda y crónica, los focos de la inflamación poseen elementos de reacción vascular exudativa, modificados por proliferación fibroblástica e infiltración eosinófila y células mononucleares clásicas de la reacción crónica.

CLASIFICACION DE LA INFLAMACION POR SU EXUDADO

Estos varían en cuanto al contenido líquido, proteínas plasmáticas y células. El caracter del exudado cambia según la gravedad de la reacción y la etiología específica, a pesar de las numerosas variaciones se pueden separar algunos cuadros repetitivos y diferenciarlos morfológicamente y así tenemos: exudado seroso, fibrinoso, catarral, purulento y supurado.

El *exudado seroso* se caracteriza por la salida abundante de líquido pobre en proteínas, según el sitio de la reacción va a derivar del suero sanguíneo o de la secreción de células serosas mesoteliales, como las que revisten la cavidad peritoneal, pericárdica, pleural o articulaciones.

La ampolla cutánea resultante de una quemadura es un ejemplo sencillo de este tipo de exudado ya que se observa en el período temprano de infecciones bacterianas, al tornarse más grave puede transformarse en otro tipo de exudado. La identificación del exudado seroso es difícil ya que el líquido sólo suele advertirse por los espacios anormales que produce entre las células y no por su contenido.

Algunas enfermedades inflamatorias se caracterizan por el derrame abundante de proteínas plasmáticas incluido fibrinógeno, con precipitación de masas de fibrina a esto se le conoce como exudado fibrinoso y se presenta en infecciones en las que hay lesión endotelial intensa, que permite el paso de moléculas grandes de fibrinógeno a través de los vasos sanguíneos, es característico en el ataque reumático de la cavidad pericárdica ocupando el espacio pericárdico masas de fibrina; también puede encontrarse en infecciones bacterianas como la neumonía neumocócica, donde se llegan a encontrar los alveolos ocupados por dichas masas y atrapados en ellas leucocitos y bacterias. Histológicamente la fibrina se muestra como una malla enmarañada, eosinófila y filiforme o en forma de grandes masas de coágulo eosinófilo, amorfo y macizo. Este tipo de exudado se presenta en las zonas más activas de la respuesta inflamatoria lo que facilita el crecimiento penetrante del fibroblasto y yemas capilares que transforman el precipitado proteínico en tejido conectivo vascularizado, a esto se denomina: organización del exudado, la cual puede obliterar algunas cavidades serosas y dificultar la función de los órganos que quedan sujetos a las estructuras adyacentes, desde luego no todos los exudados fibrinosos siguen este camino pues muchos experimentan la resolución del coágulo.

El exudado catarral se presenta durante la inflamación de las mucosas tales como: las de la nasofaringe, pulmones, tubo intestinal, útero, glándulas mucosecretoras, etc.

El resfriado común que ataca las membranas mucosecretoras de

las vías respiratorias altas es el ejemplo más común de inflamación catarral donde se identifica con facilidad la secreción de mucinosa que es débilmente basófila, amorfa que contiene leucocitos.

En el exudado purulento o supurado la inflamación se caracteriza por la producción abundante de pus, el cual puede definirse como un líquido espeso constituido por abundantes leucocitos vivos y muertos, restos tisulares necróticos que han experimentado licuefacción parcial por acción de proteasas, peptidasas y lipasas, liberados por los leucocitos, se encuentran también colesterol, grasas, jabones y otros productos de destrucción tisular especialmente desoxirribonucleoproteína y ácido desoxirribonucleico las cuales aumentan la viscosidad del pus y dificulta su evacuación del interior de un absceso. Entre los microorganismos que producen supuración encontramos: estafilococos, neumococos, meningococos, genococos, escherichia Coli y algunas cepas no hemolíticas de estreptococos, estas bacterias suelen llamarse piógenas. La trementina o el nitrato de plata producen pus.

El pus puede estar esparcido en forma difusa en la superficie de órganos y tejidos o localizados en pequeños focos. La apendicitis aguda es un ejemplo de inflamación supurada: los leucocitos se encuentran distribuidos difusamente o en conglomerados focales en mucosa, submucosa, tejido muscular y subserosa, la superficie y el interior del apéndice pueden estar revestidos de una capa de pus coagulado.

La supuración es notable en los estadios iniciales de la inflamación, su presencia indica el caracter agudo de ésta y puede persistir en la etapa crónica sin ser dominante como en la fase aguda, la aparición de fibrina o pus no es una indicación concluyente del caracter agudo.

En muchas inflamaciones hay reacciones mixtas que pueden ser calificadas como sero-fibrinosa, fibrino-purulenta o muco-purulenta. El exudado puede ser inicialmente seroso.

Los estafilococos y bacilos Gram negativos son menos exigentes por lo que el sitio de ataque es menos predecible y llegan a ocasionar: neumonía, infecciones supuradas de meninges, aparato genital femenino, etc.

Todos los microorganismos piógenos pueden penetrar en sangre y producir bacteremia, ocasionando siembras alejadas del sitio primario de infección como: válvulas cardíacas, articulaciones y otros órganos de la economía.

INFLAMACION POR INFECCIONES QUE SE PROPAGAN

Los estreptococos causan infecciones supuradas algo distintas a los demás microorganismos piógenos, siendo los hemolíticos del grupo A de Lansenfield muy virulentos porque se propagan de manera que el exudado se abre paso por los planos de disección y espacios tisulares, éste cuadro de reacción es la celulitis o flemón. Otras cepas de estreptococos como el enterococo y las no hemolíticas se comportan como piógenos característicos.

El exudado en las infecciones por estreptococo hemolítico generalmente es difuso aunque presenta abundantes neutrófilos, tiende a ser poco espeso llegando a encontrarse pequeñas acumulaciones; sin embargo son diferentes de los conglomerados: espesos locales producidos por otras especies de microorganismos, donde encontramos este tipo de infecciones ésta se torna edematosa, tensa, roja y dolorosa, esto se ha observado en una zona extensa de una extremidad inferior a todo el antebrazo o bien en la pared abdominal, este cuadro de propagación es atribuido a la liberación de fibrinolisisina, estreptocinasa, hialuronidasa, que disgregan a la sustancia de cemento del tejido conectivo, permitiendo de esta manera que se extienda del núcleo original de infección, pueden penetrar fácilmente en las vías linfáticas y producir linfagitis, linfadenitis y a menudo bacteremia, en consecuencia lo más importante en las infecciones por estreptococo B hemolítico es la tendencia a producir reacciones inmunológicas tardías que dan como resultado enfermedades generales graves como glomerulonefritis difusa, fiebre reumática, etc. Algunos *Clostridium* como el *Botulini* causan infecciones más graves en cuanto a propagación pero fundamentalmente semejantes a las estreptococicas.

La salmonella agente causal de tifoidea y paratifoidea se caracteriza por bacteremia temporal, con reacciones inflamatorias generalizadas en las cuales hay un ataque difuso al sistema retículo endotelial que produce tumefacción e hipertrofia de las células reticuloen-

doteliales del bazo, hígado y tejido linfoide de toda la economía, a menudo hay multiplicación de estas células produciendo conglomerados focales o nódulos de histiocitos, más patente esto en el hígado ya que hay aumento de volumen del mismo así como en el bazo y tejido linfoide de todo el cuerpo.

Las infecciones por rickettsias producen cambios inflamatorios muy distintos de los originados por bacterias, en los casos típicos, el ataque de estos agentes produce un infiltrado inflamatorio casi exclusivo de mononucleares (linfocitos y macrófagos) que se localizan en el espacio intersticial, particularmente alrededor de vasos sanguíneos de pequeño calibre.

En casos poco frecuentes las rickettsias y virosis culminantes producen infiltrado de neutrófilos, siendo la reacción intersticial y causando necrosis de las células parenquimatosas que guardan semejanza con los cambios de origen bacteriano.

INFLAMACION DE ORIGEN INMUNOLOGICO

Esta puede dividirse en dos grupos de reacciones: las que entrañan la intervención de anticuerpos circulantes o humorales (hipersensibilidad inmediata) y las causadas por determinados cambios linfocitarios (hipersensibilidad tardía o celular).

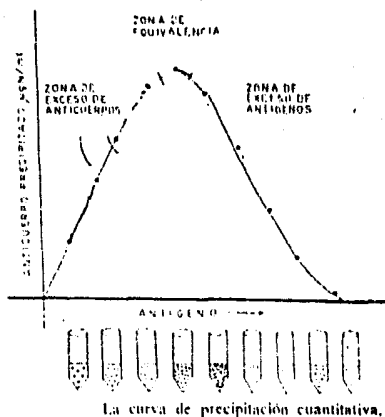
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA O HUMORAL

La combinación de antígeno-anticuerpo conduce a la neutralización de: virus, toxinas y enzimas, esto es de suma importancia para mantener la integridad del organismo. La combinación entre anticuerpo-bacterias generalmente no altera a éstas, pero la interacción con complementos facilita su eliminación, ya que algunas pueden ser lisadas y otras aunque no lo sean son más fáciles de fagocitar o digerir.

La combinación antígeno-anticuerpo puede conducir a daño tisular, en determinadas circunstancias los anticuerpos pueden actuar contra las células del propio huésped lisándoles o favoreciendo su destrucción por células fagocíticas. La formación de complejos anti-

geno-anticuerpo (Com-Ag-Ac) pueden ser responsables de alteración y daño al riñón, corazón, arterias y articulaciones.

Para entender como los complejos pueden causar diferentes tipos de lesiones en diferentes sitios es necesario conocer la curva de Heidelberger.



Cuando un suero contiene anticuerpos, se le agrega un antígeno específico en forma soluble, se observa primero que el tubo se enturbia apareciendo después pequeños grumos que en un tiempo corto se sedimentan, esta reacción de precipitación ocurre porque el antígeno y anticuerpo tiene más de una valencia que al neutralizarse permiten la formación de agregados.

Si en una serie de tubos con una cantidad constante de anticuerpos se les agrega una cantidad creciente de antígeno (el segundo tendrá más que el primero, el tercero más que el segundo y así sucesivamente) se observa que la cantidad de precipitado va en aumento hasta un máximo, este lado que se registra en la gráfica se llama zona de exceso de anticuerpos, enseguida de ésta se encuentra una zona de máximo precipitado en la cual prácticamente todos los anticuerpos se encuentran combinados con los antígenos, ésta es la zona de

equivalencia, después de esta zona, al agregar más antígenos produce una disminución del precipitado, esto se debe a que se empiezan a formar complejos solubles en zonas de exceso de antígenos.

De lo anterior se puede deducir que:

- 1.—Debido a que el antígeno y anticuerpo son multivalentes, se pueden combinar en proporciones diferentes.
- 2.—Un exceso de anticuerpos o de antígenos forman complejos solubles.
- 3.—Un exceso de anticuerpos en zona de equivalencia o exceso ligero de antígenos forman complejos que precipitan fácilmente.

Conociendo estos hechos se puede observar que las proporciones respectivas de antígeno-anticuerpo influyen en la naturaleza de los complejos, la distribución y sus efectos, en general se encuentran dos tipos fundamentales de enfermedad: en la primera, los complejos se forman por exceso de anticuerpo o en la zona de equivalencia por lo que la llegada de antígenos lo precipitan fácilmente y por lo tanto se acumulan en el sitio de interacción, lo que produce la formación de complejos, éstos precipitan rápidamente en la pared de los vasos o en la vecindad de éstos. Los complejos fijan complementos atrayendo a los neutrófilos que degradan las membranas llegando hasta la adventicia, se observa una necrosis tipo fibrinoide. Por inmunofluorescencia con anticuerpos específicos, se puede demostrar la presencia de complejos en la vecindad de la elástica. Los complejos son removidos rápidamente por los neutrófilos y en veinticuatro a cuarenta y ocho horas ya no se pueden demostrar. En este caso el mecanismo del daño está mediado por el depósito de los complejos circulantes los cuales fijan complementos con atracción de neutrófilos que matan células y degradan las estructuras.

En la segunda, los complejos se forman en exceso de antígeno y por lo tanto son solubles y circulan, pero en determinadas circunstancias pueden depositarse en el glomérulo, en arterias, arteriolas, en coronarias y articulaciones.

La aparición de los complejos coinciden con la glomerulonefritis que se caracteriza por disfunción renal con proteinuria y al hacer

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS FACTORES HUMORALES EN LA PATOGENESIS DE LA INFLAMACION DE ORIGEN INMUNOLOGICO.

complejos antígeno-anticuerpo
circulantes y fijos

anticuerpos antitejidos del
huesped

fracciones C₁; 4; 2; 3

y

complejo quimiotáctico trimolecular

C₁; 5; 6; 7

agregación de granulocitos

Adhesión inmune a la superficie leucocitaria

macrocitos de complejos inmunes

y

activación de los lisosomas de los granulocitos

cambios en las membranas basales
y en la túnica elástica
de los vasos (catensinas)

(polipéptidos) directo o indirecto
aumento de la permeabilidad vascular

vasculitis
tipo Arthus

Glomerulonefritis aguda

arteritis de la
enfermedad del
gusano, artritis
reumatoide

microangiitis
cutánea con depósitos
inmunes

cortes del glomérulo se observa hinchazón de las células endoteliales y ligera elevación de éstas sobre la membrana basal (no se observan neutrófilos). Por inmunofluorescencia, se puede demostrar la presencia de antígeno-anticuerpos (complejos) así como un tercer componente del complemento C₃. La imagen dada por los complejos es granular, cuando no hay depósito de complejos pero existen anticuerpos con la membrana basal, que pueden fijar complemento, la imagen de fluorescencia es de tipo continuo y/o lineal. Esta última es característica de la enfermedad de Goodpasture, en la que se demuestran anticuerpos en la membrana basal glomerular, en consecuencia dependiendo de la imagen de fluorescencia se puede saber de cual de los dos tipos se trata, Goodpasture o complejos, en humanos es más frecuente el daño por complejos.

El mecanismo del daño en la glomerulonefritis aún no se conoce, aunque en la nefritis se ha encontrado complementos y neutrófilos.

Muchos problemas de la patología humana están mediados por Com-Ag-Ac., por eso tienen importancia los experimentos realizados en conejos para poder comprender dichos problemas. En estos experimentos se inyecta diariamente una proteína plasmática heteróloga (albumina bovina) cuidando siempre que sea suficiente para encontrar un exceso de antígeno. Los animales que responden con gran cantidad de anticuerpos desarrollan glomerulonefritis con proteinuria en cinco semanas aproximadamente, los que responden con pocos desarrollan el padecimiento tardíamente y en forma crónica, los animales que no responden no se enferman. En los buenos respondedores se pueden encontrar los complejos y complemento en el glomérulo así como neutrófilos mientras que en los otros aunque hay depósito de complejos y alteración no hay neutrófilos; los complejos son removidos si se inyecta una dosis grande de antígeno y se obtiene una mejoría, la remoción de los complejos quizá sea debida a la formación de complejos más pequeños que ya no se depositan fácilmente.

El daño puede ser debido a que el antígeno reacciona con anticuerpos citolíticos de la clase Ig E que se encuentra unido por su fragmento Fc a basófilos, como resultado los basófilos liberan una sustancia que unida a las plaquetas hace que éstas produzcan aminas vasoactivas que aumentan la permeabilidad y permiten el depósito de complejos, éstos fijan complemento y al producirse anafilotoxinas

atraen neutrófilos que fagocitan a los mismos liberando enzimas lisosomales que destruyen el tejido.

HIPERMEASENSIBILIDAD TARDIA O CELULAR

El segundo grupo de reacciones inmunológica de hipersensibilidad se caracteriza por la intervención de linfocitos. En éste caso ciertos antígenos provocan la reacción, que consiste en la proliferación de ciertas zonas de la corteza del ganglio linfático con formación de linfocitos sensibilizados que pasan a la circulación, en esta reacción no intervienen las células plasmáticas, ni los anticuerpos, tampoco puede ser transferida por suero de una persona a otra.

Los linfocitos que intervienen en la inmunidad celular son conocidos como linfocitos T y los que intervienen en la respuesta humoral de granjero: Enfermedad

La segunda estimulación por antígeno produce la división del linfocito estimulado, una gran actividad de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, así como la transformación de algunos de estos a células de mayor tamaño llamados linfoblastos que producen linfocinas, moléculas efectoras de la inmunidad celular e interesan por ser las causas de la inflamación en la hipersensibilidad tardía.

RESPUESTAS INMUNITARIAS QUE ORIGINAN LESION TISULAR

HIPERSEN- SIBILIDAD	Inmediata humoral	TIPO I	Anafiláctica atípica	Choque anafiláctico Fiebre del heno
		TIPO II	Citotóxica	Reacciones transfusionales Incompatibilidad Rh Rechazo de injertos
		TIPO III	Complejos in- munitarios	Reacción de Arthus; pulmón de granjeo. Enfermedad del suero.
	Tardía (celular)	TIPO IV	Celular	Reacción tuberculínica Rechazo de injertos Reacción a ciertas picaduras de insectos, infecciones y medicamentos.

Tipos de hipersensibilidad según Cell, P.G.H. y Coombs, R.R.A. 1969.

Según la clasificación anterior las reacciones de hipersensibilidad pueden ser: inmediatas o tardías, en la primera se encuentran tres tipos y en la segunda sólo uno.

Las alergias atípicas, de las cuales la más conocida es la fiebre del heno y junto con la anafilaxia suelen clasificarse dentro del tipo I de reacciones de sensibilidad, en este caso a los antígenos se los denomina alérgenos y la sensibilización previa al alérgeno es indispensable, pero los enfermos presentan cierta predisposición constitucional.

En el tipo II o citotóxico de hipersensibilidad inmediata, que es menos corriente e inmediata que el tipo I, el antígeno forma parte de la membrana superficial de la célula o se ha adherido a ella convirtiendo a la célula en objetivo de sus propios anticuerpos circulantes, del complemento y/o sufre fagocitosis y lisis, en la mayoría de los casos como: reacciones transfusionales, incompatibilidad Rh, trasplante de órganos, la célula blanca es ajena al huésped, por lo contrario en ciertas reacciones autoinmunitarias y medicamentosas, la hipersensibilidad está orientada contra los propios tejidos del huésped.

En las reacciones de hipersensibilidad del tipo III o por complejos inmunitarios, la lesión tisular está causada por la acción de los Com-Ag-Ac. La precipitación y localización de los complejos en la puerta de entrada del antígeno requiere de ordinario la presencia de anticuerpos en exceso que forman complejos solubles que se depositan en los vasos o sus cercanías, pero pueden dispersarse por tejido renal, articulaciones y piel provocando reacciones febriles como sucede en el fenómeno de Arthus que adopta la forma de lesiones vasculares que aparecen aproximadamente una hora después de la exposición al antígeno y su intensidad máxima dura varias horas. La hipersensibilidad por exceso de antígeno tiene su manifestación más conocida en la enfermedad del suero, a la que puedan asociarse reacciones anafilácticas del tipo I.

La hipersensibilidad tipo IV o celular se caracteriza por una reacción localizada en el mismo sitio donde se deposita el antígeno, esta forma de sensibilidad está vinculada con los linfocitos T, los cuales junto con los macrófagos constituyen un granuloma rodeado de una zona eritematosa que dura de veinticuatro a cuarenta y ocho horas, el granuloma aparece después de la inyección de tuberculina en

sujetos previamente expuestos siendo este el ejemplo más común. Pertenecen a este tipo de reacción las picaduras de insectos, ciertos medicamentos, infecciones, así como la sensibilización cutánea y enfermedades autoinmunitarias que afectan a determinados órganos y tejidos.

Los mecanismos de hipersensibilidad celular empiezan a aclararse como consecuencia del creciente interés por los problemas de rechazo de los injertos y la resistencia a los tumores.

ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN LA INFLAMACION INMUNOLOGICA

Existen dos situaciones diferentes en las que la hipersensibilidad participa en el proceso inflamatorio: una cuando la inflamación es producida por la reacción antígeno anticuerpo sin agentes etiológicos adicionales como en el fenómeno de Arthus y la anafilaxia; la otra, donde la inflamación es resultado de un agente que al mismo tiempo actúa como antígeno, esto es frecuente en infecciones bacterianas.

Cuando la hipersensibilidad es el único factor del proceso inflamatorio el resultado es rápido desarrollo del edema que indica el aumento inmediato de la permeabilidad vascular, acumulación de polimorfonucleares, macrófagos y demás elementos que constituyen el exudado inflamatorio y llegan a encontrarse abundantes eosinófilos.

Las lesiones vasculares pueden ser extensas e importantes, con necrosis de arteriolas y trombosis generalizada, en algunos casos los vasos sanguíneos presentan la llamada necrosis fibrinoide, llamada así erróneamente porque presentan precipitados amorfos semejantes a fibrina, esta sustancia borra los detalles histológicos de la pared vascular atacada y la substituye por un depósito acelular amorfo de color rosa, la lesión local atrae a leucocitos, por lo que pueden ser encontrados en el seno de la sustancia fibrinoide, neutrófilos en períodos variables de disgregación.

El cuadro observado no es característico de muerte celular, sino de muerte por acciones citoplatológicas de complemento y enzimas lisosomáticas, con precipitación de sustancia fibrinoide en la zona de

lesión secundaria y aumento de la permeabilidad vascular, observándose tejido conjuntivo intersticial relativamente indeme.

Rosley y col. sugirieron que la inflamación resultante de la hipersensibilidad sólo era cuantitativamente diferente, acuñando el término hiperérgico y normérgico para diferenciar estos dos aspectos. Sin embargo estudios posteriores han demostrado que además de la naturaleza explosiva de la respuesta tisular, también existen diferencias cualitativas, caracterizadas por la proliferación de células plasmáticas que son la representación de la formación de anticuerpos, y la presencia de macrófagos la de la eliminación del antígeno. El proceso exudativo que progresa hasta la trombosis, resulta de la interacción del antígeno con el anticuerpo.

Donde el agente atacante produce inflamación y es la la vez antígeno, el mecanismo de la hipersensibilidad está mediada por linfocitos sensibilizados, que causan daño tisular por vías que aún no se han dilucidado plenamente, pero que podrían ser por linfoquinas, que lisan las células presentes en la zona de reacción, liberación de factores que causan cambios en la permeabilidad vascular que aunque ligeros, permiten el paso de líquidos y elementos celulares de los vasos al tejido perivascular, otro dato que apoya esta idea es el hecho de que si se inyecta factor de la inhibición de la migración en la piel de un animal normal, se produce reacción igual a la que produciría el antígeno en un animal sensibilizado.

Sea como sea en los injertos, por ejemplo el trasplante que experimenta rechazo, presenta una infiltración de linfocitos, las inmunoglobulinas participan también en algunas formas de trastornos inmunitarios en las reacciones de inmunidad tardía, como ocurre en el rechazo del injerto, que en estos casos presenta conglomerados de mononucleares y angieitis aguda con depósito de substancia fibrinoide.

En conclusión se puede decir que los diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad tienen ciertos rasgos en común. En primer lugar son antígeno-específicas y requieren de la exposición previa o continuada del antígeno, independientemente de que la respuesta hipersensitiva del huésped entrañe o no cierta predisposición el resultado es invariablemente una lesión tisular.

CLASIFICACION DE LA INFLAMACION SEGUN SU LOCALIZACION

La morfología de la reacción inflamatoria puede ser modificada de manera importante por la situación del tejido atacado, tomando en cuenta su localización, se identifican cuatro formas características, que son: abscesos, celulitis, úlcera e inflamación ulceromembranosa.

Es una lesión caracterizada por la necrosis del exudado, que forma una cavidad cuyo contenido es líquido de mayor o menor densidad y las paredes están constituídas por tejido inflamatorio y conjuntivo más o menos joven producido por la siembra profunda de bacterias piógenas en un tejido, en la etapa inicial hay una acumulación de neutrófilos bastante bien conservados en una cavidad producida por separación de los elementos celulares o por necrosis del tejido u órgano afectado, al evolucionar puede extenderse por disección de planos progresiva o por necrosis, algunos neutrófilos, sobre todo los localizados en la zona central empiezan a deteriorarse y morir, por lo que se observa como una masa granulosa, acidófila, amorfa y semilíquida, alrededor del foco necrótico hay una zona de neutrófilos conservados, por fuera de la misma se observa dilatación vascular y proliferación parenquimatosa y fibroblástica, que indica que la reparación se ha iniciado, pero no puede completarse, hasta no eliminar todo resto necrótico, con el tiempo el absceso puede ser tabicado por tejido conectivo vascularizado, que funciona como barrera que impide su diseminación, del absceso por este mecanismo modifica los componentes celulares del exudado dentro de la zona fibroblástica; en los bordes de la necrosis activa aparecen abundantes macrófagos, en etapas posteriores de cicatrización los macrófagos pueden llegar hasta la zona central y substituir a los neutrófilos.

La cicatrización de un absceso ocurre cuando se ha eliminado el exudado supurativo y los restos necróticos, ya que la presencia de éstos ocasiona inflamación, y la eliminación de éstos puede hacerse por varios mecanismos.

1. El absceso puede alcanzar la superficie del órgano o tejido y expulsar su contenido al romperse, este mecanismo natural causa un daño tisular amplio, por lo tanto si el absceso es accesible a la cirugía, debe usarse la incisión y el drenaje quirúrgico.

2. Si no se evacua, la cicatrización ocurre después de la digestión proteolítica completa de los restos tisulares acumulados, convirtiéndose al pus en un líquido estéril, que puede reabsorberse hacia la sangre o persistir como una acumulación circunscrita de pared fibrosa que produce un quiste.

La característica principal del absceso es la formación de pus y la destrucción local de células parenquimatosas y del estroma, que producen defectos que originan tejido cicatrizal, a su vez ocasionan deformidades permanentes y pérdida de la función especializada.

El carácter morfológico cambiante del absceso durante su evolución, se debe a la bioquímica de las enzimas liberadas por los leucocitos y las células del tejido destruido: la licuefacción del exudado central acontece en los períodos iniciales por enzimas proteolíticas liberadas por los polimorfonucleares, el pH en este período es de 7.2 a 7.4 que permite la vida activa de los neutrófilos; cuando la acumulación de metabolitos ácidos aumenta, el pH desciende a menos de 7.0 y los neutrófilos comienzan a morir y a liberar enzimas; los macrófagos sobreviven a este pH y se convierten en los principales elementos de defensa en el foco inflamatorio, la acidosis creciente destruye células del tejido y macrófagos, que liberan enzimas proteolíticas adicionales que continúan con la digestión de los restos necróticos.

El ambiente bioquímico creado en el seno del absceso es incompatible con la supervivencia de gérmenes y de las células, existen situaciones intermedias en algunas ocasiones, que permiten la acumulación de sustancias que inhiben la acción de los antibióticos, en el material necrótico, que dificultan el tratamiento.

Si esta definición de absceso se aplica de manera estricta la forma más frecuente e importante por su gravedad en nuestro medio, el absceso hepático amibiano quedará fuera, ya que en éste el material necrótico no es exudado sino parénquima del hígado destruido, por el efecto histolítico de la amiba y no produce reacción inflamatoria con afluencia de polimorfonucleares. Tanto esta forma de absceso como aquellas en las que las enzimas proteolíticas de los polimorfonucleares participan, tienden de manera definitiva a crecer indefinidamente y su destino final es abrirse al exterior o lo más grave a alguna cavidad del organismo, por lo que su tratamiento debe tender hacia su canalización temprana.

CELULITIS

El flemón o celulitis es una inflamación diseminante, difusa, edematosa y a veces supurada, a diferencia del absceso no está netamente circunscrita y tiende a difundirse de manera amplia por los espacios tisulares y los planos de despegamiento. Esta inflamación es producida por bacterias muy virulentas, que producen hialuronidasa y fibrosilinas, como el estreptococo B hemolítico que se extiende ampliamente, cuando afecta tejido subcutáneo produce una inflamación difusa conocida como erisipela. Desde el punto de vista histológico, el exudado suele exparcirse de manera difusa en los planos del estroma de los tejidos, aunque en ocasiones se acumula en pequeños conglomerados focales produciendo abscesos.

ULCERA

La úlcera es un defecto o excavación local en la superficie de un órgano o tejido, causada por descamación de tejido necrótico inflamatorio, ocurre cuando hay una zona de inflamación necrótica en una superficie o cerca de ella y puede ser expulsada; se localizan con más frecuencia en tres sitios:

1. En la necrosis inflamatoria focal de mucosa bucal, gástrica o intestinal.
2. Inflamación subcutánea en extremidades inferiores en sujetos con trastornos circulatorios periféricos, que predisponen a necrosis extensa.
3. Cuello uterino.

Desde el punto de vista macroscópico sus características se aprecian al describir una úlcera péptica típica del estómago o duodeno, el que el cráter suele ser circular u ovalado de 4 cm. aproximadamente de diámetro, cortado en sacabocado en la pared intestinal, con paredes casi perpendiculares y base plana, los bordes de la úlcera suelen estar algo elevados, como resultado del edema inflamatorio, la base puede estar ocupada por restos necróticos irregulares.

El aspecto microscópico de la reacción inflamatoria depende de la duración del estado patológico. En el período agudo la exudación

serofibrinosa guarda relación con la infiltración polimorfonuclear intensa y la dilatación vascular en los bordes del defecto, en la etapa crónica los bordes y la base de la úlcera presentan proliferación fibroblástica y cicatrización, hay gran acumulación de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, pueden encontrarse eosinófilos sobre todo si alguna proteína extraña entra en la úlcera desde la luz del estómago y sensibiliza al tejido subyacente. El infiltrado mononuclear se extiende hacia las capas profundas subyacentes, aún en las ulceraciones crónicas se encuentran en la base y en los bordes del cráter, manifestaciones de tipo agudo, de manera que la base puede estar revestida por exudado fibrinosupurado agudo mientras que en las capas profundas se observa una reacción crónica.

La cicatrización de la úlcera exige primero llenar el defecto, esto ocurre por tejido cicatrizal y después la regeneración del epitelio del estómago o del duodeno para restablecer la continuidad de la mucosa intestinal.

INFLAMACION PSEUDOMEMBRANOSA

Se caracteriza por la formación de una falsa membrana, constituida por fibrina precipitada, epitelio necrótico y leucocitos, se observa exclusivamente en mucosa, de ordinario en la faringe, laringe, vías respiratorias altas y tubo intestinal.

La formación de pseudomembranas ocurre como resultado de la reacción inflamatoria aguda desencadenada por una toxina necrosante, ejemplo: la exotoxina diftérica, que causa la muerte de células epiteliales superficiales, seguida de la descamación y secreción abundante de exudado fibrinosupurado, al coagularse la fibrina y aprisionar los restos necróticos, se forma una membrana semejante al caucho de color blanco grisáceo y sucio, que reviste la superficie inflamada y erosionada.

Microscópicamente se observan en la membrana los elementos ya descritos, además una reacción inflamatoria intensa en la superficie desnuda subyacente, la inflamación pseudomembranosa es característica de la difteria y con frecuencia permite el diagnóstico clínico de la misma.

REPARACION

El complejo fenómeno de reparación es el mecanismo por el cual un organismo es capaz de rehacer los daños ocasionados durante la inflamación, es decir la sustitución de células muertas o lesionadas por células sanas, esta reparación puede ser efectuada por regeneración y cicatrización según de donde provienen dichas células: del parénquima o del estroma del tejido conjuntivo del sitio lesionado.

La regeneración parenquimatosa puede reconstruir casi en su totalidad el defecto y no dejar rastros residuales de la lesión; sin embargo en el ser humano esta reconstrucción de la estructura original ocurre en muy contadas circunstancias y las ventajas que éste pudiera haber ganado con la evolución ha ido acompañada por la pérdida de capacidad para regenerar sus órganos dañados, a merced de esta limitación, la reparación de las lesiones ocurre generalmente por cicatrización de tejido conectivo que llena defectos más o menos grandes, con continuidad morfológica, pero con pérdida de la función especializada ya que este tejido sirve únicamente de relleno por lo que la reserva funcional del órgano lesionado se ve disminuído. Esta dependerá entre otros factores de la capacidad inherente de las células del tejido afectado a regenerarse o multiplicarse o por el contrario la reparación será por tejido conectivo con semejanza intermedia o ninguna a la estructura original del órgano afectado.

Las células del cuerpo humano se han clasificado según su capacidad de regeneración en:

- a) Lábilés. las cuales se siguen proliferando durante toda la vida del sujeto.
- b) Estables, conservan esta capacidad, pero en estado normal no se multiplican.

c) Permanentes, no se reproducen después del nacimiento.

La regeneración completa sólo ocurre cuando la lesión es en tejido parenquimatoso lábil; cuando hay destrucción de tejido permanente esta reparación se produce por proliferación de células sencillas y poco diferenciadas de tejido conectivo. Aunque las células lábiles y estables pueden proliferarse y reconstruir la masa celular del órgano, no siempre reproducen su estructura original.

Las células lábiles en circunstancias normales se reproducen y sustituyen a las que se destruyen de manera continua; entre éstas encontramos las superficies epiteliales que están constituidas por células lábiles entre las que se hallan: mucosas de boca, vagina, cuello uterino, aparato digestivo, respiratorio; epitelio de conductos excretores de glándulas como: las salivales, pancreáticas, biliares; epitelios cilíndricos de trompas de Falopio, útero y aparato urinario; en estos sitios las células superficiales se descaman continuamente y la integridad del epitelio se mantiene por proliferación de las capas basales.

Al perderse las células epiteliales por una lesión, puede haber una reconstrucción completa al proliferar las células conservadas en los bordes, siempre y cuando exista tejido de sostén del tipo de la dermis, de tejido conectivo subepitelial o la pared de los conductos que actúe a manera de sostén para el desarrollo epitelial.

Cuando la lesión produce un excavado profundo o una úlcera, la regeneración epitelial terminará cuando se llene el defecto y el crecimiento del estroma de sostén permita la colocación de las células epiteliales.

Las células de tejido hematopoyético, linfoide y esplénico también son lábiles.

Las células de médula ósea se encuentran en estado de proliferación activa durante toda la vida, ya que constantemente están produciendo elementos celulares sanguíneos, la destrucción de estos elementos es rápidamente compensada por proliferación de los elementos que persisten, si se destruyen grandes áreas de médula ósea pueden formarse nuevas madres a partir de células reticuloendoteliales que han persistido en los senos medulares; sin embargo cuando la destrucción

es completa de estos precursores puede ir seguida de una proliferación fibroblástica y sustitución cicatrizal de la médula.

Los tejidos espléncicos y linfoide derivan de células reticuloendoteliales primitivas de los senos espléncicos y linfoides de manera que los elementos perdidos pueden reconstruirse, la renovación de linfocitos o linfoblastos puede efectuarse a partir de linfoblastos supervivientes o por transformación de células reticuloendoteliales en los precursores correspondientes, lo mismo puede decirse del bazo; sin embargo aunque estos tejidos se reconstruyen con bastante facilidad, la proliferación fibroblástica origina algo de cicatrización y cuando hay destrucción de áreas amplias de tejido, la cicatrización puede ser extensa y reemplazar a todo el órgano.

Las *células estables* por lo general no se multiplican de manera extensa; sin embargo conservan la capacidad para la multiplicación mitótica, con un estímulo adecuado, los tejidos con estas células se reparan por proliferación y la reconstrucción puede ser idéntica a su original.

A este grupo pertenecen varios grupos de células entre las que se encuentran: a) las células parenquimatosas del cuerpo glandular b) células derivadas del mesénquima como: fibroblastos, condroblastos y osteoblastos.

a) Las glándulas del parénquima están constituidas por células estables, entre estas glándulas se encuentran: hígado, páncreas, glándulas salivales, sudoríparas, las endócrinas en general, túbulos renales, cutáneas, etc. La destrucción focal del hígado puede ir acompañado de una reparación parenquimatosa a partir de las células del borde de la lesión, sabemos que las células lábiles y estables pueden regenerarse; pero esto no significa que en las lesiones de estos órganos haya una restitución completa de la estructura normal; para que la regeneración sea completa debe conservarse la armazón subyacente o el estroma de dicha células, cuando falta este soporte de orientación, puede proliferar y producir masas desorganizadas, que no guardan semejanza con la disposición del original, v.gr., en el hígado algunas hepatotoxinas dañan de manera selectiva las células parenquimatosas sin dañar las células conectivas más resistentes del estroma del lobulillo hepático, en consecuencia puede haber una reconstrucción completa de estos, en otros casos como los abscesos, la destrucción abarca

elementos parenquimatosos y de sostén, si acaso ocurre regeneración se forman masas de células hepáticas con capacidad funcional, es decir pueden producir bilis pero no eliminarla porque dichos lobulillos no guardan orientación funcional con los conductillos biliares, si bien la lesión ha sido reparada anatómicamente, desde el punto de vista funcional las células hepáticas neoformadas son incapaces de producir bilis y llevarlas por los conductos por consiguiente se trata de una pérdida completa de la función porque no tiene capacidad de secretarla a través de los conductos.

La regeneración parenquimatosa suele empezar después de la destrucción celular o simultáneamente proliferar el estroma de tejido conectivo, por consiguiente la reparación por tejido conectivo se mantiene al paso de la destrucción parenquimatosa en mayor o menor medida, este tipo de lesión deja cicatriz. En lesiones extensas la regeneración se circunscribe a los bordes del foco, a partir de las células sobrevivientes y se regenera sólo en aquellas zonas donde se ha conservado el estroma de sostén, las regiones centrales, más destruidas suelen ser ocupadas por tejido cicatrizal. La destrucción completa de la glándula, descarta toda posibilidad de regeneración, esto no se aplica a las glándulas principales del cuerpo como hígado, páncreas y glándulas endócrinas ya que su pérdida no es compatible con la vida; sin embargo glándulas pequeñas como las sudoríparas o sebáceas de la piel pueden ser destruidas por: lesiones dérmicas dado su pequeño tamaño, por ejemplo las lesiones cutáneas con ulceraciones como quemaduras, traumatismos fuertes se reparan por reconstitución del epitelio escamoso estratificado, pero se pierden las glándulas en el área atacada.

b) Células derivadas del mesénquima. El fibroblasto o su progenitor mesenquimatoso algo más primitivo no sólo es muy resistente a las lesiones sino también conserva su capacidad de reproducción, la cicatrización de tejido se debe a la multiplicación de fibroblastos con el consiguiente depósito de colágena intercelular, como casi todas las lesiones destruyen el estroma y el parénquima siempre observaremos proliferación fibroblástica y cicatrización en todo fenómeno de reparación.

Por su capacidad totipotencial el fibroblasto, puede convertirse en cualquier célula de sostén como osteoblastos o condroblastos. Para

formar hueso o cartilago y por su acumulación de lípidos el fibroblastos o su precursor también puede convertirse en célula adiposa y así reparar el tejido graso afectado.

Las *células permanentes* rara vez efectúan división mitótica en la vida post-natal ya que carecen de la capacidad de regenerar los elementos destruidos. En tejidos formados por células de este tipo la reparación se efectúa por sustitución de tejido cicatrizal. Entre estas células se encuentran las del tejido nervioso y muscular. Esta reproducción está reprimida a nivel genético y una lesión grave entraña la pérdida de la función especializada.

Las células musculares pueden dividirse en estriadas, lisas y cardíacas y son consideradas permanentes, recientes estudios mencionan que éstas tienen capacidad de regeneración; si bien es cierto que la mayoría de los datos se obtuvieron en animales inferiores, hay informes que se refieren a miocitos humanos, por lo que pueden ser aplicables al hombre, no se conoce cuál es el mecanismo de regeneración del músculo esquelético pero se supone que es así:

- a) A partir de gemación de fibras antiguas.
- b) Por fusión de mioblastos.
- c) Por transformación de células satélites mononucleares, unidas en la vaina de todas las células multinucleadas en el músculo esquelético.

Los datos que apoyan la regeneración del músculo cardíaco y liso son menos abundantes, el corazón posee abundante estroma fibroblástico y en un momento dado es difícil la identificación de las células en regeneración, por lo que se dice que éste tiene una capacidad muy limitada de regeneración ya que toda lesión es seguida por cicatrización de tejido conectivo, un aspecto de gran importancia que ocasiona disminución de la capacidad funcional del músculo es la cicatrización que sigue al infarto cardíaco.

Se ha observado también regeneración de músculo liso en la pared del intestino, vejiga, útero y de vasos sanguíneos; las lesiones en este caso producen algo de cicatrización ya que su poder de regeneración es muy limitado. Esta pérdida puede compensarse con la hiper-

trofia de células intactas aunque puede disminuir su cantidad el volumen original puede reconstituirse y conservar la capacidad funcional.

La destrucción de una neurona del sistema nervioso central significa la pérdida total la cual es reemplazada por elementos de sostén correspondiente a la glía o neuroglía. Esto se complica en las neuronas de los nervios periféricos, cuando el cuerpo celular es destruido toda la unidad se pierde por degeneración, si la lesión es sólo del cilindro eje puede ocurrir la regeneración a partir del segmento proximal y el segmento distal sufre degeneración completa y el proximal lo sufre sólo hasta el más cercano nódulo de Ranvier, si el segmento proximal restablece contacto con el conducto original, restableciéndose quizá la inervación íntegra ya que éste crece a razón de tres a cuatro milímetros por día.

En algunas lesiones los cilindros ejes neoformados pierden contacto con el segmento distal por interposición de sangre coagulada o cicatriz fibrosa, en estas circunstancias la proliferación puede producir una masa enmarañada de fibras llamada neuroma traumática o de amputación.

REPARACION POR TEJIDO CONECTIVO

La proliferación y la cicatrización fibroblástica son los rasgos más generalizados de la reparación y se observan en todas las lesiones, excepto en las que ocurren en células lábiles y estables y en las que el estroma de tejido conectivo permanece intacto, en estos casos la regeneración evita la proliferación fibroblástica, como ocurre en la reparación de tejido conectivo, que es una forma primitiva y simple de tejido que sustituye al lesionado. La cicatriz entraña una pérdida de la función especializada en la región enferma, por ejem.: la sustitución fibrosa de la estructura renal después de un absceso disminuye la función, la cicatrización es irreversible y permanece como resto del daño que ha sufrido el órgano, la cicatrización de este tipo se clasificará como: de unión primaria y unión secundaria.

La unión primaria es el ejemplo más sencillo de reparación, esto se aprecia en la cicatrización de una herida quirúrgica, en estas circunstancias los tejidos quedan en aposición por la sutura o esparadru-

po, la lesión ocurre con una mínima pérdida de tejido y sin contaminación bacteriana importante, esta forma de cicatrización es la primaria o unión de primera intención, la incisión causa la muerte de un número limitado de células epiteliales seccionadas por el bisturí y también elementos subyacentes como tejido dérmico y conectivo situados a nivel de la herida, cuando se ha cerrado la incisión el espacio angosto de los tejidos en aposición se llena de sangre y forma un coágulo que cierra el defecto y se presenta inflamación aguda en un plazo de veinticuatro horas apareciendo en los bordes de la incisión: neutrófilos, linfocitos, monocitos y exudado líquido, simultáneamente los fibrocitos y fibroblastos en los labios de la herida experimentan tumefacción y adoptan una forma de estrella bipolar con pequeñas prolongaciones citoplasmáticas, abundante retículo endoplásmico, muchos ribosomas exparcidos y material electrónicamente denso entre ellos, de esta manera los fibrocitos y fibroblastos pueden distinguirse de los macrófagos y monocitos que inician la actividad mitótica, proliferan los fibroblastos siguiendo el armazón de fibrina del coágulo, la epidermis de los labios de la herida se engruesan como resultado de la actividad mitótica de las células basales y en término de veinticuatro a cuarenta y ocho horas crecen hacia abajo espaldones de células epiteliales en ambos lados de la incisión por debajo de la costra superficial para fusionarse en la línea media produciendo así un capa epitelial delgada pero continua, esta respuesta epitelial es sorprendentemente rápida y la continuidad epidérmica se restablece antes que haya comenzado la respuesta del tejido conectivo subyacente.

Para el tercer día las tiras de fibrina proporcionan una base firme para la proliferación fibroblástica hacia la herida, al aparecer en el defecto colonias nuevas de células de reparación el exudado inflamatorio se reabsorbe, los neutrófilos casi han desaparecido y han sido sustituidos por monocitos que están ocupados en eliminar los restos necróticos de eritrocitos y fibrina, éstos experimentan una eliminación progresiva que afectan los fagocitos por medio de enzimas proteolíticas que liberan especialmente proteasas y catepsinas, y por un mecanismo fibronolítico más específico producido por la epidermis en reparación y por los capilares del tejido de granulación los líquidos resultantes son reabsorbidos por la sangre, este fenómeno es conocido como: resolución del exudado.

Al colocar los bordes de la herida en aposición los fibroblastos de uno y otro lado pueden encontrarse en el interior del coágulo en dos o tres días, esta invasión avanza 0.2 mm. por día, simultáneamente los capilares de los vasos sanguíneos experimentan cambios semejantes, aumentan de volumen y presentan una actividad mitótica intensa esta actividad del endotelio ocurre en el sitio proximal a la punta en crecimiento de la yema capilar, empujándola hacia adelante, las pequeñas yemas macizas endoteliales en crecimiento siguen el curso de los fibroblastos migratorios en la armazón de fibrina, estos cordones macizos pronto experimentan canalización lo cual permite el paso de sangre en tres días lo que restablece el riego de un lado y otro de la herida, las vías linfáticas experimentan igual proliferación pero no se anastomosan con los vasos sanguíneos, en esta etapa se han encontrado fibras de colágena en los labios de la incisión en posición vertical y no a manera de puente, mientras está ocurriendo esta respuesta, en el tejido conectivo se continua con la proliferación de células epiteliales engrosando la capa de revestimiento epidérmico.

A los cuatro o cinco días el espacio está ocupado por tejido conectivo fibroblástico, vascularizado y laxo, con sustancia fundamental o de cemento abundante de crecimiento activo, con lo que se lleva cabo la organización del coágulo sanguíneo, las fibras de colágena se tornan más abundantes y van de un lado a otro de la incisión, el tejido conectivo neoformado con exudado inflamatorio agudo está muy vascularizado y recibe el nombre de tejido de granulación, éste se produce en pequeña cantidad en heridas de cicatrización primaria.

Continua la proliferación de fibroblastos que produce una cicatriz con abundante depósito de fibras de reticulina y colágena intercelulares que refuerzan de manera importante la lesión a la tracción, durante este lapso la epidermis suele recuperar su grosor normal y la diferenciación de las células de la superficie brinda una estructura epidérmica madura con queratinización en la superficie.

Catorce días después continua la acumulación de colágena y la proliferación de fibroblastos; dentro del tejido conectivo neoformado ha desaparecido casi por completo el infiltrado de leucocitos y el edema, disminuye la vascularización que se debe a la compresión mecánica de fibroblastos y colágena sobre las delicadas paredes neoformadas

de los capilares, con frecuencia fibrillas del colágena forman especies de nudos corredizos alrededor de los capilares sanguíneos y de otras estructuras que persisten en la herida, los vasos son comprimidos y algunos experimentan separación completa con lo que la vascularización decrece, en estos días suele caerse la costra superficial y empieza el largo proceso de empalidecimiento que se logra con la producción continuada de colágena y su contracción haciendo que encoja la cicatriz fibrosa la que comprime o estrangula ulteriormente los vasos sanguíneos, en término de semanas a meses la zona es ocupada por tejido conectivo cicatrizal, colágeno y sin vasos, las células epiteliales de la epidermis proliferan y crecen a través de la incisión cutánea.

La cicatrización continua por meses con la proliferación lenta de fibroblastos y la acumulación continua de colágena que aumentan la presión mecánica sobre los conductos vasculares, la colagenización y el blanqueamiento progresivo continúan, hasta que se transforma en una cicatriz acelular, avascular, pálida y colágena, esto termina cuando se ha formado una capa delgada de fibras elásticas y la herida se torna flexible, capaz de soportar el estiramiento, pudiendo pasar un año o más para que la herida alcance su máxima fuerza a la tracción. La cicatriz marca permanentemente el sitio de la incisión.

Existe un contraste notable entre las heridas recientes porque son vascularizadas y que en tiempo de frío cuando la circulación es lenta, son azules o purpurinas y las antiguas son blancas o aperladas.

También crecen nervios hacia el tejido conectivo neoformado y son principalmente vasomotores, algunos pueden ser sensitivos, pero las terminaciones nerviosas especializadas no se regeneran, lo mismo puede decirse de los apéndices de la piel de la índole de folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas o las papilas normales en el ser humano.

UNION SECUNDARIA

Cuando hay pérdida de células y tejidos más extensa como en: el infarto, la ulceración, la formación de absceso, la invasión bacteriana de una herida quirúrgica; la sucesión de acontecimiento es más complicada para la repación, ya que se producen grandes defectos, cuyos

bordes no pueden ponerse en aposición, la regeneración parenquimatoso sólo puede ocurrir en los labios, pero cuando hay pérdida de la armazón o estroma no puede reconstituirse la estructura original, el tejido vascularizado crece desde los bordes hacia el centro para completar la reparación, la reacción inflamatoria es mucho más intensa, en este tipo de heridas, el tejido conectivo vascularizado, lleva infiltrado leucocitario y es conocido como tejido de granulación.

El proceso es semejante en lo básico a la cicatrización de primera intención, descrita anteriormente, sin embargo se complica porque hay que eliminar gran número de células muertas, restos tisulares y exudado las células de reparación no pueden avanzar en un medio líquido, estos productos deben ser eliminados por digestión, resorción progresivas, por drenaje al exterior o por fagocitosis, en consecuencia la reacción inflamatoria es más intensa que en las heridas por incisión, la cicatrización no puede completarse, antes que la reacción inflamatoria haya dominado al agente lesivo, la persistencia de exudado y restos necróticos puede retardar la cicatrización, produciendo deformación y limitando la función del órgano afectado.

Se dice que las granulaciones avanzan con tanta rapidez con la que desaparecen los restos necróticos, durante el proceso de avance, el tejido conectivo muy vascularizado actúa como barrera protectora que bloquea la difusión de los fenómenos inflamatorios, esta clase de tejido de granulación difiere del encontrado en heridas quirúrgicas no infectadas, en que se encuentra un infiltrado de leucocitos más intenso por estar en contacto con el foco infeccioso central, como el defecto tisular es grande puede tardar meses en ser llenado, en heridas superficiales igual que ocurre en la cicatrización primaria la epitelización avanza hacia abajo y sobre los labios de la herida, en tanto que el tejido de granulación lo hace de abajo hacia arriba, a partir del piso y los bordes de la herida, al llenarse el defecto las células epiteliales, de la capa inferior de los bordes avanzan sobre la superficie desnada y la cubren con escamas aplanadas, pueden incluso penetrar en la herida por agujeros o puntos, siguiendo líneas de despegamiento producidas por desgarró o por tracción brusca al aplicar tratamientos de primeros auxilios demasiado enérgicos.

La división mitótica continúa en las células a cierta distancia del borde de crecimiento, y ulteriormente sigue en el epitelio que se

extiende, se mantiene el riego sanguíneo adecuado del epitelio en migración.

La curación por segunda intención se efectúa con abundante tejido cicatrizal y la consiguiente colagenización lo que es llamado cicatrización.

Los caracteres peculiares del cierre secundario de las heridas cicatrizales son estos: 1.—La penetración de tejido de granulación. 2.—Contracción de la herida.

Cuando el defecto extenso ocurre en tejidos más profundos como en una viscera, el sistema fibroblástico y vascular llevan la responsabilidad del cierre, ya que el primero adquiere características de músculo liso y se acorta, además no puede ocurrir drenaje a la superficie.

Quizás el carácter que diferencia más a la cicatrización secundaria de la primera es el fenómeno de la contracción que ocurre en heridas superficiales, en sitios donde la piel es móvil. Billingham y Russell (1956) han comprobado que un defecto de aproximadamente 4 cm³ en la piel de conejo disminuye en 6 semanas aproximadamente del 5 al 10% de la extensión original debido a la contracción. Ya que son atraídos los bordes de la herida uno hacia otro, y es responsable del cierre de heridas en la piel y el tejido de granulación que crece desde la base, brinda un revestimiento pasajero que en ocasiones es reabsorbido en parte para dar acomodo a la contracción de la extensión del defecto (Hukness, 1964).

Sin embargo sea cual sea el mecanismo la contracción de la herida contribuye de manera intensa a la reparación de defectos extensos de la superficie, ya que las dimensiones de la cicatriz, es menor que el área inicial de necrosis o pérdida de tejidos.

Se puede decir que la cicatrización de segunda intención difiere de la de cicatrización primaria en: 1.—Hay una pérdida mayor de tejido. 2.—Necesidad de eliminar mayor cantidad de exudado y restos necróticos. 3.—Formación mayor de tejido de granulación. 4.—Contracción en los labios de heridas superficiales, si se encuentran en tejidos móviles. 5.—Producción más abundante de cicatriz.

6.—Pérdida de funeras como pelo, glándulas sebáceas, sudoríparas.

7.—La reparación es más lenta.

INTEGRACION DE REGENERACION CON CICATRIZACION

Como ya mencionamos la mayor parte de las lesiones corporales experimenta reparación con tejido conectivo, y en algunos también hay regeneración con células parenquimatosas, éstas se han visto por separado; sin embargo es importante ver sus aportaciones respectivas en cuanto a la reparación de la mayor parte de las lesiones, sobre todo cuando la lesión ocurre en tejidos que están constituidos por células lábiles o estables.

Describiremos esto con un ejemplo: un absceso en la corteza renal resultante de infección bacteriana. El área lesionada puede dividirse en dos zonas.

La central y la periférica; la central que presenta necrosis supurada con destrucción de todos los elementos celulares por la acción bacteriana que incluye células parenquimatosas, células epiteliales de revestimiento tubular, armazón y estromas de tejido conectivo. El borde del absceso está expuesto a menor lesión, pudiendo ocurrir que sólo se destruyan las células epiteliales tubulares y quede la armazón subyacente después de los fenómenos exudativos ya explicados, se inicia la digestión proteolítica de células muertas, en tanto que se inicia la acción proliferativa de las células epiteliales parenquimatosas marginales y las del estroma de tejido conectivo en los tubulos donde se ha conservado el armazón básico, las células epiteliales que han sobrevivido a la lesión presentan intensa actividad mitótica, estas células se aplanan, se alargan y emigran para cubrir grandes zonas de la membrana basal del túbulo.

En unos días, en esta zona marginal pueden identificarse túbulos completamente revestidos de epitelio plano semejante al pavimentoso en cortes transversales de los mismos. Al continuar la división mitótica, aumenta el número de células, y en una semana más o menos se han formado las suficientes para comprimirse entre si y restablecer el

epitelio de revestimiento normal de cuboide a cilíndrico. La proliferación parenquimatosa suele cesar en este momento.

Aunque de cuando en cuando, su exceso origina pequeñas masas de células que producen yemas y proyecciones de escaso volumen hacia la luz de los túbulos, mientras la proliferación de tejido conectivo avanza hacia la zona central de destrucción completa, el tejido de granulación llena el defecto a medida que se eliminan los restos necróticos, la curación sigue normal sin embargo los glomérulos destruidos no experimentan regeneración, la integridad anatómica del tejido se restablece por una combinación de regeneración parenquimatosa y por cicatriz de tejido conectivo, parte de la capacidad funcional perdida puede compensarse por hipertrofia de los glomérulos residuales y por aumento de nefronas supervivientes, la calidad y suficiencia de cualquier tejido dependen de la capacidad de regeneración de las células afectadas, la extensión de la lesión particularmente por que puede haber destruido el armazón que actúa a manera de esqueleto del tejido y por la actividad proliferativa del estroma de tejido conectivo que llena los defectos restantes después de cesar la regeneración parenquimatosa.

Se ha utilizado como ejemplo el absceso de riñón pero los factores esenciales no difieren en ningún tejido que esté constituido por células capaces de dividirse.

La cicatrización ideal es ésta pero muchas veces las cosas van mal, muchos de estos trastornos guardan relación con el tratamiento de la herida y con el estado de salud del sujeto; sin embargo dos son los trastornos que pueden ocurrir en un sujeto completamente normal y que ha recibido asistencia óptima.

La primera consiste en una formación excesiva de tejido de granulación exuberante cuando es adematosa se llama "bezo" o carnosidad, puede sobresalir de los bordes del defecto que está cerrando bloqueando la reepitelización, afortunadamente se trata en forma sencilla: por extirpación quirúrgica o cauterización química del exceso.

La segunda anomalía se presenta con mayor frecuencia en sujetos de raza negra, dada por la formación de queloides, que es una colagenización excesiva que produce una cicatriz tumoral extensa y sobresaliente, la tendencia a formar queloides parece ser de carácter

individual y genético, sólo se ha observado en heridas de piel pero puede ocurrir igualmente en tejidos profundos, la aparición de queloides puede ser un problema molesto, particularmente en las áreas dérmicas expuestas o visibles, pues desfiguran y es muy difícil el tratamiento médico, la extirpación quizá sólo va seguida de recurrencia, y se observa tanto en la cicatrización primaria como secundaria.

ESTIMULOS PARA LA PROLIFERACION CELULAR

Los mecanismos básicos que estimulan la división mitótica de las células parenquimatosas y del tejido conectivo para la reparación de una lesión, aún no han sido dilucidados plenamente, hay muchas contradicciones al respecto, que como consecuencia producen confusión. La mayor parte de los datos apoyan la hipótesis de que el factor desencadenante de la proliferación celular consiste en la pérdida de la influencia inhibitoria a nivel celular y por ello permite la proliferación de las células afectadas, sin embargo algunos datos hacen pensar que después de la lesión, se producen factores estimulantes de la división mitótica de las células, lo que no se sabe con certeza es si la señal en forma de estímulo o pérdida de la inhibición corresponde a un fenómeno generalizado aplicable a todas las células especializadas o es específico para determinadas células y tejidos, estos factores han sido llamados hormonas de las heridas.

La mayor parte de los datos sobre las hormonas de las heridas, provienen de la regeneración del hígado, después de hepatectomía, algunos autores han informado de la presencia de factores humorales en la circulación, que estimulan la regeneración parenquimatosa hepática. Entre los estudios para demostrar esta hipótesis, es el que ha utilizado ratas en unión parabiótica, uno de los parabionos está hepatectomizado y el otro normal, lo cual origina aumento de la actividad mitótica en el hígado de este último. (Hurowitz y Studer 1960); sin embargo Heiman y col. no encontraron dicho factor estimulante. (1963).

La hipótesis de pérdida de influencias inhibitorias de la actividad mitótica ha sido apoyado con bastantes datos, Grisham y col. (1966) afirman que, en el animal hepatectomizado se pierde una influencia que transportada por la sangre estimula la proliferación de los hepatocitos, estas observaciones se obtuvieron de experimentos en los

cuales se efectuó exanguineo-transfusión total entre ratas normales y hepatectomizadas, indicando un inhibidor circulante en el animal normal que no se presenta en el hepatectomizado, estos datos necesitan mayores comprobaciones.

En cambio hay abundantes indicaciones que apoyan la existencia de controles intracelulares que pueden ser liberados en el sitio de la lesión, la mayor parte de datos provienen de estudios de la respuesta epidérmica a la lesión y la conducta de células cultivadas *in vitro*. La reepitelización de las heridas ha brindado el modelo óptimo para el estudio de los mecanismos de las influencias regeneradoras.

Como indicamos antes las células epidérmicas se cierran sobre una herida quirúrgica limpia en término de 48 horas, y quizás dentro del primer día, después hay engrosamiento progresivo de la epidermis y diferenciación final en una superficie queratinizada, es decir: en la reepitelización participan tres fenómenos característicos: 1.—La migración celular. 2.—Proliferación y 3.—Diferenciación.

La migración corresponde al deslizamiento de las capas basales a lo largo de los labios de la herida, hasta avanzar al espacio creado por la incisión, como es bien sabido las células epiteliales están fijadas a la membrana basal y unas a otras, de donde se puede preguntar si hay algún factor que despegue a las células de sus fijaciones, o si liberan un factor que atrae a la misma, este problema aun no ha sido resuelto. Abercrombie y Ambrose (1962) mencionan que es difícil decidir si cuando se movilizan las células, existe un cambio primario en las superficies (o en las superficies a las cuales están adheridas) que disminuyan la intensidad de la adherencia, o si el cambio primario es activación de movimiento, ya que a las pocas horas de comenzar la migración se inicia la duplicación de las células, señalando que esta reacción proliferativa de la epidermis se extiende sólo a un milímetro del borde de la herida. (Bullough, 1962).

En consecuencia puede considerarse que es un fenómeno local y que no es probable que guarde relación con la pérdida de factores en la circulación, además la actividad proliferativa de la epidermis precede en varios días a la división mitótica del tejido conectivo o parenquimatoso, lo cual sugiere adicionalmente una alteración en los controles intracelulares específicos para tipos celulares. Estas obser-

vaciones han cambiado la hipótesis del control de la actividad mitótica, particularmente en la regeneración o reparación, que es debida a una sustancia estimulante por otro que dice: que el control es producido por un mecanismo de retroalimentación. Johnson (1964). Esta teoría aun no ha sido completamente comprobada, así Weiss sugiere que el crecimiento celular depende de catalizadores específicos, paneles o plantillas, que rigen los patrones genéticos de la célula para el crecimiento de nuevas células. Cada célula también produce antiplantillas, que bloquean la acción de los catalizadores o paneles y pueden difundirse a través de las células. Al ocurrir lesión durante la respuesta inflamatoria se difunde hacia los espacios extracelulares, debido a gradientes de presión intra y extracelular liberando los controles de duplicación celular. Al formarse nuevas células se sintetizan antiplantillas hasta que se establece el equilibrio.

Para Bullough (1962) el control intracelular es debido a las "chalonas" palabra derivada del griego que significa arriar velas. Esta hipótesis plantea que cada tejido produce y posee su propio inhibidor, en las lesiones las chalonas se difunden al exterior de la célula y permiten la regeneración. Inserven (1968) ha extraído chalonas de la piel humana y de animales y ha informado de la inhibición de división mitótica de células epidérmicas en cultivos de tejido al agregar el extracto. Este factor parece ser específico de tejido pues no tuvo acción sobre fibroblastos o células hepáticas; pero no de especie ya que un extracto obtenido de piel humana actúa sobre células epidérmicas de animales inferiores.

Abercrombie (1966-1967). Habla de inhibición en la división mitótica por intercambio de señales o sustancias en los sitios de contacto. En cultivos de tejidos cuando crecen dos explantes separados se expanden hasta ponerse en contacto en algún sitio; cesando en este sitio la división mitótica y la migración ulterior. Aun no se ha dilucidado el mensaje que pasa de célula a célula bien pudiera ser el cambio de cargas electroquímicas, factores solubles o modificadores de los receptores en la membrana, desde luego se puede suponer que la liberación de controles intracelulares es el factor que inicia la multiplicación celular en la respuesta de reparación.

Es patente que el conocimiento del carácter de los estímulos que inician la reproducción celular y la reparación de las lesiones es im-

portante para conocer y comprender el carácter del cáncer. Resulta verosímil pensar que la activación controlada de los estímulos durante la reparación, pueden transtornarse y encenderse o apagarse permanentemente para permitir la aparición del crecimiento ingobernado del cáncer.

FACTORES QUE RIGUEN LA FORMACION DE COLAGENA Y EL DESARROLLO DE FUERZA EN LA HERIDA.

Existen dos puntos de vista en cuanto al origen de los fibroblastos en la herida de cicatrización, algunos autores sostienen que su origen es de células hematógenas, como monocitos y macrófagos, (Allgower, 1956; Allgower y Hulliger 1960); y otros afirman que los fibroblastos proceden de fibroblastos locales o de sus precursores inmediatos.

El fibroblasto maduro fusiforme, que se encuentra en los bordes de la herida, experimenta un crecimiento notable y se torna estrellado o polimorfo, en tanto que el monocito y macrófago, emite pseudopodos más grandes, de manera que los tipos de células llegan a parecerse en gran medida, la mayor parte de los datos provienen de cultivos de tejidos in vitro de células mononucleares y de haber demostrado colágena o sus precursores. Los adversarios de esta moción, afirman que los cultivos bien pudieron estar contaminados por células de tejido conectivo al obtener las células sanguíneas (Grillo 1963, Ross 1968).

La mayoría de los datos apoyan la idea de que el fibroblasto proviene de los fibroblastos locales, ya que la radiación local inhibe la síntesis de colágena, esto no sucedería si los fibroblastos provinieran de la sangre circulante (Grillo, 1964). Estudios con microfotografía electrónica de detalles ultraestructurales de las células en cuestión, revelan detalles morfológicos compatibles con los caracteres de los fibroblastos clásico. Estudios con isotopos radiactivos, revelan que la células neoformadas derivan de los fibroblastos locales.

La composición de los aminoácidos de la colágena es peculiar entre las proteínas de vertebrados, ya que es la única proteína que contiene una cantidad importante en hidroxiprolina e hidroxilina. La

elastina es considerada la excepción, pues posee pequeña concentración de hidroxiprolina.

Tres cadenas de polipéptidos tienen estos aminoácidos hidroxilados, están tejidas una sobre otra de manera helicoidal para formar la macromolécula de tropocolágena, precursor soluble de colágena. La estructura clásica de colágena resulta de la conglomeración de estas macromoléculas para formar las fibrillas que tienen bandas periódicas con intervalos de aproximadamente 600 a 700 \AA , estos polipéptidos al igual que los demás son sintetizados en el retículo endoplásmico del fibroblasto.

En general se acepta, que los fibroblastos son los responsables de la producción de colágena, pero se discute sobre los mecanismos biomoleculares que participan en su producción, el problema principal se relaciona con el sitio de producción. Un grupo de autores sostiene que la macromolécula de tropocolágena experimentan agregación para formar la fibrilla de colágena en el citoplasma periférico del fibroblasto, y que las fibrillas son expulsadas por algún fenómeno que entraña la descamación del citoplasma periférico (Porter y Papas, 1959). Otro grupo de autores consideran que los monómeros solubles son secretados al exterior de la célula y que la conglomeración en fibrillas ocurre en la sustancia de cemento intersticial (Ross, 1968).

Gross y col. han demostrado que en matraz pueden crearse fibrillas de colágena a partir de precursores solubles, en ausencia de fibroblastos. Además se ha comprobado que las fibrillas, en el espacio extracelular aumentan de diámetro según la edad, lo que sugiere que la fibrilla se desarrolla fuera de las células y que no nace con su tamaño ya completo dentro de la célula (Ross y Bendit, 1961).

En consecuencia la mayor parte de los datos apoyan la noción de que el fibroblasto secreta precursores solubles de colágena y que la conglomeración y polimerización ocurren extracelularmente.

Se considera que la sustancia fundamental o de cemento del tejido conectivo tiene algo que ver en la producción de colágena, los elementos que se encuentran en ella, provienen del plasma o de células locales, principalmente de fibroblastos, incluyen gran número de componentes insolubles o relativamente hidrosolubles en agua, los más importantes son: mucopolisacáridos y glucoproteínas (Spiro, 1966).

Los mucopolisacáridos más importantes son ácidos y se clasifican en dos grupos: Los ligados a sulfato y los que deben su actividad a grupos carboxilo, (como el ácido hialurónico y condroitin). A causa de su acidez al teñirse con azul de toluidina tienen metacromasia. Los mucopolisacáridos se sintetizan localmente en la región lesionada por las células de tejido conectivo. Las glucoproteínas son elaboradas principalmente en el hígado y en otros sitios.

En consecuencia, puede preverse que la respuesta fibroblástica, producirá gran cantidad de mucopolisacáridos ácidos, con el tiempo, (White y col. 1965), se postula que este cambio en composición de la sustancia fundamental, es importante en la polimerización de las fibrillas de colágena (Shilling, 1968).

Los factores o sustancias que contribuyen a la resistencia a la tracción de las heridas, varían. Adamson y col. (1964) en estudios hechos en cobayos machos adultos con incisiones abdominales paramedianas dice lo siguiente "La resistencia a la tracción de una herida, alcanzó la fuerza semejante a las del lado testigo al final de la cuarta semana. En el otro lado de la escala está el informe de Douglas (1969) que dice que en cobayos y humanos las heridas, de piel continúan débiles por años y sólo recuperan el 20% de la resistencia original al final del primer año. Además afirma que en humanos, las heridas han recuperado el 50% de la resistencia original al final del tercer año, y que aun después de 14 años hay deficiencia.

Es difícil conciliar, resultados tan diferentes, pero quizá haya que buscar la respuesta en factores relacionados con el huésped de la índole de la edad, dieta, profundidad de la incisión, longitud de la misma, métodos para suturar la herida.

Sin embargo puede decirse que inmediatamente y hasta 10 ó 14 días después de la lesión es débil, en las siguientes cuatro semanas hay aumento rápido en la resistencia de la herida, este ritmo de aumento disminuye y prácticamente llega a una meseta aproximadamente al tercer mes. En esta meseta se alcanza del 70 al 80% de la resistencia a la tracción de la piel normal y en realidad la meseta puede persistir toda la vida.

Dumphy (1967) informa que la mayor parte de las heridas que afectan piel, aponeurosis o tendón nunca recuperan la fuerza original.

La recuperación de la resistencia a la tracción, gráficamente forma una curva sigmoidea, que termina en meseta inferior al nivel original de la piel no lesionada. (Levensan y col. 1965) aun se desconoce la explicación estructural o bioquímica de la curva, pues la resistencia a la tracción no es paralela al aumento del colágena en la herida. Inmediatamente después de la herida, hay resorción de colágena; después empieza el período de fibroplasia y el aumento de colágena, coincidentemente el aumento exponencial de la resistencia a la tracción, sin embargo, el aumento más lento ulterior de la resistencia a la tracción no guarda relación con el aumento importante de colágena en la herida. Quizá las fibras de colágena estén madurando o polimerizando en esta etapa o haya remodelación y reorientación de las fibras de colágenas a través de la herida lo cual aumenta la resistencia a la tracción, sin embargo la concentración de colágena por si misma no puede explicar la curva.

Lichtenstein y col. (1970) ha demostrado que las heridas cuidadosamente suturadas tienen aproximadamente el 70% de la fuerza de la piel no lesionada, inmediatamente después de la cirugía, lo que permite dar de alta a los pacientes del hospital, en término de una semana de efectuada la intervención.

En realidad ocho días después no hubo aumento importante de la resistencia a la tensión, a pesar de la supuesta proliferación fibroblástica y la síntesis de colágena. Por lo que se puede decir que la mayor parte de la resistencia a la tensión depende de la destreza quirúrgica y la colocación de los puntos de sutura, cuando éstos se quitan al final de la primera semana la fuerza de la herida está aproximadamente al 10%, es lógico suponer que la reepitelización que ocurre unos pocos días después brinda algo de fuerza, y quizá el tejido de granulación temprano actúe como agente adhesivo, lo que contribuirá en algo a la resistencia.

FACTORES QUE MODIFICAN LA CALIDAD DE LA RESPUESTA DE REPARACION

Muchos son los factores relacionados con el huésped que modifican la suficiencia de la reparación. Los más importantes son los factores generales y locales.

Entre los factores generales tenemos: edad, nutrición, trastornos hemáticos, inmunidad. Enfermedades generales subyacentes, factores endócrinos.

Edad.—Se acepta que los jóvenes curan más rápidamente que los ancianos Howes y Harver en 1932 informaron que la fibroplasia y la colagenización ocurren más lentamente en ratas viejas, que en jóvenes. No se ha comprobado la validez de estas observaciones en humanos. Siendo prácticamente imposible descartar el trastorno vascular por arteroesclerosis o deficiencias nutricionales en los ancianos. En uno de los pocos estudios sobre envejecimiento como factor de cicatrización de heridas en el ser humano, no se advirtieron diferencias importantes entre los diversos grupos de edad, ni tampoco guardaron las diferencias relación lineal con la edad. Abott y Von Schunclung 1933.

NUTRICION

La nutrición tiene efecto intenso sobre la respuesta de reparación, particularmente en la cicatrización de heridas, se ha comprobado el efecto perjudicial de la inanición sobre la cicatrización de heridas ya que en animales con deficiencia proteínica disminuye la fibroplasia y la síntesis de colágena sin determinar los aminoácidos específicos que son esenciales para la cicatrización. Rosenberg y Sadwell afirman que los suplementos de metionina y cistina tienen un efecto beneficioso sobre el fenómeno o de cicatrización en animales con deficiencia proteínica.

El factor mejor comprobado es aquel donde hay una adecuada concentración de vitamina C para la síntesis de colágena normal, por un mecanismo aún no bien conocido aumenta la conversión de prolina a hidroxiprolina y la lisina a hidroxilisina, la deficiencia de esta vitamina (escorbuto) produce desorganización de la ultraestructura del fibroblasto y trastorno en la síntesis de colágena normal. No se conoce el sitio exacto en el cual actúa la vitamina C, en las vías de biosíntesis de la formación de colágena y por lo tanto se han propuesto varias posibilidades: pudiera necesitarse vitamina C para la formación del RNA mensajero o de transferencia para el suministro

y la incorporación de estos aminoácidos hidroxilados en los polipéptidos de la macromolécula de tropocolágena, pudiera potenciar la actividad enzimática de hidroxilantes y sin hidroxipolina la tropocolágena soluble de colágena pudiera no presentar fibrilogénesis.

Ross y Benedit sostiene que la vitamina C es necesaria para mantener la integridad ultraestructural normal del fibroblasto, advirtiendo que en el animal escorbútico están desorganizados los ribozomas y que en el término de cuatro horas de administrar vitamina C se restablece la integridad celular.

Estas investigaciones hacen pensar que la función principal de la vitamina C es conservar el aparato normal de síntesis proteínica dentro del fibroblasto. La avitaminosis C inhibe de manera notable la cicatrización normal de heridas.

Pories y col. (1967) sostienen que el zinc, es también importante en la cicatrización y que este metal es básico como cofactor en los fenómenos enzimáticos que participan en la cicatrización.

TRASTORNOS HEMATICOS

Los trastornos hemáticos pueden tener gran importancia en el proceso de reparación, la neutrocitopenia o disminución de neutrofilos en sangre, aumenta la susceptibilidad de infección. La deficiencia de neutrofilos se observa en enfermedades como leucemia panceitopénica, agranulocitosis, en estos casos el individuo se torna excesivamente susceptible a la infección bacteriana y con frecuencia mueren por la incapacidad para dominarla.

Existe gran interes en trastornos genéticos en los que se presentan anomalías lizosómicas, que tornan a los neutrófilos inadecuados en la respuesta inflamatoria. Trastornos como diátesis hemorrágica dificultan los fenómenos de inflamación y reparación en estos casos hay tendencia a la extravasación excesiva de sangre durante la inflamación, con acumulación abundante en la herida, la sangre es un sustrato ideal para el crecimiento bacteriano, y retarda de manera importante la reparación, ya que los eritrocitos y fibrina deben eliminarse para completarse ésta, la sangre también puede ser rodeada por una pa-

red fibroblástica, lo que produce una acumulación enquistada de líquidos que bloquea la cicatrización mientras no se reabsorva.

No se ha comprobado plenamente el papel de la anemia, a pesar que la opinión predominante es que trastorna la suficiencia de la inflamación y la calidad de la reparación, estos experimentos no han sido estrictamente controlados, por que en la anemia hay también deficiencias de proteínas plasmáticas y posiblemente de globulinas inmunitarias, lo que dificulta aislar el efecto de una sola variable.

INMUNIDAD

La inmunidad tiene influencia importante en la respuesta de reparación.

DIABETES MELLITUS

Se ha comprobado que ésta influye de manera negativa en la respuesta inflamatoria y de reparación.

FACTORES ENDOCRINOS

Las hormonas especialmente los esteroides corticosuprarrenales (cortisona e hidrocortisona) tiene un efecto antiinflamatorio comprobado influye también en la disminución de la síntesis proteínica esta acción antiinflamatoria se debe a la estabilización de las membranas lisosómicas, bloqueando la liberación de enzimas proteolíticas y factores de permeabilidad básicos para la respuesta inflamatoria. Weismann y Thomas, 1963 otra posibilidad es que la cortisona actúe inhibiendo la acción de la histidindecarboxilasa, lo que dificulta la formación local de histamina.

La acción de los esteroides sobre la cicatrización es más discutible, por el número de informes contradictorios, entre los que encontramos: la inhibición de la síntesis de tejido conectivo in vitro e in vivo y trastornos de la formación de tejido de granulación, dis-

minución de la producción de hidroxiprolina y la formación total de colágena; sin embargo se sospecha que estos efectos sobre la cicatrización bien pudieran deberse a la inhibición de la respuesta inflamatoria. Si se administra cortisona a animales dos días después de la lesión la cicatrización no se trastorna, lo que sugiere que actúa en etapa temprana de la respuesta y afecta de manera primaria la cicatrización, en conclusión podemos decir que los corticoesteroides bloquean o retardan la respuesta inflamatoria y la reparación.

Los esteroides anabólicos (derivados de testosterona o estrógenos) favorecen la cicatrización por estimulación de la síntesis proteica y la formación de colágena; sin embargo hay un desacuerdo con la afirmación anterior, pues en otros experimentos no se encontraron alteraciones en la colágena y en el contenido celular del tejido de granulación, pero sí un incremento en la formación de mucopolisacáridos, que son indispensables en la cicatrización.

FACTORES LOCALES

SUFICIENCIA DEL RIEGO SANGUINEO

Es patente la importancia del riego sanguíneo en la reparación ya que la vascularización es clave en ésta y la inflamación. Las enfermedades vasculares como: arterioesclerosis o anomalías que hacen lento el retorno venoso son obstáculos comprobados para la cicatrización, en pacientes con edad avanzada una equimosis insignificante puede originar una úlcera en la extremidad inferior, la arterioesclerosis disminuye la llegada de sangre y las várices dificultan la salida de la misma, este ejemplo puede ser aplicado a cualquier órgano de la economía la cornea es la excepción ya que es prácticamente avascular y tiene gran poder de reparación.

CUERPOS EXTRAÑOS

Entre éstos se incluyen los puntos de sutura y el Cirujano se encuentra en el dilema que la incisión no tiene fuerza intrínseca en el postoperatorio inmediato salvo la brindada por la sutura, al mismo tiempo éstos son un obstáculo para la cicatrización.

Las heridas punzantes en la epidermis facilitan la contaminación bacteriana y el material de sutura suscita una reacción inflamatoria y de cuerpo extraño, un sólo punto de sutura aumenta el carácter invasor del estafilococo en un factor de 10 000 veces.

Problemas semejantes producen los fragmentos de madera, acero, vidrio, incluso hueso.

MOVILIDAD DEL TEJIDO

En las lesiones óseas está plenamente comprobado que el movimiento de los fragmentos impide la reparación, ésto puede ser aplicado a los tejidos blandos, la inmovilización de los bordes de la herida es importante para apresurar la reparación, sobre todo en músculo esquelético y tendones.

Cuando hay una aposición adecuada de los bordes epidérmicos, el cierre y el aislamiento de la lesión ocurren en el término de uno o dos días, las deficiencias de este cierre a menudo permiten que los bordes deprimidos de la epidermis crezcan hacia abajo, hacia la herida y produzcan nidos enterrados de epitelio que pueden transformarse en inclusiones quísticas revestidas de epidermis. Al retardarse la reepitelización se mantiene la puerta abierta a la invasión bacteriana.

MAGNITUD DE LA DESTRUCCIÓN TISULAR

Tiene gran importancia ésta como factor condicionante de la reparación ya que: la destrucción completa de una unidad funcional como el lobulillo hepático o una nefrona impide la restitución precisa de la unidad. Las lesiones que no destruyen el armazón o sostén permiten la reconstrucción completa de los elementos parenquimatosos de los tejidos lábiles, en estos mismos tejidos una destrucción mayor puede impedir la reparación cuando la estructura subyacente desaparece por completo, en tales circunstancias resulta una cicatriz, en este sentido la magnitud de la lesión influye en la calidad de la reparación.

TEJIDO DONDE HA OCURRIDO LA LESION

La reparación perfecta sólo puede ocurrir en los tejidos que es-

tán constituidos por células estables o lábiles, los formados por células permanentes inevitablemente producen cicatriz, además del carácter del tejido donde ha ocurrido la lesión tiene importancia el sitio. Hay muchas partes del cuerpo donde puede ocurrir la inflamación, dentro de las cavidades o espacios tisulares con producción abundante de exudado que los llena a pesar de la reacción inflamatoria extensa y difusa quizá no haya necrosis concomitante, en estas circunstancias la reparación puede efectuarse por digestión y licuefacción del exudado iniciado por enzimas proteolíticas de leucocitos y seguida de resorción, esto es conocido como resolución, como no hubo necrosis de células de tejidos fijos, se logra la reconstrucción completa de la estructura original.

Un ejemplo de resolución sería una infección en pulmón que causa inflamación que llenan los alveolos de exudado, en muchos casos no afectan los tabiques alveolares aunque el pulmón experimente consolidación completa por exudado inflamatorio, la digestión proteolítica del exudado, su resorción y su expulsión por tos permiten la resolución de la neumonía y el restablecimiento de la estructura y función pulmonar normal. Esta sucesión de acontecimientos no ocurre en todas las neumonías, pues infecciones por gérmenes más virulentos puede causar necrosis alveolar originando cicatrización fibrosa y daño pulmonar permanente, por razones desconocidas algunas neumonías acompañadas de necrosis no experimentan la resolución, sino que a partir de las paredes septales crece tejido de granulación hacia el exudado y se convierte en una masa de tejido fibroso, este fenómeno se llama organización de la neumonía, el fenómeno de resolución y organización del exudado inflamatorio se encuentra también en otros espacios tisulares, como: cavidad peritoneal pericárdica, cavidades articulares, etc.

La mayor parte de las lesiones del organismo no experimentan resolución si hay necrosis tisular, hay cierto grado de proliferación de tejido conectivo, y en consecuencia cicatrizal.

Aún cuando la cicatrización sea completa siempre hay peligro del retardo de la recuperación de la resistencia a la tracción de las fibras colágenas. El aumento de la tensión puede producir distensión excesivas, con formación de hernias cuando afecta la pared alveolar, en la aortitis sífilítica se forma una cicatriz delgada que al empuje de la sangre facilita la producción de aneurisma.

Estos factores relacionados con el huésped son de gran importancia clínica, y son de responsabilidad del médico corregir.

CONCLUSION

Habiendo revisado el proceso inflamatorio, los cambios morfológicos y funcionales que éste produce en el tejido afectado así como los factores que modifican la reacción inflamatoria y la manera en que éstos reparan sus daños, concluimos: No se puede prevenir ni se debe suprimir dicho proceso ya que es uno de los mecanismos de alerta del organismo para mantener su integridad, si bien a nivel individual este papel protector fracasa a veces, es indudable que a nivel de especie permite la supervivencia de ésta.

Bajo estas condiciones es necesario que el Cirujano Dentista tenga los conocimientos necesarios para mantenerla bajo control o para tomar las medidas adecuadas para que la reparación se efectúe en condiciones óptimas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bertelli, S. and Houck, J.C.
Inflammation.
Biochemistry and drug interaction.
Exerta Medica foundation.
Amsterdam — 1969.
- 2.—Brunson — Gall.
Tratado de Patología Humana.
Interamericana — 1975.
- 3.—Correa — Arias — Stella — Pérez Tamayo — Carbonel.
Texto de Patología.
Prensa Médica Mexicana — 1976.
- 4.—Della Bella, D. and Castari, A.
A pharmacological approach to the problem of antirheumatic
therapy.
Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic pro-
blems.
Exerta medica foundation.
Amsterdam — 1968.
- 5.—Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas.
Salvat editores — 1974.
- 6.—Estrada Parra, Sergio.
Participación de los complejos antígeno-anticuerpo circulantes.
La inflamación.

Simposio Syntax.
México — 1976.

7.—Fabilli, G. and Prodi, G.

The biology of inflammation.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

8.—Grimaldi, M. G.

Antiproteasa agents (SETI and EACA) in rheumatoid inflammatory states.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

9.—Gotti, D.

Some aspects of the treatment of the inflammatory component in certain infectious diseases.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

10.—Hiemeyer, V.

Studies on the regulation of inflammation in man.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

11.—Hardorn, W.

Manual de terapéutica.

Ediciones Daimon 1970.

12.—Irwin, H. Lepow. Peter, A. Ward.

Inflammation. Mechanisms and control.

Academic Press — New York and London 1972.

- 13.—Jiménez, Luis.
Factores linfocitarios e inflamación.
La inflamación.
Simposio Syntex
México — 1976.
- 14.—La Verdad Sobre los Anabólicos.
Organón Mexicana — 1976.
- 15.—Lewis, Thomas., Uhr, Jonathan W., Grant, Lester.
International symposium on injury, inflammation and immunity.
The Williams and Wilkins Company.
Baltimore — 1964.
- 16.—Malan, E. and Tiberio, G.
Some aspects of inflammation in surgery.
Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.
Exerta Medica Foundation
Amsterdam — 1968.
- 17.—Mizushima, Y.
Effect of non-steroidal anti-inflammatory drug on proteins.
Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.
Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.
- 18.—Ogilvie — Robertson F.
Histopatología.
Interamericana — 1960.
- 19.—Pogliani, E., Della Volpe A., Ferrari R., Maioli M., Polli E.
Inhibition of human plaquets agretion by K4277.
XV Congress of the International society of hematololy
Jerusalem. September — 1-6, 1974.
- 20.—Mills, John A.
Arthritis: Enfermedad y tratamiento. Inflamación.
Research Media Inc.
Cambridge, Massachussets. USA — 1975.

- 21.—Mills, John A.
Artritis: Enfermedad y tratamiento. Artritis.
Research Media Inc.
Cambridge, Massachussetts, USA. — 1975.
- 22.—Mills, John A.
Artritis: Enfermedad y tratamiento. Terapia antiinflamatoria.
Research Media Inc.
Cambridge, Massachussetts, USA. — 1975.
- 23.—Pérez Tamayo, Ruy.
Principios de Patología.
La Prensa Médica Mexicana — 1965.
- 24.—Pérez Tamayo, Ruy.
Mediadores Humorales de la inflamación aguda.
La inflamación.
Somposio Syntex.
México — 1976.
- 25.—Pérez Tamayo, Ruy.
Biología de la inflamación.
La inflamación.
Somposio Syntex.
México — 1976.
- 26.—Roversi, A.S.
Diagnóstico y terapia.
Ediciones Farmitalia.
Milan — 1967.
- 28.—Santana Mondragón, Rafael.
Cambios y alteraciones enzimáticas durante el proceso inflamatorio.
La inflamación.
Somposio Syntex.
México — 1976.
- 29.—Spector, W.C. — Willoughby D.A.
Aspectos útiles e inútiles de la inflamación.

CIBA — GEYGY Limited.
Basle, Switzerland — 1974.

30.—Spector, W.G.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

31.—Stanley L. Robbins.

Patología Estructural y Funcional.
Interamericana — 1975.

32.—Stanley L. Robbins.

Tratado de Patología.
Edi-mex — 1963.

33.—Silvestrini, B.

Working Hypotheses exploited in the pharmacological research of some anti-inflammatory drugs.

Inflammation. Aetiopathogenetic, clinical and therapeutic problems.

Exerta Medica Foundation.
Amsterdam — 1968.

34.—Spector, W.G., and Willoughby, D.A.

English Univerty Press.
London — 1968.

35.—Zweifach, B.W., Grant, L., McCluskey, R.T.

The Inflammatory Process, Second Edition.
Academic Press.
N.Y. USA. — 1974.