

Inflamación aguda y crónica

Introducción a la inflamación

Hitos históricos

Inflamación aguda

Estímulos para la inflamación aguda

Reacciones de los vasos en la inflamación aguda

Cambios del flujo y calibre vascular

Aumento de la permeabilidad vascular (fuga vascular)

Respuestas de los vasos linfáticos

Reacciones de los leucocitos en la inflamación

Reclutamiento de los leucocitos a los sitios de infección y lesión

Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos

Eliminación de los agentes lesivos

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Liberación de productos de los leucocitos y lesiones tisulares mediadas por leucocitos

Defectos de la función leucocitaria

Finalización de la respuesta inflamatoria aguda

Mediadores de la inflamación

Mediadores de origen celular

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Metabolitos del ácido araquidónico (AA):

prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Factor activador de las plaquetas (PAF)

Especies reactivas del oxígeno

Óxido nítrico (NO)

Citocinas y quimiocinas

Elementos de los lisosomas de los leucocitos

Neuropéptidos

Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas

Sistema del complemento

Sistemas de la coagulación y las cininas

Evolución de la inflamación aguda

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Inflamación serosa

Inflamación fibrinosa

Inflamación supurativa o purulenta: abscesos

Úlceras

Resumen de la inflamación aguda

Inflamación crónica

Causas de la inflamación crónica

Características morfológicas

Papel de los macrófagos en la inflamación crónica

Otras células implicadas en la inflamación crónica

Inflamación granulomatosa

Efectos sistémicos de la inflamación

Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva

Introducción a la inflamación

Para que los organismos sobrevivan, resulta esencial la capacidad de librarse de los restos necróticos o lesionados y de los invasores extraños, como los microbios. La respuesta del anfitrión orientada a conseguir estos objetivos se denomina *inflamación*. Se trata de una *respuesta fundamentalmente protectora*, diseñada para librar al organismo de la causa inicial de la lesión inicial (p. ej., microbios, toxinas) y también de las consecuencias de estas lesiones (p. ej., células y tejidos necróticos). Sin inflamación, las infecciones no serían controladas, las heridas nunca se cicatrizarían y los tejidos lesionados serían una fuente de lesión permanente. En la práctica de la medicina, la importancia de la inflamación radica en que en ocasiones se activa de forma inadecuada o se controla mal y es la causa de las lesiones tisulares en muchos procesos.

La inflamación es una reacción tisular compleja que consiste básicamente en respuestas de los vasos y los leucocitos. Las principales defensas corporales frente a los invasores extraños son las proteínas plasmáticas y los leucocitos circulantes (células blancas), pero también los fagocitos tisulares derivados de las células circulantes. La existencia de proteínas y leucocitos en la sangre les permite alojarse en cualquier lugar en el que puedan ser necesarias. Dado que los invasores, como microbios o células necróticas, se localizan típicamente en los tejidos, fuera de la circulación, es evidente que las células circulantes y las proteínas deben ser reclutadas con rapidez hacia estos lugares extravasculares. La respuesta inflamatoria coordina las reacciones de los vasos, los leucocitos y las proteínas plasmáticas orientadas a conseguir este objetivo.

Las reacciones vascular y celular de la inflamación se activan mediante factores solubles producidos por diversas células o generados a partir de las proteínas plasmáticas, y se activan o producen en respuesta al estímulo inflamatorio. Los microbios, las células necróticas (independientemente de la causa de la muerte celular) e incluso la hipoxia pueden activar la elaboración de los mediadores de la inflamación, provocando así una respuesta inflamatoria. Estos mediadores inician y amplifican la respuesta inflamatoria y condicionan el patrón, la intensidad y el tipo de manifestaciones clínicas y patológicas.

La inflamación puede ser aguda o crónica en función de la naturaleza del estímulo y la eficacia de la reacción inicial para eliminar el estímulo o los tejidos lesionados. *La inflamación aguda* se inicia de forma rápida (en minutos) y dura poco, unas horas o pocos días; se caracteriza, sobre todo, por la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la emigración de leucocitos, sobre todo neutrófilos (llamados también polimorfonucleares neutrófilos). Cuando la inflamación aguda consigue eliminar con éxito a los responsables del daño, la reacción desaparece, pero cuando la respuesta no consigue eliminarlos, se puede evolucionar a una fase crónica. *La inflamación crónica* puede aparecer después de la inflamación aguda o ser insidiosa desde el comienzo. Dura más y se asocia a la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular.

La inflamación termina cuando se elimina el agente responsable del daño. La reacción se resuelve con rapidez, porque los mediadores se degradan y dispersan, y porque la vida de los leucocitos en los tejidos es corta. Además, se activan mecanismos antiinflamatorios que tratan de controlar la respuesta y evitar que ocasione lesiones excesivas al anfitrión.

La respuesta inflamatoria se entremezcla de forma estrecha con el proceso de reparación. Al mismo tiempo, conforme la inflamación destruye, diluye y trata de aislar al agente lesivo, pone en marcha una

serie de acontecimientos orientados a la cicatrización del tejido lesionado. La reparación se inicia durante la inflamación, pero se completa cuando el estímulo lesivo se ha neutralizado. En el proceso de reparación se sustituye el tejido dañado mediante la *regeneración* de las células parenquimatosas nativas, rellenando el defecto con tejido fibroso (*cicatriz*) o, con más frecuencia, mediante una combinación de estos dos procesos (v. capítulo 3).

La inflamación puede resultar lesiva en algunas situaciones. Los mecanismos diseñados para destruir a los invasores extraños y los tejidos necróticos tienen una capacidad intrínseca de lesionar los tejidos normales. Cuando la inflamación se dirige de forma inadecuada frente a los tejidos propios y no se controla de forma adecuada, se convierte en la causa de lesiones y enfermedades. De hecho, en clínica, se presta gran atención a las consecuencias lesivas de la inflamación. Las reacciones inflamatorias son la base de enfermedades crónicas frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis o la fibrosis pulmonar, y también de las reacciones de hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida frente a las picaduras de insectos, los fármacos y las toxinas. Por este motivo, nuestras farmacias son ricas en antiinflamatorios, que deberían controlar las secuelas perniciosas de la inflamación, si es posible sin interferir con sus efectos beneficiosos.

La inflamación puede estar implicada en diversas enfermedades, que no se consideran debidas de forma primaria a alteraciones de la respuesta del anfitrión. Por ejemplo, la inflamación crónica puede participar en la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2, los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, o el cáncer. Reconociendo la variada capacidad lesiva de la inflamación, la prensa no especializada ha acuñado para aludir a ella el término bastante melodramático «asesino silencioso».

En este capítulo se describen la secuencia de acontecimientos y mediadores de la inflamación aguda y sus patrones morfológicos. A continuación, se comentan las principales características de la inflamación crónica. La historia de la inflamación es rica y primero abordaremos algunos hitos históricos en nuestra comprensión de este fascinante proceso.

Hitos históricos

Aunque las características clínicas de la inflamación se describen en un papiro egipcio datado el año 3000 a. C., fue Celso, un escritor romano del siglo I de nuestra era, el primero que enumeró los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor* (enrojecimiento), *tumor* (edema), *calor* y *dolor*.¹ Estos signos son típicamente más llamativos en la inflamación aguda que en la crónica. Rudolf Virchow añadió un quinto signo clínico, la pérdida de la función (*functio laesa*), en el siglo XIX. En 1793, un cirujano escocés, John Hunter, observó por vez primera algo que ahora consideramos evidente: la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica con efectos *saludables* para el anfitrión.² Entre 1880 y 1890, el biólogo ruso Elie Metchnikoff descubrió el proceso de la *fagocitosis*, cuando observó la ingesta de las espinas de rosa por los amebocitos de las larvas de pez estrella y de las bacterias por los leucocitos de mamíferos.³ Este autor llegó a la conclusión de que el objetivo de la inflamación era atraer a las células fagocíticas a la zona lesionada para engullir a las bacterias invasoras. Este concepto fue elegantemente satirizado por George Bernard Shaw en su obra *El dilema del médico*, en la que la maniobra curativa de un médico para toda enfermedad era «estimular a los fagocitos». Sir Thomas Lewis, que estudiaba la respuesta inflamatoria en la piel, llegó a establecer que las *sustancias químicas*,

como la histamina (producida de forma local tras una lesión), son intermediarias en los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto esencial es la base de los descubrimientos importantes acerca de los mediadores químicos de la inflamación y también del uso de fármacos antiinflamatorios en medicina clínica.

Inflamación aguda

La *inflamación aguda* es una respuesta rápida del anfitrión que sirve para hacer llegar leucocitos y proteínas plasmáticas, como los anticuerpos, al foco de infección o lesión tisular. La inflamación aguda está constituida por tres componentes esenciales: 1) *alteraciones del calibre vascular que aumentan el flujo de sangre*; 2) *cambios estructurales de los microvasos que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos*, y 3) *emigración de los leucocitos de la microcirculación, acumulación de los mismos en el foco de lesión y activación para eliminar el agente lesivo* (fig. 2-1).

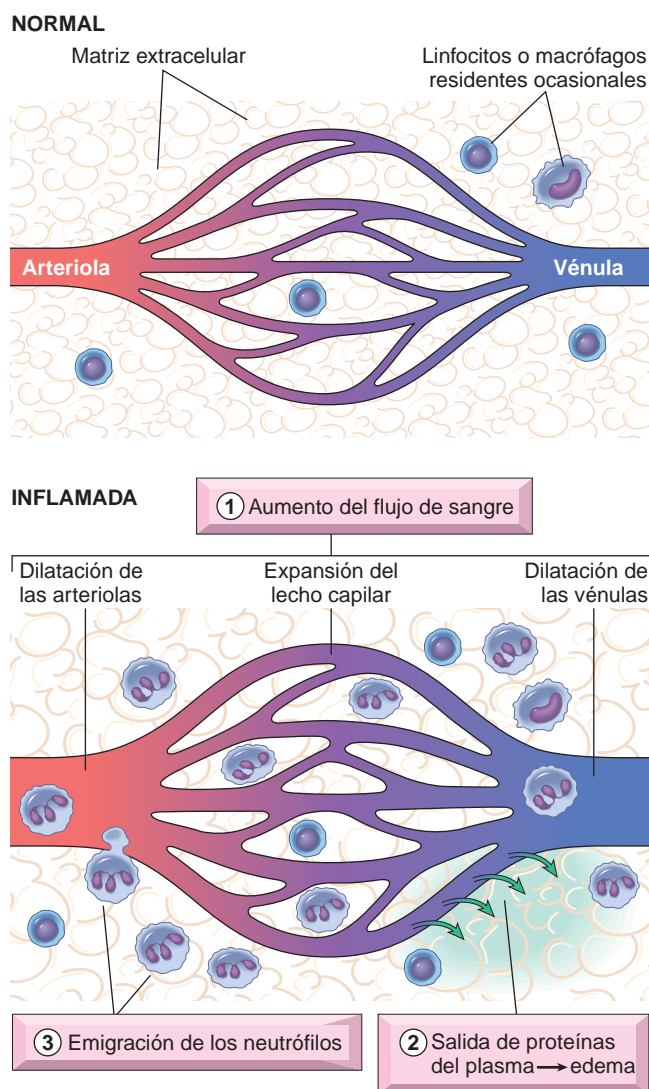


FIGURA 2-1 Las principales manifestaciones locales de la inflamación aguda comparadas con la normalidad. **1.** Dilatación vascular y aumento del flujo de sangre (responsable del eritema y el calor). **2.** Extravasación y depósito extravascular de líquido plasmático y proteínas (edema). **3.** Emigración de los leucocitos, que se acumulan en el lugar de la lesión.

ESTÍMULOS PARA LA INFLAMACIÓN AGUDA

Las reacciones inflamatorias agudas pueden estimularse de diferentes maneras:

- Infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias) y toxinas microbianas se encuentran entre las causas más frecuentes e importantes a nivel médico de la inflamación. Los mamíferos tienen muchos mecanismos para percibir la presencia de microbios. Dentro de los receptores más importantes para los productos microbianos se encuentran los receptores de la familia de tipo señuelo (TLR), que se llaman así por la proteína señuelo (Toll) de *Drosophila*, y varios receptores citoplasmáticos, que pueden detectar bacterias, virus y hongos (v. capítulo 6). La activación de estos receptores estimula vías de transmisión de señales que inducen la producción de diversos mediadores.
- La *necrosis tisular* de cualquier origen, incluida la *isquemia* (como sucede en el infarto de miocardio), los *traumatismos* y las *lesiones físicas y químicas* (p. ej., lesiones térmicas, como en las quemaduras o la congelación; radiación; exposición a algunas sustancias químicas ambientales). Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas inducen inflamación; entre ellas se encuentran el ácido úrico, un metabolito de la purina; la adenosina trifosfato, la reserva normal de energía; una proteína ligadora de ADN de función desconocida, que se llama HMGB-1; e incluso el ADN liberado hacia el citoplasma y que no se encuentra secuestrado dentro del núcleo, como sucede en condiciones normales.⁴ La *hipoxia*, que con frecuencia es la base de las lesiones celulares, también induce por sí misma la respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene mediada en gran parte por la proteína llamada HIF-1 α (factor inducido por la hipoxia 1 α), que se produce por las células privadas de oxígeno y que activa la transcripción de muchos genes implicados en la inflamación, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incrementa la permeabilidad vascular.⁵
- Los *cuerpos extraños* (astillas, polvo, suturas) inducen típicamente una inflamación, porque provocan lesiones tisulares traumáticas o porque contienen microbios.
- Las *reacciones inmunitarias* (llamadas también reacciones de hipersensibilidad) son reacciones en las que el sistema inmunitario, que en condiciones normales debería ser protector, produce lesiones en los tejidos del individuo. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a autoantígenos, lo que determina las *enfermedades autoinmunitarias*, o pueden ser reacciones excesivas frente a sustancias ambientales o microbios. La inflamación es una causa fundamental de lesiones tisulares en estos procesos (v. capítulo 6). Como los estímulos para las respuestas inflamatorias (p. ej., los tejidos propios) no se pueden eliminar, las reacciones autoinmunitarias suelen ser persistentes y cuesta trabajo curarlas, se asocian a inflamación crónica y son una causa importante de morbimortalidad. La inflamación se induce por citocinas producidas por linfocitos T y otras células del sistema inmunitario (descrito más tarde y en el capítulo 6). El término *enfermedad inflamatoria de mecanismo inmunitario* se suele aplicar a este grupo de procesos.

Todas las reacciones inflamatorias conservan las mismas características básicas, aunque distintos estímulos pueden inducir reacciones con algunas características concretas. En primer lugar, se describe la secuencia típica de acontecimientos en la inflamación aguda, y después, los mediadores químicos responsables de la inflamación y el aspecto morfológico de estas reacciones.

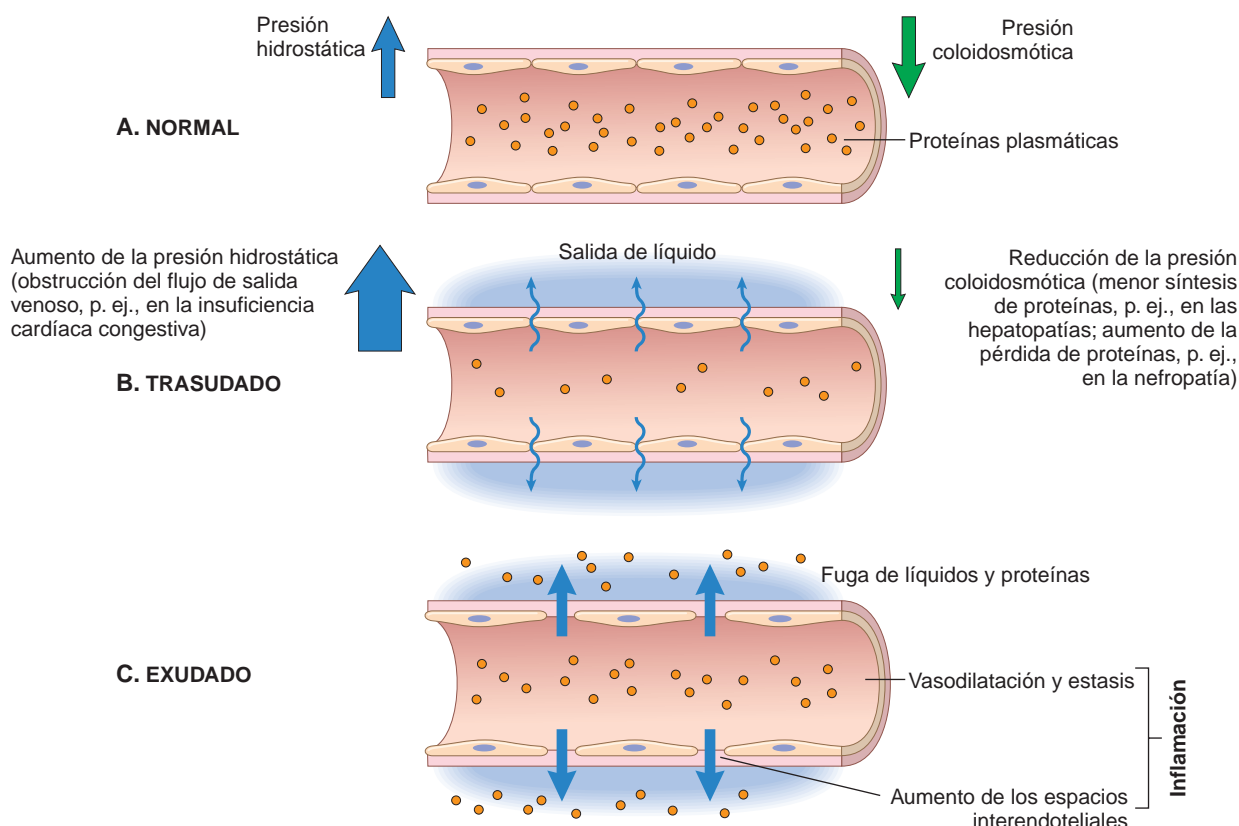


FIGURA 2-2 Formación de los trasudados y exudados. **A.** La presión hidrostática normal (*flechas azules*) es de unos 32 mmHg en el extremo arterial del lecho capilar y 12 mmHg en el extremo venoso; la presión coloidosmótica media de los tejidos alcanza unos 25 mmHg (*flechas verdes*), que es equivalente a la presión capilar media. Por tanto, el flujo neto de líquido a través del lecho vascular es casi nulo. **B.** Se forma trasudado cuando el líquido se sale por aumento de la presión hidrostática o reducción de la presión osmótica. **C.** Un exudado se forma en la inflamación porque aumenta la permeabilidad vascular como consecuencia del aumento de los espacios interendoteliales.

REACCIONES DE LOS VASOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

En la inflamación, los vasos sufren una serie de cambios que tratan de maximizar la salida de las proteínas plasmáticas y las células circulantes de la circulación para llegar al foco de infección o lesión. La salida de líquido, proteínas y células desde el sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se llama *exudación*. El *exudado* es un líquido extravascular con una elevada concentración de proteínas, que contiene restos celulares y muestra una elevada densidad específica. Su presencia indica un aumento de la permeabilidad normal de los pequeños vasos de la zona lesionada y, por tanto, una reacción inflamatoria (fig. 2-2). Por el contrario, el *trasudado* es un líquido pobre en proteínas (contiene sobre todo albúmina), con escasas o nulas células y con una densidad específica baja. Es básicamente un ultrafiltrado de plasma sanguíneo que se debe a un desequilibrio osmótico o hidrostático en el vaso sin aumento de la permeabilidad vascular (v. capítulo 4). El *edema* es un exceso de líquido en el espacio intersticial de los tejidos o las cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. El *pus*, un exudado *purulento*, es un exudado inflamatorio rico en leucocitos (sobre todo neutrófilos), restos de células muertas y, en muchos casos, microbios.

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda incluyen cambios del flujo y la permeabilidad de los vasos. La proliferación vascular (angiogénesis) es llamativa durante la reparación y en la inflamación crónica; este proceso se analiza en el capítulo 3.

Cambios del flujo y calibre vascular

Los cambios del flujo y el calibre vascular comienzan poco después de la lesión y consisten en lo siguiente.

- La *vasodilatación* es una de las manifestaciones más precoces de la inflamación aguda; en ocasiones se produce tras una constricción transitoria de las arteriolas, que dura unos pocos segundos. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y determina la apertura de nuevos lechos capilares en la zona. Este cambio provoca un *aumento del flujo*, que es la causa del calor y el enrojecimiento (*eritema*) en el foco inflamatorio. La *vasodilatación* se induce por acción de varios mediadores, sobre todo histamina y óxido nítrico (NO), sobre el músculo liso vascular.
- La vasodilatación se sigue con rapidez de un *aumento de la permeabilidad de los microvasos*, con salida de un líquido rico en proteínas hacia los tejidos extravasculares; este proceso se describe de forma detallada a continuación.
- La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular condicionan un *enlentecimiento del flujo de sangre*, la concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y un aumento de la viscosidad de la sangre. Estos cambios condicionan la dilatación de los vasos pequeños, que están llenos de eritrocitos que se desplazan con lentitud en un proceso llamado *estasis*, que se conoce como *congestión vascular* (que provoca un enrojecimiento localizado) cuando se explora el tejido afectado.

- Cuando se desarrolla la estasis, se produce una acumulación de leucocitos, sobre todo neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular. Al mismo tiempo, las células endoteliales se activan por mediadores producidos en el foco de la infección y lesión tisular, y expresan una concentración mayor de moléculas de adherencia. Los leucocitos se adhieren al endotelio y poco después emigran a través de la pared hacia los tejidos intersticiales, en una secuencia que se comenta más tarde.

Aumento de la permeabilidad vascular (fuga vascular)

Una característica de la inflamación aguda es el aumento de la permeabilidad vascular, que condiciona la salida de un exudado rico en proteínas hacia el tejido extravascular, con formación de *edema*. Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular (fig. 2-3):

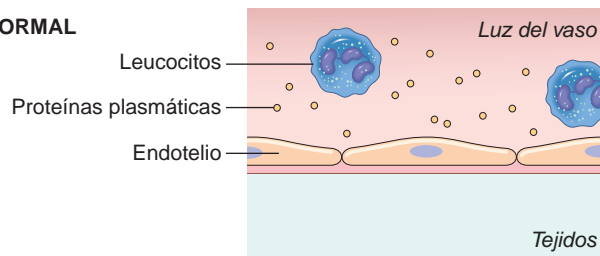
- La *contracción de las células endoteliales que aumenta los espacios interendoteliales* es el mecanismo más frecuente de la fuga vascular y se activa por la histamina, la bradisinina, los leucotrienos, el neuropéptido sustancia P y muchos otros mediadores químicos.^{6,7} Se llama *respuesta inmediata transitoria*, porque sucede poco después de la exposición al mediador y suele durar poco tiempo (15-30 min). En algunos tipos de lesión leve (p. ej., tras quemaduras, radiación X o ultravioleta y exposición a determinadas toxinas bacterianas), la fuga vascular se produce tras un retraso de 2-12 h y dura varias horas e incluso días; esta *fuga tardía prolongada* puede deberse a la contracción de las células endoteliales o a una lesión endotelial leve. Las quemaduras solares de aparición tardía son un buen ejemplo de este tipo de fuga.
- *Lesiones endoteliales, que causan necrosis con desprendimiento de las células endoteliales.*⁸ Las lesiones directas del endotelio se producen en varios tipos de lesiones, como las quemaduras, o por acción de microbios que actúan de forma directa sobre las células endoteliales.⁹ Los neutrófilos que se adhieren al endotelio durante la inflamación pueden ocasionar también lesiones de las células endoteliales, amplificando así la reacción. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión y persiste durante varias horas hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación.
- El aumento del transporte de líquidos y proteínas, llamado *transcitosis*, a través de la célula endotelial. Este proceso puede realizarse a través de canales que corresponden a vesículas no revestidas y vacuolas interconectadas, que se llaman *orgánulos vesiculovacuolares*, muchos de las cuales se localizan cerca de las uniones intercelulares.¹⁰ Algunos factores, como VEGF (v. capítulo 3), parecen fomentar la fuga vascular, en parte porque aumentan el número y el tamaño incluso de estos canales.

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, todos posiblemente contribuyan en grados variables a las respuestas frente a la mayor parte de los estímulos. Por ejemplo, en las distintas fases de una quemadura térmica, la fuga se produce por contracción endotelial de mecanismo químico y por daño endotelial directo dependiente de los leucocitos. La fuga vascular producida por todos estos mecanismos puede ser la causa de la pérdida de líquidos con riesgo de muerte en pacientes quemados graves.

Respuestas de los vasos linfáticos

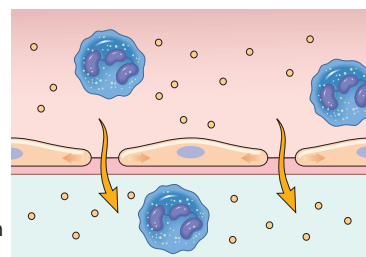
Aunque gran parte de nuestro comentario sobre la inflamación se centra en las reacciones de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos

A. NORMAL



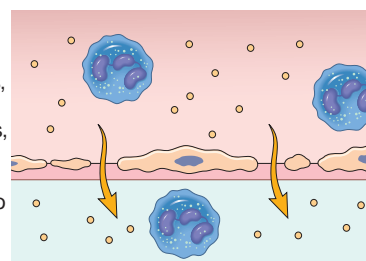
B. RETRACCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

- Se produce fundamentalmente en las vénulas
- Inducida por la histamina, el NO, otros mediadores
- Rápida y de corta duración (minutos)



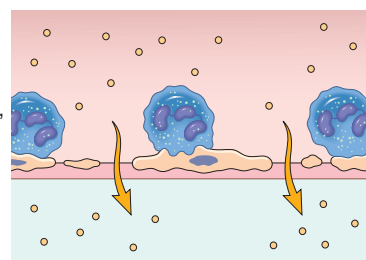
C. LESIÓN ENDOTELIAL

- Se produce en las arteriolas, capilares, vénulas
- Provocada por quemaduras, algunas toxinas microbianas
- Rápida; puede durar mucho tiempo (horas a días)



D. LESIÓN VASCULAR MEDIADA POR LEUCOCITOS

- Se produce en las vénulas, capilares pulmonares
- Asociada a los estadios tardíos de la inflamación
- Larga duración (horas)



E. AUMENTO DE LA TRANSCITOSIS

- Se produce en las vénulas
- Inducida por VEGF

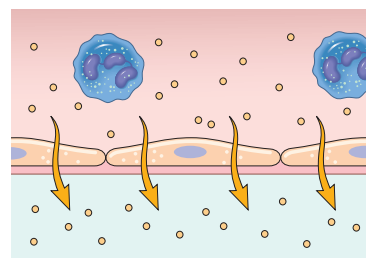


FIGURA 2-3 Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación y sus causas y características fundamentales. NO, óxido nítrico; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

también participan en esta respuesta. El sistema constituido por los linfáticos y los ganglios filtra y vigila los líquidos extravasculares. Recuerde que los linfáticos normalmente drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que se sale de los capilares. En la inflamación, el flujo de linfa aumenta y contribuye a drenar el líquido de edema acumulado por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, los leucocitos y los restos celulares, y también los microbios, pueden abrirse camino hacia la linfa. Los vasos linfáticos proliferan,

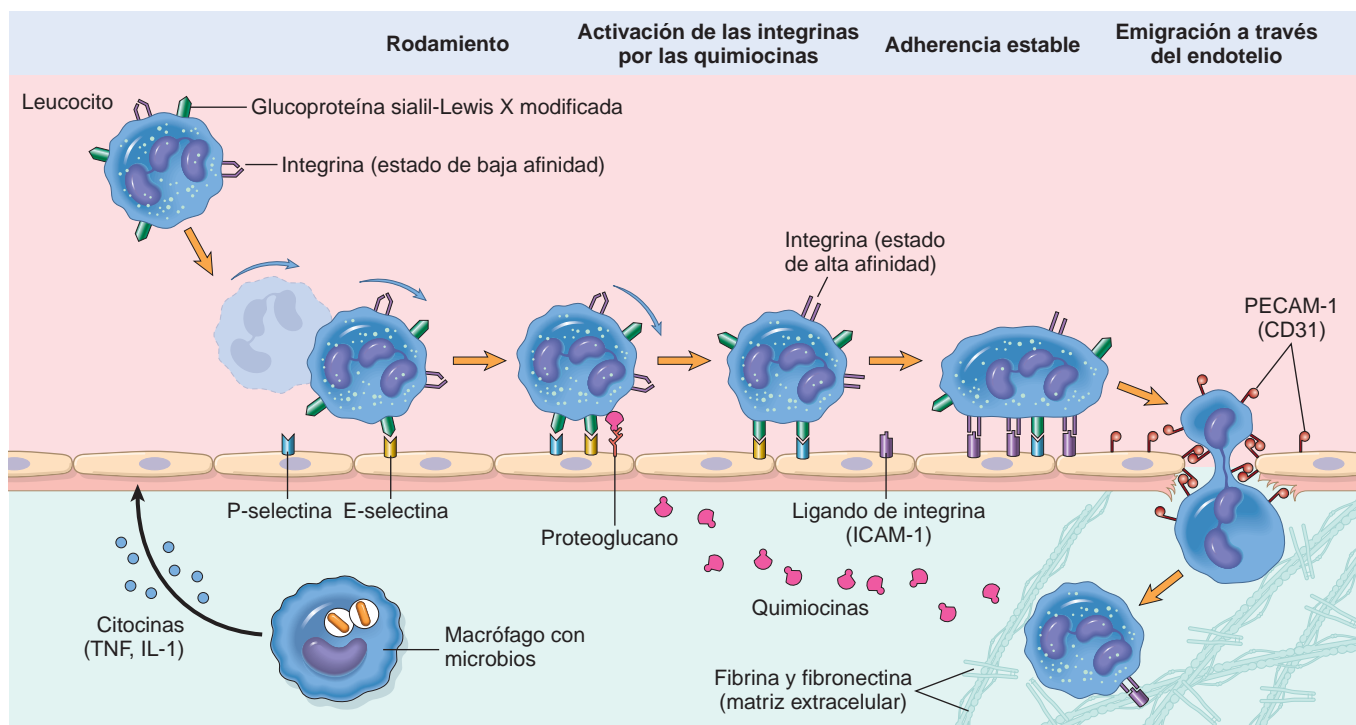


FIGURA 2-4 Proceso multiescalonado de migración de los leucocitos a través de los vasos, que se muestra en este ejemplo para los neutrófilos. Los leucocitos primero ruedan, luego se activan y adhieren al endotelio, y posteriormente migran a través del endotelio, atraviesan la membrana basal y migran hacia las quimiotaxinas que se originan en el lugar de la lesión. Distintas moléculas desempeñan papeles predominantes en distintos pasos de este proceso: selectinas en el rodamiento; quimiocinas (que se suelen representar ligadas a los proteoglicanos) en la activación de los neutrófilos para aumentar la actividad de las integrinas; integrinas en la adherencia firme; y CD31 (PECAM-1) en la transmigración. Los neutrófilos expresan una baja concentración de L-selectina; se ligan a las células endoteliales principalmente a través de las P- y E-selectinas. ICAM-1, molécula de adherencia intercelular 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

igual que los vasos sanguíneos, durante las reacciones inflamatorias para manejar este exceso de carga.^{11,12} Los linfáticos pueden sufrir inflamación secundaria (*linfangitis*), igual que les sucede a los ganglios linfáticos de drenaje (*linfadenitis*). Los ganglios linfáticos inflamados suelen estar aumentados de tamaño por la hiperplasia de los folículos linfoides y el aumento del número de linfocitos y macrófagos. Esta constelación de alteraciones patológicas se llama *linfadenitis reactiva* o *inflamatoria* (v. capítulo 13). Para los clínicos, la existencia de un cordón rojo cerca de la piel indica una infección de la herida. Estos cordones siguen el trayecto de los canales linfáticos y se consideran diagnósticos de linfangitis; pueden asociarse a una hiperplasia dolorosa de los ganglios de drenaje, que indica linfadenitis.

REACCIONES DE LOS LEUCOCITOS EN LA INFLAMACIÓN

Como se comentó antes, una función esencial de la inflamación es conseguir que los leucocitos lleguen al lugar de la lesión y activar los leucocitos para eliminar los agentes lesivos. Los leucocitos más importantes en las reacciones inflamatorias típicas son los que realizan la fagocitosis, como neutrófilos y macrófagos. Estos leucocitos ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios y eliminan tejidos necróticos y sustancias extrañas. Los leucocitos también producen factores de crecimiento, que contribuyen a la reparación. Un precio que se paga por la potencia defensiva de los leucocitos es que cuando se activan de forma intensa, pueden inducir lesiones tisulares y prolongar la inflamación, porque los productos de los leucocitos que destruyen los microbios y los tejidos necróticos

pueden ser origen también de lesiones en los tejidos normales del anfitrión.

El proceso de participación de los leucocitos en la inflamación incluye: reclutamiento de la sangre a los tejidos extravasculares; reconocimiento de los microbios y tejidos necróticos, y eliminación del agente lesivo.

Reclutamiento de los leucocitos a los sitios de infección y lesión

El viaje que realizan los leucocitos desde la luz vascular al tejido intersticial, que se denomina extravasación, se puede dividir en los siguientes pasos¹³ (fig. 2-4):

1. En la luz: *marginación, rodamiento y adherencia al endotelio*. El endotelio vascular en situación normal no activada no se une a las células circulantes ni impide su paso. Durante la inflamación, el endotelio se activa y se puede ligar a los leucocitos, algo esencial para que estos consigan salir de los vasos.
2. Migración a través del endotelio y la pared vascular.
3. Migración dentro de los tejidos en dirección a un estímulo quimiotáctico.

Adherencia de los leucocitos al endotelio. En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. Dado que el flujo de sangre se retrasa desde el principio en la inflamación (estasis), se produce un cambio de las condiciones

TABLA 2-1 Moléculas de adherencia entre los leucocitos y el endotelio

Molécula endotelial	Molécula leucocitaria	Papel esencial
P-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
E-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento y adherencia (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
GlyCam-1, CD34	L-selectina*	Rodamiento (neutrófilos, monocitos)
ICAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 (β_2) (LFA-1, Mac-1)	Adherencia, detención, trans migración (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
VCAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrina VLA-4 (β_1)	Adherencia (eosinófilos, monocitos, linfocitos)

*La L-selectina se expresa débilmente en los neutrófilos. Participa en la unión de los linfocitos T circulantes con las vénulas de endotelios altos de los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides de las mucosas, y el posterior «acogimiento» de los linfocitos en estos tejidos.

hemodinámicas (se reducen las fuerzas de cizallamiento de la pared) y más leucocitos se localizan en la periferia siguiendo la superficie endotelial. Este proceso de redistribución de los leucocitos se llama *marginación*. Posteriormente, los leucocitos individuales y en hilera se adhieren de forma transitoria al endotelio, del que se vuelven a separar para unirse de nuevo, de forma que *ruedan* sobre la pared del vaso. Por último, las células se detienen en un punto al que se *adhieren* con firmeza (como si fueran cantos rodados sobre los cuales la corriente pasa sin movilizarlos).

La adherencia de los leucocitos a las células endoteliales viene mediada por moléculas de adherencia complementarias en los dos tipos celulares, cuya expresión se induce por unas proteínas secretadas que se llaman citocinas.^{13,14} Las citocinas son secretadas por células de los tejidos como respuesta a los microbios y otros agentes lesivos, de forma que se garantice que los leucocitos son reclutados hacia los tejidos en los que estos estímulos aparecen. Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por una familia de proteínas llamadas *selectinas*^{15,16} (tabla 2-1). Existen tres tipos de selectina: una expresada por los leucocitos (L-selectina), otra en el endotelio (E-selectina), y una en las plaquetas y el endotelio (P-selectina). Los ligandos para las selectinas son oligosacáridos sialilados ligados a unos esqueletos de glucoproteínas parecidas a las mucinas. La expresión de las selectinas y sus ligandos viene regulada por citocinas que se elaboran como respuesta a la infección y la lesión. Los macrófagos tisulares, los mastocitos y células endoteliales que se encuentran con los microbios y los tejidos necróticos responden secretando diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF),¹⁷ la interleucina 1 (IL-1)¹⁸ y quimiocinas (citocinas quimiotácticas).^{19,20} (Las citocinas se describen de forma más detallada a continuación y en el capítulo 6.) TNF e IL-1 actúan sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adherencia (fig. 2-5). En 1 o 2 h, las células endoteliales comienzan a expresar E-selectina y los ligandos para la L-selectina. Otros mediadores, como histamina, trombina y el factor activador de las plaquetas (PAF), que se describen más adelante, estimulan la redistribución de la P-selectina desde sus depósitos intracelulares normales dentro de los gránulos de las células endoteliales (llamados cuerpos de Weibel-Palade) a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades y también expresan los ligandos para las selectinas E y P, todas las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales. Se trata de interacciones de baja afinidad, con un agotamiento rápido y que se interrumpen con facilidad por la sangre que fluye. En consecuencia, los

leucocitos ligados se unen, separan y vuelven a unir, de forma que empiezan a rodar sobre la superficie endotelial.

Estas débiles interacciones de rodamiento retrasan a los leucocitos y les dan la opción de unirse de forma más firme al endotelio. Las

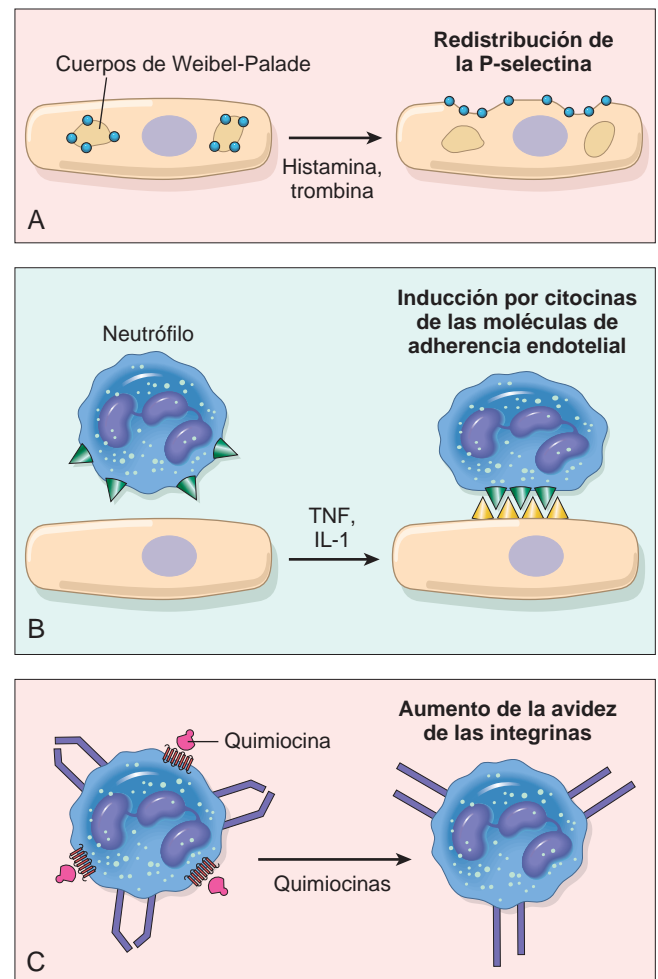


FIGURA 2-5 Regulación de la expresión de las moléculas de adherencia endotelial y leucocitaria. **A.** Redistribución de la P-selectina desde las reservas intracelulares a la superficie celular. **B.** Aumento de la expresión de selectinas en la superficie y de ligandos para las integrinas tras la activación por citocinas del endotelio. **C.** Aumento de la avidéz de unión de las integrinas inducida por las quimiocinas. La agregación de las integrinas contribuye a aumentar su avidéz (no se muestra). IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

adherencias firmes vienen mediadas por una familia de proteínas heterodiméricas de la superficie del leucocito llamadas *integrinas*²¹ (v. tabla 2-1). TNF e IL-1 inducen la expresión endotelial de los ligandos para las integrinas, sobre todo la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1, el ligando de la integrina VLA-4) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el ligando de las integrinas LFA-1 y Mac-1). Los leucocitos normalmente expresan integrinas en un estado de baja afinidad. Entre tanto, las quimiocinas producidas en el foco de la lesión entran en los vasos, se ligan a los proteoglucanos de las células endoteliales y se muestran en concentraciones más altas sobre la superficie endotelial. Estas quimiocinas se ligan a los leucocitos que ruedan y los activan. Una de las consecuencias de esta activación es la conversión de las integrinas VLA-1 y LFA-1 a un estado de alta afinidad en los leucocitos.²² La combinación de expresión inducida por las citocinas de ligandos para la integrina en el endotelio y activación de las integrinas en los leucocitos determina una unión firme mediada por integrinas de los leucocitos al endotelio en los focos de inflamación. Los leucocitos dejan de rodar, su citoesqueleto se reorganiza y se disponen sobre la superficie endotelial.

Migración de los leucocitos a través del endotelio. El siguiente paso del proceso de reclutamiento de los leucocitos es la *migración de los leucocitos a través del endotelio*, un proceso llamado *transmigración* o *diapédesis*. La transmigración de los leucocitos se produce fundamentalmente a través de las vénulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración químico, es decir, hacia el foco lesional o de infección en el que se están produciendo las quimiocinas.²³ Varias moléculas de adherencia presentes en las uniones intercelulares entre las células endoteliales participan en la migración de los leucocitos. Dentro de ellas se incluyen un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamado PECAM-1 (molécula de adhesión a las células endoteliales de las plaquetas) o CD31²⁴ y varias moléculas de adherencia junturales.²⁵ Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, posiblemente mediante la secreción de colagenasas, y acceden al tejido extravascular. Entonces, las células migran hacia el gradiente quimiotáctico generado por las quimiocinas y se acumulan a nivel extravascular. En el tejido conjuntivo, los leucocitos se pueden adherir a la matriz extracelular mediante la unión de las integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz. Por tanto, los leucocitos quedan retenidos en el lugar donde se les necesita.

La prueba más concluyente de la importancia de las moléculas de adherencia de los leucocitos es la existencia de deficiencias genéticas en estas moléculas, que determinan infecciones bacterianas de repetición como consecuencia de las alteraciones en la adherencia leucocitaria y los defectos en la inflamación.²⁶ Los individuos con una *deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 1* muestran un defecto en la síntesis de la cadena β_2 común para las integrinas LFA-1 y Mac-1. La *deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 2* se debe a la ausencia de sialil-Lewis X, el ligando que contiene fucosa para las selectinas E y P, como consecuencia de un defecto de una fucosil transferasa, la enzima que une las moléculas de fucosa al esqueleto proteico.

Quimiotaxis de los leucocitos. Tras abandonar la circulación, los leucocitos migran por los tejidos hacia el foco de lesión por un proceso llamado *quimiotaxis*, que se define como un movimiento orientado según un gradiente químico. Las sustancias exógenas y endógenas se pueden comportar como quimiotaxinas. Los agentes exógenos más frecuentes son los *productos bacterianos*, incluidos

péptidos que presentan un residuo *N*-formilmetionina en el extremo amino terminal, y algunos lípidos. Las quimiotaxinas endógenas incluyen diversos mediadores químicos (se describen más adelante): 1) *citocinas*, sobre todo de la familia de las quimiocinas (p. ej., IL-8); 2) *componentes del sistema del complemento*, sobre todo C5a, y 3) *metabolitos del ácido araquidónico (AA)*, sobre todo leucotrieno B₄ (LTB₄). Todos estos agentes quimiotácticos se ligan a siete receptores específicos acoplados a la proteína G transmembrana ligados a la superficie de los leucocitos.²⁷ Las señales originadas en estos receptores condicionan la activación de segundos mensajeros que aumentan el calcio del citosol y activan guanosinas trifosfatasa pequeñas de la familia Rac/Rho/cdc42 y numerosas cinasas. Estas señales inducen la polimerización de la actina, aumentando la concentración de actina polimerizada en el margen de avance de la célula y la localización de los filamentos de miosina en la parte posterior. El leucocito se desplaza extendiendo los filopodios, que tiran de la parte posterior de la célula en la dirección de la extensión, de un modo muy similar a la forma de traccionar las ruedas delanteras en un vehículo de tracción delantera (fig. 2-6). El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio en dirección al gradiente de quimiotaxinas producidas a nivel local.

La naturaleza del infiltrado leucocitario sufre modificaciones según la edad de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de las formas de inflamación aguda predominan los *neutrófilos* en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h, y se sustituyen por *monocitos* a las 24-48 h (fig. 2-7). Existen varios motivos que justifican la aparición temprana de neutrófilos; son más abundantes en la sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas

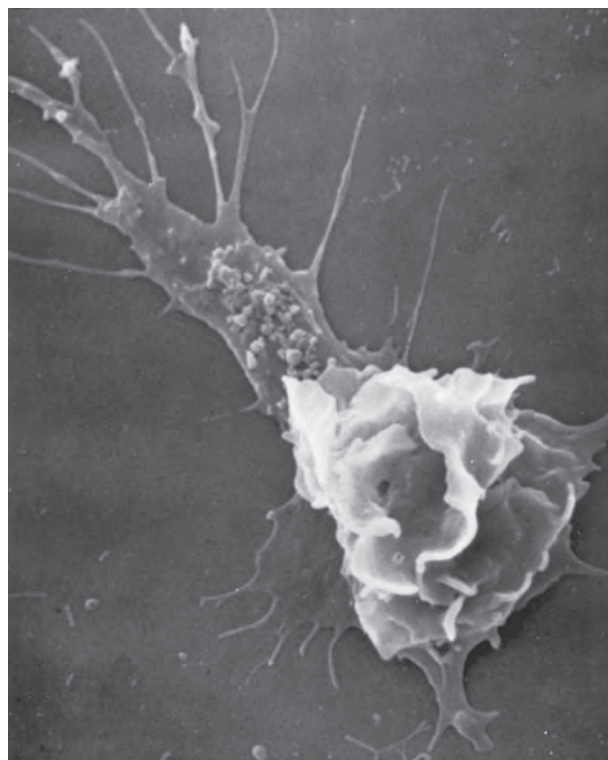


FIGURA 2-6 Microfotografía electrónica de barrido de un leucocito en movimiento en un cultivo que muestra un filopodio (arriba izquierda) y una cola de arrastre. (Por cortesía de Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, MA.).

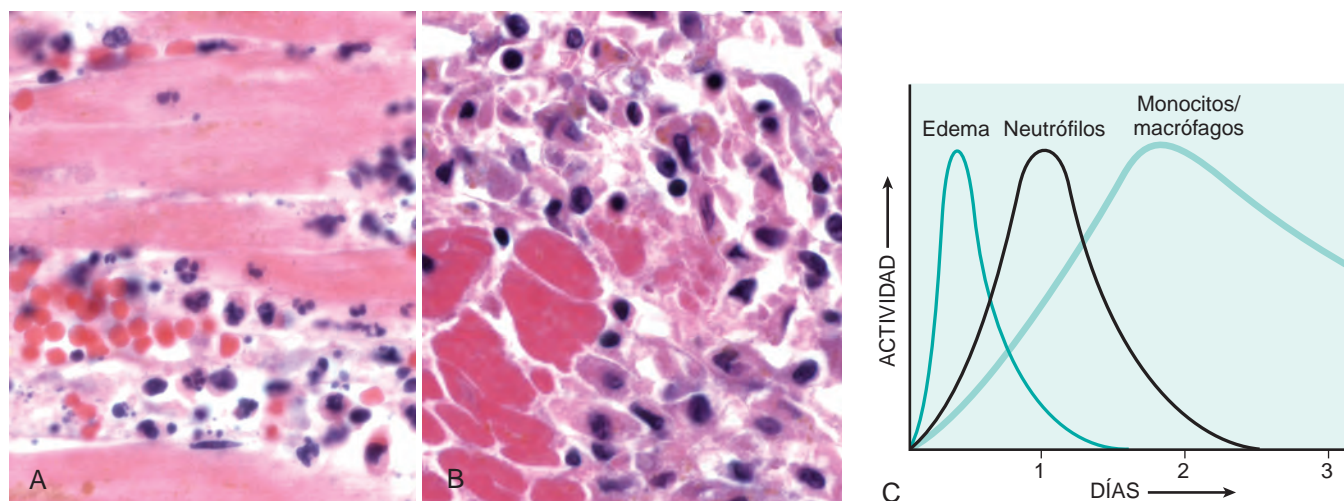


FIGURA 2-7 Naturaleza de los infiltrados leucocitarios en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías son representativas de los infiltrados celulares precoces (neutrófilos) (A) y tardíos (mononucleares) (B) presentes en una reacción inflamatoria miocárdica tras una necrosis isquémica (infarto). La cinética del edema y los infiltrados celulares (C) es aproximada.

y se pueden ligar de forma más firme a las moléculas de adherencia que se inducen con rapidez sobre las células endoteliales, como las selectinas P y E. Tras entrar en los tejidos, los neutrófilos sobreviven poco tiempo; sufren apoptosis y desaparecen en 24-48 h. Los monocitos no sólo sobreviven más tiempo, sino que pueden proliferar dentro de los tejidos y se convierten de este modo en la población dominante de las reacciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, existen algunas excepciones a este patrón de infiltración celular. En algunas infecciones, como las producidas por *Pseudomonas*, el infiltrado celular está dominado por los neutrófilos, que se reclutan de forma continua durante varios días; en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser las primeras células que llegan; en algunas reacciones de hipersensibilidad, los eosinófilos pueden ser el tipo celular fundamental.

Los conocimientos moleculares sobre el reclutamiento de los leucocitos y su migración han permitido identificar un gran número de posibles dianas terapéuticas para controlar la inflamación lesiva.¹⁴ Los agentes que bloquean el TNF, una de las principales citocinas implicadas en el reclutamiento de los leucocitos, son uno de los tratamientos con más éxitos que se ha conseguido nunca para las enfermedades inflamatorias crónicas, y los antagonistas de las integrinas de los leucocitos (p. ej., VLA-4), las selectinas y las quimiocinas se han autorizado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o el uso en ensayos clínicos. Es predecible que estos antagonistas no sólo tengan el efecto deseado de controlar la inflamación, sino que también comprometan la capacidad de los pacientes tratados de defenderse frente a los microbios, que es la función fisiológica evidente de la respuesta inflamatoria.

Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos

Cuando se reclutan los leucocitos (neutrófilos y monocitos) hacia un foco de infección o muerte celular, estos se deben activar para realizar sus funciones. Las respuestas de los leucocitos comprenden dos series de acontecimientos secuenciales: 1) reconocimiento de los agentes lesivos, que emiten señales para, 2) activar a los leucocitos para que ingieran y destruyan a los agentes dañinos y amplifiquen la respuesta inflamatoria.

Los leucocitos expresan varios receptores que reconocen estímulos externos y emiten señales activadoras (fig. 2-8).

- **Receptores para los productos microbianos: receptores de tipo señuelo (TLR)** reconocen componentes de distintos tipos de microbios. Hasta el momento se han reconocido 10 TLR en mamíferos y cada uno de ellos es necesario para las respuestas frente a distintos tipos de patógenos infecciosos.²⁸ Los distintos TLR desempeñan papeles esenciales en las respuestas celulares frente a los lipopolisacáridos bacterianos (LPS o endotoxinas), otros proteoglicanos y lípidos bacterianos, y los nucleótidos CpG no metilados, todos los cuales son abundantes en las bacterias, además del ARN de doble cadena, que es producido por algunos virus. Existen TLR en la superficie celular y en las vesículas endosómicas de los leucocitos (y de muchos otros tipos celulares), lo que les permite percibir los productos de los microbios ingeridos y extracelulares. Estos receptores funcionan mediante cinasas asociadas a receptor para estimular la producción de sustancias microbicidas y citocinas por los leucocitos. Otras proteínas citoplasmáticas de los leucocitos reconocen los péptidos bacterianos y el ARN vírico.²⁹
- **Receptores acoplados a la proteína G** presentes en los neutrófilos, macrófagos y muchos otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos *N*-formilmetionil. Dado que todas las proteínas bacterianas y pocas proteínas de los mamíferos (sólo las sintetizadas dentro de las mitocondrias) comienzan con *N*-formilmetionina, este receptor permite a los neutrófilos detectar las proteínas bacterianas y responder frente a ellas. Otros receptores acoplados a la proteína G reconocen las quimiocinas, los productos de degradación del complemento, como C5a, y los mediadores lipídicos, incluidos el factor activador de las plaquetas, las prostaglandinas y los leucotrienos, sustancias todas que se producen en respuesta a los microbios y las lesiones celulares. La unión de ligandos, como productos y mediadores microbianos, a los receptores acoplados a la proteína G induce la migración de las células desde la sangre a través del endotelio y la producción de sustancias microbicidas mediante la activación del estallido respiratorio.
- **Receptores para las opsoninas:** los leucocitos expresan receptores para las proteínas que recubren a los microbios. El proceso de

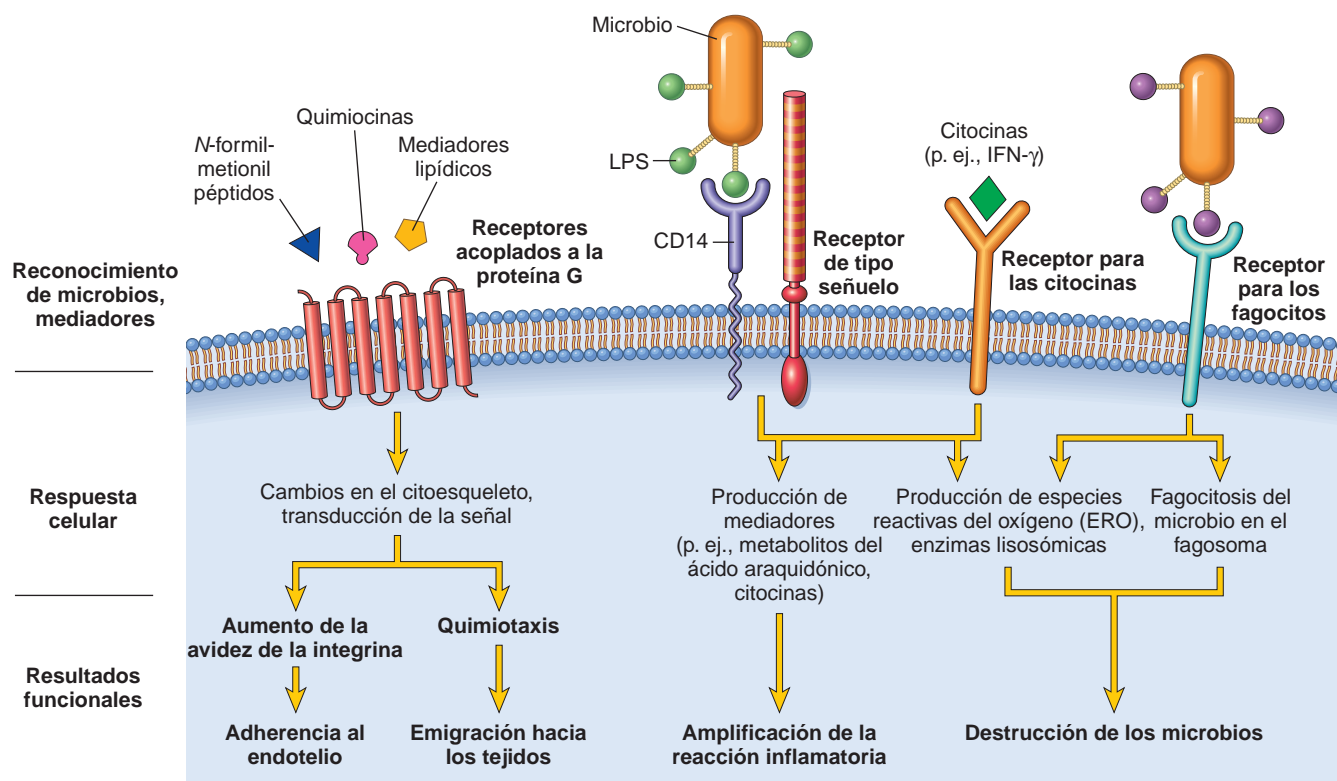


FIGURA 2-8 Receptores de leucocitos y sus respuestas. Los distintos tipos de receptores de la superficie celular reconocen distintos estímulos. Los receptores inician respuestas implicadas en las funciones de los leucocitos. Sólo se muestran algunos de los receptores (v. detalles en el texto). IFN- γ , interferón- γ ; LPS, lipopolisacáridos.

revestimiento de una partícula, como un microbio, para señalarla para la ingestión (fagocitosis) se denomina *opsonización*, y las sustancias responsables del mismo se llaman *opsoninas*. Estas sustancias incluyen anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas. Una de las formas más eficientes de potenciar la fagocitosis de las partículas es recubrir las partículas con anticuerpos IgG específicos frente a las mismas, que son reconocidos luego por el receptor Fc γ de alta afinidad de los fagocitos, llamado Fc γ RI (v. capítulo 6). Los componentes del sistema del complemento, sobre todo los fragmentos de la proteína C3, son también opsoninas potentes, porque estos fragmentos se ligan a los microbios y los fagocitos expresan un receptor, llamado el receptor para el complemento de tipo 1 (CR1), que reconoce los productos de degradación de C3 (se comenta más tarde). Las lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manano, también se unen a las bacterias y las llevan a los leucocitos. La unión de las partículas opsonizadas a los receptores Fc o C3 de los leucocitos induce la fagocitosis de las partículas y activa las células.

- **Receptores para las citocinas:** los leucocitos expresan receptores para las citocinas que se producen en respuesta a los microbios. Una de las más importantes de estas citocinas es el interferón γ (IFN- γ), que se secreta en los linfocitos citotóxicos naturales que reaccionan frente a los microbios y en los linfocitos T activados por antígenos durante las respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 6). IFN- γ es la principal citocina activadora de los macrófagos.

Eliminación de los agentes lesivos

El reconocimiento de los microbios o las células muertas por los receptores que se han descrito antes induce varias respuestas en los

leucocitos, que se denominan en conjunto *activación de los leucocitos* (v. fig. 2-8). La activación se produce mediante una serie de vías de transmisión de señales que se activan en los leucocitos y que condicionan un incremento del Ca^{2+} citosólico y la activación de enzimas, como la proteína cinasa C y la fosfolipasa A_2 . Las respuestas funcionales que son más importantes para la destrucción de los microbios y otros agentes ofensivos son la fagocitosis y la destrucción intracelular. Varias respuestas más ayudan en las funciones defensivas de la inflamación y pueden contribuir a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis. La fagocitosis implica tres pasos secuenciales (fig. 2-9): 1) *reconocimiento* y *unión* de la partícula que debe ingerir el leucocito; 2) *englobamiento* de la misma con posterior formación de una vacuola fagocítica, y 3) *destrucción* o *degradación* del material ingerido.³⁰

Los *receptores de manosa*, los *receptores barredores* y los *receptores para las diversas opsoninas* se unen todos a los microbios y los ingieren. El receptor para manosa de los macrófagos es una lectina que se liga a la manosa terminal y los residuos de fucosa de las glucoproteínas y los glucolípidos. Estos azúcares forman parte típica de las moléculas presentes en las paredes de las células microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de las células de los mamíferos contienen ácido siálico terminal o N-acetilgalactosamina. Por tanto, el receptor para la manosa reconoce microbios y no las células del anfitrión. Los *receptores barredores* fueron definidos inicialmente como moléculas que se unen a las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas y median en su endocitosis cuando ya no pueden interactuar con el receptor de LDL convencional. Los receptores barredores de los macrófagos se unen a distintos microbios, además de a las partículas

de LDL modificadas. Las integrinas de los macrófagos, sobre todo Mac-1 (CD11b/CD18), pueden ligarse también a los microbios para su fagocitosis.

La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan con unas proteínas específicas (opsoninas) para las cuales se expresan receptores de alta afinidad en los fagocitos. Como se ha descrito antes, las principales opsoninas son anticuerpos IgG, el producto de degradación del complemento C3b y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

Atrapamiento. Cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, unas prolongaciones del citoplasma (seudópodos) fluyen alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa para formar una vesícula (fagosoma), que engloba a la partícula. El fagosoma se fusiona luego con un gránulo lisosómico, con la consiguiente liberación de los contenidos del gránulo hacia el fagolisosoma (v. fig. 2-9). Durante este proceso, el fagocito libera también el contenido de los gránulos hacia el espacio extracelular.

El proceso de la fagocitosis es complejo e implica la integración de muchas señales iniciadas por un receptor para conseguir el remodelamiento de la membrana y cambios en el citoesqueleto.³⁰ La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina; por tanto, no resulta sorprendente que muchas de las señales que activan la fagocitosis sean las mismas implicadas en la quimiotaxis. (Por el contrario, la pinocitosis en medio líquido y la endocitosis mediada por receptor de partículas pequeñas implican la internalización en vesículas y hendiduras revestidas por clatrina y no dependen del citoesqueleto de actina.)

Destrucción y degradación. El paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas es su destrucción y degradación dentro de los neutrófilos y macrófagos, que es más eficiente tras la activación de los fagocitos. *La destrucción de los microbios se consigue sobre todo gracias a las especies reactivas del oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno) y las especies reactivas del nitrógeno*, que derivan principalmente del NO (v. fig. 2-9).^{31,32} La generación de ERO se debe al rápido ensamblaje y activación de una oxidasa multicompetente (NADPH oxidasa, llamada también fagocito oxidasa), que oxida NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) y, durante este proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido (O_2^-). En los neutrófilos, esta rápida reacción oxidativa se activa por señales activadoras, acompaña a la fagocitosis y se llama *estallido respiratorio*. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas.³³ En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. En respuesta a los estímulos activadores, los componentes citosólicos de la proteína se traslocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y dan lugar al complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se producen dentro del lisosoma, donde las sustancias ingeridas se segregan y los propios orgánulos celulares quedan protegidos de los efectos dañinos de la ERO. Entonces, el O_2^- se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), sobre todo mediante dismutación espontánea. H_2O_2 no consigue destruir los microbios de forma eficiente por sí solo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO), que en presencia de haluros como Cl^- , convierte H_2O_2 en hipoclorito (OCl^- , el ingrediente activo de la lejía doméstica). Este último es un potente antimicrobiano que destruye los microbios mediante *halogenización*

1. RECONOCIMIENTO Y UNIÓN

Los microbios se ligan a los receptores de los fagocitos

2. ATRAPAMIENTO

La membrana de los fagocitos se pliega alrededor del microbio

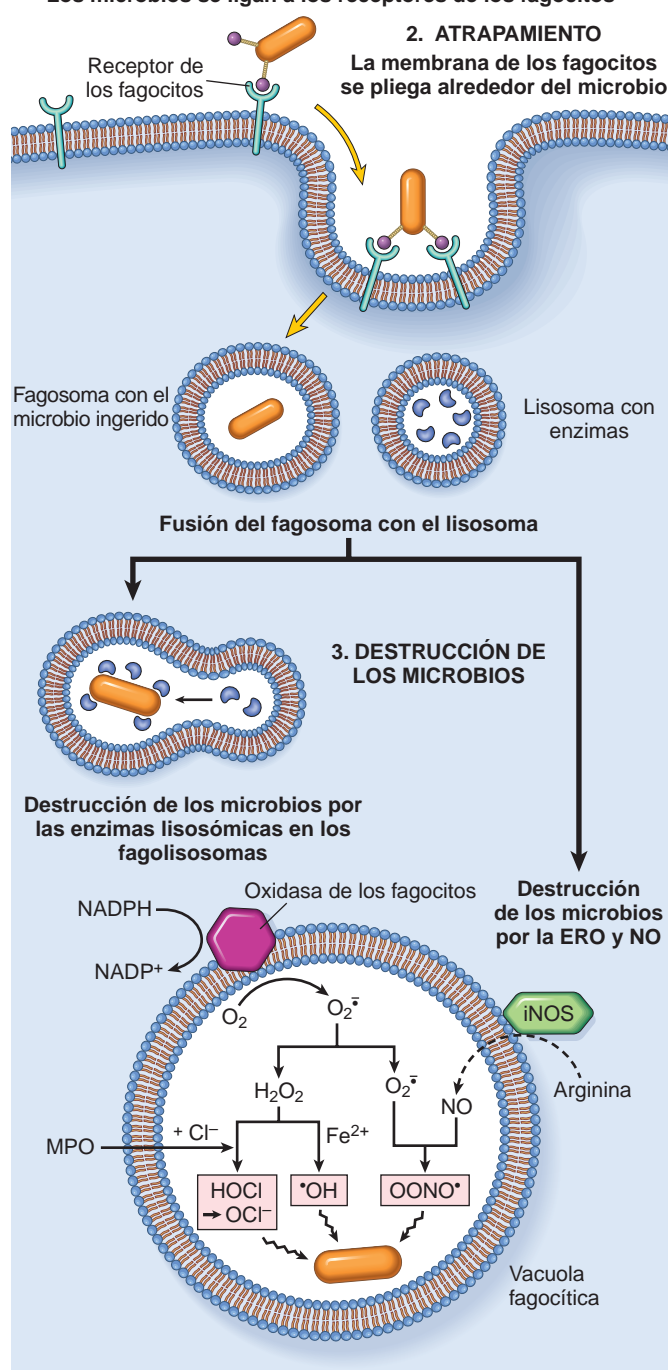


FIGURA 2-9 Fagocitosis y destrucción intracelular de los microbios. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica la unión a receptores en la membrana del leucocito, su atrapamiento y la fusión de los lisosomas con las vacuolas de fagocitosis. Posteriormente se produce la destrucción de las partículas ingeridas dentro de los fagolisosomas por las enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Los productos microbicidas generados a partir del superóxido (O_2^-) son el hipoclorito ($HOCl^*$) y el radical hidroxilo (*OH), y a partir del óxido nítrico (NO) se produce el peroxinitrito ($OONO^*$). Durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos se puede liberar hacia los tejidos extracelulares (no se muestra). iNOS, NO sintasa inducible; MPO, mieloperoxidasa.

(proceso en el que el haluro se une de forma covalente a los elementos celulares) o mediante oxidación de las proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H_2O_2 -MPO-haluro es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos. H_2O_2 se convierte también a radical hidroxilo ($\cdot OH$), otro potente agente destructivo.

NO , producido a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la destrucción de los microbios.³⁴ NO reacciona con superóxido (O_2^-) para generar el radical libre peroxinitrito ($ONOO^\cdot$), muy reactivo. Estos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno atacan y destruyen los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios, igual que las macromoléculas del anfitrión (v. capítulo 1). Las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno comparten algunas acciones, como se demuestra al observar que los ratones defectuosos que carecen de la fagocito oxidasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) sólo muestran una leve susceptibilidad a las infecciones, mientras que los ratones que carecen de ambas fallecen con rapidez por infecciones diseminadas causadas por bacterias comensales habitualmente no lesivas. Los papeles de las ERO y NO como mediadores de la inflamación se describen más adelante en este capítulo.

La destrucción microbiana se puede conseguir también por acción de otras sustancias de los gránulos de los leucocitos. Los gránulos de los neutrófilos contienen muchas *enzimas*, como la elastasa, que contribuyen a la destrucción microbiana.³⁵ El contenido de otros gránulos microbicidas incluye *defensinas*, péptidos de los gránulos ricos en arginina catiónica que resultan tóxicos para los microbios;³⁶ *catelicidinas*, proteínas antimicrobianas presentes en los neutrófilos y otras células;³⁷ *lisozima*, que hidroliza el enlace entre ácido murámico-*N*-acetilglucosamina, presente en la cubierta de glucopéptidos de todas las bacterias; *lactoferrina*, una proteína quelante del hierro de los gránulos específicos;

la *proteína básica mayor*, una proteína catiónica de los eosinófilos, con una actividad bactericida limitada, pero que resulta citotóxica para muchos parásitos, y la *proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad*, que se liga a la endotoxina bacteriana y se considera importante en la defensa frente a algunas bacterias gramnegativas.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar microbios y células muertas, los leucocitos activados desempeñan otros muchos papeles en la defensa del anfitrión. Es importante recordar que estas células, sobre todos los macrófagos, producen una serie de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células endoteliales y los fibroblastos, y la síntesis de colágeno y enzimas que remodelan los tejidos conjuntivos. Estos productos controlan los procesos de reparación tras las lesiones tisulares (v. capítulo 3). Un concepto cada vez más evidente es que los macrófagos se pueden activar para realizar funciones distintas; los macrófagos «activados de forma clásica» responden a los productos microbianos y las citocinas de los linfocitos T, como $IFN-\gamma$, y realizan una importante actividad microbicida, mientras que los macrófagos «activados de forma alternativa» responden a citocinas, como IL-4 e IL-13 (típicamente productos del subgrupo T_H2 de linfocitos T; v. capítulo 6) y participan principalmente en la reparación tisular y la fibrosis (fig. 2-10).³⁸ Distintos estímulos activan a los leucocitos para que secreten los mediadores de la inflamación y también inhibidores de la respuesta inflamatoria, de forma que sirven para amplificar y controlar esta reacción. Esta puede ser otra diferencia entre los macrófagos activados de forma clásica y alternativa: los primeros estimulan la inflamación y los segundos limitan las reacciones inflamatorias.

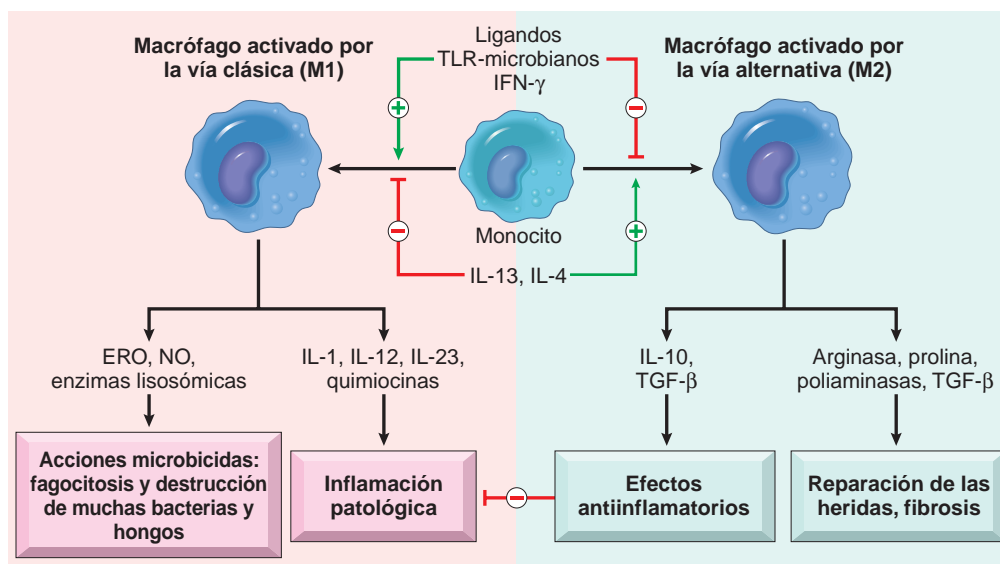


FIGURA 2-10 Subgrupos de macrófagos activados. Distintos estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se conviertan en poblaciones distintas a nivel funcional. Los macrófagos activados de forma clásica son inducidos por los productos microbianos y las citocinas, sobre todo por $IFN-\gamma$, y se convierten en microbicidas y participan en la inflamación potencialmente dañina. Los macrófagos activados por la vía alternativa son inducidos por otras citocinas y en respuesta a los helmintos (no se muestra), y son importantes para la reparación tisular y la resolución de la inflamación (pueden participar en las defensas frente a los parásitos helmintos, que no se muestra).

TABLA 2-2 Ejemplos clínicos de lesiones inducidas por los leucocitos*

Trastornos	Células y moléculas implicadas en la lesión
AGUDOS	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Rechazo agudo del trasplante	Linfocitos; anticuerpos y complemento
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Neutrófilos, monocitos; anticuerpos y complemento
Shock séptico	Citocinas
Absceso pulmonar	Neutrófilos (y bacterias)
CRÓNICOS	
Artrosis	¿Linfocitos, macrófagos; anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Aterosclerosis	¿Macrófagos; linfocitos?
Rechazo crónico del trasplante	Linfocitos; citocinas
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

*Se enumeran ejemplos seleccionados de enfermedades en las que la respuesta del anfitrión tiene una influencia significativa en la lesión tisular y las principales células y moléculas responsables de las lesiones. Estas enfermedades y su patogenia se comentan de forma detallada en los capítulos correspondientes.

Liberación de productos de los leucocitos y lesiones tisulares mediadas por leucocitos

Los leucocitos son origen importante de lesiones en las células normales y los tejidos en distintas circunstancias:

- Como parte de la defensa normal frente a los microbios infecciosos, durante la cual los tejidos adyacentes sufren «daños colaterales». En algunas infecciones que resultan difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunos procesos víricos, la respuesta prolongada del anfitrión contribuye más a la patología que el propio microbio.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige por error contra los propios tejidos del anfitrión, como sucede en algunas enfermedades autoinmunitarias.
- Cuando el anfitrión reacciona de forma exagerada frente a algunas sustancias ambientales normalmente no lesivas, como sucede en las enfermedades alérgicas, incluida el asma.

En todas estas situaciones, los mecanismos mediante los cuales los leucocitos provocan daños a los tejidos normales son iguales que los implicados en la defensa antimicrobiana, porque cuando se activan los leucocitos, sus mecanismos efectores no diferencian entre el anfitrión y el responsable de la ofensa. Durante la activación y la fagocitosis, los neutrófilos y los macrófagos liberan sustancias microbicidas y de otro tipo no sólo dentro del fagolisosoma, sino también hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias son las *enzimas lisosómicas*, presentes en los gránulos, y las *especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno*. Estas sustancias liberadas pueden ocasionar lesiones en las células normales y el endotelio vascular, de forma que amplifican los efectos del agente lesivo inicial. De hecho, si el infiltrado leucocitario no se controlara o se dirigiera por error contra los tejidos del anfitrión, él mismo se convertiría en el responsable del daño³⁹ y, de hecho, las lesiones tisulares dependientes de leucocitos son la base de muchas enfermedades humanas agudas y crónicas (tabla 2-2). Esta afirmación quedará clara cuando se comenten algunas enfermedades específicas en esta obra.

El contenido de los gránulos lisosómicos se secreta por los leucocitos hacia el medio extracelular por distintos mecanismos.⁴⁰ La secreción controlada del contenido de los gránulos es una respuesta normal de los leucocitos activados. Si los fagocitos encuentran algunas sustancias que no consiguen ingerir con facilidad, como in-

munocomplejos depositados sobre superficies planas inmóviles (p. ej., membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos de rodear e ingerir estas sustancias (*fagocitosis frustrada*) induce una potente activación de los lisosomas con liberación de una gran cantidad de sus enzimas hacia el entorno extracelular. La fagocitosis de las sustancias dañinas para la membrana, como los cristales de urato, puede causar lesiones en la membrana del fagolisosoma y determinar la liberación del contenido de los gránulos.

Defectos de la función leucocitaria

Como los leucocitos desempeñan un papel central en la defensa del anfitrión, los defectos de su función, tanto hereditarios como adquiridos, aumentan la vulnerabilidad a las infecciones (tabla 2-3). Se han descrito alteraciones de prácticamente todas las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular a la actividad microbicida. Se incluyen las siguientes:

- *Defectos hereditarios en la adherencia leucocitaria.* Ya se ha comentado el defecto genético de las integrinas y de los ligandos de selectinas, que producen las deficiencias de la adherencia leucocitaria de tipos 1 y 2. El principal problema clínico en ambos casos son las infecciones bacterianas de repetición.
- *Defectos hereditarios en la función de los fagolisosomas.* Uno de estos trastornos es el llamado *síndrome de Chédiak-Higashi*, un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por un fallo en la fusión de los fagosomas con los lisosomas dentro de los fagocitos (lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones) y por alteraciones de los melanocitos (que producen albinismo), de las células del sistema nervioso (que ocasionan defectos nerviosos) y de las plaquetas (que provocan trastornos hemorrágicos).⁴¹ Las principales alteraciones leucocitarias son neutropenia (menor recuento de neutrófilos), defectos en la desgranulación y retraso en la destrucción de los microbios. Los leucocitos contienen *gránulos gigantes*, que se reconocen con facilidad en los frotis de sangre periférica y que se consideran debidos a una fusión aberrante de los fagolisosomas. El gen asociado a este trastorno codifica una gran proteína citosólica, llamada LYST, que se considera implicada en la circulación de los lisosomas.
- *Defectos hereditarios de la actividad microbicida.* La importancia de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno se

TABLA 2-3 Defectos en la función leucocitaria

Enfermedad	Defecto
GENÉTICA	
Deficiencia de la adherencia leucocitaria 1	Defecto de la adherencia leucocitaria por mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de la adherencia leucocitaria 2	Defecto de la adherencia leucocitaria por mutaciones en la fucosil transferasa necesaria para la síntesis de oligosacáridos sialilados (ligando de las selectinas)
Enfermedad granulomatosa crónica	Reducción de la explosión oxidativa
Relacionada con X	Fagocito oxidasa (componente de la membrana)
Autosómica recesiva	Fagocito oxidasa (componente del citoplasma)
Deficiencia de MPO	Reducción de la destrucción microbiana por defectos del sistema MPO— H ₂ O ₂
Síndrome de Chédiak-Higashi	Menor función leucocitaria por mutaciones que afectan a la proteína implicada en el transporte de la membrana del lisosoma
ADQUIRIDA	
Supresión medular: tumores, radioterapia y quimioterapia	Producción de leucocitos
Diabetes, tumores malignos, sepsis, diálisis crónica	Adherencia y quimiotaxis
Leucemia, anemia, sepsis, diabetes, mala nutrición	Fagocitosis y actividad microbicida

MPO, mieloperoxidasa.
Modificado de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

confirma mediante la existencia de una serie de trastornos congénitos, llamados *enfermedad granulomatosa crónica*, y que se caracteriza por defectos en la destrucción de las bacterias y en el que los pacientes son susceptibles a las infecciones bacterianas de repetición. La enfermedad granulomatosa crónica se debe a defectos hereditarios en los genes que codifican los componentes de la fagocito oxidasa, que genera O₂⁻. Las variantes más frecuentes son el defecto ligado a X de uno de los componentes ligados a la membrana (gp91phox) y los defectos autosómicos recesivos de los genes que codifican los dos componentes citoplasmáticos (p47phox y p67phox).⁴² El nombre de esta enfermedad se debe a que una rica reacción inflamatoria con abundantes macrófagos trata de controlar la infección cuando la defensa inicial constituida por neutrófilos resulta inadecuada. Esto suele determinar acumulaciones de macrófagos activados que tratan de aislar los microbios, formando agregados llamados *granulomas* (se describen en detalle más adelante en este capítulo).

- *Deficiencias adquiridas.* A nivel clínico, la causa más frecuente de defectos en los leucocitos es la *supresión de la médula ósea*, que reduce la producción de leucocitos. Este cuadro se produce tras el tratamiento del cáncer (radioterapia o quimioterapia) o cuando el espacio medular se afecta por tumores, que pueden ser originados en la médula (leucemias) o corresponder a metástasis de otros orígenes.

Aunque hemos destacado la importancia de los leucocitos reclutados de la circulación en la respuesta inflamatoria aguda, *las células que residen en los tejidos también realizan importantes funciones en la activación de la inflamación aguda*. Los dos tipos celulares más importantes en este sentido son los *mastocitos* y los *macrófagos* tisulares. Estas células «centinela» están estacionadas en los tejidos que reconocen con rapidez los estímulos potencialmente lesivos e inician la reacción defensiva en el anfitrión. Los mastocitos reaccionan frente a los traumatismos físicos, los productos de degradación del complemento, los productos microbianos y los neuropéptidos. Estas células liberan histamina, leucotrienos, enzimas y muchas citocinas (incluidas TNF, IL-1 y quimiocinas), sustancias todas que contribuyen a la inflamación. Las funciones de los mastocitos se comentan en detalle en el capítulo 6. Los macrófagos reconocen los

productos microbianos y secretan la mayor parte de las citocinas importantes para la inflamación aguda. Se comentará más adelante el papel de los macrófagos en la inflamación.

FINALIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

Cabe suponer que este sistema de defensa del anfitrión tan potente, con una capacidad inherente de provocar lesiones tisulares, necesita unos controles estrechos para reducir este daño. En parte, la inflamación disminuye sencillamente porque los mediadores inflamatorios se producen en brotes rápidos, sólo mientras persiste el estímulo, porque su semivida es corta y porque se degradan tras su liberación. La semivida de los neutrófilos en los tejidos también es corta y mueren mediante apoptosis a las pocas horas de salir de la sangre. Además, conforme se desarrolla la inflamación, el mismo proceso activa una serie de señales de interrupción que al final la terminan.^{43,44} Estos mecanismos de terminación activa incluyen un cambio del tipo de metabolitos del ácido araquidónico elaborados, que pasan de los leucotrienos proinflamatorios a las lipoxinas antiinflamatorias (se comentan a continuación); la liberación de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) e IL-10 de los macrófagos y otras células; la producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios, llamados resolvinas y protectinas, originados en los ácidos grasos poliinsaturados,⁴⁵ e impulsos neurales (descarga colinérgica), que inhiben la producción de TNF en los macrófagos.⁴⁶

Mediadores de la inflamación

Tras describir la secuencia de acontecimientos de la inflamación aguda, pasamos a describir los mediadores químicos responsables de estas reacciones. Se han descrito muchos mediadores y todavía no se comprende por completo cómo funcionan de forma coordinada. La tabla 2-4 resume las principales fuentes de los mediadores esenciales y su implicación en la reacción inflamatoria. Empezaremos el comentario de los mediadores de la inflamación revisando algunas de las propiedades comunes y los principios generales de su producción y acciones.

TABLA 2-4 Acciones de los principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuentes principales	Acciones
DERIVADOS DE LAS CÉLULAS		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adherencia y activación de los leucocitos
Factor activador de las plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, desgranulación, explosión oxidativa
Especies reactivas del oxígeno	Leucocitos	Dstrucción de los microbios, lesión tisular
Óxido nítrico	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular, destrucción de los microbios
Citocinas (TNF, IL-1)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Activación endotelial local (expresión de moléculas de adherencia), fiebre/dolor/anorexia/hipotensión, reducción de la resistencia vascular (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxis, activación de los leucocitos
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS		
Productos del complemento (C5a, C3a, C4a)	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, vasodilatación (estimulación de los mastocitos)
Cininas	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasas activadas durante la coagulación	Plasma (producido en el hígado)	Activación endotelial, reclutamiento de leucocitos

CAM, complejo de ataque de la membrana; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

- *Los mediadores se generan a partir de células o de proteínas plasmáticas.* Los mediadores de origen celular normalmente están secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis de los gránulos (p. ej., histamina en los gránulos de los mastocitos) o sintetizarse *de novo* (p. ej., citocinas, prostaglandinas) como respuesta a un estímulo. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida. Los mediadores de origen plasmático (proteínas del complemento, cininas) se producen fundamentalmente a nivel hepático y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar, en general, a través de una serie de roturas proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas.
- *Los mediadores activos se producen en respuesta a diversos estímulos*, entre los cuales se incluyen productos microbianos, sustancias liberadas en las células necróticas y proteínas de los sistemas del complemento, las cininas y la coagulación, que a su vez se activan gracias a los microbios y tejidos lesionados. La necesidad de que los microbios o tejidos muertos se comporten como estímulos iniciales garantiza que la inflamación sólo se active en condiciones normales cuando se necesita y en el sitio preciso.
- *Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores.* Por ejemplo, la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales e induce la producción de otra citocina, IL-1, y muchas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los mediadores iniciales o tener actividades distintas o incluso contrarias. Estas cascadas permiten amplificar o, en algunos casos, contrarrestar la acción inicial de un mediador.
- *Los mediadores muestran dianas celulares distintas.* Pueden actuar sobre uno o unos pocos tipos de célula diana, tener diversas

dianas e incluso actuar de forma distinta en los diversos tipos celulares.

- *Cuando se activan y liberan de las células, la mayor parte de estos mediadores sobreviven poco tiempo.* Se degradan con rapidez (p. ej., los metabolitos del ácido araquidónico) o se inactivan por enzimas (la cininasa inactiva la bradicinina) o son barridos por otros mecanismos (p. ej., los antioxidantes barren los metabolitos del oxígeno tóxicos) o inhibidos (p. ej., las proteínas reguladoras del complemento rompen y degradan los componentes del complemento activados). Por tanto, existe un sistema de comprobaciones y equilibrios que regula las acciones de los mediadores.

A continuación se comentan algunos de los mediadores más importantes de la inflamación aguda, comenzando por los de origen celular y continuando por los generados a partir de las proteínas plasmáticas.

MEDIADORES DE ORIGEN CELULAR

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Las dos principales aminas vasoactivas, que se llaman así porque tienen acciones importantes sobre los vasos, son la histamina y la serotonina. Se almacenan en forma de moléculas preformadas en las células y por eso se encuentran dentro de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación. Las principales fuentes de *histamina* son los mastocitos que aparecen en condiciones normales en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se encuentra en los basófilos de la sangre y las plaquetas. La histamina se encuentra en los gránulos de los mastocitos y se libera mediante desgranulación en respuesta a diversos estímulos, como: 1) lesiones físicas, como traumatismo, frío o calor; 2) unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas (v. capítulo 6); 3) fragmentos del complemento llamados *anafilatoxinas* (C3a y C5a);

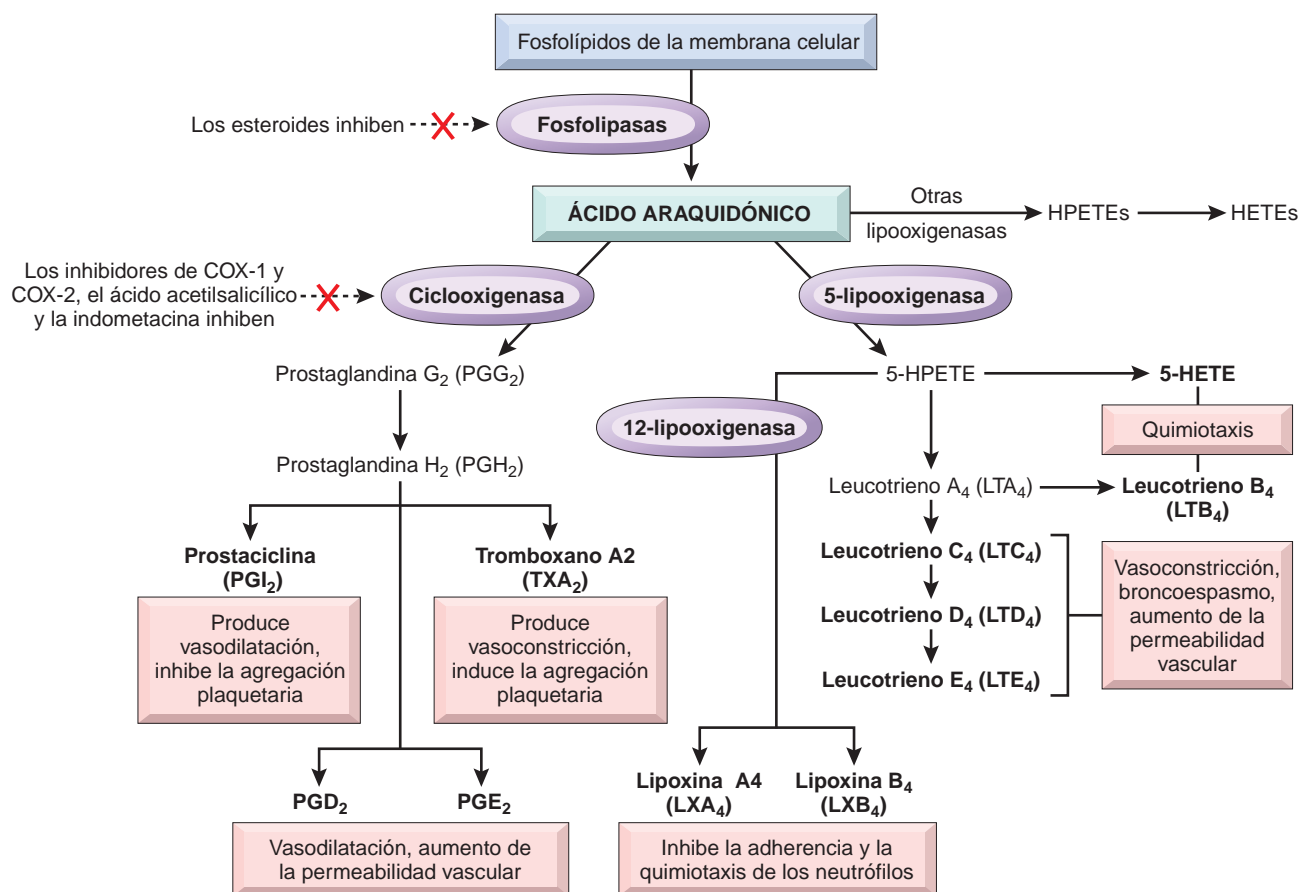


FIGURA 2-11 Generación de metabolitos del ácido araquidónico y su papel en la inflamación. Las dianas moleculares de la acción de algunos fármacos antiinflamatorios se marcan con una X roja. No se muestran los agentes que inhiben la producción de leucotrienos mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa o que bloquean los receptores de leucotrienos. COX, ciclooxigenasa; HETE, ácido hidroieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperieicosatetraenoico.

4) proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos (p. ej., sustancia P), y 6) citocinas (IL-1, IL-8).

La histamina induce la dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, que da lugar a hendiduras entre las células endoteliales de las vénulas, como ya se comentó antes. Sus efectos vasoactivos vienen mediados principalmente por la unión a los receptores H_1 en el endotelio microvascular.⁴⁷

La *serotonina* (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado cuyas acciones se parecen a las de la histamina. Está en las plaquetas y en algunas células neuroendocrinas, como las del aparato digestivo, y en los mastocitos de los roedores, pero no de las personas. La liberación de serotonina (e histamina) de las plaquetas se estimula cuando las plaquetas se agregan tras entrar en contacto con el colágeno, la trombina, la adenosina difosfato y los complejos antígeno-anticuerpo. Por tanto, la reacción de liberación de las plaquetas, que constituye un elemento clave de la coagulación, también aumenta la permeabilidad vascular y representa una de las múltiples vinculaciones entre la coagulación y la inflamación.

Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Cuando se activan las células por diversos estímulos, como los productos microbianos y diversos mediadores de la inflamación, el AA

de la membrana se convierte con rapidez por acción enzimática y da lugar a *prostaglandinas* y *leucotrienos*. Estos mediadores lipídicos con actividad biológica se comportan como señales intracelulares o extracelulares, que influyen sobre diversos procesos biológicos, incluida la inflamación y la hemostasia.⁴⁸⁻⁵⁰

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico), que se obtiene de la dieta o a partir de la conversión del ácido graso esencial *ácido linoleico*. No se encuentra en forma libre en la célula, sino que se suele esterificar con los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos u otros mediadores (p. ej., $C5a$) liberan el AA de los fosfolípidos de las membranas mediante la acción de las fosfolipasas celulares, sobre todo la fosfolipasa A_2 . Las señales bioquímicas implicadas en la activación de la fosfolipasa A_2 incluyen el aumento del Ca^{2+} citoplasmático y la activación de distintas cinasas en respuesta a estímulos externos.⁵¹ Los mediadores derivados del AA, llamados también *eicosanoides*, son sintetizados por dos tipos de enzimas fundamentales: ciclooxigenasas (que generan las prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen los leucotrienos y las lipoxinas) (fig. 2-11). Los eicosanoides se ligan a receptores acoplados a la proteína G en muchos tipos celulares y pueden medir prácticamente todos los pasos de la inflamación (tabla 2-5).

- Las *prostaglandinas* (PG) se producen por los mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la

TABLA 2-5 Principales acciones inflamatorias de los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides)

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricción	Tromboxano A ₂ , leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxis, adherencia de los leucocitos	Leucotrieno B ₄ , HETE

HETE, ácido hidroxeicosatetraenoico; PGI₂, etc., prostaglandina I₂, etc.

inflamación. Se producen por las acciones de dos *ciclooxigenasas*, la COX-1 que se expresa de forma constitutiva y la COX-2, inducible. Las prostaglandinas se dividen en series según sus características estructurales y se codifican con letras (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y con un número en subíndice (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las más importantes para la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) y TxA₂ (tromboxano), cada uno de los cuales se genera mediante la acción de una enzima específica en un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas muestran una distribución tisular limitada. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa, y por eso en ellas predomina el TxA₂. El TxA₂, un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es inestable y se convierte con rapidez en su forma inactiva TxB₂. El endotelio vascular no expresa la tromboxano sintetasa, pero sí expresa prostaciclina sintetasa, lo que le permite producir prostaciclina (PGI₂) y su producto final estable, PGF_{1α}. La prostaciclina es un vasodilatador, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también potencia de forma importante los efectos aumentadores de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores. Un desequilibrio entre el tromboxano y la prostaciclina se ha relacionado como una alteración precoz en la formación de los trombos en los vasos coronarios y cerebrales (v. capítulo 4). La PGD₂ es la principal prostaglandina elaborada en los mastocitos; junto con la PGE₂ (ampliamente distribuida), produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que estimula la formación de edema. La PGF_{2α} estimula la contracción del músculo liso uterino y bronquial y de las arteriolas pequeñas, y la PGD₂ es quimioatrayente para los neutrófilos.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas participan en la patogenia del *dolor* y la *fiebre* en la inflamación. PGE₂ es hiperalgésica y hace que la piel se vuelva hipersensible a los estímulos dolorosos, como la inyección intradérmica de concentraciones subóptimas de histamina y bradisinina. Participa en la fiebre inducida por citocinas durante las infecciones (se comenta luego).

- Las enzimas *lipooxigenasas* son responsables de la producción de los *leucotrienos*, que se secretan principalmente en los leucocitos, son sustancias que atraen a los leucocitos y que, además, ejercen efectos vasculares. Existen tres lipooxigenasas distintas, de las que en los neutrófilos predomina la 5-lipooxigenasa. Esta enzima convierte el AA en ácido 5-hidroxeicosatetraenoico, que es quimiotáctico para los neutrófilos y el precursor de los leucotrienos. LTB₄ es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, que condiciona la agregación y adherencia de las células al endotelio venular, la producción de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas. Los

leucotrienos que contienen cisteinilo C₄, D₄ y E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄) provocan una intensa vasoconstricción, broncoespasmo (importante en el asma) y aumentan la permeabilidad vascular. La fuga vascular, igual que sucede con la histamina, se limita a las vénulas. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular e inducen broncoespasmo con mucha más potencia que la histamina.

- Las *lipoxinas* se generan a partir del AA por la vía de las lipooxigenasas, pero, a diferencia de los leucotrienos y prostaglandinas, las *lipoxinas* son *inhibidoras de la inflamación*.⁴⁵ También son especiales, porque se necesitan dos poblaciones celulares para la síntesis transcelular de estos mediadores. Los leucocitos, sobre todo los neutrófilos, producen sustancias intermedias en la síntesis de las lipoxinas, que se convierten a lipoxinas por las plaquetas que interactúan con los leucocitos. Las principales acciones de las lipoxinas son *inhibir el reclutamiento de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación*. Inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio. Se describe una relación inversa entre la producción de lipoxina y leucotrienos, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladores negativos endógenos de los leucotrienos y desempeñar así un papel en la resolución de la inflamación.

Muchos fármacos antiinflamatorios actúan inhibiendo la síntesis de eicosanoides:

- Los *inhibidores de la ciclooxigenasa* incluyen ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina. Inhiben tanto COX-1 como COX-2 y así pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas; el ácido acetilsalicílico lo consiguen mediante la acetilación irreversible con inactivación de las ciclooxigenasas. Los *inhibidores selectivos de COX-2* son una nueva clase de estos fármacos, y se ha producido gran interés por COX-2 como diana terapéutica, porque se induce en diversos estímulos inflamatorios y falta en la mayor parte de los tejidos en condiciones normales «de reposo».⁵² Por el contrario, COX-1 se produce en respuesta a estímulos inflamatorios y se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos. Esta diferencia ha llevado a considerar que COX-1 es responsable de la producción de prostaglandinas implicadas en la inflamación y también en funciones homeostáticas (es decir, equilibrio hidroelectrolítico a nivel renal, citoprotección en el tubo digestivo), mientras que COX-2 participa en la síntesis de prostaglandinas sólo en las reacciones inflamatorias. Si esta idea fuera exacta, los inhibidores selectivos de COX-2 podrían actuar como antiinflamatorios sin causar las toxicidades de los inhibidores no selectivos, como las úlceras gástricas. Sin embargo, estas diferencias no son absolutas y parece que COX-2 también desempeña algún papel en la homeostasia normal. Recientemente, los resultados de grandes ensayos clínicos han generado preocupación ante el aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares por los inhibidores selectivos de COX-2, lo que ha llevado a retirar del mercado de EE. UU. y otros países algunos de estos compuestos. Una posible explicación de este aumento del riesgo de trombosis arterial es que los inhibidores de COX-2 alteran la producción en las células endoteliales de prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, mientras que no modifican la producción mediada por COX-1 en las plaquetas de TxA₂, un potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Por tanto, según esta hipótesis, una inhibición selectiva de COX-2 inclinaría la balanza hacia el tromboxano, induciendo la trombosis vascular, especialmente en pacientes con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis.^{50,53}

- **Inhibidores de la lipooxigenasa.** La 5-lipooxigenasa no se afecta por los AINE y se han desarrollado muchos inhibidores nuevos de esta vía enzimática. Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos o bloquean los receptores para los mismos se pueden emplear en el tratamiento del asma.
- **Los inhibidores de amplio espectro incluyen corticoesteroides.** Estos potentes antiinflamatorios pueden actuar reduciendo la transcripción de los genes que codifican COX-2, fosfolipasa A₂, citocinas proinflamatorias (como IL-1 y TNF) y las iNOS.
- Otra posibilidad para manipular las respuestas inflamatorias ha sido modificar la ingesta y el contenido de los lípidos de la dieta, aumentando el consumo de *aceite de pescado*. La explicación que se propone para el éxito de este abordaje es que los ácidos grasos poliinsaturados del aceite de pescado sirven como sustratos malos para la conversión a metabolitos activos por las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, mientras que son excelentes sustratos para la producción de unos productos lipídicos antiinflamatorios llamados resolvinas y protectinas.⁴⁵

Factor activador de las plaquetas (PAF)

El PAF es otro mediador derivado de los fosfolípidos.⁵⁴ Su nombre deriva de que se descubrió como un factor que produce agregación plaquetaria, aunque ahora se sabe que realiza múltiples acciones antiinflamatorias. Diversos tipos celulares, incluidas las propias plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales, pueden producir PAF, tanto de forma secretada como ligada a la membrana. Además de la agregación plaquetaria, el PAF provoca vasoconstricción y broncoconstricción y, con concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas con una potencia entre 100 y 10.000 veces superior a la histamina. El PAF también aumenta la adherencia de los leucocitos al endotelio (al estimular la unión de los leucocitos mediada por integrinas), la quimiotaxis, la desgranulación y el estallido respiratorio. Por tanto, el PAF puede inducir la mayor parte de las reacciones vasculares y celulares de la inflamación. El PAF potencia también la síntesis de otros mediadores, en concreto de los eicosanoides, por los leucocitos y otras células. La importancia de PAF *in vivo* viene confirmada por la capacidad de los antagonistas sintéticos del receptor de PAF de inhibir la inflamación en algunos modelos experimentales.

Especies reactivas del oxígeno

Los radicales libres derivados del oxígeno se pueden liberar a nivel extracelular de los leucocitos tras su exposición a los microbios, las quimiocinas y los inmunocomplejos, o tras una estimulación fagocítica.⁵⁵ Su producción depende, como se ha comentado antes, de la activación del sistema de la NADPH oxidasa. El anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo (OH[•]) son las principales especies producidas dentro de las células, y (O₂⁻) se puede combinar con NO para dar lugar a especies reactivas del nitrógeno. La liberación extracelular de bajas concentraciones de estos potentes mediadores puede aumentar la expresión de quimiocinas (p. ej., IL-8), citocinas y moléculas de adherencia leucocitarias endoteliales, de modo que se amplifica la respuesta inflamatoria. Como se ha comentado antes, la función fisiológica de estas ERO en los leucocitos es destruir los microbios fagocitados, pero la liberación de estos potentes mediadores puede resultar lesiva para el anfitrión (v. capítulo 1). Están implicados en las siguientes respuestas de la inflamación:

- **Lesión de las células endoteliales, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular.** Los neutrófilos adherentes, cuando se

activan, no sólo producen sus propias especies tóxicas, sino que estimulan la producción de ERO en las células endoteliales.

- **Lesiones de otros tipos celulares** (células parenquimatosas, eritrocitos).
- **Inactivación de las antiproteasas**, como la α_1 -antitripsina. Esto permite que exista una actividad proteasa no compensada con aumento de la destrucción de la matriz extracelular. En el pulmón, esta inhibición de las antiproteasas contribuye a la destrucción de los tejidos elásticos, como sucede en el enfisema (v. capítulo 15).

El suero, los líquidos tisulares y las células del anfitrión disponen de **mecanismos antioxidantes** que les protegen frente a estos radicales derivados del oxígeno con capacidad lesiva. Estos antioxidantes se comentaron en el capítulo 1 e incluyen: 1) la enzima *superóxido dismutasa*, que se encuentra o se activa en diversos tipos celulares; 2) la enzima *catalasa*, que detoxifica H₂O₂; 3) *glutatión peroxidasa*, otro potente detoxificador de H₂O₂; 4) la proteína sérica, que contiene cobre *ceruloplasmina*, y 5) la fracción libre de hierro de la *transferrina* sérica. Por tanto, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en cualquier reacción inflamatoria depende del equilibrio entre la producción y la inactivación de estos metabolitos en las células y tejidos.

Óxido nítrico (NO)

El NO se descubrió como un factor liberado en las células endoteliales y que producía vasodilatación, por lo que se llamó factor relajante de origen endotelial. NO es un gas soluble que se produce no sólo en las células endoteliales, sino también en los macrófagos y en algunas neuronas cerebrales. Tiene una acción paracrina sobre las células diana mediante la inducción de una guanosina monofosfato cíclica, que, a su vez, inicia una serie de acontecimientos intracelulares que culminan en una respuesta, como la relajación de las células musculares lisas vasculares. Dado que la semivida de NO *in vivo* sólo dura segundos, este gas sólo actúa sobre células muy próximas al lugar en que se produce.

NO se sintetiza a partir de L-arginina mediante la enzima *óxido nítrico sintasa* (NOS). Existen tres tipos distintos de NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS) (fig. 2-12). eNOS y nNOS se expresan de forma constitutiva en concentraciones bajas y se pueden activar con rapidez mediante un aumento del Ca²⁺ citoplasmático. Por el contrario, iNOS se induce cuando los macrófagos y otras células se activan por las citocinas (p. ej., TNF, IFN- γ) o productos microbianos.

NO realiza acciones dobles en la inflamación; relaja el músculo liso vascular e induce vasodilatación, por lo que contribuye a la reacción vascular, pero también es un inhibidor del componente celular de las respuestas inflamatorias.^{56,57} NO reduce la agregación y la adherencia plaquetaria (v. capítulo 4), inhibiendo varias características de la inflamación inducida por los mastocitos, e inhibe el reclutamiento de los leucocitos. Dadas estas acciones inhibitorias, se cree que la producción de NO es un mecanismo endógeno de control de las respuestas inflamatorias.

NO y sus derivados son microbicidas, de forma que NO es un mediador en la defensa del anfitrión contra las infecciones (se comentó antes). Los leucocitos y, sobre todo, los neutrófilos y los macrófagos producen unas elevadas concentraciones de NO inducido por iNOS en respuesta a los microbios.

Citocinas y quimiocinas

Las *citocinas* son proteínas producidas en muchos tipos celulares (sobre todo, linfocitos activados y macrófagos, aunque también células

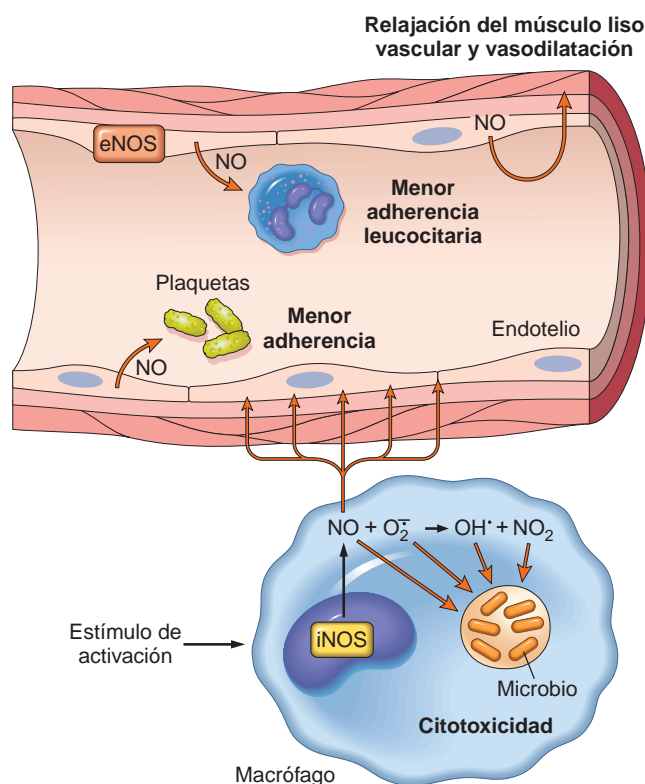


FIGURA 2-12 Funciones del óxido nítrico (NO) en los vasos y los macrófagos. El NO se produce por dos enzimas de tipo NO sintasa (NOS). Produce vasodilatación y los radicales libres derivados del NO son tóxicos para las células de los mamíferos y los microbios.

endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que modulan las funciones de otros tipos celulares. Se sabe desde hace tiempo que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares, pero también se conocen sus efectos adicionales en la inflamación aguda y crónica. Estas propiedades generales y funciones se comentan en el capítulo 6. En este capítulo revisamos las propiedades de las citocinas implicadas en la inflamación aguda (tabla 2-6).

Factor de necrosis tumoral e interleucina-1. TNF e IL-1 son dos de las principales citocinas implicadas en la inflamación. Se producen principalmente en los macrófagos activados. La secreción de TNF e IL-1 se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios. Sus acciones más importantes sobre la inflamación incluyen sus efectos sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémicas (fig. 2-13). En el endotelio inducen un espectro de cambios, que se denominan *activación endotelial*.⁵⁸ En concreto, inducen la expresión de las moléculas de adherencia endotelial; la síntesis de mediadores químicos, incluidas otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y NO: producción de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz; y aumento de la trombogenicidad de superficie del endotelio.⁵⁹ TNF también incrementa las respuestas de los neutrófilos frente a otros estímulos, como las endotoxinas bacterianas.

La producción de IL-1 se controla mediante un complejo celular multiproteico, que en ocasiones se llama «inflamósoma» y que responde a estímulos generados en los microbios y las células muertas. Este complejo activa proteasas, que pertenecen a la familia de las caspasas y que degradan el precursor inactivo sintetizado *de novo* de IL-1 para generar la citocina con actividad biológica. Las mutaciones de los genes que codifican los distintos miembros de este complejo de proteínas son la causa de los *síndromes autoinflamatorios hereditarios*, entre los cuales el mejor conocido es la fiebre mediterránea familiar.⁶⁰ Las proteínas mutantes pueden activar de forma constitutiva las caspasas inflamatorias o interferir con la regulación negativa de este proceso enzimático. El resultado neto es una producción de IL-1 no regulada.^{61,62} Los pacientes afectados presentan fiebre u otras manifestaciones sistémicas de la inflamación sin una provocación franca. Con el tiempo, algunos de estos pacientes desarrollan una amiloidosis, una enfermedad por depósito de proteínas extracelulares que, con frecuencia, es consecuencia de una inflamación persistente (v. capítulo 6). Los antagonistas de IL-1 son eficaces en el tratamiento de estos trastornos, un excelente ejemplo de tratamiento dirigido de base molecular. El mismo complejo del inflamósoma se puede activar mediante los cristales de urato en la enfermedad llamada gota, y también parece

TABLA 2-6 Citocinas en la inflamación

Citocinas	Fuentes principales	Acciones principales en la inflamación
EN LA INFLAMACIÓN AGUDA		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de las moléculas de adherencia endotelial y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similar al TNF; más implicado en la fiebre
IL-6	Macrófagos, otras células	Efectos sistémicos (respuesta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, mastocitos, otros tipos celulares	Reclutamiento de los leucocitos a los focos de inflamación; emigración de las células a los tejidos normales
EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA		
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Producción aumentada de IFN- γ
IFN- γ	Linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales	Activación de los macrófagos (aumenta la capacidad de destruir microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos

IFN- γ , interferón γ ; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

Se enumeran las citocinas implicadas en las reacciones inflamatorias más importantes. Muchas otras citocinas tienen papeles menores en la inflamación. Se observa un notable solapamiento entre las citocinas que participan en la inflamación aguda y crónica. En concreto, todas las citocinas que se recogen en la inflamación aguda pueden participar también en las reacciones inflamatorias crónicas.

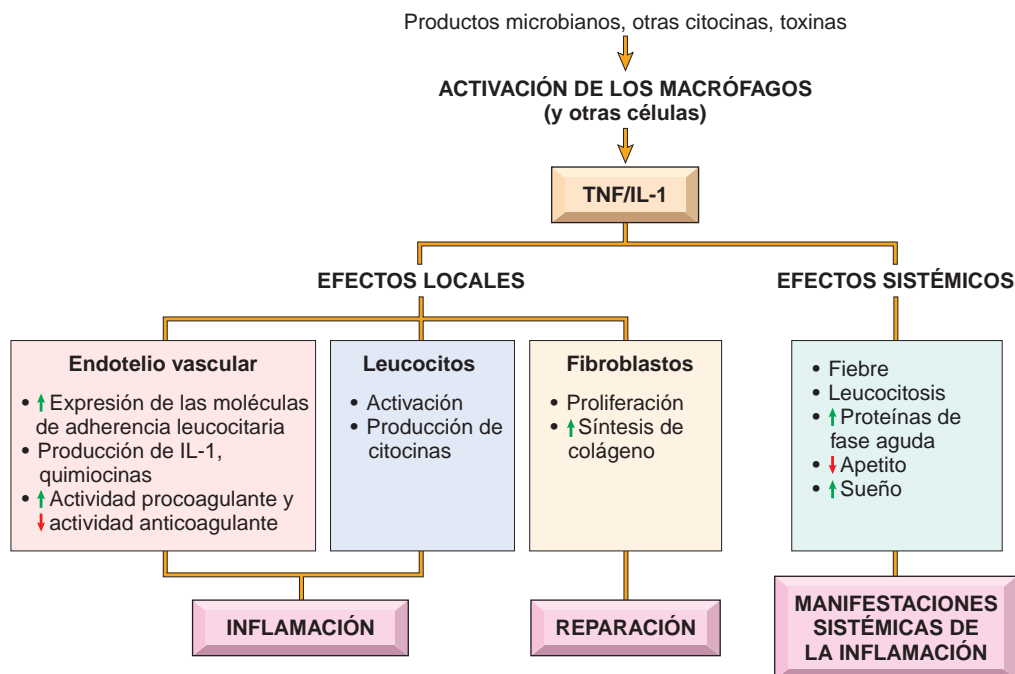


FIGURA 2-13 Principales acciones locales y sistémicas del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1).

que la inflamación en este cuadro viene mediada, al menos en parte, por IL-1 (v. capítulo 26).

IL-1 y TNF (además de IL-6) inducen las *respuestas de fase aguda* asociadas a la infección o las lesiones (se describen más adelante en este capítulo). TNF regula también el equilibrio de energía al inducir la movilización de proteínas y lípidos y suprimir el apetito. Por tanto, una producción mantenida de TNF contribuye a la *caquexia*, una situación patológica caracterizada por pérdida de peso y anorexia, y que se asocia a algunas infecciones crónicas y procesos neoplásicos (v. capítulo 9).

Quimiocinas. Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kD), que actúan fundamentalmente como quimiotaxinas para distintos tipos específicos de leucocitos.⁶³ Se han descrito unas 40 quimiocinas distintas y 20 receptores para las mismas. Se clasifican en cuatro grandes grupos, según la disposición de los residuos de cisteína conservados (C) de las proteínas maduras:^{64,65}

- Las *quimiocinas C-X-C* (llamadas también α -quimiocinas) tienen un residuo aminoácido que separa los dos primeros residuos de cisteína conservados. Las quimiocinas C-X-C actúan principalmente sobre los neutrófilos. *IL-8* es típica dentro de este grupo. Se secreta por los macrófagos activados, las células endoteliales y otros tipos celulares, y determina la activación y quimiotaxis de los neutrófilos, con una actividad limitada sobre los monocitos y eosinófilos. Sus inductores más importantes son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.
- Las *quimiocinas C-C* (llamadas también β -quimiocinas) conservan los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Las quimiocinas C-C, entre las que se incluyen las *proteínas atrayentes de monocitos* (MCP-1), *eotaxina*, *proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α* (MIP-1 α) y *RANTES* (regulada y expresada y secretada por los linfocitos T normales), suelen atraer a los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos, pero no a los neutrófilos. Aunque la mayor parte de las quimiocinas de esta

clase realizan acciones solapadas, la eotaxina recluta de forma selectiva a los eosinófilos.

- Las *quimiocinas C* (llamadas también γ -quimiocinas) carecen de dos (la primera y la tercera) de las cuatro cisteínas conservadas. Las quimiocinas C (p. ej., linfotactina) son relativamente específicas para los linfocitos.
- Las *quimiocinas CX3C* contienen tres aminoácidos entre las dos cisteínas. El único miembro conocido de esta clase se llama *fractalcina*. Esta quimiocina existe en dos formas: la proteína ligada a la superficie celular puede inducirse sobre las células endoteliales por las citocinas inflamatorias e induce una potente adhesión de los monocitos y los linfocitos T; y una forma soluble, derivada mediante proteólisis de la proteína ligada a la membrana, con una potente acción atrayente química para estas mismas células.

Las quimiocinas median sus actividades mediante la unión a siete receptores acoplados a la proteína G transmembrana. Estos receptores (que se llaman CXCR o CCR para los receptores de las quimiocinas C-X-C y C-C) suelen mostrar unas especificidades de ligando solapadas y los leucocitos suelen expresar más de un tipo de receptor. Como se comenta en el capítulo 6, algunos receptores de quimiocinas (CXCR-4, CCR-5) actúan como correceptores para la glucoproteína de la envoltura vírica del virus de la inmunodeficiencia humana 1, y participan de este modo en la unión y entrada del virus a las células.

Las quimiocinas realizan dos funciones fundamentales: estimulan el reclutamiento de los leucocitos en la inflamación y controlan la migración normal de las células a través de varios tejidos.^{20,65} Algunas quimiocinas se producen de forma transitoria en respuesta a estímulos inflamatorios e inducen el reclutamiento de los leucocitos en los sitios de inflamación. Otras quimiocinas se producen de forma constitutiva en los tejidos y actúan organizando los distintos tipos celulares en distintas regiones anatómicas de los tejidos. En ambas situaciones, las quimiocinas pueden aparecer en altas concentraciones unidas a los proteoglicanos en la superficie de las células endoteliales y en la matriz extracelular.

Otras citocinas en la inflamación aguda. La lista de citocinas implicadas en la inflamación es enorme y aumenta de forma constante.⁶⁶ Dos que han recibido un notable interés recientemente son: IL-6, elaborada en los macrófagos y otras células, que participa en las reacciones locales y sistémicas;⁶⁷ e IL-17, producida principalmente por los linfocitos T, que induce el reclutamiento de los neutrófilos.⁶⁸ Los antagonistas frente a estas dos moléculas están en fase de ensayo clínico para las enfermedades inflamatorias. Las citocinas también tienen un papel central en la inflamación crónica y se describen más adelante en este capítulo.

Elementos de los lisosomas de los leucocitos

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos, que, tras su liberación, pueden participar en la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos contienen dos tipos fundamentales de gránulos. Los gránulos *específicos* de menor tamaño (o secundarios) contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos *azurófilos* de mayor tamaño (primarios) contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3).⁴⁰ Ambos tipos de gránulos se pueden fusionar con vacuolas fagocíticas que contienen material atrapado o pueden liberar su contenido hacia el espacio extracelular.

Las distintas enzimas de los gránulos realizan funciones distintas. Las *proteasas ácidas* degradan bacterias y restos celulares *dentro de los fagolisosomas*, en los que se alcanza con facilidad un pH ácido. Las *proteasas neutras* son capaces de degradar diversos *componentes de la matriz extracelular*, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartilago, provocando una destrucción tisular que se observa en los procesos inflamatorios. Las proteasas neutras también pueden romper de forma directa las proteínas del complemento C3 y C5, liberando anafilatoxinas y un péptido similar a la cinina a partir del cininógeno. Se ha demostrado que la elastasa de los neutrófilos degrada los factores de virulencia de las bacterias y de este modo lucha también contra las infecciones bacterianas. Los *monocitos* y *macrófagos* contienen también hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno, que pueden ser especialmente activos en las reacciones inflamatorias crónicas.

Dados los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocitaria inicial podría, si no se controlara, potenciar más inflamación y daño tisular. Sin embargo, estas proteasas lesivas se mantienen controladas gracias a un sistema de *antiproteasas* del suero y los líquidos tisulares. Entre ellas destaca por su importancia la α_1 -antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Una deficiencia de estos inhibidores permite la acción mantenida de las proteasas de los neutrófilos, como sucede en los pacientes con una deficiencia de α_1 -antitripsina (v. capítulo 15). La α_2 -macroglobulina es otra antiproteasa presente en el suero y diversas secreciones.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se secretan en los nervios sensitivos y diversos leucocitos e intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria. Los péptidos pequeños, como la *sustancia P* y la *neurocinina A*, pertenecen a la familia de neuropéptidos taquicinas producidos en el sistema nervioso central y periférico.⁶⁹ Las fibras nerviosas que contienen la sustancia P son muy abundantes en el

pulmón y el tubo digestivo. La sustancia P realiza muchas funciones biológicas, incluida la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción por células endocrinas y el aumento de la permeabilidad vascular. Las neuronas sensitivas pueden producir también otras moléculas proinflamatorias, como el producto del gen relacionado con la calcitonina, que se considera relacionan la percepción del estímulo doloroso con el desarrollo de respuestas protectoras en el anfitrión.⁷⁰

MEDIADORES DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria vienen mediados por proteínas plasmáticas pertenecientes a tres sistemas interrelacionados: el complemento, la cinina y los sistemas de la coagulación.

Sistema del complemento

El sistema del complemento está constituido por más de 20 proteínas, algunas de las cuales se llaman C1 a C9 con números consecutivos. Este sistema actúa en la inmunidad innata y adaptativa para la defensa frente a los patógenos bacterianos.⁷¹⁻⁷³ En el proceso de activación del complemento se elaboran varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular e inducen quimiotaxis y opsonización. La figura 2-14 resume la activación y las funciones del sistema del complemento.

Las proteínas del complemento existen en forma inactiva en el plasma y muchas de ellas se activan para convertirse en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, de forma que generan una cascada enzimática capaz de amplificarse de forma tremenda. El paso crítico en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente (que es el más abundante), C3. La degradación de C3 se puede producir mediante una de tres vías: la *vía clásica*, que se activa mediante la fijación de C1 al anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con el antígeno; la *vía alternativa*, que se puede estimular por las moléculas de la superficie microbiana (p. ej., endotoxinas o LPS), polisacáridos complejos, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos; y la *vía de las lectinas*, en la que la lectina plasmática ligadora de manosa se une a los hidratos de carbono de los microbios y activa de forma directa a C1. Sea cual sea la vía implicada en los primeros pasos de la activación del complemento, todas culminan con la formación de una enzima activa llamada *C3 convertasa*, que rompe el C3 en dos fragmentos con actividad funcional distinta, C3a y C3b. C3a se libera y C3b se liga de forma covalente a la célula o molécula en la cual se está activando el complemento. Después se une más C3b a los fragmentos generados con anterioridad para dar lugar a la *C5 convertasa*, que degrada el C5 para liberar C5a y dejar el C5b ligado a la superficie celular. C5b se liga a los componentes tardíos (C6-C9), lo que culmina con la formación del complejo de ataque de la membrana (CAM, constituido por múltiples moléculas de C9).

Las funciones biológicas del sistema del complemento se clasifican dentro de tres grupos generales (v. fig. 2-14):

- **Inflamación.** C3a, C5a y, en menor medida, C4a son productos derivados de la degradación de los componentes correspondientes del complemento que estimulan la liberación de histamina en los mastocitos, aumentando de esta forma la permeabilidad vascular y provocando vasodilatación. Se denominan *anafilatoxinas*, porque sus efectos son similares a los de los mediadores de mastocitos implicados en la reacción llamada *anafilaxia* (v. capítulo 6). C5a

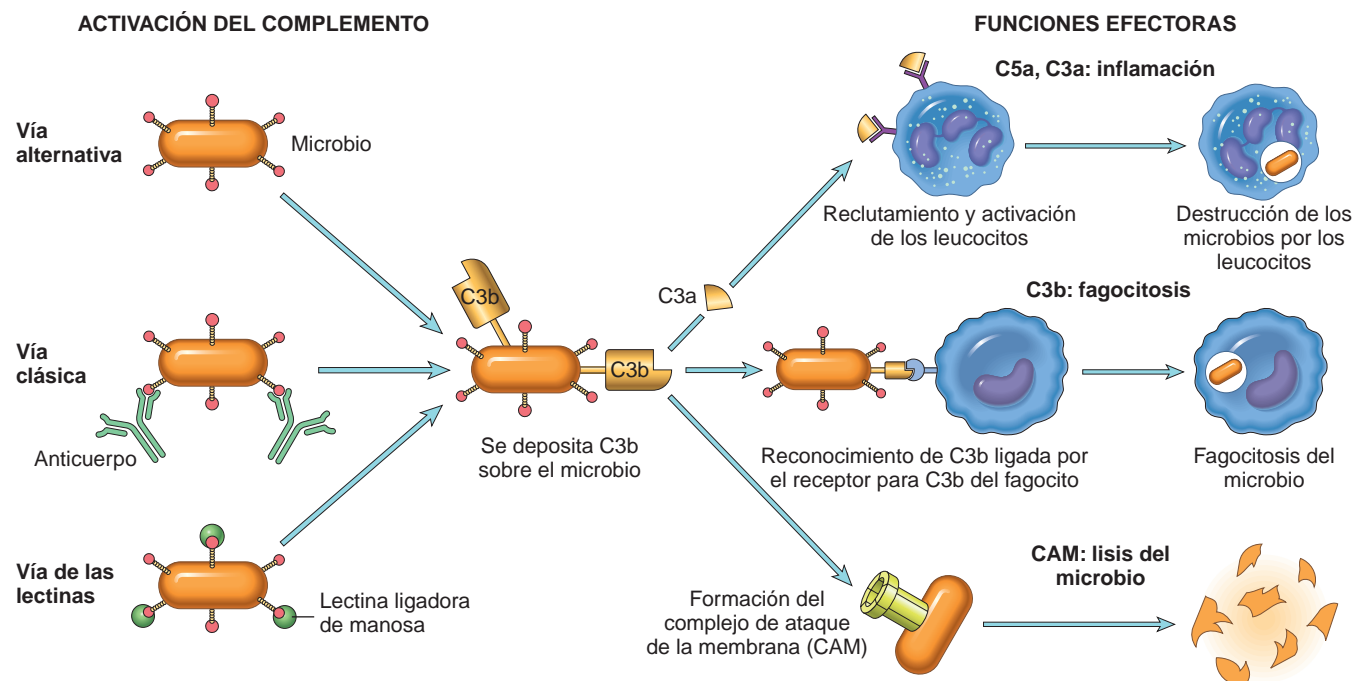


FIGURA 2-14 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por distintas vías determina la degradación de C3. Las funciones del sistema del complemento vienen mediadas por los productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento y por el complejo de ataque de la membrana (CAM).

es también un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en los neutrófilos y los monocitos, determinando la liberación adicional de mediadores inflamatorios.

- **Fagocitosis.** C3b y su producto de degradación iC3b (C3b inactivo), cuando se fijan a la pared de la célula microbiana, se comportan como opsoninas e inducen la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, que expresan receptores de superficie para los fragmentos del complemento.
- **Lisis celular.** El depósito del CAM sobre las células hace que estas se vuelvan permeables al agua y los iones, y produce la muerte (lisis) de las mismas.

Dentro de los componentes del complemento, C3a y C5a son los mediadores más importantes de la inflamación. Además de los mecanismos ya comentados, C3 y C5 se pueden degradar por varias enzimas proteolíticas presentes dentro del exudado inflamatorio. Entre ellas se incluyen la plasmina y las enzimas lisosómicas liberadas por los neutrófilos (comentadas antes). Por tanto, las acciones quimiotácticas del complemento y los efectos activadores del complemento de los neutrófilos pueden poner en marcha un ciclo que se autoperpetúa de reclutamiento de los neutrófilos.

La activación del complemento está regulada de forma estrecha por proteínas reguladoras asociadas a células y circulantes. Las distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de los fragmentos del complemento activo o eliminan los fragmentos que se depositan sobre las células. Estos reguladores se expresan en las células normales del anfitrión y están diseñados para prevenir las lesiones de los tejidos sanos en focos de activación del complemento. Las proteínas reguladoras pueden verse superadas cuando se depositan grandes cantidades de complemento en las células y tejidos del anfitrión, como sucede en las enfermedades autoinmunitarias, en las

que los individuos producen anticuerpos fijadores de complemento frente a sus propios antígenos tisulares (v. capítulo 6).

Sistemas de la coagulación y las cininas

La inflamación y la coagulación de la sangre se entremezclan con frecuencia y cada una de ellas potencia a la otra.⁷⁴ El sistema de la coagulación se divide en dos vías que convergen, culminando en la activación de la trombina y la formación de fibrina (fig. 2-15) (v. capítulo 4). La vía intrínseca de la coagulación es una serie de proteínas plasmáticas que se pueden activar mediante el factor de Hageman (factor XII), una proteína sintetizada en el hígado que circula en una forma inactiva. El factor XII se activa tras el contacto con superficies de carga negativa, por ejemplo, cuando aumenta la permeabilidad vascular y las proteínas plasmáticas se extravasan hacia el espacio extravascular y contactan con el colágeno, o cuando entran en contacto con las membranas basales expuestas como consecuencia de una lesión endotelial. Entonces el factor XII sufre un cambio conformacional (que lo convierte en factor XIIa) y expone un centro activo de serina que posteriormente puede degradar sustratos proteicos y activar una serie de sistemas mediadores (v. más adelante). La inflamación incrementa la producción de varios factores de la coagulación, determina que la superficie endotelial se vuelva protrombogénica e inhibe los mecanismos anticoagulantes, por lo que fomenta la coagulación. Por el contrario, la trombina, un producto de la coagulación, induce la inflamación mediante la unión de receptores que se llaman *receptores activados por proteasas* (PAR), porque se ligan a múltiples proteasas de serina parecidas a la tripsina, además de a la trombina.⁷⁵ Estos receptores son siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G que se expresan en las plaquetas, células endoteliales y musculares lisas, y muchos otros tipos celulares. La unión al denominado receptor de tipo 1 (PAR-1) por las proteasas, sobre todo la trombina, estimula varias respuestas

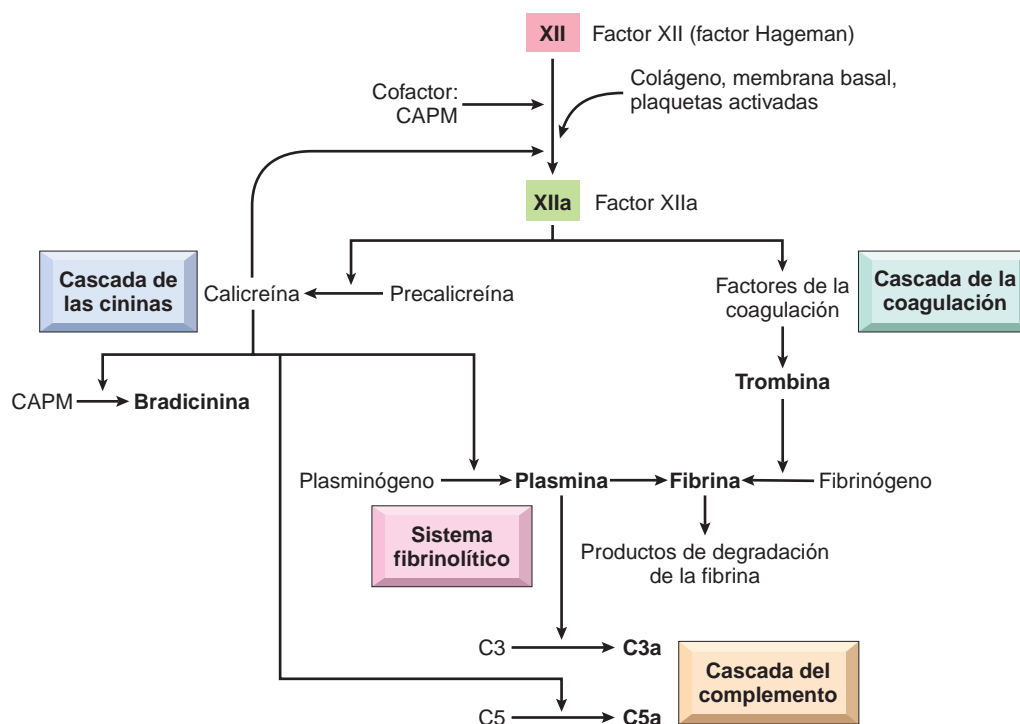


FIGURA 2-15 Interrelaciones entre los cuatro sistemas de mediadores plasmáticos estimulados mediante la activación del factor XII (factor Hageman). Obsérvese que la trombina induce inflamación mediante la unión a receptores activados por las proteasas (principalmente PAR-1) en las plaquetas, el endotelio, las células musculares lisas y otras células. CAPM, cininógeno de alto peso molecular.

que inducen la inflamación. Incluyen la movilización de P-selectina; la producción de quimiocinas y otras citocinas; la expresión de moléculas de adherencia endotelial para las integrinas leucocitarias; la inducción de ciclooxigenasa-2 y la producción de prostaglandinas; la producción de PAF y NO; y cambios en la forma endotelial.⁷⁵ Como se ha comentado ya, estas respuestas estimulan el reclutamiento de los leucocitos y muchas otras reacciones de la inflamación. Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, interferir con la coagulación es una posible estrategia terapéutica para la enfermedad inflamatoria sistémica que se produce en las infecciones bacterianas diseminadas graves. Este es el motivo para tratar este trastorno con la proteína C activada anticoagulante, que puede beneficiar a este subgrupo de pacientes (v. capítulo 4).⁷⁶

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas llamadas cininógenos mediante la acción de unas proteasas específicas, llamadas calicreínas. La cinina y los sistemas de la coagulación están también conectados de forma estrecha. La forma activa del factor XII, XIIa, convierte la precalicreína en su forma activa proteolítica, la enzima calicreína, que degrada un precursor de una glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, para dar lugar a la bradicinina (fig. 2-15).⁷⁷ La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular e induce la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos y dolor cuando se inyecta en la piel. Estos efectos se parecen a los de la histamina. La acción de la bradicinina dura poco tiempo, porque se inactiva con rapidez por una enzima llamada cininasa. Cualquier cinina residual se inactiva durante el paso del plasma a través del pulmón gracias a la enzima convertidora de angiotensina. La propia calicreína es un potente activador del factor de Hageman, que permite la amplificación autocatalítica del estímulo inicial. La calicreína tiene actividad quimiotáctica, pero también convierte de forma directa C5 en la quimiotaxina C5a.

Al mismo tiempo que el factor XIIa induce la formación del coágulo de fibrina, activa el sistema fibrinolítico. Esta cascada contrarresta la coagulación mediante la degradación de la fibrina, de forma que se solubiliza el coágulo. La calicreína, además del activador del plasminógeno (liberado en el endotelio, los leucocitos y otros tejidos), degrada el plasminógeno, una proteína plasmática que se une al coágulo de fibrina en desarrollo para generar plasmina, una proteasa multifuncional. El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación de varias formas. Aunque la principal función de la plasmina es lisar los coágulos de fibrina, durante la inflamación también degrada la proteína del complemento C3 para generar fragmentos de C3, y degrada la fibrina para sintetizar productos de degradación de la fibrina, que muestran propiedades inductoras de la permeabilidad. La plasmina también puede activar el factor de Hageman, que activa a su vez múltiples cascadas (v. fig. 2-15) y amplifica la respuesta.

Es posible obtener una serie de conclusiones a partir de este comentario sobre las proteasas plasmáticas activadas por los sistemas del complemento, cinina y coagulación:

- La bradicinina, el C3a y el C5a (como mediadores del aumento de la permeabilidad vascular); C5a (como mediador de la quimiotaxis); y trombina (que afecta a las células endoteliales y otros muchos tipos de células) posiblemente sean los mediadores más importantes *in vivo*.
- Es posible generar C3a y C5a mediante diversos tipos de reacciones: 1) reacciones inmunológicas, en las que participan anticuerpos y complemento (la vía clásica); 2) activación de la vía alternativa y de la lectina del complemento por los microbios en ausencia de anticuerpos, y 3) agentes que no se relacionan de forma directa con las respuestas inmunitarias, como plasmina, calicreína y algunas proteasas de serina presentes en el tejido normal.

TABLA 2-7 Papel de los mediadores en distintas reacciones inflamatorias	
Papel en la inflamación	Mediadores
Vasodilatación	Prostaglandinas Óxido nítrico Histamina
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina y serotonina C3a y C5a (mediante la liberación de aminas vasoactivas de los mastocitos, otras células) Bradicinina Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ PAF Sustancia P
Quimiotaxis, reclutamiento y activación de los leucocitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B ₄ (productos bacterianos, p. ej., N-formil metil péptidos)
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesión tisular	Especies reactivas del oxígeno Enzimas lisosómicas de los leucocitos Óxido nítrico

IL-1, interleucina 1; PAF, factor activador de las plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral.

- *El factor de Hageman activado (factor XIIa)* inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria: 1) el *sistema de las cininas*, que produce cininas vasoactivas; 2) el *sistema de la coagulación*, que induce la formación de trombina con propiedades inflamatorias; 3) el *sistema fibrinolítico*, que produce plasmina y degrada la fibrina para producir fibrinopéptidos inductores de la inflamación, y 4) el *sistema del complemento*, que produce anafiltotoxinas y otros mediadores. Algunos de los productos de esta iniciación, sobre todo la calicreína, pueden activar el factor de Hageman mediante retroalimentación y amplificar, de este modo, la reacción.

Cuando Lewis describió la importancia de la histamina en la inflamación, se pensaba que un mediador era suficiente. ¡Ahora nos asfixia el número de los mismos! Sin embargo, a pesar de este gran número, es posible que unos pocos mediadores sean los más importantes para las reacciones de la inflamación aguda *in vivo*, y estos se resumen en la tabla 2-7. La redundancia de mediadores y sus acciones garantiza que esta respuesta protectora sea robusta y no sea posible alterarla con facilidad.

Evolución de la inflamación aguda

Aunque, como cabe esperar, muchas variables pueden modificar el proceso básico de la inflamación, incluida la intensidad y naturaleza de la lesión, la localización y el tejido afectado y la capacidad de respuesta del anfitrión, *todas las reacciones inflamatorias agudas pueden evolucionar de una de las siguientes tres formas* (fig. 2-16):

- *Resolución completa.* En un mundo perfecto, todas las reacciones inflamatorias deberían terminar con recuperación hasta la normalidad del foco de inflamación aguda tras conseguir neutralizar y eliminar con éxito el estímulo lesivo. Esto se llama *resolución*, y es la evolución habitual cuando la agresión es limitada o de corta duración o cuando se ha producido poca destrucción tisular y las células parenquimatosas lesionadas pueden regenerar. La resolución implica la eliminación de restos celulares y microbios por los macrófagos, y la reabsorción del líquido de edema por los linfáticos.
- *Cicatrización y sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis).* Sucede tras una destrucción importante del tejido, cuando la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no se pueden regenerar o cuando se produce la exudación de abundante fibrina hacia los tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no se puede eliminar bien. En todos estos casos, se produce un crecimiento de tejido conjuntivo hacia la zona de lesión o exudación que se convierte en una masa de tejido fibroso; este proceso se llama también *organización*.
- La progresión de la respuesta a *inflamación crónica* (v. más adelante). Puede producirse tras la inflamación aguda o ser una respuesta crónica desde el principio. La transición de agudo a crónico se produce cuando no se consigue resolver la respuesta inflamatoria aguda, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia con el proceso de curación normal.⁷⁹ Por ejemplo, la infección aguda bacteriana pulmonar puede empezar con un foco de inflamación aguda (neumonía), pero la incapacidad de resolverlo puede ocasionar una destrucción extensa del tejido con formación de una cavidad en la cual persiste una inflamación mantenida, que culmina en un absceso crónico pulmonar. Otro ejemplo de inflamación crónica secundaria a un estímulo persistente es la úlcera péptica duodenal o gástrica. Las úlceras pépticas pueden persistir durante meses o años y, como se comenta más adelante, se manifiestan mediante reacciones inflamatorias agudas y crónicas.

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Las características morfológicas de todas las reacciones inflamatorias agudas son la dilatación de los pequeños vasos, el retraso del flujo y la acumulación de leucocitos y líquido en el tejido extravascular (fig. 2-17). Sin embargo, es frecuente que sobre estos patrones generales se superpongan patrones morfológicos especiales, dependiendo de la gravedad de la reacción, su causa específica, y el tejido y la localización concreta afectadas. La importancia de reconocer estos patrones macroscópicos y microscópicos es que con frecuencia aportan datos fundamentales sobre la causa de base.

INFLAMACIÓN SEROSA

La *inflamación serosa* se caracteriza por la extravasación de un líquido poco espeso, que puede derivar del plasma o de la secreción de las células mesoteliales que revisten las cavidades pleural, peritoneal y pericárdica. La acumulación de líquido en estas cavidades se llama *derrame*. Las ampollas cutáneas secundarias a una quemadura o infección vírica corresponden a una gran acumulación de líquido seroso, situado dentro o inmediatamente por debajo de la epidermis de la piel (fig. 2-18).

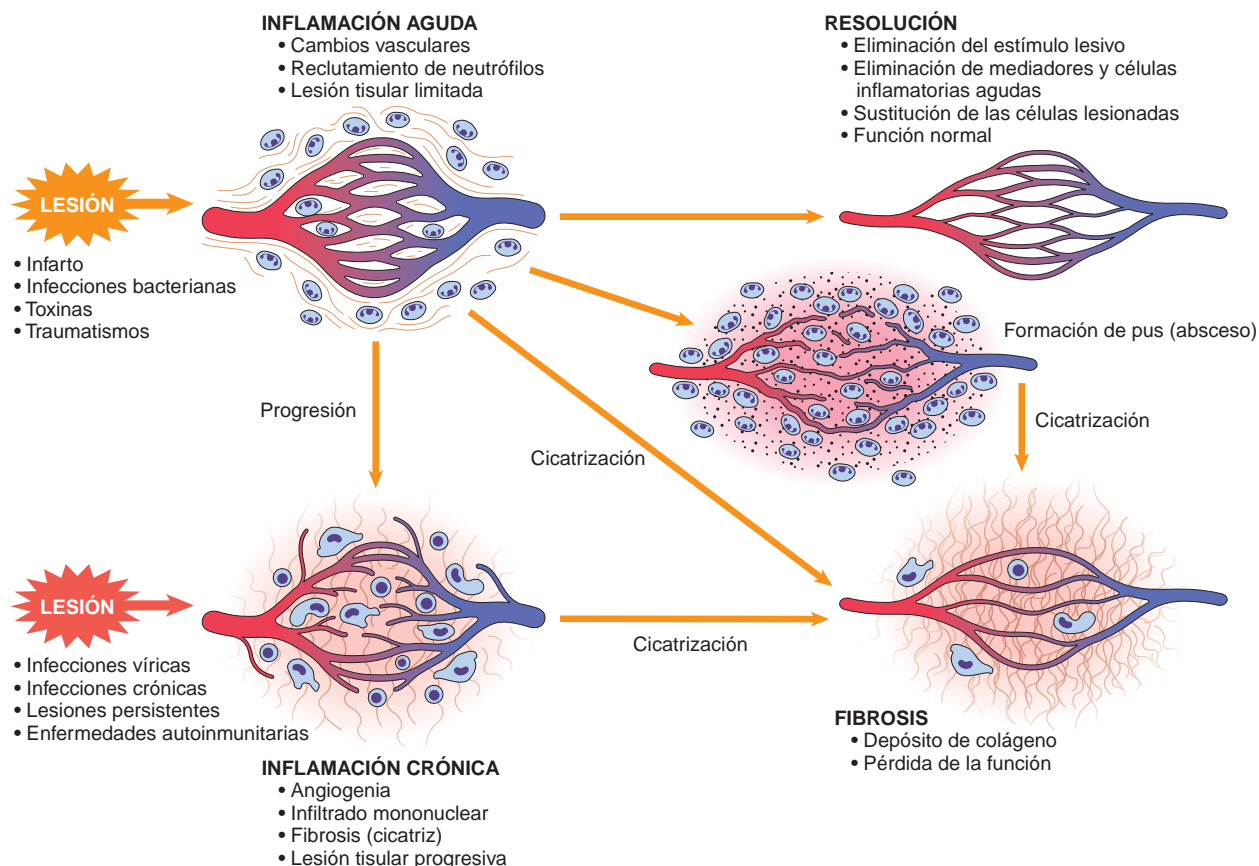


FIGURA 2-16 Evoluciones de la inflamación aguda: resolución, curación por fibrosis o inflamación crónica. Se enumeran los componentes de las distintas reacciones y su resultado funcional.

INFLAMACIÓN FIBRINOSA

Cuando aumenta la permeabilidad vascular, algunas moléculas de mayor tamaño, como el fibrinógeno, consiguen atravesar la barrera vascular y se forma fibrina, que se deposita en el espacio extracelular. Se desarrolla un exudado fibrinoso cuando las fugas vasculares son amplias o en presencia de un estímulo procoagulante local (p. ej., células tumorales). El exudado fibrinoso es característico de la

inflamación del revestimiento de las cavidades corporales, como las meninges, el pericardio (fig. 2-19A) o la pleura. A nivel histológico, la fibrina aparece como una trama eosinófila de hebras y, en ocasiones, como un coágulo amorfo (fig. 2-19B). Los exudados fibrinosos se pueden eliminar mediante fibrinólisis y por parte de los macrófagos de los restos. Si la fibrina no se elimina, con el tiempo puede estimular el crecimiento de fibroblastos y vasos y provocar cicatrices.

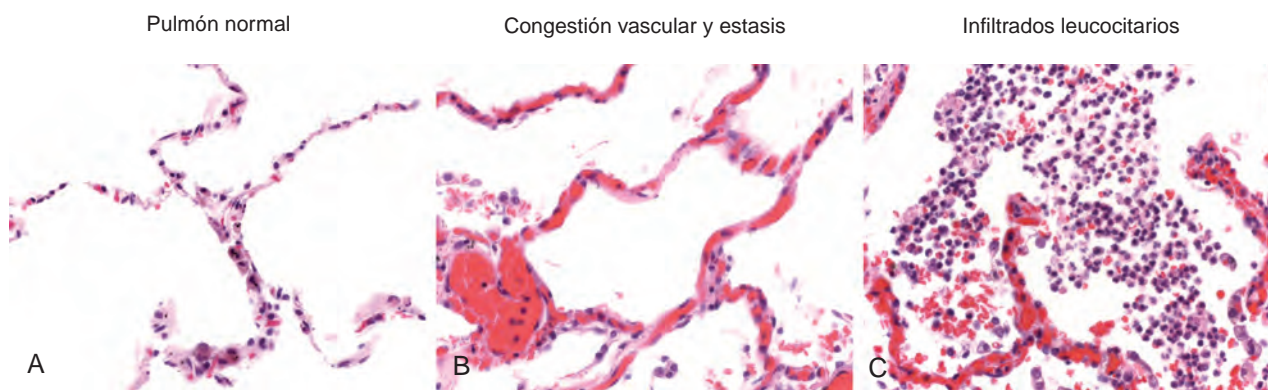


FIGURA 2-17 Histopatología característica de la inflamación aguda. **A.** El pulmón normal muestra vasos delgados (casi invisibles) en las paredes alveolares sin células dentro de los alvéolos. **B.** El componente vascular de la inflamación aguda determina congestión vascular (vasos llenos de eritrocitos), secundaria a la estasis. **C.** El componente celular de la respuesta se manifiesta en un gran número de leucocitos (neutrófilos) dentro de los alvéolos.

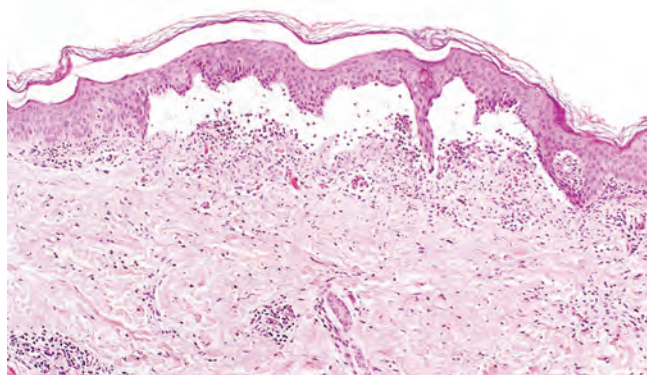


FIGURA 2-18 Inflamación serosa. Imagen a pequeño aumento de un corte transversal de una ampolla cutánea, que muestra la separación de la epidermis respecto de la dermis por una acumulación focal de derrame seroso.

La conversión del exudado fibrinoso en un tejido cicatricial (*organización*) dentro del saco pericárdico ocasiona un engrosamiento fibroso opaco del pericardio y el epicardio en la zona de la exudación y, en casos de fibrosis extensa, el espacio pericárdico llega a obliterarse.

INFLAMACIÓN SUPURATIVA O PURULENTO: ABSCESOS

Este tipo de inflamación se caracteriza por la producción de grandes cantidades de pus o exudado purulento, que contiene neutrófilos, necrosis licuefactiva y líquido de edema. Algunas bacterias (p. ej., estafilococos) provocan una supuración localizada, por lo que se les llama *piógenas* (es decir, productoras de pus). Un ejemplo típico de esta inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda. *Los abscesos son acumulaciones localizadas de tejido inflamatorio purulento causado por supuración dentro de un tejido, un órgano o un espacio limitado. Se producen por la siembra profunda de las bacterias piógenas en un tejido (fig. 2-20). Los abscesos contienen una región central, que aparece como una masa de leucocitos y células tisulares*

necróticas. En general, se reconoce una zona de neutrófilos conservados alrededor del foco necrótico y fuera de esta zona focos de dilatación vascular y proliferación fibroblástica y parenquimatosa, lo que indica inflamación crónica y reparación. Con el tiempo, los abscesos quedan rodeados de una pared y al final se sustituyen por tejido conjuntivo.

ÚLCERAS

Una úlcera es un defecto local o excavación de la superficie de un órgano o tejido que se produce por la descamación (pérdida) del tejido necrótico inflamado (fig. 2-21). Las ulceraciones sólo se producen cuando existe necrosis tisular con la consiguiente inflamación en una superficie cercana. Casi siempre se encuentran en: 1) la mucosa oral, gástrica, intestinal o genitourinaria, y 2) la piel y los tejidos subcutáneos de las extremidades inferiores de ancianos con alteraciones circulatorias, que los predisponen a la necrosis isquémica extensa.

El mejor ejemplo de ulceración es la úlcera péptica gástrica o duodenal, en la cual coexisten la inflamación aguda y crónica. Durante la fase aguda, se reconoce un intenso infiltrado de polimorfonucleares con dilatación vascular en los márgenes del defecto. Cuando el cuadro se cronifica, los márgenes y la base de la úlcera desarrollan una proliferación fibroblástica con cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

Resumen de la inflamación aguda

Ahora que se han descrito los componentes, mediadores y manifestaciones patológicas de las respuestas inflamatorias agudas, resulta útil resumir la secuencia de acontecimientos en una respuesta típica de este tipo.⁷⁸ Cuando el anfitrión se enfrenta a un agente lesivo, como un microbio infeccioso o células muertas, los fagocitos residentes en todos los tejidos tratan de eliminarlo. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células del anfitrión reaccionan frente a la existencia de una sustancia extraña o anormal mediante la liberación de citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos mediadores actúan sobre los vasos pequeños cercanos e inducen la salida de

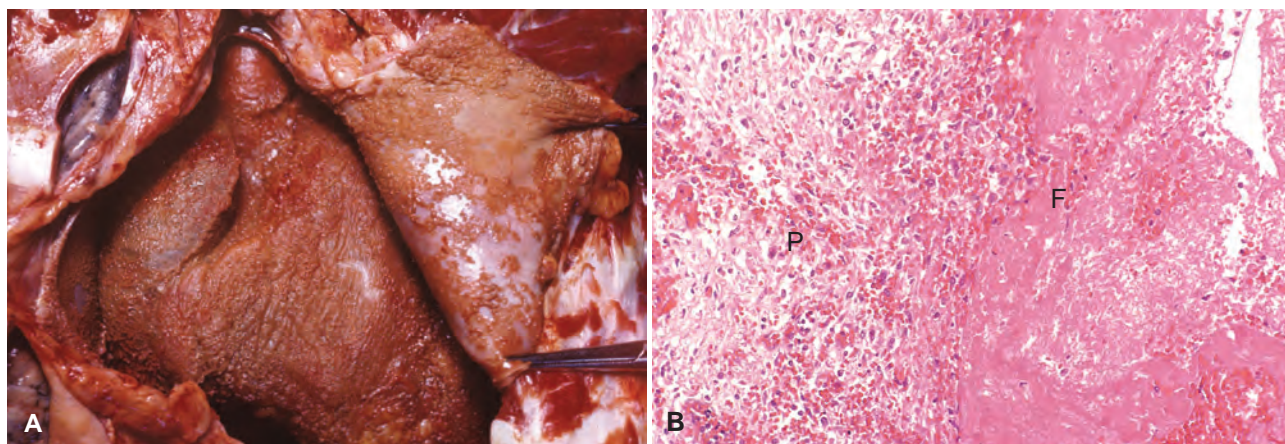


FIGURA 2-19 Pericarditis fibrinosa. **A.** Depósitos de fibrina en el pericardio. **B.** Una red rosada de exudado de fibrina (F) recubre la superficie del pericardio (P).

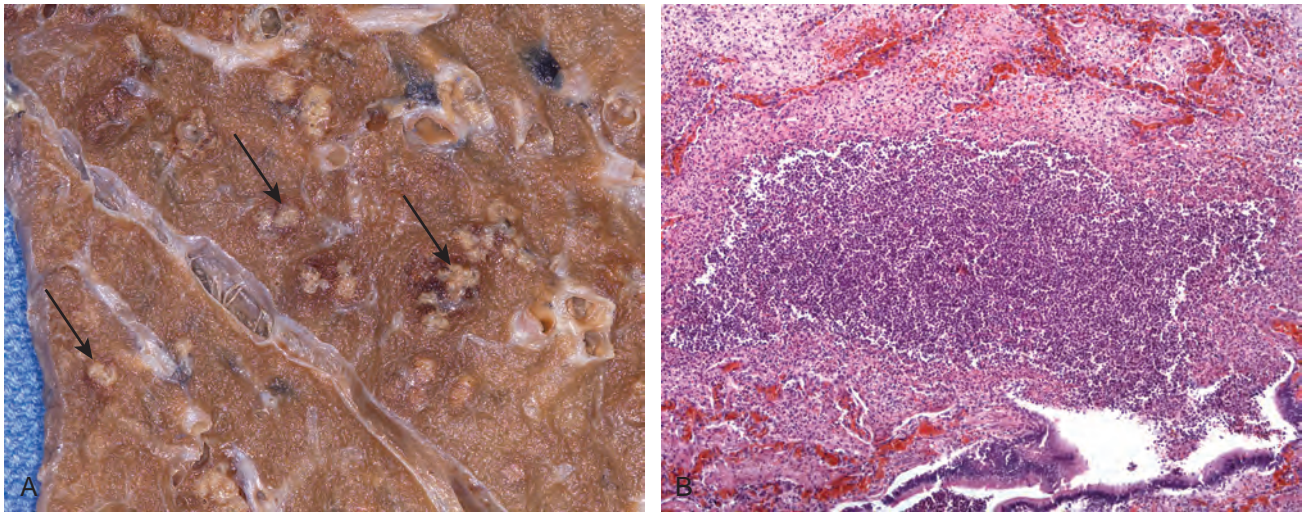


FIGURA 2-20 Inflamación purulenta. **A.** Múltiples abscesos bacterianos en el pulmón, en un caso de bronconeumonía. **B.** El absceso contiene neutrófilos y restos celulares y se rodea de vasos congestivos.

plasma y el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el lugar en el que se localiza el agente lesivo. Los leucocitos reclutados se activan por el agente lesivo y por mediadores que se producen de forma local, y los leucocitos activados tratan de eliminar el agente dañino mediante fagocitosis. Cuando el agente lesivo se elimina y se activan los mecanismos antiinflamatorios, el proceso cede y el anfitrión recupera su estado de salud normal. Si no se consigue eliminar el agente lesivo con rapidez, el resultado puede ser una inflamación crónica.

Las manifestaciones clínicas y patológicas de la respuesta inflamatoria se producen por varias reacciones. Los fenómenos vasculares de la inflamación aguda se caracterizan por un aumento del flujo de sangre hacia la zona lesionada, principalmente por la dilatación de las arteriolas y la apertura de los lechos capilares inducida por mediadores como la histamina. El aumento de la permeabilidad vascular determina que se acumule a nivel extravascular un líquido rico en proteínas, que forma el exudado. Las proteínas del plasma se salen de los vasos, principalmente a través de las uniones interendoteliales ensanchadas de las vénulas. El enrojecimiento (*rubor*), el aumento de temperatura (*calor*) y el edema

(*tumor*) de la inflamación aguda se deben al aumento del flujo sanguíneo y el edema. Los leucocitos circulantes, entre los cuales predominan inicialmente los neutrófilos, se adhieren al endotelio a través de las moléculas de adherencia, atraviesan el endotelio y emigran hacia el lugar de la lesión bajo la influencia de los factores quimiotácticos. Los leucocitos que se activan por el agente lesivo y por mediadores endógenos pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas hacia el espacio extracelular y provocar así lesiones tisulares. Durante la lesión, y en parte como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas, uno de los síntomas locales será el *dolor*.

En la práctica clínica, la causa de base determina si el objetivo terapéutico debe ser reducir o inducir la inflamación. En las infecciones, el tratamiento trata de aumentar la respuesta del anfitrión y eliminar la infección, lo que justifica la costumbre de emplear compresas calientes y hacer gárgaras en casos de faringitis (dolor de garganta). Por otro lado, en los traumatismos y las enfermedades inflamatorias crónicas, la inflamación no tiene un objetivo útil y se trata de reducirlo mediante la aplicación de frío (en los traumatismos) y fármacos antiinflamatorios. En algunas localizaciones, como la córnea, puede ser

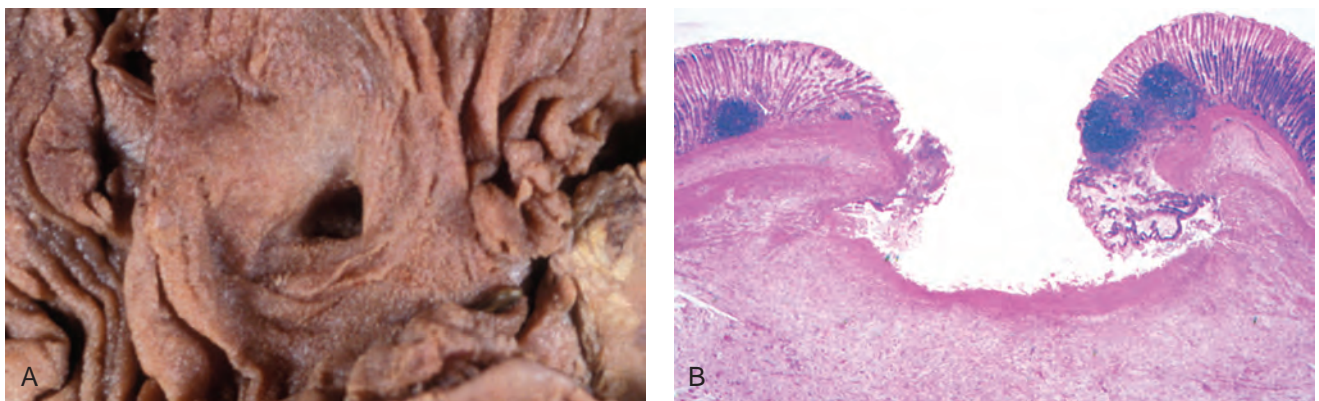


FIGURA 2-21 Morfología de una úlcera. **A.** Una úlcera duodenal crónica. **B.** Corte transversal a bajo aumento del cráter de una úlcera duodenal con un exudado inflamatorio agudo en la base.

deseable suprimir incluso la inflamación aguda para garantizar que se mantenga la transparencia corneal.

Inflamación crónica

La inflamación crónica tiene una duración prolongada (semanas o meses) y en este período coexisten la inflamación, las lesiones tisulares y los intentos de reparación en combinaciones variables. Puede aparecer tras una inflamación aguda, como se ha comentado antes, o la inflamación crónica puede comenzar de forma insidiosa, como una respuesta de bajo grado indolente sin manifestaciones de una reacción aguda. Este último tipo de inflamación crónica es la causa de la lesión tisular existente en algunas de las enfermedades humanas más discapacitantes y frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la tuberculosis y la fibrosis pulmonar. Se ha relacionado también con la progresión del cáncer y con cuadros que antes se consideraban puramente degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer.

CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica se observa en las siguientes circunstancias:

- **Infecciones persistentes** por gérmenes difíciles de erradicar, como micobacterias, y algunos virus, hongos y parásitos. Estos gérmenes con frecuencia inducen una reacción inmunitaria llamada *reacción de hipersensibilidad tardía* (v. capítulo 6). En ocasiones, la respuesta inflamatoria sigue un patrón específico llamado *reacción granulomatosa* (se comenta más adelante).
- **Enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario.** La inflamación crónica desempeña un importante papel en un grupo de enfermedades que se deben a una activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario. En determinados trastornos, se desarrollan reacciones inmunitarias contra los propios tejidos del individuo, lo que produce las *enfermedades autoinmunitarias* (v. capítulo 6). En estos procesos, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria autoperpetuante que produce lesiones tisulares crónicas e inflamación; ejemplos de este tipo son la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En otros cuadros, la inflamación crónica es consecuencia de respuestas inmunitarias no reguladas frente a microbios, como en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias frente a las sustancias ambientales habituales son la causa de las *enfermedades alérgicas*, como el asma bronquial (v. capítulo 6). Dado que estas reacciones autoinmunitarias y alérgicas se desencadenan de forma inadecuada frente a antígenos que en condiciones normales no resultan lesivos, no tienen una utilidad concreta y sólo provocan enfermedad. Estas enfermedades pueden mostrar patrones morfológicos de inflamación aguda y crónica mixta, porque se caracterizan por brotes repetidos de inflamación. En estadios avanzados puede predominar la fibrosis.
- **Exposición prolongada a agentes con capacidad tóxica, exógenos o endógenos.** Un ejemplo de agente exógeno son las partículas de sílice, un material inmunitario no degradable que, cuando se inhala durante períodos de tiempo prolongados, produce una enfermedad pulmonar inflamatoria llamada *silicosis* (v. capítulo 15). Se cree que la *aterosclerosis* (v. capítulo 11) es un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos de forma parcial, por los componentes lipídicos tóxicos endógenos del plasma.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

A diferencia de la inflamación aguda, que se manifiesta con cambios vasculares, edema y una infiltración principalmente neutrofílica, la inflamación crónica se caracteriza por:

- Inflamación con células mononucleares, que incluyen macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (fig. 2-22).
- *Destrucción tisular* inducida por el agente lesivo persistente o por las células inflamatorias.
- Intentos de *curación mediante sustitución por tejido conjuntivo de los tejidos lesionados*, que se consiguen mediante la proliferación de vasos pequeños (*angiogenia*) y, en concreto, mediante *fibrosis*.⁸⁰

Dado que la angiogenia y la fibrosis son también elementos de la cicatrización de las heridas y la reparación, se comentan de forma más detallada en el capítulo 3.

PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

El *macrófago* es la célula predominante en la inflamación crónica, y comenzaremos este comentario revisando de forma breve su biología. Los *macrófagos* son un componente del sistema *mononuclear*

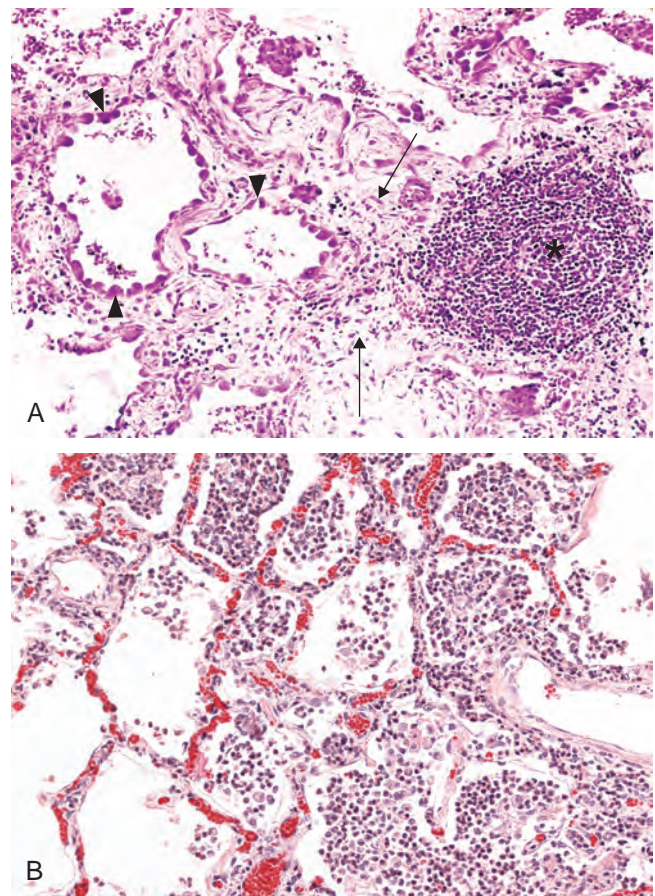


FIGURA 2-22 **A.** Inflamación pulmonar crónica, que muestra tres características histológicas: 1) acumulaciones de células inflamatorias crónicas (*); 2) destrucción del parénquima (los alvéolos normales se sustituyen por espacios revestidos por epitelio cúbico, *puntas de flecha*), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, *flechas*). **B.** Por el contrario, en la inflamación pulmonar aguda (bronconeumonía aguda), los neutrófilos rellenan los espacios alveolares y los vasos están congestivos.

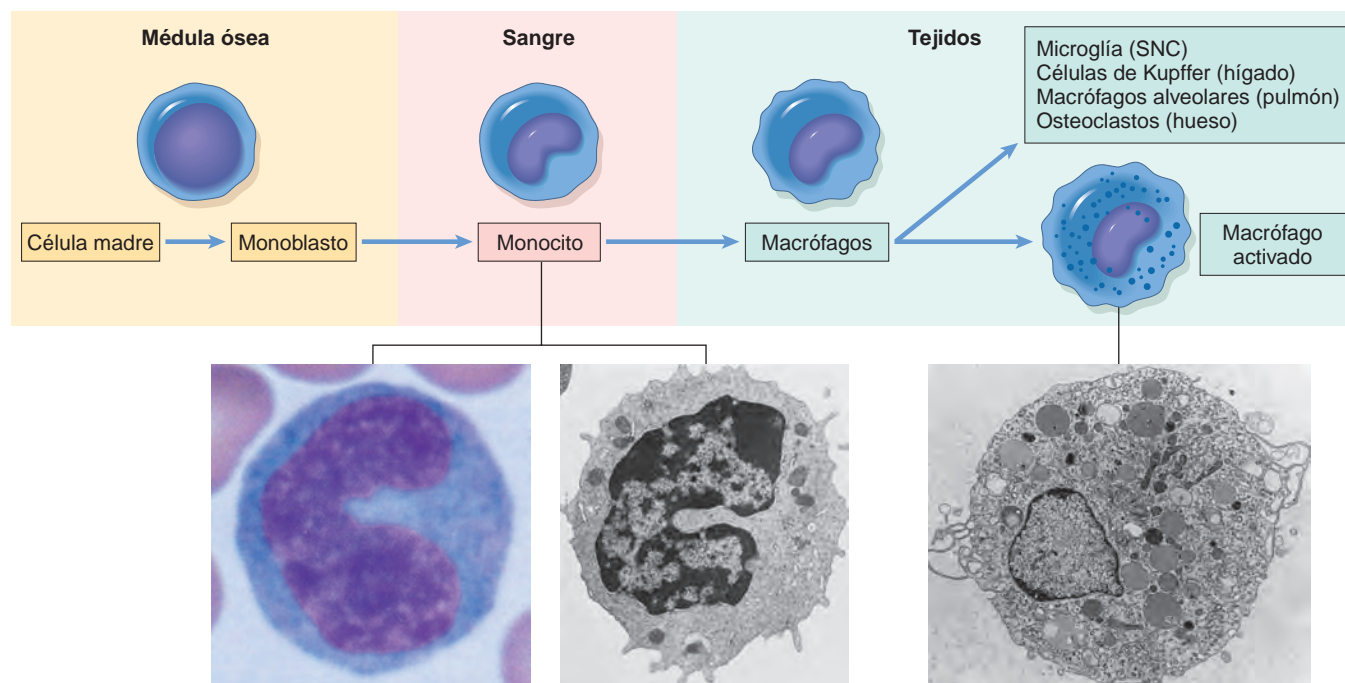


FIGURA 2-23 Maduración de los fagocitos mononucleares. (Tomado de Abbas AK et al: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.).

fagocítico (fig. 2-23). Este sistema mononuclear fagocítico (que también se puede llamar sistema reticuloendotelial) está constituido por células estrechamente relacionadas de origen medular, entre las que se incluyen monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares. Estos últimos están dispersos de forma difusa por el tejido conjuntivo o localizados en órganos como el hígado (células de Kupffer), bazo y ganglios linfáticos (histiocitos sinusales), pulmones (macrófagos alveolares) y sistema nervioso central (microglía). Los fagocitos mononucleares se originan a partir de un precursor medular común que da lugar a los monocitos sanguíneos. De la sangre, los monocitos emigran a diversos tejidos y se diferencian a macrófagos. La semivida de los monocitos en sangre es de 1 día, mientras que la vida de los macrófagos tisulares puede llegar a varios meses o años. El viaje desde la célula madre medular al macrófago tisular viene regulado por diversos factores de crecimiento y diferenciación, citocinas, moléculas de adherencia e interacciones celulares.

Como se ha comentado antes, los monocitos empiezan a migrar hacia los tejidos extravasculares de forma bastante precoz durante la inflamación aguda y en 48 h pueden representar el tipo celular predominante. La extravasación de monocitos viene controlada por los mismos factores implicados en la emigración de los neutrófilos, es decir, las moléculas de adherencia y los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y activadoras.⁸¹ Cuando un monocito alcanza el tejido extravascular, se transforma en una célula fagocítica más grande, el *macrófago*. Los macrófagos se pueden *activar* por diversos estímulos, incluidos los productos microbianos que se unen a los TLR y otros receptores celulares, citocinas (p. ej., IFN- γ) secretadas por los linfocitos T sensibilizados y por los linfocitos citolíticos naturales, y otros mediadores químicos (fig. 2-24).

Los productos de los macrófagos activados sirven para eliminar agentes lesivos, como microbios, o para iniciar el proceso de reparación, y son responsables de gran parte de las lesiones tisulares en la inflamación crónica. La activación de los macrófagos aumenta la

concentración de enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno, y la producción de citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos productos resultan tóxicos para los microbios y células del anfitrión (p. ej., especies reactivas del nitrógeno y el oxígeno) o de la matriz extracelular (proteasas); algunos determinan la entrada de otros tipos celulares (p. ej., citocinas, factores quimiotácticos); y aun otros producen una proliferación de los fibroblastos, con depósito de colágeno y angiogenia (p. ej., factores de crecimiento). Como se muestra en la figura 2-10, las distintas poblaciones de macrófagos pueden realizar distintas funciones, algunas importantes para la destrucción de microbios y la inflamación, y otras para la reparación.³⁸ Este impresionante arsenal de mediadores convierte a los macrófagos en poderosos aliados de las defensas corporales frente a los invasores no deseados, pero estas mismas armas pueden inducir una notable destrucción tisular cuando los macrófagos se activan de forma inadecuada. Dadas estas actividades de los macrófagos, la *destrucción es una de las características de la inflamación crónica*. La propia destrucción tisular mantenida puede activar la cascada inflamatoria, de forma que en algunos casos pueden coexistir rasgos de inflamación tanto aguda como crónica.

En la inflamación de corta duración, la eliminación del irritante puede asociarse a una desaparición final de los macrófagos (bien porque mueren o porque se dirigen hacia los linfáticos y ganglios linfáticos). En la inflamación crónica, la acumulación de macrófagos persiste como consecuencia de su reclutamiento continuo desde la circulación y proliferación local en el foco inflamatorio.

OTRAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

Otros tipos celulares implicados en la inflamación crónica son los linfocitos, las células plasmáticas, los eosinófilos y los mastocitos:

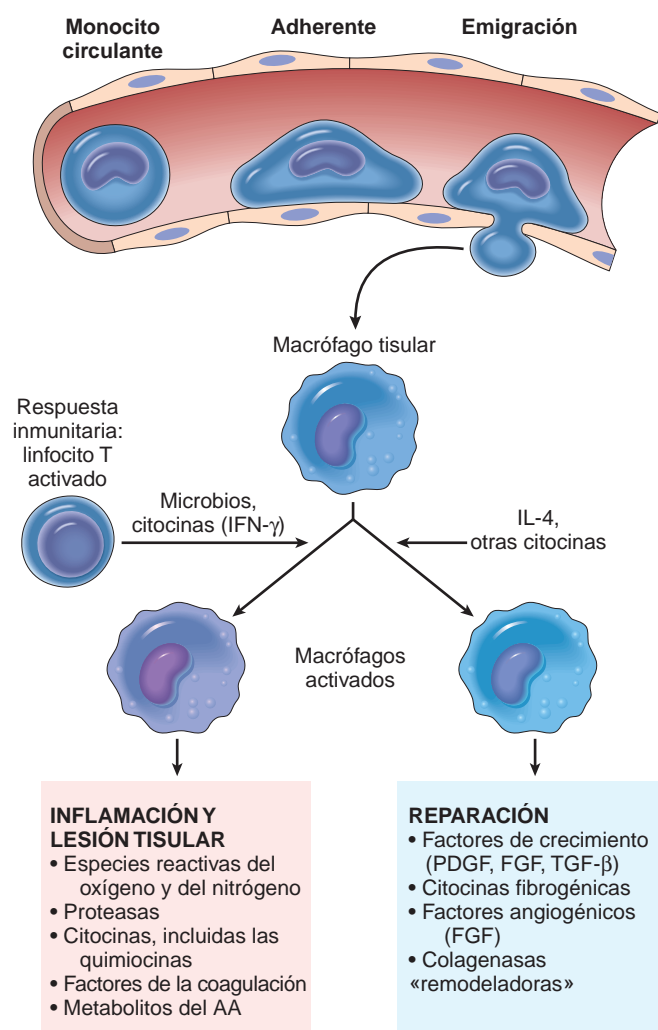


FIGURA 2-24 Papeles de los macrófagos activados en la inflamación crónica. Los macrófagos se activan por estímulos no inmunológicos, como las endotoxinas, o por citocinas producidas por los linfocitos T activados por mecanismo inmunitario (sobre todo IFN-γ). Se indican los productos sintetizados por los macrófagos activados que provocan lesiones tisulares y fibrosis. AA, ácido araquidónico; FGF, factor de crecimiento fibroblástico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

- Los **linfocitos** se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células. Los linfocitos estimulados por antígeno (efectores y de memoria) de distintos tipos (T y B) utilizan diversas parejas de moléculas de adherencia (selectinas, integrinas y sus ligandos) y quimiocinas para migrar hacia los focos de inflamación. Las citocinas de los macrófagos activados, sobre todo TNF, IL-1 y quimiocinas, inducen el reclutamiento de los leucocitos, sentando las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria. Los linfocitos y los macrófagos interactúan de forma bidireccional, y estas reacciones desempeñan un importante papel en la inflamación crónica (fig. 2-25). Los macrófagos muestran antígenos frente a los linfocitos T y producen moléculas de membrana (coestimuladores) y citocinas (notablemente IL-12), que estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 6). Los linfocitos T activados producen citocinas, algunas de las cuales reclutan los monocitos de la circulación, y una de las cuales, IFN-γ, es un potente activador de los macró-

fagos. Dadas estas interacciones entre los linfocitos T y los macrófagos, cuando el sistema inmunitario se ve implicado en una reacción inflamatoria, esta tiende a ser grave y crónica. Para resaltar estas características especiales, en ocasiones se denomina a la inflamación con un importante componente de reacción inmunitaria (es decir, respuesta de los linfocitos T y B) **inflamación inmunitaria** (v. capítulo 6).

- Las **células plasmáticas** se desarrollan a partir de los linfocitos B activados y producen anticuerpos frente a los antígenos extraños persistentes o propios en el lugar de la inflamación o frente a componentes tisulares alterados. En algunas reacciones inflamatorias crónicas intensas, la acumulación de linfocitos, células presentadoras de antígenos y células plasmáticas puede adoptar la morfología de un órgano linfode, en concreto de los ganglios linfáticos, llegando incluso a contener centros germinales bien constituidos. Esto se denominan **órgano linfode terciario**; este tipo de **organogénesis linfode** se suele encontrar en la sinovial de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución.⁸²
- Los **eosinófilos** son abundantes en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en las infecciones por parásitos (fig. 2-26). Una quimiocina especialmente importante para el reclutamiento de los eosinófilos es la eotaxina. Los eosinófilos contienen gránulos con **proteína básica principal**, una proteína muy catiónica que resulta tóxica para los parásitos, pero que también determina la lisis de las células epiteliales de los mamíferos. Por este motivo, los eosinófilos resultan útiles en el control de las infecciones parasitarias, pero contribuyen a las lesiones tisulares en algunas reacciones inmunitarias, como las alergias (v. capítulo 6).⁸³
- Los **mastocitos** se distribuyen ampliamente por los tejidos conjuntivos y participan en las reacciones inflamatorias agudas y crónicas. Los mastocitos expresan en su superficie el receptor (FcεRI), que se une a la porción Fc del anticuerpo IgE. En las reacciones de hipersensibilidad inmediata, los anticuerpos IgE ligados a los receptores para Fc de las células reconocen de manera específica un antígeno, y las células se desgranulan y liberan mediadores, como histamina y prostaglandinas (v. capítulo 6). Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones alérgicas frente a alimentos, venenos de insectos o fármacos, en ocasiones con resultados catastróficos (p. ej., shock anafiláctico). Los mastocitos pueden aparecer también en las reacciones inflamatorias crónicas y, dado que secretan distintas citocinas, tienen capacidad de inducir y limitar las reacciones inflamatorias en diversas situaciones.

Aunque los **neutrófilos** se consideran característicos de la inflamación aguda, muchas variantes de inflamación crónica de meses de evolución siguen mostrando un abundante número de neutrófilos, que se inducen por microbios persistentes o por mediadores elaborados en los macrófagos activados y los linfocitos T. En las infecciones bacterianas crónicas del hueso (osteomielitis), el exudado neutrofilico puede persistir durante muchos meses. Los neutrófilos son también importantes en las lesiones crónicas causadas a nivel pulmonar por el tabaco y otros estímulos irritativos (v. capítulo 15).

Además de los infiltrados celulares, el crecimiento de **vasos sanguíneos** y **vasos linfáticos** suele ser prominente en las reacciones inflamatorias crónicas. Este crecimiento de vasos es estimulado por factores de crecimiento, como VEGF, que son producidos por los macrófagos y las células endoteliales (v. capítulo 3).

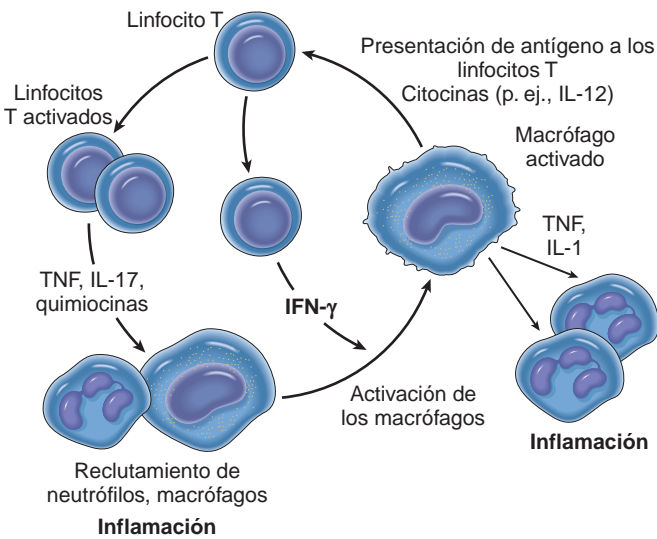


FIGURA 2-25 Interacciones entre macrófagos y linfocitos en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) y otras que los activan (IFN-γ). Distintos subtipos de linfocitos T (llamados T_H1 y T_H17) pueden producir distintos tipos de citocinas; estas se describen en el capítulo 6. Los macrófagos activados estimulan a su vez a los linfocitos T mediante la presentación de antígenos y mediante citocinas (como IL-12).

INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

La inflamación granulomatosa es un tipo definido de inflamación crónica que se encuentra en una serie limitada de procesos infecciosos y no infecciosos. Las reacciones inmunitarias suelen estar implicadas en el desarrollo de granulomas y, por eso, este proceso se describe en detalle en el capítulo 6. Se puede decir de forma resumida que un granuloma es un intento celular de contener a un agente lesivo difícil de erradicar. En este intento se suelen activar los linfocitos T de forma intensa, y esto activa los macrófagos, que pueden

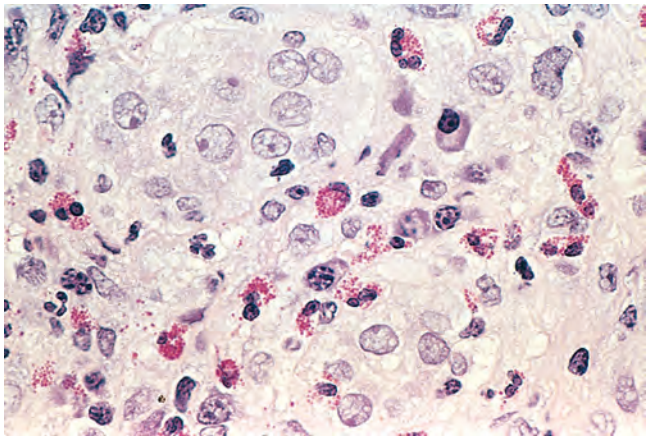


FIGURA 2-26 Foco de inflamación con numerosos eosinófilos.

ocasionar lesiones en los tejidos normales. La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa, pero la sarcoidosis, la enfermedad por arañazo de gato, el linfogranuloma inguinal, la lepra, la brucelosis, la sífilis, algunas infecciones micóticas, la beriliosis, las reacciones frente a lípidos irritantes y algunas enfermedades autoinmunitarias también se incluyen dentro de este grupo (tabla 2-8). Es importante reconocer el patrón granulomatoso en las muestras de biopsia, dado el limitado número de posibles trastornos que lo pueden provocar y la importancia de los diagnósticos asociados a estas lesiones.

Un granuloma es un foco de inflamación crónica correspondiente a agregaciones microscópicas de macrófagos convertidos en células epitelioides, rodeadas de un collar de leucocitos mononucleares, sobre todo linfocitos y algunas células plasmáticas. En las tinciones habituales de cortes tisulares con hematoxilina y eosina, las células epitelioides tienen un citoplasma granular rosa pálido y límites celulares poco definidos, de forma que parecen fusionarse entre ellas. El núcleo es menos denso que el correspondiente a un linfocito, es oval

TABLA 2-8 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa		
Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseificante (tubérculo); focos de macrófagos activados (células epitelioides) rodeados de fibroblastos, linfocitos, histiocitos y ocasionales células gigantes de Langhans; necrosis central con restos granulares amorfos; bacilos acidorresistentes
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos acidorresistentes en macrófagos; granulomas no caseificantes
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma; lesión macroscópica a microscópica, pared circundante de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas, células necróticas centrales sin pérdida del contorno celular
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilos gramnegativos	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes poco frecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no caseificantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal)	Reacción inmunitaria frente a las bacterias intestinales, autoantígenos	Ocasionales granulomas no caseificantes en la pared intestinal con un denso infiltrado inflamatorio crónico

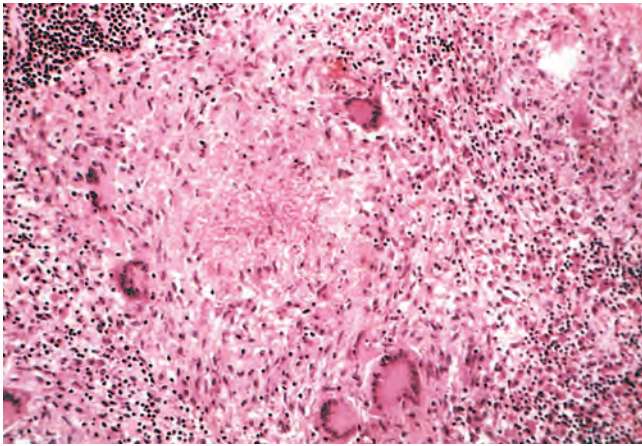


FIGURA 2-27 Típico granuloma tuberculoso que muestra una zona central de necrosis rodeada de múltiples células gigantes de tipo Langhans, células epitelioides y linfocitos.

o elongado, y puede mostrar repliegues en la membrana nuclear. Los granulomas viejos desarrollan un ribete periférico de fibroblastos y tejido conjuntivo. Es frecuente que las células epitelioides se fusionen para crear células gigantes en la periferia o incluso en el centro de los granulomas. Estas *células gigantes* pueden alcanzar 40-50 μm de diámetro. Muestran una gran masa de citoplasma que contiene 20 núcleos pequeños o más dispuestos en la periferia (célula gigante de tipo Langhans) o al azar (célula gigante de tipo cuerpo extraño) (fig. 2-27). No existen diferencias funcionales conocidas entre estos dos tipos de células gigantes, aunque algunos patólogos insisten en describirlas, ¡especialmente porque esto les permite plantear preguntas en el examen!

Existen dos tipos de granulomas, de patogenia distinta. Los *granulomas de cuerpo extraño* son inducidos por cuerpos extraños relativamente inertes. Es típico que se formen granulomas de cuerpo extraño alrededor de material, como el talco (asociado al consumo de drogas intravenosas) (v. capítulo 9), suturas y otras fibras que son lo bastante grandes para impedir su fagocitosis por un solo macrófago y que no inducen una reacción inflamatoria específica o una respuesta inmunitaria. Las células epitelioides y las células gigantes están apuestas a la superficie del cuerpo extraño y, en general, se puede identificar el material extraño en el centro del granuloma, especialmente si se mira con luz polarizada, porque se ve refráctil.

Los *granulomas inmunitarios* se deben a diversos agentes que pueden inducir una respuesta inmunitaria mediada por células (v. capítulo 6). Este tipo de respuesta inmunitaria produce granulomas, en general, cuando el agente responsable es poco degradable o contiene partículas. En estas respuestas, los macrófagos atrapan el antígeno proteico extraño, lo procesan y presentan péptidos a los linfocitos T específicos para un antígeno, que se activan (v. capítulo 6). Los linfocitos T responsables de la respuesta producen citocinas, como IL-2, que activa a otros linfocitos T, y de este modo perpetúa la respuesta, y también IFN- γ , que es importante para la activación de los macrófagos y su transformación en células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

El prototipo de granuloma inmunitario es el asociado a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En esta enfermedad, se denomina al granuloma *tubérculo*. Se suele caracterizar por la existencia de necrosis caseosa central (v. fig. 2-27). Por el contrario, la necrosis caseosa es poco frecuente en otras enfermedades granulomatosas. Los patrones morfológicos de las diversas enfermedades

granulomatosas pueden ser lo bastante distintos para permitir una distinción razonablemente exacta por un patólogo experto (v. tabla 2-8); sin embargo, existen tantas presentaciones atípicas que siempre es necesario identificar el agente etiológico específico con técnicas especiales para gérmenes (p. ej., técnicas de tinción acidorresistentes para los bacilos tuberculosos), cultivos (enfermedades fúngicas y tuberculosis), con técnicas moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa para la tuberculosis) y estudios serológicos (p. ej., en la sífilis).

Efectos sistémicos de la inflamación

Cualquier paciente que haya experimentado un catarro intenso o una infección respiratoria habrá percibido las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Los cambios sistémicos asociados a la inflamación aguda se llaman en conjunto *respuesta de fase aguda* o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estos cambios son reacciones frente a citocinas cuya producción se estimula por productos bacterianos, como LPS y otros estímulos inflamatorios. La respuesta de fase aguda incluye varios cambios clínicos y patológicos:

- **Fiebre**, caracterizada por elevación de la temperatura corporal en 1-4 °C y que es una de las manifestaciones más llamativas de la respuesta de fase aguda, sobre todo en la inflamación asociada a las infecciones. La fiebre se produce en respuesta a unas sustancias llamadas *pirógenos*, que actúan estimulando la síntesis de prostaglandinas en las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Algunos productos bacterianos, como los LPS (llamados *pirógenos exógenos*), estimulan la liberación de citocinas por los leucocitos, como IL-1 y TNF (llamados *pirógenos endógenos*), que aumentan las enzimas (ciclooxigenasas) que convierten el AA en prostaglandinas.⁸⁴ En el hipotálamo, las prostaglandinas, sobre todo PGE₂, estimulan la producción de neurotransmisores, como la adenosina monofosfato cíclica, que permite reajustar el punto de ajuste de la temperatura a un nivel más alto. Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Se ha demostrado que un aumento de la temperatura corporal ayuda a los anfibios a defenderse de las infecciones microbianas, y se asume que la fiebre actúa igual en los mamíferos, aunque se desconoce el mecanismo. Una hipótesis es que la fiebre puede inducir a las proteínas del choque térmico, que inducen las respuestas linfocitarias frente a los antígenos microbianos.
- **Las proteínas de fase aguda** son proteínas plasmáticas, sobre todo sintetizadas en el hígado, cuya concentración plasmática puede aumentar varios cientos de veces como parte de la respuesta frente a estímulos inflamatorios.⁸⁵ Tres de las mejores conocidas de estas proteínas son la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica (SAA). La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos se regula al alza por las citocinas, especialmente por IL-6 (para la PCR y el fibrinógeno) e IL-1 y TNF (para SAA). Muchas proteínas de fase aguda, como PCR y SAA, se ligan a las paredes de las células microbianas y actúan como opsoninas que fijan el complemento. También se ligan a la cromatina, de forma que pueden contribuir a la eliminación de los núcleos de las células necróticas. Durante la respuesta de fase aguda, la proteína SAA sustituye a la apolipoproteína A, un componente de las partículas de lipoproteínas de alta densidad. Esto puede alterar la orientación de las lipoproteínas de alta densidad que pasan de los hepatocitos a los macrófagos, que pueden usar

estas moléculas como fuente de lípidos para la producción de energía. El fibrinógeno se liga a los eritrocitos y hace que formen pilas que se sedimentan con mayor rapidez por cada unidad de densidad que los eritrocitos aislados. Esta es la base de la determinación de la *velocidad de sedimentación globular*, una prueba sencilla para medir la respuesta inflamatoria sistémica causada por cualquier estímulo. Las proteínas de fase aguda realizan efectos beneficiosos durante la inflamación aguda, pero, como se comenta en el capítulo 6, una producción prolongada de estas proteínas (sobre todo de SAA) en los cuadros de inflamación crónica produce una *amiloidosis secundaria*. El aumento de las concentraciones séricas de PCR se ha propuesto como un marcador de aumento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes con enfermedad coronaria.⁸⁶ Se plantea que la inflamación de las placas de aterosclerosis de las arterias coronarias puede predisponer a la trombosis y el posterior infarto, o que la PCR se produce durante la inflamación. Otro péptido cuya producción aumenta durante las respuestas de fase aguda es el péptido regulador del hierro *hepcidina*.⁸⁷ Una elevación crónica de las concentraciones plasmáticas de hepcidina reduce la disponibilidad del hierro y justifica la *anemia* asociada a la inflamación crónica (v. capítulo 14).

- La *leucocitosis* es una característica frecuente en las reacciones inflamatorias, sobre todo las inducidas por infecciones bacterianas. El recuento de leucocitos suele llegar a los 15.000-20.000 células/ μ L, aunque en ocasiones puede llegar a concentraciones extraordinariamente elevadas de 40.000-100.000 células/ μ L. Estos incrementos extremos se llaman *reacciones leucemoides*, porque se parecen a los recuentos de leucocitos existentes en las leucemias y se deben distinguir de estas. La leucocitosis se produce inicialmente por una *liberación acelerada* de células de la reserva posmitótica de la médula ósea (causada por citocinas, como TNF e IL-1), y por eso se asocia a un incremento del número de neutrófilos más inmaduros en la sangre (*desviación a la izquierda*). La infección prolongada induce también la proliferación de precursores medulares, por aumento de la producción de factores estimuladores de las colonias. Por tanto, la producción medular de leucocitos aumenta para compensar la pérdida de estas células en la reacción inflamatoria. (V. también comentario sobre la leucocitosis en el capítulo 13.) La mayor parte de las infecciones bacterianas aumentan el recuento de neutrófilos en sangre en la llamada *neutrofilia*. Las infecciones víricas, como mononucleosis infecciosa, sarampión y parotiditis, provocan un aumento del número absoluto de linfocitos (*linfocitosis*). En el asma bronquial, la alergia y las infestaciones parasitarias, se produce un incremento del número absoluto de eosinófilos, que se llama *eosinofilia*. Algunas infecciones (fiebre tifoidea y algunas infecciones víricas, por rickettsias y determinados protozoos) se asocian a una reducción del recuento de leucocitos circulantes (*leucopenia*). La leucopenia se produce también en infecciones que resultan abrumadoras para pacientes debilitados por un cáncer diseminado, una tuberculosis galopante o un alcoholismo importante.
- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda incluyen aumento del pulso y la presión arterial; reducción de la sudoración, principalmente por la reorientación del flujo de sangre desde los lechos vasculares cutáneos a los lechos profundos para reducir la pérdida de calor a través de la piel; rigidez; escalofríos (búsqueda de calor), anorexia, somnolencia y malestar, posiblemente por las acciones de las citocinas sobre las células encefálicas.

- En las infecciones bacterianas graves (*sepsis*), las grandes cantidades de gérmenes y LPS en la sangre estimulan la producción de enormes cantidades de algunas citocinas, sobre todo TNF e IL-1.^{88,89} En consecuencia, las concentraciones circulantes de estas citocinas aumentan y la naturaleza de la respuesta del anfitrión cambia. Las concentraciones elevadas de citocinas provocan diversas manifestaciones clínicas, como una coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiovascular y alteraciones metabólicas, que se describen como *shock séptico*; este tema se comenta en detalle en el capítulo 4.

Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva

Tras describir el proceso de la inflamación y su evolución, resulta útil resumir las consecuencias clínicas y patológicas de una inflamación defectuosa o excesiva.

- La *inflamación defectuosa* condiciona típicamente un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, porque la respuesta inflamatoria es un elemento central de los mecanismos de defensa precoces que los inmunólogos llaman *inmunidad innata* (v. capítulo 6). También se asocia a un retraso en la cicatrización de las heridas, porque la inflamación resulta fundamental para eliminar los tejidos dañados y los restos celulares, y aporta el estímulo necesario para activar el proceso de reparación.
- La *inflamación excesiva* es la base de muchos tipos de enfermedades humanas. Las alergias, en las que los individuos activan respuestas inmunitarias no reguladas frente a antígenos ambientales frecuentes, y las enfermedades autoinmunitarias, en las que se desarrollan respuestas inmunitarias frente a autoantígenos, que en condiciones normales se deberían tolerar, son procesos en los que la causa fundamental del daño tisular es la inflamación (v. capítulo 6). Además, como se comentó al principio, estudios recientes están indicando un importante papel de la inflamación en múltiples enfermedades humanas que no son trastornos primarios del sistema inmunitario. Entre ellas destacan la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica, y algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. La inflamación prolongada y la fibrosis que induce son responsables de gran parte de la patología de muchas enfermedades infecciosas, metabólicas y de otro tipo. Las enfermedades concretas se comentan en los correspondientes capítulos de esta obra.

Ahora que hemos completado el comentario sobre los acontecimientos moleculares y celulares que se producen en la inflamación aguda y crónica, en el capítulo 3 se abordarán los intentos del organismo de curar las lesiones, en el proceso de *reparación*. La reparación comienza casi en el mismo momento que la reacción inflamatoria y en ella participan diversos procesos, como la proliferación celular, la angiogenia y la síntesis y depósito de colágeno. En este capítulo se han mencionado muchos aspectos de la reparación, pero se trata de un proceso tan complejo e importante que se merece un capítulo propio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weissman G (ed): Inflammation: Historical Perspectives. New York, Raven Press, 1992.
2. Hunter J: A Treatise of the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds. London, J. Nicoli, 1794.
3. Heifets L: Centennial of Metchnikoff's discovery. J Reticuloendothel Soc 31:381, 1982.

4. Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 3:99, 2008.
5. Hellwig-Burgel T, et al: Review: hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions. *J Interferon Cytokine Res* 25:297, 2005.
6. Lampugnani MG, Dejana E: Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Curr Opin Cell Biol* 9:674, 1997.
7. Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 86:279, 2006.
8. Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343, 2000.
9. Valbuena G, Walker DH: Endothelium as a target of infections. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:151, 2006.
10. Dvorak AM, Feng D: The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. *J Histochem Cytochem* 49:419, 2001.
11. Oliver G, Alitalo K: The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21:457, 2005.
12. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:464, 2007.
13. Muller WA: Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 82:521, 2002.
14. Luster AD, et al: Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 6:1182, 2005.
15. McEver RP: Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol* 14:581, 2002.
16. Sperandio M: Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. *FEBS J* 273:4377, 2006.
17. Hehlhans T, Pfeffer K: The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115:1, 2005.
18. Dinarello CA: Interleukin-1 β . *Crit Care Med* 33:S460, 2005.
19. Johnston B, Butcher EC: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration. *Semin Immunol* 14:83, 2002.
20. Sallusto F, Mackay CR: Chemoattractants and their receptors in homeostasis and inflammation. *Curr Opin Immunol* 16:724, 2004.
21. Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110:673, 2002.
22. Cook-Mills JM, Deem TL: Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol* 77:487, 2005.
23. Petri B, Bixel MG: Molecular events during leukocyte diapedesis. *FEBS J* 273:4399, 2006.
24. Muller WA: Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 24:327, 2003.
25. Weber C, et al: The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol* 7:467, 2007.
26. Bunting M, et al: Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 9:30, 2002.
27. Van Haastert PJ, Devreotes PN: Chemotaxis: signalling the way forward. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:626, 2004.
28. Akira S, et al: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783, 2006.
29. Meylan E, et al: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 442:39, 2006.
30. Underhill DM, Ozinsky A: Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 20:825, 2002.
31. Segal AW: How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 23:197, 2005.
32. Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2:820, 2004.
33. Babior BM: NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 16:42, 2004.
34. Nathan C, Shiloh MU: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:8841, 2000.
35. Belaouaj A: Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: lessons from targeted mutagenesis. *Microbes Infect* 4:1259, 2002.
36. Selsted ME, Ouellette AJ: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 6:551, 2005.
37. Zanetti M: Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 75:39, 2004.
38. Gordon S, Taylor PR: Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 5:953, 2005.
39. Jaeschke H, Smith CW: Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 61:647, 1997.
40. Faurschou M, Borregaard N: Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 5:1317, 2003.
41. Ward DM, et al: Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2:469, 2002.
42. Heyworth PG, et al: Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 15:578, 2003.
43. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 420:846, 2002.
44. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6:1191, 2005.
45. Serhan CN, Chang N, van Dyke TE: Resolving inflammation: dual antiinflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 8:349, 2008.
46. Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature* 420:853, 2002.
47. Repka-Ramirez MS, Baraniuk JN: Histamine in health and disease. *Clin Allergy Immunol* 17:1, 2002.
48. Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294:1871, 2001.
49. Miller SB: Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 36:37, 2006.
50. Khanapure SP, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007.
51. Murakami M, Kudo I: Cellular arachidonate-releasing functions of various phospholipase A2s. *Adv Exp Med Biol* 525:87, 2003.
52. Flower RJ: The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2:179, 2003.
53. Krotz F, et al: Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res* 42:312, 2005.
54. Stafforini DM, et al: Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 40:643, 2003.
55. Salvemini D, et al: Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. *Biochem Soc Trans* 34:965, 2006.
56. Laroux FS, et al: Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 173:113, 2001.
57. Cirino G, et al: Nitric oxide and inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets* 5:115, 2006.
58. Mantovani A, et al: Endothelial activation by cytokines. *Ann NY Acad Sci* 832:93, 1997.
59. Madge LA, Pober JS: TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 70:317, 2001.
60. Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586, 2005.
61. Ting JP, et al: CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.
62. Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 14:10, 2007.
63. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006.
64. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12:121, 2000.
65. Rot A, von Andrian UH: Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 22:891, 2004.
66. Conti P, et al: Modulation of autoimmunity by the latest interleukins (with special emphasis on IL-32). *Autoimmun Rev* 6:131, 2007.
67. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:619, 2006.
68. Kolls JK, Linden A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21:467, 2004.
69. O'Connor TM, et al: The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 201:167, 2004.
70. Richardson JD, Vasko MR: Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 302:839, 2002.
71. Walport MJ: Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344:1058, 2001.
72. Walport MJ: Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344:1140, 2001.
73. Barrington R, et al: The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 180:5, 2001.
74. Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 131:417, 2005.
75. Coughlin SR, Camerer E: Participation in inflammation. *J Clin Invest* 111:25, 2003.
76. Esmon CT: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 (Suppl 1):49, 2006.
77. Joseph K, Kaplan AP: Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 86:159, 2005.
78. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428, 2008.

79. Lawrence T, Gilroy DW: Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol* 88:85, 2007.
80. Majno G: Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 153:1035, 1998.
81. Imhof BA, Aurrand-Lions M: Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol* 4:432, 2004.
82. Drayton DL, et al: Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol* 7:344, 2006.
83. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24:147, 2006.
84. Dinarello CA: Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 179 (Suppl 2):S294, 1999.
85. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448, 1999.
86. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007.
87. Ganz T: Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 18:394, 2007.
88. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003.
89. Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of Gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathology Mech Dis* 1:467, 2006.